

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

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 toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	ii
ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง (Hyperuricemia and hypertension, coronary artery disease and cerebrovascular disease)	35
การใช้ยาต้านมาลาเรียในการรักษาโรคข้อและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Antimalarial Drug in Connective Tissue Disease)	46
Effectiveness of Quantiferon assay for Latent Tuberculosis Infection in Rheumatic disease	58

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้มีบทความที่น่าสนใจ ได้แก่ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง โดยนายแพทย์สิทธิ หงษ์ทรงเกียรติ การใช้ยาต้านมาลาเรียในการรักษาโรคข้อและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยนายแพทย์ภาสกร แสงสว่างโชติ และ Effectiveness of Quantiferon assay for Latent Tuberculosis Infection in Rheumatic disease โดยแพทย์หญิงโชติมา ศรีศิริวงศ์

สำหรับวารสารฉบับถัดไป ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง
โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง
(Hyperuricemia and hypertension,
coronary artery disease and cerebrovascular disease)

สิทธิ์ หงษ์ทรงเกียรติ *
วารวิทย์ เล่าห์เรณู **
นันทนา กสิदानนท์ ***
ศุภราภรณ์ วังแก้ว ****

บทนำ (Introduction)

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ในด้านชีวเคมี (Biochemistry) หมายถึง ภาวะที่ระดับความเข้มข้นของกรดยูริกมากเกินกว่าความสามารถที่จะละลายต่อในซีรัมได้ ซึ่งที่อุณหภูมิร่างกาย 37 องศาเซลเซียส และสารละลายโซเดียมเท่ากับ 140 mEq/L จะมีค่าเท่ากับ 7.0 มก./ดล. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ในด้านระบาดวิทยา (Epidemiology) หมายถึง ระดับที่เกินค่าจำกัดบนของค่าเฉลี่ยปกติ ซึ่งคิดจากค่าเฉลี่ย +2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ในกลุ่มประชากรที่มีอายุและเพศเดียวกันซึ่งจะเท่ากับ 7.0 มก./ดล. ในเพศชาย และ 6.0 มก./ดล. ในเพศหญิง เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดข้ออักเสบจากผลึกเกลือยูเรตจะเพิ่มขึ้นเมื่อระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7.0 มก./ดล. โดยทั่วไปจึงใช้ระดับที่สูงกว่า 7.0 มก./ดล. เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยว่ามีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง⁽¹⁾ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาหลายประการ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันได้แก่ ข้ออักเสบเก๊าท์ ปุ่มโทฟัสซึ่งสะสมตามเนื้อเยื่อต่างๆ ทั่วร่างกาย นิ้วโนไตและการทำงานของไตเสื่อมลง

โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง เป็นภาวะที่กำลังเป็นที่สนใจว่าอาจเป็นภาวะแทรกซ้อนของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษามากมายที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคเหล่านี้ แต่เนื่องจากความสัมพันธ์เหล่านี้ ยังคงมีความเห็นที่ขัดแย้งกันอยู่ บทความชิ้นนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อรวบรวมการศึกษาต่างๆ ที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง รวมถึงประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

* พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** พ.บ. ศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

*** พ.บ. อาจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง (Hyperuricemia and hypertension)

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นภาวะที่พบร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงได้บ่อย โดยพบได้ร้อยละ 25 ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษา ร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาขับปัสสาวะ และมากกว่าร้อยละ 75 ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง (malignant hypertension)⁽²⁾

ได้มีผู้สังเกตถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเก๊าท์และโรคความดันโลหิตสูงมานานแล้ว โดยในปี ค.ศ.1897 Davis⁽³⁾ ได้กล่าวไว้ว่าโรคความดันโลหิตสูงในโรคเก๊าท์มีสาเหตุส่วนหนึ่งจากกรดยูริกหรือสารซึ่งเป็นพิษอื่นๆ ในเลือดที่ทำให้หลอดเลือดแดงเล็กของไต (renal arterioles) มีความดันสูงขึ้น หลังจากนั้นมีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาชนิดติดตามไปข้างหน้าที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง

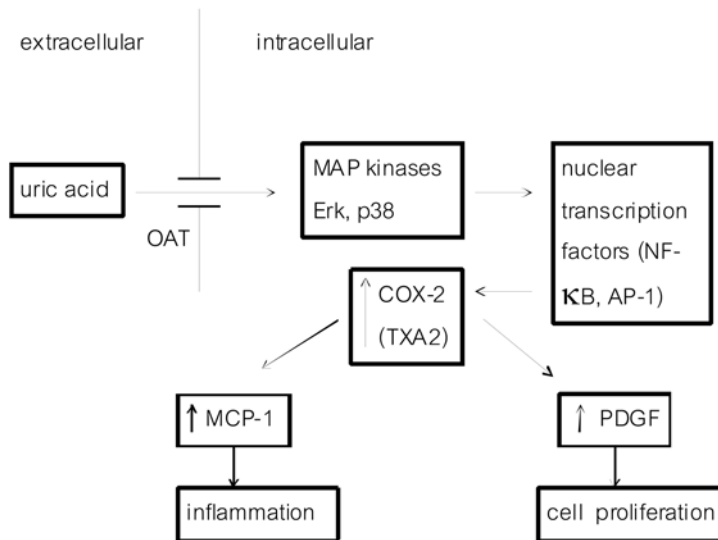
ผู้ทำการศึกษา และปี ค.ศ. ที่ทำการศึกษา	จำนวน ประชากร ที่ศึกษา	ผลของยูริกต่อโรคความดันโลหิตสูง (effect of uric on hypertension)	95% CI
Selby และคณะ ⁽⁴⁾ , 1990	2,062 คน	2.1 เท่า เมื่อติดตามไป 6 ปี	1.20 - 3.98
Hunt และคณะ ⁽⁵⁾ , 1991	1,482 คน	1.44 เท่า เมื่อติดตามไป 7 ปี	1.03 - 2.01
Jossa และคณะ ⁽⁶⁾ , 1994	619 คน (เพศชาย)	1.23 เท่า จากระดับกรดยูริกที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 1.0 มก./ดล. เมื่อติดตามไป 12 ปี	1.07 - 1.39
Dyer และคณะ ⁽⁷⁾ , 1999	5,115 คน (เพศชาย)	1.21 เท่า เมื่อติดตามไป 10 ปี	1.03 - 1.41
Yuki และคณะ ⁽⁸⁾ , 2001	6,356 คน (เพศชาย)	2 เท่า เมื่อติดตามไป 10 ปี	1.56 - 2.60
Imazu และคณะ ⁽⁹⁾ , 2001	159 คน	2.03 เท่า เมื่อติดตามไป 15 ปี	1.02 - 3.90
Masuo และคณะ ⁽¹⁰⁾ , 2003	433 คน (เพศชาย)	R=0.26 เมื่อติดตามไป 5 ปี	-
Nakanishi และคณะ ⁽¹¹⁾ , 2004	4,489 คน	1.46 เท่า ในเพศชายที่มีระดับกรดยูริกในเลือด มากกว่าหรือเท่ากับ 7.0 มก./ดล. 1.94 เท่า ในหญิงที่มีระดับกรดยูริกในเลือด มากกว่าหรือเท่ากับ 6.0 มก./ดล. เมื่อติดตามไป 13 ปี	1.09 - 2.03 1.05 - 3.57
Sundstrom และคณะ ⁽¹²⁾ , 2005	3,329 คน	1.17 เท่า เมื่อติดตามไป 4 ปี	1.02 - 1.33
Perlstein และคณะ ⁽¹³⁾ , 2006	2,062 คน (เพศชาย)	125 เท่า เมื่อติดตามไป 21 ปี (ระดับกรดยูริกในเลือดที่มากกว่า 6.5 มก./ดล.)	1.08 - 1.34
Allen และคณะ ⁽¹⁴⁾ , 2006	9,104 คน	1.1 เท่า เมื่อติดตามไป 9 ปี	1.02 - 1.14
Shankar และคณะ ⁽¹⁵⁾ , 2006	2,520 คน	1.65 เท่า เมื่อติดตามไป 10 ปี	1.41 - 1.93
Forman และคณะ ⁽¹⁶⁾ , 2007	750 คน (เพศชาย)	1.02 เท่า เมื่อติดตามไป 8 ปี	0.92 - 1.13
Krishnan และคณะ ⁽¹⁷⁾ , 2007	3,073 คน	1.1 เท่า เมื่อติดตามไป 6 ปี	1.02 - 1.19

เนื่องจากการศึกษาในผู้ใหญ่มักจะแปลผลยากจากการที่มีโรคร่วมและยาหลายชนิด ในปี ค.ศ.2003 Feig และคณะ⁽¹⁸⁾ จึงได้ทำการศึกษาในเด็กอายุ 6 - 18 ปี ที่มาตรวจด้วยโรคความดันโลหิตสูง พบว่าภาวะกรดยูริกในเลือดที่สูงกว่า 5.5 มก./ดล. มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคความดันโลหิตสูงชนิดปฐมภูมิ (primary hypertension) มากกว่าโรคความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hypertension) หรือกลุ่มควบคุมตั้งแต่ระดับกรดยูริกมีความสัมพันธ์กับ systolic blood pressure โดยมีค่า $r=0.8053$ ($p=0.00002$) ระดับกรดยูริกมีความสัมพันธ์กับ diastolic blood pressure โดยมีค่า $r=0.6606$ ($p=0.0006$) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์แบบเส้นตรง (linear) ระหว่างระดับกรดยูริกกับระดับความดันโลหิต โดยระดับกรดยูริกที่เพิ่มขึ้น 1 มก./ดล. จะสัมพันธ์กับระดับ systolic blood pressure ที่เพิ่มขึ้น 10 มม.ปรอท ส่วนในโรคความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ ระดับกรดยูริกมีความสัมพันธ์กับ systolic blood pressure โดยมีค่า $r=0.4357$ ($p=0.002$) ระดับกรดยูริกมีความสัมพันธ์กับ diastolic blood pressure โดยมีค่า $r=0.3076$ ($p=0.005$) ซึ่งคณะผู้ศึกษาได้ตั้งสมมติฐานว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอาจจะเป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูง

ปัจจัยรบกวนที่สำคัญในการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูงได้แก่ เบาหวาน glucose intolerance และกลุ่มอาการเมตาบอลิก (metabolic syndrome) ซึ่งมักพบร่วมกับภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ทำให้หลายการศึกษาที่ผ่านมา ไม่สามารถสรุปถึงความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูงได้ ในปี ค.ศ. 2007 Krishnan และคณะ⁽¹⁷⁾ จึงได้ศึกษาความเสี่ยงในการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในผู้ชายวัยกลางคนที่มีความดันโลหิตสูงซึ่งไม่มีเบาหวาน glucose intolerance และกลุ่มอาการเมตาบอลิก โดยติดตามเป็นเวลา 6 ปี ผลปรากฏว่ากลุ่มที่มีความดันโลหิตสูงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคความดันโลหิตสูงเป็น 1.81 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งจากการศึกษาชิ้นนี้แสดงให้เห็นว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงน่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (Independent risk factor) ของการเกิดโรคความดันโลหิตสูง โดยมีได้ขึ้นอยู่ร่วมกับเบาหวาน ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง glucose intolerance และกลุ่มอาการเมตาบอลิก อย่างไรก็ตาม กลุ่มผู้เชี่ยวชาญด้านโรคความดันโลหิตสูงในประเทศสหรัฐอเมริกาก็ยังไม่ได้จัดให้ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคความดันโลหิตสูง⁽¹⁹⁾

กลไกการเกิดโรคความดันโลหิตสูงจากกรดยูริก

ได้มีผู้ตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกที่ภาวะกรดยูริกสูงก่อให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงไว้หลายประการ อาทิเช่น ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอาจมีผลที่ไต โดยทำให้เกิดการกระตุ้นระบบ rennin-angiotensin การยับยั้งการหลั่ง nitric oxide การอักเสบภายในเนื้อไต (interstitial inflammation) ภาวะหลอดเลือดที่ไตผิดปกติ (afferent arteriopathy) การเกิดพังผืดภายในเนื้อไต (interstitial fibrosis)⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงยังมีผลต่อหลอดเลือด โดยกรดยูริกจะเข้าสู่ภายในเซลล์หลอดเลือดผ่านทาง anion exchanger/transporter (OAT) จากนั้นกรดยูริกจะกระตุ้น mitogen activated protein kinases (Erk 1/2 และ p38), COX-2, nuclear transcription factor (NF KB และ AP-1) ทำให้เกิดการสร้าง thromboxane (TXA2), PDGF, PDGF receptors และ MCP-1 ทำให้เกิดการหดตัวของผนังหลอดเลือดและทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงตามมา^(2, 20) ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกลไกการนำตัวของผนังหลอดเลือดโดยผ่านทางกรดยูริก OAT; anion exchange/ transporter, MAP kinases; mitogen activated protein kinases, NF-KB; nuclear factor KB, AP-1; activator protein 1, COX-2; cyclooxygenase-2, TXA2; thromboxane A2, MCP-1; monocyte chemoattractant protein-1, PDGF; platelet derived growth factor (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

ขณะเดียวกัน โรคความดันโลหิตสูงก็อาจจะเป็นต้นเหตุของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงได้ โดยอาจเกิดจากภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ความดันโลหิตสูงอาจจะทำให้มีโรคของหลอดเลือดขนาดเล็ก มีผลให้เนื้อเยื่อขาดเลือด ซึ่งสามารถกระตุ้นการสร้างกรดยูริก ร่วมกับกรดแลคติก (lactic acid) ที่มากขึ้นจะยับยั้งการขับสารละลายยูเรตทางหลอดเลือด ในภาวะที่มีการขาดเลือด สาร ATP จะถูกสลายไปเป็น adenine และ xanthine ร่วมกับการสร้างเอนไซม์ xanthine oxidase เพิ่มขึ้น มีผลให้มีการสร้างกรดยูริกและสารอนุมูลอิสระของออกซิเจนเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นกลไกที่อธิบายการเกิดภาวะกรดยูริกสูงในผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)⁽²⁾

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคหลอดเลือดหัวใจ

(Hyperuricemia and coronary artery disease)

มีการรายงานเมื่อปี ค.ศ.1999 จาก Framingham heart study โดย Culleton และคณะ⁽²¹⁾ ว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือด และหัวใจรวมทั้งอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น แต่กรดยูริกไม่ใช่สาเหตุโดยตรงของภาวะดังกล่าว โดยอธิบายจากปัจจัยอื่นๆ ที่พบร่วมกับภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โดยเมื่อได้ทำการวิเคราะห์โดยตัดปัจจัยรบกวนต่างๆ ออกแล้ว พบว่าระดับกรดยูริกที่สูงขึ้นทุกๆ 1 มก./ดล. ไม่ได้มีผลเพิ่มความเสียหายของโรคหลอดเลือดหัวใจ (HR 1.05, 95%CI 0.94 - 1.17) การเสียชีวิตจากโรคทางระบบหลอดเลือดและ

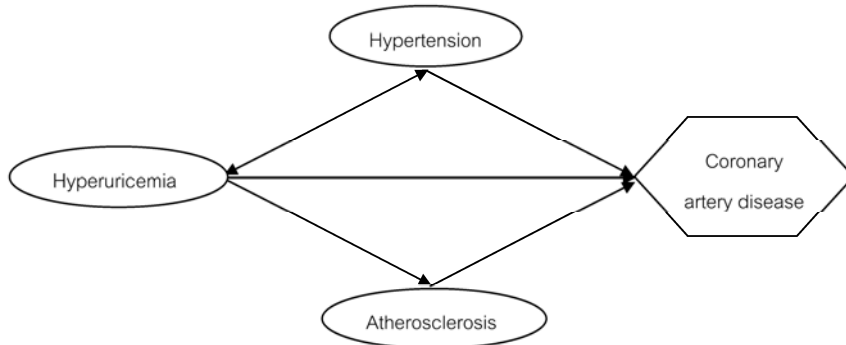
หัวใจ (HR 1.01, 95%CI 0.90-1.13) และการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมด (HR 1.03, 95%CI 0.97 - 1.09) ในปี ค.ศ.2000 Progetto Iperensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA) study⁽²²⁾ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดเป็นตัวทำนายที่สำคัญในการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจรวมทั้งอัตราการเสียชีวิต

มีการศึกษาวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (subanalysis) จาก Japanese coronary artery disease (JCAD) study ในปี ค.ศ.2009 โดย Okura และคณะ⁽²³⁾ ในประเทศญี่ปุ่น พบว่าในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงคาโรติดตีบขั้นรุนแรง (severe carotid stenosis) ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะเป็นตัวทำนายอิสระในการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคหลอดเลือดหัวใจนั้น มีการรายงานจากประเทศไต้หวัน ในปี ค.ศ.2009 โดย Chen และคณะ⁽²⁴⁾ ในระหว่างปี ค.ศ.1994 ถึง 1996 ในอาสาสมัครที่มีอายุมากกว่า 35 ปี เป็นเพศชาย จำนวน 41,879 คน และเพศหญิงจำนวน 48,514 คน โดยติดตามไปข้างหน้าเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 8.2 ปี พบว่าหลังจากที่ได้ทำการวิเคราะห์โดยตัดปัจจัยรบกวนอันได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรต์ในเลือด เบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา พบว่ากลุ่มที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7.0 มก./ดล. มีโอกาสเกิดโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจมากเป็น 1.39 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.0 มก./ดล. ($p < 0.001$) และเมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย พบว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงยังเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ ในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (HR 1.44, $p < 0.001$) และผู้ป่วยเบาหวาน (HR 1.64, $p < 0.001$)

