

ISSN 0857-5630

ปีที่ 33 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2563

- เปรียบเทียบการลดลงของระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบประสิทธิภาพสูง
ณัฐชยา เข็มนาค/ขจร ศิรินชนากุล
- Prevalence and influential factors of using home blood pressure monitoring among Thai hypertensive adults: The King Chulalongkorn Memorial Hospital survey (การศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีผลกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์)
กานิตา ด่านพุทธพร/ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย/ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ
- The prognostic factors for mortality of group B streptococcal infection in adults: A retrospective study (การศึกษาติดตามย้อนหลังเพื่อหาปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่)
ธรรมรัตน์ เอื้อพงศ์สุขกิจ/ชัชฌา สวนกระต่าย/ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา
- Journal club
ชัชชัย เมฆาชาวลิต/พิพัฒน์ ศักดิ์ศรีพรชัย/พูลพิพัฒน์ วชิรประดิษฐพร/ชัชฌา อังศุวัชรการ/
จิรภัฏฐ์ พรรณจิตต์/ธีรดา อัครศักดิ์สกุล/ปองปราชญ์ ทวีพัฒน์กุล/พิสุทธิ์ กตเวทิน/ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา
- Clinicopathological conference
อันทิพา โชคสุวัฒน์สกุล/ศศิธร เพชรจรัญไพศาล
- EKG quiz
อนรรุช อันตระกูล
- Spot diagnosis
วรกมล ภูพิบูลย์/นพพล ลีลาชิววัฒน์กุล
- CME credit
วรุฒติ ตันตวิทวัฒน์/อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา/ณัฐพงษ์ เจริญจริยธรรม

จุฬารายสาร

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีคามา
ศ.ดร.นพ.ชัชวาล สวณกระต่าย

บรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
อ.นพ.อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา
อ.นพ.วรวิมล ตันติทวีวัฒน์

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
ผศ.นพ.นริศร ลักษณะานุกรักษ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
รศ.พญ.นภา ปริญญานิติกุล
อ.ดร.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
รศ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยศิริกิจ
รศ.พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา
รศ.พญ.อรอุมา ชุตินทร
รศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา
อ.นพ.วิทวัส แนววงศ์
อ.นพ.วรวิมล ตันติทวีวัฒน์

ฝ่ายศิลป์

พรวิภา เวทประเสริฐวงศ์

สำนักงาน

ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0 2256 4246
แฟกซ์ 0 2252 7858
E-mail: nattapong.j@chula.ac.th
กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬารายสาร” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สามารถ Download วารสารจุฬารายสารได้ที่
<http://www.cumedicine.org/home/category/journal>

จัดทำที่ บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด โทรศัพท์ 064 5926359

นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการที่เพิ่มพูนความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

- อาจารย์แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
- บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:206-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Bassar M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬายุทธศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ของปี พ.ศ. 2563 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย Topic review 3 เรื่อง Journal club, CPC, EKG quiz และ Spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: nattapong.j@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 33 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2563

หน้า

เปรียบเทียบการลดลงของระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโอดีลิตชั้นประสิทธิภาพสูง ณัฐชยา เข็มนาท/ขจร ตีระธนากุล	221
Prevalence and influential factors of using home blood pressure monitoring among Thai hypertensive adults: The King Chulalongkorn Memorial Hospital survey (การศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีผลกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์) การิตา ด้านพุทธพร/ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย/ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ	235
The prognostic factors for mortality of group B streptococcal infection in adults: A retrospective study (การศึกษาติดตามย้อนหลังเพื่อหาปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B Streptococcus ในผู้ใหญ่) ชรณัชนัย เอื้อพงศ์สุภกิจ/ชยุณา สวนกระต่าย/ชนินทร์ อัสววิเชียรจินดา	248
Journal club ชัชชัย เมฆาชวลิต/พิพัฒน์ ศักดิ์ศรีพรชัย/พูลพัฒน์ วชิรประดิษฐพร/ธัญพร อังศุวัชรารกร/ จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์/ธีรดา อัสวศักดิ์สกุล/ปองปราชญ์ พิพัฒน์กุล/พิสุทธิ กตเวทิน/ ชนินทร์ อัสววิเชียรจินดา	260
Clinicopathological conference อันทิพา โชคสุวัฒน์สกุล/ศศิธร เพชรจรัญไพศาล	275
EKG quiz อนรรฐ ฮันตระกูล	291
Spot diagnosis วรกมล ภูพิบูลย์/นพพล ลีลาวัฒน์กุล	294
CME credit วราวุฒิ ดันดิทวิวัฒน์/อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา/ณัฐพงษ์ เขียมจริยธรรม	297

Topic review

เปรียบเทียบการลดลงของระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิสเตชันประสิทธิภาพสูง

ณัฐชา เข็มมาค*

ขจร ตีรณานกุล**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการกำจัดเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิสเตชันประสิทธิภาพสูง

วิธีการวิจัย

การวิจัยแบบสุ่มเชิงทดลองแบบข้าม (Randomized, Cross Over Experimental study) โดยกลุ่มวิจัยเดียวกัน ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 10 ราย ทำการสุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มแรกทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิกก่อน กลุ่มที่สองทำการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิสเตชันประสิทธิภาพสูงก่อน ทำการฟอกเลือดวิธีละ 8 สัปดาห์ จากนั้นสลับวิธีกัน วัดประสิทธิภาพของแต่ละวิธีโดยการวัดร้อยละการลดลงของเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, ยูเรีย คิดตามจำนวนอัลบูมินที่รั่วออกทางน้ำยาฟอกเลือด

ผลการศึกษา

หลังการฟอกเลือดพบการลดลงของเบต้าทูไมโครโกลบูลินจากทั้งสองวิธี โดยร้อยละการลดลงของเบต้าทูไมโครโกลบูลินจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิกไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิสเตชันประสิทธิภาพสูง (83.7 ± 4.9 เทียบกับ 84.0 ± 4.3 %, $p=0.37$) สำหรับการกำจัดสารยูรีมิก

* แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** สาขาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โมเลกุลเล็กคือยูเรียพบว่า ร้อยละการลดลงของยูเรียจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิกน้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (82.1 ± 4.9 เทียบกับ $85.8 \pm 3.7\%$, $P=0.01$) ถึงแม้จะมีการรั่วของอัลบูมินจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิกจะมากกว่าวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (4.2 ± 2.4 เทียบกับ 0.5 ± 0.8 กรัม/ครั้งการฟอกเลือด; $P=0.004$) แต่จากการติดตามที่ 8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของระดับอัลบูมินในเลือด

สรุป

การฟอกเลือดโดยเครื่องฟอกไตปกติโดยดัดแปลงใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิกซึ่งสามารถทำได้ในศูนย์ฟอกไตทั่วไปมีประสิทธิภาพในการกำจัดเบต้าไมโครโกลบูลินได้ไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง จึงสามารถเลือกใช้วิธีนี้ได้หากไม่มีเครื่องฟอกเลือดแบบประสิทธิภาพสูง

1. บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย

โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ปัจจุบันในประเทศไทยผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น จากข้อมูลของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยพบว่าปี พ.ศ. 2556 มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต 69,528 คน โดยในจำนวนนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธีฟอกเลือดถึง 47,410 คนจากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดยังมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป⁽¹⁾ โดยสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายคือ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคติดเชื้อ และโรคมะเร็ง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนทั่วไป 10-20 เท่า⁽²⁾ ซึ่งนอกจากปัจจัยจากโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูงแล้ว ยังพบว่าเกิดจากการคั่งของสารยูรีเมียในร่างกาย⁽³⁾

สารยูรีเมีย (uremic toxin) ประกอบด้วยสาร 3 ชนิด คือ สารในกลุ่ม small water-soluble compound, middle molecule และ protein-bound molecule ซึ่งการฟอกเลือดโดยวิธี conventional hemodialysis สามารถกำจัดสาร small water-soluble compound ได้ แต่กำจัดสาร middle

molecule และ protein bound molecule ได้น้อย⁽⁴⁾ ซึ่งสารในกลุ่ม middle molecule เช่น เบต้าไมโครโกลบูลิน มีความสัมพันธ์กับการเกิด dialysis related amyloidosis⁽⁵⁾ และมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เบต้าไมโครโกลบูลินเป็นสารยูรีมิกขนาดกลาง มีขนาดมวลโมเลกุล 11,800 ดัลตัน ในภาวะปกติร่างกายจะสร้างออกมาในอัตราคงที่และมีการกำจัดออกทางไต เมื่อการทำงานของไตลดลงจะพบระดับที่สูงขึ้น และพบระดับสูงมากที่สุดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือด และการมีระดับเบต้าไมโครโกลบูลินที่สูงพบสัมพันธ์กับการเกิด dialysis related amyloidosis⁽⁵⁾ นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2555 Sophie Liabeuf และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง 142 คน พบว่าระดับของเบต้าไมโครโกลบูลินสูงขึ้นสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง และพบสูงที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด โดยระดับที่สูงสัมพันธ์กับการเกิดหินปูนเกาะเส้นเลือด นอกจากนี้ระดับของเบต้าไมโครโกลบูลินยังสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย⁽⁶⁾

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูงสามารถกำจัดสาร middle molecule และ protein-bound uremic toxin ได้มากกว่าวิธีการฟอกเลือดปกติ นอกจากนี้

ยังพบว่าพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสมีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า⁽⁷⁾ แต่เนื่องจากการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสจำเป็นต้องใช้เครื่องฟอกไตที่มีเทคโนโลยีสูง ระบบน้ำที่ดี บุคลากรที่มีความชำนาญ และต้นทุนที่สูง จึงมีศูนย์ให้บริการน้อย ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงบริการได้ยาก

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวกรองชนิดรูใหญ่พิเศษ (High cut-off membrane) ซึ่งมีขนาดรูกรองใหญ่กว่า High flux dialyzer ที่ใช้ในการฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration ซึ่งตัวกรอง High cut-off membrane ยอมให้สารยูริมีกขนาดกลางผ่านได้มาก นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการนำ Hemoperfusion cartridge มาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดูดซับ middle molecule และ protein-bound uremic toxin โดยใช้หลักการในการดูดซับ ดังนั้นหากเรานำตัวกรอง High cut off membrane มาใช้ในการฟอกเลือดแบบ hemodialysis ร่วมกับการใช้ตัวกรอง Hemoperfusion cartridge เพื่อดูดซับสารยูริมีกขนาดกลางอาจสามารถลดระดับเบต้าทูโมโครโกลบูลินได้ไม่ด้อยกว่าวิธีฮีโมไดอะลิซิส

2. วิธีการวิจัย (methods)

รูปแบบแนวทาง (research design)

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ therapeutic trial เป็น opened label randomized cross-over case controlled study

ประชากร (population)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากกว่า 1 ปี ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. อายุมากกว่า 18 ปี บริบูรณ์ และไม่เกิน 80 ปี
3. มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 ซีซี ต่อวัน

4. เส้นฟอกเลือดที่ใช้เป็น A-V fistula หรือ A-V graft ที่สามารถใช้ Blood flow rate ได้ถึง 400 ml/min
5. ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้ง/สัปดาห์ และมีค่า $KT/V \geq 1.2$
6. มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) ที่เหมาะสมก่อนเข้าร่วมโครงการ โดยใช้เครื่องมือ Body Composition Monitoring (BCM) เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการประเมิน
7. สัญญาขีพขณะทำการฟอกเลือดคงที่ตลอด 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมโครงการ

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา

(Exclusion criteria)

1. มีโรคแทรกซ้อนที่ต้องรักษาเร่งด่วน ได้แก่ โรคติดเชื้อ, โรคเส้นเลือดหัวใจและหลอดเลือดภายใน 3 เดือน
2. เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย
3. ตั้งครรภ์
4. สัญญาขีพขณะทำการฟอกเลือดไม่คงที่ภายใน 2 สัปดาห์
5. มีข้อห้ามในการใช้สารกันเลือดแข็งตัวขณะฟอกเลือด
6. ไม่สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้และไม่สามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
7. ปฏิเสธลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

Sample population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นานกว่า 1 ปี

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร non-inferiority continuous data

$$n_2 = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2 (1 + \frac{1}{k})}{(\epsilon - \delta)^2}$$

N = ขนาดตัวอย่างที่ต้องการศึกษา

ระดับนัยสำคัญ 0.05, $Z_{\alpha/2} = 1.96$ และ Power 80%
จากการทบทวนวรรณกรรมของ Rita de Smet (14)

พบว่า SD = 7.45

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษามาก่อน

จึงกำหนด mean of difference between groups = 10

Non-inferiority margin = 0.2,

ratio between group = 1, k = 1

N = 8

ปริมาณ dropout rate 20% ดังนั้น N = 10

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย (Intervention)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยอย่างน้อย 1 ปี
ประเมินตาม inclusion และ exclusion ทำการสุ่มตัวอย่าง
แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี simple random sampling โดยใช้
วิธี box randomization

กลุ่มที่หนึ่ง ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี high cut-off
membrane hemodialysis (HCO-HD) 2 ครั้ง/สัปดาห์ ร่วมกับ
HCO + hemoperfusion cartridge (HP) 1 ครั้ง/สัปดาห์
เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วลดลงเป็น hemoperfusion 1 ครั้ง/
2 สัปดาห์ อีก 4 สัปดาห์ รวมเป็น 8 สัปดาห์ และหลังจาก
นั้นต่อด้วย high-efficiency online-hemodiafiltration
with high flux membrane 3 ครั้ง/สัปดาห์เป็นระยะเวลา
8 สัปดาห์ โดยมีช่วง wash out period ก่อนเริ่มทำการศึกษา
2 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยน modality 2 สัปดาห์

กลุ่มที่สอง ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี high-

efficiency online- hemodiafiltration with high flux
membrane 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์
หลังจากนั้นต่อด้วยวิธี high cut-off membrane
hemodialysis (HCO-HD) 2 ครั้ง/สัปดาห์ ร่วมกับ HCO
HD+HP 1 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วลดลง
เป็น hemoperfusion 1 ครั้ง/2 สัปดาห์อีก 4 สัปดาห์ รวมเป็น
8 สัปดาห์ โดยมีช่วง wash out period ก่อนเริ่มทำการศึกษา
2 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยน modality 2 สัปดาห์

Modality protocol

- **High-efficiency online-hemodiafiltration with high flux membrane** หมายถึง post-dilution online-hemodiafiltration โดยใช้ตัวกรอง High flux คือ HF80, vascular access AVF หรือ AVG, blood flow rate (QB) 400 ml/min, dialysate flow rate (QD) 800 ml/min, replacement fluid 25% of QB, ระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อ 1 session, ultrafiltration volume ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight)
- **Combined high cut-off membrane hemodialysis with hemoperfusion** หมายถึง hemodialysis โดยใช้ตัวกรอง High cut-off membrane คือ PES-17DH และตัวดูดซับ hemoperfusion คือ HA130 โดยทำ 2 ชั่วโมง แรก QB 200 ml/min, QD 800 ml/min, vascular access AVF หรือ AVG หลังจากครบ 2 ชั่วโมงนำตัวดูดซับ hemoperfusion ออกและทำการ hemodialysis เปิด QB 400 ml/min, QD 800 ml/min, ระยะเวลา รวม 4 ชั่วโมงต่อ 1 session ultrafiltration volume ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight)
- **High cut-off membrane hemodialysis** หมายถึง hemodialysis โดยใช้ตัวกรอง High cut-off

membrane คือ PES-17DH Vascular access AVF หรือ AVG, QB 400 ml/min, QD 800 ml/min, ระยะเวลา hemodialysis 4 ชั่วโมงต่อ 1 session, ultrafiltration volume ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight)

- **Wash out period** ผู้เข้าร่วมการศึกษายะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี High Flux hemodialysis โดยใช้ตัวกรอง High flux ซึ่งเป็น dialyzer เดิมของผู้เข้าการศึกษา Vascular access AVF หรือ AVG, QB 400 ml/min, QD 800 ml/min, ระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อ 1 session, ultrafiltration volume ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight)

การประเมิน Reduction ratio ของสาร

การประเมินร้อยละการลดลงของเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (percentage of reduction ratio) วิธีการเก็บเลือดฝิ่ง Arterial port เพื่อส่งตรวจระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

โดยส่งตรวจก่อนการฟอกเลือด (Cpre) และหลังการฟอกเลือดเสร็จ (Cpost) วิธีการส่งเลือดตรวจหลังการฟอกเลือดเสร็จคือปิด ultrafiltrate pump (QUF = 0) ปิด dialysate pump (QD = 0) ลด blood flow rate 50 ml/min (QB = 50) ประมาณ 30 วินาทีก่อนเก็บเลือดมาส่งตรวจ ใช้สูตรเพื่อคำนวณ reduction ratio (RR)⁽⁸⁾

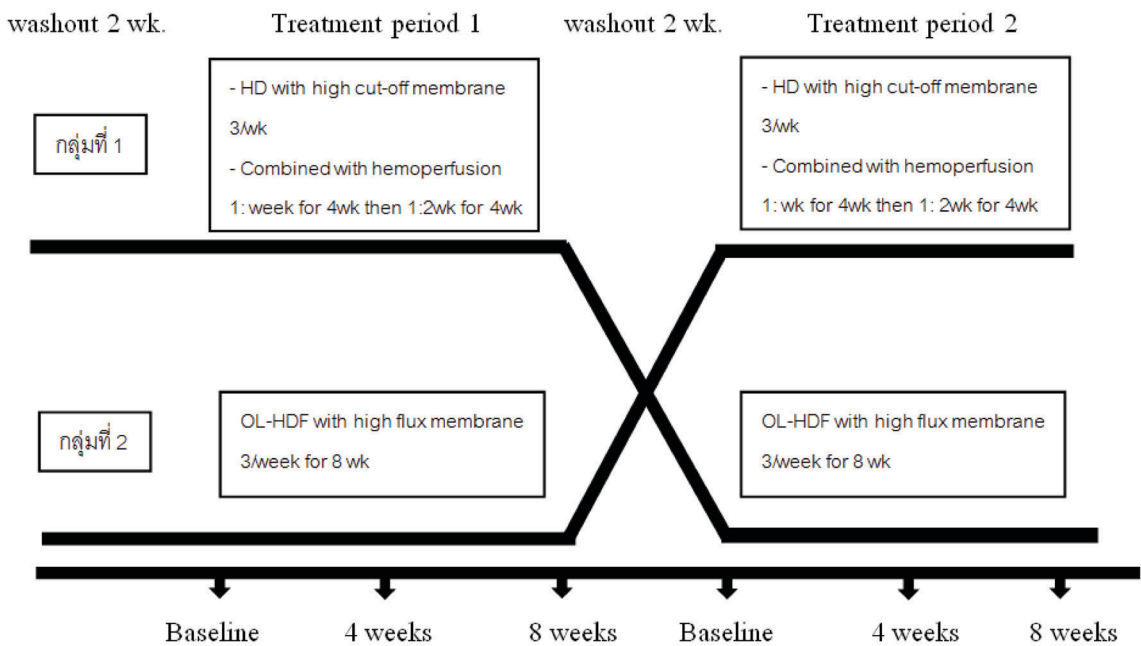
$$RR = (1 - C_{post-crr} / C_{pre}) \times 100\%$$

$$C_{post-crr} = C_{post} / \{1 + [(BW_{pre} - BW_{post}) / 0.2 \times BW_{post}]\}$$

Cpost-crr: Cpost ที่ถูกปรับตาม extracellular volume change ประเมินจากน้ำหนักเป็นหลัก โดยคิดจากสมการดังกล่าว

BWpre: น้ำหนักก่อนฟอกเลือด (Kg)

BWpost: น้ำหนักหลังฟอกเลือด (Kg)



ภาพที่ 1. แสดงแผนการให้การรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

คุณสมบัติของตัวกรองที่ใช้ในการวิจัย (Dialyzer Property)

Dialyzer ที่ใช้ ในการวิจัยเป็น Hallow Fiber Dialyzer โดยตัว Membrane เป็น Synthetic Membrane ที่มี Biocompatibility ดี และมีประสิทธิภาพดี โดย High Cut-Off Membrane Dialyzer ใช้ Surelyzer TM PES-17DH ของบริษัท Nipro และ High Flux Dialyzer ใช้ HF80s ของบริษัท Fresenius

In vitro performance: QB = 300 ml/min, QD = 500 ml/min, QUF = 0ml/min

คุณสมบัติของสารดูดซับเป็น Disposable Hemoperfusion Cartridge รุ่น HA130 ของบริษัท Jaftron Biomedical

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. การนำเสนอ Baseline characteristic นำเสนอเป็นตาราง ผลลัพธ์ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอในลักษณะของค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานร่วมกับค่าพิสัย ขึ้นกับลักษณะการกระจายของข้อมูล

2. การเปรียบเทียบ percentage reduction ration ของสองวิธีใช้ Pair t-test หรือ Wilcoxon test ขึ้นกับการกระจายของข้อมูล

3. แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของผลเลือดของผู้ป่วยที่มากกว่าสองจุดในวิธีการฟอกเลือดเดียวใช้ Repeated Anova

4. การเปรียบเทียบความแตกต่างของผลเลือดที่มากกว่าสองจุดระหว่างสองวิธีใช้ Generalize Linear Model

โดยใช้โปรแกรมคำนวณทางสถิติ SPSS version

20. สำหรับ window ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ตารางที่ 1. แสดงคุณสมบัติของตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-17DH) และตัวกรองรูใหญ่ SF80S

Property	PES-17DH	HF80S
Membrane Material	Polyethersulfone	Fresenius Polysulfone
Effective Surface (m ²)	1.7	1.8
Ultrafiltration Coefficiency (ml/hr/mmHg)	80	55
Clearance (ml/min)	PES-17DH	HF80S
Urea	267	248
Creatinine	246	225
Phosphate	234	220
Vitamin B12	178	155
Inulin	NA	120
Myoglobin	82	BA

3. ผลการศึกษา

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ จำนวน 10 ราย ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2559 ถึงวันที่ 31 มกราคม 2560 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าเป็นผู้ป่วยชาย 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) เป็นผู้ป่วยหญิง 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 80) อายุเฉลี่ย 60.9 ปี (SD = 9.7) สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง ไม่ทราบสาเหตุ 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) จากเบาหวาน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) จากความดันโลหิตสูง 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) จากไตอักเสบ 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 70) เบาหวาน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) เคยได้รับการปลูกถ่ายไต 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) ระยะเวลามัธยฐานในการฟอกเลือด 83 เดือน (IQR 49.5 - 167) มีค่าความพอเพียงเฉลี่ยในการฟอกเลือด (KT/V) 2.75 (SD = 4.3) การทำงานของหลอดเลือดสำหรับฟอกเลือดมีความเร็ว 915 มล./นาที (IQR 740-1,058) น้ำหนักตัวเฉลี่ย 57.0 กิโลกรัม (SD = 13.8) ผลการตรวจความเข้มข้นเลือด (Hemoglobin) 10.6 กรัม/เดซิลิตร (SD = 0.7) โดยมีค่าเฉลี่ยระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลิน 28,395 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 5,368.6) ที่เริ่มต้นการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 2

ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดเริ่มต้นด้วยวิธีการฟอกแบบปกติ (High flux hemodialysis) ด้วยตัวกรองรูใหญ่เป็นเวลา 2 สัปดาห์ (washout) จากนั้นแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็นสองกลุ่ม กลุ่มละ 5 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (combine high cut-off dialyzer hemodialysis with hemoperfusion) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ก่อน แล้วสลับเป็นการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมโคอะฟิลเตรชันด้วยรูกรองขนาดใหญ่ (post dilution online hemodiafiltration with high flux dialyzer) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยทำการฟอกเลือดแบบปกติ ด้วยรูกรองขนาดใหญ่ 2 สัปดาห์ระหว่างการเปลี่ยนวิธีการฟอกเลือดผู้ป่วย

กลุ่มที่ 2 ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมโคอะฟิลเตรชันด้วยรูกรองขนาดใหญ่ก่อน แล้วจึงสลับเป็นการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก

เปรียบเทียบการฟอกเลือดทั้งสองวิธี พบว่าระยะเวลาในการฟอกเลือดโดยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าเฉลี่ย 237.1 นาที (SD = 2.5) และ วิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมโคอะฟิลเตรชันด้วยรูกรองขนาดใหญ่มีค่าเฉลี่ย 237.5 นาที (SD = 1.5) ซึ่งไม่แตกต่างกัน ($p=0.728$) ปริมาณการคั่งน้ำเฉลี่ยแต่ละครั้งของการฟอกเลือด (net ultrafiltration) ของวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าเฉลี่ย 2,269 มล (SD = 480.8) เมื่อเทียบกับวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมโคอะฟิลเตรชันด้วยรูกรองขนาดใหญ่มีค่าเฉลี่ย 2,319 มล. (SD = 476.2) ซึ่งทั้งสองวิธีไม่ต่างกัน ($p=0.716$) ปริมาณการพาของสาร (convective volume) โดยวิธีการฟอกเลือดโดยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเฉลี่ย 22.0 ลิตร/ครั้ง (SD = 1.82) โดยการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในระหว่างการฟอกเลือดแต่ละครั้งของทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน (2.1 ± 0.4 และ 2.2 ± 0.5 , $p = 0.732$) ดังแสดงในตารางที่ 3

วัดการลดลงของระดับสารยูรีมิกพบว่า ร้อยละการลดลงของเบต้าทูไมโครโกลบูลินของทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน (83.7 ± 4.9 เทียบกับ $84.0 \pm 4.3\%$, $p = 0.37$) ร้อยละการลดลงของยูเรียในการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าเท่ากับ 82.1 (SD = 4.9) ซึ่งพบว่ามีค่าน้อยกว่าการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมโคอะฟิลเตรชันซึ่งมีค่าเท่ากับ 85.8 (SD = 3.7) ($p = 0.015$) ดังแสดงในภาพที่ 2

เมื่อทำการติดตามค่าเฉลี่ยของระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูด

ตารางที่ 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษา

Baseline characteristics	10 patients
Male (%)	2 (20.0%)
Age (years) (mean(SD))	60.9 (9.7)
Cause of end stage renal disease	
- Diabetic nephropathy (%)	2 (20.0%)
- Hypertension (%)	2 (20.0%)
- Chronic glomerulonephritis (%)	2 (20.0%)
- Renal calculi (%)	0
- CTIN (%)	0
- Unknown (%)	4 (40.0%)
Baseline characteristics	10 patients
Vascular access	
- arteriovenous fistula (%)	7 (70.0%)
- arteriovenous graft (%)	3 (30.0%)
Vascular access flow (ml/min) (median(IQR))	915.0 (740 - 1,058)
Dialysis vintage (months) (median(IQR))	83.0 (49.5 - 167)
Underlying disease	
- Diabetes mellitus (%)	2 (20.0%)
- Hypertension (%)	7 (70.0%)
- Dyslipidemia (%)	3 (30.0%)
- Coronary artery disease (%)	2 (20.0%)
- Autoimmune disease (%)	1 (10.0%)
- Peripheral artery disease (%)	1 (10.0%)
- Previous kidney transplant (%)	2 (20.0%)
Systolic blood pressure (mmHg) (mean(SD))	135.1 (14.1)
Diastolic blood pressure (mmHg) (mean(SD))	73.3 (9.1)
KT/V (mean(SD))	2.8 (4.3)
Body weight (kg) (mean(SD))	57.0 (13.8)
BMI (kg/m ²) (mean(SD))	22.2 (5.2)
Lab	
- Hemoglobin (g/dl) (mean(SD))	10.6 (0.7)
- Platelet (1,000/mm ³) (mean(SD))	222 (75.0)
- Calcium (mg/dl) (mean(SD))	9.1 (0.6)
- Phosphate (mg/dl) (mean(SD))	4.5 (1.5)
- iPTH (pg/dl) (median(IQR))	397.5 (62.5 - 591.4)
- beta2 microglobulin (µg/dL) (mean(SD))	28,395.6 (5,368.6)
- albumin (g/L) (mean(SD))	4.0 (0.3)

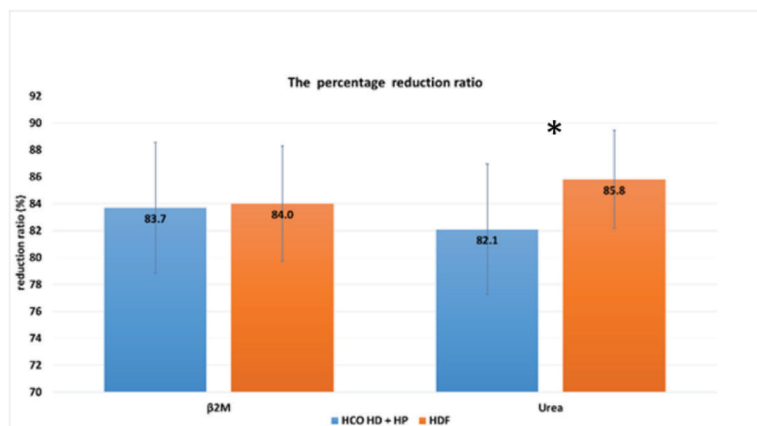
ตารางที่ 3. เปรียบเทียบการฟอกเลือดระหว่างวิธีการฟอกเลือดโดยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (combine HCO HD+ HP) และวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมโคอะฟิลเตรชันด้วยรูกรองขนาดใหญ่ (OL-HDF)

Treatment characteristics	Combine HCO HD + HP	OL-HDF	P
Dialysis time (min) (mean(SD))	237.1 (2.5)	237.5 (1.5)	0.73
Net ultrafiltration (ml) (mean(SD))	2,269.8 (480.8)	2,319.3 (476.2)	0.72
Convective volume (L/session) (mean(SD))	2.3 (0.5)	22.0 (1.8)	<0.001
Interdialytic weigh gain (kg) (mean(SD))	2.1 (0.4)	2.2 (0.5)	0.73

