คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๑

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บรรณาธิการ

ชุษณา สวนกระต่าย
กำพล สุวรรณพิมลกุล
กมลวรรณ จุติวรกุล
สุชาดา ศรีทิพยวรรณ
กัญญา ศุภปิติพร
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ
ศุภอัฐ พึ่งพาพงศ์
พรทิพย์ สิรยาภิวัฒน์
อัษฎาศ์ ลีพหวนิชกุล
ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๑

บรรณาธิการ

ชุษณา สวนกระต่าย
กำพล สุวรรณพิมลกุล
กมลวรรณ จุติวรกุล
สุชาดา ศรีทิพยวรรณ
กัญญา ศุภปิติพร
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ
ศุภอัฐ พึ่งพาพงศ์
พรทิพย์ สิรยาภิวัฒน์
อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล
ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๑

บรรณาธิการ ชุษณา สวนกระต่าย
กำพล สุวรรณพิมลกุล
กมลวรรณ จุติวรกุล
สุชาดา ศรีทิพยวรรณ
กัญญา ศุภปีติพร
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ
ศุภอัฐ พึ่งพาพงศ์
พรทิพย์ สิรยาภิวัฒน์
อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล
ดิเรกฤทธิ์ เชี่ยวเชิงชล

จัดทำโดย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ISBN 978-616-407-351-7

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2561

จำนวน 500 เล่ม

ราคา 700 บาท

พิมพ์ที่ บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด
177/6 ถนนนาคนิวาส แขวงลาดพร้าว เขตลาดพร้าว กรุงเทพฯ 10230
โทรศัพท์ 0 2538 7269

คำนิยม

หนังสือ "เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๑" เป็นหนังสือที่คณาจารย์จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ร่วมแรงร่วมใจกันจัดทำขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางการแพทย์ เทคโนโลยีทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ทันสมัย และองค์ความรู้อันเกิดจากการบูรณาการของศาสตร์ในสาขาต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกัน

ขอขอบคุณกองบรรณาธิการและผู้นิพนธ์ทุกท่าน ที่ได้เสียสละเวลาทุ่มเทในการเขียนเอกสารทางวิชาการ และได้ทำการเรียบเรียงขึ้นอย่างมีเอกภาพ มีรากฐานทางวิชาการและสร้างเสริมปัญญา ความคิด ความแข็งแกร่ง ทางวิชาการ ให้แก่สาขาวิชาทางการแพทย์ครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปอย่างดียิ่ง ทำให้วงการแพทย์ได้มีหนังสือ " เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๑" ที่เป็นหนังสือที่มีมาตรฐาน มีความทันสมัย ครบถ้วนสมบูรณ์ และเชื่อมั่นว่าแพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้อ่านหนังสือเล่มนี้จะได้รับความรู้ที่สามารถนำไปประยุกต์ ใช้ในเวชปฏิบัติได้อย่างถูกต้องเหมาะสม และมีประสิทธิภาพ อันนำมาซึ่งการบรรลุตามวัตถุประสงค์และเป้าหมายที่คณะแพทยศาสตร์ได้ตั้งไว้ทุกประการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)
คณบดี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำนำ

ความรู้ทางการแพทย์ ในปัจจุบันมีเนื้อหาสาระมากและกว้าง เป็นการยากที่แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์จะสามารถรู้ได้ทุกอย่างหรือเข้าใจอย่างละเอียดได้ทุกเรื่อง โดยปัจจุบันความก้าวหน้าทางการแพทย์เจริญขึ้นมากทั้งในแง่ของการ วินิจฉัย และการรักษา รวมถึงวิธีการป้องกัน ความรู้ก็จึงมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา ด้วยเหตุผลดังกล่าว แพทย์ พยาบาลตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องขวนขวาย ตลอดจนค้นคว้าหาความรู้และเข้าใจถึงหลักที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วย หนังสือหรือบทความที่มีการรวบรวมข้อมูลความรู้จากทุกๆ สาขาวิชานั้นในปัจจุบันจะหาได้ยากขึ้นเรื่อยๆ ทางคณะบรรณาธิการ จึงเห็นความสำคัญในการรวบรวมผู้นิพนธ์จากคณะผู้เชี่ยวชาญจากหลากหลายสาขาวิชาต่างๆ เพื่อจัดทำเป็นหนังสือเล่มนี้ขึ้น ภายใต้ชื่อหนังสือเรื่อง **“เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๑”** ซึ่งเป็นหนังสือที่รวบรวม และเน้นถึงความรู้ที่สำคัญๆ ที่แพทย์ และ บุคลากรทางการแพทย์ควรจะต้องรู้ของแต่ละสาขาวิชาโดยได้รวบรวมไว้ในหนังสือเล่มนี้ทั้งหมด

ทางคณะผู้จัดทำหวังว่าผู้อ่านจะได้นำความรู้ที่ได้จากหนังสือเล่มนี้ไปประยุกต์ใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการดูแลและรักษาผู้ป่วย และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นตัวช่วยจุดประกาย ในการศึกษาค้นคว้าและการเรียนรู้เพิ่มเติมให้แก่ผู้อ่านต่อไป

คณะบรรณาธิการ

รายนามผู้นิพนธ์

กฤษณ์ เจริญลาภ
แผนกออร์โธปิดิกส์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กวี ภัทราดูลย์
ภาควิชาออร์โธปิดิกส์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตต์วดี ศักดิ์ศรชัย อธิกคุณากร
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาครังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เกรียง ตั้งสง่า
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขวัญเรือน วงษ์มณี
ผู้ชำนาญการพยาบาลพิเศษ
หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตการหายใจ
ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คนึงนิจ กิ่งเพชร
สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฑามาศ เศารยะ
ฝ่ายเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เจนจีรา ปรึกษาดี
ฝ่ายรังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ชนม์นิภา นันทวิทยา
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาครังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ช่อเพ็ชร จารุเสาวภาคย์
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ฝ่ายการพยาบาล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ชินดนัย หงสประภาส
แผนกออร์โธปิดิกส์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชุษณา ข่ายม่าน
กุมารแพทย์โลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก
ศูนย์ชีวาภิบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โชติมันต์ ชินวรารักษ์
ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ฐสิณัส ดิษยบุตร
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฐิติเทพ ลิ้มวรพิทักษ์
ฝ่ายศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ณศมน วรรณลภากร
อาจารย์พิเศษ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธนันต์ ศุภศิริ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ธวัชชัย ชัยวัฒนรัตน์
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ธิติวัฒน์ ศรีประสาธน์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธีรยุทธ รุ่งนิรันดร
ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ธีระ วรธนารัตน์
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธีระภัทร เจริญวิทย์
สาขาวิชาเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นริสา ฟูตระกูล
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นันทวัน คูนลินทิพย์
ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปกฤษณ์ จิตตภิรมย์ศักดิ์
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประสิทธิ์ ฟูตระกูล
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปรารถนา โกศลนาคร
ศูนย์ชีวาภิบาล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ปาริชาต ขาวสุทธิ์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พร ทิสยากร
ภาควิชาจิตเวชศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พิมพ์สุดา กุลประดิษฐ์
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภพ เหลืองจามีกร
หน่วยศัลยกรรมทางมือและจุลศัลยกรรม
ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภัทรพล ยศเนืองนิตย์
ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภัทรวัณย์ วรธนารัตน์
ภาควิชาออร์โธปิดิกส์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ภิญญดา ปัญญาวรานันท์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา
แผนกศัลยกรรมระบบปัสสาวะ กลุ่มงานศัลยกรรม
โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อุบลราชธานี

วิภาวรรณ ทองเทียม
ศูนย์การดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องที่บ้าน
ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิศิษฎ์ ทองบุญเกิด
หน่วยโปรตีโอมิกส์ทางการแพทย์
สถานส่งเสริมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

ศริญญา ภูวนันท์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศิวะพร บุณยทรัพยากร
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมบัติ ตรีประเสริฐสุข
สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุกัญญา ศรีอัษฎาพร
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุชาติ ศุภปีติพร
เวชศาสตร์ครอบครัว
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สุพจน์ รัชชานนท์
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุภาพร จิรไกรโกศล
สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี
แห่งประเทศไทย

สุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

อริยา จินดามพร
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาสา ธรรมหงส์
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อุษณี วุฑราพงษ์วัฒนา
ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เอกสิทธิ์ โกวิทย์ดำรงค์
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

Maternal immunization: influenza vaccine in pregnant women 1
สุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์

การให้วัคซีนป้องกันโรคไอกรนในหญิงตั้งครรภ์ และผลกระทบต่อการสร้างแอนติบอดีของทารก 8
ณศมน วรรณลภากร

เทคนิคการฉายรังสีในมะเร็งเต้านม (technique in breast cancer irradiation) 15
กิตต์วดี ศักดิ์ศรชัย อธิกคุณากร

การฉายรังสีชนิดโปรตอนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง 36
ชนม์นิภา นันทวิทยา

Updated theranostics in nuclear medicine part I: PSMA theranostics in prostate cancer 54
ธวัชชัย ชัยวัฒนรัตน์

Updated theranostics in nuclear medicine part II: somatostatin receptor theranostics in neuroendocrine tumour 62
อุษณี วุทราพงษ์วัฒนา

กายอุปกรณ์พยุงเท้าและข้อเท้า (ankle foot orthosis, AFO) 81
ภัทรพล ยศเนืองนิตย์ นันทวัน คูนลินทิพย์

การรักษาโรคหืดขั้นรุนแรงด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม (bronchial thermoplasty) 91
ธิติวัฒน์ ศรีประสาธน์

Massive hemoptysis **100**
ธิติวัฒน์ ศรีประสาธน์

Innovation in colorectal emergency situation: laparoscopic approach in emergency resection of colorectal cancer **112**
ฐิติเทพ ลิ้มวรพิทักษ์

The evolutionary knowledge of hereditary breast cancer: modern practice in western and Thai population **115**
สุกัญญา ศรีอัษฎาพร

Screening and diagnostic imaging in hereditary breast cancer **132**
เจนจีรา ปรึกษาดี

Childhood-onset systemic lupus erythematosus: an update **144**
ปาริชาต ขาวสุทธิ์

การดูแลผู้ป่วยเด็กในช่วงระหว่างการเสียชีวิต (practicalities around difficult time of death) **155**
ชุษณา ข่ายม่าน

แนวทางการเยียวยาจิตใจตนเองสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ **168**
ชุษณา ข่ายม่าน

การพยาบาลผู้ป่วยเด็กระยะท้ายเพื่อส่งเสริมการตายอย่างสมศักดิ์ศรี (nursing care in the end of life pediatric to promote death, dignity) **175**
ช่อเพ็ชร จารุเสาวภาคย์

ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (fetal growth restriction) **183**
ธีระภัทร เจริญวิทย์

วัคซีนป้องกัน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ **198**
9-Valent Vaccine
ภิญญดา ปัญญาวรานันท์

การฝังเข็มรักษาโรค (acupuncture therapy) **210**
ธนันต์ ศุภศิริ

การบูรณาการสถาปัตย์บำบัดกับแพทยศาสตรศึกษาระดับคลินิก **217**
ภัทรวัณย์ วรธนารัตน์

สถาปัตย์บำบัด (architectural therapy) **222**
ธีระ วรธนารัตน์

Health literacy and non-communicable diseases **233**
ธีระ วรธนารัตน์

Early detection and treatment of diabetic kidney diseases stage 1 are essential **249**
Narisa Futrakul, Prasit Futrakul

สูตรมะนาวผงยูโรไลม์ลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไต **253**
ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ ฐสิณัส ดิษยบุตร สุพจน์ รัชชานนท์
วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ พิมพ์สุดา กุลประดิษฐ์
วิศิษฎ์ ทองบุญเกิด สุภาพร จิรไกรโกศล เกรียง ตั้งสง่า

Replantation in our hand **270**
ภพ เหลืองจามีกร

Update in management of distal end radius fracture in elderly **280**
กวี ภัทราดูลย์

การผ่าตัดแบบเก็บรยางค์สำหรับโรคเนื้องอกทางออร์โธปิดิกส์ **289**
(limb sparing surgery in orthopedic oncology)
กฤษณ์ เจริญลาภ ชินดนัย หงสประภาส

ข้อผิดพลาดในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเนื้องอกกระดูกและเนื้อเยื่ออ่อนที่พบได้บ่อย และแนวทางการป้องกัน "DOs and DON'Ts in lumps and bumps" **300**
ชินดนัย หงสประภาส

Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke **306**
ปกฤษณ์ จิตตภิรมย์ศักดิ์

ปัญหาการนอนหลับในผู้ป่วยโรคจิตเวช (sleep problems in psychiatric disorders) **328**
โชติมันต์ ชินวรารักษ์

Cognitive impairment in psychiatric disorders **337**
ดารุจ อนิวรรตนพงศ์

Psychiatric use of psychoactive substances **354**
ธีรยุทธ รุ่งนิรันดร

Psychotropic medication use in medical settings **368**
พร ทิสยากร

บทบาทของพยาบาลในการดูแลต่อเนื่องที่บ้านในกลุ่มผู้ป่วยโรคเรื้อรังระบบทางเดินหายใจ (the roles of home health care nurse in chronic respiratory disease) **380**
วิภาวรรณ ทองเทียม

บทบาทของพยาบาลระบบทางเดินหายใจในการจัดการทางการพยาบาล สำหรับผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน (the role of the respiratory nurse for management of patient with home mechanical ventilator) **387**
ขวัญเรือน วงษ์มณี

พื้นฐานโรคลิ้นหัวใจ (basics in valvular heart diseases) **395**
ศริญญา ภูวนันท์

บทบาทของเครื่องมือสำหรับการตรวจวินิจฉัยพังผืดตับในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง **447**
[role of transient elastogram (FibroScan) in patients with chronic liver disease]
สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated ด้วยสารรังสีไอโอดีน **460**
(radioactive iodine treatment of differentiated thyroid cancer)
คนึงนิจ กิ่งเพชร

การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วเพื่อการกู้ชีพในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ **496**
(fluid bolus resuscitation in sepsis)
จุฑามาศ เศารยะ

การประเมินสุขภาพครอบครัว **504**
สุชาติ ศุภปีติพร

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของการติดเชื้อไวรัสที่นำโดยแมลง **511**
(laboratory diagnosis of arboviral infections)
ศิวะพร บุณยทรัพยากร

Update on antifungal resistance **535**
อาสา ธรรมหงส์ อริยา จินดามพร

สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (balance of gut microbiota) **566**
เอกสิทธิ์ โกวิทย์ดำรงค์

จะพูดอย่างไร เมื่อคนไข้ที่ดูแลกันมานาน เริ่มมีอาการทรุดลง?: a review of systematic approach to serious illness care planning **577**
ปรารถนา โกศลนาคร

Index **586**
ดัชนี **591**

Maternal immunization: influenza vaccine in pregnant women

สุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การฉีดวัคซีนในหญิงตั้งครรภ์

วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์ที่ทั่วโลกและประเทศไทยมีนโยบายการฉีดมาอย่างต่อเนื่องได้แก่วัคซีนป้องกันบาดทะยักในหญิงตั้งครรภ์ ในปัจจุบันยังมีวัคซีนอื่นๆ ที่จำเป็นและแนะนำให้ในหญิงตั้งครรภ์เพื่อประโยชน์ทั้งต่อหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ ประโยชน์ของการฉีดวัคซีนต่อหญิงตั้งครรภ์คือป้องกันโรคที่หากเกิดในหญิงตั้งครรภ์อาจมีอาการรุนแรง เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือการเสียชีวิตมากขึ้น เช่น โรคไข้หวัดใหญ่ นอกจากนี้ภูมิคุ้มกันจากหญิงตั้งครรภ์ที่ส่งไปยังทารกในครรภ์ผ่านทางแอนติบอดีชนิด IgG[1] มีประโยชน์ต่อทารกในครรภ์รวมถึงหลังคลอด เนื่องจากทารกแรกเกิดถึงอายุ 6-8 สัปดาห์แรก ยังไม่สามารถฉีดวัคซีนได้ หรือวัคซีนบางโรคเช่นไข้หวัดใหญ่ จะฉีดได้เมื่อทารกอายุเกิน 6 เดือนขึ้นไป อีกทั้งต้องใช้ระยะเวลาในการสร้างภูมิคุ้มกันจากการได้รับวัคซีน (primary immunization) ดังนั้นการฉีดวัคซีนในหญิงตั้งครรภ์จึงส่งผลดีต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์ นอกจากวัคซีนที่มีใช้ในปัจจุบันในต่างประเทศมีการพัฒนาวัคซีนอื่นๆสำหรับหญิงตั้งครรภ์ เช่น วัคซีนป้องกันไวรัสอาร์เอสวี (respiratory syncytial virus, RSV) วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ group B *Streptococcus* (GBS) ซึ่งอยู่ในขั้นตอนงานวิจัยและมีแนวโน้มว่าจะมีการนำมาใช้ในอนาคตอันใกล้นี้[2] บทความนี้จะกล่าวถึงโรคไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์และทารก และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์

โรคไข้หวัดใหญ่

โรคไข้หวัดใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส influenza อาการทางคลินิกที่สำคัญได้แก่ ไข้สูง ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และมีอาการหวัดร่วมด้วย อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดติดเชื้อ เป็นสาเหตุให้ต้องนอนโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ เด็กเล็ก ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวบางอย่าง (เช่น โรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคตับเรื้อรัง โรคทางสมอง โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์) ผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป และคนอ้วน[3] บางรายอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจนทำให้เสียชีวิตได้

หญิงตั้งครรภ์และเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปี โดยเฉพาะทารกอายุน้อยกว่า 6 เดือน เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ หญิงตั้งครรภ์ที่ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ จะมีอาการไข้สูงและปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

เช่นเดียวกับผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ทั่วไป แต่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น เช่น การแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด การเสียชีวิตในครรภ์[3] นอกจากนี้ยังมีอัตราการนอนโรงพยาบาลสูงขึ้นตามอายุครรภ์ที่มากขึ้น[4] โดยคิดเป็น 1.7 เท่าในไตรมาสแรกเมื่อเปรียบเทียบกับหญิงไม่ตั้งครรภ์ และเพิ่มขึ้นเป็น 5.1 เท่าในไตรมาสที่สาม นอกจากนี้อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจนถึงการเสียชีวิตได้ ภาวะรุนแรงในหญิงตั้งครรภ์เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศระหว่างการตั้งครรภ์ซึ่งส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย[5] โดยระดับ estradiol ที่สูงขึ้นระหว่างตั้งครรภ์สัมพันธ์กับการลดลงของ type 1 helper T cell ส่วนระดับ progesterone ที่เพิ่มขึ้นระหว่างตั้งครรภ์สัมพันธ์กับการลดลงของ immune response และการเปลี่ยนแปลงสมดุลของ type 1 และ type 2 helper T cell การเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันด้าน cell-mediated immunity ดังกล่าวส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสลดลง นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของระบบการทำงานของหัวใจและระบบหายใจ (cardiopulmonary changes) ระหว่างการตั้งครรภ์ เช่น การใช้ออกซิเจนที่มากขึ้น การลดลงของปริมาตรปอด ส่งผลให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia)[6] นอกจากภาวะแทรกซ้อนต่อหญิงตั้งครรภ์ดังกล่าว ทารกที่เกิดจากมารดาที่มีการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ระหว่างตั้งครรภ์มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้น เช่น การคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย เป็นต้น[4]

เด็กเล็กที่ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่จะมีอาการไข้สูงซึ่งอาจทำให้เกิดอาการชักจากไข้สูงได้ แต่อาจไม่พบอาการหวัดหรืออาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อแบบที่พบในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ ภาวะแทรกซ้อนทางปอด (ปอดอักเสบ) และสมอง (สมองอักเสบ)[3] โดยทารกอายุไม่เกิน 6 เดือน ซึ่งยังไม่สามารถฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้ เป็นอีกหนึ่งกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่รุนแรง มีอัตราการนอนโรงพยาบาลสูง และอัตราการเสียชีวิตสูงสุดในกลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี[7, 8] การให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์จะช่วยลดความเสี่ยงดังกล่าว โดยป้องกันไม่ให้หญิงตั้งครรภ์ป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์และลดอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ นอกจากนี้การส่งผ่านภูมิคุ้มกันจากมารดาไปยังทารกในครรภ์จะช่วยป้องกันไข้หวัดใหญ่ในทารกหลังคลอดจนถึงอายุ 6 เดือน[3, 9]

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์

ประสิทธิภาพ

ข้อมูลจากหลายการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ทั้งประโยชน์ต่อหญิงตั้งครรภ์เองและต่อทารกในครรภ์[10, 11] เช่น การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ H1N1 2009 ในหญิงตั้งครรภ์ 120 ราย พบว่า หญิงตั้งครรภ์ร้อยละ 93 มีภูมิคุ้มกันต่อไข้หวัดใหญ่ และภูมิส่งผ่านไปยังทารกในครรภ์ได้ โดยพบภูมิคุ้มกันในทารกแรกเกิดร้อยละ 87[12] อีกการศึกษาในประเทศบังคลาเทศ[9] ศึกษาการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ 340 ราย พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพ (vaccine effectiveness) ร้อยละ 63 และลดการเกิด influenza-like illness

ร้อยละ 36 ในมารดา นอกจากประสิทธิภาพในหญิงตั้งครรภ์ดังกล่าว ยังมีข้อมูลประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ต่อทารกในครรภ์ โดยช่วยลดอัตราการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ของทารกแรกเกิดหลังคลอด ลด influenza-like illness ในทารกอายุน้อยกว่า 6 เดือนได้ ร้อยละ 29[9] และการศึกษาใน 3 ประเทศ (เนปาล แอฟริกาใต้ มาลี) ในหญิงตั้งครรภ์ 10,002 ราย พบว่า การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ช่วยลดอัตราการเกิดปอดติดเชื้อรุนแรง (severe pneumonia) ทั้งจากไวรัสไข้หวัดใหญ่และจากแบคทีเรียแทรกซ้อนอื่นๆ ในทารกจนถึงอายุ 6 เดือน คิดเป็นร้อยละ 20 หรือเท่ากับ incidence rate ratio (IRR) = 0.80, 95% confidence interval (CI): 0.66-0.99 โดยการป้องกันจะดีที่สุดในฤดูกาลที่มีการระบาดของไข้หวัดใหญ่ IRR = 0.44, 95% CI: 0.23-0.84[13] ทั้งนี้โดยทั่วไปประสิทธิภาพในการป้องกันโรคขึ้นกับว่าสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่บรรจุไว้ในวัคซีนตรงกับเชื้อไวรัสที่มีการแพร่ระบาดมากน้อยเพียงใด

ความปลอดภัย

วัคซีนไข้หวัดใหญ่เป็นวัคซีนเชื้อตาย จึงมีความปลอดภัยสูงในหญิงตั้งครรภ์ พบอาการข้างเคียงหลังฉีดวัคซีนน้อยมาก ส่วนใหญ่เป็นเพียงอาการไข้ต่ำๆ และอาการเฉพาะที่บริเวณที่ฉีดวัคซีนซึ่งสามารถหายได้เองภายใน 2-3 วัน[14] ไม่พบหลักฐานว่าวัคซีนก่อผลข้างเคียงอันตรายต่อมารดาและทารกในครรภ์[11, 15, 16] เช่น การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่จำนวน 75,906 ราย โดยร้อยละ 28 ฉีดวัคซีนในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ศึกษาติดตามความปลอดภัยในช่วง 6 สัปดาห์หลังฉีดวัคซีน พบว่าวัคซีนปลอดภัยไม่สัมพันธ์กับอาการแพ้ (allergic reactions) ผิวหนังติดเชื้อ (cellulitis) ภาวะชัก หรือการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล รวมทั้งไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงต่างๆ เช่น Guillain-Barré syndrome, optic neuritis, transverse myelitis เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากหลายการศึกษายืนยันความปลอดภัยของการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงทั้งต่อการตั้งครรภ์และต่อทารกในครรภ์ (adverse pregnancy outcomes or complications) ในประเทศไทย มีการศึกษาผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลราชวิถี จำนวน 305 ราย ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง อาจพบผลข้างเคียงทั่วไปซึ่งไม่รุนแรง เช่น ไข้ร้อยละ 42 เจ็บบริเวณที่ฉีดร้อยละ 24 และปวดกล้ามเนื้อร้อยละ 16

ข้อแนะนำการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์

วัคซีนที่ใช้ในประเทศไทยเพื่อป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ประจำปี (seasonal influenza) เป็นวัคซีนเชื้อตาย (inactivated influenza vaccine, IIV) มี 2 ชนิด คือ วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ ซึ่งบรรจุเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ 2 สายพันธุ์ (H1N1, H3N2) และชนิดบี 1 สายพันธุ์ และวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์ ซึ่งบรรจุเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอและชนิดบีอย่างละ 2 สายพันธุ์[10] วัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์ มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มากกว่าวัคซีนชนิด 3 สายพันธุ์เล็กน้อยเนื่องจากครอบคลุมการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบีได้มากขึ้น โดยผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากวัคซีนชนิด 3 สายพันธุ์[14] แต่มีราคาสูงกว่า

องค์การอนามัยโลกและศูนย์ป้องกันควบคุมโรคสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่แก่หญิงตั้งครรภ์ทุกราย ส่วนในเด็กเล็กสามารถฉีดวัคซีนนี้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไป[17] ในประเทศสหรัฐอเมริกามีการแนะนำให้ฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์มาตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ.1960[18] จนถึงปัจจุบัน โดย the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ของสหรัฐอเมริกา ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการให้วัคซีนในผู้ใหญ่รวมถึงหญิงตั้งครรภ์ โดยแนะนำให้ฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ให้กับหญิงตั้งครรภ์ทุกราย[5, 10] ในทุกการตั้งครรภ์และสามารถให้ได้ทุกระยะไตรมาสของการตั้งครรภ์[19] เนื่องจากไม่พบหลักฐานว่าวัคซีนก่อผลกระทบที่เป็นอันตรายต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์[15, 16] อย่างไรก็ตาม สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยและราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยแนะนำการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่แก่หญิงตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสที่สองและสาม (เมื่ออายุครรภ์ตั้งแต่ 4 เดือนขึ้นไป)[10] เพื่อหลีกเลี่ยงความกังวลในการให้วัคซีนในไตรมาสแรก นอกจากนั้นการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วงไตรมาสที่สองและสามจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันสูงและส่งผ่านภูมิคุ้มกันไปยังทารกในครรภ์ซึ่งทำให้ช่วยป้องกันไข้หวัดใหญ่ในทารกหลังคลอดได้อีกด้วย[3] โดยแนะนำให้วัคซีนในช่วงก่อนหรือขณะที่มีการระบาดของโรค ซึ่งในประเทศไทยการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่แบ่งเป็นสองช่วงคือ ช่วงฤดูฝน (เดือนมิถุนายนถึงตุลาคม) และช่วงฤดูหนาว (มกราคม-มีนาคม) นอกจากนี้เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ได้ง่าย ดังนั้นจึงต้องฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทุกปีเพื่อป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่เปลี่ยนแปลงไปตามสายพันธุ์ของไวรัสที่คาดว่าจะระบาดในปีนั้น (seasonal influenza)[10, 19]

เด็กที่มีอายุน้อยกว่า 6 เดือนมีความเสี่ยงที่จะป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการรุนแรงและพบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย แต่วัคซีนไข้หวัดใหญ่ไม่สามารถนำมาใช้ในเด็กวัยดังกล่าวได้ จึงมีมาตรการอื่นในการป้องกันไม่ให้เด็กกลุ่มนี้ป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ได้แก่ การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ให้กับหญิงตั้งครรภ์ เพื่อให้ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นผ่านมายังทารกในครรภ์และช่วยป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ให้กับทารกหลังคลอด รวมถึงส่งเสริมการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ให้กับคนที่อยู่รอบข้างเด็กเพื่อไม่ให้คนเหล่านี้ป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่และแพร่กระจายเชื้อมาสู่เด็ก แต่ในกรณีนี้เด็กจะไม่มีภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรค[3] ส่วนในเด็กอายุ 6 เดือนขึ้นไป แนะนำให้ให้ฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ปีละครั้ง แต่หากเด็กอายุไม่เกิน 9 ปี และไม่เคยฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่มาก่อน ให้ฉีดวัคซีนชุดแรกจำนวน 2 เข็มห่างกัน 1 เดือน จากนั้นจึงฉีดวัคซีนปีละครั้ง[20]

กระทรวงสาธารณสุขโดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้จัดซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่จำนวนหนึ่งเพื่อบริการให้กับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงในช่วงก่อนเข้าฤดูฝนเป็นประจำทุกปีโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ทั้งนี้ครอบคลุมหญิงตั้งครรภ์และเด็กเล็กอายุ 6 เดือนถึงอายุไม่เกิน 3 ปี ข้อมูลผลการดำเนินงานจากปี พ.ศ. 2553-2555 รายงานความครอบคลุมวัคซีนไข้หวัดใหญ่ของกระทรวงสาธารณสุขที่จัดสรรให้ต่อกลุ่มเสี่ยงต่างๆ พบว่ามีการฉีดให้หญิงตั้งครรภ์ 17,787 โดส จากจำนวนวัคซีนจัดซื้อประมาณ 8 ล้านโดส หรือคิดเป็นเพียงร้อยละ 0.2 ของปริมาณวัคซีนที่จัดสรร[21] จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับความรู้ ทัศนคติ และความเชื่อต่อการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ใน 8 จังหวัดของประเทศไทย จากหญิงตั้งครรภ์

จำนวน 1,031 คน พบว่าร้อยละ 61 เคยรับรู้เรื่องวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ร้อยละ 42 ยินดีรับการฉีดวัคซีน ร้อยละ 25 เคยได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางสาธารณสุข และร้อยละ 4 ได้รับวัคซีนในการตั้งครรภ์นี้ โดยบุคคลที่มีอิทธิพลต่อการตัดสินใจรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ แพทย์ บุคลากรทางสาธารณสุข สามีและญาติ อย่างไรก็ตามประมาณ 1 ใน 3 ของบุคลากรทางสาธารณสุขเชื่อว่าการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ไม่ปลอดภัยทั้งในหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์[22] อีกการศึกษาเกี่ยวกับการยอมรับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 412 ราย มีอัตราการยอมรับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ร้อยละ 40.5 โดยปัจจัยเพิ่มการยอมรับ ได้แก่ การได้รับคำแนะนำจากแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุข และการรับทราบข้อมูลว่าสามารถลดการติดเชื้อในทารก ส่วนปัจจัยที่ลดการยอมรับ ได้แก่ ความเข้าใจผิดเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนในอดีต คิดว่าไม่มีความจำเป็นต้องได้รับวัคซีนหรือวัคซีนไม่ปลอดภัยในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์[23] ดังนั้นทัศนคติของบุคลากรทางสาธารณสุขและการสื่อสารที่ดีเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งที่จะช่วยเพิ่มความครอบคลุมการรับวัคซีน กระทรวงสาธารณสุขเล็งเห็นความสำคัญของปัญหาดังกล่าว จึงมีการจัดตั้งคณะทำงานเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสื่อสารสำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข เพื่อพัฒนาทักษะและเทคนิคการสื่อสารให้แก่ผู้ให้บริการวัคซีน[24] ดำเนินการระหว่างปี พ.ศ.2561-2562 ทั้งนี้เพื่อเพิ่มความครอบคลุมการรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์

โดยสรุป โรคไข้หวัดใหญ่หากเกิดในกลุ่มเสี่ยงเช่นหญิงตั้งครรภ์ อาจพบภาวะแทรกซ้อนและอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต รวมถึงอาจมีผลต่อทารกในครรภ์ วัคซีนไข้หวัดใหญ่มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยสำหรับการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ช่วยปกป้องหญิงตั้งครรภ์ไม่ให้เจ็บป่วยจากโรคไข้หวัดใหญ่ ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์และยังช่วยปกป้องทารกหลังคลอดจนถึงอายุ 6 เดือนจากโรคไข้หวัดใหญ่

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์ ชิษณุ พันธุ์เจริญ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และรองศาสตราจารย์นายแพทย์สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. Kohler PF, Farr RS. Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. Nature 1966;210:1070-1.
2. Edwards KM. Maternal immunisation in pregnancy to protect newborn infants. Arch Dis Child 2018; Jun 16. doi: 10.1136/archdischild-2017-313530. [Epub ahead of print]
3. ชิษณุ พันธุ์เจริญ, สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา. โรคไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์และการป้องกันด้วยวัคซีน. ใน: ชิษณุ พันธุ์เจริญ, วิชัย เติมรุ่งเรืองเลิศ, พอพิศ วรินทร์เสถียร, พรศักดิ์ อยู่เจริญ, บรรณาธิการ. Q&A ไขปัญหา “วัคซีนไข้หวัดใหญ่... ความจำเป็นสำหรับหญิงตั้งครรภ์และเด็กเล็ก”. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์, 2561.
4. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998;148:1094-102.
5. Omer SB. Maternal Immunization. N Engl J Med 2017;376:1256-67.
6. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. Am J Obstet Gynecol 2012;207:S3-8.
7. Sebastian R, Skowronski DM, Chong M, Dhaliwal J, Brownstein JS. Age-related trends in the timeliness and prediction of medical visits, hospitalizations and deaths due to pneumonia and influenza, British Columbia, Canada, 1998-2004. Vaccine 2008;26:1397-403.
8. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. N Engl J Med 2005;353:2559-67.
9. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med 2008;359:1555-64.
10. สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย. คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ พ.ศ.2561. Available at https://www.idthai.org/2015/dl_file.php?file=file390_1_1513821623.pdf. Access 25 Jun 2018.
11. McMillan M, Porritt K, Kralik D, Costi L, Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. Vaccine 2015;33:2108-17.
12. Jackson LA, Patel SM, Swamy GK, et al. Immunogenicity of an inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine in pregnant women. J Infect Dis 2011;204:854-63.
13. Omer SB, Clark DR, Aqil AR, et al. Maternal Influenza Immunization and Prevention of Severe Clinical Pneumonia in Young Infants: Analysis of Randomized Controlled Trials Conducted in Nepal, Mali and South Africa. Pediatr Infect Dis J 2018;37:436-40.
14. Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. BMC Infect Dis 2013;13:343.
15. Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, et al. Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women. Obstet Gynecol 2013;121:519-25.
16. Bednarczyk RA, Adjaye-Gbewonyo D, Omer SB. Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and the neonate. Am J Obstet Gynecol 2012;207:S38-46.
17. World Health Organization. Background paper on influenza vaccines and immunization SAGE working group. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/ april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf. Access 26 Jun 2018.
18. Burney LE. Influenza immunization: Statement. Public Health Rep 1960;75:944.

19. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. MMWR Recomm Rep 2016;65:1-54.
20. สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. ตารางการให้วัคซีนในเด็กไทยปกติ พ.ศ.2561. Available at http://www.pidst.net/A626.html. Access 25 Jun 2018.
21. Owusu JT, Prapasiri P, Ditsungnoen D, et al. Seasonal influenza vaccine coverage among high-risk populations in Thailand, 2010-2012. Vaccine 2015;33:742-7.
22. Ditsungnoen D, Greenbaum A, Praphasiri P, et al. Knowledge, attitudes and beliefs related to seasonal influenza vaccine among pregnant women in Thailand. Vaccine 2016;34:2141-6.
23. Leewongtrakul T, et al. Thai J Obstet Gynecol 2017;25:75-82.
24. พรศักดิ์ อยู่เจริญ. เอกสารโครงการศึกษาประสิทธิผลการสื่อสารสำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขในการบริการวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์และเด็กอายุ 6-35 เดือน. กองโรคป้องกันด้วยวัคซีน. พ.ศ. 2561.

การให้วัคซีนป้องกันโรคไอกรนในหญิงตั้งครรภ์ และผลกระทบต่อการสร้างแอนติบอดีของทารก

ณศมน วรรณลภากร

อาจารย์พิเศษ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคไอกรน (pertussis) เป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Bordetella pertussis* ติดต่อได้ง่ายโดยการไอ จามรดกัน การติดเชื้อทำให้มีการอักเสบของเยื่อบุทางเดินหายใจและเกิดอาการไอที่มีลักษณะพิเศษ คือ ไอติดๆ กัน เป็นชุด 5-10 ครั้งสลับกับการหายใจเข้าเป็นเสียงวู้ป อาการไออาจเป็นอยู่นาน 2-3 เดือน โรคไอกรนพบได้บ่อยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ความรุนแรงของอาการและอาการแสดงมีได้หลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการ (ร้อยละ 8-13)[1] ไอเล็กน้อย จนถึงไอรุนแรงมากจนมีภาวะแทรกซ้อน เช่น เขียว หยุดหายใจ ความดันในปอดสูง กลุ่มอายุที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจนเสียชีวิตได้แก่ เด็กอายุขวบปีแรก (อัตราตายประมาณร้อยละ 1)[2, 3] ส่วนใหญ่ติดเชื้อมาจากผู้ใหญ่ในครอบครัว[1, 4] ทั้งนี้เนื่องจากภูมิคุ้มกันจากมารดาผ่านมายังทารกได้น้อยมาก

แม้โรคไอกรนจะมีวัคซีนใช้เพื่อป้องกันโรคมาเป็นเวลานานกว่า 60 ปี แต่ก็ยังไม่สามารถกำจัดโรคให้หมดไปได้ อุบัติการณ์ของโรคไอกรนในช่วง 5 ปีที่ผ่านมาพบว่าสูงขึ้นทั่วโลกโดยเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้ว[5-7] ประเทศไทยเริ่มมีการใช้วัคซีนไอกรนในเด็กทารกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2520 จนในปี พ.ศ. 2535 ได้ปรับเป็นให้วัคซีนไอกรน 5 ครั้ง ที่อายุ 2, 4, 6, 18 และ 48 เดือน และใช้มาจนถึงปัจจุบัน[8] จากการรายงานของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พบว่า อุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคไอกรนในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 จนถึงปี พ.ศ. 2557 พบประมาณ 6-25 รายต่อปี แต่ในปี พ.ศ. 2558-2560 พบอุบัติการณ์ของโรคไอกรนเพิ่มขึ้น เป็น 51, 72 และ 76 รายต่อปีตามลำดับ[9, 10] โดยอายุที่มีอุบัติการณ์การเกิดโรคไอกรนสูงสุดคือเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 1 ปี อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ที่กระทรวงสาธารณสุขรับรายงานอาจจะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากโรคไอกรนในระยะแรกอาจมีอาการไม่ต่างจากไข้หวัดธรรมดา ทำให้แพทย์ผู้รักษาไม่ได้นึกถึงโรคนี้ จึงไม่ได้ส่งตรวจหาเชื้อและรายงาน นอกจากนี้ห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจหาเชื้อไอกรนหรือแอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนได้ยังมีจำกัด ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้อย่างครอบคลุมและทั่วถึง

การศึกษา active surveillance survey ที่แสดงให้เห็นว่าโรคไอกรนยังเป็นโรคที่พบได้ในประเทศไทย ได้แก่ การศึกษาของ Siriyakorn และคณะ พบว่าร้อยละ 18.4 ของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการไอเกิน 2 สัปดาห์ ที่มารับการตรวจในปี พ.ศ. 2553-2554 เป็นโรคไอกรน[11] การศึกษาของ Koh

และคณะ พบว่าร้อยละ 6.1 ของผู้ใหญ่ที่มีอาการไอเกิน 2 สัปดาห์ ที่มารับการตรวจในปี พ.ศ. 2554-2555 เป็นโรคไอกรน[12] การศึกษาของ Suntarattiwong และคณะ พบว่าร้อยละ 19 ของเด็กที่มีอาการไอนานเกิน 7 วันเป็นโรคไอกรน[13] และการศึกษาของ Chinthanate และคณะ พบว่าร้อยละ 10 ของเด็กและผู้ใหญ่ที่มีอาการไอเกิน 1 สัปดาห์ ที่มารับการตรวจในปี พ.ศ. 2559-2560 เป็นโรคไอกรน[14] นอกจากนี้ยังพบว่าแอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนของหญิงตั้งครรภ์ไทยมีระดับที่ต่ำ และไม่สามารถส่งต่อไปยังทารกเพื่อปกป้องทารกในช่วง 2-3 เดือนแรกของชีวิตได้[15]

การให้วัคซีนไอกรนในหญิงตั้งครรภ์

หลังจากมีหลักฐานว่าโรคไอกรนมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในคนทุกกลุ่มอายุ รวมถึงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่เคยได้รับวัคซีนไอกรนในวัยเด็กมาแล้ว ในปี ค.ศ. 2005 the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) จึงมีคำแนะนำให้ฉีด Tdap (tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine) เข็มกระตุ้นอย่างน้อย 1 ครั้งสำหรับวัยรุ่นและผู้ใหญ่ สำหรับการป้องกันไอกรนในเด็กทารก แนะนำให้ Tdap สำหรับมารดาหลังคลอด และสำหรับบุคคลในครอบครัวทุกคนที่ใกล้ชิดหรือเลี้ยงดูทารก เพื่อป้องกันไม่ให้มารดาและบุคคลในครอบครัวติดเชื้อไอกรน และลดการแพร่เชื้อต่อไปยังทารก ซึ่งเรียกการป้องกันวิธีดังกล่าวว่า cocooning[16] ต่อมาพบว่าการให้วัคซีนแบบ cocooning เป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติและไม่สามารถครอบคลุมได้ทั่วถึง ในปี ค.ศ. 2011 หลังจากมีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ Tdap สำหรับหญิงตั้งครรภ์มากขึ้น และมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าแอนติบอดีที่สร้างขึ้นสามารถผ่านไปยังทารกได้ดี ACIP จึงแนะนำให้ Tdap สำหรับหญิงตั้งครรภ์เมื่ออายุครรภ์เกิน 20 สัปดาห์โดยไม่จำเป็นต้องให้ซ้ำถ้าหญิงตั้งครรภ์เคยได้รับ Tdap ในครรภ์ก่อนมาแล้ว นอกจากนี้ยังแนะนำให้ Tdap สำหรับวัยรุ่นและผู้ใหญ่ทุกคนในครอบครัวที่มีโอกาสใกล้ชิดหรือเลี้ยงดูทารกอายุน้อยกว่า 12 เดือนและไม่เคยได้ Tdap มาก่อน[17] แต่ล่าสุดเมื่อปี ค.ศ. 2012 มีหลักฐานเพิ่มเติมว่า แอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนที่หญิงตั้งครรภ์สร้างขึ้นหลังฉีดวัคซีนจะลดลงไปภายใน 1 ปีหลังได้รับวัคซีนจนมีระดับที่ไม่เพียงพอต่อการป้องกันทารกในครรภ์ถัดไป ACIP จึงแนะนำให้ฉีด Tdap ทุกๆ การตั้งครรภ์ โดยแนะนำว่าช่วงที่เหมาะสมในการให้ Tdap สำหรับหญิงตั้งครรภ์คืออายุครรภ์ระหว่าง 27-36 สัปดาห์[18]

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์และสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยได้ให้คำแนะนำเมื่อปี พ.ศ. 2561 โดยหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติไม่เคยได้รับ Td (tetanus toxoid and reduced diphtheria toxoid) มาก่อนควรเริ่มต้นให้ Td จนครบ 3 ครั้ง โดยครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และครั้งที่ 3 ให้หลังจากครั้งที่สอง 6-12 เดือน โดยให้ Tdap แทน Td 1 ครั้งในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 27-36 สัปดาห์ และให้ฉีด Tdap ซ้ำในการตั้งครรภ์ครั้งถัดไป โดยไม่ต้องคำนึงว่าเคยได้รับ Td หรือ Tdap ครั้งสุดท้ายเมื่อใด หากไม่ได้ฉีดวัคซีน Tdap ขณะตั้งครรภ์แนะนำให้ฉีด Tdap ทันทีหลังคลอด และยังแนะนำให้ฉีด Tdap ให้ผู้ใหญ่ทุกคนในบ้านในกรณีที่บ้านมีทารกอายุน้อยกว่า 1 ปี (cocooning strategy)[19] กรณีที่หญิง

ตั้งครรภ์มีประวัติได้รับวัคซีนคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน ในวัยเด็กมาแล้ว แนะนำให้กระตุ้นด้วย Tdap ในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 27-36 สัปดาห์

ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ Tdap ในหญิงตั้งครรภ์

ในปี พ.ศ. 2557 Munoz และคณะ ได้ศึกษาถึงความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดี และความปลอดภัยของ Tdap ที่ให้ในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 48 ราย พบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ Tdap เมื่ออายุครรภ์ 30-32 สัปดาห์ มีระดับแอนติบอดีต่อโปรตีนของเชื้อไอกรนสูงที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีน เมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ placebo โดยแอนติบอดียังคงระดับสูงจนถึงวันคลอด และทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ Tdap ก็มีแอนติบอดีอยู่ในระดับสูงกว่าทั้งในตอนแรกเกิดและเมื่ออายุ 2 เดือน และพบว่าวัคซีนไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในหญิงตั้งครรภ์และทารกแรกเกิด[20] ในปี พ.ศ. 2560 มีการทำ systematic review เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Tdap ที่ให้ในหญิงตั้งครรภ์ พบว่าการให้ Tdap ในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 สามารถกระตุ้นให้หญิงตั้งครรภ์สร้างแอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนได้ในระดับสูง สามารถส่งผ่านไปยังทารกได้ และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่วงตั้งครรภ์ ขณะคลอด และต่อทารกแรกเกิด[21, 22] ผลการศึกษาเหล่านี้ช่วยสนับสนุนให้ประเทศพัฒนาแล้วและกำลังพัฒนาหลายประเทศ แนะนำให้ Tdap สำหรับหญิงตั้งครรภ์ทุกราย ในปี พ.ศ. 2558 Debrera และคณะ ได้คำนวณ vaccine effectiveness ของ Tdap สำหรับหญิงตั้งครรภ์ในการป้องกันโรคไอกรนในเด็กทารก พบว่าสูงถึงร้อยละ 93 [95% confidence interval (CI): 81-97%][23] และในปี พ.ศ. 2559 มีการศึกษาในประเทศอาร์เจนตินา พบว่า Tdap มีประสิทธิภาพช่วยลดการเกิดการเกิดโรคไอกรนในทารกได้ร้อยละ 51 (95% CI: -67%, - 35%)[24] สำหรับการให้วัคซีนไอกรนในหญิงตั้งครรภ์ไทย มีการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปี พ.ศ. 2559-2560 พบว่า Tdap สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนของเชื้อไอกรนได้ในระดับสูง และสามารถส่งผ่านไปยังทารกได้ โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในหญิงตั้งครรภ์และทารกแรกเกิด และพบว่าผลข้างเคียงเฉพาะที่ไม่ได้เพิ่มขึ้นแม้หญิงตั้งครรภ์จะได้รับวัคซีนบาดทะยักมาก่อนในช่วงระยะเวลา 5 ปี[25]

อายุครรภ์ที่เหมาะสมในการให้ Tdap

ในช่วง 3-4 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาถึงอายุครรภ์ที่เหมาะสมที่สุดในการให้ Tdap ในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ การศึกษาของ Abu Raya B และคณะ ในปี พ.ศ. 2556-2557 เปรียบเทียบการให้ Tdap ในช่วง 27-30 สัปดาห์ และ 31-36 สัปดาห์ พบว่าระดับแอนติบอดีในเลือดสายสะดือของทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ Tdap ในช่วง 27-30 สัปดาห์สูงกว่า และความสามารถของแอนติบอดีในการจับแอนติเจน (antibody avidity) ดีกว่ากลุ่มที่รับ Tdap ในช่วงอายุครรภ์ 31-36 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ[26, 27] การศึกษาของ Eberhardt และคณะ เปรียบเทียบระหว่างการให้ Tdap ในช่วงไตรมาสที่ 2 (อายุครรภ์ 13-25 สัปดาห์)

และไตรมาสที่ 3 (อายุครรภ์ 26-36 สัปดาห์) พบว่า ทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ Tdap ในช่วงไตรมาสที่ 2 มีระดับแอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ[28] จากการศึกษาระดับแอนติบอดีในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ Tdap ในช่วง 27-36 สัปดาห์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปี พ.ศ. 2559-2560 พบว่าระดับแอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนในเลือดสายสะดือเทียบกับเลือดมารดาสูงกว่าในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีนในช่วง 27-30 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวัคซีนช่วง 31-36 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบว่าระยะเวลาระหว่างการฉีดวัคซีนกับการคลอดที่ห่างขึ้น สัมพันธ์กับระดับแอนติบอดีในเลือดสายสะดือที่สูงขึ้น และสูงสุดที่ 8 สัปดาห์ก่อนคลอด ดังนั้นการให้วัคซีน Tdap สำหรับหญิงตั้งครรภ์อย่างน้อย 8 สัปดาห์ก่อนคลอด อาจจะช่วยเพิ่มการส่งผ่านแอนติบอดีไปยังทารกในครรภ์ได้ดีขึ้น[25]

ผลของแอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนของมารดาต่อการสร้างแอนติบอดีในทารก

ในปี พ.ศ. 2538 มีการศึกษาพบว่าแอนติบอดีต่อเชื้อไอกรนของมารดาสามารถรบกวนการสร้างแอนติบอดีในทารกเมื่อทารกได้รับวัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ แต่ไม่รบกวนหากทารกได้รับวัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ด้วยกลไกใดนั้นยังไม่สามารถพิสูจน์ได้[29] ต่อมาในปี พ.ศ. 2557-2560 มีการศึกษาผลของการฉีด Tdap ในหญิงตั้งครรภ์ต่อทารกที่ได้รับวัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ ในประเทศสหรัฐอเมริกา เบลเยียมและเวียดนาม พบว่า ทารกที่คลอดจากมารดาที่ไม่ได้รับ Tdap ขณะตั้งครรภ์ มีระดับแอนติบอดีต่อโปรตีนของเชื้อไอกรนสูงกว่าทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ Tdap เมื่อวัดที่ 1 เดือนหลังได้ primary series vaccination และเมื่อวัดซ้ำอีกครั้งเมื่อเวลา 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนกระตุ้น พบว่าแอนติบอดีต่อโปรตีนของเชื้อไอกรนบางชนิดยังคงมีระดับที่ต่ำกว่าอยู่[20, 30-34] อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าระดับแอนติบอดีที่ต่ำกว่านั้นมีความสำคัญในทางคลินิกอย่างไร

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ ยง ภู่วรวรรณ หัวหน้าศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และรองศาสตราจารย์นายแพทย์ชิษณุ พันธุ์เจริญ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, Professor Dr. Elke Leuridan และ Professor Dr. Pierre Van Damme จาก Center for the Evaluation of Vaccination, Vaccine & Infectious Disease Institute, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Belgium และ Professor Camille Locht จาก Center for Infection and Immunity of Lille, France ผู้ให้คำปรึกษาและสนับสนุนงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. Vaccine 2013;31:618-25.
2. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev 2016;29:449-86.
3. Snapp B, Fischetti D. *Bordetella pertussis* infection in infants: a reemerging disease. Adv Neonatal Care 2013;13:103-7.
4. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? Pediatr Infect Dis J 2004;23:985-9.
5. Octavia S, Sintchenko V, Gilbert GL, Lawrence A, Keil AD, Hogg G, et al. Newly emerging clones of *Bordetella pertussis* carrying *prn2* and *ptxP3* alleles implicated in Australian pertussis epidemic in 2008-2010. J Infect Dis 2012;205:1220-4.
6. van der Maas NA, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GA, Spaendonck MA, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? Vaccine 2013;31:4541-7.
7. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. J Pediatr 2012;161:1091-6.
8. Wanlapakorn N, Ngaovithunvong V, Thongmee T, Vichaiwattana P, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Seroprevalence of antibodies to pertussis toxin among different age groups in Thailand after 37 years of universal whole-cell pertussis vaccination. PloS One 2016;11:e0148338.
9. National Disease Surveillance (Report 506), Bureau of epidemiology, Ministry of Public Health, Thailand. http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2013/annual/Pertussis.pdf.
10. National Disease Surveillance (Report 506), Bureau of epidemiology, Ministry of public health, Thailand. Incidence of communicable diseases (Pertussis) in 2015-2016.
11. Siriyakorn N, Leethong P, Tantawichien T, Sripakdee S, Kerdsin A, Dejsirilert S, et al. Adult pertussis is unrecognized public health problem in Thailand. BMC Infect Dis 2016;16:25.
12. Koh MT, Liu CS, Chiu CH, Boonsawat W, Watanaveeradej V, Abdullah N, et al. Under-recognized pertussis in adults from Asian countries: A cross-sectional seroprevalence study in Malaysia, Taiwan and Thailand. Epidemiol Infect 2016;144:1192-200.
13. Suntarattiwong P. Revisit of pertussis in Thai children. Annual PIDST Meeting 12 May 2013. Regent Cha-am Hotel, Petchburi, 2013.
14. Chinthanate S WN, Puenpa J, Wongthong D, Poovorawan Y. Pertussis in Thai adult and pediatric patients presenting with prolonged acute cough. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2018;49:447-55.
15. Wanlapakorn N, Thongmee T, Vichaiwattana P, Leuridan E, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord blood pairs: a Thai cohort study. PeerJ 2017;5:e4043.
16. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(Rr-3):1-34.

17. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1424-6.
18. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62:131-5.
19. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย และสมมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย http://www.rcpt.org/index.php/news/2012-09-24-09-26-20.html
20. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1760-9.
21. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F456-F63.
22. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: A Systematic Review. Obstet Gynecol 2017;129:560-73.
23. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. Clin Infect Dis 2015;60:333-7.23.
24. Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. Vaccine 2016;34:6223-8.
25. Wanlapakorn N, Maertens K, Chaithongwongwatthana S, Srimuan D, Suratannon N, Vongpunsawad S, et al. Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord sera of Thai women. Vaccine 2018; 36:1453-1459.
26. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - a prospective study. Vaccine 2014;32:5787-93.
27. Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. Vaccine 2015;33:1948-52.
28. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. Clin Infect Dis 2016;62:829-36.
29. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. Pediatrics 1995;96:580-4.
30. Cabore RN, Maertens K, Dobly A, Leuridan E, Van Damme P, Huygen K. Influence of maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis on the avidity of infant antibody responses to a pertussis containing vaccine in Belgium. Virulence 2017;8:1245-1254.

31. Hoang HT, Leuridan E, Maertens K, Nguyen TD, Hens N, Vu NH, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial pertussis vaccination during pregnancy. Vaccine 2016;34:151-9.
32. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. Vaccine 2016;34:142-50.
33. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. Vaccine 2016;34:3613-9.
34. Maertens K, Hoang TT, Nguyen TD, Cabore RN, Duong TH, Huygen K, et al. The effect of maternal pertussis immunization on infant vaccine responses to a booster pertussis-containing vaccine in Vietnam. Clin Infect Dis 2016;63(suppl 4):S197-S204.

เทคนิคการฉายรังสีในมะเร็งเต้านม (technique in breast cancer irradiation)

กิตต์วดี ศักดิ์ศรชัย อธิกคุณากร

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาครังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยหญิงทั้งจากสถิติในประเทศไทยและของโลก การรักษาของมะเร็งเต้านมประกอบไปด้วยการผ่าตัด การรักษาด้วยยา และการฉายรังสี

การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมพบว่าได้ประโยชน์ในเรื่องลดการกลับมาเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการมีชีวิตอยู่รอดจากหลายการศึกษาทั้งการศึกษาแบบสุ่มและ การศึกษาแบบ metaanalysis[1-14] โดยการศึกษา metaanalysis ของ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) พบว่าการฉายรังสีสามารถลดอัตราการเกิดซ้ำทั้งการเกิดซ้ำเฉพาะที่และการเกิดแพร่กระจายที่ 10 ปีได้จากร้อยละ 35 เป็นร้อยละ 19.3 และลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมที่ 15 ปีจากร้อยละ 25.2 เป็นร้อยละ 21.4 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง การฉายรังสีลดอัตราการเกิดซ้ำจากร้อยละ 31 เป็นร้อยละ 15.6 และลดอัตราการตายจากร้อยละ 20.5 เป็นร้อยละ 17.2 ส่วนผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองนั้น การฉายรังสีตามหลังลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำที่ 10 ปีจากร้อยละ 63.7 เป็นร้อยละ 42.5 และลดอัตราการตายที่ 15 ปีจากร้อยละ 51.3 เป็นร้อยละ 42.8[11]

ส่วนการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด mastectomy นั้น ให้ประโยชน์ไปในทางเดียวกันถึงคือลดอัตราการเป็นซ้ำและอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง[15-20] การศึกษา metaanalysis ของ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองนั้น การฉายรังสีไม่มีผลต่อการกลับมาเป็นซ้ำเฉพาะที่และไม่ลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม แต่ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ไม่ว่าจะมีปริมาณเท่าไหร่ การฉายรังสีลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่จากร้อยละ 26 เป็นร้อยละ 8.1 และลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมจากร้อยละ 66.4 เป็นร้อยละ 58.3[20]

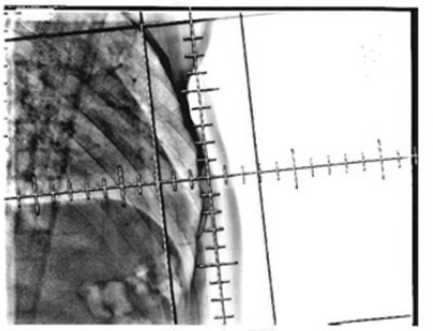
เทคนิคการฉายรังสี (รูปที่ 1)

การฉายรังสีแบบ 2 มิติ

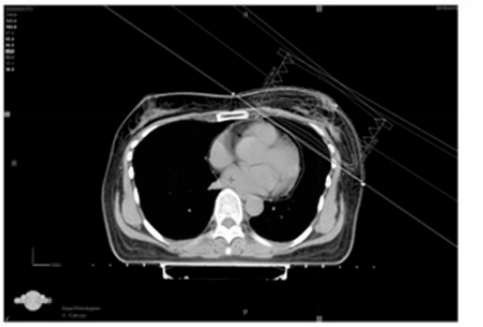
การฉายรังสีแบบ 3 มิติ เป็นเทคนิคที่ใช้ในการวางแผนการฉายรังสีโดยใช้ภาพสามมิติ

การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT)

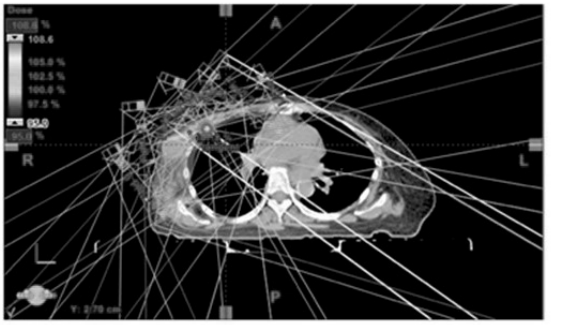
ก



ข



ค



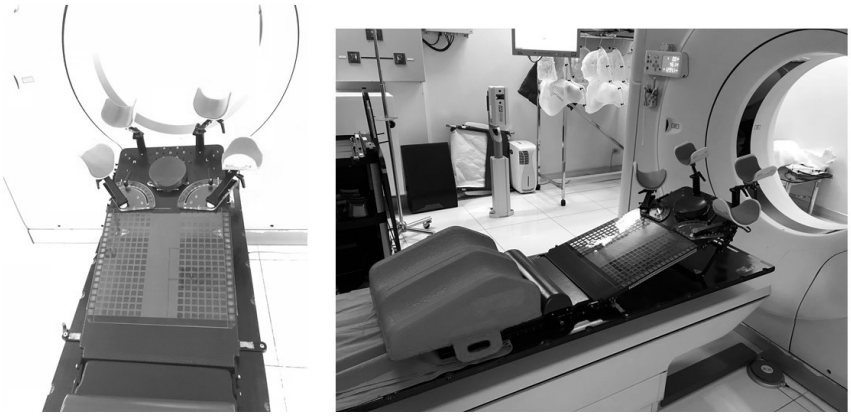
รูปที่ 1. แสดงการเปรียบเทียบการฉายรังสีทั้ง 3 แบบ ก: 2D, ข: 3D และ ค: IMRT/VMAT

วิธีการและขั้นตอนของการฉายรังสี (รูปที่ 2-5) ประกอบด้วย

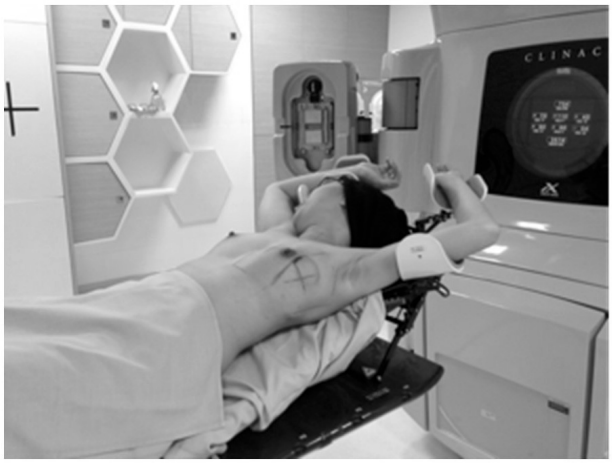
การจำลองการฉายรังสี (simulation)

ผู้ป่วยต้องมีอุปกรณ์ตรึง (immobilization) เพื่อจัดท่าให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าที่เหมือนกันในทุกครั้งของการรักษา (reproducibility) และอยู่นิ่งได้ ซึ่งโดยทั่วไปการฉายรังสีในมะเร็งเต้านม นิยมใช้ breast board เพื่อให้ผู้ป่วยนอนหงายและยกแขนขึ้นทั้งสองข้าง หรือเฉพาะข้างที่ต้องการฉายรังสีวางขึ้นเหนือศีรษะ และลำตัวส่วนอกยกขึ้นประมาณ 30-45 องศา การยกตัวขึ้นเป็นเทคนิคที่ช่วยให้การต่อขอบเขตการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าทำได้ง่ายขึ้น อุปกรณ์ข้างต้นใช้ในการฉายรังสีมะเร็งเต้านมแบบนอนหงาย เนื่องจากวิธีนอนหงายเป็นท่าที่ทำให้ผู้ป่วยนอนได้นาน นิ่ง และลดความผิดพลาดจากการจัดท่าผู้ป่วย

ในผู้ป่วยบางรายอาจมีข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีแบบนอนคว่ำ ดังจะกล่าวในหัวข้อถัดไป วิธีนี้ใช้ prone board ซึ่งจะมีช่องให้เต้านมข้างที่เราต้องการฉายรังสีห้อยลง แขนทั้งสองข้างหรือแขนที่ต้องการฉายรังสียกขึ้นเหนือศีรษะ โดยช่องที่เต้านมข้างที่เราต้องการฉายรังสีนั้นจะต้องระวังไม่ให้เนื้อหน้าท้องและเต้านมอีกข้างตกลงไป เพราะจะได้รับรังสีไปด้วย



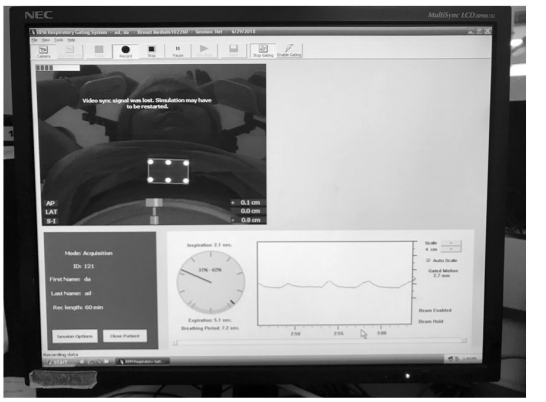
รูปที่ 2. แสดงอุปกรณ์ตรึง breast board แบบให้ผู้ป่วยนอนหงาย



รูปที่ 3. แสดงการวางและจัดท่าผู้ป่วยในการฉายรังสีมะเร็งเต้านม

รูปที่ 4. แสดงอุปกรณ์ตรึง และการจัดท่าผู้ป่วยในการนอนคว่ำเพื่อการฉายรังสีเต้านม

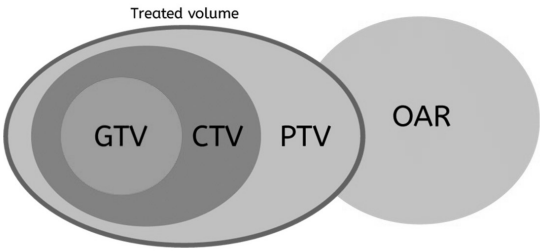
ต่อไปจะทำการเอกซเรย์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เพื่อให้ได้ภาพของสองและสามมิติตามลำดับ การจำลองในขั้นตอนนี้เราสามารถทำการจำลองโดยการจัดการกับการเคลื่อนไหวที่เกิดจากการหายใจของผู้ป่วย (motion management) เช่นเทคนิคที่เรียกว่า DIBH ซึ่งเทคนิคนี้ผู้ป่วยต้องหายใจเข้าให้ลึกแล้วกลั้นใจนิ่ง เพื่อให้ทรวงอกขยายออก เปิดให้มีช่องว่างมากขึ้นระหว่าง chest wall และหัวใจ โดยเทคนิคนี้ควรได้รับการฝึกอย่างดีก่อนจำลองการฉายรังสี และต้องใช้เทคนิคนี้ตลอดของการรักษา ดังนั้นอาจไม่เหมาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลั้นหายใจได้นาน หรือกลั้นหายใจได้ไม่นิ่ง และไม่สามารถทำตามคำสั่งของเจ้าหน้าที่ได้ เมื่อใช้เทคนิคนี้จะมีการนำกล่องจับการหายใจไปวางบนทรวงอกผู้ป่วย เพื่อจับการหายใจและกราฟการหายใจจะออกมาทางหน้าจอ



รูปที่ 5. แสดงวิธีการจำลองการฉายรังสีแบบหายใจเข้าและกลั้นใจนิ่ง

การวางแผนการฉายรังสี (รูปที่ 6)

โดยจะมีการกำหนดบริเวณฉายรังสี ซึ่งประกอบไปด้วย ก) บริเวณที่มีก้อนมะเร็ง gross tumour volume (GTV) ข) บริเวณโดยรอบรอยโรคที่ถัดออกมาเป็นบริเวณ subclinical ซึ่งเชื่อว่าอาจมี micro metastases disease clinical target volume (CTV) ค) บริเวณที่เป็นเรื่องของความไม่แน่นอน (uncertainties) ในการวางแผนและการฉายรังสี planning target volume (PTV) และ ง) บริเวณของอวัยวะข้างเคียงที่อาจจะเกิดผลแทรกซ้อน (organ at risk volume, OAR)



รูปที่ 6. แสดงการกำหนดหรือการวาดบริเวณฉายรังสีตาม ICRU 50 [21]

โดยขอบเขตการฉายรังสีของมะเร็งเต้านม จะใช้ขอบเขตดังนี้เพื่อครอบคลุมทั้งเต้านมหรือ chest wall ร่วมกับบริเวณต่อมน้ำเหลือง ขอบเขตต่อไปนี้เป็นตามการเห็นจากโครงกระดูกในการใช้เทคนิค 2 มิติ

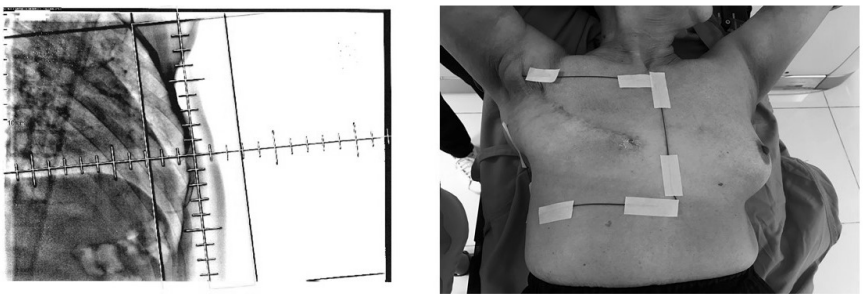
ขอบเขตของเต้านมหรือ chest wall คือ (รูปที่ 7)

ขอบบน superior border อยู่ที่ head of clavicle

ขอบใน medial border อยู่ที่ midline ของผู้ป่วย

ขอบนอก lateral border อยู่ที่ midaxillary line

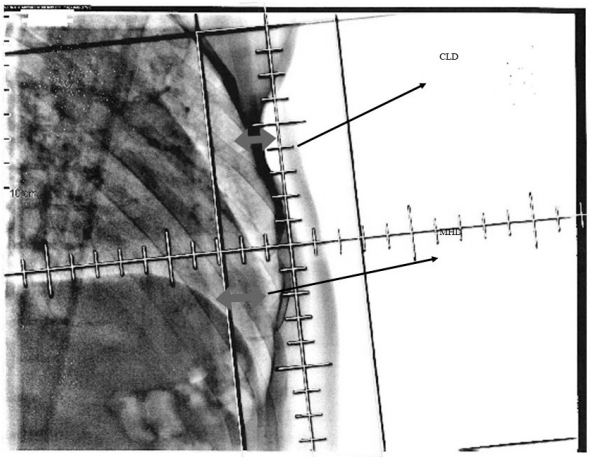
ขอบล่าง inferior border อยู่ที่ 2-3 เซนติเมตรใต้ต่อ inframammary fold



รูปที่ 7. แสดงขอบเขตของเต้านม

การวางลำแสงการฉายรังสี

โดยในวิธีการฉายรังสีแบบสองมิตินั้น จะมีการกำหนดลำรังสีให้เข้าจากทิศทางไหน ซึ่งการฉายรังสีในมะเร็งเต้านมนั้น จะใช้ opposed tangential fields ซึ่งเป็นลำรังสีมาจากทางด้าน medial และ lateral อาจมีการหมุน collimator เพื่อให้ขอบด้านหลังคล้อยไปตามขอบเขตของ chest wall ที่มีทิศทางไปทางด้านหลัง (downward-sloping contour) นอกจากนี้ยังมีการกำหนดขอบเขตให้เข้าไปในปอดไม่เกิน 3 ซม. ระยะที่ลากตั้งฉากจาก chest wall ไปปอดเรียกว่า central lung distance (CLD) (ดังรูปที่ 8)



รูปที่ 8. แสดงภาพ 2 มิติ ของการวางแผนจำลอง

CLD: central lung distance, MHD: maximal heart distance

Bornstein และคณะศึกษาพบว่า CLD เป็นตัว predictor ถึงปริมาณรังสีที่ไปยังปอดข้างที่เต้านมได้รับรังสี ซึ่งพบว่าระยะ CLD 1.5 ซม. จะพยากรณ์ว่าร้อยละ 6 ของปอดข้างนั้นได้รับรังสีจาก tangential fields ระยะ 2.5 ซม. พยากรณ์ร้อยละ 16 และระยะ 3.5 ซม. พยากรณ์ร้อยละ 26 ของปอดได้รับรังสี นอกจากปอดแล้ว การฉายรังสีไปที่หัวใจ มีโอกาสทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ในระยะยาวดังนั้นมีการวัดเงาของหัวใจที่เข้าไปในขอบเขตของการฉายรังสี เรียกว่า maximal heart distance (MHD) โดยมีการศึกษาที่ระบุถึงความสัมพันธ์ของ CLD, MHD และเทคนิคการฉายรังสีในมะเร็งเต้านม โดยการลด MHD วิธีการหนึ่งคือใช้ medial tangential breast port ที่กว้าง 3-5 ซม. และบิดขอบเขตการฉายรังสีไป 10-15 องศาทางด้านข้าง (laterally) การศึกษาของ Mark และคณะพบว่าการใช้ที่กำบังรังสีตะกั่วที่เงาของหัวใจเพื่อลดปริมาณรังสีไปที่หัวใจ วิธีการลดปริมาณรังสีไปที่หัวใจจะกล่าวอีกครั้งในภายหลัง

ในการฉายรังสีแบบสามมิตินั้น การกำหนดขอบเขตของการฉาย เป็นไปในทิศทางเดียวกับการฉายรังสีแบบสองมิติแต่จะใช้ภาพสามมิติจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ วิธีนี้สามารถวาดรูปบริเวณที่ต้องการและไม่ต้องการรังสีได้ ข้อดีของการใช้สามมิติคือสามารถ optimize บริเวณที่เราต้องการฉายรังสีให้ได้ปริมาณที่เราต้องการและลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงได้มากขึ้น ซึ่งจะช่วงลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีทั้งในระยะสั้นและระยะยาวได้ อวัยวะข้างเคียงที่อยู่ในแผนการรักษาที่ต้องการปริมาณรังสีไปให้น้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ ได้แก่ ปอดทั้งสองข้าง หัวใจ เส้นเลือดที่หัวใจโดยเฉพาะอย่างยิ่ง left anterior descending artery (LAD)

การฉายรังสีโดยวิธีปรับความเข้ม intensity modulated radiotherapy (IMRT) หรือ volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT) ในทางเทคนิคแล้ว วิธีนี้สามารถทำให้ปริมาณรังสีไปที่อวัยวะหรือบริเวณที่เราต้องการได้ดีขึ้น และลดปริมาณรังสีที่สูงไปอวัยวะข้างเคียงได้น้อยลงไปอีก เป็นวิธีที่ทำให้ dose distribution ดีขึ้นกว่าวิธีสามมิติ แต่ข้อเสียคือเนื่องจากวิธีนี้มีรังสีเข้าจากหลายทิศทาง ทำให้เพิ่มปริมาณรังสีต่ำ (low dose radiation) ไปอวัยวะข้างเคียงได้มากกว่าเทคนิคสามมิติ มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบเทคนิคการฉายรังสีแบบสองมิติกับเทคนิคปรับความเข้ม โดยการศึกษาจาก Pignol และคณะ[22] สรุปได้ว่า การใช้เทคนิคแบบปรับความเข้มสามารถลดผลข้างเคียงของการเกิดmoist desquamation บริเวณ inframammary fold ได้ จากร้อยละ 43 เป็นร้อยละ 26 และกระจายของปริมาณรังสี (dose distribution) ดีกว่าในเทคนิคการปรับความเข้ม การศึกษาของ Donovan และคณะ[23] ได้ผลไปในทิศทางคล้ายกันคือการใช้เทคนิคปรับความเข้มลดผลข้างเคียงที่ผิวหนัง (induration)ได้มากกว่า คือร้อยละ 40 และร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับเทคนิคสองมิติอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างในเรื่องความเจ็บปวดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

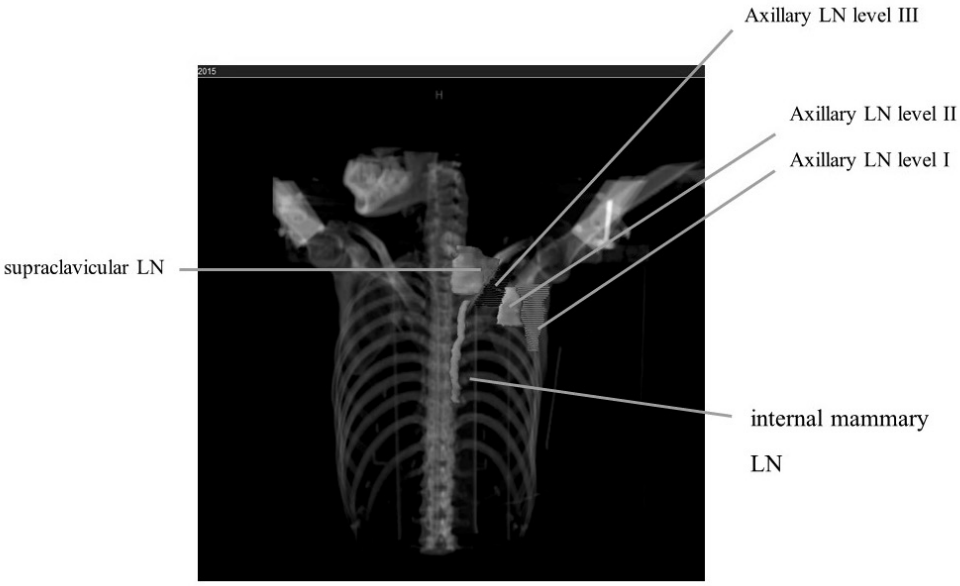
การฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง

ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงของมะเร็งเต้านมที่สามารถมีการแพร่กระจายไปได้ แสดงดังในรูปที่ 9 ซึ่งได้แก่

Supraclavicular lymph nodes

Axillary lymph nodes level I, II, III

Internal mammary lymph nodes



รูปที่ 9. แสดง regional lymph node ของมะเร็งเต้านม

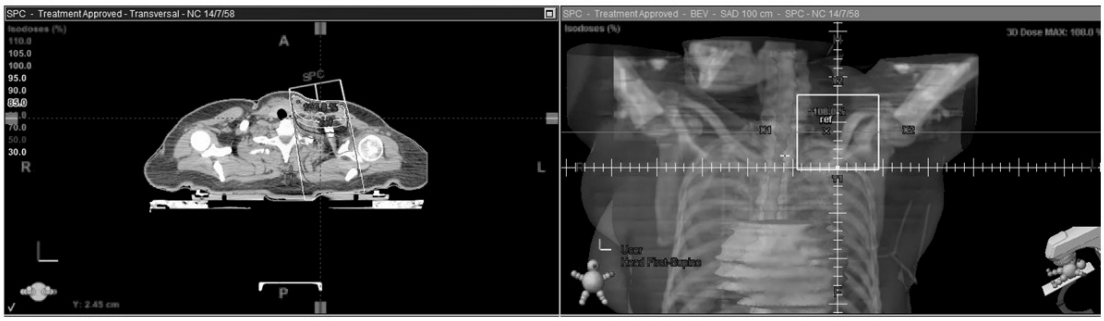
ขอบเขตการฉายรังสีบริเวณ supraclavicular lymph node ดังรูปที่ 10

ขอบ inferior ตรงกับขอบ superior ของ tangential field ซึ่งคือใต้ต่อ clavicular head

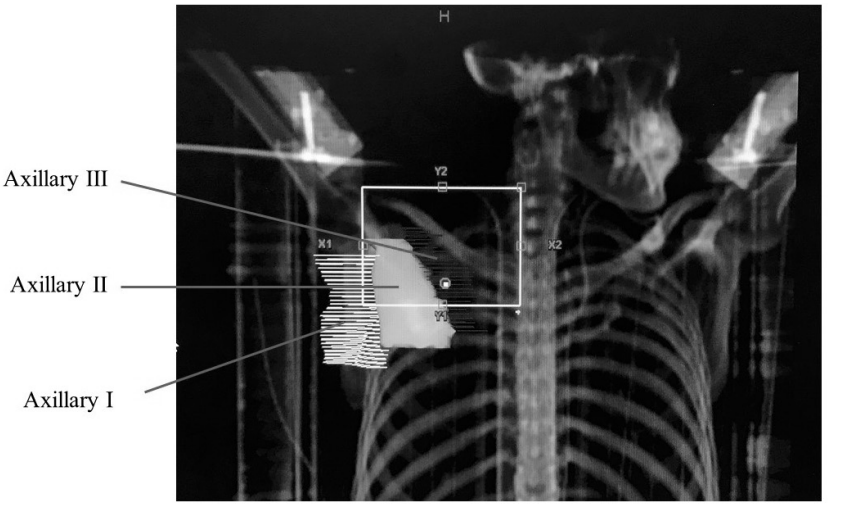
ขอบ medial ขอบด้านในของ sternocleidomastoid muscle

ขอบ lateral คือ coracoid process ด้านในของ humeral head

ขอบ superior ใต้ต่อ cricoid cartilage/thyrocricoid groove



รูปที่ 10. แสดงถึงขอบเขตการฉายรังสีของ supraclavicular field



รูปที่ 11. แสดงต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับที่ 1-3 ใน supraclavicular field

จากรูปที่ 11 แสดงให้เห็นว่าต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ I และ II มักรวมอยู่ใน tangential fields แล้ว และต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ III และ supraclavicular รวมอยู่ใน supraclavicular field การฉายรังสีที่มีบริเวณ supraclavicular field นั้นมักใช้รังสีเข้าทางด้านหน้า (anteroposterior field) และมักกำหนดจุดของการฉายรังสีที่ความลึก 3 ซม.

ขอบเขตการฉายรังสีบริเวณ axillary lymph node ดังรูปที่ 12ก

มักฉายรังสีเมื่อผู้ป่วยมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณนี้มาก หรือผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองได้ไม่เพียงพอ ขอบเขตด้าน lateral จะมีการขยายออกไปด้านข้างมากขึ้นจนถึง 2/3 ของ humeral head ซึ่งถึงแม้มีการขยายขอบเขตทางด้านข้างมากขึ้น เมื่อต้องการฉายรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ทั้งสามระดับ ต้องมีการเพิ่มลำรังสีมาทางด้านหลัง posteroanterior field เรียกว่า posterior axillary boost

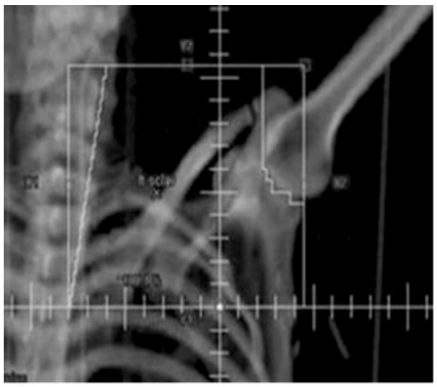
ขอบเขตการฉายรังสีบริเวณ posterior axillary boost ดังรูปรูปที่ 12ข

ขอบ medial อนุโลมให้ขอบเขตเข้าไปในปอดได้ 1.5-2 ซม.

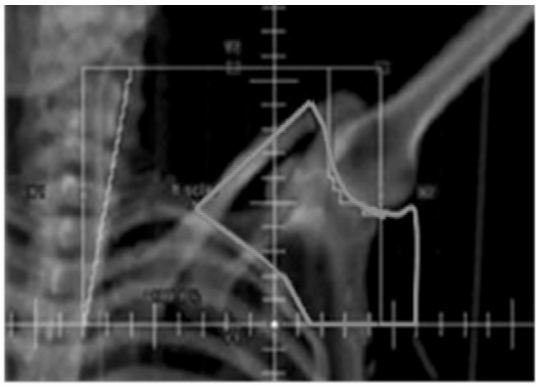
ขอบ inferior ขอบเดียวกับ supraclavicular field

ขอบ lateral ใช้ลำตะกั่วปิดบังบริเวณ humeral head

ขอบ superior ใช้ลำตะกั่วปิดบังขอบเขตเหนือ clavicle



12ก



12ข

รูปที่ 12. 12ก แสดงขอบเขตของ supraclavicular field เมื่อต้องการคลุม axillary I และ 12ข posterior axillary boost

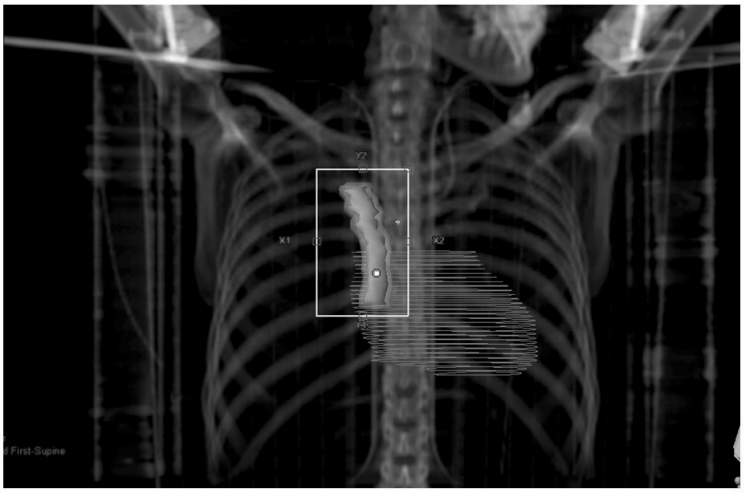
ขอบเขตการฉายรังสีบริเวณ internal mammary lymph node (IMN) คือตำแหน่งของเส้นเลือด internal mammary ดังนี้ดังรูปที่ 13

ขอบ medial คือ เส้นตรงกลางลำตัว midline

ขอบ lateral 5-6 ซม. ออกไปจาก midline

ขอบ superior ติดกับขอบล่างของ supraclavicular field

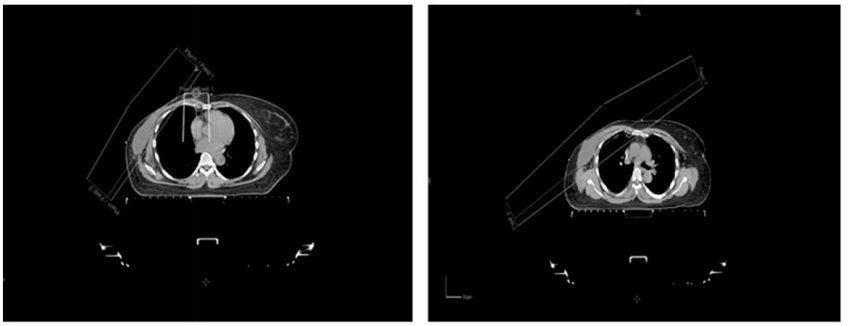
ขอบ inferior คือที่ xyphoid



รูปที่ 13. แสดงขอบเขต internal mammary lymph node

สำหรับขอบเขตการฉายรังสีบริเวณ internal mammary lymph node (IMN) มีหลายเทคนิคที่ใช้ในการฉายรังสีบริเวณนี้ ได้แก่ การใช้ลำรังสีเข้าทางด้านหน้า และให้ขอบตรงกับขอบด้าน medial ของ

tangential field ของเต้านม (anterior field) ดังรูปที่ 14ก อาจใช้เป็นพลังงานโฟตอนของทั้งสอง field หรือเป็นโฟตอนร่วมกับอิเลกตรอน หรืออีกเทคนิคคือรวมบริเวณของ IMN ใน tangential field โดยการเปิดขอบด้าน medial มากขึ้นเรียกว่า wide หรือ deep tangential field ดังรูปที่ 14ข แต่วิธีดังกล่าวทำให้มีปริมาณรังสีไปที่ปอดและหัวใจมากขึ้น



14ก 14ข

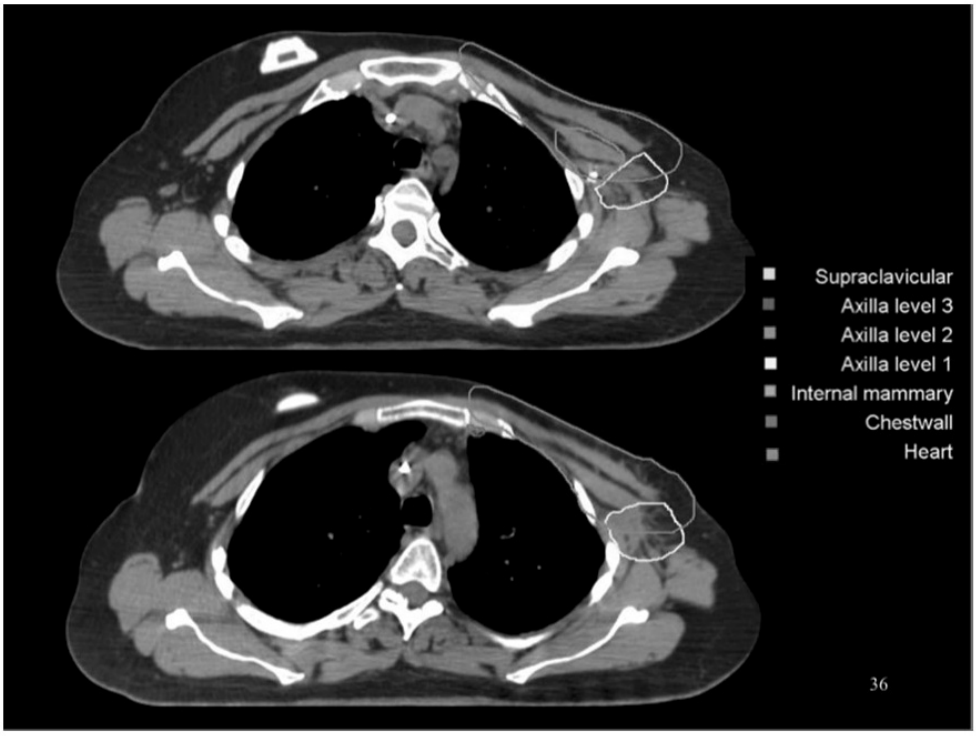
รูปที่ 14. แสดงขอบเขต internal mammary lymph node field[2]

เทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มนั้น ปัจจุบันมี guideline ของการวาดขอบเขตการฉายรังสี ได้แก่ RTOG atlas[24]

ตารางที่ 1. แสดงขอบเขตการวาด breast/chest wall/regional lymph nodes ตาม Radiation Therapy Oncology Group[24]

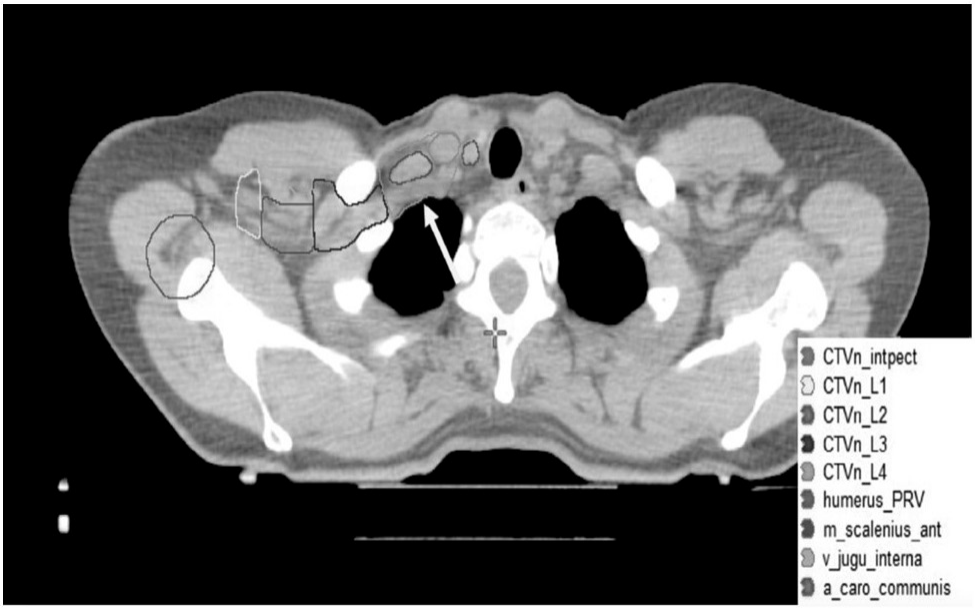
	Cranial	**Caudal**	**Anterior**	**Posterior**	**Lateral**	**Medial**
Breast	Clinical Reference + Second rib insertion	Clinical reference + loss of CT apparent breast	skin	Excludes pectoralis muscles, chestwall muscles, ribs	Clinical reference + mid axillary line typically, excludes latissimus (lat.) doors muscle	Sternal-rib junction
Breast+ chestwall	Same	Same	Same	Includes pectoralis muscles, chestwall muscles, ribs	Same	Same
chestwall	Caudal border of the clavicle head	Clinical reference+ loss of CT apparent contralateral breast	Skin	Rib-pleural interface (includes pectoralis muscles, chestwall muscles, ribs)	Clinical reference + mid axillary line typically, excludes latissimus (lateral) doors muscle	Sternal-rib junction

	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Supracla-vicular	Caudal to the cricoid cartilage	Junction of brachio-cephalicaxillary vein/caudal edge clavicle head	Sternocleido mastoid (SCM) muscle	Anterior aspect of the scalene muscle	Cranial: lateral edge of SCM muscle caudal: junction first rib clavicle	Excludes thyroid and trachea
Axilla I	Axillary vessels cross lateral edge of pectoris minor muscle	pectoralis major muscle insert into ribs	Plane defined by: anterior surface of pectoris major muscle and Lat. dorsi muscle	Anterior surface of subscapularis muscle	Medial border of lat. dorsi muscle	Lateral border of pectoris minor muscle
Axilla II	Axillary vessels cross medial edge of pectoris minor muscle	Axillary vessels cross lateral edge of pectoris minor muscle	Anterior surface pectoris minor muscle	Ribs and intercostal muscles	Lateral border of pectoris minor muscle	Medial border of pectoris minor muscle
Axilla III	Pectoris minor muscle insert on cricoid	Axillary vessels cross medial edge of pectoris minor muscle	Posterior surface pectoris major muscle	Ribs and intercostal muscles	Medial border of pectoris minor muscle	Thoracic inlet
Internal mammary	Superior aspect of the medial first rib	Cranial aspect of the fourth rib	-	-	-	-



รูปที่ 15. แสดงการวาดขอบเขตตาม Radiation Therapy Oncology Group guidelines[24]

นอกจากนี้ยังมี guidelines จาก ESTRO[25] ดังตารางที่ 2 และรูปที่ 16



รูปที่ 16. แสดงการวาดขอบเขตตาม the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology guidelines[25]

ตารางที่ 2. แสดงขอบเขตการวาด breast/chest wall/regional lymph nodes ตาม the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology[25]

ESTRO delineation guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracicwall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the caudal edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the caudal edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4–5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralat. breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins – level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part down to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralat. breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary artery	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralat. breast. Usually anterior to the mid-axillary line

Legend: ALND = axillary lymph node dissection.

การฉายรังสีเพิ่มตรงบริเวณที่เคยเป็นก้อนมาก่อน (tumor bed boost)

เนื่องจากบริเวณที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำมากที่สุดคือบริเวณที่เคยเป็นก้อนมะเร็งมาก่อน ดังนั้นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบสงวนเต้านม การฉายรังสีเพิ่มตรงบริเวณ tumor bed ตามหลังการฉายรังสีทั้งเต้าแล้วนั้น ช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมข้างเดียวกันได้จากร้อยละ 16.4 เป็นร้อยละ 12 ใน 20 ปีจากผลการศึกษาของ EORTC 22881/10882[26]

เทคนิคการฉายรังสีแบบนี้ มักให้ผู้ป่วยนอนหงาย วางแขนสองข้างไปที่ศีรษะ โดยใช้พลังงานอิเล็กตรอน ที่เหมาะกับความลึกของ tumor bed โดยทั่วไปการระบุตำแหน่งของ tumor bed ทำได้หลายวิธี มีตั้งแต่วิธีที่ง่าย เช่นวางที่บริเวณแผลผ่าตัด ไปจนถึงการทำอัลตราซาวน์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดู tumor bed จาก clips ที่ศัลยแพทย์ หรือhematoma หรือการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อหลังการผ่าตัด

รูปที่ 17. แสดงลำรังสีอิเลกตรอน ซึ่งมักใช้ในการฉายรังสีเพิ่มตรงบริเวณ tumor bed เทคนิคการฉายรังสีเพื่อลดปริมาณรังสีไปที่หัวใจ

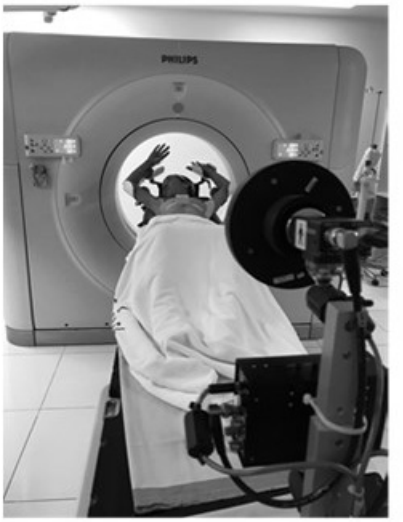
การฉายรังสีในมะเร็งเต้านมนั้น ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้หลายอย่าง ทั้งภาวะในช่วงระหว่างการฉายรังสี (acute side effects) เช่น ผิวหนังแดง เต้านมบวม ภาวะหลังจากจบการฉายรังสีไปแล้ว 3-6 เดือน (subacute side effects) เช่น ภาวะปอดอักเสบ (radiation pneumonitis) หรือภาวะหลังจากการฉายรังสีจบไปนานกว่า 6 เดือน เช่น พังผืดในปอด ผลข้างเคียงต่อหัวใจ

มีหลายการศึกษาพบว่าการฉายรังสีโดยใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบเก่านั้น ทำให้มีปริมาณรังสีไปที่หัวใจค่อนข้างมาก ส่งผลให้เกิดอัตราการตายจากหัวใจที่ทำงานผิดปกติ และต่อเนื่องไปเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม การศึกษาจาก Darby[27] พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจนั้นสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณรังสีที่หัวใจได้รับ (mean heart dose) ซึ่งเริ่มเกิดตั้งแต่ภายใน 5 ปีหลังได้รับรังสี การศึกษาพบว่าอัตราการเกิด major coronary event (MCE) นั้นเพิ่มขึ้นร้อยละ 7.4 ของทุกๆ ปริมาณรังสี 1 Gy และถึงแม้จะมีเทคนิคใหม่ๆ เพื่อลดปริมาณรังสีไปที่หัวใจได้แล้วนั้น แพทย์รังสีรักษายังต้องระมัดระวังผลข้างเคียง เนื่องจากการใช้ยาเคมีบำบัดหรือยาพุ่งเป้าในการรักษามะเร็งเต้านมนั้นมีผลต่อการทำงานของหัวใจเช่นเดียวกัน

เทคนิคที่ใช้ได้แก่

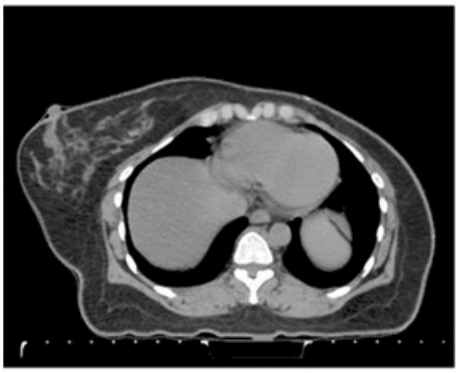
1. การหายใจเข้าลึกและกลั้นใจนิ่ง (deep inspiration breast hold) วิธีการนี้เมื่อผู้ป่วยหายใจเข้าลึกๆ จะส่งผลให้กะบังลมดึงหัวใจไปทางด้านหลังและล่างมากขึ้น ส่งผลให้ระยะระหว่างหัวใจและ chest wall มีระยะที่มากขึ้น และทำให้ลำแสงของการฉายรังสี มีปริมาณรังสีไปโดนหัวใจน้อยลง[28] ดังรูปที่ 18 โดยการควบคุมการหายใจนั้นสามารถทำได้โดยใช้อุปกรณ์ เช่น ให้ผู้ป่วยหายใจผ่าน mouthpiece ที่ต่อกับ spirometer การใช้เครื่อง active breathing coordinator หรือให้ผู้ป่วยกลั้นการหายใจด้วยตัวเองแต่มีเครื่องตรวจจับการหายใจและแสดงออกมาเป็นกราฟ

18ก

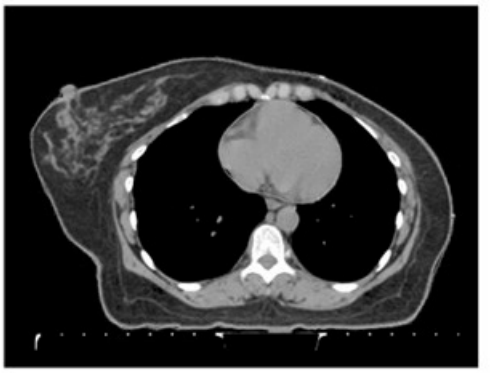


18ข

18ค

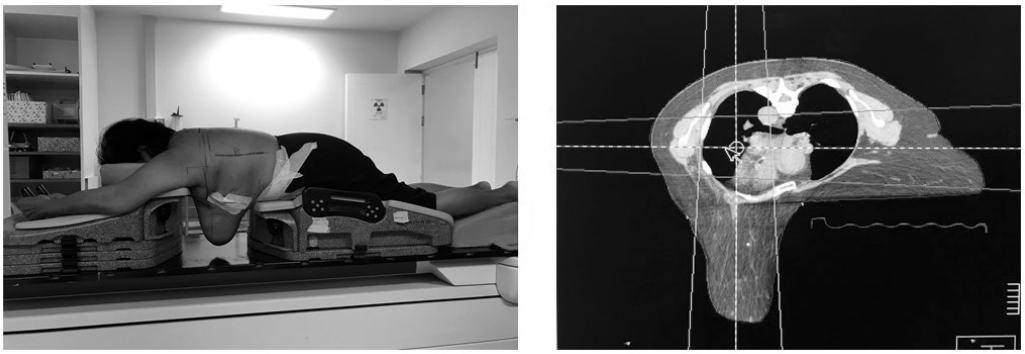


18ง



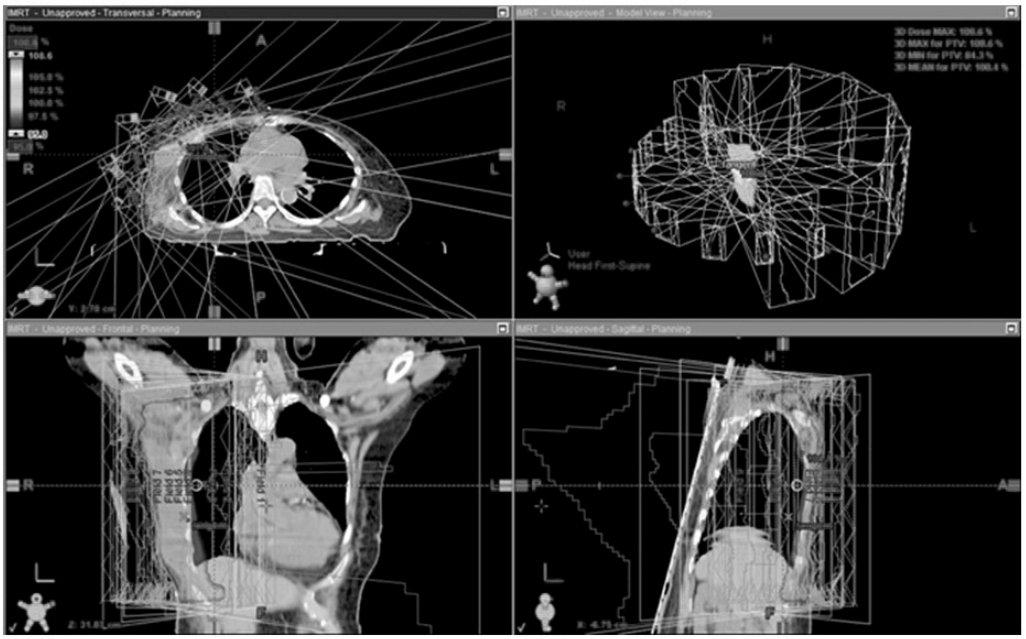
รูปที่ 18. ก: แสดงภาพการจำลองในขณะหายใจแบบปกติ
ข: แสดงภาพการจำลองขณะหายใจเข้าลึกและกลั้นใจนิ่ง
ค-ง: แสดงภาพขณะวางแผนการจำลองเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยมีอุปกรณ์กล่องสี่เหลี่ยมวางที่อกผู้ป่วยและจับการหายใจผ่านกล่องนั้น

2. การฉายรังสีแบบนอนคว่ำ (prone position) ใช้ในการฉายรังสีหลังผ่าตัดแบบสงวนเต้านม เมื่อนอนคว่ำลง เต้านมจะออกห่างไปจาก chest wall ทำให้เพิ่มระยะห่างจากหัวใจกับลำรังสี มีการศึกษาที่ได้ผลว่า การใช้เทคนิคนี้สามารถปริมาณรังสีไปที่หัวใจได้[29-31]



รูปที่ 19. แสดงการจัดท่า และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จากการจำลองการฉายรังสี

3. การใช้เทคนิคปรับความเข้ม (IMRT/VMAT) เนื่องจากเทคนิคนี้สามารถวาดขอบเขตอวัยวะที่ไม่ต้องการให้ปริมาณรังสีไป โดยมีการคำนวณจากคอมพิวเตอร์ที่สามารถปรับให้เข้ากับขอบเขตที่เราต้องการได้ (conformity) เทคนิคนี้จะมีลำแสงมาจากหลายทิศทางเพื่อปรับให้เกิด conformity ที่มากที่สุด



รูปที่ 20. แสดงการวางแผนการฉายรังสีแบบ intensity modulated radiotherapy

4. การฉายรังสีเฉพาะบริเวณ tumor bed (partial breast irradiation) จำกัดขอบเขตการฉายแสงเฉพาะบริเวณ tumor bed ทำให้สามารถลดปริมาณรังสีไปที่อวัยวะข้างเคียงได้ เช่น ปอด หรือหัวใจ[32-33] วิธีการนี้ยังจำกัดในผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้น ตาม ASTRO guideline[34-35]

ตารางที่ 3. แสดงลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะกับการใช้เทคนิค partial breast irradiation[34-35]

	Suitable criteria
Age	≥ 50 ปี
BRCA1/2 mutation	Not allowed
Tumor size	≤ 2 ซม.
Nodal stage	ไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง
Resected margin	≥ 2 มม.
Tumor grade	Any grade
LVSI	Not allowed
ER status	Positive
Unicentricity or multicentricity	Total size ≤ 2 ซม.
Histology	IDC or other favorable subtype
DCIS	Pure DCIS with all of these Low to intermediate nuclear grade Size ≤ 2.5 ซม. Resected margin ≥ 3 มม.
Neoadjuvant systemic treatment	Not allowed

DCIS: ductal carcinoma in situ, LVSI: lymphovascular space invasion, IDC: invasive ductal carcinoma

บทสรุป

การฉายรังสีมะเร็งเต้านมในปัจจุบัน มีการพัฒนาเทคโนโลยีไปมาก จากการฉายรังสีแบบสองมิติ เป็นสามมิติ และการใช้เทคนิคแบบปรับความเข้ม นอกจากนี้ยังมีเทคนิคต่างๆ ที่ใช้ในการลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉายรังสี โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลข้างเคียงในระยะยาว เนื่องจากปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งมีอัตราการรอดชีวิตที่นานขึ้นและเริ่มเป็นตั้งแต่อายุที่น้อยลง อย่างไรก็ดี ไม่ได้หมายความว่ายิ่งเป็นเทคโนโลยีที่ซับซ้อนแล้วจะเหมาะสำหรับผู้ป่วยทุกคน แต่ละเทคนิคมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป ในฐานะแพทย์รังสีรักษาต้องคำนึงถึงปัจจัยรอบด้านของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. Journal of Clinical Oncology. 2013 Jul 1;31(19):2382.
2. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivotto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. New England Journal of Medicine. 2004 Sep 2;351(10):963-70.
3. Malmström P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jönsson PE, Tennvall-Nittby L, Balldin G, Loven L, Svensson JH, Ingvar C, Möller T. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. European journal of cancer. 2003 Aug 1;39(12):1690-7.
4. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, Huhtala H, Hakama M, Joensuu H. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2008 Dec 29;27(6):927-32.
5. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. Journal of Clinical Oncology. 2002 Oct 15;20(20):4141-9.
6. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Annals of Oncology. 2001 Jul;12(7):997-1003.
7. Semiglazov VF, Kanaev SV, Bugrova IL. Preliminary results of the randomized trial" The role of adjuvant radiotherapy in organ-preserving treatment of breast cancer". Voprosy onkologii. 1998;44(4):414-21.
8. Inoue M, Tanaka I, Masuda R, Furuhata Y. Local control and cosmetic outcome after sector resection with or without radiation therapy for early breast cancer. Breast Cancer. 1996 Mar 1;3(1):39-46.
9. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1996 Nov 20;88(22):1659-64.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
13. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 1995;333:1456–61.

14. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002;347:1227–32.
15. Fisher B, Slack NH, Cavanaugh PJ, Gardner B, Ravdin RG. Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial. Annals of Surgery. 1970 Oct;172(4):711.
16. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. New England Journal of Medicine. 1997 Oct 2;337(14):949-55.
17. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. The Lancet. 1999 May 15;353(9165):1641-8.
18. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol. 2006 May 20;24(15):2268-75.
19. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. Journal of the National Cancer Institute. 2005 Jan 19;97(2):116-26.
20. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials.
21. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
22. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, Vu TT, Truong P, Ackerman I, Paszat L. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. Journal of Clinical Oncology. 2008 May 1;26(13):2085-92.
23. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckitt C, Reise S, Ross G, Sharp G, Symonds-Tayler R. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. Radiotherapy and Oncology. 2007 Mar 1;82(3):254-64.
24. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions; Radiation Therapy Oncology Group
25. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, Kirova YM, Pignol JP, Remouchamps V, Verhoeven K, Weltens C. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016 Jan;118(1):205.
26. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2015 Jan 1;16(1):47-56.

27. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013;368:987–98.
28. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, Carr K, Landeg S, Clements N, McNair HA, Locke I, Evans PM, Haviland JS, Yarnold JR. Voluntary breath-hold technique for reducing heart dose in left breast radiotherapy. Journal of visualized experiments: JoVE. 2014(89).
29. Lymberis SC, DeWyngaert JK, Parhar P, et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:902–9.
30. Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozsef G, et al. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. JAMA 2012;308:861–3.
31. Kirby AM, Evans PM, Donovan EM, et al. Prone versus supine positioning for whole and partial breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. Radiother Oncol 2010;96:178–84.
32. Bourgier C, Pichenot C, Verstraet R, et al. Early side effects of three- dimensional conformal external beam accelerated partial breast irradiation to a total dose of 40 Gy in one week (a phase II trial). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1228–35.
33. Moran JM, Ben-David MA, Marsh RB, et al. Accelerated partial breast irradiation: what is dosimetric effect of advanced technology approaches? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:294–301.
34. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, Julian TB, Marks LB, Todor DA, Vicini FA, Whelan TJ. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2009 Jul 15;74(4):987-1001.
35. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J, Harris JR. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. Practical radiation oncology. 2017 Mar 1;7(2):73-9.

การฉายรังสีชนิดโปรตอนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง

ชนม์นิภา นันทวิทยา

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาครังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

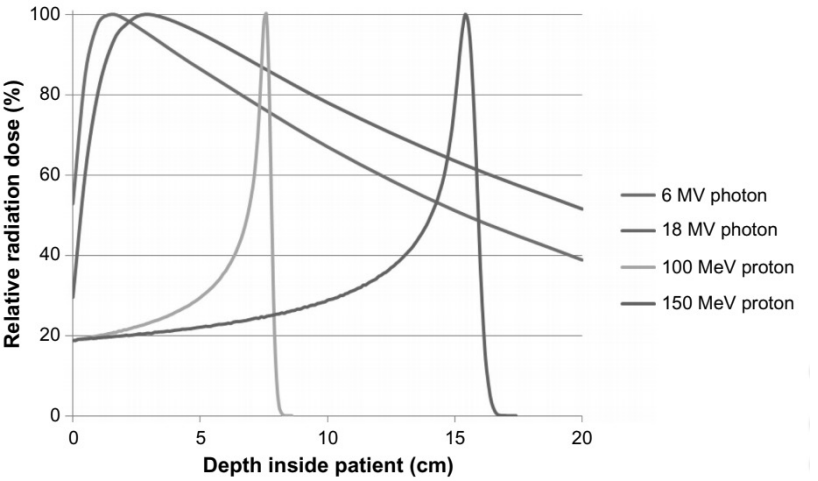
บทนำ

การฉายรังสีชนิดโปรตอน เป็นเทคโนโลยีการฉายรังสีชนิดใหม่ ที่ได้มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งมากขึ้น โดยตามทฤษฎี การกระจายรังสีโปรตอนในตัวผู้ป่วยจะน้อยกว่าการกระจายรังสีโฟตอน ซึ่งจะช่วยลดปัญหาผลข้างเคียงอันเนื่องมาจากรังสีบางส่วนกระจายไปยังอวัยวะใกล้เคียงได้ ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาวิจัย เกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนอย่างต่อเนื่อง รวมถึงในมะเร็งบางชนิด เช่น โรคมะเร็งในผู้ป่วยเด็ก การฉายรังสีโปรตอนนั้นก็ได้รับการยอมรับว่าเป็นการฉายรังสีมาตรฐานรูปแบบหนึ่ง สำหรับโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ชนิดอื่นๆ นั้น ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาในผู้ป่วย เพื่อยืนยันประโยชน์จากการฉายรังสีโปรตอน รวมถึงความคุ้มค่าในต้นทุนการรักษาต่อไป

คุณสมบัติทางฟิสิกส์และผลทางระดับชีววิทยาของรังสีโปรตอน

ในการนำอนุภาคโปรตอนมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งนั้น อนุภาคโปรตอนต้องได้รับความเร่งโดยเครื่องเร่งอนุภาคไซโคลตอน (cyclotron) หรือ ซินโคลตรอน (synchrotron) เพื่อให้มีความเร็วประมาณร้อยละ 40-70 ของความเร็วแสง[1] โดยเมื่ออนุภาคโปรตอนเข้าสู่ภายในตัวผู้ป่วยแล้ว จะทำให้โมเลกุลและอะตอมในเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยแตกตัวเป็นไอออน (ionized) และนำไปสู่การแตกของสายคู่ดีเอ็นเอ (DNA-double-strand breaking) ทำให้เซลล์มะเร็งตายในที่สุด โดยมีการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ที่พบว่า ในปริมาณรังสีที่เท่ากัน รังสีโปรตอนจะมีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีกว่ารังสีโฟตอนประมาณร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามโอกาสทำลายเซลล์เนื้อเยื่อปกติก็เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน โดยค่าความสัมพันธ์ประสิทธิผลทางชีววิทยา (relative biological effectiveness, RBE) ของรังสีโปรตอนนั้นขึ้นกับหลายๆปัจจัย ได้แก่ ปริมาณรังสี จำนวนครั้งการฉายรังสี ชนิดมะเร็ง cell line ของผู้ป่วย ตำแหน่งของก้อน เป็นต้น[2] ดังนั้นค่า RBE ของโปรตอน จึงมีความแตกต่างกันไปในแต่ละโรคมะเร็ง แต่ละผู้ป่วย อวัยวะแต่ละชนิด ตำแหน่งของก้อน และปริมาณรังสีที่ให้ อย่างไรก็ตามค่า RBE ของโปรตอน ที่หน่วยงาน International Commission of Radiation Units and Measurement แนะนำให้ใช้ สำหรับทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ คือ 1.1[2,3] เพื่อให้สามารถเชื่อมโยงการใช้รังสีโปรตอนทางคลินิกและในการศึกษาเข้ากับการฉายรังสีโฟตอนซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานและมีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาจำนวนมากได้

จากที่กล่าวมาข้างต้น เนื่องจากค่า RBE ของโปรตอนนั้น ไม่ได้มีความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็ง และเซลล์ปกติ ดังนั้น การฉายรังสีโปรตอนจึงไม่ได้เพิ่มข้อได้เปรียบทางชีววิทยาในเรื่องอัตราส่วนการทำลายเซลล์มะเร็งกับการทำลายเซลล์ปกติ เมื่อเทียบกับการฉายรังสีโฟตอน แต่ด้วยหลักทางทฤษฎีเกี่ยวกับการกระจายรังสีทางฟิสิกส์ของโปรตอนนี้เอง ทำให้มีการศึกษาและนำรังสีโปรตอนมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งมากขึ้น ซึ่งโดยหลักการแล้ว การฉายรังสีโปรตอนจะสามารถลดผลข้างเคียงอันเกิดจากการรังสีทำลายเซลล์อวัยวะปกติได้ เนื่องจากคุณสมบัติการกระจายรังสีตามเส้นทางความลึกของการเคลื่อนที่อนุภาคโปรตอนในร่างกายผู้ป่วย (depth dose distribution) กล่าวคือ พลังงานอนุภาคโปรตอนจะค่อยๆลดลงเรื่อยๆ ตามระยะทางที่อนุภาคโปรตอนเคลื่อนที่ไป และอัตราการลดลงของพลังงานก็จะเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ตามความลึกที่โปรตอนเคลื่อนที่ในตัวผู้ป่วย ซึ่งพลังงานที่โปรตอนสูญเสียไปจะแปลงเป็นปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับ โดยตำแหน่งที่โปรตอนสูญเสียพลังงานมากที่สุดก็จะเป็นตำแหน่งที่ร่างกายได้รับปริมาณรังสีมากที่สุด (Bragg peak) ซึ่งจะเกิดขึ้นบริเวณจุดสิ้นสุดการเคลื่อนที่อนุภาคโปรตอน โดยปริมาณพลังงานเกือบทั้งหมดจะสูญเสียไปบริเวณนั้น และหลังตำแหน่ง Bragg peak การสูญเสียพลังงานจะน้อยมากเข้าใกล้ศูนย์ ซึ่งหมายถึง ปริมาณรังสีที่เซลล์หลังตำแหน่ง Bragg peak ได้รับ ก็เข้าใกล้ศูนย์เช่นเดียวกัน โดยการปรับพลังงานโปรตอนด้วนเครื่องเร่งอนุภาคพลังต่างๆ กันจะทำให้ตำแหน่งการเกิด Bragg peak เกิดที่ระยะต่างๆ กัน ซึ่งสามารถกำหนดให้อยู่เฉพาะในบริเวณก้อนมะเร็งหรือตำแหน่งเป้าหมาย (target volume) ที่ต้องการฉายรังสีได้ ด้วยคุณสมบัตินี้จึงทำให้เซลล์เนื้อเยื่ออวัยวะปกติอื่นๆได้รับรังสีปริมาณน้อยมาก ซึ่งคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของโปรตอนนี้มีความแตกต่างอย่างมากเมื่อเทียบกับคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของรังสีโฟตอน หรือรังสีอิเล็กตรอน ซึ่งจะยังมีปริมาณรังสีผ่านไปยังเซลล์ เนื้อเยื่อ อวัยวะปกติด้านหลังตัวก้อนหรือตำแหน่งเป้าหมาย โดยจากรูปที่ 1[1] จะพบว่าปริมาณรังสีโฟตอนจะสูงที่สุดเมื่อผ่านเข้าไปในตัวผู้ป่วยเพียงไม่กี่ซม. หรือมม. ขึ้นกับพลังงาน และปริมาณรังสีจะค่อยๆ ลดลง ต่างกับรังสีโปรตอน ที่ปริมาณรังสีในตัวผู้ป่วยจะสูงสุด (Bragg peak) ที่ความลึกระดับหนึ่ง ขึ้นกับค่าพลังงาน และลดลงทันทีหลังจากนั้น รวมถึงปริมาณรังสีก่อนถึง Bragg peak ก็มีค่าไม่มาก เมื่อเทียบกับรังสีโฟตอน



รูปที่ 1. เปรียบเทียบปริมาณรังสีโฟตอนและรังสีโปรตอนพลังงานต่างๆ ที่ระดับความลึกต่างๆ ในตัวผู้ป่วย[1]

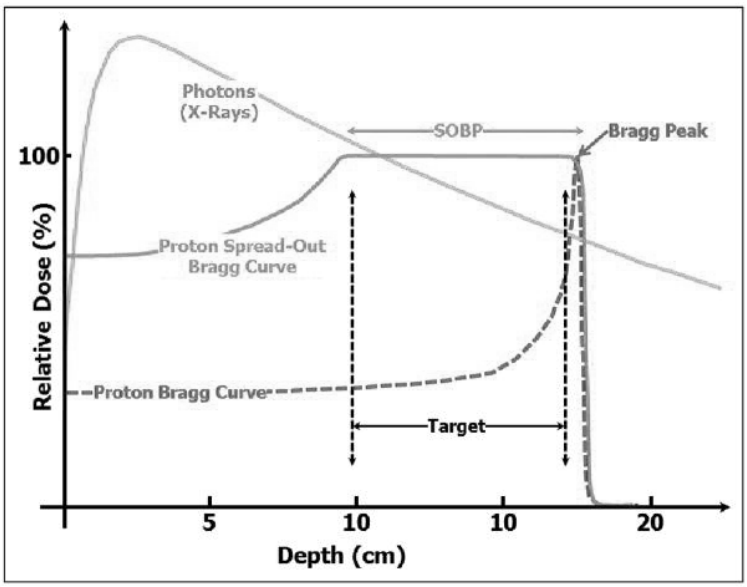
จากที่กล่าวไปด้านต้น ความได้เปรียบเกี่ยวกับคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของรังสีโปรตอนนี้เอง ทำให้การฉายรังสีโปรตอน สามารถลดผลข้างเคียงทั้งฉับพลัน (acute toxicity) และผลข้างเคียงระยะยาว (late toxicity) อันเกิดจากรังสีต่อเนื้อเยื้อปกติได้ ดังนั้นการฉายรังสีโปรตอน จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มที่สภาพร่างกาย ภูมิต้านทานไม่แข็งแรง หรือกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ นอกจากนี้ ปริมาณรังสีโดยรวมที่ร่างกายผู้ป่วยได้รับจากการฉายรังสีโปรตอนก็น้อยกว่าการฉายรังสีชนิดโฟตอน ซึ่งจะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง/เนื้องอกชนิดที่สอง (second primary cancer/tumor) จากการได้ฉายรังสี โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และผู้ป่วยที่มีโอกาสหายขาดจากโรคมะเร็ง ซึ่งอาจมีอายุขัยยืนยาวพอที่จะเกิดมะเร็งชนิดอื่นๆ ตามมา[4, 5]

เทคนิคการฉายรังสีโปรตอน

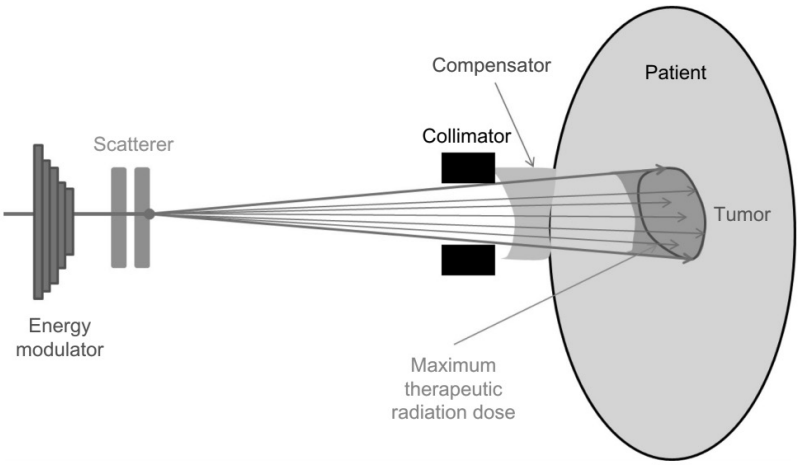
เทคนิคการฉายรังสีโปรตอนแบ่งได้เป็นสองประเภทใหญ่ๆ ได้แก่ ชนิด passive scattering proton beam (PSPB) และชนิด pencil beam scanning (PBS) โดยการฉายแบบ PSPB เป็นเทคนิคการฉายรังสีโปรตอนแบบดั้งเดิม และนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งก่อนเทคนิค PBS ซึ่งได้รับการคิดค้นและพัฒนาขึ้นมาภายหลัง

เทคนิค passive scattering proton beam (PSPB) หรือเรียกว่า passive scattering proton therapy มีหลักการคือ จะมีการเปลี่ยนแปลงพลังงานโปรตอนที่ส่งออกจากเครื่องเร่ง cyclotron หรือ synchrotron ให้มีค่าแตกต่างกัน โดยอาศัยเครื่องมือที่เรียกว่า energy modulator ซึ่งค่าพลังงานแต่ละค่าก็จะให้ระยะทางความลึกของโปรตอนในตัวผู้ป่วยถึงจุด Bragg peak ที่แตกต่างกันไป โดยเทคนิคนี้ จะสามารถกำหนดค่าพลังงานที่จะทำให้ตำแหน่งความลึกของ Bragg peak จากแต่ละอนุภาครวมกันแล้วครอบคลุมตัวก้อนและตำแหน่งเป้าหมายทั้งหมดได้ ซึ่งวิธีนี้เรียกว่า การกระจาย Bragg peak (spread out bragg peak, SOBP)

(รูปที่ 2[6]) โดยจะมีอุปกรณ์ compensator ที่จะช่วยปรับรังสีให้เข้ากับรูปร่างด้านหลังของตัวก้อน รวมถึงจะมีอุปกรณ์ collimator เพื่อกำหนดขอบเขตด้านด้านข้างของรังสีให้เข้ากับรูปร่างของตัวก้อนที่ต้องการฉาย (รูปที่ 3[1])



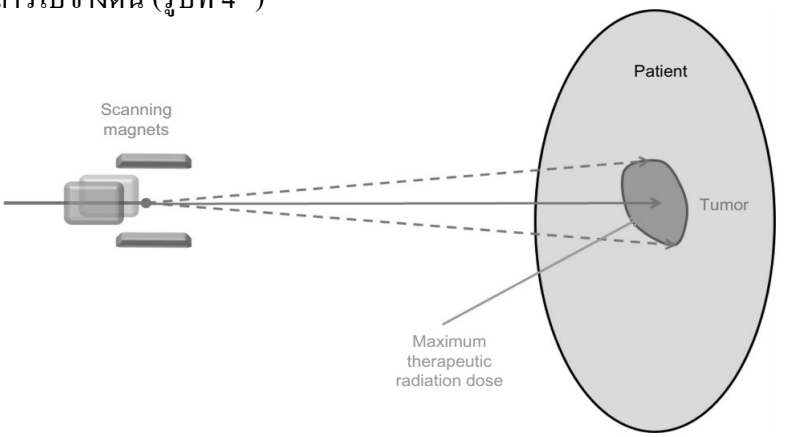
รูปที่ 2. แสดงการกระจายแบร็กก์พีก (spread out bragg peak, SOBP) ของการฉายรังสีโปรตอนชนิด passive scattering[6]



รูปที่ 3. แสดงวิธีการฉายรังสีโปรตอนชนิด passive scattering proton beam (PSPB)[1]

สำหรับเทคนิค pencil beam scanning (PBS) หรือเรียกว่า spot scanning หลักการคืออนุภาคโปรตอนจะถูกกำหนดพลังงานค่าต่างๆ จากเครื่องเร่งอนุภาคโดยตรง หรืออุปกรณ์ energy modulator เช่นเดียวกับเทคนิค PSPB เพื่อให้ความลึกของรังสีครอบคลุมตัวก้อน หลังจากนั้นลำรังสีเล็กๆ (pencil beam) จะผ่านแม่เหล็ก 2 ตัว (scanning magnets) ซึ่งขนานไปกับลำรังสีขาเข้า ซึ่งการปรับพลังงานแม่เหล็กจะทำให้ลำรังสีเปลี่ยนทิศทาง (บน ล่าง ซ้าย ขวา) ตามที่ต้องการให้เข้ากับลักษณะขอบเขตตัวก้อน

และจะมีการส่งลำรังสีทีละลำทีละจุด (spot scanning) จนปริมาณรังสีครอบคลุมตัวก้อนที่ต้องการฉายทั้งหมด โดยไม่จำเป็นต้องใช้ collimator หรือ compensator ในการกำหนดขอบเขตรังสีดังเช่นเทคนิค PSPB ที่ได้กล่าวไปข้างต้น (รูปที่ 4[1])



รูปที่ 4. แสดงวิธีการฉายรังสีโปรตอนชนิด pencil beam scanning (PBS) หรือ spot scanning[1]

ข้อได้เปรียบของเทคนิค PBS เมื่อเทียบกับเทคนิค PSPB คือสามารถนำไปใช้ในการฉายรังสีโปรตอนชนิดปรับความเข้มรังสีได้ (intensity modulated proton therapy, IMPT) โดยอาศัยคุณสมบัติการส่งรังสีทีละลำรังสี (pencil beam) ไปที่แต่ละชั้นของตัวก้อน ทำให้สามารถปรับรูปร่างรังสีครอบคลุมความไม่สม่ำเสมอของตัวก้อนได้ ต่างกับการฉายรังสีชนิด PSPB ที่สามารถปรับรูปร่างรังสีได้เพียงด้านหลังของตัวก้อนโดยอุปกรณ์ compensator แต่ไม่สามารถปรับรูปร่างรังสีด้านหน้าตัวก้อนได้ รวมถึงรูปร่างรังสีด้านข้างของตัวก้อนได้เพียงรูปแบบเดียว (uniform dose distribution) ตาม collimators และเนื่องจากความได้เปรียบนี้ของ PBS จึงทำให้เทคนิคนี้ได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อยๆ[6] นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยอนุภาคโปรตอน (IMPT) เทียบกับการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยอนุภาคโฟตอน (intensity modulated radiotherapy, IMRT) แล้ว เชื่อว่าเทคนิค IMPT สามารถปรับให้รังสีเข้ากับรูปร่างของตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการฉาย (target volume) ได้ดีกว่า[7] เนื่องจากคุณสมบัติ Bragg peak ของรังสีโปรตอน ดังนั้นหากรูปร่างตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการฉายรังสีมีความซับซ้อน และจำเป็นต้องหลบอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญ การฉาย IMPT อาจทำได้ดีกว่า IMRT รวมถึงระยะเวลาสำหรับการฉาย IMPT ก็ไม่ได้นานกว่า ในขณะเดียวกันการฉายรังสีโปรตอนชนิด PSPB ก็สามารถให้ปริมาณรังสีปรับเข้ากับรูปร่างตำแหน่งเป้าหมายได้ดีกว่าการรังสีฉายโฟตอน 3 มิติทั่วไป[8]

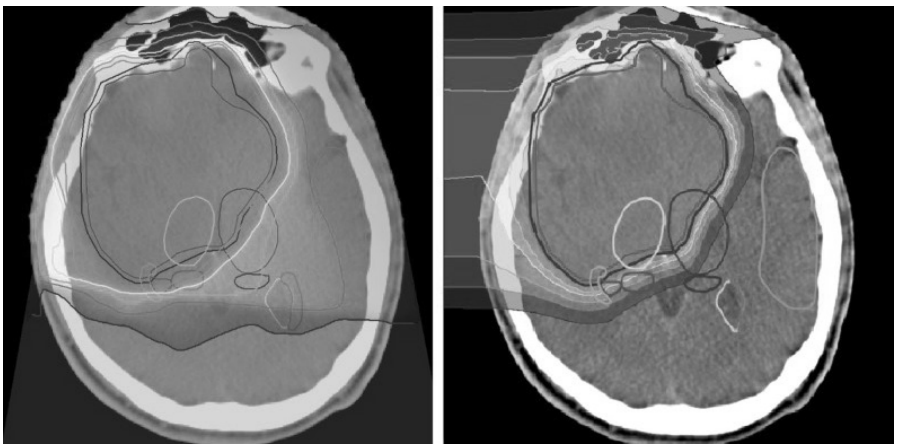
บทบาทและการศึกษาเกี่ยวกับรังสีโปรตอนในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาทั้งการวางแผนการฉายรังสี และการศึกษาทางคลินิก เกี่ยวกับการฉายรังสีชนิดโปรตอน ในโรคมะเร็ง/เนื้องอก ของหลายๆ ระบบ หลายๆ ตำแหน่ง รวมถึงโรคมะเร็งบางชนิดก็มีการนำการฉายรังสีโปรตอนมาใช้นอกเหนืองานวิจัย[9] โดยจำแนกชนิดมะเร็ง/เนื้องอกโดยสรุปดังต่อไปนี้

มะเร็งสมอง

การฉายรังสีมีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งสมองภายหลังการผ่าตัด รวมถึงเป็นการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งปริมาณรังสีมีผลต่อการควบคุมโรค โดยปริมาณรังสีที่มากขึ้นจะทำให้มีโอกาสควบคุมโรคได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ปัญหาที่เกิดจากการฉายรังสีโฟตอนคือ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากรังสีแพร่กระจายไปยังเนื้อสมองปกติและอวัยวะสำคัญอื่นๆ เช่น เส้นประสาทตา ต่อมใต้สมอง ก้านสมอง ไขสันหลัง ประสาทหู ที่อยู่ใกล้เคียงต่อตำแหน่งเป้าหมาย ซึ่งอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงอันตรายตามมาได้ ดังนั้นจึงต้องชั่งน้ำหนักระหว่างผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และการควบคุมโรค เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีที่เหมาะสม ซึ่งการฉายรังสีด้วยเทคนิคใหม่ๆ เช่น การฉายรังสีโฟตอนชนิดปรับความเข้ม IMRT และการฉายรังสีด้วยโปรตอน ทั้งชนิด PSPB และ PBS รวมถึง การฉายรังสีปรับความเข้มโปรตอน IMPT จึงเป็นทางเลือก เพื่อให้ปริมาณรังสีครอบคลุมเฉพาะบริเวณก้อน ตำแหน่งเป้าหมาย และกระจายไปยังอวัยวะข้างเคียงอื่นๆ น้อยที่สุด

โดยตามทฤษฎีที่ได้กล่าวไปข้างต้น การฉายรังสีโปรตอนจะสามารถคุมปริมาณรังสีที่กระจายไปยังอวัยวะข้างเคียงได้ดีกว่ารังสีโฟตอน และอาจสามารถเพิ่มปริมาณรังสียังตำแหน่งเป้าหมายได้มากกว่าการฉายรังสีโฟตอน โดยปัจจุบันมีการศึกษาการวางแผนการฉายรังสีระหว่างโฟตอน และโปรตอน พบว่า การครอบคลุมตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการฉายนั้นมีความใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม ปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงอื่นๆ ได้รับในเทคนิคการฉายรังสีโปรตอน น้อยกว่าการฉายรังสีเทคนิคโฟตอนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[10, 11] (รูปที่ 5[11]) ซึ่งอาจส่งผลต่อความจำ กลไกการคิด และศักยภาพการเรียนรู้ได้ (neurocognitive function)



รูปที่ 5. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีเนื้องอก low grade glioma ในสมอง ด้วยรังสีโฟตอน (ซ้าย) และโปรตอน (ขวา)[11]

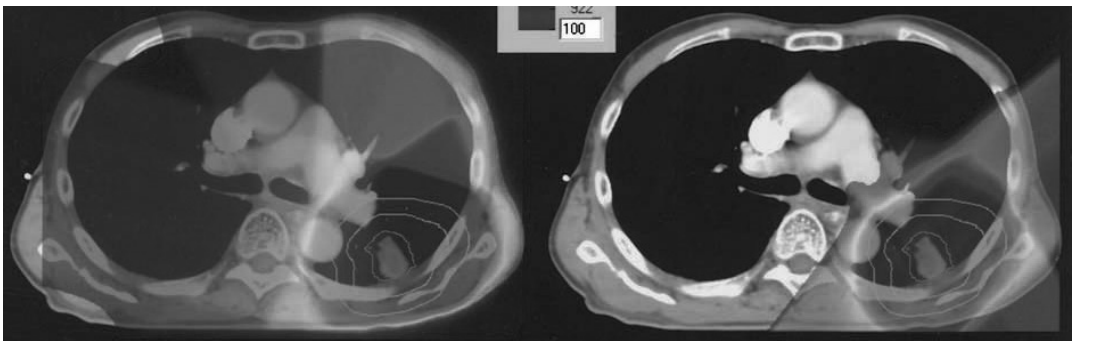
นอกจากมะเร็งสมองแล้ว ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในมะเร็งกระดูกชนิดคอร์โดมา (chordoma) และพบว่าสามารถควบคุมโรคได้สูงถึงร้อยละ 80 ซึ่งมากกว่าข้อมูลการรักษาด้วยการฉาย

รังสีโฟตอน[12-14] รวมถึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในเนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง (meningioma) พบว่าสามารถควบคุมโรคได้ดีถึงร้อยละ 91.7-100 และพบผลข้างเคียงรุนแรงจากการฉายรังสี (> grade 3) ที่ร้อยละ 0-12.5[12, 15]

ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการฉายรังสีเนื้องอกในสมองชนิดไกลโอมา (glioma) ด้วยรังสีโปรตอน โดยการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม low grade glioma พบว่า ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี ไม่พบผู้ป่วยที่มี neurocognitive function ลดลง รวมถึงมีเพียงบางส่วนของผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านฮอร์โมนภายหลังการฉายรังสี[16] และมีการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วย high grade glioma ซึ่งพบว่าหากาสามารถครอบคลุมบริเวณที่มีการแทรกซึมของก้อน (infiltration) ได้ทั้งหมดแล้ว การฉายรังสีโปรตอนอาจสามารถควบคุมโรคได้ดี[17] อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาและผลข้างเคียงระยะยาวในกลุ่มประชากรจำนวนมาก ยังจำเป็นต้องศึกษาและติดตามเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

มะเร็งปอด

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายมะเร็งอันดับหนึ่งในโลก ซึ่งการฉายรังสีมีบทบาททั้งเป็นการรักษาหลักเพื่อให้หายขาด ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell (non-small cell lung cancer, NSCLC) ระยะเริ่มต้นที่ไม่สามารถผ่าตัดได้เนื่องจากสภาวะของผู้ป่วย ระยะที่ 3 ภายหลังการผ่าตัด และเป็นการรักษาหลักร่วมกับยาเคมีบำบัดในระยะ 2 และ 3 ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ นอกจากนี้ ยังเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด small cell (small cell lung cancer, SCLC) ที่ลุกลามในบริเวณจำกัด (limited stage) และเป็นการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยระยะที่มีการแพร่กระจายแล้วของทั้ง NSCLC และ SCLC อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่มักพบได้บ่อยในการฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งปอดคือภาวะ ปอดอักเสบ (pneumonitis) และ หลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) รวมถึงผลข้างเคียงระยะยาวเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ กลุ่มเส้นประสาท brachial plexus และไขสันหลัง ซึ่งการฉายรังสีโปรตอนสามารถลดการกระจายรังสีปริมาณต่ำที่ไปยังเนื้อปอดปกติข้างเดียวกัน ลดการกระจายรังสีไปยังเนื้อปอดปกติฝั่งตรงข้าม และอวัยวะอื่นๆ ได้ (รูปที่ 6 [10])



รูปที่ 6. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีในปอดระยะที่ 3 ด้วยรังสีโฟตอนแบบปรับความเข้มรังสี (IMRT) (ซ้าย) และรังสีโปรตอน (ขวา)[10]

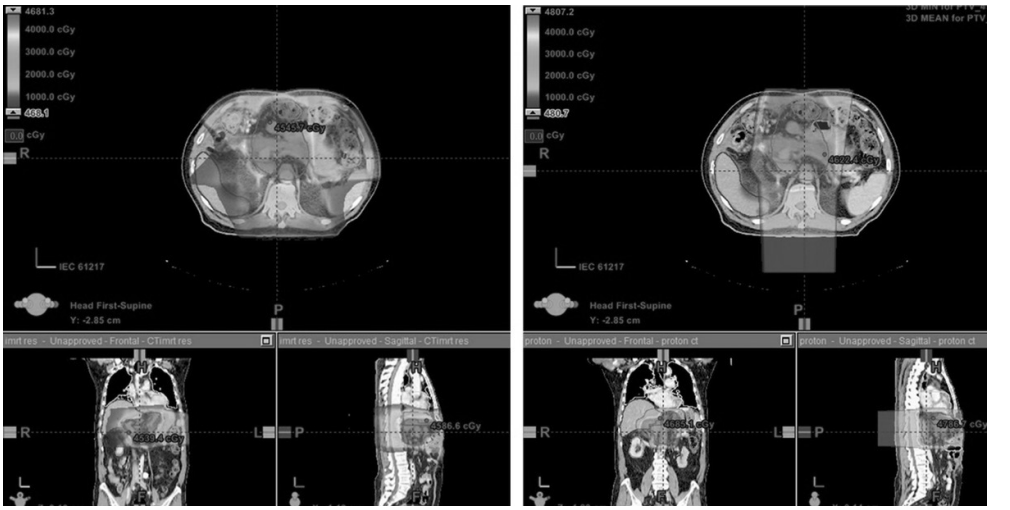
สำหรับมะเร็งปอดระยะแรก มีการศึกษาพบว่าการฉายรังสีด้วยโปรตอนแทนการผ่าตัด สามารถควบคุมโรคได้ถึงร้อยละ 80-90[18-21] รวมถึงมีการศึกษาระยะที่ 2 (phase 2) แบ่งกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าการฉายรังสีโปรตอนแทนการผ่าตัด (stereotactic body proton therapy, SBPT) ให้อัตราการอยู่รอด (overall survival, OS) ได้นานกว่าการฉายรังสีด้วยโฟตอนแทนการผ่าตัด (stereotactic body radiotherapy, SBRT)[22] อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษามีปริมาณน้อย รวมถึงมีการศึกษา meta analysis[23] พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการฉายรังสีชนิดโปรตอน และการฉายรังสีโฟตอนแทนการผ่าตัด SBRT ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบเพิ่มเติม เพื่อยืนยันผลการศึกษาต่อไป

สำหรับมะเร็งปอดระยะ 2-3 ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ มีการศึกษาแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบการฉายรังสีโปรตอนชนิด PSPB กับการฉายรังสีโฟตอนชนิดปรับความเข้ม IMRT โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการฉายรังสีควบคู่ไปกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่การควบคุมโรค รวมถึงไม่มีความแตกต่างของภาวะปอดอักเสบอันเกิดจากการฉายรังสี แต่สามารถลดปริมาณรังสีไปยังหัวใจได้ดีกว่าในการวางแผนการฉายรังสีโปรตอน[24] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) เปรียบเทียบการฉายรังสีโปรตอนชนิด PSPB เทียบกับการฉายรังสีโฟตอนชนิดปรับความเข้ม IMRT และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการฉายรังสีควบคู่ไปกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่ารังสีโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสี <5 Gy ที่ปอดได้รับ ลดปริมาณรังสีที่หัวใจได้รับ และลดปริมาณรังสีสูงสุดที่ไขสันหลังได้รับ เมื่อเทียบกับรังสีโฟตอน แต่ยังต้องรอผลการศึกษาในแง่อัตราการรอดชีวิต การควบคุมโรค และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยต่อไป[25]

อย่างไรก็ตามในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยการฉายรังสีโปรตอน สิ่งที่ต้องคำนึงถึงเสมอ คือ การเคลื่อนที่ของก้อนหรือตำแหน่งเป้าหมายจากการหายใจ เนื่องจากความแตกต่างของปริมาณรังสีโปรตอนจะไวต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของเนื้อเยื่อเป็นอย่างมาก ซึ่งตัวก้อน ผนังทรวงอก และ mediastinum มีความหนาแน่นแตกต่างกับเนื้อปอดอย่างชัดเจน ดังนั้นการวางแผนการฉายรังสีชนิดโปรตอนในบริเวณปอด ต้องอาศัยความแม่นยำอย่างมากในการวางแผนและตรวจสอบปริมาณรังสี[26]

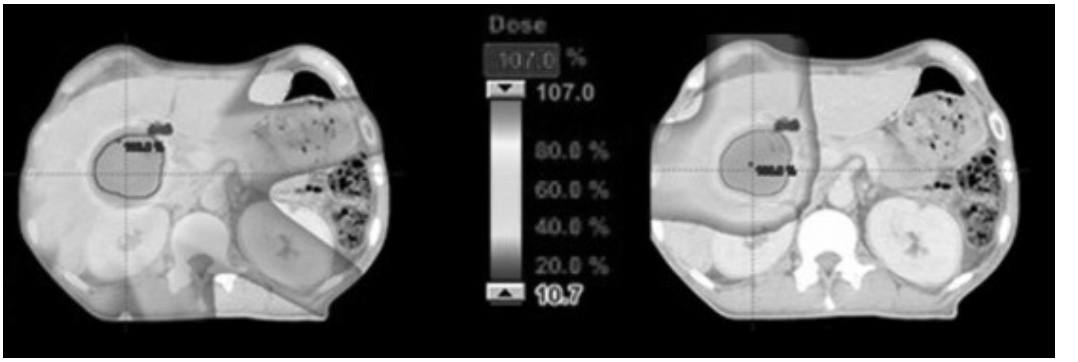
มะเร็งทางเดินอาหาร

สำหรับมะเร็งทางเดินอาหาร การฉายรังสีมีบทบาทสำคัญทั้งให้ควบคู่ไปกับการผ่าตัด เช่น ในมะเร็งลำไส้ตรง มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งหลอดอาหาร[27] นอกจากนี้ การฉายรังสียังมีบทบาทในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เช่น มะเร็งตับ มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งตับอ่อน รวมถึงการฉายรังสีเพื่อประคับประคองบรรเทาอาการ โดยการฉายรังสีอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะใกล้เคียงอื่นๆ เช่น ลำไส้ ตับ ไต กระเพาะอาหาร ซึ่งทำให้เกิดผลข้างเคียงเช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว ตับไตทำงานผิดปกติ โดยจากการเปรียบเทียบการวางแผนการฉายรังสีระหว่างรังสีโปรตอนและรังสีโฟตอนในมะเร็งทางเดินอาหาร พบว่าการฉายรังสีโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีบริเวณลำไส้ และอวัยวะใกล้เคียงอื่นๆ ได้ดีกว่าการฉายรังสีโฟตอน[28] (รูปที่ 7 [28])



รูปที่ 7. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดในมะเร็งกระเพาะอาหารด้วยรังสีโฟตอนแบบปรับความเข้ม IMRT (ซ้าย) และรังสีโปรตอนแบบ PSPB (ขวา)[28]

นอกจากนี้ยังมีศึกษาการฉายรังสีโปรตอนเทียบกับการฉายรังสีโฟตอนในผู้ป่วยมะเร็งตับ พบว่าปริมาณตับปกติที่ได้รับรังสีจากการฉายชนิดโปรตอน น้อยกว่าการฉายชนิดโฟตอนอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 8 [29])โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีขนาดก้อนมากกว่า 6.3 ซม. ซึ่งปริมาณรังสีที่ตับปกติได้รับ เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะตับอักเสบจากการฉายรังสี[29] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งตับ และภาวะหลอดเลือดดำ portal อุดตัน (portal vein thrombosis) จากโรคมะเร็งตับ ในผู้ป่วยเอเชีย[30-32] พบว่ามีการตอบสนองต่อการฉายรังสีถึงร้อยละ 81 และสามารถควบคุมโรคบริเวณที่ฉายรังสีได้ถึงร้อยละ 91 ในระยะเวลา 5 ปี รวมถึงผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงการฉายรังสีโปรตอนได้ดีแม้ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุก็ตาม



รูปที่ 8. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีในมะเร็งตับด้วยรังสีโฟตอนแบบปรับความเข้ม IMRT (ซ้าย) และรังสีโปรตอนแบบ PBS (ขวา)[29]

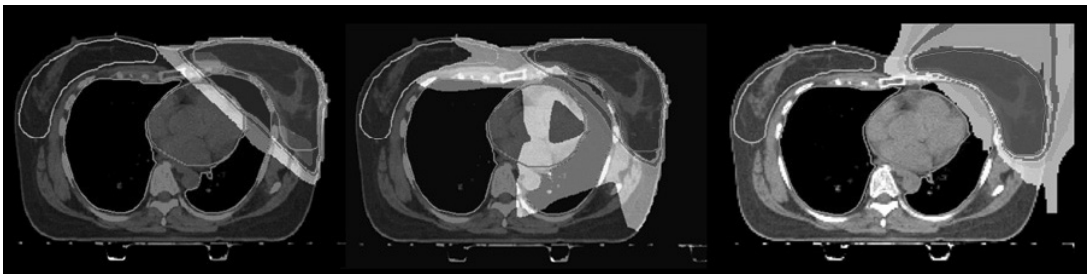
อย่างไรการฉายรังสีในทางเดินอาหารมีสิ่งที่ต้องพึงระวังคือการเคลื่อนที่ของก้อนตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการฉายรังสี รวมถึงการเคลื่อนที่ของลำไส้ซึ่งยากต่อการควบคุม ทำให้ค่าปริมาณรังสีอาจเกิดความผิดพลาดได้ โดยเฉพาะการฉายรังสีโปรตอนเทคนิค PBS และ การฉายรังสีโปรตอนปรับความเข้ม IMPT[28]

มะเร็งเต้านม

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น การฉายรังสีชนิดสงวนเต้านม (partial breast irradiation) เป็นการรักษาวิธีหนึ่งภายหลังการผ่าตัด โดยตามทฤษฎีแล้ว การฉายรังสีชนิดโปรตอนจะสามารถลดปริมาณรังสีที่จะไปยังเนื้อเยื่อเต้านมบริเวณอื่นๆ นอกเหนือตำแหน่งเป้าหมายได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการฉายรังสีโฟตอน ซึ่งจะทำให้ผลข้างเคียง เช่น พังผืด น้อยกว่าการฉายรังสีโฟตอน และสามารถคงรูปลักษณ์ของเต้านมได้ดีกว่า โดยมีการศึกษาการวางแผนการฉายรังสีโปรตอนพบว่า สัดส่วนเต้านมนอกเหนือตำแหน่งเป้าหมายที่ได้รับรังสีครึ่งหนึ่งของปริมาณรังสีที่กำหนด (prescribed dose) มีเพียงร้อยละ 23 ของปริมาตรเต้านมนอกเหนือตำแหน่งเป้าหมาย รวมถึงการฉายรังสีโปรตอนสามารถครอบคลุมตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการฉายรังสีได้ดี และมีความสม่ำเสมอของรังสีในตำแหน่งเป้าหมาย[33]

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จำเป็นต้องรับการฉายรังสีทั้งเต้านม หรือ ผนังทรวงอก ร่วมกับต่อมน้ำเหลือใกล้เคียง เช่นต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า (supraclavicular node) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (axillary node) และต่อมน้ำเหลืองด้านในเต้านม (internal mammary node) ภายหลังการผ่าตัด มีการศึกษาพบกว่าการฉายรังสีโปรตอนทำให้ปริมาณรังสีที่กระจายไปสู่อวัยวะข้างเคียง เช่น ปอด หัวใจ น้อยกว่าการฉายรังสีโฟตอน[34-36] (รูปที่ 9 [36]) ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบระยะที่ 3 ที่กำลังดำเนินอยู่ เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายหลังการฉายรังสี และอัตราการควบคุมโรค ระหว่างการฉายรังสีโปรตอน และรังสีโฟตอน ซึ่งต้องรอผลการศึกษาต่อไป

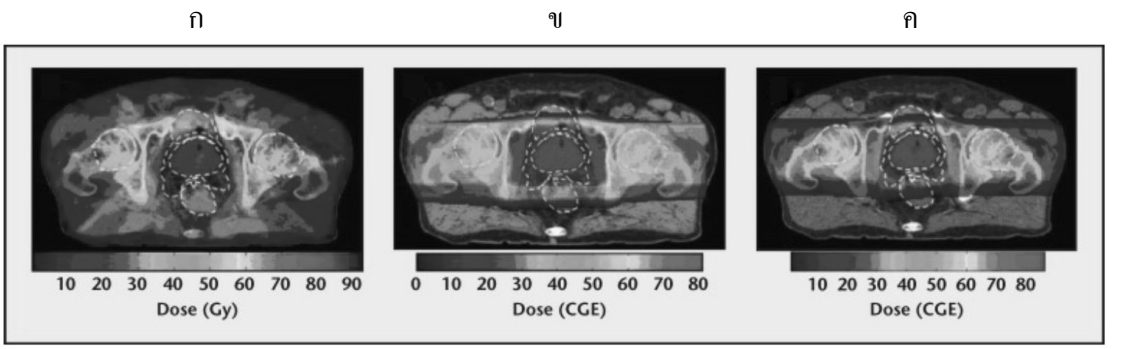
ก ข ค



รูปที่ 9. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีในเต้านมและต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงด้วย ก: รังสีโฟตอนสามมิติ ข: รังสีโฟตอนแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT) และ ค: รังสีโปรตอน[36]

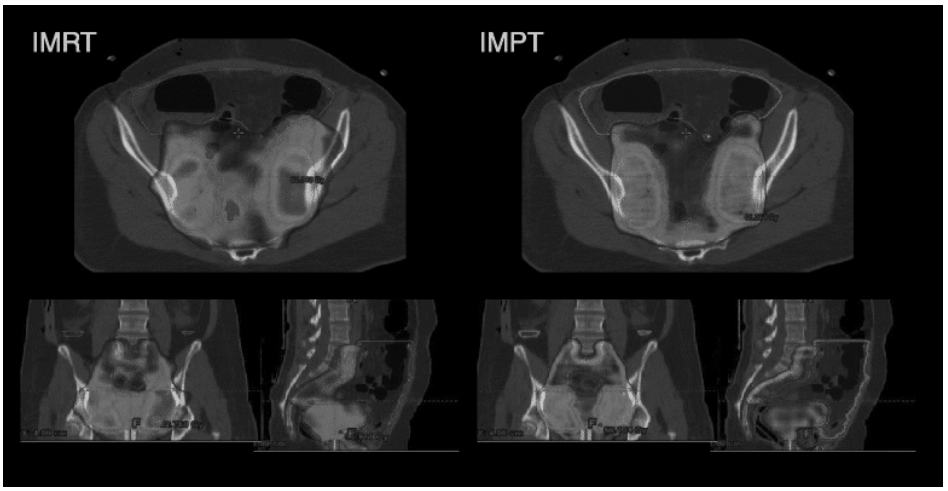
มะเร็งบริเวณอุ้งเชิงกราน

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งในบริเวณอุ้งเชิงกรานที่ได้รับความสนใจเกี่ยวกับการรักษาด้วยโปรตอน เนื่องจากเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยชาย และมีการศึกษาการวางแผนฉายรังสีพบว่าการฉายรังสีโปรตอน สามารถลดรังสีปริมาณปานกลางถึงน้อย ที่กระจายไปยังอวัยวะข้างเคียงได้ดีกว่าการฉายรังสีโฟตอนชนิดปรับความเข้ม IMRT (รูปที่ 10[38]) นอกจากนี้ มีการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีภาวะเลือดออกทางลำไส้ตรง (rectal bleeding) ระดับ (grade) ที่ 1, 2 และ 3 ภายหลังการฉายรังสีโปรตอนในมะเร็งต่อมลูกหมากเพียงร้อยละ 16.9 ร้อยละ 14.5 และร้อยละ 0.9 ตามลำดับ และไม่พบระดับที่ 4 หรือ 5 ซึ่งขนาดผนังลำไส้ตรงที่ได้รับรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 75 Gy เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดผลข้างเคียง[37] อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่สรุปได้ว่าการฉายรังสีโปรตอนจะให้ประโยชน์ในแง่การควบคุมโรคได้ดีกว่าการฉายรังสีชนิดโฟตอนแต่อย่างใด[38] จำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต



รูปที่ 10. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีในมะเร็งต่อมลูกหมากด้วยรังสีโฟตอน ก: แบบปรับความเข้ม (IMRT) ข: รังสีโปรตอนชนิด PSPB และ ค: รังสีโปรตอนชนิด PBS[38]

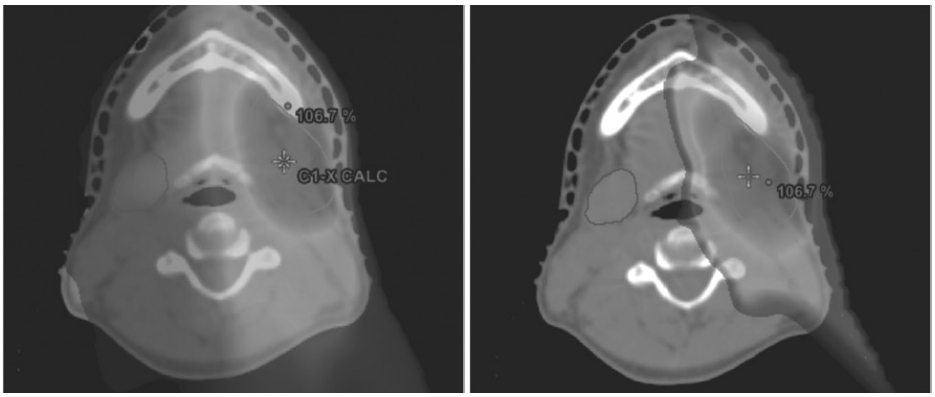
มีการศึกษาเกี่ยวกับการวางแผนการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก โดยพบว่า การฉายรังสีชนิดโปรตอนแบบปรับความเข้ม IMPT สามารถลดค่ามัธยฐานของปริมาณรังสี (median dose) ที่ลำไส้เล็กได้รับอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการฉายรังสีชนิดโฟตอนชนิดปรับความเข้ม (IMRT) รวมถึงสามารถลดค่าเฉลี่ยปริมาณรังสี (mean dose) ที่ลำไส้ตรงและกระเพาะปัสสาวะได้รับประมาณ 7-9 Gy เทียบกับการฉายรังสีชนิดโฟตอน และยังสามารถลดปริมาณรังสีที่ลำไส้เล็กได้รับน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 Gy (V10) ได้ถึงครึ่งหนึ่ง เมื่อเทียบกับการฉายรังสีโฟตอน (รูปที่ 11[39]) ซึ่งอาจนำไปสู่ผลข้างเคียงที่น้อยกว่าทางคลินิก



รูปที่ 11. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีโฟตอนชนิดปรับความเข้ม (IMRT) (ซ้าย) และโปรตอนชนิดปรับความเข้ม (IMPT) (ขวา)[39]

มะเร็งบริเวณศีรษะและคอ

การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและคอด้วยการฉายรังสีโฟตอน มักก่อให้เกิดผลข้างเคียงซึ่งอาจรบกวนการดำรงชีวิตประจำวันของผู้ป่วยได้ ถึงแม้จะทำการรักษาด้วยเทคนิคการฉายรังสีชนิดปรับความเข้ม (IMRT) ก็ตาม ดังนั้นจึงมีหลายๆการศึกษาที่นำการฉายรังสีโปรตอนมาใช้ หรือใช้ร่วมกับการฉายรังสีโฟตอน เพื่อลดปริมาณรังสีที่กระจายไปยังอวัยวะปกติใกล้เคียง (รูปที่ 12) ซึ่งในบางการศึกษาพบว่าการฉายรังสีโปรตอนสามารถควบคุมโรคได้ดีกว่าการฉายรังสีโฟตอน รวมถึงสามารถลดผลข้างเคียงอันเกิดจากการฉายรังสีได้ และมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีร่วมระหว่างโปรตอนและโฟตอน โดยพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรคโดยไม่เพิ่มผลข้างเคียงต่ออวัยวะใกล้เคียง[40-43] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยที่มีก้อนอยู่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ซึ่งพบว่าสามารถควบคุมโรคได้ดี[44]



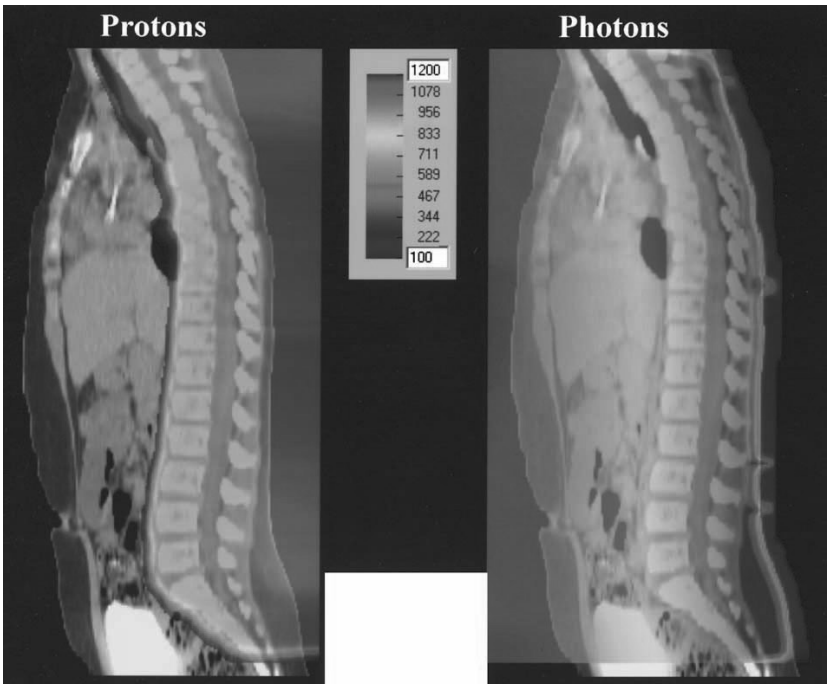
รูปที่ 12. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีในมะเร็งต่อมน้ำลาย (submandibular gland) ด้วยรังสีโฟตอน (ซ้าย) และรังสีโปรตอน (ขวา)[43]

เนื่องจากลักษณะตำแหน่งเป้าหมาย (target volume) ที่ต้องการฉายรังสี ได้แก่ ก้อนเนื้องอกปฐมภูมิ และต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็ง หรือมีความเสี่ยงต่อการกระจายของเซลล์มะเร็ง ของมะเร็งบริเวณศีรษะและคอ มีรูปร่างค่อนข้างซับซ้อน ดังนั้นการฉายรังสีชนิดปรับความเข้มโปรตอน (IMPT) จึงอาจมีบทบาทสำคัญดังที่กล่าวไปข้างต้น โดยมีการศึกษาในมะเร็งคอหอยส่วนปาก พบว่าการฉายรังสีแบบ IMPT จะสามารถลดอัตราการใส่ท่อให้อาหาร และน้ำหนักที่ลดลง อันเนื่องมาจากผลข้างเคียงการฉายรังสีได้ เมื่อเทียบกับการฉายรังสีปรับความเข้มโฟตอนชนิด IMRT[45] แต่อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องรอผลการศึกษาอื่นๆ โดยเฉพาะการศึกษาแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบระยะที่ 3 เพิ่มเติมในอนาคต

มะเร็งในผู้ป่วยเด็ก

มะเร็งชนิด solid tumor ในผู้ป่วยเด็กจำนวนมากที่การฉายรังสีเป็นส่วนหนึ่งในการรักษาหลักร่วมกับการผ่าตัดและยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงโดยเฉพาะผลข้างเคียงระยะยาวเป็นสิ่งที่ต้องพึงระวังอย่างมาก[46] โดยนอกเหนือจากผลข้างเคียงอื่นๆที่สามารถพบได้ในผู้ใหญ่แล้ว การเจริญเติบโตที่ลดลง ปัญหาเกี่ยวกับการพัฒนาทางสติปัญญา โอกาสเกิดมะเร็งชนิดอื่นๆในอนาคต เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาร่วมด้วย[47, 48] โดยเฉพาะการฉายรังสีบริเวณสมองซึ่งเป็นบริเวณที่พบ solid tumor มากที่สุดในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งการฉายรังสีบริเวณสมองเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การพัฒนาการทางสติปัญญาลดลงโดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อย[47]

ตามหลักการแล้ว การฉายรังสีโปรตอน จะสามารถช่วยลดการกระจายรังสีปริมาณต่ำไปยังอวัยวะอื่นๆ ที่อยู่นอกเหนือตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการฉายรังสี (target volume) โดยเฉพาะการฉายรังสีชนิด craniospinal irradiation (CSI) ซึ่งเป็นการรักษาที่สำคัญของมะเร็งในสมองหลายๆชนิดในผู้ป่วยเด็ก โดยขอบเขตการฉายรังสีค่อนข้างกว้าง ทำให้รังสีอาจกระจายไปยังหลายๆอวัยวะได้ (รูปที่ 13[18]) โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับการวางแผนการฉายรังสีโปรตอน และรังสีชนิดโฟตอน ในมะเร็งที่พบได้บ่อยในเด็ก และพบว่าการฉายรังสีชนิดโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีที่กระจายไปยังอวัยวะใกล้เคียงได้ดีกว่าการฉายรังสีชนิดโฟตอนอย่างมีนัยสำคัญ[49-51] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับผลการรักษาด้วยรังสีโปรตอนในมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบริเวณกระบอกตาชนิด rhabdomyosarcoma ซึ่งพบว่าสามารถควบคุมโรคได้ถึงร้อยละ 85[52] รวมถึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีเนื้องอกในสมองชนิด ependymoma[53] พบว่าการฉายรังสีชนิดโปรตอนสามารถให้ผลการรักษาที่ดี และลดปริมาณรังสียังบริเวณ cochlea, hypothalamus และสมองส่วน temporal ได้



รูปที่ 13. เปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสี craniospinal irradiation (CSI) ในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด Medulloblastoma ด้วยรังสีโฟตอน (ซ้าย) และโปรตอน (ขวา)[10]

ผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสีในผู้ป่วยเด็กที่ต้องพึงระวังอีกชนิดคือ การเกิดมะเร็ง/เนื้องอกชนิดที่สอง (second primary cancer/tumor) จากการฉายรังสี ซึ่งอาจเป็นสาเหตุการเสียชีวิตและทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่หายขาดจากมะเร็งชนิดแรกต้องเผชิญ โดยมีการศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีในช่วงปี ค.ศ. 1973-2001 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีโปรตอนมีอัตราการเกิดมะเร็ง/เนื้องอกชนิดที่สองอยู่ที่ร้อยละ 5.2 น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีโฟตอนซึ่งมีอัตราการเกิดมะเร็ง/เนื้องอกชนิดที่สองอยู่ที่ร้อยละ 7.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[4]

จากที่กล่าวไปข้างต้น การฉายรังสีโปรตอนจึงได้รับการยอมรับ และนำมาใช้ในการรักษามะเร็งในผู้ป่วยเด็กอย่างแพร่หลาย แม้จะยังไม่มีการศึกษาแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบระยะที่ 3 ก็ตาม แต่จากทฤษฎีการศึกษาการวางแผนการฉายรังสี และการศึกษาทางคลินิก พบว่าผลการฉายรังสีโปรตอนเป็นที่น่าพอใจและมีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษาผลข้างเคียงจากการฉายรังสีโฟตอนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการฉายรังสีโปรตอนในเด็กจึงเป็นการรักษามาตรฐานอย่างหนึ่งในปัจจุบัน

โดยสรุป จากผลการศึกษาเปรียบเทียบการวางแผนการฉายรังสีระหว่างรังสีโปรตอนและรังสีโฟตอนในโรคมะเร็งหลายๆชนิด พบว่า การฉายรังสีโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะใกล้เคียงได้ดีกว่าการฉายรังสีโฟตอน ซึ่งจะทำให้มีผลข้างเคียงจากการฉายรังสีน้อยกว่า และอาจสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการฉาย เพื่อเพิ่มอัตราการตอบสนองและอัตราการควบคุม

โรคมะเร็งได้ดีขึ้น รวมถึงในหลายๆ โรคมะเร็ง ได้มีการศึกษาทางคลินิกยืนยันว่าการฉายรังสีโปรตอนสามารถลดผลข้างเคียงได้ดีกว่าการฉายรังสีโฟตอน นอกจากนี้การฉายรังสีโปรตอนยังเป็นการรักษามาตรฐานชนิดหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยเด็ก อย่างไรก็ตาม สำหรับโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม รวมถึงต้องพิจารณาความคุ้มค่าของต้นทุนค่าใช้จ่ายสำหรับการฉายรังสีโปรตอน ชั่งน้ำหนักกับค่าใช้จ่ายเพื่อรักษาผลข้างเคียงอันมาจากการฉายรังสีจากรังสีโฟตอน ก่อนจะสามารถนำการฉายรังสีโปรตอนมาใช้เป็นการรักษามาตรฐาน[54]

เอกสารอ้างอิง

1. Wang D. A critical appraisal of the clinical utility of proton therapy in oncology. Medical devices (Auckland, NZ). 2015;8:439-46.
2. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53(2):407-21.
3. Li Z. Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics. 2009;73(5):1602.
4. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;87(1):46-52.
5 Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;54(3):824-9.
6. Mohan R, Mahajan A, Minsky BD. New strategies in radiation therapy: exploiting the full potential of protons. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2013;19(23):6338-43.
7. Paganetti H. Advancing (proton) radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;87(5):871-3.
8. Giantsoudi D, Grassberger C, Craft D, Niemierko A, Trofimov A, Paganetti H. Linear energy transfer-guided optimization in intensity modulated proton therapy: feasibility study and clinical potential. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;87(1):216-22.
9. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2012;103(1):8-11.
10. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Trofimov A, Adams J, Paganetti H, et al. Proton beams to replace photon beams in radical dose treatments. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2003;42(8):800-8.
11. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE, et al. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2016;192(11):759-69.

12. Gudjonsson O, Blomquist E, Nyberg G, Pellettieri L, Montelius A, Grusell E, et al. Stereotactic irradiation of skull base meningiomas with high energy protons. Acta neurochirurgica. 1999;141(9):933-40.
13. Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. Journal of neurosurgery. 1989;70(1):13-7.
14. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, Feuvret L, Petras S, Datchary J, et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;71(3):672-5.
15. Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP, Stadelmann O, Egger E, Timmermann B, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;71(3):251-8.
16. Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB, Colvin MK, Fullerton BC, Daartz J, et al. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. Cancer. 2015;121(10):1712-9.
17. Mizumoto M, Yamamoto T, Takano S, Ishikawa E, Matsumura A, Ishikawa H, et al. Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. Practical radiation oncology. 2015;5(1):e9-16.
18. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;65(1):107-11.
19. Hata M, Tokuuye K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(3):786-93.
20. Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, et al. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. Chest. 1999;116(5):1313-9.
21. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. Chest. 2004;126(4):1198-203.
22. Nantavithya C, Gomez DR, Wei X, Komaki R, Liao Z, Lin SH, et al. Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Body Proton Therapy for High-Risk, Medically Inoperable, Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2018;101(3):558-63.
23. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2010;95(1):32-40.
24. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(18):1813-22.
25. Giaddui T, Chen W, Yu J, Lin L, Simone CB, 2nd, Yuan L, et al. Establishing the feasibility of the dosimetric compliance criteria of RTOG 1308: phase III randomized trial comparing overall survival after photon versus proton radiochemotherapy for inoperable stage II-IIIB NSCLC. Radiation oncology (London, England). 2016;11:66.

26. De Ruysscher D, Sterpin E, Haustermans K, Depuydt T. Tumour Movement in Proton Therapy: Solutions and Remaining Questions: A Review. Cancers. 2015;7(3):1143-53.
27. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellu-lar carcinoma: preliminary results of a phase II trial. Gastroenterology. 2004;127(5 Suppl 1): S189-93.
28. Plastaras JP, Dionisi F, Wo JY. Gastrointestinal cancer: nonliver proton therapy for gastrointestinal cancers. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2014;20(6):378-86.
29. Toramatsu C, Katoh N, Shimizu S, Nihongi H, Matsuura T, Takao S, et al. What is the appropriate size criterion for proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma? A dosimetric comparison of spot-scanning proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy. Radiation oncology (London, England). 2013;8:48.
30. Hata M, Tokuuye K, Sugahara S, Tohno E, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for aged patients with hepatocellular carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;69(3):805-12.
31. Hata M, Tokuuye K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. Cancer. 2006;107(3):591-8.
32. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2009;185(12):782-8.
33. Taghian AG, Kozak KR, Katz A, Adams J, Lu HM, Powell SN, et al. Accelerated partial breast ir-radiation using proton beams: Initial dosimetric experience. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;65(5):1404-10.
34. MacDonald SM, Patel SA, Hickey S, Specht M, Isakoff SJ, Gadd M, et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;86(3):484-90.
35. Cuaron JJ, MacDonald SM, Cahlon O. Novel applications of proton therapy in breast carcinoma. Chinese clinical oncology. 2016;5(4):52.
36. Ares C, Khan S, Macartain AM, Heuberger J, Goitein G, Gruber G, et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(3):685-97.
37. Colaco RJ, Hoppe BS, Flampouri S, McKibben BT, Henderson RH, Bryant C, et al. Rectal toxicity after proton therapy for prostate cancer: an analysis of outcomes of prospective studies conducted at the university of Florida Proton Therapy Institute. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;91(1):172-81.
38. Wisenbaugh ES, Andrews PE, Ferrigni RG, Schild SE, Keole SR, Wong WW, et al. Proton beam therapy for localized prostate cancer 101: basics, controversies, and facts. Reviews in urology. 2014;16(2):67-75.
39. Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, Koehler C, Weihrauch M, Budach V, et al. Which techni-que for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation – an intraindividual comparison. Radiation Oncology. 2015;10(1):91.
40. Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW, Bush DA, Preston W, Grove RI, et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;62(2):494-500.

41. Holliday EB, Frank SJ. Proton radiation therapy for head and neck cancer: a review of the clinical experience to date. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014;89(2):292-302.
42. Tokuuye K, Akine Y, Kagei K, Hata M, Hashimoto T, Mizumoto T, et al. Proton therapy for head and neck malignancies at Tsukuba. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgen-gesellschaft [et al]. 2004;180(2):96-101.
43. Lin A, Swisher-McClure S, Millar LB, Kirk M, Yeager C, Kassaee A, et al. Proton therapy for head and neck cancer: current applications and future directions. Translational Cancer Research. 2012;1(4):255-63.
44. Slater JM, Slater JD, Archambeau JO. Proton therapy for cranial base tumors. The Journal of cranio-facial surgery. 1995;6(1):24-6.
45. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, Rosenthal DI, Morrison WH, Hernandez M, et al. Intensity- modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer – A case matched analysis. Radiotherapy and Oncology. 2016;120(1):48-55.
46. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. Jama. 2007;297(24):2705-15.
47. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P, et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(24):5511-9.
48. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. Cancer causes & control : CCC. 1997;8(6):865-71.
49. Archambeau JO, Slater JD, Slater JM, Tangeman R. Role for proton beam irradiation in treatment of pediatric CNS malignancies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1992;22(2):287-94.
50. Lin R, Hug EB, Schaefer RA, Miller DW, Slater JM, Slater JD. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(4):1219-26.
51. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1999;51(3):257-71.
52. Yock T, Schneider R, Friedmann A, Adams J, Fullerton B, Tarbell N. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(4):1161-8.
53. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, Wolfgang J, Fullerton B, Yeap BY, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;71(4):979-86.
54. Tian X, Liu K, Hou Y, Cheng J, Zhang J. The evolution of proton beam therapy: Current and future status. Molecular and clinical oncology. 2018;8(1):15-21.

Updated theranostics in nuclear medicine part I: PSMA theranostics in prostate cancer

ธวัชชัย ชัยวัฒนรัตน์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

คำว่า theranostics หรือ theragnostics เกิดจากการรวมกันของคำ 2 คำคือ therapeutics และ diagnostics ซึ่งหมายถึงเครื่องมือหรือสารที่สามารถใช้ได้ทั้งช่วยในการวินิจฉัยและให้การรักษา ซึ่งสำหรับด้านภาพการแพทย์ (medical imaging) นั้นอาจจะพูดได้ว่าเครื่องมือนี้ทำให้เราสามารถมองเห็นในสิ่งที่เราให้การรักษา คำนี้ได้รับการกล่าวถึงในช่วง 10 กว่าปีที่ผ่านมา โดยมีการสืบค้นจำนวนบทความทางการแพทย์ที่มีคำทั้ง 2 คำนี้พบว่าจำนวนบทความเพิ่มมากขึ้นในแต่ละปีอย่างรวดเร็ว[1] สำหรับทางด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์นั้น วิธีการใช้สารเภสัชรังสีชนิดเดียวกันสำหรับทั้งการวินิจฉัยและการรักษานั้นเกิดขึ้นมานานมากกว่า 70 ปีแล้วตั้งแต่ ค.ศ. 1946 ที่มีการใช้สารกัมมันตรังสีไอโอดีนในการตรวจและรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์[2] จนเมื่อประมาณ 10 ปีที่ผ่านมานี้คำว่า theranostics กลับมาได้รับความสนใจอีกครั้งเมื่อมีการใช้สารเภสัชรังสีชนิด somatostatin analog ในการตรวจและรักษาผู้ป่วยโรค neuroendocrine tumor อย่างประสบความสำเร็จ[3] และยิ่งได้รับความสนใจมากขึ้นเมื่อมีการตีพิมพ์บทความที่ใช้สารเภสัชรังสีชนิดใหม่ คือ PSMA inhibitor ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากทั้งในการวินิจฉัยและการรักษา ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับต้นๆในผู้ชายทั่วโลก ซึ่งการรักษาจะได้ผลดีเมื่อตรวจพบในระยะเริ่มต้นหรือเพิ่งกลับเป็นซ้ำใหม่ๆ แต่ทั้งนี้เนื่องจากยังขาดเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มต้นดังกล่าวทำให้การรักษายังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร การมีเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพดีขึ้นจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก

ปัจจุบันเครื่องมือมาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัยแต่ละชนิดยังมีข้อด้อยอยู่ เช่น CT และ MRI มีความไวต่ำในการตรวจพบการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่ยังมีขนาดเล็ก มีการศึกษาพบว่าต่อมน้ำเหลืองที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งต่อมลูกหมากนั้นประมาณร้อยละ 80 มีขนาดเล็กกว่า 8 มม. ซึ่งเล็กกว่าเกณฑ์การวินิจฉัยผิดปกติของ CT และ MRI[4] สำหรับ bone scintigram นั้นเป็นที่ทราบกันดีว่าแม้จะมีความไวสูงในการตรวจพบความผิดปกติของกระดูกแต่มีความจำเพาะต่ำมาก ส่วนผลการตรวจ

ด้วย F-18 FDG PET scan นั้นก็ได้ผลไม่ค่อยแน่นอนเนื่องจากมะเร็งต่อมลูกหมากนั้นมีความหลากหลายในแง่ของความรุนแรงเป็นอย่างมาก[5] ถ้าโรคมีความรุนแรงน้อยก็อาจจะไม่สามารถตรวจพบได้ด้วย F-18 FDG PET scan สำหรับ choline-based PET scan ซึ่งมีการใช้เป็นทางเลือกแทน F-18 FDG นั้นก็พบว่าประสิทธิภาพไม่ได้ดีไปกว่าเครื่องมือมาตรฐานอื่นๆ เลย[6]

Prostate-specific membrane antigen (PSMA)

PSMA เป็นโปรตีนชนิด type II transmembrane protein ซึ่งโมเลกุลของ PSMA ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ส่วนที่อยู่นอกเซล ส่วนที่อยู่ในผนังเซล และส่วนที่อยู่ภายในเซล มีการศึกษาพบว่า PSMA อาจมีโครงสร้างได้หลายแบบ เช่น PSMA, PSM', PSM-C เป็นต้น[7] โดยชนิด PSM' นั้นเป็นชนิดที่แตกต่างจากชนิดอื่นๆคือจะอยู่ภายในเซลทั้งโมเลกุล การศึกษา[8] พบว่าในเซลต่อมลูกหมากปกตินั้นโปรตีนนี้ส่วนใหญ่จะเป็นชนิด PSM' โดยพบว่ามีอัตราส่วนของ PSMA: PSM' ประมาณ 0.075-0.4 เท่านั้น และเมื่อเซลเริ่มเกิดความผิดปกติขึ้น อัตราส่วนดังกล่าวจะเพิ่มมากขึ้น เช่น เมื่อเป็นต่อมลูกหมากโตจะมีอัตราส่วนเป็น 0.75-1.6 และเมื่อเซลกลายเป็นมะเร็งหรือเมื่อแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองอัตราส่วนจะยิ่งเพิ่มขึ้นเป็น 3–6 และ 9–11 ตามลำดับ[8] ยิ่งไปกว่านั้นอัตราส่วนนี้จะยิ่งสูงขึ้นในเซลมะเร็งที่มีความรุนแรงมากขึ้นหรือที่ดื้อต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน แม้จะพบว่าสามารถพบ PSMA ในมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้ เช่น renal cell carcinomas, transitional cell carcinomas, colon carcinomas, hepatoma ฯลฯ แต่ PSMA ในมะเร็งอื่นๆมักจะพบอยู่ใน endothelial cells ของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงมะเร็งเหล่านั้น (tumoral neovasculature) มิใช่อยู่ในเซลมะเร็ง[9] ดังนั้น PSMA จึงเป็นโมเลกุลเป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับการถ่ายภาพและการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted imaging and therapy) ในมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นอย่างยิ่ง

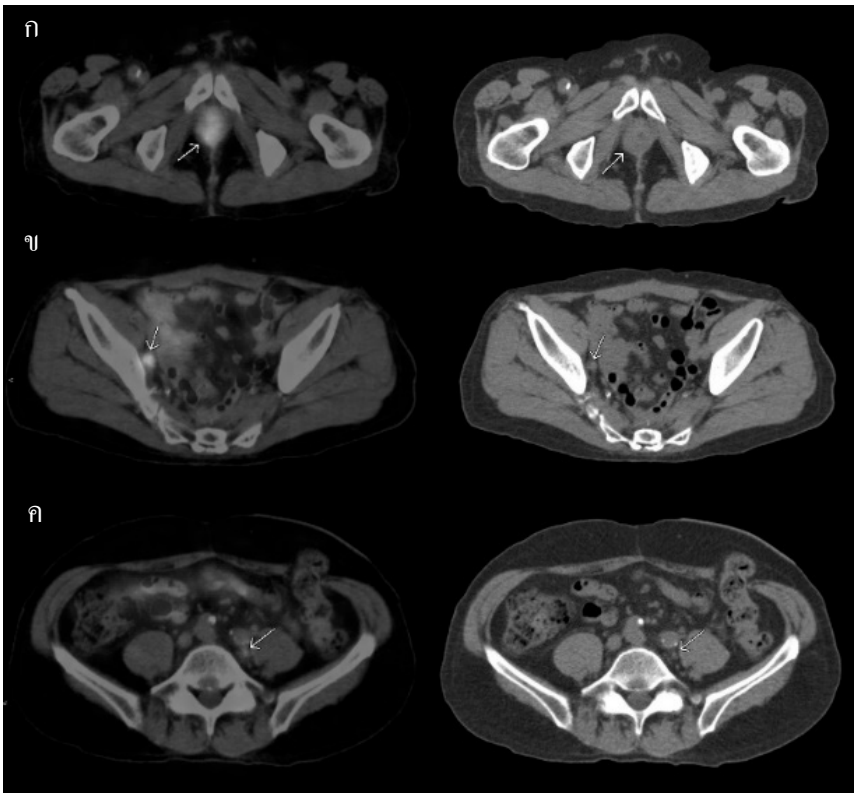
PSMA สำหรับการวินิจฉัย

สารเภสัชรังสีชนิดแรกที่ใช้ในการตรวจ PSMA คือ 7E11 หรือ capromab pendetide หรือรู้จักกันดีในชื่อการค้า คือ prostaScint ซึ่งติดฉลากกับ indium-111 นั้นถูกใช้ในทางคลินิกมาประมาณ 20 ปีแล้ว[10] แต่ไม่ประสบความสำเร็จนักด้วยเหตุผลหลายประการ ได้แก่ ประการแรก 7E11 เป็น PSMA antibody ทั้งโมเลกุลซึ่งมีขนาดใหญ่ ทำให้โมเลกุลที่ไม่จับกับ PSMA ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอย่างช้าๆ ต้องรอเวลาถึง 4-6 วันเพื่อให้สามารถถ่ายภาพเห็นตำแหน่งที่ผิดปกติได้ชัดเจน ประการที่สอง 7E11 เป็นโมเลกุลที่มีส่วนประกอบจากสัตว์ทดลองด้วย (chimeric antibody) ร่างกายมนุษย์จึงอาจจะสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาต่อต้านและอาจจะก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้ในผู้ป่วยบางราย และประการที่สำคัญที่สุด คือ 7E11 จะจับกับ PSMA ตรงส่วนที่อยู่ภายในเซลเท่านั้น ดังนั้น 7E11 จึงจับเฉพาะเซลที่ผนังเซลมีความเสียหายคือเซลที่ตายแล้วหรือกำลังจะตายเท่านั้น ทำให้การตรวจด้วย 7E11 มีความไวต่ำ มีรายงานการใช้ PSMA antibody ที่จับกับ PSMA ส่วนที่อยู่นอกเซล คือ สาร J591[11, 12] ซึ่งเป็น antibody ที่ไม่มีส่วนประกอบที่มาจากสัตว์ทดลองเลย (humanized monoclonal antibody) ทำให้โอกาสเกิดผลข้างเคียง

น้อยลง แต่ก็ยังเป็น antibody ทั้งโมเลกุลซึ่งมีขนาดใหญ่ ทำให้ยังมีข้อเสียของการใช้เวลาในการถ่ายภาพนานอยู่ดี

จนกระทั่งนักวิจัยจากหลายๆสถาบันสามารถผลิตสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็กลงแต่ยังสามารถจับกับโปรตีน PSMA ตรงส่วนที่อยู่นอกเซลได้เป็นอย่างดี เรียกสารในกลุ่มนี้ว่า PSMA inhibitor และถึงแม้ว่าจะไม่ใช่ antibody ก็ตามเมื่อจับกับ PAMS แล้วก็จะยังสามารถเกิดขบวนการ internalization ของโมเลกุลเข้าสู่เซลได้ด้วย[13] ทำให้สารชนิดใหม่นี้จับแน่นอยู่ในเซล และเนื่องจากมีโมเลกุลขนาดเล็กโมเลกุลที่ไม่ถูกจับเข้าสู่เซลก็จะถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดได้อย่างรวดเร็ว ทำให้สามารถถ่ายภาพได้อย่างรวดเร็ว (1-2 ชั่วโมงหลังฉีด) และได้ภาพที่มีความคมชัด นอกจากนี้นักวิจัยมักจะติดฉลากสารกลุ่มนี้กับสารกัมมันตรังสีชนิด positron emission ซึ่งถ่ายภาพด้วยเทคโนโลยี PET จึงยิ่งทำให้ได้ภาพที่มีความคมชัดมากขึ้น นอกจากนี้สาร PSMA inhibitor บางชนิดสามารถติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสีที่ให้รังสีเบต้าหรือแอลฟาซึ่งสามารถใช้ในการรักษาได้ด้วย สารที่ได้รับความสนใจศึกษามากที่สุดในกลุ่มนี้ได้แก่ 68Ga-PSMA-HBED-CC ซึ่งถูกรายงานครั้งแรกในปีค.ศ. 2012[14] อย่างไรก็ดีพบว่าสารแต่ละชนิดให้ประสิทธิภาพในการตรวจใกล้เคียงกันมาก จากนี้ไปจึงขอเรียกสารในกลุ่มนี้รวมๆว่า PSMA

รายงานการศึกษาเท่าที่มีในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งทำการตรวจในผู้ป่วย biochemical recurrence (BCR) พบว่ามีศักยภาพในการตรวจพบความผิดปกติได้ดีมาก มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง PSMA PET/CT กับ CT/MRI ในการตรวจ primary lymph nodes staging ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก 130 รายที่มีความเสี่ยงระดับกลางถึงสูง พบว่า PSMA PET/CT มีทั้ง ความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องดีกว่า[15] สำหรับความสามารถในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วย BCR มีการศึกษาที่ค่อนข้างใหญ่ 2 การศึกษา พบว่า PSMA สามารถตรวจพบความผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยมีความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 77 และ 100 ตามลำดับ[16, 17] ทั้งนี้พบว่าอัตราการตรวจพบมีความสัมพันธ์กับระดับ PSA ในกรณีที่ระดับ PSA มากกว่า 2 นาโนก./มล. อัตราการตรวจพบสูงได้เกือบร้อยละ 100 และแม้ว่า PSA จะอยู่ในระดับต่ำเช่นน้อยกว่า 0.5 นาโนก./มล. อัตราการตรวจพบความผิดปกติก็ยังสูงถึงประมาณร้อยละ 50 รูปที่ 1 แสดงตัวอย่างผลการตรวจในผู้ป่วย BCR



รูปที่ 1. การตรวจ Ga-68 PSMA PET/CT ด้านซ้ายเป็นภาพ PET/CT ด้านขวาเป็นภาพ CT อย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด radical prostatectomy ระหว่างการรักษาด้วยฮอร์โมน พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับ PSA ในเลือด พบมีการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณเดิมของต่อมลูกหมาก (ลูกศรในรูป ก) ที่ต่อมน้ำเหลือง external iliac node ด้านขวาขนาด 1 ซม. (ลูกศรในรูป ข) ที่ต่อมน้ำเหลือง external iliac node ด้านซ้ายขนาด 0.5 ซม. (ลูกศรในรูป ค)

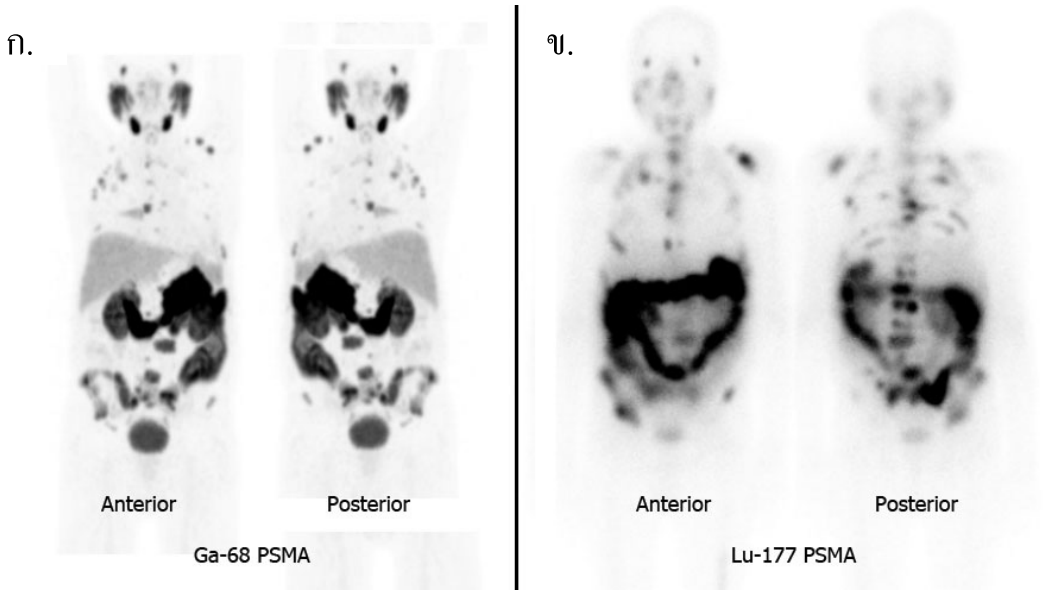
สำหรับการตรวจพบมะเร็งปฐมภูมินั้นความไวของ PSMA จะต่ำกว่า MRI แต่ PSMA มีความจำเพาะที่ดีกว่า[18] (ร้อยละ 96 และ 89 สำหรับ PSMA PET และ MRI ตามลำดับ) ข้อด้อยของ PSMA scan คือประมาณร้อยละ 10 ของมะเร็งต่อมลูกหมากจะไม่พบมี PSMA ซึ่งจะให้ผลลบลวงจากการตรวจ[16] ส่วนการตรวจด้วย MRI มีข้อด้อยคืออาจให้ผลบวกลวงใน benign prostate hypertrophy หรือผลลบลวงในพยาธิสภาพที่อยู่บริเวณตรงกลางของต่อม และการวินิจฉัยทำได้ยากหากผู้ป่วยเพิ่งได้รับการตัดชิ้นเนื้อที่ต่อมลูกหมากไปตรวจ

มีการศึกษาถึงผลต่อการวางแผนการรักษาผู้ป่วยพบว่า PSMA scan ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วยถึงร้อยละ 53[19] ได้แก่ การเปลี่ยนเป็นให้การรักษาแบบเฉพาะที่ร้อยละ 29 เปลี่ยนเป็นให้การรักษาแบบ systemic ร้อยละ 13 เปลี่ยนวิธีการรักษาแบบ systemic ร้อยละ 5 และเปลี่ยนเป็นการเฝ้าระวังร้อยละ 7

PSMA สำหรับการรักษา

เมื่อผู้ป่วยได้รับการตรวจ PSMA scan ยืนยันแล้วว่ามี PSMA โปรตีนอยู่ที่เซลมะเร็ง ผู้ป่วยก็จะสามารถให้การรักษาด้วย PSMA-targeted radionuclide therapy ได้ จากรายงานการศึกษาระยะที่ 1 ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ดื้อต่อฮอร์โมนด้วยสาร Y-90 J591 จำนวน 29 ราย[20] พบว่าผู้ป่วย 2 รายมีปริมาณ PSA ลดลงร้อยละ 85 และ 70 เป็นเวลา 8 และ 8.6 เดือน และขนาดของต่อมน้ำเหลืองลดลงร้อยละ 90 และ 40 ตามลำดับ ผู้ป่วย 6 ราย พบระดับ PSA คงที่ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา พบผลข้างเคียงคือเกร็ดเลือดลดลงและมีเลือดออกที่สามารถควบคุมได้ในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการรักษาด้วยปริมาณยาที่สูง หลังจากนั้น 1 ปีการศึกษาระยะที่ 1 ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกันได้รับการรายงานจากการให้การรักษาด้วยสาร Lu-177 J591 ในผู้ป่วย 35 ราย[21] และการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วย 47 รายที่ดื้อต่อฮอร์โมนพบว่าร้อยละ 59.6 มีระดับ PSA ที่ลดลงหลังการรักษาด้วย Lu-177 J591 เพียงครั้งเดียว[22] และจากการถ่ายภาพ scan พบว่าสารที่ให้เข้าสู่ร่างกายสามารถไปจับยังตำแหน่งของพยาธิสภาพถึงร้อยละ 93 ส่วนผลข้างเคียงที่พบคือการกดไขกระดูกชั่วคราวในระดับที่ไม่รุนแรงเท่านั้น

ต่อมาได้มีการใช้ Lu-177 PSMA inhibitor (177-Lu PSMA617) ในการรักษาผู้ป่วยและมีรายงานการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 22 ราย[23] พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 79.1 มีระดับ PSA ลดลงภายหลังการรักษา 8 สัปดาห์ มีผู้ป่วยเพียง 3 รายที่พบมีอาการซีดรุนแรงระดับที่ 3 โดยไม่พบผลข้างเคียงอื่นๆ อีกการศึกษาหนึ่งรายงานการให้การรักษา 50 ครั้งในผู้ป่วย 28 รายซึ่งดื้อต่อการรักษามาตรฐาน พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตนานกว่าการรักษาแบบประคับประคองอย่างมีนัยสำคัญ (29.4 สัปดาห์ เทียบกับ 19.7 สัปดาห์ ตามลำดับ)[24] นอกจากการใช้ Lu-177 ซึ่งเป็นธาตุกัมมันตรังสีที่ให้รังสีเบต้าในการรักษาแล้ว เมื่อเร็วๆนี้มีรายงานการใช้ธาตุ actinium-225 (Ac-225) ซึ่งให้รังสีแอลฟ่า ติดฉลากกับ PSMA inhibitor แทน Lu-177 ในการรักษาผู้ป่วย 2 ราย พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจเป็นอย่างยิ่ง[25] ผู้ป่วยทั้ง 2 รายมีระดับ PSA ลดลงจนตรวจไม่พบ และภาพถ่าย scan พบมีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ ซึ่งโดยทฤษฎีแล้วรังสีแอลฟ่ามีข้อดีเหนือรังสีเบต้าคือจะให้ผล double-strand damage ต่อ DNA ของเซลที่รังสีวิ่งผ่าน ทำให้ผลการทำลายเซลแน่นอนกว่า ข้อดีอีกประการของรังสีแอลฟ่าคือเป็นอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า จึงเดินทางเป็นระยะทางสั้นกว่ารังสีเบต้าส่งผลทำลายเนื้อเยื่อโดยรอบน้อยกว่า จึงเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า[26] รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างประโยชน์ของ theranostic in nuclear medicine ในการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ดื้อต่อการรักษาอย่างอื่นๆ



รูปที่ 2. ก. ภาพการตรวจด้วย Ga-68 PSMA PET/CT พบมีการกระจายของมะเร็งต่อมลูกหมากไปยังกระดูกหลายตำแหน่งในผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาชนิดอื่นๆ และเนื่องจากมะเร็งสามารถจับ PSMA ได้จึงสามารถให้การรักษาด้วย Lu-177 PSMA ได้ดังแสดงในภาพ

ข. ซึ่งพบว่ามะเร็งสามารถจับสาร Lu-177 PSMA ด้วยเช่นกัน (การจับของสาร PSMA ในต่อมน้ำตา ต่อมน้ำลาย ตับ ม้าม ไต และลำไส้ เป็นการจับที่ปกติ)

สรุป

พัฒนาของสารเภสัชรังสีชนิดใหม่ๆได้แสดงให้เห็นศักยภาพในบทบาทสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก PSMA ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบมีมากขึ้นในเซลมะเร็งต่อมลูกหมากถึงประมาณร้อยละ 90 ทำให้ PSMA เป็นโมเลกุลเป้าหมายที่สำคัญในการผลิตสารเภสัชรังสีที่สามารถใช้ได้ทั้งในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วย (theranostic) แนวคิดของ theranostic นั้นถือเป็นแนวคิดพื้นฐานของการแพทย์เฉพาะบุคคล (personalized medicine) ซึ่งปัจจุบันกำลังได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งซึ่งอาจจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมที่สุดในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Hermann K, Larson SM, Weber WA. Theranostic Concepts: More Than Just a Fashion Trend Introduction and Overview. J Nucl Med 2017;58:1S-2S.
2. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J Am Med Assoc 1946;132:838–47.

3. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. J Nucl Med 2005;46 Suppl 1:62S-6S.
4. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, Sterzing F, Rius M, Kopka K, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[^{68}Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:1794-800.
5. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. Semin Nucl Med 2004;34:274–92.
6. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol 2014;43:1503-13.
7. Mlcochová P, Barinka C, Tykvart J, Sácha P, Konvalinka J. Prostate-specific membrane antigen and its truncated form PSM'. Prostate 2009;69:471-9.
8. Su SL, Huang IP, Fair WR, Powell CT, Heston WD. Alternatively spliced variants of prostate-specific membrane antigen RNA: ratio of expression as a potential measurement of progression. Cancer Res 1995;55:1441-3.
9. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res 1997;3:81-5.
10. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, et al. 111Indium-capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstaScint Study Group. J Urol 1998;159:2041-6.
11. Liu H, Moy P, Kim S, Xia Y, Rajasekaran A, Navarro V, et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. Cancer Res 1997;57:3629-34.
12. Tagawa ST, Beltran H, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Osborne J, Matulich D, et al. Anti-prostate-specific membrane antigen-based radioimmunotherapy for prostate cancer. Cancer 2010;116 (Suppl):1075-83.
13. Kozikowski AP, Nan F, Conti P, Zhang J, Ramadan E, Bzdega T, et al. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). J Med Chem 2001;44:298-301.
14. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. Bioconjug Chem 2012;23:688-97.
15. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68) Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol 2016;195:1436-43.
16. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:197-209.
17. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ^{68}Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med 2015;56:668-74.
18. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, et al. 18F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based Detection and Characterization of Primary Prostate Cancer. J Nucl Med 2015;56:1003-1010.
19. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu FI, Nickols NG, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. J Nucl Med 2018;59:434-41

20. Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Bander NH. Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22:2522-31.
21. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23:4591-601.
22. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P, Akhtar NH, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2013;19:5182-91.
23. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. Oncotarget 2016;7:12477-88.
24. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, et al. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Clin Nucl Med 2016;41:522-8.
25. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med 2016;57:1941-4.
26. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, et al. Targeted α-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. J Nucl Med 2017;58:1624-31.