ในปี ค.ศ.2004 Niskanen และคณะ⁽²⁵⁾ ได้ติดตามอาสาสมัครเพศชายชาวฟินแลนด์วัยกลางคนที่มีสุขภาพแข็งแรงดีจำนวน 1,423 คน ไปเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 11.9 ปี พบว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นตัวทำนาย (predictor) การเสียชีวิตจากโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ แต่ยังไม่สามารถสรุปว่ากรดยูริกเป็นสาเหตุโดยตรงของการเสียชีวิตจากโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ ในปี ค.ศ.2008 Strasak และคณะ⁽²⁶⁾ ได้รายงานผลการศึกษาในอาสาสมัครเพศชายชาวออสเตรียจำนวน 83,683 คน โดยติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 13.6 ปี พบว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) และโรคหลอดเลือดสมอง ความตระหนักในบทบาทของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงต่อโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจได้มีมากขึ้นเรื่อยๆ และมีการศึกษา Preventive Cardiology Information System (PreCIS) Database Cohort Study⁽²⁷⁾ ในปี ค.ศ.2008 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดเป็นตัวทำนายอิสระ (independent predictor) ของอัตราการเสียชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ

ในปี ค.ศ.2009 Gaffo และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ทำการทบทวนวารสารที่เกี่ยวข้อง และได้สรุปว่าหลักฐานต่างๆ มีแนวโน้มที่จะบ่งชี้ว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นต้นเหตุของโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่หลักฐานดังกล่าวยังไม่มากพอที่จะนำมาเป็นข้อสรุปที่ชัดเจน และยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมก่อนจะนำข้อมูลนี้ไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ สำหรับกลไกที่ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอาจเป็นต้นเหตุของโรคหลอดเลือดหัวใจนั้น คณะผู้ศึกษาได้ตั้งสมมติฐานว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอาจก่อให้เกิด

โรคหลอดเลือดหัวใจผ่านทางโรคความดันโลหิตสูงและภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) หรืออาจก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเองโดยตรงได้เช่นกัน ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกที่ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอาจก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง⁽²⁸⁾ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 28)

นอกจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากขึ้นแล้ว ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงยังสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอีกด้วย ในปี ค.ศ.2002 Bickel และคณะ⁽²⁹⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการวินิจฉัย โดยการสวนหลอดเลือดหัวใจ (angiography) จำนวน 1,017 คน เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 2.2 ปี พบว่าผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7.1 มก./ดล. มีอัตราการตายสูงเป็น 1.23 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดต่ำกว่า 5.1 มก./ดล. หลังจากได้ทำการวิเคราะห์โดยตัดปัจจัยรบกวนต่างๆ ออกแล้ว (HR 1.23, 95% CI 1.11 - 1.36, $p < 0.001$) ในปี ค.ศ. 2010 Kim และคณะ⁽³⁰⁾ ได้ตีพิมพ์การศึกษานิต Systematic review และ Meta-analysis ซึ่งทบทวนวารสารที่เกี่ยวข้องจนถึงเดือนกุมภาพันธ์ ปี ค.ศ.2009 มีการศึกษาทั้งสิ้น 26 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 402,997 คน พบว่าหลังจากได้ทำการวิเคราะห์โดยตัดปัจจัยรบกวนแล้ว ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจที่มากขึ้น (RR 1.09, 95% CI 1.03 - 1.16) รวมทั้งอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจที่มากขึ้นด้วย (RR 1.16, 95% CI 1.01-1.30) โดยทุกๆ 1 มก./ดล.ของระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้น จะสัมพันธ์กับอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจที่มากขึ้นเป็น 1.12 เท่า (95%CI 1.05 - 1.19) และเมื่อได้ทำการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (subgroup analyses) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคหลอดเลือดหัวใจและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในเพศชาย แต่ในเพศหญิงกลับพบว่า ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ (RR 1.67, 95% CI 1.30 - 2.04) คณะผู้ศึกษาได้สรุปว่า ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่มีอิทธิพลไม่มากนัก สิ่งที่น่าสนใจจากการศึกษานี้คือ ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในเพศหญิงมีมากกว่าเพศชายอย่างชัดเจน ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคหลอดเลือดสมอง (Hyperuricemia and cerebrovascular disease)

เนื่องจากก่อนหน้านี้ มีทั้งการศึกษาที่สนับสนุนและคัดค้านความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคหลอดเลือดสมอง จึงเป็นที่มาของ ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study⁽³¹⁾ ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในช่วงปี ค.ศ.1987 ถึง 1989 โดย Hozawa และคณะได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 15,792 คน ซึ่งมีอายุระหว่าง 45 ถึง 64 ปี โดยในจำนวนอาสาสมัครทั้งหมดนี้มี 13,413 คนซึ่งไม่เคยทราบว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน พบว่าเมื่อติดตามไปนาน 12.6 ปี เมื่อได้ทำการวิเคราะห์โดยตัดปัจจัยรบกวนอื่นได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ ระดับการศึกษา systolic blood pressure เบาหวาน ยาลดความดันโลหิต การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา ระดับอัลบูมินในซีรัม ระดับ von Willebrand factor ดัชนีมวลกาย สัดส่วนระหว่างเส้นรอบเอวกับสะโพก (waist hip ratio) ระดับไขมันโคเลสเตอรอลชนิด HDL พบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาขับปัสสาวะ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองที่มากขึ้น 1.49 เท่า (95%CI 1.00-2.23, p=0.02) แต่ไม่พบความสัมพันธ์เช่นนี้ในกลุ่มที่ได้รับยาขับปัสสาวะ (HR 0.73, 95%CI 0.40-1.34, p=0.62) ต่อมามีการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis โดย Kim และคณะ⁽³²⁾

ในปี ค.ศ.2009 ซึ่งได้รวบรวมการศึกษาทั้งสิ้น 16 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 238,449 คน พบว่าหลังจากที่ได้ทำการวิเคราะห์โดยตัดปัจจัยรบกวนอื่นได้แก่ อายุ โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน และภาวะไขมันในเลือดสูงออกไปแล้ว มี 4 การศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (RR 1.47, 95%CI 1.19 - 1.76) และมี 6 การศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับอัตราตายที่มากขึ้น (RR1.26, 95%CI 1.12 - 1.39) โดยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศชายและเพศหญิง คณะผู้วิจัยได้สรุปว่า ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและอัตราตายในระดับปานกลาง มีการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดย Chen และคณะ⁽²⁴⁾ ในระหว่างปี ค.ศ.1994 ถึง 1996 ในอาสาสมัครที่มีอายุมากกว่า 35 ปี เป็นเพศชายจำนวน 41,879 คน และเพศหญิงจำนวน 48,514 คน โดยติดตามไปข้างหน้าเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 8.2 ปี พบว่าหลังจากที่ได้ทำการวิเคราะห์โดยตัดปัจจัยรบกวนอื่นได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด เบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา พบว่ากลุ่มที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7.0 มก./ดล. มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ischemic stroke) เพิ่มขึ้นเป็น 1.35 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.0 มก./ดล. (p = 0.02)

สำหรับกลไกที่ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงทำให้มีโอกาเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้นนั้น มีผู้อธิบายไว้ว่าอาจเกิดจากการที่ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงก่อให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทราบกันดีของโรคหลอดเลือดสมอง มีการศึกษาที่แสดงว่าผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะมีพยากรณ์โรคหลอดเลือดสมองที่แย่กว่า ในปี ค.ศ.2003 มีการศึกษาโดย Weir และคณะ⁽³³⁾ ที่แสดงว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า กล่าวคือ ระดับกรดยูริกในเลือดที่สูงขึ้นทุกๆ 1.68 มก./ดล. จะลดโอกาสที่จะมีคุณภาพชีวิตที่ดี

(หมายถึงกลับบ้านได้และไม่พิการ) ณ เวลา 90 วันเหลือ 0.78 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (95%CI 0.67 - 0.91) ซึ่งมีคำอธิบายว่าเกิดจากคุณสมบัติ pro-oxidant ของกรดยูริกในบางสภาวะ โดยเฉพาะเมื่อระดับ ascorbate ในเลือดต่ำลง โดยพบว่าในสภาวะปกติ กรดยูริกในเลือดจะมีคุณสมบัติเป็น antioxidant แต่เมื่อระดับ ascorbate ในเลือดต่ำลง กรดยูริกจะมีคุณสมบัติเป็น pro-oxidant ซึ่งส่งผลเสียต่อโรคหลอดเลือดสมอง ทำให้เนื้อเยื่อสมองขาดเลือดมากขึ้น จึงมีการพยากรณ์โรคที่เลวลง การให้ยาลดกรดยูริกอาจให้ผลดีในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองดังจะได้อธิบายในหัวข้อการศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงต่อไป จึงเป็นที่น่าสนใจว่าการให้ยา allopurinol อาจให้ประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ ซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนแนวความคิดนี้ต่อไป

การศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

ในปี ค.ศ.1995 Sisto และคณะ⁽³⁴⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 81 คนเกี่ยวกับการให้ยา allopurinol ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนผ่าตัดเปลี่ยนเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery bypass grafting) พบว่าสามารถลดภาวะแทรกซ้อนทางด้านหัวใจหลังผ่าตัดอันได้แก่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและความจำเป็นในการใช้ยา dopamine ลงได้

ในปี ค.ศ.2001 Mazzali และคณะ⁽³⁵⁾ ได้ทำการศึกษาในหนูทดลอง โดยการให้ uricase inhibitor (oxonic acid) ในอาหารหนูเพื่อทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง พบว่าหนูกลุ่มนี้มีความดันโลหิตสูงกว่าหนูกลุ่มควบคุม โดยระดับกรดยูริกในเลือดที่สูงขึ้นทุกๆ 0.5 มก./ดล. จะทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น 10 มม.ปรอท และเมื่อทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงโดยการให้ยา allopurinol หรือหยุด oxonic acid ก็พบว่าทำให้ระดับความดันโลหิตลดลง

ในปี ค.ศ.2006 George และคณะ⁽³⁶⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) ที่มีอาการเหนื่อยเล็กน้อยถึงปานกลาง (New York Heart Association Class II-III) จำนวน 30 ราย อายุเฉลี่ย 69.7 ปี พบว่าการให้ยา allopurinol ส่งผลดีต่อหน้าที่ของหลอดเลือดด้วยโดยอาจจะมิได้ผ่านทางกลไกการลดระดับกรดยูริกในเลือดเท่านั้นแต่ผ่านทางกลไกการลด vascular oxidative stress ในขณะที่ยาขับกรดยูริก probenecid สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดลงมาได้ในระดับเดียวกับยา allopurinol แต่ไม่มีผลดีต่อหน้าที่ของหลอดเลือดดังเช่นในกรณีของยา allopurinol

ในปี ค.ศ.2007 โดย Kanbay และคณะ⁽³⁷⁾ ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7 มก./ดล. จำนวน 48 คน และอาสาสมัครที่มีระดับกรดยูริกในเลือดปกติจำนวน 21 คน โดยแต่ละกลุ่มมีอายุเฉลี่ย 66.4 ปี และ 65.4 ปีตามลำดับ พบว่าการให้ยา allopurinol ขนาด 300 มก./วัน ไปนาน 3 เดือน พบว่าสามารถลด systolic blood pressure ลงได้ 4 มม.ปรอท และลด diastolic blood pressure ลงได้ 2 มม.ปรอท โดยผลนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

ในปี ค.ศ.2008 Feig และคณะ⁽³⁸⁾ ได้ทำการศึกษาควบคุมแบบสุ่มเทียบกับยาหลอก (randomized, double blind, placebo-controlled trial) ในเด็กวัยรุ่นในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งมี

อายุระหว่าง 11 ถึง 17 ปี จำนวน 30 คน ซึ่งตรวจพบโรคความดันโลหิตสูงครั้งแรก และมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงตั้งแต่ 6.0 มก./ดล. ขึ้นไป พบว่าการให้ยา allopurinol 200 มก. 2 ครั้งต่อวันเมื่อเทียบกับยาหลอกสามารถทำให้ systolic blood pressure และ diastolic blood pressure ลดลงได้

ในปี ค.ศ.2008 Muir และคณะ⁽³⁹⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) จำนวน 50 คน อายุเฉลี่ย 70 ปี พบว่าการให้ยา allopurinol ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ สามารถลดระดับของตัวบ่งชี้การอักเสบ (inflammatory marker) อันได้แก่ intercellular adhesion molecule-1 ได้ โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีการเพิ่มขึ้นของ intercellular adhesion molecule-1 51.2 นก./มล. ในกลุ่มที่ได้รับ allopurinol 100 มก.ต่อวัน มีการเพิ่มขึ้นของ intercellular adhesion molecule-1 10.6 นก./มล. แต่ในกลุ่มที่ได้รับ allopurinol 300 มก.ต่อวัน มีการลดลงของ intercellular adhesion molecule-1 2.6 นก./มล. ($p=0.012$, Kruskal-Wallis test)

บทสรุป (Conclusion) และความคิดเห็นของผู้เขียน

การที่มนุษย์มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่าสิ่งมีชีวิตอื่นเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน urate oxidase (uricase) ตามกลไกทางวิวัฒนาการ โดยกรดยูริกอาจทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) และช่วยรักษาระดับความดันโลหิตภายใต้ภาวะที่ร่างกายได้รับเกลือโซเดียมน้อย⁽⁴⁰⁾ ดังนั้นกรดยูริกในเลือดจึงมีบทบาทสำคัญต่อการอยู่รอดของมนุษย์ แต่การพัฒนาทางอุตสาหกรรม (industrialization) ทำให้มนุษย์บริโภคอาหารที่มีโซเดียมมากขึ้นทำให้กรดยูริกกลับส่งผลเสียต่อร่างกายโดยเริ่มต้นจากหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตเสื่อมลง มีโรคความดันโลหิตสูงตามมาและเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองในที่สุด

บทความชนิดบททวนวารสารชิ้นนี้มีขึ้นเพื่อรวบรวมการศึกษาต่างๆ ที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง รวมถึงประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่ซึ่งไปในทางเดียวกันว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง และมีแนวโน้มอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) ที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่ง ทำให้แพทย์ต้องหันมาใส่ใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงว่ายาลดกรดยูริก allopurinol อาจได้ประโยชน์ในผู้ป่วยเหล่านี้ มีการศึกษาที่ให้ยา allopurinol ในเด็กวัยรุ่นที่มีโรคความดันโลหิตสูงพบว่าสามารถลดความดันโลหิตลงได้ เป็นที่น่าสนใจว่าในการศึกษาชิ้นนี้มิได้มีการให้ยาลดความดันโลหิตหรือยาอื่นใดร่วมด้วยเลย ข้อดีของการศึกษานี้คืออาสาสมัครเป็นเด็กวัยรุ่นซึ่งไม่มีโรคร่วมและยาประจำที่จะรบกวนการแปลผลของการศึกษา แต่การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอีกหลายประการ อาทิเช่น การศึกษานี้เป็นการศึกษาในเด็กวัยรุ่นซึ่งไม่มีโรคร่วมและวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงมาไม่นาน รวมทั้งจำนวนอาสาสมัครที่น้อย ทำให้เกิดความสงสัยขึ้นในการนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวนมากซึ่งส่วนใหญ่อายุมาก เป็นโรคความดันโลหิตสูงมานาน และมักมีโรคร่วมหลายอย่าง และถึงแม้ว่าจะมีบางการศึกษาที่ให้ผลว่ายา allopurinol สามารถลดระดับความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากในการศึกษาดังกล่าว systolic blood pressure ที่

ลดลงมาเพียง 4 มม.ปรอท และ diastolic blood pressure ที่ลดลงมาเพียง 2 มม.ปรอท อาจไม่มีความสำคัญทางคลินิก ในแง่ของภาวะกรดยูริกสูงกับโรคไตเรื้อรัง จากการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านม พบว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรัง และการให้ยาลดกรดยูริกมีแนวโน้มว่าสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่มากพอและติดตามเป็นระยะเวลานานพอที่จะบอกถึงความคุ้มค่าของการให้ยาลดกรดยูริกเพื่อจุดประสงค์ดังกล่าวในประชากรทั่วไป และผลข้างเคียงที่สำคัญของยา allopurinol ได้แก่การแพ้ยา และตับอักเสบรวมทั้งมีหลายคำถามที่ยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน เช่น ควรให้ยาลดกรดยูริกในประชากรกลุ่มใดบ้าง ยาลดกรดยูริกที่ใช้จำเป็นต้องเป็น allopurinol เท่านั้นหรือไม่ สามารถใช้ยาลดกรดยูริกชนิดอื่นได้หรือไม่ ควรให้ยาลดกรดยูริกในขนาดเท่าใด ระดับกรดยูริกในเลือดที่ต้องการเป็นเท่าใด ต้องให้ยาไปนานเท่าใด การให้ระดับกรดยูริกในเลือดเป็นตัวคัดกรอง (screening test) หาผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะมีความคุ้มค่าหรือไม่ ดังนั้นยังต้องรอคอยการศึกษาเพิ่มเติม ที่มีการติดตามผู้ป่วยจำนวนมากเป็นระยะเวลานาน ก่อนจะนำข้อสรุปนี้มาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. วรวิทย์ เล่าห์เรณู. โรคข้อจากผลึกเกลือ พ.ศ. 2548;พิมพ์ครั้งที่ 1:หน้า 109.
2. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
3. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA* 1897;29:261-2.
4. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131:1017-27.
5. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension* 1991;17:969-76.
6. Jossa F, Farinaro E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens* 1994;8:677-81.
7. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR, Jr., Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *J Hum Hypertens* 1999;13:13-21.
8. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001;19:1209-15.
9. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Sumii K, Okubo M, Egusa G, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001;24:531-6.
10. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogiwara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
11. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
12. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33.
13. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006;48:1031-6.
14. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2006;48:1037-42.
15. Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 2006;20:937-45.
16. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-92.
17. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.
18. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.

20. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
21. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
22. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000;36:1072-8.
23. Okura T, Higaki J, Kurata M, Irita J, Miyoshi K, Yamazaki T, et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J* 2009;73:885-91.
24. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;61:225-32.
25. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1546-51.
26. Strasak A, Ruttman E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* 2008;54:273-84.
27. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:623-30.
28. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther* 2009;11:240.
29. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Ripplin G, Hafner G, Daunhauer A, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89:12-7.
30. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:170-80.
31. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Javier Nieto F, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis* 2006;187:401-7.
32. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:885-92.
33. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003;34:1951-6.
34. Sisto T, Paajanen H, Metsa-Ketela T, Harmoinen A, Nordback I, Tarkka M. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1519-23.
35. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
36. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.
37. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1227-33.
38. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-32.
39. Muir SW, Harrow C, Dawson J, Lees KR, Weir CJ, Sattar N, et al. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2008;39:3303-7.
40. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.

การใช้ยาต้านมาลาเรียในการรักษาโรคข้อและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Antimalarial Drug in Connective Tissue Disease)

ภาสกร แสงสว่างโชติ*
อัจฉรา กุลวิสุทธิ์**

บทคัดย่อ

ยาต้านมาลาเรีย (antimalarial drug) ทั้งยาคลอโรควิน (chloroquine), ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และยาควินาครีน (quinacrine) ถูกคิดค้นขึ้นมาเพื่อรักษาการติดเชื้อมาลาเรีย แต่จากกลไกการออกฤทธิ์และคุณสมบัติของยาจึงได้นำมาใช้รักษา โรคข้อและกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มาแล้วกว่า 60 ปี โดยเฉพาะยาคลอโรควิน (chloroquine), ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ได้มีการนำมาใช้อย่างกว้างขวาง เนื่องจากการบริหารยาทำได้ง่ายและราคาขายค่อนข้างถูก ผลการรักษา ได้ประโยชน์ค่อนข้างมากโดยเฉพาะในโรคลูปัส (SLE) ส่วนผลข้างเคียงที่พบและมีปัญหามากที่สุดคือ เรื่องการเป็นพิษต่อตาของผู้ใช้ การศึกษาทบทวนวรรณกรรมนี้ จึงเรียบเรียงข้อมูลในเรื่อง การใช้ยาต้านมาลาเรียในโรคข้อและกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในแง่ของ คุณสมบัติของยา กลไกการออกฤทธิ์ การนำยาต้านมาลาเรียไปใช้ทางคลินิก และผลข้างเคียงของยา

บทนำ (introduction)

ยาต้านมาลาเรีย (antimalarial drug) ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคลูปัส (SLE) มาแล้วมากกว่า 50 ปี โดยถูกค้นพบครั้งแรกใน ค.ศ.1820 ซึ่งเป็นยาที่สกัดมาจากต้นชิงโคนา (Cinchona tree) ได้มีการนำยาต้านมาลาเรียมาใช้ในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันครั้งแรกในปี ค.ศ.1894 โดยใช้ ยาควินาครีน (quinacrine) ในรักษาผู้ป่วยลูปัสที่มีอาการทางผิวหนัง ในปี ค.ศ.1934 ได้มีการผลิตยา คลอโรควิน (chloroquine) ออกมาสู่ตลาด ในปี ค.ศ.1951 มีรายงานการใช้ยาต้านมาลาเรียในการรักษาโรคข้อและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันกว้างขวางขึ้น หลังจากนั้นในปี ค.ศ.1955 ได้มีการผลิตยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ออกมา ซึ่งให้ผลในการรักษาโรคลูปัสและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้ใกล้เคียงกับยาคลอโรควินแต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า หลังจากนั้นในปี ค.ศ.1959 ได้พบผลข้างเคียงทางตาที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านมาลาเรีย จึงเป็นผลให้มีการใช้ยาต้านมาลาเรียลดลง

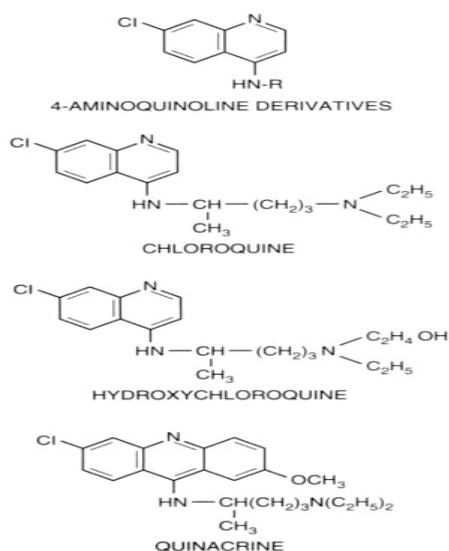
* พ.บ. เฟลโลว์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ยาด้านมาลาเรีย (antimalarial drug) ที่ใช้ในโรคข้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในปัจจุบันมี 3 ชนิด คือ คลอโรควิน (chloroquine), ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และยาควินาคริน (quinacrine) โดยยาที่ใช้รักษาโรคข้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันส่วนใหญ่เป็นยาคลอโรควิน (chloroquine) และ ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ในส่วนของยาควินาคริน (quinacrine) ถูกนำมาใช้น้อยกว่ายา 2 ชนิดแรกเนื่องจากยามีผลข้างเคียงทำให้เกิดสีผิวที่เหลืองขึ้นผิดปกติ โดยมีที่ ใช้ในผู้ป่วยผื่นดิสคอยด์ลูปัส (discoid Lupus) โดยมักใช้เป็นการรักษาร่วมในกรณีที่ควบคุมโรคไม่ได้

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาด้านมาลาเรีย (Pharmacology of antimalarial drug)

ยาด้านมาลาเรีย (antimalarial drug) คลอโรควิน (chloroquine), ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และยาควินาคริน (quinacrine) มีลักษณะคล้ายคลึงกัน ยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติเป็นต่างอ่อน โดยยาคลอโรควิน (chloroquine) และยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) มีส่วนประกอบเป็นลักษณะของ อะโรมาติก 2 วง และ อะมิโนควิโนโลน 4 ตัว (aromatic 2-ringed 4 amino quinolone compound) ตำแหน่งที่ 7 เป็นส่วนอะตอม คลอไรด์ ตำแหน่งที่ 4 เป็นกลุ่มเอคิล (alkyl side chain) (รูปที่ 1) โดยยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) มีความแตกต่างจากยาคลอโรควิน (chloroquine) ตรงที่มีกลุ่มไฮดรอกซี (hydroxyl group) อยู่ที่ส่วนปลายของ โมเลกุลและยาควินาคริน (quinacrine) จะ มีส่วนของ กลุ่มเมทอกซีเพิ่มขึ้นมาอีก 1 วง ^(1, 2)



รูปที่ 1 โครงสร้างของยาด้านมาลาเรียที่ใช้ในโรคข้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน : คลอโรควิน (chloroquine), ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และยาควินาคริน (quinacrine) ตามลำดับ

ยาคลอโรควิน (chloroquine) และยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) หลังจากรับประทาน จะถูกดูดซึมทางทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็ว ระดับยาจะขึ้นสูงสุดในเลือดภายในระยะเวลาประมาณ 8 - 12 ชั่วโมง ร้อยละ 60 ของยาจะจับกับสารโปรตีนในเลือด ยาเข้าไปใน

เนื้อเยื่อและสะสมตามอวัยวะต่างๆ เช่น เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ไต ตับ ม้าม ปอด และเนื้อเยื่อที่มีการสะสมของเม็ดสี (pigmented tissue) ตั้งแต่ระดับ 200 - 20,000 เท่า เมื่อเทียบกับระดับยาในกระแสเลือด โดยเฉพาะในเม็ดเลือดขาวจะมีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัด โดยเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ จะมีความเข้มข้นของระดับยามากกว่าเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลล์⁽³⁾

ยาคลอโรควิน (chloroquine) และยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ถูกเมตะบอลิต์ (metabolized) ที่ตับ ผ่านทางไซโตโครม P450 (cytochrome P450) และถูกขับออกทางไต โดยรูปเมตะบอลิต์ (metabolized) ของยาคลอโรควิน (chloroquine) และยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) คือ desethylhydroxychloroquine, desethylchloroquine และ bi-desethylhydroxychloroquine ตามลำดับ โดยยังไม่ทราบแน่ชัดว่ารูปเมตะบอลิต์ ดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับอาการออกฤทธิ์ของยาอย่างไร

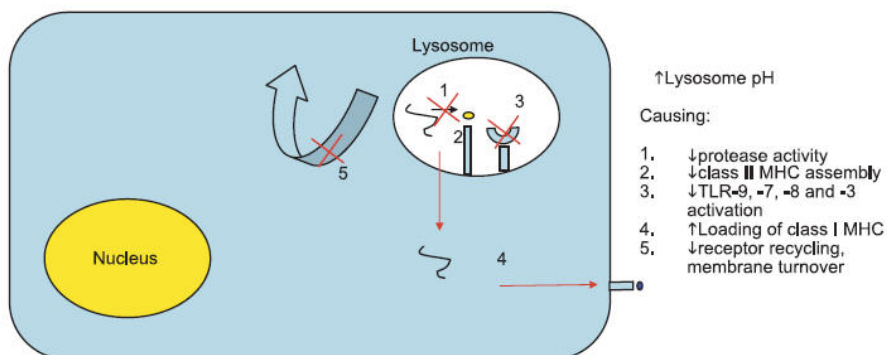
ระดับความเข้มข้นของยาจะเข้าสู่ภาวะสมดุล (steady-state) ในเวลาประมาณ 3 - 4 เดือน สำหรับยาคลอโรควิน (chloroquine) และ 6 เดือน สำหรับยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) โดยยาจะถูกขับออกบ้าง ครึ่งหนึ่งยาจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะ มีเพียงไม่ถึงร้อยละ 10 จะถูกขับออกมากับอุจจาระ⁽⁴⁾ ค่าครึ่งชีวิตของยามากกว่า 45 วัน⁽⁵⁾ นอกจากนั้นมียารายงานพบว่า หลังจากหยุดยาไปแล้ว 5 ปีก็ยังสามารถตรวจพบระดับยาได้ทั้งในเม็ดเลือดแดง และในปัสสาวะ

มียารายงานว่ายานางชนิด เช่น ยาเวอราพามิล (verapamil) หรือ ยาติลทิลเซม (diltiazem) สามารถเพิ่มระดับยาคลอโรควิน (chloroquine) ในเลือดได้ โดยเชื่อว่าเกิดจากยาไปยับยั้งการขับยาออกจากร่างกาย ดังนั้นจึงควรเพิ่มความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาดังกล่าว และตรวจสอบหน้าที่การทำงานของตับและไตของผู้ป่วย

กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านมาลาเรีย (Mechanism of action of antimalarials)

จากการที่ยาด้านมาลาเรียมีคุณสมบัติการเป็นต่างอ่อนนั่นเอง ทำให้ยาเข้าสามารถไปสะสมในเนื้อเยื่อที่มีลักษณะเป็นกรดได้ดี นอกจากนั้นในภาวะค่าความเป็นกรด-ด่างที่ปกติของ ซีรัมและน้ำระหว่างเซลล์ (interstitial fluid) ยาด้านมาลาเรียจะมีคุณสมบัติเป็นสารไม่มีประจุทำให้สามารถผ่านผนังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้อย่างอิสระ^(1, 2, 3)

ในสภาพแวดล้อมที่เป็นกรดอ่อนๆ ยาด้านมาลาเรียจะมีลักษณะเป็นประจุบวกทำให้ไม่สามารถผ่านผนังเนื้อเยื่อได้อย่างอิสระ เป็นผลให้ความเข้มข้นของระดับยาในสภาวะไม่มีประจุมากกว่าภายในเซลล์ที่เป็นกรด เกินกว่า 100 เท่า⁽³⁾ จากคุณสมบัติการกระจายตัวของยาในความแตกต่างกันของความเป็นกรด-ด่างดังกล่าวข้างต้น ซึ่งส่วนใหญ่พบได้ในเซลล์ฟาโกไซท์ (phagocytic cell) และภายในไลโซโซม (lysosomes) ของแอนติเจนพรีเซนติงเซลล์ (antigen presenting cell) จึงเป็นที่มาของการนำยาด้านมาลาเรียมาใช้ในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และโรคแพ้ภูมิตัวเอง ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านมาลาเรียนั้นจริงๆ แล้วยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีความเชื่อที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของ lysosomal enzyme, phospholipase A2, รมกวน การทำงานของเซลล์ต่อตัวกระตุ้น, ยับยั้งขบวนการอักเสบ, ยับยั้งการสร้างแอนติบอดี และ สารภูมิคุ้มกันเชิงซ้อน โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านมาลาเรียแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์หลักของยาต้านมาลาเรีย

ตารางที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านมาลาเรีย

ANTIMALARIAL ACTIONS
<p>Primary Actions</p> <ul style="list-style-type: none"> Interferes with intracellular function dependent on an acidic microenvironment Inhibits enzyme activity, including phospholipase A₂
<p>Anti-inflammatory Activity</p> <ul style="list-style-type: none"> Stabilizes lysosomal membranes Inhibits polymorphonuclear cell chemotaxis and phagocytosis Affects superoxide generation Inhibits connective tissue encapsulation Decreases fibronectin production Decreases histamine production Decreases intravascular erythrocyte aggregation Decreases platelet aggregation Is photoprotective Inhibits interleukin-1-induced cartilage degradation
<p>Effects on Immune Function</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibits cytokine production Inhibits lymphocyte membrane receptor formation May decrease autoantibody production Inhibits proliferative response of stimulated lymphocytes Inhibits natural killer cell activity Inhibits immune complex formation Increases apoptosis
<p>Effects on Infectious Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibits bacterial replication Protects tissue culture from virus infection Prevents virus replication Induces expression of Epstein-Barr virus early antigen
<p>Miscellaneous Actions</p> <ul style="list-style-type: none"> Forms complexes with DNA May interfere with sulfhydryl-disulfide interchange reactions

การใช้ยาต้านมาลาเรียทางคลินิก (Clinical Usage Of Antimalarials)

:: การใช้ยาต้านมาลาเรียในการรักษาโรคลูปัส (SLE)

ปัจจุบันมีการใช้ยาต้านมาลาเรียในการรักษาโรคลูปัสมาเป็นเวลานานแล้ว โดยผลการตอบสนองของยาแตกต่างกันไปขึ้นกับตำแหน่งหรืออวัยวะที่มีการกำเริบ ยาต้านมาลาเรียได้ผลและมีการตอบสนองที่ดีในเรื่องผื่นผิวหนังโดยเฉพาะผื่นดิสคอยด์ (DLE)⁽³⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาคลอโรควิน (chloroquine) 250 - 500 มิลลิกรัมต่อวัน และ ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) 400 มิลลิกรัมต่อวัน ผื่นดีขึ้นจนหายถึงร้อยละ 60 - 90 เปรียบเทียบกับร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ไม่ได้ยา โดยผลการตอบสนองของยาจะเห็นได้ตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังจากได้ยา นอกจากนั้นผื่นชนิดอื่น ๆ ก็มีการตอบสนองที่ดีเช่นกัน มีการศึกษาพบว่าการใช้ยาต้านมาลาเรียได้ประโยชน์ในเรื่อง ลดอาการปวดข้อ ข้ออักเสบ ไข้ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อาการเจ็บหน้าอกเวลาหายใจ (pleuritic symptoms) และลดอาการผิดปกติที่ไม่เฉพาะอื่น ๆ (constitutional symptoms)