ซับสารยูรีมิกและที่ 8 สัปดาห์พบว่าระดับของเบต้าทูไมโครโกลบูลินสัปดาห์ที่ 1 มีค่า 27,530.1 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 4,067.5) สัปดาห์ที่ 5 มีค่า 25,175.6 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 2,786.0) สัปดาห์ที่ 8 มีค่า 24,968 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 8,398.3) เมื่อทำการวิเคราะห์โดย repeated anova ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.3$) สำหรับวิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมโคอะฟิลเตรชันมีค่าเฉลี่ยระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดสัปดาห์ที่ 1 มีค่า 28,966 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 7,625.0) สัปดาห์ที่ 5 มีค่า 29,210 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 8,119) สัปดาห์ที่ 8 มีค่า 26,065 ไมโครกรัมต่อ

ลิตร (SD = 5,699.0) เมื่อทำการวิเคราะห์โดย repeated anova ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.3$) และเมื่อทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินระหว่างการฟอกเลือดของทั้งสองวิธีโดย generalized linear model ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.849$) ดังภาพที่ 3

เมื่อตรวจปริมาณอัลบูมินที่เสียออกมาในน้ำยาฟอกเลือดพบว่า ค่ามัธยฐานของอัลบูมินที่เสียไปในน้ำยาฟอกเลือดจากวิธีฟอกเลือดแบบผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเท่ากับ 4.2 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง (พิสัย 2.5 – 5.7) ซึ่งมากกว่าค่า



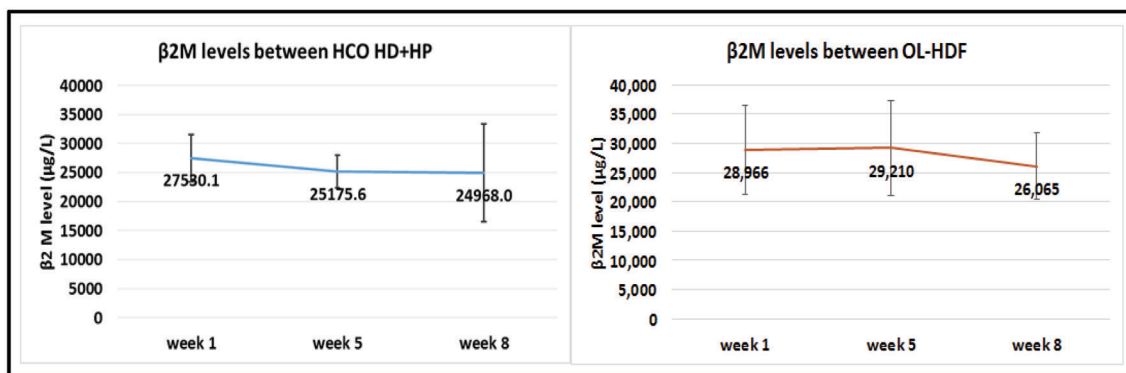
ภาพที่ 2. แสดงร้อยละการลดลงของสารยูรีมิกเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (β 2M), ยูเรีย (urea) * ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

มัธยฐานของอัลบูมินที่เสียไปในน้ำยาฟอกเลือดจากวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิสขั้นสูง ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.5 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง (พิสัย 0.12–0.88) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$) เมื่อติดตามระดับของอัลบูมินในเลือดระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสมผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกพบว่า ระดับอัลบูมินในเลือดที่สัปดาห์ที่ 1, 5 และ 8 มีค่าเฉลี่ย 3.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($SD=0.2$) เท่ากันตลอดการฟอกเลือด ($p=1.0$) ส่วนระดับของอัลบูมินในเลือดระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิสขั้นสูง สัปดาห์ที่ 1 มีค่าเฉลี่ย 3.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($SD=0.3$) สัปดาห์ที่ 5 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($SD=0.2$) และสัปดาห์ที่ 8 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($SD=0.2$) เมื่อใช้การวิเคราะห์ห้อยซ้ำ $repeated\ anova$ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.2$) ดังแสดงในภาพที่ 4

ทำการติดตามการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสมผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูด

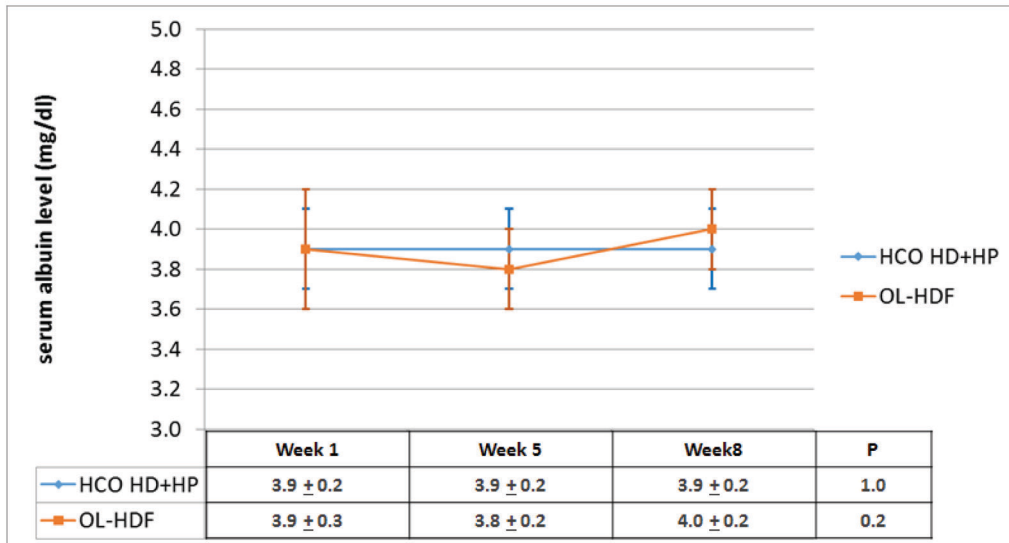
ซับสารยูรีมิกเป็นเวลา 8 สัปดาห์ไม่พบความแตกต่างของน้ำหนักตัว (57.2 ± 3.49 เทียบกับ 57.7 ± 14.0 กิโลกรัม, $p=0.13$) และดัชนีมวลกาย (22.4 ± 5.15 เทียบกับ 22.5 ± 5.23 กิโลกรัม/เมตรยกกำลังสอง, $p=0.157$) ส่วนในระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิสขั้นสูง พบมีการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (57.2 ± 14.49 เทียบกับ 57.5 ± 13.49 กิโลกรัม, $p=0.005$) และพบการเพิ่มขึ้นของดัชนีมวลกายจาก 22.3 ± 5.07 กิโลกรัม/ตารางเมตร เพิ่มขึ้นเป็น 22.4 ± 5.06 กิโลกรัม/ตารางเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$)

หลังจากทำการติดตามผลเลือดที่เริ่มต้น และสิ้นสุดการรักษาสัปดาห์ที่ 8 สัปดาห์ จากวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสมผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ระดับของความเข้มข้นเลือดเม็ดเลือดแดงมีค่าเฉลี่ย 10.4 กรัมต่อเดซิลิตร ($SD=1.2$) ซึ่งเมื่อติดตามที่สิ้นสุดการรักษามีระดับความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงเฉลี่ย 10.1 กรัมต่อเดซิลิตร. ($SD=1.3$) ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.49$) ติดตามค่ามัธยฐานระดับเกล็ดเลือดตอนเริ่มต้น และที่



ภาพที่ 3. แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับเบต้าไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดใน 8 สัปดาห์ ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสมผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสขั้นสูง (OL-HDF)

Serum albumin levels between treatment



ภาพที่ 4. กราฟแสดงระดับของอัลบูมินในเลือด ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสมการใช้อัตราการฟอกเลือดสูงพิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิส (OL-HDF)

8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (196 (พิสัย 171 - 299) เทียบกับ 253 (พิสัย 161 - 375) x1,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, $p = 0.12$) และเมื่อติดตามระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการรักษาด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสมการใช้อัตราการฟอกเลือดสูงพิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ไม่พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับแคลเซียมมีค่าเฉลี่ย 8.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.6) ที่สิ้นสุดการรักษามีค่าเท่ากับ 9.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.5) ($p = 0.36$) ระดับฟอสเฟตที่เริ่มต้นการรักษามีค่าเฉลี่ย 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 1.1) และที่สิ้นสุดการรักษามีค่าเฉลี่ย 4.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 1.0) ($p = 0.48$) ค่ามัธยฐานของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่เริ่มต้นมีค่า 566 พิโคกรัมต่อเดซิลิตร (พิสัย 363.8 - 1,376) และที่สิ้นสุดการรักษามีค่ามัธยฐานเท่ากับ 881 พิโคกรัมต่อเดซิลิตร (พิสัย 587.3 - 98.39) ($p = 1.0$)

สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสมการใช้อัตราการฟอกเลือดสูงพิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบมีความดันโลหิตต่ำ 18 ครั้ง ซึ่งไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิส (พบมีความดันโลหิตต่ำ 17 ครั้ง) เมื่อทำการลดอัตราเร็วในการกำจัดน้ำออกจากร่างกาย ระดับความดันโลหิตกลับมาคงที่ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงระหว่างการฟอกเลือด พบผู้ป่วย 1 รายมีอาการคันตามร่างกายระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิส 2 ครั้ง ไม่พบผื่น และไม่มีความดันโลหิตต่ำระหว่างนั้น อาการทุเลาหลังได้ทานยาแก้แพ้และไม่เกิดขึ้นอีก มีผู้ป่วย 1 รายเกิดเส้นเลือดสำหรับการฟอกเลือดอุดตัน (arteriovenous fistula occlusion) ระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสมการใช้อัตราการฟอกเลือดสูงพิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และสามารถใช้ได้ปกติหลังได้ทำการแก้ไขโดยการทำเองจีโอพลาสติก

4. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดทั้งหมด 10 ราย พบว่าร้อยละการลดลงของเบต้าไมโครโกลบูลินจากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีค่าไม่ต่ำกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส แต่ร้อยละการลดลงของยูเรียจากวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าน้อยกว่าแต่เกินค่ามาตรฐานสำหรับการกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็ก และเมื่อติดตามระดับเบต้าไมโครโกลบูลินที่ 8 สัปดาห์หลังการฟอกเลือดแต่ละวิธีพบว่าไม่แตกต่างจากก่อนการฟอกเลือดด้วยวิธีนั้น ในส่วนของการเสียชีวิตในน้ำยาฟอกเลือดพบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีการเสียชีวิตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนพบว่าทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน

อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบร้อยละการลดลงของสารยูรีมิกขนาดกลางในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบเรื้อรังระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกและการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส การศึกษานี้เราติดตามระดับของเบต้าไมโครโกลบูลิน เนื่องจากสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต⁽⁶⁾ และอัตราการเกิดอะไมลอยด์ซิส⁽⁵⁾ ในผู้ป่วยโรคไตที่รับการฟอกเลือดเรื้อรัง (dialysis related amyloidosis)

ผลจากการศึกษาของพบว่า

1. ร้อยละการลดลงของเบต้าไมโครโกลบูลินจากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีค่าไม่ต่ำกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี

แบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส

2. ร้อยละการลดลงของยูเรียจากวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีค่าน้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส
3. ติดตามระดับเบต้าไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดของสัปดาห์ที่ 1, 5 และ 8 หลังการฟอกเลือดของทั้งสองวิธีไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
4. การเสียชีวิตในน้ำยาฟอกเลือดพบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีการเสียชีวิตมากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
5. ภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเกิดขึ้นไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส

ในส่วนของสารยูรีมิกที่มีขนาดกลางใช้ตัวแทนคือเบต้าไมโครโกลบูลิน จากการศึกษาของ Rita De Smet และคณะพบว่า การใช้ตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษสามารถกำจัดเบต้าไมโครโกลบูลินได้ร้อยละ 66⁽⁹⁾ และจากการศึกษาของ Maduell และคณะพบว่า⁽¹⁰⁾ วิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส มีร้อยละการกำจัดเบต้าไมโครโกลบูลินได้ประมาณ 80 จากการศึกษาของเราพบว่าร้อยละการกำจัดเบต้าไมโครโกลบูลินจากการฟอกเลือดโดยผสมการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเท่ากับ 83 ซึ่งไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสซึ่งมีค่า 84 โดยร้อยละการลดลงของเบต้าไมโครโกลบูลิน จากการ

ฟอกเลือดด้วยวิธีพาสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษที่มากกว่าการศึกษาเดิมซึ่งน่าจะเกิดจากหลายปัจจัย เนื่องจากเรามีการใช้ร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกซึ่งสามารถดูดซับสารในกลุ่มนี้ได้, ชนิดของเมมเบรนของตัวกรองจากการศึกษาเดิมใช้เซลลูโลสไทรอะซิเตรดเทียบกับการศึกษาของเราเป็น polyethersulfone และการศึกษาของเราใช้อัตราการไหลของเลือด (blood flow rate) ที่ 200 มิลลิลิตรต่อนาที 2 ชั่วโมง และ 400 มิลลิลิตรต่อนาที อีก 2 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้อัตราการไหลของเลือดที่ 300 มิลลิลิตรต่อนาทีตลอด 4 ชั่วโมง และการศึกษาของเราใช้อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด 800 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งมากกว่าการศึกษาเดิมที่ใช้ 500 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากต้องการเพิ่มอัตราการกำจัดสารยูรีมิก

ในส่วนของกำจัดสารยูรีมิกที่ละลายน้ำและมีโมเลกุลเล็ก (small water soluble compound) พบว่าจากการศึกษาของเราโดยวิธีการพาสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีร้อยละของกำจัดของยูเรีย 82.1 ซึ่งน้อยกว่าวิธีออนไลน์ฮีโมโคเอฟิลเตรชัน ซึ่งมีค่าร้อยละ 85.5 แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองวิธีก็ถือว่าการกำจัดสารยูเรียได้พอเพียงตามมาตรฐานที่กำหนด

จากการติดตามระดับของเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดที่เริ่มต้นการฟอกเลือดแต่ละวิธีจนถึงสิ้นสุดที่ 8 สัปดาห์ แนวโน้มของระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินมีแนวโน้มลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Trirathanagul K. และคณะในปี 2552 ได้ทำการติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 22 คนที่เปลี่ยนวิธีการฟอกเลือดจากวิธีปกติ (conventional hemodialysis) เป็นวิธีออนไลน์ฮีโมโคเอฟิลเตรชัน พบว่าระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 6 เดือน⁽¹¹⁾ ดังนั้นหากติดตามที่ระยะเวลาที่นานพอน่าจะให้เห็นความแตกต่างได้ชัดเจนขึ้น

ปัจจุบันพบว่าการฟอกเลือดโดยการใช้ตัวกรอง

รูใหญ่พิเศษ ซึ่งมีขนาดรูกรองที่ใหญ่กว่าขนาดของอัลบูมิน ทำให้มีการสูญเสียอัลบูมินไปในน้ำยาฟอกเลือดมากกว่าการใช้ตัวกรองแบบรูใหญ่ จากการศึกษาของ Rita De Smet และคณะ⁽⁹⁾ การฟอกเลือดโดยการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษมีการสูญเสียอัลบูมินไปในน้ำยาฟอกเลือด 3.4 (SD = 1.3) กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง และจากการรวบรวมข้อมูลของ Siatto A และคณะพบว่าการเสียอัลบูมินไปในน้ำยาฟอกเลือดมีได้ตั้งแต่ 1 กรัมจนถึง 8 กรัมขึ้นกับขนาดของรูกรองของตัวกรองรูใหญ่พิเศษ และชนิดของเมมเบรน และเมื่อทำการติดตามระดับอัลบูมินในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษชนิด PES-D พบว่ามีการลดลงของระดับอัลบูมินในเลือดที่ 1 เดือนหลังการฟอกเลือด⁽¹²⁾ จากการศึกษาของเราโดยวิธีการฟอกเลือดแบบพาสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกพบมีค่ากลางการสูญเสียอัลบูมินที่ 4.2 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ซึ่งสูงกว่าการศึกษาเดิมซึ่งน่าจะเกิดจากการศึกษาของเราใช้อัตราการไหลของเลือดและอัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือดที่สูงกว่าแต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาของเราหลังติดตามระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ป่วยที่เริ่มต้นที่ 5 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์หลังการฟอกเลือดไม่พบความแตกต่างของระดับอัลบูมินของผู้ป่วย ในปัจจุบันเชื่อว่าอัลบูมินในผู้ป่วยฟอกเลือดที่สูญเสียไปเป็นอัลบูมินที่จับกับสารยูรีมิก การเสียอัลบูมินเหล่านี้ซึ่งเสียสภาพการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ จะทำให้เกิดการสร้างอัลบูมินใหม่ที่ยังมีสภาพเป็นสารต้านอนุมูลอิสระได้⁽¹²⁾ แต่การศึกษาของเราทำในระยะสั้น ติดตามดูภาวะแทรกซ้อนระหว่างฟอกเลือด และติดตามระดับของอัลบูมินในเลือดเป็นเวลา 8 สัปดาห์ทำให้ไม่ทราบผลระยะยาว อย่างไรก็ตามความสำคัญของการติดตามการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดควรทำในระยะยาว นอกจากการติดตามระดับในเลือดแล้ว น่าจะต้องมีการติดตามในด้านอื่นด้วย เช่น ภาวะโภชนาการ ระดับมวลกล้ามเนื้อ ภาวะแทรกซ้อนในการฟอกเลือด และผลแทรกซ้อนอื่นๆ ร่วมด้วย

ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการฟอกเลือด พบว่าในส่วนของภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือดของทั้งสองวิธีเกิดขึ้นไม่แตกต่างกัน และเมื่อทำการติดตามภาวะอาการอื่นๆ เช่น อาการคันระหว่างการฟอกเลือดพบในขณะที่ทำการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส 2 ครั้งในผู้ป่วย 1 ราย ไม่มีผื่น ไม่มีอาการแน่นหน้าอก ไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ ไม่มีภาวะเร่งคว้น เมื่อติดตามอาการหายไปเอง และจากการติดตามระดับของความเข้มข้นเลือด ระดับของเกร็ดเลือด ระดับของเกลือแร่ในร่างกาย ไม่พบว่ามีความแตกต่างจากตอนเริ่มวิธีการฟอกเลือดแต่ละวิธี

5. สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาของเราพบว่าความสามารถในการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางเช่น เบต้าไมโครโกลบูลินจากการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอสฟอรัสใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ไม่ค่อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิสที่มีประสิทธิภาพสูง ถึงแม้การกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็กจะต่ำกว่า แต่เพียงพอต่อการฟอกเลือด โดยภาวะแทรกซ้อนไม่ต่างกัน ดังนั้นหากศูนย์ฟอกไตที่ไม่มีเครื่องฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง ก็สามารถใช้วิธีการฟอกเลือดแบบฟอสฟอรัสใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเพื่อกำจัดสารยูรีมิกในกลุ่มนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Browne OT, Allgar V, Bhandari S. Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up. *BMC Nephrol.* 2014 Jan 20;15:20.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.
3. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(5 Suppl):11-7.
4. Vanholder R, Smet RD, Glorieux G, Dhondt A. Survival of hemodialysis patients and uremic toxin removal. *Artif organs.* 2003 Mar;27(3):218-23.
5. Gejyo F, Yamada T, Odani S et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2- microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129: 701-706.
6. Sophie Liabeuf, Aure'lie Lenglet, Lucie Desjardins et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kid Int* 2012; 82: 1,297-303.
7. Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr.* 2010 Sep; 20(5 Suppl):S2-6.
8. Meert N, Eloot S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Aug;26(8):2624-30.
9. De Smet R, Dhondt A, Eloot S, Galli F, Waterloos MA, Vanholder R. Effect of the super-flux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jul;22(7):2006-12.
10. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):487-97.
11. Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Susantitaphong P, et al. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther Apher Dial.* 2009 Feb;13(1):56-62.
12. Tsuchida K, Minakuchi J. Albumin loss under the use of the high-performance membrane. *Contrib Nephrol.* 2011;173:76-83.

Topic review

Prevalence and influential factors of using home blood pressure monitoring among Thai hypertensive adults: The King Chulalongkorn Memorial Hospital survey (การศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีผลกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้าน ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์)

การิตา ด่านพุทธพร*

ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย*

ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ*

บทคัดย่อ

ที่มา: โรคความดันโลหิตสูงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคที่เป็นผลจากโรคความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้น การวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน (Home blood pressure monitoring) สามารถช่วยปรับปรุงการควบคุมโรคความดันโลหิตสูงได้ และควรใช้กับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รับประทานยาลดความดันทุกราย แต่จากข้อมูลในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านมากน้อยเพียงใด รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้าน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อสะท้อนให้เห็นถึงความชุกของการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อนำไปสู่การแก้ไขที่ตรงจุดและเพื่อให้เกิดการควบคุมความดันโลหิตสูงได้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อสำรวจความชุกและศึกษา ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไป แขนงผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาโดยใช้แบบสอบถามสุ่มสัมภาษณ์ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงซึ่งมารับการตรวจกับแพทย์ที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากนั้นรวบรวมข้อมูลโดยแบ่งเป็น ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยว

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กับตัวโรค ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลต่างๆ เหล่านี้กับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านของผู้ป่วย

ผลการศึกษา: จากการตอบแบบสอบถามผู้ป่วยความดันโลหิตสูง 2,054 คน ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ > 60 ปี (ร้อยละ 63.8%) โดยเป็นเพศหญิงร้อยละ 61.1% เพศชายร้อยละ 38.9% ระยะเวลาที่ทราบว่ามีความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่มากกว่า 5 ปี (ร้อยละ 69.6%) พบว่ามีผู้ป่วยที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน 44.3% (910 คนจาก 2,054 ราย) ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านเป็นประจำ (มากกว่า 1 ครั้งต่อเดือน) 75% (682 รายจาก 910 ราย) และมีผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน 55.7% (1,144 จาก 2,054) จากผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้แก่ อายุ จำนวนปีที่วินิจฉัย สิทธิการรักษา และการไม่มีภาวะไขมันในเลือด โดยพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป มีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ประมาณ 28% ($p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูงมากกว่าสิบปีขึ้นไปมีโอกาสมในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตน้อยกว่าห้าปี ประมาณ 48% ($P=0.002$) ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิในการรักษาด้วยครอบครัวเจ้าหน้าที่มีโอกาสมในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่ใช้สิทธิในการรักษาด้วยสิทธิข้าราชการหรือบัตรทองหรือประกันสังคม ประมาณ 69% ($p=0.004$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงมีโอกาสมในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดเป็น 2.4 เท่า ($P=0.02$)

สรุป: การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า 44.3% ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่แผนกอายุรกรรม ผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตสูงด้วยตนเองที่บ้าน แต่มีผู้ป่วยแค่ 33.2% ที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านอย่างสม่ำเสมอ ผู้ป่วยอายุมากและผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงมานานเกี่ยวข้องกับ การใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงให้เห็นถึงประโยชน์และข้อดีของการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านตั้งแต่เริ่มแรกของการวินิจฉัย นอกจากนี้ปัจจัยอื่นๆ ที่พบว่าเกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน คือ ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิการรักษาครอบครัวเจ้าหน้าที่และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคไขมันในเลือดสูงเกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านมากขึ้น

บทนำ

ความดันโลหิตสูงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญปัญหาหนึ่งของประเทศ ในสภาพสังคมปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางเศรษฐกิจและสังคมทำให้วิถีการดำเนินชีวิตของคนไทยเปลี่ยนแปลงไป ปัจจัยหนึ่งที่ได้สังเกตเห็นคือพฤติกรรมการบริโภคความเร่งรีบทำให้โอกาสเลือกรับประทานอาหารที่มีประโยชน์น้อยลง ส่งผลกระทบ

โดยตรงต่อสุขภาพเห็นได้จากผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นทุกปี ในประเทศไทยพบว่าอุบัติการณ์โรคความดันโลหิตสูงมากขึ้นเรื่อยๆ จากข้อมูลสถิติ สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขพบว่า ในปี พ.ศ. 2556 มีผู้เสียชีวิตจากความดันโลหิตสูงเป็นจำนวน 5,165 คนซึ่งสูงกว่าข้อมูลการตายปี พ.ศ. 2555 ที่มีจำนวน 3,684 คน สถานการณ์ป่วยและเข้ารับการรักษา

ในสถานบริการ สาธารณสุขด้วยโรคความดันโลหิตสูงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในทุกภาคเมื่อเปรียบเทียบกับจากปี พ.ศ. 2546 และปี พ.ศ. 2556 พบว่าอัตราป่วยต่อประชากรแสนคนเพิ่มจาก 389.8 (218,218 ราย) เป็น 1,621.72 (1,047,979 ราย) ถือว่ามีอัตราเพิ่ม 4.16เท่า⁽¹⁾

จากการสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ (Thai National Health Examination Survey NHES V)

ซึ่งแสดงให้เห็นว่าในปี พ.ศ. 2557 ประชากรไทยที่อายุเกินกว่า 15 ปี เป็นโรคความดันโลหิตสูง 24.7%⁽²⁾

ปัจจุบันแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาโรคความดันโลหิตสูงได้มีการกล่าวถึงการวัดความดันโลหิตที่บ้าน (Home Blood Pressure Monitoring) มาใช้ในการวินิจฉัยและการรักษาความดันโลหิตมากขึ้น เนื่องจากการใช้เครื่องมือวัดความดันโลหิตอัตโนมัติแบบวัดเองที่บ้านมีข้อดีดังนี้

1) สามารถวัดความดันโลหิตได้หลายครั้งในเวลาต่างกันในแต่ละวันและวัดได้ต่อเนื่องทุกวันในสภาพแวดล้อมที่ผู้ป่วยคุ้นเคยลดการเกิด white coat effect (วัด

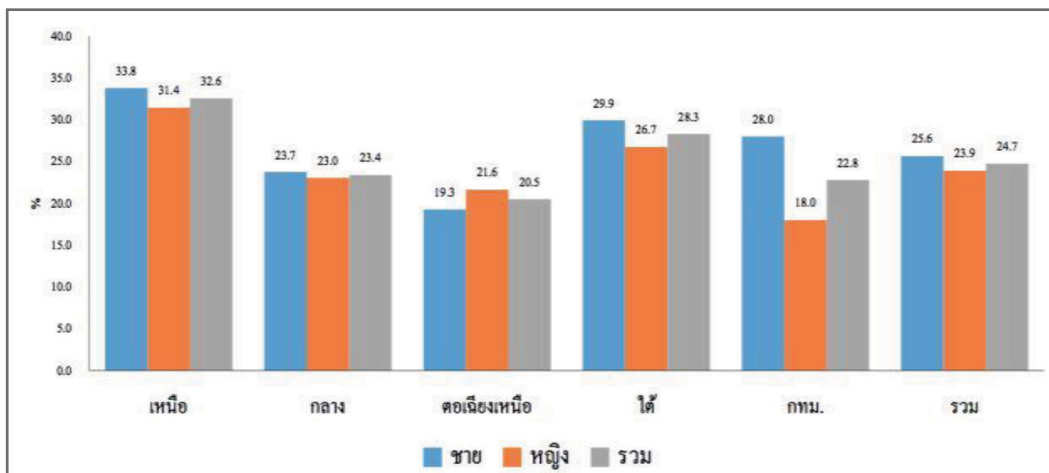
ความดันที่โรงพยาบาลได้สูงกว่าการวัดความดันที่บ้าน) และลดการใช้ยาลดความดันที่เกินความจำเป็นจากผลของ white coat effect ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงจากการเกิดผลข้างเคียงจากยา⁽³⁾

2) ช่วยค้นพบภาวะ masked hypertension (วัดความดันโลหิตที่บ้านได้สูงกว่าที่โรงพยาบาล) เพื่อนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูง⁽⁴⁾

3) ช่วยปรับปรุงการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมเป็นเครื่องมือทำให้ผู้ป่วยทราบค่าความดันโลหิตของตนเอง ใส่ใจกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การกินยา และการมาตรวจติดตามกับแพทย์อย่างสม่ำเสมอ⁽⁵⁾

4) มีการศึกษาหลายการศึกษาที่สะท้อนให้เห็นว่าการวัดความดันโลหิตที่บ้านมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าการวัดความดันโลหิตที่โรงพยาบาลรวมทั้งยังช่วยปรับปรุงการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับที่ต้องการได้ดีกว่า ดังนั้นจึงควรใช้การวัดความดันโลหิตที่

Prevalence of hypertension in Thai population aged ≥ 15 yrs by region, NHESV, 2014



บ้านกับผู้ป่วยที่รับประทานยาลดความดันโลหิตทุกราย⁽⁴⁾
แต่จากรายงานฐานข้อมูลของคลินิกอายุรกรรม
ทั่วไป ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าผู้ป่วยโรค
ความดันโลหิตสูงที่มาตรวจกับแพทย์มีการวัดความดัน
โลหิตที่บ้านในอัตราส่วนที่น้อยมากคือ น้อยกว่าร้อยละ 10
จากการสอบถามผู้ป่วย 160 คน ซึ่งข้อมูลนี้อาจจะไม่
สะท้อนตัวเลขแท้จริงจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อเก็บ
ความชุกของการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านใน
ประชากรที่มีขนาดใหญ่ รวมทั้งศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อ
พฤติกรรมการวัดความดันที่บ้านของผู้ป่วยเพื่อที่จะนำไป
พัฒนาและส่งเสริมให้ผู้ป่วยวัดความดันโลหิตเองที่บ้าน
มากขึ้น

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (primary objective) เพื่อ
ศึกษาความชุกการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้าน ของ
ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไปแผนก
ผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์รอง (secondary objective) เพื่อ
วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วย
ตัวเองที่บ้านของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่คลินิกอายุรกรรม
ทั่วไป แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

ความชุกการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้าน
ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่คลินิกอายุรกรรม แผนก
ผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ใกล้เคียงกับร้อยละ 10
ปัจจัยที่น่าจะทำให้ผู้ป่วยใช้เครื่องวัดความดัน
โลหิตที่บ้านมากขึ้น