Updated theranostics in nuclear medicine part II: somatostatin receptor theranostics in neuroendocrine tumour

อุษณี วุฑราพงษ์วัฒนา

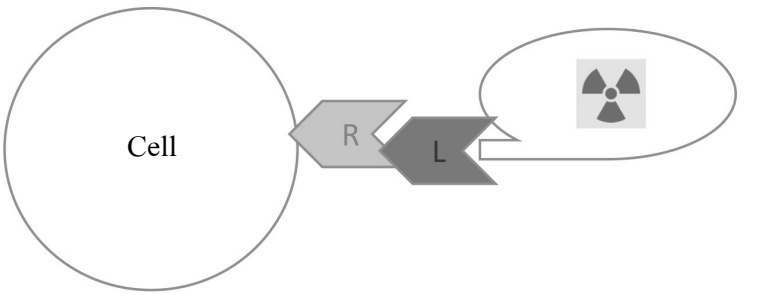
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

Theranostics หมายถึง กระบวนการตรวจวินิจฉัยเพื่อที่จะนำไปสู่การประเมินการรักษาที่จำเพาะต่อผู้ป่วย ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการรักษาเฉพาะบุคคล หรือที่เรียกว่า personalized medicine[1]

สำหรับทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์นั้น theranostics หมายถึง การตรวจวินิจฉัยและการถ่ายภาพทางด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่ใช้ molecule ที่เหมือนกันหรือคล้ายคลึงกันเป็นอย่างมาก[2] ซึ่งสารเภสัชรังสี (radiopharmaceuticals) ที่ใช้ตรวจและการวินิจฉัยอาจจะเป็นสารตัวเดียวกัน (รูปที่ 1) เช่น Iodine-131 (I-131, ^{131}I) หรือต่างชนิดกันที่มีความแตกต่างที่ไอโซโทปกัมมันตรังสี (radioactive isotope) เช่น gallium-68 (Ga-68, ^{68}Ga) prostate-specific membrane antigen (PSMA) และ lutitium-177 (Lu-177, ^{177}Lu) PSMA เพื่อการรักษาวินิจฉัยและรักษามะเร็งต่อมลูกหมากตามลำดับ โดยที่ Ga-68 ให้อนุภาคโพสิตรอน (positron) เพื่อใช้ในการถ่ายภาพวินิจฉัยด้วย positron emission tomogram (PET) และ Lu-177 ให้รังสีเบต้า (beta ray) ใช้เพื่อการรักษา แต่มี ligand คือ PSMA ตัวเดียวกัน



รูปที่ 1. แนวคิด (concept) ของ theranositcs โดยการตรวจและการวินิจฉัย ใช้ ligand ชนิดเดียวกันแต่แตกต่างที่นิวไคล์กัมมันตรังสีที่แตกต่างกันระหว่างเพื่อการถ่ายภาพและการรักษา

R: receptor , L: ligand

แม้ว่า คำว่า theranostics จะเริ่มมีปรากฏในวารสารทางการแพทย์ในช่วงศตวรรษที่ 20 แต่ในทางปฏิบัติทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์นั้น มีการใช้กระบวนการของ theranostics มาราว 80 ปี โดยเริ่มจากการที่ตรวจ thyroid uptake ด้วย I-131 เพื่อทำการศึกษาการทำงานของต่อมไทรอยด์ และมีการนำมาใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคคอพอก ตาโปน (Graves' disease)[1, 3, 4] ซึ่งมีการใช้เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน แต่แนวคิดทาง theranostics ยังคงมีการพัฒนาเพื่อการวินิจฉัยและการรักษาอย่างต่อเนื่อง เช่น การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มโรค neuroendocrine tumour (NET) ที่มีการแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น โดยใช้ ligand ที่มีเป้าหมายต่อตัวรับ somatostatin (somatostatin receptor) นำมาจับกับไอโซโทปกัมมันตรังสีที่ให้รังสีที่เหมาะกับการถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อการวินิจฉัย เช่น Ga-68-labelled somatostatin analogue ซึ่งหากการถ่ายภาพพบว่ารอยโรคที่พบสามารถจับสารเภสัชรังสีเพื่อการวินิจฉัยอย่างเหมาะสม จะสามารถทำการรักษาด้วยสารเภสัชรังสีที่ปล่อยรังสีเพื่อการรักษา เช่น รังสีเบต้า (beta ray) นำไปสู่การรักษาด้วย peptide receptor radiotherapy (PRRT) ซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่แพร่หลายและยอมรับในปัจจุบัน

การตรวจวินิจฉัยและการรักษา neuroendocrine tumour ด้วย radiolabelled somatostatin analogue

Neuroendocrine tumour (NET) เป็นกลุ่มโรคเนื้องอกของเซลล์ neuroendocrine ที่กำเนิดมาจากเซลล์ของ amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) system ซึ่ง NET เป็น tumour ที่มีความหลายหลากทั้งตำแหน่งที่พบ ชนิด และเกรดของเซลล์ NET อาจจะพบได้หลายอวัยวะ เช่น ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) และ ปอด รวมทั้งอวัยวะที่มีการทำงานของต่อมไร้ท่อ เช่น ต่อมหมวกไต ต่อมใต้สมอง (pituitary gland) และต่อมพาราไทรอยด์ เป็นต้น

Somatostatin เป็น neuropolypeptide ที่มีการสังเคราะห์และหลั่งโดยเซลล์ endocrine และเซลล์ประสาท ซึ่งพบได้ในหลายอวัยวะซึ่งโดยส่วนใหญ่ คือ ไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ซึ่งบทบาทของ somatostatin ภายในระบบประสาทส่วนกลาง จะทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท แต่ภายนอกจะทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่งของ growth hormone, insulin, glucagon, gastrin, serotonin และ calcitonin และมีบทบาทในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และป้องกันการแบ่งตัว (antiproliferation) ของเนื้องอกโดย somatostatin receptor สามารถพบในเนื้อเยื่อปกติหลายนิด เช่น สมอง ต่อมใต้สมอง ตับอ่อน ตับ ม้าม ไทรอยด์ ไต ทางเดินอาหาร เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน หลอดเลือด และระบบประสาทส่วนปลาย[5, 6]

โดยในมนุษย์มี somatostatin ทั้งหมด 5 ชนิด (subtype) ซึ่ง somatostatin receptor subtype 2 เป็น subtype ที่พบมากที่สุดในก้อน tumour โดยพบว่า somatostatin receptor สามารถพบได้จำนวนมากในมะเร็งบางชนิด เช่น NET ของทางเดินอาหารและตับอ่อน (gastroenteropancreatic NETs), carcinoid tumour, pheochromocytoma, และ paraganglio-ma เป็นต้น[7] รวมถึง tumour ของระบบประสาท เช่น neuroblastoma และ meningioma เป็นต้น นอกจากนี้ ยังสามารถพบ somatostatin receptor ได้ใน tumour ที่ไม่ใช่ neuroendocrine tumour เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งเซลล์ไต เป็นต้น[8]

ดังนั้นปัจจุบันสารเภสัชรังสีในกลุ่ม radiolabelled somatostatin analogue จึงมีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายเพื่อการถ่ายภาพ และการรักษาด้วย PPRT โดยเฉพาะอย่างยิ่งในในผู้ป่วยกลุ่ม NET ที่มีการแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น

Imaging of radiolabelled somatostatin receptor

Somatostatin receptor imaging (SRI) เป็นการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ มีประโยชน์เพื่อประเมิน somatostatin receptor ในผู้ป่วย เพื่อกำหนดระยะของโรคโดยเฉพาะการแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพมากกว่าการตรวจด้วย CT หรือ MRI ในการบอกการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น[5] และสามารถนำมาใช้เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีปริมาณ receptor ที่เหมาะสมต่อการให้การรักษาด้วย PPRT หรือไม่[5] รวมทั้งสามารถพยากรณ์โรค (prognosis)ได้ ซึ่งการที่พบว่ามีความผิดปกติจากการถ่ายภาพด้วย SRI จะบ่งถึงการตอบสนองต่อการรักษาด้วย somatostatin analogue ที่ดีกว่า[9]

ข้อบ่งชี้ของการตรวจ SRI ในผู้ป่วย NET[10, 11]

1. ระบุตำแหน่งและลักษณะของ NET ที่มี somatostatin receptor ที่มีปริมาณสูง
2. กำหนดระยะของโรค (staging) เพื่อบอกตำแหน่งของโรคและตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น
3. ประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรค (restaging)
4. ประเมินผลของการรักษา
5. ประเมินผู้ป่วยว่าเหมาะสมต่อการรักษาด้วย PRRT หรือไม่
6. เพื่อการพยากรณ์โรคในการตอบสนองต่อการรักษา เช่น การรักษาด้วยยากลุ่ม octreotide analogue
7. เพื่อบอกสภาวะของ somatostatin receptor ในผู้ป่วย NET และผู้ป่วยโรคอื่นด้วย เช่น meningioma เป็นต้น

ข้อควรระวังของการตรวจด้วย SRI[10]

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์ สามารถทำการตรวจด้วย SRI หากการตรวจจะให้ประโยชน์มากกว่าโทษ
2. สตรีระหว่างให้นมบุตร จำเป็นต้องงดให้นมบุตรระหว่างการตรวจ แต่สามารถกลับมาให้หลังจากปริมาณรังสีในน้ำนมสู่บุตร ไม่เกิน 1 mSV
3. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง จำเป็นต้องระวังสำหรับการตรวจด้วย In-111 octreotide เนื่องจากสารเภสัชรังสีขับออกทางไตและอาจจะทำให้ผู้ป่วยได้รับรังสีเพิ่มขึ้นได้
4. ผู้ป่วยเบาหวานที่รับการรักษาด้วย insulin ปริมาณสูง การได้รับ pentetreotide อาจจะส่งผลให้เกิด paradoxical hypoglycemia จากการยับยั้ง glucagon ได้

SRI สามารถแบ่งเป็น 2 อย่างตามเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจ คือ

1. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) ที่ทำการตรวจด้วยเครื่อง gamma camera

2. Ga-68 labelled somatostatin analogue ที่ทำการตรวจด้วยเครื่อง Positron emission tomography (PET)

Somatostatin receptor scintigraphy (SRS)

SRS เป็นการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อประเมิน somatostatin receptor โดยใช้ somatostatin analogue ที่จับกับไอโซโทปกัมมันตรังสีที่เหมาะสมสำหรับการตรวจด้วยเครื่อง gamma camera เช่น Technitium-99m (Tc-99m) หรือ Indium-111 (In-11)

การตรวจด้วย SRS มีความสามารถวินิจฉัยผู้ป่วย NET ดีกว่าภาพถ่ายด้วยวิธีดั้งเดิม (conventional) โดยมีอัตราการวินิจฉัย (detection rate) ที่ร้อยละ 80-100 รวมทั้งข้อมูลจากการตรวจด้วย SRS สามารถใช้ประเมินสถานะของ somatostatin receptor ใน tumour ได้ อย่างไรก็ตาม SRS มีข้อจำกัดในการวินิจฉัยในอวัยวะที่มีการจับของสารเภสัชรังสีปริมาณมาก เช่น ตับ หรือรอยโรคขนาดเล็กเนื่องจากข้อจำกัดของความสามารถในการวินิจฉัยของ SPECT ที่ขนาดเล็ก[10]

สารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจด้วยวิธี SRS คือ

1. Indium-111(In-111) octreotide (Octreoscan)

2. Technetium-99m (Tc-99m)-HYNIC-TOC

1. [In-111-DTPA0, Tyr3] octreotide (octreoscan)

In-111 octreotide มีความสามารถสูงในการจับกับ somatostatin receptor subtype 2 และ 5 (high affinity) และมี affinity รองลงมาสำหรับ subtype 3[6]

การตรวจด้วย In-111 octreotide พบว่ามีความไวที่ดีกว่าการตรวจด้วยวิธีดั้งเดิม (CT หรือ MRI) สำหรับการวินิจฉัย GEP NET โดยมีความไวโดยรวมของการวินิจฉัย NET ที่ร้อยละ 60-80 และความจำเพาะที่ร้อยละ 92-100[5, 12] สำหรับการวินิจฉัยการแพร่กระจายไปตำแหน่งอื่น มีความจำเพาะและความแม่นยำที่ประมาณร้อยละ 90 หากแบ่งตามชนิดของจะพบว่า In-111 octreotide มีความไวในการวินิจฉัย NET ที่ ตับอ่อน (NETs of the pancreas) ทั้งกลุ่ม functioning และ non-functioning NET ที่ร้อยละ 60-90 carcinoid มีความไวร้อยละ 80 ถึงเกือบร้อยละ 100 glucagonoma มีความไวร้อยละ 100 VIPoma มีความไวร้อยละ 88 gastrinoma มีความไวร้อยละ 72 แต่สำหรับ insulinoma มีความไวเพียงร้อยละ 20-60 เท่านั้น[12]

วิธีการตรวจด้วย In-111 octreotide

การเตรียมตัวก่อนการตรวจ หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย octreotide จำเป็นต้องหยุดอย่างน้อย 1 วัน สำหรับ octreotide ที่ออกฤทธิ์สั้น และ 3-4 สัปดาห์สำหรับ octreotide ที่ออกฤทธิ์ยาว รวมทั้งให้ดื่มน้ำปริมาณมากตั้งก่อนได้รับการบริหารสารเภสัชรังสีจนถึงการถ่ายภาพเสร็จสิ้น[10]

การตรวจ ให้ In-111 octreotide ปริมาณความแรงรังสี 6 mCi (222MBq) โดยมีส่วนผสมของ pentetreotide ไม่เกิน 10 ไมโครก. บริหารทางหลอดเลือดดำโดยผ่าน catheter โดยต้องไม่ใช่หลอดเลือดดำที่ให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition) สำหรับ In-11 octreotide ควรใช้ภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากการเตรียม[10]

ทำการถ่ายภาพด้วยเครื่อง gamma camera แบบ SPECT และ planar ทั้งตัว (whole body) และเฉพาะจุด (spot) ที่ 4 และ 24 ชั่วโมง หลังบริหารสารเภสัชรังสี[10] หากภาพที่พบว่ามีความผิดปกติจากการถ่ายภาพที่ 24 ชั่วโมง การถ่ายภาพที่ 48 ชั่วโมงจะสามารถช่วยในการวินิจฉัย โดยภาพถ่าย whole body จะให้ข้อมูลทั้งหมดและข้อมูลจาก SPECT จะเพิ่ม sensitivity ของการวินิจฉัย[8]

การแปลผลการตรวจ

ลักษณะภาพปกติ

In-111 octreotide พบการสะสมสารเภสัชรังสีใน blood pool ต่อมไทรอยด์ ม้าม ตับ ไต ต่อมหมวกไตและต่อมใต้สมอง รวมทั้งอาจพบในกระเพาะปัสสาวะ และลำไส้ได้[12] การการสะสมของสารเภสัชรังสีในบริเวณลำไส้อาจจะรบกวนการอ่านผลได้ ดังนั้นผู้ป่วยจึงอาจจะได้รับประทานยาระบายชนิดรับประทาน 1 วันก่อนการบริหารสารเภสัชรังสีจนการถ่ายภาพเสร็จสิ้น[8, 10]

ลักษณะภาพที่ผิดปกติ

คือจุด (focus) ที่มีการสะสมของสารเภสัชรังสีมีระดับความเข้มมากกว่าบริเวณข้างเคียง โดยอาจจะพบผลบวกลวง (false positive) ในการอักเสบอย่างเรื้อรัง เช่น granulomatous disease, Crohn's disease หรือ rheumatoid arthritis เป็นต้น[8]

ข้อจำกัดของการตรวจ

เนื่องจาก In-111 octreotide ผลิตจาก cyclotron ซึ่งอาจจะเป็นข้อจำกัดของการมีราคาสูง ให้พลังงานที่ไม่เหมาะกับการถ่ายภาพ จึงได้ภาพที่รายละเอียดไม่ดี รวมถึงให้รังสีแก่ผู้ป่วยค่อนข้างสูงจึงอาจจะไม่เป็นที่นิยมในการถ่ายภาพ

2. Technetium-99m (Tc-99m)-HYNIC-TOC

Tc-99m -HYNIC-TOC เป็นการนำเอา Tc-99m มาจับกับ somatostatin receptor ซึ่งมีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย เนื่องมีข้อดีเหนือว่า In-111 octreoscan ที่เป็น gold standard คือ Tc-99m ราคาไม่แพง หาได้ง่าย ภาพการตรวจจาก Tc-99m -HYNIC-TOC ให้ความละเอียดมากกว่า มีความคม

ชัดในการดูรอยโรคนอกตับ และความไวที่มากขึ้นจากการที่หาตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของโรคได้มากกว่าและแยกรอยโรคได้เด่นชัดขึ้น[12] นอกจากผู้ป่วยจะตรวจเสร็จภายใน 1 วัน

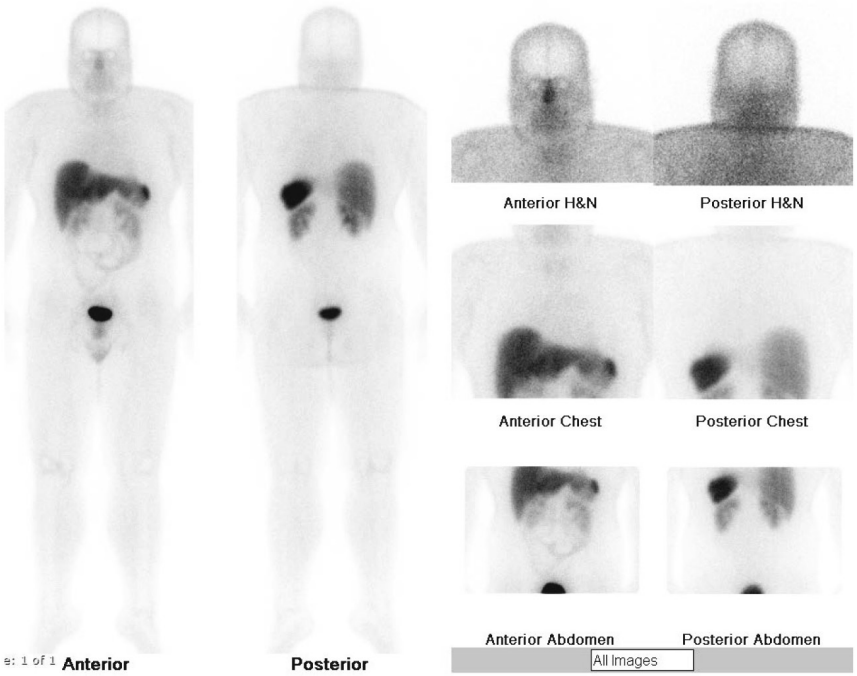
วิธีการตรวจด้วย Tc-99m -HYNIC-TOC

ให้ Tc-99m -HYNIC-TOC ด้วยปริมาณความแรงรังสี 20 mCi (740 MBq) บริหารเข้าทางหลอดเลือดดำ ทำการถ่ายภาพด้วยเครื่อง gamma camera แบบ whole body และ spot ที่ 1 และ 3-4 ชั่วโมง และทำการถ่ายภาพ SPECT/CT ในบริเวณที่สนใจ

การแปลผลการตรวจ

ลักษณะภาพปกติ

พบการสะสมสารเภสัชรังสีในบริเวณปกติ หรือ บริเวณที่มี physiology distribution สามารถพบได้ที่ที่บริเวณต่อมน้ำลาย ไทรอยด์ ต่อมใต้สมอง และม้าม เนื่องจากเป็นบริเวณที่มี somatostatin receptor type 2 นอกจากนี้ยังสามารถพบที่บริเวณต่อมไร้ท่อต่างๆ กระเพาะอาหารและลำไส้ รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับน้ำเหลือเช่น ต่อมไทมัส นอกจากนี้ยังพบการสะสมของสารเภสัชรังสีได้ในบริเวณที่มีการขับ คือ ไตและกระเพาะปัสสาวะ รวมทั้ง ตับ ถุงน้ำดี และทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังพบการจับของสารเภสัชรังสีที่บริเวณส่วนหัว หรือ uncinated ของตับอ่อนได้เช่นกัน[13] (รูปที่ 2)



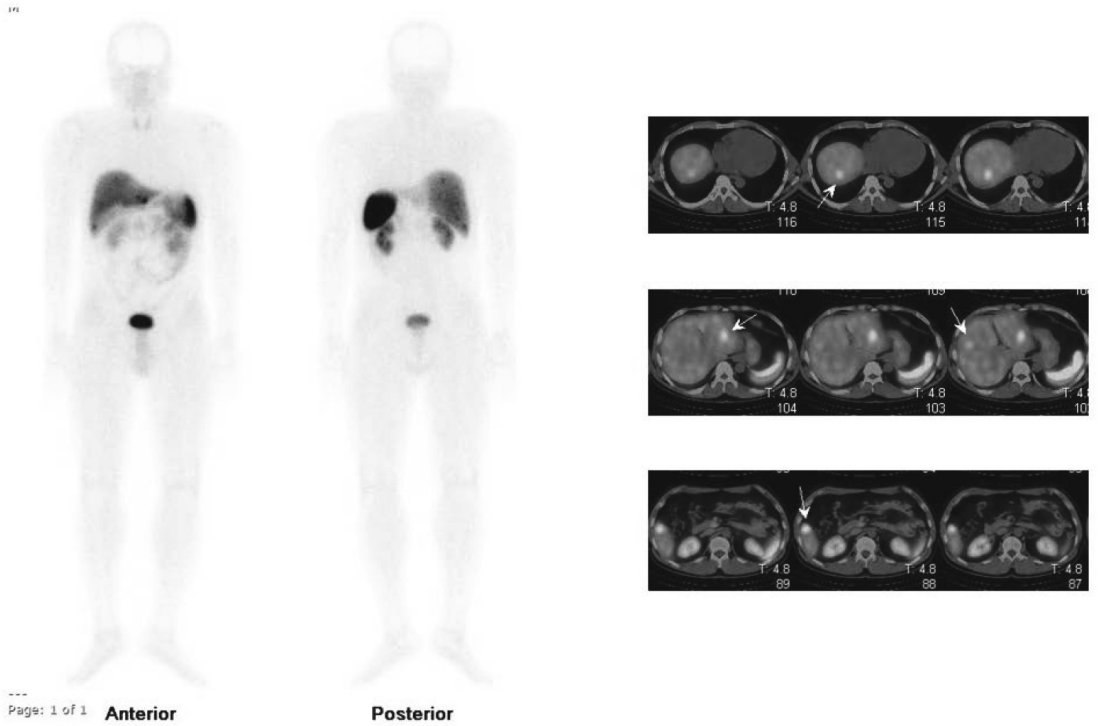
รูปที่ 2. แสดงลักษณะการสะสมสารเภสัชรังสีที่ปกติของการตรวจด้วย Tc-99m -HYNIC-TOC

ลักษณะภาพผิดปกติ

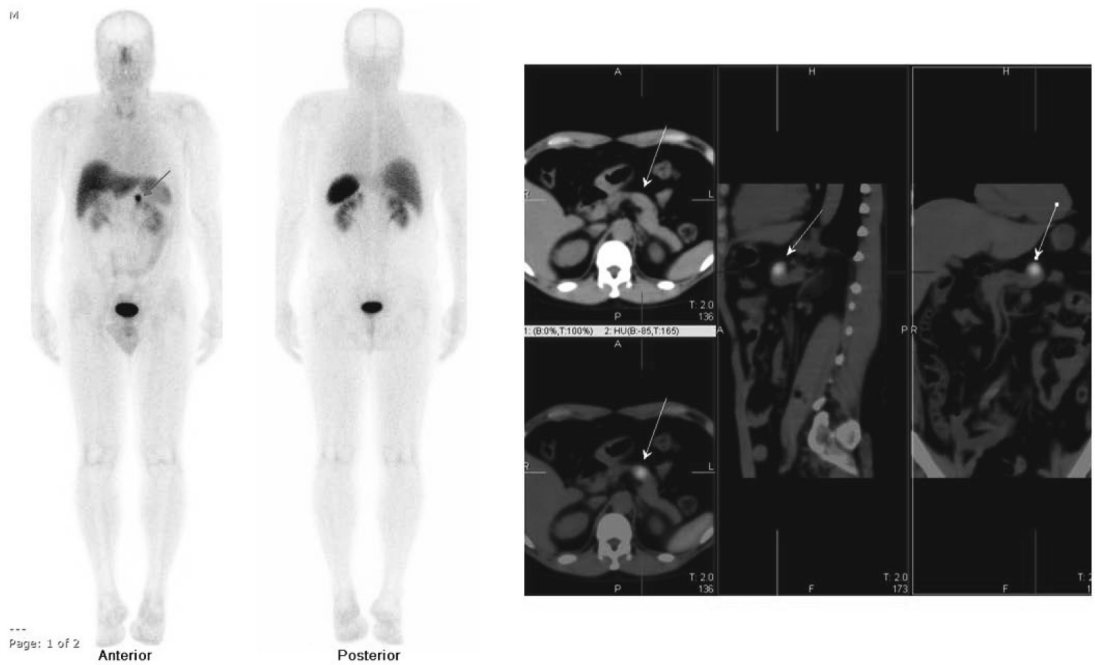
พบจุดที่มีการสะสมของสารเภสัชรังสีมีความระดับเข้มมากกว่าความเข้มของเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง หรือพบจุดการสะสมของสารเภสัชรังสีในบริเวณที่ไม่เป็น physiologic distribution (รูปที่ 3 และ 4)

ผลบวกลวงอาจพบมีการสะสมของสารเภสัชรังสีได้บริเวณที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น บริเวณที่มีการทำงานของ osteoblast เช่น degenerative bone disease กระดูกหัก นอกจากนี้ยังพบบริเวณ parathyroid adenoma และบริเวณที่มีการอักเสบเรื้อรังต่าง และอาจจะพบในบริเวณที่เป็นมะเร็งแต่ไม่ใช่ NET เช่น meningioma หรือ มะเร็งเต้านมเป็นต้น[13]

ผลลบลวงอาจพบได้ในรอยโรคที่อยู่ในอวัยวะที่มี physiologic distribution เช่น ตับ รอยโรคขนาดเล็ก และรอยโรคที่มี dedifferentiation[13]



รูปที่ 3. แสดงลักษณะการจับที่ผิดปกติของการตรวจด้วย Tc-99m -HYNIC-TOC จากภาพ whole body และ SPECT/CT พบลักษณะจุดที่มีการสะสมของสารเภสัชรังสีกระจายภายในตับ ซึ่งสงสัยการแพร่กระจายของ NET สู่ตับ (liver metastasis)



รูปที่ 4. ภาพการตรวจ Tc-99m -HYNIC-TOC (ภาพซ้าย) ภาพถ่าย whole body จุดที่มีการสะสมของสารเภสัชรังสีใต้ต่อกลีบซ้ายของตับเหนือไตด้านซ้าย ซึ่ง ภาพ SPECT/CT (ภาพขวา) แสดงว่าจุด (focus) ที่มีการสะสมของสารเภสัชรังสีอยู่ที่บริเวณตับอ่อนซึ่งช่วยยืนยันและวินิจฉัย NET ของตับอ่อนในผู้ป่วยรายนี้

PET/CT with ^{68}Ga-DOTA-conjugated peptides

^{68}Ga-DOTA-conjugated peptides เป็นสารเภสัชรังสีที่ทำการตรวจด้วยเครื่อง PET/CT พบว่ามีประโยชน์ที่เหนือวิธีการตรวจด้วย SRS คือ ความละเอียดของภาพที่สูง เภสัชจลศาสตร์ที่ดี ให้ผลการตรวจที่แม่นยำ และ radiation dose ที่ต่ำกว่า รวมทั้งใช้เวลาการตรวจที่สั้น[11, 14] พบว่า ^{68}Ga-DOTA-conjugated peptides มีความไวและความจำเพาะที่มากกว่าการตรวจด้วย CT และ octreoscan[15]

^{68}Ga-DOTA-conjugated peptides PET/CT มีความไวและความจำเพาะขึ้นกับสารเภสัชรังสีแต่ละชนิดที่ใช้และชนิดของ tumour[14] ความไวและความจำเพาะโดยรวมสำหรับการวินิจฉัย NET อยู่ที่ร้อยละ 83-97 และ ร้อยละ 88-95 ตามลำดับ[5, 16] สำหรับการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของ NET ^{68}Ga-DOTA-TATE พบว่ามีความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 90 และ ร้อยละ 82 ตามลำดับ[17] และสำหรับผู้ป่วย NET ที่ยังไม่ทราบตำแหน่ง primary tumour ^{68}Ga-DOTA-NOC มีความไวในการบอกตำแหน่ง primary tumour ที่ร้อยละ 60 และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วย NET ถึงร้อยละ 55[18]

สารเภสัชรังสี

^{68}Ga-DOTA-conjugated peptides ซึ่งมีเป้าหมาย (target) ต่อ somatostatin receptor ซึ่งอาจจะเป็น agonist หรือ antagonist ต่อ receptor ก็ได้ แต่ปัจจุบันสารเภสัชรังสีที่มีการนำมาใช้เพื่อการถ่ายภาพทางคลินิกมีการใช้อย่างแพร่หลาย เป็น agonist ต่อ somatostatin receptor ซึ่งมี 3 ชนิด ดังนี้

1. ^{68}Ga-DOTA0-Tyr3]octreotide (^{68}Ga-DOTA-TOC)
2. ^{68}Ga-DOTA0-1NaI3octreotide (^{68}Ga-DOTA-NOC)
3. ^{68}Ga-DOTA0-Tyr3]octreotate (^{68}Ga-DOTA-TATE)

โดยมีสารเภสัชรังสีแต่ละชนิดมีความสามารถในการจับ receptor แต่ละชนิด ตามตารางที่ 1[11, 14, 19]

ตารางที่ 1. ความสามารถในการจับของ somatostatin receptor แต่ละ subtype สำหรับ ^{111}In-DOTATOC ซึ่งเป็นสารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจ SRS และ ^{68}Ga-DOTA-TOC, ^{68}Ga-DOTA-NOC และ ^{68}Ga-DOTA-TATE โดยค่าแสดงเป็น IC_{50} หน่วยนาโนโมล.

Peptide	**Sstr1**	**Sstr2**	**Sstr3**	**Sstr4**	**Sstr5**
^{111}In-DOTATOC (n*M*)	>10,000	4.6 ± 0.2	120 ± 26	230 ± 82	130 ± 17
^{68}Ga-DOTA-TOC (n*M*)	>10,000	2.5 ± 0.5	613 ± 140	>1000	73 ± 21
^{68}Ga-DOTA-NOC (n*M*)	>10,000	1.9 ± 0.4	40.0 ± 5.8	260 ± 74	7.2 ± 1.6
^{68}Ga-DOTA-TATE (n*M*)	>10,000	0.2 ± 0.004	>1000	300 ± 140	377 ± 18

ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สารเภสัชรังสี 3 ชนิดมีความสามารถในการจับกับ somatostatin receptor subtype 2 แต่จะพบว่า ^{68}Ga-DOTA-TATE มีความสามารถในการจับกับ somatostatin receptor subtype 2 มากที่สุด และมากกว่าสารเภสัชรังสีชนิดอื่น ส่วน ^{68}Ga-DOTA-TOC มี affinity กับ somatostatin receptor subtype 2 และ 5 และ ^{68}Ga-DOTA-NOC affinity ที่ดีกับ somatostatin receptor subtype 2, 3 และ 5

วิธีการตรวจด้วย ^{68}Ga-DOTA-conjugated peptides

ปริมาณความแรงรังสีที่บริหารเข้าสู่ผู้ป่วยคือ 2 MBq ต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม[5] หรือประมาณ 100-200 MBq[11] แต่ไม่น้อยกว่า 100 MBq ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำด้วยวิธี bolus[5] และทำการถ่ายภาพที่ 60 นาทีด้วยเครื่อง PET/CT[14]

การเตรียมตัวผู้ป่วยสำหรับการตรวจ

1. ไม่จำเป็นต้องหยุดยากลุ่ม somatostatin analogue หากได้รับชนิดออกฤทธิ์นาน (long acting) ให้ทำการถ่ายภาพก่อนการได้รับยารอบต่อไป[2]

2. ควรได้รับน้ำอย่างเพียงพอก่อนและหลังการตรวจ อย่างน้อย 1 วัน[2] โดยไม่ต้องอดอาหารก่อนการตรวจ[14]

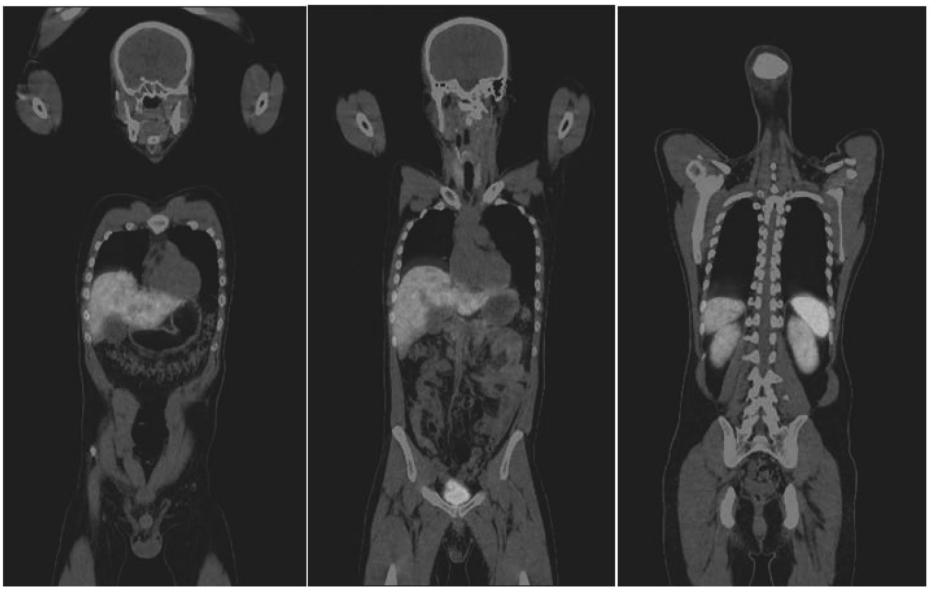
3. การบริหารสารเภสัชรังสีไม่ควรผ่าน central line หรือร่วมกับการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition)

การแปลผลการตรวจ

ลักษณะภาพปกติ

การสะสมสารเภสัชรังสีจะพบบริเวณ physiologic distribution ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary) ไทรอยด์ ตับ ม้าม ต่อมน้ำลาย กระเพาะ ไต และกระเพาะปัสสาวะ ร่วมถึงบริเวณที่อาจจะพบการสะสมของสารเภสัชรังสีได้ที่ลำไส้ ส่วน uncinate process ของตับอ่อน และต่อมหมวกไต มีรายงานว่าในผู้ป่วยบางรายอาจพบการสะสมของสารเภสัชรังสีที่มีการกระจายอย่างสม่ำเสมอที่บริเวณต่อมลูกหมากและเต้านม

สำหรับระดับความเข้มของการสะสมของสารเภสัชรังสี จะพบความเข้มสูงที่ม้าม และไต รองมาคือ ตับและต่อมใต้สมอง ระดับความเข้มจาง (faint uptake) พบที่ไทรอยด์ และต่อมน้ำลาย (รูปที่ 4)



รูปที่ 4. ภาพแสดงลักษณะการสะสมที่ปกติของการตรวจด้วย ^{68}Ga-DOTA-TATE PET/CT

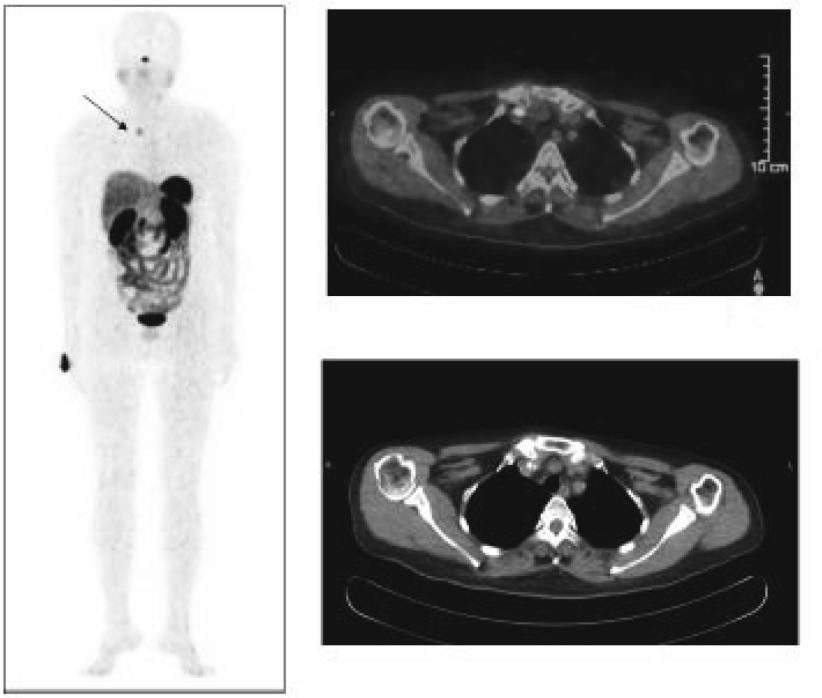
ลักษณะภาพผิดปกติ

คือบริเวณที่มีการจับของสารเภสัชรังสีที่มากกว่าบริเวณข้างเคียงหรือbackground หรือในบริเวณที่ไม่มีการจับเป็นปกติ หรือที่เรียกว่า physiologic distribution โดยลักษณะที่บ่งถึงการที่มีการจับของ somatostatin receptor ที่ความเข้มมากกว่าตับในบริเวณที่บอกได้ชัดเจน จะถือว่ามีการแสดงออกของ somatostatin receptor จำนวนมาก แต่หากการจับของสารเภสัชรังสีเป็นลักษณะ linear หรือไม่ใช่ focus ที่มีการจับระดับสูงจะไม่ใช่ pathologic uptake[11] (รูปที่ 5 และ 6)

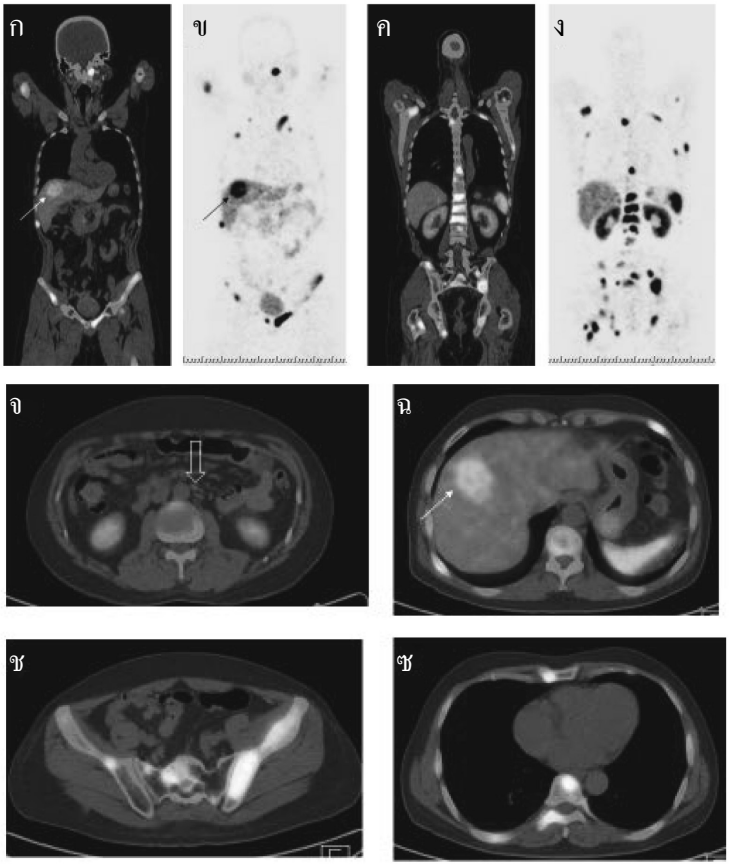
ระดับความเข้มของการสะสมของสารเภสัชรังสีสามารถบ่งบอกถึงความเหมาะสมของผู้ป่วยต่อการรับการรักษาด้วย PRRT โดยระดับความเข้มที่บ่งว่าผู้ป่วยเหมาะต่อการรักษาด้วย PRRT คือ ระดับความเข้มของสารเภสัชรังสีที่ระดับที่ 2-4 ตาม Rotterdam scale โดย Rotterdam scale ทำการเปรียบเทียบด้วยรูป planar โดย ระดับ 1 คือ ความเข้มน้อยกว่าการเภสัชรังสีที่ตับ ระดับ 2 คือ ความเข้มของตับ ระดับ 3 คือ ความเข้มมากกว่าตับ ระดับ 4 คือ ความเข้มมากกว่าไต และม้าม[16]

ผลบวกลวงอาจพบได้ในบริเวณที่มีการอักเสบหรือติดเชื้อเนื่องจากการจับของ lymphocyte รวมถึงการปนเปื้อนของปัสสาวะที่บริเวณผิวหนัง หรือเสื้อผ้า

ผลลบลวงพบได้ในรอยโรคที่มี dedifferentiation หรือมีขนาดเล็ก[11]



รูปที่ 5. แสดงลักษณะผิดปกติของการตรวจด้วย ^{68}Ga-DOTA-TATE PET/CT ในผู้ป่วย medullary thyroid cancer ที่มีระดับ calcitonin 40-60 (0-11.5) ที่พบมีการสะสมของสารเภสัชรังสีในต่อมน้ำเหลืองที่มีแคลเซียมเกาะที่ช่องอก (mediastinum) (ลูกศร) ซึ่งผลทางพยาธิวิทยายืนยันการแพร่กระจายมาสู่ต่อมน้ำเหลือง (รูปได้ความอนุเคราะห์จาก ผศ.พญ.วิชชนา จำรูญรัตน์ สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี)



รูปที่ 6. แสดงลักษณะผิดปกติของการตรวจด้วย ^{68}Ga-DOTA-TATE PET/CT ในผู้ป่วย NET ที่มีการแพร่กระจายสู่ตับ (ลูกศรบาง รูป ก, ข และ ฉ) ต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องบริเวณ paraaortic (ลูกศรโปร่ง รูป จ) และกระดูกทั่วร่างกาย โดยไม่ทราบบริเวณ primary tumour (โดยรูป ก และ ค เป็นรูป coronal PET/CT, รูป ข และ ง เป็นรูป coronal PET และรูป จ-ซ เป็นภาพ axial PET/CT)

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with radioblabelled somatostatin analogue

Radiolabelled somatostatin analogue มีการนำมาใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วย NET ของระบบทางเดินอาหารและตับอ่อนที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยการผ่าตัด หรือมีการแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่นซึ่งส่วนใหญ่ล้มเหลวจากการได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น

สารเภสัชรังสีที่นำมาใช้เพื่อการรักษามีหลายชนิดดังตัวอย่างต่อไปนี้

1. [In-111-DTPA^0, Tyr^3]octreotide

เป็นสารเภสัชรังสีตัวแรกที่นำมาใช้การรักษาผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของ NET ซึ่งเป็นสารเภสัชรังสีตัวเดียวกับที่ใช้ในการถ่ายภาพที่เรียกว่า octreotide scan หรือ octreoscan แต่ใช้ปริมาณรังสีที่มากกว่า การรักษาด้วย [In-111-DTPA^0, Tyr^3]octreotide มีผลในการควบคุมโรคแต่ไม่พบการลด

ขนาดของ tumour จากการตรวจด้วย CT มีรายงานว่ามีผู้ป่วย 3 รายจาก 6 ราย เกิดโรค myelodysplastic syndrome (MDS) และ leukemia หลังได้รับการรักษา[20]

2. [^{90}Y-DOTA^{o}, Tyr^{3}] octreotide หรือ ^{90}Y-DOTA-TOC (OctreoTher)

เป็นสารเภสัชรังสีที่มีการพัฒนาต่อเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยใช้ radionuclide คือ yetrrium-90 (Y-90) ซึ่งสามารถให้รังสีเบต้า และสามารถถ่ายภาพหลังการบริหารสารเภสัชรังสีแล้ว

พบว่าการรักษาด้วย ^{90}Y-DOTA-TOC มีการลดลงของขนาด tumor ที่เพิ่มขึ้นโดยมีอัตราการตอบสนองที่ร้อยละ 10-30 โดยอาจจะพบผลแทรกซ้อนต่อการทำงานของไตได้ แต่หากได้รับการป้องกันด้วยการให้กรดอะมิโนจะพบผลข้างเคียงเกี่ยวกับไตที่น้อยลง[21]

3. [^{177}Lu-DOTA^{0}, Try^{3}]octreotate

Lu-177 เป็นสาร radionuclide ที่ให้รังสีเบต้าแต่มีระยะทางการเดินทางที่สั้นกว่า Y-90 ซึ่งมีผลดีต่อรอยโรคที่มีขนาดเล็กกว่าและมีผลต่อการทำงานของไตที่น้อยกว่า

ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย [^{177}Lu-DOTA^{0},Try^{3}]octreotate พบผู้ป่วย complete response ร้อยละ 2-7 partial response ร้อยละ 28 stable disease (และรวมถึง minimal response) ร้อยละ 51-59 และ progressive disease ร้อยละ 5-20 โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่โรคลุกลาม (time to progression) ที่ 40-41 เดือน และความรอดชีพโดยรวม (overall survival) ที่ 46-59 เดือน[22, 23] ถึงแม้ว่าผลการรักษาส่วนใหญ่พบว่ามี complete remission ที่ต่ำ แต่พบว่าการรักษาด้วย Lu-177 DOTA-TATE ว่าสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้[24]

ผลแทรกซ้อนฉับพลันจากการรักษาที่พบใน 24 ชั่วโมงแรกที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ พบได้ร้อยละ 25 รองมา คือ อาเจียน และอาการปวด ซึ่งพบได้ร้อยละ10[22] นอกจากนี้ผลแทรกซ้อนฉับพลันอื่นที่พบได้หลัง 24 ชั่วโมงแรก คือ ผมร่วง ซึ่งพบได้ร้อยละ 60 ซึ่งอาการมักเป็นเพียงเล็กน้อยและชั่วคราว ผลกระทบต่อระบบเลือดมักไม่รุนแรง อาการรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 พบน้อยกว่าร้อยละ 15[22] สำหรับผลแทรกซ้อนที่รุนแรงและสำคัญ คือ hormonal crisis ซึ่งพบไม่บ่อย คือ น้อยกว่าร้อยละ1 ส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วย NET ที่มีการหลั่งฮอร์โมนหลายชนิด[25] สำหรับผลแทรกซ้อนระยะยาว อาจจะพบการทำงานลดลงของระบบไต และตับ ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมด้วย เช่น โรคเบาหวาน และภาวะความดันโลหิตสูงที่เป็นมานาน และไม่ได้รับการควบคุมที่ดี นอกจากนี้ผลแทรกซ้อนระยะยาวต่อการทำงานของไขกระดูกที่รุนแรงที่อาจจะพบได้ คือ โรค myelodysplastic syndrome (MDS) และ leukemia แต่พบได้น้อยมากน้อยกว่าร้อยละ 1[22]

การศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของ NET ที่บริเวณที่ลำไส้ ด้วย Lu-177 DOTA-TATE แบบ randomized controlled ที่มีชื่อย่อว่า NETTER-1[26] ทำการเปรียบเทียบในผู้ป่วยมีการดำเนินโรคขึ้นในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของ NET ที่บริเวณที่ลำไส้ขณะได้รับการได้รักษาด้วย sandostatin 30 มก. ต่อเดือน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ sandostatin เพิ่มอีก 30 มก. ต่อเดือน และ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Lu-177 DOTA-octreotate ร่วมด้วย โดยการให้ Lu-177

DOTA-octreotate จะให้การรักษาทุก 8 สัปดาห์ ด้วยปริมาณความแรงรังสี 200 mCi จำนวน 4 ครั้ง ในกลุ่มที่รับการรักษาด้วย Lu-177 DOTA-Octreotate พบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมากขึ้น มีค่า hazard ratio 0.40 ค่าการตอบสนอง (response rate) ร้อยละ 18 ผลแทรกซ้อนส่วนใหญ่ คือ คลื่นไส้อาเจียน ซึ่งมักพบระหว่างได้รับ amino acid solution เพื่อปกป้องไต ผลแทรกซ้อนต่อระบบโลหิตที่ เกรด 3 หรือ 4 มีน้อยกว่าร้อยละ 9 ซึ่งส่วนใหญ่จะพบเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิว และลิมโฟไซด์ต่ำ[21]

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษาผู้ป่วย NET ด้วย PRRT[21]

1. ผู้ป่วย NET ชนิด well-differentiated เกรด 1 หรือ 2 ที่การแพร่กระจายของโรคหรือไม่สามารถรับการรักษาด้วยการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยที่เป็นเกรด 3 อาจจะได้รับประโยชน์จากการรักษา
2. ผู้ป่วยที่รับการตรวจด้วย somatostatin receptor imaging แล้วพบว่ามีการจับของสารเภสัชรังสีอย่างเพียงพอ
3. การทำงานของไขกระดูกดี
4. ค่า creatinine clearance มากกว่า 50 มล./นาที
5. Karnofsky performance status มากกว่า 50
6. ระยะเวลาการรอดชีวิต (expected survival) ที่มากกว่า 3 เดือน

ข้อห้ามสัมบูรณ์ของการรักษาผู้ป่วย NET ด้วย PRRT[21]

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือขณะให้นมบุตร
2. การทำงานของตับบกพร่องอย่างมาก คือ ระดับ total bilirubin สูงกกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ระดับ albumin มากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ หรือ ระดับ prothrombin time นานกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ
3. การทำงานของหัวใจบกพร่อง คือ เกรด III และ IV ตาม New York Heart Association
4. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือหรือยินยอมในการรักษาด้วย PRRT โดยไม่มีผู้ดูแล เช่น ผู้ป่วยจิตเวช หรือระบบประสาท เช่น ภาวะสมองเสื่อม

ข้อห้ามสัมพัทธ์ของการรักษาผู้ป่วย NET ด้วย PRRT[21]

1. ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ active ซึ่งไม่มีการแสดงออกของ somatostatin receptor
2. การทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง คือ มี creatinine clearance น้อยกว่า 50 มล./นาที แต่ผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยการล้างไตซึ่งสามารถให้การรักษาด้วย PPRT
3. การทำงานโลหิตวิทยาบกพร่อง คือ ระดับ hemoglobin น้อยกว่า 8 ก./ดล. เกล็ดเลือดน้อยกว่า 75,000/ไมโครล. และเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 2,000/ไมโครล.
4. ผู้ป่วยที่ภาวะผิดปกติของลิ้นหัวใจ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ต้องทำการประเมินก่อนการรักษาแต่ละ cycle[21]

1. โลหิตวิทยาได้แก่ complete blood count (CBC)

2. การทำงานของไตได้แก่ creatinine และ blood urea nitrogen (BUN) ถ้ามีการทำงานผิดปกติต้องมีผล creatinine clearance

3. การทำงานของตับได้แก่ bilirubin, albumin, Alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) และ International normalized ratio (INR)

4. Electrolytes ได้แก่ ระดับ potassium และ calcium

5. Lactic dehydrogenase (LDH)

6. Chromagranin A และ hormone ที่จำเพาะต่อ tumor ที่ค่าผิดปกติ

การเตรียมตัวผู้ป่วยก่อน การรักษาด้วย PRRT[21]

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม somatostatin analogue ที่ออกฤทธิ์ยาวควรหยุดก่อนได้รับการรักษา 4-6 สัปดาห์ หรือ 8 ชั่วโมง สำหรับยาที่ออกฤทธิ์สั้น

ก่อนการรักษาผู้ป่วยจะได้รับกรดอะมิโน (amino acid solution) เพื่อลดรังสีต่อไตผู้ป่วยระหว่างการรักษาด้วย PRRT โดยการให้ lysine 25 มก. และ arginine 25 มก. ใน normal saline 1,000 มล. โดยเริ่มให้ก่อนการรักษา 30 นาที นาน 4 ชั่วโมง หากผู้ป่วยมีระดับ potassium ในเลือดสูงจำเป็นต้องได้รับการรักษาก่อนการได้รับ amino acid solution

เพื่อลดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากผลของรังสี และการได้รับ amino acid solution จะให้ยาต้านการอาเจียนทางหลอดเลือดดำในกลุ่ม serotonin 5-HT3 antagonist เช่น ondansetron และยากลุ่ม corticosteroid ทางหลอดเลือดดำ เช่น dexamethasone 4 มก. ก่อนให้ amino acid solution และสามารถให้ซ้ำได้หากมีอาการ[16]

เกณฑ์วิธีของการรักษา (protocol)[16, 21]

ปริมาณความแรงรังสีเพื่อการรักษา

การรักษาด้วย Lu-177 DOTA-octrotate ให้ความแรงรังสี 7.4 GBq (200 mCi) ระยะห่างทุก 8 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง ตาม NETTER-1 trial[26] โดยมีปริมาณรวมไม่เกิน 600-800 mCi หรือ 22-30 GBq เพื่อรังสีที่แพร่สู่ไตไม่มากกว่าที่กำหนด[16]

การรักษา Y-90 DOTA-octreotate ให้ความแรงรังสี 3.7 GBq/ตร.ม. body surface area ทุก 10-12 สัปดาห์ จำนวน 2 ครั้ง[16] โดยมีปริมาณรวมไม่เกิน 500 mCi หรือ 18 GBq[16]

การรักษาด้วย Y-90 DOTA-octrotate ร่วมกับ Lu-177 DOTA-octrotate ซึ่งความแรงรังสีของ Y-90 DOTA-octreotate 68-135 mCi (2.5-5.0 GBq) และ Lu-177 DOTA-octrotate ความแรงรังสี 5.55-

7.4 GBq (150-200 mCi) ทุก 10-16 สัปดาห์ จำนวน 2 -6 ครั้ง

โดยการเลือกสารเภสัชรังสีอาจคำนึงถึงรอยโรค และภาวะของผู้ป่วย เช่น ขนาดรอยโรคใหญ่ การรักษาด้วย Y-90 จะให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า แต่พบว่ามีผลกระทบต่อไตที่มากกว่า ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของไตจึงอาจจะเหมาะสมต่อการรักษาด้วย Lu-177 มากกว่า และอาจจะต้องพิจารณาลดความแรงรังสีที่ให้ต่อผู้ป่วย

การบริหารสารเภสัชรังสี

สารเภสัชรังสีควรเจือจางใน normal saline ปริมาตรสุทธิที่ 10-100 มล. บริหารสารเภสัชรังสีผ่าน catheter เข้าสู่หลอดเลือดดำโดยใช้เวลานาน 10-30 นาที ซึ่งอาจจะให้พร้อมกับ amino acid solution โดยผ่าน three-way stopcock และทำการ flush ด้วย normal saline หลังจากที่บริหารสารเภสัชรังสีครบ

การดูแลก่อน ระหว่างและหลังการได้รับสารเภสัชรังสี

ผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามอาการ ระดับความดัน และอัตราการเต้นของหัวใจทั้ง ก่อน ระหว่าง และหลังการได้รับสารเภสัชรังสีเสร็จสิ้น เนื่องจากระหว่างบริหารสารเภสัชรังสีเพื่อการรักษาอาจมีการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนจาก NET ทำให้ผู้ป่วยอาจจะมีอาการได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในกลุ่ม functioning NET นอกจากนี้ควรต้องมีรถเข็นอุปกรณ์สำหรับฉุกเฉิน (emergency cart) พร้อมยาที่จำเป็นต้องใช้หากผู้ป่วยมีอาการของ paraneoplastic syndrome อย่างฉับพลัน

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมการปัสสาวะได้จำเป็นต้องใส่สายสวนปัสสาวะ และถุงปัสสาวะก่อนการให้การรักษาด้วย PRRT และจำเป็นต้องคาสายสวยปัสสาวะ และถุงปัสสาวะไว้อย่างน้อย 2 วันหลังการรักษา

ผู้หญิงงดเว้นการตั้งครรภ์อย่างน้อย 6 เดือนหลังการรักษา

การถ่ายภาพหลังการรักษา[16]

การถ่ายภาพหลังการรักษาเพื่อประเมินการจับของสารเภสัชรังสีภาพในรอยโรคและการกระจายของสารภายในร่างกาย และเพื่อนำข้อมูลเพื่อประเมินผลของการตอบสนองของการรักษา PRRT

ทำการถ่ายภาพด้วยเครื่อง gamma camera การถ่ายภาพทำการถ่ายภาพ whole body และ/หรือ spot ในช่องท้องและส่วนที่เกี่ยวข้อง ในวันที่ 1, 4 และ 7 หลังการรักษาครั้งที่ 1 สำหรับการรักษาครั้งอื่นทำการถ่ายภาพหลังการรักษาในวันที่ 1 และ 4 เท่านั้น โดยภาพ SPECT อาจจะพิจารณาในวันใดวันหนึ่งเพื่อข้อมูลทางกายวิภาคและการได้รับข้อมูลที่แม่นยำมากขึ้น โดยภาพ whole body ใช้เวลาในการตรวจประมาน 30 นาที และภาพ spot ใช้ระยะเวลาประมาณ 5 นาที

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย PRRT[16]

ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือผลข้างเคียงเกี่ยวข้องกับการทำงานของไต และไขกระดูก สำหรับผลต่อการทำงานของไตซึ่งส่วนใหญ่อาการไม่มากหากการรักษาได้ให้ amino acid solution ร่วมด้วย ผลข้างเคียงต่อการทำงานของไตที่ลดลงส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เช่น โรคเบาหวาน และภาวะความดันโลหิตสูงที่เป็นมานาน และไม่ได้รับการควบคุมที่ดี

สำหรับผลกระทบต่อการทำงานของไขกระดูกชนิดรุนแรง (ระดับ 3-4) ส่วนใหญ่มักเป็นชั่วคราว โดยพบได้ร้อยละ 10-13 ภายหลังการรักษาด้วย Y-90 DOTA-TATE และเหลือเพียงร้อยละ 2-3 หลังการรักษาด้วย Lu-177 DOTA-TATE สำหรับการเกิด MDS และ leukemia พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

สำหรับการทำงานของตับที่ลดลงส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปสู่ตับอย่างมากเท่านั้น

ภาวะเจริญพันธุ์เสื่อมลงในผู้ป่วยเพศชายภายหลังการรักษาด้วย PRRT ได้โดยส่วนใหญ่ภาวะเจริญพันธุ์จะกลับมาเป็นปกติหลังจากการรักษาไปแล้วประมาณ 2 ปี แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของต่อมไร้ท่ออื่น เช่น ต่อมใต้สมอง ไทรอยด์ และต่อมหมวกไต เป็นต้น

การติดตามหลังได้รับการรักษา[21]

ภายหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 2,4 และ 6 ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามผลเลือด โดยการเจาะ CBC หากพบว่ามีผลแทรกซ้อนระดับ 3 หรือ 4 ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) เช่น hemoglobin น้อยกว่า 6.5 ก./ดล. เม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 1,000/ลบ.มม. lymphocyte น้อยกว่า 200/ลบ.มม. neutrophil น้อยกว่า 500/ลบ.มม. และเกล็ดเลือด น้อยกว่า 25,000-50,000/ลบ.มม. ซึ่งจำเป็นต้องติดตามผลเลือดทุก 1 สัปดาห์จนผลเลือดดีขึ้น

ภายหลังครบการรักษาแล้ว ควรทำการติดตามการรักษาด้วยภาพถ่ายทางกายวิภาค (anatomical imaging) ภาพถ่ายระดับโมเลกุล (molecular imaging) และ biomarker ในเดือนที่ 3 และ 12 หาก NET ของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเกรดที่สูงหรือมีการจับของ FDG ควรจะทำติดตามทุก 3 เดือนจนโรคสามารถควบคุมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Verburg FA, Heinzel A, Hänscheid H, Mottaghy FM, Luster M, Giovanella L. Nothing new under the nuclear sun: towards 80 years of theranostics in nuclear medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(2):199-201.
2. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, Bundschuh RA, Schönberger S, Gonzalez-Carmona M, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. OncoTargets and therapy. 2017;10:4821-8.
3 Hertz S RA, Evans RD. . Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. Proc Soc Exp Biol Med. 1983;38:510-3.

4. Hertz S RA. Application of radioactive iodine in Graves disease. J Clin Invest. 1942;21:624.
5. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. Neuroendocrinology. 2017;105(3):212-44.
6. Oncology: non–positron emission tomography. In: Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH, editors. Nuclear medicine: the requisites. Requisites in radiology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2014. p. 265-9.
7. Reubi JC. Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. Q J Nucl Med. 1997;41:63-70.
8. Mettler FA, Guiberteau MJ. Non-PET neoplasm Imaging and radioimmunotherapy. In: Mettler FA, Guiberteau MJ, editors. Essential of nuclear medicine imaging. sixth ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 351-2.
9. Asnacios A CF, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Suini C, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant wel-differentiated endocrine tumour. J clin Oncol. 2008;26(6):963-79.
10. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(7):1441-8.
11. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F–DOPA. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(9):1588-601.
12. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. Endocrine-related cancer. 2011;18 Suppl 1:S27-51.
13. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. Nuclear medicine review Central & Eastern Europe. 2016;19(2):93-8.
14. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(10):2004-10.
15. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2007;48(4):508-18.
16. Agency IAE. Practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) for neuro-endocrine tumours. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2013.
17. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, Reincke M, Beuschlein F, Wangler B, et al. Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with 68Ga-DOTATATE PET/CT. Radiology. 2014;270(2):517-25.
18. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2010;51(5):669-73.
19. Wild D, Macke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rasch H, et al. 68Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(6):724.
20. Valkema R, Jong MD, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of pepetide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. 2002;32:110-122. Semin

Nucl Med. 2002:110-22.

21. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinkry-Glasberg S, Arnold R, et al. ENET consensus guideline for the standards of care in neuroendocrine neoplasm: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. Neuroendocrinology. 2017;105:295-309.
22. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Erijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analogue [177 Lu-DOTA 0, Tyr3]octreotide: toxicity, efficacy, and survival. J clin Oncol. 2008;26:2124-30.
23. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Horsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(5):800-16.
24. Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2011;52(9):1361-8.
25. de Keizer B vAM, Feelders RA, de herder WW, Kam BL, van Essen M, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:749-55.
26. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. The New England journal of medicine. 2017;376(2):125-35.

กายอุปกรณ์พยุงเท้าและข้อเท้า (ankle foot orthosis, AFO)

ภัทรพล ยศเนืองนิตย์
นันทวัน คูนลินทิพย์
ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กายอุปกรณ์เสริม (orthosis)

เป็นอุปกรณ์เชิงกลที่ใช้แรงภายนอกกระทำต่อส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น ศีรษะ ลำตัว หรือรยางค์แขนขา หน้าที่ของกายอุปกรณ์เสริมสามารถแบ่งตามแรงเชิงกล แต่โดยส่วนใหญ่มักแบ่งตามจุดประสงค์ในการใช้กายอุปกรณ์เสริมนั้นในการรักษา จึงสามารถแบ่งกลุ่มกายอุปกรณ์ตามหน้าที่ คือ[1]

1. **พยุง (stabilization or supportive)** กายอุปกรณ์จะช่วยพยุงข้อต่อไม่ให้เกิดการเคลื่อนไหวที่ไม่ต้องการ และพยุงแขนขาสำหรับการลงน้ำหนัก
2. **เพิ่มการทำงาน (motorized or functional)** กายอุปกรณ์จะมีส่วนประกอบที่ช่วยทำให้แขนหรือขาส่วนที่อ่อนแรงเคลื่อนไหวได้ดีขึ้น
3. **แก้ไขความผิดรูป (correction of deformity)** กายอุปกรณ์สามารถออกแบบให้มีแรงกระทำต่อร่างกายเพื่อปรับให้ร่างกายหรือข้อส่วนนั้นกลับเข้าสู่การวางแนวปกติของร่างกาย หรือมุมที่ต้องการได้ เช่นกระดูกนิ้วมือหรือนิ้วเท้าผิดรูปจากภาวะข้อเสื่อมชนิดต่างๆ เป็นต้น
4. **ป้องกัน (protective)** กายอุปกรณ์สามารถใช้สำหรับป้องกันหรือคงแนวการวางตัวของข้อต่อต่างๆ เช่นการใช้หลังจากการเกิดอุบัติเหตุต่อรยางค์ หรือภาวะกระดูกหัก เป็นต้น

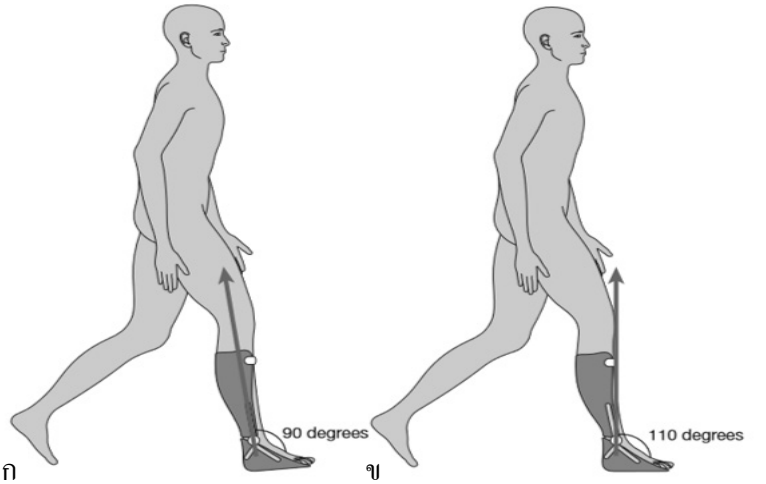
กายอุปกรณ์พยุงเท้าและข้อเท้า หรือ ankle foot orthosis (AFO)

หมายถึง orthosis ที่ใช้พยุงหรือประคองเท้าและข้อเท้า เพื่อการรักษาและบำบัดโรค หรือใช้เพื่อเสริมศักยภาพทางกายในการทำกิจวัติประจำวัน รวมถึงการประกอบอาชีพของผู้ป่วย จัดเป็นกายอุปกรณ์ที่ใช้อยู่เป็นประจำในเวชปฏิบัติ เช่น AFO สำหรับการดามเท้าผู้ป่วยอัมพาตจากโรคหลอดเลือดสมอง ที่มีภาวะอ่อนแรงไม่สามารถกระดกข้อเท้าขึ้น (weakness of ankle dorsiflexor) หรือ AFO ที่ใช้เพื่อเสริมความมั่นคงของข้อเท้ากลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บของกระดูกหรือเส้นเอ็นข้อเท้าจากอุบัติเหตุหรือจากการเล่นกีฬา ที่เสียความมั่นคงแข็งแรงของโครงสร้างข้อเท้า (ankle instability) รวมถึงการใช้ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดเท้าหรือข้อเท้า เป็นต้น

Ankle Foot orthosis นั้นมีหลากหลายชนิด และมีรูปแบบแตกต่างกันขึ้นกับพยาธิสภาพของโรคและวัตถุประสงค์ของการใช้งาน โดยทั่วไปแล้วจุดประสงค์พื้นฐานของการใช้ AFO มีดังต่อไปนี้[2]

1. การควบคุมการเคลื่อนไหว (control of motion)

ถือเป็นคุณสมบัติหลักของการใช้กายอุปกรณ์ทุกชนิด ดังจะเห็นได้ว่า AFO นั้นมักจะทำให้ข้อเท้าอยู่ในมุมที่คงที่และไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ หรือใช้ควบคุมการเคลื่อนไหวของข้อเท้าให้อยู่ในมุมที่จำกัด นอกจากนี้ AFO บางชนิด สามารถออกแบบเพื่อให้เกิดกลศาสตร์ที่สามารถควบคุมการเคลื่อนไหวของข้อเข่าได้เช่นกัน โดยการที่จัดให้มุมของข้อเท้าอยู่ในแนวกระดกลงคงที่ (fixed ankle plantar flexion position) ทำให้แนวแรงปฏิกิริยาจากพื้นขึ้นมาด้านหน้าต่อข้อเข่า ทำให้เกิดแนวแรงการเคลื่อนที่เชิงมุมทำให้ข้อเข่าเหยียด (knee extension moment) ซึ่งทำให้สามารถป้องกันข้อเข่างอ (knee flexion) ในช่วงการยืนลงน้ำหนักได้[3] AFO ชนิดนี้ เรียกว่า ground reaction orthosis (GRO) (รูปที่ 1[4])

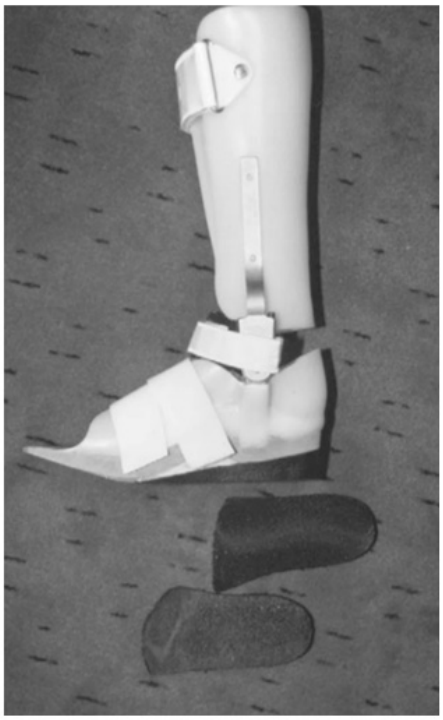


รูปที่ 1. ผลของการใส่กายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าอยู่ในแนวกระดกลง ลูกศรคือแนวแรงปฏิกิริยาจากพื้น (ก) กายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าที่จัดให้ข้อเท้าอยู่ในแนวปกติ แนวแรงผ่านด้านหลังข้อเข่าเล็กน้อย เกิดโมเมนต์ของแรง ทำให้เข่างอ (ข) กายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าที่จัดให้ข้อเท้าอยู่ในแนวกระดกลง ทำให้แนวแรงปฏิกิริยาจากพื้นขึ้นมาหน้าต่อหน้าเข่า ทำให้เกิดโมเมนต์ของแรงทำให้เข่าเหยียด

2. การแก้ไขความผิดรูป (correction of deformity)

สำหรับการใช้เพื่อแก้ไขความผิดรูป ควรแบ่งความผิดรูปนั้นเป็นความผิดรูปที่ยังสามารถดัดกลับได้ (correctable, flexible deformity) หรือเป็นความผิดรูปที่ถาวรหรือไม่สามารถดัดได้ (non-correctable, fixed deformity) จุดประสงค์การใช้กายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าสำหรับความผิดรูปที่ยังสามารถดัดได้คือการแก้ไขหรือรักษาให้ความผิดรูปนั้นกลับมาอยู่ในตำแหน่งปกติ (normal position) หรือตำแหน่งที่มีความสมดุล (neutral or balanced position)[5] สำหรับความผิดรูปที่ไม่สามารถ

ดัดกลับได้ การใช้กายอุปกรณ์เสริมนั้นจะไม่ได้มุ่งเน้นเพื่อแก้ไขความผิดปกติที่มีอยู่ แต่เพื่อปรับให้ผู้ป่วยสามารถใช้ขาหรือเท้าที่มีความผิดปกตินั้นได้สะดวกหรือปลอดภัยมากขึ้น เช่นในผู้ป่วยที่มีข้อเท้ายึดติดในท่ากระดกลง (ankle plantar flexion contracture) สามารถออกแบบ AFO ให้มีมุมข้อเท้าอยู่ในท่ากระดกลงตามการยึดติดของข้อเท้าของผู้ป่วย แล้วจึงเสริมวัสดุรูปลิ่มที่ด้านล่างของ AFO เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกระจายแรงลงน้ำหนักผ่านฝ่าเท้าและเดินได้ดีขึ้น เป็นต้น[3] (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. แสดง ankle foot orthosis

3. ทดแทนอาการอ่อนแรง (compensation for weakness)

เช่นในผู้ป่วยอัมพาตที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขา จนไม่สามารถกระดกข้อเท้าขึ้นได้ กายอุปกรณ์ที่เลือกใช้ สามารถออกแบบให้มีแรงกระทำที่เสริมแรงกระดกข้อเท้าขึ้นได้ (ankle dorsiflexion force) ประมาณ 10 ถึง 15 องศาในช่วงจังหวะการยกเท้าระหว่างการเดิน

4. ลดน้ำหนักต่อขาส่วนปลาย (partial axial unweighting of distal limb segments)

กายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าลักษณะพิเศษ (AFO with patten bottom extension) (รูปที่ 3[3]) ช่วยให้ผู้ป่วยไม่ลงน้ำหนักผ่านที่กระดูกส้นเท้า (calcaneus bone) ในภาวะต่างๆ เช่น กระดูกส้นเท้าหัก หรือมีแผลบริเวณส้นเท้า เป็นต้น อุปกรณ์ดังกล่าวจะสามารถส่งผ่านน้ำหนักตัวจากบริเวณใต้ข้อเข่าลงสู่พื้นโดยไม่มีแรงกระทำผ่านข้อเท้าหรือเท้าได้

รูปที่ 3. แสดง ankle foot orthosis with pattern bottom extension

ทั้งนี้ การพิจารณาใช้กายอุปกรณ์สำหรับการรักษาฟื้นฟูโรคหรือภาวะหนึ่ง สามารถคาดหวังผลมากกว่าหนึ่งจุดประสงค์ได้ การที่แพทย์สามารถระบุจุดประสงค์สำหรับการใช้กายอุปกรณ์จะทำให้นักกายอุปกรณ์สามารถออกแบบหรือเลือกใช้ชิ้นส่วนวัสดุอุปกรณ์ได้เหมาะสมกับการใช้งานได้ดียิ่งขึ้น

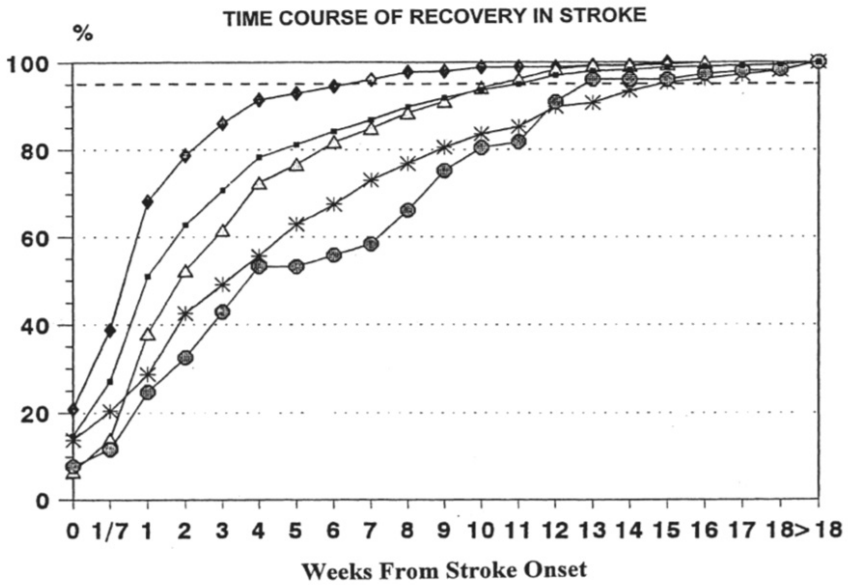
การพิจารณาเลือกใช้ AFO สำหรับผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท

โรคหรือภาวะความผิดปกติทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อมักมีแบบแผนและการดำเนินโรคที่เปลี่ยนแปลงไปตามระยะเวลา ซึ่งส่งผลต่อการตั้งเป้าหมายในการรักษา การวางแผนการรักษา และการปรับตัวของผู้ป่วยในการใช้ชีวิตประจำวันหรือการประกอบอาชีพหากพยาธิสภาพที่มีเป็นปัญหาเรื้อรังหรือก่อให้เกิดความพิการถาวร เป็นต้น การใช้กายอุปกรณ์เสริมจึงต้องคำนึงถึงการดำเนินโรคในแต่ละช่วงของภาวะนั้นๆ เช่น ระยะเฉียบพลัน ระยะกึ่งเฉียบพลัน หรือระยะเรื้อรัง ของโรคต่างๆ ด้วย

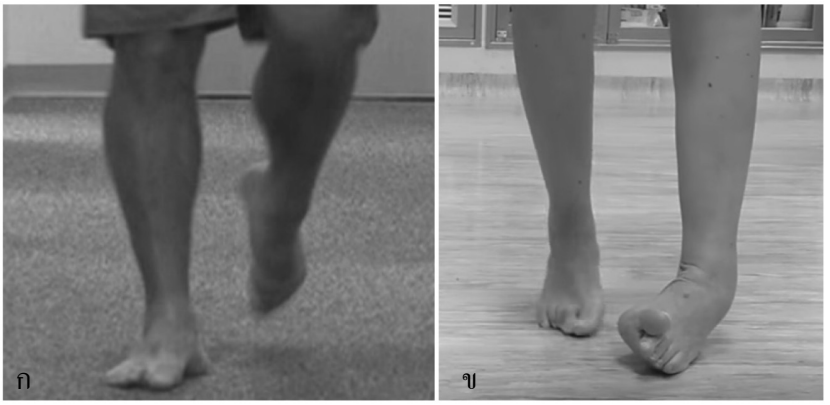
ในบทความนี้จะขอยกตัวอย่างการเลือกใช้กายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้า และข้อเท้าในโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะขาอ่อนแรงเป็นอาการสำคัญ

ในอดีตการฟื้นฟูผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเน้นการรักษาโดยวิธีการทดแทน (compensatory techniques) เช่น การเดินด้วยไม้เท้าและใส่กายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้า เป็นต้น ต่อมามีการศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการเปลี่ยนแปลงของสมอง (brain plasticity) ในช่วงระยะฟื้นตัว (recovery phase) หลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง จึงเกิดต่อต้านการใช้กายอุปกรณ์เสริม เนื่องจากเชื่อว่าการใช้กายอุปกรณ์เสริมจะไปขัดขวางการฟื้นตัวตามสรีรวิทยาของผู้ป่วย ในปัจจุบันการฟื้นฟูผู้ป่วยหลอดเลือดสมองจึงใช้วิธีการต่างๆเพื่อฟื้นฟูในระยะแรกและระยะฟื้นตัว หลังจากนั้นจึงจะใช้วิธีการทดแทนในระยะหลังหรือเรื้อรังที่ผู้ป่วยยังคงหลงเหลือความผิดปกติที่ตกค้างอยู่ที่จำเป็นต้องใช้กายอุปกรณ์ในการรักษา[3, 6]

จากการศึกษา Copenhagen Stroke Study[7] แสดงแบบแผนการฟื้นตัวของระบบประสาทสั่งการหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (รูปที่ 4) โดยร้อยละ 95 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองใช้ระยะเวลาน้อยกว่า 11 สัปดาห์หลังการเกิดโรค ในการไปถึงระดับที่ระบบประสาทฟื้นตัวดีที่สุด ผู้ป่วยที่ความรุนแรงของโรคน้อยกว่าจะใช้ระยะเวลาที่สมองฟื้นฟูเร็วกว่า ผู้ป่วยที่ความรุนแรงโรครุนแรงจะใช้ระยะเวลาโดยเฉลี่ย 15 สัปดาห์ และการฟื้นตัวของระบบประสาทสั่งการจะคงที่หลังจากฟื้นตัวในช่วงแรกและฟื้นตัวอีกเล็กน้อยหลัง 6 เดือน[8]



รูปที่ 4. แสดงเวลาการฟื้นตัวในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจนถึงผลทางระบบประสาทที่ดีที่สุดของผู้ป่วย โดยแสดงตามความรุนแรงของโรคที่จุดเริ่มต้น น้อย ♦, ปานกลาง △ , รุนแรง ✳, รุนแรงมาก ●, ผู้ป่วยทั้งหมด ▪



รูปที่ 5. แสดงการเดินในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขณะเท้าลอยพ้นพื้น (ก) และแตะพื้น (ข)

การสั่งกายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าโดยทั่วไปมักให้จากปัญหาข้อเท้าตก (dropped foot) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมักมีปัญหาการเดินมากกว่าข้อเท้าตกช่วงระยะแกว่งที่ขาลอยพ้นพื้นในช่วงการเดิน (swing phase) ผู้ป่วยในระยะแรกๆ มักมีกล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก (flaccid muscle tone) จึงทำให้การยกเท้าให้พ้นพื้นลำบากในช่วงระยะที่ขาลอยพ้นพื้น (รูปที่ 5ก) พอระยะเวลาผ่านไปมีการเกร็งของกล้ามเนื้อมากขึ้น (increase muscle tone or spastic muscle tone) ข้อเท้าจะอยู่ในท่ากระดกลงและเท้าบิดตะแคงหงาย (plantar flexion and supination) ทำให้มีปัญหาในระยะตั้งท่าที่ขาอยู่บนพื้น (stance phase) ร่วมด้วย (รูปที่ 5ข)

ผลทางชีวกลศาสตร์ของกายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง คือ 1) การควบคุมการวางตัวและการเคลื่อนไหวของข้อเท้าและเท้าในช่วงระยะแกว่งและตั้งท่าของการเดิน 2) ควบคุมการวางตัวและการเคลื่อนไหวของข้อเข่าและสะโพกในช่วงระยะตั้งท่า 3) มีผลดีต่อค่าตัวแปรต่างๆของการเดิน เช่น ความเร็ว ระยะก้าว เป็นต้น 4) ช่วยจัดการภาวะข้อเท้ายึดติด และ 5) จัดการภาวะเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ ส่วนผลของกายอุปกรณ์เสริมสำหรับเท้าและข้อเท้าที่ไม่ใช่ทางชีวกลศาสตร์ คือ ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต ช่วยเพิ่มโอกาสการไม่ต้องพึ่งพาผู้อื่น และเป็นประโยชน์ทางด้านจิตใจของผู้ป่วย[9, 10]

ดังนั้นหากพิจารณากรณีตัวอย่างในผู้ป่วยอัมพาตครึ่งซีกที่มีปัญหากล้ามเนื้อขาอ่อนแรง ที่นำไปสู่การเกิดภาวะไม่สามารถกระดกข้อเท้าขึ้นหรือมีข้อเท้าตกนั้น จะส่งผลต่อการเดินในช่วงการยกขาเพื่อก้าวเดิน (swing phase) ซึ่งนำไปสู่วัตถุประสงค์ของการใช้ AFO เพื่อที่จะควบคุมมุมของข้อเท้าไม่ให้ตกลง (prevent ankle plantar flexion) ระหว่างช่วง swing phase นั้น อุปกรณ์ AFO ชนิดที่จะเลือกนำมาใช้ จำเป็นต้องสามารถตอบจุดประสงค์ข้อนี้ได้ อย่างไรก็ดี การใช้ AFO ชนิดนั้นๆ สามารถเกิดผลทางกลศาสตร์ต่อการเดินในช่วง phase อื่นๆได้เช่นกัน ซึ่งอาจส่งผลดี หรือลดทอนความสามารถด้านการเดินในด้านอื่นๆได้ ยกตัวอย่างเช่น การเลือกใช้ thermoplastic solid ankle AFO ซึ่งมีมุมของข้อเท้าจำกัดไว้ที่ neutral position ตลอดเวลา (fixed position) ย่อมสามารถควบคุมมุมของข้อเท้าไม่ให้ตกลง (prevent ankle plantar flexion) ระหว่างช่วง swing phase ได้ แต่อุปกรณ์นี้ก็จะจำกัดการเคลื่อนไหวของข้อเท้าในทุกช่วงของการเดินไปด้วย เช่น จังหวะส้นเท้าสัมผัสพื้น (heel strike) จนถึงจังหวะวางฝ่าเท้า (plantigrade หรือ foot flat) ซึ่งปกติจะมี ankle plantar flexion moment ซึ่งในผู้ป่วยอัมพาตนั้นไม่ได้เสีย function ในส่วนนี้มากนัก แต่การใส่ AFO ดังกล่าวจะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำ ankle plantar flexion ได้ จึงทำให้เสีย stability ในจังหวะนี้ และเกิด tibial rocker เร็วขึ้น ฝ่าเท้าของผู้ป่วยจะวางสัมผัสพื้นได้ทั้งหมด (plantigrade) ได้ขณะ midstance เท่านั้น นอกจากนั้น ในระยะ late stance phase ปกติจะมี tibial rocker over ankle เกิดการเคลื่อนไหวข้อเท้าแบบ ankle dorsiflexion moment ก่อนจะเกิดจังหวะ heel off ต่อไป การใส่ solid ankle AFO นั้นจะบังคับให้ เกิด heel off เร็วมากขึ้นตั้งแต่ระยะ midstance เพราะผู้ป่วยไม่สามารถทำ ankle dorsiflexion moment ได้

โดยสรุปจากกรณีตัวอย่างดังกล่าว พบว่า การใช้ thermoplastic solid ankle AFO แบบ fixed มุมข้อเท้า นั้น สามารถแก้ปัญหา foot drop in swing phase ได้จริง แต่กลับรบกวนและส่งผลกระทบต่อ

กลศาสตร์การเคลื่อนไหวของข้อเท้าตลอดช่วง stance phase ซึ่งแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู นักกายอุปกรณ์ หรือนักกายภาพบำบัด จำเป็นต้องประเมินข้อดีและข้อเสียดังกล่าวอย่างครอบคลุม ว่าอุปกรณ์ที่เลือกใช้นั้นเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายหรือไม่อย่างไร

ดังนั้นจะพบว่าการใช้ AFO ชนิดใดชนิดหนึ่งอาจไม่สามารถช่วยเหลือหรือเพิ่มศักยภาพการเดินให้ผู้ป่วยได้ในทุกราย เพราะผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะมีพยาธิสภาพขอโรคอยู่ในระยะต่างกัน ความรุนแรงต่างกัน หรือมีภาวะแทรกซ้อนร่วมต่างๆ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูหรือนักกายอุปกรณ์สามารถเลือก AFO ชนิดอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติด้านต่างๆ แตกต่างกันออกไป เพื่อให้เหมาะสมกับพยาธิสภาพของผู้ป่วยแต่ละรายได้ ยกตัวอย่างการพิจารณาปัจจัยหลักๆ ของ AFO ดังต่อไปนี้

1. วัสดุ (material)

วัสดุที่นำมาใช้ประกอบทำเป็น AFO นั้นมีหลายชนิด เช่น ผ้า/ผ้าใบ (fabric) หนัง (leather) พลาสติก (plastic) และโลหะ (metallic) ซึ่งวัสดุแต่ละชนิดนั้นยังมีหลากหลายรูปแบบปลีกย่อยมากมาย และย่อมมีคุณสมบัติต่างๆกันเช่น น้ำหนัก ความยืดหยุ่น และความแข็งแรงทนทาน รวมไปถึงการดูแลรักษาและการชำรุดและการซ่อมบำรุง กายอุปกรณ์แต่ละชิ้นอาจมีวัสดุหลายชนิดประกอบกันอยู่ในส่วนต่างๆ ขึ้นอยู่กับการออกแบบของผู้ผลิตที่จะใช้วัสดุใดในส่วนประกอบชิ้นใด ยกตัวอย่าง อุปกรณ์ AFO ที่มีแกนดามทำจากโลหะ (metallic upright bar) ซึ่งมีความแข็งแรงสูง จะเหมาะกับผู้ป่วยที่มีภาวะเกร็งที่ข้อเท้าร่วมด้วย (ankle spasticity) หรือผู้ป่วยที่มีการทรงตัวไม่มั่นคง (balance instability) ในทางตรงกันข้าม AFO ที่แกนดามทำจากพลาสติกอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเกร็ง เพราะจะมีข้อได้เปรียบที่มีน้ำหนักอุปกรณ์เบากว่า เป็นต้น

2. มุมของข้อเท้า (angle of ankle)

2.1. Solid (fixed) ankle AFO

AFO ในกลุ่มนี้อาจเรียกว่า non-articulated AFO ก็ได้ ออกแบบให้ผู้ป่วยไม่สามารถขยับข้อเท้าได้ (fixed angle) เช่นพลาสติกดามเท้าแบบสำเร็จรูป (prefabricated solid ankle plastic AFO) ซึ่งเป็น AFO ที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดในเวชปฏิบัติ มุมข้อเท้าถูกตั้งไว้ที่มุมฉากตามแนวการยืนของมนุษย์ปกติ (ankle in neutral position) มีข้อดีคือน้ำหนักเบา ราคาถูก แต่มีข้อจำกัดทางกลศาสตร์ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น

AFO บางชนิดออกแบบมุมของข้อเท้าไว้ที่มุมอื่นๆ ซึ่งจะส่งผลต่อกลศาสตร์การเดินต่างๆ กัน เช่นตั้งมุมข้อเท้าไว้ที่ plantar flexion 10 องศา มีชื่อจำเพาะว่า ground reaction orthosis (GRO) จะส่งผลต่อความมั่นคงของข้อเข่าเวลายืนได้ หรือถ้าตั้งมุมข้อเท้าไว้ที่ dorsiflexion 10 องศา จะช่วยผู้ป่วยก้าวเท้าข้างตรงข้ามได้ง่ายและยาวขึ้น และลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะเดินสะดุดพื้นขณะยกเท้าก้าวไปด้านหน้าได้ เป็นต้น

2.2. Articulated AFO

AFO ในกลุ่มนี้สามารถปรับให้มีการเคลื่อนไหวข้อข้อเท้าในมุมที่ต้องการได้ แพทย์ นัก

กายภาพบำบัด และนักกายอุปกรณ์สามารถเลือกปรับมุมที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างละเอียด เช่น สามารถปรับให้ข้อเท้ากระดกขึ้นได้ 5-20 องศา หรือให้กระดกลงได้ไม่เกิน 0, 10 หรือ 20 องศา เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเคลื่อนไหวข้อเท้าให้เหมือนกับการเดินปกติมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม articulated AFO มีข้อจำกัดคืออุปกรณ์ประกอบไปด้วยชิ้นส่วนจำนวนมากซึ่งนำไปสู่การเสื่อมชำรุดได้ง่าย ยากต่อการซ่อมบำรุง และมีราคาแพง

3. คุณสมบัติช่วยกระดกข้อเท้า (dorsiflexion-assisted ability)

ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้นในเรื่องจุดประสงค์ของ orthosis ด้านการทดแทนอาการอ่อนแรง (compensation for weakness) dorsiflexion assisted ability เป็นคุณสมบัติเพิ่มเติมในของ articulated AFO ซึ่งจะสามารถมีแรงกระทำช่วยให้ผู้ป่วยกระดกเท้าขึ้น ซึ่งแรงที่เกิดขึ้นนั้นอาจมีมากพอที่จะกระดกข้อเท้าให้ผู้ป่วย หรือมีเพียงเล็กน้อยเพื่อช่วยเสริมแรง เพื่อให้ผู้ป่วยได้ออกแรงกระดกข้อเท้าเองด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับการออกแบบวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ใน AFO นั้น ซึ่งสามารถเกิดจากแรงเชิงกล (mechanical design) เช่น การใช้ elastic strap, elastic band, spring/damper, fluid pump หรือ การใช้ ankle unit แบบพิเศษ เช่น tamarack hinge joint หรือ klenzak joint ซึ่งสามารถช่วยกระดกข้อเท้าขึ้นหรือเกิดจากการกระตุ้นไฟฟ้า (electrical stimulation) ที่กล้ามเนื้อ tibialis anterior ที่บริเวณหน้าแข้งของขาที่อ่อนแรงได้

4. การผลิต (manufacturing)

4.1. AFO แบบสำเร็จรูป (prefabricated AFO)

คือ AFO ที่ผู้ผลิตทำไว้สำเร็จรูป ส่วนใหญ่ทำด้วยพลาสติกเป็นหลัก ซึ่งโดยทั่วไปจะมีช่วงขนาดต่างๆ เช่น ขนาดเล็ก กลาง ใหญ่ เพื่อให้แพทย์หรือนักกายอุปกรณ์เลือกใช้ให้เหมาะสมกับเท้าหรือขาท่อนปลายของผู้ป่วย AFO ประเภทนี้มีข้อดีคือสามารถใช้กับผู้ป่วยได้ทันทีเมื่อต้องการ แต่อาจพบปัญหาว่าขนาดและรูปร่างของอุปกรณ์ไม่ได้พอดีกับสรีระของขาและเท้าผู้ป่วยในบางราย หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีขนาดขาและเท้าที่ใหญ่หรือเล็กกว่าปกติไปมาก อาจไม่สามารถใช้ AFO ประเภทนี้ได้

4.2. AFO แบบสั่งทำหรือสั่งตัด (custom-made, tailor-made)

เป็น AFO ที่นักกายอุปกรณ์ได้ทำการตรวจวัดสรีระของผู้ป่วย แล้วจึงออกแบบและประดิษฐ์ AFO นั้นเพื่อผู้ป่วยแต่ละรายโดยเฉพาะเจาะจง มีข้อดีคือ AFO ดังกล่าวจะมีขนาดและรูปร่างพอดีกับขาและเท้าของผู้ป่วย และสามารถออกแบบอุปกรณ์เพื่อให้เกิดแนวแรงกระทำจากภายนอกให้เหมาะสมกับพยาธิสภาพของผู้ป่วยได้โดยละเอียด อย่างไรก็ดี AFO ประเภทนี้ย่อมต้องใช้เวลาในการผลิต ซึ่งอาจใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์ หรือ 1 เดือน เป็นต้น ดังนั้นอาจไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ต้องการใช้ AFO ในทันที

5. ปัจจัยอื่นๆ

นอกจากปัจจัยที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยแต่ละรายย่อมมีปัจจัยแวดล้อมอื่นๆเข้ามาเกี่ยวข้องในการตัดสินใจเลือกใช้ หรือออกแบบ AFO ให้กับผู้ป่วย เช่น

5.1. ปัจจัยที่เกี่ยวกับโรคหรือโรคร่วม (disease or comorbidity) เช่น

ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวผิดปกติ (impair conscious level) การรับรู้ผิดปกติ (cognitive impairment) หรือมีภาวะประสาทความรู้สึกที่เท้าผิดปกติ (sensory impairment) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับรู้แรงกดหรือแรงดัดที่เท้าจากการใส่อุปกรณ์ ซึ่งหากมีแรงกระทำมากเกินไปจะทำให้เกิดการบาดเจ็บได้

ผู้ป่วยมีความผิดปกติที่แขนหรือมือทำให้ไม่สามารถใส่หรือถอด AFO บางชนิดได้

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติด้านการทรงตัว (balance impairment) หรือมีอาการปวดหลัง จนไม่สามารถก้มตัวเพื่อใส่และถอด AFO ได้

ผู้ป่วยมีแผลบริเวณเท้า/ข้อเท้า หรือมีรูปเท้าผิดปกติ

ผู้ป่วยมีอาการแพ้วัสดุที่ใช้ทำ AFO นำไปสู่การเกิดผื่นแพ้ที่ผิวหนัง (contact dermatitis)

5.2. ปัจจัยที่เกี่ยวกับการใช้งานอุปกรณ์ในชีวิตประจำวัน เช่น

ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ AFO นั้นเพียงชั่วคราว เช่นใช้ร่วมกับการทำกายภาพบำบัดในช่วงแรกของโรคหลอดเลือดสมองซึ่งคาดหวังผลการรักษาที่ดีขึ้นในอนาคต หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ AFO นั้นอย่างถาวร เช่นในกรณีที่พยาธิสภาพนั้นเป็นเรื้อรังและไม่มีการเปลี่ยนแปลง

ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ AFO เพื่อการเดินหรือไม่ มากน้อยเพียงใด ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้นอาจมีศักยภาพทางกายที่หลากหลาย เช่นสามารถเดินได้ด้วย AFO หรือต้องใช้อุปกรณ์ช่วยเดินอื่นๆ ร่วมด้วยหรือไม่ ผู้ป่วยใช้รถนั่งผู้พิการ (wheelchair) ด้วยหรือไม่ ผู้ป่วยบางรายอาจจะใช้ชีวิตส่วนใหญ่อยู่ภายในที่พักอาศัยซึ่งไม่ได้เดินมากนัก หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถเดินได้เลย

AFO นั้นสามารถเดินลงน้ำหนักแทนรองเท้าได้ หรือต้องใช้ร่วมกับรองเท้าของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมีญาติหรือผู้ดูแลที่สามารถใส่และถอดอุปกรณ์ให้ผู้ป่วยหรือไม่

5.3. ปัจจัยทางเศษฐานะและข้อจำกัดทางการรับการรักษาด้านสาธารณะสุข

กายอุปกรณ์ที่มีคุณสมบัติพิเศษ หรือมีการออกแบบใช้ชิ้นส่วนชนิดพิเศษ มีแนวโนมที่จะมีราคาสูงกว่าชนิดปกติมาก รวมถึงการต้องพิจารณาสิทธิการรักษาและการเบิกจ่ายอุปกรณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย

สถานพยาบาลแต่ละแห่งอาจมีข้อจำกัดด้านต่างๆเช่น ตัวเลือกของ AFO แบบสำเร็จรูปนั้นบางโรงพยาบาลมีเพียงชนิดเดียว วัสดุอุปกรณ์ที่จะนำมาผลิตกายอุปกรณ์มีตัวเลือกจำกัด หรือจำนวนของนักกายอุปกรณ์ที่ให้บริการผู้ป่วยซึ่งจะส่งผลถึงระยะเวลาการผลิต เป็นต้น

จากทั้งหมดที่กล่าวมานี้ จะเห็นได้ว่าการใช้งานกายอุปกรณ์ AFO นั้นมีรายละเอียดค่อนข้างมากและมีปัจจัยที่หลากหลายที่ส่งผลต่อการเลือกใช้งาน จึงเป็นหน้าที่ของแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู นักกายภาพบำบัด และนักกายอุปกรณ์ ที่จะเป็นผู้ประเมินความเหมาะสมของการใช้งาน AFO เพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Faculty of Prosthetics and Orthotics NYU, School PGM. Lower-limb orthotics.1986.
2. Bunch WH, Keagy RD. Principles of orthotic treatment: Mosby Co.; 1976.
3. Hsu JD, Michael JW, Fisk JR. AAOS Atlas of Orthoses and Assistive devices. Fourth ed.
4. Braddom RL. Physical Medicine and Rehabilitation. Fourth ed. Philadelphia: Sauders, an imprint of Elsevier; 2011.
5. P B. Biomechanical basis of orthotic management. London, United Kingdom: Elsevier Health Sciences; 1993 30 Sep 1993.
6. Frontera WR. Delisa's Physical Medicine & Rehabilitation. Principles and Practice. Fifith ed: Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
7. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 1995;76:406-12.
8. Hayes MK, Wolf PA, Kase CS, Gresham GE, Kannel WB, D'Agostino RB. Time course of functional recovery after stroke: the Framingham study. J Neurol Rehabil 1989.
9. Bowers R, Ross K. Development of a best practice statement on the use of ankle-foot orthoses following stroke in Scotland. Prosthet Orthot Int 2010;34:245-53.
10. Scotland NQI. Best Practice Statement ~ use of ankle-foot-orthoses following stroke 2009

การรักษาโรคหืดขั้นรุนแรงด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม (bronchial thermoplasty)

ธิติวัฒน์ ศรีประสาธน์

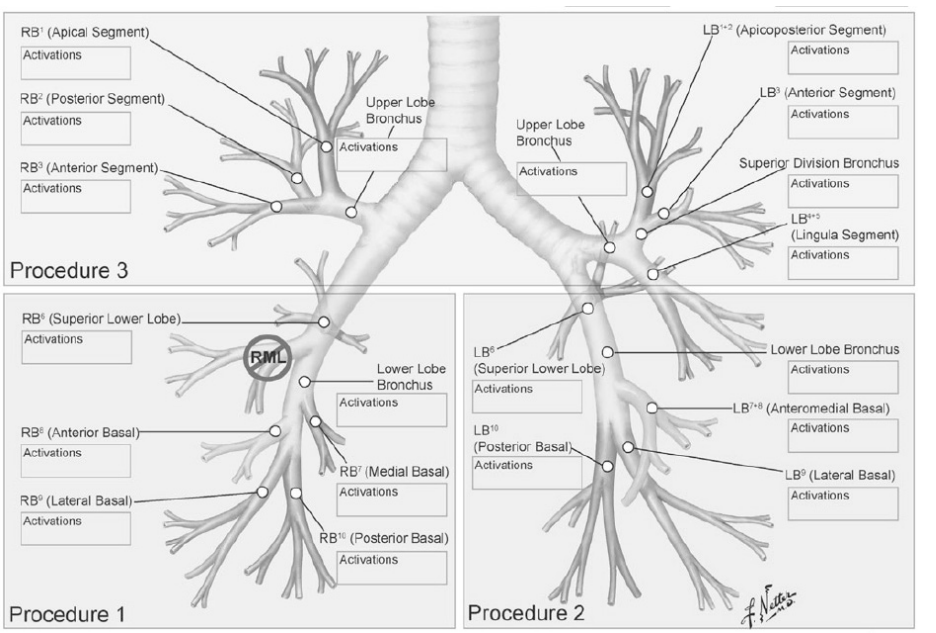
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคหืด (asthma) เป็นโรคที่พบบ่อย เป็นโรคที่มีความหลากหลายของอาการ (hetero genous disease) มีลักษณะการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ผู้ป่วยมีประวัติ อาการ ทางเดิน หายใจ ได้แก่ หายใจเสียงหวีด หอบเหนื่อย แน่นหน้าอก และไอ โดยอาการ มีการ เปลี่ยนแปลงได้หลายรูปแบบ ในด้านเวลาการดำเนิน โรคและ ระดับ ความรุนแรง ร่วมกับ การตรวจ พบการแปรปรวนของการอุดกั้นหลอดลมช่วงขาออก (variable airflow limita tion) และ อาการอาจกำเริบ หรือเป็นซ้ำๆ ได้ [1] โรคหืดพบได้ร้อยละ 7 ของประชากร ในประเทศไทย[1] ผู้ป่วยมักมีอาการแปรปรวน หายใจเสียงหวีด ไอ หอบเหนื่อยอันเนื่อง มาจากการอุดกั้นหลอดลมที่ถูกกระตุ้นด้วย สารก่อภูมิแพ้ การเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศ การออกกำลังกาย แม้ไม่มีอาการ แต่ผู้ป่วยจะยังคงมีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้หลอดลมมีความไวเกิน (airway hyperresponsiveness) ทำให้มีอาการกำเริบ เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นการรักษา คือการใช้ยาขยายหลอดลมร่วมกับ inhaled corticosteroids ซึ่งได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยถึงปานกลาง แต่ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรง มาก มีexacerbations บ่อย ต้องได้รับ oral corticosteroids กลุ่มนี้ มีความเสี่ยงที่จะมีภาวะหายใจ ล้มเหลว หรือเสียชีวิต ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่หนา และมีการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมและ inhaled corticosteroids ลดลงการรักษาหนึ่ง ที่เป็นทางเลือกให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม (bronchial thermoplasty)[2,3,4]

การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมเป็นการใช้เปลี่ยนพลังงาน radiofrequency เป็นความร้อนเพื่อทำลายกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมโดย พบว่าสามารถลดมวล กล้ามเนื้อเรียบและ ทำลายของใยแอคติน (actin) และไมโอซิน (myocin) นอกจากนี้ยังเชื่อว่าสามารถลดความ ไวเกินของหลอดลมต่อสิ่งกระตุ้นได้ ทำให้ลดอาการกำเริบของโรคหืด อุปกรณ์ประกอบ ด้วยเครื่องกำเนิดพลังงาน radiofrequency ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นความร้อน และสายส่งพลังงาน ความร้อนที่ปลายสายส่งประกอบด้วยขดลวดความร้อน (รูปที่ 1) ความร้อนที่ใช้ คือ 65 องศาเซลเซียส[5,6,7]

รูปที่ 1. เครื่อง bronchial thermoplasy

ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม ได้แก่ โรคหืดรุนแรงดังกล่าว ข้างต้น โดยมีข้อมูลว่าใช้ยาถูกต้อง ไม่สูบบุหรี่มาอย่างน้อย 1 ปี และต้องไม่มีประวัติ สูบบุหรี่เกิน 10 pack-year ร่วมกับไม่มีความผิดปกติทางกายวิภาคของหลอดลม เช่น bronchiectasis ผู้ป่วยต้องผ่านการส่องกล้องตรวจหลอดลมเพื่อดูลักษณะหลอดลมก่อน และก่อนเริ่มทำ การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมต้องไม่มี อาการกำเริบในช่วง 4 สัปดาห์ การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมนั้น ต้องทำสามครั้ง ครั้งแรกทำที่ ปอดขวากลีบล่าง ครั้งที่สอง ทำที่ปอดซ้ายกลีบล่างและครั้งที่สาม ทำที่ ปอดกลีบบนสองข้าง แต่ละครั้ง ห่างกันสามสัปดาห์[8] โดยจะไม่มีการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่ ปอดขวากลีบกลาง เนื่องจากมีความกังวลเรื่อง right middle lobe syndrome แม้ว่ายังไม่มีหลักฐานการศึกษา ชัดเจน หัตถการควรทำโดยผู้ชำนาญร่วมกับวิสัญญีแพทย์ (รูปที่ 2) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ทำการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมในปี พ.ศ. 2559 (รูปที่ 3)

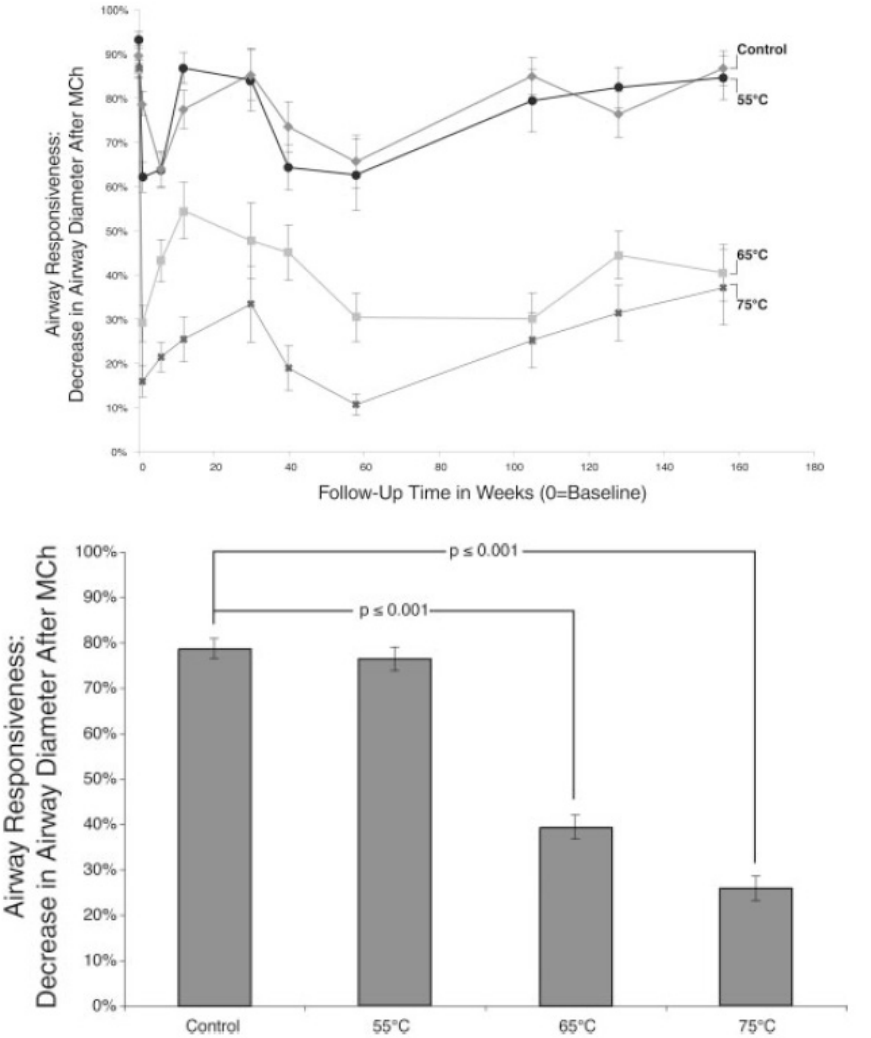


รูปที่ 2. แผนผังการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม

รูปที่ 3. การทำการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม เมื่อวันที่ 7 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นการทำครั้งแรกในประเทศไทย

การศึกษาเรื่องการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม มีการศึกษาในสุนัข[6] โดยนำสุนัข 11 ตัว แต่ละตัวมีปอด 4 กลีบ คือ ปอดกลีบขวาบน ซ้ายบน ขวาล่าง และซ้ายล่าง โดยมีการสุ่ม จี้หลอดลมด้วยอุณหภูมิ 55, 65 และ 75 องศาเซลเซียส และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการจี้หลอด ลมในหลอดลมแต่ละกลีบในสุนัขตัวนั้นๆ มีการวัด methacholine (Mch) challenge test และทำเอกซเรย์ปอด สุนัขทุกตัวก่อนการศึกษา และมีการวัด methacholine challenge test ที่สัปดาห์ที่ 1, 6, 12, 30, 40, 58, 105, 128 และ 157 หลังการจี้หลอดลม นอกจากนี้ยังมีการผ่าสุนัขที่สัปดาห์ที่ 1, 6, 12 และ 157 เพื่อดูพยาธิสภาพของหลอดลม ผลการศึกษาพบว่า ในหลอดลมที่ได้รับการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่อุณหภูมิ 65 และ 70 องศาเซลเซียส จะมีความไวต่อ methacholine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับหลอดลมที่ได้รับการ จี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการจี้ นอกจากนี้ เมื่อทำการผ่าสุนัขมาดูก็พบว่า หลอดลมที่จี้กล้ามเนื้อเรียบที่อุณหภูมิ 65 และ 70 องศาเซลเซียส จะมีขนาดกล้ามเนื้อเรียบลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ได้มีความเสียหาย ต่อเยื่อบุผิวหลอดลม (รูปที่ 4)

การศึกษานี้จึงทำให้ทราบถึงผลของการจี้หลอดลมในการลดความไวในการตอบ สนองต่อ methacholine และเป็นที่มาของการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด โดยใช้อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส

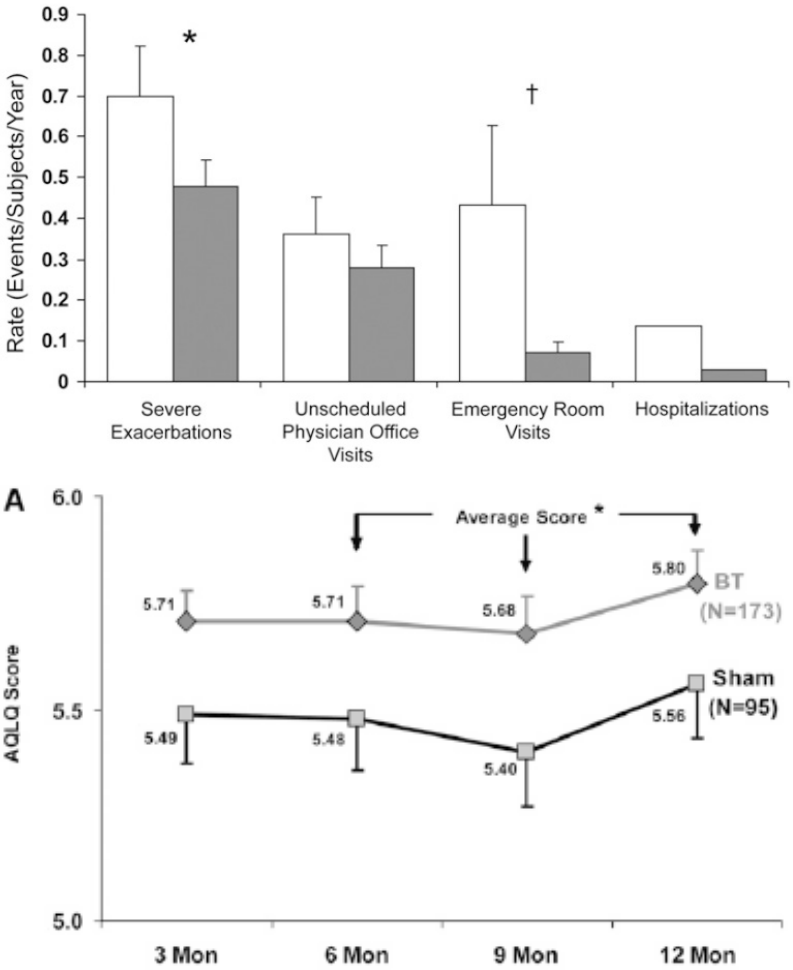


รูปที่ 4. แสดงหลอดลมที่ได้รับการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่อุณหภูมิ 65 และ 70 องศาเซลเซียส จะมีความไวต่อ methacholine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับหลอดลมที่ได้รับการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการจี้หลอดลม[6]

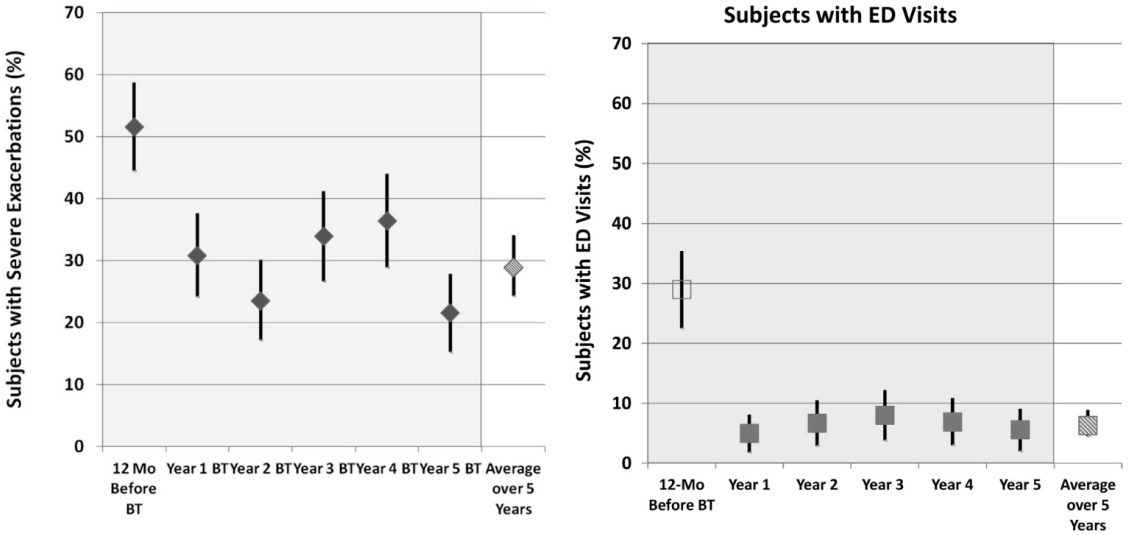
การศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ที่สำคัญสามการ ศึกษา ได้แก่ Asthma Intervention Research (AIR), Research in Severe Asthma (RISA) และ Asthma Intervention Research 2 (AIR2) ทั้งสามการศึกษา แม้จะมีเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าแตกต่างกัน แต่ทั้งหมด ทำในผู้ป่วยโรคหืดขั้นรุนแรงที่มีอาการกำเริบบ่อย เช่น ไม่สามารถหยุด ยาสูดขยายหลอดต้านเบต้าลมชนิดออกฤทธิ์ยาวได้ (AIR) หรือมีอาการมากกว่า 8 วันใน สองสัปดาห์ (RISA) เป็นต้น ทุกการศึกษาพบว่าสามารถลดการกำเริบ ลดการใช้ ยาสูดขยายหลอดต้านเบต้าลมชนิดออกฤทธิ์สั้น มีอาการดีขึ้นจากการวัด Asthma Quality of Life Questionaire (AQLQ) และยังลดการใช้เสตียรอยด์ชนิดรับประทาน (RISA) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[8,9,10]

การศึกษาที่ใหญ่ที่สุด คือ AIR2 (รูปที่ 5[8]) เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบ อำพราง (Randomized, double blind-sham controlled study)ในผู้ป่วยโรคหืดขั้นรุนแรง 288 คน ที่มี Asthma Quality of Life Questionaire (AQLQ) น้อยกว่า 6.5 มีอาการกำเริบ อย่างน้อยสองวันในสี่สัปดาห์ ทุกคนมีความไวจากการทำ methacholine โดยมี PC20 น้อย กว่า 8 มก./มล. มีการสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม 190 ราย และได้รับ หัตถการหลอก 98 ราย (2: 1 randomization) โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการกำเริบลดลง จาก 0.7 เป็น 0.48 exacerbation/subject/year ลดอัตรา การหยุดงานจากโรคหืดกำเริบ จาก 3.9 วัน เป็น 1.3 วัน และมีอัตราเพิ่มของAQLQมากขึ้นที่12 เดือน[8] และเมื่อมีการติดตาม 5 ปี หลัง การรักษา พบว่าผลการรักษายังคงมีประสิทธิภาพโดยยังมีการกำเริบลดลง ตลอด 5 ปี[11]

สำหรับความปลอดภัยของ การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม นั้น มีการติดตามผู้ป่วย AIR2 ไปเป็นเวลาห้าปีพบว่าผู้ป่วยไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคของหลอดลม เช่น bronchiectasis และไม่มีการลดลงของ FEV1 ตลอด 5 ปี (รูปที่ 6[11,12])



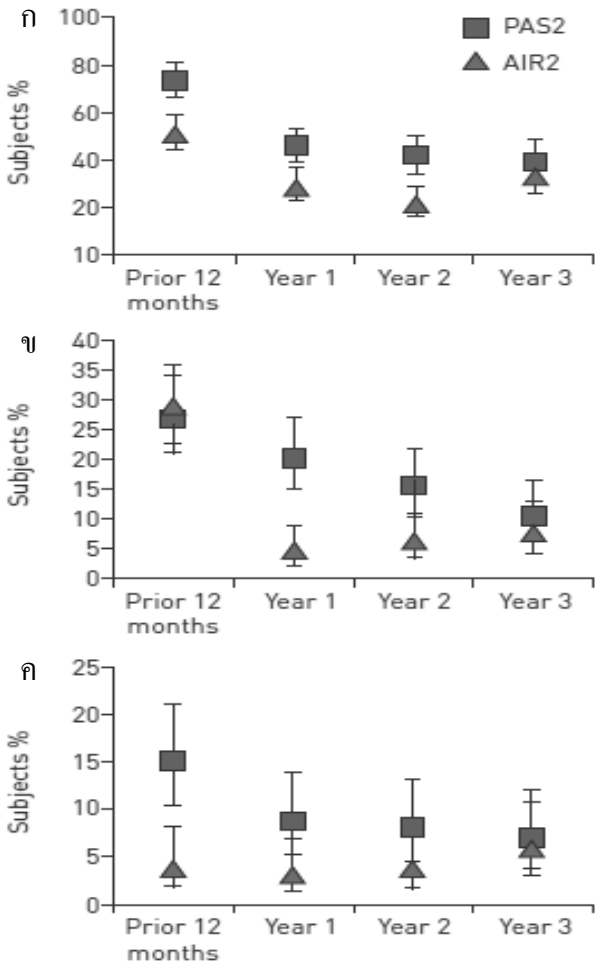
รูปที่ 5. แสดงประสิทธิภาพของการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมเพื่อรักษาโรคหืด รุนแรง โดยลดการกำเริบของโรคหืด การไปห้องฉุกเฉิน การนอนโรงพยาบาล จากหืดกำเริบ และมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น[8]



รูปที่ 6. แสดงการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมสามารถลดโรคหืดกำเริบ และการมาห้องฉุกเฉินได้ โดยคงประสิทธิภาพตลอด 5 ปี[12]

การศึกษาล่าสุดคือ PAS-2 (Post-FDA Approval Clinical Trial Evaluating Bron- chial Thermoplasty in Severe Persistent Asthma)[13] (รูปที่ 7 [13]) เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม ในระยะยาว โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งได้ รับการรักษาด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม อย่างน้อย 1 ครั้ง ทั้งหมด 279 ราย โดยการ ศึกษาติดตามเป็นระยะเวลานาน 5 ปี ซึ่งคาดว่าจะสิ้นสุดการศึกษาในปี พ.ศ. 2563 การวิเคราะห์ผลการศึกษาก่อนสิ้นสุดตามแผน (Interim analysis) ที่ 3 ปีหลังการรักษาด้วย Brochial thermoplasty พบว่า สัดส่วนของผู้เข้าการศึกษาที่เกิดการกำเริบรุนแรงของโรคหืด (severe exacerbration) หลังได้รับการรักษาด้วย การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม (ร้อยละ 39.9) ลดลงร้อยละ 44.6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา (ร้อยละ 74.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.0001) และลดจำนวนผู้เข้ารับการรักษาหืดกำเริบที่ห้องฉุกเฉินจากร้อยละ 27.4 เหลือร้อยละ 10.7 (ลดลงร้อยละ 55 p=0.0005) รวมทั้งมีแนวโน้มที่จำนวนผู้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหืดกำเริบลดลงจากร้อยละ 15.3 เหลือร้อยละ 7.1 (ลดลงร้อยละ 40 p=0.055) ส่วนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ต้องได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานอย่างต่อเนื่องลดลงจากร้อยละ 18.9 เหลือ 10.2 (p =0.0004) ซึ่งหมายถึงผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนหนึ่งสามารถหยุดยาเสตียรอยด์ชนิดรับประทานได้ ผลของการรักษาด้วยการจี้กล้ามเนื้อ เรียบหลอดลม พบว่าไม่มีผลการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพปอดที่วัดด้วยสไปโรเมตรีย์ ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยของการรักษา พบว่าช่วงการรักษาด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบ หลอดลมมีอัตราการเกิดหอบหืดกำเริบรุนแรง ร้อยละ 55.8 แต่สามารถควบคุมได้

กล่าวโดยสรุป ผลของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยการจี้ กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม จากการศึกษา PAS 2 เป็นไปในแนวทางเดียวกับผลจากการศึกษา AIR และ AIR-2 ทั้งในแง่ของอาการของโรคหืด อาการกำเริบ และสมรรถภาพปอด และความปลอดภัยจากการรักษาด้วย การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม โดยจุดเด่นของการศึกษา PAS-2 ได้แก่ ระยะเวลาในการติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษายาวนานถึง 3 ปี ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่ต่อเนื่องยาวนาน ในส่วนของลักษณะผู้เข้าร่วมการ ศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษา AIR-2 พบว่า มีความรุนแรงของโรคหืดมากกว่าและไม่จำเป็นต้องผ่านการทดสอบด้วยสาร methacholine ก่อนเข้าร่วมการศึกษา รวมทั้งลักษณะการศึกษาที่เป็นแบบ prospective non-randomized ซึ่งทำให้การศึกษา PAS-2 มีลักษณะที่เป็นเสมือนจริง (real-world) มากขึ้น ซึ่งทำให้แพทย์มีความมั่นใจการรักษาด้วยวิธีนี้มากขึ้น



รูปที่ 7. แสดงประสิทธิภาพของการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมในการศึกษา PAS2 เทียบกับ AIR2 โดยพบว่าสามารถลด ก: การกำเริบ ข: การมาห้องฉุกเฉิน และ ค: การนอนโรงพยาบาล ได้ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 การศึกษา[13]

ในปัจจุบัน การรักษานี้ ได้รับการรับรองจากองค์การอาหาร และยาของสหรัฐ อเมริกา และอีกหลายประเทศ[14] สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหืด ขั้นรุนแรงที่มีอาการกำเริบ บ่อย แม้จะใช้ ยาinhaled corticosteroid ขนาดสูงร่วมกับยาพ่นขยายหลอดลม (Beclometha-sone มากกว่า 1,000 ไมโครกรัม ต่อวัน หรือเทียบเท่า ร่วมกับ salmeterol มากกว่า 100 ไมโครกรัมต่อวัน) สำหรับประเทศไทย สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย สมาคมอุรเวชน์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และ วิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย ได้แนะนำการรักษานี้ ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงมาก ใน สถานพยาบาลที่เชี่ยวชาญ[1] ปัจจุบันมีการทำหัตถการนี้ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นที่แรก และแห่งเดียวในประเทศไทย โดยมีผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ได้รับการรักษาด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมแล้ว 16 ราย โดยมีข้อมูลเบื้องต้น 14 รายพบว่าสามารถลดอาการหืบกำเริบและการใช้ยาเสตียรอยด์ชนิดรับประทานลงได้ครึ่งหนึ่ง และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นโดยมี AQLQ ดีขึ้นสองเท่า

สรุป การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม เป็นการรักษาทางเลือก ที่มีประสิทธิภาพ สำหรับผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง โดยสามารถลดอาการกำเริบ และมีความปลอดภัยสูง

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย สมาคมอุรเวชน์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืด ในประเทศไทย สำหรับผู้ใหญ่ พ.ศ. 2560. บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด. 2560
2. J.F. Beamis, H.D. Becker, S. Cavaliere, H. Colt, J.P. Diaz-Jimenez, J.F. Dumon, E. Edell, K.L. Kovitz, H.N. Macha, A.C. Mehta, M. Marel, M. Noppen, J. Strausz, T.G. Sutedja. ERS/ATS Statement on Interventional Pulmonology. Eur Respir J 2002; 19:356-373
3. National Heart, Lung, and Blood Institute, National AsthmaEducation and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelinesfor the diagnosis and management of asthma: full report at http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf (2007).
4. Shore S PhD. Airway smooth muscle in asthma – not just more on the same. N Engl J Med. 2004; 351:531–2.
5. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. Eur Respir J. 2004;24:659–63.
6. Danek C, Lombard C, Dungworth D, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. J Appl Physiol. 2004;97:1946–53.
7. Cox G, Miller JD, McWilliams A, FitzGerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty™ for a sthma. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173: 965–9. 8. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:116–24.
9. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2008;176:1185–91.