ยาต้านมาลาเรียยังช่วยควบคุมโรคและสามารถลดการเกิดการกำเริบของโรคลูปัส (lupus flare)^(6, 7, 8) นอกจากนั้นพบว่าการได้ยาต้านมาลาเรียสามารถลดปริมาณการใช้ยาสเตียรอยด์ในขนาดสูงได้ และ ทำให้สามารถถอนยาได้ง่ายกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ยา ในแง่ของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (survival) มีรายงาน case control-study ว่ายาต้านมาลาเรียสามารถลดอัตราการตายและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้^(9,10) ยาต้านมาลาเรียอาจมีผลช่วยลดการเกิดภาวะก่อนเลือดอุดตัน โดยมีผลลดการเกิดก่อนเลือดอุดตันในฝั่งหลอดเลือดดำมากกว่าหลอดเลือดแดง^(11,12) ช่วยลดระดับไขมันในเลือดทั้งค่า ไขมัน cholesterol ค่า LDL-cholesterol และค่าไขมัน triglyceride^(13,14) ของผู้ป่วยลูปัสทั้งในกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ แต่ไม่มีรายงานว่าสามารถป้องกันการเกิดภาวะ metabolic syndrome ได้ นอกจากนั้นยังมีรายงานว่า ยาต้านมาลาเรียสามารถลดการสลายของกระดูก (decrease of BMD) ที่กระดูกสันหลังและข้อสะโพกในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการรักษาด้วยยาเตียรอยด์ได้⁽¹⁵⁾

ในเรื่องไตอักเสบจากลูปัส (lupus nephritis) มีรายงานว่ายาต้านมาลาเรียสามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวาย ความดันโลหิตสูง การเกิดลิ้มเลือดอุดตัน และการติดเชื้อ ช่วยลดการเสื่อมและการทำลายของไตจากตัวโรค⁽¹⁶⁾ นอกจากนั้นในกลุ่มโรค lupus nephritis type V การใช้ยาต้านมาลาเรียร่วมกับยา mycophenolate mofetil (MMF) นั้นพบว่า ทำให้โรค remission มากกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ยาต้านมาลาเรีย⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานว่ายาต้านมาลาเรียได้ประโยชน์ชัดเจน ในการรักษาภาวะการกำเริบอย่างเฉียบพลันของโรคลูปัสที่รุนแรง เช่น acute lupus nephritis, CNS vasculitis, acute lupus pneumonitis จากข้อมูลดังกล่าวมาทั้งหมดจึงแนะนำให้ยาต้านมาลาเรียในผู้ป่วยลูปัสทุกราย

:: การใช้ยาต้านมาลาเรียในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

(Rheumatoid Arthritis)

พบว่า ยาต้านมาลาเรียทั้งยาคลอโรควิน (chloroquine) และยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) สามารถลดจำนวนการเจ็บข้อและจำนวนข้อที่บวม รวมถึงอาการข้อฝืดตอนเช้า (morning stiffness) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ระยะเริ่มต้น

(early & established RA) ^(1, 2) มีรายงานการใช้ยาต้านมาลาเรียสามารถลดปริมาณการใช้สเตียรอยด์ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาต้านมาลาเรีย แต่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่ายาด้านมาลาเรียสามารถลดการทำลายข้อจากภาพถ่ายรังสีและชะลอการดำเนินของโรคได้

ส่วนการใช้ยาต้านมาลาเรียร่วมกับยา DMARD ตัวอื่น ^(18, 19, 20) มีรายงานว่าเมื่อใช้ร่วมกับยาเมโทเทรกเซต (methotrexate) หรือยาซัลฟาซาลาซีน (sulphasalazine) ตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งคู่ทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาดีกว่าการไม่ใช้ยาต้านมาลาเรีย และ ยังพบว่าในกลุ่มที่ใช้ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ร่วมกับยาเมโทเทรกเซต (methotrexate) ให้ผลในการรักษาโรคดีกว่าในกลุ่มใช้ยาเมโทเทรกเซต (methotrexate) ร่วมกับยาซัลฟาซาลาซีน (sulphasalazine) หากใช้ยาต้านมาลาเรียร่วมกับทั้งยาเมโทเทรกเซต (methotrexate) และยาซัลฟาซาลาซีน (sulphasalazine) เป็นยา DMARD 3 ตัว จะได้ประโยชน์มากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยข้ออักเสบอักษรรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเมโทเทรกเซต (methotrexate)

ในโรคข้ออักเสบอักษรรูมาตอยด์ในเด็ก (juvenile Rheumatoid Arthritis) พบว่ายาด้านการต้านมาลาเรียให้ผลดีในแง่ลดจำนวนข้อที่ปวดและบวมได้เช่นเดียวกับโรคข้ออักเสบอักษรรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่

:: การใช้ยาต้านมาลาเรียในโรคส์โจเกรน (Sjogren's syndrome)

จากการศึกษาผลการใช้ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ใน Sjogren's syndrome พบว่ายาด้านมาลาเรียสามารถลดอาการข้ออักเสบ อาการเจ็บตาและเจ็บปาก ผื่นผิวหนัง รวมถึงอาการโตของต่อมน้ำลายได้ นอกจากนี้การทางคลินิกที่ดีขึ้นแล้วพบว่ายาต้านมาลาเรียยังช่วยลดค่าการอักเสบในเลือด ESR และค่าโปรตีน immunoglobulin ในเลือดอีกด้วย ^(1, 2, 21)

:: การใช้ยาต้านมาลาเรียในโรคข้อและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ

(other rheumatic conditions)

ในโรคข้ออักเสบพาลินโดรมิก (palindromic rheumatism) มีรายงาน uncontrolled case series ว่ายาคลอโรควิน (chloroquine) ลดอาการเกิดข้ออักเสบ ระยะเวลาการเกิดข้ออักเสบ และความถี่ในการกำเริบของโรคได้ ในโรคกล้ามเนื้ออักเสบผื่นผิวหนัง (Dermatomyositis) ในเด็กพบว่ายาต้านมาลาเรีย สามารถลดอาการผื่นผิวหนังได้ดี แต่ไม่มีผลช่วยในเรื่องอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อต้นแขนและต้นขา ^(22, 23) อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมาลาเรียสามารถลดระยะเวลาและปริมาณการใช้สเตียรอยด์ได้เร็วกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ มีรายงาน case report พบว่าการใช้ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ยังได้ประโยชน์ในการลดข้ออักเสบและอาการข้อฝืดตอนเช้า (morning stiffness) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAID)

นอกจากนั้นพบว่า ยาด้านมาลาเรียยังได้ประโยชน์ในเรื่องการลดข้ออักเสบที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและข้ออักเสบที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี ⁽²⁴⁾ ส่วนในโรคกลุ่ม spondyloarthritis นั้นพบว่ามียาต้านมาลาเรียสามารถลดการอักเสบของข้อส่วนปลาย (peripheral joint arthritis) ทั้งในกลุ่มโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis) และโรคหลังแข็ง (Ankylosing spondylitis) แต่การใช้ยาต้านมาลาเรียในผู้ป่วยข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis) อาจมีผลทำให้ผื่นสะเก็ดเงินกำเริบมากกว่าเดิมได้ ⁽³⁾

ในโรค Eosinophilic Fasciitis พบว่าการใช้ยาต้านมาลาเรียได้ประโยชน์ในการลดการอักเสบทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับและไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์

ขนาดยาต้านมาลาเรีย (Dosage of Antimalarial drug)

ขนาดยาต้านมาลาเรียที่แนะนำให้ใช้และมีผลข้างเคียงทางตาค่อนข้างน้อยคือขนาด 6.5 - 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ของยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และขนาด 3 - 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวของยาคลอโรควิน (chloroquine) หลังจากให้ยาเป็นระยะเวลาประมาณ 1 ปี หรือควบคุมอาการของโรคได้แล้วควรค่อย ๆ ลดขนาดของยาต้านมาลาเรียลงเรื่อย ๆ ให้เหลือน้อยที่สุดเท่าที่ยังคงควบคุมโรคได้อยู่ เช่น เหลือเดือนละ 1 - 2 เม็ด เป็นต้น มีรายงานเรื่องการสูบบุหรี่จะรบกวนการทำงานของยาต้านมาลาเรีย โดยจะเพิ่มการเมตะบอลิซึม metabolite ยาทำให้ระดับของยาลดลง⁽²⁵⁾

ยาต้านมาลาเรียกับการตั้งครรภ์ (Usage antimalarial in pregnancy)

การตั้งครรภ์ รวมถึงการขาดยาควบคุมโรคเป็นปัจจัยกระตุ้นให้อาการโรคลุप्तกำเริบได้ จึงได้มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของยาต้านมาลาเรียในภาวะการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร^(26, 27) การศึกษาในสัตว์ทดลองพบภาวะความผิดปกติของ uveal tract และ ช่องหูส่วนใน (inner ear) ทั้ง ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และ ยาคลอโรควิน (chloroquine) สามารถผ่านรกได้ แต่ในทางคลินิกกลับพบว่ายาต้านมาลาเรียทั้งยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และ ยาคลอโรควิน (chloroquine) เด็กที่คลอดออกมาไม่พบภาวะผิดปกติ ในเรื่องการมองเห็นและการได้ยินใดๆ รวมถึงภาวะการผิดปกติในการเต้นของหัวใจ⁽²⁸⁾ ส่วนในหญิงให้นมบุตรพบว่ายาต้านมาลาเรียผ่านทางน้ำนมได้เล็กน้อย และติดตามไปจนถึง 4 ปี ก็ไม่พบความผิดปกติใดๆ

สรุปแล้วพบว่าสามารถใช้ยาต้านมาลาเรียเพื่อควบคุมตัวโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในช่วงระหว่างตั้งครรภ์และในช่วงให้นมบุตรได้⁽²⁹⁾ ทางแผนกควบคุมอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา The United States Food and Drug Administration (FDA) กำหนดให้ยาต้านมาลาเรียมีปัจจัยต่อการตั้งครรภ์ระดับ C

ผลข้างเคียงของยาต้านมาลาเรีย (Adverse effect of antimalarial drug)

โดยทั่วไปยาต้านมาลาเรียทั้ง ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และ ยาคลอโรควิน (chloroquine) เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย โดยผลข้างเคียงของยาจะแตกต่างกันไปตามขนาดของยาที่รับประทานต่อวัน พบว่าหลังได้ยาต้านมาลาเรียมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่างๆ ได้มากกว่า 50% แต่ผลข้างเคียงส่วนใหญ่แล้วหายได้เองหรือลดลงเมื่อลดขนาดยาที่ใช้ลง โดยยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) จะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ยาคลอโรควิน (chloroquine) ประมาณครึ่งหนึ่ง ตามความแรงในการออกฤทธิ์ของยา โดยผลข้างเคียงของยาต้านมาลาเรียแสดงในตารางที่ 2 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยหลังจากเริ่มต้นรับประทานยาต้านมาลาเรียมักเป็นอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารและอาการทางผิวหนัง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดแน่นท้อง ท้องเสีย อาการคันตามตัว

และเป็นพื้นที่ไม่จำเพาะ เนื่องจากยาต้านมาลาเรียเข้าไปสะสมในเนื้อเยื่อโดยเฉพาะเนื้อเยื่อที่มีสารเมลานิน (melanin) จึงทำให้มีการคล้ำขึ้นของผิวหนังโดยเฉพาะที่บริเวณที่สัมผัสแสงแดดและบริเวณเยื่อหู (blue-black hyperpigmentation) ภาวะดังกล่าวจะหายได้หลังจากหยุดยา

ผลข้างเคียงที่สำคัญและต้องเฝ้าระวังจากยาต้านมาลาเรีย ทั้งยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และยาคลอโรควิน (chloroquine) คือผลข้างเคียงทางตา ซึ่งมีผลทำลายส่วน macular ที่จอตาเมื่อเกิดแล้วถึงแม้จะหยุดยาก็ไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ (irreversible damage)⁽³⁰⁾ ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ตามที่แสดงดังตารางพบได้น้อย โดยเฉลี่ยแล้วการหยุดยาด้านมาลาเรียเนื่องจากผลข้างเคียงของยาพบประมาณ 15%

ตารางที่ 2 แสดงผลข้างเคียงของยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และยาคลอโรควิน (chloroquine)

TOXIC EFFECTS OF CHLOROQUINE AND HYDROXYCHLOROQUIN	
<p>Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexia Abdominal bloating Abdominal cramps Diarrhea Heartburn Nausea Vomiting Weight loss <p>Cardiac</p> <ul style="list-style-type: none"> Conduction disturbances Electrocardiographic changes Congestive heart failure Restrictive cardiomyopathy <p>Ocular</p> <ul style="list-style-type: none"> Corneal deposits: halos around lights Diplopia Defects in accommodation and convergence: various mild visual difficulties Loss of corneal reflex Retinopathy Loss of vision Pigment abnormalities Scotomas Visual field abnormalities <p>Miscellaneous</p> <ul style="list-style-type: none"> Birth defects Blood dyscrasias Leukopenia Agranulocytosis Aplastic anemia Leukemia Death from overdose: peripheral circulatory collapse Precipitation of porphyria cutanea tarda Renal: decreased creatinine clearance 	<p>Skin and Hair</p> <ul style="list-style-type: none"> Alopecia Bleaching of hair Dryness of skin Exacerbation of psoriasis Increased pigmentation of skin and hair Pruritus Rashes Exfoliative ! ! Lichenoid ! ! Maculopapular ! ! Morbilliform ! ! Urticarial ! ! <p>Neuromuscular</p> <ul style="list-style-type: none"> Convulsive seizures Difficulty in visual accommodation Headache Insomnia Involuntary movements Lassitude Myasthenic reaction Mental confusion Nervousness or irritability Neuromyopathy Ototoxicity Nerve deafness Tinnitus Polyneuropathy Toxic psychosis Vestibular dysfunction Weakness

ผลข้างเคียงทางตาของยาต้านมาลาเรีย (Ocular toxicity of antimalarial drug)

ผลข้างเคียงทางตาของยาต้านมาลาเรีย เกิดและสะสมจากการที่ระดับยาจะสูงในเนื้อเยื่อ โดยเฉพาะเนื้อเยื่อ ที่ตาเช่น cornea, iris, retina ซึ่งแบ่งได้เป็น

อาการเนื่องจากการจับของยาที่กระจกตา (corneal deposition) เป็นอาการที่พบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่กินยาต้านมาลาเรียไปแล้วเป็นสัปดาห์ โดยจะทำให้เห็นแสงที่มีวงมิตล้อมรอบ (photo around light) ครอบคลุมการทำงานของกล้ามเนื้อ ciliary เป็นผลทำให้สูญเสียหน้าที่ในการ accommodation และการ convergence ของตา ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมองเห็นไม่ค่อยชัดในช่วงแรก ๆ ของการรับประทานยาต้านมาลาเรีย แต่อาการดังกล่าวสามารถหายได้เองในระยะเวลาไม่นานนัก จึงควรให้คำแนะนำต่อผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวโดยไม่จำเป็นต้องหยุดยา^(31, 32, 33)

อาการเนื่องจากการจับของยาที่จอตา (retina deposition) สามารถแบ่งได้เป็น

1. กลุ่มอาการที่สามารถกลับเป็นปกติได้ (premaculopathy) การเปลี่ยนแปลงในระยะนี้ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงต่อภาวะ maculopathy ของผู้ป่วยและยังไม่จำเป็นต้องหยุดยา ยกเว้นเกิดภาวะ การเกาะของเม็ดสีของยาที่บริเวณ retina (pigmented change) ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของลานสายตาแบบ central scotoma ซึ่งควรหยุดยา
2. กลุ่มอาการที่ไม่สามารถกลับเป็นปกติได้ (maculopathy) เป็นผลข้างเคียงที่ทำให้สูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรถึงแม้หยุดยาแล้วก็ตาม อาการเริ่มต้นของผู้ป่วยคือ อ่านหนังสือลำบากขึ้น ตาสู้แสงไม่ได้ (photophobia) มองภาพไม่ชัด จนกระทั่งถึงเห็นจุดดำตรงกลางภาพ (central scotoma) โดยลักษณะที่ตรวจพบทาง funduscopy คือเห็นเป็นวงสีคล้ำคล้ายรูปดาวที่บริเวณของ macular (Bull's eye lesion)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงทางตาได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ในขนาดมากกว่า 6.5 มก./กก./วัน หรือยาคลอโรควิน (chloroquine) ขนาดมากกว่า 3 มก./กก./วัน และระยะเวลาการใช้ยามากกว่า 5 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของจอตาอยู่เดิมแล้ว
3. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี โดยเฉพาะร่วมกับมีค่าการทำงานของไตหรือตับที่ผิดปกติ

เพราะฉะนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมาลาเรียควรรายงานความผิดปกติของการมองเห็นแก่แพทย์ผู้ดูแล และตรวจติดตามผลข้างเคียงของยาเป็นระยะ

ทางกลุ่มจักษุแพทย์ของสหรัฐอเมริกา (American Academy of ophthalmology) ได้กำหนดการตรวจตาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมาลาเรียดังต่อไปนี้

Summary of the American Academy of Ophthalmology screening recommendations for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy

Baseline examination for all patients taking either chloroquine or hydroxychloroquine within the first year

- Baseline examination to establish the risk status (low or higher)
- Complete ophthalmologic examination (best-corrected visual acuity and dilated pupillary examination of the cornea and retina)
- Baseline field testing with an Amsler grid, or Humphrey 10-2 fields
- Optional colour testing (especially important in male patients for later screening)
- Optional fundus photography when the fundus shows any pigmentary changes confusing with early toxicity
- Optional specialised tests such as fluorescein angiography or multifocal electroretinogram for those with underlying maculopathy
- indistinguishable from antimalarial drug toxicity, or those with unusual risk factors for early or rapid toxicity