- โรคร่วมและจำนวนชนิดของยาที่กินน่าจะ
ทำให้ผู้ป่วยตระหนักและให้ความสำคัญกับการวัดความ
ดันโลหิตที่บ้านมากขึ้น
- การมีญาติเป็นแพทย์หรือนุเคราะห์ทางการแพทย์

อาจช่วยชี้แนะให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญของการวัดความ
ดันโลหิตที่บ้านมากขึ้น

- การตรวจติดตามการรักษากับอาจารย์แพทย์
อาจมีการแนะนำให้ผู้ป่วยวัดความดันเองที่บ้านมากกว่า
การตรวจติดตามกับแพทย์ประจำบ้าน

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดัน
โลหิตสูงมานานน่าจะมีการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตที่
บ้านมากกว่า

ปัจจัยที่อาจมีผลทำให้ผู้ป่วยใช้เครื่องวัดความ
ดันโลหิตที่บ้านน้อยลง

- ผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงมาไม่นานและ
ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงจำนวนชนิดยา
ที่รับประทานน้อยอาจจะไม่ให้ความสำคัญกับการวัด
ความดันโลหิตที่บ้าน

- ผู้ป่วยที่ไม่มีงบประมาณในการซื้อ น่าจะ
สัมพันธ์กับสิทธิการรักษาของผู้ป่วย

- ผู้ป่วยที่คิดว่าเครื่องมีความซับซ้อนไม่สามารถ
ใช้เองได้ น่าจะสัมพันธ์กับระดับการศึกษาของผู้ป่วย

รูปแบบการทำวิจัย (Research Design)

single center, cross-sectional analysis

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรที่ศึกษา

- ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ประชากร
ไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง

- ประชากรตัวอย่าง (Sample population) ผู้ป่วย
ที่ได้รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงที่มารักษาดูแลที่
คลินิกอายุรกรรมทั่วไป ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (approach to participants)

พยาบาลที่แผนกผู้ป่วยนอก อายุรกรรมทั่วไป
ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แจกแบบสอบถามให้แก่
ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทุกรายที่รอรับการตรวจกับ
แพทย์ที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไป ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์โดยดูตามเวชระเบียน ที่มีการวินิจฉัยว่าผู้ป่วย เป็นโรคความดันโลหิตสูงอยู่แล้วซึ่งวินิจฉัยโดยแพทย์และ ให้ผู้ป่วยเป็นผู้กรอกแบบสอบถามเองโดยอิสระ ในกรณีที่ ผู้ป่วยไม่สามารถกรอกแบบสอบถามได้ด้วยตนเอง เช่น อ่านหนังสือไม่ออก หรือมีปัญหาทางสายตา เจ้าหน้าที่ พยาบาลจะเป็นผู้อ่านคำถามให้ฟังและกรอกแบบสอบถาม ให้ตามที่ผู้ป่วยตอบหรือในกรณีที่มิญาติที่ทราบข้อมูล และสามารถตอบแบบสอบถามได้แทนผู้ป่วย จะให้ญาติ ผู้ป่วยช่วยกรอกแบบสอบถามแทน

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง
- 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดัน โลหิตมานานกว่า 6 เดือนขึ้นไป

เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์
- 2) ผู้ป่วยไม่ยินยอมในการตอบแบบสอบถาม ข้อมูลวิจัย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

$$\text{จากสูตร } N = \frac{Z_{\alpha/2}^2 PQ}{\Delta^2}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

P = สัดส่วนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง คลินิกอายุรกรรมทั่วไป ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้าน = 0.1

$$Q = 1 - P = 0.9$$

$$\Delta = \text{acceptable error} = 5\% = 0.05$$

แทนค่าในสูตร $N = 138.4 - 139$ ราย

วิธีการศึกษา

1) สร้างแบบสอบถามเรื่องการใช้เครื่องวัด ความดันโลหิตอัตโนมัติแบบวัดเองที่บ้าน โดยถามข้อมูลที่ จำเป็นเบื้องต้น และแสดงเลขประจำตัวของผู้ป่วยแต่ละ ราย

2) ใช้แบบสอบถามกับผู้ป่วยโรคความดันโลหิต สูง ที่มารอรับการตรวจที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไป ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือนกรกฎาคม 2559 ถึงกรกฎาคม 2560

3) โดยพยาบาลที่แผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรม เป็นผู้แจกแบบสอบถามและขอความร่วมมือผู้ป่วยในการ ตอบ โดยเปิดโอกาสให้ตอบแบบสอบถามเองอย่างอิสระ

4) ใช้เลขประจำตัวผู้ป่วยในการค้นหาข้อมูล ส่วนตัวอื่นๆ ของผู้ป่วยที่ต้องการทราบ จากระบบฐาน ข้อมูลผู้ป่วยในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล

5) รวบรวมข้อมูลและนำมาวิเคราะห์

การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection) ผู้วิจัยเก็บ รวบรวมแบบสอบถามทั้งหมดที่ได้รับการตอบจากผู้ป่วย

1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ, อายุ, สิทธิในการ รักษาพยาบาล

2) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรค ได้แก่ ระยะเวลาเจ็บ ป่วยด้วยโรคความดันโลหิตสูง, จำนวนชนิดยาลดความดัน โลหิตที่กิน, ตรวจติดตามการรักษากับอาจารย์แพทย์หรือ แพทย์ประจำบ้าน, โรคร่วมอย่างอื่น ได้แก่ เบาหวานและ ภาวะไขมันในเลือดสูง

- 3) ข้อมูลการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้าน
 - จำนวนผู้ป่วยที่มีและไม่มีเครื่องวัดความดัน โลหิตอัตโนมัติแบบวัดเองที่บ้าน
 - ความถี่และเวลาที่ผู้ป่วยใช้เครื่องวัดความดัน โลหิตอัตโนมัติแบบวัดเองที่บ้าน
 - ผู้ป่วยเคยนำเครื่องมาให้แพทย์วัดเทียบกับ เครื่องที่โรงพยาบาลหรือไม่ (validation)

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1) นำจำนวนผู้ป่วยที่มีและไม่มีเครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้านมาคำนวณในรูปแบบร้อยละ เพื่อดูความชุกของการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้าน

2) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ที่กล่าวมาข้างต้นกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน

3) การพิจารณาถึงค่านัยสำคัญทางสถิติ โดยใช้ $p\text{-value} < 0.05$

4) ศึกษาพฤติกรรมการวัดความดันโลหิตที่บ้านของผู้ป่วยว่าความถี่และเวลาที่วัดสอดคล้องกับสมาคมโรคความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยแนะนำหรือไม่

การนำเสนอข้อมูล (Data presentation)

- ตารางแสดงข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรค และข้อมูลเกี่ยวกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน

- กราฟแสดงรูปวงกลมแสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มี และ ไม่มี HBPM ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไป ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- แผนภูมิแท่งเปรียบเทียบการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านระหว่างกลุ่มอายุ

- ตารางแสดงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน

คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition)

โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) คือระดับความดันโลหิตที่โรงพยาบาล systolic ≥ 140 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือ ความดันโลหิตไดแอสโตลิก ≥ 90 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตที่วัดที่บ้าน systolic ≥ 135 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือ ความดันโลหิตไดแอสโตลิก ≥ 85 มิลลิเมตรปรอท

การวัดความดันโลหิตที่บ้าน การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ คือ (automatic home blood pressure measurement device)

การใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านอย่างสม่ำเสมอ หมายถึง การใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านอย่างน้อยมากกว่าเดือนละ 1 ครั้ง

ผลการศึกษา

จากการศึกษาได้ใช้แบบสอบถามสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการตรวจกับแพทย์คลินิกอายุรกรรมทั่วไป ที่แผนกผู้ป่วยนอก ตึกภปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 2,054 คน เกี่ยวกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน พบว่า

1. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน มีจำนวน 910 คน คิดเป็น 44.3% ของจำนวนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด

2. ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้านเป็นประจำ มากกว่า 1 ครั้ง/เดือน คิดเป็น 33.2% ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด

3. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน มีจำนวน 1,144 คน คิดเป็น 55.7%

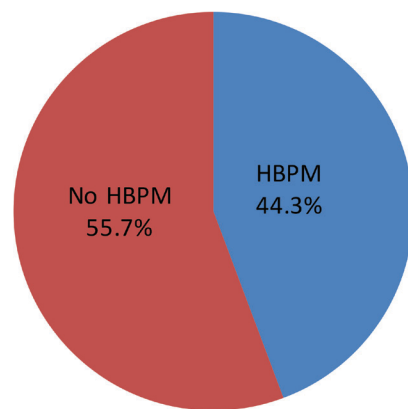


Figure 1. แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มี และไม่มี HBPM

ตารางข้อมูลพื้นฐานของทั่วไปในแต่ละกลุ่ม

demographic characteristics

	N	HBPM	No HBPM	p-value
Total	2,054	910 (44.3)	1,144 (55.7)	NA
Sex				0.94
• Male	767	340 (44.3)	427 (55.7)	
• Female	1,256	559 (44.5)	697 (55.5)	
Median (IQR) Age	1,957	68 (59-77)	65 (56-73)	<0.001
Age group (years)				<0.001
• <40	62	23 (37.1)	39 (62.9)	
• 40-50	183	66 (36.1)	117 (63.9)	
• 51-60	401	159 (39.7)	242 (60.4)	
• 61-70	597	255 (42.7)	342 (57.3)	
• >70	714	361 (50.6)	353 (49.4)	
Age group (years)				<0.001
• ≤ 55	421	160 (38)	261 (62)	
• 56-65	509	208 (40.9)	301 (59.1)	
• 66-75	582	261 (44.9)	321 (55.2)	
• >75	445	235 (52.8)	210 (47.2)	
Years of diagnosis				<0.001
• <5	511	196 (38.4)	315 (61.6)	
• 5-10	636	270 (42.5)	366 (57.6)	
• >10	814	408 (50.1)	406 (49.9)	
Health insurance				0.006
• เงินสด	499	232 (46.5)	267 (53.5)	
• ข้าราชการ	765	336 (43.9)	429 (56.1)	
• บัตรทอง	446	184 (41.3)	262 (58.7)	
• ประกันสังคม	168	61 (36.3)	107 (63.7)	
• ครอบครัวเจ้าหน้าที่	146	81 (55.5)	65 (44.5)	
Number of visiting				0.04
• 1-50	990	405 (40.9)	585 (59.1)	
• 51-100	619	297 (48)	322 (52)	
• 101-150	236	115 (48.7)	121 (51.3)	
• 151-200	96	40 (41.7)	56 (58.3)	
• > 200	88	40 (45.5)	48 (54.6)	
Diagnosed DM				0.12
• No	1,282	582 (45.4)	700 (54.6)	
• Yes	753	315 (41.8)	438 (58.2)	
Dyslipidemia				0.04
• No	34	21 (61.8)	13 (38.2)	
• Yes	2,020	889 (44)	1131 (56)	
Follow up with				0.92
• Staff	1,168	518 (44.4)	650 (55.7)	
• Resident	823	363 (44.1)	460 (55.9)	
Antihypertensive drugs				0.95
• 1	912	398 (43.6)	514 (56.4)	
• 2	709	314 (44.3)	395 (55.7)	
• 3	218	101 (46.3)	117 (53.7)	
• 4	42	20 (47.6)	22 (52.4)	
• 5	5	2 (40)	3 (60)	

จาก Figure 1 พบว่า ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไป ปร. ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านคิดเป็นร้อยละ 44.3

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั่วไปในแต่ละกลุ่ม พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) โดยผู้ป่วยความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ เป็นเพศหญิง มากกว่าเพศชาย โดยผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งเพศหญิง และชายมีความชุกของการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านพอๆ กัน

จำนวนปีที่วินิจฉัยความดันโลหิตสูงยิ่งมาก ยิ่งมีแนวโน้มที่จะใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านมากขึ้น

สิทธิ์ครอบครัวยุคใหม่ที่มีความชุกในการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านมากกว่าสิทธิ์การรักษาอื่นๆ

จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาตรวจที่ผู้ป่วยนอก โรคประจำตัวเป็นเบาหวาน การตรวจติดตามกับอาจารย์แพทย์ หรือแพทย์ประจำบ้าน และจำนวนชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยรับประทาน ไม่ได้สัมพันธ์กับความชุกในการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงมีความชุกในการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านมากขึ้น

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงส่วนมากรับประทานยาลดความดัน 1-2 ชนิด

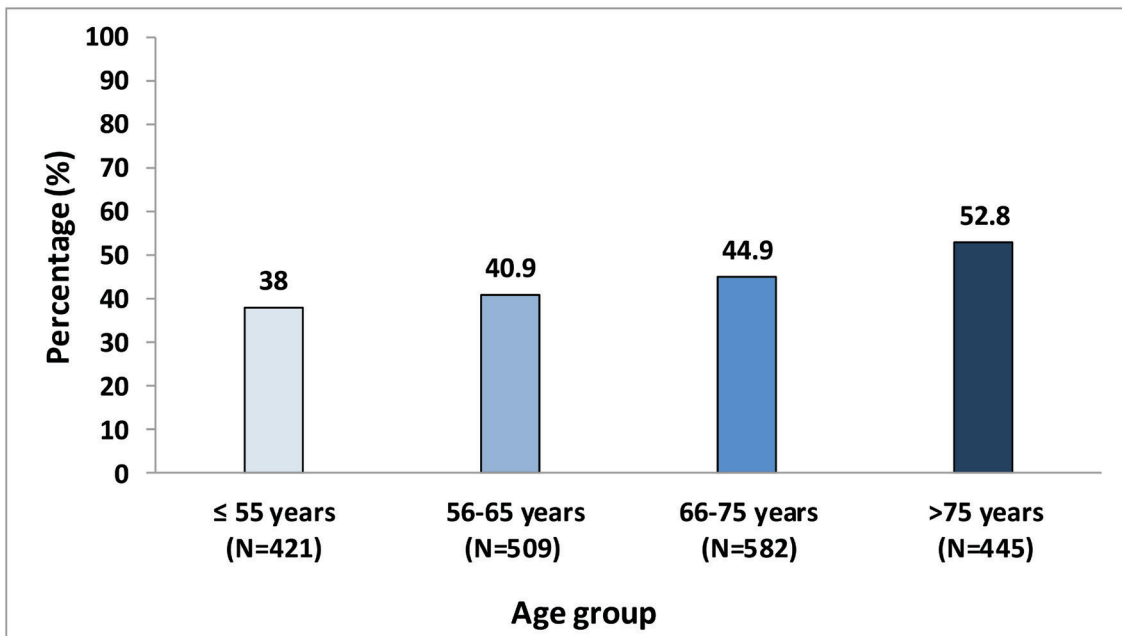


Figure 2. เปรียบเทียบการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านระหว่างกลุ่มอายุ พบว่ามีความแตกต่างกัน ($P < 0.001$) โดยที่ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป มีการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านร้อยละ 52.8 ซึ่งมากกว่ากลุ่มอื่นๆ

Table 2. Risk factor potential associated with HBPM

	Univariate		Multivariate	
	OR (95%CI)	P	aOR (95%CI)	P
Sex				
• Female	Ref			
• Male	0.99 (0.83-1.19)	0.94		
Age group (years)				
• ≤65	Ref		Ref	
• >65	1.42 (1.18-1.7)	<0.001	1.28 (1.05-1.57)	<0.001
Years of diagnosis				
• <5	Ref		Ref	
• 5-10	1.19 (0.93-1.5)	0.16	1.22 (0.96-1.57)	0.11
• >10	1.62 (1.29-2.02)	<0.001	1.48 (1.15-1.9)	0.002
Health insurance				
•ข้าราชการ/บัตรทอง/ประกันสังคม	Ref		Ref	
• เงินสด	1.19 (0.97-1.47)	0.09	1.22 (0.98-1.52)	0.08
• ครอบครัวเจ้าหน้าที่	1.71 (1.21-2.41)	0.004	1.69 (1.18-2.41)	0.004
Diagnosed DM				
• No	Ref			
• Yes	0.86 (0.72-1.04)	0.12		
Dyslipidemia				
• Yes	Ref		Ref	
• No	2.06 (1.02-4.13)	0.04	2.4 (1.14-5.05)	0.02
Antihypertensive drugs	1.04 (0.93-1.17)	0.46		

จากผลการวิเคราะห์ Multivariate ปัจจัยที่มีผลต่อการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ได้แก่ อายุ จำนวนปีที่วินิจฉัย สิทธิการรักษา และการไม่มีภาวะไขมันในเลือด โดยพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป มีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ประมาณ 28% ($p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูงมากกว่าสิบปีขึ้นไปมีโอกาสนในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตน้อยกว่าห้าปี ประมาณ 48% ($P=0.002$)

ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิในการรักษาครอบครัวเจ้าหน้าที่ มีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่ใช้สิทธิในการรักษาด้วยสิทธิข้าราชการหรือบัตรทองหรือประกันสังคม ประมาณ 69% ($P=0.004$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูง มีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดเป็น 2.4 เท่า ($P=0.02$)

ตรวจสอบเครื่องวัดความดัน

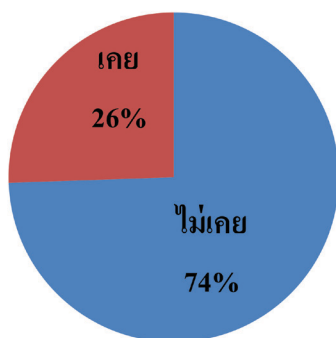


Figure 3. กราฟแสดงจำนวนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน มีผู้ที่เคยนำเครื่องวัดความดันมา validate เพียง 26% (237 คนจาก 910 คน) ของผู้ใช้เครื่องวัดความดันทั้งหมด

ความถี่ในการวัดความดัน

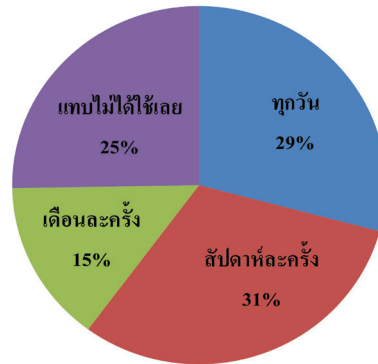


Figure 4. แสดงความถี่ในการวัดความดันด้วยตนเองที่บ้านของผู้ป่วย มีผู้ป่วยที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านอย่างสม่ำเสมอ (มากกว่า 1 ครั้งต่อเดือน) คิดเป็นร้อยละ 75 ของจำนวนผู้ป่วยที่มีเครื่องวัดความดันโลหิตสำหรับวัดด้วยตนเองที่บ้าน แสดงให้เห็นว่ายังมีผู้ป่วยอีก 1 ใน 4 ที่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน แต่แทบไม่ได้ใช้เครื่องวัดความดันเลย

เวลาที่วัดความดัน

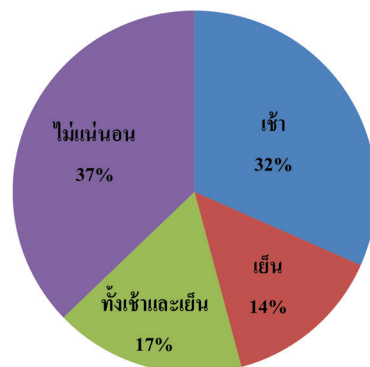


Figure 5. แสดงเวลาที่ผู้ป่วยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน ผู้ป่วยร้อยละ 37 ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านในเวลาไม่แน่นอน ซึ่งในทางปฏิบัติที่ควรจะเป็นนั้น ควรวัดความดันโลหิตในเวลาเช้าหลังตื่นนอน 30 นาที ก่อนรับประทานยาลดความดัน และช่วงเย็น แต่มีผู้ที่วัดความดันโลหิตทั้งเวลาเช้าและเย็นแค่เพียงร้อยละ 17

ความถี่ในการนำข้อมูลมาให้แพทย์ดู

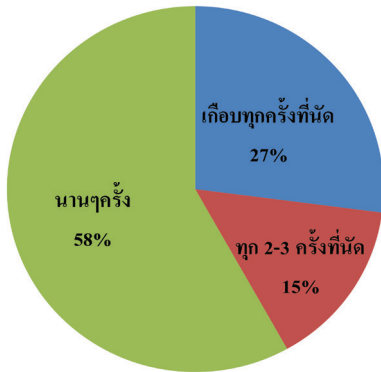


Figure 6. แสดงความถี่ในการรายงานผลการวัดความดันที่บ้านให้แพทย์ทราบ มีผู้ป่วยที่แม่จะมีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน แต่กลับรายงานผลให้แพทย์ทราบเพียงนานๆ ครั้ง ถึงร้อยละ 58 ซึ่งไม่นำไปสู่การได้ใช้ประโยชน์จากเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านอย่างเต็มที่

บทวิจารณ์

จากการศึกษาความชุกการวัดความดันโลหิตที่บ้าน ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงในคลินิกอายุรกรรมทั่วไป แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้แบบสอบถามสัมภาษณ์ผู้ป่วยจำนวน 2,054 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านร้อยละ 44.3% (910 ราย) ไม่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านคิดเป็นร้อยละ 55.7 (1,144 ราย) โดยเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์พบว่า ปัจจัยมีส่วนเกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านได้แก่

1. อายุ โดยพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป มีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ประมาณ 28% ($p < 0.001$)

2. จำนวนปีที่วินิจฉัยผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูงมากกว่าสิบปีขึ้นไปมีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตน้อยกว่าห้าปี ประมาณ 48% ($P=0.002$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูง < 5 ปี มีผู้ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านเพียง 38.4% (196/511) ทำให้เห็นว่าแพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงให้เห็นถึงความสำคัญของการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยเพื่อประโยชน์ในการควบคุมความดันโลหิตให้ดีขึ้นตั้งแต่ต้น และลดภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงที่อาจเกิดขึ้นภายหลัง

3. สิทธิการรักษา ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิในการรักษาครอบครัวเจ้าหน้าที่ มีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่ใช้สิทธิในการรักษาด้วยข้าราชการหรือบัตรทองหรือประกันสังคม ประมาณ 69% ($p=0.004$) เป็นไปได้ว่าการมีญาติหรือเจ้าหน้าที่เป็นบุคลากรทางการแพทย์หรือทำงานในโรงพยาบาลมีโอกาสได้รับคำแนะนำให้เห็นถึงความสำคัญของการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีญาติเป็นเจ้าหน้าที่ของทางโรงพยาบาลหรือบุคลากรทางการแพทย์

4. ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงมีโอกาสในการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเองที่บ้านสูงกว่าผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง เป็น 2.4 เท่า ($P=0.02$) อาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่ดูแลสุขภาพของตนเองได้ดี จนไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูง มีแนวโน้มที่จะใส่ใจดูแลสุขภาพ และให้ความสำคัญกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน มากกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย

ส่วนปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ เพศ, การมีโรคร่วมเป็นเบาหวาน, การตรวจติดตามกับอาจารย์แพทย์หรือแพทย์ประจำบ้าน และจำนวนชนิดยาลดความดันที่ผู้ป่วยรับประทาน พบว่าปัจจัยเหล่านี้ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านของผู้ป่วย

จำนวนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน มีผู้ที่เคยนำเครื่องวัดความดันมา validate เพียง 26% ของผู้ใช้เครื่องวัดความดันทั้งหมด ส่วนอีก 74% ไม่เคยนำเครื่องวัดความดันมา validate ทำให้ไม่ทราบค่าความดันที่ผู้ป่วยวัดได้จากเครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้านนั้นถูกต้องแม่นยำ จริงหรือไม่ จากข้อมูลในส่วนนี้จึงเห็นว่าแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยนำเครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้านมา validate กับเครื่องวัดความดันโลหิตของทางโรงพยาบาลด้วย เพื่อความถูกต้องแม่นยำของค่าความดันโลหิตที่วัดได้

จากผู้ป่วยที่ทำแบบสอบถามทั้งหมด 2,054 คน แสดงความถี่ในการวัดความดันด้วยตนเองที่บ้านของผู้ป่วย มีผู้ป่วยที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านอย่างสม่ำเสมอ (มากกว่า 1 ครั้งต่อเดือน) คิดเป็นร้อยละ 75 ของจำนวนผู้ป่วยที่มีเครื่องวัดความดันโลหิตสำหรับวัดด้วยตนเองที่บ้าน แสดงให้เห็นว่ายังมีผู้ป่วย อีก 1 ใน 4 ที่มีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน แต่แทบไม่ได้ใช้เครื่องวัดความดันเลย จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยเห็นถึงความสำคัญในการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน รวมทั้งสอนทักษะในการใช้เครื่องวัดความดันที่ถูกต้อง ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยเองมีความผิดปกติทางร่างกายจนไม่สามารถใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านได้ อาจจะต้องสอนญาติหรือคนดูแลให้ช่วยวัดความดันโลหิตให้แทน

จากเวลาที่ผู้ป่วยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน ผู้ป่วยร้อยละ 37 ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านในเวลาไม่แน่นอน ซึ่งในทางปฏิบัติที่ควรจะเป็นตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในประเทศไทย 2558 นั้น แนะนำให้วัดความดันโลหิตวันละ 2 ครั้ง โดยวัดในช่วงเช้ามืดก่อนรับประทานยาลดความดันโลหิต 2 ครั้ง และช่วงเย็นอีก 2 ครั้ง (รวมวันละ 4 ครั้ง) เป็นเวลา 3-7 วันก่อนพบแพทย์ ให้ตัดค่าที่วัดได้

ในวันแรกออก และคำนวณค่าเฉลี่ยจากที่เหลือทั้งหมดแล้วนำผลที่ได้ไปใช้ในเรื่องการปรับเปลี่ยนยา

แต่จากการทำแบบสอบถามพบว่า มีผู้ที่วัดความดันโลหิตทั้งเวลาเช้าและเย็นแค่เพียงร้อยละ 17 เท่านั้น ดังนั้นแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ควรแนะนำแนวทางในการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตที่ถูกต้องให้แก่ผู้ป่วยด้วย เพื่อประโยชน์สูงสุดในการปรับเปลี่ยนและติดตามการรักษา

ความถี่ในการรายงานผลการวัดความดันที่บ้านให้แพทย์ทราบ มีผู้ป่วยที่แม่จะมีเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน แต่กลับรายงานผลให้แพทย์ทราบเพียงนานๆ ครั้ง ถึงร้อยละ 58 และมีผู้นำผลการวัดความดันมาแจ้งให้แพทย์ทราบเกือบทุกครั้งที่นัด เพียงร้อยละ 27 ซึ่งจะทำให้ไม่นำไปสู่การได้ประโยชน์จากการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านอย่างเต็มที่ ดังนั้นแพทย์จึงควรย้ำกับผู้ป่วยว่าให้บันทึกข้อมูลการวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านตามแนวทางที่ถูกต้อง มาแจ้งให้แพทย์ทราบทุกครั้งที่แพทย์นัด เพื่อประโยชน์ในการติดตามการรักษา และการปรับยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้แบบสอบถาม ทำให้มีข้อจำกัดในเรื่องของ recall bias ในเรื่องของจำนวนปีที่วินิจฉัย หรือการเคยนำเครื่องวัดความดันมา validate หรือไม่ ซึ่งอาจทำให้ข้อมูลที่เก็บได้บางส่วนมีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง

สรุปการศึกษา

จากผลการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า ความชุกของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านยังน้อยกว่าครึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยเห็นถึงความสำคัญของการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้าน รวมถึงแนะนำแนวทางการใช้ที่ถูกต้อง ทั้งความถี่ จำนวนครั้งในการวัด ซึ่งแจ้งให้เห็นถึงความ

สำคัญของ การนำเครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้านมา validate และย้าให้ผู้ป่วยบันทึกผลการวัดความดันโลหิตที่บ้านมาให้แพทย์ดูทุกครั้งทัน เพื่อประโยชน์ในการติดตามการรักษาและการปรับเปลี่ยนยาลดความดันโลหิต เพื่อจะได้ควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นภายหลัง

เอกสารอ้างอิง

1. พันธุเวช ธรพนนเด. ประเด็นสารรณรงค์วันความดันโลหิตสูงโลก2558. สำนักโรคไม่ติดต่อกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข 2556.
2. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5The National Health Examination Survey [press release]. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี.มทิดลและเครือข่ายสำรวจสุขภาพประชาชนโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 2558.
3. Bonafini S, Fava C. Home blood pressure measurements: advantages and disadvantages compared to office and ambulatory monitoring. *Blood pressure*. 2015;24(6):325-32.
4. Franklin SS, Wong ND. The complexity of masked hypertension: diagnostic and management challenges. *Current hypertension reports*. 2014;16(9):474.
5. Imai Y, Hosaka M, Elnagar N, Satoh M. Clinical significance of home blood pressure measurements for the prevention and management of high blood pressure. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2014;41(1):37-45.
6. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2015;22(1):43-53.
7. บูรณะกิจเจริญพร. แนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2555 ฉบับปรับปรุงพ.ศ.2558.2558:1-52.
8. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Narrative Review. *Annals of internal medicine*. 2015;163(9):691-700.
9. Kramer MH, Breydo E, Shubina M, Babcock K, Einbinder JS, Turchin A. Prevalence and factors affecting home blood pressure documentation in routine clinical care: a retrospective study. *BMC health services research*. 2010;10:139.
10. Ayala C, Tong X, Keenan NL. Regular use of a home blood pressure monitor by hypertensive adults-- HealthStyles, 2005 and 2008. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2012;14(3):172-7.
11. Bancej CM, Campbell N, McKay DW, Nichol M, Walker RL, Kaczorowski J. Home blood pressure monitoring among Canadian adults with hypertension: results from the 2009 Survey on Living with Chronic Diseases in Canada. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(5):e152-7.
12. Carrera PM, Lambooj MS. Implementation of Out-of-Office Blood Pressure Monitoring in the Netherlands: From Clinical Guidelines to Patients' Adoption of Innovation. *Medicine*. 2015;94(43):e1813.
13. Kim J, Han HR, Song H, Lee J, Kim KB, Kim MT. Compliance with home blood pressure monitoring among middle-aged Korean Americans with hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2010;12(4):253-60.
14. Tan NC, Khin LW, Pagi R. Home blood-pressure monitoring among hypertensive patients in an Asian population. *Journal of human hypertension*. 2005;19(7):559-64.
15. Wang Y, Wang Y, Gu H, Qain Y, Zhang J, Tang X, et al. Use of home blood pressure monitoring among hypertensive adults in primary care: Minhang community survey. *Blood pressure monitoring*. 2014;19(3):140-4.
16. Viera AJ, Cohen LW, Mitchell CM, Sloane PD. Use of home blood pressure monitoring by hypertensive patients in primary care: survey of a practice-based research network cohort. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2008;10(4):280-6.
17. Pickering TG, Miller NH, Oggedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: Executive Summary. A joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2008;10(6):467-76.
18. Logan AG, Dunai A, McIsaac WJ, Irvine MJ, Tisler A. Attitudes of primary care physicians and their patients about home blood pressure monitoring in Ontario. *Journal of hypertension*. 2008;26(3):446-52.
19. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *Journal of telemedicine and telecare*. 2005:34-6.
20. Tisler A, Dunai A, Keszei A, Fekete B, Othmane Tel H, Torzsa P, et al. Primary-care physicians' views about the use of home/self blood pressure monitoring: nationwide survey in Hungary. *Journal of hypertension*. 2006;24(9):1729-35.
21. Boivin JM, Tsou-Gaillet TJ, Fay R, Dobre D, Rossignol P, Zannad F. Influence of the recommendations on the implementation of home blood pressure measurement by French general practitioners: a 2004-2009 longitudinal survey. *Journal of hypertension*. 2011;29(11):2105-15.