10. Cox G, Thomson NC, Rubin A, et al. Asthma Control During the Year After Bronchial Thermoplasty. NEJM. 2007; 356: 1327-1338.
11. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, AIR Trial Study Group, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: asthma intervention research (AIR) trial. BMC Pulm Med. 2011;11:8.
12. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G, AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107(1):65–70.
13. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. Eur Respir J. 2017;50(2): 1700017
14. A. Ernst and F.J.F. Herth (eds.), Principles and Practice of Interventional Pulmonology, 535 DOI 10.1007/978-1-4614-4292-9_52, ˝ Springer Science+Business Media New York 2013.

Massive hemoptysis

ธิติวัฒน์ ศรีประสาธน์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำและคำนิยาม

ไอออกเลือด (hemoptysis) คือ การมีเลือดออกในทางเดินหายใจตั้งแต่ระดับ glottic ลงไปจนถึงทางเดินหายใจส่วนล่าง hemoptysis มาจากภาษากรีกสองคำคือ haima แปลว่าเลือด และ ptysis แปลว่าขากออก (spitting) ส่วนคำว่า massive hemoptysis คือการ ไออกเลือดเป็นปริมาณมากจนอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต

นิยามของ massive hemoptysis ยังมีความแตกต่างกันอยู่บ้าง โดยมีหลักการ ให้นิยามอยู่สองแนวทางคือ การให้นิยามตามปริมาตรเลือดที่ออก (volumetric definition) โดยนิยามที่นิยมใช้คือ massive hemoptysis หมายถึง ไอออกเลือดครั้งละมากกว่า 200 มล. หรือ มากกว่า 600 มล. ต่อวัน แนวทางที่สองคือนิยามตามผลของการไอออกเลือด (magnitude of effects definition) กล่าวคือ ถ้าไอออกเลือดนั้นมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ gas exchange ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสสำลักเลือดและเสียชีวิตจากขาดอากาศ (asphyxia) สูง ถือว่าเป็น massive hemoptysis สำหรับ asphyxiating hemoptysis หมายถึงอาการไอออกเลือด ปริมาณมากกว่า 150 มล. ต่อชั่วโมงติดต่อกัน ซึ่งมาจากปริมาตร dead space ของคนปกติที่มี ประมาณ 150 มล. อุบัติการของ massive hemoptysis โดยทั่วไปพบได้ประมาณร้อยละ 5 ของ hemoptysis ทั้งหมด

หากพิจารณาตามอัตราตายแล้วจะพบว่าไอออกเลือดปริมาณมากกว่า 600 มล. ในเวลาน้อยกว่า 4 ชั่วโมงมีอัตราตายที่ร้อยละ 71 ถ้าไอออกเลือดปริมาณ 600 มล. ที่ระยะเวลา 4-6 ชั่วโมงจะมีอัตราตายที่ร้อยละ 45 ส่วนการไอออกเลือดปริมาณ 600 มล. ในระยะเวลา 24-48 ชั่วโมง จะมีอัตราตายที่ร้อยละ 5 อัตราตายลดลงตามปริมาณเลือดที่ออกน้อยลง และระยะเวลา ที่มีอาการมากขึ้น รวมถึง underlying lung disease ของผู้ป่วยว่ามี lung reserve มากน้อย เพียงใด ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยจึงไม่ควรคำนึงถึงแค่ปริมาตรของเลือดที่ออกอย่างเดียว แต่ ควรพิจารณาถึง ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการไอออกเลือดและ underlying ของผู้ป่วยด้วย

กายวิภาค

ระบบไหลเวียน (blood circulation) ที่มาหล่อเลี้ยงปอดนั้นมาจาก 2 ระบบ คือ bronchial circulation และ pulmonary circulation เลือดที่มาจาก bronchial circulation จะมาจาก bronchial artery ซึ่งมักจะออกจาก aorta ในระดับ T5-6 โดยคิดเป็นร้อยละ 2 ของเลือดที่ออกจากหัวใจทั้งหมดโดยประมาณ และจะหล่อเลี้ยงส่วนของระบบหายใจ ตั้งแต่ทางเดินหายใจส่วยบนจนถึงระดับ terminal bronchioles

รวมถึง mediastinum และ visceral pleura structures ด้วย ความดันเลือดที่อยู่ในระบบนี้ จะมีความดันเท่ากับความ ดันเลือดปกติ ส่วนเลือดดำจะไหลเข้า azygos และบางส่วนไหลเข้า capillary และ pulmonary vein ซึ่งทำให้เกิด right to left shunt ในคนปกติ อีกระบบคือ pulmonary circulation ซึ่งมีความดันเลือดต่ำกว่า โดยทำหน้าที่หลักในการแลกเปลี่ยน gas ในระดับ terminal bronchioles ลงไป

massive hemoptysis ส่วนใหญ่มาจาก bronchial circulation ซึ่งอาจพบความผิด ปกติทางกายวิภาคได้ตั้งแต่ bronchial artery dilation, ectasia, collateral formation หรือ aneurysm สำหรับ massive hemoptysis จาก pulmonary circulation พบได้น้อยกว่ามาก โดยพบได้ใน trauma, rupture pulmonary artery จากการใส่สาย pulmonary catheter หรือ aneurysm จากโรคต่างๆ เช่น vasculitis, connective tissue disease เป็นต้น

สาเหตุ

การพิจารณาสืบหาสาเหตุนั้นจะต้องแยกภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) และเกล็ดเลือดต่ำ (severe thrombocytopenia) และภาวะ pseudo-hemoptysis โดยเฉพาะ hematemesis และ epistaxis ออกไปก่อน ภาวะการแข็งตัวของเลือด ผิดปกตินั้นรวมถึง systemic coagulopathy และ ยาที่ทำให้การแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป หลังจากนั้นจึงพิจารณาถึงสาเหตุสำคัญของ massive hemoptysis อื่นๆ คือ วัณโรคปอด bronchiectasis มะเร็งปอด และ ฝีหนองในปอด ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของ massive hemoptysis

ตารางที่ 1. สาเหตุของ massive hemoptysis

Systemic
Coagulopathy
Severe thrombocytopenia
Medications
Infection
Tuberculosis/mycobacterial infection
Bronchiectasis
Fungal infections (primary or mycetoma)
Lung abscess
Paragonimiasis
Hydatid cyst
Necrotizing pneumonia
Septic emboli

Neoplasm Lung cancer (non-small or small cell) Pulmonary carcinoid Endobronchial metastases Parenchymal metastases
Autoimmune Diffuse alveolar hemorrhage ANCA-associated granulomatous vasculitis (formerly Wegener's granulomatosis) Goodpasture syndrome Microscopic polyangiitis Polyarteritis nodosa Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis Systemic sclerosis
Cardiac/vascular Arteriovenous malformation Mitral stenosis Pulmonary embolism/infarct Congenital heart defects Pulmonary hypertension Aortic aneurysm Bronchoarterial fistula Congestive heart failure (systolic and/or diastolic) Pulmonary vein stenosis following atrial fibrillation ablation
Iatrogenic Bronchoscopy Transthoracic needle aspiration Transbronchial biopsy Pulmonary artery catheterization Tracheo innominate artery fistula Radiotherapy Targeted chemotherapeutic agents (eg bevacizumab)

Trauma Blunt chest trauma Penetrating chest trauma
Other Pseudohemoptysis Bone marrow transplantation

วัณโรคปอด เป็นสาเหตุสำคัญของ massive hemoptysis โดยอาจพบได้ถึงร้อยละ 73 ในบางการศึกษา ซึ่งเป็นได้ตั้งแต่ active และ inactive disease กลไกการเกิด massive hemoptysis ได้แก่ 1) การแพร่กระจายของวัณโรคปอดเข้าไปใน bronchial artery 2) bronchiectasis จากการอักเสบทำให้มี dilated, tortuous, and fragile blood vessels และมี เลือดออกได้ง่าย 3) mycetoma ที่เกิดใน cavity ทำให้เกิด granulation tissue และ neovas cularization (Rasmussen's aneurysms) และ 4) การแพร่กระจายของวัณโรคปอด เข้าไปใน pulmonary artery ทำให้เกิด ruptureof the vessel

Bronchiectasis คือ การอักเสบเรื้อรังของหลอดลมทำให้รูปร่างของหลอดลมมีการโป่งพอง และสูญเสียการทำงานปกติไป bronchiectasis มีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการ ติดเชื้อในปอด tuberculosis การอักเสบเรื้อรัง และ connective tissue disease สาเหตุอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ immunoglobulin deficiency, immotile cilia syndrome และ cystic fibrosis ผลของการอักเสบเรื้อรัง ทำให้ bronchial artery มีขนาดใหญ่ขึ้น ectasia และมี collateral circulation ทำให้มีโอกาสแตกและเกิดเลือดออกได้ง่าย นอกจากนี้ในผู้ป่วย bronchiectasis มักจะมีการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะ pseudomonas ได้ง่ายทำให้มีการอักเสบมากขึ้น และมีโอกาส massive hemoptysis ได้ง่ายขึ้น

มะเร็งปอด ที่ทำให้เกิด massive hemoptysis อาจเป็นได้ทั้งมะเร็งของปอดเอง หรือแพร่กระจายมาที่ปอด โดยพยาธิสภาพจะมีลักษณะ vascularization มาก และมี endobronchial involvement อาจพบการลุกลามเข้าสู่เส้นเลือดสำคัญทำให้มี massive hemoptysis ยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งบางชนิดเป็นสาเหตุให้มี massive hemoptysis ได้ เช่น bevacizumab

ฝีหนองในปอด เป็นอีกสาเหตุของ massive hemoptysis ที่พบได้โดยอาจพบร่วม กับการอุดตันของทางเดินหายใจ ทำให้มีฝีหนองในส่วนปลายของการอุดตัน สาเหตุของ การอุดตันโดยมากมักพบร่วมกับ มีสิ่งแปลกปลอมหรือเนื้องอกอุดกั้นร่วมด้วย

แนวทางการซักประวัติและตรวจร่างกาย

การซักประวัติและตรวจร่างกายจะทำให้ได้รับข้อมูลที่ อาจบอกถึงสาเหตุของ massive hemoptysis ได้ แต่การซักประวัติและตรวจร่างกายไม่ควรทำให้การรักษาใน ภาวะฉุกเฉิน ล่าช้าออกไป

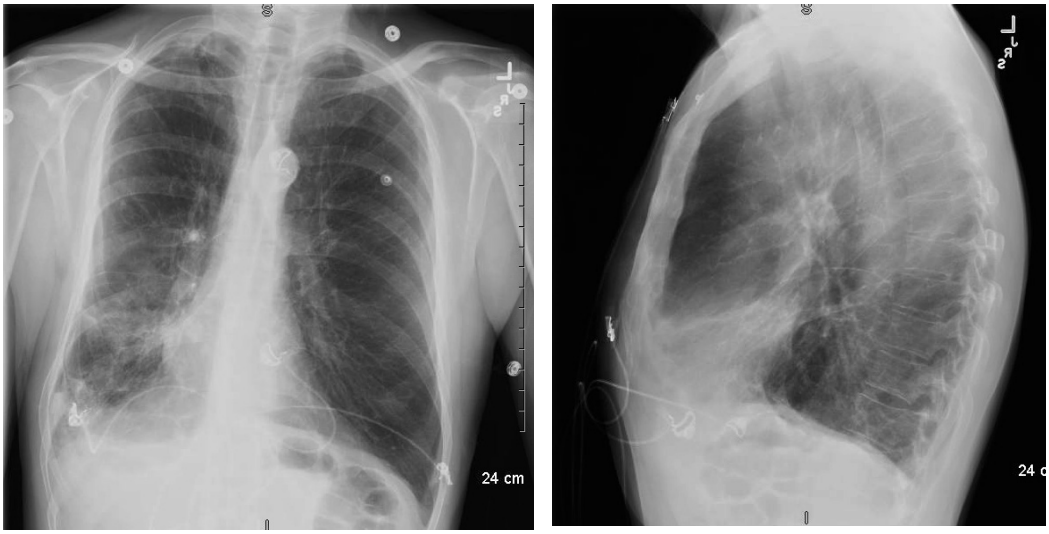
ในกรณีที่ผู้ป่วย มีภาวะหายใจล้มเหลวจากเลือดออกมาก ควรให้การรักษาก่อนที่จะทำการวินิจฉัยต่อ เบื้องต้นควรแยก systemic bleeding ในกลุ่ม โรคที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติออกไปก่อน ประวัติสำคัญที่จะแยกโรคคือ ประวัติ เลือดออกในอดีต ประวัติโรคประจำตัว เช่น โรคเลือด ตับแข็ง เป็นต้น ประวัติการใช้ยา ต้านการแข็งตัวของเลือด การตรวจร่างกาย เช่น อาจพบลักษณะ ของ systemic bleeding เช่น จ้ำเลือดตามตัว หรือลักษณะของโรคตับ สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ massive hemoptysis มักมีอาการไอเป็นเลือดชัดเจน มีอาการเหนื่อย หายใจลำบาก หายใจมีเสียงครืดคราด จากเลือดในทางเดินหายใจ ซึ่งใช้แยก massive hemoptysis จาก pseudohemoptysis ประวัติอื่นๆ ที่สำคัญได้แก่ ประวัติการติดเชื้อ ประวัติการเจ็บป่วยเป็นวัณโรค และ ตำแหน่งของความผิดปกติ ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต โดยเฉพาะ bronchiectasis มะเร็งปอด โรคหัวใจ connective tissue disease ประวัติยาที่ได้รับ อาชีพ และประวัติการสูบบุหรี่ เป็นต้น ประวัติเหล่านี้ จะทำให้สามารถหาสาเหตุและ อาจบอกถึงตำแหน่ง ที่มี่เลือดออกได้ การตรวจร่างกาย เช่น ลักษณะของมะร็งปอด เช่น นิ้วปุ้ม การตรวจระบบ ทางเดินหายใจ อาจพบ decrease breath sound หรือ coarse crepitation ที่ปอดข้างใด ข้างหนึ่งอาจบ่งชี้ว่าอาจ มีเลือดออกทีปอดข้างนั้น

การซักประวัติและตรวจร่างกายที่จำเพาะเจาะจงจะทำให้ประหยัดเวลาในการ วินิจฉัยโรค สามารถเลือกการส่งตรวจทางรังสีวินิจฉัย และห้องปฏิบัติการ ที่เหมาะสม ในเวลาที่รวดเร็ว และทำให้สามารถให้การรักษาได้ทันท่วงที

การตรวจทางรังสีวินิจฉัย

การตรวจรังสีทรวงอก (chest X-ray) เป็นการตรวจเริ่มแรกที่มีประโยชน์ สามารถ ให้การวินิจฉัยสาเหตุต่างๆของ massive hemoptysis และบ่งบอกบริเวณที่มีเลือดออกได้ รวมถึงบ่งบอกความรุนแรงของเลือดที่ออก ขณะที่รอการตรวจรังสีทรวงอกนั้น การดู ประวัติ ภาพรังสีทรวงอกที่มีอยู่ก่อนแล้ว ในกรณีที่ป่วยมีประวัติเคยรับการรักษาโรคปอด เช่น โรคมะเร็งปอด วัณโรคปอด ในระยะเวลาผ่านมาไม่นาน ก็สามารถบอกสาเหตุ และบ่งบอกบริเวณเลือดออกได้แล้วเช่นกัน การตรวจรังสีทรวงอก โดยทั่วไปสามารถ วินิจฉัยบริเวณเลือดออกได้ประมาณร้อยละ 65 ของผู้ป่วย massive hemoptysis ทั้งหมด อย่างไรก็ตาม การตรวจรังสีทรวงอกมีข้อจำกัด เช่น ในกรณีที่สงสัย endobronchial tumor ที่ขนาดไม่ใหญ่มาก, กรณีความผิดปกติบริเวณปอดขวาล่างซึ่งอาจมาจากเลือดที่ไหลลงไป หรือ เป็นรอยโรคในของปอดส่วนนั้น

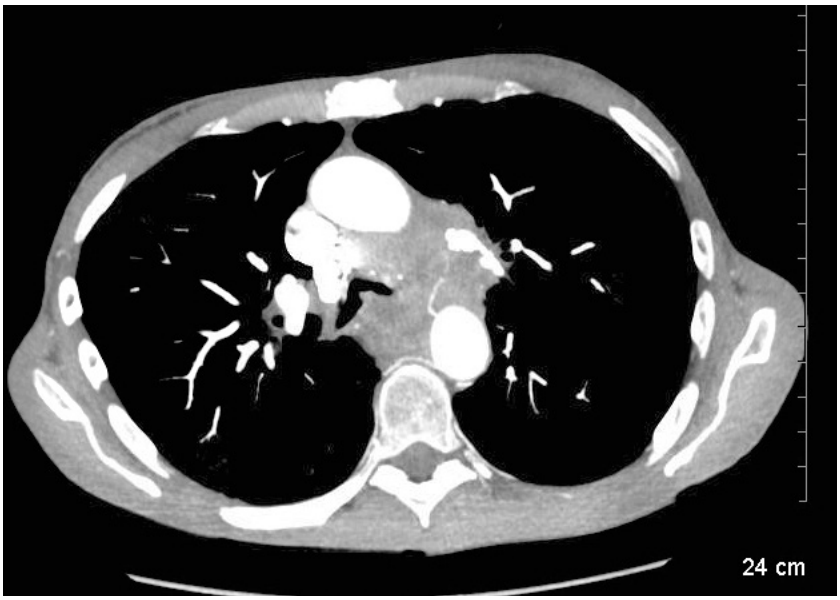
รูปที่ 1. ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วย bronchiectasis ที่ปอดซ้ายของผู้ป่วยสองราย ทำให้นึกถึงจุดเลือดออกจากปอดซ้าย



รูปที่ 2. ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปอดขวากลีบกลาง อาจมาจากการติดเชื้อ หรือมะเร็ง ทำให้มีเลือดออกจากปอดขวากลีบกลาง

รูปที่ 3. ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วยที่มีปอดข้างซ้ายแฟบ ทำให้นึกถึง endobronchial tumor หรือสิ่งแปลกปลอมอุดหลอดลมซ้าย อาจมีลิ่มเลือดอุดหลอดลมร่วมด้วย

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ฉีดสารทึบรังสี (computed tomogram with contrast) เป็นการตรวจที่ให้รายละเอียดที่มากขึ้น สามารถให้การวินิจฉัยโรคที่ไม่ สามารถวินิจฉัยจาก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก เช่น endbronchial tumor, AVM, pulmonary embolism เป็นต้น นอกจากนี้ยังอาจใช้หาเส้นเลือดที่เป็นสาเหตุของเลือดออก ได้ด้วย อย่างไรก็ตาม การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ฉีดสารทึบรังสีมีข้อจำกัดสำคัญ คือต้องใช้ ระยะเวลา และต้องให้ผู้ป่วยนอนหงาย ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีอันตราย จากการสำลักเลือด และหายใจ ล้มเหลวได้ ดังนั้นการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ควรพิจารณาทำเมื่อจำเป็น และไม่ควรทำให้การรักษาล่าช้าออกไป



รูปที่ 4. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยที่พบมะเร็งลุกลามเข้าเส้นเลือด aorta และ pulmonary และมีการลุกลามเข้าหลอดลม ทำให้ไออกเลือด

การส่องกล้องตรวจหลอดลมและปอดเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic bronchoscopy)

การส่องกล้องตรวจหลอดลมและปอดจะสามารถให้ข้อมูลถึงสาเหตุของเลือดที่ออกและตำแหน่งของจุดเลือดออก ซึ่งใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการวางแผนการรักษาต่อไป พยาธิสภาพที่อาจพบได้ เช่นเป็นรอยแผลจากการอักเสบ endobronchial tumor โดยทั่วไป มักจะพบลิ่มเลือด หรือรอยเลือดออก ในหลอดลมของปอดกลีบต่างๆ ซึ่งใช้เป็นข้อมูล กรณีที่จะทำ embolization การส่องกล้องตรวจหลอดลม และปอดยังสามารถใช้ใน การรักษาได้ด้วยดังจะกล่าวต่อไป

แนวทางการรักษาในภาวะฉุกเฉิน

การให้การดูแลรักษาผู้ภาวะฉุกเฉินป่วย massive hemoptysis นั้น ขึ้นกับประสบ การณ์ และความเชี่ยวชาญในแต่ละสถาบัน แต่โดยทั่วไปประกอบด้วย หลักสำคัญ 2 อย่าง คือ airway stabilization และ hemodynamic stabilization

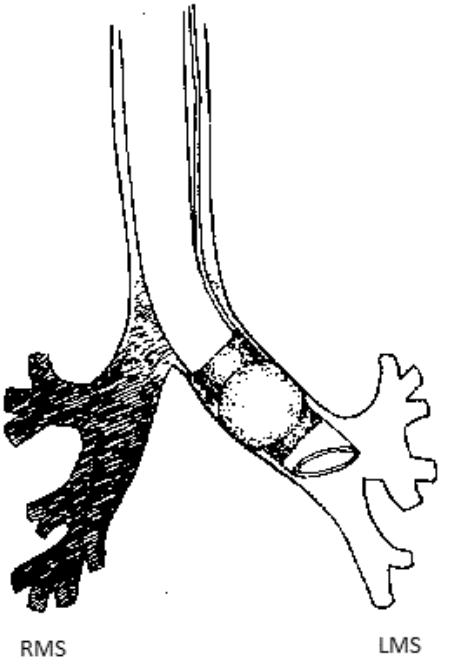
การช่วยหายใจ

Airway stabilization โดยหลักการคือการเปิดทางเดินหายใจเพื่อให้เกิด ventilation โดยถ้าผู้ป่วยสามารถ maintain airway ได้ อาจสามารถให้ผู้ป่วยไอเลือดออกมาเพื่อเปิด ทางเดินหายใจเอง การนอนตะแคงให้ปอดข้างที่มีเลือดออกอยู่ด้านล่าง (bad lung down) จะสามารถลดโอกาสเลือดไหล ไปยังปอดข้างที่ดีได้ ทำให้มี ventilation ในปอดข้างที่ดีอยู่ ในกรณีที่เลือดออกมาก ไม่สามารถจะไออกมาเองได้

หรือผู้ป่วยไม่สามารถ maintain ทางเดินหายใจได้เอง การใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อช่วยเปิด ทางเดินหายใจ และ ดูดเลือดออก เป็นสิ่งจำเป็น ทั้งนี้ไม่มีหลักการตายตัวในการเลือกชนิดและวิธีการใส่ท่อช่วยหายใจ ในที่นี้จะกล่าวถึงการใส่ท่อช่วยหายใจชนิดต่างๆ คือ

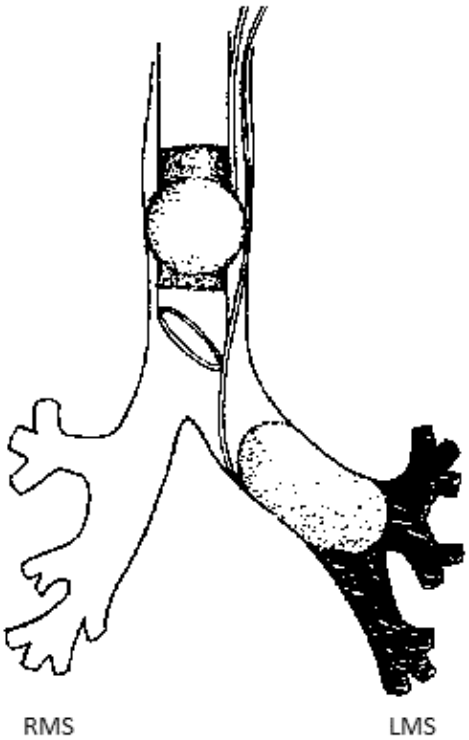
1. การใส่ท่อช่วยหายใจ lumen ใหญ่ในหลอดลม วิธีนี้มีข้อดีคือ เป็นวิธีที่ง่าย สามารถดูดเลือดออกมาได้ง่าย สามารถใช้กล้องส่องหลอดลมและปอดเข้าไปดูดเลือด และทำการหยุดเลือดที่ออกถ้าอยู่ในโรงพยาบาล ที่มีเครื่องมือพร้อม ข้อเสียของวิธีนี้ คือ มีโอกาสที่เลือจะไหลจากปอดข้างที่มีเลือดออกไปยังอีกข้างหนึ่ง ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหา ventilation ได้

2. การใส่ท่อช่วยหายใจในปอดข้างที่ดี (selective one lung intubation) วิธีนี้จะสามารถป้องกันเลือดจากปอดข้างที่มีเลือดออกไหลลงไปยังปอดอีกข้างได้ โดยการ ใส่ลมใน balloon เพื่อป้องกันไม่ให้เลือดไหลลงมา การใส่ท่อช่วยหายใจ ลงในหลอดลม ข้างขวาทำได้ง่าย โดยการใส่ท่อลงไปตามปกติ แล้วค่อยๆ เลื่อนลงให้ลึกลงไป ด้วยกาย วิภาค ของหลอดลมขวาที่ตรง จะทำให้ท่อลงไปยังหลอดลมขวาโดยง่าย แต่การใส่ลงใน หลอดมด้านซ้ายทำได้ยากกว่ามาก โดยจะต้องใช้ท่อขนาดเล็กว่า เมื่อใส่ผ่านกล่องเสียงแล้ว ให้หมุนท่อไปด้านซ้าย 90 องศาให้ปลายของท่องอไปด้านซ้าย แล้วค่อยๆ ใส่ลึกลงไป



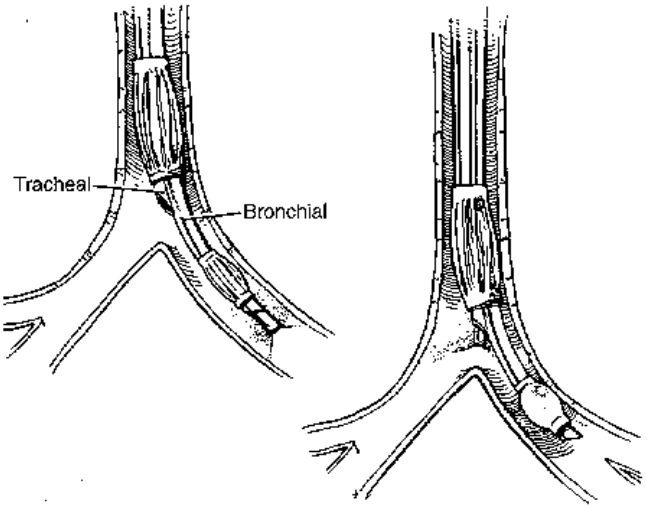
รูปที่ 5. การใส่ท่อช่วยหายใจใน หลอดลมข้างซ้าย

3. การใส่ท่อช่วยหายใจชนิดมี balloon (self contained balloon endotracheal tube, Inoue tube) ท่อช่วยหายใจชนิดนี้จะมี balloon เข้าไปอุดหลอดลมข้างที่มีเลือดออก ซึ่ง วิสัญญีใช้ในการผ่าตัดที่ต้องทำ single lung ventilation การใส่ท่อชนิดนี้ มีข้อดี คือ สามารถทำ bronchoscopy ได้แต่ต้องใช้ความเชี่ยวชาญจำเพาะ จำกัดในโรงพยาบาลขนาดใหญ่



รูปที่ 6. ท่อช่วยหายใจชนิดมี balloon (self contained balloon endotracheal tube, Inoue tube)

4. การใส่ double lumen tube ท่อช่วยหายใจ double lumen endotracheal tube ทำให้สามารถเลือก ventilate ปอดเฉพาะข้างได้ และสามารถใช้ balloon อุดกั้นเลือดที่จะ ไหลออกมาจากหลอดลมป้องกันไม่ให้ไหลไปยังอีกข้างหนึ่ง วิธีนี้ทำได้ง่ายแต่มีข้อจำกัด คือท่อจะมีขนาดเล็ก ไม่สามารถทำ bronchoscopy ได้



รูปที่ 7. การใส่ double lumen tube ท่อช่วยหายใจ double lumen endotracheal tube

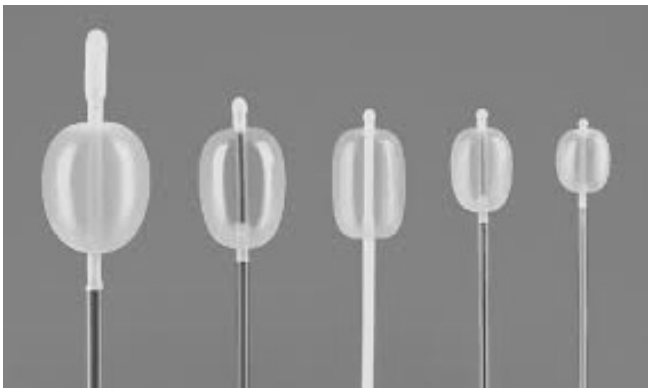
การดูแล hemodynamic ของผู้ป่วย ควรทำไปพร้อมๆ กับการดูแลทางเดินหายใจ โดยการให้สารน้ำ ควรมีการเปิดเส้นขนาดใหญ่ อาจเป็น peripheral หลายเส้น การให้เลือด กรณีเสียเลือดมาก dki.sh พลาสมา และเกล็ดเลือด กรณีมีภาวะการแข็งตัวของเลือดช้า การให้ vasopressor กรณีความดันตกมาก หลักการคล้ายคลึงกับการดูและภาวะ hypovolemic shock

การส่องกล้องปอดและหลอดลมเพื่อการรักษา (therapeutic bronchoscopy)

โดยทั่วไปเพื่อหาจุดเลือดออก และหยุดเลือดออก แนะนำการส่องกล้องด้วยกล้อง แบบแข็ง rigid bronchoscopy ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน แต่ในกรณีที่จำเป็นสามารถใช้กล้อง ส่องแบบอ่อน (flexible bronchoscopy) ได้

การจี้ด้วยความร้อนหรือ Nd Yag laser ในขณะส่องกล้อง ซึ่งได้ผลดีกรณีพบจุด เลือดออกชัดเจน เช่น จากมะเร็ง โดยมีการศึกษาพบว่า การจี้หยุดเลือดออกด้วย Nd Yag laser สามารถหยุดเลือดออกได้ ร้อยละ 74 ในผู้ป่วย มะเร็งปอด กรณีที่ไม่มี Nd Yag laser สามารถใช้ argon plasma coagulation หรือ electrocautery ทดแทนได้ โดยประสิทธิภาพ ในการหยุดเลือดไม่แตกต่างกันมากนัก ข้อควรระวังของการใช้อุปกรณ์จี้ด้วยความร้อน ได้แก่การเกิดเพลิงลุกไหม้ในหลอดลม (airway fire) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนถึงแก่ชีวิต การป้องกันคือ ลดปริมาณออกซิเจน ให้มีระดับความเข้มข้นน้อยกว่า 0.4 และการหยุด การจี้เป็นระยะๆ โดยช่วยการหายใจสลับไป

การใช้ cold saline irrigation หรือ epinephrine 1: 10000-1: 20000 นิยมใช้หยุด เลือดออกจากการทำหัตถการส่องกล้อง แต่การศึกษาใน massive hemoptysis ไม่ชัดเจน เนื่องจากการใช้ cold saline หรือ epinephrine มีความปลอดภัยสูง ดันั้นสามารถ ลองใช้ได้ สามารถใช้ได้ ในผู้กรณีเลือดออกจากข้างใดข้างหนึ่งสามารถใช้ balloon หรือ silicone spigot อุดหลอดลมข้างนั้นได้ การศึกษาส่วนใหญ่เป็น การศึกษาขนาดเล็ก ไม่มี control แต่พบว่ามีประสิทธิภาพดี หากทำในสถาบันที่มีความเชี่ยวชาญ วิธีอื่นๆ ที่สามารถนำ มา ใช้ได้ เช่น fibrin glue, mesh, topical tranxemic application สามารถนำมาใช้ได้ โดยมีรายงานว่าประสิทธิภาพในการศึกษาแบบ case series กรณีผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้ม เหลวจากก่อนเลือดอุดกั้น สามารถนำก้อนเลือดออกได้ โดยอาจใช้การจี้ความเย็น (cryotherapy) หรือการดูดออก



รูปที่ 8. balloon อุดหลอดลม

การทำ Angiogram และ embolization

เป็นการรักษาเพื่อหยุดเลือดออกที่ได้ผลดี โดยได้ผลตั้งแต่ร้อยละ 57-100 ขึ้นกับ ความเชี่ยวชาญแต่ละสถาบัน พบเลือดออกซ้ำได้ประมาณร้อยละ 10-20 สามารถทำซ้ำได้ ภาวะ แทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ bronchial and lung necrosis, ischemic myelopathy ซึ่ง เกิดน้อยกว่าร้อยละ 1 แม้ว่าวิธีนี้มีประสิทธิภาพดี แต่การทำ embolization ควรทำเมื่อให้ การ รักษาเบื้องต้นก่อนแล้วและถ้าเป็นไปได้ ควรทราบตำแหน่งของจุดเลือดออกแล้ว จะช่วย ให้การรักษามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นและลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน

การรักษาอื่นๆ เช่นการให้ systemic tranxemic acid พบว่ามีประสิทธิภาพดี ในระดับ case series หรือ uncontroled prospective study โดยเฉพาะ hemoptysis ที่มาจาก bronchiectasis จากโรค cystic fibrosis

กล่าวโดยสรุป massive hemoptysis เป็นภาวะฉุกเฉินทางการหายใจที่มีอัตรา ตายสูง จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยและรักษาให้ทันท่วงที การรักษา Massive hemoptysis มี การรักษาหลายวิธี การรักษาให้ได้ผลดีจำเป็นต้องใช้หลายวิธีร่วมกัน แนวทางการรักษา อาจแตกต่างกัน ในแต่ละสถาบัน ขึ้นกับความเชี่ยวชาญและประสบการณ์

เอกสารอ้างอิง

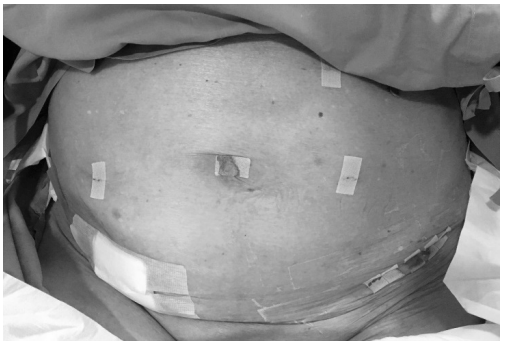
1. Haas A. Management of Massive Hemoptysis in Ernst A and Herth FJ, Principles and Practice of Interventional Pulmonology. Springer Science and Business Media. New York. 2013: 455-462
2. Cremashi P, Nascimbene C, Vitulo P, et al. Therapeutic embolization of the bronchial artery: a successful treatment in 209 cases of relapse hemoptysis. Angiology. 1993; 44: 295–9.
3. Shigemura N, Wan I, Yu S, et al. Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: a 10-year experience. Ann Thorac Surg. 2009;87(3):849–53.
4. Swanson K, Johnson C, Prakash U, et al. Bronchial artery embolization: experience with 54 patients. Chest. 2002;121(3):789–95.
5. Conforti J. Management of massive hemoptysis in Simoff M, Sterman D, Ernst A. Thoracic Endoscopy: Advances in Interventional Pulmonology. 2006: 330-343
6. Subramanian S, Kate A, and Chhajed P. Role of Bronchoscopy in Hemoptysis in Mehta A and Jain P. Interventional Bronchoscopy: A Clinical Guide. Springer Science+Business Media New York 2013: 246-256

Innovation in colorectal emergency situation: laparoscopic approach in emergency resection of colorectal cancer

ฐิติเทพ ลิ้มวรพิทักษ์
ฝ่ายศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับต้นๆ ทั่วโลก ผู้ป่วย ประมาณร้อยละ 20-30 ได้รับการวินิจฉัยจากภาวะฉุกเฉิน เช่น ลำไส้ใหญ่อุดตัน ลำไส้ใหญ่ ทะลุ หรือเลือดออกจากก้อนมะเร็ง ซึ่งภาวะที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ลำไส้ใหญ่อุดตัน เมื่อเกิดภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน โดยการผ่าตัดหลักในปัจจุบันยังเป็น open approach เพื่อตัดลำไส้ใหญ่ส่วนที่เป็นมะเร็ง การผ่าตัดลำไส้ใหญ่แบบฉุกเฉินจัดเป็นปัจจัยสำคัญ ที่ทำให้เกิด postoperative morbidity และ mortality สูงกว่าการผ่าตัดแบบ elective surgery[1] ปัญหาที่สำคัญคือการฟื้นตัวหลังผ่าตัดที่นานกว่า ภาวะ bowel ileus ที่นานกว่า wound complication ที่มากกว่า

รูปที่ 1. Wound complications จากการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ฉุกเฉินด้วยวิธี open approach



รูปที่ 2. แผลผ่าตัดด้วยวิธี laparoscopic approach

ในปัจจุบันการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ด้วยวิธี laparoscopic approach เป็นวิธีที่ได้รับ ความนิยมจากศัลยแพทย์ทั่วโลก หลายสถาบันใช้วิธีนี้เป็น standard treatment สำหรับ elective colorectal surgery เนื่องจากประโยชน์ที่ได้รับคือ กระตุ้น inflammatory response น้อยกว่า ความเจ็บปวดน้อยกว่า ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่สั้นกว่า การกลับมา ทำงานของลำไส้ที่เร็วกว่า รวมถึง morbidity ที่น้อยกว่า[2] โดยที่หลายๆ การศึกษายืนยันว่า oncologic outcome ที่ได้จากการผ่าตัดวิธี laparoscopic approach นี้ ไม่แตกต่างจาก open approach ที่ใช้อยู่เดิม[3] แต่ข้อด้อยคือ ค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า ระยะเวลาการผ่าตัดที่นานกว่า และอาจเกิด intraoperative complication ได้มากกว่าซึ่งจะลดลงตามประสบการณ์ของ ศัลยแพทย์ผู้ผ่าตัด

สิ่งที่ยังเป็นข้อถกเถียงกันและไม่มีงานวิจัยแบบ randomized controlled trial สนับสนุน ก็คือผลประโยชน์ที่ได้รับจากการผ่าตัดด้วยวิธี laparoscopic approach จะยังคง มีประโยชน์ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินหรือไม่[4]

Vallance et al[5] รายงานผลการศึกษาแบบ retrospective study ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด ในปี ค.ศ. 2018 โดยมีจำนวนผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัด colorectal cancer แบบฉุกเฉินทั้งสิ้น 15,516 ราย ในการศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ laparoscopic approach 3,435 ราย (ร้อยละ 22) และมี conversion rate ร้อยละ 18.7 โดยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ laparoscopic approach พบว่ามี physical status ที่ดีกว่ากลุ่ม open approach และมี early tumor staging ที่มากกว่า และได้รายงานผลการรักษาแบบ short term outcome พบว่า median length of hospital stay ในกลุ่ม laparoscopic approach น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8 และ 12 วัน $p<0.001$) และมี 90-day mortality ที่ต่ำกว่าอีกด้วย (ร้อยละ 8.1 และร้อยละ 13 $p<0.01$)

นอกจากการศึกษาเรื่อง short-term outcome ซึ่งพบว่าหลายๆ การศึกษาให้ผลไป ในทางเดียวกัน คือ postoperative recovery ที่เร็วกว่า และ morbidity, mortality ที่น้อย กว่าแล้ว อีกปัจจัยที่ยังเป็นข้อถกเถียงกันคือในเรื่องของ oncologic outcome ซึ่งเป็นที่ พิสูจน์แล้วใน elective surgery ว่า laparoscopic approach ไม่ได้ด้อยกว่า open approach แต่ใน emergency surgery นั้น การจัดการกับ operative field ที่ยากกว่า เนื่องจากภาวะ ลำไส้อุดตัน และ tissue inflammation อาจทำให้ resection margins และปริมาณ harvested lymph node ไม่ adequate ซึ่งในปัจจุบันก็มีเพียงการศึกษาของ Odermatt และคณะ[6] ในปี ค.ศ. 2013 ที่รายงานถึง 3-year overall survival และ 3-year recurrence free survival ว่าไม่แตกต่างกัน

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น จะพบว่าการผ่าตัดแบบ laparoscopic approach ใน emergency colorectal cancer surgery นั้นสามารถทำได้ แต่ปริมาณผู้ป่วยที่รายงานว่าได้ รับการรักษาด้วยวิธีนี้ ก็ยังคงมีจำนวนน้อยเพียงร้อยละ 15-30 ของจำนวนผู้ป่วยที่ผ่าตัดฉุกเฉิน ทั้งหมด ซึ่งสิ่งที่ทำให้ศัลยแพทย์ไม่เลือกวิธีนี้ ได้แก่

Physical status ของผู้ป่วย ว่าจะสามารถทน operation ที่นาน และทนต่อ pneumoperitoneum ได้เพียงใด

Severity of disease โดยเฉพาะ T staging และขนาดของ tumor mass ซึ่งเป็นส่วน สำคัญที่จะบ่งบอกถึงความยากง่ายของการผ่าตัด

Site of disease เนื่องจาก technical demanding แตกต่างกันใน right sided colon cancer, left sided colon cancer และ rectal cancer

ประสบการณ์ของศัลยแพทย์และทีมในการผ่าตัดแบบ laparoscopic approach

โดยสรุป laparoscopic approach สำหรับ emergency colorectal cancer surgery นั้น สามารถทำได้ มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยในแง่ของการฟื้นตัวหลังผ่าตัดที่ดี การกลับมาทำงาน ของลำไส้ที่รวดเร็ว และ morbidity, mortality ที่ต่ำกว่า open approach[7,8] อาจจะมีข้อเสีย ในแง่ของ long operative time, high conversion rate, higher intraoperative morbidity[9] ซึ่ง จะพบในศัลยแพทย์ที่ขาดประสบการณ์ และขาดความระมัดระวัง ซึ่งในอนาคตมีโอกาส เป็นไปได้สูงที่ laparoscopic approach จะถูกใช้มากขึ้นใน emergency setting เหมือนกับ elective setting ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Chand M, Siddiqui MR, Gupta A, Rasheed S, Tekkis P, Parvaiz A, Mirnezami AH, Qureshi T. Systematic review of emergent laparoscopic colorectal surgery for benign and malignant disease. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014 Dec 7;20(45):16956.
2. Schwenk W, Haase O, Neudecker JJ, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. The Cochrane Library. 2005 Jul 20.
3. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. New England Journal of Medicine. 2004 May 13;350(20):2050-9.
4. Newman CM, Arnold SJ, Coull DB, Linn TY, Moran BJ, Gudgeon AM, Cecil TD. The majority of colorectal resections require an open approach, even in units with a special interest in laparoscopic surgery. Colorectal Disease. 2012 Jan 1;14(1):29-34.
5. Vallance AE, Keller DS, Hill J, Braun M, Kuryba A, Walker K, Chand M. Role of emergency laparoscopic colectomy for colorectal cancer: a population-based study in England. Annals of surgery. 2018 Apr.
6. Odermatt M, Miskovic D, Siddiqi N, Khan J, Parvaiz A. Short-and long-term outcomes after laparoscopic versus open emergency resection for colon cancer: an observational propensity score-matched study. World journal of surgery. 2013 Oct 1;37(10):2458-67.
7. Agresta F, Arezzo A, Allaix ME, Arolfo S, Anania G. Current status of laparoscopic colorectal surgery in the emergency setting. Updates in surgery. 2016 Mar 1;68(1):47-52.
8. Musselman RP, Gomes T, Chan BP, Auer RC, Moloo H, Mamdani M, Al-Omran M, Al-Obeed O, Boushey RP. Laparoscopic colorectal surgery in the emergency setting: Trends in the province of Ontario. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. 2015 Oct 1;25(5):430-5.
9. Sammour T, Kahokehr A, Srinivasa S, Bissett IP, Hill AG. Laparoscopic colorectal surgery is associated with a higher intraoperative complication rate than open surgery. Annals of surgery. 2011 Jan 1;253(1):35-43.

The evolutionary knowledge of hereditary breast cancer: modern practice in western and Thai population

สุกัญญา ศรีอัษฎาพร
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเพศหญิง การรักษามะเร็งเต้านมเริ่มต้นจากอดีตถึงปัจจุบันมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเนื่องจากหลายปัจจัย ได้แก่ การตรวจคัดกรองด้วย mammography ทำให้พบมะเร็งระยะเริ่มต้นหรือระยะก่อนมะเร็ง (in situ) มากขึ้น ซึ่งลดอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 30[1] การพัฒนายาชนิดใหม่ที่ให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น การผ่าตัดเต้านมแบบใหม่ เช่น การผ่าตัดเก็บผิวหนัง ในบางกรณีเก็บผิวหนังทั้งหมด รวมทั้ง nipple areolar complex (NAC) พร้อมกับการเสริมสร้างเต้านม ซึ่งได้ผลการรักษาเทียบเท่าการผ่าตัดเต้านมโดยไม่ต้องฉายแสงสำหรับมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

การตรวจคัดกรองสำหรับผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงมากกว่าประชากรทั่วไป รวมทั้งแนวทางการวินิจฉัยและรักษาสำหรับมะเร็งเต้านมในกลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัว (sporadic breast cancer) ซึ่งพบร้อยละ 60-70 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด มีแนวทางที่ชัดเจนและได้ผลการรักษาที่ดี เนื่องจากการศึกษาที่สะสมตั้งแต่อดีตจนปัจจุบัน แต่สำหรับกลุ่มที่มีประวัติครอบครัว (familial breast cancer) ซึ่งพบร้อยละ 15-20 และกลุ่มที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary breast cancer) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 5-10 ยังมีการศึกษาไม่มากเท่ากับกลุ่มแรก เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อยกว่า ซึ่งรวมกันเพียงร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด, การพัฒนาการตรวจพันธุกรรมที่สามารถใช้ได้ทางคลินิกอย่างแพร่หลายเพิ่มเริ่มเมื่อช่วงปลาย ค.ศ. 1990 การตรวจเฝ้าระวัง (surveillance) ด้วย magnetic resonance imaging (MFI) ที่มีความไวกว่า mammogram ในผู้ที่มีประวัติที่มีความเสี่ยงมากกว่าประชากรทั่วไป มีที่ใช้แพร่หลายในช่วง ค.ศ. 2000 ความรู้เกี่ยวกับมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความน่าสนใจและมีหลายแง่มุมการศึกษา ซึ่งหัวข้อที่น่าสนใจมีดังนี้

1. การพิจารณาหลักเกณฑ์ในการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ที่ไม่มีอาการ หรือผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
2. การเฝ้าระวัง การป้องกันมะเร็งเต้านมในกรณีที่ผลการตรวจว่ามีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของมะเร็งเต้านม
3. ความรู้ในการดำเนินโรคและผลการรักษามะเร็งเต้านมของผู้ที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

1. การพิจารณาหลักเกณฑ์ในการตรวจทางพันธุกรรม

เนื่องจากการตรวจทางพันธุกรรมมีราคาค่อนข้างสูง และแม้ว่าจะมีการใช้ประวัติเพื่อที่คัดกรองกลุ่มที่จะมีโอกาสตรวจแล้วได้ผลบวกโดยหลาย Model ก็ตาม กลุ่มที่ประวัติมีโอกาสมีผลบวกสูงก็ให้ผลบวกเพียง 30% การตรวจทางพันธุกรรมมีข้อควรพิจารณา ได้แก่ analytical validity คือ ความแม่นยำในวิธีการตรวจ, clinical validity คือการตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมนั้นมีผลให้เกิดโรคหรือไม่, clinical utility เป็นการประเมินความเสี่ยงซึ่งนอกจากพิจารณาจากผลการตรวจเต้านมแล้ว ปัจจัยอื่น เช่น ประวัติครอบครัว ประวัติความเสี่ยงจากปัจจัยภายนอก เช่น การใช้ชีวิตประจำวันและภาวะแวดล้อมมีผลต่อการประเมินโอกาสการเกิดโรค, analytical validity, clinical validity, clinical utility ethical (ACCE) legal and social issues

ผลการตรวจทางพันธุกรรมมีผลต่อการปฏิบัติต่อผู้ถูกทดสอบ โดยทั่วไปจะมีการให้คำปรึกษาถึงแนวทางในกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยจะมีการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในแต่ละความผิดปกติที่ตรวจพบโดยเทียบกับประชากรทั่วไป กลุ่มความเสี่ยงต่ำ คือ มีความเสี่ยงน้อยกว่า 2 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง คือ มีความเสี่ยง 2-4 เท่า กลุ่มความเสี่ยงสูง คือ มากกว่า 4 เท่า ซึ่งการประเมินความเสี่ยงอาจไม่ถูกต้อง เนื่องจากมีปัจจัยอื่นที่อาจเพิ่มหรือลดโอกาสการเกิดโรค เช่น กลุ่มความผิดปกติที่ประเมินเป็นความเสี่ยงปานกลาง อาจเกิดเป็นโรคได้เท่ากับกลุ่มความเสี่ยงสูง ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุด คือ ความผิดปกติต่อยีน BRCA1 ในโครโมโซมที่ 17 และ BRCA2 ในโครโมโซมที่ 13 โดยมีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม estimated relative risk 11 เท่าของประชากรทั่วไป นอกจากนี้ ยังทำให้เกิดมะเร็งรังไข่ และใน BRCA2 ทำให้เกิดมะเร็งต่อมลูกหมากและตับอ่อน ความผิดปกติของยีน 2 ชนิดนี้ พบเป็นส่วนใหญ่ในกลุ่มที่มีความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม คือร้อยละ 80 และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม ยีนอื่นๆ พบได้เป็นส่วนน้อยและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมยังประเมินยาก เช่น การมีความผิดปกติต่อ TP53 ซึ่งพบใน Li fraumeni syndrome ซึ่งทำให้เกิด sarcoma ในคนอายุน้อย มะเร็งในสมอง มะเร็งของต่อมหมวกไต และมะเร็งเต้านม ความผิดปกติต่อ PTEN เกิดกลุ่มโรค Cowden syndrome ได้แก่ มะเร็งเต้านม ไทรอยด์ และเยื่อบุมดลูก STK11 ทำให้เกิดกลุ่มอาการ Peutz-Jeghers ซึ่งได้แก่ มะเร็งเต้านม ลำไส้ใหญ่ ตับอ่อน CDH1 มี RR 6.6 ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม นอกจากนี้ ยังเกิดเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร PALB2 มี RR 5.3 ในการเกิดมะเร็งเต้านม อาจพบร่วมกับมะเร็งตับอ่อน CHEKS มี RR 3 ในการเกิดมะเร็งเต้านม และอาจมีมะเร็งปอดร่วมด้วย ATM มี RR 2.8 ในการเกิดมะเร็งเต้านม อาจพบร่วมกับมะเร็งตับอ่อน NBN มี RR 2.7 ในการเกิดมะเร็งเต้านม[(2)]

ตารางที่ 1. Genes associate with protein-truncating variants and breast cancer risk[1]

Gene	Estimated relative risk (90% CI)	Absolute risk by 80 years of age (%)
BRCA1	11.4	75
BRCA2	11.7	76
CDH1	6.6	53
NF1	2.6	26
PALB2	5.3	45
ATM	2.8	27
CHEK2	3	29
NBN	2.7	23

CI: confidence interval

เนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของ BRCA2 และ BRCA2 พบบ่อยที่สุดในความผิดปกติที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม จึงขอกล่างถึงการศึกษาที่รายงานถึงการตรวจพบ BRCA1 และ BRCA2 ในครอบครัวที่มีมะเร็งเต้านม

Newman และคณะ[3] ได้ทำการศึกษา proband ที่เกิด breast cancer อายุน้อยกว่า 55 ปี ใน 1579 ครอบครัว ในจำนวนนี้ 326 ครอบครัวมี proband ที่เป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 40 ปี การใช้สถิติในการคำนวณ estimated disease risk โดยอาศัย population-based, age-specific, cumulative incidence rates สำหรับ breast cancer ในพื้นที่เดียวกับที่มีการศึกษาโดยประชากรทั่วไปมี probability ในการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 0.1 เมื่ออายุ 15 ปี ร้อยละ 0.4 เมื่ออายุ 40 ปี ร้อยละ 2.8 เมื่ออายุ 55 ปี และร้อยละ 8.1 ตลอดชีวิตในเพศชายร้อยละ 0.1 ตลอดทุกช่วงอายุ ในผู้ที่ตรวจพบ estimated risk ต่อมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม คือร้อยละ 38 เมื่ออายุ 40 ปี ร้อยละ 66 เมื่ออายุ 55 ปี และร้อยละ 82 ตลอดชีวิต โดยโอกาสตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมในประชากรทั่วไป คือร้อยละ 0.1 ในคนที่เป็นมะเร็งเต้านมร้อยละ 4 ในแม่ที่เป็นมะเร็งเต้านมของ proband คือร้อยละ 20 ในเพศชายที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมมีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 9 ตลอดชีวิต เทียบกับเพศชายที่ไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม จะเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 0.1 ตลอดชีวิต

Ford และคณะ[4] ศึกษาใน 237 ครอบครัวที่มีมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 60 ปี อย่างน้อย 4 ราย มะเร็งเต้านมในเพศชายไม่จำกัดอายุ ตรวจพบความผิดปกติจากยีน BRCA1 และ 2 ร้อยละ 42 ในจำนวน 237 ครอบครัว โดยร้อยละ 64 มีความผิดปกติของ BRCA1 ร้อยละ 36 เป็นความผิดปกติที่ BRCA2 โดยใช้ standard genetic model สำหรับมะเร็งเต้านม (Claus, CASH model) โดยประมาณว่าประชากรทั่วไปจะตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมร้อยละ 0.3 โดยความผิดปกติที่พบร้อยละ 52 เกิดจาก BRCA1, ร้อยละ 35 เกิดจาก BRCA2 และร้อยละ 13 เกิดจากยีนอื่น จากการใช้การประเมินทางสถิติพบว่าในครอบครัวที่มีมะเร็งเต้านม 4-5 ราย พบ BRCA 1 ร้อยละ 55 BRCA2 ร้อยละ12 และยีนอื่นร้อยละ 33

เมื่อจำแนกตามจำนวนและชนิดของมะเร็งยังพบว่า ในครอบครัวที่มีมะเร็งเต้านม 4-5 ราย และไม่มีเพศชายเป็นมะเร็งเต้านม จะพบความผิดปกติที่เกิดจาก BRCA1, BRCA2 และยีนอื่น คือร้อยละ 32 ร้อยละ 9 และร้อยละ 59 ตามลำดับ ในกลุ่มที่มีมะเร็งเต้านมมากกว่า 6 ราย ไม่มีมะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านมในเพศชาย สัดส่วนความผิดปกติต่อ BRCA1, BRCA2 และยีนอื่น คือ ร้อยละ 19 ร้อยละ 66 และร้อยละ 15 โดยในกลุ่มที่มีเพียงมะเร็งเต้านม >4 ราย ไม่มีมะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านมในเพศชาย พบความผิดปกติร้อยละ 28 ร้อยละ 37 และร้อยละ 35 ตามลำดับ ในกลุ่มที่พบเพียงมะเร็งเต้านมในเพศชายเท่านั้น พบว่าความผิดปกติ คือร้อยละ 19 ร้อยละ 77 และร้อยละ 4 ตามลำดับ ในกลุ่มที่มีทั้งมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่พบความผิดปกติต่อ BRCA1, BRCA2 และยีนอื่นร้อยละ 80 ร้อยละ15 และร้อยละ 5 ตามลำดับ โดยพบว่าถ้าประวัติครอบครัวพบมะเร็งเต้านมและรังไข่ ไม่มีมะเร็งเต้านมในเพศชาย จะตรวจพบความผิดปกติจาก BRCA1 เป็นส่วนมาก ในครอบครัวที่มีประวัติเฉพาะมะเร็งเต้านมในเพศชายเท่านั้น จะตรวจพบว่าส่วนใหญ่มีความผิดปกติของ BRCA2 ในประวัติครอบครัวที่มีเพียงมะเร็งเต้านมในเพศหญิงตั้งแต่ 6 รายขึ้นไป ความผิดปกติที่พบมากที่สุดคือ BRCA2 แต่ถ้ามีเพียง 4-5 รายที่เป็นมะเร็งเต้านมในเพศหญิง ยีนที่ตรวจพบว่าผิดปกติส่วนใหญ่จะเกิดจากยีนอื่นที่ไม่ใช่ BRCA1, BRCA2

ในผู้ที่ตรวจพบความผิดปกติจาก BRCA1 มีการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (estimated cumulative risk) ที่อายุ 50 ปีที่ ร้อยละ49 อายุ 70 ปี คือร้อยละ 71 ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ที่อายุ 50 ปี คือร้อยละ 16 อายุ 70 ปี คือร้อยละ 42 ในความผิดปกติจาก BRCA2 ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมที่อายุ 50 ปี คือร้อยละ 28 อายุ 70 ปี คือร้อยละ 84 และไม่พบมะเร็งรังไข่ในอายุน้อยกว่า 40 ปี โดยมีความเสี่ยงเมื่ออายุ 50 ปีคือร้อยละ 0.4 อายุ 70 ปี คือร้อยละ 27

Easton และคณะ[5] ศึกษาความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในความผิดปกติของยีนส์ BRCA1 ใน 33 ครอบครัวที่มีมะเร็งเต้านมมากกว่า 4 รายในอายุน้อยกว่า 60 ปี และมะเร็งรังไข่ในทุกอายุ จากการคำนวณในการศึกษาก่อนนี้พบว่า ในครอบครัวที่มีเพียงมะเร็งเต้านมจะตรวจพบความผิดปกติจาก BRCA1 ร้อยละ 45 ถ้ามีมะเร็งเต้านมร่วมกับมะเร็งรังไข่จะตรวจพบความผิดปกติจาก BRCA1 ร้อยละ 79 ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งนอกจากความผิดปกติต่อยีนส์ BRCA1 อาจมีปัจจัยภายนอกหรือยีนอื่นที่มีผลร่วม ซึ่งเป็นสาเหตุให้ญาติใกล้ชิดของผู้ที่มีความผิดปกติต่อยีนส์และเป็นมะเร็ง มีโอกาสเกิดมะเร็งมากกว่าญาติที่มีความใกล้ชิดน้อยกว่า

ตารางที่ 2. แสดง cumulative risks ของมะเร็งเต้านมและรังไข่ในผู้ที่มีความผิดปกติของยีน BRCA1

อายุ (ปี)	Cumulative risk	
	มะเร็งเต้านม (ร้อยละ)	มะเร็งรังไข่ (ร้อยละ)
30	3.2	0.1
40	19	0.6
50	50	22
60	54	29
70	85	63

ตารางที่ 3. Estimated cumulative risks ของมะเร็งเต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer, CBC)

อายุ (ปี)	มะเร็งเต้านมอีกข้าง (ร้อยละ)
30-39	33
40-49	50
50-59	60
60-69	65

จากการคำนวณพบว่า RR ต่อการเกิดมะเร็งเต้านมอีกข้างเทียบกับประชากรทั่วไปลดลงตามอายุ คือ ในช่วงอายุน้อยกว่า 40 ปี มี RR 200 ในช่วงอายุ 60-69 ปี มี RR 15 เท่าของประชากรทั่วไป นอกจากนี้ ความผิดปกติของ allele ที่แตกต่างกันทำให้เกิดมะเร็งต่างกัน โดยในคนที่ BRCA1 มีความผิดปกติที่ allele1 พบว่าโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมที่อายุ 60 ปี คือร้อยละ 62 มะเร็งรังไข่ร้อยละ 11 ในความผิดปกติต่อ allele2 พบมะเร็งเต้านมที่อายุ 60 ปี ร้อยละ38 มะเร็งรังไข่ร้อยละ 42 โดยคนที่มีความผิดปกติต่อ allele1 (type 1) ในครอบครัว จะพบมะเร็งเต้านมอย่างน้อย 4 รายต่อมะเร็งรังไข่ 1 ราย

ตารางที่ 4. แสดงโอกาสเกิดมะเร็งรังไข่ในญาติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่

	ลำดับญาติ (ร้อยละ)			
	First	**Second**	**Third**	**Fourth**
มะเร็งเต้านม				
Type 1	13	14	16	16
Type 2	61	66	68	49
มะเร็งรังไข่				
Type 1	0	6	12	9
Type 2	75	62	52	46

ประวัติการตรวจพบความผิดปกติต่อยีนส์ BRCA1 ช่วยประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง นอกจากนี้ type 2 ของความผิดปกติ ลำดับญาติมีผลต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ ในญาติลำดับใกล้ชิดต่อผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มีโอกาสเกิดมะเร็งรังไข่มากกว่าญาติลำดับห่างออกไป โดยประวัติมะเร็งเต้านม type 1 และ 2 และมะเร็งรังไข่ type 1 ลำดับญาติไม่มีความแตกต่างต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่

Hartman และคณะ[6] ศึกษาโอกาสการตรวจพบความผิดปกติของยีน BRCA ในกลุ่มมะเร็งเต้านม triple negative breast cancer (TNBC) 199 ราย อายุมากกว่า 18 ปี โดยมีอายุ median ที่ 54 ปี โดย

จำแนกเป็นกลุ่มที่มีประวัติครอบครัวที่จัดเป็นกลุ่มที่ประวัติที่เพิ่มความเสี่ยง คือ มีมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือมะเร็งรังไข่ในทุกอายุที่เป็นญาติใกล้ชิด (first and second degree relative) ตรวจพบความผิดปกติของ BRCA ร้อยละ 10.6 โดยกลุ่มที่มีประวัติครอบครัวไม่ชัดเจนตรวจพบความผิดปกติร้อยละ 5.7 กลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัวตรวจพบร้อยละ 5.2 จำนวนที่ตรวจพบความผิดปกติของยีน (observed mutation) เปรียบเทียบกับการประมาณจาก myriad prevalence table (expected mutation) ในจำนวนที่ตรวจพบความผิดปกติต่อ BRCA ใน TNBC ร้อยละ 10.6 เป็น BRCA1 ร้อยละ 6.5 BRCA2 ร้อยละ 4 โดยกลุ่มที่ประวัติครอบครัวชัดเจน estimated mutation ร้อยละ 28.3 เป็น BRCA1 ร้อยละ 21.7 BRCA2 ร้อยละ 6.5 ในกลุ่มที่ประวัติครอบครัวไม่ชัดเจน estimated mutation ร้อยละ 14.8 เป็น BRCA1 ร้อยละ 10.2 BRCA2 ร้อยละ 4.6 เมื่อแบ่งตามอายุที่วินิจฉัยและประวัติครอบครัว ในคนที่วินิจฉัยว่าเป็น TNBC อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ประวัติครอบครัวไม่ชัดเจน observed mutation ร้อยละ 2.3 โดยที่ estimated mutation ร้อยละ 2.2 ในคนที่ประวัติครอบครัวชัดเจน observed mutation ร้อยละ 19 estimated mutation ร้อยละ 6.4 ในคนที่วินิจฉัยว่าเป็น TNBC อายุน้อยกว่า 50 ปี ที่มีประวัติครอบครัวไม่ชัดเจน observed mutation ร้อยละ 9.1 estimated mutation ร้อยละ 4.7 ในคนที่วินิจฉัยอายุน้อยกว่า 50 ปี และมีประวัติครอบครัวที่ชัดเจน observed mutation ร้อยละ 36 estimated mutation ร้อยละ 15.9 ซึ่ง TNBC มี mutation rate มากกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่น 2-3 เท่า ใน TNBC ที่มีความผิดปกติของ BRCA2 จะเกิดมะเร็งเต้านมอายุมากกว่าในคนที่ BRCA1 ผิดปกติ การพิจารณาตรวจ BRCA1 และ BRCA2 ใน TNBC ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี จะมี ร้อยละ 10 ของคนอายุมากกว่า 60 ปี ที่มีความผิดปกติและไม่ได้ตรวจ เนื่องจากไม่เข้ากับข้อบ่งชี้

เนื่องจากการตรวจทางพันธุกรรมมีราคาแพง ผลของการตรวจที่ผิดปกติมีแนวทางที่ต้องปฏิบัติตามมา ก่อนมีการตรวจจึงต้องมีการให้คำปรึกษาที่เป็นประโยชน์ที่ช่วยในการตัดสินใจในการตรวจ มีการคิดรูปแบบต่างๆ เพื่อช่วยในการประเมินผลการตรวจว่ามีโอกาสตรวจพบความผิดปกติมากน้อยเพียงใด เพื่อเป็นข้อมูลช่วยในการตัดสินใจรับการตรวจ ซึ่ง model แต่ละ model ใช้ข้อมูลแตกต่างกันและใช้วิธีทางสถิติในการคำนวณ

Parmigiani และคณะ[7] ศึกษาการใช้ 7 models ได้แก่ BRCAPRO, Family History Assessment Tool (FHAT), Finnish, Myriad, National Cancer Institute (NCI), University of Pennsylvania (Penn) และ Yale University ในการประเมินความน่าจะเป็นในการตรวจพบความผิดปกติต่อ BRCA1 และ BRCA2 จาก genetic counseling clinics โดยที่ model ควรแยกระหว่างผลตรวจที่เป็นบวกและลบโดยใช้ c-statistic model ที่มี c-statistic ร้อยละ 80 เป็น model ที่ค่อนข้างดีในการใช้ประมาณโอกาสตรวจพบหรือไม่พบความผิดปกติต่อ BRCA1 และ BRCA2 ซึ่งในจำนวน 7 models BRCAPRO มีการประเมินดีที่สุด แต่ทุก models ใช้แยกระหว่างผู้ที่อาจมีผลการตรวจบวกและลบได้ ซึ่งความแตกต่างเกิดขึ้นระหว่าง models และความแตกต่างของ model เดียวกัน แต่คนละ population ในจำนวนที่รับการตรวจ 3,342 ราย มีผลบวกต่อ BRCA1 332 ราย (ร้อยละ 9.9) ผลบวกต่อ BRCA2 (ร้อยละ 4.6) คือผลบวกรวม 2 ยีน ร้อยละ 14.5

ตารางที่ 5. Sensitivity, specificity, and likelihood ratios of all predictive models

Model	UCI Sample	FHCRC Sample	High-Risk Sample
Sensitivity (95% PI)†			
BRCAPRO	0.429 (0.207–0.656)	0.706 (0.547–0.834)	0.824 (0.786–0.857)
Yale	0.071 (0.010–0.260)	0.765 (0.627–0.866)	0.639 (0.592–0.677)
Myriad	0.286 (0.126–0.540)	0.853 (0.734–0.936)	0.775 (0.732–0.813)
NCI	0.400 (0.102–0.775)	1.000 (0.354–1.000)	0.625 (0.522–0.697)
FHAT	0.786 (0.536–0.931)	0.941 (0.837–0.987)	0.885 (0.852–0.913)
Finnish	0.273 (0.082–0.563)	0.853 (0.712–0.931)	0.728 (0.686–0.777)
Specificity (95% PI)†			
BRCAPRO	0.934 (0.913–0.950)	0.671 (0.6201–0.715)	0.526 (0.499–0.551)
Yale	0.928 (0.910–0.943)	0.597 (0.5443–0.639)	0.574 (0.543–0.605)
Myriad	0.864 (0.840–0.888)	0.683 (0.6390–0.730)	0.479 (0.449–0.512)
NCI	0.766 (0.627–0.857)	0.125 (0.0193–0.486)	0.655 (0.600–0.711)
FHAT	0.720 (0.694–0.749)	0.320 (0.2669–0.375)	0.271 (0.249–0.299)
Finnish	0.879 (0.850–0.904)	0.447 (0.3954–0.505)	0.653 (0.628–0.682)

Guideline for genetic testing

ASCO

1) Age onset of BC ≤50
2) TNBC and age ≤60
3) Two or more BC (synchronous, bilateral, MC)
4) 1st degree relative with BC ≤50 yr
5) Two relatives on same side of family with BC, Pancreatic cancer
6) FH, or history of OC, fallopian cancer, primary peritoneal cancer
7) Male breast cancer
8) Know mutation carrier in family

NCI

1) Age onset of BC ≤50
2) BC in both breasts
3) BC and OC
4) Multiple breast cancers in family
5) Male BC
6) Ashkenazi Jewish ethnicity
7) Know mutation carrier in family

NICE

1) 1st degree relative with BC age <40 years
2) Male BC
3) 1st degree relative with breast cancer at age <50 years
4) Two 1st degree relatives or one 1st degree and one second degree relative with BC
5) 1st or 2nd degree relative with BC, OC
6) Three 1st or second degree relative with BC
7) Know mutation carrier in family

Austria guideline

1) One case of breast cancer before age 35
2) Two case of breast cancer, at least one of these before and 50*
3) Three cases of breast cancer before age 60*
4) One case of breast cancer and one case of ovarian cancer
5) Two cases of ovarian cancer
6) One case of male breast cancer
7) Patient with TNBC before age 60; if a therapeutic consequence is considered in TNBC patients irrespective of age
8) Patient with epithelial ovarian cancer**
9) Presence of BRCA1 or 2 mutation in the family

*Bilateral breast cancer counts for two cases of breast cancer

**This recommendation is also pertinent to patients with cancer of the fallopian tube and primary peritoneal cancer

แนวทางการปฏิบัติเมื่อผลการตรวจมีความผิดปกติต่อ BRCA

เนื่องจากความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมและรังไข่สูง โดยความผิดปกติของ BRCA1 มี life time risk ต่อการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 70-86 มะเร็งรังไข่ร้อยละ 42-63 ความผิดปกติจาก BRCA2 มีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 84 มะเร็งรังไข่ร้อยละ 27 จึงควรมีการแนะนำผู้ป่วยในแนวทางการป้องกันหรือเฝ้าระวัง ซึ่งมีข้อควรพิจารณา ดังนี้

การเฝ้าระวัง

การผ่าตัดเต้านมในกรณีที่ไม่เคยเป็นมะเร็งเต้านม

การผ่าตัดเต้านมป้องกันมะเร็งของอีกข้างเมื่อวินิจฉัยว่าพบมะเร็งเต้านมแล้ว

การผ่าตัดรังไข่ในเพื่อป้องกันมะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านม

ตารางที่ 6. Screening and treatment guidelines for carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations

Type of screening or therapy	NCCN (United States)	NICE (United Kingdom)	eviQ cancer treatments online (Australia)
Mammogram	Recommended annually at 30-75 yr of age, or younger if woman in family has received breast-cancer diagnosis before 25 yr of age and MRI is not available	Recommended for consideration annually at 30-39 yr of age; recommended once yearly at 40-69 yr of age and every 3 yr at ≥70 yr of age	For BRCA1 carriers, recommended annually at 30-50 yr of age, with or without ultrasonography For BRCA2 carriers, recommended annually at 30-50 yr of age, with or without ultrasonography; at >50 yr of age, mammography recommended annually, with or without ultrasonography, with clinical breast examination; if diagnosis in family member <35 yr of age, may recommend individualized schedule
MRI	Recommended annually at 25-75 yr of age, but earlier if younger age of onset in any family member	Recommended annually at 30-49 yr of age unless breast density is high, in which case should be continued until 70 yr of age	For BRCA1 carriers, recommended annually at 30-50 yr of age, with or without ultrasonography For BRCA2 carriers, recommended annually at 30-50 yr of age, with or without ultrasonography; at >50 yr of age, mammography recommended annually, with or without ultrasonography, with clinical breast examination; if diagnosis in family member <35 yr oa age,

Type of screening or therapy	NCCN (United States)	NICE (United Kingdom)	eviQ cancer treatments online (Australia)
			individualized schedule may be recommended
Preventive mastectomy	No definitive guideline, but "degree of protection and risks" should be discussed	No definitive guideline, but discussions of potential benefits of surgery should take current age into account	If performed, recommended at ≤40 yr of age
Preventive oophorectomy	If performed, recommended between 35 and 40 yr of age	No guideline	If performed, recommended at ≤40 yr of age
Chemoprevention	No clear directive	Provision of tamoxifen recommended for women at high risk of breast cancer, but BRCA1 vs. BRCA2 status not discussed	Recommendation to consider with professional on individualized basis

การเฝ้าระวังในกรณีที่ผู้ตรวจพบความผิดปกติไม่ต้องการทำการผ่าตัดป้องกันมะเร็งเต้านมและรังไข่ เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดโรคสูง การใช้โปรแกรมการคัดกรองเหมือนประชากรทั่วไปทำให้ตรวจพบโรคเมื่อเป็นระยะหลังกว่าที่ควรจะเป็น โปรแกรมการคัดกรองของประชากรทั่วไปคือ เริ่มทำ screening mammogram อายุ 40, 45 ปี ทุกปี (ในอเมริกา) เริ่มอายุ 50 ปี (ในยุโรป) และทำปีเว้นปีจนอายุ 70-72 ปี และทำ clinical breast examination (CBE) ทุกปี (ในอเมริกา) สำหรับการเฝ้าระวังในกลุ่มที่มีความผิดปกติต่อ BRCA1, 2 เริ่ม CBE อายุ 25 ปี ปีละ 2 ครั้ง ทำอัลตราซาวน์และ MRI อายุ 25 ปี ปีละครั้ง เริ่มทำ mammogram อายุ 30 ปี โดยอาจทำทุก 12 เดือน พร้อม MRI หรือทำสลับกันทุก 6 เดือน อายุที่เริ่มตรวจด้วย US หรือ MRI และ CBE อาจน้อยกว่า 25 ปี โดยใช้อายุของคนในครอบครัวที่น้อยที่สุดที่เป็นมะเร็งและเริ่มทำการตรวจก่อนนั้น 5 ปี การใช้ MRI ร่วมด้วยเนื่องจาก mammogram และ ultrasound มี sensitivity ในกลุ่มที่มีความผิดปกติของ BRCA เพียงร้อยละ 40 เทียบกับ MRI ร้อยละ 81[8-11]

มีการศึกษาหลายการศึกษาเกี่ยวกับการผ่าตัดป้องกันมะเร็งเต้านม Domchek และคณะ[12] ศึกษาการผ่าตัดป้องกัน risk reducing mastectomy (RRM), risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทำผ่าตัด (control) โดยติดตามหลังผ่าตัด 3.65 ปี, 4.29 ปี ในกลุ่ม control โดย RRM 247 ราย ทำอายุเฉลี่ย 40 ปีใน BRCA1, 42 ปีใน BRCA2 กลุ่ม control 1,372 ราย ในกลุ่ม RRM ไม่พบ

มะเร็งเต้านม แต่กลุ่ม control พบร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ทำ RRM ร้อยละ 70 ทำ RRSO ด้วย ในกลุ่ม control ทำ RRSO ร้อยละ 57 สัดส่วนของความผิดปกติ BRCA1 มากกว่าในกลุ่มที่ทำ RRSO ร่วมด้วย คือ ร้อยละ 67 BRCA1 ร้อยละ 33 BRCA2 ในกลุ่มที่ทำ RRM เพียงอย่างเดียว BRCA1 ร้อยละ 57 BRCA2 ร้อยละ 43 ในกลุ่มที่ทำ RRM พบ occult breast cancer ร้อยละ 0.4 มี 939 ราย ทำ RRSO เทียบกับกลุ่ม control 1,678 ราย โดยกลุ่มที่ทำ RRSO พบ BRCA1 ร้อยละ 73 BRCA2 ร้อยละ 27 พบ occult ovarian cancer ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งเต้านมร้อยละ 0.1 ในกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมร้อยละ 0.5

กลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านมและทำ RRSO พบว่าลดโอกาสเกิดมะเร็งรังไข่ใน BRCA1 ร้อยละ 69 (HR 0.31) ใน BRCA2 ไม่พบมะเร็งรังไข่เทียบกับ control ร้อยละ 3 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ทำ RRSO พบว่าลดการเกิดมะเร็งรังไข่ร้อยละ 85 (HR 0.15)

นอกจาก RRSO ลดมะเร็งรังไข่แล้วยังลดการเกิดมะเร็งเต้านมด้วย โดยลดการเกิดมะเร็งเต้านม ใน BRCA1 ร้อยละ 37 (HR 0.63) กลุ่มที่ทำ RRSO พบมะเร็งเต้านมร้อยละ 14 เทียบกับกลุ่ม control ร้อยละ 20 ใน BRCA2 ลดการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 63 (HR 0.36) พบมะเร็งเต้านมร้อยละ 7 เทียบกับ control ร้อยละ 23 ในกลุ่ม BRCA1 ลดการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 49 (HR 0.51) ถ้าทำ RRSO ก่อนอายุ 50 ปี ถ้าทำ RRSO หลังอายุ 50 ปี ไม่ลดการเกิดมะเร็งเต้านม (HR 1.36) นอกจากนี้ ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งเต้านมแล้ว RRSO ไม่ลดการเกิดมะเร็งเต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer, CBC) อายุที่ทำ RRSO ในกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งเต้านม 43 ปี (BRCA1 อายุ 42 ปี, BRCA2 อายุ 46 ปี) กลุ่มที่เป็นมะเร็งเต้านมทำ RRSO อายุ 47 ปี (BRCA1 อายุ 44 ปี BRCA2 อายุ 49 ปี)

นอกจากผลการลดการเกิดมะเร็งแล้ว การลดอัตราการเสียชีวิตจากการทำ RRSO ก็มีส่วนสำคัญในการให้ข้อมูลเพื่อประโยชน์ในการตัดสินใจทำ พบว่า RRSO ในคนที่ไม่เป็นมะเร็งมาก่อน ลด mortality ร้อยละ 55 (HR 0.45) ในกลุ่ม BRCA1 ลดร้อยละ 62 (HR 0.38) ในกลุ่ม BRCA2 ลดร้อยละ 48 (HR 0.52) ซึ่งในกลุ่ม BRCA2 การลด mortality ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (อัตราการเสียชีวิตในกลุ่ม BRCA2 ไม่มากนัก) ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งเต้านมก่อน RRSO ลด mortality ร้อยละ70 (HR 0.3) โดยลด breast cancer specific mortality HR 0.44, ovarian cancer specific mortality HR 0.24 ในกลุ่ม BRCA1 RRSO ลด breast cancer specific mortality HR 0.38, ovarian cancer specific mortality HR 0.25

Skytte [13] ทำการศึกษาในผู้ที่มีความผิดปกติต่อ BRCA ที่ไม่เป็นมะเร็ง 307 ราย โดย 96 ราย ทำ RRM 251 เป็นกลุ่ม control พบว่าในกลุ่มที่ทำ RRM ร้อยละ 70 ทำ RRSO ร่วมด้วย ในกลุ่มที่ไม่ทำ RRM ร้อยละ 42 ทำ RRSO โดยร้อยละ 67 ทำ RRM อายุ <40 ปี ในกลุ่มที่ทำ RRM อายุที่ทำ RRSO 39 ปี กลุ่มที่ไม่ทำ RRM ทำ RRSO อายุ 43 ปี พบ occult breast cancer ร้อยละ 1 เกิดมะเร็งเต้านมหลังทำ RRM 3 ราย ปีที่ 2, 5 และ 7 RRM เกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 0.8/person-year กลุ่ม control เกิดร้อยละ 1.7/person-year BRCA1 พบมะเร็งเต้านมร้อยละ 1.1/ปี หลังทำ RRM ทุกรายเป็น TNBC BRCA2 ไม่พบมะเร็งเต้านมหลังทำ RRM ลดมะเร็งเต้านมร้อยละ 61 (HR 0.3%)

Hanne และคณะ[14] ทำการติดตามผู้ที่ทำ RRM 76 ราย และกลุ่ม control 63 ราย โดยทุกรายที่ทำ RRM มีการทำ CBE, mammogram, MRI ภายใน 3 เดือนก่อนผ่าตัด ในกลุ่มที่ทำ RRM ทำ RRSO ร่วมด้วยร้อยละ 58 เทียบกับร้อยละ 38 ในกลุ่ม control ติดตามหลังทำ RRM 2.9 ปี กลุ่ม control 3 ปี ไม่พบ occult breast cancer ในกลุ่ม RRM ร้อยละ 65 ของคนที่ทำ RRM อายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 14 อายุน้อยกว่า 30 ปี อายุเฉลี่ยคือ 37 ปี โดยกลุ่ม RRM เป็น BRCA1 ร้อยละ 84 BRCA2 ร้อยละ 16 หลังทำ RRM ไม่พบมะเร็งเต้านม แต่กลุ่ม control พบร้อยละ 2.5/ปี cumulative risk ที่ 5 ปี คือร้อยละ 24 $\pm$ 9 ในกลุ่ม surveillance พบ interval cancer ร้อยละ 50

Rebbeck และคณะ[15] ทำ RRM 105 ราย surveillance 378 ราย กลุ่ม RRM ทำ RRSO ร่วมด้วยร้อยละ 44 กลุ่ม surveillance ทำ RRSO ร้อยละ 19 อายุที่ทำ RRM คือ 38 ปี ในกลุ่มที่ทำ RRSO 35.4 ปี ในกลุ่มที่ทำเพียง RRM พบมะเร็งเต้านมในกลุ่ม RRM ร้อยละ 1.9 เทียบกับร้อยละ 48.7 ในกลุ่ม surveillance โดยกลุ่ม RRM ติดตามหลังผ่าตัด 5.5 ปี กลุ่ม surveillance 6.7 ปี ในกลุ่ม RRM เป็น BRCA1 ร้อยละ 78.4 BRCA2 ร้อยละ 21.6 การทำ RRM ร่วมกับ RRSO ลดการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 95 ถ้าทำเพียง RRM ลดการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 91 (HR 0.05 และ 0.09)[10]

Kaas และคณะ[16] ติดตามหลังทำ RRM 147 ราย (BRCA 1 ร้อยละ 68 BRCA2 ร้อยละ 32) โดยทำ RRSO ร่วมด้วยร้อยละ 54 อายุที่ทำ RRM ใน BRCA1 คือ 37.4 ปี BRCA2 39.6 ปี อายุที่ทำ RRM น้อยกว่า 40 ปี ใน BRCA1 ร้อยละ 62 BRCA2 ร้อยละ57 พบ occult breast cancer ร้อยละ 4 ใน BRCA1 และร้อยละ 4.3 ใน BRCA2 ในกลุ่มที่ทำ RRSO พบ occult ovarian cancer ร้อยละ 3.8 พบ ovarian cancer หลังทำ RRSO ร้อยละ 1.2

Ingham และคณะ[17] ศึกษา 691 ราย ที่ตรวจพบความผิดปกติของ BRCA1 และ 2 โดย 71 ราย ทำ RRM ในจำนวนนี้ ร้อยละ 59 ทำ RRSO ร่วมด้วย ในกลุ่ม BRCA1 พบมะเร็งเต้านมร้อยละ 42 จากการ surveillance ไม่พบเลยใน RRM พบร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ทำ RRSO และร้อยละ 2.4 ในกลุ่มที่ทำทั้ง RRM, RRSO พบ occult breast cancer จากการทำ RRM ร้อยละ 2.8 พบมะเร็งรังไข่ในกลุ่ม surveillance, RRM, RRSO และกลุ่มที่ทำทั้ง RRM และ RRSO คือ ร้อยละ 11.9 ร้อยละ 3.4 ร้อยละ 3.4 และร้อยละ 0 ตามลำดับ โดยพบ occult ovarian cancer ร้อยละ 1 กลุ่ม BRCA1 ที่ surveillance เทียบกับ RRSO, RRM และทำทั้ง RRM และ RRSO มี mortality ร้อยละ 18 เทียบกับร้อยละ 2 ร้อยละ 0 และร้อยละ 2.5 ตามลำดับ

ใน BRCA2 ที่ทำ surveillance เทียบกับ RRM, RRSO และทำทั้ง RRM และ RRSO เกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 45 เทียบกับร้อยละ 3.4 ร้อยละ 19 และร้อยละ 0 ตามลำดับ และพบ occult breast cancer ร้อยละ 5.5 โดย mortality ระหว่างกลุ่ม surveillance, RRM, RRSO และทำทั้ง RRM และ RRSO คือ ร้อยละ 13 ร้อยละ 0 ร้อยละ 6 และร้อยละ 0 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยที่เสียชีวิตในกลุ่ม surveillance เทียบกับกลุ่มที่ทำการผ่าตัด คือ 51.7 ปี และ 58.8 ปี ตามลำดับ

ตารางที่ 7. แสดงอัตราการมีชีวิตเมื่อ 10 และ 20 ปี

	10-year survival (%)	**20-year survival (%)**	**hazard ratio**
RRM + RRSO	98.3	98.3	0.14
RRSO	98.2	98.2	0.22
RRM	98.1	98.1	0.25 (N5)
Surveillance	84.3	75.5	
BRCA1 RRM, RRSO	98.9	98.9	0.12
BRCA2 RRM, RRSO	98	98	0.34
BRCA1 surveillance	81.2	72.8	
BRCA2 surveillance	87.2	78.4	

Heemskerk-Gerritsen และคณะ[18] ติดตามกลุ่ม surveillance 358 ราย และกลุ่มที่ทำ RRM 212 ราย เป็น BRCA1 ร้อยละ 74 BRCA2 ร้อยละ 26 อายุที่ทำ RRM 34 ปี ใน BRCA1 และ 37 ปี ใน BRCA2 กลุ่ม RRM ทำ RRSO ร่วมด้วยร้อยละ 54 กลุ่ม surveillance ร้อยละ 38 อายุที่ทำ RRSO 40 ปี ในกลุ่มที่ทำ RRM และ 47 ปี ในกลุ่ม surveillance พบมะเร็งเต้านมร้อยละ 16 ในกลุ่ม surveillance ร้อยละ 0 ในกลุ่ม RRM พบ occult breast cancer ร้อยละ 2.8 โดยมี 10 year breast cancer free survival ร้อยละ 100 ใน RRM เทียบกับร้อยละ 74 ในกลุ่ม surveillance การทำ RRM ลด mortality ร้อยละ 71 (HR 0.29) ในกลุ่ม surveillance BRCA1 พบมะเร็งเต้านมร้อยละ 20 BRCA2 ร้อยละ 1 โดยเป็นระยะ 0-1 ร้อยละ 72 และร้อยละ 100 ตามลำดับ พบ TNBC ใน BRCA1 ร้อยละ 64 BRCA2 ร้อยละ 17 interval cancer พบใน BRCA1 ร้อยละ 10 BRCA2 ร้อยละ 0

ตารางที่ 8. Risk reducing mastectomy (RRM) for women with BRCA1, BRCA2 mutation

	RRM No/control	Age at RRM (year)	Occult BC	RRM and RRSO	BC incidence	Outcome (survival, mortality)
Domchek[12]	247/1372 BRCA1 67% BRCA2 33%	BRCA1, 40 BRCA2, 42	0.4%	70% (control 57%)	0% (control 7%)	
Skytte[13]	96/112 BRCA1 69%	67% age <40	1%	70% (control 42%)	0.8% / person year (control 1.7% HR 0.39)	
Hanne[14]	76/63 BRCA1 84%	37	0%	58% (control 38%)	0% (control 24% in 5 yr)	
Rebbeck[15]	105/378 BRCA1 78.4%	38		44% (control 19%)	1.9% (control 48.7%) HR $\bar{c}$RRSO 0.05, $\bar{s}$RRSO 0.09	
Kaas[16]	147 BRCA1 68%	BRCA1, 40 BRCA2, 47	3.8%	54%		
Ingham[17]	126/457 BRCA1 56%	BRCA1, 34.4 BRCA2, 37.4	3.9% BRCA1, 2.8% BRCA2, 5.5%	59% (BRCA1) 47% (BRCA2)	1.6% (control 44.2%)	20yr survival RRM 98.1%(NS) HR 0.25 RRM+RRSO 98.3% HR 0.14
Heemskerk-Gerritsen[18]	212/358	BRCA1, 34 BRCA2, 37	2.8%	54% (control 38%)	0% (control 16%)	BC-mortality HR 0.29

RRSD: risk reducing salpingo-oophorectomy, BC: breast caner

ตารางที่ 9. Risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) for women with BRCA1, BRCA2 mutation

	RRSO	Age at RRSO (year)	Occult OC	OC incidence	BC incidence	Outcome (survival, mortality)
Domchek[12]	939/1678 BRCA1 73%	BRCA1, 42 BRCA2, 46	0.4%	2% (control 6%) HR 0.31	14% (control 20%) HR 0.51 (before age 50)	BC-specific mortality HR 0.44 OC-specific mortality HR 0.24
Kaas[16]	80	BRCA1, 40.9 BRCA2, 47	3.8%	1.2%		
Ingham[17]	176/457 BRCA1 55.6%	34.4 ± 4.77	0.57%	1.1% (control 8.3%)	16.7% (1.5% c̄RRM)	20yr-survival 98.2% HR 0.22
Kauff	509/283 BRCA1 64%	47.1		0.6% (control 4.2%) HR 0.12	3.1% (control 9.5%) HR 0.53	

อุบัติการณ์ของ CBC ใน BRCA1, 2 mutation และประโยชน์ของ CPM (contralateral prophylactic mastectomy)

อุบัติการณ์ขึ้นกับประวัติครอบครัว ในกรณีมี first degree relative เป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 40 ปี การเกิด CBC ที่ 25 ปี ของ BRCA1 คือร้อยละ 62.9 BRCA2 ร้อยละ 63 ถ้า first degree เป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี BRCA1 และ BRCA2 จะพบ CBC ร้อยละ 19 และร้อยละ 16.7 ตามลำดับ[26] อายุเมื่อวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมช่วยบอกโอกาสเกิด CBC ถ้าเป็นก่อน 30 ปี เกิด CBC ร้อยละ 61 เป็นหลัง 50 ปี เกิด CBC ร้อยละ 19 ถ้าเป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี และมี first degree relative เป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 50 ปี 0,1 และ ≥ 2 ราย จะมี CBC ที่ 15 ปี คือร้อยละ 33.4 ร้อยละ 39.1 และร้อยละ 49.7 ตามลำดับ[21]

การทำ CPM ลด mortality HR 0.52[22] ในคนที่มี CBC จะเพิ่ม mortality HR 2.17 บางการศึกษารายงานการลด mortality ขึ้นอยู่กับการทำ RRSO HR 0.23 การทำ CPM ไม่ลด mortality แต่ถ้าทำร่วมกับ RRSO HR 0.12[23] โดย CPM ลดการเกิด CBC (ร้อยละ 0.6-ร้อยละ 1 เทียบกับร้อยละ 33-ร้อยละ46) [22,23]

การใช้ tamoxifen ช่วยลดการเกิด CBC ใน BRCA1 OR 0.5 BRCA2 0.42 แต่ผลการป้องกันของ tamoxifen ในคนที่ทำ RRSO ร่วมด้วย ไม่ชัดเจน (OR 0.83)[24]

มีการศึกษาถึง life expectancy (LE) gains ในผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแรกอายุ 30 ปี ที่ได้รับ tamoxifen พบ LE 0.4-1.3 ปี, RRSO 0.2-1.8 ปี, CPM 0.6-2.1 ปี[25]

การดำเนินโรคและผลการรักษามะเร็งเต้านมใน BRCA1, 2 mutation

Brekelmans และคณะ[26] ศึกษาผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มี BRCA1 mutation 223 ราย BRCA2 mutation 103 ราย และ sporadic case 311 ราย พบว่า screening mammogram วินิจฉัย BRCA1, 2 ได้ร้อยละ ร้อยละ 17 และร้อยละ 15 ตามลำดับ ใน sporadic case ร้อยละ 38 วินิจฉัยโดย mammogram ขนาดของก้อนไม่แตกต่างกัน โดยประมาณ 2.2-2.5 ซม. ใน BRCA1 ไม่พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 63 BRCA2 ร้อยละ 43 พบ grade III ใน BRCA1 ร้อยละ 88 BRCA2 ร้อยละ 65 ร้อยละ CBC BRCA1 และ 2 คือร้อยละ 3.1/ปี ใน non-BRCA mutation ร้อยละ 1/ปี และใน sporadic ร้อยละ0.7/ปี ใน BRCA1 และ 2 พบมะเร็งรังไข่ร้อยละ 0.7/ปี ใน non BRCA mutation พบร้อยละ 0.1/ปี

ตารางที่ 10. เปรียบเทียบผลการรักษามะเร็งเต้านม

		BRCA1	BRCA2	Non-BRCA mutation	Sporadic
10-year (%)	BCT LR	16	17	15	21
	CBC	25	20	6	5
	DOFS	60	61	61	50
	BCSS	62	68	70	59

โดย BRCA2 มี tumor characteristics ไม่แตกต่างจาก non-BRCA และ sporadic case ยกเว้นมี CBC มากกว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ BC-specific survival ใน BRCA mutation คือ tumor stage, adjuvant chemotherapy, ER status, RRSO

โดยสรุปแล้ว ในประชากรทั่วไปจะตรวจพบ BRCA1, 2 mutation ร้อยละ 0.1-0.3 ข้อบ่งชี้ในการตรวจในแต่ละประเทศมีความใกล้เคียงกันคือ อาศัยประวัติครอบครัว models ต่างๆ ก็ช่วยในการประเมินผลการตรวจซึ่งช่วยในการให้คำแนะนำโดยการประเมินความเป็นไปได้ในการตรวจพบ > ร้อยละ 10 ในแต่ละ models จะช่วยเลือกจำนวนที่จำเป็นในการตรวจ เนื่องจากค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง แต่ผลการตรวจที่เป็นลบมีข้อเสียเพียงเสียค่าใช้จ่าย แต่ช่วยในการลดความกังวลในกรณีตรวจครอบคลุมทุกยีน ก็ไม่จำเป็นต้องทำการ surveillance ทำ screening เหมือนประชากรทั่วไปเนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป ในกลุ่มที่ผลเป็นบวกควรแนะนำทางเลือก เช่น surveillance, RRM, RRSO ซึ่งช่วยลดอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมและรังไข่

เอกสารอ้างอิง

1. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. JAMA. 1971;215:1777-85.
2. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med. 2015;372:2243-57.
3. Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85:3044-8.
4. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 1998;62:676-89.
5. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 1995;56:265-71.
6. Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM, Painter L, Grier CE, Endsley RR, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. Cancer. 2012;118:2787-95.
7. Parmigiani G, Chen S, Iversen ES Jr, Friebel TM, Finkelstein DM, Anton-Culver H, et al. Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. Ann Intern Med. 2007;147:441-50.
8. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? Eur Radiol. 2007;17:873-87.
9. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA. 2004;292:1317-25.
10. Riedl CC, Ponhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. Clin Cancer Res. 2007;13:6144-52.
11. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. J Clin Oncol. 2015;33:1128-35.
12. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010;304:967-75.
13. Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. Clin Genet. 2011;79:431-7.
14. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001;345:159-64.
15. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van ‘t Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004;22:1055-62.

16. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. Ann Surg. 2010;251:488-92.
17. Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, Ross GL, Clayton R, Lalloo F, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. Breast Cancer Res Treat. 2013;142:611-8.
18. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. Ann Oncol. 2013;24:2029-35.
19. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol. 2008;26:1331-7.
20. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2009;27:5887-92.
21. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 2011;104:1384-92
22. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ. 2014;348:g226.
23. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 2005;93:287-92.
24. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. Int J Cancer. 2006;118:2281-4.
25. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. JAMA. 2000;283:617-24.
26. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. Eur J Cancer. 2007;43:867-76.

Screening and diagnostic imaging in hereditary breast cancer

เจนจีรา ปรึกษาดี

ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

โรคมะเร็งเต้านมเป็นโรคที่สามารถถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ได้ พบประมาณร้อยละ 5-10 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด ซึ่งสาเหตุเกิดจากการมียีน (genes) BRCA1 และ BRCA2 ที่ผิดปกติและถ่ายทอดจากบิดามารดาไปยังบุตร ทำให้เป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ หรือ มะเร็งชนิดอื่นๆ เช่นมะเร็งลำไส้ มะเร็งตับอ่อน หรือ melanoma อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่มักไม่พบว่าเป็นจากกรรมพันธุ์

การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์มีความจำเป็นมาก เนื่องจากต้องการวินิจฉัยให้ได้ตั้งแต่ระยะแรก เพื่อการรักษาได้อย่างทันท่วงที ปัจจุบันเครื่องตรวจหามะเร็งเต้านมมีประสิทธิภาพมากขึ้น สามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก เครื่องมือในการตรวจหามะเร็งเต้านมที่มีความสำคัญและใช้เป็นหลักในการตรวจ ได้แก่ แมมโมแกรม อัลตร้าซาวนด์ และเอ็มอาร์ไอ (magnetic resonance imaging, MRI) นอกจากนี้ยังมีการตรวจอื่นๆ ที่ใช้เป็นเครื่องมือช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมได้เช่นกัน ได้แก่ contrast enhanced mammogram, scintimammogram และ PET/MRI การตรวจแต่ละอย่างมีความสำคัญดังนี้

แมมโมแกรม (mammogram) (รูปที่ 1)

ถือเป็นเครื่องมาตรฐานในการตรวจเต้านมซึ่งใช้ในการตรวจหาก้อนหรือหินปูน (calcification) รวมถึงการดึงรั้งของเต้านม (distortion) มีประโยชน์อย่างมากในการตรวจหามะเร็ง เต้านมระยะแรกหรือ ductal carcinoma in situ (DCIS) เนื่องจากเป็นการตรวจ ที่สามารถตรวจหา หินปูนขนาดเล็ก (micro-calcification) ได้ดีที่สุด[1] (รูปที่ 2) ในปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องแมมโมแกรมเพื่อ ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ได้แก่ digital mammogram และ tomosynthesis หรือแมมโมแกรม 3 มิติ (รูปที่ 3) ซึ่งช่วยในการวินิจฉัย ได้ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น โดย tomosynthesis สามารถช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกได้เมื่อตรวจร่วมกับ digital mammogram และปัจจุบันยังสามารถทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อโดยใช้เครื่อง tomosynthesis ได้ด้วย ทำให้การตรวจทำได้ง่ายและรวดเร็วยิ่งขึ้น

ข้อจำกัดของแมมโมแกรม[2-4]

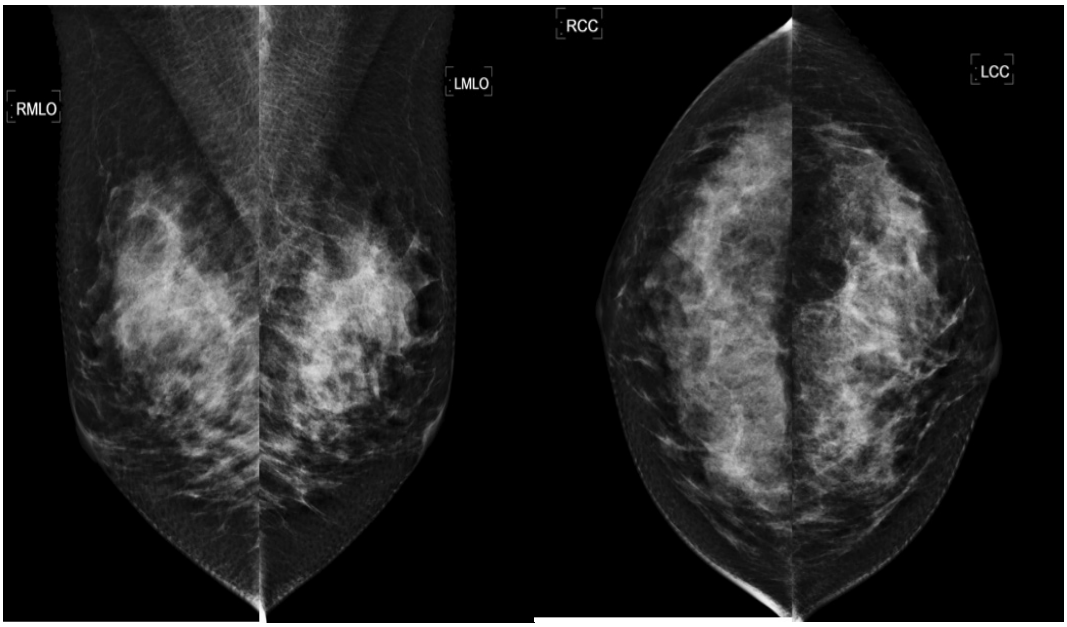
การแปลผลการตรวจจะยากหรือง่ายขึ้นกับลักษณะของเนื้อเต้านมในผู้หญิงแต่ละคน การแปลผลจะยากมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยผ่าตัดมาก่อน มะเร็งบางชนิดอาจเห็นได้ยาก หรือตรวจไม่พบจากแมมโมแกรม

การเสริมเต้านมจะทำให้การตรวจหามะเร็งเต้านมได้ยากมากขึ้นโดยเฉพาะการเสริมที่มีขนาดใหญ่มาก

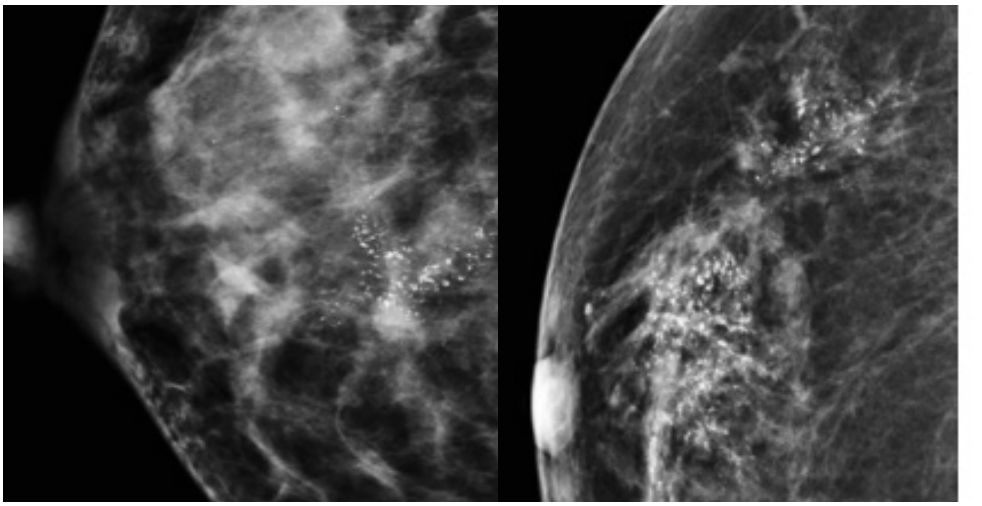
มีผลบวกลวง หรือผลตรวจผิดปกติในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง (false positive) พบได้ร้อยละ 5- 15 มักพบในผู้หญิงอายุน้อย ผู้ที่เคยทำการผ่าตัดมาก่อน มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม หรือผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน

มีผลลบลวงหรือผลการตรวจเป็นปกติในผู้ที่เป็นมะเร็ง (false negative) พบได้ร้อยละ 10-20 มักพบในผู้หญิงที่เนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมาก (dense breast tissue) ทำให้ตรวจพบมะเร็งได้ยาก

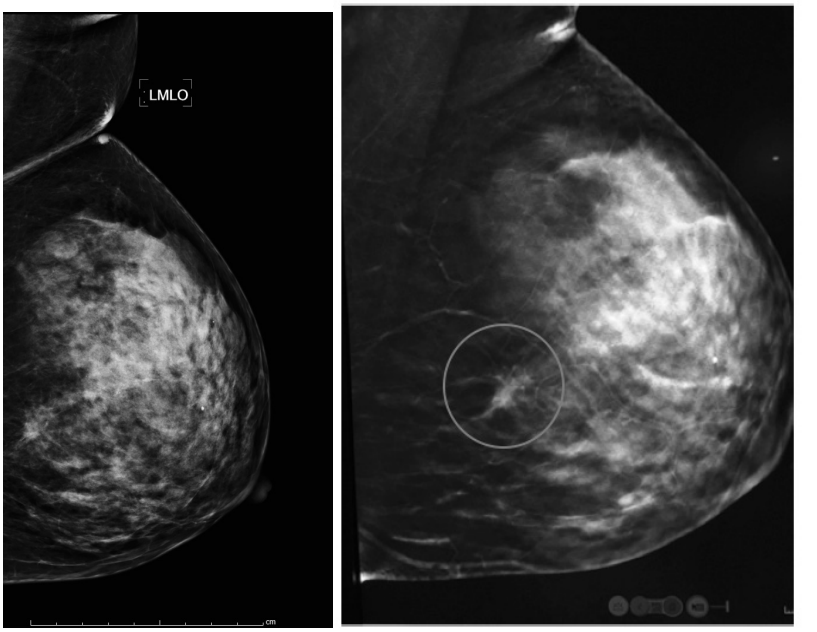
ผู้ตรวจต้องสามารถยืนหรือนั่งได้



รูปที่ 1. Digital mammogram ถ่ายท่ามาตรฐาน 2 ท่า คือ mediolateral oblique (MLO) และ craniocaudal (CC) views



รูปที่ 2. แมมโมแกรมพบลักษณะ suspicious microcalcifications ซึ่งพบได้ใน ductal carcinoma in situ (DCIS)



รูปที่ 3. Tomosynthesis แสดงให้เห็นรอยโรคชัดเจน (วงกลม) โดยเฉพาะในกรณี dense breast tissue

อัลตร้าซาวด์ (ultrasound)

อัลตร้าซาวด์เต้านม (breast ultrasound) อัลตร้าซาวด์ คือการใช้คลื่นความถี่สูง (high frequency) ในการสร้างภาพ และภาพที่ได้ เกิดขึ้นในขณะที่กำลังทำการตรวจจริง ไม่มีรังสีเอกซเรย์ เกิดขึ้นจากเครื่องมือชนิดนี้ ผู้ที่ทำการตรวจจะต้องมีความเชี่ยวชาญ และรู้ถึงลักษณะทางกายวิภาค และวิธีการใช้เครื่องมือให้เกิดประสิทธิภาพมากที่สุด

ประโยชน์ของอัลตร้าซาวด์คือสามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมในระยะแรกได้ และสามารถตรวจพบมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. ได้อย่างแม่นยำ โดยเฉพาะในคนไข้ที่มีเนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมาก (dense breast tissue) ซึ่งอาจมองไม่เห็นจากการตรวจแมมโมแกรม (รูปที่ 4)

Doppler อัลตร้าซาวด์ (doppler ultrasound) (รูปที่ 5)

เป็นเครื่องตรวจอัลตร้าซาวด์ชนิดพิเศษซึ่งสามารถตรวจการเคลื่อนที่ของกระแสเลือด (blood flow) ในกรณีที่ตรวจพบก้อนของเต้านมเครื่องตรวจชนิดนี้สามารถประเมิน ได้ว่าในก้อนเนื้อ ที่พบมีเส้นเลือดมาเลี้ยงหรือไม่ซึ่งข้อมูลนี้จะช่วยแพทย์ในการวินิจฉัยชนิดของ ก้อนเนื้อ ในเบื้องต้นได้

ข้อบ่งชี้ของการตรวจอัลตร้าซาวด์เต้านม

2.1 ประเมินลักษณะของก้อนที่ตรวจพบอัลตร้าซาวด์สามารถช่วยในการแยกชนิดของก้อนระหว่างก้อนเนื้อหรือก้อนน้ำ (solid or cystic mass) และ Doppler อัลตร้าซาวด์ ยังช่วยในการประเมินว่ามีเส้นเลือดมาเลี้ยงภายในก้อนด้วยหรือไม่

2.2 ใช้ตรวจเพิ่มเติมหลังจากการตรวจแมมโมแกรม โดยเฉพาะกรณีที่ เนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมาก (dense breast tissue)[5] มีหลายการวิจัยที่พบว่า อัลตร้าซาวด์สามารถช่วยในการตรวจหามะเร็งเต้านมขนาดเล็กหรือทำหลังการตรวจ แมมโมแกรม[6-7] อย่างไรก็ตาม การตรวจพบก้อนขนาดเล็กก็จะทำให้เพิ่มอัตราการตรวจเจาะชิ้นเนื้อ (biopsy) โดยไม่พบว่าเป็นมะเร็ง ทำให้เพิ่มผลบวกลวงของการตรวจได้ (false positive)

2.3 ตรวจหาก้อนที่ไม่สามารถมองเห็นจากแมมโมแกรม โดยเฉพาะก้อนที่อยู่ขอบของเต้านมหรือในกรณีที่เนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมาก (dense breast tissue) อย่างไรก็ตามอัลตร้าซาวด์ไม่สามารถใช้ทดแทนการตรวจ แมมโมแกรมได้ เพราะฉะนั้นถึงแม้อัลตร้าซาวด์ปกติก็ไม่สามารถบ่งชี้ได้อย่างแม่นยำว่าไม่เป็นมะเร็ง

2.4 ใช้ตรวจในผู้ป่วยอายุน้อยที่คลำก้อนได้ โดยมักใช้ตรวจผู้หญิงอายุน้อยกว่า 30 ปี เนื่องจากการได้รับรังสีในผู้หญิงอายุน้อยยังไม่มีการยืนยันที่แน่นอนถึงความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งในอนาคตถ้าหากตรวจพบความผิดปกติจากอัลตร้าซาวด์อาจทำแมมโมแกรมเพิ่มเติมได้[8-9]

2.5 ใช้เป็นตัวช่วยในการตรวจชิ้นเนื้อ (ultrasound-guided breast biopsy) เนื่องจากเป็นการตรวจที่สามารถดูภาพได้จริงในขณะตรวจจึงใช้เพื่อทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อหรือวางเข็มที่ก้อนเพื่อช่วยในการผ่าตัด (needle localization)

ข้อจำกัดของการตรวจอัลตราซาวด์

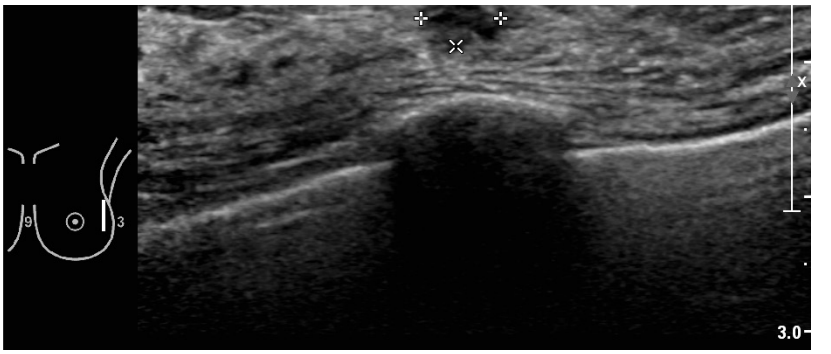
อัลตร้าซาวด์ เป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ตรวจเต้านมแต่ยังไม่สามารถทดแทนแมมโมแกรมและการตรวจร่างกายได้เนื่องจาก

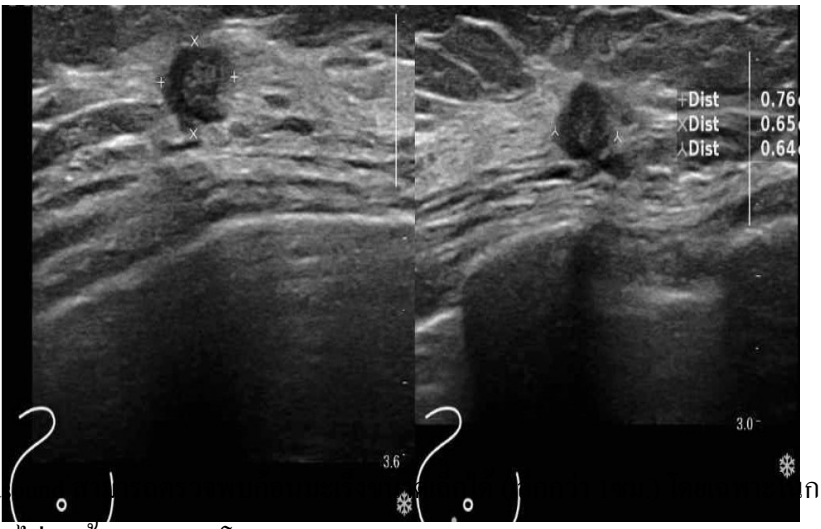
มะเร็งหลายชนิดตรวจไม่พบจากอัลตร้าซาวด์

ผลลบลวง (false negative) จากการตรวจชิ้นเนื้อโดยใช้อัลตร้าซาวด์ มีได้ตั้งแต่ร้อยละ 0-9[10-11]

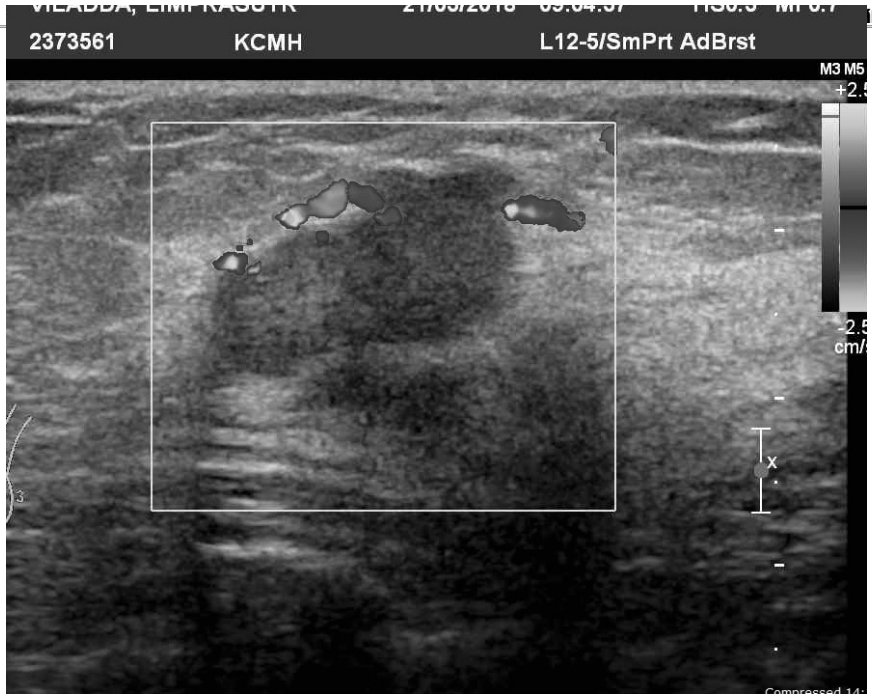
เพราะฉะนั้นถ้าพบว่าผลทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อกับลักษณะภาพของก้อนเนื้อไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดเพื่อ ผลการวินิจฉัยที่แน่นอน

หินปูนส่วนใหญ่ที่ตรวจพบจากแมมโมแกรม ไม่สามารถมองเห็นได้จาก อัลตร้าซาวด์และพบว่ามะเร็งระยะเริ่มต้นบางชนิด พบมีเพียงแค่หินปูน เท่านั้นจึงเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งของอัลตร้าซาวด์





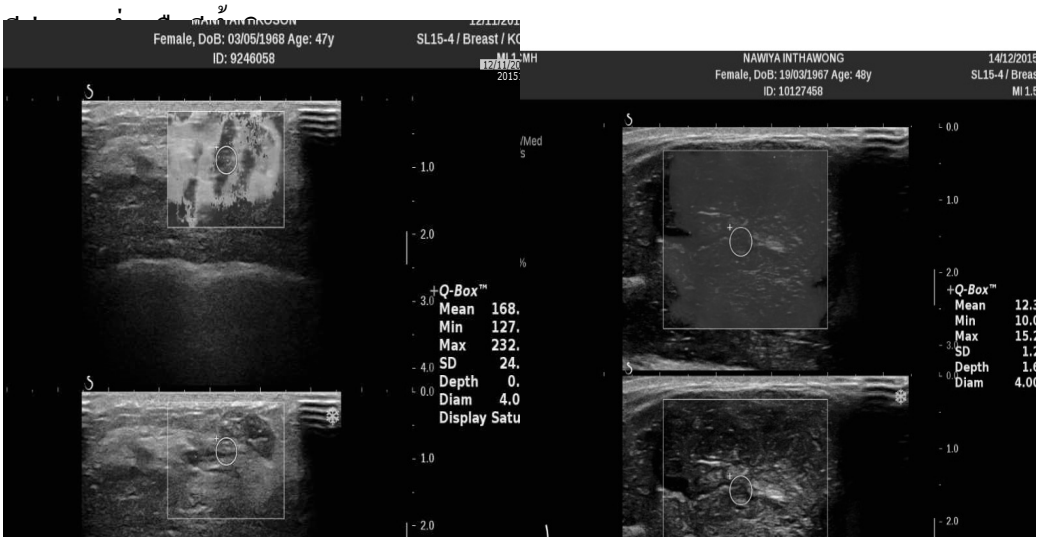
รูปที่ 4. Ultra กรณี dense breast tissue ซึ่งตรวจไม่พบก้อนจากแมมโมแกรม



รูปที่ 5. Doppler ultrasound ใช้ดูเส้นเลือดเพื่อช่วยในการวินิจฉัยชนิดของก้อน

Breast elastogram (รูปที่ 6)

เป็นการตรวจหาความยืดหยุ่นของก้อนเนื้อเพื่อใช้ในการช่วยวินิจฉัยแยกชนิดของก้อน โดยดูจากค่าความยืดหยุ่นในก้อน หน่วยเป็น kilopascal (kPa) หรือเทียบกับเนื้อเต้านม ข้างเคียงโดยดูจากสีที่แตกต่าง ก้อนที่มีค่า kPa สูงหรือสีแดงบ่งชี้ไปในทางก้อนมะเร็ง ส่วนก้อนเนื้อชนิดธรรมดามัก



รูปที่ 6. Breast Elastography ก้อนที่มีค่า kPa ต่ำ เป็นก้อน fibroadenoma

การตรวจเอ็มอาร์ไอเต้านม (breast MRI) (รูปที่ 7, 8, 9)

การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์นั้นนอกจากแมมโมแกรมและอัลตร้าซาวด์ที่เป็นมาตรฐานในการตรวจแล้ว MRI ถือเป็นการตรวจที่มีสำคัญมากเพื่อช่วยในวินิจฉัยโรคมะเร็งตั้งแต่ระยะแรกได้ และยังใช้เพื่อประเมินหา multifocal, multicentric malignancy, extension of disease หรือ occult malignancy ได้ดีอีกด้วย[12]

การตรวจ MRI เป็นการตรวจเพื่อประเมินความผิดปกติของเต้านมชนิดหนึ่ง โดยใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นตัวสร้างภาพ เนื่องจากการตรวจชนิดนี้ใช้เวลาการตรวจนาน และค่าใช้จ่ายค่อนข้างแพง โดยปกติจะไม่ใช้ในการตรวจหามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยทั่วไป จะทำเฉพะในรายที่จำเป็นและมีบ่งชี้เท่านั้น

การตรวจ MRI เพื่อคัดกรองในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์นั้น จะทำการตรวจในกรณีดังต่อไปนี้

1. เมื่อผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมสูง (ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 20 ในการเกิดมะเร็งเต้านมเมื่อเทียบกับประชาชนทั่วไป) เช่น มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านม ได้แก่มารดาและพี่น้องร่วมมารดาเดียวกัน ตรวจพบยีนในการเกิดมะเร็งเต้านม (BRCA1, BRCA2) ได้รับการฉายแสงที่บริเวณทรวงอกตั้งแต่เด็ก หรือได้รับการตรวจพบว่าเป็นกลุ่มโรคที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น Li- Fraumeni syndrome, Cowden syndrome หรือ Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome หรือมีญาติสายตรงเป็น syndrome เหล่านี้ และพบว่าการตรวจ MRI ในผู้ที่มียีน BRCA ผิดปกติสามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะแรกได้[13]

2. ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) โดยพบมีความเสี่ยง (lifetime risk) ร้อยละ 15-20 และเคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีเซลล์ที่ผิดปกติ เช่น (atypia), lobular carcinoma in situ (LCIS) หรือเคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน และตรวจพบว่าเนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมากจากแมมโมแกรม (dense breast tissue)

3. ไม่แนะนำให้ตรวจ MRI เต้านมในกลุ่มที่มีความเสี่ยง (lifetime risk) น้อยกว่าร้อยละ 15 MRI เป็นการตรวจที่มี sensitivity สูง (ร้อยละ 71-100) เมื่อเทียบกับแมมโมแกรม (ร้อยละ16-40) แต่มี specificity ต่ำ (ร้อยละ 81-99) เมื่อเทียบกับแมมโมแกรม (ร้อยละ 93-99)[14] และเนื่องจากการตรวจมีผลบวกลวง (false positive) ได้มาก ทำให้มีการเจาะชิ้นเนื้อหลังจากตรวจ MRI เพิ่มมากขึ้นด้วย จึงควรเลือกส่งในรายที่มีความจำเป็นเท่านั้น

นอกจากนี้ MRI ยังสามารถใช้ในการเจาะตรวจชิ้นเนื้อใน (MRI-guided breast biopsy) กรณีที่พบรอยโรคที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งและไม่สามารถตรวจพบจากแมมโมแกรมและอัลตร้าซาวด์ การตรวจชนิดนี้จะใช้เข็มตัดชนิดพิเศษ (MRI compatible needle-guided biopsy gun) ซึ่งสามารถนำเข้าไปใช้ในห้อง MRI ได้ เป็นการตรวจ ที่ต้องใช้ความระมัดระวัง เพราะเข็มตัดมีขนาดใหญ่และการตรวจใช้เวลาค่อนข้างนาน อาจเกิดภาวะ แทรกซ้อน เช่น เลือดออกมากได้

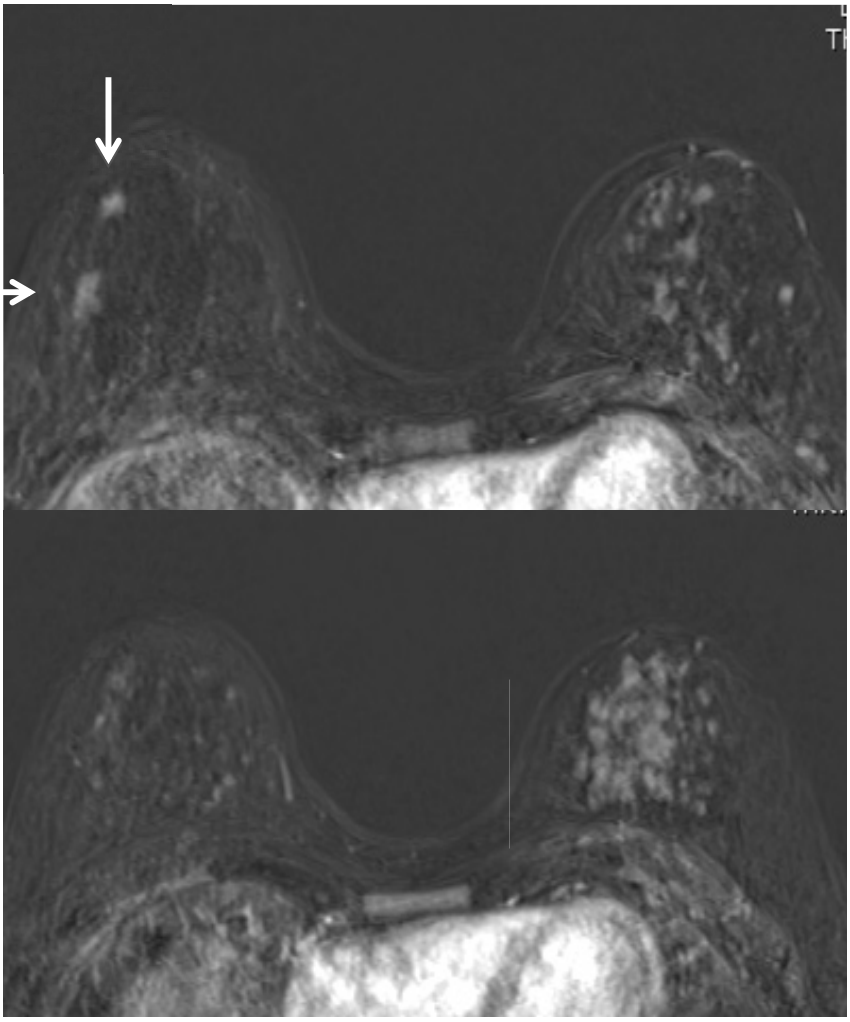
ข้อจำกัดในการตรวจ MRI[15]

4.1 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ metallic implants ต้องมีความระมัดระวังและสอบถามให้ชัดเจนถึงวัสดุที่ใส่ว่าสามารถเข้าเครื่อง MRI ได้หรือไม่

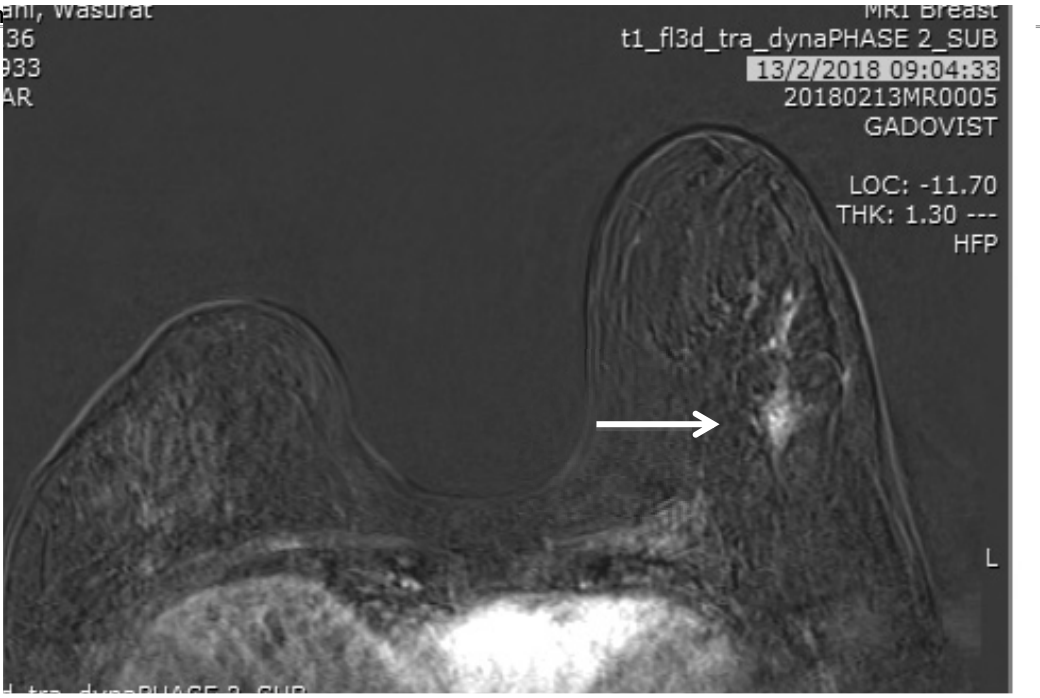
4.2 ข้อห้ามในกลุ่มอื่นๆ ที่ควรระมัดระวัง เช่น ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยสักหรือเสริมความงามบริเวณผิวหนัง อาจเกิดการระคายเคืองหรือผิวไหม้ได้ หรือในผู้ที่กลัวที่แคบ (claustrophobia)

4.3 เนื่องจากการตรวจ breast MRI จำเป็นต้องมีการฉีด contrast จึงมีข้อห้ามในเรื่องการฉีด contrast รวมถึงต้องดูการทำงานของไตด้วยเช่นกัน

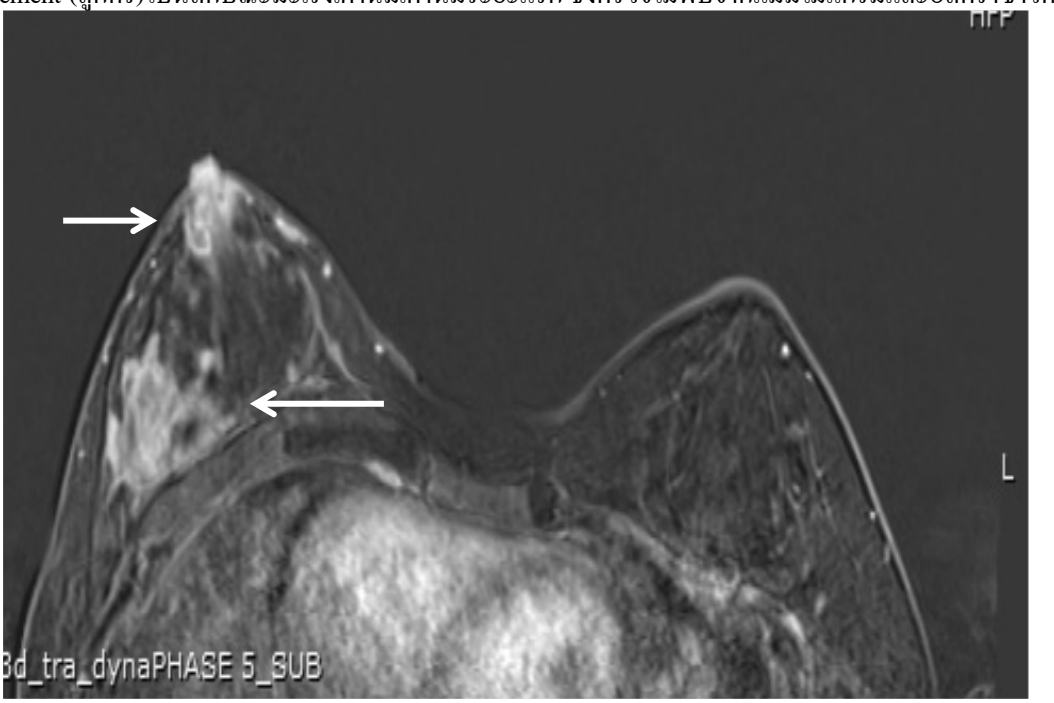
4.4 ในผู้ที่เป็นมะเร็งชนิด low grade หรือ DCIS การตรวจ MRI อาจให้ผลลบลวงได้ (false negative) เพราะฉะนั้นการแปลผลการตรวจต้องเปรียบเทียบกับแมมโมแกรมหรืออัลตร้าซาวด์ด้วยเสมอ



รูปที่ 7. ผู้ป่วยมีประวัติมารดาเป็นมะเร็งเต้านม magnetic resonance imaging post contrast study พบมี multifocal malignancy in right breast (ลูกศร) และ large non-mass enhancement in left breast (หัวลูกศร) ผู้ป่วยเป็น bilateral ductal carcinoma in situ



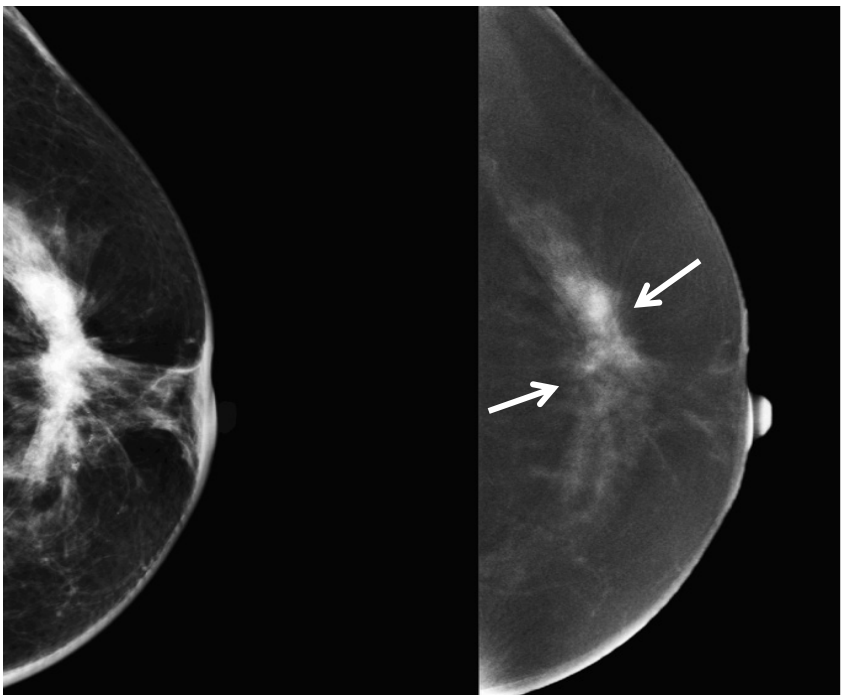
รูปที่ 8. ผู้ป่วยมีประวัติญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านมและเคยเป็นมะเร็งเต้านมข้างขวา ทำผ่าตัด breast consertive treatment ไปแล้ว 5 ปี magnetic resonance imaging post contrast study พบลักษณะ small focal non-mass enhancement (ลูกศร) เป็นลักษณะมะเร็งเต้านมเต้านมระยะแรก ซึ่งตรวจไม่พบจากแมมโมแกรมและอัลตร้าซาวด์



รูปที่ 9. ผู้ป่วยอายุ 19 ปี ตรวจพบเป็น Li- Fraumeni syndrome magnetic resonance imaging พบ multicentric breast cancer (ลูกศร)

Contrast-enhanced mammogram (รูปที่ 10)

เป็นการตรวจเพื่อเพิ่มความแม่นยำ (accuracy) ของแมมโมแกรมโดยเฉพาะในผู้ที่มี dense breast tissue การตรวจวิธีนี้จะมีการฉีด contrast medium ให้กับผู้รับการตรวจ โดยมีการถ่ายภาพก่อนและหลังฉีด contrast และทำการ subtraction ภาพ ซึ่งวิธีนี้ ก้อนเนื้อที่มีเลือดมาเลี้ยงมากหรือก้อนมะเร็งจะมี enhancement ให้เห็นได้ชัดเจน การตรวจวิธีนี้อาจใช้กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตรวจ MRI ได้ แต่มีข้อจำกัดคือจะไม่เห็น anatomy ชัดเหมือน MRI และยังไม่สามารถทำการเจาะชิ้นเนื้อจากเครื่องตรวจชนิดนี้ได้ถ้าตรวจพบความผิดปกติ



รูปที่ 10. Contrast-enhanced mammogram พบก้อนมะเร็งมี enhancement ชัดเจนในภาพ subtraction (ลูกศร)

Scintimammogram

หรือเรียกว่า breast-specific gamma imaging (BSGI) หรือ molecular breast imaging (MBI) เป็นการตรวจโดยฉีด radioactive substance ชื่อ technetium 99 sestamibi และใช้กล้องชนิดพิเศษ (gamma camera) ถ่ายภาพเพื่อวัดปริมาณสาร radioactive ที่ถูกดูดซึมในร่างกาย และสร้างภาพออกมา สามารถใช้ดูความผิดปกติที่ตรวจพบจากแมมโมแกรมว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งหรือไม่ ซึ่งสามารถช่วยลดการเจาะชิ้นเนื้อที่ไม่จำเป็นจากการตรวจพบจากแมมโมแกรมได้ การตรวจชนิดนี้สามารถใช้แทนในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำ MRI ได้

PET MRI (positron emission tomogram MRI)

เป็นการตรวจผสมผสานกันระหว่าง MRI และ PET โดยใช้สารเภสัชรังสีชนิด glucose analogue tracer 2- [fluorine-18}fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) โดยสารชนิดนี้สามารถจับกับมะเร็งและภาวะอื่นๆ ได้ การตรวจชนิดนี้จะใช้ประเมินการทำงานหรือกระบวนการเผาผลาญของมะเร็ง สร้างภาพออกมาจากการตรวจ PET และนำมารวมกับภาพ MRI ที่สามารถดูลักษณะ รูปร่าง และ anatomy ได้ดี ทำให้การตรวจชนิดนี้สามารถตรวจหามะเร็งระยะแรกได้อย่างแม่นยำ

การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีประวัติทางกรรมพันธุ์มีจุดมุ่งหมายเพื่อให้สามารถตรวจหามะเร็งเต้านมในระยะแรกได้มากที่สุด ซึ่งการจะวินิจฉัยได้นั้นต้องอาศัยการตรวจหลายอย่างร่วมกัน และต้องเลือกวิธีการตรวจให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อประโยชน์สูงสุดและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Sickle EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS Mammography. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology; 2013; 5-171.
2. Yaffe MJ, Mainprize JG.: Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. Radiology. 2011; 258:98-105.
3. Nelson HD, Tyne K, NIak A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009; 151:727-37.
4. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V.: Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. JAMA. 1996; 276: 39-43.
5. Jakes RW, Duffy SW, Ng FC, Gao F, Ng EH. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer at and after a prevalence screen in Singaporean women. Int. J. Epidermiol. 2000; 29: 11-9.
6. Shetty MK, Shah YP, Sharman RS. Prospective evaluation of the value of combined mammographic and sonographic assessment in patients with palpable abnormalities of the breast. J Ultrasound Med. 2003; 22:263-8.
7. Kaiser JS, Helvie MA, Blacklaw RL, Roubidoux MA. Palpable breast thickening: role of mammography and US in cancer detection. Radiology. 2002; 223:839-44.
8. Basset LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and ultrasonography in women less than 35 years of age. Radiology. 1991; 180: 831-5.
9. Feig SA. The role of ultrasound in a breast imaging center. Semin ultrasound CT MR. 1989;10: 90-105.
10. Williams SM, Kaplan PA, Petersen JC, Lieberman RP. Mammography in women under age 30 : Is there clinical benefit? Radiology. 1986; 161: 49-51.
11. Shaw de Peredes E, Marsteller LP, Eden BV. Breast cancer in women 35 years of age and younger : Mammographic findings. Radiology. 1991; 177:117-9.

12. Morris EA, Comstock CE, Lee CH. ACR BI-RADS Magnetic Resonance Imaging. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology; 2013; 5-169.
13. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW, et al. Long-term results of screening with magnectic resonance imaging in women with BRCA mutations. Br J Cancer. 2012;107:24-30.
14. Mann RM, Kuhl CK, Kinekel K, Boetes C. Breast MRI: Guidelines from European Society of Breast Imaging Eur Radiol. 2008;18:1307-18.
15. MRI safety. Institute for Magnetic Resonance Safety, Education, and Research: http://www.MRIsafety.com. or http://www.IMRSER.org.

Childhood-onset systemic lupus erythematosus: an update

ปาริชาต ขาวสุทธิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคทางภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก[1] โรคนี้มีอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย รวมถึงส่งผลกระทบต่ออวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นระบบผิวหนัง ข้อ ไต หัวใจ ปอด ทางเดินอาหาร หรือระบบประสาท การยืนยันการวินิจฉัยโรคจำเป็นต้องมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม โดยเฉพาะการตรวจเลือดพบภูมิคุ้มกันต่อตนเอง โรคนี้พบได้ในเด็กทุกอายุ โดยส่วนมากพบในเด็กอายุ 10-18 ปี มีสัดส่วนเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 4-5 เท่า ในบทนี้จะกล่าวถึงอาการและอาการแสดงของโรคนี้ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เกณฑ์การตรวจวินิจฉัยฉบับปรับปรุงใหม่ และการรักษาโดยภาพรวม

อาการและอาการแสดง

Systemic lupus erythematosus ในผู้ป่วยเด็กโดยมากมักมีอาการที่รุนแรงกว่าผู้ใหญ่ และมีความผิดปกติได้หลายระบบดังแสดงในตารางที่ 1[2] อย่างไรก็ดี มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีอาการแสดงแรกเริ่มที่ไม่ชัดเจน โดยอาจมีเพียงไข้ต่ำ ๆ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย และอาการทั่วไปของระบบภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้น เช่น ตับม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต[3] ซึ่งแยกได้ยากจากโรคติดเชื้อหรือโรคมะเร็ง เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปจึงมีอาการแสดงต่าง ๆ ชัดเจนมากขึ้น ดังนั้น แพทย์ทั่วไปและกุมารแพทย์จึงควรรู้จักและมีความคุ้นเคยของอาการโรค SLE ในรูปแบบต่าง ๆ ดังสรุปในตารางที่ 2 และติดตามสังเกตอาการของผู้ป่วยเป็นระยะต่อไป (high index of suspicion)[4]

ความแตกต่างระหว่าง childhood-onset SLE และ adult-onset SLE

จากการศึกษาแบบ meta analysis ของ Livingston ในปี พ.ศ. 2554[3] พบว่าผู้ป่วยเด็กโรค SLE มีลักษณะของผื่นแพ้แสง malar rash, อาการทางเยื่อบุ เช่น แผลในปาก อาการระบบไต (proteinuria, urinary cellular casts) อาการทางระบบประสาท (seizure) ไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต เกล็ดเลือดต่ำ และภาวะซีด (autoimmune hemolytic anemia) ได้บ่อยกว่าผู้ป่วย SLE ผู้ใหญ่ โดยมีค่า odds ratio อยู่ระหว่าง 1.3-3.7 อย่างไรก็ตาม สำหรับอาการปลายนิ้วซีด (Raynaud's) เยื่อหุ้มปอดอักเสบ ปากแห้งตาแห้ง (sicca) กลับพบมากกว่าในกลุ่มผู้ใหญ่โรค SLE กว่า 2 เท่าเมื่อเทียบกับในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก

ตารางที่ 1. แสดงความถี่ที่พบอาการระบบต่างๆ ในผู้ป่วยเด็ก SLE เทียบระหว่างภายในปีแรกหลังจากวินิจฉัยกับระยะเวลาใดก็ได้ในการดำเนินโรค[2]

CLINICAL FEATURES*	WITHIN FIRST YEAR OF DIAGNOSIS	ANY TIME
Constitutional and Generalized Symptoms		
Fever	35-90%	37-100%
Lymphadenopathy	11-45%	13-45%
Hepatosplenomegaly	16-42%	19-43%
Weight loss	20-30%	21-32%
Organ involvement		
Musculoskeletal		
Arthritis	60-88%	60-90%
Myositis	<5%	<5%
Any skin involvement	60-80%	60-90%
Malar rash	22-68%	30-80%
Discoid rash	<5%	<5%
Photosensitivity	12-45%	17-58%
Mucosal ulceration	25-32%	30-40%
Alopecia	10-30%	15-35%
Other rashes	40-52%	42-55%
Nephritis	20-80%	48-100%
Neuropsychiatric disease	5-30%†	15-95%‡
Psychosis	5-12%	8-18%
Seizures	5-15%	5-47%
Headache	5-22%	10-95%
Cognitive dysfunction	6-15%	12-55%
Acute confusional state	5-15%	8-35%
Peripheral nerve involvement	<5%	<5%
Cardiovascular disease	5-30%	25-60%
Pericarditis	12-20%	20-30%
Myocarditis	<5%	<5%
Pulmonary disease	18-40%	18-81%
Pleuritis	12-20%	20-30%
Pulmonary hemorrhage	<5%	<5%
pneumonitis	<5%	<5%
Gastrointestinal disease	14-30%	24-40%
Peritonitis (sterile)	10-15%	12-18%
Abnormal liver function	20-40%	25-45%
Pancreatitis	<5%	<5%

ตารางที่ 2. แสดงอาการแบ่งตามระบบที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กโรค SLE

Organ	Sign and Symptoms
Constitutional	Fever, malaise, weight loss, anorexia
Cutaneous	Butterfly rash, photosensitivity, mucosal ulcerations, periungual erythema, alopecia
Musculoskeletal	Polyarthralgia/arthritis, morning stiffness, tenosynovitis, myositis
Renal	Glomerulonephritis, nephrotic syndrome, hypertension
Neurological	Acute confusional state, seizures, psychosis, cognitive deficits chorea, cerebrovascular accident, pseudotumor cerebri
Cardiac	Pericarditis and effusion, chest pain, Libman–Sacks endocarditis
Pulmonary	Pleuritis, abnormal pulmonary function tests, pneumonitis, pulmonary hemorrhage, infection
Gastrointestinal	Ascites, abdominal pain, peritonitis, colitis, abnormal liver function tests
Reticuloendothelial	Hepatomegaly, splenomegaly, diffuse lymphadenopathy, Kikuchi lymphadenitis
Ocular	Exudates, papilledema, retinopathy
Vascular	Raynaud phenomenon, thrombosis, livedo reticularis

ข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการรวบรวมข้อมูลของ Ambrose ในปี พ.ศ. 2559[5] ที่เก็บรวบรวมจากผู้ป่วย juvenile SLE UK cohort study group ว่ากลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคนี้พบอาการทางไต ผมร่วง แผลในปาก อาการทางระบบประสาท (neuropsychiatric lupus) เกล็ดเลือดต่ำ ภาวะซีด และค่า anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วย SLE ในผู้ใหญ่ที่มักพบอาการข้ออักเสบและเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) ได้บ่อยกว่า

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค SLE (classification criteria of SLE)

The American College of Rheumatology (ACR) ได้พัฒนาหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรค SLE เป็นครั้งแรกในปีพ.ศ. 2514 และมีการปรับปรุงเพิ่มเติมในปี พ.ศ. 2525 และอีกครั้งในปี พ.ศ.2540 ตามลำดับ[6] โดยการวินิจฉัยต้องมีอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมอย่างน้อย 4 ใน 11 ข้อ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดงเกณฑ์ของ the American College of Rheumatology (ACR) สำหรับการวินิจฉัยโรค SLE ฉบับปรับปรุงเพิ่มเติมปี พ.ศ. 2540

Criterion	Definition
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
Discoid rash	Erythematosus raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
Oral ulcer	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
Arthritis	Non-erosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
Serositis	Pleuritis—convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion or pericarditis—documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
Renal disorder	Persistent proteinuria greater than 0.5 g/day (or >3+ if quantitation nor performed) or cellular casts (may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed)
Neurological disorder	Seizures in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance) or psychosis in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)
Hematological disorder	Hemolytic anemia with reticulocytosis or leukopenia less than 4000/mm^3 total on two or more occasions, or lymphopenia less than 1500/mm3 on two or more occasions, or thrombocytopenia less than 100,000/mm^3 in the absence of offending drugs
Immunological disorder	(a) Positive anti-DNA antibody to native DNA in abnormal titer, or (b) Presence of anti-Sm nuclear antigen, or (c) Positive finding of APLs based on (1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, (2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or (3) a false-positive serological test and confirmed by *Treponema pallidum* immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome

ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 มีการปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยโรค SLE ให้มีความไวมากขึ้น เรียกว่า The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC criteria 2012) โดยเกณฑ์ดังกล่าวแบ่งเป็นข้อย่อยทั้งหมด 17 ข้อ (อาการแสดงทางคลินิก 11 ข้อ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 6 ข้อ) การวินิจฉัย (classification criteria) จะต้องประกอบไปด้วยอย่างน้อย 4 ใน 17 ข้อ โดยมีทั้งอาการแสดงทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อและผลตรวจทางภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 1 ข้อ หรือจากการมีผลตรวจชิ้นเนื้อที่ไตเข้าได้กับโรค lupus nephritis ร่วมกับการมีผลเลือดตรวจพบ anti-nuclear antibody (ANA) หรือ anti-dsDNA รายละเอียดของ SLICC criteria 2012 ดังแสดงในตารางที่ 4[7] โดยมีการศึกษาแบบ meta-analysis ทดสอบความไวและความจำเพาะของ SLICC criteria ในการวินิจฉัย childhood-onset SLE เทียบกับเกณฑ์การวินิจฉัยเดิมของ ACR[8] พบว่า มีความไว (sensitivity) ดีขึ้นเป็นร้อยละ 99.9 เทียบกับร้อยละ 84.3 แต่จะมีความจำเพาะ (specificity) ลดลงคิดเป็นร้อยละ 82 เทียบกับเกณฑ์การวินิจฉัยเดิม คือ ร้อยละ 94.1 (ซึ่งต่างจากกลุ่มผู้ป่วย adult-onset SLE ที่มีความจำเพาะไม่แตกต่างกันทั้งสองเกณฑ์) สรุปคือ SLICC criteria 2012 สามารถช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค SLE ได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่มที่ยังไม่พบอาการหลายระบบ อย่างไรก็ดี แพทย์ควรมีความระมัดระวังในการแปลผลเมื่อใช้เกณฑ์วินิจฉัยใหม่นี้ เนื่องจากมีโอกาสให้ผลบวกลวงได้ (false positive)

ตารางที่ 4. แสดงเกณฑ์ของ the systemic lupus international collaborating clinics (SLICC criteria 2012) สำหรับการวินิจฉัยโรค systemic lupus erythematosus ฉบับปี พ.ศ. 2555[7]

Clinical criteria	Immunological criteria
1. Acute cutaneous lupus, including: • Lupus malar rash (do not count if malar discoid) • Bullous lupus • Toxic epidermal necrolysis variant of SLE • Maculopapular lupus rash • Photosensitive lupus rash (In the absence of dermatomyositis) • OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriasiform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)	**1. Positive ANA level above laboratory reference range**

Clinical criteria	Immunological criteria
2. Chronic cutaneous lupus, including: • Classic discoid rash • Localized (above the neck) • Generalized (above and below the neck) • Hypertrophic (verrucous) lupus • Lupus panniculitis (profundus) • Mucosal lupus • Lupus erythematosus tumidus • Chilblains lupus • Discoid lupus/lichen planus overlap	**2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range** (or 2-fold the reference range if tested by ELISA)
3. Oral ulcers • Palate • Buccal • Tongue • OR nasal ulcers In the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet disease, infection (herpesvirus), inflammatory bowel disease, reactive arthritis and acidic foods	**3. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen**
4. Non-scarring alopecia: (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs) In the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia	**4. Antiphospholipid antibody positivity:** as determined by any of the following: - Positive test result for lupus anticoagulant - False-positive test result for rapid plasma reagin - Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM) - Positive test result for anti–B2-glycoprotein (IgA, IgG, or IgM)

Clinical criteria	Immunological criteria
5. Synovitis involving two or more joints, characterized by swelling or effusion • OR tenderness in two or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness	**5. Low complement:** Low C3 Low C4 Low CH50
6. Serositis: • Typical pleurisy for more than 1 day • OR pleural effusions • OR pleural rub • Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day • OR pericardial effusion • OR pericardial rub • OR pericarditis by electrocardiography In the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler syndrome	**6. Direct Coombs' test positivity:** *in the absence of hemolytic anemia*
7. Renal: • Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours • OR red blood cell casts	
8. Neurological: • Seizures • Psychosis • Mononeuritis multiplex In the absence of other known causes, such as primary vasculitis • Myelitis • Peripheral or cranial neuropathy In the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus • Acute confusional state In the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs	

Clinical criteria	Immunological criteria
9. Hemolytic anemia	
10. Leukopenia (<4,000/mm^3 at least once) *In the absence of other known causes such as Felty syndrome, drugs, and portal hypertension* **• OR Lymphopenia (<1,000/mm^3 at least once)** In the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs, and infection	
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm^3) at least once In the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura	

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (general laboratory evaluation)

ควรพิจารณาส่งตรวจเลือดเพื่อประเมินดูอาการในแต่ละระบบ และความรุนแรงของโรค SLE ในผู้ป่วยใหม่ทุกรายอ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัย ได้แก่ complete blood count (CBC), direct Coombs' test, electrolyte, liver function test, renal function test และผลการตรวจปัสสาวะ (urine study) ร่วมกับ ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, complement level, antiphospholipid antibodies อย่างไรก็ดี การส่งเลือดดูค่าการอักเสบ (acute phase reactant) จะพบการสูงขึ้นของ erythrocyte sedimentation rate (ESR) สัมพันธ์กับการกำเริบของโรค (disease activity) แต่ค่า C-reactive protein (CRP) มักจะปกติแม้ในขณะโรครุนแรงของ SLE[9] จึงไม่ใช่ผลเลือดที่เหมาะสมในการประเมินผู้ป่วยโรคนี้ กล่าวคือ CRP อาจสูงขึ้นผิดปกติในผู้ป่วย SLE ที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย การมีเยื่อบุอักเสบ (serositis) หรือข้ออักเสบ (arthritis)[10]

สำหรับการส่งตรวจ ANA มีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยโรค SLE เนื่องจากพบผลเลือดนี้ได้มากกว่าร้อยละ 99 ของผู้ป่วยเด็กโรคนี้ อย่างไรก็ดี ควรระมัดระวังว่า ANA อาจตรวจพบในภาวะโรคอื่นๆ ได้เช่นกัน ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อ โรคมะเร็ง การได้รับยาบางอย่าง หรือเป็นญาติสายตรง (first degree relative) กับผู้ป่วยโรคทางภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง โดยชนิดของ autoantibody ที่จำเพาะกับโรค SLE และบอกความรุนแรงที่ไต (lupus nephritis) ได้แก่ anti-dsDNA นอกจากนี้ยังมี autoantibodies อื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับอาการแสดงของผู้ป่วย SLE เช่น anti-Ro/SSA, anti-LA/SSB ที่เกี่ยวข้องกับอาการทางผิวหนัง (subacute cutaneous lupus) หรือ neonatal SLE, anti-histone ที่สัมพันธ์กับ drug-induced lupus, anti-ribosomal P antibody อาจพบเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท (neuropsychiatric SLE)[11] รายละเอียดของชนิด autoantibodies ที่พบในผู้ป่วย SLE ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5. แสดงชนิดของ autoantibodies ที่พบในผู้ป่วยเด็กโรค systemic lupus erythematosus และความสัมพันธ์ทางคลินิก[11]

PARTICLE RECOGNIZED	SPECIFICITY OF PARTICLE	COMMON NAME FOR ANTIBODY	SPECIFIC PROTEIN	FREQUENCY AT PRESENTATION†	FREQUENCY AT ANY TIME	DISEASE ASSOCIATIONS
Nucleosome (chromatin)	Epitopes on nucleosome (chromatin)	Anti-ds-DNA	Native, ds-DNA	65-95%	84-100%	Highly specific for SLE
						Active glomerulonephritis
	Histone protein complexes	Antihistone	Histone proteins H1, H2A, H2B, H3, H4	No large studies in pSLE	~90% 30-40%	Drug-induced LE SLE
Ro RNP	Proteins complexed to small cytoplasmic RNAs known as hY-RNAs	Anti-Ro	52- and 60-kD proteins	27-33%	38-54%	Neonatal LE
						Secondary SS Subacute cutaneous LE Cardiac (one study only)
		Anti-La	48-kD protein	13-19%	16-32%	Neonatal LE Secondary SS Subacute cutaneous LE Cardiac (one study only)
Small nuclear (Sn) RNP	Proteins complexed to Uridine-rich RNAs (U1, U2, U4, U5 SnRNP)	Anti-Sm	B/B/,* D1,† D2,† D3,† E, F, G proteins	32-34%	23-48%	Specific SLE
	Proteins associated with U1 RNP	U1RNP	70-kD, A, C proteins	27-35%	31-62%	SLEMCTD
Rheumatoid factors	Gamma globulins	RF	IgM antibodies	11%	15-35%	SLE-JIA, SS
Ribosomal P proteins	Phosphorylated ribosomal proteins	Anti-P	P0 (38 kD), P1 (19 kD) and P2 (17 kD) proteins‡	No large studies in pSLE	21-42%	SLE-hepatitis, renal and psychosis
Chromosomal protein	Nonhistone basic chromosomal protein	Anti–SCl-70	Topoisomerase 1 (70-kD protein)	No large studies in pSLE	15%	More common in progressive systemic sclerosis

ds-DNA: Double-stranded DNA, *IgM*: immunoglobulin M, *JIA*: juvenile idiopathic arthritis, *LE*: lupus erythematosus, *MCTD*: mixed-connective tissue disease, *pSLE*: pediatric systemic lupus erythematosus, *RNP*: ribonuclear protein, *SLE*: systemic lupus erythematosus, *SS*: Sjögren syndrome

การรักษาโดยภาพรวม

จุดมุ่งหมายของการรักษาผู้ป่วยโรค SLE ซึ่งเป็นโรคเรื้อรัง คือ การควบคุมโรคให้อยู่ในภาวะสงบให้ได้มากที่สุด โดยปรับใช้ยาที่มีผลข้างเคียงน้อยที่สุด ซึ่งผู้ป่วยและครอบครัวควรจะมีความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับโรค อันจะนำไปสู่การดูแลตัวเองที่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นการกินยาอย่างสม่ำเสมอ การกินอาหารที่มีประโยชน์ ออกกำลังกายเพื่อเพิ่มมวลกล้ามเนื้อและลดการเกิดกระดูกพรุนจากการใช้ยา steroid การลดความเครียด การใช้ครีมกันแดดอย่างสม่ำเสมอและหลีกเลี่ยงแดดเพื่อป้องกันโรคกำเริบ การตรวจตาเป็นประจำทุก 6 เดือนถึง 1 ปี การคุมกำเนิดที่เหมาะสมในเด็กวัยรุ่น ตลอดจนการป้องกันการติดเชื้อและได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่/ pneumococcal vaccine

สำหรับการรักษาโดยการใช้ยาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค และอวัยวะที่พบผิดปกติ หากเป็นอวัยวะสำคัญ เช่น ไต หัวใจ หรือสมอง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา steroid ขนาดสูง ร่วมกับยากดภูมิคุ้ม

กันอื่นๆ เช่น cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate หรือ rituximab เพื่อควบคุมการอักเสบและป้องกันการทำลายของอวัยวะนั้น ๆ นอกจากนี้จากหลักฐานงานวิจัยใหม่ ๆ ในระยะที่ผ่านมาสนับสนุนให้ใช้ hydroxychloroquine (HCQ) ในผู้ป่วยโรค SLE ทุกราย ไม่ว่าจะมีความรุนแรงโรคในระดับใด เนื่องจากยาดังกล่าวช่วยยับยั้งกลไกกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันทั้ง toll-like receptor 7 และ 9 ใน plasmacytoid dendritic cell และยับยั้งการสร้าง interferon-alpha อันเป็น cytokine สำคัญในการก่อโรคนี้[12] ส่งผลให้ลดการกำเริบของโรค SLE ชะลอการเสื่อมของอวัยวะต่าง ๆ ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถลดยา steroid ได้ ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจ (reduce cardiovascular risk) ตลอดจนลดการเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มที่มี antiphospholipid antibodies[13] แต่ยา HCQ มีผลข้างเคียงต่อจอประสาทตา (retinal toxicity) เมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน จึงต้องมีการแนะนำให้ตรวจตาเป็นประจำ

สรุป

การวินิจฉัยโรค systemic lupus erythematosus ในผู้ป่วยเด็กมีความท้าทาย และต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเนื่องจากอาการและอาการแสดงสามารถมาได้หลากหลาย ไม่เฉพาะเจาะจง หรืออาการอาจไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยในครั้งแรก จำเป็นอย่างยิ่งที่ทีมแพทย์ผู้รักษาต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะร่วมกับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม อันจะนำไปสู่การประเมินความรุนแรงของโรค และการเริ่มการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป โดยการรักษาจะได้ผลดีต้องขึ้นอยู่กับความร่วมมือของผู้ป่วยและครอบครัวในการดูแลตนเองทั้งการทานยาสม่ำเสมอ การดูแลสุขภาพทั่วไป และการตรวจติดตามอาการเป็นระยะเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Borgia RE, Silverman ED. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: an update. Curr Opin Rheumatol 2015; 27: 483-92.
2. Descloux E, Durieu I, Cochat P, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 779-84.
3. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. Lupus 2011; 20: 1345-55.
4. Costagliola G, Mosca M, Migliorini P, Consolini R. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Learning From Longer Follow Up to Adulthood. Front Pediatr 2018; 6: 144.
5. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. Lupus 2016; 25: 1542-50.
6. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. J Autoimmun 2014; 48-49: 10-3.

7. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012; 64: 2677-86.
8. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2018; 17: 316-22.
9. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. Lupus 2011; 20: 588-97.
10. Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? Lupus 2016; 25: 1173-9.
11. Jurencak R, Fritzler M, Tyrrell P, Hiraki L, Benseler S, Silverman E. Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. J Rheumatol 2009; 36: 416-21.
12. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. Presse Med 2014; 43: e167-80.
13. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). Expert Opin Drug Saf 2017; 16: 411-9.

การดูแลผู้ป่วยเด็กในช่วงระหว่างการเสียชีวิต (practicalities around difficult time of death)

ชุษณา ข่ายม่าน

กุมารแพทย์โลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ศูนย์ชีวาภิบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในการดูแลเด็กที่เจ็บป่วยด้วยโรคที่รุนแรงและรักษายาก ย่อมมีผู้ป่วยบางส่วน ซึ่งแม้ทีมแพทย์จะมุ่งรักษาตัวโรคอย่างเต็มที่ ก็ยังรักษาไม่หาย มีการดำเนินโรคที่แย่ลง จนเสียชีวิตในที่สุด ไม่อาจปฏิเสธได้ว่า ระยะที่ใกล้เสียชีวิต นับเป็นช่วงเวลาที่มีความหมายอย่างมากทั้งกับผู้ป่วยเด็กและครอบครัว การได้ช่วยให้ผู้ป่วยลดความทรมานจากอาการทางกาย รวมถึงลดความทุกข์ที่ค้างคาใจ จะทำให้เกิดภาพสุดท้ายของการจากลาที่ดี ซึ่งเป็นภาพที่คงอยู่ในใจของบุคคลที่เหลืออยู่ไปตลอดชีวิต อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าช่วงเวลานี้เป็นช่วงเวลาสำคัญที่ผู้ป่วยและครอบครัวต้องการการดูแลอย่างที่สุด แต่บุคลากรไม่น้อย กลับมีความลำบากใจในการเข้าไปเผชิญหน้ากับสถานการณ์เหล่านี้ ทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวขาดการช่วยเหลือประคับประคองอย่างเหมาะสม และรู้สึกว่าต้องเผชิญกับความทุกข์เพียงลำพังในช่วงเวลาที่ลำบากที่สุดของชีวิต

ปัญหาที่มักพบ และเครื่องขวางกั้นการดูแลในช่วงท้ายของชีวิต

1. ขาดการเตรียมตัว ทั้งฝ่ายผู้ป่วย ครอบครัว รวมถึงบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วย ไม่ทราบการพยากรณ์โรคมาก่อน เป้าหมายของการดูแลไม่ชัดเจน และขาดการวางแผนล่วงหน้า

2. ขาดความรู้ และทักษะในการดูแลจัดการ เช่น ทักษะการสื่อสารบอกข่าวร้าย ความรู้การจัดการอาการช่วงท้าย ทักษะการจัดการกับอารมณ์และปฏิกิริยาของพ่อแม่ เป็นต้น

3. ความหวั่นไหวในใจของบุคลากรเอง เช่น รู้สึกไม่ดีที่ต้องเป็นคนบอกข่าวร้าย ทำลายความหวังของพ่อแม่ รู้สึกขัดแย้งกับศีลธรรมในใจตัวเอง รู้สึกว่าตัวเองล้มเหลวที่รักษาผู้ป่วยไม่ได้ และไม่อยากเผชิญหน้ากับความเศร้าโศกจากการสูญเสียที่กำลังจะมาถึง

การข้ามผ่านอุปสรรคเครื่องขวางกั้นเหล่านี้ เป็นความท้าทายอย่างยิ่งของทีมผู้ดูแล ต้องอาศัยทั้งทัศนคติที่ดีในการดูแลผู้ป่วย อาศัยความรู้ความเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของการจัดการอาการช่วงท้าย รวมถึงการใช้ทักษะการสื่อสารที่มีประสิทธิภาพ ทั้งกับเด็ก ครอบครัว และบุคลากรในทีมสหสาขาวิชาชีพด้วยกันเอง นอกจากนี้ ยังต้องเรียนรู้ฝึกฝนการเยียวยาใจของตนเองผ่านช่วงเวลาแห่งความทุกข์เหล่านั้นด้วย

เราจะดูแลผู้ป่วยในระยะท้ายของชีวิตได้อย่างไร

1. เริ่มต้นเตรียมพร้อมเพื่อรับมือกับความตาย

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยและครอบครัวที่ก้าวผ่านช่วงเวลาของการสูญเสียได้อย่างดี คือ ครอบครัวที่ได้มีโอกาสเตรียมพร้อมมาก่อน รับทราบการพยากรณ์โรคจากแพทย์ผู้รักษาตามความเป็นจริง นำไปสู่การวางแผนล่วงหน้า ได้มีโอกาสใช้ชีวิตของตนเองอย่างมีคุณค่าและความหมาย ได้ปลดเปลื้องสิ่งค้างคาใจ และทำตามความปรารถนาของตนจนสำเร็จ

การรักษาประคับประคอง (palliative care)[1] ซึ่งเป็นการดูแลอย่างเป็นองค์รวม มีจุดมุ่งหมายเพื่อลดความทุกข์ทรมาน และให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีคุณภาพชีวิตที่ดี จึงควรเข้ามามีบทบาทตั้งแต่ช่วงที่เริ่มวินิจฉัยโรคที่คุกคามต่อชีวิต โดยให้การดูแลควบคู่กับการรักษาเฉพาะ (disease-modifying therapy)[2]

บทบาทของ palliative care จะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาของการดำเนินโรค และมีความสำคัญอย่างยิ่งในช่วงท้ายของชีวิต

เริ่มให้การดูแลประคับประคองแก่ผู้ป่วยและครอบครัวอย่างไร

การแจ้งข่าวร้าย

ควรทำตั้งแต่ทราบการวินิจฉัยโรคร้ายที่แนวโน้มจะรักษาไม่หาย มีพยากรณ์โรคที่ร้ายแรง มีโอกาสเสียชีวิตสูงแม้จะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ ซึ่งทีมแพทย์ผู้รักษาควรให้ข้อมูลตามความเป็นจริง โดยใช้ถ้อยคำกระชับ ไม่วกวนสับสน หลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ทางการแพทย์ที่ครอบครัวฟังไม่เข้าใจ และควรบอกด้วยท่าทีเห็นอกเห็นใจในสิ่งที่เกิดขึ้น และเข้าใจความทุกข์ของครอบครัวในสถานการณ์ที่กำลังเผชิญอยู่

ตารางที่ 1. เทคนิคในการบอกข่าวร้าย (SPIKES Model)[3]

Setting	บรรยากาศเหมาะสม มีความเป็นส่วนตัว ให้เวลากับผู้รับฟังข่าวร้าย หลีกเลี่ยงสิ่งรบกวน รวมถึงการสื่อสารโดยอวัจนภาษา (non-verbal communication) ด้วยท่าทีที่สื่อถึงความเห็นอกเห็นใจ และเปิดกว้างที่จะรับฟัง
Perception	ถามความเข้าใจสถานการณ์การเจ็บป่วยในปัจจุบัน
Invitation	ถามความพร้อม ที่จะให้เราแจ้งข้อมูลต่อ เป็นการดึงสติให้ผู้รับทราบข่าว เตรียมพร้อมในการรับฟัง เช่น “ผลตรวจสแกนสมองของน้อง กลับมาแล้ว ครอบครัวพร้อมที่จะรับฟังไหมคะ” “คุณแม่อยากทราบไหมคะ ว่าถ้าตัวโรคไม่หาย และการดำเนินโรคเป็นมากขึ้น อาการของน้องจะเป็นอย่างไรบ้าง”

Knowledge	การให้ข้อมูล อาจจะมีประโยคเตือนนำมาก่อน “ผลการตรวจ ไม่ได้เป็นในแบบที่เราหวังไว้” ต่อด้วยประโยคสำคัญ ซึ่งสั้น กระชับ ไม่สับสน “มะเร็งของน้องกลับมา” “ผลจากการติดตามค่ามะเร็ง พบว่าน้องไม่ตอบสนองกับการรักษา” “อาการของน้องบ่งบอกว่าเขาเริ่มเข้าสู่ระยะท้ายของโรค มีโอกาสที่การดำเนินโรคจะแย่ลง และอาจจะเสียชีวิตจากตัวโรค”
Emotion	หลังจากการแจ้งประโยคสำคัญ ควรเว้นช่วงหยุด เพื่อประเมินท่าทีและเตรียมรับปฏิกิริยาและอารมณ์ที่เกิดขึ้น ซึ่งผู้แจ้งข่าว ควรให้เวลาครอบครัวได้มีโอกาสแสดงอารมณ์หรือความคิดเห็นต่อข่าวที่ได้รับ ให้การตอบสนองกับอารมณ์ที่เกิดด้วยท่าทีและคำพูดที่เห็นอกเห็นใจ (empathy) “คุณพ่อคงเสียใจและผิดหวังในสิ่งที่เกิดขึ้น...” “หมอก็เสียใจ ที่ต้องมาแจ้งข่าวนี้ ที่ผ่านมาหมอทราบว่าครอบครัวดูแลน้องอย่างดีที่สุด...” “ถึงแม้ว่าโรคเขาจะไม่หาย หมอก็จะดูแลเขาต่อ...อย่างเต็มที่และดีที่สุดเท่าที่เราจะทำได้” “หมอจะอยู่กับครอบครัว ร่วมวางแผนและดูแลน้องในทุกขั้นตอนของการรักษา” “เราจะผ่านเรื่องเหล่านี้ไปด้วยกัน”
Strategy and **S**ummary	ตรวจสอบความเข้าใจในข้อมูลต่าง ๆ ที่ได้รับ สรุปและวางแผนการดูแลร่วมกัน

การตั้งเป้าหมายการดูแลร่วมกับครอบครัว และวางแผนการดูแลล่วงหน้า [4] (establish goal of care and advanced care plan)

หลังจากครอบครัวรับทราบข้อมูลของโรค และเข้าใจการดำเนินโรคที่อาจจะเกิดขึ้น ตามความเป็นจริงแล้ว ทางทีมผู้ดูแลและครอบครัว จึงวางแผนร่วมกันในการดูแลรักษาต่อจากนี้ ในการวางแผนการดูแลในผู้ป่วยเด็ก ทีมผู้รักษามักวางแผนผ่านการประชุมครอบครัว (family conference) เพื่อหาแนวทางการตัดสินใจร่วมกัน (share decision making) สิ่งสำคัญคือ ควรสื่อสารให้ครอบครัวตระหนักและตัดสินใจบนพื้นฐานความต้องการและประโยชน์สูงสุดสำหรับผู้ป่วยเด็ก นอกจากนี้ หากผู้ป่วยเด็กมีวุฒิภาวะมากพอ ควรให้เด็กมีส่วนร่วมในการตัดสินใจด้วย

แผนการดูแลควรครอบคลุมในประเด็นต่าง ๆ ดังนี้

เป้าหมายของการรักษา ในกรณีที่การหายขาดของโรคเป็นไปไม่ได้ อาจจะต้องชี้ให้ครอบครัวตระหนักและร่วมกันตั้งเป้าหมายในสิ่งที่เป็นไปได้จริง เช่น การให้ผู้ป่วยมีชีวิตนานที่สุด ชะลอการดำเนินโรค ให้อยู่อย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด ให้ผู้ป่วยได้มีโอกาสใช้ชีวิตในแบบที่เขาต้องการ ให้มีความสุขสบาย ลดความทรมานจากตัวโรคและจากการรักษา เป็นต้น

วางแผนการดูแลไปตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ เช่น "เพื่อให้เขาอยู่ได้นานที่สุด เราจำเป็นต้องให้ยาเคมีบำบัดแบบประคับประคอง"

"เพื่อให้เขาไม่ทรมาน หมอแนะนำว่า เราควรหยุดการรักษาที่ไม่เกิดประโยชน์และทำให้เขาต้องทุกข์กับผลข้างเคียง"

ซึ่งแผนการดูแลควรครอบคลุมในด้านต่าง ๆ อย่างเป็นองค์รวม ทั้งด้านการจัดการอาการทางกาย

การดูแลจิตใจและจิตวิญญาณ ค้นหาว่าสิ่งที่เป็นความหมายของชีวิตผู้ป่วยคืออะไร รวมถึงแผนการดูแลทางสังคม ตามบริบทของเศรษฐกิจ วัฒนธรรม ความเชื่อ ที่แตกต่างกันไปในแต่ละครอบครัว

ค้นหาความปรารถนา และความคาดหวัง

สนับสนุนให้ครอบครัวมีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยให้มากที่สุด รับทราบและเห็นความสำคัญในสิ่งที่ครอบครัวทุ่มเททำเพื่อผู้ป่วย

ดูแลครอบครัว ให้คำแนะนำในการจัดการปัญหาและจัดการกับอารมณ์ของตนเอง

สถานที่ที่จะดูแลผู้ป่วย (place of care) ผู้ป่วยเด็กเกือบทั้งหมดอยากใช้ชีวิตที่บ้าน และใช้เวลาที่เหลืออยู่ ร่วมกับครอบครัวและคนที่เขารัก ดังนั้น การดูแลประคับประคองที่บ้าน (palliative home care) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง การจัดการอาการ ควรบริหารยาในรูปแบบที่เด็กสามารถใช้ที่บ้านได้ เพื่อตอบสนองความต้องการและวิถีชีวิตของเด็ก มีการเยี่ยมบ้านเพื่อจัดสิ่งแวดล้อมให้เหมาะกับการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป รวมถึงได้พบปะญาติคนอื่นที่อยู่ในบ้านเดียวกัน ซึ่งอาจจะมีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วย

Community-based service ในชุมชนที่ผู้ป่วยอยู่อาศัย เช่น ศูนย์บริการสาธารณสุข หรือโรงพยาบาลชุมชนใกล้บ้าน มีส่วนช่วยอย่างมากในการดูแลประคับประคองผู้ป่วยระยะท้ายที่บ้านให้ประสบความสำเร็จ การติดต่อประสานงานกับเครือข่ายตั้งแต่เริ่มแรก ทำให้ทีมผู้ดูแลในพื้นที่ ได้รับข้อมูลและแผนการรักษา สามารถลงเยี่ยมบ้าน เพื่อสร้างความสัมพันธ์กับครอบครัว ช่วยในการประเมินอาการของเด็ก ประเมินสภาวะแวดล้อมที่บ้านในพื้นที่ห่างไกล รวมถึงช่วยประสานกับกุมารแพทย์หรือแพทย์ทั่วไปในกรณีที่เด็กจำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยาคุมอาการด้วย

2. การดูแลในช่วงที่ผู้ป่วยใกล้เสียชีวิต (caring as death draws near)

จะรู้ได้อย่างไรว่าเด็กใกล้เสียชีวิต

เมื่อครอบครัวเห็นแล้วว่าเด็กเริ่มแสดงอาการของโรคมากขึ้น และสภาวะโดยรวมทรุดลงเรื่อย ๆ ครอบครัวจะเริ่มตระหนักว่าความตายของเด็กใกล้จะมาถึง พ่อแม่ส่วนใหญ่ต้องการรู้ว่าจะเหลือเวลาทำสิ่งต่าง ๆ เพื่อผู้ป่วยอีกนานแค่ไหน แนวโน้มอาการช่วงก่อนที่จะเสียชีวิตเป็นอย่างไร และมีวิธีจัดการอาการในช่วงนั้นอย่างไร เมื่อไหร่ที่ต้องพามาโรงพยาบาล เป็นต้น ซึ่งการสื่อสารบอกข้อมูลตามความเป็นจริง ด้วย sensitive communication จะมีประโยชน์อย่างมาก ทำให้ครอบครัวได้มีโอกาสเตรียมพร้อมล่วงหน้า

ตารางที่ 2. อาการแสดงในกระบวนการเสียชีวิต (dying process)[5-8]

ระยะแรก
นอนติดเตียงมากขึ้น สนใจทำกิจกรรมลดลง ทานอาหาร น้ำ หรือยาลดลง
ง่วง หรือสับสนมากขึ้น
ระยะกลาง
สติความรู้ตัวเริ่มลดลง
ไม่สามารถกลืน หรือขับสิ่งคัดหลั่งในปากหรือทางเดินหายใจได้ ทำให้เกิดเสียงผิดปกติ ที่เรียกว่า “death rattle”
ระยะสุดท้าย
หมดสติ ไม่รู้สึกตัว
อาการแสดงว่าการไหลเวียนโลหิตล้มเหลว เช่น เขียว มือเท้าเย็น ตัวลาย ชีพจรเต้นเร็ว ความดันโลหิตตก ปัสสาวะน้อยลง
ลักษณะการหายใจผิดปกติ เช่น หายใจแรง เฮือก หรือหยุดหายใจเป็นช่วง ๆ
ปัสสาวะอุจจาระราด ควบคุมการขับถ่ายไม่ได้
ภาวะเมแทบอลิกที่ผิดปกติ และการลดลงของระบบไหลเวียนเลือด อาจทำให้เกิดภาวะวุ่นวายสับสนช่วงท้าย (terminal delirium)

การดูแลจัดการอาการในช่วงใกล้เสียชีวิต

สื่อสารบอกครอบครัวล่วงหน้า ถึงแนวโน้มอาการต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นในช่วงท้าย ได้แก่

อาการจากโรคที่เป็นมากขึ้น เช่น อาการปวด ไข้ ซีด เลือดออกจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว อาการเหนื่อยจากมะเร็งที่ลุกลามไปปอด เป็นต้น

อาการจากสภาพร่างกายที่ทำงานลดลง เช่น เริ่มซึมลง ไม่ค่อยกินอาหาร ทำกิจกรรมน้อยลง นอนติดเตียงมากขึ้น จนช่วงใกล้เสียชีวิตในหลักชั่วโมงถึงหลักวัน อาจจะเริ่มกลืนเสมหะไม่ได้ หายใจผิดปกติ

อาการฉุกเฉิน ที่มีโอกาสเกิดขึ้น เช่น การอุดกั้นทางเดินหายใจ ผู้ป่วยที่มีก้อนที่คอ อาการเลือดออกอย่างมาก อาการปวดท้องจากก้อนมะเร็งในท้องแตก เป็นต้น

การดูแลจัดการอาการ ควรมีการวางแผนคาดการณ์สิ่งที่จะเกิดขึ้นล่วงหน้า และให้การรักษาที่ตรงกับเป้าหมายของครอบครัว โดยมีหลักคือ ประเมินอาการอย่างครบถ้วนรอบด้าน รักษาสาเหตุถ้าสามารถทำได้ อย่างไรก็ตาม ถ้าไม่สามารถแก้ไขสาเหตุได้ ให้รักษาอาการโดยใช้ยาตามกลไกที่เกิดขึ้นร่วมกับการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น psychological intervention, relaxation technique เป็นต้น

พูดคุยเกี่ยวกับความกังวลใจของครอบครัว และค้นหาสิ่งที่ค้างคาใจ[9]

ยิ่งอาการของผู้ป่วยมากขึ้น ยิ่งกระตุ้นให้เกิดความกังวล ความกลัว ความเครียดแก่ทุกคนในครอบครัว ความกังวลที่มักพบ ได้แก่ กังวลเรื่องการใช้ยามอร์ฟีนว่าจะเป็นการเร่งความตาย กังวลเกี่ยวกับอาการที่เกิดขึ้น กลัวที่จะเห็นภาพสุดท้ายที่ผู้ป่วยจากไป กลัวว่าผู้ป่วยจะทรมานในช่วงนั้น ไม่รู้ว่าตนเองจะผ่านช่วงเวลาเหล่านั้นไปได้อย่างไร เป็นต้น นอกจากนี้หลาย ๆ ครอบครัวยังรู้สึกติดค้างในบางสิ่งบางอย่างที่ผ่านมา เช่น ความรู้สึกผิดที่ดูแลลูกไม่ดี พาลูกมารักษาช้าเกินไป ยังไม่มีโอกาสใช้เวลาช่วงท้ายกับลูก หรือ ยังไม่ได้ทำความปรารถนาของลูกให้เป็นจริง

ทีมแพทย์ผู้ดูแลสามารถช่วยบรรเทาความทุกข์ของครอบครัวได้ ด้วยการเปิดโอกาสให้ครอบครัวได้พูดถึงในสิ่งที่ตนเองคิดกังวลอยู่ออกมา รับฟังเรื่องราวเหล่านั้น ด้วยจิตใจที่เปิดกว้างและไม่ตัดสิน แสดงท่าทีที่พร้อมที่จะช่วยเหลือ พร้อมทั้งให้ข้อมูลที่ผู้ดูแลต้องการทราบอย่างถูกต้องชัดเจน ในทิศทางที่จะประคับประคอง และให้ความมั่นใจว่าที่ผ่านมาครอบครัวได้ทำอย่างดีที่สุดเพื่อผู้ป่วยแล้ว

ตัดสินใจประเด็นการยุติการรักษา (withdraw/withhold life-sustaining interventions) และการทำหัตถการกู้ชีวิต/do not resuscitation (DNR) status[9]

ทีมแพทย์ผู้ดูแลควรสื่อสารบอกความจริงในแง่ประโยชน์และโทษของทางเลือกต่าง ๆ ในการรักษา รวมถึงการทำหัตถการยื้อชีวิต โดยมีจุดมุ่งหมายให้ครอบครัวตระหนักถึงความเป็นไปได้ในการยุติการรักษาอันเปล่าประโยชน์ และไม่เป็นไปตามเป้าหมายที่ครอบครัววางไว้ (futile treatment) โดยการพูดคุยในประเด็นนี้ แพทย์สามารถแนะนำได้ว่าการรักษาใดเป็นประโยชน์ การรักษาใดไม่เกิดประโยชน์ และทำให้ผู้ป่วยทุกข์ทรมานตามข้อเท็จจริงทางการแพทย์ นำไปสู่การตัดสินใจร่วมกันของครอบครัวและทีมแพทย์ผู้รักษา เน้นย้ำว่า ถึงแม้ไม่ได้ทำหัตถการยื้อชีวิต ทีมแพทย์ยังคงให้การรักษาอย่างเต็มที่ด้วยการให้ยาจัดการอาการ ด้วยจุดมุ่งหมายไม่ให้ผู้ป่วยทรมานในช่วงท้าย และการตัดสินใจนี้ยังสามารถเปลี่ยนกลับได้ ถ้าสถานการณ์ต่าง ๆ เปลี่ยนแปลงไป

อย่างไรก็ตาม ในกรณีนี้ ควรหลีกเลี่ยงการสื่อสารแบบปลายเปิดที่สร้างความสับสน และโยนภาระการตัดสินใจทั้งหมดให้ตกกับครอบครัว เช่น “จะให้หมอทำอย่างไรถ้าหัวใจน้องหยุดเต้น จะให้ช่วยน้องไหม หรือไม่ให้ทำอะไรเลย” เป็นเหตุให้ครอบครัวซึ่งไม่ได้ทราบข้อเท็จจริงทางการแพทย์เพียงพอ

มักจะตัดสินใจที่จะบอกให้ช่วยเอาไว้ก่อน ด้วยความรู้สึกผิด และทำใจไม่ได้ที่ตนเองต้องเป็นผู้ตัดสินให้หมอปล่อยให้ลูกตาย ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องได้รับการทำหัตถการซึ่งก่อความทุกข์ทรมานโดยไม่เกิดประโยชน์ใด ๆ

วางแผนการดูแลในสถานที่ที่ผู้ป่วยต้องการเสียชีวิต (place of death)[9, 10]

ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่มักไม่ต้องการมาโรงพยาบาลในระยะท้าย และปรารถนาที่จะเสียชีวิตอย่างสงบที่บ้าน อาจจะต้องมีการพูดคุยประเมินความเป็นไปได้ จากอาการที่อาจจะเกิดขึ้น และความพร้อมของครอบครัวในการดูแลจัดการอาการเหล่านั้น ถ้าครอบครัวพร้อมที่จะให้ผู้ป่วยเสียชีวิตที่บ้าน ควรวางแผนสั่งยาที่จำเป็นในการจัดการอาการล่วงหน้า จัดเตรียมอุปกรณ์ที่ต้องใช้ เอกสารแสดงข้อมูลการวินิจฉัยโรค และเอกสารแสดง DNR status รวมถึงมีการให้ทีมลงเยี่ยมบ้านเพื่อเตรียมความพร้อมก่อนการเสียชีวิต และควรมีช่องทางการติดต่อบุคลากรทางการแพทย์ได้ 24 ชั่วโมง จะทำให้ครอบครัวมีความมั่นใจในการดูแลมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเด็กส่วนหนึ่งอาจจะมีอาการทางกายที่ทุกข์ทรมานอย่างมาก ซึ่งไม่สามาถจัดการได้ที่บ้าน หรือผู้ดูแลไม่มีความพร้อม ทางเลือกที่สามารถทำได้ คือ การให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ซึ่งควรมีการติดต่อทีมการดูแลประคับประคองเพื่อส่งต่อแผนการดูแลผู้ป่วยล่วงหน้าก่อน

เตรียมพร้อมรับการสูญเสียในครอบครัว และสนับสนุนให้เกิดการเติบโตทางจิตวิญญาณ[11]

เป็นธรรมดาที่ในระยะท้าย ครอบครัวย่อมมีความเศร้าโศกเสียใจ ที่กำลังจะสูญเสียบุคคลอันเป็นที่รักในระยะเวลาอันใกล้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเสียชีวิตของเด็ก ซึ่งเป็นการตายในลำดับที่ผิดธรรมชาติ ย่อมเป็นการยากที่พ่อแม่จะทำใจยอมรับ อย่างไรก็ตาม การสื่อสารเกี่ยวกับความตายที่กำลังจะเกิดขึ้นล่วงหน้าเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวได้เตรียมพร้อมรับสิ่งเหล่านั้น

แนวทางการช่วยเหลือที่บุคลากรสามารถทำได้ คือ

- การบอกพยากรณ์โรคล่วงหน้าตามความเป็นจริง และอยู่กับครอบครัวเพื่อประคับประคองให้ผ่านวิกฤติทางอารมณ์ที่เกิดขึ้น
- สนับสนุนให้ครอบครัวทำสิ่งที่อยากทำเพื่อผู้ป่วย และใช้เวลาที่เหลือร่วมกัน
- การแจ้งอาการที่อาจเกิดล่วงหน้า และแนะนำแนวทางการจัดการอาการนั้นแก่ครอบครัว ทำให้ครอบครัวรู้สึกว่าอย่างน้อยเรายังสามารถควบคุมอะไรได้บ้าง
- สนับสนุนให้ผู้ป่วยและครอบครัว กล่าวถ้อยคำ บอกรัก ขอบคุณ ขอโทษ ให้อภัยแก่กันและกัน รวมถึงพูดคุยในสิ่งที่ติดค้าง
- ให้คำปรึกษาการจัดการกับความคิดและอารมณ์ที่เกิดขึ้นแก่คนในครอบครัว

ส่งเสริมให้ครอบครัวสื่อสารกับเด็กเกี่ยวกับการเจ็บป่วยและความตายอย่างเหมาะสมกับระดับพัฒนาการแต่ละช่วงวัย ภายใต้การช่วยเหลือของทีมบุคลากร เพื่อให้ตัวเด็กเองได้มีโอกาสเตรียมตัว ได้บอกเล่าในสิ่งที่ตนกังวลอยู่ และก้าวผ่านความกลัวในช่วงเวลานั้นอย่างสงบและกล้าหาญ

3. การดูแลข้างเตียงในช่วงระหว่างการเสียชีวิต (bedside support)

ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยกำลังจะเสียชีวิต เป็นช่วงที่ครอบครัวต้องเผชิญกับความทุกข์อย่างที่สุด ถ้าเลือกได้ ไม่มีครอบครัวไหนอยากเผชิญกับสภาวะนี้อย่างโดดเดี่ยวอ้างว้างตามลำพัง การมีทีมบุคลากรที่เข้าใจและพร้อมที่จะเข้าไปช่วยเหลือ อยู่ข้างเตียงผู้ป่วย และคอยให้กำลังใจแก่ครอบครัว มีส่วนช่วยอย่างมากที่จะทำให้ครอบครัวผ่านช่วงเวลาที่ยากลำบากนี้ไปได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าแพทย์ผู้ดูแลหรือบุคลากรที่ครอบครัวมีความสัมพันธ์ยาวนาน ได้เข้ามามีส่วนร่วมในการดูแล มาเยี่ยมอยู่ข้างเตียงเด็กในช่วงเวลาที่กำลังจะเสียชีวิต

สิ่งที่ควรทำ (Do) ในการดูแล bedside support[9]

ดูแลจัดการอาการผู้ป่วยอย่างเต็มที่ เพื่อบรรเทาความทุกข์ทรมาน อาการฉุกเฉินที่พบบ่อยในช่วงที่ผู้ป่วยกำลังจะเสียชีวิต ได้แก่

Pain crisis/dyspnea/air hunger

ใช้ยากลุ่ม opioids เป็น first line drug ปรับขนาดยาเพิ่มจนสามารถควบคุมอาการได้ ไม่มี ceiling dose ในผู้ป่วยระยะท้าย

ตารางที่ 3. แนวทางปฏิบัติในการให้ยา rapid titration ตาม Education in Palliative and End-of-Life Care (EPEC)-Pediatrics recommendation[9]

Rapid titration for opioids

Loading Dose:

10% ของปริมาณ morphine (หรือ 4% ของ fentanyl) ที่ใช้ ใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา
กรณีที่ไม่เคยใช้ opioids มาก่อน ให้เริ่มยาด้วยขนาดเริ่มต้นตามอายุ

Morphine 0-1 month: initial IV dose 25–50 ไมโครก./กก.
1–6 months: initial IV dose: 50 ไมโครก./กก.
6 month-12 years: initial IV dose: 100–200 ไมโครก./กก.

Fentanyl 1-2 ไมโครก./กก.