Low-risk patients

- No further special ophthalmologic testing required, but regular ophthalmologic examinations as usual
- Dilated pupillary examination of the cornea and retina and visual field testing (Amsler grid or Humphrey 10-2 fields) in each examination
- Other tests are optional (colour testing, fundus photography, fluorescein angiography, multifocal electroretinography)
- Patient counselling on the very small risk of toxicity within initial 5-year period
- Patient counselling to promptly return upon (1) visual status changes (visual acuity, Amsler grid appearance, colour sensations, or adjustment to the dark), (2) increased drug dosage, (3) major weight loss, and (4) hepatic or renal dysfunction

Higher-risk patients

- Annual screening with a complete ophthalmologic examination and visual field testing (Amsler grid testing or Humphrey 10 - 2 field testing)
- Periodic Humphrey 10 - 2 testing may be added to Amsler grid results
- Other tests are optional (colour testing, fundus photography, fluorescein angiography, multifocal electroretinography)
- Patient education on home use of the Amsler grid on a regular basis (eg monthly)
- Patient counselling to promptly return upon visual status changes

Patients with suggestive visual symptoms or fundus findings

- Repeated fundoscopic examination and Amsler grid testing with a Humphrey 10 - 2 test for confirmation
- Further evaluation with fundus photography, fluorescein angiography, multifocal electroretinography, and full-field electroretinography
- Immediate cessation of drug for confirmed cases
- Re-evaluation in 3 months for doubtful cases

สรุป

ยาด้านมาลาเรียทั้ง ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) และ ยาคลอโรควิน (chloroquine) เป็นยาที่มีประโยชน์ทั้งในการรักษาและช่วยควบคุมโรคในกลุ่มเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยเฉพาะโรคลูปัส (SLE) การบริหารยาทำได้ง่ายโดยเฉพาะ ยาคลอโรควิน (chloroquine) ราคายาก่อนข้างถูกเหมาะสมกับสถานะเศรษฐกิจในประเทศไทย โดยผลข้างเคียงพบไม่มากนัก ผลข้างเคียงที่ควรเฝ้าระวังคือเรื่อง maculopathy ซึ่งพบได้น้อย และผู้ป่วยมักมีปัจจัยเสี่ยงทางตาอยู่เดิม การเลือกบริหารยาในผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ ในขนาดที่ถูกต้อง ร่วมกับการติดตามประสิทธิภาพของยาและประเมินผลข้างเคียงทางตาโดยจักษุแพทย์อย่างสม่ำเสมอ จะช่วยให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Fox R, Antimalarial drugs, in Arthritis and allied conditions : a text book of rheumatology, Koopman W, Edition. 2001; Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia. p 734-742.
2. Chatham W, Antimalarials : Hydroxychloroquine and Quinacrine, in Arthritis and allied conditions : a text book of rheumatology, Koopman W, Moreland L, Edition. 2005; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p930-934.
3. Kalia S., Dutz P., New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. Dermatologic Therapy. 2007; 20(4): p 160-174.
4. Tett S, Cutler D, Day R, Antimalarials in rheumatic diseases, Baillieres clinical rheumatology. 1990; 4(3) : p 467-89 (Abstract).
5. Tett SE., Clinical pharmacokinetics of slow-acting antirheumatic drugs, Clinical pharmacokinetic, 1993; 25(5): p 392-407(Abstract).
6. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M A, Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : a systematic review. Ann Rheum Dis. 2010; 69 : p 20-28.
7. Samuel K. Shinjo, Bonfa´ E, Wojdyla D, Borba E F, Ramirez L A, Scherbarth H R, et al., Antimalarial treatment May have a time-dependent effect on lupus survival. Arthritis & Rheumatism. 2010; 62(3): p 855-862.
8. J. Ermann, B. L. Bermas, The biology behind the new therapies for SLE. International of journal clinical practice. 2007; 61(12): p 1742-1241.
9. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Pijoan J-I, Garmendia M, Martinez-Berriotxo A, Erdozain J-G, Aguirre C. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2006;15: p 577-583.
10. Alarco´n G, McGwin G, Bertoli A, Bertoli A M, Jessler B, Calvo-Ale´n J, Bastian H, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). Ann Rheum Dis. 2007; 66: p 1168-1172.
11. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman D, Urowitz M, et al., The Protective Effect of Antimalarial Drugs on Thrombovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2010; 62(3): p 863-868.
12. Kaiser R, Cleveland C M, Criswell L A. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus : result from a large multi-ethnic cohort. Ann Rheum Dis. 2009; 68: p 238-241.
13. Ardoin SP, Sandborg C, Chanberg LE. Management of dyslipidemia in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16: p 618-626.
14. Borba E, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. J Rheumatol. 2001; 28(4): p 780-785.
15. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2001; 28(1): p 102-108.
16. Masood S, Jayne D, Karim Y. Beyond immunosuppression challenges in the clinical management of lupus nephritis. Lupus. 2009; 18: p 106-115.
17. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. Lupus. 2006;15(6): p 366-70.
18. Haagsma CJ, van Riel PL. Combination of second-line antirheumatic drugs. Annals of medicines. 1997; 29(2): p 169-173.
19. James R, Haire CE, Nils Erikson N, Drymalski W, William Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate Alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a Combination of All Three Medications. N Engl J Med. 1996; 334(20): p 1287-1291.

20. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al., Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46(5): p 1164–1170.
21. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *American Journal of Medicine*. 1988; 85(4A): p 62-67 (Abstract).
22. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis, current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7: p 341–351.
23. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*, 1984; 10: p 592–600 (Abstract).
24. Palazzi C, D'Angelo S, Olivieri I. Hepatitis C virus-related arthritis, *Autoimmunity Reviews*. 2008; 8: p 48–51.
25. Lardet D, Martin S, Truchetet F, Cuny JF, Virion JM, Schmutz JL, Influence of smoking in the effectiveness of antimalarials drugs in cutaneous lesions of patients with lupus: estimation through a prospective study. *La revue de médecine interne*. 2004; 25 : p 786–791 (Abstract).
26. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JLMB, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebocontrolled study. *Lupus* . 2001; 10: p 401-404.
27. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: p 3640–3647.
28. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction : Review. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8(3): p 1-19.
29. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLH, Lechat P, Piette CH. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmunity*. 2005; 4(2): p 111– 115.
30. Ochsendorf FR, Runne U. Chloroquine and hydroxychloroquine: side effect profile of important therapeutic drugs. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie*. 1991; 42(3): p 140-146.
31. Yam JCS, Kwok AKH, Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006;12(4): p 294-304.
32. Tehreni R, Rochella A. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*, 2008. 23(3) : p 201-209.
33. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy : screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133(5): p 649–656.

Effectiveness of Quantiferon assay for Latent Tuberculosis Infection in Rheumatic disease

โชติมา ศรีศิริวงศ์*
กิตติ โตเต็มโชคชัยการ**

วัณโรค เป็นหนึ่งในสาเหตุของการเพิ่มอัตราการความเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก⁽¹⁾ แม้ว่า 95% ของผู้ป่วย หรือ 97% ของผู้เสียชีวิตจากวัณโรคจะพบในแถบประเทศที่มีอัตราการติดเชื้อสูง แต่ปัจจุบันพบว่าในประเทศอุตสาหกรรมก็พบว่าการติดเชื้อวัณโรคเพิ่มมากขึ้น เนื่องจาก การย้ายถิ่นฐานของแรงงาน, ผู้สูงอายุที่มีมากขึ้น และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่มากขึ้น

พบมีการเพิ่มความชุกของการเกิดวัณโรคในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ เนื่องจากภาวะภูมิคุ้มกันที่เสียสมดุล หรือ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และสารต้านชีวภาพ (Biologic Agents)^(2, 3, 4) โดยพบว่า การใช้ยา Anti TNF- α มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรค

ดังนั้นการคัดกรองวัณโรคในผู้ป่วยก่อนที่จะได้รับสารต้านชีวภาพจึงเป็นสิ่งที่จะต้องทำ และวิธีการคัดกรองต้องมีความไว และความแม่นยำสูง

การวินิจฉัย Latent tuberculosis ตาม CDC guideline 2005⁽¹⁸⁾

:: Latent tuberculosis Infection (LTBI)

คือ การที่เชื้อวัณโรคหยุดการเจริญเติบโต เนื่องจากถูกควบคุมโดยกลไกภูมิคุ้มกันของร่างกาย และแอบแฝงในเนื้อเยื่อปอด หรือเนื้อเยื่ออื่นๆ แต่สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้ออีกได้ถ้ากลไกควบคุมของร่างกายบกพร่องไป

:: ความแตกต่างระหว่าง Latent TB และ active TB

	Latent TB	Active TB
อาการ	ไม่มีอาการ	ไข้เรื้อรัง, ไอ, อ่อนเพลีย, น้ำหนักลด
การแพร่กระจาย	ไม่แพร่กระจายสู่ผู้อื่น	แพร่กระจาย
การคัดกรอง	TSTs หรือ Blood \oplus x-ray ปอดปกติ เสมหะ ไม่พบเชื้อ	TSTs หรือ Blood \oplus x-ray ปอดผิดปกติ เสมหะ พบเชื้อ
การรักษา	เพื่อป้องกันการกำเริบ	รักษาตามสูตรยา

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยโรคภูมิแพ้ โรคข้อรูมาติสซั่มและอิมมูโนวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยโรคภูมิแพ้ โรคข้อรูมาติสซั่มและอิมมูโนวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

:: ปัจจัยเสี่ยงของวัณโรคกำเริบ

- ผู้ที่เคยติดเชื้อวัณโรคมาก่อน
- สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรค
- อยู่ในถิ่นที่มีความชุกของวัณโรคสูง
- อายุ น้อยกว่า 5 ปี
- บุคลากรทางสาธารณสุข

:: ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

- HIV, IVDU
- Silicosis, เบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง, น้ำหนักตัวน้อย
- ผู้ที่ปลูกถ่ายอวัยวะ
- มะเร็งศีรษะ และคอ
- การได้รับยาสเตียรอยด์, ยากดภูมิคุ้มกัน
- สารต้านชีวภาพ ที่รักษารูมาตอยด์, Crohn's disease

:: การวินิจฉัย โดยใช้การทำ *Tuberculin skin testing*

อ่านผลเป็นบวก ดูจากขนาดการเกิดปฏิกิริยาการอักเสบของผิวหนัง (Wheal and flare or Induration) โดยประเมินตามปัจจัยเสี่ยง

***TST* ≥ 5 มม. ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง**

- HIV
- Recent Contact TB
- เอกซเรย์ปอดมี fibrotic เข้าได้กับ old TB
- ปลูกถ่ายอวัยวะ
- ได้รับยาสเตียรอยด์ (Prednisolone > 15 มก. ต่อวัน นานเกิน 1 เดือน), สารต้านชีวภาพ (Anti TNF- α)

***TST* ≥ 10 มม.**

- เดินทางจากประเทศที่มีวัณโรคชุกชุมภายใน 5 ปี
- IVDU
- บุคลากรทางการแพทย์, เจ้าหน้าที่ห้อง Lab
- อายุ < 4 ปี ที่ใกล้ชิดบุคคลที่ป่วยเป็นวัณโรค
- Silicosis, เบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง, โรคเลือด
- มะเร็งที่ศีรษะ, คอ, ปอด
- น้ำหนักลด > 10 % ของ Ideal Body weight
- ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหาร Gastrectomy, Jejunioileal bypass

***TST* ≥ 15 มม.**

- ไม่มีปัจจัยเสี่ยง

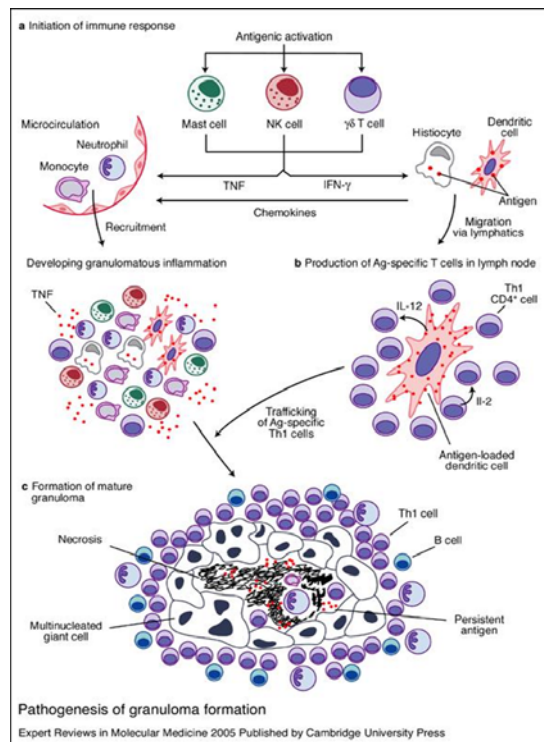
:: การรักษา 4 ขนานยา

Isoniazid	9 เดือน	ทุกวัน	A (II)
		2 ครั้งต่อสัปดาห์	B (II)
Isoniazid	6 เดือน	ทุกวัน	B (I)
		2 ครั้งต่อสัปดาห์	B (II)
Rifampicin+ Pyrazinamide	3 เดือน	ทุกวัน	B (II)
		2 ครั้งต่อสัปดาห์	
Rifampicin	4 เดือน	ทุกวัน	B (II)

บทบาทของ TNF- α กับการสร้างแกรนูโลมา

:: กระบวนการเกิดแกรนูโลมา⁽⁵⁾

เป็นปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยอาศัยเซลล์หลายประเภท ได้แก่ Mast cell, Dendritic cell, Natural killer cell, Macrophage, T-lymphocyte และไซโตคายน์หลายตัว ได้แก่ Interferon-gamma (IFN- γ), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), Interleukin-12 (IL-12), Interleukin-2 (IL-2)



- เริ่มต้นจาก Antigen เข้าสู่ร่างกาย กระตุ้น Mast cell, NK cell, T cell โดย Mast cell หลั่ง TNF- α ส่งสัญญาณทำให้ดึงดูด Neutrophil และ Monocyte มาในบริเวณที่มีแอนติเจน อยู่ NK cell หลั่ง IFN- γ กระตุ้น Histiocyte และ Dendritic cell ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง microcirculation และกระตุ้นให้เซลล์ต่างๆ มารวมตัวกันที่ตำแหน่งนั้นๆ ซึ่งใช้เวลา วินาที จนถึง นาที
- ระยะต่อมา แอนติเจนที่มีปริมาณมากจะกระตุ้น Dendritic cell ให้หลั่ง IL-12 และทำหน้าที่เป็น Antigen presenting cell (APC) เสนอแอนติเจน ทำให้ Naïve CD4+T cell เปลี่ยนเป็น T helper 1 และหลั่ง IL-2 ทำให้มีการเพิ่มจำนวนและการเติบโตของ Antigen-specific Th1 cell
- ถ้าแอนติเจนยังไม่ถูกจำกัดโดยเซลล์ Macrophage การอักเสบยังคงดำเนินอยู่ ปฏิกริยาระหว่าง T helper1 CD4+cell และ Activated Macrophage ทำให้ยังมีการหลั่ง IFN- γ และ TNF- α ทำให้เกิดการสร้าง Mature granuloma

บทบาทของ TNF- α ต่อการติดเชื้อ

TNF- α เป็นไซโตคายน์ใน TNF Superfamily ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน และกระบวนการอักเสบ ซึ่งถูกหลั่งมาจาก Activated Macrophage โดยแสดงออกผ่านทาง Transmembrane protein ที่กระทำกับเซลล์อื่นๆ ผ่านทาง cell surface receptor หรือ Soluble homotrimer TNF- α ซึ่งสามารถจับกับ รีเซปเตอร์บนผิวเซลล์ TNF receptor I, II (TNFR I, TNFR II)⁽⁶⁾

:: ผลของ TNF- α ต่อ เซลล์คุ้มกัน

Biologic effects of TNF- α on Immune cell⁽⁷⁾

Monocyte / Macrophages	Activate Autoinduce TNF- α Chemotaxis and migration Inhibit differentiation Suppress proliferation
Poly morphonuclear cells	Increase phagocytosis Increase production of superoxide Stimulate integrin response
Lymphocytes	Induce T cell colony formation Induce superoxide in B cells Induce apoptosis in mature T cells Activate cytotoxic T cell invasiveness

ปัจจุบัน Anti TNF- α ได้รับการยอมรับจาก FDA America ว่าเป็นยาที่ใช้รักษาโรคกลุ่ม Inflammatory disease เช่น Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, Juvenile Rheumatoid arthritis และ Crohn's dz.