Topic review

The prognostic factors for mortality of group B streptococcal infection in adults: A retrospective study (การศึกษาติดตามย้อนหลังเพื่อหาปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่)

พรรณรัตน์ เอื้อพงศ์สุขกิจ*

ชัชฌา สวนกระต่าย**

ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา**

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ พบได้มากขึ้น อัตราป่วยตายในผู้ใหญ่จากหลายการศึกษาพบว่าอยู่ที่ร้อยละ 5.5-21 ได้มีการศึกษาหาปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตจากการติดเชื้อในผู้ใหญ่ในหลายประเทศบ่งชี้ว่าน่าจะมีปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตหลากหลายปัจจัย สำหรับในประเทศไทยยังมีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตจากการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ไม่เพียงพอ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตจากการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่

ประชากรที่ศึกษา: ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการดำเนินวิจัย: การศึกษาแบบย้อนกลับเพื่อศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ group B *Streptococcus* ที่เข้ารับการรักษาพยาบาลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยเพื่อศึกษาลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และผลลัพธ์ของการรักษา

ผลลัพธ์การวิจัย: การติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ที่พบในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 101 ราย พบว่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 59 ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 18.16) เป็นสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชายคิดเป็น 1.5 เท่า พบผู้ป่วยเสียชีวิต 12 ราย คิดเป็นอัตราการเสียชีวิต

* แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ร้อยละ 11.9 โดยในผู้ป่วย 101 ราย พบว่า 79 ราย (ร้อยละ 78.2) มีโรคประจำตัว โดยโรคที่พบบมากที่สุดได้แก่ ความดันโลหิตสูง (46 ราย ร้อยละ 45.5) ตามมาด้วยเบาหวาน (22 ราย ร้อยละ 21.8) และไขมันในเลือดสูง (19 ราย ร้อยละ 18.8) อาการแสดงที่พบบมากที่สุด ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือด (84 ราย ร้อยละ 83.2) รองลงมาคือ การติดเชื้อในข้อ (29 ราย ร้อยละ 28.7) และการติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (18 ราย ร้อยละ 17.8) ปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* ที่พบจากการศึกษา ได้แก่ ค่า Glasgow coma score ที่ต่ำกว่า 15 (odds ratio 8.62, 95%CI 1.34-55.59) ค่า Total bilirubin มากกว่า 1.2 mg/dL (odds ratio 9.023, 95%CI 1.14-71.28) และภาวะปัสสาวะออกน้อยกว่า 500 มิลลิลิตรต่อวัน (odds ratio 35.56, 95%CI 2.76-458.90)

สรุปผลการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ที่ทำในโรงพยาบาลลงกรรมเป็นการศึกษาแรก โดยพบว่า ระดับการรู้ตัวที่ลดลง ภาวะดีซ่าน และภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตที่พบน้อย ซึ่งน่าจะสามารถทำการรวบรวมข้อมูลต่อเพิ่มเติมได้ในอนาคต

บทนำ (introduction)

เชื้อ group B *Streptococcus* เป็นเชื้อที่มีความสำคัญในหญิงตั้งครรภ์ และทารก โดยก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในกระแสเลือดในทารก และโรคเชื้อหุ้มสมองอักเสบในทารก จากการที่มีแนวทางการดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในทารก ออกมาในช่วงปี 1996 ส่งผลให้อุบัติการณ์การติดเชื้อในทารกลดลงจาก 1.7 รายในปี 1993 เป็น 0.6 รายต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 รายในปี 1998⁽¹⁾ ต่อมาได้มีการปรับปรุงแนวทางการป้องกันการติดเชื้อในทารกในปี 2002 อุบัติการณ์การติดเชื้อในทารกลดลงอีกจาก 0.47 ราย ในปี 1999-2001 เป็น 0.34 รายต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ในปี 2003-2005⁽²⁾

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในสหรัฐอเมริกา ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา กลับพบอัตราการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่สูงขึ้น จาก 3.6 รายในปี 1990 เป็น 7.3 รายต่อประชากร 100,000 ราย ในปี 2007⁽³⁾ และพบว่า การติดเชื้อในผู้ใหญ่คิดเป็นสัดส่วนของผู้ป่วยติดเชื้อ group B *Streptococcus* ถึงร้อยละ 90⁽²⁾

การติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่พบเป็นการติดเชื้อได้หลากหลาย เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ติดเชื้อทางเดินหายใจ ติดเชื้อในข้อและกระดูก ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น⁽⁴⁾

อัตราการตายในใหญ่นั้น จากหลายการศึกษาพบว่าอยู่ที่ร้อยละ 5.5-21^(1, 3, 5-8) นอกจากนี้จากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่าอัตราการตายในใหญ่นั้นสูงกว่าอัตราการตายในทารก โดยในการศึกษาอัตราการตายของผู้ใหญ่อยู่ที่ร้อยละ 12 เทียบกับอัตราการตายในทารกที่ร้อยละ 4⁽¹⁾

ได้มีการศึกษาหาปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตจากการติดเชื้อในผู้ใหญ่ในหลายประเทศ^(1, 2, 5, 8-12) พบว่าอายุที่มากกว่า 65 ปี ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว การติดเชื้อที่เชื้อหุ้มสมอง ภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต

สำหรับการศึกษาในประเทศไทย พบข้อมูลในปี 2005⁽¹³⁾ มีการศึกษาหาปัจจัยพยากรณ์ต่อการเสียชีวิต

จากการติดเชื้อ ซึ่งพบเพียงการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล เป็นปัจจัยพยากรณ์เพียงปัจจัยเดียว อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในต่างประเทศบ่งชี้ว่าน่าจะมีปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตหลากหลายปัจจัย จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

เพื่อศึกษาว่า อายุที่มากกว่า 60 ปี เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อ group B Streptococcus

วัตถุประสงค์รอง (secondary objective)

เพื่อศึกษาว่า 1) การติดเชื้อในระบบที่สำคัญของร่างกาย เช่น การติดเชื้อในระบบประสาท การติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อในระบบหัวใจและหลอดเลือด 2) ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว 3) การใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม และ 4) โรคประจำตัวของผู้ป่วย เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อ group B Streptococcus

วิธีการศึกษา (methods)

การวิจัยนี้เป็นการทำการศึกษาแบบย้อนกลับจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยรวบรวมผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ group B Streptococcus ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560

โดยทำการบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนดังนี้

- ประวัติข้อมูลส่วนตัว ได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติ ภูมิลำเนา โรคประจำตัว และยาที่ใช้ ประวัติการสูบบุหรี่ ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
- ประวัติการนอนโรงพยาบาล ระยะเวลา การวินิจฉัยโรค อวัยวะที่ติดเชื้อ
- ผลการตรวจสัญญาณชีพ

4. ผลการตรวจเลือด

5. ผลการเพาะเชื้อ และการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

6. ประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะ

7. การผ่าตัด และผลของการผ่าตัด

8. ผลลัพธ์ของการติดเชื้อ จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต และสาเหตุการเสียชีวิต

ในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้โปรแกรม SPSS version 22 ข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้เป็น T-test ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพจะใช้เป็น Pearson Chi-squared test หรือ Fisher's exact test หลังจากนั้นจะทำการวิเคราะห์ Univariate analysis โดยใช้ logistic regression analysis ซึ่งเมื่อได้ตัวแปรที่มีค่าทำนายสำคัญทางสถิติจะทำการวิเคราะห์ multivariate analysis ต่อไป

ผลการศึกษา (results)

จากการรวบรวมผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ group B Streptococcus ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 116 ราย ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้ 15 ราย เนื่องจากได้รับการส่งตัวรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น จึงเหลือผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลทั้งสิ้น 101 ราย

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 101 ราย แบ่งกลุ่มตามผลการรักษาเป็นกลุ่มที่รอดชีวิต และกลุ่มที่เสียชีวิต โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.9 ดังแสดงตามตารางที่ 1 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย เท่ากับ 59.27 ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 18.16) โดยค่าเฉลี่ยของอายุและจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามช่วงอายุในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เป็นผู้ป่วยเพศหญิงประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด

จากข้อมูลตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 78.2) มีโรคประจำตัว โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 45.5) เบาหวาน (ร้อยละ 21.8) ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 18.8) โรคไตเรื้อรัง (ร้อยละ 14.9) และโรคมะเร็ง (ร้อยละ 10.9) เมื่อคำนวณ Charlson comorbidity index พบว่าค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การติดเชื้อ group B *Streptococcus* ที่พบในการศึกษา เป็นการติดเชื้อจากภายนอกโรงพยาบาล ร้อยละ 94.1 โดยพบการติดเชื้อในกระแสเลือดมากถึงร้อยละ 83.2 ของผู้ป่วย และส่วนใหญ่จะพบการติดเชื้อในระบบอื่นๆ ร่วมด้วย มีเพียงร้อยละ 25.7 ที่พบการติดเชื้อในกระแสเลือดเพียงอย่างเดียว และพบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมดมีการติดเชื้อในกระแสเลือด

การติดเชื้อในระบบอื่นๆ ที่พบได้รองลงมาได้แก่ การติดเชื้อในข้อ (ร้อยละ 28.7) การติดเชื้อที่ผิวหนังและ

เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (ร้อยละ 17.8) การติดเชื้อในระบบหัวใจ และหลอดเลือด (ร้อยละ 14.9) และการติดเชื้อในระบบประสาท (ร้อยละ 10.9) โดยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบการติดเชื้อในระบบประสาทแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่าสัญญาณชีพแรกเริ่มหรือแรกวินิจฉัย ทั้งอุณหภูมิร่างกาย ระดับชีพจร และระดับความดันโลหิตโดยเฉลี่ยแล้วพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่มี ความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

ค่า Glasgow coma score พบว่าผิดปกติ (ต่ำกว่า 15) ร้อยละ 19.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยในกลุ่มที่เสียชีวิตพบผิดปกติมากถึง ร้อยละ 58.3 และมีความแตกต่างจากกลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า กลุ่มที่เสียชีวิตมีค่าเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ (platelet <150 ×10⁹/L) ค่า Total bilirubin สูงกว่าปกติ (total bilirubin

ตารางที่ 1. ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

Characteristics	All N=101	Survivor N=89	Non-survivor N=12	p value ¹
Mean age (SD), years	59.27 (18.16)	58.87 (18.00)	62.25 (19.87)	p 0.547
Age group, N (%)				p 0.799
18-39 years	17 (16.8)	15 (16.9)	2 (16.7)	
40-54 years	20 (19.8)	19 (21.3)	1 (8.3)	
55-64 years	23 (22.8)	20 (22.5)	3 (25.0)	
65-74 years	16 (15.8)	13 (14.6)	3 (25.0)	
>75 years	25 (24.8)	22 (24.7)	3 (25.0)	
Gender, N (%)				p 0.433
Male	40 (39.6)	34 (38.2)	6 (50.0)	
Female	61 (60.4)	55 (61.8)	6 (50.0)	
Comorbidities, N (%)	79 (78.2)	68 (76.4)	11 (91.7)	p 0.455

Characteristics	All N=101	Survivor N=89	Non-survivor N=12	p value ¹
Charlson comorbidity index ² , mean (SD)	1.693 (2.24)	1.528 (2.24)	2.917 (3.14)	p 0.044
Myocardial infarction, N (%)	9 (8.9)	7 (7.9)	2 (16.7)	p 0.290
Congestive heart failure, N (%)	10 (9.9)	7 (7.9)	3 (25.0)	p 0.096
Peripheral vascular disease, N (%)	5 (5.0)	5 (5.6)	0 (0.0)	p 1.000
CVA/TIA with minor or no residua, N (%)	9 (8.9)	7 (7.9)	2 (16.7)	p 0.290
Hemiplegia/Paraplegia, N (%)	7 (6.9)	5 (5.6)	2 (16.7)	p 0.193
Asthma/COPD/Chronic lung disease, N (%)	9 (8.9)	8 (9.0)	1 (8.3)	p 1.000
DM, N (%)	22 (21.8)	19 (21.3)	3 (25.0)	p 0.721
without complication	8 (7.9)	7 (7.9)	1 (8.3)	
with complication	8 (7.9)	8 (9.0)	0 (0.0)	
CKD, N (%)	15 (14.9)	12 (13.5)	3 (25.0)	p 0.380
Chronic liver disease, N (%)	4 (4.0)	3 (3.4)	1 (8.3)	p 0.402
Peptic ulcer, N (%)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	p 1.000
Hematologic malignancy, N (%)	5 (5.0)	5 (5.6)	0 (0.0)	p 1.000
Solid tumor malignancy, N (%)	11 (10.9)	10 (11.2)	1 (8.3)	p 1.000
No metastasis	8 (7.9)	8 (9.0)	0 (0.0)	
With metastasis	3 (3.0)	2 (2.2)	1 (8.3)	
Dementia/Cognitive impairment, N (%)	6 (5.9)	6 (6.7)	0 (0.0)	p 1.000
Connective tissue disease, N (%)	5 (5.0)	4 (4.5)	1 (8.3)	p 0.476
HIV infection, N (%)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	p 0.119
Other underlying diseases, N (%)				
Hypertension	46 (45.5)	39 (43.8)	7 (58.3)	p 0.372
Dyslipidemia	19 (18.8)	17 (19.1)	2 (16.7)	p 1.000
Atrial fibrillation / Sick sinus syndrome	6 (5.9)	4 (4.5)	2 (16.7)	p 0.148
Valvular heart disease	5 (5.0)	5 (5.6)	0 (0.0)	p 1.000
Clinical presentation, N (%)				
Community acquired infection	95 (94.1)	83 (93.3)	12 (100.0)	p 1.000
Nosocomial infection	6 (5.9)	6 (6.7)	0 (0.0)	

Characteristics	All N=101	Survivor N=89	Non-survivor N=12	<i>p</i> value ¹
Diagnosis, N (%)				
Bacteremia	84 (83.2)	72 (80.9)	12 (100)	<i>p</i> 0.210
Bacteremia without focal site	26 (25.7)	22 (24.7)	4 (33.3)	<i>p</i> 0.522
CNS infection : Meningitis/brain abscess	11 (10.9)	7 (7.9)	4 (33.3)	<i>p</i> 0.025
Septic arthritis	29 (28.7)	28 (31.5)	1 (8.3)	<i>p</i> 0.171
Osteomyelitis	3 (3.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	<i>p</i> 1.000
Spine infection: Spondylitis/ spondylodiscitis/epidural abscess	10 (9.9)	10 (11.2)	0 (0.0)	<i>p</i> 0.603
Tenosynovitis/synovitis/bursitis	3 (3.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	<i>p</i> 1.000
Skin and soft tissue infection/ myositis	18 (17.8)	17 (19.1)	1 (8.3)	<i>p</i> 0.688
CVS infection: Endocarditis/aortitis/ infected aneurysm/pericarditis	15 (14.9)	12 (13.5)	3 (25.0)	<i>p</i> 0.380
Pneumonia/ empyema	5 (5.0)	4 (4.5)	1 (8.3)	<i>p</i> 0.476
GI/liver abscess	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (8.3)	<i>p</i> 0.225
UTI	9 (8.9)	9 (10.1)	0 (0.0)	<i>p</i> 0.594
Ophthalmologic infection	3 (3.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	<i>p</i> 1.000
Specimen with positive culture, N (%)				
Blood	84 (83.2)	72 (80.9)	12 (100)	<i>p</i> 0.210
CSF	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (8.3)	<i>p</i> 0.225
Joint fluid	19 (18.8)	18 (20.2)	1 (8.3)	<i>p</i> 0.455
Sputum or BAL	4 (4.0)	3 (3.4)	1 (8.3)	<i>p</i> 0.402
Urine	9 (8.9)	9 (10.1)	0 (0.0)	<i>p</i> 0.594
Pus	9 (8.9)	8 (9.0)	1 (8.3)	<i>p</i> 1.000
Tissue	4 (4.0)	4 (4.5)	0 (0.0)	<i>p</i> 1.000
pericardial effusion	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	<i>p</i> 1.000
pleural effusion	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	<i>p</i> 1.000

Characteristics	All N=101	Survivor N=89	Non-survivor N=12	p value ¹
Vital signs, mean (SD)				
Body temperature, Celsius	37.6 (1.1)	37.6 (1.1)	37.1 (1.0)	p 0.115
Pulse rate, per minute	91.9 (19.3)	91.3 (18.2)	96.4 (26.5)	p 0.531
Systolic blood pressure, mmHg	124.2 (24.4)	124.2 (24.5)	123.7 (25.0)	p 0.942
Diastolic blood pressure, mmHg	68.9 (14.3)	67.9 (13.1)	76.4 (19.9)	p 0.052
Mean arterial pressure, mmHg	85.0 (20.0)	84.1 (19.8)	91.4 (21.1)	p 0.235
Glasgow coma score, mean (SD)	13.9 (2.6)	14.27 (2.2)	11.25 (3.9)	p 0.022
15, N (%)	82 (81.2)	77 (86.5)	5 (41.7)	
13-14, N (%)	3 (3.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	
10-12, N (%)	6 (5.9)	3 (3.4)	3 (25.0)	p <0.001
6-9, N (%)	7 (6.9)	5 (5.6)	2 (16.7)	
<6, N (%)	3 (3.0)	1 (1.1)	2 (16.7)	
Platelet, mean (SD) $\times 10^9/L$	208.5 (133.1)	219.8 (135.7)	124.8 (71.2)	p 0.019
Platelet <150 $\times 10^9/L$, N (%)	33 (32.7)	26 (29.2)	7 (58.3)	p 0.043
Total bilirubin, mean (SD) mg/dL	1.32 (1.5)	1.1 (0.9)	2.8 (3.1)	p 0.08
Total bilirubin >1.2 mg/dL, N (%)	33 (34.4)	25 (29.8)	8 (66.7)	p 0.02
Creatinine, mean (SD) mg/dL	1.4 (1.4)	1.2 (1.2)	2.6 (2.2)	p 0.063
Creatinine > 1.2 mg/dL, N (%)	30 (30.0)	23 (26.1)	7 (58.3)	p 0.022
Urine output <500 ml/day, N (%)	8 (7.9)	3 (3.4)	5 (41.7)	p <0.001
Vasopressor use, N (%)	10 (10.0)	4 (4.5)	6 (50.0)	p <0.001
Lactate level, mean (SD) mmol/L	3.1 (2.7)	2.6 (2.0)	4.6 (3.9)	p 0.175
Lactate >2.0 mmol/L, N (%)	20 (57.1)	13 (50.0)	7 (77.8)	p 0.244
qSOFA ³ score 2-3, N (%)	10 (10.1)	7 (8.0)	3 (25.0)	p 0.101

Characteristics	All N=101	Survivor N=89	Non-survivor N=12	p value ¹
Minimum SOFA score (calculated without respiratory component) ⁴ , mean (SD)	2.7 (3.1)	1.9 (2.2)	8.0 (3.7)	p < 0.001
ICU admission, N (%)	12 (11.9)	5 (5.6)	7 (58.3)	p < 0.001

¹p value were calculated with T test for quantitative data and Fisher exact test or Pearson Chi-Square for categorical data.

²Charlson comorbidity index according to reference 16

³qSOFA according to reference 15

⁴SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score was calculated without respiratory component due to incomplete data. According to reference 15

>1.2 mg/dL) และค่า Creatinine สูงกว่าปกติ (creatinine > 1.2 mg/dL) มีความแตกต่างจากกลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

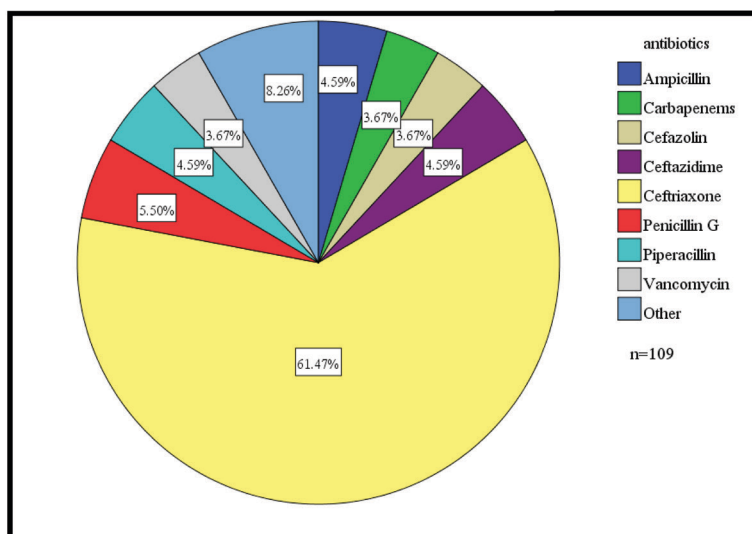
ในกลุ่มที่เสียชีวิต พบว่ามีผู้ป่วยที่ปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 500 มิลลิลิตรต่อวัน และมีการใช้ยากระตุ้นความดันมากกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รอดชีวิต

โดยเมื่อนำลักษณะทางคลินิกข้างต้นมาคำนวณ quick SOFA score พบว่าผิดปกติ (score 2-3) ร้อยละ 10.1

และไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม แต่หากคำนวณ SOFA score โดยไม่ใช้ปัจจัยการหายใจเข้ามาคิดคะแนน จะพบว่าค่าเฉลี่ยของสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กลุ่มที่เสียชีวิตพบการรับไว้ในหอผู้ป่วยวิกฤติคิดเป็นร้อยละ 58.3 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รอดชีวิตร้อยละ 5.6 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แผนภูมิที่ 1. ยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับเป็นชนิดแรก



ข้อมูลการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดแรก ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 สำหรับยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยที่สุด ได้แก่ Ceftriaxone ร้อยละ 61.5 และพบการใช้ยาปฏิชีวนะมากกว่า 1 ชนิดในผู้ป่วย 8 ราย ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 95) จะได้รับการเปลี่ยนยาปฏิชีวนะที่เวลาประมาณ 4 วันภายหลังการรักษา โดยพบว่าเปลี่ยนเป็น Penicillin G มากที่สุด ร้อยละ 68.8

สำหรับข้อมูลความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ group B *Streptococcus* จากการศึกษานี้ ยังไม่พบเชื้อที่ดื้อต่อ Penicillin และ Cefotaxime

เมื่อนำปัจจัยที่พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และปัจจัยที่ได้รับการศึกษาในอดีตที่คาดว่าจะส่งผลกระทบต่อการศึกษาในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* มาวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate binary logistic regression analysis ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 2

จากตารางที่ 2 พบว่าปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ univariate analysis ได้แก่ การติดเชื้อในระบบประสาท (odds ratio 5.857, 95%CI

ตารางที่ 2. ปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus*

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
Age > 60 years	2.24 (0.63-7.97)	0.214		
Charlson comorbidity index	1.25 (0.996-1.56)	0.054		
Bacteremia	-	0.998		
CNS infection	5.857 (1.41-24.40)	0.015	1.50 (0.13-17.45)	0.744
CVS infection	2.139 (0.51-9.04)	0.301		
Glasgow coma score < 15	8.98 (2.45-32.92)	0.001	8.62 (1.34-55.59)	0.023
Platelet <150×10 ⁹ /L	3.39 (0.99-11.67)	0.053		
Total bilirubin >1.2 mg/dL	4.72 (1.30-17.12)	0.018	9.02 (1.14-71.28)	0.037
Creatinine > 1.2 mg/dL	3.96 (1.14-13.70)	0.030	0.56 (0.07-4.45)	0.584
Urine output <500 ml/day	20.48 (4.03-104.03)	<0.001	35.56 (2.76-458.90)	0.006
Vasopressor use	21.00 (4.63-95.27)	<0.001	0.34 (0.11 -10.41)	0.533
qSOFA score 2-3	3.81 (0.84-17.38)	0.084		
Minimum SOFA score (calculated without respiratory component)	1.80 (1.36-2.38)	<0.001		
ICU admission	23.52 (5.46-101.26)	<0.001	17.18 (0.86-345.24)	0.063

1.41-24.40) ค่า Glasgow coma score <15 (odds ratio 8.98, 95%CI 2.45-32.9) ค่า Total bilirubin >1.2 mg/dL (odds ratio 4.72, 95%CI 1.30-17.12) ค่า Creatinine >1.2 mg/dL (odds ratio 3.96, 95%CI 1.14-13.70) ภาวะปัสสาวะออกน้อยกว่า 500 มิลลิลิตรต่อวัน (odds ratio 20.48, 95%CI 4.03-104.03) การใช้ยากระตุ้นความดันโลหิต (odds ratio 21.00, 95%CI 4.63-95.27) ค่า SOFA score (odds ratio 1.80, 95%CI 1.36-2.38) และการรับไว้ในหอผู้ป่วยวิกฤติ (odds ratio 23.52, 95%CI 5.46-101.26)

เมื่อทำการวิเคราะห์ต่อแบบ multivariate analysis จะพบว่าปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ค่า Glasgow coma score <15 (odds ratio 8.62, 95%CI 1.34-55.59) ค่า Total bilirubin >1.2 mg/dL (odds ratio 9.02, 95%CI 1.14-71.28) และภาวะปัสสาวะออกน้อยกว่า 500 มิลลิลิตรต่อวัน (odds ratio 35.56, 95%CI 2.76-458.90)

สำหรับค่า SOFA score ไม่ได้นำมาคิดแบบ multivariate analysis เนื่องจากค่า SOFA score นั้นอาศัยการคำนวณจากปัจจัยพยากรณ์ข้างต้นอยู่แล้ว

บทวิจารณ์ (discussion)

การติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ที่พบในการศึกษานี้ พบว่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 59 ปี และอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 11.9 ใกล้เคียงกับผลการศึกษาในต่างประเทศและในประเทศไทยอื่นๆ (1,3,5-8,13,14) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มิโรคประจำตัว โดยโรคที่พบมากที่สุดได้แก่โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันในเลือดสูง อย่างไรก็ตามไม่พบว่าอายุที่มากขึ้น (มากกว่า 60 ปี) และโรคประจำตัวใดเป็นปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิต อาจเนื่องด้วยเป็นโรคที่พบได้มากในประชากรทั่วไปอยู่แล้ว จึงไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ในการศึกษานี้พบการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในกระแสเลือดมากที่สุด และส่วนใหญ่จะ

มีการติดเชื้อในระบบอื่นๆร่วมด้วย รองลงมาคือ การติดเชื้อในข้อ คล้ายกับการศึกษาอื่นๆ ในประเทศไทย (13,14) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศที่มักพบการติดเชื้อในกระแสเลือดและการติดเชื้อผิวหนัง และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมากกว่า (2,3,5-7,9,12) อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อในระบบอวัยวะสำคัญ ทั้งการติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อในระบบประสาท และการติดเชื้อในระบบหัวใจและหลอดเลือด ไม่พบเป็นปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิต

ยาปฏิชีวนะที่มีการใช้มากที่สุด ได้แก่ Ceftriaxone และ Penicillin G ซึ่งจากข้อมูลที่รวบรวมยังไม่พบเชื้อที่ดื้อต่อยาทั้งสองชนิดนี้ สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ในประเทศไทย (13,14)

ระดับการรู้ตัวที่ลดลงจากปกติโดยดูจากค่า Glasgow coma score ค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติจากการวัดระดับ Total bilirubin ร่วมกับปริมาณปัสสาวะที่ออกลดลงพบเป็นปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตจากการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ที่พบจากการศึกษาในครั้งนี้ ซึ่งหากเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศและในประเทศไทยในอดีต ดังแสดงตามตารางที่ 3 พบว่ามีปัจจัยพยากรณ์ที่พบใกล้เคียงกันคือ ในการศึกษาของ Blancas และคณะ (8) พบภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวเป็นปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิต เทียบกับภาวะปัสสาวะออกลดลงที่เป็นปัจจัยที่พบจากการศึกษานี้ ซึ่งภาวะนี้เป็นภาวะหนึ่งที่สามารถบ่งบอกถึงระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวได้

สำหรับการติดเชื้อเชื้อหุ้มสมอง พบเป็นปัจจัยพยากรณ์จากการศึกษาของ Schrag และคณะ (1) เมื่อเทียบกับในการศึกษานี้พบว่า การติดเชื้อระบบประสาทเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ univariate analysis แต่เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate analysis แล้วไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ

ในประเทศไทย มีการศึกษาของ Kiertiburanakul และคณะ⁽¹³⁾ พบว่าการติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิต ซึ่งต่างจากผลการศึกษาครั้งนี้ เป็นไปได้ว่าเกิดจากข้อจำกัดด้านจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้

ปัจจัยพยากรณ์ ที่พบในการศึกษานี้ล้วน เป็นปัจจัยที่นำมาใช้ในการคำนวณ SOFA score⁽¹⁵⁾ ซึ่งได้มีการศึกษาพบว่าสามารถพยากรณ์การเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงได้⁽¹⁷⁾ ซึ่งในการศึกษานี้ไม่สามารถคำนวณ SOFA score ได้อย่างสมบูรณ์ เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ขาดข้อมูลเรื่องการหายใจ อย่างไรก็ตามค่า minimum SOFA score ที่ได้ในการศึกษานี้ เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ univariate analysis

พบว่าเป็นปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตที่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นการสนับสนุนว่าน่าจะสามารถใช้การคำนวณ SOFA score มาใช้ในการพยากรณ์การเสียชีวิตจากการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ได้

สำหรับการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มเสียชีวิตค่อนข้างน้อยทำให้มีข้อจำกัดในการวิเคราะห์ข้อมูลตามที่ได้กล่าวข้างต้น และเนื่องจากการศึกษาแบบย้อนกลับ อาศัยข้อมูลจากเวชระเบียน จึงทำให้ไม่สามารถรวบรวมข้อมูลได้อย่างครบถ้วน อย่างไรก็ตามการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ในผู้ใหญ่ยังคงเป็นโรคติดเชื้อที่พบได้ในปัจจุบัน สามารถทำการรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมได้ต่อไป เพื่อเพิ่มจำนวนผู้ป่วย

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบการศึกษาปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus*

การศึกษา	ประเทศ	ปีที่ทำการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	อายุเฉลี่ย (ปี)	อัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ)	ปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิต
Schrag และคณะ ⁽¹⁾	สหรัฐอเมริกา	2536-2541	5118	ไม่พบข้อมูล	12	อายุมากกว่า 65 ปี (RR 1.9) ติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (RR 2.1)
Blancas และคณะ ⁽⁸⁾	สเปน	2536-2543	150	61	9.3	ภาวะไหลเวียนโลหิตล้มเหลว (OR 23.96) โรคมะเร็ง (OR 4.96)
Kiertiburanakul และคณะ ⁽¹³⁾	ไทย	2540-2544	78	55	24.3	การติดเชื้อในโรงพยาบาล (OR 4.71)
การศึกษานี้	ไทย	2556-2560	101	59.27	11.9	ค่า Glasgow coma score <15 (OR 8.62) ค่า Total bilirubin >1.2 mg/dL (OR 9.02) ภาวะปัสสาวะออกน้อยกว่า 500 มิลลิลิตรต่อวัน (OR 35.56)

ที่ทำการศึกษ และในอนาคตอาจจะสามารถทำการศึกษา
ปัจจัยพยากรณ์อื่นๆ ได้ เช่น Serotype ของเชื้อต่อผลลัพธ์
การรักษา เป็นต้น

สรุปผลการวิจัย (conclusion)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาปัจจัยพยากรณ์
โรคต่อการเสียชีวิตในโรคติดเชื้อ group B Streptococcus
ในผู้ใหญ่ที่ทำในโรงพยาบาลฉุกเฉินเป็นการศึกษาแรก
โดยพบว่า ระดับการรู้ตัวที่ลดลง ภาวะดีซ่าน และภาวะ
ไตวายเฉียบพลัน เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคต่อการเสียชีวิต
ในโรคติดเชื้อ group B Streptococcus ในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม
ก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนผู้ป่วย
เสียชีวิตที่พบน้อย ซึ่งน่าจะสามารถทำการรวบรวมข้อมูล
ต่อเพิ่มเติมได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *The New England journal of medicine*. 2000 Jan 06;342(1):15-20. PubMed PMID: 10620644.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *Jama*. 2008 May 07;299(17):2056-65. PubMed PMID: 18460666.
- Skoff TH, Farley MM, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Gershman K, et al. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990-2007. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009 Jul 01;49(1):85-92. PubMed PMID: 19480572.
- Farley MM. group B streptococcal disease in nonpregnant adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001 Aug 15;33(4):556-61. PubMed PMID: 11462195.
- Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, Harrison LH, Reingold AL, Plikaytis BD, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in adults. *Annals of internal medicine*. 1995 Sep 15;123(6):415-20. PubMed PMID: 7639440.
- Farley MM, Harvey RC, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B Streptococcus in nonpregnant adults. *The New England journal of medicine*. 1993 Jun 24;328(25):1807-11. PubMed PMID: 8502269.
- Tyrrell GJ, Senzilet LD, Spika JS, Kertesz DA, Alagaratnam M, Lovgren M, et al. Invasive disease due to group B streptococcal infection in adults: results from a Canadian, population-based, active laboratory surveillance study--1996. *Sentinel Health Unit Surveillance System Site Coordinators. The Journal of infectious diseases*. 2000 Jul;182(1):168-73. PubMed PMID: 10882594.
- Blancas D, Santin M, Olmo M, Alcaide F, Carratala J, Gudiol F. group B streptococcal disease in nonpregnant adults: incidence, clinical characteristics, and outcome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2004 Mar;23(3):168-73. PubMed PMID: 14986167.
- Munoz P, Llancaqueo A, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Martin L, Bouza E. group B Streptococcus bacteremia in nonpregnant adults. *Archives of internal medicine*. 1997 Jan 27;157(2):213-6. PubMed PMID: 9009979.
- Kim BN, Bae IG, Kim MN, Woo JH, Ryu J, Kim YS. group B streptococcal bacteremia in nonpregnant adults with hepatic disease in Korea. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2001 Sep;20(9):639-42. PubMed PMID: 11714045.
- Huang PY, Lee MH, Yang CC, Leu HS. group B streptococcal bacteremia in non-pregnant adults. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2006 Jun;39(3):237-41. PubMed PMID: 16783455.
- Matsubara K, Yamamoto G. Invasive group B streptococcal infections in a tertiary care hospital between 1998 and 2007 in Japan. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2009 Nov;13(6):679-84. PubMed PMID: 19131262.
- Kiertiburanakul S, Vorachit M, Vibhagool A. Invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults in Thailand. *Intern Med J Thai*. 2005;21:109-15.
- Bunyasontigul K, Chongtrakool P, Santanirand P, Kiertiburanakul S. High Morbidity Associated with Invasive group B streptococcal Disease among Nonpregnant Adults in Thailand, 1999 to 2009. *Journal of Infectious Diseases and Antimicrobial Agents*. 2011;28(3):169-77.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-83.
- Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300. doi:10.1001/jama.2016.20328

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Plasma Exchange and Glucocorticoids
in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peñ, W.M. Szpirt, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillevin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

More effective and safer treatments are needed for antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis.

METHODS

We conducted a randomized trial with a 2-by-2 factorial design to evaluate the use of plasma exchange and two regimens of oral glucocorticoids in patients with severe ANCA-associated vasculitis (defined by an estimated glomerular filtration rate of <50 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area or diffuse pulmonary hemorrhage). Patients were randomly assigned to undergo plasma exchange (seven plasma exchanges within 14 days after randomization) or no plasma exchange (control group). Patients were also randomly assigned to follow either a standard-dose regimen or a reduced-dose regimen of oral glucocorticoids. Patients were followed for up to 7 years for the primary composite outcome of death from any cause or end-stage kidney disease (ESKD).

RESULTS

Death from any cause or ESKD occurred in 100 of 352 patients (28.4%) in the plasma-exchange group and in 109 of 352 patients (31.0%) in the control group (hazard ratio, 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 1.13; P=0.27). The results were similar in subgroup analyses and in analyses of secondary outcomes. We also assessed the noninferiority of a reduced-dose regimen of glucocorticoids to a standard-dose regimen, using a noninferiority margin of 11 percentage points. Death from any cause or ESKD occurred in 92 of 330 patients (27.9%) in the reduced-dose group and in 83 of 325 patients (25.5%) in the standard-dose group (absolute risk difference, 2.3 percentage points; 90% CI, -3.4 to 8.0), which met the criterion for noninferiority. Serious infections at 1 year were less common in the reduced-dose group than in the standard-dose group (incidence rate ratio, 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.93), but other secondary outcomes were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

Among patients with severe ANCA-associated vasculitis, the use of plasma exchange did not reduce the incidence of death or ESKD. A reduced-dose regimen of glucocorticoids was noninferior to a standard-dose regimen with respect to death or ESKD. (Funded by the U.K. National Institute for Health Research and others; PEXIVAS Current Controlled Trials number, ISRCTN07757494; ClinicalTrials.gov number, NCT00987389.)

วิจารณ์วารสารเรื่อง Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis (PLEXIVAS) ตีพิมพ์ในวารสาร NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE วันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2020 ฉบับที่ 382 หน้า 622-631

ชัชชัย เมธาวาลิต*
 พิพัฒน์ ศักดิ์ศรีพรชัย*
 พูลพิพัฒน์ วชิรประดิษฐพร*
 รัชชพร อังศุวัชรการ*
 จิรภูมิ พรหมจิตต์**,****
 ชีรดา อัสวศักดิ์สกุล***
 ปองปราชญ์ พัวพัฒนกุล**
 พิสุทธิ กตเวทิน**
 ธนินทร อัสวีเชียวจินดา****

* แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์
 ภาควิชาอายุรศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 ** สาขาวิชาโรคไต
 ภาควิชาอายุรศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 *** สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม
 ภาควิชาอายุรศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 **** สาขาวิชาโรคไตวิทยาคลินิก
 ภาควิชาอายุรศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. Introduction

โรค Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated vasculitis เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ชนิดหนึ่ง พยาธิกำเนิดของโรคนี้อยู่ไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ามีปัจจัยทั้งทางด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อส่วนประกอบภายในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิล (neutrophil cytoplasmic auto-antibody) ส่งผลกระตุ้นนิวโตรฟิล ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กถึงขนาดกลาง (small to medium vessel vasculitis) ผู้ป่วยมีอาการได้หลากหลายตามอวัยวะที่เกิดพยาธิสภาพ ตั้งแต่ อาการไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลดลง ปวดเมื่อยตามตัว ไช้น้ำสออักเสบ ไปจนถึงอาการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กในอวัยวะต่างๆ เช่น ระบบประสาทส่วนปลาย ปอด หัวใจ ไต ทางเดินอาหาร และผิวหนัง เป็นต้น ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีอาการและความรุนแรงของการอักเสบในอวัยวะต่างๆ (organ involvement) แตกต่างกันไป ขึ้นกับหลายปัจจัย อาทิ ชนิดของภูมิคุ้มกันต่อส่วนประกอบของนิวโตรฟิล ซึ่งมี 2 ชนิดที่พบบ่อยคือ anti-myeloperoxidase (anti-MPO) และ anti-proteinase3 (anti-PR3) เป็นต้น โดยอาจแบ่งกลุ่มอาการย่อยตามอวัยวะที่มีอาการและผลการตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา เช่น granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) หรือ renal-limited disease

ในปัจจุบันแนวทางการรักษามาตรฐานของ ANCA-associated vasculitis ได้แก่การให้ยากกดภูมิคุ้มกัน (induction immunosuppressive drugs) ร่วมการให้ยากกลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดสูง (high-dose glucocorticoid) ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี และมีการพยากรณ์โรคไม่ดี โดยเฉพาะกรณีที่มีอาการรุนแรง เช่น ภาวะไตอักเสบรุนแรง (rapidly progressive glomerulonephritis) ร่วมกับภาวะไตวายจนต้องรับการรักษาบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) หรือมีเลือดออกในเนื้อปอด (diffuse alveolar hemorrhage) นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีโอกาสได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย

ยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ขนาดสูง เช่น การคิดเชื้อ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และความผิดปกติทางเมตาบอลิกอื่นๆ ซึ่งล้วนแต่มีผลต่ออัตราเสียชีวิตและอัตราการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease; ESKD) ซึ่งต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต⁽¹⁾

การรักษาด้วยการกรองพลาสมา (therapeutic plasma exchange; TPE) เป็นการนำแอนติบอดีและสารกระตุ้นการอักเสบต่างๆ ออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว เพื่อควบคุมการอักเสบและอาจลดความเสียหายของอวัยวะได้⁽²⁾ แต่มีข้อเสียคือต้องมีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ และมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การคิดเชื้อ และภาวะเลือดออกหทัยคอก ในปัจจุบันแนวทางรักษามาตรฐานของกลุ่ม Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) ในปี ค.ศ. 2012⁽³⁾ และแนวทางปฏิบัติการฟอกเลือดและการกรองพลาสมาสำหรับผู้ป่วยโรคไต โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2561⁽⁴⁾ แนะนำให้รักษาด้วย therapeutic plasma exchange ในผู้ป่วย severe ANCA-associated vasculitis เฉพาะผู้ป่วยที่มีเลือดออกในเนื้อปอด (diffuse alveolar hemorrhage) มีอาการไตวายรุนแรง (ได้รับการบำบัดทดแทนไต มีค่าครีเอตินิน (creatinine) ในเลือดมากกว่า 500 มิลลิโมลต่อลิตร หรือมีแนวโน้มการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว) หรือมีข้อบ่งชี้อื่นเช่นมีแอนติบอดีต่อ glomerular basement membrane (anti-GBM disease) ร่วมด้วยเท่านั้น ที่มาของคำแนะนำข้างต้นมาจากการศึกษา MEPREX⁽⁵⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า (randomized controlled trial) พบว่าการทำ therapeutic plasma exchange ในผู้ป่วย ANCA vasculitis ที่มีโรคไตรุนแรง คือมีค่าครีเอตินินในเลือดมากกว่า 500 มิลลิโมลต่อลิตร (หรือประมาณ 5.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) สามารถเพิ่มอัตราการฟื้นตัวของไต (renal recovery) ที่ 3 และ 12 เดือน แต่ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome) คือผลรวมระหว่างอัตราการรอดชีวิต (overall mortality) และอัตราการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะ

สุดท้ายซึ่งต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (ESKD) เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน นอกจากนี้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันใน ANCA-associated vasculitis มีการพัฒนามากขึ้นตามองค์ความรู้ใหม่ ทำให้การรักษาในการศึกษา MEPEX ไม่ตรงกับรักษามาตรฐานในปัจจุบัน ประโยชน์ของการทำ therapeutic plasma exchange เสริมกับรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันตามแนวทางมาตรฐาน ปัจจุบันในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงยังไม่ทราบแน่ชัด

ในการศึกษา PLEXIVAS⁽⁶⁾ ที่จะอภิปรายในบทความนี้ เป็นการศึกษาชนิด 2-by-2 factorial open-label randomized controlled trial โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษา 2 ชนิดได้แก่ (1) การได้รับหรือไม่ได้รับการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange และ (2) การให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่ำ (reduced-dose) กับ ขนาดมาตรฐาน (standard-dose) ต่อผลลัพธ์ปฐมภูมิรวม (primary composite outcome) ระหว่างอัตราการเสียชีวิตและการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วย severe ANCA-associated vasculitis

2.Methods

2.1 Trial design

การศึกษานี้เป็น multi-center, international, open label randomized, controlled trial และมีกรอบออกแบบเป็นลักษณะ 2-by-2 factorial เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของการรักษา 2 ชนิดได้แก่การทำ therapeutic plasma exchange เปรียบเทียบกับไม่ทำ (no plasma exchange) และการให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่ำ (reduced dose glucocorticoids) เปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐาน (standard dose glucocorticoids) ดังรูปที่ 1

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็น *open-label* คือทั้งผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบกลุ่มการรักษา (intervention) โดยไม่มี

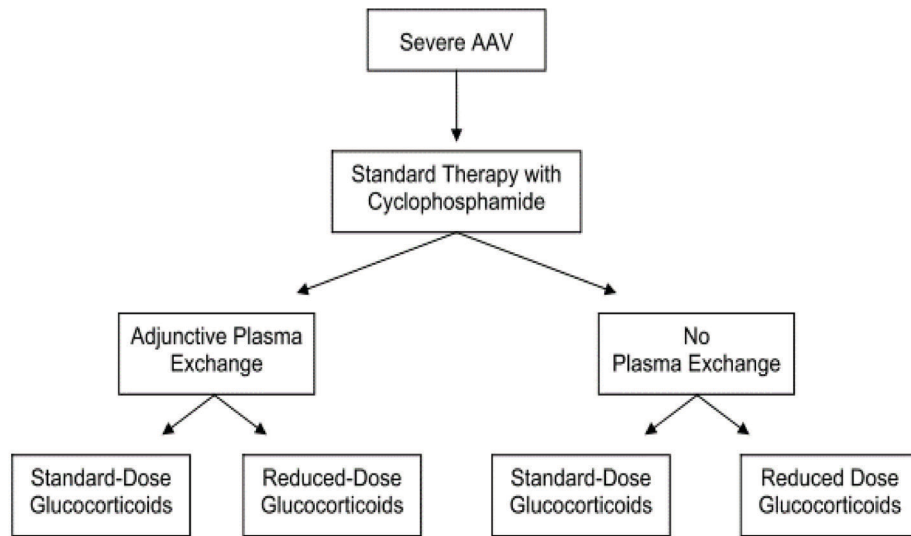


Figure 5 General schema of randomization.

รูปที่ 1: Trial design

การปกปิด (blinding) ซึ่งการศึกษาลักษณะนี้มีโอกาสทำให้เกิดอคติ (bias)^(7, 8) ได้แก่

1) Performance bias เป็นอคติที่เกิดจากผู้ทำการรักษาทราบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแต่ละรายอยู่ในกลุ่มใด อาจมีอคติในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มแตกต่างกัน ไม่จำเป็นว่าจะต้องเป็นการรักษาด้วยยาอย่างเดียว อาจเป็นการให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวก็ได้ ทำให้มีผลดีต่อผลลัพธ์ในกลุ่มการรักษาหนึ่งโดยเฉพาะได้ หากไม่สามารถทำการปกปิดผู้ทำการรักษาได้ อาจป้องกันได้โดยการมีแนวทางปฏิบัติ (protocol) ในการดูแลรักษาให้เหมือนกันทั้งสองกลุ่ม

2) Detection bias เป็นอคติที่เกิดจากการวัดผลลัพธ์ในการศึกษา (outcome measurement) ถ้าทราบว่าผู้ป่วย อยู่ในกลุ่มการรักษาใดอาจมีอคติในการรายงานผลต่างๆ ไม่ว่าจะเป็ผลลัพธ์ที่รายงานโดยผู้ป่วยเอง หรือผลลัพธ์ที่วัดโดยผู้ประเมิน โดยเฉพาะเมื่อผลลัพธ์นั้นๆ ใช้การวัดเชิงนามธรรม (subjective) สำหรับผลลัพธ์ที่วัดโดยผู้ประเมิน สามารถแก้ไขได้โดยปกปิดกลุ่มการ

รักษาต่อผู้ประเมิน (blinded assessor) ร่วมกับการใช้ผลลัพธ์ที่เป็นรูปธรรม (objective outcome) (ถ้าทำได้) และมีการกำหนดนิยามของการวัด outcome ที่ชัดเจน สามารถทำซ้ำได้ (operational definition) การศึกษานี้มี primary outcome คือการเสียชีวิต (death) หรือ การเกิด ESKD สำหรับการเสียชีวิตนั้นมีความชัดเจนไม่มีปัญหาในการวัดผล แต่สำหรับ ESKD จำเป็นต้องมีนิยามที่เป็นรูปธรรม ซึ่งจะอภิปรายต่อไปในส่วน outcomes

สำหรับ **2-by-2 factorial design** นั้น มีข้อดีคือสามารถศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาได้สองชนิดพร้อมๆ กัน (ในที่นี้คือการทำ therapeutic plasma exchange และการลดขนาดยาไกลโคคอร์ติคอยด์) ทำให้ประหยัดเวลาและทรัพยากรในการทำการวิจัย รวมทั้งอาจศึกษาปฏิสัมพันธ์ (interaction) ระหว่างการรักษาทั้งสองชนิดได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาลักษณะนี้มีข้อจำกัดคือมีความซับซ้อนและยุ่งยากในการบริหารจัดการ และหากการรักษาที่ทำมาศึกษาทั้งสองชนิดมีปฏิสัมพันธ์ต่อกันสูงอาจทำให้ power ในการทดสอบความแตกต่างของผลการศึกษาลดลง⁽⁹⁾

2.2 Patients

ได้รวบรวมผู้ป่วยตั้งแต่ มิถุนายน 2553 ถึง กันยายน 2559 โดยมีเกณฑ์คัดเข้าและออกของการศึกษาดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- Age >15 ปี
- New or previous clinical diagnosis of Wegener granulomatosis or Microscopic polyangiitis consistent with the Chapel-Hill consensus definitions.
- Positive test for proteinase 3-ANCA or Myeloperoxidase – ANCA.
- Severe vasculitis defined by at least one of the following.
- Renal involvement with both Renal biopsy or urine sediment and eGFR < 50 ml/min/1.73 mm².
- Pulmonary hemorrhage due to active vasculitis.

เกณฑ์คัดออก

- A diagnosis of vasculitis other than Wegener granulomatosis or Microscopic polyangiitis. Positive anti-GBM or renal biopsy demonstrating linear glomerular immunoglobulin deposition.
- Receipt of dialysis for within 21 day prior to randomization.
- Pregnancy.
- Inability to provide informed consent.
- Treatment with >1 IV dose of CYC and/or 14 days of oral CYC and/or >14 days of prednisolone (prednisolone >30 mg/day).
- A comorbidity that, in the opinion of the investigator, precludes the use of

cyclophosphamide, glucocorticoids, or plasma exchange or absolutely mandates the use of plasma exchange

วิจารณ์

เกณฑ์การคัดเข้าการศึกษาค่อนข้างเหมาะสมตรงกับวัตถุประสงค์และมีนิยามที่เป็นรูปธรรมเพื่อให้สามารถทำซ้ำ ตรวจสอบได้ (operational definition) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคชัดเจนร่วมกับใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยัน อย่างไรก็ตามมิได้มีการเจาะชิ้นเนื้อไต (kidney biopsy) ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ส่งผลให้ไม่ทราบพยาธิสภาพภายในไตของผู้ป่วยซึ่งอาจมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา ส่วนของเกณฑ์คัดออกนั้นเหมาะสม คือครอบคลุมในประเด็นด้านความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมการศึกษาและความถูกต้องเหมาะสมในการทำตามแนวทางการวิจัยและการวัดผล

2.3 Randomization and Interventions

ใช้ centralized internal-based system ในการสุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1:1:1 โดยใช้ minimization algorithm เพื่อให้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรคในทุกกลุ่มเท่าๆ กัน โดยใช้ปัจจัยในการแบ่งกลุ่ม 5 ปัจจัย ดังนี้

1. อายุ (<60 ปี หรือ ≥60 ปี)
2. การทำงานของไต (serum creatinine < 5.6 mg/dL หรือ ≥5.6 mg/dL)
3. ANCA subtype (proteinase 3 หรือ myeloperoxidase)
4. Severity of pulmonary hemorrhage (no hemorrhage vs non severe hemorrhage vs severe hemorrhage)
5. Planned type of induction immunosuppressive therapy (intravenous cyclophosphamide vs oral cyclophosphamide vs rituximab)

ก่อนทำการสุ่ม ผู้ป่วยจะได้รับ induction immunosuppressive drugs โดยเลือกตามดุลยพินิจของ

ผู้รักษาระหว่าง intravenous cyclophosphamide หรือ rituximab ร่วมกับ intravenous methylprednisolone 1 ถึง 3 วัน โดยขนาดยารวม 1 ถึง 3 กรัม หลังจากนั้นผู้ป่วยทุกคนจะได้ oral prednisolone ในขนาดยาเท่ากันตามน้ำหนักตัวในสัปดาห์แรก ต่อมาจะค่อยๆลดขนาดยาตามที่ได้แบ่งกลุ่มการรักษาไว้ข้างต้น โดยมี protocol ในการปรับขนาดยาชัดเจนดังตารางที่ 1.1 และ 1.2 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ therapeutic plasma exchange จะได้รับการรักษาทั้งหมด 7 ครั้ง ในระยะเวลา 14 วันโดยใช้สารละลายทดแทนเป็นแอลบูมิน 60 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว หรืออาจใช้พลาสมาได้ในกรณีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกตามดุลยพินิจของผู้ทำการรักษา

วิจารณ์

มีการระบุรายละเอียดการให้การรักษาที่ชัดเจนสามารถทำซ้ำได้ และตรงตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน⁽³⁾ ส่งผลให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษามาตรฐานเหมือนกัน สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้

การสุ่มตัวอย่างโดยใช้ minimization algorithm มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะทำให้จำนวนผู้ป่วยและปัจจัยที่อาจ

มีผลต่อ outcome (prognostic factors/ predictors หรือ confounder) สมดุลกันทั้งสองกลุ่ม โดยจัดเป็นการสุ่มประเภทปรับเปลี่ยนได้ระหว่างดำเนินการศึกษา (adaptive randomization) คือโอกาสในการถูกเลือกเข้ากลุ่มการรักษาต่างๆ จะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับจำนวนและคุณลักษณะที่กำหนดไว้ของผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มมาก่อนหน้า คล้ายการถ่วงน้ำหนักให้สุดท้ายทุกกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยและปัจจัยที่มีผลต่อผลการศึกษาสมมูลกัน วิธีนี้มีข้อดีเหนือกว่า stratified randomization คือสามารถมีหลายปัจจัยที่นำมารวมใน algorithm ได้ ในขณะที่ stratified randomization หากมีปัจจัยในการแบ่งกลุ่มย่อย (strata) จำนวนมาก อาจทำให้สุดท้ายจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มย่อย (n of each strata) นั้นน้อยเกินไปจนไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบได้ จึงไม่แนะนำให้ใช้เกิน 3 ปัจจัยในการแบ่งกลุ่มย่อย

2.4 Outcomes

Primary outcome เป็นผลลัพธ์ร่วม (composite outcome) ของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (death from any cause) และการได้รับวินิจฉัยเป็น end stage kidney disease

ตารางที่ 1.1 Regimen และขนาดยาคงเดิมที่นำมาใช้ในการศึกษา

Intervention	Dose
Adjunctive Plasma exchange Induction Therapy	- 7 exchanges over 14 days at least 60 ml/kg per session using albumin as a replace solution
Cyclophosphamide	- Pulse IV CYC starting dose 15 mg/kg/pulse (max 1.2 g/dose) or Oral CYC 2 mg/kg/day (max 200 mg/day) - Pulse IV CYC will be administered every 2 weeks for the first 3 dose then every 3 weeks - Duration of treatment 13-26 weeks
Glucocorticoid	- IV methylprednisolone 0.5 – 1 g for three daily pulse dose - Oral glucocorticoid as a single daily dose. Equivalent daily dose by intravenous
Rituximab	- 4 IV dose of 375 mg/m ² first dose with in 14 day then next 7 day
Azathiopine	- 2mg/kg/day begin after last dose oral CYC or 7 day after IV CYC

ตารางที่ 1.2 แนวทางการปรับขนาดยาไกลูโคคอร์ติคอยด์

Week	Standard			Reduced Dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse
1-2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12	15	20
9-10	20	25	30	10	12	15
11-12	15	20	25	7	10	12
13-14	12	15	20	6	7	10
15-16	10	10	15	5	5	7
17-18	10	10	15	5	5	7
19-20	7	7	10	5	5	5
21-22	7	7	7	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Investigators' Local Practice			Investigators' Local Practice		

(ESKD) โดยได้ให้นิยามของ ESKD คือ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) อย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 12 สัปดาห์ หรือได้รับการปลูกถ่ายไต

Secondary outcomes ได้แก่ death from any cause, ESKD, sustained remission, serious adverse events, serious infections within 1 year, and health-related quality of life ซึ่งประเมินโดยใช้ Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis (BVAS-GPA), 36-Item Short-Form Health Survey และ EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) index score and health thermometer score.