Subsequent dosing:
ให้ยาซ้ำได้ ทุก 10 นาที จนกว่าผู้ป่วยจะดูสุขสบายมากขึ้น
ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการที่ทุกข์ทรมานอยู่ พิจารณาเพิ่มขนาดยาขึ้นร้อยละ 50 ทุก ๆ 3 dose
หลังจากผู้ป่วยควบคุมอาการได้ ให้ continuous infusion ต่อเนื่อง:

Rate per hour = total opioid administered during rapid titration divided by 6 (2 half-life in hours)
พิจารณาเพิ่ม dose ได้ครั้งละ ร้อยละ 30-50 ของทั้ง continuous rate และ intermittent dosing กรณีมีอาการเพิ่ม

IV: intravenous

พิจารณาให้การรักษาเสริมในกรณีต่อไปนี้

วิตกกังวลหรือกระสับกระส่ายร่วมด้วย ให้ lorazepam 0.02-0.05 มก./กก. (สูงสุด 2 มก.) IV/SL/PO prn ทุก 4 ชั่วโมง หรือ haloperidol 0.01-0.03 มก./กก./ครั้ง (age >12 ปี: 0.5-5 มก.) IV/IM/PO prn for agitation ทุก 1 ชั่วโมง มีเสมหะหรือน้ำลายปริมาณมาก ให้ glycopyrrolate 5-10 ไมโครก./กก. IV/SC วันละ 3 ครั้ง หรือ atropine (0.5 % eye drops) 1-2 หยด buccally ทุก 6 ชั่วโมง[7, 12] พิจารณา palliative sedation ในกรณีที่ผู้ป่วยยังทุกข์ทรมานอย่างมาก แม้ว่าจะพยายามรักษาด้วยยาเบื้องต้นอย่างเต็มที่แล้ว

Palliative sedation[13]

Palliative sedation คือ การทำให้ผู้ป่วยรับรู้ความเจ็บปวดลดลง โดยการให้ยาที่ทำให้ผู้ป่วยลดสติในการรับรู้หรือหลับไป พิจารณาทำเมื่อผู้ป่วยมีอาการในระยะท้ายอย่างมาก และได้พยายามให้การรักษาอาการด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างเต็มที่แล้ว แต่ยังไม่ได้ผล รวมทั้งได้มีการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่เกี่ยวข้องกับการจัดการอาการ ลงความเห็นร่วมกันว่า ผู้ป่วยยังคงมี refractory symptoms ซึ่งทำให้ทุกข์ทรมานอยู่

ก่อนที่จะให้การรักษานี้ ควรมีการพูดคุยปรึกษากับผู้ป่วยและครอบครัว รวมทั้งทีมผู้ดูแลให้ชัดเจน ถึงข้อดีข้อเสียที่จะเกิดขึ้น ทั้งในประเด็นที่ผู้ป่วยอาจจะหลับและไม่สามารถสื่อสารกับครอบครัวได้ ในช่วงเวลาที่เหลืออยู่ รวมทั้งชี้แจงให้ทุกฝ่ายเกิดความเข้าใจว่าการทำ palliative sedation มีจุดประสงค์ให้ผู้ป่วยหลับ จนถึงเวลาที่ผู้ป่วยจะจากไปจากตัวโรคเอง palliative sedation ไม่ได้มีจุดประสงค์ให้ผู้ป่วยตาย จึงไม่ใช่การทำการุณยฆาต (euthanasia)

ตารางที่ 4. ขนาดยาที่ใช้ในการทำ palliative sedation ตาม EPEC-Pediatrics recommendation[13]

Midazolam
Loading dose 0.03-0.05 mg/kg slow IV/SC push.
This may be repeated every 5 minutes until desired effect is achieved (max 2 mg).
Continuous infusion: the hourly dose to be 25-33% of the cumulative loading dose.
Additional doses equal to the hourly infusion may be given up to every 5-15 minutes.
If a child requires >3 boluses, the continuous infusion should be increased by 30-50%

ดูแลด้านจิตใจและจิตวิญญาณของผู้ป่วยและครอบครัว[9, 10]

ให้เวลาผู้ป่วยอยู่กับครอบครัวอย่างเต็มที่ เช่น อาจจะผ่อนปรนกฎระเบียบในหอผู้ป่วยของโรงพยาบาล ให้ญาติสามารถเฝ้าได้ 24 ชั่วโมง มีการติดต่อตามญาติในครอบครัว รวมถึงคนสำคัญของผู้ป่วยให้เข้าเยี่ยมก่อนการเสียชีวิต

เข้าไปเยี่ยมข้างเตียงอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ความมั่นใจว่า ผู้ป่วยได้รับการดูแลให้สงบและไม่ทุกข์ทรมาน และดูว่าครอบครัวยังต้องการความช่วยเหลือใดเพิ่มเติมบ้าง

จัดสิ่งแวดล้อมให้เป็นสิ่งที่ผู้ป่วยชอบหรือคุ้นเคย เช่น ใช้ผ้าห่ม ตุ๊กตาตัวโปรด เปิดเพลงดนตรีที่ผู้ป่วยชอบ

สนับสนุนให้ครอบครัว ได้ทำกิจกรรมในการดูแลเด็กเองเท่าที่ครอบครัวต้องการ เช่น ช่วยอาบน้ำ ใส่เสื้อผ้า เป็นต้น

สำรวจความเชื่อและความต้องการทางศาสนาของครอบครัว ให้การสนับสนุนช่วยเหลือถ้าสามารถทำได้[14]

ดูแลให้การพยาบาลผู้ป่วยอย่างนุ่มนวลและให้เกียรติ แสดงให้ครอบครัวรับรู้ว่า ลูกของเขาจากโลกนี้ไปอย่างสมศักดิ์ศรีของความเป็นมนุษย์

สนับสนุนให้ครอบครัวได้แสดงความรัก ได้พูดในสิ่งที่ติดค้าง รวมถึงการบอกลา อนุญาตให้ผู้ป่วยจากไปเมื่อถึงเวลานั้น ทำให้ผู้ป่วยหมดห่วงกังวล

ในกรณีที่ครอบครัวยังไม่ยอมรับและหลีกเลี่ยงที่จะเผชิญหน้ากับความตายของลูก เช่น ไม่ยอมมาเฝ้าผู้ป่วยในช่วงท้าย ควรสื่อสารในเชิงที่แสดงความเห็นใจและเข้าใจในความยากลำบากของพ่อแม่

ต่อการเผชิญกับการสูญเสีย แต่พึงเตือนสติ ให้พ่อแม่กลับมาอยู่กับช่วงเวลาปัจจุบันว่าตอนนี้ผู้ป่วยยังอยู่ และเขาต้องการพ่อแม่ที่จะอยู่ข้าง ๆ ในช่วงเวลาสำคัญนี้

แสดงให้ครอบครัวเห็นว่าทีมผู้ดูแลและครอบครัว ยังคงทำสิ่งที่ดีที่สุดเพื่อผู้ป่วยอย่างเต็มที่ รวมทั้งรู้เท่าทันความกังวลที่เกิดขึ้นกับตนเอง ระหว่างที่เห็นผู้ป่วยกำลังจะเสียชีวิต และระมัดระวังความรู้สึกที่ตัวเราเองอยากจะหลบเลี่ยงสถานการณ์เหล่านั้น พึงระลึกไว้ว่า การที่พ่อแม่เห็นเรายืนอยู่ในช่วงเวลานั้นเพื่อดูแลลูกของเขา มันเป็นของขวัญที่ล้ำค่าที่สุดที่เราได้มอบให้แก่ครอบครัว แต่ถ้าหากตัวเราเองรู้สึกทุกข์หรือกังวลมาก ควรหาโอกาสพูดคุยและขอคำแนะนำจากแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์มากกว่า และหาแนวทางในการดูแลจัดการกับอารมณ์ของตนเอง

รับฟังความคิดเห็น ความรู้สึกของทีมผู้ดูแลหน้างาน เตรียมใจของบุคลากรในทีมให้พร้อมที่จะเห็นภาพสุดท้าย และต้องสัมผัสบรรยากาศของความเศร้าโศกที่กำลังจะเกิดขึ้น ให้คำแนะนำแนวทางการดูแลข้างเตียงที่เหมาะสมให้กับบุคลากรในทีม เพื่อให้ทีมหน้างานเกิดความมั่นใจ และสามารถดูแลครอบครัวได้

สิ่งที่ไม่ควรทำ (Don't) ในการดูแล bedside support

ให้การรักษาที่ไม่เกิดประโยชน์แล้ว เช่น การให้ยาฆ่าเชื้อ การให้ส่วนประกอบของเลือด

ทำหัตถการที่ผู้ป่วยเจ็บ หรือเป็นการรบกวนผู้ป่วย เช่น การเจาะเลือด การวัดความดัน การพลิกตัวบ่อย ๆ

เดินหนี หรือหลบเลี่ยงไม่เข้าไปราวด์ผู้ป่วย เพราะไม่มีคำสั่งการรักษา (medical order) เพิ่มเติมแล้ว รวมถึงการใช้คำพูดในเชิงที่ว่าทำอะไรไม่ได้แล้วใกล้ตายก็ต้องเป็นแบบนี้ หมอต้องเก็บเตียงไว้ให้คนอื่น สิ่งนี้ทำให้ครอบครัวสะเทือนใจอย่างมากว่าหมอไม่ได้สนใจจะดูแลลูกเขาแล้ว เพราะลูกเขากำลังจะเสียชีวิต และนำไปสู่การเสียความสัมพันธ์กับบุคลากรทางการแพทย์ได้

4. การดูแลหลังการเสียชีวิต[9, 15]

แพทย์ควรทำการยืนยันการเสียชีวิต โดยการฟังการหายใจและฟังการเต้นของหัวใจ เป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งนาที แจ้งข่าวร้ายกับญาติ และออกใบมรณบัตร

การได้รับถ้อยคำแสดงความเสียใจจากทีมแพทย์ และการที่ทีมบุคลากรใส่ใจสอบถามว่าครอบครัวต้องการความช่วยเหลือใดเพิ่มเติมหรือไม่ จะทำให้ครอบครัวรู้สึกดีขึ้นในช่วงเวลาของการสูญเสีย

ช่วยจัดหาสถานที่ที่เหมาะสมและเป็นส่วนตัว และอนุญาตให้ครอบครัวได้ใช้เวลากับร่างของผู้ป่วยมากเท่าที่ต้องการ ในบางศาสนาเชื่อว่า แม้จะสิ้นสุดการทำงานของร่างกายแล้ว แต่จิตวิญญาณยังคงอยู่กับร่างนั้นอีกช่วงระยะเวลาหนึ่ง และยังสามารถรับรู้สัมผัสและได้ยิน ในครอบครัวที่มีความเชื่อ

เหล่านี้ สามารถสนับสนุนให้ใช้ช่วงเวลานี้เพื่อบอกลาผู้ป่วย

สนับสนุนให้ครอบครัวทำสิ่งที่ต้องการกับร่างกายผู้ป่วยเป็นครั้งสุดท้าย เช่น อาบน้ำ แต่งตัวด้วยชุดโปรด เปิดบทสวดมนต์ การแต่งหน้าให้ผู้ป่วย เป็นต้น

ขอบคุณครอบครัวในทุกสิ่งที่ครอบครัวพยายามทำอย่างดีที่สุดเพื่อผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยจากไปอย่างสงบและสมศักดิ์ศรี

เปิดโอกาสให้ครอบครัวยังคงติดต่อกับทีมแพทย์ผู้ดูแลได้เสมอ ถึงแม้ผู้ป่วยจะจากไปแล้ว

ติดตามดูแลครอบครัวหลังจากที่ผู้ป่วยเสียชีวิต (grief และ bereavement care)

การเยียวยาจิตใจบุคลากรทางการแพทย์[9, 16]

การเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็ก ไม่เพียงแต่ครอบครัวเท่านั้นที่ได้รับผลกระทบ แต่เหตุการณ์นี้ยังทำให้บุคลากรที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยรู้สึกสะเทือนใจและหวั่นไหวทางอารมณ์ร่วมด้วย ในหลายสถาบันจึงมีการจัดกิจกรรมกลุ่ม เพื่อเปิดโอกาสให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องได้มีโอกาสระบายความเศร้าโศกเสียใจจากการสูญเสีย และได้รับการดูแลประคับประคองใจจากคนอื่น ๆ ในทีม นอกจากนี้ การที่บุคลากรได้มีโอกาสไปร่วมงานศพ หรืองานพิธีตามวาระ รวมถึงการเขียนการ์ดแสดงความเสียใจ เพื่อแสดงความระลึกถึงผู้ที่จากไป ก็เป็นโอกาสที่บุคลากรจะได้เยียวยาความเศร้าโศกเสียใจของตนเอง อนุญาตให้ตนเองรับรู้ความเจ็บปวดจากการสูญเสีย นำไปสู่การยอมรับ การให้อภัย และการเติบโตทางจิตวิญญาณในที่สุด

สรุป

การดูแลผู้ป่วยเด็กในระยะท้ายมีบทบาทสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวได้ใช้เวลาที่เหลือร่วมกันอย่างมีคุณค่าและความหมาย นำไปสู่ความไม่ประมาทในการเตรียมพร้อมเผชิญกับความสูญเสียที่กำลังจะมาถึง การประคับประคองผู้ป่วยและครอบครัวจำเป็นต้องอาศัยทั้งทัศนคติ องค์ความรู้ และทักษะการสื่อสารของบุคลากรทางการแพทย์ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดความทุกข์ทรมานของผู้ป่วย เดินทางร่วมกับครอบครัว และเป็นกำลังใจแก่กันในช่วงเวลาที่ยากยิ่งของการสูญเสีย จนสามารถก้าวผ่านเหตุการณ์เหล่านั้นได้ในท้ายที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Shu-Ming Wang PBY, Leonard Sender. Pediatric Palliative Care. In: Nalini Vadivelu ADK, Jack M. Berger, editor. Essentials of Palliative Care. Springer New York Heidelberg Dordrecht London: Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2013. p. 441-50.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children. Pediatrics. 2000;106(2 Pt 1):351-7.

3. Buckman R. Communication Skills. In: Linda L. Emanuel SLL, editor. Palliative CareCore Skills and Clinical Competencies. 2nd ed: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2011. p. 30-55.
4. วีรกุล กวณ. Palliative care for cancer children In: เสกสรรค์ ปญ, editor. Intensive review in childhood cancer: นำอักษร การพิมพ์; 2556. p. 160-8.
5. Nauck F. The Final Phase. In: Bernd Alt-Epping FN, editor. Palliative Care in Oncology Springer Heidelberg New York Dordrecht London; 2015. p. 123-33.
6. นิมมานนิตย์ สม. ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะใกล้ตาย. In: บุญเฉลิมวิภาส แ, editor. รู้ให้รอบ ตอบเรื่องมาตรา 12 2nd ed. บริษัท สามดีพริ้นติ้งอีควิปเมนท์ จำกัด: สำนักงานคณะกรรมการสุขภาพแห่งชาติ 2560. p. 62-72.
7. ชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย. Basic Symptom Control in Pediatric Palliative Care การรักษาอาการขั้นพื้นฐานในการดูแลผู้ป่วยเด็กแบบประคับประคอง. 1st ed: ห้างหุ้นส่วนจำกัดสาละพิมพการ; 2559 มีนาคม 2559. 141 p.
8. Lacey J. Management of the actively dying patient. In: Nathan Cherny MF, Stein Kaasa, Russell Portenoy, David C. Currow, editor. Oxford Textbook of Palliative Medicine 5th ed: Oxford University Press; 2015. p. 1125-33.
9. Preparing for Imminent Death [Internet]. Children's Minnesota. 2018. Available from: https://epec.instructure.com/ courses/19/pages/welcome-preparing-for-imminent-death.
10. นุชประยูร อศ. Pediatric Palliative Care: A Modern Path of Life-Limiting Illness. In: นวลจันทร์ ปราบพาล ศรววกล, สุชาดา ศรีทิพยวรรณ, สุชีรา ฉัตรเพริดพราย editor. Pediatric Practice: Knowledge Sharing for Best Quality Care. 1st ed. บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด: ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2013. p. 214-25.
11. Grief and bereavement [Internet]. Children's Minnesota. 2018. Available from: https://epec.instructure.com/ courses/19/pages/welcome-preparing-for-imminent-death.
12. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภชมค. คู่มือการใช้ยาในเด็ก ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 3. 3rd ed: บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2560. 288 p.
13. Palliative sedation [Internet]. Children's Minnesota. 2018. Available from: https://epec.instructure.com/courses/19/ pages/welcome-palliative-sedation?module_item_id=1580.
14. Richard D.W. Hain SSJ. Religion and ritual. Paediatric Palliative Medicine 2nd ed: Oxford University Press; 2016.
15. Richard D.W. Hain SSJ. Practicalities around time of death. Paediatric Palliative Medicine 2nd ed: Oxford University Press; 2016.
16. Nathan I. Cherny BW, Michael Kearney. Burnout, compassion fatigue, and moral distress in palliative care. In: Nathan Cherny MF, Stein Kaasa, Russell Portenoy, David C. Currow, editor. Oxford Textbook of Palliative Medicine 5th ed: Oxford University Press; 2015. p. 246-59.

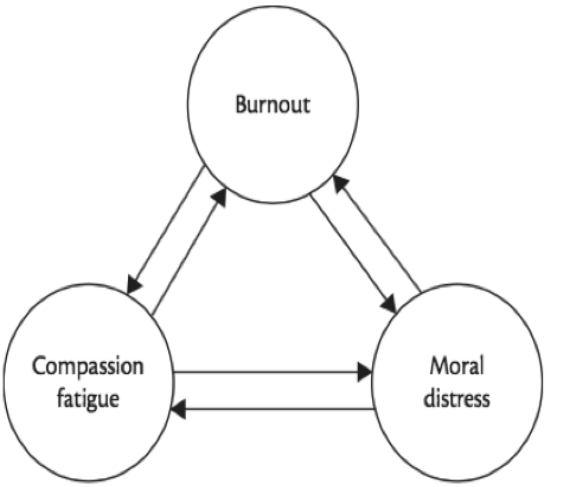
แนวทางการเยียวยาจิตใจตนเองสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

ชุษณา ข่ายม่าน

กุมารแพทย์โลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ศูนย์ชีวาภิบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผลกระทบด้านจิตใจจากการดูแลผู้ป่วย พบได้บ่อยในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งการทำงานในชีวิตประจำวันเต็มไปด้วยหน้าที่ที่ต้องดูแลรับผิดชอบชีวิตของผู้ป่วยจำนวนมาก ความเครียดและความกดดันทางอารมณ์ที่เกิดขึ้น ส่งผลทั้งต่อตัวบุคลากรเอง ผู้ป่วย ครอบครัวและองค์กรนั้น ๆ กล่าวคือ เมื่อบุคลากรไม่สามารถเยียวยาความทุกข์ในใจตนเองได้ คงเป็นการยากที่จะมีกำลังกายกำลังใจไปดูแลผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ การทำงานในแต่ละวันย่อมแฝงไปด้วยความทุกข์ ความเครียด ขาดความสุขและนำไปสู่การออกจากงานในที่สุด

ภาวะทางจิตใจซึ่งเป็นผลกระทบจากการทำงานที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะหมดไฟในงาน (burnout) ภาวะหมดแรงสงสาร (compassion fatigue) และความทุกข์ทางศีลธรรม (moral distress) (รูปที่ 1) ซึ่งทั้ง 3 ภาวะ มักพบร่วมกัน และอาจเป็นเหตุปัจจัยซึ่งกันและกันได้ และบุคลากรส่วนใหญ่มักไม่รู้ตัวว่ามีปัญหาทางจิตใจเหล่านี้เกิดขึ้นกับตนเอง ทำให้เกิดเป็นวงจรของความทุกข์และความเครียดเรื้อรังจนส่งผลกระทบต่อการทำงานและการดูแลผู้ป่วยในที่สุด



รูปที่ 1. ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะทางจิตใจที่พบบ่อยจากการทำงานทั้ง 3 ภาวะ[1]

ภาวะหมดไฟในงาน (burnout)[2]

ผู้ที่หมดไฟในงาน มีลักษณะ 3 อย่าง คือ

ขาดความกระตือรือร้นในการทำงาน เหนื่อยล้าทางอารมณ์ (emotional exhaustion)

รู้สึกกับผู้คนเหมือนเป็นสิ่งของ ไม่ใช่บุคคล (depersonalization)

รู้สึกว่างานที่ทำไม่มีความหมาย ไม่ได้นำมาซึ่งความสำเร็จอีกต่อไป (low personal accomplishment)

ภาวะหมดไฟในงาน มักเกี่ยวของกับสิ่งแวดล้อมในการทำงานโดยตรง ซึ่งเป็นเหตุปัจจัยที่เอื้อให้เกิดความไม่สมดุล ระหว่างทรัพยากรบุคคลกับปริมาณหน้าที่หรือภาระงานที่มีอยู่ (รูปที่ 2) ภาวะนี้มักพบเกินร้อยละ 50 ของแพทย์มะเร็งวิทยา และแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยประคับประคอง นอกจากนี้ ยังพบได้ ในกลุ่มแพทย์ดูแลผู้ป่วยวิกฤติ และกลุ่มพยาบาลด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในบุคลากรที่อายุน้อยซึ่งอาจจะมีประสบการณ์น้อยกว่า แต่ต้องทำงานล่วงเวลา มีชั่วโมงการทำงานมากกว่า และมีจำนวนเพื่อนร่วมงานน้อย ทำให้การกระจายภาระงานทำได้ยากและขาดแรงสนับสนุนในการทำงาน

สิ่งแวดล้อมในงาน

ภาระงานมากเกินไป

ขาดการชมเชย

ขาดการสนับสนุนจากการ ทำงานเป็นทีม

ต้องรับแรงกดดันทางอารมณ์อันเนื่องจากงาน

ปัจจัยส่วนบุคคล

ทัศนคติ ขาดการเห็นคุณค่าของงาน

ขาดความรู้สึกว่าตนควบคุมสถานการณ์ได้

บุคลิกภาพส่วนบุคคลไม่เหมาะกับงาน

ภาระภายนอกอื่น ๆ เช่น ปัญหาเศรษฐกิจ ครอบครัว

รูปที่ 2. ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะหมดไฟในงาน[1, 3]

อาการแสดงและผลกระทบ

เกิดความเหนื่อยล้าทั้งกายและใจ ต้องการแยกตัวออกจากงาน รู้สึกว่าตนทำงานล้มเหลว

หลีกหนีการทำงานในสถานการณ์ที่ก่อให้เกิดอารมณ์ ความรู้สึกที่ไม่ดี

ถูกกระตุ้นให้ตื่นตกใจได้ง่าย การตัดสินใจแย่ลง ขาดสมาธิในการทำงาน

เฉยชากับปัญหา ขาดความเห็นใจในความทุกข์ของผู้ป่วยและครอบครัว

มีปัญหาด้านความสัมพันธ์ เกิดความขัดแย้งกับผู้ป่วย ครอบครัว และเพื่อนร่วมงาน

เริ่มตั้งคำถามกับตนเอง ถึงเป้าหมายและความต้องการในชีวิต

มีปัญหาทางด้านร่างกาย เช่น ปวดศีรษะ ปวดท้อง ไมเกรน เป็นต้น

ลาหยุดงานมากขึ้น และมีความต้องการที่จะออกจากงาน

ภาวะหมดแรงสงสาร (compassion fatigue)[1]

เป็นผลกระทบทางอารมณ์ที่เกิดขึ้นระหว่างการดูแลผู้ป่วยซึ่งกำลังเผชิญกับเหตุการณ์กระทบกระเทือนในชีวิต (traumatic life events) เช่น การเจ็บป่วยระยะท้าย ภาพความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยได้ส่งผลให้ตัวบุคลากรเอง เกิดความสะเทือนใจทางความคิดอารมณ์ เกิดภาวะ post traumatic stress disorder (PTSD) ขึ้นในใจบุคลากรผู้ดูแลใกล้ชิดผู้ป่วย ทำให้เกิดการแสดงออกทางพฤติกรรมในการหลบเลี่ยงไม่อยากเห็นภาพนี้อีก ทั้งในรูปแบบของการหลีกหนีสถานการณ์ (avoidance) หรือการเข้าไปยุ่งเกี่ยวมากเกินจำเป็น (over involvement) เพื่อหวังจะป้องกันไม่ให้สถานการณ์เลวร้ายแบบนั้นเกิดขึ้น

กลุ่มบุคลากรที่เสี่ยงต่อภาวะนี้ คือ บุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยเด็ก หรือผู้ใหญ่อายุน้อย แพทย์พยาบาลที่ทำงานภายใต้ความเหนื่อยล้า บรรยากาศที่กดดัน กลุ่มบุคลากรที่มีความสัมพันธ์ที่ใกล้ชิดมากกับผู้ป่วยและครอบครัว รวมถึงบุคลากรที่สัมผัสกับการสูญเสียผู้ป่วยซ้ำแล้วซ้ำเล่า (grief overload)

อาการแสดงและผลกระทบ

ด้านจิตใจและความคิดอารมณ์

มีอารมณ์ตอบสนองอย่างรุนแรงต่อสถานการณ์ที่มากระตุ้น (เศร้า โกรธ รู้สึกผิด กังวล)

ฝันหรือคิดซ้ำ ๆ เกี่ยวกับสถานการณ์นั้น ๆ

ละเลยในการใส่ใจความรู้สึกและความต้องการของตนเอง เช่น พยายามทำงานหนักมาก ขาดการดูแลตนเองอย่างเหมาะสมเพียงพอ

ด้านความสัมพันธ์กับบุคคลอื่น

เฉยชา หลีกเลี่ยงที่จะเข้าไปพูดคุยกับผู้ป่วยและครอบครัว

รู้สึกเหมือนตนเองต้องรับผิดชอบสถานการณ์นั้น ๆ อยู่คนเดียว ไม่ได้รับความช่วยเหลือจากผู้อื่น

ขาดความเชื่อใจบุคคลอื่นในทีม รู้สึกว่าตนเองเป็นคนเดียวที่จะจัดการปัญหาเหล่านั้นได้

ตำหนิ โทษว่าผู้อื่น รู้สึกว่าผู้อื่นในทีมไม่เข้าใจตน

ถอนตัวออกจากทีม ตัดความสัมพันธ์กับผู้อื่น

ความทุกข์ทางศีลธรรม (moral distress)[1]

เกิดขึ้นเมื่อเราตระหนักรู้ว่าสิ่งที่ถูกต้องควรทำคืออะไร แต่ในทางปฏิบัติจริงกลับมีเหตุผลหรือข้อจำกัดบางอย่าง มาบังคับให้เราต้องทำในทิศทางตรงข้าม ทำให้เกิดความขัดแย้งในใจตนเอง

สิ่งที่เป็นสาเหตุของความทุกข์ทางศีลธรรม เกิดได้จากปัจจัยหลายอย่าง ทั้งภายในและภายนอก เช่น การตัดสินใจในสถานการณ์ที่ยาก ทีมผู้รักษามีความเห็นหลากหลายและไม่ตรงกัน ขาดทักษะการสื่อสารเจรจาต่อรอง ถูกจำกัดด้วยกฎระเบียบข้อบังคับของโรงพยาบาล ขาดแคลนทรัพยากร รวมถึงขาดแคลนเวลาที่จะให้แก่ผู้ป่วยและครอบครัว

อาการแสดงและผลกระทบ

ด้านจิตใจและความคิดอารมณ์

รู้สึกว่าตนเองถูกกันออกจากทีม ถูกบีบบังคับให้จนมุม จากคนอื่นหรือสิ่งอื่น
รู้สึกว่าความมีคุณค่าของตนถูกคุกคาม นำไปสู่ความทุกข์ กราดเกรี้ยว กังวล
รู้สึกว่าตัวเองอ่อนด้อยกว่าผู้อื่นและต้องเป็นฝ่ายยอมอยู่เสมอ
กระตุ้นให้เกิดภาวะ burnout และนำไปสู่การออกจากงานในที่สุด

ปัจจัยที่ทำให้ 3 ภาวะนี้ลดลง

1. มีทัศนคติที่ดี เห็นคุณค่าและความหมายของงานที่กำลังทำอยู่

2. มีความยืดหยุ่น (resilience) และความคงทนของจิตใจ (endurance) ซึ่งเป็นปัจจัยภายในเกี่ยวข้องกับการมองโลกของบุคคลนั้นผ่านประสบการณ์ที่เคยได้รับ บุคคลที่จิตใจมีความยืดหยุ่นสูง มักมองว่าทุกสิ่งที่เกิดขึ้นต่างก็เป็นประสบการณ์ให้ตนได้เรียนรู้ มองความผิดพลาดเป็นบทเรียน มิใช่ความล้มเหลว รวมทั้งมีมุมมองต่อปัญหาที่กำลังเผชิญอยู่ว่าเป็นความท้าทาย ไม่ใช่อุปสรรค และสามารถพัฒนาตนเองจนก้าวผ่านปัญหาต่าง ๆ ได้อย่างมั่นคง แม้ระหว่างทางอาจจะต้องพบกับความเจ็บปวดบ้าง แต่ท้ายที่สุดก็ยังทำให้บุคคลนั้นเกิดความพึงพอใจ (satisfaction) ในเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น และรับรู้ว่าตนเองเติบโตขึ้นผ่านสิ่งเหล่านั้น (post traumatic growth)

3. ความรู้สึกว่าตนเองควบคุมสถานการณ์ได้ (sense of control) ทำให้บุคลากรเองเกิดความรู้สึกว่า ตนยังมีคุณค่าและมีความสามารถในการจัดการสิ่งต่าง ๆ เกิดความมั่นใจในการเผชิญหน้ากับปัญหาและความท้าทายที่เกิดขึ้น

4. มีวิธีการดูแลตนเองอย่างเหมาะสม

5. เข้าถึงการดูแลด้านจิตวิญญาณ และความหมายของชีวิตตน

6. มีวัฒนธรรมองค์กรที่เอื้อต่อการทำงานเป็นทีม รับฟังความคิดเห็น และช่วยดูแลประคับประคองกันในสถานการณ์ที่ยากลำบาก

แนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันและเยียวยาผลกระทบทางใจ[1, 2, 4, 5]

ผลกระทบจากการทำงานทั้ง 3 ภาวะข้างต้น มักจะพบร่วมกัน และมีส่วนเกี่ยวเนื่องเป็นเหตุปัจจัยของกันและกัน การจะป้องกันภาวะเหล่านี้ให้เกิดน้อยที่สุด บุคลากรจำเป็นต้องมีหลักปฏิบัติในการดูแลตนเอง (personal care) รวมทั้งตระหนักรู้ใจตัวเองอย่างรวดเร็ว เมื่อเริ่มมีอาการแสดงของภาวะเหล่านี้เกิดขึ้น โดยหมั่นฝึกฝนให้เกิดสติรู้เท่าทันความคิดและอารมณ์ตามความเป็นจริงในปัจจุบัน (self-awareness) ในขณะเดียวกันก็ต้องพัฒนาความรู้ความสามารถของตน รวมถึงทักษะที่จำเป็นในการแก้ปัญหาเหล่านั้น (professional development) นอกจากนี้องค์กร ควรจะมีนโยบายที่เอื้อให้เกิดสิ่งแวดล้อมที่เหมาะกับการทำงาน รวมทั้งมีทัศนคติที่ว่า ภาวะเหล่านี้เป็นผลข้างเคียงที่ได้รับจากการทำงาน (occupational hazard) ซึ่งเป็นสิ่งเกิดขึ้นได้ระหว่างการดูแลผู้ป่วย ไม่ใช่เป็นความอ่อนแอของตัวบุคคล จึงจะทำให้เกิดการพัฒนาและแก้ไขปัญหาความทุกข์ของบุคลากรที่ทำงานในองค์กรนั้น ๆ ได้

การดูแลตนเอง (personal care)

หลับพักผ่อนให้เพียงพอ มีช่วงเวลาออกกำลังกาย และทานอาหารที่มีคุณค่าทางโภชนาการ

มีการเปลี่ยนอิริยาบถ ผ่อนคลายระหว่างวัน

ทำกิจกรรมอื่น นอกเหนือจากการทำงานบ้าง

แบ่งเวลาให้สมดุล ระหว่าง งาน ครอบครัว และ กิจกรรมอื่น ๆ

ฝึกฝนการมีสติรู้เท่าทันความคิดและอารมณ์ที่เกิดขึ้น (self-awareness)

อนุญาตให้ตัวเองได้มีช่วงเวลาแสดงออกถึงความเศร้าโศกเสียใจจากการสูญเสีย โดยเฉพาะกลุ่มบุคลากรที่ทำงานที่ต้องดูแลผู้ป่วยระยะท้ายและประสบกับภาพการเสียชีวิตบ่อยครั้ง

เข้าร่วมกิจกรรมที่ส่งเสริมการเติบโตด้านจิตวิญญาณ และเข้าถึงปรัชญาการดูแลผู้ป่วย

การพัฒนาตนเอง (professional development)

เรียนรู้เพื่อพัฒนาทักษะที่จำเป็นให้กับตนเอง เช่น ทักษะการแก้ปัญหา การบริหารเวลา การจัดการความเครียด การจัดการความขัดแย้ง รวมถึงทักษะการสื่อสาร[6]

เพิ่มพูนองค์ความรู้ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับงานที่ทำอยู่ เช่น แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคนั้นๆ ทำให้เกิดความมั่นใจและตัดสินใจในการดูแลผู้ป่วยทางคลินิกได้ดีขึ้น

ปรึกษาบุคลากรในทีม หรือผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์มากกว่า (mentor/peer consultation) เมื่อเกิดปัญหาหรือต้องตัดสินใจในสถานการณ์ที่ยาก

รู้ว่าปัญหาเป็นของใคร ช่วยเหลือเต็มที่เท่าที่ทำได้ แต่ไม่นำความทุกข์ของผู้อื่นมาเป็นของตน

รู้จักวางขอบเขต และกล้าที่จะ “ปฏิเสธ” ในบางอย่าง

รู้จักการแบ่งและกระจายงานให้ผู้อื่นตามความเหมาะสม

พัฒนาทักษะความสามารถในการต่อรอง เพื่อให้ได้ในสิ่งที่ตนต้องการ รวมถึงกล้าที่จะสื่อสารบอกแนวความคิดทางศีลธรรมของตนเอง ในขณะเดียวกันก็ต้องมีความสามารถในการมองความถูกต้องทางศีลธรรม ผ่านมุมมองของบุคคลอื่น และเข้าใจได้ว่าแต่ละหน่วยงานย่อมมีบทบาทหน้าที่ทางศีลธรรมที่แตกต่างกัน นำไปสู่การยอมรับในข้อจำกัดบางอย่างที่ไม่สามารถต่อรองเปลี่ยนแปลงได้

การปรับเปลี่ยนนโยบายองค์กร (infrastructural initiatives)

จัดหาทรัพยากรให้เพียงพอกับความต้องการ

จัดตารางงานให้บุคลากรอย่างเหมาะสม ให้มีช่วงเวลาของการพักจากการทำงานบ้าง

สนับสนุนการให้บุคลากรมีทางเลือกในการตัดสินใจหรือควบคุมสถานการณ์บางอย่าง (support choice and sense of control)

มีระบบการชมเชย และให้รางวัล

หากมีการวิเคราะห์วิจารณ์การทำงาน ควรเป็นไปในทางสร้างสรรค์และก่อประโยชน์ สื่อสารด้วยความเคารพและให้เกียรติซึ่งกันและกัน

สนับสนุนให้เกิดความยุติธรรมขึ้นในองค์กร

มีระบบการจัดการในกรณีที่ต้องเผชิญกับสถานการณ์ทางคลินิกที่ตัดสินใจยาก เช่น จัดให้มีระบบอาจารย์ที่ปรึกษา มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางช่วยให้คำแนะนำในการตัดสินใจ หรือมี ethical forum กรณีเกิดปัญหาทางจริยธรรม มีการจัดประชุมทีมสหสาขาเพื่อตัดสินใจร่วมกัน เป็นต้น ซึ่งจะช่วยแก้ไขข้อขัดแย้งในใจบุคลากรและลดความทุกข์ทางศีลธรรมได้ ดีกว่าให้ภาระการตัดสินใจนั้นออกจากบุคคลใดบุคคลหนึ่งเพียงลำพัง

สนับสนุนให้บุคลากรเรียนรู้เพื่อพัฒนาตนเอง เช่น จัดประชุม เข้าร่วม workshop

มีกิจกรรมร่วมกันในองค์กร เพื่อให้สมาชิกในองค์กรนั้น ได้รับรู้เป้าหมาย วิสัยทัศน์และปรัชญาการดูแลผู้ป่วย ไปในทิศทางเดียวกัน

Self-awareness

ความตระหนักรู้ในตนเอง (self-awareness) เกิดจากการพัฒนาตนให้มีสติสัมปชัญญะ รู้ตัวทั่วพร้อม รับรู้สิ่งที่เกิดขึ้นในปัจจุบันขณะด้วยใจเป็นกลาง มีความเข้าใจว่าทุกความคิดและอารมณ์ที่เกิดขึ้นเป็นเพียงประสบการณ์ให้เราได้รับรู้ ไม่ว่าสิ่งนั้นทำให้พอใจหรือไม่พอใจก็ตาม ความเข้าใจนี้จะนำไปสู่การยอมรับทุกสิ่งที่เกิดขึ้นตามความเป็นจริง โดยปราศจากอคติและการตัดสิน

ประโยชน์การตระหนักรู้ จะทำให้บุคคลนั้นรู้เท่าทันความคิด อารมณ์ รวมถึงความเครียดที่เกิดขึ้นในใจตนเองได้อย่างรวดเร็ว สังเกตความสัมพันธ์ได้ว่าเหตุปัจจัยใดเกี่ยวข้องกับความเครียดนั้น รวมทั้งสามารถติดตามเฝ้าระวังตนเองได้ มีความยับยั้งชั่งใจ ตอบสนองกับผู้อื่นได้อย่างเหมาะสม ไม่แสดงพฤติกรรมอันขาดสติไปตามอารมณ์ สามารถนำไปสู่ทักษะที่ชำนาญมากขึ้นในการสื่อสารอย่างมีสติเพื่อตอบสนองความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัวได้ (mindful communication)

ตัวอย่างวิธีการฝึกความตระหนักรู้ในตนเอง ได้แก่ การเจริญสติในชีวิตประจำวัน (mindfulness practice) และการเขียนเพื่อสะท้อนความคิดอารมณ์ (reflective writing)

การเจริญสติในชีวิตประจำวัน (mindfulness practice) เป็นการฝึกรู้ในปัจจุบันขณะอยู่กับกาย คือ ร่างกายที่เคลื่อนไหวในอิริยาบถต่าง ๆ และใจ คือ ความรู้สึก ความคิดปรุงแต่ง และอารมณ์ที่เข้ามาสัมผัสกระทบ โดยหมั่นสังเกตความเป็นไปของกายและใจที่เกิดขึ้นที่นี่ เดี๋ยวนี้ (here and now) ไม่ปล่อยให้คิดเพลินไปในอดีตหรืออนาคต ถ้าหลงคิดก็ให้มีสติรู้สึกตัวขึ้นมา “การระลึกรู้...อยู่กับปัจจุบัน” จะทำให้เห็นความจริงของกายและใจ รวมทั้งเข้าใจเหตุปัจจัยของสิ่งต่างๆ อย่างชัดแจ้ง นำไปสู่การการยอมรับและปล่อยวางสิ่งเหล่านั้น ส่งเสริมการเติบโตทางจิตวิญญาณและการให้อภัยตนเองและผู้อื่น

การเขียนเพื่อสะท้อนความคิดอารมณ์ (reflective writing) เป็นการฝึกเขียนเพื่อแสดงมุมมองในสิ่งที่ตนคิด รวมทั้งความรู้สึกที่เกิดขึ้นในเหตุการณ์ต่างๆ ซึ่งอาจจะเขียนผ่านเรื่องเล่า หรือบันทึกประจำวัน อาจมีการแบ่งปันงานเขียนของตนกับเพื่อนในกลุ่มหรือให้อาจารย์ที่ปรึกษาอ่านและอภิปรายร่วมกัน ซึ่งจะมีส่วนช่วยกระตุ้นให้บุคลากรตระหนักและเข้าใจความคิดอารมณ์ของตนมากขึ้น

ตัวอย่างการนำการเจริญสติและการดูแลตนเองมาปรับใช้ในชีวิตประจำวัน

- ระหว่างเดินจากที่หนึ่งไปอีกที่หนึ่ง เช่น จากห้องทำงานไปหอผู้ป่วย ให้รู้สึกถึงเท้าที่สัมผัสพื้น
- ตั้งเสียงเตือนในโทรศัพท์ช่วงระหว่างวัน ตั้งให้เป็นช่วงพัก และหายใจเข้าลึกๆ 3-5 ครั้ง
- "ขอเวลานอก" สักห้านาที เมื่อเผชิญกับเหตุการณ์ที่กระทบกระเทือนทางอารมณ์อย่างมาก ใช้เวลาตรงนั้นอยู่กับการเคลื่อนไหวกาย เช่น ไปเดินเล่น พักและตัดความคิดฟุ้งซ่านออกไปชั่วขณะหนึ่ง
- หยุดมองวิวธรรมชาติจากหน้าต่าง สัมผัสความรู้สึกผ่อนคลาย อยู่ตรงนั้นอย่างแท้จริงสักครู่หนึ่ง
- ลองให้มีช่วงเวลาของความเงียบสั้น ๆ ก่อนการประชุมทีม เพื่อดึงสติคนในทีมให้เกิดความสงบ
- ระหว่างเดินจากห้องผู้ป่วยห้องหนึ่งไปห้องถัดไป ให้หยุด และรับรู้ลมหายใจตนเองสัก 2-5 ครั้ง
- ใช้ 20 วินาทีของการล้างมือให้เกิดประโยชน์ อนุญาตให้ตัวเราเองได้ผ่อนคลายในช่วงเวลานั้น สัมผัสความรู้สึกถึงน้ำที่ไหลผ่านมือ สัมผัสกลิ่นของสบู่ รับรู้มือที่เคลื่อนไหวสัมผัสกัน รับรู้ท่าทางการยืน ความรู้สึกเท้าที่แตะพื้น ปล่อยไหล่ที่ยกตึงจากความเครียดให้ตกลงตามธรรมชาติ
- สร้างสัมพันธ์ที่ดีกับเพื่อนร่วมงาน มีช่วงเวลาของอารมณ์ขัน ให้ความสนใจในโอกาสพิเศษ เช่น วันเกิด
- ติดต่อกับบุคคลภายนอกงานบ้าง ในช่วงพักระหว่างวัน เช่น เพื่อน หรือครอบครัว
- เมื่อเจอเหตุการณ์ที่มีความหมายกับใจตนเอง ลองจดโน้ตสั้น ๆ และนำสิ่งนี้มาแบ่งปันกับทีม
- ในช่วงสุดท้ายของการทำงานในแต่ละวัน ให้ความสนใจกับการ "วางบทบาท" การเป็นบุคลากรทางการแพทย์ลง ถอดเสื้อกาวน์ออก และใช้ชีวิตนอกงาน ทำในสิ่งที่ตนเองชอบและผ่อนคลาย

สรุป

ปัญหาผลกระทบด้านจิตใจอันเนื่องมาจากการดูแลผู้ป่วย เป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงได้ยากในบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งนอกจากจะส่งผลกระทบทั้งต่อตนเอง และทีมที่ทำงานร่วมกันแล้ว ยังลดศักยภาพในการดูแลผู้ป่วยและครอบครัวด้วย การรู้จักดูแลตนเองอย่างสม่ำเสมอ พัฒนาความตระหนักรู้ในตนเองให้เกิดขึ้น และหมั่นเรียนรู้ที่จะสังเกตอาการแสดงของความทุกข์ความเครียดเหล่านี้ตั้งแต่เริ่ม จะมีส่วนช่วยป้องกันและเยียวยาความทุกข์ในใจตนเอง ทำให้ตัวเราหยัดยืนและมีกำลังใจในการทำงานเพื่อช่วยเหลือผู้อื่นต่อไปได้

เอกสารอ้างอิง

1. Nathan I. Cherny BW, Michael Kearney. Burnout, compassion fatigue, and moral distress in palliative care. In: Nathan Cherny MF, Stein Kaasa, Russell Portenoy, David C. Currow, editor. Oxford Textbook of Palliative Medicine 5th ed: Oxford University Press; 2015. p. 246-59.
2. Alvin L. Reaves III HG. Staff Stress and Burnout. In: Ann M. Berger JLS, Jamie H. Von Roenn, editor. Principle and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology. 4th ed: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2013. p. 730-7.
3. Derek Doyle RW. Stress in Palliative Care In: Derek Doyle RW, editor. The IAHPC Manual of Palliative Care. 3rd ed2013.
4. Sanchez-Reilly S, Morrison LJ, Carey E, Bernacki R, O'Neill L, Kapo J, et al. Caring for oneself to care for others: physicians and their self-care. J Support Oncol. 2013;11(2):75-81.
5. Blum CA. Practicing Self-Care for Nurses: A Nursing Program Initiative. Online J Issues Nurs. 2014;19(3):3.
6. Richard D.W. Hain SSJ. Coping skills. Paediatric Palliative Medicine 2nd ed: Oxford University Press; 2016.

การพยาบาลผู้ป่วยเด็กระยะท้ายเพื่อส่งเสริมการตายอย่างสมศักดิ์ศรี (nursing care in the end of life pediatric to promote death, dignity)

ช่อเพ็ชร จารุเสาวภาคย์

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

นิยาม

ผู้ป่วยระยะท้าย หมายถึง ผู้ป่วยระยะท้ายที่ได้รับการวินิจฉัยการเจ็บป่วยถึงขั้นสูญเสียชีวิต ภายใต้การรักษาด้วยยา การดูแลอย่างใกล้ชิดและพยากรณ์โรคว่าสามารถมีชีวิตอยู่ได้ประมาณ 6 เดือน หรือน้อยกว่า

ผู้ป่วยระยะท้ายหรือผู้ป่วยใกล้เสียชีวิต หมายถึง ผู้ป่วยที่หมดโอกาสจะหายจากโรคไม่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยวิธีการใดๆ อาการจะทรุดลงเรื่อยๆ และเสียชีวิตในที่สุด เช่น ผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะสุดท้าย ภาวะหัวใจล้มเหลว มะเร็งระยะสุดท้าย เป็นต้น

ดังนั้น **ผู้ป่วยระยะท้ายหรือผู้ป่วยใกล้เสียชีวิต** จึงเป็นบุคคลที่กำลังจะเผชิญกับความตาย และต้องการการดูแลเอาใจใส่เป็นพิเศษซึ่งผู้ให้การดูแลจำเป็นต้องเรียนรู้และเข้าใจในบริบทที่หล่อหลอมผู้ป่วยเพื่อให้การดูแลที่เป็นองค์รวม

องค์การอนามัยโลก ได้ให้ความหมายการดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย หรือการดูแลแบบประคับประคอง ในปี ค.ศ. 2002 (พ.ศ. 2545) palliative care มุ่งที่จะทำให้คุณภาพชีวิตของทั้งผู้ป่วยและครอบครัว ซึ่งเผชิญหน้ากับโรคที่คุกคามต่อชีวิต (life–threatening illness) ไม่ว่าจะเป็นโรคใด โดยเน้นที่การดูแลรักษาอาการที่ทำให้ทุกข์ทรมานทั้งอาการเจ็บป่วยทางกาย ปัญหาทางจิตใจ สังคม และจิตวิญญาณ แบบองค์รวมและควรให้การรักษาดังกล่าว ตั้งแต่ระยะแรกที่เริ่มวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคที่คุกคามชีวิตจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต รวมถึงการดูแลครอบครัวของผู้ป่วยหลังจากการสูญเสีย การรักษาที่มุ่งให้ผู้ป่วยปราศจากความทุกข์ทรมานอันเนื่องจากโรคหรือการเจ็บป่วย (compassionate palliative care) หมายถึงการดูแลรักษาที่มุ่งให้ผู้ป่วยมีความสุขสบายมากที่สุดเท่าที่ จะสามารถทำได้ในช่วงสุดท้ายของโรค ซึ่งได้แก่ การหลีกเลี่ยงการรักษาที่มุ่งเน้นเพื่อให้ผู้ป่วยหายจากโรค แต่ทำให้ผู้ป่วยได้รับความทุกข์ทรมาน และการให้ยาเพื่อลดความทุกข์ทรมานจากโรค

ดังนั้น palliative care จึงเป็นการดูแลแบบประคับประคองที่มุ่งให้ความสุขสบายแก่ผู้ป่วย ช่วยลดความทุกข์ทรมานจากความปวด ครอบคลุมถึงจิตวิญญาณและตระหนักถึงการตายอย่างสมศักดิ์ศรีของความเป็นมนุษย์ (dignified death) รวมถึงดูแลครอบครัวที่มีผู้ป่วยอยู่ในระยะท้ายและหลังเสียชีวิตแล้ว

บทนำ

ทุกสิ่งทุกอย่างในโลกมีเกิดและมีดับ ตั้งแต่คนเราเกิดมีชีวิตอยู่รอดและที่สุดต้องตาย แม้กระทั่งสัตว์ นก ปลา พืช เกิดแล้วก็ต้องตาย เช่น ต้นไม้จากต้นเล็กโตขึ้นมีชีวิต เมื่อใบไม้แก่สีเหลืองก็จะร่วงสู่พื้น ดังนั้น เกิด แก่ เจ็บ ตาย จึงเป็นเรื่องธรรมชาติ แต่คนส่วนใหญ่มักไม่ค่อยได้นึกถึงความตายเป็นวงจรปกติในชีวิตเราทุกคน เนื่องจากความตายเป็นส่วนหนึ่งของชีวิตมนุษย์ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติทุกคนเกิดมาต้องตาย และเผชิญกับสภาวะใกล้ตาย นี่คือความจริงที่หนีไม่พ้น แต่ไม่มีใครคาดการณ์ได้แน่นอนว่าจะเกิดเมื่อไร ที่ไหน อย่างไร และความตายไม่จำกัดที่จะเกิดเฉพาะในผู้สูงอายุหรือคนแก่เท่านั้น ในเด็ก คนหนุ่มสาว ก็สามารถเกิดขึ้นได้ แต่ในสถานการณ์หรือสภาวะที่แตกต่างกันไป หากเราเจอคำถามว่า ภาวะใกล้ตาย และ ความตาย เป็นอย่างไร? มันน่ากลัวไหม? หนูกำลังจะตายใช่ไหม? แล้วเราจะตอบคำถามเหล่านี้อย่างไร? และทำนองเดียวกันหากเป็นคำถามของเด็กที่กำลังเจ็บป่วยในระยะสุดท้ายที่แพทย์ไม่อาจเยียวยาได้ เราควรพูดคุยกับผู้ป่วยเด็กอย่างไร เราอาจลังเลและไม่แน่ใจว่าจะตอบหรือทำอย่างไร เพราะความจริงเรายังไม่มีประสบการณ์ตรงเนื่องจากเรายังไม่เคยประสบกับสภาวะใกล้ตาย หรือความตายด้วยตนเอง

มุมมองของผู้ป่วยเด็กกับความตาย

ปกติคนจะตายเมื่อถึงวัยชราหรือแก่เฒ่า เด็กๆจะตายก็ต่อเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ที่มีอายุมากขึ้น แต่บางครั้ง เมื่อเจ็บป่วยหรือได้รับบาดเจ็บการทำงานของอวัยวะในร่างกายอาจล้มเหลว และเสียชีวิตได้เช่นกัน ดังนั้น ความตาย จึงเกิดได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ถึงแม้ว่าเราจะรู้ว่าส่วนใหญ่ความตายเกิดขึ้นในผู้สูงวัยก็ตาม ลองนึกถึงต้นไม้ที่ออกลูกเต็มต้น แต่สังเกตเห็นว่าทุกลูกบนต้นไม้ไม่สามารถเป็นผลที่สุกให้กินได้ทุกลูกเพราะบางลูกว่าจะสุกก็โดนแมลงกัดกิน บาดเจ็บ เน่าเสีย ความตายในเด็กก็เช่นเดียวกัน

ความเข้าใจของเด็กเรื่องความตาย มีประเด็นที่สำคัญ คือ

1. ความตายเป็นการจบสิ้นของชีวิต ไม่สามารถหวนคืนมาได้อีก (irreversibility)
2. ความตายเป็นจุดสุดท้าย หน้าที่ของความมีชีวิตจบลงอย่างสมบูรณ์ (non-functionality) เด็กที่ยังไม่เข้าใจ เมื่อเห็นคนตายถูกฝังหรือเผา อาจจะรู้สึกกังวลหรือมีคำถามว่าคนตายอาจร้อน อาจหิวหรือไม่
3. ความตายเป็นไปตามธรรมชาติ ไม่มีใครหลีกเลี่ยงได้อย่างแน่นอน (universality)
4. ความเข้าใจสาเหตุของความตายตามความเป็นจริง (causality)

ความเข้าใจความหมายของเด็กจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเด็กโตขึ้น การรับรู้ตามระดับพัฒนากาจะใกล้เคียงผู้ใหญ่มากขึ้น เข้าใจลึกซึ้งเรื่องชีวิตและความตาย รู้จักตัวตนของตัวเองมากขึ้น การเผชิญความตายของเด็กน่าจะมีความหมายกับเด็กแต่ละคน ดังนั้นทีมผู้ดูแลรักษาที่ทำงานเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยเด็กระยะท้าย ควรตระหนัก ใส่ใจ ให้ความสำคัญ เข้าใจพัฒนาการและวุฒิภาวะทางอารมณ์ของเด็กแต่ละคน เพื่อเตรียมและช่วยให้เด็กก้าวสู่ภาวะใกล้ตายและเผชิญความตายได้อย่างสงบ

ความเข้าใจของเด็กแต่ละช่วงวัยเกี่ยวกับความตาย

วัยแรกเกิดและวัยทารก มีปฏิกิริยาด้วยการตอบสนองของ physiological reflex เพื่อต่อสู้ให้ตนเองมีชีวิตรอด อย่างไรก็ตามเด็กทารกจะเชื่อมโยงกับคนรอบข้างโดยผ่านทางการสัมผัส กลิ่น เสียง เด็กจะร้องเมื่อหิว เจ็บ หรือมีอาการไม่สุขสบายต่างๆ เกิดขึ้นในร่างกาย และหากเด็กอยู่ในระยะสุดท้ายของชีวิต พ่อ แม่ ตลอดจนบุคลากรทีมการดูแล ควรช่วยให้เด็กผ่านช่วงเวลาของความตายโดยไม่ทุกข์ทรมาน ให้อยู่ในบรรยากาศ สิ่งแวดล้อมที่คุ้นเคย และไม่ปล่อยให้เด็กเผชิญความตายเพียงลำพัง

วัยอนุบาลหรือวัยก่อนเรียน มองความตายคลาดเคลื่อนด้วยข้อจำกัดของวัย เช่น คิดว่าตายแล้วสามารถกลับคืนมาได้ เหมือนการไปเที่ยวชั่วคราวไม่สามารถรับรู้ได้ถึงการพรากจากอย่างแท้จริง หรือความตายเปรียบเหมือนการนอนหลับ ทำให้เด็กบางคนกลัวการนอนกลัวว่าหลับแล้วอาจจะตายแล้วไม่ตื่นอีกเลย หรือบางคนอาจไม่เข้าใจว่าความตายเป็นการจบของชีวิต รวมทั้งยังเข้าใจสาเหตุความตายว่าเป็นจากภายนอก ดังนั้นการพัฒนาความเข้าใจเกี่ยวกับความตายในเด็กวัยอนุบาลเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป อย่างไรก็ตามเด็กวัยนี้บางคนอาจเข้าใจความตายเป็นจุดสุดท้ายของชีวิตเกือบสมบูรณ์ โดยเฉพาะเด็กที่เคยเผชิญการตายของสัตว์เลี้ยงหรือผู้ใหญ่

วัยเรียน เข้าใจความเป็นตัวของตัวเอง เรียนรู้เกี่ยวกับการผันแปรของชีวิตมนุษย์ มองความตายที่มีต่อตนเองได้ชัดขึ้น เข้าใจความหมายของความตาย เรียนรู้ว่าตายแล้วจะกลับคืนมาอีกไม่ได้ เข้าใจเรื่องของเวลา อดีต ปัจจุบัน และอนาคต เด็กอาจเรียนรู้มากขึ้นเรื่อยๆว่าตนเองอาจจะมีชีวิตเติบโตหรือตายจากไป เด็กสามารถจินตนาการเรื่องความตาย และเข้าใจได้ว่าตัวเองก็อาจจะตายในวันหนึ่ง ดังนั้นเด็กวัยนี้จะสามารถเข้าใจเรื่องโรค การวินิจฉัย และการพยากรณ์โรคได้ด้วย

วัยรุ่น เป็นวัยที่มีความเป็นส่วนตัว เป็นตัวของตัวเองมาก ต้องการจัดการสิ่งที่เกิดขึ้นและเกี่ยวข้องกับตัวเองด้วยตัวเองไม่ต้องการการบังคับหรือควบคุม การตายสำหรับวัยรุ่นจึงเหมือนการลงโทษ การถูกกำหนดให้เป็นไปทั้งที่ตนเองไม่ต้องการ เด็กวัยรุ่นจะรู้สึกโกรธ เศร้าใจ โดยแสดงความรู้สึกต่อพ่อแม่ ผู้คนรอบข้าง หรือโชคชะตา เมื่อทำไปแล้วจะรู้สึกผิดเพราะรู้ดีว่าคนเหล่านี้ให้ความรักปรารถนาดีและเอาใจใส่ตนเองอย่างแท้จริง และความโกรธนั้นก็จะหันเข้าหาตนเองแทน อย่างไรก็ตามวัยรุ่นต้องการพึ่งพิงหลายด้านจากครอบครัวและยังไม่สามารถเป็นตัวของตัวเองได้อย่างสมบูรณ์ แต่ถึงกระนั้นโดยธรรมชาติของวัยรุ่นจะไม่ร้องขอการช่วยเหลือจากพ่อแม่หรือผู้ดูแลแม้ว่าในใจต้องการ ดังนั้นพ่อแม่หรือผู้ดูแลควรให้ความรัก ความอบอุ่น เอาใจใส่ ตอบสนองความต้องการแม้ว่าเด็กไม่ได้

ร้องขอ โดยเฉพาะในช่วงลมหายใจสุดท้ายที่ใกล้จะมาถึงจะทำให้เด็กวัยรุ่นยอมรับการดูแลนั้นๆ ได้โดยไม่รู้สึกเสียศักดิ์ศรีความเป็นตัวของตัวเอง

การพยาบาลผู้ป่วยเด็กระยะท้ายด้านร่างกาย

1. การบำบัดความปวด (pain management) ความปวดเป็นสิ่งที่รอไม่ได้ บั่นทอนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นควรได้รับการจัดการอย่างมีประสิทธิภาพโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ ทั้งวิธีการใช้ยา (pharmacolo-gical method) วิธีไม่ใช้ยา (non-pharmacological method) และมีเครื่องมือ (pain scales) วิธีการประเมินความปวดในเด็กแต่ละวัยอย่างเหมาะสม

2. การบำบัดภาวะเหนื่อยหอบ (respiratory management) อาการเหนื่อยหอบ หากเกิดจากการติดเชื้อ แพทย์อาจให้ยาปฏิชีวนะ อาจพิจารณารักษาทางยาหรือทำ minimal invasive procedure เพื่อประคับประคองอาการไม่ให้ทุกข์ทรมานมากขึ้นช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทีมผู้ดูแลควรพิจารณาให้ supportive care ตามแนวทางการรักษาดังนี้

2.1 การให้ออกซิเจนที่ไม่ก่อให้เกิดความรำคาญแก่เด็ก เมื่อมีอาการทางระบบการหายใจเมื่อให้ออกซิเจนแล้วดีขึ้น นอกจากนี้เป็นการประคับประคองจิตใจของทุกคนในครอบครัว ซึ่งอยู่ในสภาวะวิตกกังวล กลัวการสูญเสียให้รู้สึกว่าได้ช่วยเหลือผู้ป่วยเด็กอย่างเต็มที่ ไม่ให้ทรมานทุรนทุรายรวมทั้งอาจพิจารณาหลีกเลี่ยงที่จะไม่ทำ monitoring ใดๆ

2.2 พิจารณาให้เลือดเมื่อซีด หรือให้เกล็ดเลือดเมื่อมีเลือดออกตามความจำเป็น อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการเจาะเลือด การแทงน้ำเกลือ ที่จะก่อให้เกิดความปวดโดยไม่เกิดประโยชน์

3. การรักษาภาวะไข้และการติดเชื้อ ในผู้ป่วยเด็กระยะท้าย ภาวะไข้ อาจเกิดจากการติดเชื้อ หรือจากโรคของผู้ป่วยเอง เช่น โรคมะเร็งถ้าอาการไข้ทำให้ผู้ป่วยเด็กได้รับความทุกข์ทรมาน ควรดูแลให้ยาบรรเทาอาการตามแนวทางการรักษาของแพทย์

4. การเบื่ออาหาร ผู้ป่วยเด็กระยะสุดท้าย อาจเบื่ออาหาร และมีความต้องการอาหารลดลงเรื่อยๆ อาจเกิดภาวะ cachexia เนื่องจากเมตาโบลิสมเพิ่มแต่ความอยากอาหารลดลง ดังนั้นควรให้อาหารเท่าที่เด็กรับได้และต้องการ ให้เด็กมีโอกาสเลือกกำหนดชนิดและปริมาณอาหารด้วยตนเอง ไม่บังคับ ซึ่งทีมผู้ดูแลรักษาควรมีความรู้ความเข้าใจ สามารถอธิบายให้คำปรึกษาญาติว่าภาวะนี้เป็นตามธรรมชาติของการดำเนินโรคไม่ใช่ความผิดของพ่อแม่ที่เลี้ยงดูให้อาหารลูกไม่ดี เพื่อคลายความกังวลที่เด็กรับประทานอาหารได้ลดลงและวางแผนร่วมกันกับบิดามารดาในการดูแลอย่างถูกต้องเหมาะสม

5. การกู้ชีวิต (CPR) เมื่อมีเหตุทำให้หัวใจหยุดเต้น หรือผู้ป่วยเด็กหยุดหายใจ ควรทำตามความต้องการของเด็กและครอบครัวที่ให้ไว้ล่าสุด เช่น ยินยอมให้กู้ชีวิต ให้ใส่ท่อ-เครื่องช่วยหายใจ หรือไม่ให้ใส่ การให้ยากระตุ้นหัวใจ การย้ายไปหอผู้ป่วยหนัก ฯลฯ ซึ่งทีมผู้ดูแลรักษาควรให้ข้อมูลเป็นระยะเพื่อให้เกิดความเข้าใจตรงกัน รวมทั้งควรประเมินการตัดสินใจของเด็กร่วมด้วยถ้าเด็กมีวุฒิภาวะมากพอ

การพยาบาลผู้ป่วยเด็กระยะสุดท้ายด้านจิตสังคม

การดูแลด้านมิติจิตสังคม เป็นการเยียวยาด้านจิตใจ ที่มีความจำเป็นและสำคัญในการให้การดูแลผู้ป่วยเด็กระยะสุดท้ายและครอบครัว โดยบุคลากรทีมสุขภาพ ควรมีความรู้ ความเข้าใจ สามารถประเมินและตอบสนองความต้องการ มีทักษะในการสื่อสารที่ดีกับผู้ป่วยเด็กและครอบครัว จะทำให้การดูแลมีประสิทธิภาพ เด็กและครอบครัว พึงพอใจ มีความสุขตามอัตถภาพภายใต้ข้อจำกัดของโรคและการรักษา ซึ่งการให้การดูแลด้านจิตสังคมอาจปฏิบัติดังนี้

1. การให้การปรึกษาแก่ครอบครัวผู้ป่วยเด็กระยะท้าย หลังแพทย์แจ้งข่าวร้ายว่าโรครักษาไม่หาย ต้องเปลี่ยนเป้าหมายเป็นการรักษาแบบประคับประคอง พยาบาลหรือทีมผู้รับผิดชอบดูแลควรประเมินความเข้าใจของพ่อแม่หรือผู้ดูแล รวมทั้งตัวเด็กเองเกี่ยวกับเรื่องโรค การดำเนินโรค วิธีการรักษาแบบประคับประคอง เพื่อประเมินว่าญาติผู้ดูแลหรือเด็กรับรู้ เข้าใจ อย่างไรบ้าง มีความคิดเห็นอย่างไร หรือคาดหวังต่อการรักษาอย่างไร อะไรคือสิ่งที่ยังเป็นกังวล อยากให้ช่วยเหลืออย่างไร เพื่อให้เกิดการวางแผนการดูแลร่วมกัน เข้าใจตรงกันระหว่างเด็ก ครอบครัว และทีมการดูแลรักษา ทั้งนี้การให้การปรึกษาตั้งแต่เริ่มต้นเป็นการเตรียมและช่วยเหลือประคับประคองด้านจิตใจที่ดี ครอบครัวและเด็กมีเวลาเตรียมตัว มีพลังใจต่อสู้ หาทางออกได้เอง ลดความวิตกกังวล นอกจากนี้อาจช่วยให้ระยะเวลาที่เหลือมีความหมายกับเด็กและครอบครัวมากที่สุด ทำในสิ่งที่อยากทำ และก้าวล่วงสู่ภาวะใกล้ตายและความตายได้อย่างสงบ

2. ประเมินปัญหาสังคมและเศรษฐานะ เด็กระยะท้ายโดยเฉพาะเด็กเรื้อรัง เช่น โรคมะเร็ง ใช้เวลารักษานาน หรือเมื่อโรคกลับมาระหว่างการรักษาต้องเริ่มต้นรักษาใหม่ ส่วนใหญ่ครอบครัวยากจนมีปัญหาเศรษฐกิจมากกว่าร้อยละ 80 จากการประเมินเพื่อทราบปัญหาความต้องการ จะสามารถช่วยประคับประคองจิตใจของครอบครัว ให้มีกำลังใจในการมาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องโดยมีแหล่งสนับสนุนอาจแบ่งเบาภาระบางส่วนของครอบครัวได้เป็นครั้งคราว เช่น กองทุนช่วยเหลือเด็กโรคมะเร็งในโรงพยาบาล การปรึกษานักสังคมสงเคราะห์โรงพยาบาล การประสานและขอความอนุเคราะห์องค์กรภายนอก อย่างไรก็ตามในที่สุดครอบครัวจะต้องช่วยเหลือตนเองโดยมีผู้หารายได้เป็นหลัก เช่น แม่เฝ้าลูก เพื่อให้พ่อไปทำงาน หรือรับจ้างตามความเหมาะสม เป็นต้น

3. ประเมินความต้องการของเด็กและครอบครัวเมื่อเข้ามารักษาในโรงพยาบาล เช่น การเข้าร่วมกิจกรรมเสริมต่างๆ การเข้ากลุ่ม support group, self-help group, play activities การใช้ศิลปะบำบัด วาดภาพระบายสี การฟังเพลง การเล่นกีตาร์ การดูทีวี การเล่นเกมคอมพิวเตอร์ การดูธรรมชาติที่สนามเด็กเล่น โดยทีมผู้ดูแลรักษาวางแผนร่วมกับเด็กและครอบครัว และจัดหาให้สอดคล้องกับความต้องการของเด็กแต่ละคน นอกจากนี้พ่อแม่หรือผู้ดูแลควรบริหารจัดการโดยมีเวลาพักผ่อนทั้งด้านร่างกายและจิตใจอย่างเพียงพอ

4. การติดตามเยี่ยมบ้าน (home visit) เพื่อประเมินปัญหาและความต้องการของผู้ป่วยเด็กและครอบครัวขณะอยู่ที่บ้าน มองเห็นบริบทโดยภาพรวมของครอบครัว และนำมาวางแผนดูแลต่อเนื่องได้อย่างเหมาะสม นอกจากนี้เปิดโอกาสให้ครอบครัวสามารถขอคำปรึกษาทางโทรศัพท์ได้อย่างสะดวก

เช่น การให้ยาแก้ปวดขณะอยู่ที่บ้าน หรือการบำบัดอาการไม่สุขสบายอื่นๆ ความวิตกกังวล หรือการให้คำปรึกษารวมทั้งการติดต่อหลังเสียชีวิต (bereavement counseling/bereavement visit) อาจติดตามโดยใช้จดหมาย และส่งการ์ดแสดงความเสียใจไปให้ครอบครัว ตลอดจนติดต่อประสานงานกับเครือข่ายหรือแหล่งสนับสนุนใกล้บ้าน เป็นต้น

การพยาบาลผู้ป่วยเด็กระยะสุดท้ายด้านจิตวิญญาณ

ความหมายของจิตวิญญาณ (spirituality) หมายถึง ประสบการณ์อันเป็นแก่นแท้ของชีวิตของบุคคลรวม ทั้งความสำเร็จ ความผิดหวัง ความสุข และความทุกข์ นอกจากนี้จิตวิญญาณยังหมายถึงสิ่งที่เป็นภูมิหลังทาง วัฒนธรรม ประสบการณ์ด้านการงาน ด้านชีวิตในครอบครัว และชีวิตในสังคม ทุกสิ่งทุกอย่างที่ช่วยเสริมสร้างความเป็นหนึ่งของบุคคล รวมถึงความสามารถในการตอบรับเหตุการณ์ และสถานการณ์ต่างๆ ที่ผ่านเข้ามาในชีวิตด้วย

เนื่องจากการดูแลด้านจิตวิญญาณเป็นองค์ประกอบที่มีความจำเป็น และละเอียดอ่อนในการดูแลผู้ป่วยเด็กระยะท้ายและครอบครัวให้เป็นองค์รวมโดยสมบูรณ์ เพื่อเตรียมเด็กและครอบครัวในการปรับตัว ปรับใจ ทำให้ยอมรับสภาวะใกล้ตายและความตายได้อย่างสงบ อย่างไรก็ตามขึ้นอยู่กับบริบทแวดล้อม ความเชื่อ ความรัก ค่านิยม ประเพณี วัฒนธรรม สิ่งยึดเหนี่ยว ศาสนาของแต่ละครอบครัวด้วย ดังนั้นทีมการดูแลรักษาควรเคารพ ใส่ใจ ประเมินปัญหาและความต้องการด้านจิตวิญญาณของเด็กและครอบครัว

แนวทางปฏิบัติในวันสุดท้ายของชีวิต (care of the last breath) เป็นการยากที่จะบอกว่า เมื่อใดเวลาใด อย่างไร ไม่มีใครกำหนด หรือบอกได้ กระทั่งวันและเวลานั้นมาถึง อาจกล่าวได้ว่าความตายไม่ใช่ความล้มเหลวทางการแพทย์ แต่การล้มเหลวทางการแพทย์คือการไม่ได้ช่วยให้เขาเสียชีวิตหรือจากไปอย่างสงบต่างหาก ทีมผู้ดูแลรักษาควรทำความเข้าใจในประเด็นต่างๆ เหล่านี้ให้ถ่องแท้ อย่ามัวติดยึดกับเครื่องมือ เทคโนโลยีที่ทันสมัยเพื่อจะชะลอระยะเวลาการตายและทำให้ช่วงเวลาของความทุกข์ทรมานยืดยาวขึ้น ซึ่งไม่เป็นผลดีใดๆต่อเด็กและครอบครัว เพราะความตายเป็นส่วนหนึ่งของชีวิต ชีวิตคือความสวยงาม ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการตายอย่างสงบน่าตามธรรมชาติจะเป็นสิ่งที่งดงามและสมดุลในตัวของมันเอง ผู้ที่เข้าใจชีวิตย่อมทราบดีว่าความตายไม่น่ากลัว ไม่ใช่เรื่องน่าเศร้า ถ้าเราได้นึกหรือระลึกถึงความตายที่อาจเกิดขึ้นได้ตลอดเวลา นอกจากนี้ควรเปิดโอกาสให้เด็กและครอบครัวสามารถเลือกสถานที่ที่จะเสียชีวิตได้ เช่น ขอกลับบ้าน ขออยู่ที่โรงพยาบาลจนวาระสุดท้าย ดังนั้นทีมผู้ดูแลควรประเมินและตอบสนองความต้องการที่หลากหลายของเด็กและครอบครัวตามความเหมาะสม

เพราะจิตวิญญาณคือสิ่งที่อยู่ลึกซึ้งที่สุดของจิตใจมีผลต่อชีวิตโดยส่วนรวมของบุคคลนั้น การตอบสนองความต้องการด้านจิตวิญญาณเมื่อวาระสุดท้ายของผู้ป่วยมาถึงจึงเป็นสิ่งสำคัญ และเป็นการส่งผู้ป่วยให้จากไปอย่างสมเกียรติภูมิของความเป็นมนุษย์ เช่น ได้รับการดูใจ หรือบอกทาง จากบุคคลที่ผูกพัน ได้อยู่อย่างสงบ ปราศจากสิ่งรบกวนใดๆ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย ไม่ใช่

ตามความเห็นของผู้อื่นหรือทีมผู้ดูแลที่คิดว่าควรดำเนินการให้ผู้ป่วย จากประสบการณ์ทำงานพบว่า ความต้องการของผู้ป่วยเด็กระยะท้ายมีหลากหลายแตกต่างกัน เช่น อยากกลับบ้าน อยากให้คนที่รักมาเยี่ยม อยากรับประทานอาหารที่ชอบ อยากเล่นของเล่นที่ชอบ อยากให้พ่อแม่อยู่ใกล้ๆ อยากไปเที่ยวทะเล อยากไปกรุงเทพ ไม่อยากเจ็บปวด เป็นต้น นอกจากนี้ในทางพุทธศาสนา การช่วยเหลือผู้ป่วยระยะสุดท้าย อาจจะช่วยโดยให้ความรักและความเห็นอกเห็นใจ ช่วยให้ผู้ป่วยยอมรับความตายที่จะมาถึง ช่วยให้จิตใจจดจ่อกับสิ่งดีงาม ช่วยปลดเปลื้องสิ่งที่ค้างคาใจ ช่วยให้ผู้ป่วยปล่อยวางสิ่งต่างๆ สร้างบรรยากาศแห่งความสงบ และกล่าวคำอำลา โดยมีวิธีการสื่อสาร เข้าถึงความต้องการ ความรู้สึกของผู้ป่วยระยะสุดท้ายอย่างเหมาะสม ซึ่งประเด็นต่างๆ เหล่านี้ หากได้ศึกษาโดยความเข้าใจอย่างถ่องแท้จะสามารถนำวิธีการมาประยุกต์เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยเด็กระยะสุดท้าย ทั้งนี้ขึ้นกับระดับพัฒนาการของเด็กแต่ละคน

บทสรุปข้อควรปฏิบัติต่อผู้ป่วยเด็กระยะสุดท้าย

ความรักของพ่อแม่และคนรอบข้างมีพลังยิ่งใหญ่เรามาช่วยกันเติมพลังใจให้เด็กมีความสุขด้วยความรัก ความอ่อนโยน ความเมตตากรุณา

ซื่อสัตย์ อดทน จริงใจ พูดคุยด้วยภาษาที่เข้าใจง่ายให้ข้อมูลเมื่อเด็กพร้อมตามความต้องการของเด็กที่อยากรับรู้

ให้ข้อมูลซ้ำเมื่อเด็กต้องการ

ตรวจสอบว่าเด็กเข้าใจสิ่งที่เราพูดและบอก

เป็นผู้รับฟังที่ดี

พร้อมที่จะตอบคำถามง่ายๆ และอย่าแปลกใจถ้าเด็กถามคำถามที่ยาก

ไม่ควรห้ามเด็กไม่ให้ถาม และอย่าเปลี่ยนเรื่องเมื่อเด็กต้องการถาม

ถ้าเราตอบไม่ได้ก็ต้องบอกเด็กว่า “ตอบไม่ได้” ไม่ทราบก็ต้องบอกว่า “ไม่ทราบ”

ให้เด็กเผชิญความเศร้าโศกในวิถีทางของเขา และเราช่วยประคับประคองให้ผ่านไปด้วยดี

อย่าพยายามบอกเด็กให้ทำอย่างนั้น ให้ทำอย่างนี้ตามคำสั่งโดยไม่สนใจความรู้สึกของเด็ก

ช่วยให้เด็กหาหนทางที่จะแสดงความรู้สึกนึกคิดของตนเองออกมา เช่น การวาดรูป การเขียนบันทึก ฯลฯ

สอบถามหรือค้นหาข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อความเข้าใจเกี่ยวกับความเศร้าโศกของเด็ก

การแสดงออกถึงความเศร้าโศกเป็นสิ่งที่ดีแต่ไม่ควรมีมากเกินไป จนทำให้เด็กกังวลหรือไม่สบายใจ

พฤติกรรมบางอย่างเป็นสิ่งปกติในเด็ก เช่น การพยายามค้นหาหรือพูดถึงคนที่ตายไปแล้ว มองหาภายในบ้าน โทรศัพท์ถึง เรียกชื่อ ซึ่งวิธีการค้นหาแบบนี้ เด็กอาจทำเพื่อบอกตัวเอง หรือเพื่อให้แน่ใจว่าบุคคลเหล่านั้นไม่ได้อยู่แล้ว

อาจหาช่วงจังหวะเวลาที่เหมาะสม ในการพูดคุยทำความเข้าใจ ชี้ให้เด็กเห็นว่าความตายเป็นเรื่องปกติธรรมดาที่เกิดขึ้น โดยอาจสื่อสารกับเด็กด้วยการเล่านิทานประกอบภาพการ์ตูนภาพธรรมชาติ วงจรของสิ่งมีชีวิต ที่เข้าใจได้ง่าย และไม่น่ากลัว

ให้ความรักแก่เด็กอย่างต่อเนื่อง ให้ความมั่นใจและส่งเสริมกำลังใจแก่เด็ก ไม่ว่าเขาจะเผชิญกับสิ่งใดในวันข้างหน้า พ่อแม่และทุกคนที่เขารักยังมีความรักให้เขาเสมอ และตลอดไป

สรุป พยาบาลที่เข้าใจชีวิตและความตาย จะแสดงบทบาทของพยาบาลที่ยืนอยู่ข้างผู้ป่วย และครอบครัว มีความเข้าใจ ในความเชื่อ ศรัทธา ศาสนาที่ผู้ป่วยและญาติยึดถือ ให้การตอบข้อซักถาม ให้กำลังใจ ให้ความอบอุ่น ให้การพยาบาลที่ผู้ป่วยและครอบครัวยอมรับในคุณภาพที่ครอบคลุมทั้งร่างกาย จิตใจ จิตวิญญาณ และช่วยให้ผู้ป่วยจากไปอย่างสงบสมศักดิ์ศรีความเป็นมนุษย์

เอกสารอ้างอิง

1. เกสรา ศรีพิชญาการ. (2540). เมตตามรณะกับบทบาทพยาบาล. (พิมพ์ครั้งที่ 2).เชียงใหม่ : โครงการตำรา คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
2. โกมาตร จึงเสถียรทรัพย์และคณะ.(บรรณาธิการ). (2550). วัฒนธรรมความตายกับวาระสุดท้ายของชีวิต. กรุงเทพฯ: บริษัทหนังสือดีวัน จำกัด.
3. ขวัญตา บาลทิพย์ พัชรียา ไชยลังกา และอาภรณ์ เชื้อประไพศิลป์. (2543). ความต้องการของผู้ป่วยเอดส์ขณะเผชิญกับภาวะใกล้ตาย. วารสารพยาบาลสงขลานครินทร์.20(1), 33 – 44
4. ดุสิต สถาวร. (2550). Overview of end of life care in the ICU. ในประเสริฐ เลิศสงวนสินชัยและคณะ (บรรณาธิการ), การดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย. (พิมพ์ครั้งที่ 2 หน้า 320). กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์.
5. ถนอมขวัญ ทวีบูรณ์ และธารณี ลิ้มพงศธร. (2548). การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายใน ศิริวรรณ วนิจศร และคณะ (บรรณาธิการ), คู่มือการพยาบาลผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจและรักษา ด้วยรังสีเคมีบำบัด. (หน้า 131 - 144). กรุงเทพฯ : ฮายาบูสะ กราฟฟิก.
6. ทัศนา มหานุภาพ นันทา เล็กสวัสดิ์ และกนกพร สุคำวัง. (2543). ทัศนคติต่อการตายของผู้ป่วยและผู้ป่วยใกล้ตายของพยาบาลวิชาชีพ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่. รายงานการวิจัยของคณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
7. ปริชวัน จันทร์ศิริ. มุมมองของผู้ป่วยเด็กกับความตาย. ใน ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัยและคณะ,บรรณาธิการ, การดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย End of life care: improve care of the dying. (พิมพ์ครั้งที่ 2). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์, 2550:367-74.
8. นิภาวรรณ สามารถกิจ และจันทร์พร ยอดยิ่ง. (2541). ความต้องการและการตอบสนองความต้องการที่ได้รับของญาติผู้ป่วยวิกฤตในหอผู้ป่วยศัลยกรรมอุบัติเหตุ. วารสารคณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา, 6(3), 40 – 56.
9. ภุชงค์ เหล่ารุจิสวัสดิ์. (2550). Psychiatric assessment and management in palliative care. ในประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย และคณะ (บรรณาธิการ), การดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย. (พิมพ์ครั้งที่ 2 หน้า 97 - 98). กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์ จำกัด
10. Steven MM. Psychological adaptation of the dying child. In Doyle D, Hanks GWC, MaDonald., eds. Oxford textbook of palliative care. (2nd ed.). New York: Oxford University press, 2003:1045-55.

ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (fetal growth restriction)

ธีระภัทร เจริญวิทย์

สาขาวิชาเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

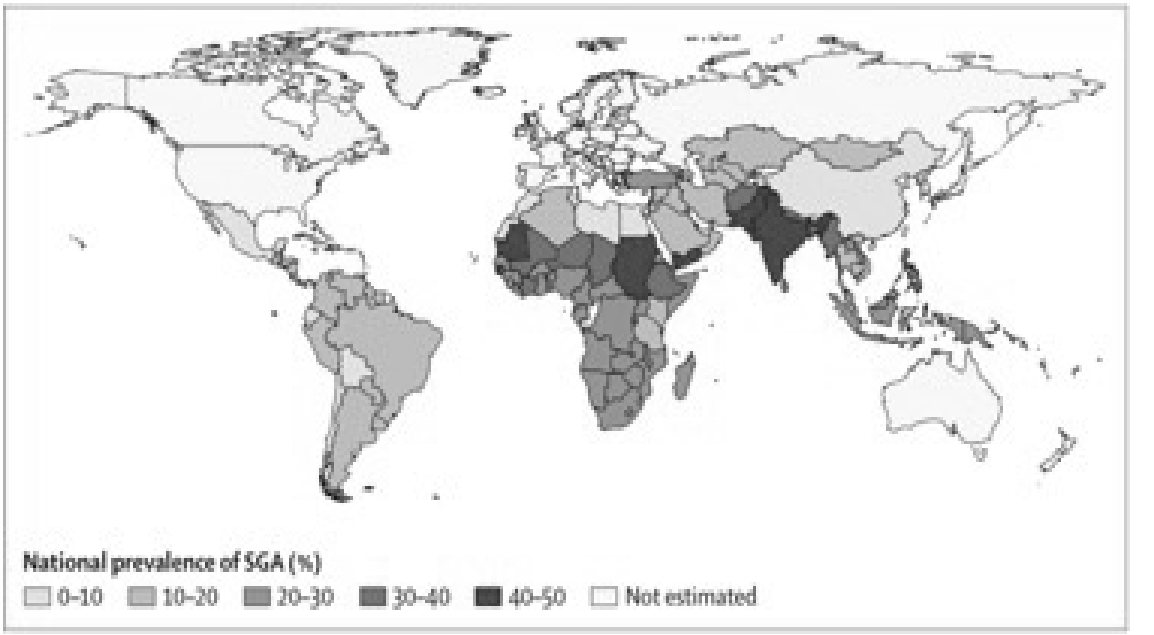
ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (fetal growth restriction) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในสตรีที่ตั้งครรภ์ซึ่งมักทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนกับทารกในครรภ์ได้มากมาย รวมถึงอาจทำให้ทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้ ดังนั้นภาวะทารกโตช้าในครรภ์จึงเป็นปัญหาสำคัญซึ่งแพทย์ทั่วไป สูติแพทย์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์และบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องควรจะต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะนี้เป็นอย่างดีเพื่อที่จะได้ทำการดูแลรักษา ตรวจติดตามหรือสามารถส่งต่อผู้ป่วยต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์เพื่อทำการดูแลรักษาได้อย่างปลอดภัย เพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายคลอดของทารกลง

นิยาม

ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ หมายถึงทารกในครรภ์ที่มีน้ำหนักน้อยกว่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 10 ในขณะที่ทารกที่คลอดออกมาแล้วมีน้ำหนักแรกคลอดที่ต่ำกว่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 10 จะเรียกว่า small for gestational age (SGA)[1]

อุบัติการณ์ของภาวะทารกโตช้าในครรภ์

อุบัติการณ์ของภาวะทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นไทล์พบประมาณร้อยละ 4-8 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว และร้อยละ 6-30 ในประเทศที่กำลังพัฒนา[2,3] ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1. แสดงความชุกของภาวะ SGA ใน 138 ประเทศที่มีประชากรที่มีรายได้ต่ำและรายได้ปานกลาง[4]

ประเภทของภาวะทารกโตช้าในครรภ์

ภาวะทารกโตช้าในครรภ์สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทคือ[5]

1. Symmetrical FGR

ทารกในกลุ่ม symmetrical FGR จะมีอัตราการเจริญเติบโตที่ช้าในทุก ๆ อวัยวะ ซึ่งความผิดปกติมักเกิดตั้งแต่ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์โดยอาจเป็นผลจากการได้รับสารเคมี การติดเชื้อไวรัส หรือรวมไปถึงการที่มีโครโมโซมผิดปกติทำให้เกิดการลดลงของทั้งปริมาณและขนาดของเซลล์

2. Asymmetrical FGR

ทารกในกลุ่ม Asymmetrical FGR จะมีขนาดเล็กในทุกระบบอวัยวะยกเว้นขนาดศีรษะที่ปกติหรือมีผลกระทบน้อยกว่าส่วนอื่น ๆโดยสาเหตุในกลุ่มนี้มักเกิดในช่วงระยะท้ายของการตั้งครรภ์ เช่น ภาวะรกเสื่อม (placental insufficiency) จากภาวะความดันโลหิตสูง เป็นต้น ซึ่งส่งผลต่อเฉพาะขนาดของเซลล์ เท่านั้น

สรุปความแตกต่างระหว่าง symmetrical FGR กับ asymmetrical FGR สามารถดูได้จากตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงความแตกต่างระหว่าง symmetrical กับ asymmetrical fetal growth restriction[6]

CHARACTERISTICS	SYMMETRICAL IUGR	ASYMMETRICAL IUGR
Period of insult	Earlier gestation	Later gestation
Incidence of total IUGR cases	20% to 30%	70% to 80%
Etiology	Genetic disorder or infection intrinsic to foetus	Utero-placental insufficiency
Antenatal scan Head circumference, Abdominal circumference, Biparietal diameter and Femur length	All are proportionally reduced	Abdominal circumference-decreased Biparietal diameter, Head circumference, and femur length- normal
Cell number	Reduced	Normal
Cell size	Normal	Reduced
Ponderal Index	Normal (more than 2)	Low (less than 2)
Postnatal anthropometry Weight, length and head circumference.	Reductions in all parameters	Reduction in weight Length and Head circumference- normal (Brain sparing growth)
Difference between head and chest circumference in term IUGR	Less than 3 cm	More than 3 cm
Features of malnutrition	Less pronounced	More pronounced
Prognosis	Poor	Good

adapted from Sharma d, Farahbakhsh n, Shastri s, Sharma P. Intrauterine growth restriction–part 2. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Mar 15:1–12.

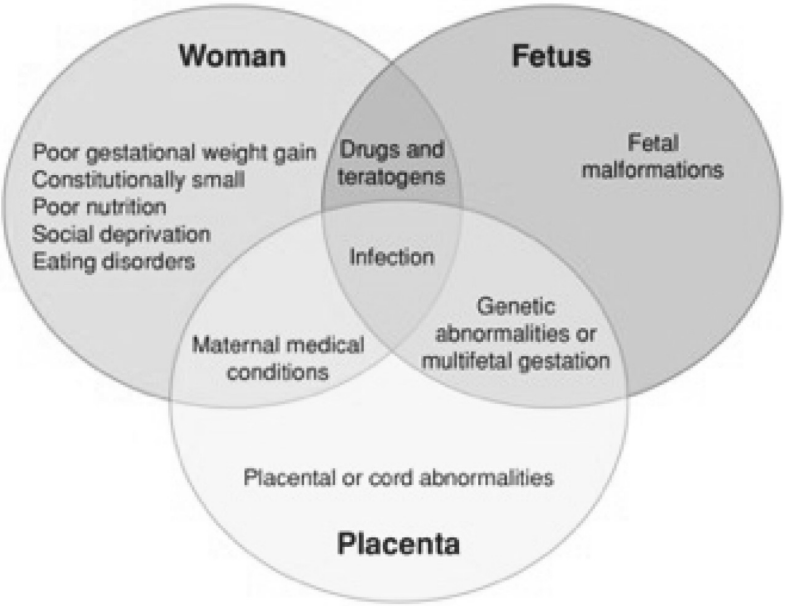
สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์สามารถแบ่งออกเป็น 3 ปัจจัยหลัก คือสาเหตุปัจจัยจากมารดา ทารกในครรภ์ และรก ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงอาจเกิดขึ้นได้มากกว่า 1 ปัจจัยและสามารถทับซ้อนกันได้ดังรูปที่ 2 ตัวอย่างเช่น มารดาติดเชื้อ cytomegalovirus จะส่งผลต่อทารกในครรภ์โดยตรงแต่ถ้ามารดาติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis) จะส่งผลถึงสุขภาพของมารดาทำให้ทารกมีภาวะโตช้าหรือมารดาติดเชื้อมาลาเรียจะอาจส่งผลทำให้รกเสื่อมทำให้ทารกมีภาวะโตช้าเช่นกัน

ตารางที่ 2. แสดงสาเหตุของการเกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์[1]

Box 1. Etiology of Fetal Growth Restriction

- Maternal medical conditions
  - Pregestational diabetes mellitus
  - Renal insufficiency
  - Autoimmune disease (eg, systemic lupus erythematosus)
  - Cyanotic cardiac disease
  - Pregnancy-related hypertensive diseases of pregnancy (eg, chronic hypertension, gestational hypertension, or preeclampsia)
  - Antiphospholipid antibody syndrome
- Substance use and abuse (eg, tobacco, alcohol, cocaine, or narcotics)
- Multiple gestation
- Teratogen exposure (eg, cyclophosphamide, valproic acid, or antithrombotic drugs)
- Infectious diseases (eg, malaria, cytomegalovirus, rubella, toxoplasmosis, or syphilis)
- Genetic and structural disorders (eg, trisomy 13, trisomy 18, congenital heart disease, or gastroschisis)
- Placental disorders and umbilical cord abnormalities



รูปที่ 2. แสดงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์[5]

สาเหตุจากมารดา

เช่นน้ำหนักขึ้นน้อยระหว่างการตั้งครรภ์ มารดามีรูปร่างเล็ก ขาดสารอาหาร[7,8] ความผิดปกติเกี่ยวกับการรับประทานอาหาร การติดเชื้อ (เช่น varicella-zoster, HIV, rubella, cytomegalovirus, protozoa)[9-13], การใช้สารเสพติดต่างๆ (เช่น เหล้า[14,15] บุหรี่[16-18]) โรคของมารดาที่ส่งผลต่อภาวะทารกโตช้าในครรภ์ เช่น โรคที่เกี่ยวข้องกับเส้นเลือด[14,19] เช่น preeclampsia, chronic vascular disease, heart disease หรือโรคที่เกี่ยวกับความผิดปกติของไตเช่น chronic renal insufficiency หรือ nephropathies[20] โรคเบาหวานและโรคที่ทำให้มารดาเกิดภาวะ chronic hypoxia เช่น chronic hypertension, asthma

สาเหตุจากทารก

เช่นภาวะการตั้งครรภ์แฝด (multifetal gestation)[21-23], ความผิดปกติของโครโมโซม (เช่น trisomy 13, trisomy 18)[24], ความผิดปกติของโครงสร้างของทารก (เช่น congenital heart disease หรือ gastroschisis)[25-27]

สาเหตุจากรกและสายสะดือ[28-34]

ความผิดปกติของรกเช่น chronic placental abruption, extensive infarction, chorioangioma หรือ placenta previa

ความผิดปกติของสายสะดือเช่น marginal or velamentous cord insertion หรือ umbilical artery thrombosis

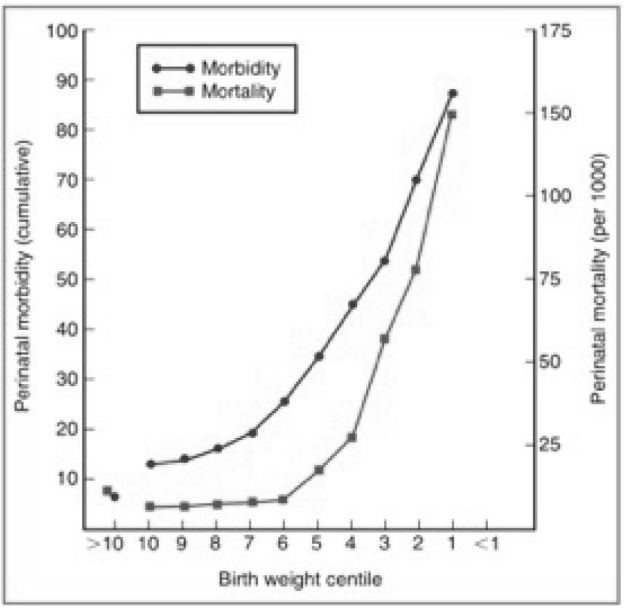
ภาวะแทรกซ้อนต่อทารกในครรภ์ (perinatal morbidity and mortality)

ภาวะทารกโตช้าในครรภ์เพิ่มความเสี่ยงของภาวะการเสียชีวิตในครรภ์ของทารก ความพิการของทารกแรกเกิดและการตายของทารกแรกเกิด[35] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าทารกที่มีภาวะโตช้าในครรภ์จะทำให้เกิดภาวะพัฒนาการช้าในวัยเด็กและทำให้เกิดโรคในวัยผู้ใหญ่ได้เช่น โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง[36,37]

นอกจากนั้นภาวะทารกโตช้าในครรภ์เพิ่มความเสี่ยงของทารกตายคลอดโดยเฉพาะยิ่งทารกมีภาวะโตช้าในครรภ์รุนแรงมากขึ้นเท่าใดก็จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงของทารกตายคลอดมากขึ้น[38]

ทารกที่คลอดออกมามีขนาดตัวเล็กกว่าปกติ (small-for-gestational-age) จะมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ มาก มายเช่น hypoglycemia, hyperbilirubinemia, hypothermia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, seizures, sepsis, respiratory distress syndrome และ neonatal death[39-43]

จากการศึกษาของ Manning พบว่าอัตราความพิการและอัตราการตายของทารกจะสูงขึ้นถ้าน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าเปอร์เซ็นไทลล์ที่ 10 และจะสูงขึ้นมากถ้าถ้าน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าเปอร์เซ็นไทลล์ที่ 6 ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3. แสดงอัตราความพิการและอัตราการตายของทารกที่มีภาวะ small-for-gestational-age[44]

การวินิจฉัยภาวะทารกโตช้าในครรภ์

1. การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

   a. ประวัติและการตรวจร่างกาย (physical examination and history taking)

   b. คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonographic diagnosis and evaluation)

2. การตรวจวินิจฉัยหลังคลอด

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

ก. ประวัติและการตรวจร่างกาย

การวัดยอดมดลูกเป็นเซนติเมตรในช่วงอายุครรภ์ 24-38 สัปดาห์จะสามารถคาดคะเนอายุครรภ์และสามารถตรวจคัดกรองทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่าเปอร์เซ็นไทลล์ที่ 10[45] จากการศึกษาพบว่าการวัดยอดมดลูกเพียงครั้งเดียวสามารถวินิจฉัยภาวะทารกโตช้าในครรภ์โดยมีค่าความไว (sensitivity) ประมาณร้อยละ 65-85 และความจำเพาะ (specificity) ประมาณร้อยละ 96[46-50] ถ้ามารดามีภาวะอ้วนหรือมีก้อนเนื้องอกมดลูกจะเป็นปัจจัยที่ทำให้ความแม่นยำของวิธีนี้ลดลง ดังนั้นการนำคลื่นเสียงความถี่สูงมาใช้ในการวินิจฉัยจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น

ข. คลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonographic diagnosis and evaluation)

การตรวจวินิจฉัยภาวะทารกโตช้าในครรภ์นั้นจำเป็นต้องมีการวัด fetal biometric parameters 4 ค่า คือ 1) biparietal diameter, 2) head circumference, 3) abdominal circumference และ 4) femur length เพื่อใช้ในการคำนวณน้ำหนักของทารกในครรภ์[51] หากตรวจพบว่าทารกในครรภ์มีน้ำหนักที่ต่ำกว่าเปอร์เซ็นไทลล์ที่ 10 เทียบอายุครรภ์นั้นๆ แล้วควรมีการตรวจอย่างอื่นเพิ่มเติม เช่น การวัดปริมาณน้ำคร่ำ

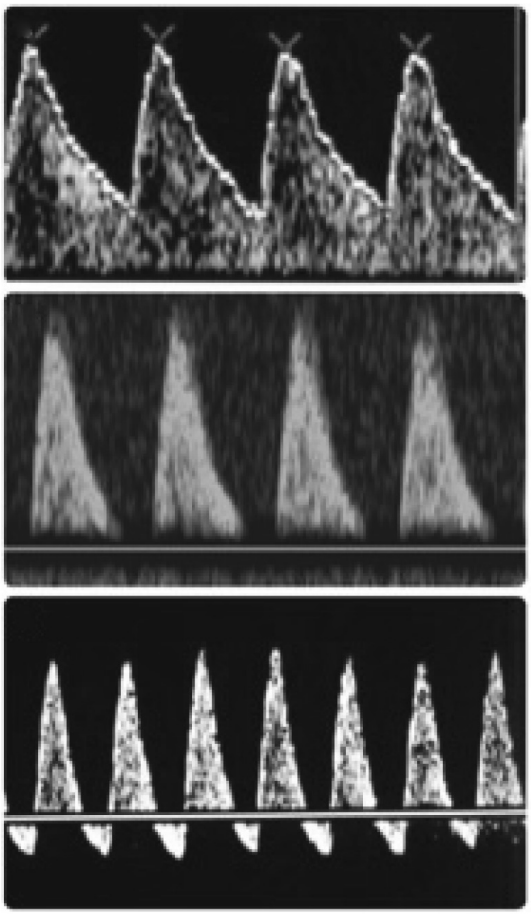
การวัดคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์หลอดเลือดสายสะดือ (doppler blood flow studies of umbilical artery) และเนื่องจากภาวะทารกโตช้าในครรภ์นั้นมีอุบัติการณ์ตรวจพบความผิดปกติของโครงสร้างและความผิดปกติของพันธุกรรมดังนั้นจึงควรส่งตรวจหาความผิดปกติดังกล่าวด้วย

มีการศึกษาพบว่าการวัดคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์เส้นเลือดสายสะดือ (doppler blood flow studies of umbilical artery) นั้น ถ้าพบว่ามี absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery มักจะเพิ่มความเสี่ยงต่ออัตราการตายของทารกในครรภ์ดังรูปที่ 4[52-55]

ก

ข

ค



รูปที่ 4. แสดงลักษณะของ umbilical artery doppler wave form, ก: normal umbilical artery doppler wave form, ข: absent end-diastolic doppler flow, ค: reversed end-diastolic doppler wave form

การตรวจวินิจฉัยหลังคลอด[6]

การตรวจวินิฉัยภาวะทารกโตช้าในครรภ์หลังคลอดแล้วสามารถทำได้โดยการเทียบน้ำหนักคลอดกับค่ามาตรฐานในแต่ละอายุครรภ์ โดยถ้าทารกมีน้ำหนักที่ต่ำกว่า 10 เปอร์เซ็นไทล์ก็จะวินิจฉัยว่ามีภาวะโตช้าในครรภ์ อย่างไรก็ตามหากใช้วิธีนี้ในรายที่เป็น constitutional small อาจถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะโตช้าในครรภ์จากกุมารแพทย์จึงมีการใช้การวัดสัดส่วนทารกมาช่วยในการวินิจฉัยโดยใช้

1. Ponderal index = (birth weight)/(crown heel length) *100

2. Midarm-circumference/occipital head circumference (MAC/HC) ratio

3. Clinical assessment of nutrition (CAN) score: 9 parameters include hair, cheeks, neck and chin, arms, legs, back, buttocks, chest, and abdomen. The maximum score is 36 with each parameter given a maximum score of 4 and minimum score of 1

4. Cephalization index = the ratio of the head circumference (HC) to body weight

แนวทางการดูแลรักษาทารกโตช้าในครรภ์[5]

ถ้าสงสัยภาวะทารกโตช้าในครรภ์ควรต้องตรวจทารก รกและถามประวัติมารดาอย่างละเอียด เพื่อหาสาเหตุของภาวะนี้ ถ้าสงสัยว่าทารกมีความผิดปกติของโครงสร้างควรให้ทางเลือกในการทำ prenatal diagnosis

แนวทางการดูแลทารกโตช้าในครรภ์สามารถแบ่งตามช่วงอายุครรภ์ได้เป็น 3 ช่วงด้วยกันคือ

1. ทารกโตช้าในครรภ์ที่อายุครรภ์ <24 สัปดาห์
2. ทารกโตช้าในครรภ์ที่อายุครรภ์ >24 สัปดาห์แต่ <34 สัปดาห์
3. ทารกโตช้าในครรภ์ที่อายุครรภ์ >34 สัปดาห์แต่ <38 สัปดาห์

ทารกโตช้าในครรภ์ที่อายุครรภ์ <24 สัปดาห์

ให้คลอดตามข้อบ่งชี้ของมารดาหรือ

ตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทุก 3-4 สัปดาห์

ทารกโตช้าในครรภ์ที่อายุครรภ์ >24 สัปดาห์แต่ <34 สัปดาห์

ตรวจหาภาวะความผิดปกติและโรคต่าง ๆ ของมารดา

ตรวจ umbilical artery doppler สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ตรวจปริมาณน้ำคร่ำสัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ตรวจสุขภาพของทารกในครรภ์เช่น NST หรือ BPP

พิจารณาให้ corticosteroids เพื่อกระตุ้นปอดของทารกในครรภ์

พิจารณายุติการตั้งครรภ์เมื่อมีภาวะดังต่อไปนี้

Reversed end diastolic flow

Nonreassuring fetal tracing

Maternal or obstetrical indication

ตรวจติดตามน้ำหนักทารกในครรภ์ทุก ๆ 3-4 สัปดาห์

ถ้าตรวจติดตามได้จนถึงอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ให้ใช้แนวทางการดูแลทารกภาวะโตช้าในครรภ์ที่อายุครรภ์มากกว่า 34 สัปดาห์

ถ้าตรวจติดตามแล้วพบว่าทารกโตช้าหรือไม่โตเพิ่มขึ้นควรพิจารณายุติการตั้งครรภ์

ทารกโตช้าในครรภ์ที่อายุครรภ์ ≥34 สัปดาห์แต่ <38 สัปดาห์

ตรวจหาภาวะความผิดปกติและโรคต่างๆ ของมารดา

ตรวจ umbilical artery Doppler สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ตรวจปริมาณน้ำคร่ำสัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ตรวจสุขภาพของทารกในครรภ์เช่น NST หรือ BPP

พิจารณายุติการตั้งครรภ์เมื่อมีภาวะดังต่อไปนี้

Absent or Reversed end diastolic flow

Oligohydramnios

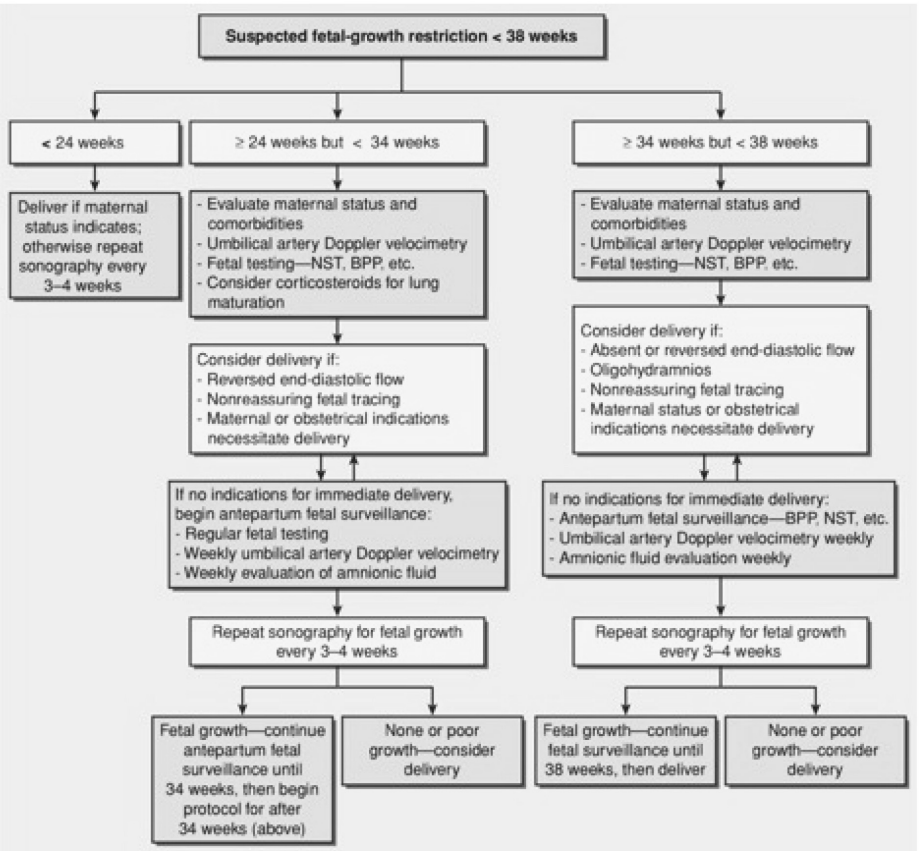
Nonreassuring fetal tracing

Maternal or obstetrical indication

ตรวจติดตามน้ำหนักทารกในครรภ์ทุกๆ 3-4 สัปดาห์

ถ้าตรวจแล้วพบว่าทารกโตขึ้นเรื่อย ๆ อาจพิจารณาให้คลอดที่อายุครรภ์ 38 สัปดาห์

ถ้าตรวจติดตามแล้วพบว่าทารกโตช้าหรือไม่โตเพิ่มขึ้นควรพิจารณายุติการตั้งครรภ์ แนวทางการดูแลทารกโตช้าในครรภ์นั้นสามารถดูสรุปได้จากรูปที่ 5



รูปที่ 5. แสดงแนวทางดูแลรักษาทารกที่มีภาวะโตช้าในครรภ์โดยสรุปของ Parkland hospital[5]

การป้องกันภาวะทารกโตช้าในครรภ์

จากการศึกษาที่มีในปัจจุบันพบว่าไม่มีวิธีใดที่สามารถป้องกันภาวะทารกโตช้าในครรภ์ได้ไม่ว่าจะเป็นการรับประทานปลามากขึ้น การรับประทานเนื้อที่ไขมันต่ำ ผัก หรือผลไม้[56] การเสริมด้วยวิตามินและแร่ธาตุต่างเช่น เหล็ก[57] สังกะสี[58] แคลเซียม[59] โปรตีน[60] แมกนีเซียม[61] หรือวิตามินดี[62] ก็ไม่สามารถป้องกันภาวะนี้ได้

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการคลอด

จากการประชุมร่วมกันของ Eunice Kennedy Shiver National Institute of Child Health and Human Development, the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) และ American College of Obstetricians and Gynecologist ได้แนะนำระยะเวลาที่เหมาะสมในการคลอดเมื่อทารกมีภาวะโตช้าในครรภ์ ดังนี้[63]

1. ให้คลอดที่อายุครรภ์ 38 0/7-39 6/7 สัปดาห์ในกรณีที่มีแต่ภาวะทารกโตช้าในครรภ์เพียงอย่างเดียว

2. ให้คลอดที่อายุครรภ์ 34 0/7-37 6/7 สัปดาห์ในกรณีที่มีภาวะทารกโตช้าในครรภ์ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น oligohydramnios, abnormal artery doppler velocimetry results, maternal risk factors หรือมี comorbidities อื่น ๆ

หากมีความจำเป็นต้องคลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ควรจะต้องคลอดในโรงพยาบาลที่มีความพร้อมทั้ง neonatal intensive care unit (NICU) และควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ นอกจากนี้ควรให้ corticosteroids เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นกับทารก[64-66] สำหรับผู้ป่วยที่ต้องคลอดก่อน 32 สัปดาห์ควรให้ magnesium sulfate เพื่อ fetal and neonatal neuroprotection[67-69]

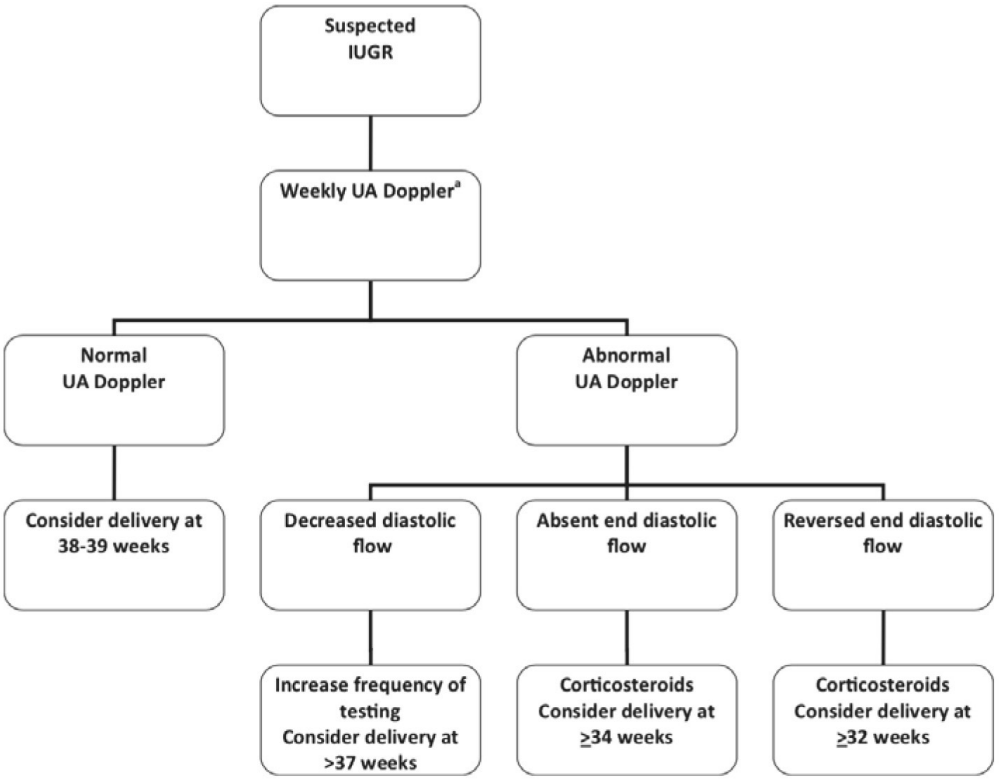
จาก **SMFM clinical guideline** สามารถนำ umbilical artery doppler มาช่วยในการตัดสินใจระยะเวลาที่เหมาะสมในการคลอดบุตรได้คือ

1. Normal umbilical artery doppler พิจารณาให้คลอดที่อายุครรภ์ 38 0/7-39 6/7 สัปดาห์

2. Decreased diastolic flow ให้เพิ่มความถี่ในการตรวจติดตามและพิจารณาให้คลอดที่อายุครรภ์ >37 สัปดาห์

3. Absent end diastolic flow ให้ corticosteroids และพิจารณาให้คลอดที่อายุครรภ์ $\geq$34 สัปดาห์

4. Reversed end diastolic flow ให้ corticosteroids และพิจารณาให้คลอดที่อายุครรภ์ $\geq$32 สัปดาห์ ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6. แสดงแนวทางการใช้ Doppler ultrasound ในการดูรักษาภาวะทารกโตช้าในครรภ์

สรุป

ภาวะทารกโตช้าในครรภ์เป็นปัญหาสำคัญของประเทศที่กำลังพัฒนาทั่วโลก สาเหตุของการเกิดภาวะโตช้าในครรภ์นั้นมีหลายปัจจัยเช่นปัจจัยทางมารดา ทารก รก และปัจจัยทางพันธุกรรม มารดาที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ทารกมีภาวะโตช้าในครรภ์ควรนัดตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด นอกจากนั้นทารกที่มีภาวะโตช้าในครรภ์ควรได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็วเพื่อลดโอกาสที่ทารกจะเสียชีวิตหรือเกิดความพิการลง

เอกสารอ้างอิง

1. Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2013;121:1122–33.
2. Kramer MS: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis, Bull WHO 65:663, 1987.
3. Resnik R, Creasy RK. Intrauterine Growth Restriction. In : Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF. MATERNAL-FETAL MEDICINE Principle and Practice 7th: SAUNDERS ELSEVIER; 2014.p 743-56.

4. Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. Lancet Glob Health 2013;1:e26 - e36
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Spong CY. Fetal-Growth Disorders. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Spong CY., editors. Williams Obstetrics. 24 ed. Mc Graw Hill; 2014. p. 874-873.
6. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and Postnatal aspects. Clinical Medicine Insights: Pediatrics 2016:10 67–83.
7. Antonov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. J Pediatr 1947;30:250–9.
8. Smith CA. Effects of maternal under nutrition upon the newborn infant in Holland (1944–1945). J Pediatr 1947; 30:229–43.
9. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 1993;82:481–6.
10. Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, Stiehm ER, Harris DR, Bethel J, et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. Aids 2000;14:1389–99.
11. Cailhol J, Jourdain G, Coeur SL, Traisathit P, Boonrod K, Prommas S, et al. Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand. Perinatal HIV Prevention Trial Group. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;50:409–13.
12. Iqbal SN, Kriebs J, Harman C, Alger L, Kopelman J, Turan O, et al. Predictors of fetal growth in maternal HIV disease. Am J Perinatol 2010;27:517–23.
13. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoa K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Lancet Infect Dis 2007;7:93–104.
14. Ounsted M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:226–32.
15. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. J Perinatol 2005;25:631–7.
16. Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susser M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. Epidemiology 1995;6:115–20.
17. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? JAMA 1984; 252:1875–9.
18. Virji SK. The relationship between alcohol consumption during pregnancy and infant birthweight. An epidemiologic study. Acta Obstet Gynecol Scand 1991;70:303–8.
19. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Schouten HJ, Peeters LL. Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. Obstet Gynecol 1995;85:361–7.
20. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1990;163:453–9.
21. Guyer B, MacDorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobino DM. Annual summary of vital statistics-1997. Pediatrics 1998;102:1333–49.

22. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. Am J Obstet Gynecol 1994;170: 456–61.
23. Houlton MC, Marivate M, Philpott RH. The prediction of fetal growth retardation in twin pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:264–73.
24. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thepot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. Prenat Diagn 1989;9:255–69.
25. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:662–5.
26. Malik S, Cleves MA, Zhao W, Correa A, Hobbs CA. Association between congenital heart defects and small for gestational age. National Birth Defects Prevention Study. Pediatrics 2007;119:e976–82.
27. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. J Ultrasound Med 1997;16:13–6.
28. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1049–57.
29. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:529 –34.
30. Shanklin DR. The influence of placental lesions on the newborn infant. Pediatr Clin North Am 1970;17:25–42.
31. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. Obstet Gynecol 2001;98:299–306.
32. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. Am J Epidemiol 2001;153:332–7.
33. Chapman MG, Furness ET, Jones WR, Sheat JH. Significance of the ultrasound location of placental site in early pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1979;86:846–8.
34. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. Am J Obstet Gynecol 2010;203:330.e1,330.e5.
35. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol 2002;99:490–6.
36. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006;49:257–69.
37. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006;49:270–83.
38. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post- term births: the role of fetal growth restriction and mal- formations. Obstet Gynecol 1999;94:758–62.
39. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among new- born infants. N Engl J Med 1999;340:1234–8.
40. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:566–72.
41. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009;49:52–8.

42. Jones RA, Roberton NR. Problems of the small-for-dates baby. Clin Obstet Gynaecol 1984;11:499–524.
43. Alkalay AL, Graham JM Jr, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. J Perinatol 1998;18:1 42–51.
44. Manning FA: Intrauterine growth retardation. In Manning FA, editor: Fetal medicine: principles and practice, Norwalk, CT, 1995, Appleton & Lange, p 307.
45. Knox AJ, Sadler L, Pattison NS, Mantell CD, Mullins P. An obstetric scoring system: its development and application in obstetric management. Obstet Gynecol 1993; 81:195–9.
46. Leeson S, Aziz N. Customised fetal growth assessment. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:648–51.
47. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intra- uterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77:643–8.
48. Kean LH, Liu DT. Antenatal care as a screening tool for the detection of small for gestational age babies in the low risk population. J Obstet Gynaecol 1996;16:77–82.
49. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24: 708–12.
50. Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity. J Perinatol 2012; DOI: 10.1038/jp.2012.130; 10.1038/jp.2012.130.
51. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985;151:333–7.
52. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:271–86.
53. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. N Engl J Med 1993; 328:692–6.
54. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. BMJ 1988; 297:1026–7.
55. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. Am J Obstet Gynecol 1990;162:115–20.
56. Khoury J, Henriksen T, Christophersen B, Tonstad S. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2005;193: 1292–301.
57. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12. Art. No.: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD0 04736.pub4.
58. Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 7. Art. No.: CD000230. DOI: 10. 1002/14651858. CD000230.pub4.
59. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 8. Art. No.: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub3. (Meta-analysis)
60. Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 9. Art. No.: CD000032. DOI: 10.1002/14651858. CD000032.pub2. (Meta-analysis)

61. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001, Issue 4. Art. No.: CD000937. DOI: 10.1002/ 14651858.CD000937.
62. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena- Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 2. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651 858.CD008873. pub2. (Meta-analysis)
63. Spong CY , Mercer BM, D' Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. Obstet Gynecol 2011;118:323–33.
64. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Statement 2000;17:1–18.
65. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/146 51858. CD004454.pub2. (Meta-analysis)
66. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement 1994;12:1–24.
67. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. PREMAG Trial Group. BJOG 2007;114:310–8.
68. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. N Engl J Med 2008;359:895–905.
69. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2010;115:669–71.
70. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. SMFM Clinical Guideline. Doppler assessment of fetus with IUGR. Am J Obstet Gynecol 2012:300-8.

วัคซีนป้องกัน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์
9-valent vaccine

ภิญญดา ปัญญาวรานันท์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ human papillomavirus (HPV) และการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ ถูกค้นพบและอธิบายตั้งแต่ ค.ศ. 1977 โดยนักวิทยาศาสตร์ไวรัสวิทยา ชาวเยอรมันชื่อ Harald Zur Hausen[1] และนับเป็นการเปลี่ยนแปลงองค์ความรู้เกี่ยวกับมะเร็งปากมดลูกตั้งแต่นั้นมา เนื่องด้วยการค้นพบนี้ ทำให้เขาได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาและการแพทย์ในเวลาต่อมา และเนื่องด้วยการค้นพบของ Harald Zur Hausen ทำให้มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่สามารถป้องกันได้มากที่สุดในมนุษย์[2] โดยการป้องกัน นั้น คือการฉีดวัคซีนป้องกัน HPV และการตรวจคัดกรอง HPV จากบริเวณปากมดลูก

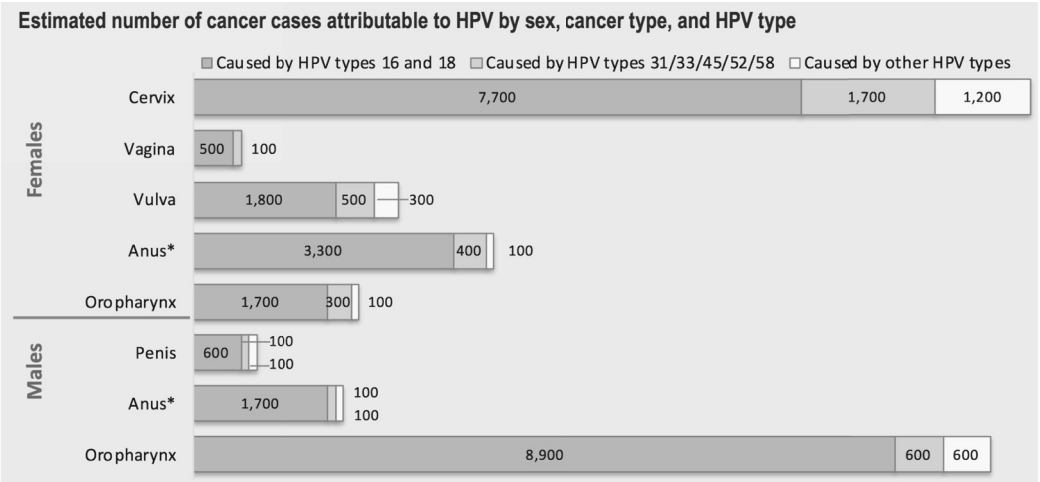
รูปที่ 1. Harald Zur Hausen นักวิทยาศาสตร์ไวรัสวิทยาชาวเยอรมันผู้ค้นพบ HPV และอธิบายถึงความสัมพันธ์กับมะเร็งปากมดลูก

HPV มีมากกว่า 100 สายพันธุ์ โดยมีประมาณ 12 สายพันธุ์ถูกจัดอยู่ในไวรัสที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก (high-risk oncogenic type) และกลุ่มนี้เป็นเป้าหมายของการผลิตวัคซีน โดย

แรกเริ่มตั้งแต่ ค.ศ. 1995 HPVสายพันธุ์ 16 และ 18 จัดเป็นไวรัสสองสายพันธุ์แรกที่ถูกจัดว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก กล่าวคือ 2 สายพันธุ์ดังกล่าวเป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกร้อยละ 70[3] ต่อมาใน ค.ศ. 2011 ได้มีการเพิ่มเติม HPV สายพันธุ์ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 และ 59 เป็นสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วย[4] ซึ่งสายพันธุ์ที่ถูกเพิ่มเข้ามาเป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 30[5]

ในแง่ของระบาดวิทยาสายพันธุ์ของ HPV ที่ก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกทั่วโลกมากที่สุด สองอันดับแรกจะเป็นสายพันธุ์ 16 และ 18 อันดับรองมาจะแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค จากการสำรวจของ the Catalan Institute of Oncology (ICO) and the International Agency for Research on Cancer[3] ในปี พ.ศ. 2559 พบว่าในประเทศที่พัฒนาแล้ว HPV สายพันธุ์ที่ทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูกรองจากสายพันธุ์ 16, 18 ได้แก่ สายพันธุ์ 33, 45, 58, 31, 52, 39, 35, 51 ตามลำดับ ซึ่งในประเทศกำลังพัฒนาจะมีความแตก ต่างกันในลำดับเล็กน้อยได้แก่ 45, 58, 52 ,33, 31, 35, 59, 39[6] ส่วนในประเทศไทยก็ให้ผลที่คล้ายคลึงกับทั่วโลก แต่จะมีความแตกต่างกันในลำดับเล็กน้อยซึ่งได้แก่ สายพันธุ์ 58, 52, 45, 33, 68, 35, 31, 39, 56, 59 ตามลำดับ[7]

นอกจากมะเร็งปากมดลูกแล้ว HPV ยังสามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งในระบบอื่น ๆ ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย ได้แก่ มะเร็งช่องปาก มะเร็งทวารหนัก มะเร็งช่องคลอด มะเร็งปากช่องคลอด และมะเร็งองคชาต จากการสำรวจของ the Centers for Disease Control and Prevention ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า HPV สายพันธุ์ 16, 18 เป็นสาเหตุหลักของมะเร็งดังกล่าว และ เมื่อรวม HPV อีก 5 สายพันธุ์ได้แก่ 31, 33, 45, 52, 58 ทั้งหมดจะเป็นสาเหตุหลักของมะเร็งดังกล่าวกว่าร้อยละ 80 ดังที่แสดงในรูปที่ 2[8]



รูปที่ 2. แสดงชนิดของมะเร็งที่เกิดจาก HPV จากการสำรวจในระหว่าง ค.ศ. 2010-2014 พบว่า HPV สายพันธุ์ 16, 18 เป็นสาเหตุหลักและสาเหตุส่วนใหญ่ของการเกิดมะเร็งปากมดลูก มะเร็งช่องคลอด มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งทวารหนัก มะเร็งช่องปาก และมะเร็งองคชาต และสาเหตุรองของมะเร็งดังกล่าว ได้แก่ไวรัสสายพันธุ์ 31,33,45,52,58[8]

เนื่องจากพื้นฐานความรู้ว่า HPV ก่อให้เกิดโรคมะเร็งปากมดลูก จึงได้มีการคิดค้นวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV รวมถึงโรคที่เกิดจากการติดเชื้อHPV[9] วัคซีนผลิตโดยใช้ virus-like particle (VLP) ซึ่งคืออนุภาคเล็กที่คล้ายไวรัสกระตุ้นร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัส โดยจะมีโปรตีนที่เรียกว่า L1 protein เป็นโปรตีนที่จำเพาะต่อไวรัสสายพันธุ์ต่างๆ ฝังเข้าไปใน VLP ทำให้ VLP กระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อไวรัสสายพันธุ์นั้น ๆ VLP เป็นอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นเลียนแบบอนุภาคของไวรัสจึงไม่มีความสามารถในการก่อให้เกิดการติดเชื้อไวรัส[10] โดยแรกเริ่มวัคซีนที่มีการพัฒนาคือ monovalent HPV 16 vaccine ซึ่งเป็นวัคซีนสายพันธุ์ป้องกันไวรัสสายพันธุ์เดียวคือสายพันธุ์ 16 มีการใช้ ในงานวิจัยตั้งแต่ ค.ศ. 1998 พบว่าสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ร้อยละ 50-60[11] หลังจากนั้นมีการพัฒนาวัคซีนป้องกัน HPV ชนิด 4 สายพันธุ์ (quadrivalent vaccine) ได้แก่ สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 โดย สามารถป้องกันมะเร็งปากมดลูกและป้องกันหูดบริเวณอวัยวะเพศซึ่งเกิดจาก HPV สายพันธุ์ 6,11 โดย quadrivalent vaccine ได้มีการศึกษาในสตรีอายุ 16-26 ปี พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันรอยโรคบริเวณปากมดลูกที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 16, 18 ได้ถึงร้อยละ 97-100[12] และมีประสิทธิภาพในการป้องกันหูดได้ร้อยละ 99 ในสตรีอายุ 16-26 ปี และร้อยละ 90 ในผู้ชาย[12] quadrivalent vaccine ได้จดทะเบียน และได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008[9] ต่อมามีการพัฒนาวัคซีนป้องกัน HPV ชนิด 2 สายพันธุ์ (bivalent vaccine) ได้แก่ สายพันธุ์ 16 และ 18 พบว่าสามารถป้องกันภาวะเซลล์ปากมดลูกเจริญผิดปกติระดับที่ 2 (cervical intraepithelial neoplasia 2) ได้มากกว่าร้อยละ 70[13] โดยจุดแข็งของ bivalent vaccine คือมีระดับ antibody ต่อไวรัสในระดับที่สูงกว่า quadrivalent vaccine และได้รับการจดทะเบียนและอนุญาตให้จำหน่ายในทวีปยุโรปตั้งแต่ ค.ศ. 2007 และประเทศ สหรัฐอเมริกาตั้งแต่ ค.ศ. 2009[9]

นอกจากHPV สายพันธุ์ 16, 18 แล้วยังมีไวรัสอีก 5 สายพันธุ์ได้แก่ 31, 33, 45, 52, 58 ที่เป็นสาเหตุหลักของความผิดปกติของปากมดลูกและมะเร็งปากมดลูก โดยเมื่อรวม 5 สายพันธุ์ ดังกล่าว จะเป็นสาเหตุของภาวะเซลล์ปากมดลูกเจริญผิดปกติระดับที่ 3 (cervical intraepithelial neoplasia 3) และความผิดปกติของปากมดลูกชนิด adenocarcinoma ได้ร้อยละ 90 นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของ มะเร็งปากมดลูกที่เกิดขึ้นทั่วโลกได้ร้อยละ 90[9] จึงเป็นที่มาของการผลิตและพัฒนา 9-valent vaccine โดยครอบคลุมการป้องกัน HPV 4 สายพันธุ์เดิม ได้แก่ 6,11,16,18 และเพิ่มการป้องกันอีก 5 สายพันธุ์ ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้แก่สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52, 58 เพื่อให้ครอบคลุมไวรัสที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของมะเร็งปากมดลูก โดย 9-valent ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ ค.ศ. 2014 ให้ใช้ในผู้หญิงอายุ 9-26 ปีและผู้ชายอายุ 9-15 ปี ส่วนในทวีปยุโรป อนุมัติให้ใช้ในเด็กชายและเด็กหญิงอายุตั้งแต่ 9 ปีขึ้นไปตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015 ปัจจุบันนี้ 9-valent vaccine ได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา แคนนาดา ออสเตรเลีย ชิลี ฮ่องกง เอกวาดอร์ เกาหลีใต้ นิวซีแลนด์ และคาดว่าจะเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยในเร็ว ๆ นี้[14]

องค์ประกอบของวัคซีนป้องกัน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ (9-valent vaccine)

ในปริมาณวัคซีนที่ฉีดต่อครั้งมีปริมาตร 0.5 ซีซี และประกอบด้วย L-1 protein ที่ทำหน้าที่เป็น virus-like particle ซึ่งเป็นตัวที่ทำให้ร่างกายสร้างภูมิต้านทานต่อไวรัสสายพันธุ์นั้น ๆ โดยใน 9-valent vaccine จะมี L-1 protein ในปริมาณดังนี้

1. Human papillomavirus type 6 L1 protein ปริมาณ 30 ไมโครก.
2. Human papillomavirus type 11 L1 protein ปริมาณ 40 ไมโครก.
3. Human papillomavirus type 16 L1 protein ปริมาณ 60 ไมโครก.
4. Human papillomavirus type 18 L1 protein ปริมาณ 40 ไมโครก.
5. Human papillomavirus type 31 L1 protein ปริมาณ 20 ไมโครก.
6. Human papillomavirus type 33 L1 protein ปริมาณ 20 ไมโครก.
7. Human papillomavirus type 45 L1 protein ปริมาณ 20 ไมโครก.
8. Human papillomavirus type 52 L1 protein ปริมาณ 20 ไมโครก.
9. Human papillomavirus type 58 L1 protein ปริมาณ 20 ไมโครก.

และสารเสริมฤทธิ์ amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate (AAHS) 0.5 มก. เมื่อเปรียบเทียบกับ quadrivalent vaccine พบว่าปริมาณใน 9-valent vaccine มีปริมาณ L-1 protein ต่อสายพันธุ์ 6, 16, 18 และสารเสริมฤทธิ์มากขึ้น (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบองค์ประกอบของวัคซีนชนิด quadrivalent vaccine และ 9-valent vaccine

	Quadrivalent vaccine (mcg)	**9-valent vaccine (mcg)**
HPV type 6 L1 protein	20	30
HPV type 11 L1 protein	40	40
HPV type 16 L1 protein	40	60
HPV type 18 L1 protein	20	40
HPV type 31 L1 protein	-	20
HPV type 33 L1 protein	-	20
HPV type 45 L1 protein	-	20
HPV type 52 L1 protein	-	20
HPV type 58 L1 protein	-	20
Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate (AAHS)	225	500

ประสิทธิภาพ (efficacy) ของ 9-valent vaccine

เนื่องจาก quadrivalent vaccine ได้มีการศึกษาที่น่าเชื่อถือถึงประสิทธิภาพในการป้องกัน การติดเชื้อ HPV และป้องกันรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV เป็นจำนวนมากแล้ว ดังนั้นการศึกษาประสิทธิภาพของ 9-valent vaccine จึงต้องเปรียบเทียบกับ quadrivalent vaccine ไม่สามารถเปรียบเทียบกับยาหลอกได้[15] ปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพเกี่ยวกับ 9-valent vaccine มากมาย โดยมีการศึกษาที่น่าสนใจ ดังนี้

1. การศึกษาแบบ randomized, international, double-blind, phase 2b-3 ในสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 14,215 ราย โดยแบ่งสตรีออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับวัคซีน quadrivalent จำนวน 3 เข็ม และกลุ่มที่ได้รับ 9-valent vaccine จำนวน 3 เข็ม โดยศึกษาถึงประสิทธิภาพ (efficacy) ของ 9-valent vaccine ในการป้องกันไวรัสสายพันธุ์ 31, 33, 45, 52, 58 และศึกษาภูมิที่มีต่อไวรัสสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 แบบ non-inferior trial พบว่า 9-valent มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด high-grade cervical, vulvar or vaginal disease, high grade CIN, AIS and cervical cancer และการติดเชื้อ HPV ยาวนานมากกว่า 6 เดือน (persistent HPV infection) ที่เกิดจากไวรัสสายพันธุ์ 31, 33, 45, 52, 58 ดังแสดงในตารางที่ 2[16]

ตารางที่ 2. ผลการศึกษา randomized, international, double-blind, phase 2b-3 ในสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 14,215 ราย แสดงโรค/พยาธิสภาพที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52, 58 เปรียบเทียบระหว่างหลังการฉีด 9-valent vaccine และ Quadrivalent vaccine

HPV 31, 33, 45, 52, 58-related outcomes	9-valent vaccine (cases/total)	Quadrivalent vaccine (cases/total)	Risk reduction (95% CI)
High-grade cervical, vulvar or vaginal disease	1/6016	30/6017	96.7 (80.9-99.8)
Persistent infection (≥6 months)	35/5939	810/5953	96.0 (94.4-97.2)

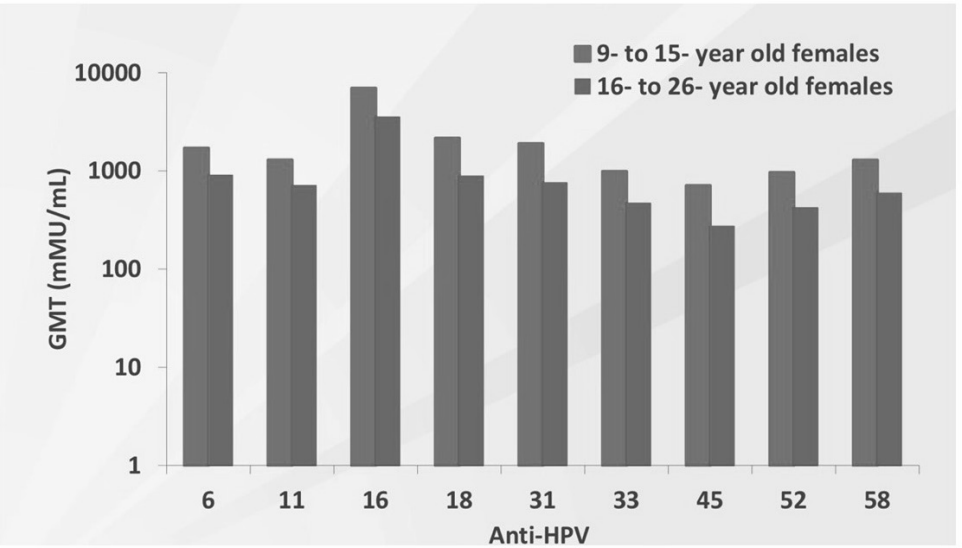
CI: Confidence interval

นอกจากนี้ยังพบว่า 9-valent มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด high grade cervical, vulvar or vaginal disease, high-grade CIN, AIS and cervical cancer ที่เกิดจากไวรัสสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 ไม่ได้ด้อยไปกว่า quadrivalent vaccine (non-inferior) (ตารางที่ 3) และปริมาณภูมิคุ้มกันไม่ได้ด้อยกว่า[16]

ตารางที่ 3. ผลการศึกษา randomized, international, double-blind, phase 2b-3 ในสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 14,215 ราย แสดงโรค/พยาธิสภาพที่เกิดจากHPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 เปรียบเทียบระหว่างหลังการฉีด 9-valent vaccine และ quadrivalent vaccine

HPV 6,11,16,18 related outcomes	9vHPV (cases/total)	4vHPV (cases/total)
High-grade cervical, vulvar or vaginal disease	1/5883	3/5898

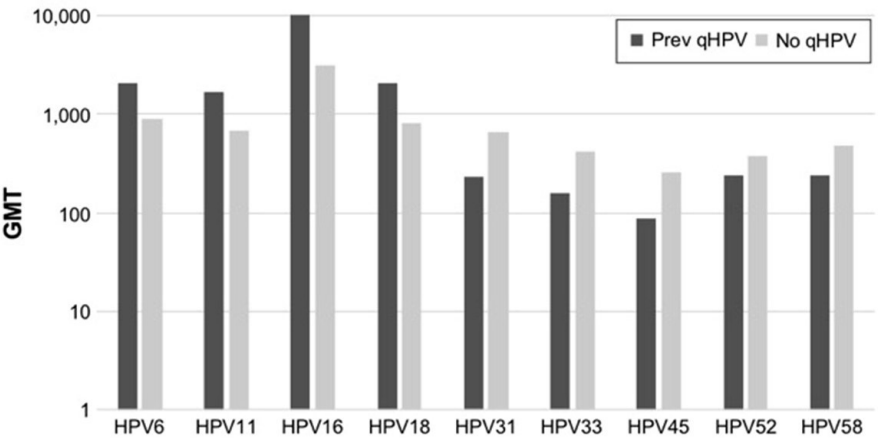
2. การศึกษาให้ 9-valent vaccine ในกลุ่มอายุ 9-15 ปีเทียบกับกลุ่มอายุ 16-26 ปี โดยให้ 9-valent vaccine จำนวน 3 เข็ม ในอาสาสมัครที่อายุต่างกันแล้ววัดผลโดยวัด antibody titer ในรูปแบบ geometric mean titer (GMT) โดยมีอาสาสมัครสองกลุ่มได้แก่ กลุ่มเด็กอายุ 9-15 ปี และผู้หญิงอายุ 16-26 ปี พบว่าในกลุ่มที่เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี มีค่า geometric mean titer มากกว่ากลุ่มผู้หญิงอายุ 16-26 ปี ดังแสดงในรูปที่ 3 [15]



รูปที่ 3. แสดงปริมาณ antibody ต่อไวรัสสายพันธุ์ต่าง ๆ หลังการฉีด 9-valent vaccine พบว่าในกลุ่มที่เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี มีค่า geometric mean titer มากกว่ากลุ่ม ผู้หญิงอายุ 16-26 ปี[15]

3. การศึกษาให้ 9-valent vaccine ในอาสาสมัครเทียบระหว่างผู้หญิงและผู้ชาย ศึกษาในอาสาสมัครสองกลุ่ม กลุ่มประชากรชายอายุ 16-26 ปีจำนวน 1,419 ราย และกลุ่มประชากรหญิงอายุ 16-18 ปี จำนวน 1,101 ราย พบว่า antibody ต่อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ในประชากร 2 กลุ่มพอ ๆ กัน และสามารถป้องกันการติดเชื้อได้[17]

4. การศึกษาการให้ 9-valent vaccine ในผู้ที่เคยได้ quadrivalent vaccine มาก่อน ศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled randomized ในผู้หญิงอายุ 12-26 ปี เทียบระดับภูมิคุ้มที่เกิดจาก 9-valent ระหว่างผู้ที่เคยได้ quadrivalent vaccine และผู้ที่ไม่เคยฉีดวัคซีนมาก่อน พบว่าภูมิต่อไวรัส สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 หลังการฉีด 9-valent vaccine ในกลุ่มผู้หญิงอายุ 16-26 ปีที่เคยฉีด quadrivalent vaccine จะสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เคยฉีด แต่ในทางตรงกันข้าม ภูมิต่อไวรัสสายพันธุ์ 31, 33, 45, 52, 58 กลับน้อยกว่าคนที่ไม่เคยฉีด quadrivalent vaccine (รูปที่ 4)[18]



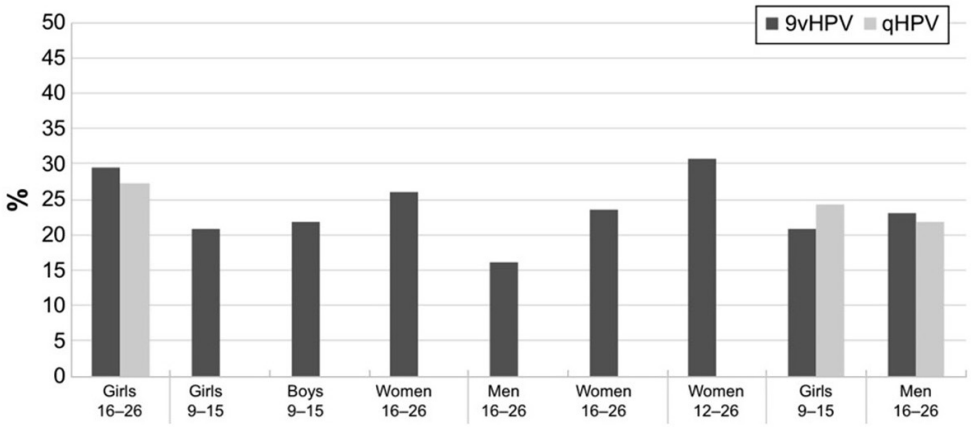
รูปที่ 4. แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสสายพันธุ์ต่าง ๆ หลังการฉีด 9-valent vaccine โดยเทียบระหว่างผู้ที่เคยได้รับ quadrivalent vaccine และผู้ที่ไม่เคยได้รับ quadrivalent vaccine[18]

5. การศึกษาประสิทธิภาพของ 9-valent vaccine เมื่อให้จำนวน 2 เข็มเทียบกับ 3 เข็มศึกษาในในอาสาสมัครทั้งหมด 1,518 ราย โดยอาสาสมัครกลุ่มแรกคือเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี ได้รับการฉีด 9-valent vaccine จำนวน 2 เข็ม (ระยะห่างระหว่าง 2 เข็ม คือ 6 เดือน หรือ 12 เดือน) เทียบกับอาสาสมัครอายุ 16-26 ปี ทั้งชายและหญิงที่ได้รับการฉีด 9-valent vaccine จำนวน 3 เข็ม พบว่า antibody ของประชากรกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 2 เข็มไม่ได้ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีน 3 เข็ม[19] ดังนั้นจึงเป็นที่มา ของการฉีด 9-valent ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี จำนวน 2 เข็มในปัจจุบัน[15]

6. การให้ 9-valent vaccine พร้อมกับวัคซีนชนิดอื่นๆ มีการศึกษาให้ 9-valent vaccine พร้อมกับวัคซีน *Neisseria meningitidis* serotype A/C/Y/W หรือวัคซีน diphtheira/tetanus/acellular pertussis (Tdap) ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี ซึ่งวัคซีน 2 ตัวดังกล่าวเป็นวัคซีนมาตรฐานที่เด็กควรได้ในอายุ 9-14 ปี พบว่าภูมิตอบสนองต่อวัคซีนที่ให้พร้อมกันไม่ได้ด้อยไปกว่าการแยกฉีดวัคซีน[20] เช่นเดียวกันกับการให้ 9-valent vaccine พร้อมกันวัคซีน diphtheira/tetanus/acellular pertussis/inactivated poliomyelitits (Tdap-IPV) ก็พบว่าภูมิตอบสนองต่อวัคซีนที่ให้พร้อมกันไม่ได้ด้อยไปกว่าเช่นกัน[21]

ความปลอดภัยของ 9-valent vaccine

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยหลังการฉีดวัคซีน HPV ได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดยา ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ และคลื่นไส้ โดยพบว่าอาการบวมบริเวณที่ฉีดยาพบได้บ่อยกว่าในผู้ที่ได้รับ 9-valent vaccine เมื่อเทียบกับ quadrivalent vaccine ทั้งในกลุ่มอายุ 16-26 ปี (ร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 28.8) และเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี (ร้อยละ 47.8 เทียบกับร้อยละ 36) ส่วนอาการข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อและท้องเสีย พบพอ ๆ กันทั้งในกลุ่ม 9-valent vaccine เทียบกับ quadrivalent vaccine (รูปที่ 5)[15]



รูปที่ 5. แผนภาพแสดงอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังฉีดวัคซีน ได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อและท้องเสีย พบว่าผลข้างเคียงพอ ๆ กันทั้งในกลุ่ม 9-valent vaccine เทียบกับ quadrivalent vaccine

อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่พบมักจะเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและอาการเป็นอยู่ไม่นาน ยังไม่พบการรายงานเกี่ยกับผลข้างเคียงที่รุนแรงหลังจากการฉีดวัคซีนนี้ วัคซีนนี้ยังสามารถใช้ได้ แม้กระทั่งในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่ในทางตรงกันข้ามข้อมูลการใช้วัคซีนในสตรีตั้งครรภ์ยังไม่มากพอ ดังนั้นจึงแนะนำสตรีหลีกเลี่ยงการรับวัคซีนขณะที่ตั้งครรภ์ หากฉีดวัคซีนแล้วมาทราบภายหลังว่าตั้งครรภ์ แนะนำให้เลื่อนการฉีดของวัคซีนเข็มที่เหลือไปหลังคลอดบุตร โดยยังไม่มีคำแนะนำให้ยุติการตั้งครรภ์

คำแนะนำการใช้วัคซีนในปัจจุบัน (current recommendations)

คำแนะนำของการใช้วัคซีนจะแตกต่างไปตามแต่ละประเทศโดยมีคำแนะนำหลัก ๆ ดังนี้

1. คำแนะนำของ Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกัน HPV ในอายุ 11-12 ปี โดยสามารถเริ่มได้ตั้งแต่อายุ 9 ปี (สามารถให้ได้ถึงอายุ 26 ปี) โดยแนะนำ

วัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์ 4 สายพันธุ์ หรือ 9 สายพันธุ์ในผู้หญิง และแนะนำวัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์ หรือ 4 สายพันธุ์ในผู้ชาย[22]

2. คำแนะนำขององค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการใช้ 9-valent vaccine[22]

1. แนะนำในผู้หญิงอายุ 9-26 ปีในการป้องกัน
   - 1.1 มะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งทวารหนักที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
   - 1.2 หูดบริเวณอวัยวะเพศที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 6, 11
   - 1.3 รอยโรคก่อนมะเร็งที่บริเวณปากมดลูก ปากช่องคลอด ช่องคลอด และทวารหนักที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
2. แนะนำในเด็กชายอายุ 9-15 ปีในการป้องกัน
   - 2.1 มะเร็งทวารหนักที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
   - 2.2 หูดบริเวณอวัยวะเพศที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 6, 11
   - 2.3 รอยโรคก่อนมะเร็งที่ทวารหนักที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

3. คำแนะนำจากองค์การอนามัยโลกในคศ. 2017 แนะนำให้ใช้วัคซีนป้องกัน HPV ดังนี้[23]

กลุ่มประชากรที่ควรได้รับการฉีดวัคซีน

1. Primary target group เด็กหญิงอายุ 9-14 ปี ที่ยังไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ เป็นกลุ่มประชากรเป้าหมายกลุ่มแรกที่ควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกัน HPV เนื่องจากการฉีดในเด็กหญิงที่ครอบ คลุมได้มากกว่าร้อยละ 80 จะลดการติดเชื้อ HPV ในเด็กผู้ชายได้

2. Secondary targe group การให้วัคซีนในเด็กหญิงอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป และการให้วัคซีนในผู้ชายนั้นสามารถพิจารณาให้ได้เช่นกัน โดยที่การให้วัคซีนในกลุ่มนี้ต้องคำนึงถึงต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness) และไม่รบกวนการใช้ทรัพยากรของ primary target group

ชนิดของวัคซีน

จากหลักฐานในปัจจุบันพบว่า ไม่ว่าจะเป็นวัคซีน 2 สายพันธุ์ 4 สายพันธุ์ หรือ 9 สายพันธุ์ ก็มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการป้องกันมะเร็งปากมดลูกโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 16, 18 ดังนั้นการเลือกใช้ให้พิจารณาตามปัจจัยทางสังคม เช่น ปัญหาในพื้นที่นั้น ๆ การเข้าถึงยาและราคาของวัคซีน เป็นต้น

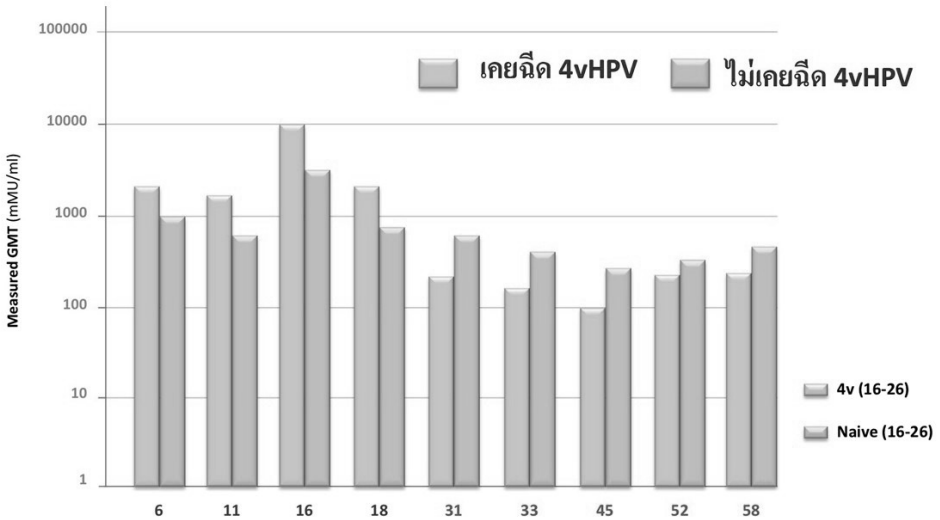
ตารางการฉีดวัคซีน

1. 2-dose schedule ใช้ในกรณีฉีดสองเข็มในอายุ 9-14 ปี และสองเข็มห่างกัน 6 เดือน

2. 3-dose schedule ฉีดวัคซีน 3 เข็มที่ 0, 1-2เดือน และ 6 เดือน ในกรณีอายุ 15 ปี ขึ้นไป หรือผู้ที่อายุน้อยกว่า 15 ปี ร่วมกับมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

การฉีดวัคซีน HPV ในครั้งเดียวกับการฉีดวัคซีนตัวอื่น สามารถให้วัคซีน HPV ในครั้งเดียวกันกับการฉีดวัคซีนตัวอื่นได้ โดยให้ฉีดคนละตำแหน่ง

การฉีด 9-valent vaccine ในกรณีเคยได้รับวัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์และ 4 สายพันธุ์มาก่อน ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำจาก Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) เกี่ยวกับกรณีนี้[24] แต่มีงานวิจัยฉีด 9-valent ในผู้หญิงอายุ 16-26 ปีจำนวน 935 รายที่เคยได้รับวัคซีน quadrivalent พบว่าประชากรเหล่านี้มีภูมิตอบสนองต่อไวรัสสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 ค่อนข้างดี และมีภูมิต่อไวรัส 5 สายพันธุ์ที่เพิ่มขึ้นมาค่อนข้างสูง นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกันหลังการฉีด 9-valent vaccine ในผู้ที่เคยได้ quadrivalent vaccine กับผู้ที่ไม่เคยได้มาก่อนพบว่าระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 ในกลุ่มที่เคยได้ quadrivalent vaccine จะสูงกว่า (รูปที่ 6)



รูปที่ 6. แสดงภูมิคุ้มกันต่อไวรัสสายพันธุ์ต่าง ๆ หลังการฉีด 9-valent vaccine ในผู้หญิงอายุ 16-26 ปี เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เคยได้รับ Quadrivalent vaccine และผู้ที่ไม่เคยได้

สรุป

หลังจากการค้นพบว่า HPV เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งปากมดลูก ก็ได้มีการพัฒนาการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก และที่สำคัญได้มีวัคซีนป้องกัน HPV โดยวัคซีนได้มีการพัฒนามาเรื่อย ๆ ตั้งแต่ 2 สายพันธุ์ 4 สายพันธุ์ และปัจจุบันล่าสุดได้มีการใช้วัคซีน 9 สายพันธุ์ ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ได้ในสตรีอายุ 9-26 ปี และองค์การอาหารและยาของหลาย ๆ ประเทศทั่วโลก โดยวัคซีนได้มีงานวิจัยรองรับว่ามีประสิทธิภาพในการก่อให้เกิดภูมิคุ้มกัน ต่อ HPV และมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง โดย 9-valent vaccine จะมีจำหน่ายในประเทศไทยในเร็ว ๆ นี้

เอกสารอ้างอิง

1. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Curr Top Microbiol Immunol. 1977;78:1-30.
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res. 2008;25(9):2097-116.
3. Humans IWGotEoCRt. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1995;64:1-378.
4. IARC. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer 2012; 100b: 255–313. ISSN 1017–1606.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer. 2011;128(4):927-35.
6. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 27 July 2017. [Date Accessed].
7. Chansaenroj J, Junyangdikul P, Chinchai T, Swangvaree S, Karalak A, Gemma N, et al. Large scale study of HPV genotypes in cervical cancer and different cytological cervical specimens in Thailand. J Med Virol. 2014;86(4):601-7.
8. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, Thompson TD, et al. Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 2008-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(26):661-6.
9. Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. Clin Microbiol Infect. 2015;21(9):827-33.
10. Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. Virology. 2013;445(1-2):169-74.
11. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med. 2002;347(21):1645-51.
12. Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356(19):1915-27.
13. Schauner S, Lyon C. Bivalent HPV Recombinant Vaccine (Cervarix) for the Prevention of Cervical Cancer. Am Fam Physician. 2010;82(12):1541-2.
14. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, Lombardi A, et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. Epidemiol Infect. 2017;145(10):1962-82.
15. Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. Drug Des Devel Ther. 2017;11:35-44.
16. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015;372(8):711-23.
17. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. Vaccine. 2016;34(6):757-61.
18. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. Vaccine. 2015;33(48):6855-64.

19. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. JAMA. 2016;316(22):2411-21.
20. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. Pediatrics. 2015;136(3):e563-72.
21. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forsten A, Helm K, Van Damme P, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(6):627-34.
22. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(11):300-4.
23. World Health Organization. Electronic address swi. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. Vaccine. 2017;35(43):5753-5.
24. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2016 Dec 16.

การฝังเข็มรักษาโรค (acupuncture therapy)

ธนันต์ ศุภศิริ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

การฝังเข็มเป็นหนึ่งในวิธีรักษาทางการแพทย์แผนจีนที่มีมานานกว่า 2,000 ปี โดยอาศัยหลักการทางการแพทย์แผนจีนในการปรับสมดุลของร่างกาย สมดุลยินหยาง ชี่หรือพลังชีวิต เลือด และสารน้ำในร่างกาย ปัจจุบัน มีการศึกษาที่พิสูจน์ประสิทธิผลของการฝังเข็มแล้วในหลายโรค องค์การอนามัยโลก[1] ได้แบ่งกลุ่มอาการหรือโรคที่สามารถรักษาด้วยการฝังเข็มออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้แก่กลุ่มที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการฝังเข็มสามารถรักษาได้ผลดี มีทั้งสิ้น 28 โรค เช่น โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ซึมเศร้า (depression) โรคความดันโลหิตสูง (essential hypertension) โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) รักษาอาการข้างเคียงจากการฉายแสงหรือเคมีบำบัด (adverse reactions to radiotherapy/chemotherapy) และอาการปวดต่างๆ เช่น ปวดประจำเดือน ปวดศีรษะ ปวดหลัง เป็นต้น กลุ่มที่ 2 ได้แก่กลุ่มที่มีหลักฐานสนับสนุนว่าการฝังเข็มรักษาได้ผลดี แต่ควรมีงานวิจัยเพิ่มเติม มีจำนวน 63 โรค เช่น สิว (acne vulgaris) หน้าเบี้ยว (Bell's palsy) อาการปวดจากมะเร็ง (cancer pain) เบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus, non-insulin-dependent) นอนไม่หลับ (insomnia) ภาวะมีบุตรยากในผู้หญิง (female infertility) เป็นต้น ส่วนในกลุ่มที่ 3 จะมีเพียงงานวิจัยเล็กๆ สนับสนุน แต่เนื่องจากการรักษาทางการแพทย์แผนปัจจุบันยังได้ผลไม่ดีนัก จึงสามารถใช้การฝังเข็มร่วมด้วยได้ และในกลุ่มที่ 4 ได้แก่โรคที่ต้องใช้การฝังเข็มเทคนิคพิเศษ

บทความนี้ จะกล่าวถึงกลไกการรักษาโรคด้วยการฝังเข็มเบื้องต้นทั้งในมุมมองทางการแพทย์แผนจีน และการแพทย์แผนปัจจุบัน และจะขอยกตัวอย่างแนวคิดการรักษาโรคด้วยการฝังเข็มพอสังเขป โดยใช้โรคนอนไม่หลับเป็นตัวอย่าง

การฝังเข็มรักษาโรคได้อย่างไร

องค์ความรู้ทางศาสตร์การแพทย์แผนจีน

การฝังเข็มสามารถรักษาโรคได้เนื่องจาก [2]

1. ปรับสมดุลยินหยาง 调整阴阳

ทฤษฎียินหยาง กล่าวว่าทุกสิ่งประกอบด้วยลมปราณที่มีการเปลี่ยนแปลงเคลื่อนไหวแสดงออก 2 ด้านตรงข้ามกันเป็นยินและหยาง ยินหยางยังหมายถึง 2 ด้านที่อยู่ในสิ่งเดียวกัน เช่น ลมปราณและ

เลือดต่างเป็นองค์ประกอบสำคัญของร่างกาย ลมปราณให้ความอบอุ่น ช่วยให้มีการทำงานเคลื่อนไหว จัดเป็นหยาง เลือดช่วยหล่อเลี้ยงร่างกายให้มีความชุ่มฉ่ำจัดเป็นยิน สรรพสิ่งมีการดำเนินเปลี่ยนแปลง เกิดแก่เจ็บตายเพราะยินและหยางมีการดำเนินเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา[3]

สมดุลยินหยาง ยังมีความหมายครอบคลุมสมดุลของชี่หรือพลังชีวิต เลือด และสารน้ำในร่างกาย ควบคุมให้การทำงานทางสรีรวิทยาเป็นไปตามปกติ ดังนั้นหากภาวะสมดุลนี้เสียไป กล่าวคือ มีภาวะพร่อง หรือแกร่งของยิน/หยาง หรือทั้งยินและหยาง ก็จะทำให้การทำงานของอวัยวะเสียไป มีอาการผิดปกติเกิดขึ้น

หลักพื้นฐานของการฝังเข็มคือการรักษาร่างกายให้กลับคืนสู่ความสมดุล ร่างกายก็จะกลับมาทำงานเป็นปกติ

2. เสริมสร้างพลังชี่ต้านทานโรค ขจัดชี่ก่อโรค 扶正祛邪

เปรียบเสมือนการเสริมสร้างภูมิต้านทานโรค ขจัดปัจจัยก่อโรคต่างๆ โดยใช้การฝังเข็มบำรุงในส่วนที่พร่อง และระบายในส่วนที่เกิน

3. ทะลวงเส้นลมปราณ 疏通经络

เส้นลมปราณ เป็นทางเดินของชี่และเลือด ซึ่งภายในเชื่อมต่อกับอวัยวะต่างๆ ภายนอกมีทางเส้นทางเดินตามผิวหนัง ในภาวะปกติ การเดินทางของพลังงานชี่และเลือดเกิดขึ้นตลอดเวลาภายในเส้นลมปราณ ซึ่งหากมีการอุดกั้นของการไหลเวียนพลังงานภายในเส้นลมปราณ รวมถึงมีความผิดปกติของอวัยวะภายใน ทำให้มีอาการผิดปกติของร่างกาย สามารถสะท้อนออกมาให้เห็นตามผิวหนังซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการอุดกั้นของพลังงาน หรือบริเวณทางเดินของเส้นลมปราณที่เชื่อมอวัยวะที่ผิดปกตินั้น อาจเกิดเป็นจุดกดเจ็บ มีความผิดปกติของผิวหนัง หรือมีความรู้สึกต่างๆ เช่นชา ปวด หนักๆ

การฝังเข็ม สามารถทะลวงการอุดกั้นของการไหลเวียนพลังงานดังกล่าว นับว่าเป็นคุณสมบัติการรักษาโรคของการฝังเข็มที่ตรงไปตรงมา

การที่จะสามารถให้การรักษาทางการแพทย์แผนจีนที่ถูกต้อง ต้องมาจากความเข้าใจในทฤษฎีพื้นฐาน เช่น ทฤษฎียินหยาง ทฤษฎีธาตุทั้ง 5 อวัยวะภายใน สารจำเป็น ลมปราณ เลือด และของเหลวในร่างกาย ระบบเส้นลมปราณต่างๆ รวมถึงความสัมพันธ์ของทฤษฎีเหล่านี้ และมาจากการตรวจวินิจฉัยกลุ่มอาการให้ถูกต้อง ซึ่งก็ได้มาจากการซักประวัติ และตรวจร่างกาย เช่นเดียวกับการแพทย์แผนปัจจุบัน เพียงแต่การซักประวัติ นอกจากอาการสำคัญ อาการร่วม ประวัติอดีต ประวัติครอบครัวต่างๆแล้ว จะมีการถามรายละเอียดความขี้ร้อนขี้หนาว ลักษณะเหงื่อ การนอนหลับ ขับถ่ายเพื่อช่วยในการวินิจฉัยทางการแพทย์แผนจีน ทางด้านการตรวจร่างกาย ก็จะเน้นการดูสีหน้า ดูลิ้น คลำชีพจร และจุดที่สะท้อนบริเวณอวัยวะภายในต่างๆตามร่างกาย

ในสมัยโบราณ ไม่มีชื่อโรคเช่นในปัจจุบัน อาศัยจากทฤษฎีต่างๆที่กล่าวมา แพทย์แผนจีนจะซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อนำมาวินิจฉัยแยกกลุ่มอาการต่างๆของโรค (辩证 เปี้ยนเจิ้ง syndrome differentiation) การรักษาทั้งการฝังเข็ม รมยา ทุยหน่า หรือยาสมุนไพร ก็จะรักษาตามกลุ่มอาการนั้นๆ

องค์ความรู้ตามหลักการแพทย์แผนปัจจุบัน

ปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อหาหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประสิทธิผลของการฝังเข็มเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ทั้งการศึกษาทางวิทยาศาสตร์ และทางคลินิก โดยจะขอยกตัวอย่างเพียงบางส่วน ดังนี้

ผลต่อการลดปวด

การศึกษาจาก functional magnetic resonance imaging (fMRI) และ positron emission tomogram (PET) พบว่าบริเวณของสมองหลายบริเวณมีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการฝังเข็มลดปวด[4–7] และการฝังเข็มยังมีผลต่อการหลั่ง neurotransmitter และ endogenous opioid หลายๆ ชนิด เช่น serotonin, norepinephrine, substance P, β-endorphin, enkephalin และ dynorphin เป็นต้น[8] นอกจากนี้ ยังพบว่าการฝังเข็มและกระตุ้นไฟฟ้าด้วยความถี่ต่างๆ มีความสัมพันธ์กับตัวรับสารสื่อประสาทประเภท opioid หลายชนิดอีกด้วย[9–12]

ผลต่อการลดการอักเสบ

พบว่าการฝังเข็มสามารถลดการอักเสบได้โดยผ่านการควบคุมของ vagus nerve และมีผลควบคุมการหลั่ง TNFα, IL1β, IL6 และ myeloperoxidase ที่ทำให้เกิดการอักเสบ[13]

ในส่วนของการศึกษาทางคลินิก สามารถเห็นตัวอย่างโรคที่มีหลักฐานสนับสนุนได้จากโรคที่องค์การอนามัยโลกได้ให้การรับรอง ดังที่ได้กล่าวมาในตอนต้น อาทิเช่น ในโรคเบาหวาน พบว่าการฝังเข็มสามารถลดน้ำตาลในเลือดได้จากกลไกการเพิ่มความไวต่อการรับอินซูลิน (increased insulin sensitivity) ลดภาวะดื้ออินซูลิน (reduced insulin resistance) การเพิ่มระดับอินซูลินในเลือด และการหลั่ง β-endorphin [14] การฝังเข็มในโรคหลอดเลือดสมอง สามารถเพิ่มการไหลเวียนโลหิตไปเลี้ยงสมอง กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ และลดการอักเสบหลังสมองขาดเลือด[15–20] เป็นต้น

ตัวอย่างการรักษาโรคนอนไม่หลับด้วยการฝังเข็ม

โรคนอนไม่หลับ ทางการแพทย์แผนจีนเรียกว่า ปู้เม่ย（不寐）หรือ ซือเหมียน（失眠）ซึ่งแปลว่านอนไม่หลับนั่นเอง โดยถือว่ารอยโรคหลักอยู่ที่หัวใจ[2] และมีผลต่อตับ ถุงน้ำดี ม้าม กระเพาะ และไต (อวัยวะภายในทางการแพทย์แผนจีนในที่นี้ มีความหมายต่างจากอวัยวะภายในทางการแพทย์แผนปัจจุบัน) โดยสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มโรคพร่องและโรคแกร่ง

กลุ่มโรคพร่องมักจะเกิดจากความเครียดมากเกินไปหรือโรคเรื้อรัง ทำให้ร่างกายอ่อนแอ ความครุ่นคิด อารมณ์โกรธหรือเสียใจมากเกินไปจะทำลายเสินหัวใจและม้าม (“เสิน” เปรียบเสมือนกับจิตวิญญาณของมนุษย์) ทำให้ชี่และเลือดพร่อง ยินพร่องเกิดเป็นไฟ เสินไม่สงบทำให้มีอาการนอนไม่หลับ หรือเกิดจากยินหยางไม่ประสานกัน คือยินไตไม่ไปหล่อเลี้ยง ดับไฟหัวใจ เกิดเป็นการนอนไม่หลับประเภทไตกับหัวใจทำงานไม่ประสานกัน เป็นต้น

กลุ่มโรคแกร่งมักเกิดจากไฟ ความร้อน ความชื้น เสมหะ ติดขัด/คั่ง เช่น ความซึมเศร้า ความโกรธทำให้การกระจายชี่ตับผิดปกติ เกิดเป็นกลุ่มอาการชี่ตับติดขัด แปรเป็นไฟลอยขึ้นไปทำให้ใจไม่สงบ

จึงมีอาการนอนไม่หลับ หรือเกิดจากม้ามกระเพาะทำงานไม่ประสานกัน ความชื้นมากเกินไปทำให้เกิดเสมหะ เสมหะเปลี่ยนเป็นความร้อนไปรบกวนเสินหัวใจ เป็นต้น ทำให้อวัยวะภายในร่างกายผิดปกติ ยินหยางไม่สมดุล การไหลเวียนของชี่และเลือดผิดปกติไป เกิดเป็นอาการนอนไม่หลับ[2,21]

การวินิจฉัยแยกกลุ่มอาการ (辩证 เปี้ยนเจิ้ง syndrome differentiation)

ถึงแม้จะยังไม่มีการกำหนดมาตรฐานการวินิจฉัยแยกกลุ่มอาการในแต่ละโรคทางแพทย์แผนจีน โรคนอนไม่หลับ สามารถแบ่งเป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อย[2,22] ดังนี้

1. กลุ่มอาการพร่อง

กลุ่มอาการ	อาการที่เกี่ยวกับการนอนหลับ	อาการร่วม	ลิ้น	ชีพจร
หัวใจและม้ามพร่อง 心脾两虚	ฝันเยอะ ไม่สามารถหลับต่อเนื่อง ตื่นง่าย หลับยาก	ใจสั่น อ่อนเพลีย สีหน้าไม่สดใส ความจำแย่ลง เวียนศีรษะ	ลิ้นซีด ฝ้าบางหรือขาวบาง	เล็ก-เบา
ยินพร่องเกิดเป็นไฟ 阴虚火旺	นอนไม่หลับ หงุดหงิดไม่หลับ หลับๆตื่นๆ ไม่สามารถหลับต่อเนื่อง	มีอาการร้อนทั้งห้า(ฝ่ามือ ฝ่าเท้าและหน้าอก) มีเสียงในหู (tinnitus) ใจสั่น เวียนศีรษะ ความจำแย่ลง ปากแห้ง แก้มแดง ร้อนวูบวาบ	ลิ้นแดง ฝ้าน้อย	เล็ก-เร็ว
ชี่หัวใจและถุงน้ำดีพร่อง 心胆气虚	นอนไม่หลับ ฝันเยอะ สะดุ้งตื่นง่าย	ใจสั่น ตกใจ/ตื่นเต้นง่าย	ลิ้นซีด ฝ้าบาง	ตึง-เล็ก
หัวใจและไตทำงานไม่ประสานกัน 心肾不交	นอนไม่หลับ ฝันเยอะ หลับยาก ไม่สามารถหลับต่อเนื่อง	ปวดหลัง เวียนศีรษะ มีเสียงในหู ใจสั่น ปากแห้ง มีอาการร้อนทั้งห้า(ฝ่ามือ ฝ่าเท้าและหน้าอก) ความจำแย่ลง อสุจิเคลื่อน ร้อนวูบวาบ	ลิ้นแดง	เล็ก-เร็ว

2) กลุ่มอาการแกร่ง

กลุ่มอาการ	อาการที่เกี่ยวกับการนอนหลับ	อาการร่วม	ลิ้น	ชีพจร
ชี่ตับติดขัดเปลี่ยนเป็นไฟ 肝虚火旺	นอนไม่หลับ ฝันเยอะ หลับยาก	หงุดหงิดง่าย โกรธง่าย แน่นหน้าอกและชายโครง เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ถอนหายใจบ่อย หน้าแดงตาแดง ปากขม ท้องผูก ปัสสาวะสีเหลือง	ลิ้นแดง ฝ้าเหลือง	เร็ว-ตึง
เสมหะร้อนรบกวนภายใน 痰热内扰	นอนไม่หลับกระสับกระส่าย	หงุดหงิด เวียนศีรษะ ปากขม เสมหะเยอะ แน่นหน้าอก แน่นท้อง	ลิ้นแดง ฝ้าเหลืองเหนียว	ลื่น-เร็ว
กระเพาะอาหารไม่ประสาน 胃气不和	หลับยาก ฝันเยอะ หลับไม่ต่อเนื่อง กระสับกระส่าย นอนไม่อิ่ม หลับตื้น	หงุดหงิด แน่นท้อง ปวดท้อง เรอ เบื่ออาหาร เวียนศีรษะ	ฝ้าบาง	ลื่น

หลักการรักษาด้วยการฝังเข็มทางการแพทย์แผนจีน

เน้นการรักษาสมดุลยินหยาง ทำให้เสินหัวใจสงบ ร่วมกับการรักษาสาเหตุตามแต่ละกลุ่มอาการ เช่น กลุ่มอาการหัวใจและม้ามพร่องก็บำรุงหัวใจและม้าม กลุ่มอาการชี่หัวใจและถุงน้ำดีพร่องก็บำรุงหัวใจและถุงน้ำดี โดยสามารถใช้ทั้งการฝังเข็มด้วยวิธีกระตุ้นแบบบำรุงและรมยา (Moxibustion) หากเป็นกลุ่มอาการยินพร่องเกิดเป็นไฟ ใช้วิธีบำรุงยินสงบหยางด้วยการฝังเข็มเท่านั้น ไม่รมยา กระตุ้นแบบกึ่งบำรุงกึ่งระบาย กลุ่มอาการชี่ตับติดขัดเปลี่ยนเป็นไฟ ใช้วิธีสงบตับลดไฟ กลุ่มอาการเสมหะร้อนรบกวนภายในใช้วิธีระบายความร้อนและลดเสมหะ ด้วยการฝังเข็มเท่านั้นไม่รมยา กระตุ้นด้วยวิธีระบาย[2]

จุดหลัก shenmen (HT 7) neiguan (PC 6) baihui (GV 20) anmian (EX 17)

อธิบาย เนื่องจากอาการนอนไม่หลับเกิดจากเสินหัวใจไม่สงบ จึงใช้จุดเหยียน（原穴）ของเส้นลมปราณหัวใจ ได้แก่ จุด shenmen จุดลั่ว（络穴）ของเส้นลมปราณเยื่อหุ้มหัวใจ ได้แก่ จุด neiguan (PC 6) เพื่อสงบเสินหัวใจ จุด baihui (GV20) เป็นจุดที่อยู่สูงสุดของศีรษะ เป็นจุดที่เส้นลมปราณวิ่งเข้าสู่สมอง ทำให้สมองปลอดโปร่งสงบความคิด จุด anmian (EX 17) เป็นจุดประสบการณ์ที่ใช้รักษาอาการนอนไม่หลับ รวมกันทั้งสี่จุดแล้วสามารถบำรุงหัวใจสงบเสิน รักษาสาเหตุและอาการของโรค

จุดเสริม สามารถเพิ่มลดจุดตามกลุ่มอาการต่างๆ เช่น

กลุ่มอาการหัวใจและม้ามพร่อง เพิ่มจุด xinshu (BL 5) pishu (BL 20) sanyinjiao (SP 6) บำรุงหัวใจและม้าม

กลุ่มอาการยินพร่องเกิดเป็นไฟ เพิ่มจุด taixi (KI 3) taichong (LR 3), yongquan (KI 1) บำรุงยินดับไฟ ทำให้เสินหัวใจสงบ

กลุ่มอาการชี่หัวใจและถุงน้ำดี เพิ่มจุด xinshu (BL 5) danshu (BL 19) qiuxu (GB 40) เพื่อบำรุงหัวใจและถุงน้ำดี สงบเสิน

กลุ่มอาการหัวใจและไตทำงานไม่ประสานกัน เลือกจุด fuliu (KI 7) ของเส้นลมปราณไต และจุด lingdao (HT4) บนเส้นลมปราณหัวใจ เน้นวิธีการกระตุ้นให้ไฟของหัวใจลงสู่ด้านล่าง และน้ำจากไตขึ้นไปหล่อเลี้ยงด้านบน เพื่อรักษาอาการนอนไม่หลับ[23]

กลุ่มอาการชี่ตับติดขัดเปลี่ยนเป็นไฟ เพิ่มจุด xingjian (LR 2) taichong (LR 3) fengchi (GB 20) เพื่อสงบตับลดไฟ ระบายชี่ตับที่ติดขัดเพื่อให้ใจสงบ

กลุ่มอาการเสมหะร้อนรบกวนภายใน เพิ่มจุด zhongwan (CV 12) fenglong (ST 40) neiting (ST44) เพื่อระบายความร้อน ลดเสมหะ ประสานกระเพาะ สงบเสิน

กลุ่มอาการกระเพาะอาหารไม่ประสาน อาศัยทฤษฎี หากกระเพาะไม่ประสานก็จะหลับไม่สนิท จึงเน้นการบำรุงม้ามกระเพาะเป็นหลัก และสงบเสินหัวใจ โดยใช้จุด zhongwan (CV 12) ซึ่งเป็นจุดมู่ (募) ของกระเพาะอาหาร tianshu (ST 25) ซึ่งเป็นจุดมู่ (募) ของลำไส้ใหญ่ ร่วมกับจุด zhusanli (ST 36) pishu (BL 20) weishu (BL 21) anmian (EX 17) shenting (GV 24)[24]

ข้อเสนอแนะ

การฝังเข็ม นับเป็นการรักษาที่ปลอดภัยมีผลข้างเคียงต่ำ[25] และมีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนการฝังเข็มเพื่อรักษาโรคในหลายๆโรคเพิ่มมากขึ้นดังที่ได้กล่าวมา อย่างไรก็ตาม ก่อนที่จะมาเข้ารับการรักษาด้วยการฝังเข็ม ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยจากแพทย์แผนปัจจุบันก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่ควรได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีเช่นโรคมะเร็ง หรือโรคที่ควรได้รับการรักษาหลักด้วยยา เช่น โรคเบาหวาน และใช้การฝังเข็มเป็นเพียงการรักษาเสริม เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Organization WH. Acupuncture : Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trial. Albany: World Health Organization; 2002.
2. 王启才. 针灸治疗学. 10th ed. Beijing: 中国中医药出版社; 2009.
3. คัมภีรภาพโกวิท. ทฤษฎีพื้นฐานการแพทย์แผนจีน. 3rd ed. กรุงเทพ: พิมพ์ดี; 2009.
4. Fang JL, Krings T, Weidemann J, Meister IG, Thron A. Functional MRI in healthy subjects during acupuncture: different effects of needle rotation in real and false acupoints. Neuroradiology. 2004 May;46(5):359–62.
5. Hsieh J-C, Tu C-H, Chen F-P, Chen M-C, Yeh T-C, Cheng H-C, et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. Neurosci Lett [Internet]. 2001;307(2):105–8. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394001019528
6. K.S. HK, Jing L, Nikos M, L. GR, J.W. CA, Christopher IM, et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: Evidence from fMRI studies in normal subjects. Hum Brain Mapp [Internet]. 2000 Feb 16;9(1):13–25. Available from: https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(2000)9:1%3C13::AID-HBM2%3E3.0.CO
7. Kong J, Ma L, Gollub RL, Wei J, Yang X, Li D, et al. A Pilot Study of Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain During Manual and Electroacupuncture Stimulation of Acupuncture Point (LI-4 Hegu) in Normal Subjects Reveals Differential Brain Activation Between Methods. J Altern Complement Med [Internet]. 2002 Aug 1;8(4):411–9. Available from: https://doi.org/10.1089/107555302760253603
8. เตชะอาภรณ์กุลวิรัตน์. การฝังเข็มตามแนวทางแพทย์แผนปัจจุบัน. จุลสารฟื้นฟูสมรรถภาพทางการแพทย์. 2000;9(2):19–21.
9. Han J-S. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. Trends Neurosci. 2003 Jan;26(1):17–22.
10. Kim JH, Min B-I, Na HS, Park DS. Relieving effects of electroacupuncture on mechanical allodynia in neuropathic pain model of inferior caudal trunk injury in rat: mediation by spinal opioid receptors. Brain Res. 2004 Feb;998(2):230–6.
11. Wang Y, Zhang Y, Wang W, Cao Y, Han J-S. Effects of synchronous or asynchronous electroacupuncture stimulation with low versus high frequency on spinal opioid release and tail flick nociception. Exp Neurol [Internet]. 2005;192(1):156–62. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488604004327

12. Zhang R-X, Lao L, Wang L, Liu B, Wang X, Ren K, et al. Involvement of opioid receptors in electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. Brain Res. 2004 Sep;1020(1–2):12–7.
13. Park J-Y, Namgung U. Electroacupuncture therapy in inflammation regulation: current perspectives. J Inflamm Res. 2018;11:227–37.
14. Yu J-S, Zeng B-Y, Hsieh C-L. Acupuncture stimulation and neuroendocrine regulation. Int Rev Neurobiol. 2013;111:125–40.
15. Cheng H, Yu J, Jiang Z, Zhang X, Liu C, Peng Y, et al. Acupuncture improves cognitive deficits and regulates the brain cell proliferation of SAMP8 mice. Neurosci Lett. 2008 Feb;432(2):111–6.
16. Du Y, Shi L, Li J, Xiong J, Li B, Fan X. Angiogenesis and improved cerebral blood flow in the ischemic boundary area were detected after electroacupuncture treatment to rats with ischemic stroke. Neurol Res. 2011 Jan;33(1):101–7.
17. Li J, He J, Du Y, Cui J, Ma Y, Zhang X. Electroacupuncture improves cerebral blood flow and attenuates moderate ischemic injury via Angiotensin II its receptors-mediated mechanism in rats. BMC Complement Altern Med. 2014 Nov;14:441.
18. Wu Z, Hu J, Du F, Zhou X, Xiang Q, Miao F. Long-term changes of diffusion tensor imaging and behavioural status after acupuncture treatment in rats with transient focal cerebral ischaemia. Acupunct Med. 2012 Dec;30(4):331–8.
19. Liu Z, Fang J, Zeng C, Fang F. [Development of studies on the underlying mechanism of acupuncture intervention in reducing post-ischemic inflammatory reaction and the related new research thought]. Zhen ci yan jiu = Acupunct Res. 2009 Feb;34(1):61–6.
20. Kim JH, Choi KH, Jang YJ, Kim HN, Bae SS, Choi BT, et al. Electroacupuncture preconditioning reduces cerebral ischemic injury via BDNF and SDF-1alpha in mice. BMC Complement Altern Med. 2013 Jan;13:22.
21. 张威. 中医疗法治疗失眠概况. 内蒙古中医药. 2013;11:119–20.
22. Poon MM-K, Chung K-F, Yeung W-F, Yau VH-K, Zhang S-P. Classification of insomnia using the traditional chinese medicine system: a systematic review. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:735078.
23. 吴志强. 孟建国. 针刺治疗心肾不交型失眠136例. 中国针灸. 2012;32(5):430.
24. 刘良生, 谭三春. 胃不和则卧不安” 针灸治验体会. 湖北中医杂志. 2012;34(7):64–5.
25. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Ernst E, et al. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. Arch Intern Med. 2004 Jan;164(1):104–5.

การบูรณาการสถาปัตย์บำบัด กับแพทยศาสตรศึกษาระดับคลินิก

ภัทรวัณย์ วรธนารัตน์

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

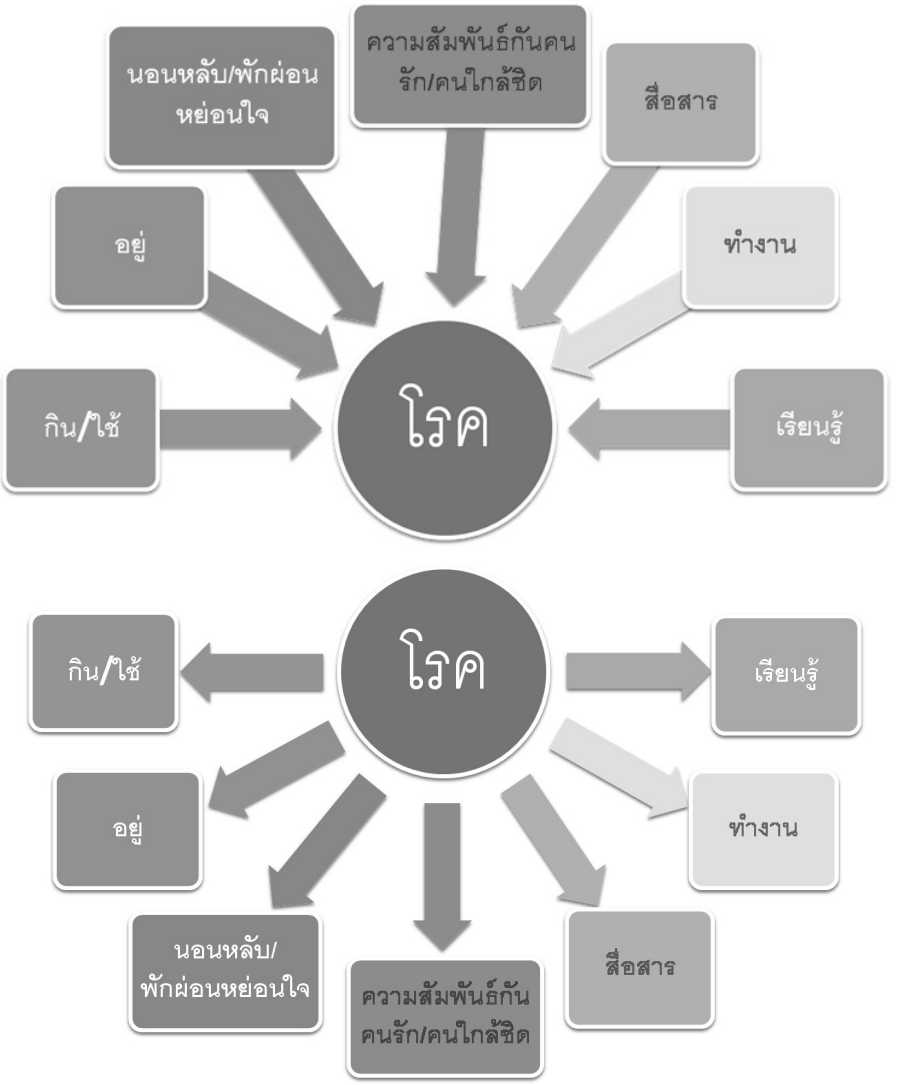
บทนำ

คลินิกสถาปัตย์บำบัดได้จัดตั้งขึ้นที่หน่วยตรวจผู้ป่วยนอก ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่ 9 กันยายน 2557 ภายใต้กรอบแนวคิดของผศ.นพ.ธีระ วรธนารัตน์ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งการอยู่อาศัยเป็นวิถีชีวิต 1 ใน 7 มิติ ในการส่งเสริมสุขภาพ และด้วยความร่วมมือกับสถาปนิกจากบริษัทจาร์เค็น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คำปรึกษาและแนะนำการจัดสภาพแวดล้อมบริเวณที่อยู่อาศัยให้กับผู้ป่วยและผู้สนใจ และเพื่อให้ผู้รับบริการทุกท่านมีคุณภาพชีวิตที่ดี ป้องกันการพลัดตกหกล้มอันเป็นสาเหตุของภาวะทุพพลภาพ จากประสบการณ์ที่ได้รับจากคลินิกทางทีมงานสถาปัตย์บำบัดได้เล็งเห็นประโยชน์ในการถ่ายทอดองค์ความรู้ดังกล่าวไปสู่การศึกษาระดับแพทยศาสตรบัณฑิต จึงได้จัดให้มีการเรียนการสอนให้กับนักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 5 ที่ขึ้นปฏิบัติงานในภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีปัญหาในการเคลื่อนไหวและการทรงตัว รวมทั้งมีความเสี่ยงในการพลัดตกหกล้มสูง โดยมุ่งหวังการบูรณาการองค์ความรู้ทางสถาปัตย์บำบัดกับแพทยศาสตรศึกษาในระดับคลินิก เพื่อเพิ่มพูนพหุศักยภาพของบัณฑิตแพทย์ในการป้องกันและดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของกระดูกและข้อได้อย่างครบวงจร รวมทั้งกระตุ้นแนวคิดในการเชื่อมโยงศาสตร์ต่าง ๆ เพื่อการเสริมสร้างสุขภาวะให้กับประชาชนไทย

เนื้อเรื่อง

ในปัจจุบันเทคโนโลยีทางการแพทย์มีความก้าวหน้าเป็นอย่างมาก ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพสูง ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น อย่างไรก็ดีผู้ป่วยที่มีปัญหาทางกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ ภายหลังการรักษาอาจมีความผิดปกติของการทรงตัวและการเคลื่อนไหวที่ต้องการการฟื้นฟูสภาพ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม นำไปสู่การบาดเจ็บจนถึงกระดูกหัก การป้องกันภาวะดังกล่าวโดยการเสริมสร้างสมรรถภาพร่างกายให้สามารถทรงตัวได้ดีและมีกระดูกที่แข็งแรงเป็นวิธีการที่สำคัญลำดับแรก การจัดสภาพแวดล้อมให้เหมาะสมเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ช่วยส่งเสริมสุขภาพและลดโอกาสเกิดอุบัติเหตุ[1] ทางคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยผศ.นพ.ธีระ วรธนารัตน์ ได้ริเริ่มแนวคิด

วิถีชีวิต 7 มิติ[2] ได้แก่ การกิน/ใช้ หรือการอุปโภค/บริโภค การอยู่อาศัย การนอนหลับ/พักผ่อนหย่อนใจ ความสัมพันธ์กับคนใกล้ชิด การสื่อสาร การทำงานและการเรียนรู้ มีผลต่อสุขภาพร่างกาย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างวิถีชีวิต 7 มิติ กับการเกิดโรค

การอยู่อาศัยถือเป็นปัจจัยที่สำคัญปัจจัยหนึ่งที่กำหนดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย จึงได้เกิดความร่วมมือกับสถาปนิกในเครือบริษัทจาร์เค็น ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี งานพยาบาลหน่วยตรวจผู้ป่วยนอกออร์โธปิดิกส์ นักสังคมศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี จัดตั้งโครงการสถาปัตย์บำบัด และคลินิกสถาปัตย์บำบัด เพื่อให้คำแนะนำปรึกษาแก่ผู้ป่วย ญาติและผู้สนใจในระดับบุคคล (เฉพาะราย) โดยไม่คิดค่าใช้จ่าย เมื่อทางสถาปนิกและแพทย์ได้แลกเปลี่ยนประสบการณ์การเรียนรู้ร่วมกันในการดูแลผู้ป่วยมากกว่า 50 ราย ทางโครงการสถาปัตย์บำบัดจึงได้รวบรวมองค์ความรู้และเล็ง

เห็นว่าการถ่ายทอดความรู้ในการจัดสภาพแวดล้อมเพื่อการอยู่อาศัยที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยให้กับนักศึกษาแพทย์ จะช่วยเสริมสร้างศักยภาพของบัณฑิตแพทย์ให้สามารถดูแลผู้ป่วยได้อย่างครบวงจร ทางโครงการฯจึงได้ทำความร่วมมือกับหน่วยการศึกษาระดับปริญญา รายวิชาออร์โธปิดิกส์ ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี จัดการเรียนการสอนคลินิกสถาปัตย์บำบัดให้กับนักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 5 ที่ขึ้นปฏิบัติงานที่ภาควิชาฯ ในปีการศึกษา พ.ศ. 2558 โดยจัดให้นักศึกษาแพทย์ทุกคนเข้าร่วมในกิจกรรม 1 ครั้ง ระยะเวลาประมาณ 3 ชั่วโมง ที่หน่วยตรวจผู้ป่วยนอกออร์โธปิดิกส์

การจัดประสบการณ์การเรียนรู้ดำเนินการโดยนักศึกษาแพทย์กลุ่มละ 4-5 ราย อ่านคู่มือการเรียนรู้และวารสารเกี่ยวกับการจัดสภาพแวดล้อมภายในบ้านเพื่อลดอุบัติเหตุ[3] จัดเตรียมผู้ป่วยหรือประวัติผู้ป่วยที่ต้องการรับคำปรึกษาจำนวน 1 ราย นำเสนอประวัติผู้ป่วยพอสังเขปด้วยภาษาที่เข้าใจง่ายและหลีกเลี่ยงศัพท์ทางการแพทย์ ประกอบด้วย อายุของผู้ป่วย ปัญหาทางกระดูกและข้อ การรักษาหรือการผ่าตัดที่ได้รับ สภาพร่างกายและการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน ความเสี่ยงของสภาพร่างกายต่อการพลัดตกหกล้ม สภาพทั่วไปของที่อยู่อาศัยที่ผู้ป่วยต้องใช้ชีวิตพร้อมแผนผังภายในและภายนอก รวมทั้งจุดที่เสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม จากนั้นทำการปรึกษากับทางสถาปนิก โดยมีอาจารย์แพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ด้านการศึกษาให้การช่วยเหลือและอำนวยความสะดวก สถาปนิกให้คำแนะนำในการปรับปรุงสภาพบ้านเพื่อป้องกันการพลัดตกหกล้มภายใต้เศรษฐฐานะ สภาพสังคมและบริบทของผู้ป่วยตามความเหมาะสม (รูปที่ 2) พร้อมสาธิตการใช้และการติดตั้งอุปกรณ์ อาทิเช่น แผ่นยางกันลื่น ราวจับ สุขาเคลื่อนที่ หลอดไฟ และแนะนำแหล่งจำหน่ายอุปกรณ์ที่มีราคาย่อมเยาว์ นักศึกษาแพทย์สรุปข้อมูล

รูปที่ 2. สถาปนิกให้คำปรึกษากับนักศึกษาแพทย์ในคลินิกสถาปัตย์บำบัด

ลงในแบบรายงานประสบการณ์การเรียนรู้ โดยระบุคำแนะนำที่ได้จากสถาปนิกและสิ่งที่ได้เรียนรู้ นำส่งอาจารย์แพทย์ออร์โธปิดิกส์เพื่อตรวจประเมินและให้คำแนะนำเพิ่มเติม

ในปีการศึกษา 2561 ทางโครงการฯได้ยกระดับการให้คำปรึกษาด้านสถาปัตย์บำบัดโดยเพิ่มการให้บริการที่หอผู้ป่วยในออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ร่วมกับการจัดการเรียนการสอนในระดับแพทยศาสตรบัณฑิต (รูปที่ 3) เพื่อให้สถาปนิกและนักศึกษาแพทย์ได้ร่วมกันดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น จากผลการดำเนินการตั้งแต่ปีการศึกษา พ.ศ. 2558-2561 มีนักศึกษาเข้าร่วมกิจกรรมสถาปัตย์บำบัดมากกว่า 500 ราย และมีผู้ป่วยเข้ารับคำปรึกษามากกว่า 100 ราย พบว่าคำปรึกษาที่พบบ่อยเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีข้อเข่าเสื่อม กระดูกสะโพกหัก กระดูกสันหลังกดทับเส้นประสาท และกระดูกหักจากอุบัติเหตุ สภาพร่างกายที่มีความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม ได้แก่ การทรงตัว การใช้อุปกรณ์ช่วยเดิน การใช้รถเข็น สภาพที่อยู่อาศัยที่มีความเสี่ยงได้แก่ พื้นปูน ธรณีประตู บันได พื้นห้องน้ำ สุขภัณฑ์ พรมเช็ดเท้า ที่นอน ขอบหรือมุมของเครื่องเรือน พื้นที่ใช้สอย แสงสว่าง ทางสถาปนิกได้ให้คำปรึกษากรณีดังกล่าว ดังนี้

รูปที่ 3. สถาปนิกให้คำปรึกษากับนักศึกษาแพทย์ที่หอผู้ป่วยในออร์โธปิดิกส์

1. ปัญหาการลื่น แนะนำใช้แผ่นยางกันลื่นชนิดหนาปูภายในห้องน้ำ พื้นปูน และหมั่นทำความสะอาด คราบไคลและคราบสบู่ ใช้แผ่นยางชนิดบางวางใต้พรมเช็ดเท้า นอกจากนี้แนะนำเทปกันลื่นการแยกส่วนแห้งและส่วนเปียกภายในห้องน้ำ การติดตั้งราวจับเพื่อช่วยพยุงตัวหากมีการล้ม การปรับกลอนและลูกบิดประตูให้สามารถเปิดได้ง่ายจากภายนอก

2. ปัญหาการชน แนะนำใช้วัสดุนุ่มบุกันชน

3. ปัญหาการสะดุด แนะนำติดเทปสะท้อนแสงเพื่อให้เป็นที่สังเกต หากมีพื้นต่างระดับแนะนำปรับเป็นทางลาด 1 ต่อ 12

4. ปัญหาเรื่องแสงสว่าง แนะนำติดหลอดไฟเพิ่ม กำหนด 1 ดวงต่อ 1 ตารางเมตร อาจใช้หลอด LED สำหรับกลางวัน และมีไฟตามสีส้มหรือไฟอัตโนมัติสำหรับกลางคืน

5. ปัญหาเกี่ยวกับเครื่องเรือนและสุขภัณฑ์ แนะนำให้มีความสูงเหนือเข่าเพื่อให้สะดวกเวลาลุกนั่ง

นอกจากนี้ได้แนะนำการจัดสภาพแวดล้อมให้น่าอยู่ มีต้นไม้และอากาศถ่ายเท ซึ่งนักศึกษาแพทย์ได้แสดงความคิดเห็นต่อการจัดการเรียนการสอนในคลินิกสถาปัตย์บำบัดว่า เป็นการเปิดโลกทัศน์ให้นักศึกษาแพทย์เห็นการบูรณาการองค์ความรู้ทางการแพทย์และสถาปัตยกรรมในการดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม ทางสถาปนิกและทีมงานได้ให้แนวทางการปรับปรุงบ้านกับผู้ป่วยและญาติ รวมทั้งผู้ดูแล หากขาดแคลนทุนทรัพย์ทางกองทุนสถาปัตย์บำบัดมีงบประมาณสนับสนุนค่าใช้จ่ายตามความเหมาะสม เกิดความตระหนักถึงการป้องกันการพลัดตกหกล้ม โดยเฉพาะผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักที่มักมีกระดูกสะโพกหักซ้ำจากการหกล้ม สามารถนำความรู้และประสบการณ์ที่ได้รับไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติในอนาคต

สรุป

การผสานศาสตร์ทางสถาปัตยกรรมและศาสตร์ทางการแพทย์เข้าด้วยกัน นอกจากจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยให้มีสุขภาวะและคุณภาพชีวิตที่ดีแล้ว การถ่ายทอดองค์ความรู้ดังกล่าวโดยการบูรณาการสถาปัตย์บำบัดในการจัดการเรียนการสอนแพทยศาสตรบัณฑิตในระดับคลินิก ถือเป็นการเสริมสร้างศักยภาพบัณฑิตแพทย์ให้มีทักษะที่เหมาะสำหรับการเป็นแพทย์ในบบริบทสังคมไทย

เอกสารอ้างอิง

1. ภัทรวัณย์ วรธนารัตน์, ธีระ วรธนารัตน์. วิถีชีวิตกับโรค. ใน: ภัทรวัณย์ วรธนารัตน์, ธีระ วรธนารัตน์, ชนิกา อังสนันท์สุข, ชูศักดิ์ กิจคุณาเสถียร, เทพรัตน์ กาญจนเทพศักดิ์, พิทวัส ลีละพัฒนะ.บรรณาธิการ. วิถีชีวิตกับโรคกระดูกและข้อ. กรุงเทพฯ: จรัลสนิทวงศ์การพิมพ์, 2557:1-7.
2. Turner S1, Arthur G, Lyons RA, Weightman AL, Mann MK, Jones SJ, et al. Modification of the home environment for the reduction of injuries. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD003600. doi: 10.1002/14651858.CD003600.pub3.
3. Keall MD, Pierse N, Howden-Chapman P, Cunningham C, Cunningham M, Guria J, et al. Home modifications to reduce injuries from falls in the home injury prevention intervention (HIPI) study: a cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9964):231-8.