สารชีวภาพออกฤทธิ์ต้าน TNF- α 3 ชนิดนี้ ได้แก่ Infliximab, Adalimumab, Etanercept ใน clinical trial พบว่า อัตราการติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มขึ้น ตั้งแต่ปี 2001 ดังนั้น FDA Committee ได้ ทบทวนผลกระทบเรื่องการติดเชื้อ

Infectious agents associated with TNF- α inhibition⁽⁸⁾

Mycobacteria	Fungus
Mycobacterium Avium Complex	Candida albicans
Mycobacterium tuberculosis	Pneumocystis jiroveci
	Aspergillus fumigates
	Histoplasma capsulatum
Bacteria	Cryptococcus neoformans
Streptococcus pneumonia	Coccidioides neoformans
Listeria monocytogenes	Coccidioides immitis

Mycobacterium tuberculosis associated with Anti TNF- α

TNF- α มีบทบาทสำคัญในกระบวนการต่อต้านเชื้อ *M. Tuberculosis* ของร่างกาย จากการศึกษานี้ของ Kaneko et al.⁽⁹⁾ พบว่า TNF- α knock out mouse ที่ได้รับเชื้อ TB มีระยะเวลาการมีชีวิตสั้นลง จาก 50 วัน เป็น 33 วัน และเมื่อทำการตัดเนื้อเยื่อพยาธิวิทยา พบมีฝีแพร่กระจายในเนื้อเยื่อปอด, ตับ, ม้าม และไต โดยที่ผลทางพยาธิวิทยาเนื้อเยื่อ มีบริเวณเนื้อตายที่ย้อมติด AFB แต่ไม่พบลักษณะแกรนูโลมาจำเพาะ

การศึกษาถึงผลของ TNF- α ต่อการสร้างแกรนูโลมา⁽¹⁰⁾ TNF mRNA สามารถพบได้ในแกรนูโลมาในหนูที่ได้รับ BCG และติดเชื้อ TB แต่เมื่อได้รับการฉีด Anti TNF IgG antibody ทำให้ลดการสร้างแกรนูโลมาอย่างมีนัยสำคัญ นั้นแสดงให้เห็นว่า TNF- α มีบทบาทสำคัญต่อการกำจัดเชื้อ Mycobacterium และเชื้อแบคทีเรีย

ในอเมริกาพบว่า อัตราการติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วย RA ที่ได้รับ Infliximab คิดเป็น 4 เท่า (24.4 cases / 100,000) ของผู้ป่วย RA ทั่วไป (6.2 cases / 100,000)

ใน Randomized phase III trial เปรียบเทียบ Infliximab กับยาหลอกในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่ได้รับ Metotrexate ร่วมด้วย พบว่า 70 รายมีการติดเชื้อ TB หลังได้รับยา Infliximab โดยส่วนใหญ่เกิดภายใน 12 สัปดาห์

Tuberculosis associated with Infliximab, TNF- α neutralizing agents⁽¹¹⁾

TB case	70
Deaths	12
Age, Median (range) years	57 (18 - 83)
Weeks of TNF blockade treatment prior to TB diagnosis, Range	1 - 52
Cases of TB with \leq 3 infusions	48 (69)
Cases of isolated pulm TB	30 (43)
Cases of extra pulmonary tuberculosis	40 (57) †
Receiving immunosuppressive agents	
Corticosteroids	45 (64)
MTX	35 (50)
Azathioprine	6 (8.6)
Cyclosporine	1 (1.4)
List of tuberculosis infection or disease	8 (11)
From countries with high incidence of TB	6 (8.6)
From countries with low incidence of TB	64 (91.4)

† 17 ราย มีวัณโรคแพร่กระจาย, 11 ราย วัณโรคต่อมน้ำเหลือง, 4 ราย วัณโรคเยื่อปอด, 2 ราย วัณโรคเยื่อหุ้มปอด, โดยที่วัณโรคเนื้อเยื่อรอบกระดูกสันหลัง เยื่อหุ้มสมอง กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้เล็ก และกระดูก อย่างละ 1 ราย

ในอเมริกา และยุโรป Trial ของ p75 soluble receptor Etanercept จำนวน 2,024 ราย ไม่พบมีการติดเชื้อวัณโรค

อย่างไรก็ตามในปี 2002, 25 ราย ที่เกิดวัณโรคขณะกำลังได้รับ Etanercept พบว่า 13 ราย (82%) มีวัณโรคนอกปอด และ 1 ราย เสียชีวิตจากการติดเชื้อรุนแรง⁽¹²⁾

ในกลุ่มผู้ป่วย RA ที่ได้รับ Adalimumab จำนวน 2,468 ราย พบว่ามีการติดเชื้อวัณโรค 13 ราย ซึ่งเกิดในช่วงแรก ของการศึกษา โดยที่ 7 ราย มี x-ray ปอดก่อนการได้ยา ผิดปกติ ดังนั้น FDA จึงแนะนำให้มีการคัดกรองวัณโรค และรักษาก่อนจะนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา⁽¹³⁾

:: ข้อสังเกตหลายข้อของการติดเชื้อวัณโรคในขณะที่ได้รับยา Anti TNF- α

- 1) อัตราการเกิดวัณโรคกำเริบสูงขึ้นเมื่อใช้ Infliximab
- 2) ส่วนใหญ่เป็นวัณโรคนอกปอดสูงถึง 57 % ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติซึ่งมีเพียง 18%
- 3) 25% ของผู้ป่วยเป็นวัณโรคชนิดแพร่กระจาย
- 4) มีการใช้การตัดเนื้อเยื่อมาช่วยวินิจฉัยวัณโรค เพราะการแสดงอาการไม่จำเพาะ และผลเนื้อเยื่อไม่พบลักษณะแกรนูโลมา

ที่น่าสนใจอีกประเด็น คือ ระยะเวลาเฉลี่ยของการติดเชื้อวัณโรคแตกต่างกันอย่างมาก แต่ส่วนใหญ่ยังคงเป็นวัณโรคชนิดแพร่กระจาย โดยในรายที่ได้

Infliximab	ระยะเวลาเฉลี่ย	12 สัปดาห์
Etanercept	ระยะเวลาเฉลี่ย	46 สัปดาห์
Adalimumab	ระยะเวลาเฉลี่ย	30 สัปดาห์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ Anti TNF- α ที่แตกต่างกัน สามารถอธิบายผลที่เกิดขึ้นได้⁽⁷⁾

Infliximab เป็น Monoclonal Antibody ซึ่งหลังได้รับยา ระดับ TNF- α จะถูก Neutralized นานเป็นสัปดาห์ ร่วมกับการกำจัดสาร IgG ออกจากกระแสเลือดใช้เวลานาน ทำให้ระดับ Neutralized TNF- α อยู่ในกระแสเลือดนาน

Etanercept เป็น p75 TNF Soluble receptor ระดับ Neutralized TNF- α ในกระแสเลือดสั้นกว่ามาก

ดังนั้นจึงอาจทำให้กลุ่มที่ได้รับ Monoclonal AB ทั้ง Infliximab, Adalimumab มีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาส ในขณะที่ peak และ trough ของช่วงที่ได้รับ Anti TNF- α มากกว่า

เมื่อไม่นานมานี้ FDA ได้ทบทวนข้อมูลจาก clinical trial ของ 3 Approved TNF antagonist ในการรักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ และการคัดกรองวัณโรคก่อนการได้ยา

Cases of TB in recent trials of Tumor Necrosis Factor- α antagonists

TNF- α Antagonist	No.	Screening Procedure For LTBI	Pt. develop TB No. (%)	Description
Etanercept	454	No formal screening	0	2 years of Rx.
Infliximab	721	TST	7 (1)	3 died, 4 recovered all occurred during 1 Yr. of trial
Adalimumab	542	TST and CXR In US and Canada CXR in Europe + Australia	3 (0.6)	1 died, 2 recovered, 1 occurred during 2 Yr. 2 during long term, open label treatment

Trial ทั้งหมด ประชากรที่ศึกษามาจากประเทศที่มีอัตราความชุกของ TB สูงเมื่อเทียบกับอเมริกา จากข้อมูลทั้งหมดได้แนะนำการคัดกรองและรักษาผู้ป่วย LTBI ก่อนเริ่ม TNF antagonist เพื่อลดความเสี่ยงของการกระตุ้นวัณโรคกำเริบในระหว่างการรักษา

ใน TEMPO Trial⁽¹⁴⁾ (Trial of Etanercept and MTX with Radiographic Patient Outcomes) เปรียบเทียบ Etanercept + MTX หรือ MTX alone ใน 682 RA จาก Australia, Europe โดยที่ไม่ได้คัดกรองวัณโรค หรือรักษา LTBI ก่อน ในระหว่างการติดตาม 2 ปี ไม่พบมีการติดเชื้อวัณโรคเลย

ใน START Trial⁽¹⁵⁾ (Safety Trial for RA with Remicade Therapy) ศึกษาในประชากร 1,084 ราย (367 จาก อเมริกา, 177 จาก Europe, South อเมริกา) โดยที่ประชากรทั้งหมดได้รับการตรวจคัดกรองวัณโรคด้วย Tuberculin Skin Test (TSTs)

TSTs ⊕ เริ่มต้นรักษา LTBI ก่อนเริ่มต้นยา Infliximab แต่ยังไม่ครบระยะเวลาของการรักษา

- 80 ราย เริ่มรักษา LTBI ไม่เกิดวัณโรคกำเริบ
- 7 ราย เกิดวัณโรคกำเริบ หลังจากได้ยา Infliximab 52 wk

TSTs ⊖ (6 mm) เกิดวัณโรคกำเริบ 1 ราย

TSTs ⊖ (< 5 mm) เกิดวัณโรคกำเริบ 6 ราย

ใน PREMIER Trial^(13, 16) ประชากรที่ศึกษา 799 ราย โดย 542 ราย ได้รับยา Adalimumab หรือ Adalimumab ร่วมกับ Metrotrexate เป็นเวลา 2 ปี 60% ของประชากรเป็นยุโรป หรือออสเตรเลีย และ 40% เป็นอเมริกา หรือแคนาดา ทั้งหมดได้รับการคัดกรองและรักษา LTBI ก่อนเข้ารับการรักษาด้วย Adalimumab อเมริกา, แคนาดา, คัดกรองโดยการทำให้ TSTs และ CXR 2 view ยุโรป, ออสเตรเลีย ทำ 2 view CXR

ผลคือ ในกลุ่มที่ได้ Adalimumab + MTX 286 ราย พบมีวัณโรคกำเริบ 3 ราย (2 ราย จากยุโรป, 1 ราย จากอเมริกา) ในระหว่าง 2 ปี ของการศึกษา โดยทั้ง 3 รายนี้ อยู่ในกลุ่มที่ผลคัดกรอง LTBI เป็นบวก และได้รับ Isoniazid ในวันเดียวกันกับที่ได้ Adalimumab และ MTX

1 รายจาก 3 ราย เสียชีวิตเพราะภาวะแทรกซ้อนจากวัณโรค คนที่ได้รับการรักษาด้วย Isoniazid 6 เดือน เกิดวัณโรคที่ 3 ปี หลังจากได้ Adalimumab มี 2 ราย ที่เกิดวัณโรคโดยที่ไม่ได้รับการทำให้ TSTs และไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น LTBI ก่อนได้ยา Adalimumab

ดังนั้นการคัดกรองวัณโรคก่อนการได้รับยา Anti TNF- α มีความสำคัญมากเพราะสามารถคัดกรองกลุ่ม LTBI เพื่อให้ได้รับการรักษาก่อนหรือควบคู่กับการได้ยา เพื่อลดโอกาสเกิดวัณโรคกำเริบและลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่เนื่องจากเทคนิคในการทดสอบยังมีความไว และความจำเพาะแตกต่างกัน จึงยังเป็นปัญหาถึงความเหมาะสมของแนวทางการคัดกรองวัณโรค

:: คำแนะนำในการป้องกันและดูแลรักษาวัณโรคในผู้ที่เตรียมได้รับยา

TNF- α antagonist

ตามแนวทางของ CDC⁽¹⁸⁾ การคัดกรอง ประเมิน และรักษา LTBI ในผู้ที่ได้รับ Immuno suppressive agent ได้ถูกตีพิมพ์มาก่อนที่จะมีการใช้ TNF- α antagonist ก่อนการได้รับยากดภูมิ ต้านทาน การทำให้ TSTs ถ้า Induration \geq 5 mm ให้สงสัยว่ามีการติดเชื้อวัณโรค หรือ LTBI

การวินิจฉัย LTBI ก่อนเริ่มยาเป็นสิ่งที่จำเป็น^(17, 18)

1. ประเมินปัจจัยเสี่ยง
2. Chest film
3. TSTs อาจเกิดผลลบลงได้ ถ้าผู้ป่วยได้รับยากดภูมิต้านทานอยู่ จึงแนะนำ 2- Step or Booster เพื่อเพิ่มความไวของ TSTs แต่ก็ทำให้ความจำเพาะลดต่ำลง ซึ่งเทคนิคนี้อาจไม่เหมาะสมในพื้นที่ที่มีความชุกของวัณโรคต่ำ แต่มีอัตราการได้รับ BCG vaccine สูง
4. Quantiferon-TB gold^(19, 20) (Cellestis, Limited Abbotsford, Victoria, Australia) อาจมีความจำเพาะมากกว่า TSTs เพราะเทคนิคนี้เป็นการประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ต่อแอนติเจนที่มีความจำเพาะสูงสำหรับวัณโรคและไม่พบใน BCG แต่ยังคงไม่มีงานวิจัยที่สรุปความไว และความจำเพาะ ในการวินิจฉัย LTBI ในกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิต้านทาน

ความก้าวหน้าในการวินิจฉัย Cellular Immunodiagnosis for LTBI⁽²¹⁾

Tuberculin Skin Tests และ Interferon- γ release assays (IGRA) เป็นการประเมิน T cell ที่ตอบสนองต่อ Mycobacterium in vivo (TSTs) และ ex vivo (IGRA) ซึ่งทั้งสองชนิดนี้เป็นตัวบ่งชี้ทางอ้อมที่บ่งชี้ถึงการติดเชื้อวัณโรคในอดีตหรือปัจจุบัน

:: Tuberculin skin test (TSTs)

ได้รับการพัฒนาโดย กุมารแพทย์ชาวออสเตรเลีย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคในเด็ก ซึ่งเป็นมาตรฐาน และใช้อย่างแพร่หลาย ตั้งแต่ศตวรรษที่ 20

มาตรฐานการเตรียม Purified protein derivate (PPD) ซึ่งเป็นสารที่สกัดจาก Supernatant of *M.tuberculosis* - cultured filtrate นำมาฉีดเข้าในชั้นผิวหนังชั้นเดอร์มิส (Intradermal) และติดตามปฏิกิริยาแบบ Delayed type hypersensitivity (ผิวหนังบวม, หนาแดง) ประเมินขนาดที่ 48 - 72 ชั่วโมง โดย Ballpoint technique

TSTs มีผลบวกสูง และ ผลลบสูง ได้ ใน Metaanalysis ประเมินความไวของ TSTs ในประชากร 12,728 ที่ได้รับ BCG vaccine หลังจาก 1 ปี 41.8 false positive TSTs/100 vaccines พบว่า ความไวของ TST สำหรับวัณโรคกำเริบ 77% มีผลลบสูงได้ใน เด็กทารก, คนสูงอายุ หรือกลุ่มภูมิคุ้มกันบกพร่อง, กลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์, ยากดภูมิคุ้มกัน, ไตวาย, มะเร็ง, ภาวะขาดสารอาหาร

ตารางที่ 1 แสดงผลของอายุ ต่อการทดสอบวิธีต่างๆ⁽³⁵⁾

Age (yr)	No. IFN- γ -tested	No. IFN- γ -positive	Percent IFN- γ -positive	No. Mantoux-tested	No. Mantoux-positive	Percent Mantoux-positive
13-30	19	17	89.5	9	9	100.0
31-40	14	14	100.0	12	7	58.3
41-50	16	15	93.8	12	9	75.0
51-60	19	19	100.0	10	5	50.0
61-70	19	17	89.5	12	9	75.0
71-80	13	12	92.3	11	6	54.5
> 80	10	8	80.0	6	1	16.7

Results for the Mantoux test are based on a 5-mm cutoff.

เหตุผลที่อธิบายผลลบของ TSTs เกิดจากการที่ T cell ตอบสนองต่อแอนติเจนที่ถูกกระตุ้นมาก่อนน้อยลง เนื่องจาก โรคหรือ ความเจ็บป่วย, ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งทำให้เกิดผล TSTs เป็นผลลบ

ในแคนาดา และอเมริกา⁽²²⁾ แนะนำการเพิ่มความไวของ TSTs โดยลดระดับขนาดของ cut off induration ของ TSTs \geq 5 มม. เป็นผลบวก ในกลุ่มที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV, Organ transplant, steroids used, TNF antagonists) ส่วนในอเมริกา บุคคลที่มีความเสี่ยงวัณโรคต่ำ TSTs \geq 15 มม. แต่ในบุคคลที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันยังคงใช้ TSTs \geq 5 มม.