วิจารณ์

การเลือก primary outcome เป็นการเสียชีวิตและ ESKD นั้นเหมาะสมเนื่องจากเป็นผลลัพธ์ที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically important outcome) แต่การนิยามผู้ป่วยเป็น ESKD ในการศึกษาไม่ได้มีการระบุเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน ทำให้การตัดสินใจขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของ

ผู้รักษาเป็นหลัก ซึ่งอาจทำให้เกิดอคติเนื่องจากการศึกษาแบบ open-label ซึ่งผู้รักษาทราบว่าผู้ป่วยแต่ละรายอยู่ในกลุ่มการรักษาใด และอาจมีผลต่อการตัดสินใจได้ แนวทางการป้องกันที่เหมาะสมจึงควรมีนิยามหรือเกณฑ์ที่ชัดเจนและเป็นรูปธรรม ในกรณีของ ESKD อาจต้องระบุเกณฑ์อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) จากการวัดด้วยวิธีมาตรฐานต่างๆ ร่วมกับเกณฑ์ปริมาณปัสสาวะ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ในการนิยามผู้ป่วยว่าเป็น ESKD

2.5 Statistical Analysis

การศึกษานี้มีออกแบบเป็น 2-by-2 factorial design จึงมีการทดสอบสมมติฐานเพื่อเปรียบเทียบการรักษาสองชนิด โดยมีคำถามที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐานที่แตกต่างกันคือ

- 1) Therapeutic plasma exchange: ต้องการทดสอบว่าการได้รับการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange นั้นมีประสิทธิภาพแตกต่าง

จากการไม่ได้รับการรักษา therapeutic plasma exchange หรือไม่

- 2) Reduced-dose glucocorticoid มีประสิทธิภาพ *ไม่ด้อยไปกว่า* การรักษาด้วย standard-dose glucocorticoid หรือไม่ (non-inferiority hypothesis)

การคำนวณขนาดตัวอย่างในการการเปรียบเทียบการได้รับการรักษา therapeutic plasma exchange และไม่ได้รับการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange ระบุว่าจำเป็นต้องใช้ 164 outcome events จึงจะทำให้ค่า power 80% ในการเปรียบเทียบ hazard ratio ที่ 0.64 โดยมีค่า two-side alpha level of 0.05 โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าจึงคำนวณขนาดตัวอย่างไว้เบื้องต้น 500 ราย โดยใช้เวลาคิดตาม 2-7 ปี แต่เมื่อทำการทบทวนระหว่างการศึกษาพบว่าต้องใช้อาสาสมัครเพิ่มเป็น 700 ราย เพื่อที่จะให้ได้ 164 outcome event โดยใช้เวลาคิดตามอย่างน้อย 1 ปี สำหรับการเปรียบเทียบผลการรักษาของยา กลูโคคอร์ติคอยด์ของยาทั้ง 2 ขนาดซึ่งเป็นสมมติฐานแบบ *ไม่ด้อยไปกว่า* (non-inferiority) จำเป็นต้องมีการกำหนด non-inferiority margin ซึ่งผู้วิจัยได้คำนวณจากขนาดตัวอย่างในการทดสอบสมมติฐานในการทำ therapeutic plasma exchange ข้างต้น ว่าที่ขนาดตัวอย่างเท่ากัน จะได้ non-inferiority margin ที่ -11 percentage point โดยมีค่า

power 80% และ one-sided alpha level 0.05 ในการคำนวณทั้งหมดมีข้อตกลงว่าไม่มี interaction ระหว่างการรักษาทั้ง 2 ชนิด

การวิเคราะห์ primary outcome ของระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange ใช้หลักการ intention-to-treat โดยใช้ Cox proportional-hazards model ในการคำนวณ hazard ratio และ 95% confidence interval ส่วนการวิเคราะห์สมมติฐาน non-inferiority ระหว่างกลุ่ม reduced-dose และ standard-dose glucocorticoids ใช้หลักการ per-protocol โดยวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาใน 6 เดือนแรกอย่างน้อย 70% ของ prespecified dose สำหรับกลุ่ม standard dose และไม่มากไปกว่า 130% ของ prespecified dose สำหรับกลุ่ม reduced dose โดยทดสอบทางสถิติด้วย binomial model with identity-link function เพื่อเปรียบเทียบ absolute risk difference นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วย Cox-proportional hazard model โดยใช้ทั้งหลักการ per-protocol และ intention-to-treat ด้วย สำหรับ secondary outcome ใช้หลักการ intention-to-treat และการทดสอบทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 2

วิจารณ์

การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับ therapeutic plasma exchange ใช้ event rate driven โดยอ้างอิงข้อมูล

ตารางที่ 2. Statistical analysis of secondary outcomes

Secondary outcome	Statistic analysis
Dead from any cause	Cox-proportional-hazards models
ESKD	Cox-proportional-hazards models
Sustained remission	Log-binomial regression model
Serious adverse event	Log-binomial regression model
Rates of serious infections in the first year and at end of trial	Negative binomial regression
Health related quality of life	linear mixed-effects models

อุบัติการณ์ของผลลัพธ์จากการศึกษาก่อนหน้า มีความเหมาะสม การคำนวณขนาดตัวอย่าง ด้วย event driven หมายถึง เมื่องานวิจัยได้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์เท่ากับจำนวนที่ได้กำหนดไว้ การวิจัยก็จะหยุดรับอาสาสมัคร ข้อดีของการคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยวิธีนี้ได้แก่ ไม่ต้องรับอาสาสมัครมากเกินไปจนจำเป็น ถ้าได้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ครบแล้ว หรือในกรณีที่อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่ำ ก็จะได้รับอาสาสมัครเข้ามาเพิ่มได้ ต่างกับการคำนวณขนาดตัวอย่างของอาสาสมัครเริ่มต้นที่นิยมใช้กันเมื่อได้อาสาสมัครครบตามจำนวน แต่เกิดเหตุการณ์ต่ำ ซึ่งอาจเกิดจากการคาดคะเนอัตราการเกิดเหตุการณ์คาดเคลื่อนทำให้ขนาดตัวอย่างที่ได้ น้อยเกินไป แต่สำหรับการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการเปรียบเทียบระหว่างยา กลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่างๆ ซึ่งเป็นการทดสอบสมมติฐานแบบ non-inferiority คือต้องการทดสอบว่าการให้ reduced dose ไม่ด้อยไปกว่า standard dose นั้นจำเป็นต้องมีการกำหนดขอบเขต (non-inferiority margin) ที่เหมาะสม กล่าวคือถ้าผลการรักษาใหม่ที่น่ามาทดสอบ (ในที่นี้คือ reduced-dose glucocorticoid) ด้อยกว่ากลุ่ม standard dose ไม่เกินขอบเขตดังกล่าว จะสามารถสรุปผลได้ว่า การรักษาด้วย reduced dose glucocorticoid ไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วย standard dose การตั้ง non-inferiority margin ที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญในการวิเคราะห์ชนิดนี้อย่างยิ่ง และควรมีการคำนวณตั้งแต่ก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษา สำหรับวิธีการคำนวณนั้นอาจคำนวณมาจากผลการศึกษาก่อนหน้า ร่วมกับการยอมรับโดยผู้เชี่ยวชาญทางคลินิกสำหรับโรคนั้นๆ ว่ายอมรับการรักษาที่ด้อยกว่าการรักษามาตรฐานได้มากเพียงใด⁽¹⁰⁾ สำหรับวิธีการคำนวณ non-inferiority margin ในศึกษานี้ไม่ถูกต้อง เนื่องจากใช้การคำนวณย้อนกลับจากขนาดตัวอย่าง สำหรับ therapeutic plasma exchange เพื่อให้ได้ non-inferiority margin -11 percentage point ร่วมกับเมื่อพิจารณาทางคลินิก อัตราการเกิด primary outcome ของ

ประชากรที่ทำการศึกษาแล้วมีอัตราประมาณ 25-27% หากใช้ margin ที่ 11 percentage point นั้นมากเกินไป นอกจากนี้ การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษาแบบ 2 by 2 factorial design นั้น ต้องคำนึงถึงปฏิสัมพันธ์ของการรักษา ทั้งสองชนิดด้วย หากมีแนวโน้มที่จะปฏิสัมพันธ์กันมาก อาจทำให้ power ของการวิเคราะห์ลดลง⁽⁹⁾ ในการศึกษานี้ได้กำหนดข้อตกลงว่าไม่มี interaction ระหว่างการรักษา ทั้งสองชนิด

การใช้หลักการ intention-to-treat ในการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange มีความเหมาะสมเนื่องจากเป็นการวิเคราะห์ผลลัพธ์ตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่ม (preserved randomization) เพื่อคงความสมดุลของปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ด้วย สำหรับการวิเคราะห์ผลของการให้ reduced dose และ standard dose glucocorticoid ซึ่งเป็นการทดสอบสมมติฐานแบบไม่ด้อยไปกว่า (non-inferiority) ด้วยหลักการ per-protocol มีความเหมาะสมเช่นกัน เนื่องจากการทดสอบสมมติฐานแบบไม่ด้อยกว่าระหว่าง reduced dose glucocorticoid กับขนาดมาตรฐาน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มต้องทำตาม protocol ที่ได้กำหนดไว้ หากใช้หลักการ intention-to-treat จะมีโอกาสเกิดผลไม่ด้อยกว่าลงได้⁽¹⁰⁾

การทดสอบทางสถิติที่ใช้มีความเหมาะสมกับประเภทของผลลัพธ์ คือใช้ Cox-proportional hazard models ในการคำนวณ hazard ratio สำหรับข้อมูลที่เป็น time-to-event data โดยใช้การทดสอบดังกล่าวจำเป็นต้องทดสอบข้อตกลงด้วยว่าข้อมูลมีความเป็นสัดส่วนกัน (proportionality) หรือไม่ ซึ่งผู้วิจัยได้ระบุไว้ใน statistical analysis plan ของการศึกษาแล้ว สำหรับ binomial model with identity-link function เป็นการวิเคราะห์ด้วยสมการถดถอย (regression) โดยตัวแปรผลลัพธ์เป็นข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบทวินาม (binomial) คือ เกิด หรือ ไม่เกิด primary outcome (death or ESKD) จึงเหมาะสม สำหรับ link function ใช้เพื่อปรับสมการให้เป็นเส้นตรง⁽¹¹⁾

การวิเคราะห์ secondary outcome มีความเหมาะสมตามลักษณะของข้อมูล โดย log-binomial regression ใช้เพื่อหาค่า relative risk ส่วน logistic regression ใช้สำหรับหาค่า odds ratio ในกรณีที่อุบัติการณ์การเกิดผลลัพธ์ต่ำ ค่า odds ratio กับ relative risk จะใกล้เคียงกัน และ negative binomial regression เป็นการวิเคราะห์สมการถดถอยสำหรับข้อมูลอุบัติการณ์ซึ่งมีลักษณะเป็นจำนวนนับและค่าความแปรปรวนมากกว่าค่าเฉลี่ย หรือใช้สำหรับข้อมูลพหุนามที่มีโอกาสเกิดผลลัพธ์น้อย (rare) สำหรับ health-related quality of life ซึ่งมีการวัดหลายครั้งระหว่างการศึกษานี้ (สัปดาห์ที่ 12, 26 และ 52) จึงใช้ linear-mixed effect model for repeated measure โดย mixed-effect model มีที่ใช้เพื่อปรับผลลัพธ์กรณีมีการขาดหายของข้อมูล (missing data)

3. Results

3.1 Patients baseline characteristics

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งหมด 704 คน จาก 95 โรงพยาบาลใน 16 ประเทศ โดย 352 คนถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange และอีก 352 คนถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วย 353 คนถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ reduced-dose glucocorticoid และอีก 351 คนถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ standard-dose glucocorticoid ค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามผู้ป่วยคือ 2.9 ปี โดย baseline characteristics แสดงดัง ตารางที่ 3

วิจารณ์

จากตารางที่ 3 ได้รายงานลักษณะ baseline characteristic และปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อ outcome ได้ (predictors) ที่สำคัญได้แก่ อายุ เพศ ประวัติเคยมี ANCA associated vasculitis มาก่อน (relapsed) subtype ของ ANCA ความรุนแรงของโรค (severity of pulmonary hemorrhage, kidney function, organ involvement, BVAS/GPA score) และการรักษาพร้อม (co-intervention) ที่สำคัญ

ได้แก่ planned immunosuppressive regimen พบว่าผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีปัจจัยที่รายงานดังกล่าวใกล้เคียงกัน แต่ยังคงข้อมูลโรคร่วมอื่นๆของผู้ป่วย (co-morbidity) โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรังเดิมโดยอาจดูได้จาก baseline serum creatinine, renal ultrasound หรือ degree of chronicity in pathology ซึ่งมีได้รายงานไว้ และอาจมีผลต่อการฟื้นของการทำงานของไตและการเกิด ESKD ซึ่งเป็น outcome ที่สำคัญในการศึกษา

สำหรับความรุนแรงของโรคพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า serum creatinine ต่ำกว่า 500 มิลลิโมลต่อลิตร และมีเพียงร้อยละ 20 ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ส่วนอาการเลือดออกในเนื้อปอดมีเพียง 8% ที่มีอาการรุนแรง เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษา MEPREX⁽⁵⁾ ที่ศึกษาผลของการทำ therapeutic plasma exchange พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าจึงอาจมีผลต่อการนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะที่ไตและปอด

3.2 Interaction

มีการวิเคราะห์ปฏิสัมพันธ์ (interaction) การรักษาทั้งสองชนิด ไม่พบว่ามี interaction ระหว่าง glucocorticoid regimen และ plasma-exchange assignment (P=0.72)

วิจารณ์

ในการศึกษาแบบ 2x2 factorial design สามารถศึกษา interaction ระหว่าง 2 การรักษาที่สนใจได้เช่นมี antagonism หรือ synergism กัน อย่างไรก็ตามการทดสอบทางสถิติเพื่อตรวจสอบ interaction นั้นมีข้อจำกัดของ power ซึ่งหากคำถามหลักของการศึกษาคือการหา interaction ของการรักษา 2 ชนิดโดยเฉพาะหากมีแนวโน้มที่จะมี interaction กันจริง อาจต้องอาศัยขนาดตัวอย่างจำนวนมากกว่านี้ การแปลผล interaction ในการศึกษาครั้งนี้จึงต้องอาศัยความรู้ทางทฤษฎีประกอบด้วยเนื่องจากมิใช่คำถามหลักของการศึกษาจึงต้องแปลผลการทดสอบนี้ อย่างระมัดระวัง⁽⁹⁾

ตารางที่ 3. Baseline characteristics

Characteristic	Plasma exchange (N = 352)	No plasma exchange (N= 352)	Reduced-dose glucocorticoid regimen (N = 353)	Standard-dose glucocorticoid regimen (N=351)
Age – (yr)	62.8 ± 14.4	63.5 ± 13.7	63.3 ± 14.2	63.1 ± 13.9
Female sex – no. (%)	149 (42.3)	158 (44.9)	156 (44.2)	151 (43.0)
History of vasculitis – no. (%)	35 (9.9)	28 (8.0)	34 (9.6)	29 (8.3)
ANCA subtype – no. (%)				
Proteinase 3	143 (40.6)	143 (40.6)	143 (40.5)	143 (40.7)
Myeloperoxidase	209 (59.4)	209 (59.4)	210 (59.5)	208 (59.3)
Median C-reactive protein level (IQR) – mg/liter	50.9 (13.8-122.8)	42.1 (14.0-97.2)	44.6 (13.0-117.0)	45.5 (14.0-98.0)
Kidney function				
Median serum creatinine level (IQR) – µmol/liter	327 (206-491)	336 (209-495)	320 (190-480)	335 (219-502)
Serum creatinine level ≥ 500 µmol/ liter or undergoing dialysis – no. (%)	101 (28.7)	104 (29.5)	102 (28.9)	103 (29.3)
Undergoing dialysis – no. (%)	66 (18.8)	74 (21.0)	67 (19.0)	73 (20.8)
Severity of pulmonary hemorrhage – no. (%)				
No hemorrhage	257 (73.0)	256 (72.7)	257 (72.8)	256 (72.9)
Not severe	64 (18.2)	66 (18.8)	65 (18.4)	65 (18.5)
Severe	31 (8.8)	30 (8.5)	31 (8.8)	30 (8.5)
Organ involvement hemorrhage – no. (%)				
Cutaneous	37 (10.5)	39 (11.1)	34 (9.6)	42 (12.0)
Mucous membranes or eyes	30 (8.5)	36 (10.2)	30 (8.5)	36 (10.3)
Ear, nose, and throat	95 (27.0)	103 (29.3)	98 (27.8)	100 (28.5)
Cardiovascular	6 (1.7)	4 (1.1)	5 (1.4)	5 (1.4)
Gastrointestinal	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)
Pulmonary	145 (41.2)	149 (42.3)	147 (41.6)	147 (41.9)
Kidney	342 (97.2)	349 (99.1)	346 (98.0)	345 (98.3)
Nervous system	37 (10.5)	25 (7.1)	33 (9.3)	29 (8.3)
Others	61 (17.3)	59 (16.8)	59 (16.7)	61 (17.4)

Characteristic	Plasma exchange (N = 352)	No plasma exchange (N= 352)	Reduced-dose glucocorticoid regimen (N = 353)	Standard-dose glucocorticoid regimen (N=351)
Median BVAS/GPA (IQR)	9 (7-11)	9 (7-11)	9 (7-11)	9 (7-11)
Planned immunosuppressive treatment – no (%)				
Intravenous cyclophosphamide	177 (50.3)	177 (50.3)	179 (50.7)	175 (49.9)
Oral cyclophosphamide	120 (34.1)	121 (34.4)	120 (34.0)	121 (34.5)
Rituximab	55 (15.6)	54 (15.3)	54 (15.3)	55 (15.7)

3.3 Outcomes according to plasma exchange

มีผู้ป่วยที่เกิด primary composite outcome (all-cause death or ESKD) ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 209 รายแบ่งเป็นกลุ่มได้รับ therapeutic plasma exchange 100 จาก 352 ราย (28.4%) และ 109 จาก 362 ราย (31.0%) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ therapeutic plasma exchange ผลการวิเคราะห์ด้วยหลักการ intention-to-treat ไม่พบความแตกต่างของ primary outcome ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ therapeutic plasma exchange (HR 0.86; 95%CI 0.65–1.13; P=0.27) นอกจากนี้ในการศึกษานี้มีการทำ sensitivity analyses ซึ่งรวมไปถึงข้อมูลที่ถูก censor ที่ 1 ปี โดยผลลัพธ์นั้นไม่ได้ต่างไปจากผลของ primary analyses

วิจารณ์

ในการศึกษานี้เกิด primary outcome ทั้งหมด 209 primary outcome ซึ่งจากการคำนวณขนาดตัวอย่างแบบ event driven ต้องการ 164 primary outcome events เพื่อที่จะได้ให้ 80% power ซึ่งก็ถือว่าเพียงพอต่อ statistic power ที่ต้องการ จึงสามารถสรุปได้ว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3.4 Outcomes according to glucocorticoid regimens

ใน per-protocol population กลุ่ม reduced-dose glucocorticoid เกิด primary outcome 92 จาก 330 ราย

(27.9%) และในกลุ่ม standard-dose glucocorticoid 83 จาก 325 ราย (25.5%) พบว่า reduced-dose มีได้ด้อยไปกว่ากลุ่ม standard dose โดยมี absolute risk difference เท่ากับ 2.3 percentage point (90% CI -3.4 to 8.0; 95% CI -4.5 to 9.1) ซึ่งไม่ถึง non-inferiority margin ที่กำหนดไว้ -11 percentage point สำหรับในประชากร intention-to-treat นั้นเกิด primary outcome ในกลุ่ม reduced-dose 107 จาก 353 ราย (30.3%) และใน standard group เกิด 102 จาก 351 ราย (29.1%) (ARD 0.01 percentage points; 95% CI -5.1 to 5.1) ส่วนการวิเคราะห์ด้วย cox-proportional hazard model ไม่พบความแตกต่างทั้งในการวิเคราะห์ประชากร intention-to-treat และ per-protocol

วิจารณ์

ตั้งที่วิจารณ์การกำหนด non-inferiority margin ไว้ข้างต้นว่าเป็นการกำหนดที่ไม่ถูกต้องและเมื่อพิจารณาทางคลินิก ความแตกต่างที่ 11% ของ death และ ESKD นั้นค่อนข้างเป็นตัวเลขที่สูงและไม่เหมาะสม จึงต้องระมัดระวังในการนำผลการศึกษานี้ไปใช้

3.5 Secondary outcomes

ผลของ secondary outcome (ตารางที่ 4) ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม plasma-exchange group และ control group ซึ่งรวมไปถึง serious adverse events ส่วน serious infection at 1-year

นั้นพบว่าในกลุ่ม reduced-dose group เกิด serious infection ทั้งหมด 142 ครั้ง ในผู้ป่วยจำนวน 96 คน (27.2%) และในกลุ่ม standard-dose group เกิดเหตุการณ์ทั้งหมด 180 ครั้ง ในผู้ป่วยจำนวน 116 คน (33.0%) โดยมี incidence rate ratio 0.69 (95% CI 0.52 – 0.93)

วิจารณ์

จะเห็นได้ว่า serious infection ที่ 1 ปีในกลุ่มที่ได้ reduced-dose มีแนวโน้มเกิดน้อยกว่า 31% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ standard-dose regimen เล็กน้อย ในส่วนของค่า 95% CI และนัยสำคัญทางสถิติที่ใช้นั้นไม่ได้มีการ adjust for multiplicity ซึ่งอาจทำให้ผลที่เกิด type I error (false positive) ได้ การแปลผลนั้นจึงต้องใช้ความระมัดระวัง ว่าเพียงการสร้างสมมติฐาน (hypothesis generating) เท่านั้นมิใช่การทดสอบสมมติฐานดังเช่นการแปลผล primary outcome

4. Conclusions

จากการศึกษาข้างต้นเป็นการศึกษาแบบ open-label, 2-by-2 factorial design, multi-center, randomization-controlled trial สามารถสรุปผลได้ว่า ไม่พบว่าการทำ therapeutic plasma exchange สามารถลดการเสียชีวิต หรือ

การเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทำ therapeutic plasma exchange และ การให้ reduced-dose glucocorticoid regimen มีได้ด้อยไปกว่าการให้ standard regimen ในการลดการตายและการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

5. Key questions

5.1 จะเชื่อการศึกษานี้หรือไม่

ในด้านความถูกต้องของระเบียบวิธีวิจัย มีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาแบบ open-label ซึ่งอาจเกิดอคติได้แก่ performance และ detection bias ดังที่วิจารณ์ข้างต้นแล้ว สำหรับการเลือก primary composite outcome (death or ESKD) เหมาะสมและมีความสำคัญทางคลินิก แต่ยังคงการขาดนิยามที่ชัดเจน (operational definition) ของ end-stage kidney disease การคำนวณ non-inferiority margin ในการศึกษานี้ไม่ถูกต้อง จึงต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง ส่วนการใช้ intention-to-treat analysis ในการทดสอบประสิทธิภาพของ therapeutic plasma exchange และการใช้ per-protocol สำหรับทดสอบ non-inferiority ของ glucocorticoid regimen เหมาะสม การเลือกให้สถิติต่างๆ เพื่อมาทดสอบนั้นมีความถูกต้อง นอกจากนี้ในการ

ตารางที่ 4. Secondary outcomes

Secondary outcome	Plasma exchange vs. No plasma exchange	Reduced-dose vs. Standard-dose glucocorticoid regimen
	Effect size (95%CI)	
Death from any cause	0.87 (0.58 – 1.29)	0.78 (0.53 – 1.17)
End-stage kidney disease	0.81 (0.57 – 1.13)	0.96 (0.68 – 1.34)
Sustained remission	1.01 (0.89 – 1.15)	1.04 (0.92 – 1.19)
Serious adverse events	1.21 (0.96 – 1.52)	0.95 (0.75 – 1.20)
Serious infections at 1 year	1.16 (0.87 – 1.56)	0.69 (0.52 – 0.93)

ผู้มีการใช้ minimization algorithm มาช่วยเพื่อให้มีความสมดุลของจำนวนและปัจจัยที่สำคัญต่อผลการรักษาในแต่ละกลุ่มการรักษา และการออกแบบเป็น 2-by-2 factorial มีประโยชน์ในแง่การประหยัดเวลาและทรัพยากร เนื่องจากสามารถทดสอบการรักษา 2 ชนิดในการศึกษาเดียว อย่างไรก็ตามจากการคำนวณขนาดตัวอย่างของการศึกษานี้อยู่ในสมมติฐานว่าไม่มีปฏิสัมพันธ์ (interaction) กันระหว่างการรักษาทั้งสองชนิด

ในทางคลินิก โรค ANCA-associated vasculitis เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย (rare disease) การศึกษานี้จึงมีคุณค่าในแง่เป็นการรวบรวมผู้ป่วยโรคดังกล่าวได้ในปริมาณมากและมีการติดตามผลการรักษาในระยะยาว อย่างไรก็ตามจากธรรมชาติของโรคซึ่งเป็นโรคที่มีความเรื้อรังและสามารถกำเริบซ้ำได้ (relapsing and remitting) การติดตามผลการรักษาในระยะยาวอาจมีการเกิดโรคซ้ำ อาจทำให้ไม่พบความแตกต่างของผลการระยะยาวของการรักษาครั้งหนึ่งๆ เท่านั้น

5.2 การศึกษานี้ จะเปลี่ยนแนวทางการปฏิบัติของคุณหรือไม่

- ลักษณะของประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรคแม้ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าการศึกษาแต่เมื่อพิจารณาแล้วพบว่า มีเพียงส่วนน้อยที่มีพยาธิสภาพรุนแรงที่ปอดและไต เช่น เลือดออกในเนื้อปอดรุนแรง หรือไตวายรุนแรงจนต้องรับการบำบัดทดแทนไต ดังที่วิจารณ์ข้างต้น ผลการศึกษาก็อาจนำไปใช้ได้เฉพาะกลุ่มประชากรที่มีพยาธิสภาพไม่รุนแรงมากดังกล่าวเท่านั้น
- การทำ therapeutic plasma exchange ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของไตและปอดที่รุนแรง อาจยังมีประโยชน์จากผลการศึกษาก่อนหน้านี้⁽⁵⁾ และอาจไม่สามารถใช้ผลของการศึกษานี้กับประชากรกลุ่มดังกล่าวได้

- การลดค่าใช้จ่ายகுโคคอร์ติคอยด์ด้วย reduced dose regimen นั้น เนื่องจากที่มาของการคำนวณจำนวนประชากร และการกำหนด margin ไม่ถูกต้อง จึงยังไม่ควรนำข้อสรุปจากการศึกษานี้มาใช้

5.3 สามารถออกแบบงานวิจัยให้ดีขึ้นได้อย่างไร

- การปกปิดอาจทำได้ยากกรณีทำ therapeutic plasma exchange แต่อาจแก้ไขได้โดยการใช้การวัดผลที่เป็นรูปธรรม (objective outcome) ร่วมกับการปกปิดผู้วัดผล (blinded assessor)
- กำหนดนิยามที่ชัดเจนของการเกิด ESKD (operation definition) เช่น กำหนดแนวทางการประเมินการทำงานของไตและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง
- มีการประเมินการทำงานของไตเดิม (baseline renal function) และความเรื้อรัง (chronicity)
- มีการกำหนดขนาดตัวอย่างและ non-inferiority margin ที่ถูกต้องและเหมาะสมทางคลินิก

สรุปศัพท์ทางด้านระเบียบวิธีวิจัยและสถิติจากการศึกษานี้ ที่ควรรู้และศึกษาเพิ่มเติม:

minimization (randomization), operational definition, non-inferiority margin, per protocol / intention-to-treat analysis, 2-by-2 factorial design, interaction

เอกสารอ้างอิง

1. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488-94.
2. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566-74.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International supplements* 2012;2:233-9.
4. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คู่มือการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมาสำหรับผู้ป่วยโรคไต พ.ศ. 2561.
5. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007;18:2180-8.
6. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine* 2020;382:622-31.
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane; 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
8. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC on behalf of the RoB2 Development Group. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) [last updated 22 August 2019 version]: Cochrane; 2019. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
9. Montgomery AA, Peters TJ, Little P. Design, analysis and presentation of factorial randomised controlled trials. *BMC Medical Research Methodology* 2003;3:26.
10. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12:106-.
11. PennState Department of Statistics Online Programs. STAT504: Lesson 6.1 - Introduction to Generalized Linear Models: The Pennsylvania State University, Eberly College of Science; 2018 [07 July 2020]. Available from: <https://online.stat.psu.edu/stat504/node/149/>.