การศึกษาของ Sezer และคณะ⁽²³⁾ พบว่าผู้ป่วย Rheumatoid arthritis ระยะเริ่มต้นที่ยังไม่ได้รับการรักษา มี TSTs induration น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย Rheumatoid arthritis ที่ได้รับการรักษา และ คนสุขภาพปกติ เนื่องจาก การลดลงของ Recall response ของ T cells หรือ เรียกว่า Anergy และ มีข้อมูลสนับสนุนว่าบทบาทของ Monocyte ใน Rheumatoid arthritis มีความสามารถในการเป็น Antigen Presenting Cell ลดลง⁽²⁴⁾ ซึ่งทำให้เกิด ผลลบของ TSTs

นอกจาก Rheumatoid arthritis ยังมีข้อมูลสนับสนุนว่า ใน ESRD ที่ได้รับการฟอกไต, HIV, SLE มีการตอบสนองของ TSTs น้อย หรือ TSTs เป็นผลลบสูงได้

ปัจจัยที่มีผลต่อความจำเพาะของ TSTs ได้แก่ BCG Vaccination status และ Immune status แต่มี Cross reactivity ของ TSTs (false positive) หลังได้รับเชื้อ NTM หรือตามหลังได้ BCG Vaccine^(28, 29, 30)

:: Interferon- γ release assays (IGRA)

คือการผสมแอนติเจน 2 ชนิด ได้แก่ ESAT-6 และ CFP-10 ซึ่งจำเพาะกับ *M. tuberculosis* การพัฒนาเทคนิค เพื่อวัด Interferon- γ ในปัจจุบันมี 2 ระบบ คือ

- 1) QuantiFERON-GOLD (QFT-G) วัด IFN- γ เป็นหน่วย IU/ml โดยใช้เทคนิค ELISA
- 2) T-SPOT.TB เป็นการวัดจำนวนเซลล์ที่หลั่ง IFN- γ โดยเห็นเป็นจุด เรียก ELISPOT ในช่วงหลายปีนี้ เทคนิคนี้ได้รับการยอมรับในหลายประเทศ

QFT-G ซึ่งปัจจุบันมีรุ่น QFT-GIT (in tube version) ที่ได้รับการยอมรับในอเมริกา ปี 2005 โดยการนำ Whole blood มา incubate กับ โปรตีนที่จำเพาะต่อ *Mycobacterium Tuberculosis* ซึ่ง ได้แก่ ESAT-6, CFP-10 และ TB 7.7 ที่ไม่พบใน BCG Vaccine และ แอนติเจนส่วนใหญ่ของ NTM โดย Lymphocyte จาก บุคคลที่ติดเชื้อวัณโรคจะจดจำ *Mycobacterium Tuberculosis* protein และ ตอบสนองโดยการหลั่ง IFN- γ ที่สามารถวัดปริมาณได้

ส่วนเทคนิคของ T-SPOT.TB เหมือนกับ QFT-GIT ยกเว้นไม่สามารถวัดเป็นปริมาณได้

ตารางที่ 2 สรุปความแตกต่างของชนิด IGRA

	QFT-G	QFT-GIT	T-Spot
Format	Process whole blood within 12 hours.	Process whole blood within 16 hours	Process peripheral blood mononuclear cells (PB-MCs) within 8 hours.
<i>M. tuberculosis</i> Antigen	Separate mixtures of synthetic peptides representing ESAT-6 & CFP-10	Single mixture of synthetic peptides representing ESAT-6, CFP-10 & TB7.7	Separate mixtures of synthetic peptides representing ESAT-6 & CFP-10
Measurement	IFN-g concentration	IFN-g concentration	Number of IFN-g producing cells (spots)
Possible Results	Positive, negative, indeterminate	Positive, negative, indeterminate	Positive, negative, indeterminate, borderline

ตารางที่ 3 สรุปความไว และความจำเพาะของ IGRA จาก Metaanalysis⁽²¹⁾

Series	Diagnostics	Subject	No. studies	Summary	Range
Sensitivity					
1	QFT-G	TB patients, adult	21	0.80 (0.78–0.82)	0.62–0.91
2	QFT-G-IT	TB patients, adult	6	0.74 (0.69–0.78)	0.64–0.91
3	QFT-G/G-IT	TB patients, child	9	0.82 (0.75–0.87)	0.53–1.00
4	QFT-G/G-IT, T-SPOT.TB	HIV-infected TB patients	5	0.70 (0.60–0.79)	0.63–0.81
7	T-SPOT.TB	TB patients	13	0.90 (0.86–0.93)	0.83–1.00
8	TST	Healthy subjects	20	0.77 (0.71–0.82)	0.57–1.00
Specificity					
1	QFT-G/G-IT	Healthy young adults	12	0.98 (0.97–0.99)	0.92–1.00
2	QFT-G/G-IT	Healthy young adults, BCG(-)	8	0.99 (0.98–1.00)	0.95–1.00
3	QFT-G/G-IT	Healthy young adults, BCG(+)	8	0.96 (0.94–0.98)	0.89–0.99
4	T-SPOT.TB	Predominantly BCG vaccinated	8	0.93 (0.86–1.00)	0.85–1.00
5	TST	BCG not vaccinated	6	0.97 (0.95–0.99)	0.93–1.00
6	TST	BCG vaccinated	6	0.59 (0.46–0.73)	0.35–0.75

Figures in parentheses in column 'Summary' indicate 95% confidence limits. For specificity, several studies under series 1 are included in series 2 or 3.

IGRA, interferon-gamma release assay; QFT-G, QuantiFERON-TB Gold; QFT-G-IT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB tuberculosis; TST, tuberculin skin test.

จากตารางที่ 3 IGRA ยังคงมีความจำเพาะสูงกว่า TSTs ขณะที่ความไวยังคงแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกัน ลักษณะผู้ป่วย, อายุ, การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และเมื่อเปรียบเทียบ QFT-G กับ T-SPOT.TB พบว่า T-SPOT.TB มีความไวมากกว่า QFT-G

แม้ว่าราคาของการทดสอบของ IGRA สูงกว่า TSTs มาก แต่ IGRA สามารถเพิ่มความจำเพาะของการสืบค้น LTBI ในบุคคลที่เคยได้รับวัคซีน BCG มาก่อน

IGRA สามารถแปลผลได้ภายใน 1 วัน ขณะที่ TSTs ต้องใช้ระยะเวลา 48 - 72 ชม. เพื่อการแปลผล อีกทั้ง IGRA มี Negative และ Positive control (Mitogen based control) เพื่อลดการแปลผลที่ไม่จำเพาะ⁽²²⁾ โดยแปลผลบวกเมื่อ ค่า ≥ 35 IU/ml แต่อย่างไรก็ตามควรทดสอบซ้ำในรายที่แปลผลไม่ได้ (Indetermine) โดยแปลผลเป็นลบเมื่อ QFT-GIT และ T SPOT.TB เป็นลบ แต่ ถ้า Mitogen เป็นผลลบด้วยจะแปลผลเป็น indetermine

การศึกษาโดย Greenberg และคณะ⁽²⁷⁾ แสดงให้เห็นว่า ผล indetermine ที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการตอบสนองต่อ Mitogen น้อยลงในผู้ป่วย Rheumatoid arthritis เมื่อใช้ IGRA รุ่นแรก อาจเนื่องจากการเก็บเลือดไม่ถูกวิธี จำนวน lymphocyte ไม่เพียงพอ ทำให้ผลการตอบสนองน้อย การผสมหรือการบ่มเพาะกับ Mitogen ไม่เพียงพอ

ในการนำ IGRA มาใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค ในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น HIV, ผู้สูงอายุ, ไตวายเรื้อรัง, ได้รับยาสเตียรอยด์ หรือยาสารต้านชีวภาพ พบว่าการตอบสนองของ IGRA ของ T-SPOT.TB ดีกว่า QFT-GIT และดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ TSTs

การศึกษาของ Pai และคณะ⁽²⁰⁾ สนับสนุนว่า IGRA เพิ่มความจำเพาะ และความไวในการวินิจฉัย LTBI ก่อน และ ในช่วงระหว่างการได้ Anti TNF- α ในผู้ป่วยรูมาติก

อย่างไรก็ตามบางการศึกษาสนับสนุนว่า IGRA ควรนำมาใช้แทน TSTs ขณะที่บางการศึกษา กล่าวว่าการใช้ TSTs ร่วมกับ IGRA ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัย LTBI

ปัญหาของการทดสอบทั้งสองชนิด คือ การเกิด Discordance ระหว่าง IGRA และ TSTs ซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อวัณโรคในอดีต อย่างไรก็ตาม พบว่า IGRA อาจจะสะท้อน ความไวการตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า โดยอาศัยระดับ IFN- γ level ส่วนการวินิจฉัย TB ในกลุ่มภูมิคุ้มกันบกพร่อง การใช้ IGRA มีประโยชน์เพื่อ rule out วัณโรคกำเริบ โดยมีค่า NPPV > 95% ถ้า IGRA และ TSTs เป็นลบ

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบวิธีการวินิจฉัยวัณโรคกำเริบในหลายวิธี

	Method	Advantage	Disadvantage	Duration	clinical significance
Hx, PE	conversation, review	individual risk	obvious, non specific	< 1 hr.	very important
Imaging	chest film	rapid, inexpensive	wide spectrum D/Dx	Min	standard
	Chest CT	identify active lesions	not pathognomonic	< 1 hr.	improve evaluation
TSTs	intra dermal	inexpensive, widely	reduced sensitivity Immunocompromised 2 nd visit reading	48-72 hr.	standard for LTBI in non BCG
IGRA	QFT-G-IT	very high specific (T-spot. TB<QFT-G)	not discrimination of active TB and LTBI	1 day	substitutes TST in high BCG prevalence

:: ข้อจำกัดของ IGRA

1. ความไวของ QFT-G สำหรับ LTBI อาจจะน้อยกว่า TSTs ยกเว้น T SPOT.TB ที่ความไวสูงกว่า
2. ความสามารถในการทำนายพยากรณ์โรคของ QFT-G ต่อ การดำเนินโรคจาก LTBI ไปเป็น วัณโรคกำเริบ ไม่ชัดเจน
3. QFT-G คล้ายกับ TSTs คือ ไม่สามารถจำแนก LTBI กับวัณโรคกำเริบ
4. ถ้า TSTs เป็นผลลบ, QFT-G เป็นลบ ไม่สามารถตัดการวินิจฉัยวัณโรคได้ ในผู้ป่วยที่มีอาการ หรืออาการแสดงที่เข้าได้กับวัณโรค
5. ความไว และความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรค ไม่สามารถกระทำได้ในผู้ที่มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน (Immune deficiency) เช่น AIDS, รับประทานยากภูมิต้านทานรวมถึงยาสเตียรอยด์ ปริมาณสูง, Anti TNF- α
6. ใช้ในรายที่มีโอกาสได้รับวัณโรค (Recently exposure to TB) ไม่ได้ผล หรือเด็กอายุ < 17 ปี

:: ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมในการใช้ QFT-G

QFT-G สามารถใช้ได้บุคคลที่มีประวัติสัมผัสเชื้อวัณโรค, ประเมินผู้ป่วยที่เดินทางเข้าประเทศและเคยได้รับวัคซีน BCG มาก่อน, คัดกรองบุคลากรสาธารณสุข และเพื่อติดตามการติดเชื้อวัณโรคในรายที่ผล TSTs เป็นผลบวกลวง

บุคคลที่มี QFT-G เป็นผลบวก แต่ไม่มีอาการ ควรได้รับการประเมินวัณโรคก่อนและควรได้รับการเอกซเรย์ปอด

บุคคลผู้ใหญ่ที่สุขภาพแข็งแรงส่วนใหญ่ จะให้ผลลบของ QFT-G ซึ่งแปลผลว่าไม่มีการติดเชื้อวัณโรค และไม่จำเป็นต้องตรวจอย่างอื่นเพิ่มเติม แต่อย่างไรก็ตาม บุคคลที่เพิ่งได้รับการสัมผัสกับบุคคลที่ป่วยด้วยวัณโรค ถ้าผล QFT-G เป็นลบในครั้งแรก ควรมีการตรวจซ้ำหลังจากสิ้นสุดระยะเวลาสัมผัสเชื้อวัณโรค 8 - 10 สัปดาห์

ประโยชน์ของ QuantiFERON-TB Gold และ TSTs ในการคัดกรองวัณโรคแอบแฝงในโรคภาวะภูมิแพ้ตนเอง

มีการศึกษาในประเทศอิตาลี ลงตีพิมพ์ใน European Respiratory Journal ปี 2009 เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการค้นหาวัณโรคแอบแฝง (LTBI) ในกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกัน

จำนวนประชากรที่ศึกษา 393 ราย โดย 50% เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ 24% ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน 10% กลุ่มโรคอื่นๆ ในกลุ่มประชากรที่ศึกษานี้มีเพียง 4% ที่ได้รับวัคซีน BCG การรักษาที่ได้รับ 27% DMARDS หรือ สเตียรอยด์ และ 24% รับประทานยา Anti TNF- α

ผลการศึกษาพบว่า ทั้ง TSTs และ QFT-GIT เป็นลบ มี 77.8% และ ทั้ง TSTs ร่วมกับ QFT-GIT เป็นบวก มี 10% Concordance result ของทั้ง TSTs และ QFT-GIT คิดเป็น 87.8% (95% CI 0.44 - 0.66) Discordance result ระหว่าง TSTs กับ QFT-GIT คิดเป็น 13% (95% CI

1.8 - 5.6) ซึ่งคิดว่าปัจจัยที่มีผลต่อข้อมูลดังกล่าว ได้แก่ การได้รับวัคซีน BCG มาก่อน และการใช้ Anti TNF- α โดยที่ชนิดของโรคไม่มีผลต่อ ทั้ง TSTs และ QFT-GIT ใน univariate analysis

ผลของยากดภูมิต้านทาน โดยเฉพาะ สเตียรอยด์ ทำให้ TSTs เป็นผลบวกน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อเข้า Multivariate analysis การใช้สเตียรอยด์ มีผลลดโอกาสการเกิดผลบวก ทั้ง QFT-GIT และ TSTs คิดเป็น Odd Ratio 0.4 (95% CI 0.2-0.9), Odd Ratio 0.3 (95% CI 0.2 - 0.6) ตามลำดับ และการใช้ Anti TNF- α มีผลลดโอกาสการเกิดผลบวกของ TSTs อย่างมีนัยสำคัญคิดเป็น Odd Ratio 0.3 (95% CI 0.1 - 0.6) โดยที่ไม่มีผลต่อ QFT-GIT

เปรียบเทียบความสามารถในการวินิจฉัย LTBI ของ TSTs กับ QFT-GIT โดยประเมินผลสัมพัทธ์ของ Odd Ratio ของการเกิดผลบวกของการทดสอบกับปัจจัยเสี่ยงของ LTBI (อายุ > 50 ปี, chest x-ray บ่งชี้การติดเชื้อวัณโรคในอดีต, ใกล้ชิดกับผู้ป่วยที่มีผลของเสมหะเป็นบวก และภูมิสำเนาในประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง พบว่า การมีปัจจัยเสี่ยงที่มากขึ้น ไม่ได้มีผลโดยตรงกับผลของการทดสอบทั้งสองชนิด และการใช้การทดสอบร่วมกัน 2 ชนิด พบว่าสามารถเพิ่มความไวในการคัดกรอง LTBI มากขึ้น

IGRA สามารถทำนายการเกิดวัณโรคกำเริบ ได้หรือไม่

จากการศึกษาการเกิดวัณโรคกำเริบในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อวัณโรค เมื่อติดตามไป 4 ปี ซึ่งลงตีพิมพ์ใน Am J Respir Crit Care Med⁽³⁵⁾ พบว่า

จาก 209 ราย QFT \oplus มีถึง 158 ราย ที่ไม่ได้รับการรักษา เมื่อติดตามไป 3 ปี พบว่ามี 19 ราย เกิดวัณโรคกำเริบขึ้น และในกลุ่มนี้ทั้งหมดมี QFT \oplus และค่า IFN- γ level สูงเกิน 10 เท่าของค่า Cut off ปกติ (0.35 IU/ml) ซึ่งเปรียบเทียบกับ TSTs พบว่าถ้า Cut off ≥ 5 mm มีวัณโรคกำเริบ 89% แต่ถ้า ≥ 10 มีวัณโรคกำเริบ 53% และถ้า ≥ 15 mm มีวัณโรคกำเริบ 17%

โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคกำเริบ ได้แก่ ระดับ IFN- γ (OR 1.93), Age (OR 0.94)

ตารางที่ 5 อัตราการเกิดวัณโรคกำเริบในกลุ่ม QFT \oplus หรือ TSTs \oplus ในกลุ่มเสี่ยงสูง และไม่ได้รับการรักษา 903 ราย⁽³⁵⁾

	No. of Untreated Contacts	Progressed to Active TB	Progression Rate (%)
QFT			
Positive	147	19	12.9
Negative	756	0	0
TST,mm			
0 - 5	348*	2	0.6
> 5	555	17	3.1
> 10	207	10	4.8
> 15	63	2	3.2

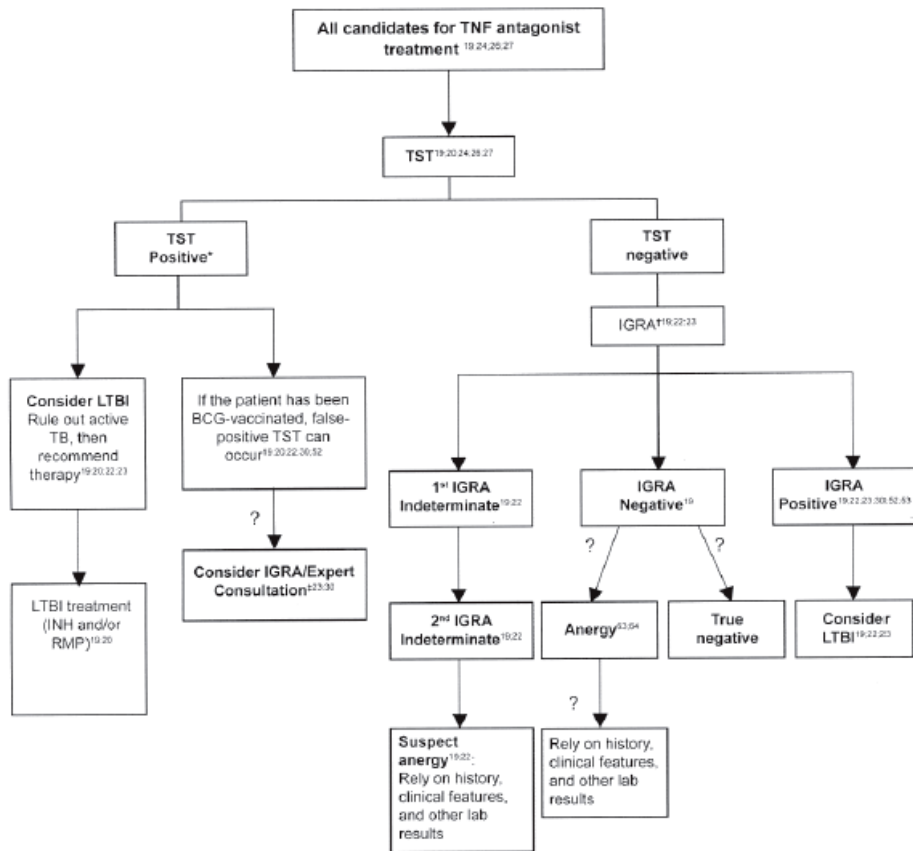
* Two TST-negative but QFT-positive contact persons received preventive chemotherapy

- โดยสรุป
1. อัตราการเกิดวัณโรคกำเริบในกลุ่มเสี่ยงที่มีผล QFT \oplus สูงกว่าในกลุ่ม TSTs \oplus อย่างชัดเจนคือ 12.9% กับ 3.1% (Cut off > 5 mm)
 2. 100% ของวัณโรคกำเริบ มีผล QFT \oplus เปรียบเทียบกับ 89.5% ที่มีผล TSTs \oplus
 3. QFT มีค่า NPV 100%

ตารางที่ 6 สรุปแนวทางการวินิจฉัยและรักษา LTBI ในบุคคลที่มีความเสี่ยงสูง

Table 1. Summary of recommendations for identifying and managing latent tuberculosis infection (LTBI) in at-risk populations.