Clinicopathological conference

อายุรแพทย์:

อ.พญ. อันทิพา โชคสุวัฒน์สกุล

รังสีแพทย์:

อ.พญ. ศศิธร เพชรจรัญไพศาล

Diagnostician: concealed identity

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 23 ปี ปัจจุบันไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จังหวัดพิษณุโลก ที่อยู่ปัจจุบันจังหวัดกรุงเทพมหานคร เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ รับประทาน รพ.จุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 2 ประวัติได้จากญาติ และเวชระเบียน เชื่อถือได้

CC: ตามัวมากขึ้นทั้งสองข้าง 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness: Status เดิม สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ปกติ

3 ปี PTA ขณะนั่งดูมวยผู้ป่วยสังเกตเห็นเสียงคล้ายเสียงหัวเราะ หลังจากนั้นเกร็งแขนขา ตาลอย ไม่มีกระดูก ไม่มีปัสสาวะอุจจาระราด เป็นอยู่ประมาณ 1 นาทีแล้วหายเอง หลังเกร็งไม่สับสน สามารถดูมวยต่อได้ มีอาการลักษณะดังกล่าว 1 ครั้งทุก 1-2 เดือน ไม่ได้ไปพบแพทย์ เดิมทำงาน survey ตู้ container ที่กรมท่าเรือ ประมาณ 1 ปี มารดาจึงให้หยุดทำงาน เนื่องจากป่วยบ่อย

10 เดือน PTA ญาติให้ประวัติว่ามีความจำแ่ล่ง จำของที่จะซื้อไม่ได้ เช่น แม่ให้ไปซื้อถ่านที่ร้านค้า คนใจบอกคนขายว่าขอซื้อหินน้อย หรือให้ไปซื้อยาคลายเส้น ผู้ป่วยไปบอกคนขายว่าขอซื้อยาเส้น แต่ยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันอื่นๆได้ เช่น อาบน้ำ แต่งตัว และทำงานบ้าน อาการเกร็งเป็นถี่ขึ้นเป็น 3-4 ครั้ง/สัปดาห์ ร่วมกับมีอาการสับสนหลังชักเกร็ง นาน 3-4 นาที

4 เดือน PTA ญาติพาไปพบแพทย์ที่ศูนย์บริการสาธารณสุข เรื่องอาการเกร็ง ได้รับการรักษาเป็น carbamazepine 200 มก./วัน หลังรับประทานยา 1 สัปดาห์ มีไข้สูงหนาวสั่น มีผื่นขึ้นที่ปากและลำตัวบริเวณหน้าอก ตาแดง เจ็บปาก การมองเห็นปกติ ไปพบแพทย์ที่คลินิก ได้รับการรักษาเป็น cefalexin, dexamethasone, dextromethophan และ senokot อาการไม่ดีขึ้นยังมีไข้สูง คลื่นไส้อาเจียน และมีผื่นทั่วตัวและแขนขา จึงมาโรงพยาบาลจุฬาฯ แพทย์ให้นอนโรงพยาบาลและวินิจฉัย Stevens-Johnson syndrome จาก carbamazepine (ผลตรวจ HLA B*1502 positive) ได้รับการรักษาด้วย cyclosporine A ประมาณ 1 เดือน ผื่นดีขึ้น

ผลการตรวจตาระหว่างนอนโรงพยาบาล

	RE	LE
VA	20/50	20/40
EOM	full EOM	full EOM
Conjunctiva	injected conjunctiva, pseudomembrane at upper and lower conjunctiva, symblepharon both sides	
Cornea	clear	clear
A/C	no cell, no flare	formed, no cell, no flare
pupil	round center	round center
Lens	clear	clear
Fundus	flat, A:V 2:3, dull reflex	flat, A:V 2:3, dull reflex

Neurological examination:

Consciousness: disoriented to time, place, person, can follow simple command; aphasia can not be evaluated, normal comprehension, inability to perform sentence repetition

CN: pupil 3 mm RTLBE, full EOM, no nystagmus, no gaze-provoked nystagmus; spastic dysarthria, no facial palsy, gag reflex positive, uvular in midline

Motor: grade V all, DTR upper 2+, lower right 2+/left 3+, negative ankle clonus

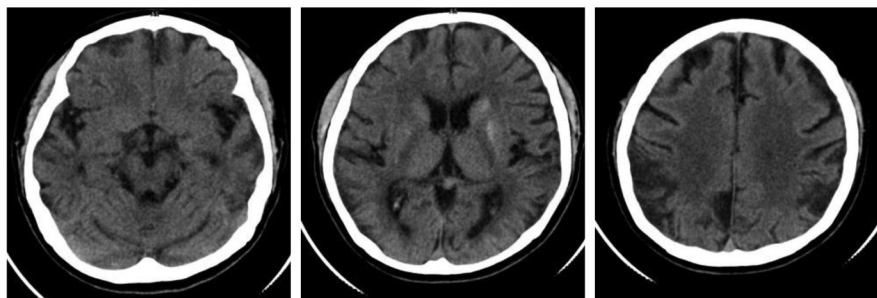
Meningeal irritation sign: no stiff neck

Cerebellar sign: no truncal ataxia

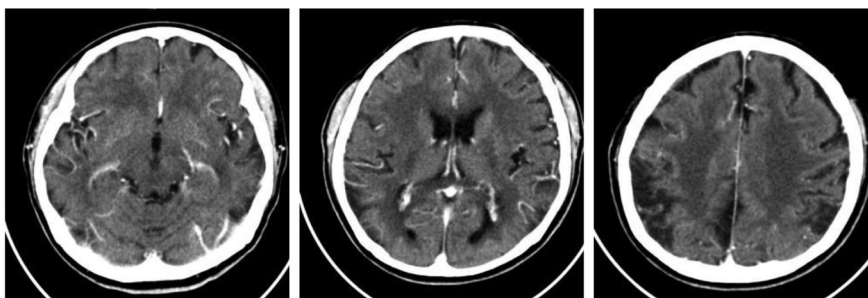
Frontal lobe-releasing signs: negative glabellar, palmomental, suckling, rooting reflexes

ในการนอนโรงพยาบาล ได้ CT brain เพื่อประเมินอาการชักเกร็ง

CT brain non contrast



CT brain with contrast



Findings: well-defined wedge-shaped hypodense non-enhancing lesions involving bilateral parietal lobes with associated volume loss; old infarction or gliotic/encephalomalacic change. Diffuse brain atrophy. Calcified bilateral basal ganglia. No evidence of acute intracranial hemorrhage or large territory infarction

ได้รับยากันชักเป็น levetiracetam 1,000 มก./วัน หลังจากนั้นไม่มีอาการชักเกร็งซ้ำอีก แต่ญาติสังเกตว่า หงุดหงิด ใจร้อนมากขึ้น บางครั้งมีอาการสับสน ไม่สามารถไปซื้อของได้ ยังสามารถช่วยเหลือตัวเองและทำกิจวัตรประจำวันได้

3 วัน PTA มารดาให้ประวัติว่าผู้ป่วยบอกว่าตามัวลงทั้งสองข้าง รายละเอียดของอาการตามัวชักไม่ได้เนื่องจากผู้ป่วยจำไม่ได้ ยังเดินตรง หยิบจับสิ่งของได้ปกติ บอกสีได้ถูกต้อง อ่านตัวหนังสือในโทรทัศน์ได้ ไม่มีปวดหัว ไม่มีปวดศีรษะ ไม่มีไข้

1 วัน PTA อาการตามัวเป็นมากขึ้น ยังพอช่วยเหลือตัวเองได้ ตักข้าวเองได้ บอกสีได้ถูกต้อง แต่อ่านหนังสือไม่ได้ วันนี้ตามองไม่เห็นทั้งสองข้าง ไม่เห็นทางต้องให้มารดาช่วยงูงเดิน มารดาสังเกตว่าบางครั้งเรียกไม่หัน ไม่มีขานไม่มีแขนขาอ่อนแรง ไม่มีปวดศีรษะ ไม่มีปวดกระบอกตา ไม่มีประวัติอุบัติเหตุกระทบกระแทกบริเวณศีรษะ เนื่องจากตามองไม่เห็นทั้งสองด้านจึงมาโรงพยาบาล

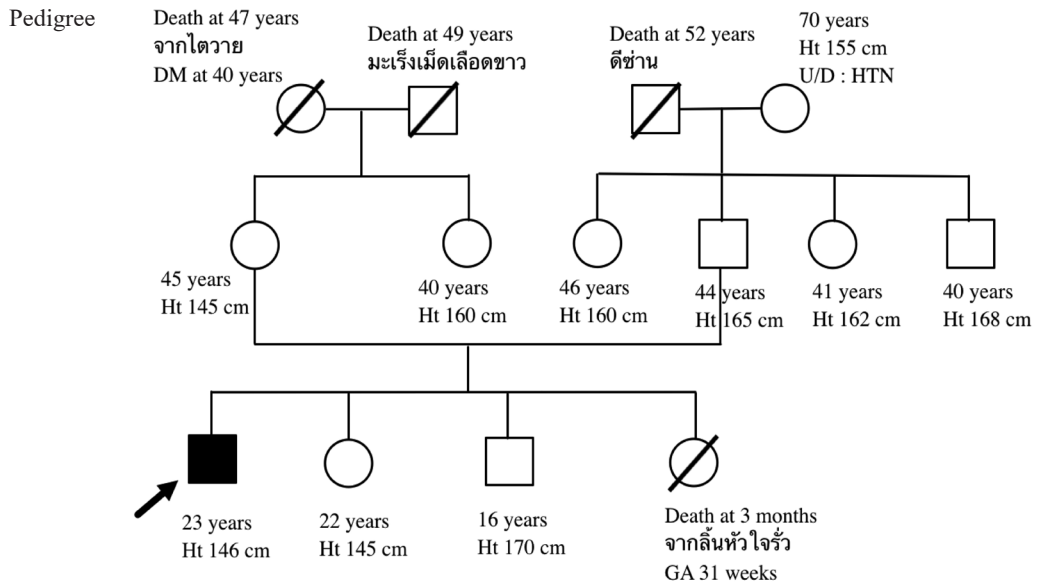
Past history: ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่น

Social history:

ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มสุรา ปฏิเสธประวัติใช้สารเสพติด
 ปฏิเสธประวัติใช้ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน หรือยาสมุนไพร

Family history:

ปฏิเสธประวัติโรคประจำตัวของคนในครอบครัว
 เป็นบุตรคนที่ 1 จากพี่น้องร่วมบิดามารดา จำนวน 3 คน
 ยายเป็นเบาหวานตอนอายุ 47 ปี ใช้ยากินหลายปีแล้วเปลี่ยนเป็นยาฉีด



Obstetric and developmental history:

ขณะมารดาตั้งครรภ์ผู้ป่วย ไปฝากครรภ์ตามปกติ ระหว่างตั้งครรภ์ น้ำหนักขึ้นทั้งหมด 10 กก. ไม่มีอาการผิดปกติระหว่างตั้งครรภ์ มารดาแจ้งว่าตั้งครรภ์ครบกำหนด vaginal delivery birth weight 2,070 ก. ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังคลอด กลับบ้านพร้อมมารดา

ประวัติพัฒนาการ: คร่ำได้ที่อายุ 6 เดือน พูดได้เป็นคำๆ ที่อายุ 1 ปี เดินได้ที่อายุ 1 ปี เข้าเรียนได้ตามเกณฑ์ปกติ จบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาปีที่ 3 เมื่อ 2 ปีก่อนไม่ได้ศึกษาต่อ เพราะฐานะไม่ดีต้องไปทำงาน ไม่เคยเข้าชั้นตอนเรียนสอบได้ที่ 20/40 ของห้อง ผลการเรียน GPA 2-3

ผู้ป่วยสูง 146 ซม. ตัวเล็กกว่าเพื่อนร่วมชั้นเรียน mid-parental height 163 ซม. $[(148+165+13)/2]$ เสียงแตกหนุ่มขณะอายุ 20 ปี มีหนวดเคราขณะอายุ 21 ปี ปัจจุบันอวัยวะเพศแข็งตัวตามปกติทุกเช้า ปีสสาวะกลางคืน 0-2 ครั้ง

Current medications:

1. Levetiracetam 1,000 มก./วัน

Physical examinations:

GA: an adult Thai male, awake alert, slow response, not fully co-operative, not in acutely distressed; body weight 31 kg, height 146 cm, BMI 14.3 kg/m², arm span 144 cm; US: LS ratio 70: 76 = 0.96



VS: BP 115/70 mmHg, HR 102/min, RR 18/min, BT 37.5 °C

Skin: old hypopigmented rash at his body and extremities, excessive hair was noticed on both arms and legs, no acanthosis nigricans

HEENT: no pale conjunctivae, no injected conjunctivae, anicteric sclerae, head circumference 52 cm, horizontal palpebral fissures or (normal eye slanted), normal ear development, form and place, no mid face hypoplasia, no frontal bossing, no webbed neck, thyroid gland 15 grams, no palpable thyroid nodule

Ear examination by ENT: normal EAC+TM both

Respiratory system: normal chest contour, no chest wall deformity, trachea in midline, equal breath sound, no adventitious sound

Cardiovascular system: no jugular vein engorgement, full and regular pulses, apical impulse at fifth ICS/MCL, heaving, no thrill, normal S1, S2, no murmur

Abdomen: no distension, no superficial vein dilatation, no surgical scar, normoactive bowel sound, soft, no tenderness, liver span 8 cm, splenic dullness negative, shifting dullness negative

PR: no mass, normal sphincter tone

Genitalia: Tanner stage 4, normal appearance of male genitalia with testicular volume 15 ml both sides, soft consistency

Musculoskeletal: no pitting edema, no joint swelling, no joint deformities, no genu varus/valgus, no polydactyly

Lymph node: no superficial lymphadenopathy

Neurological examination:

Consciousness:

Level: alert

Content: can follow simple command, disoriented to time, place and person

Ophthalmological examination:

	RE	LE
VA	PL (at least)	PL (at least)
Tn (mmHg) = intraocular pressure	16	17
Conjunctiva	not injected	not injected
Cornea	clear	clear
A/C	formed, no cell	formed, no cell
Lens	clear	clear
Iris and pupils	3 mm RTLBE, RAPD negative	
Fundus	C:D 0.3, pink sharp flat posterior pole	C:D 0.3, mild pale at temporal flat posterior pole

Cranial nerves

CN II: as described above

Eye ground: as described above

CN III/IV/VI: full EOM

CN V: positive corneal reflexes, normal facial sensation

CN VII: symmetrical facial folds

CN VIII: Rinne and Weber tests cannot be evaluated

CN IX, X: positive gag reflex both sides

Motor: no fasciculation, no myoclonus

Tone: normal muscle tone both sides

Power: motor grade V both upper and lower extremities, no pronator drift

Reflex: DTR 2+ all except both ankle reflex 1+

BBK: plantar flexion both sides, clonus negative both sides

Sensory: unreliable

Meningeal irritation signs: no stiff neck, negative Kernig's sign

Cerebellar signs: normal FTN, no dysdiadokokinesia, no truncal ataxia

Frontal lobe-releasing signs: negative glabellar, palmomentary, suckling, rooting reflexes

Parietal lobe signs: cannot be evaluated

Investigations:

CBC: Hb 15.2 g/dL, Hct 44.7% (MCV 91.7 fL, MCH 31.1 pg, MCHC 33.9 g/dL, RDW 12.1%), WBC 9,330/ μ L (N 70.9%, L 21.9%, M 6.7%, E1.8%, B 0.3%)

Coagulogram: PT 10.7/11.0 s, INR 0.97, aPTT 27.7/25.5 s

UA: yellow, clear, sp.gr. 1.012, pH 6.0, leukocyte negative, protein 1+, glucose negative, ketone negative, blood negative, bilirubin negative, urobilinogen normal, nitrite negative, WBC 0-1 cells/HPF, RBC 0-1 cells/HPF, squamous epithelial cell negative

UACR: 18.87 mg/g

Chemistry: BUN 12 mg/dL Cr 0.55 mg/dL Na 137 mmol/L K 4.1 mmol/L Cl 97 mmol/L HCO₃ 18 mmol/L, Ca 9.9 mg/dL, PO₄ 3.6 mg/dL, Mg 0.87 mmol/L, CPK 239 U/L

LFT: AST 17 U/L ALT 16 U/L ALP 113 U/L TB 0.26 mg/dL DB 0.12 mg/dL albumin 5.1 g/dL

FPG 154 mg/dL, HbA1C 8.2%, HDL 39 mg/dL, TG 302 mg/dL, LDL 221mg/dL

Arterial blood gas: pH 7.421, PCO₂ 30 mmHg, PO₂ 116.3 mmHg, HCO₃ 19.7 mmol/L, BE -5 mmol/L, SO₂ 98.6%, lactate 4.5 mol/L (0.7-2.5)

ANA profile 1: antiRNP/Sm negative, antiSm negative, anti SS-A negative, anti Ro-52 negative, anti SS-B negative, anti Scl-70, Anti Jo-1, anti centromere protein B, antidsDNA negative, anti nucleosomes, antihistones negative, anti ribosomal P protein negative

LP: OP 18.5 cmH₂O, CP 16 cmH₂O, WBC 4 cells/ μ L, glucose 113 mg/dL (blood glucose 133 mg/dL), protein 71.4 mg/dL; no microorganism on Gram stain; no bacterial growth on culture

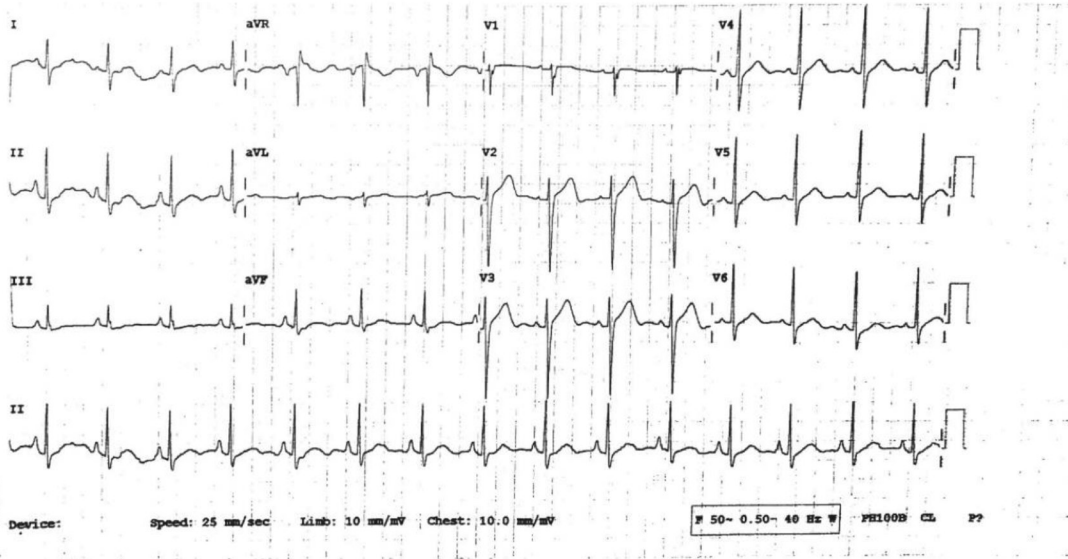
AntiHIV negative, VDRL non-reactive

FT4 1.10 ng/dL (0.8-1.8), FT3 2.70 pg/mL (1.6-4), TSH 1.880 μ IU/mL(0.3-4.1), intact PTH 37.13 pg/mL (15-65), morning cortisol 11.4 μ g%, FSH 1.4 IU/L (1-8.4), LH 5.5 IU/L (1-10.5), testosterone 6.960 nmol/L (5.9-24.7), IGF-1 198.0 ng/mL (113-366), antiGAD65 0.65 U/mL (0-5)

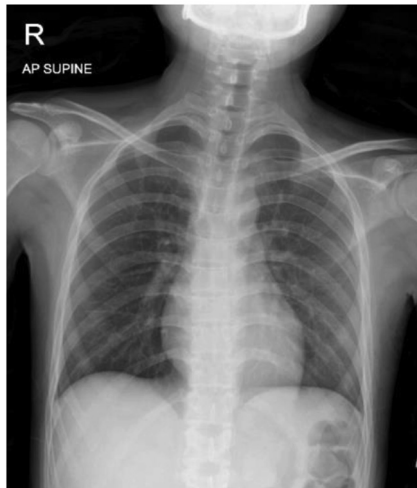
EKG:

Rate 91 . Age not entered, assumed to be 50 years old for purpose of ECG interpretation
Sinus rhythm.....normal P axis, V-rate 50- 99
PR 138 . Right atrial enlargement.....P>0.25mV 2 lds or<-0.24mV aVR/aVL
QRSD 88 . Anterior infarct, acute (LAD).....ST >0.25mV, V2-V5
QT 355 . Baseline wander in lead(s) V2,V6
QTc 437

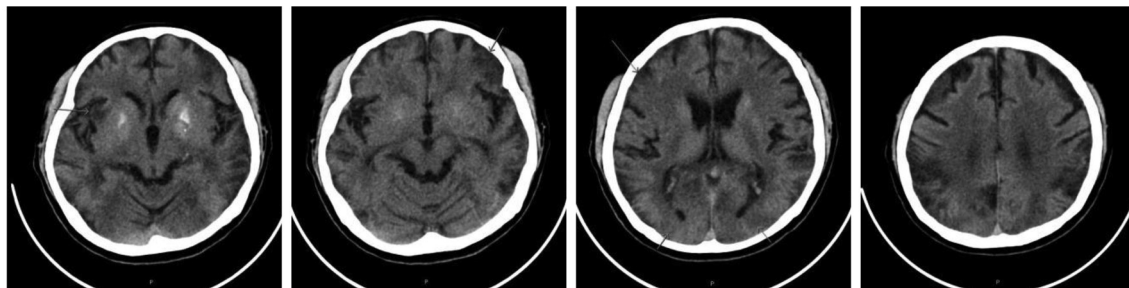
--AXIS--
P 74
QRS 75
T 36
12 Lead; Standard Placement



CXR:



CT brain and CT angiography of brain and neck

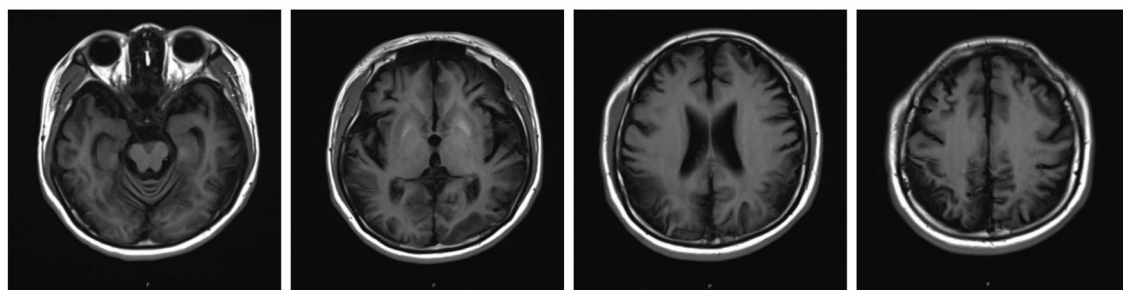


Findings: acute to subacute infarction at bilateral occipital lobe. No significant change of multifocal of old infarction in bilateral cerebral hemisphere with diffuse brain atrophy. No intracerebral hemorrhage

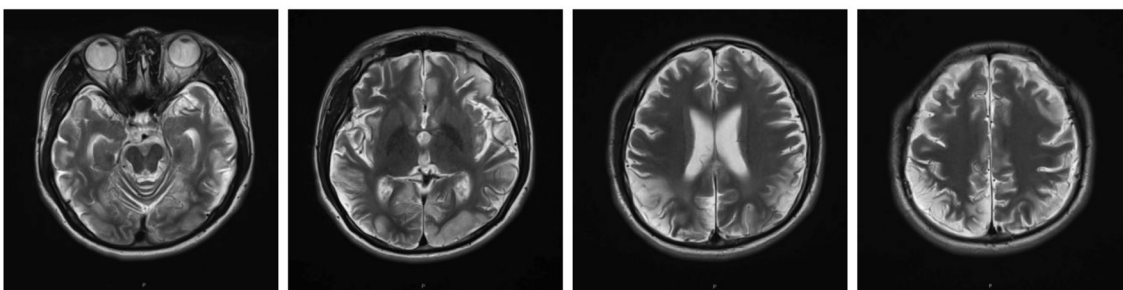
CT angiography of brain and neck: no evidence of large arterial occlusion (patency of bilateral common carotid artery, extracranial internal carotid arteries, external carotid arteries, cervical vertebral arteries)

MRI brain

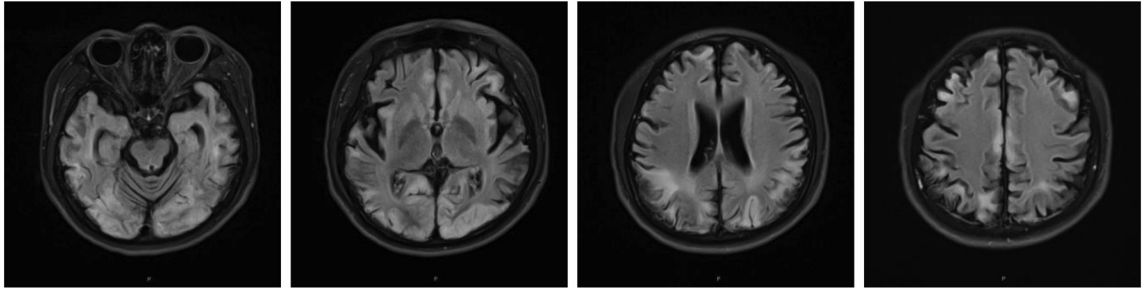
axial T1



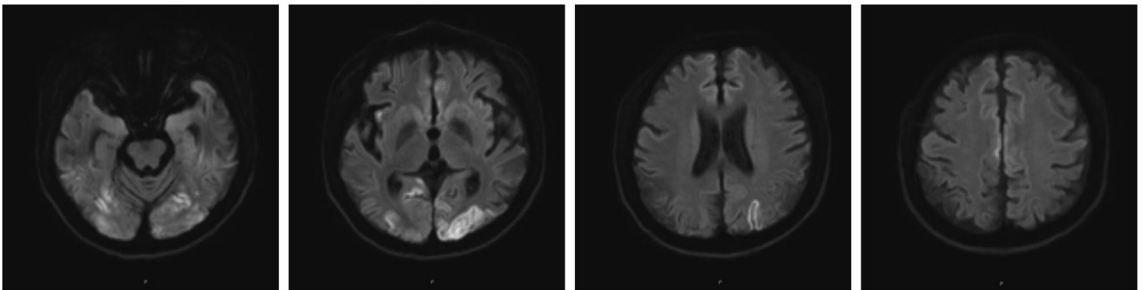
axial T2



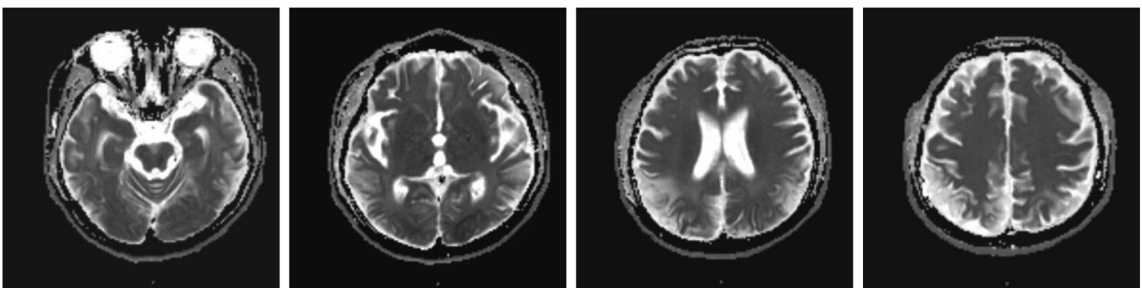
T2 FLAIR



DWI



ADC



Findings: acute to early subacute infarction bilateral occipital lobes and posterior right occipital lobe. Subacute to old infarction at bilateral frontal lobes, bilateral cingulate gyre and anterior right insular cortex with suspected superimposed early subacute infarction at right insular cortex and right posterior cingulate cortex. Old infarction bilateral parietal lobe and temporal lobes. Prominent vascular flow void along bilateral temporoparietal regions, possible represented collateral vessels.

Audiogram: can not be evaluated due to patient's incooperation

Tympanogram: type A (normal)

ABR: wave V identified at 90 dB -> SNHL both ears

1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?
2. What is the most likely diagnosis?

อภิปรายโดย อ.พญ. อันทิพา โชคสุวัฒน์สกุล

Problem lists:

Neurological problems

1. Acute painless binocular visual loss 3 days
2. Confusion and disorientation 10 months
3. Recurrent stereotyped episodes of transient loss of consciousness with abnormal motor activity 3 years
4. Others: resolved pyramidal tract sign (spastic dysarthria, asymmetrical reflexes), abnormal brain imaging

Systemic problems:

1. Short stature (proportionate) without dysmorphic features with family history of short stature
2. Delayed puberty
3. Nocturia
4. Suspected hearing impairment
5. Abnormal cardiac examination
6. History of Steven-Johnsons syndrome

จก problem Acute painless binocular visual loss 3 days

Anatomical localisation

1. Occipital lobe
2. Bilateral optic nerve
3. Bilateral eye disease

จากการตรวจร่างกาย VA : PL both eyes, normal light reflex, RAPD negative ผู้ป่วยน่าจะมี anterior visual pathway ที่ปกติ จึงนึกถึง lesion ที่ bilateral occipital lobes มากที่สุด

Etiologies จากอาการที่เป็นมา 3 วัน นึกถึงกลุ่ม acute onset

1. Vascular
 - 1.1 Emboli ผู้ป่วยรายนี้อาการไม่ได้ maximum at the onset จึงนึกถึงน้อยลง
 - 1.2 Coagulopathy

1.3 Vasculopathy นี้ก็ถึงกลุ่ม large vessel vasculopathy เช่น vasospasm, vasculitis, dissection แต่ก็มีอาการปวดหัว

1.4 Others (stroke mimic): migraine (complicated migraine or migraine infarction), mitochondrial disease, toxic/metabolic (hypo/hyperglycemia, hyperammonia)

2. Inflammation/ infection

2.1 Demyelinating disease : ADEM, MS variant

2.2 Autoimmune encephalitis : antiMOG, NMDA

2.3 Infection

3. PRES : มีencephalopathy และ seizure

4. Tumor with complication

จาก problem Confusion and disorientation 10 months

จาก ประวัติและตรวจร่างกาย

1. ประวัติ ซ้ำของผิด และตรวจร่างกายไม่มี frontal lobe releasing sign นี้ก็ถึง deficit of comprehension (temporo-parietal lobe) มากกว่า working memory (frontal lobe)
2. จากการตรวจร่างกายที่มี disorientation to time, place and person, no fluctuation and intact ADL นี้ก็ถึง Impaired perception (focal lesion at parietal lobe)

จาก problem Recurrent stereotyped episodes of transient loss of consciousness with abnormal motor activity 3 years

1. Pre-ictal: laughter/vocalisation นี้ก็ถึง lesion ที่ frontal, temporal, or hypothalamic (gelastic) และ no lateralisation
2. Ictal phase: bilateral tonic
3. Post-ictal: confusion for 3-4 minutes

สรุปจากทั้ง 3 phases นี้ก็ถึง focal with impaired awareness to bilateral tonic seizure

จากทั้ง 3 problems เป็นโรคที่เป็น stepwise attack บาง episodes เป็นแล้วหายเอง โดยทั้งหมด attack บริเวณ cortex จึงนึกถึง Vascular causes มากที่สุด ซึ่งอาจจะเป็น embolic stroke, vasculopathy, coagulopathy หรือ mitochondrial disease จะขอใช้ imaging ในการช่วยแยก etiology ต่อไป

อภิปรายโดย อ.พญ. ศศิธร เพชรจรัญไพศาล

CT brain 1/62: diffuse brain parenchymal loss, abnormal hypo density change at cortical and subcortical brain at bilateral temporal lobes without pressure effect and parietal lobe, abnormal calcification at globes palidus, putamen and cortex nucleus, brain volume loss (wedge shape) at right high cortex, no definite abnormal enhancement

CT brain 4/62: new hypodensity lesions at subcortical to cortical area of bilateral parieto-parieto-occipital lobes

MRI brain 4/62: normal signal intensity at cerebellum and brain stem with minimal parenchymal volume loss, hypo

intensity lesion in T1, hyper intensity lesion in T2 with some suppressed signal in FLAIR (liquefaction or encephalomalacia) at the area previously described in CT brain and inferior frontal, anterolateral frontal and anterior insular. Lesions were not symmetry. hyper intensity lesion in FLAIR at bilateral parieto-occipital lobe with sacral effacement.

DCI and ADC image: restriction diffusion (hyperintensity lesion at DWI and hypo intensity lesion in ADC) at bilateral parieto-occipital lobes especially at cortical cortex and posterior insular gyrus.