Categories	Canadian Standards ^{19,22}	US Recommendations ^{20,23,26}	UK NICE Guidelines ²¹	BTS Guidelines ²⁴	European TBNET Consensus Statement ²⁷
At-risk populations discussed	Immune suppression due to advanced age; treatment with corticosteroids*; cancer therapy agents; HIV infection; TNF antagonists; silicosis; endstage renal disease; diabetes; carcinoma of head and neck; immunosuppressant medication (transplantation)	Organ transplants, other immunosuppressed patients, including patients receiving or candidates for TNF antagonists	New entrants ⁵ ; street homeless; healthcare workers; new employees/ occupational health; prisons and remand centers	Patients due to start TNF antagonists	Candidates for TNF antagonist therapy
Testing recommended TST (Mantoux method)	Yes	Yes	Yes	Yes, only in patients not immunosuppressed with a normal chest radiograph Not helpful for patients on immunosuppressive therapy with normal chest radiograph	Yes, no BCG history
Interpreting TST	Negative TST < 5 mm if taking TNF antagonists False-negative result can be caused by poor injection technique, immune suppression (including TNF antagonists), malnutrition, severe illness, major viral illness, very young age Positive TST ≥ 5 mm: if patient is immunosuppressed (TNF antagonists, chemotherapy) False-positive result can be caused by NTM or previous BCG vaccination Rule out active TB by medical examination including a chest radiograph, then recommend therapy May be performed if concerned about LTBI in an immunocompromised person with a negative initial TST QuantiferON-TB Gold T-SPOT.TB	Negative TST < 5 mm for organ transplants and other immunosuppressed patients False-negative: HIV+ patients may have a compromised ability to react because of cutaneous anergy Positive TST ≥ 5 mm for organ transplants and other immunosuppressed patients because of disease (e.g., HIV infection) or drugs (e.g., corticosteroids*, TNF antagonists) False-positive results may be due to infection with various NTM or BCG vaccination ² Rule out active TB by medical evaluation including a chest radiograph, then recommend therapy TST and IGRA routine testing not generally recommended; although both tests might be useful when the initial test (TST or IGRA) is negative and when the risk for infection, the risk for progression, and the risk for a poor outcome are increased (e.g., persons with HIV infection or children aged < 5 yrs at increased risk for TB)	—	Negative TST 0–5 mm if no immunosuppressive therapy, no BCG history 0–14mm if no immunosuppressive therapy, prior BCG history Positive TST > 6 mm if no immunosuppressive therapy, no BCG history > 15 mm if no immunosuppressive therapy, prior BCG history (may represent either latent infection or BCG effect, requires a risk assessment)	Positive TST ≥ 10 mm, generally no need for a confirmatory IGRA Rule out active TB by chest radiograph
IGRA	—	—	Yes, if TST is positive (or in people for whom TST could be less reliable)	—	Yes ^{††}
Interpreting IGRA	Positive IGRA Consider LTBI (TST+ or TST-) Indeterminate IGRA 2 indeterminate results (TST-): suspect anergy, rely on history, clinical features, and other lab results 1 indeterminate results (TST+): consider LTBI Negative IGRA Consider LTBI (TST+)	Positive IGRA or positive TST Consider LTBI Negative IGRA Does not exclude LTBI	Positive IGRA Exclude active TB by chest radiograph and examination, then consider LTBI therapy Inconclusive IGRA Refer to a TB specialist	—	Positive IGRA or positive TST Consider LTBI
LTBI general treatment guidelines	INH: QD for 6 or 9 mo (SAP) INH: 2x/wk for 6 or 9 mo (DOT) RMP: QD for 4 mo (SAP ± DOT) [†] INH, RMP: 2x/wk for 6 mo (DOT)	INH: QD or 2x/wk for 9 mo (DOT) INH: QD or 2x/wk for 6 mo (DOT) RMP: QD for 4 mo (SAP) RMP + pyrazinamide: QD for 2 mo or 2x/wk for 2–3 mo (DOT)	RMP + INH: 3 mo or INH: 6 mo HIV+: INH: 6 mo	INH: 6 mo or RMP + INH: 3 mo	INH: 9–12 mo or RMP + INH: 3 mo

การประเมิน LTBI ในผู้ป่วยก่อนได้รับ Anti TNF - α 

จากแผนภาพ เริ่มทำการทดสอบ TSTs ในกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิต้านทาน และไม่เคยได้รับ BCG vaccine มาก่อน ผล TSTs ≥ 5 มม. แปลผลเป็น ผลบวก ให้วินิจฉัย LTBI ถ้า Chest film ปกติ และไม่มีวัณโรคกำเริบ แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับ BCG มาก่อน อาจมีผลบวกลวงของ TSTs ได้ การตรวจ IGRA จะมีประโยชน์ เพื่อลดการวินิจฉัยเกินจริงจากผลบวกลวงของ TSTs

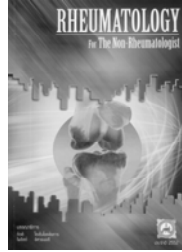
แต่ในกลุ่มที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง และคิดว่าอาจมีผลลบลวงของ TSTs ให้ทำ IGRA โดยใช้เทคนิค T SPOT. TB ถ้าผลเป็น Indeterminate 2 ครั้ง ห่างกัน 8-10 สัปดาห์ แปลผล Anergy⁽²²⁾

วัณโรคยังคงเป็นปัญหาสำคัญสำหรับกลุ่มที่ได้รับ Anti TNF- α ดังนั้นการวินิจฉัยอย่างรอบคอบ ถ้ามีอาการผิดปกติของวัณโรคจึงเป็นสิ่งจำเป็น โดยการคัดกรองวัณโรคก่อนการได้รับยา Anti TNF- α อย่างน้อยควรได้รับการตรวจ TSTs และ 2-view chest film แต่เนื่องจากประเทศไทยอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีวัณโรคชุกชุม และอัตราการได้รับวัคซีน BCG สูง ซึ่งอาจทำให้เกิดผลบวกลวงได้ ในรายที่คาดว่าจะมีปัญหาของการใช้ยาป้องกันวัณโรค INH อาจพิจารณาทำ IGRA เพื่อเพิ่มความจำเพาะในการวินิจฉัย LTBI และลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดผลข้างเคียงจากยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. Global Tuberculosis Control: Surveillance Planning, Financing. WHO Report 2004. WHO. Geneva, Switzerland.
 2. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kaznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, anti TNF α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
 3. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with RA and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheumatism* 2004; 50: 372-9.
 4. Ganez-Reino JJ, Carmana L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, on behalf of the BIOBADASER Group. Treatment of RA with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in TB risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 2122-7.
 5. Pasha Sarraf, Michael C. Sheller. Expert renews in molecular medicine: Vol 7; Issue 8; 13 May 2005.
 6. Zhang M, Tracey KJ. Tumor necrosis Factor. Interferon: Thompson A editor. The cytokine handbook. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1998. P. 517-48.
 7. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in RA: a primer for clinicians. Thousand Oaks (CA): Amgen, Inc 2001.p. 277.
 8. Safety update on TNF- α antagonists: Infliximab and Etanercept. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Arthritis Advisory Committee Meeting, August 17, 2001.
 9. Kaneko H, Yamoda H, Mizuno S, Udagawa T, Kazumi Y, Sekikawa K, et al. Role of tumor necrosis factor alpha in Mycobacterium-induced granuloma formation in tumor necrosis factor-alpha deficient mice. *Lab Invest* 1999; 79: 379-86.
 10. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of TNF in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-40.
 11. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a TNF- α neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
 12. Malnadan AM, Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Sequera W, Block JA. Tuberculosis and Etanercept treatment [Abstract J. Arthritis Rheum 2002; 46 Suppl 9: S166.
 13. Abbott Laboratories. Adalimumab (Humira) package insert. Available at <http://www.fda.gov/cber/lobel/adalabb123102LB.htm>.
 14. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al, and the TEMPO study Investigators. Therapeutic effect of the combination of Etanercept and MTX compared with each treatment alone in patients with RA: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
 15. Yocum D, Wolfe F, Rahman MU, Ham J, Berman A, Strusberg I, et al. The Safety and efficacy of Infliximab in RA: 1- year results of a large, Randomized placebo- Controlled trial in pt with various comorbidities and background treatments as encountered in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2004; 50 Suppl 9: S 659.
 16. Breedredl FC, Kavanaugh AF, Cohen SB, Parelka K, Van Vollen-hoven R, Perez JL, et al. Early treatment of RA with adalimumab (HUMIRA) plus MTX vs. adalimumab alone on MTX alone: the PREMIER study *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4096-7.
 17. American Thoracic Society. Targeted TST and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S 221-47.
 18. CDC: Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/ CDC recommendations against the use of rifampicin and pyrazinamide for treatment of LTBI: United states, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Resp* 2003; 52: 735-9.
 19. Mazurek GH, Villarino ME, and the CDC. Guidelines for using the Quantiferon -TB test for diagnosis latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 15-8.
 20. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon γ assays in the immune diagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-76.
 21. Christoph Lange, Toru Mori. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology* 2010; 15: 220-240.
 22. Public Health Agency of Canada. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2007. [Internet. Accessed February 15, 2011].
 23. Sezer I, Kocabas H, Melikoglu MA, Arman M. Positiveness of purified protein derivatives in rheumatoid arthritis patients who are not receiving immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol* 2009; 28:53-7.
 24. Seitz M, Napierski I, Kirchner H. Depressed PPD and tetanus toxoid presentation by monocytes to T lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis: restoration by interferon gamma. *Rheumatol Int* 1988; 8:189-96.
 25. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008; 35:1271-6.
 26. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976; 84:261-5.
 27. Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, Kurucz OS, Bartlett SJ, Abramson SB, et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon-gamma assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent Mycobacterium tuberculosis: a pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:770-5.
 28. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavott J, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test energy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992; 267: 369-73.
-

29. Lee SS, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection* 2009; 37:96-102.
 30. Pascual-Ramos V, Hernandez-Cruz B, Villalobos I, Sifuentes-Osornio J, Alcocer-Varela J. Purified protein derivative reaction in systemic lupus erythematosus patients. Indirect study of cellular immunity. *Lupus* 2002; 11:25-30.
 31. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 800-6.
 32. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009; 33:586-93.
 33. Behar SM, Shin DS, Maier A, Coblyn J, Helfgott S, Weinblatt ME. Use of the T-SPOT.TB assay to detect latent tuberculosis infection among rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 546-51.
 34. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N, et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 907-13.
 35. Roland D, Robert L, Stefan N, et al. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay for Developing Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 88-95.
 36. Toru M, Mitsunori S, Fumio Y, et al. Specific Detection of Tuberculosis Infection: An Interferon- γ based Assay Using New Antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
-



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจำปี 2550 – 2552

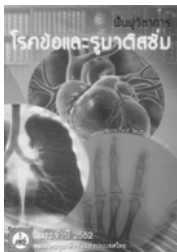
ราคาเล่มละ 300.00 บาท

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 โรคข้ออักเสบสะเทิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตื้อ โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณะอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

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



สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

การอบรมวิชาการระยะสั้น "Rheumatology for the Non-Rheumatologist" ครั้งที่ 11

ระหว่างวันที่ 5 - 7 ตุลาคม 2554 ณ ห้องพีอีการ์ ชั้น 10 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

5 ตุลาคม 2554		08.00-09.00	Approach to Arthritis พ.ญ. พรศิตา รัชอำพน	09.00-10.00	Rheumatoid Arthritis พ.ญ. วันรัชดา คัมภาคย์	10.00-10.15	10.15-11.15	Gouty Arthritis น.พ. วรวิทย์ เสาศิรินทร์	11.15-12.15	Osteoarthritis น.พ. กิตติ ไชยเดมโรตซ์การ	12.15-13.15	Luncheon Symposium	13.15-14.15	Spondyloarthropathies พ.ญ. ปวีณา เขียวราชวิทยากิจ	14.15-15.00	15.00-15.15	15.15-16.00
5 ตุลาคม 2554		08.00-09.00	Approach to Connective Tissue Disease พ.ญ. อรรณี มหรรษานูอวาระห์	09.00-10.00	Systemic Lupus Erythematosus พ.ญ. นันทมา กิติยานนท์	10.00-10.15	10.15-11.15	Systemic Sclerosis พ.ญ. สุภาวรรณ วันแก้ว	11.15-12.15	Polymyositis/ Dermatomyositis พ.ญ. สิริพร มาจนราชย์	12.15-13.15	Luncheon Symposium	13.15-14.15	Vasculitis น.พ. ไรศรัย กิติชิตยานูญญา	14.15-15.00	15.00-15.15	16.00
6 ตุลาคม 2554		08.00-09.00	Approach to Back Pain น.พ. ทรัพย์ เตชานวรงค์	09.00-10.00	Osteoporosis น.พ. พันธ์ร ณรงค์อักษรวัน	10.00-10.15	10.15-11.15	Systemic Diseases with Rheumatic Manifestation พ.ญ. ปวีณิดา เอื้ออารีวงศ์ษา	11.15-12.15	Soft Tissue Rheumatism น.พ. สุชัย อังคารวัชร์	12.15-13.15	Luncheon Symposium	13.15-14.00	Meet the Expert ห้องที่ 1 : Back Pain ห้องที่ 2 : ห้องที่ 3 : Rheumatic Manifestation in systemic diseases	14.00-14.15	14.15-15.00	16.00
7 ตุลาคม 2554		08.00-09.00	Approach to Back Pain น.พ. ทรัพย์ เตชานวรงค์	09.00-10.00	Osteoporosis น.พ. พันธ์ร ณรงค์อักษรวัน	10.00-10.15	10.15-11.15	Systemic Diseases with Rheumatic Manifestation พ.ญ. ปวีณิดา เอื้ออารีวงศ์ษา	11.15-12.15	Soft Tissue Rheumatism น.พ. สุชัย อังคารวัชร์	12.15-13.15	Luncheon Symposium	13.15-14.00	Meet the Expert ห้องที่ 1 : Back Pain ห้องที่ 2 : ห้องที่ 3 : Rheumatic Manifestation in systemic diseases	14.00-14.15	14.15-15.00	16.00

ผู้เข้าร่วมอบรม สามารถเบิกค่าลงทะเบียนและค่าใช้จ่ายในการเดินทางตามระเบียบกระทรวงการคลังว่าด้วยการฝึกอบรมของส่วนราชการ พ.ศ. 2545
ติดต่อลงทะเบียน . สำนักงานสมาคมฯ โทรศัพท์ 0-2716-6524, 08-1658-1524 โทรสาร 0-2716-6525 e-mail : toojaisai@yahoo.co.uk website : www.thairheumatology.org

ช่วงเช้าก่อนประชุมและช่วง coffee break เข้า ไปดูข่ามรายการ spot diagnosis & x-ray
ดูเฉลยในช่วง coffee break บ่ายและหลังการประชุมในแต่ละวัน