Coronal gradient T2 star: no abnormal intensity (no sign of hemorrhage)

สรุป findings

- Multifocal cortical and subcortical lesions of different stage (acute and chronic)
- Restricted diffusion of acute cortical lesions
- Calcified bilateral basal ganglia
- Diffuse parenchymal brain volume loss
- No arterial stenosis, Patent venous system

Differential diagnosis

- Infarction

: cardio-aortic embolic, mitochondrial disease, medium vessel arteriopathy

- Metabolic process

: hyperammonemia

- Recurrent viral encephalitis

: Herpes, Measles (subacute sclerosing panencephalitis)

อภิปรายโดย อ.พญ. อันทิพา โชคสุวัฒน์สกุล

Clinical-imaging correlation

- Blindness - bilateral occipital lesions
- Disorientation - bilateral parietal lesions
- Epilepsy - multifocal cortical lesions (frontal, temporal)

Clues

- multistage, cortical- subcortical lesion that does not conform to vascular territory and sparing of deep white matter (นึกถึงกลุ่ม cardio-emboli น้อยลง)
- normal cerebral angiography (exclude abnormal vessels, vasospasm)

จึงนึกถึง กลุ่ม mitochondrial disease มากขึ้น differential กับกลุ่ม cardio-emboli

Systemic problems

1. Short stature (proportionate) without dysmorphic features with family history of short stature: chronic illness/malnutrition > hormone deficiency เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้ BMI ต่ำ โดยใน mitochondrial disease สามารถเป็นได้ทั้ง chronic illness และ hormonal deficiency แต่มักเบียดจาก chronic illness มากกว่า
2. Delayed puberty: อาจจะมี sex hormone abnormality
3. Nocturia: neural disease, DM ต้องการการตรวจเพิ่มเติม
4. Suspected hearing impairment: ถ้าเป็น sensorineural hearing loss พบได้บ่อยใน mitochondrial disease แนะนำส่ง audiometry เพิ่มเติม
5. Abnormal cardiac examination : ไม่มีประวัติ heart disease ต้องการการตรวจเพิ่มเติม

จาก Investigations มองหา clues ของ mitochondrial disease พบ serum lactate สูง และ chronic metabolic acidosis CPK สูง (ถ้ามี muscle involvement อาจชักประวัติ exercise intolerance)

UA ปกติพบเพียง proteinuria 1+, UACR subnephrotic range

CSF profile มี protein สูงเล็กน้อย โดยอธิบายจาก mitochondrial disease มี involvement ของ blood brain barrier ได้จึงมีการรั่วของ protein เข้าไปใน CSF โดยถ้าเป็น Kearns-Sayre syndrome ต้องมี protein > 1 g/dL

FPG สูง LDL สูง HDL ต่ำ thyroid ปกติ morning cortisol ปกติ testosterone, FSH, LH ต่ำ มี hypogonadotropic hypogonadism IGF-1, antiGAD ปกติ

Audiogram พบ neurosensory hearing loss both ears พบบ่อยใน mitochondrial disease

สรุป problems

A 23-year-old male with focal epilepsy, stroke-like episodes and high lactate level with multi-system involvement including

- bilateral SNHL
- short stature with family of short stature (maternal)
- hypogonadotropic hypogonadism
- diabetes mellitus, dyslipidemia
- elevated CK level

จะเห็นได้ว่า mitochondrial disease มักเกิดอาการใน organ ที่ใช้พลังงานเยอะ เช่น brain, eye, heart และ hormonal involvement

โดยเมื่อไปดูโรคต่างๆ ในกลุ่ม mitochondrial disease อาการในผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับ MELAS syndrome มากที่สุด โดยมีอาการ stroke like episode, deafness, DM, seizures, lactic acidosis และ mitochondrial myopathy

Investigation ที่สั่งเพิ่มเติม เพื่อ confirm diagnosis MELAS syndrome

1. MR spectroscopy: high lactate peak, decreased NAA
2. Muscle biopsy: ragged red fibre
3. Molecular diagnosis: mtDNA mutation detection (m.3243 A>G)

เฉลย โดย อ.อรอุมา ชูติเนตร

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode syndrome (MELAS) เป็น mitochondrial disease จากการเกิด point mutation ที่ gene A3243G โดย manifestation เป็น multi-organ involvement โดย neuro พบ seizure, stroke like episode, cortical visual loss, alteration of consciousness, dementia, muscle weakness (endurance, tolerance ลดลง) ส่วน extra-neuro พบ lactic acidosis, cardiac และ GI involvement ได้

โดย initial manifestations ที่พบบ่อยมากกว่า 25% คือ seizure, stroke like episode, cortical visual loss, muscle weakness, recurrent vomiting และ short stature ส่วน overall manifestations ที่พบบ่อยมากกว่า 90% คือ stroke like episode, dementia, epilepsy, lactic acidemia, ragged red fibre และ exercise intolerance

ลักษณะ Stroke-like episodes ในผู้ป่วย MELAS มีดังนี้

- 1) neurological deficits due to localization of lesions in the brain
- 2) episodes often accompany epilepsy
- 3) lesions do not follow the vascular distribution
- 4) lesions are more often seen in the posterior brain than in the anterior brain
- 5) lesions spread to an adjacent area in the brain
- 6) neurological symptoms often disappear together with imaging findings, but later relapse

การวินิจฉัย MELAS ใช้ clinical syndrome ร่วมกับ CT, MRI ที่เข้าได้ ทั้งนี้มีบางกลุ่มตั้ง diagnostic criteria เช่น Japanese diagnostic criteria for MELAS

เฉลย โดย อ. ปนัดดา ศรีจอมขวัญ

Endocrine disorders in MELAS

Mitochondrial DM

- A maternal family history or pre-senile sensorineural deafness should raise suspicion
 - Mechanism: impaired pancreatic insulin, premature aging pancreatic beta cells, increased hepatic gluconeogenesis.
- Treatment: Insulin (symptomatic, low C peptide level, urine ketone positive), Sulfonylurea, avoid metformin

Other associated endocrinopathies in MELAS: short stature, hypoparathyroidism, hypothyroidism, dyslipidemia, hypothalamo-pituitary axis ex growth hormone deficiency, hypogonadism (hypogonadotropic hypogonadism > hypergonadotropic - hypogonadism), hypoadrenalism (primary > secondary AI)

เฉลย โดย อ. ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ

พบ mitochondrial cytopathy พบใน organ ใช้พลังงานเยอะ

Investigation ที่ควร work up กลุ่ม mitochondrial disease

- CBC: sideroblastic anemia, BM failure
- elevated CPK, uric acid (myopathy)
- transaminitis
- lactic acidosis
- pyruvate (metabolic disorder non specific)
- alanine
- urine organic acid
- CSF for lactate, pyruvate, amino acid
- urine amino acid ดู tubulopathy

mitochondrial มี circular DNA โดยมีโปรตีนเพียง 10 ตัวที่สร้างจาก mitochondrial DNA mitochondrial disorder ส่วนใหญ่แล้วเป็น ผลจาก nuclear DNA การตรวจ DNA อาจจะตรวจเป็น point mutation เช่น A3243G ซึ่งพบได้ใน 80% ของผู้ป่วย MELAS ทั้งนี้ การตรวจ mitochondrial DNA ทั้งหมดได้ yield มากกว่า นอกจากนี้ยังมีภาวะ heteroplasmy คือ gene ในแต่ละ tissue ไม่เท่ากัน ดังนั้นถ้าตรวจ gene ไม่พบในเลือดอาจต้องตรวจจาก tissue specific เช่น muscle นอกจากนี้ point mutation ยัง mitochondrial disorder กลุ่ม deletion, duplication, depletion เช่น CTEO, Kearns-Sayre syndrome ซึ่งต้องตรวจด้วยวิธีการพิเศษ สุดท้าย โรค mitochondrial disorder 80% สามารถตรวจพบจาก whole exome sequencing ซึ่งจะพบทั้ง nuclear และ mitochondrial DNA การทำ muscle biopsy จะทำเมื่อผลจากการตรวจ DNA เมื่อให้คำตอบได้ไม่ชัดเจน

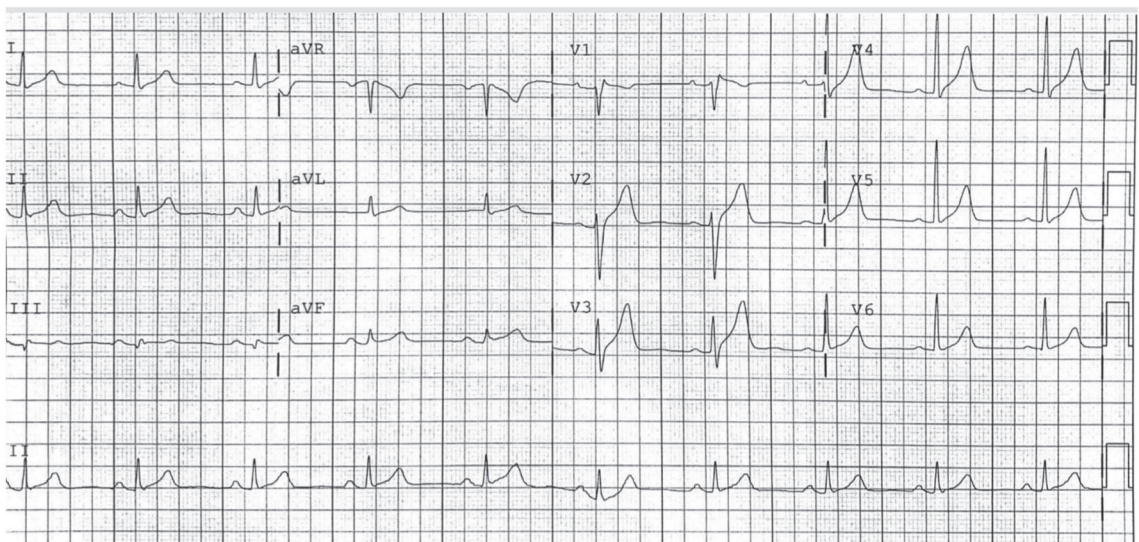
pedigree ในผู้ป่วยรายนี้มีผู้ป่วยเป็นโรคคนเดียว (sporadic) อาจถ่ายทอดแบบ AD, AR หรือ maternal inheritance ซึ่งในผู้ป่วย mitochondrial disorder ไม่จำเป็นต้องเป็น maternal inheritance ส่วนการตรวจ DNA ในผู้ป่วยรายนี้ตรวจ point mutation 3243 A>G พบ 50% และ ตรวจ mitochondrial DNA พบ point mutation เช่นเดียวกัน สรุปได้ว่า ผู้ป่วยรายนี้มี point mutation ที่ตำแหน่ง 3243 A>G เข้าได้กับ MELAS syndrome

EKG quiz

อนุรุธ อ้นตระกูล*

ผู้ป่วยชายอายุ 40 ปี ตรวจสุขภาพประจำปีพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีประวัติวูบหมดสติ 10 วินาทีขณะดูโทรทัศน์ 1 ครั้ง เมื่อ 1 ปีก่อน ไม่มีอาการผิดปกติอื่นๆ ปฏิเสธประวัติโรคหัวใจในครอบครัว ผลการตรวจร่างกายเบื้องต้นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

จงแปลผล 12-lead ECG และ บอกแนวทางการตรวจเพิ่มเติมและการรักษาผู้ป่วยรายนี้



รูปที่ 1. 12-lead ECG

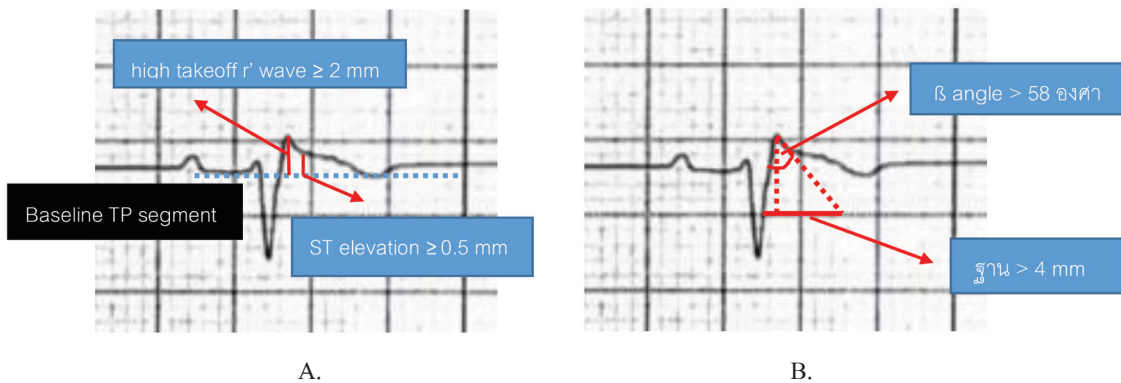
* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฉลย

12-lead ECG เป็น sinus bradycardia rate 57 bpm with first degree AV block (PR interval 220 ms), normal QRS axis, no chamber enlargement เห็นลักษณะ concave ST segment elevation 2 mm at lead V2-V3 ซึ่งถือเป็น normal pattern ที่พบได้ในผู้ชาย หรือที่เรียกว่า male pattern

ลักษณะผิดปกติที่เห็นคือ QRS morphology ที่ lead V1 มีลักษณะเป็น rSR' และมี ST elevation 1 mm ร่วมกับ T wave inversion ซึ่งการที่พบ r' wave ใน lead V1/2 จะมี differential diagnosis คือ

1. Type 2 Brugada pattern (saddleback pattern) ตาม criteria คือจะเห็น high takeoff r' wave ≥ 2 mm (รูปที่ 2A) ตามมาด้วย convex ST elevation ≥ 0.5 mm และ T wave เป็น positive/flat ใน lead V2 หรือ T wave เป็นแบบใดก็ได้ใน lead V1 และหากทำการวัดโดยละเอียด โดยดู β angle (รูปที่ 2B) จะ > 58 องศา และฐานของสามเหลี่ยมที่มียอดคือ β angle และความสูงคือจุดที่ลากจาก peak r' wave ลงมา 5 mm จะมากกว่า 4 mm (รูปที่ 2B)



รูปที่ 2. QRS morphology ที่ lead V1

2. Incomplete right bundle branch block จะเห็น rSR' wave ตามมาด้วย ST depression
3. Athletes จะเห็นเป็น rSR' wave ที่ r' wave มี β angle แคบ และ ST segment มักไม่ elevate
4. Pectus excavatum จะเห็นเป็น rSR' wave ร่วมกับเห็น P wave เป็น negative

ดังนั้น ECG ของผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับ type 2 Brugada pattern ซึ่งตามเกณฑ์ปัจจุบันจะต้องเป็น type 1 Brugada pattern (coved type) เท่านั้นจึงจะเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย Brugada syndrome โดยแนะนำว่าผู้ป่วยที่สงสัยโรคที่ standard ECG ยังไม่เข้าเกณฑ์วินิจฉัย ให้ติด lead V1 และ V2 สูงขึ้นไปทั้งที่ Intercostal space ที่ 2 และ 3 หรืออาจจำเป็นต้องทำ drug provocative test ด้วย intravenous sodium channel blockers เช่น flecainide หรือ ajmaline เพื่อให้เห็น ECG ที่มีลักษณะ type 1 Brugada pattern

ในรายนี้ได้รับการติด ECG โดยเลื่อน V1 และ V2 สูงขึ้นไปทั้งที่ Intercostal space ที่ 2 และ 3 แต่ยังไม่พบ type 1 Brugada pattern จึงทำ Ajmaline challenge test พบ ECG มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น type 1 Brugada (Coved type) ที่นาที่ที่ 5 เมื่อเลื่อน V1/V2 ขึ้นไปที่ Intercostal space ที่ 2 จึงสามารถวินิจฉัย Brugada syndrome ได้ (รูปที่ 3.)



รูปที่ 3. 12-lead ECG ติดเลื่อน lead V1/V2 ขณะ resting และ หลังทำ ajmaline challenge test

การรักษาผู้ป่วย Brugada syndrome ที่เคยมีอาการรบกวนหมดสติที่สงสัยว่าเกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ คือ การใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ หรือ Automatic implantable cardioverter defibrillator (AICD) เพื่อป้องกันการรบกวนหมดสติ หรือการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันจากหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ

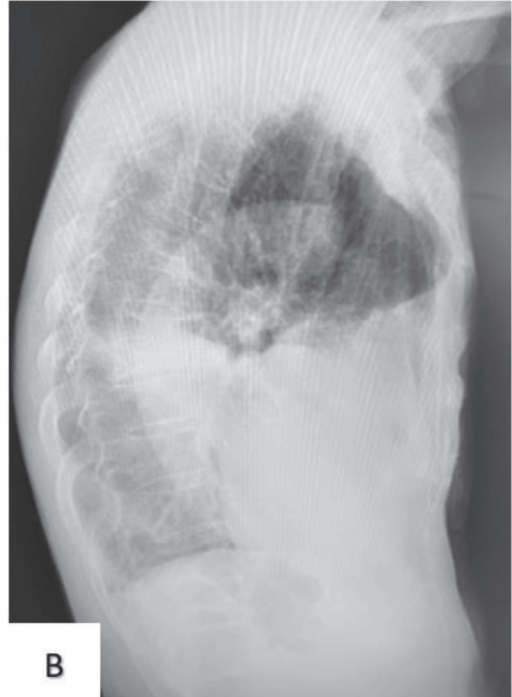
Spot diagnosis

วรกมล ภูพิบูลย์*

นพพล สีลาวิวัฒน์กุล*

รายงานผู้ป่วย ผู้ป่วยชายจีนคู่ 87 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว สูบบุหรี่ 2 ซองต่อวัน นาน 40 ปี ปฏิเสธประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว

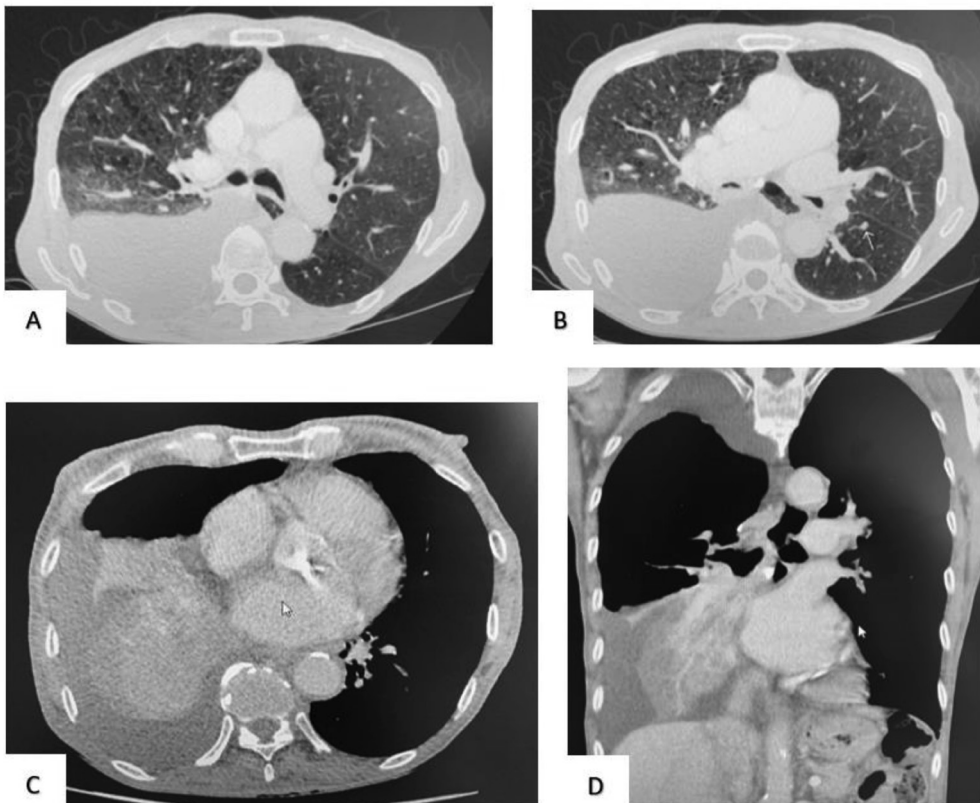
ประวัติโดยสังเขป 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีอาการเหนื่อย เวลาทำงานบ้านหนักๆ หรือเดินขึ้นบันไดสองชั้น ไอแห้ง ไม่มีไข้ ไม่มีอนธราปแล้วเหนื่อย ไม่ได้ไปรักษาที่ไหน อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะเมื่อเข้าห้องน้ำเดินสั้นๆ ได้ในบ้าน เริ่มเบื่ออาหาร และน้ำหนักลด 5 กิโลกรัมในช่วง 2 เดือน ส่งตรวจ chest x-ray ได้ผลดังรูป



ภาพที่ 1. ภาพตรวจทางรังสีวิทยาทรวงอก (chest x-ray) ในท่า posteroanterior (PA) และ lateral

เฉลย

Chest x-ray ในท่า PA และ lateral พบว่ามีปริมาณเนื้อปอดด้านขวาลดลง (decreased right lung volume) และ หลอดลมด้านขวาถูกดึงไปด้านเดียวกับพยาธิสภาพ โดยจาก chest x-ray พบ direct sign และ indirect sign ของ atelectasis ได้แก่ การกระจุกตัวของ vessel และ bronchi (crowding of vessels and bronchi) ที่บริเวณ right middle to lower lung zone เห็นเป็น abnormal opacification ที่มี silhouette sign (การทับซ้อนของเงา) ต่อ right cardiac border และ right hemidiaphragm อีกทั้งพบว่า right minor fissure เลื่อนไปทางด้านล่าง รวมทั้ง right hilar structure และ right main bronchus ถูกดึงรั้งไปทางด้านล่าง ดังนั้นลักษณะของเนื้อปอดที่ลดลงทางด้านขวาเข้าได้กับภาวะปอดแฟบ (atelectasis) รวมทั้งการขยายของปอดกลีบบนด้านขวา (right upper lobe, RUL)^(1,2) ทำให้นึกถึงว่าปอดกลีบกลาง (right middle lobe, RML) และปอดกลีบล่างด้านขวา (right lower lobe, RLL) เป็นส่วนที่แฟบ



ภาพที่ 2. แสดงผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT scan of chest) lung window axial view [A-B], soft tissue window axial view [C] and soft tissue window coronal view [D]. The combined atelectasis of right middle and right lower lobe atelectasis with compensatory hyperinflation of right upper lobe [A-B]. Right pleural effusion from passive atelectasis [C-D].

ในผู้ป่วยรายนี้เป็นชายอายุมากที่มีประวัติสูบบุหรี่ 80 pack-year มาด้วยอาการเหนื่อยมากขึ้นในช่วง 6 เดือน ร่วมกับมีอาการไอแห้ง เบื่ออาหารและน้ำหนักลด ลักษณะของ chest x-ray เข้าได้กับ combined atelectasis of RML and RLL โดยการพิจารณาภาวะปอดแฟบจาก chest x-ray ควรพิจารณามองหา direct signs ได้แก่ crowding of vessels/bronchi หรือ displacement of fissure และ indirect signs ได้แก่ abnormal opacification, silhouette sign, hilar/mediastinal displacement, compensatory hyperinflation, approximation of ribs และ diaphragmatic elevation จากผู้ป่วยรายนี้พบ atelectasis ที่เกิดทั้ง RML และ RLL ซึ่งสันนิษฐานได้ว่าอาจจะเกิดการอุดตันของหลอดลมในระดับ bronchus intermedius การวินิจฉัยแยกโรคสาเหตุของการอุดตัน ได้แก่ การอุดตันภายในหลอดลม (intraluminal obstruction) เช่น tumor, mucous plug, benign stricture และการกีดขวางจากภายนอกหลอดลม (extraluminal obstruction)

การส่งตรวจ CT chest with contrast media เพิ่มเติม พบ 7.5 x 9 x 10.3 cm ill-defined heterogenous enhancing mass at right lower lobe with endobronchial involvement, combined atelectasis of RML and RLL with compensatory hyperinflation of right upper lung ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อโดยการนำ bronchoscope with transbronchial biopsy ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าเป็นมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma

เอกสารอ้างอิง

1. E. Barcina García et al. Radiological signs of lobar collapse. Chest radiographic findings and CT imaging correlation. European society of radiology. 2011;1-42.
2. Lee K.S et al. Lobar Atelectasis : Typical and Atypical Radiographic and CT Findings. Journ al of the Korean Radiological Society. 1995;32(4):595-605.

CME credit

การอ่านวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาค้นคว้าด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้บันทึกเครดิตให้ท่าน โดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถาม

- การมีระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin) ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังส่งผลกระทบต่อไตต่อไปนี้
 - เพิ่มอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือด
 - เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ
 - เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด
 - เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากภาวะไขกระดูกล้มเหลว
 - ลดการสะสมของหินปูนที่ผนังหลอดเลือด
- ข้อใดต่อไปนี้คือประโยชน์ของการวัดความดันโลหิตที่บ้าน (home blood pressure monitoring)
 - ลดการใช้ยาลดความดันโลหิตที่เกินความจำเป็นจากผลของ white coat effect
 - ช่วยปรับเปลี่ยนการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ masked hypertension
 - ช่วยให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญของการรักษา ทำให้มีพฤติกรรมสุขภาพที่ดีขึ้น
 - ช่วยทำนายความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือด
 - ถูกต้องทุกข้อ
- อ้างอิงตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในประเทศไทยปี พ.ศ. 2558 ผู้ป่วยควรวัดความดันโลหิตที่บ้านเวลาใดบ้าง
 - ช่วงเช้าก่อนรับประทานยาลดความดันโลหิต 30 นาที
 - ช่วงเย็นก่อนรับประทานยาลดความดันโลหิต 30 นาที
 - ช่วงก่อนเข้านอนหลังรับประทานยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 30 นาที

- ง. ช่วงเช้าและเย็นก่อนรับประทานยาลดความดันโลหิต 30 นาที
- จ. ช่วงเวลาใดก็ได้
4. จากการทบทวนการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับโรคติดเชื้อ group B *Streptococcus* ข้อใดต่อไปนี้มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น
- ก. อายุมากกว่า 55 ปี
- ข. ภาวะไหลเวียนโลหิตล้มเหลว
- ค. การติดเชื้อในข้อ
- ง. การติดเชื้อนอกโรงพยาบาล
- จ. ค่า creatinine > 1.2 mg/dL
5. จากข้อมูลความไวต่อยาปฏิชีวนะใน รพ.จุฬาลงกรณ์และประเทศไทย ผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ group B *Streptococcus* ควรได้รับยาปฏิชีวนะเบื้องต้นชนิดใด
- ก. penicillin หรือ 3rd-generation cephalosporin
- ข. 4th-generation cephalosporin
- ค. vancomycin
- ง. penicillin with betalactamase inhibitor
- จ. carbapenem
6. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้อง
- ก. การศึกษาแบบ open-label มีโอกาสทำให้เกิดอคติ ทั้ง Performance และ Detection bias
- ข. Performance bias มีผลทำให้ผู้ป่วยอาจได้รับการดูแลรักษาไม่เท่าเทียมกัน
- ค. Performance bias สามารถป้องกันได้โดยการให้การรักษายึดตามแนวทางการปฏิบัติ (protocol)
- ง. Detection bias อาจส่งผลอย่างมากต่อการวัดผลโดยเฉพาะการวัดผลเชิงนามธรรม (subjective)
- จ. ถูกทุกข้อ
7. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวผิด
- ก. การสุ่มแบบ stratified randomization สามารถใส่ปัจจัยที่มีผลต่อ outcome ได้ครั้งละหลายๆ ปัจจัย
- ข. การเพิ่มปัจจัยที่มีผลต่อ outcome หลายปัจจัยนั้นทำให้กลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่มมีขนาดเล็กลง
- ค. การสุ่มแบบ minimization algorithm เป็น adaptive randomization ที่ผู้ป่วยมีโอกาสถูกเลือกเข้ากลุ่มการรักษาแตกต่างกันออกไปขึ้นกับคุณลักษณะของคุณสมบัติของอาสาสมัครก่อนหน้า
- ง. minimization algorithm มีข้อดีกว่า stratified randomization เมื่อมีหลายปัจจัยเข้ามาเกี่ยวข้องต่อผลลัพธ์
8. เกี่ยวกับ MELAS (Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode syndrome) ข้อใดกล่าวผิด
- ก. เกิดจาก point mutation ที่ gene A3243G เป็นส่วนใหญ่
- ข. มีลักษณะการดำเนินโรคเป็น multiorgan involvement
- ค. Initial presentation ที่มักพบได้แก่ seizure, stroke-like episode, cortical visual loss, muscle weakness

- ง. อาการของ stroke-like episode มักมีรอยโรคไปตาม vascular distribution
 จ. ในรายที่ตรวจ gene ในเลือดไม่พบ จำเป็นต้องทำ muscle biopsy เพื่อตรวจเพิ่มเติม
9. ทุกข้อต่อไปนี้สามารถพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ r' wave ได้ ยกเว้น
- Type 2 Brugada syndrome
 - Incomplete right bundle branch block
 - Pectus carinatum
 - Athletes
10. ข้อใดต่อไปนี้เป็น Direct sign ของการเกิด Atelectasis
- Silhouette sign
 - Crowding of vessels
 - Hilar/mediastinal displacement
 - Diaphragm elevation
 - Abnormal opacification

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 33 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2563 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	2.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	3.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	4.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	5.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	6.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	7.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	8.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	9.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	10.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.

(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)

ชื่อผู้ขอ CME credit

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่

ที่อยู่

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

ตำราอายุรศาสตร์ เล่ม 1 และ 2	ราคาปก 1,300 บาท/ชุด	จำนวน.....เล่ม
การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Diagnosis	ราคาปก 150 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Therapeutics	ราคาปก 200 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Investigations	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Clinical Practice Guideline 2010	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Internal Medicine Core Content for Medical Students	ราคาปก 320 บาท	จำนวน.....เล่ม
BEAT THE OSCE	ราคาปก 120 บาท	จำนวน.....เล่ม
Emergency in medicine	ราคาปก 400 บาท	จำนวน.....เล่ม
Personalized Medicine : The Right Treatment for The Right Patients	ราคาปก 450 บาท	จำนวน.....เล่ม
Practical Pearls in Internal Medicine	ราคาปก 500 บาท	จำนวน.....เล่ม
Approach to Common Problems in Medicine	ราคาปก 500 บาท	จำนวน.....เล่ม

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาส่งจ่ายเช็คในนาม วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่ วารสารจุฬาอายุรศาสตร์
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

สถานที่จัดส่ง (กรุณาเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ

ที่อยู่

.....

.....