สถาปัตย์บำบัด (architectural therapy)

ธีระ วรธนารัตน์

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

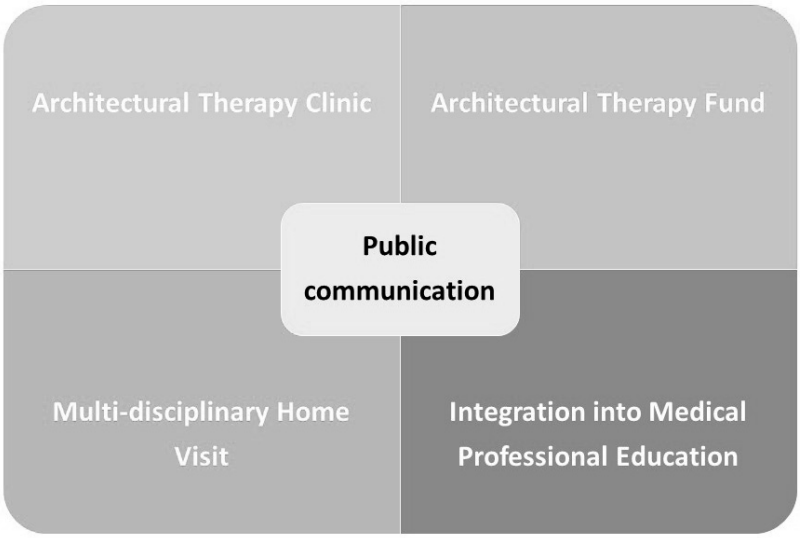
บทนำ

การออกแบบและปรับปรุงสิ่งแวดล้อม ทั้งภายในบ้าน และในชุมชนที่อยู่อาศัยของประชาชนนั้นได้รับการให้ความสำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ ในรอบสองทศวรรษที่ผ่านมาด้วยเหตุผลหลักคือ การที่มีข้อมูลวิชาการที่ได้รับการศึกษาวิจัยบ่งถึงความสัมพันธ์ของสิ่งแวดล้อมรอบตัวมนุษย์ ทั้งที่มีสถานะสุขภาพดีและที่เจ็บป่วย ต่อคุณภาพชีวิตโดยรวม ไม่นับรวมอิทธิพลจากความเป็นอยู่ และสถานะทางเศรษฐกิจและการศึกษาที่ดีขึ้นของประชากรโลก โดยเฉพาะกลุ่มที่มีเศรษฐานะดี ที่ทำให้เริ่มสนใจสุนทรียะที่เกิดจากการออกแบบและปรับปรุงสิ่งแวดล้อมรอบตัว

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะมีความรู้ทางวิชาการว่าการปรับปรุงสิ่งแวดล้อมให้ดีนั้นจะส่งผลดีต่อคุณภาพชีวิต แต่ในทางปฏิบัติแล้วยังมีข้อจำกัดมากที่จะนำความรู้ดังกล่าวไปดำเนินการในชีวิตจริง เพราะปัญหาคุณภาพชีวิตและการเจ็บป่วยในภาพรวมยังคงเกิดขึ้นมากในกลุ่มประชากรที่มีฐานะยากจนถึงปานกลางระดับล่าง ซึ่งมักไม่สามารถเข้าถึงองค์ความรู้ที่ต้องการจำเป็น หรือถึงมีความรู้ก็ยังคงประสบปัญหาที่จะลงทุนออกแบบปรับปรุงที่อยู่อาศัยให้ดีขึ้นได้ หรือไม่สามารถตัดสินใจได้ว่าทางเลือกที่มีนั้นทางเลือกใดจะเหมาะสมและคุ้มค่า นอกจากนี้ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนา รวมถึงประเทศไทย กลุ่มวิชาชีพด้านการออกแบบอย่างสถาปนิกนั้นก็ยังมีจำนวนน้อยที่มีความรู้ความเชี่ยวชาญด้านสุขภาพหรือคุณภาพชีวิต และมักจะประกอบวิชาชีพในลักษณะการตอบสนองต่อความต้องการของลูกค้าเป็นหลัก ดังนั้นคำแนะนำเกี่ยวกับการปรับสภาพแวดล้อมภายในบ้าน และในชุมชน เพื่อให้ประชากรมีสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจึงมักมาจากวิชาชีพสุขภาพเป็นส่วนใหญ่

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 เป็นต้นมา ผศ.นพ.ธีระ วรธนารัตน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ รศ.ดร.พญ.ภัทรวัณย์ วรธนารัตน์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ได้ร่วมกันพัฒนาแนวคิดการประยุกต์ใช้ความรู้ด้านการออกแบบสภาพแวดล้อมเพื่อช่วยให้เกิดสุขภาวะที่ดีแก่ประชาชนและผู้ป่วย โดยตั้ง “เครือข่ายสถาปัตย์บำบัด” ขึ้นภายใต้กรอบแนวคิดบูรณาการงานและพัฒนาความร่วมมือระหว่างภาครัฐและภาคเอกชน (รูปที่ 1) โดยร่วมกับกลุ่มสถาปนิกมืออาชีพจากเครือบริษัทจาร์เค็น นำโดย ดร.กุลเดช สินธวณรงค์ คุณศศิวิมล สินธวณรงค์ และคุณชลธิษฐ์ ถนัดศิลปะกุล และทีมงานอีกกว่า 30 คน เพื่อสร้างระบบการเรียนรู้ระหว่างบุคลากรสาขาวิชาชีพแพทย์ พยาบาล กายภาพบำบัด สังคมสงเคราะห์ และสถาปัตยกรรม ทั้งในกลุ่มบุคลากรที่กำลังศึกษาอยู่ใน

ระบบ และที่จบการศึกษาและประกอบวิชาชีพอยู่ในปัจจุบัน และให้บริการทางวิชาการแก่สาธารณชนและหน่วยงานต่างๆ ให้บริการปรึกษา/คำแนะนำ/บริการเยี่ยมสำรวจบ้านในลักษณะสหสาขาวิชาชีพ ให้แก่ผู้ป่วยและญาติที่มารับบริการดูแลรักษาในโรงพยาบาลในแผนกผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยในที่กำลังจะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเพื่อกลับไปพักฟื้นที่บ้าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคกระดูกและข้อ ผู้ป่วยติดเตียง และผู้ป่วยพิการ นอกจากนี้ยังได้ทำการจัดตั้งกองทุนสถาปัตย์บำบัดเพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยยากไร้ที่จำเป็นต้องได้รับความช่วยเหลือในการไปปรับสภาพแวดล้อมภายในบ้านเพื่อให้สามารถมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น



รูปที่ 1. กรอบแนวคิดการบูรณาการความรู้ด้านสถาปัตยกรรมและการแพทย์สู่การปฏิบัติ (architectural therapy framework)

บทความนี้จะนำเสนอความรู้เบื้องต้นที่เป็นพื้นฐานในการทำความเข้าใจ และช่วยให้ตระหนักถึงความสำคัญของสิ่งแวดล้อมรอบตัวมนุษย์ต่อปัญหาสุขภาพ และอิทธิพลของการปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อมต่อผลลัพธ์ทางสุขภาพ เพื่อให้นำไปคิดพัฒนาต่อยอดทั้งในด้านการวางแผนศึกษาวิจัยให้กระจ่างชัดเจนยิ่งขึ้น และเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ตามความเหมาะสม

ผลของสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดโรค

ปรากฏการณ์โลกาภิวัตน์ได้ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในสังคมโลก ทั้งด้านเทคโนโลยี เศรษฐกิจ สังคม วัฒนธรรม ไม่เว้นแม้แต่การเปลี่ยนแปลงทางด้านสุขภาวะของประชากร ดังจะเห็นได้จากลักษณะภาระโรคในแต่ละประเทศทั่วโลก ที่ส่วนหนึ่งพลิกโฉมจากโรคติดต่อไปสู่โรคเรื้อรังจากการแพร่หลายของวิถีชีวิตแบบตะวันตก และแบบเมือง อีกส่วนหนึ่งของภาระโรคเกิดในรูปการเปลี่ยนแปลงด้านการแพร่ระบาดของโรคติดต่อที่เป็นไปอย่างง่ายดายมากขึ้น เพราะคนซีกโลกหนึ่ง

สามารถเดินทางไปยังอีกซีกโลกหนึ่งได้ภายในเวลาอันรวดเร็ว ทั้งนี้อีกปัจจัยหนึ่งที่เอื้อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของภาระโรค ทั้งโรคติดต่อ และโรคไม่ติดต่อนั้นคือ สิ่งแวดล้อม ซึ่งเปลี่ยนแปลงไปจากปรากฏการณ์โลกาภิวัตน์นั่นเอง ไม่ว่าจะเป็นเรื่องที่เรารู้จักกันดีเช่น ภาวะโลกร้อนที่มีผลต่อพัฒนาการของโรคอุบัติใหม่ และอุบัติซ้ำ (emerging and re emerging diseases) จนไปถึงสิ่งแวดล้อมด้านแสง สี เสียง และสิ่งแวดล้อมสรรค์สร้างอื่นๆ ที่เอื้อต่อการเกิดโรค และ/หรือ จะเป็นอุปสรรคต่อการควบคุม ป้องกัน และแก้ไขโรคต่างๆ อีกด้วย

ในการทำความเข้าใจถึงเรื่องผลจากสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดโรค ว่ามีผลมากน้อยเพียงใด ตัวแปรหนึ่งที่นิยมใช้เพื่อทำการคาดประมาณผลจากปัจจัยใดๆ ก็ตาม ต่อการเกิดโรคในประชากร คือ population attributable fraction (PAF) หรือแปลเป็นไทยว่า สัดส่วนของผลจากปัจจัยที่ศึกษาต่อผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาในประชากรนั่นเอง ทั้งนี้ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน มีการศึกษาวิจัยทางด้านระบาดวิทยาด้านโรคต่างๆ ทั้งโรคติดต่อ และไม่ติดต่อ ที่ได้ทำการคำนวณสัดส่วนของผลจากสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดโรค ที่ค้นหาได้จากฐานข้อมูลต่างๆ ตั้งแต่ ค.ศ. 1970 ถึง 2006 จำนวนทั้งสิ้น 205 ชิ้น (ตารางที่ 1 และ 2)

ตารางที่ 1. สัดส่วนของผลจากสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดโรค[1]

โรค	สัดส่วนของผลจากสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดโรค*	
	ค่าเฉลี่ย	ช่วงความเชื่อมั่นระดับ 95%
การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง	41	32-47
การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน	25	14-38
ท้องร่วง	94	84-98
มาลาเรีย	42	30-53
ไข้เลือดออก	95	90-99
เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากไวรัส Japanese encephalitis	95	90-99
วัณโรค	18	9-35
ภาวะทุพโภชนาการ	50	39-61
มะเร็ง (รวม)	19	12-29
ความผิดปกติทางจิตเวช	13	10-16
หัวใจและหลอดเลือด	14	7-23

โรค	สัดส่วนของผลจากสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดโรค*	
	ค่าเฉลี่ย	ช่วงความเชื่อมั่นระดับ 95%
ถุงลมโป่งพอง	42	37-47
หอบหืด	44	26-53
กระดูกและกล้ามเนื้อ	17	13-22
อุบัติเหตุบนท้องถนน	40	25-57
หกล้ม	31	16-60
จมน้ำ	72	46-91
ฆ่าตัวตาย	30	22-37
ความรุนแรงจากการทำร้ายกัน	19	7-31
ภาวะเฉื่อยชาทางกาย	19	13-27

* ข้อมูลจากประชากรวัยผู้ใหญ่เท่านั้น

จากตารางที่ 1 ซึ่งนำเสนอผลการศึกษาในประชากรวัยผู้ใหญ่ ว่าปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมมีผลต่อการเกิดโรคมากน้อยเพียงใด เราจะพบว่ามีโรคมากมายทั้งโรคติดต่อ และไม่ติดต่อ รวมถึงประเด็นเฉพาะ เช่น การหกล้ม การจมน้ำ การทำร้ายกัน และภาวะเฉื่อยชาทางกาย (physical inactivity) ซึ่งสิ่งแวดล้อมมีส่วนเกี่ยวข้องโดยตรงในสัดส่วนที่สูง นั่นหมายความว่า หากผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในเรื่องควบคุม ป้องกัน และแก้ไขภาวะนั้น ได้หันมาสนใจพัฒนามาตรการเพื่อจัดการปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมให้ดีขึ้น ก็จะสามารถลดโอกาสในการเกิดโรคนั้นได้อย่างมาก

ในตารางที่ 2 ได้จำแนกปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมออกเป็นกลุ่มย่อย และแสดงให้เห็นว่าแต่ละปัจจัยนั้นมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมากน้อยเพียงใด โดยจำแนกเป็นสามกลุ่มหลักคือ สัดส่วนทำให้เกิดโรค < ร้อยละ 5 ร้อยละ 5-25 และ > ร้อยละ 25 ตามลำดับ ทั้งนี้เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับในการพิจารณาวางแผน หรือนโยบายในการลงทุน หรือการเรียงลำดับความสำคัญเพื่อจัดการกับปัจจัยแวดล้อมได้อย่างเหมาะสม

ตารางที่ 2. ปัจจัยเสี่ยงด้านสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการเกิดโรค

โรค	ปัจจัยเสี่ยงด้านสิ่งแวดล้อม													
	สุขอนามัยเกี่ยวกับน้ำ	Indoor air pollution	Outdoor air	เสียง	ความเสี่ยงด้านที่อยู่อาศัย	สารเคมี	สิ่งแวดล้อมด้านสันทนาการ	การจัดการทรัพยากรน้ำ	การจัดการพื้นที่และสิ่งแวดล้อมสรรค์สร้าง	ความเสี่ยงอื่นระดับชุมชน	การแผ่รังสี	อาชีพ	การเปลี่ยนแปลงสภาพอากาศ
การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน		>25%	<5%		<5%								
การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง		5-25%	<5%		<5%								
ท้องร่วง	>25%						<5%						<5%
มาลาเรีย								>25%		5-25%		<5%	<5%
ไข้เลือดออก					>25%								<5%
เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากไวรัส Japanese encephalitis								>25%					
วัณโรค	<5%				5-25%							5-25%	

โรค	ปัจจัยเสี่ยงด้านสิ่งแวดล้อม												
	สุขอนามัยเกี่ยวกับน้ำ	Indoor air pollution	Outdoor air	เสียง	ความเสี่ยงด้านที่อยู่อาศัย	สารเคมี	สิ่งแวดล้อมด้านสันทนาการ	การจัดการทรัพยากรน้ำ	การจัดการพื้นที่และสิ่งแวดล้อมสรรค์สร้าง	ความเสี่ยงอื่นระดับชุมชน	การแผ่รังสี	อาชีพ	การเปลี่ยนแปลงสภาพอากาศ
ภาวะทุพโภชนาการ	>25%									<5%			<5%
มะเร็ง (รวม)	<5%	<5%	<5%			<5%				<5%	<5%	5-25%	
ความผิดปกติทางจิตเวช				<5%	<5%	<5%						5-25%	<5%
ต้อกระจก		<5%									5-25%	<5%	
หัวใจและหลอดเลือด	<5%	<5%	<5%	<5%		<5%	<5%		<5%			5-25%	<5%
ถุงลมโป่งพอง		5-25%	<5%									5-25%	
หอบหืด		5-25%	<5%		<5%							5-25%	
กระดูกและกล้ามเนื้อ												5-25%	
อุบัติเหตุบนท้องถนน									>25%			5-25%	
หกล้ม					5-25%		<5%		<5%	5-25%		5-25%	
จมน้ำ							>25%			5-25%		<5%	<5%
ฆ่าตัวตาย					<5%	5-25%			<5%			<5%	
ความรุนแรงจากการทำร้ายกัน					5-25%	<5%			5-25%				
ภาวะเฉื่อยชาทางกาย									5-25%				

ผลของสิ่งแวดล้อมในสถานพยาบาลต่อกลุ่มผู้ป่วยโรคต่างๆ

การใช้ลานจอดเฮลิคอปเตอร์

Abzung และคณะ[2] ได้รายงานในปี ค.ศ. 1992 ว่าได้ทำการศึกษาเชิงสังเกตในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1985 พบว่า มีความชุกของการติดเชื้อราชนิด mucormycosis ในทางเดินหายใจของผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งพักรักษาตัวอยู่ในแผนกผู้ป่วยในของโรงพยาบาลมากขึ้นกว่าปกติ โดยก่อนหน้าที่จะมีการเปิดใช้ลานจอดเฮลิคอปเตอร์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1978-1985 ไม่ปรากฏว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อราในทางเดินหายใจเลยแม้แต่คนเดียว แต่หลังจากที่มีการเปิดใช้บริการขนส่งผู้ป่วยทางเฮลิคอปเตอร์แล้ว กลับมีการติดเชื้อราถึง 3 รายในปี ค.ศ. 1985 ผลจากการสังเกตการณ์จึงมีการตรวจสอบพบว่ามีเชื้อราปนเปื้อนอยู่บริเวณก้อนกรวดบนพื้นลานจอดเฮลิคอปเตอร์ และการขึ้นลงของเฮลิคอปเตอร์ทำให้เกิดการพัดพาเอาเชื้อราเข้าไปสู่ระบบระบายอากาศของโรงพยาบาล จนทำให้เกิดการติดเชื้อในทางเดินหายใจของผู้ป่วยในที่สุด หลังจากนั้นจึงมีการปรับปรุงโดยการใช้ high-efficiency particulate air (HEPA) filter ในระบบระบายอากาศของโรงพยาบาล ทำให้สามารถป้องกันการติดเชื้อราในทางเดินหายใจได้ในที่สุด

การใช้ negative pressure ventilation system

Anderson และคณะ[3] ได้รายงานในปี ค.ศ. 1985 เกี่ยวกับการศึกษาแบบสังเกตการณ์ ถึงผลของการใช้ negative pressure ventilation เพื่อป้องกันการติดเชื้ออีสุกอีใสในผู้ป่วยเด็กที่พักรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยในของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในรัฐแวนคูเวอร์ ประเทศแคนาดา จำนวน 169 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเด็กที่พักรักษาตัวในห้องที่มีระบบ negative pressure ventilation จะมีอุบัติการณ์การติดเชื้ออีสุกอีใสภายในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มที่อยู่ในห้องธรรมดา ทั้งนี้รายงานวิจัยดังกล่าวติดตามเฉพาะผู้ป่วยที่พูดภาษาอังกฤษได้ และไม่ได้เปรียบเทียบคุณลักษณะพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยเด็กทั้งสองกลุ่มว่ามีความคล้ายคลึงหรือแตกต่างกันในปัจจัยใดบ้าง มากน้อยเพียงใด

พื้นห้องที่เปลือยกับพื้นห้องที่ปูพรม

Anderson และคณะ[4] ได้ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม ในผู้ป่วยเด็กที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวน 69 คน เพื่อทดสอบว่า ห้องพักผู้ป่วยที่มีพื้นเปลือย กับห้องที่ปูด้วยพรมนั้น จะมีผลต่อการสะสมเชื้อโรคชนิดใด และมีผลต่ออัตราการติดเชื้อภายในโรงพยาบาลหรือไม่ผลการศึกษาพบว่า สามารถเพาะเชื้อชนิดต่างๆ ที่ระบุชนิดได้ (typable organism) ในห้องที่ปูพรม มากกว่าห้องที่พื้นเปลือย โดยเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อย ได้แก่ *E. coli, pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* และ *Staphylococcus aureus*

ในขณะที่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการเกาะกลุ่มของเชื้อโรค (colonization rate) ทั้งที่ระบุชนิดได้และไม่สามารถระบุชนิดได้ รวมถึงไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล (hospital-acquired infection) อย่างไรก็ตามงานวิจัยชิ้นนี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาน้อย ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถแยกแยะความแตกต่างของปัจจัยที่ศึกษาได้

นอกจากนี้ Wilmott และคณะ[5] ได้ทำการศึกษาเชิงทดลอง เพื่อดูผลของพื้นที่ปูพรม และพื้นแบบไวนิล ต่อผลในการดูแลรักษาผู้ป่วยสูงอายุจำนวน 58 ราย ณ โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยพบว่าพื้นแบบไวนิลจะทำให้ผู้ป่วยมีความกลัวในการเดิน ต้องเดินช้า และระยะย่างก้าวสั้นกว่าพื้นแบบปูพรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เสียง

Baker และคณะ[6] ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับผลของเสียงต่อผู้ป่วย โดยในปี ค.ศ. 1992 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มาทำการผ่าตัดหลอดเลือดจำนวน 28 ราย ในหอผู้ป่วยวิกฤติในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจของผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมที่มีเสียงพูดคุยจะสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมที่เงียบ อีกการศึกษาหนึ่งที่ Baker และคณะ[7] ทำนั้นเผยแพร่ในปี ค.ศ. 1993 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติในโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์แห่งหนึ่ง ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวน 20 ราย พบปรากฏการณ์เช่นเดียวกัน

อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งสองเรื่องนั้น มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยมาก และไม่ได้มีการควบคุมปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อปัจจัยที่ต้องการศึกษา

เสียงดนตรี

Caine และคณะ[8] ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 1991 โดยศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม เพื่อศึกษาผลของเสียงดนตรีต่อทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย (low birth weight newborn) จำนวน 52 ราย ที่รักษาตัวอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤติ ณ ศูนย์การแพทย์ the Tallahassee Memorial Regional Medical Center ในรัฐฟลอริดา ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าทารกที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับฟังเสียงดนตรีจะมีระดับความเครียดน้อยกว่า รับอาหารได้มากกว่า และมีระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลสั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับฟังเสียงดนตรี

ในขณะที่นักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งคือ Blankfield และคณะ[9] ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 1995 โดยทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม เพื่อดูผลของการเปิดเทปดนตรีระหว่างทำการผ่าตัด และหลังการผ่าตัดเส้นเลือดหัวใจของผู้ป่วย จำนวน 95 ราย ในโรงพยาบาลชุมชน 2 แห่ง ในเมือง Cleveland รัฐ Ohio ประเทศสหรัฐอเมริกา และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเปิดเทปดนตรี กับกลุ่มที่ไม่เปิดเทปดนตรี ถึงแม้ว่ากลุ่มที่ได้รับการเปิดเทปดนตรีจะมีแนวโน้มที่จะรายงานระดับความเจ็บปวด และรับยาแก้ปวดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เปิดเทปดนตรีก็ตาม

นอกจากนี้ Davis-Rollans และคณะ[10] ได้ศึกษาผลของการเปิดเสียงดนตรีที่บรรเลงโดยเครื่องดนตรี 3 ชิ้น มีความยาว 37 นาทีให้แก่ผู้ป่วยโรคหัวใจจำนวน 24 ราย ที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติด้านหัวใจ ในโรงพยาบาล Kitchener-Waterloo ณ รัฐออนตาริโอ ประเทศแคนาดา ผลปรากฏว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับฟังเสียงดนตรีดังกล่าวมีอารมณ์โดยทั่วไปดีกว่ากลุ่มไม่ได้ฟัง แต่ไม่มีความแตกต่างกันในปัจจัยอื่นๆ ทางร่างกาย เช่น อัตราการเต้นของหัวใจ จังหวะการเต้นของหัวใจ และลักษณะการหายใจ เป็นต้น

คณะวิจัยของ Dubois[11] ได้ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม เพื่อศึกษาผลของเสียงดนตรีในกลุ่มผู้ป่วยที่มารับบริการส่องกล้องตรวจหลอดลม จำนวน 49 ราย ในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล Cooper รัฐนิวเจอร์ซีย์ ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับฟังเสียงดนตรีจะมีอัตราอาการไอน้อยกว่า และรู้สึกสะดวกสบายกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับฟังเสียงดนตรี แต่ปัจจัยอื่นๆ ที่สำคัญ เช่น อัตราการเกิดภาวะหายใจลำบากหรือหอบเหนื่อยนั้นไม่มีความแตกต่างกัน

Harris และคณะ[12] ได้ทำการศึกษาผลของเสียงดนตรีแบบร็อค แบบ country และแบบ easy listening ในกลุ่มผู้ป่วยด้านจิตเวชทั้งชายและหญิง จำนวน 13,998 ราย ที่มารับบริการดูแลรักษาในโรงพยาบาลจิตเวชในหลายมลรัฐ ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ากลุ่มผู้ที่รับฟังดนตรีร็อคจะมีอุบัติการณ์การแสดงออกซึ่งพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมต่างๆ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับฟังเสียงดนตรีแบบ easy listening และแบบ country อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลของเสียงดนตรีต่อการลดภาวะเครียด ยังได้รับการศึกษาวิจัยในอีกหลายการศึกษา เช่น Moss และคณะ[13] ซึ่งศึกษาผลของดนตรีในการลดภาวะเครียดหรือความกังวลในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดข้อเข่าจำนวน 16 ราย รวมถึงการศึกษาของ Parkin และคณะ ซึ่งศึกษาถึงผลในการลดภาวะเครียดหรือความกังวลในเด็กที่มารับการอุดฟัน จำนวน 25 ราย ซึ่งทั้งสองการศึกษาได้ผลใกล้เคียงกันคือ ดนตรีสามารถช่วยลดภาวะเครียดในผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ

การจัดสิ่งแวดล้อมที่เอื้อต่อการมีปฏิสัมพันธ์

Baldwin และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาผลของการจัดเฟอร์นิเจอร์ในหอผู้ป่วย ต่อผลการดูแลรักษา โดยได้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่บกพร่องทางปัญญาอย่างรุนแรง และโรคจิตเวชอื่นๆ ในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ณ ประเทศอังกฤษ จำนวน 260 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยที่ได้รับการจัดเรียงเฟอร์นิเจอร์ให้เอื้อต่อการมีปฏิสัมพันธ์แบบกลุ่ม (group seating) จะมีอัตราการทำร้ายตนเองหรือผู้อื่น และอัตราการแยกตัวโดดเดี่ยว น้อยกว่ากลุ่มที่อยู่ในหอผู้ป่วยธรรมดา นอกจากนี้กลุ่มพยาบาลที่ดูแลรักษาผู้ป่วยนั้น ก็มีความพึงพอใจมากกว่า รวมถึงพยาบาลก็มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างกันมากกว่าเช่นกัน

แสง

Barss และคณะ[15] ได้รายงานผลของแสงต่ออัตราการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด โดยทำการศึกษาแบบสังเกตการณ์ในเด็กแรกเกิดจำนวน 724 ราย ในหอผู้ป่วยสูตินรีเวช ในโรงพยาบาลจังหวัดแห่งหนึ่ง ณ ประเทศปาปัวนิวกินี ผลการศึกษาพบว่า หากลดปริมาณแสงแดดที่สาดส่องเข้ามาในหอผู้ป่วยลง จะทำให้มีอุบัติการณ์ของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากเดิมร้อยละ 0.5 (1 ราย จาก 215 ราย) เพิ่มเป็นร้อยละ 17 (29 ราย จาก 175 ราย)

Beauchemin และคณะ[16] ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 1993-1995 โดยทำการศึกษาเชิงเปรียบเทียบแบบสุ่ม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า จำนวน 174 ราย ที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล

แห่งหนึ่งในเมือง Edmonton มลรัฐ Alberta ประเทศแคนาดา โดยพบว่าผู้ป่วยที่พักในห้องที่มีแสงแดดส่องถึงจะมีระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลสั้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พักในห้องที่มืด (16.9 วัน และ 19.5 วันตามลำดับ)

วิวทิวทัศน์และธรรมชาติ

Ulrich และคณะ[17] ได้ทำการศึกษาเชิงสังเกต เพื่อศึกษาผลของวิวทิวทัศน์ธรรมชาติต่อผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดถุงน้ำดี จำนวน 46 ราย ในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา ทั้งนี้ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในห้องที่มีวิวทิวทัศน์ธรรมชาติ จะมีระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลสั้นกว่า มีผลการประเมินผู้ป่วยในแง่ลบโดยพยาบาลที่ดูแลน้อยกว่าและร้องขอยาบรรเทาอาการปวดในปริมาณที่น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พักรักษาตัวอยู่ในห้องที่ติดผนังโดยไม่มีทิวทัศน์ธรรมชาติ

สรุป

สิ่งแวดล้อมนั้นมีอิทธิพลต่อสุขภาพของประชากรทุกสถานะ ในอดีตบุคลากรทางการแพทย์มุ่งเน้นการส่งเสริม ป้องกัน ดูแลรักษา และฟื้นฟูสภาพ โดยใช้ความรู้ทางวิชาการแพทย์อย่างเต็มที่ แต่ในปัจจุบันและในอนาคต สุขภาพนั้นอาจไม่จำเป็นต้องอยู่บนบ่าของบุคลากรทางการแพทย์เท่านั้น แต่สามารถเปิดโอกาสให้วิชาชีพอื่นๆ มาร่วมด้วยช่วยกันให้คำแนะนำแก่ประชาชน ผ่านระบบ กลไก มาตรการที่บูรณาการศาสตร์ระหว่างวิชาชีพ ดังที่เห็นและดำเนินการอยู่ตามแนวทางสถาปัตย์บำบัด และในระยะยาวจะก่อให้เกิดการพัฒนาต่อยอดอย่างก้าวกระโดดในด้านอื่นๆ เช่น การวิจัยและพัฒนาการสร้างรูปแบบบริการใหม่ในสังคม ฯลฯ

เอกสารอ้างอิง

1. องค์การอนามัยโลก, Concha-Barrientos et al; 2004, Pruss-Ustun&Corvalan; 2006.
2. Abzug MJ, Gardner S, Glode MP, et al. Heliport-associated nosocomial mucormycoses [letter]. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 1992; 13(6):325–326
3. Anderson JD, Bonner M, Scheifele DW, et al. Lack of nosocomial varicella in a pediatric hospital with negative pressure ventilation patient rooms. *Infect Control* 1985; 6(3): 120–121
4. Anderson RL, Mackel DC, Stoler BS, et al. Carpeting in hospitals: an epidemiological evaluation. *J of Clinical Microbiology* 1982; Mar: 408–415
5. Wilmott M. The effect of a vinyl floor surface and carpeted floor surface upon walking in elderly hospital in-patients. *Age and Ageing* 1986; 15: 119–120
6. Baker CF. Discomfort to environmental noise: heart rate response to SICU patients. *Crit Care Nurs Q* 1992; 15(2): 75–90.
7. Baker CF, Garvin BJ, Kennedy CW, et al. The effect of environmental sound and communication on CCU patients' heart rate and blood pressure. *Res Nurs Health* 1993; 16: 415–421.

8. Caine J. The effects of music on the selected stress behaviors, weight, caloric and formula intake, and length of hospital stay of premature and low birth weight neonates in a newborn intensive care unit. *J Music Therapy* 1991, XVIII(4): 180–182.
9. Blankfield RP, Zyzanski SJ, Flocke SA, et al. Taped therapeutic suggestions and taped music as adjuncts in the care of coronary-artery-bypass patients. *Am J Clin Hypnosis* 1995; 37(3): 32–42.
10. Davis-Rollans C, Cunningham SG. Physiologic responses of coronary care patients to selected music. *Heart and Lung* 1987; 16(4): 370–378.
11. Dubois JM, Bartter T, Pratter MR. Music improves patient comfort level during outpatient bronchoscopy. *Chest* 1995; 108(1): 129–130.
12. Harris CS, Bradley RJ, Titus SK. A comparison of the effects of hard rock and easy listening on the frequency of observed inappropriate behaviors: control of environmental antecedents in a large public area. *J Music Therapy* 1992; 29: 6–17.
13. Moss VA. Music and the surgical patient. The effect of music on anxiety. *AORN Journal* 1988; 48(1): 64–69.
14. Baldwin S. Effects of furniture rearrangement on the atmosphere of wards in a maximum-security hospital. *Hosp Commun Psychiatry* 1985; May 36(5): 525–528.
15. Barss P, Comfort K. Ward design and neonatal jaundice in the tropics: report of an epidemic. *Br Med J* 1985; 291:400–401.
16. Beauchemin KM, Hays P. Sunny hospital rooms expedite recovery from severe and refractory depressions. *J Affective Disorders* 1996; 40: 49–51.
17. Ulrich RS. View through a window may influence recovery from surgery. *Science* 1984; 224:420–421.

Health literacy and non-communicable diseases

ธีระ วรธนารัตน์

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง หรือ non-communicable diseases (NCDs) โดยเฉพาะ 4 กลุ่มโรคหลัก ประกอบด้วย โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคมะเร็ง และโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลกถึงปีละ 38 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 68 ของการเสียชีวิตของประชากรโลกทั้งหมดในปี พ.ศ. 2555 โดยในจำนวนนี้มากกว่า 16 ล้านคน เป็นผู้ที่เสียชีวิตในช่วงอายุต่ำกว่า 70 ปี หรือเรียกว่าเป็นการตายก่อนวัยอันควร (premature death) ทั้งนี้ราวร้อยละ 82 ของจำนวนผู้เสียชีวิตก่อนวัยอันควรนี้เป็นประชากรที่อาศัยออยู่ในกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลาง[1]

ด้วยข้อมูลวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน เป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่า กลุ่มโรค NCDs เป็นปัญหาวิกฤติสุขภาวะสำคัญประการหนึ่งที่หลายๆ ประเทศทั่วโลกกำลังเผชิญอยู่และมีแนวโน้มจะรุนแรงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยจะส่งผลกระทบต่อการเจริญเติบโตทางเศรษฐกิจ มีการสูญเสียมูลค่าทางเศรษฐกิจและผลิตภาพของประเทศ และได้มีการคาดประมาณความสูญเสียทางเศรษฐกิจในช่วง 15 ปีข้างหน้าว่าจะอยู่ที่ประมาณ 7 ล้านล้านดอลลาร์สหรัฐ และทำให้ประชากรอีกจำนวนหลายล้านคนที่จะยังต้องอยู่กับความยากจน

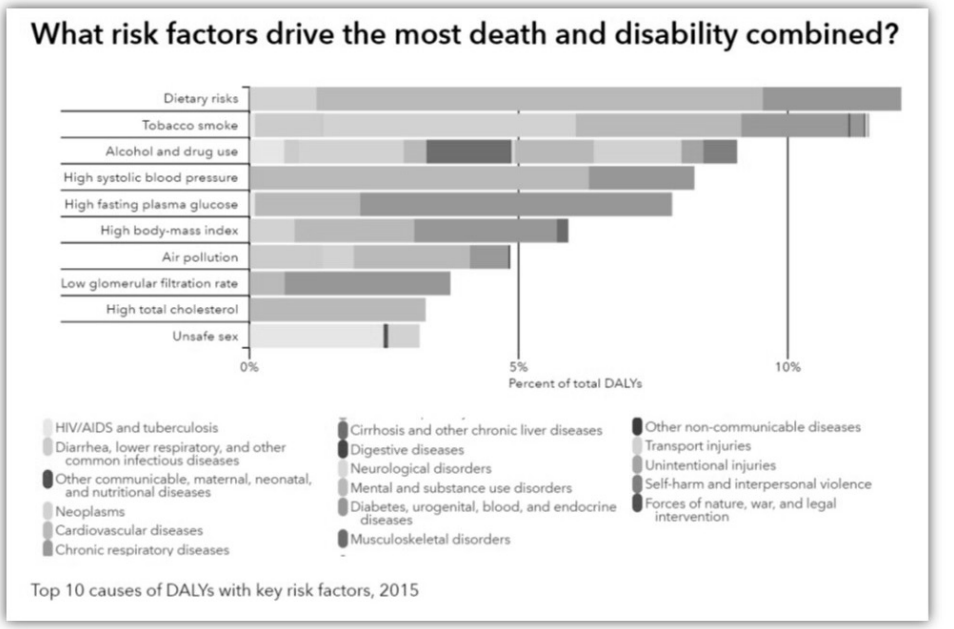
องค์การอนามัยโลกได้ตระหนักและให้ความสำคัญต่อการป้องกันและควบคุมอย่างเร่งด่วนใน 4 กลุ่มโรคหลักนี้ แต่ดูเหมือนว่าการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากกลุ่มโรคหลักนี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นต่อเนื่อง สวนทางกับเป้าหมายระดับโลกที่ต้องการลดอัตราการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคไม่ติดต่อเรื้อรังร้อยละ 25 ภายในปี พ.ศ. 2568[2]

ประเทศไทยเป็นหนึ่งในหลายๆ ประเทศที่สถานการณ์ของโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ได้เป็นปัญหาใหญ่ของประเทศเช่นกัน จากรายงานสถิติสาธารณสุข พ.ศ.2550-2556 พบว่า จำนวนและอัตราผู้ป่วยในด้วยโรคไม่ติดต่อสำคัญ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองใหญ่หรืออัมพฤกษ์ อัมพาตและโรคเบาหวาน มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกโรคอย่างต่อเนื่อง โดยมีการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบสาเหตุการเสียชีวิตของคนไทยในปี พ.ศ. 2548 กับปี พ.ศ. 2558 พบว่ากลุ่มโรคเรื้อรังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของคนไทยที่ติด 10 อันดับแรกเพิ่มขึ้น จากเดิมมีจำนวน 7 โรคในปี พ.ศ. 2548 เพิ่มเป็น 8 โรคในปี พ.ศ. 2558 และอัตราการเสียชีวิตจากแต่ละโรคเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยร้อยละ 31.9-60.9 ในขณะ

เดียวกันตัวเลขรายงานเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรก็มีแนวโน้มเช่นเดียวกัน พบว่ากลุ่มโรคเรื้อรังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรของคนไทยที่ติด 10 อันดับแรกเพิ่มขึ้น จากเดิมมีจำนวน 5 โรคในปี พ.ศ. 2548 เพิ่มเป็น 6 โรคในปี พ.ศ. 2558 และอัตราการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรจากแต่ละโรคเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยร้อยละ 16.1-39.2[3]

ที่สำคัญการศึกษาภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย ชี้ให้เห็นว่า คนไทยสูญเสียปีสุขภาวะ ในปี พ.ศ. 2556 มากถึง 15.3 ล้านปี โดย 2 ใน 3 เป็นการสูญเสียจากการตายก่อนวัยอันควร ซึ่งเมื่อคิดเป็นมูลค่าทางเศรษฐกิจรวมที่เสียไปแล้ว นับว่าสูงมากถึงร้อยละ 40 ของมูลค่างบประมาณภาครัฐไทยทั้งหมดในปีนั้น โดยสาเหตุหลักของปีสุขภาวะที่เสียไปนั้น เป็นผลจากโรคไม่ติดต่อ โดยเฉพาะ 4 กลุ่มโรคสำคัญดังกล่าว

อย่างไรก็ตาม แนวทางสำคัญที่ประเทศไทยใช้ในการหยุดยั้งและลดความสูญเสียจากกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง คือ การกระตุ้นให้ประชาชนปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของตนเอง ด้วยการลด ละ เลิกปัจจัยเสี่ยง ที่ทำให้เกิดโรคเหล่านี้ อันได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงทางพฤติกรรมร่วมที่สำคัญ 4 ปัจจัยด้วยกัน ได้แก่ การบริโภคยาสูบ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การบริโภคอาหารไม่เหมาะสม และกิจกรรมทางกายไม่เพียงพอ รวมไปถึงปัจจัยเสี่ยงด้านการเปลี่ยนแปลง 4 ปัจจัย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง น้ำตาลในเลือดสูง ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน และไขมันในเลือดสูง นอกจากนั้นหากทำการคาดประมาณจำนวนผู้เสียชีวิตและผู้พิการจากการเจ็บป่วยโรคต่างๆ รวมกันแล้วจำแนกตามปัจจัยเสี่ยง จะพบว่า การบริโภค การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์และใช้สารเสพติด ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักที่ถือเป็นการขีดเส้นใต้ย้ำความสำคัญในการดำเนินการควบคุมป้องกันอย่างเร่งด่วน (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตและพิการในประชากรไทย ปี พ.ศ. 2548

ทั้งนี้จากรายงาน global status report on NCDs 2014 ขององค์การอนามัยโลก ได้มีการสื่อสารสำคัญเพื่อการควบคุมโรคไม่ติดต่อสำหรับประเทศต่างๆ โดยเน้นการลงทุนในมาตรการที่คุ้มค่าเพื่อควบคุมปัจจัยเสี่ยง รวมถึงกำหนดเป้าหมายระดับประเทศโดยระบุพันธะรับผิดชอบ (accountability) และสร้างความร่วมมือระหว่างภาคส่วนต่างๆ ในสังคม เนื่องจากมาตรการส่วนใหญ่มักเกี่ยวข้องกับองค์กรที่อยู่นอกวงการสุขภาพ นอกจากนี้ยังเน้นให้เห็นถึงความจำเป็นที่จะต้องพัฒนาให้คนทั้งในวงการสุขภาพและนอกวงการสุขภาพรวมถึงประชาชนได้ตระหนักและเข้าใจถึงความซับซ้อนของการจัดการปัญหาโรคไม่ติดต่อ เพราะสัมพันธ์กับหลายภาคส่วน ตั้งแต่การเกษตร การค้า การคมนาคม กฎหมาย ตลอดจนถึงเรื่องการจัดผังเมือง ซึ่งถือเป็นประเด็นท้าทายยิ่งสำหรับทุกประเทศ ที่จะทำอย่างไรให้ประชาชนในสังคมได้รู้เท่าทัน ต่อปัจจัยเสี่ยงในเรื่องต่างๆ ดังกล่าวที่ต้องใช้ชีวิตประจำวันอยู่ทุกเมื่อเชื่อวัน เพื่อจะได้ปฏิบัติตนได้ถูกต้อง หรือให้คำแนะนำแก่คนใกล้ชิดได้

คำจำกัดความของ health literacy

Health literacy หมายถึง ความสามารถในการค้นหาเข้าถึง ทำความเข้าใจ และใช้ประโยชน์จากข้อมูลด้านสุขภาพ ในอดีตจนถึงปัจจุบัน นักวิชาการในประเทศไทยมีการแปลคำนี้ไว้แตกต่างกันไป อาทิ เช่น ความแตกฉานด้านสุขภาพ หรือ การรู้เท่าทันด้านสุขภาพ หรือ ความรอบรู้ด้านสุขภาพ หรือ ความฉลาดทางสุขภาวะ

ในปี ค.ศ. 2012 คณะวิจัยจากองค์การอนามัยโลกได้ทำการวิจัยทบทวนอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับ Health literacy ตั้งแต่คำจำกัดความ กรอบแนวคิด และปัจจัยที่เกี่ยวข้องเชิงเหตุและผลที่มีอยู่ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โดยอิงฐานข้อมูลวิชาการด้านสุขภาพจาก 3 แหล่งหลัก ได้แก่ Medline, PubMed และ Web of Science พบว่า จากรายงานวิจัยทั้งหมด 170 ฉบับ มีรายงานวิจัยดั้งเดิม 19 ฉบับที่ให้คำจำกัดความของ health literacy ไว้แตกต่างกันอยู่ 17 คำจำกัดความ[4] ดังที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. คำจำกัดความของ health literacy จำแนกตามแหล่งที่มา

1	WHO (1998)	“The cognitive and social skills which determine the motivation and ability of individuals to gain access to understand and use information in ways which promote and maintain good health”
2	American Medical Association’s (1999)	“The constellation of skills, including the ability to perform basic reading and numeral tasks required to function in the healthcare environment”
3	Nutbeam (2000)	“The personal, cognitive and social skills which determine the ability of individuals to gain access to, understand, and use information to promote and maintain good health”
4	Institute of Medicine (2004)	“The individuals’ capacity to obtain, process and understand basic health information and services needed to make appropriate health decisions”

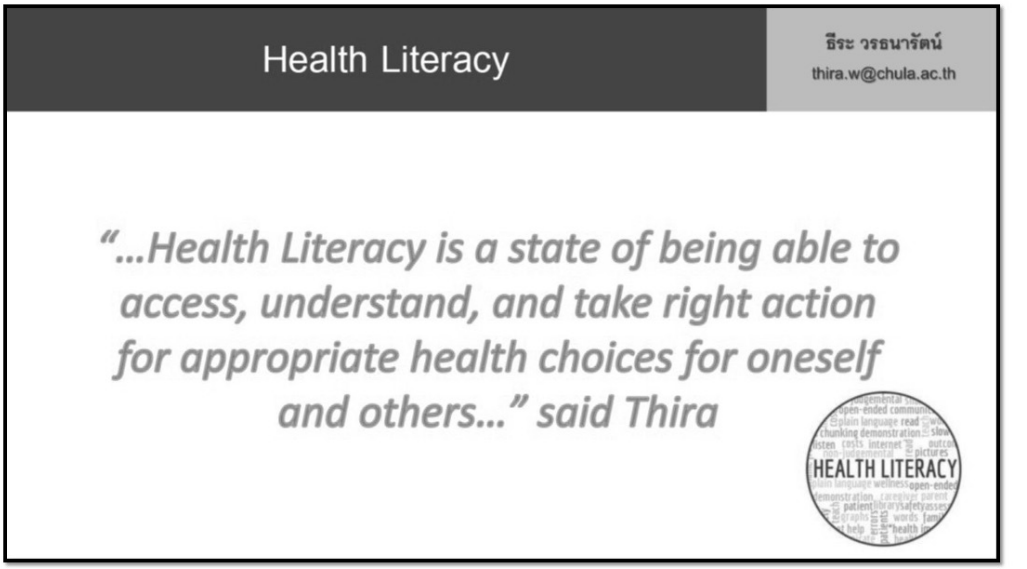
5	Kickbusch, Wait &Maag (2005)	“The ability to make sound health decision(s) in the context of everyday life--at home, in the community, at the workplace, the healthcare system, the market place and the political arena. It is a critical empowerment strategy to increase people’s control over their health, their ability to seek out information and their ability to take responsibility”
6	Zarcadoolas, Pleasant & Greer (2003, 2005, 2006)	“The wide range of skills, and competencies that people develop to seek out, comprehend, evaluate and use health information and concepts to make informed choices, reduce health risks ad increase quality of life”
7	Paasche-Orlow& Wolf (2006)	“An individual’s possession of requisite skills for making health-related decisions, which means that health literacy must always be examined in the context of the specific tasks that need to be accomplished. The importance of a contextual appreciation of health literacy must be underscored”
8	EU (2007)	“The ability to read, filter and understand health information in order to form sound judgments”
9	Pavlekovic (2008)	“The capacity to obtain, interpret and understand basic health information and services and the competence to use such information to enhance health”
10	Rootman& Gordon-Elbihbety (2008)	“The ability to access, understand, evaluate and communicate information as a way to promote, maintain and improve health in a variety of settings across the life course”
11	Ishikawa & Yano (2008)	“The knowledge, skills and abilities that pertain to interactions with the healthcare system”
12	Mancuso (2008)	“A process that evolves over one’s lifetime and encompasses the attributes of capacity, comprehension, and communication. The attributes of health literacy are integrated within and preceded by the skills, strategies, and abilities embedded within the competencies needed to attain health literacy”
13	Australian Bureau of Statistics (2008)	“The knowledge and skills required to understand and use information relating to health issues such as drugs and alcohol, disease prevention and treatment, safety and accident prevention, first aid, emergencies, and staying healthy”
14	Yost et al. (2009)	“The degree to which individuals have the capacity to read and comprehend health-related print material, identify and interpret information presented in graphical format (charts, graphs and tables), and perform arithmetic operations in order to make appropriate health and care decisions”
15	Adams et al. (2009)	“The ability to understand and interpret the meaning of health information in written, spoken or digital form and how this motivates people to embrace or disregard actions relating to health”

16	Adkins et al. (2009)	"The ability to derive meaning from different forms of communication by using a variety of skills to accomplish health-related objectives"
17	Freedman et al. (2009)	"The degree to which individuals and groups can obtain process, understand, evaluate, and act upon information needed to make public health decisions that benefit the community"

อย่างไรก็ตาม คำจำกัดความและแนวคิดที่ได้รับการยอมรับ และนำไปใช้ขับเคลื่อนนโยบายสาธารณะระดับสากล มาจากศาสตราจารย์ Don Nutbeam ซึ่งเป็นหัวแรงสำคัญในการขับเคลื่อนแผนงานด้าน health literacy ให้กับทางองค์การอนามัยโลก ซึ่งได้ให้ความหมายของ health literacy ไว้ล่าสุดในการประชุมคณะทำงานหลักด้านโรคไม่ติดต่อ WHO GCM/NCD ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2560 ว่าคือ การที่คนมีทักษะนอกจากอ่านออกเขียนได้แล้ว ยังต้องสามารถทำกิจกรรมอื่นๆ ที่บ่งถึงการมีความรอบรู้ด้านสุขภาพ อันประกอบด้วยการเสาะหาข้อมูล ทำความเข้าใจ และสามารถใช้ข้อมูลสุขภาพมาใช้ตัดสินใจในสภาพแวดล้อมต่างๆ ได้อย่างถูกต้อง ไม่ว่าจะอยู่ที่บ้าน ในชุมชน หรือในสถานพยาบาลก็ตาม[5]

ทั้งนี้ศาสตราจารย์ Nutbeam ได้สะท้อนมุมมองต่อ health literacy เป็น 2 แง่มุมหลัก ได้แก่ การมองจากระบบดูแลรักษาว่า การมี health literacy ต่ำ จะเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้คนเหล่านั้นมีสถานะสุขภาพที่ไม่ดี และจะปฏิบัติตัวตามคำแนะนำของบุคลากรทางการแพทย์ได้ไม่ดีอีกด้วย ในขณะที่อีกมุมมองคือการมองจากชุมชนหรือมองด้านสาธารณสุขว่า health literacy นั้นคือสมบัติตั้งต้นของคนที่จะมีความเป็นตัวตน และมีความสามารถในการตัดสินใจทางด้านสุขภาพได้

สำหรับในประเทศไทยนั้น งานวิจัยส่วนใหญ่ยังมีความหลากหลายในการกำหนดคำจำกัดความ แต่มีจำนวนไม่น้อยที่อ้างอิงความหมายตามที่ศาสตราจารย์ Nutbeam ได้นำเสนอไว้ อย่างไรก็ตาม ผศ. นพ.ธีระ วรธนารัตน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้ดำเนินการวิจัยให้กับสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 เป็นต้นมา และได้นำเสนอคำจำกัดความของ health literacy ไว้ว่าคือ สถานะของบุคคลที่สามารถเข้าถึง เข้าใจ และนำข้อมูลและความรู้ด้านสุขภาพนั้นไปใช้เลือกตัดสินใจได้อย่างถูกต้องเหมาะสมทั้งต่อตนเองและต่อผู้อื่น ดังแสดงในรูปที่ 2 ทั้งนี้คำจำกัดความดังกล่าวได้รับการนำเสนอต่อสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และคณะกรรมาธิการปฏิรูประบบสาธารณสุข สภาปฏิรูปแห่งชาติ ในปี พ.ศ. 2558[6] และต่อสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในปี พ.ศ. 2560



รูปที่ 2. ความหมายของ health literacy นำเสนอต่อสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข คณะกรรมาธิการปฏิรูประบบสาธารณสุข สภาปฏิรูปแห่งชาติ และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ความรู้พื้นฐานจากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ health literacy[7]

1. ประชากรกลุ่มที่มีความสามารถในการอ่านออกเขียนได้ (literacy) ในระดับสูงจะมีรายได้และอาชีพการงานเป็นหลักเป็นฐาน มีการร่วมในกิจกรรมต่างๆ ในสังคม และมีสุขภาพและความเป็นอยู่ที่ดีกว่ากลุ่มที่มีความสามารถในการอ่านออกเขียนได้ด้อยกว่า

2. หากประเมิน health literacy โดยใช้เครื่องมือวัดทักษะด้านการอ่านเท่านั้น จะพบว่ากลุ่มผู้ที่มี health literacy ในระดับต่ำจะมีความสัมพันธ์กับปัญหาด้านสุขภาพอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เชื่อว่าเกิดจากการประกอบกิจกรรมด้านการสร้างเสริมสุขภาพ และการตรวจคัดกรองโรคที่น้อยกว่า และการมีพฤติกรรมเสี่ยงที่มากกว่า

3. health literacy ในระดับต่ำนั้นมักสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับความไม่เป็นธรรมในสังคม อาทิเช่น ระดับการศึกษาต่ำ อายุมาก หรือการตกอยู่ในสถานะด้อยโอกาสทางสังคม

4. การยกระดับ health literacy ระดับบุคคลนั้น จำเป็นต้องใช้กระบวนการที่กินเวลายาวนานอาจเป็นตลอดช่วงชีวิต ทั้งนี้เพราะไม่มีใครรู้เท่าทันได้ทุกเรื่อง แต่ละช่วงเวลาของชีวิตก็จำเป็นที่จะต้องมีการพัฒนาทักษะหรือความสามารถของตนเองในการตอบสนองต่อบริบทแวดล้อมทางสังคมที่เปลี่ยนแปลงไปตามกาลเวลา

5. ศักยภาพ และความสามารถที่จะยกระดับ health literacy ของแต่ละคนนั้นแปรผันไปตามปัจจัยแวดล้อมทางสังคม วัฒนธรรม และบริบทที่พิจารณา

6. Health literacy ระดับต่ำจะมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับค่าใช้จ่ายในระบบสุขภาพที่สูง ทั้งนี้เคยมีการประเมินในประเทศแคนาดา ปี ค.ศ. 2009 พบว่า health literacy ระดับต่ำนั้นทำให้เกิดค่า

ใช้จ่ายด้านสุขภาพโดยรวมมากกว่า 8,000 ล้านเหรียญสหรัฐ คิดเป็นร้อยละ 3-5 ของค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพทั้งหมดของประเทศ ในขณะที่การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1998 เคยประเมินไว้ว่าทำให้เกิดค่าใช้จ่ายสูงขึ้นราว 73,000 ล้านเหรียญสหรัฐ

7. จากรายงานวิจัยทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า ผู้ที่มีระดับ health literacy ต่ำ มีแนวโน้มที่จะเจ็บป่วยจนต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ใช้บริการรักษาฉุกเฉินมากกว่า มีความสามารถในการป้องกันและดูแลสุขภาพน้อยกว่าผู้บุคคลที่มีระดับ health literacy ที่สูงกว่า[8]

8. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประสบปัญหาหลายเรื่องในการมารับบริการสุขภาพ ณ สถานพยาบาล ซึ่งมีความสัมพันธ์กับเรื่อง health literacy ตั้งแต่การจัดบริการที่มีความซับซ้อน การเข้าถึงบริการต่างๆ สัญลักษณ์หรือป้ายบอกทาง แบบบันทึกต่างๆ ที่ใช้ภาษาที่เข้าใจได้ยาก รวมถึงการสื่อสารของบุคลากรวิชาชีพสุขภาพที่เข้าใจได้ยากทั้งการเขียน และการพูด

9. การปรับเปลี่ยนนโยบายสุขภาพมามุ่งเน้นเรื่องความคุ้มค่าโดยประยุกต์ใช้ความรู้ทางเศรษฐศาสตร์ มีผลทำให้การดำเนินการในระบบสุขภาพเปลี่ยนไป และมีส่งผลให้เกิดการปรับเปลี่ยน/เรียงลำดับความสำคัญของปัจจัยต่างๆ ในระบบสุขภาพ อันมีผลกระทบต่อผู้รับบริการที่มีสถานภาพแตกต่างกัน โดย health literacy พื้นฐานที่แต่ละคนมีนั้นก็อาจมีอิทธิพลต่อโอกาสในการเข้าถึงบริการ คุณภาพบริการ และผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ผู้รับบริการจะได้รับ

10. Health literacy มีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้บริการระบบสุขภาพของประชาชน (รูปที่ 3) โดยกลุ่มประชากรที่มีระดับ health literacy ต่ำจะมีแนวโน้มใช้บริการระบบสุขภาพมากกว่ากลุ่มประชากรที่มีระดับ health literacy ที่สูงกว่า

การดำเนินงานด้าน health literacy ในระดับนานาชาติต่อปัญหา NCDs โดยองค์การอนามัยโลก[9-10]

ในมุมมองขององค์การอนามัยโลกนั้น ตีความ health literacy ว่าเป็นการผสมผสานกันระหว่างทักษะด้านความจำและด้านสังคม ที่มีผลต่อแรงบันดาลใจและความสามารถของบุคคลในการเข้าถึง เข้าใจ และใช้ข้อมูลต่างๆ เพื่อเสริมสร้างและธำรงสุขภาวะของตนเอง ทั้งนี้ health literacy นั้นบ่งบอกถึงความสำเร็จที่เกิดขึ้นอันมีผลมาจากระดับความรู้ ทักษะส่วนบุคคล รวมถึงความมั่นใจในการทำการใดๆ เพื่อทำให้เกิดสุขภาวะ ไม่ว่าจะปรับพฤติกรรมตนเอง หรือแม้แต่ปรับสภาพแวดล้อมที่เราอยู่อาศัยก็ตาม

จากข้อมูลที่องค์การอนามัยโลกมีอยู่นั้น เป็นที่ชัดเจนว่าทั่วโลกล้วนประสบปัญหาคล้ายคลึงกันในเรื่องที่ประชากรของประเทศมีระดับ health literacy ที่ไม่เพียงพอ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 3 เรื่องหลัก ได้แก่

1. ไม่สามารถใช้เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสารได้ดี อันมีผลทำให้ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลที่ต้องการจำเป็นได้

2. การไม่สามารถประเมินคุณภาพของข้อมูลที่ตนเองได้รับมาจากแหล่งต่างๆ ว่ามีความน่าเชื่อถือ ถูกต้อง เหมาะสมกับตนเองหรือไม่
3. การเข้าถึงบริการป้องกันโรคและบริการดูแลรักษาได้อย่างครอบคลุม ทันกาล ด้วยข้อจำกัดจากการมีความแตกฉานทางสุขภาพที่ไม่ดีพอ

กลยุทธ์ที่จำเป็นในการส่งเสริมให้เกิด health literacy ดีขึ้นนั้น มีหลากหลายวิธี เช่น การเน้นการมีส่วนร่วมจัดการปัญหาด้วยตนเองโดยคนที่อยู่ในชุมชนหรือพื้นที่นั้นๆ (community action) การพัฒนาระบบสุขภาพที่ให้ความสำคัญกับตัวผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง (patient-centered) เคารพสิทธิ (rights-based) และดำเนินการอย่างมีประสิทธิภาพ (well-functioned) และเหนืออื่นใดคือ การส่งเสริมให้เกิดการร่วมกันพัฒนาแบบพหุภาคี (multi sectoral collaboration) ตั้งแต่ระดับชาติ ระดับภูมิภาค และระดับนานาชาติ

เป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกนำมาใช้ขับเคลื่อนเรื่อง health literacy นั้นกลับไม่ใช่ health literacy แต่กลับเป็นการมุ่งที่จะลดผลกระทบที่เกิดขึ้นจากปัญหา health literacy ไม่ดี ได้แก่ การลดปัญหาความไม่เป็นธรรม/ความไม่เท่าเทียมกันด้านสุขภาพ (health inequity/inequality) และการมุ่งที่จะลดภาระโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases) ด้วยสาเหตุที่ว่า เป็นประเด็นปัญหาที่ทั่วโลกตระหนักดี ได้รับผลกระทบกันถ้วนหน้า และมีเครื่องมือในการติดตาม กำกับ ประเมินผลที่ชัดเจน

ตัวอย่างมาตรการที่องค์การอนามัยโลกร่วมกับประเทศภาคีสมาชิกได้ร่วมกันทำ ได้แก่ มาตรการส่งเสริมการใช้เทคโนโลยีด้านสุขภาพ หรือที่เรียกว่า mobile health หรือ e-health เช่น ในกลุ่มสหภาพยุโรปที่นำมาลองใช้ในการส่งเสริมให้เกิดความรู้ความเข้าใจของประชาชน และบุคลากรทางการแพทย์ในเรื่องโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ปัญหาจิตเวช รวมถึงการเข้าใจถึงสิทธิและการปฏิบัติงานให้เกิดความปลอดภัยในบริการคลังเลือดและการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล หรือมาตรการส่งเสริมความรู้ความเข้าใจผ่านการจัดแคมเปญรณรงค์เรื่องการให้นมแม่ และการส่งเสริมโภชนาการในเด็ก ซึ่งได้ทำให้อัตราการให้นมแม่เพิ่มขึ้น และอัตราเสียชีวิตของทารกในประเทศฟิลิปปินส์ลดลงอย่างชัดเจน นอกจากนี้ในระดับมหภาค ทางองค์การอนามัยโลกได้ร่วมมือกับหน่วยงานต่างๆ ภายใต้กลไกสหประชาชาติ ในการเสริมสร้างเรื่อง health literacy และร่วมมือกับ International Telecommunication Union (ITU) จัดทำแผนยุทธศาสตร์ระดับชาติเรื่องระบบสุขภาพอิเลกโทรนิกส์ (National eHealth Strategy Toolkit) ขึ้นในปี ค.ศ. 2012 โดยหวังที่จะช่วยให้รัฐบาลประเทศต่างๆ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการพัฒนาแผนของแต่ละประเทศได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

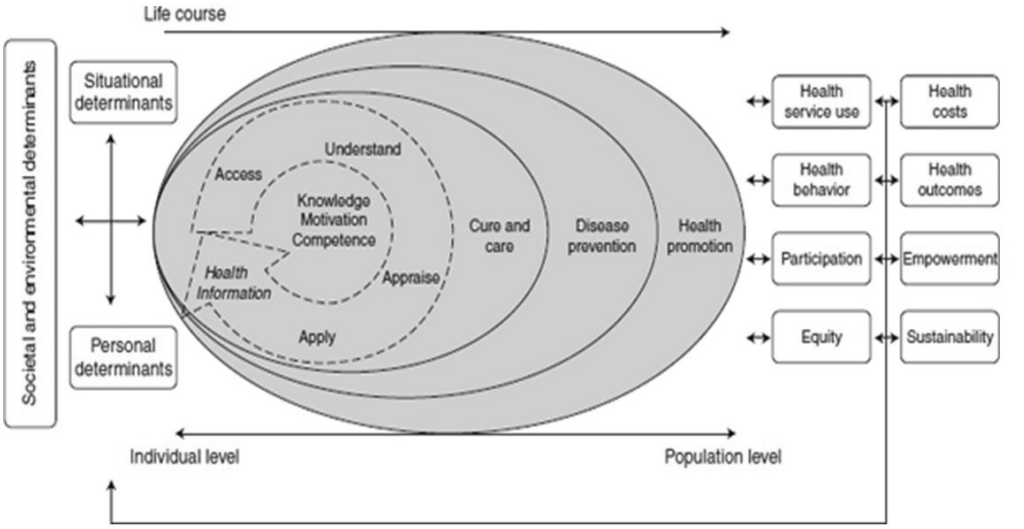
ล่าสุดในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 WHO high commission on NCDs ได้จัดประชุมหารือระดมสมองพัฒนามาตรการเพื่อควบคุม ป้องกัน และแก้ไขปัญหาโรคไม่ติดต่อ และสรุปผลการหารือได้มาตรการ/แนวคิดต่างๆ กว่า 100 แนวคิด โดยสามารถสรุปที่เกี่ยวข้องกับเรื่อง health literacy ได้ดังรูปที่ 3

รูปที่ 3. มาตรการที่เกี่ยวข้องกับเรื่อง health literacy เพื่อควบคุม ป้องกัน และแก้ไขปัญหาโรคไม่ติดต่อจากการประชุมคณะทำงานหลักด้านโรคไม่ติดต่อขององค์การอนามัยโลก

แนวทางการส่งเสริม health literacy เพื่อจัดการควบคุม ป้องกัน และแก้ไขปัญหา NCDs

ในการขับเคลื่อนเรื่อง health literacy ขององค์การอนามัยโลกนั้นได้มีการพัฒนากรอบแนวคิดเพื่อใช้ในการขับเคลื่อน ดังแสดงในรูปที่ 4 ซึ่งกรอบแนวคิดดังกล่าวได้รับการพัฒนาต่อยอดจากแนวคิดของศาสตราจารย์ Don Nutbeam[11] โดยกล่าวถึงความสามารถของคนในการเข้าถึง ทำความเข้าใจ กลั่นกรองตรวจสอบความน่าเชื่อถือ จนกระทั่งตัดสินใจเลือกเชื่อเลือกใช้ข้อมูลสุขภาพนั้นเพื่อประพฤติปฏิบัติต่อสถานะสุขภาพของตนเองอย่างถูกต้องเหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นการตัดสินใจเลือกรับบริการดูแลรักษายามเจ็บป่วย เลือกบริการป้องกันโรค หรือการสร้างเสริมสุขภาพก็ตาม ทั้งนี้ในกรอบแนวคิดดังกล่าวได้พยายามบูรณาการแนวคิดอื่นอีกสองเรื่องหลักที่ได้รับการศึกษาวิจัยทั่วโลกแล้วว่ามีความสัมพันธ์อย่างมากกับพฤติกรรมสุขภาพของคน และส่งผลต่อทั้งตัวบุคคลนั้นๆ และต่อระบบสุขภาพโดยรวมด้วย ได้แก่

1. แนวคิดเรื่องช่วงชีวิตของคนที่มีผลต่อพฤติกรรมสุขภาพ (life course)
2. แนวคิดเรื่องปัจจัยแวดล้อมทางสังคมกำหนดสุขภาวะ (social determinants of health)



รูปที่ 4. กรอบแนวคิดการขับเคลื่อน health literacy ขององค์การอนามัยโลก

นอกจากที่กล่าวมาข้างต้น กรอบแนวคิดขององค์การอนามัยโลกนี้ได้ชี้ให้เห็นว่าพฤติกรรมสุขภาพของคนอันมีผลมาจาก health literacy, social determinants และอิทธิพลของช่วงชีวิตที่เปลี่ยนไปนั้นจะมีผลต่อทั้งเรื่องการใช้บริการสุขภาพ การมีส่วนร่วมในระบบสุขภาพ ความเป็นธรรมของระบบบริการสุขภาพที่ได้รับการออกแบบหรือจัดสรรให้แก่ประชาชน ค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพ ความยั่งยืนของระบบสุขภาพในระยะยาว และมีผลต่อผลลัพธ์ด้านสุขภาพของแต่ละบุคคลและในภาพรวมของประเทศ

อย่างไรก็ตามกรอบแนวคิดดังกล่าวนั้นยังคงมีขอบเขตที่กว้าง และเปิดให้แต่ละประเทศหรือแต่ละหน่วยงานที่สนใจนำไปประยุกต์ใช้ขับเคลื่อนงานด้าน health literacy ได้อย่างหลากหลายตามแต่การแปลความให้เหมาะกับบริบทของแต่ละที่ สถานการณ์ดังกล่าวสะท้อนให้เห็นได้อย่างชัดเจนจากผลการทบทวนสถานการณ์ด้านนโยบาย ยุทธศาสตร์ และมาตรการของนานาประเทศที่มีความหลากหลายทั้งที่มุ่งเน้นไปทางการพัฒนาความรู้และทักษะระดับบุคคล ไปจนถึงที่มุ่งเน้นไปพัฒนาหรือจัดการบริบทแวดล้อมตัวบุคคลให้เอื้อต่อการเรียนรู้และปฏิบัติ

ว่าด้วยเรื่องหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ชัดเจนว่ายังไม่ปรากฏหลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของนโยบายด้าน health literacy ระดับประเทศ และยังไม่มีหลักฐานที่จะบ่งชี้ถึงผลจากนโยบายกับผลลัพธ์ด้านสุขภาพโดยตรง และการใช้บริการสุขภาพ อย่างไรก็ตามงานวิจัยจำนวนไม่น้อยได้มีการศึกษาเจาะลึกถึงรูปแบบการดำเนินการเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจ และทักษะระดับบุคคล หรือกลุ่มบุคคลเฉพาะ ทั้งที่เรียกว่าเป็นการเสริมสร้าง health literacy หรือไม่ก็ตาม โดยแสดงให้เห็นถึงผลของการดำเนินการที่ช่วยให้ระดับความรู้ ความเข้าใจ และทักษะต่างๆ พัฒนาขึ้นไม่มากก็น้อย ยกตัวอย่างเช่น การจัดอบรมให้ความรู้ที่ปรับแต่งเฉพาะกลุ่ม การใช้ภาพประกอบระหว่างการให้คำแนะนำ การใช้ภาษาที่เข้าใจง่าย เป็นต้น แต่ผลต่อการใช้บริการสุขภาพ และผลลัพธ์ด้านสุขภาพนั้น

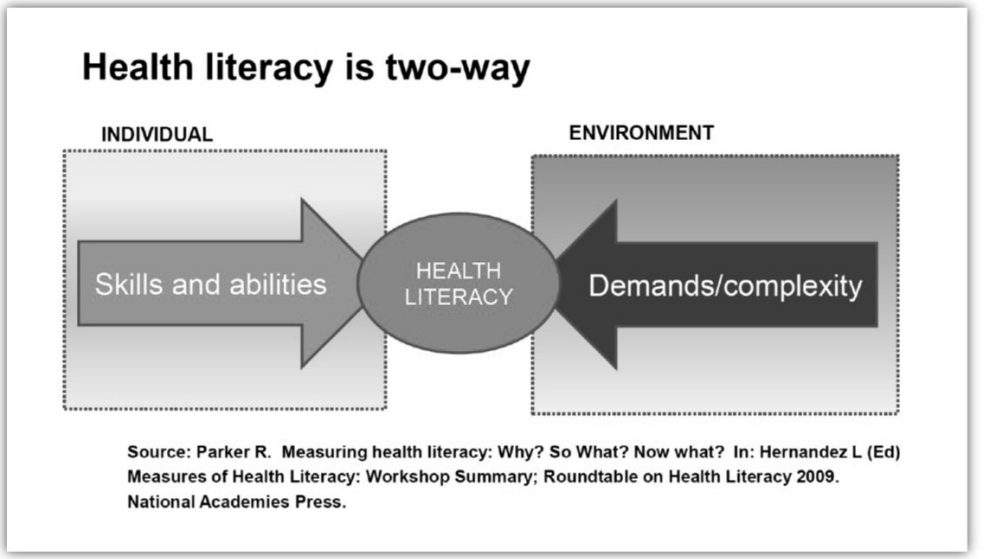
ยังเป็นที่ถกเถียงกัน มีทั้งที่แสดงให้เห็นผลที่ดีขึ้นหรือเพิ่มขึ้นในบางเรื่อง และที่ไม่ได้มีผลที่แตกต่างไปจากการดูแลปกติ

ดังนั้นหากสรุปภาพรวมของหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ คงบอกได้ว่า รูปแบบหรือแนวทางการเสริมสร้าง health literacy ที่ได้รับการดำเนินการกันอยู่ในอดีตจนถึงปัจจุบันน่าจะมีผลช่วยให้คนมีความรู้ความเข้าใจหรือทักษะในเรื่องนั้นๆ ดีขึ้น แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ให้เห็นผลต่อเนื่องว่า รู้ดี เข้าใจดี มีทักษะต่างๆ แล้วจะปฏิบัติได้ดียามที่จำเป็นต้องปฏิบัติหรือไม่ และถ้าปฏิบัติดีปฏิบัติชอบแล้วจะทำได้อย่างคงเส้นคงวานานเพียงใด นอกจากนี้ยังไม่สามารถพิสูจน์ให้เห็นได้ว่า ส่งผลต่อเรื่องผลลัพธ์ด้านสุขภาพโดยตรง และการใช้บริการสุขภาพอย่างไรทั้งในเชิงปริมาณและคุณภาพ และระยะเวลาของผลจากการดำเนินการดังกล่าวว่าจะคงอยู่ยาวนานเพียงใด

ทั้งนี้ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีความพยายามจากหลายวงการที่จะศึกษา อธิบาย และทำนายพฤติกรรมของคนในการประกอบกิจการต่างๆ ในชีวิตประจำวัน ศาสตร์หนึ่งที่กำลังได้รับความสนใจอย่างสูงในประเทศตะวันตกคือ เศรษฐศาสตร์พฤติกรรม หรือ behavioral economics ซึ่งมีงานวิจัยเจาะลึกเพื่อทำความเข้าใจพฤติกรรมของคนในการตัดสินใจทำ หรือไม่ทำสิ่งต่างๆ ในชีวิตประจำวัน ความรู้ที่เกิดขึ้นจากงานวิจัยในสาขานี้มีหลายเรื่องที่น่าสนใจ ยกตัวอย่างเช่น งานวิจัยที่ค้นพบว่าคนเรามีการตัดสินใจระหว่างใช้ชีวิตประจำวันอยู่ราว 2,500-10,000 ครั้งต่อวัน[12] โดยมีการศึกษาต่อไปในหลายงานวิจัย และพบว่าคนเราตัดสินใจที่จะประพฤติปฏิบัติโดยใช้ความรู้และเหตุผล (rational decision making) เป็นหลักในการตัดสินใจเพียงร้อยละ 20 ของการตัดสินใจทั้งหมด ทั้งนี้การตัดสินใจอีกร้อยละ 80 เป็นผลจากการใช้อารมณ์ ความคุ้นเคย/เคยชิน หรืออิทธิพลจากปัจจัยแวดล้อมในสังคม (irrational decision making) ไม่ว่าจะเป็นเพื่อนฝูง ครอบครัว การโฆษณาประชาสัมพันธ์ หรือการได้รับการนำเสนอทางเลือกให้อัตโนมัติ จะโดยบังคับ หรือจูงใจก็ตามแต่ ทั้งนี้มีเทคนิคหลากหลายที่สามารถนำมาใช้จูงใจ หรือสะกิด (nudge) ให้คนตัดสินใจมากระทำในทางที่เสนอให้ หรือวางแผนให้มาเลือกทำตามที่ต้องการ และพิสูจน์แล้วว่ามีประสิทธิภาพ ยกตัวอย่างเช่น การนำเสนอทางเลือกที่แนะนำ (default option) ซึ่งพบว่าส่งผลให้คนเลือกมากขึ้นราวร้อยละ 30 ในหลากหลายสถานการณ์ ทั้งเรื่องบริโภคอาหาร หรือแม้แต่ในวงการสุขภาพ เช่น การเลือกซื้อประกันสุขภาพ ฯลฯ[13]

จากความรู้ด้านเศรษฐศาสตร์พฤติกรรมข้างต้น Institute of Medicine ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้เริ่มประยุกต์ใช้พัฒนานโยบายแนวใหม่เพื่อจัดการกับปัญหาสุขภาพของประชากร ซึ่งหลายปัญหาพบว่ารุนแรงขึ้นเรื่อยๆ และไม่ตอบสนองต่อแนวทางนโยบายเดิมๆ ที่เคยทำมา อาทิเช่น ปัญหาโรคอ้วน และโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เป็นต้น ทั้งนี้นโยบายเหล่านั้นได้รับการพัฒนาขึ้นจากข้อมูลเชิงประจักษ์ที่กล่าวมาโดยยอมรับว่า การพัฒนาหรือเสริมสร้างความรู้ ความเข้าใจ และทักษะเฉพาะบุคคลให้แก่ประชาชนนั้นจะได้ผลถึงเพียงระดับหนึ่งเท่านั้น และไม่รับประกันว่ารู้ดี เข้าใจดี มีทักษะ แล้วจะเลือกประพฤติในสิ่งที่ถูกต้องเหมาะสมได้ ดังนั้นหากจะควบคุม ป้องกัน และแก้ไขปัญหาที่เกิดจากพฤติกรรมสุขภาพของประชาชนให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ก็จำเป็นจะต้องพัฒนามาตรการที่จะลดปัญหาที่เกิดจากการตัดสินใจ

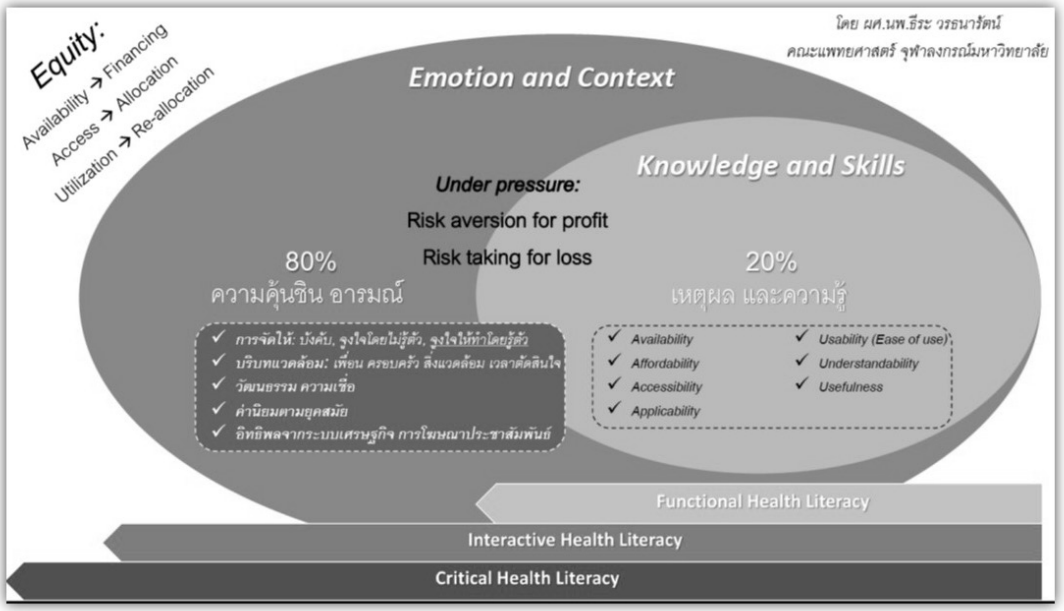
แบบไม่ได้อิงความรู้และเหตุผลด้วย[14] ในขณะเดียวกันคณะทำงานด้าน health literacy ของ Institute of Medicine ก็ได้นำเสนอกรอบแนวคิดอธิบายว่าการจะพัฒนา health literacy ในประชากรให้ได้มีประสิทธิภาพนั้น จำเป็นจะต้องมีมาตรการที่จัดการทั้งที่ตัวบุคคลเพื่อพัฒนาความรู้ ความเข้าใจ รวมถึงทักษะที่จำเป็น และจัดการปัจจัยแวดล้อมเพื่อให้เกิดทางเลือกที่เหมาะสมและ/หรือสร้างแรงจูงใจในการตัดสินใจปรับพฤติกรรมให้พึงประสงค์ไปพร้อมกัน มิใช่แค่อย่างใดอย่างหนึ่ง (ภาพที่ 5) ซึ่งหากพิจารณาให้ละเอียดก็จะพบว่าสอดคล้องกับกรอบแนวคิดขององค์การอนามัยโลกที่บูรณาการทั้งเรื่องตัวบุคคลและปัจจัยแวดล้อมเข้าด้วยกัน



รูปที่ 5. กรอบแนวคิดความสัมพันธ์ระหว่าง health literacy และปัจจัยระดับบุคคลกับปัจจัยแวดล้อม

ทั้งนี้หากพิจารณาคำจำกัดความและประเภทของ health literacy ที่ศาสตราจารย์ Don Nutbeam ได้นำเสนอไว้ จะพบว่ามีการแบ่งระดับของ health literacy เป็น 3 ระดับ ได้แก่ functional health literacy, interactive health literacy, และ critical health literacy โดยมีความหมายที่แตกต่างกันตั้งแต่ functional health literacy เป็นระดับที่บ่งถึงความรู้ และทักษะของคนในการเข้าถึงข้อมูล ทำความเข้าใจ และใช้ข้อมูลสุขภาพเพื่อดำรงชีวิตประจำวันพื้นฐาน ในขณะที่ interactive health literacy นั้นขยายความไปถึงการที่สามารถจัดการกับสถานการณ์ต่างๆ รอบตัวที่ประสบพบเจอ และสามารถสื่อสาร หรือมีปฏิสัมพันธ์กับคนอื่นๆ เช่น บุคลากรทางการแพทย์ และคนรอบข้างได้ ส่วน critical health literacy นั้นเป็นระดับที่บ่งถึงการที่คนคนนั้นมีความสามารถในการวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาที่พบ และเข้าใจปัจจัยแวดล้อมที่เกี่ยวข้อง จนสามารถวางแผนจัดการควบคุม ป้องกัน หรือแก้ไขปัญหานั้นๆ ได้

การที่จำแนกระดับของ health literacy ดังกล่าว หากนำมาจัดเรียงเป็นกรอบแนวคิดเพื่อพัฒนานโยบายสำหรับระบบสุขภาพของประเทศที่จะช่วยเสริมสร้าง health literacy ของประชาชนเพื่อหยุดยั้งภาระโรคสำคัญ อันหมายรวมถึงโรคไม่ติดต่อด้วยนั้น จะสามารถนำเสนอได้ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6. กรอบแนวคิดอธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง health literacy และพฤติกรรมของประชากร

นโยบายสาธารณะที่ควรได้รับการนำเสนอเพื่อไปขับเคลื่อนให้เกิดการเสริมสร้าง health literacy สำหรับประชากรในสังคมนั้น นอกจากจะต้องพิจารณาด้านความเป็นธรรมโดยดูเรื่องทรัพยากรต่างๆ ที่จำเป็นว่ามีเพียงพอหรือไม่ ได้รับการจัดสรรให้แก่กลุ่มเป้าหมายอย่างทั่วถึงและเหมาะสมหรือไม่ และสอดคล้องกับวิถีชีวิตของกลุ่มเป้าหมายหรือไม่แล้ว การจะทำให้ประชากรมีความรู้ที่จำเป็น มีความเข้าใจและนำความรู้ความเข้าใจนั้นไปปฏิบัติเพื่อจัดการตนเองในเรื่องสุขภาพ อันหมายรวมถึงการควบคุมป้องกันและแก้ไขปัญหาโรคเรื้อรัง ย่อมจะต้องมีการออกแบบนโยบายที่ครอบคลุมทั้งด้านการพัฒนาความรู้และทักษะให้แก่กลุ่มเป้าหมายนั้นๆ และด้านการจัดการกับปัจจัยแวดล้อมบุคคลให้เอื้อต่อการปฏิบัติดีปฏิบัติชอบ ไม่ว่าจะเป็นการสร้างทางเลือกที่ดีในการดำรงชีวิตให้มีมากเพียงพอ เข้าถึงได้ง่าย หรือมีคุณลักษณะที่จูงใจให้เกิดการกระทำที่ดีทั้งโดยตั้งใจหรือไม่ตั้งใจ และสร้างให้เกิดวัฒนธรรม และ/หรือความเชื่อ และ/หรือค่านิยมที่นำไปสู่สุขภาวะสำหรับบุคคลและชุมชน ทั้งนี้เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่านโยบายเสริมสร้าง health literacy ส่วนใหญ่ที่เคยมีเคยปฏิบัติกันในประเทศไทยและประเทศอื่นๆ ทั่วโลกนั้น ส่วนใหญ่แล้วมักเป็นนโยบายที่มุ่งไปที่ระดับตัวบุคคล ในขณะที่นโยบายที่มุ่งจัดการกับปัจจัยแวดล้อมบุคคลยังเห็นได้น้อย และได้รับการเรียกร้องให้เกิดการพัฒนาเรื่องนี้อย่างจริงจังเพื่อหวังจะช่วยจัดการปัญหาโรคเรื้อรังได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

สรุปประเด็นนโยบายสาธารณะด้าน health literacy เพื่อจัดการปัญหา NCDs

ประเด็นนโยบายสาธารณะเรื่องการเสริมสร้าง health literacy ด้านโรคเรื้อรังนั้น หากพิจารณาตามข้อมูลวิชาการเกี่ยวกับแนวทางการดำเนินงานและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นต่อสุขภาพและต่อลักษณะการ

ใช้บริการ ตลอดจนความเคลื่อนไหวของหน่วยงานระดับโลก ระดับประเทศ รวมถึงหน่วยงานในประเทศไทยเองแล้ว จะมีประเด็นนโยบายหลักที่กำลังได้รับการนำไปขับเคลื่อน 5 ประเด็นหลัก ได้แก่

หนึ่ง การใช้ถ้อยความที่สั้น กระชับ เข้าใจง่าย และเหมาะสมกับกลุ่มเป้าหมาย ในการสื่อสารสาธารณะจากทุกหน่วยงานภาครัฐ ทั้งในด้านสุขภาพและด้านอื่นๆ หรือเรียกว่า simple message and tailored communication ทั้งนี้เนื่องจากเป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าระบบการสื่อสารสาธารณะของหน่วยงานภาครัฐนั้นยังมีการดำเนินการอย่างไม่ค่อยเป็นระบบมาตรฐานเดียวกัน หลายครั้งข้อมูลข่าวสารที่ได้รับการส่งออกมาจากหน่วยงานภาครัฐนั้นมักอยู่ในรูปแบบที่เข้าใจได้ยาก เยิ่นเย้อ ไม่ทันต่อกาล และออกมาแบบรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งแต่หวังอยากจะใช้กับประชากรทุกกลุ่ม ทำให้ประสิทธิภาพของการสื่อสารสาธารณะนั้นไม่ดีเท่าที่ควร ไม่ได้รับความสนใจจากกลุ่มเป้าหมาย และไม่สามารถทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้อง ตลอดจนไม่สามารถนำไปสู่การปฏิบัติได้ นโยบายลักษณะดังกล่าวข้างต้นได้รับความสนใจและนำไปขับเคลื่อนในหลายประเทศในปัจจุบันเพื่อหวังจะช่วยต่อกรกับภาวะข้อมูลข่าวสารที่ท่วมท้นในสังคม และข้อมูลหลอกลวงที่มุ่งหวังจะให้ประชาชนซื้อสินค้าหรือบริการเชิงพาณิชย์ และมุ่งที่จะช่วยลดทอนปัญหาภาระโรคที่พบบ่อยอย่างโรคเรื้อรังอีกด้วย ประเทศที่นำนโยบายเช่นนี้ไปดำเนินการนั้น ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร เป็นต้น

สอง การพัฒนาฉลากติดหน้าบรรจุภัณฑ์ที่ได้รับการออกแบบโดยระบุองค์ประกอบมาตรฐาน (front of package labelling) เช่น ข้อมูลจำเป็นที่ต้องสื่อให้ผู้บริโภคหรืออุปโภคได้รับทราบ ซึ่งเกี่ยวข้องกับประโยชน์และอันตรายจากสินค้าหรือบริการเหล่านั้น ทั้งนี้ข้อมูลจะต้องอยู่ในรูปแบบสั้น กระชับ เข้าใจง่าย ขนาดตัวอักษรใหญ่เพียงพอสำหรับแต่ละกลุ่มเป้าหมาย ตลอดจนมีความแตกต่างของเฉดสีของตัวอักษรและพื้นหลังอย่างเพียงพอเพื่อให้สามารถอ่านได้ง่าย ทั้งนี้นโยบายดังกล่าวได้รับการพิจารณาขับเคลื่อนอย่างจริงจังในหลายประเทศเมื่อไม่นานมานี้ เพื่อหวังจะต่อกรกับปัญหาโรคเรื้อรังในประชากรอาทิ ประเทศสก๊อตแลนด์ซึ่งประกาศบังคับใช้ฉลากลักษณะดังกล่าวในสินค้าประเภทอาหารพร้อมรับประทานและเครื่องดื่มทุกชนิดที่ขายกันทั่วไป และกำลังพิจารณาขยายไปถึงสินค้าอื่นๆ เช่น ของสด เป็นต้น ในขณะที่ประเทศสหรัฐอเมริกามีการบังคับใช้เป็นกฎหมายในหลายรัฐ เช่น นิวยอร์ค โดยครอบคลุมไปถึงการบังคับให้ระบุปริมาณแคลอรี่และสารอาหารสำคัญประเภทไขมัน น้ำตาล เกลือ และไฟเบอร์ ในเมนูของร้านอาหารที่นั่งรับประทานอีกด้วย

สาม การส่งเสริมให้กิจการอาหารและเครื่องดื่มนำเสนอเมนูที่ดีต่อสุขภาพเป็นทางเลือกแรกให้แก่ลูกค้า (health choice as a default option) ภายใต้ปรัชญาที่ว่าอาหารและเครื่องดื่มต่างๆ นั้นไม่ว่าจะมีค่าพลังงานและสารอาหารต่างๆ ที่แตกต่างกันมากน้อยเพียงใด ก็มีความเหมาะสมสำหรับคนที่แตกต่างกัน เป็นไปได้ยากที่จะมุ่งกำจัดประเภทอาหารหรือเครื่องดื่มที่ไม่เข้าหรือตรงกับเกณฑ์ที่ต้องการ แต่จะเป็นไปได้สูงหากมีการผลักดันนโยบายที่ส่งเสริมให้กิจการร้านค้าต่างๆ ดูเมนูทั้งหลายที่ตนเองมีแล้วเลือกนำเสนอชนิดที่มีคุณสมบัติที่ดีต่อสุขภาพของประชาชนโดยรวมมาเป็นทางเลือกแรกให้แก่ลูกค้า เช่น การนำเสนอเครื่องดื่มประเภทไม่หวานหรือหวานน้อยโดยอัตโนมัติ แต่ไม่ปิดกั้นหากจะสั่ง

หวานปกติ หรือการนำเสนอเมนูอาหารที่มีผักเป็นองค์ประกอบในสัดส่วนที่มากกว่าเมนูอื่นมาเป็นเมนูชูโรงในใบโฆษณาประชาสัมพันธ์ หรือการนำเสนอเซ็ตเมนูอาหารฟาสต์ฟู้ดส์ที่นำเสนอเซ็ตที่มีปลา ผักคู่กับผลไม้และน้ำเปล่ามาเป็นเมนูชูโรงในใบโฆษณาประชาสัมพันธ์ เป็นต้น ทั้งนี้เพราะมีข้อมูลสนับสนุนเชิงวิชาการที่ชัดเจนว่า การนำเสนอทางเลือกแรกให้แก่ลูกค้านั้นจะมีอิทธิพลจูงใจให้เลือกรับทางเลือกที่นำเสนอมานั้นเพิ่มขึ้นกว่าร้อยละ 30 โดยประเทศต่างๆ ได้มีการนำแนวนโยบายนี้ไปใช้กันอย่างหลากหลาย เช่น สหรัฐอเมริกา และกลุ่มประเทศยุโรป และมีการนำไปประยุกต์ใช้กับนโยบายการบริจาคอวัยวะอีกด้วย

สี่ การประยุกต์ใช้ความรู้ด้านการตลาดเพื่อสังคมและเศรษฐศาสตร์พฤติกรรม เพื่อนำมาสร้างนโยบายและมาตรการใหม่ๆ เพื่อจูงใจให้ประชาชนปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการอุปโภคและบริโภค และสร้างกลไกความร่วมมือระหว่างหน่วยงานสุขภาพภาครัฐกับมหาวิทยาลัย หรือหน่วยงานวิชาการด้านการตลาดเพื่อสังคมและเศรษฐศาสตร์พฤติกรรมในระยะยาว ทั้งนี้ในสหรัฐอเมริกา อังกฤษ และองค์การอนามัยโลกได้สนับสนุนให้มีการจัดตั้งหน่วยเศรษฐศาสตร์พฤติกรรมในทุกหน่วยงานภาครัฐ (nudge unit in all government agencies) เพื่อหวังจะพัฒนานโยบายและมาตรการแนวใหม่เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของประชาชน และหวังจะควบคุมป้องกันและแก้ไขปัญหาโรคเรื้อรัง แต่ในประเทศไทยอาจมีปัญหาเรื่องกรอบอัตรากำลังและทรัพยากร ดังนั้นจะเป็นการดี หากมีการพัฒนากลไกความร่วมมือระหว่างภาคส่วนวิชาการด้านดังกล่าวที่มีอยู่แล้วกับหน่วยงานสุขภาพภาครัฐ ตั้งแต่กระทรวงสาธารณสุข สถาบัน กรม กอง และระดับสถานพยาบาลตามความเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. อรรถเกียรติ กาญจนพิบูลวงศ์ และคณะ. รายงานสถานการณ์โรค NCDs ฉบับที่ 2: Kick off to the goals, 2559.
2. รายงานสุขภาพคนไทย 2560. Available at: http://www.thaihealthreport.com
3. Global health data exchange. Institute of health metrics and evaluation. Available at: http://www.healthdata.org
4. Sorensen K, Van den broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health. 2012;12:80-93.
5. WHO global coordination mechanism on the prevention and control of NCDs, 2017. Available at: http://www.who.int/global-coordination-mechanism/news/2017/en/
6. Health literacy. Available at: http://pr.moph.go.th/iprg/news_pic/22july58.pdf
7. Health literacy: The solid facts. World Health Organization 2013.
8. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue K, et al. Low literacy and health outcomes: An updated systematic review. Annals of Internal Medicine. 2011;155(2):97-107.
9. Ratzan SC. Policies and Programs Promoting Health Literacy Globally. In: Health Literacy Perspectives. Health Literacy Improving Health, Health Systems, and Health Policy around the World. National Academy Press, USA, 2013.

10. Kumaresan J. Health Literacy Work of the World Health Organization. In: Health Literacy Perspectives. Health Literacy Improving Health, Health Systems, and Health Policy around the World. National Academy Press, USA, 2013.
11. Nutbeam D. Defining, measuring, and improving health literacy. Available online at: http://www.who.int/global-coordination-mechanism/news/Health-literacy-WHO-Geneva-Nov-2015.pdf
12. Douglas K. Decision time: how subtle forces shape your choices. Available online at: https://www.newscientist.com/article/mg21228381-800-decision-time-how-subtle-forces-shape-your-choices/
13. ธีระ วรธนารัตน์ สันต์ สัมปัตตะวนิช นพพล วิทย์วรพงศ์ ธนะพงศ์ โพธิปิติ พัชรสุทธิ์ สุจริตานนท์ และธานี ชัยวัฒน์. เศรษฐศาสตร์พฤติกรรมกับการบริโภคอาหาร. 1 ed. กรุงเทพฯ: คณะเศรษฐศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2559. Available at: https://www.slideshare.net/thiraw/ss-62555551
14. Accelerating progress in obesity prevention: solving the weight of the nation. Institute of Medicine, National academy press, USA, 2012.

Early detection and treatment of diabetic kidney disease stage 1 are essential

Narisa Futrakul, Prasit Futrakul

Department of Physiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University.

The present unsolved problem in DKD

Diabetes mellitus is the most common health threatening disease worldwide.[1] According to the International Diabetic Federation, 415 million people are currently affected by this disease throughout the world.[2] It is the most leading cause of ESRD. Treatment under common practice guided by the KDOGI using the biomarkers to recognize Diabetic Kidney Disease (DKD) only when the presence of microalbuminuria, the level of serum creatinine is over 1 mg/dL, or the creatinine clearance is below 60 ml/min/1.73m^2 is rather inappropriate and is responsible for the therapeutic failure in restoring renal function, as well as the progression of renal disease toward ESRD,[3] which is due to the insensitive diagnostic markers that detect only late stage DKD (DKD stage 3). The characteristic nature of this late stage DKD is associated with (1) renal microvascular disease and renal ischemia,[4-9] (2) an impaired vascular homeostasis due to defective angiogenic factors namely angiopoietin-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, resulting in an impaired nitric oxide production. In addition, the antiangiogenic factors are also elevated such as angiopoietin 2, vascular endothelial growth factor receptor 2, and endostatin, which lead to the progression of renal microvascular disease, and progressive renal ischemia.[14] Therefore, vasodilator treatment at this late stage is usually resistant to dilate the renal microcirculation, and unable to correct the renal ischemia, or restore the renal function. This explains the progressive increment in number of DKD patients entering ESRD.

A proposal to solve the current problem

With reference to the 5 stages of DKD, the early stages of DKD (stages 1,2) are usually underrecognized due to the lack of sensitive diagnostic markers. It is interesting to observe that renal hemodynamic study has revealed the alteration in renal hemodynamic at the early stage of DKD which is characterized by (1) a reduction in peritubular capillary

flow (2) the intraglomerular hypertension (3) glomerular hyperfiltration (GFR/RPF > 0.2).[10-13] Also at this early stage, the study in vascular homeostasis has demonstrated a rather adequate mechanism of vascular repair associated with a sensitive response to vasodilator treatment.[14] This implies that vasodilator treatment at this stage would be vulnerable to improve renal perfusion, and is able to correct the state of renal ischemia.

Diagnostic markers to detect early stage of DKD

Although the determinative of serum creatinine cannot clearly distinguish the early stage of DKD, the method of estimated GFR, currently available is useful to recognize the DKD stages 1, 2.[15-18] However, there is a certain percentage of DKD stage 1 patient associated with hyperfiltration may show a normal or high creatinine clearance (in the presence of renal hypoperfusion). In this case, it is necessary to utilize alternative biomarkers periostin, FGF-21 or FEMg, which is correlated inversely with the creatinine clearance, and directly with the magnitude to tubulointerstitial fibrosis. Furthermore, the early stage of DKD can be reflected by the altered vascular biomarkers such as ACE, endostatin[19] ,nitric oxide and endothelin. However, large-scale studies are still required to validate the sensitivity and specificity of these biomarkers.

The optimal time to prevent the progression of DKD

With the assistance of sensitive diagnostic marker to be able to detect early stage of DKD, it becomes apparent that the number of early stage of DKD patients has been much underestimated. Therefore, to implement the therapeutic and preventive strategy at this early stage would be most benefit to the majority of DKD patient. Our study in approximately, 100 early stage of DKD patients revealed a successful result in enhancing renal perfusion, correcting the renal ischemia, and improving the renal function.[4,20] Thus, this innovative therapeutic strategy would be able to effectively prevent the progression of DKD patient toward ESRD, and eventually minimize the number of patients requiring renal replacement therapy. This of course does require a self-sufficiency condition of the patients associated with healthy diet, physical activity, an adequate body and mind rest to accomplish the task.

References

1. Lin C-H, Chang Y-C, Chuang L-M. Early detection of diabetic kidney disease : Present limitations and future perspectives. World J Diabetes 2016; 7:290-301.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: Internation Diabetes Federation 2015.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2012; 49(2 suppl 2):S1-179.
4. Futrakul N, Butthep P, Vongthavarawat V, et al. Early detection of endothelial injury and dysfunction in conjunction with correction of hemodynamic maladjustment can effectively restore renal function in type 2 diabetic nephropathy. Clin Hemorheol Microcirc 2006; 34:373-381.
5. Futrakul N, Vofngthavarawat V, Sirisalipotch S, et al. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. Clin Hemorheol Microcirc 2005; 32:59-65.
6. Ritt M, Ott C, Raff W, et al. Renal vascular endothelial function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Kidney Dis 2009; 53:281-289.
7. Ishida K, Ishibashi F, Takeshina S. Comparison of renal hymodynamics in early non-insulin-dependent and insulin dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complication 1991; 5:143-145.
8. Vallon V, Wead LM, Blantz RC. Renal hemodynamics and plasma and kidney angiotensin II in established diabetes in rats: Effect of sodium and salt restriction. J Am Soc Nephrol 1995; 5:1761-1767.
9. Futrakul N, Futrakul P. Diabetic nephropathy: current concept of therapeutic strategy toward self-sufficiency. J Nephrol Therapeutic 2011; http/dx.coi.org/10.4172/2161-0959,1000109.
10. Futrakul N, Kulapatana O, Futrakul P. Vascular disease in early stage of diabetic nephropathy. Ren Fail 2015; 35:1302.
11. Futrakul N, Futrakul P. Indices indicating early renal microvascular disease in diabetes. Tobiomj 2011; 4:18-20.
12. Futrakul N, Futrakul P. Biomarker for early renal microvascular and diabetes kidney disease. Ren Fail 2017; 39:505-511.
13. Futrakul N, Chaisuriya P, Ratanabanangkoon K, et al. Microvascular dysfunction in normotensive, normoalbuminuric, normo- or hyperfiltrate type 2 diabetes. Ren Fail 2013; 35:1191-1192.
14. Futrakul N, Futrakul P. Vascular homeostasis and angiogenesis determine therapeutic effectiveness in type 2 diabetes. Int J Vasc Med 2011; 2100:971524.
15. Ahmed SS, Rizwan MASM, Khan MAM, et al. Early recognition and treatment of diabetic kidney disease. Medicine Today 2014; 26:56-62.
16. Papadopoulou-Merketou N, Kanaka-Gentenbein C, Marketos N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. Critical Reviews in Clin Lab Sci https://doi.org/10.1080/ 10408363.2017.1377682.

17. Motawi T, Shehata NI, Elnokeety MM, et al. Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy. Diabet Res Clin Pract 2018; 136:150-158.
18. Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy. J Diabet Res 2018 https://doi. Org/10.1153/2018/2352398.
19. Futrakul N, Futrakul P. Detection of DKD stage 1 and treatment are essential. Ren Fail 2018; doi 10. 1080/0886022X.1462208.
20. Futrakul N, Kulapatana O, Futrakul P, et al. Enhanced peritubular capillary flow and renal function can be accomplished in normoalbuminuria type 2 diabetic nephropathy. Ren Fail 2011; 33:312-315.
21. Futrakul N, Futrakul P. A self-sufficiency philosophy for non-communicable disease control. J Clin Nephrol Ren Care 2017 doi:10.23937/2572-3286.151033.

สูตรมะนาวผงยูโรไลม์ลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไต

ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ ฐสิณัส ดิษยบุตร สุพจน์ รัชชานนท์
วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ พิมพ์สุดา กุลประดิษฐ์
วิศิษฎ์ ทองบุญเกิด สุภาพร จิรไกรโกศล เกรียง ตั้งสง่า

บทนำ

นิ่วเป็นภาวะที่ร่างกายมีผลึกไม่ละลายน้ำที่เกิดขึ้นเองในปัสสาวะ ซึ่งสามารถรวมกันเป็นก้อนขนาดใหญ่คล้ายผลึกหิน อุดตันบริเวณต่างๆ ของทางเดินปัสสาวะ อันเป็นผลมาจากการสร้างผลึกและตกตะกอนของสารในปัสสาวะ ประมาณร้อยละ 80 มักพบที่ไต บริเวณ เนื้อไต กรวยไต และท่อไต หลายการศึกษาพบว่า ถ้าปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วอยู่ในภาวะความอิ่มตัวยวดยิ่งเนื่องจาก ปริมาตรปัสสาวะลดลง มีปริมาณสารก่อนิ่วสูงและภาวะที่มีสารยับยั้งนิ่วต่ำ เช่น ซิเทรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) เป็นเวลานาน ทำให้มีผลึกติดค้างอยู่ที่เนื้อไตรวมตัวเป็นก้อนนิ่ว ซึ่งจะกระตุ้นให้สร้างสารอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชั่น (oxidative stress) ทำให้มีการอักเสบ (inflammation) เกิดขึ้น และกระตุ้นให้เกิดเนื้อเยื่อพังผืด (fibrosis) ตามมา ส่งผลให้พบการทำงานของไตเสื่อมลงและเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไตที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือสลายนิ่ว มีอัตราการเกิดนิ่วซ้ำ (stone recurrent rate) ได้สูงถึงร้อยละ 39 ภายในระยะเวลา 2 ปี [1-5] หากไม่ได้มีการป้องกันรักษา หรือไม่มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทางดำเนินชีวิต ดังนั้นการรักษาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำในผู้ป่วยนิ่วไตไทย คือ การให้ยาที่มีส่วนประกอบของสารอื่น ๆ ที่มีสำคัญต่อการลดภาวะผิดปกติที่สัมพันธ์กับการเกิดนิ่ว ซึ่งยาที่ใช้ในรักษาปัจจุบัน คือยาโพแทสเซียมซิเทรต (Potassium citrate) ที่ผลิตจากต่างประเทศ แต่ถึงอย่างไรก็ตามทำให้เกิดคำถามว่าการให้เพียงแต่สารยับยั้งนิ่วเพียงพอต่อการลดอัตราการเกิดโรคนิ่วซ้ำหรือไม่

ดังนั้น ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ และคณะวิจัยจึงได้คิดผลิตภัณฑ์มะนาวผงยูโรไลม์ (urolime, lime powder, UROLIME) ซึ่งผลิตขึ้นมาจากน้ำมะนาว เยื่อมะนาวและเปลือกมะนาว มีขั้นตอนการเติมสารที่ทำให้สามารถควบคุมปริมาณที่แน่นอนของสารที่ออกฤทธิ์ที่สำคัญเป็นสารซิเทรต ฟลาโวนอยด์ วิตามินและเกลือแร่ต่างๆ ฟลาโวนอยด์จัดเป็นสารโพลี่ฟีนอล (polyphenol) ที่เป็นสารพฤษเคมี (phytochemicals) จากพืช ชนิดที่พบมากใน UROLIME เป็นกลุ่มย่อยฟลาวาโนน (flavanone) และกลุ่มย่อยฟลาโวน (flavone) ได้แก่ hesperidin, eriocitrin เป็นหลักและกลุ่มย่อยฟลาโวน คือ ไดออสมิน (diosmin) ซึ่งทำงานเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน (synergistic) ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์มะนาวผงเพื่อป้องกันและลดการเกิดนิ่วไต เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบและยับยั้งการเกิดนิ่วในปัสสาวะ นอกจากนี้

สูตรมะนาวผง UROLIME ยังได้รับการผลิตที่โรงงานและบริษัทยาที่มีมาตรฐาน GMP ผ่านกรรมวิธีการทำแห้งเป็นผงเพื่อให้ได้ปริมาณของสารออกฤทธิ์ที่คงที่ ผ่านการวิเคราะห์สารโลหะหนักและเชื้อโรคปลอดภัย ผ่านการทดสอบพิษเฉียบพลันในสัตว์ทดลอง ไม่พบความผิดปกติ และเมื่อนำมาทดสอบศักยภาพของผลิตภัณฑ์มะนาวผงยูโรไลม์ในการป้องกันการเกิดโรคนิ่วไตกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคนิ่วไตที่ได้รับการผ่าตัดรักษาเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก เป็นเวลา 6 เดือน พบว่ามะนาวผงยูโรไลม์ มีประสิทธิภาพในการลดระดับโปรตีนในปัสสาวะ โดยเฉพาะโปรตีนอัลบูมิน มากกว่ากลุ่มผู้ที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าช่วยลดโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและการเกิดพังผืด ขณะเดียวกันยังเพิ่มปริมาณสารยับยั้งการเกิดนิ่วในปัสสาวะ และจากการศึกษานำร่องทางคลินิกระยะที่สาม ในผู้ป่วยโรคนิ่วไตที่ได้รับการรักษาโดย UROLIME เป็นระยะเวลา 1-2 ปี พบว่าในกลุ่มผู้ที่ได้รับมะนาวผงมีอุบัติการณ์การกลับเป็นโรคนิ่วไตซ้ำน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการให้ผลิตภัณฑ์จากมะนาวผง UROLIME ในผู้ป่วยโรคนิ่วไตอาจจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วไตได้

ซิเทรตและความสำคัญ

กรดซิตริก (citric acid) หรือซิเทรต (citrate) มีสูตรเคมีเป็น $C_6H_8O_7$ น้ำหนักโมเลกุล 192 ดาลตัน (dalton) เป็นกรดอินทรีย์ที่มีความเข้มข้นสูง พบในผลไม้ตระกูลส้ม (citrus fruits) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1784 โดยนักเคมีชาวสวีเดนชื่อ คาล วิลเฮลม ชีล (Karl Wilhelm Scheele) ขณะที่กำลังสกัดวิตามินซีจากน้ำมะนาว เพื่อใช้ป้องกันโรคเลือดออกตามไรฟัน ในสภาวะปกติค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของร่างกาย เช่น ในเลือดจะมีค่า pH 7.4 กรดซิตริกจะอยู่ในสภาพแตกตัวได้เต็มที่ให้ 3 ประจุลบ กลายเป็นซิเทรต ($citrate^{3-}$) ส่วนในทางเดินปัสสาวะเป็นซิเทรตให้ 2 ประจุลบ ($citrate^{2-}$) เนื่องจากซิเทรตสามารถที่จะจับรวมกับสารประจุบวกต่างๆ ในของเหลวของร่างกาย ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม แมกนีเซียม ได้อย่างมีประสิทธิภาพและละลายน้ำได้ดีมาก โดยจะจับแคลเซียมที่จัดเป็นสารก่อนิ่วเกิดเป็นสารประกอบแคลเซียมซิเทรตซึ่งมีสมบัติละลายน้ำได้ดี ทำให้ซิเทรตมีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการเกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟตในทางเดินปัสสาวะได้ดี

ในเชิงชีวเคมี ซิเทรตเป็นสารที่มีความสำคัญยิ่งต่อการผลิต ATP จากสารอาหารต่างๆ รวมทั้งยังทำหน้าที่เป็นตัวกลางเชื่อมระหว่างไมโตคอนเดรียและไซโตพลาสซึมในการแปรรูปสารอาหารต่าง ๆ และทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการสร้าง การสลายกลูโคส และไขมันภายในเซลล์ นอกจากนี้ยังจำเป็นต่อการสร้างกรดไขมันและโคเลสเตอรอล จากผลการศึกษาของฮานส์ เครบส์ บ่งชี้ว่าเมื่อซิเทรต 1 โมเลกุลเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ จะให้สารออกซาโลอะซิเทรต (oxaloacetate, OAA) 1 โมเลกุล และให้ CO_2 2 โมเลกุล จากนั้น CO_2 ที่ได้จะรวมตัวกับน้ำโดยอาศัยเอนไซม์ carbonic anhydrase เกิดเป็น กรดคาร์โบนิก ที่แตกตัวเป็นโปรตอนและไบคาร์บอเนต (bicarbonate, HCO_3^-) มีคุณสมบัติเป็นบัฟเฟอร์ (buffer) ควบคุม pH ภายในเซลล์ (intracellular pH) ของเซลล์หลอดฝอยไต และควบคุม pH ของเหลวนอกเซลล์ (extracellular

fluid, ECF) จากความสำคัญดังกล่าวทำให้มีการใช้ประโยชน์ของกรดซิตริกและเกลือซิเทรตต่างๆ ที่ได้จากอาหารธรรมชาติและอาหารเสริมในการรักษาโรคภาวะกรดเกินในร่างกาย นอกจากนี้ มีการศึกษาบ่งชี้ว่าการบริโภคสารอาหารประเภท มะนาว ผลไม้และผัก จะเพิ่มค่า pH ในปัสสาวะ ส่งผลให้มีซิเทรตสูงในปัสสาวะตามมา

ในทางการแพทย์ พบว่ามีโรคหลายชนิดที่มีความผิดปกติของระดับซิเทรตในปัสสาวะต่ำ ได้แก่ โรคนิ่วไต โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงเนื่องจากมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemic periodic paralysis) โรคเลือดเป็นกรดจากไตไม่สามารถขับกรดทิ้งทางปัสสาวะ (distal renal tubular acidosis, DRTA) และโรคไตวาย (renal failure) ดังนั้นจึงมีการใช้เกลือซิเทรตหลายชนิดในการรักษาโรคต่างๆ ดังกล่าว

บทบาทของซิเทรตและกรดซิตริกต่อการชะลอการเกิดโรคต่างๆ

นอกจากซิเทรตจะมีบทบาทเกี่ยวกับการสร้างพลังงานและเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่วแล้ว ยังพบว่าซิเทรตมีคุณสมบัติสามารถออกฤทธิ์ได้กว้าง และมีศักยภาพในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรค หลายชนิด นอกจากนี้ยังมีผลงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของเกลือซิเทรตและกรดซิตริก (รูปที่ 1) คือ

1. กรดซิตริก สามารถยับยั้งการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะของหนูที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ได้ และสามารถชะลอการเกิดต้อกระจกได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับกรดซิตริก พบว่าซิเทรตยับยั้งการสะสมของ Nε-(carboxymethyl)lysine (CML) และNε-(carboxyethyl)lysine (CEL) ซึ่งเป็นชีวโมเลกุลผิดปกติที่เกิดจากการเติมหมู่น้ำตาล (advanced glycated end products, AGEs) ชนิดหนึ่งในเลนส์ตาของหนูทดลองที่ถูกทำให้เกิดโรคเบาหวาน[6] อีกทั้งยังมีการศึกษาในหลอดทดลองที่พบว่าโซเดียมซิเทรทสามารถเพิ่มความคงตัวของโปรตีนในเลนส์ตา ป้องกันการตกตะกอน (lens protein human gamma D crystalline) และป้องกันการเกิดต้อกระจกได้ [7]

2. ซิเทรตมีบทบาทสำคัญในการลดความผิดปกติและการอักเสบของเซลล์บุหลอดเลือดจากการกระตุ้นโดยน้ำตาล และมีการศึกษาพบว่าซิเทรตสามารถยับยั้งการทำงานของ NF-kB สามารถลดการแสดงออกของ iNOS, COX2 และ inflammatory cytokines ใน RAW 264.7 cells ได้ [8]

3. ซิเทรตยับยั้งการเกิดเซลล์พังผืด (fibrosis) ในหนูที่ถูกทำให้เกิดภาวะไตเรื้อรัง โดยซิเทรตสามารถลดปริมาณการสร้างสาร transforming growth factor-beta (TGF-b) ทำให้ปริมาณสาร b-smooth muscle actin ลดลง และอาจช่วยชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรังได้ [9]

4. ผลการศึกษาของกรดซิตริกในหนูทดลองที่ได้รับ lipopolysaccharide พบว่าหนูที่ได้รับกรดซิตริก มีการลดลงของปฏิกิริยาออกซิเดชันของลิพิด การเกิด DNA damage ในสมอง และการเกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชันในตับของหนูทดลอง [10]

5. ผลการศึกษาของซิเตรทต่อความเป็นกรดของเลือดหลังการออกกำลังกายแบบไม่ใช้ออกซิเจนในบุรุษที่สุขภาพแข็งแรง พบว่ากลุ่มทดลองที่ได้รับซิเตรทก่อนการออกกำลังกายมีปริมาณไบคาร์บอเนตและ pH ในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้เพิ่มความทนทานและเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อ [11]

6. ซิเทรตสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง โดยซิเทรตสามารถยับยั้ง 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase (PFK2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ผลิต fructose-2,6-bisphosphate (F2,6P) เป็น allosteric activator PFK1 พบในเซลล์มะเร็ง การที่ซิเทรตไปยับยั้งการทำงานเอนไซม์ตัวนี้ส่งผลให้การเจริญ เติบโตของเซลล์มะเร็งช้าลง [12-13]

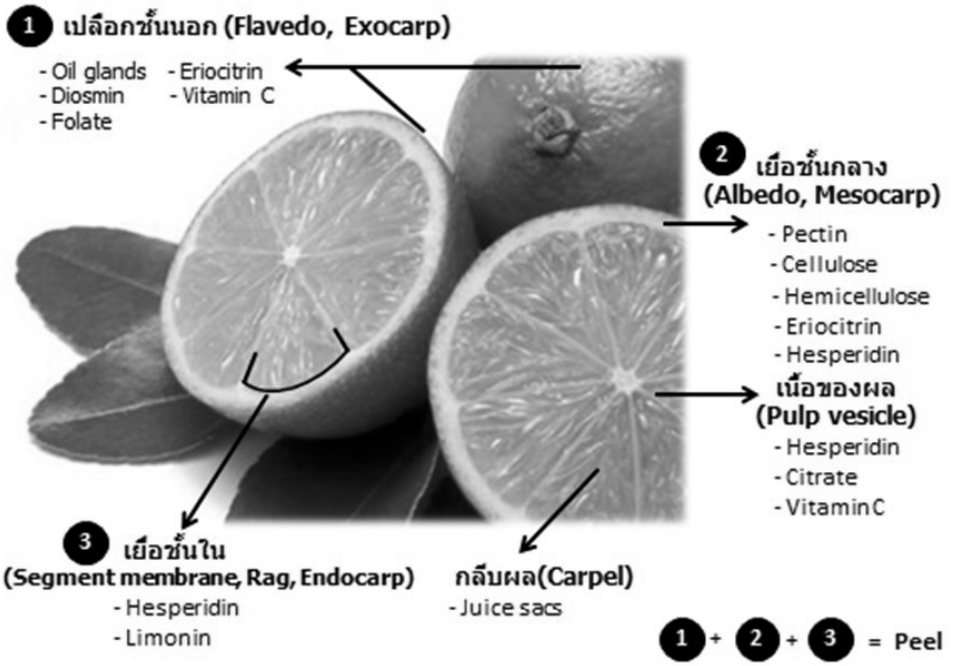
รูปที่ 1. แสดงบทบาทความสำคัญของซิเทรต

บทบาทของฟลาโวนอยด์ในมะนาวและความสำคัญ

มะนาวมีองค์ประกอบหลักหลายชนิดที่มีคุณประโยชน์ต่อร่างกาย นอกจากมีกรดซิทริกและซิเทรตปริมาณมากแล้ว ในมะนาวยังประกอบด้วยสารโพลี่ฟีนอล (polyphenol) ชนิดต่างๆ หลายกลุ่ม ที่พบมากเป็นกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ซึ่งมีหลายชนิด (ตารางที่ 1) สามารถพบได้ทั้งในน้ำมะนาว เยื่อมะนาว และผิวมะนาว (เปลือกมะนาว) ในระดับที่แตกต่างกัน ทั้งจากมะนาวเหลือง (lemon, *C.limon*) และมะนาวเขียว (lime, *C. aurantifolia*) นิยมเรียกรวมว่ามะนาว จัดเป็นผลไม้ที่มีรสเปรี้ยวในตระกูลส้ม (citrus fruits) ที่มีการบริโภคกันมากทั่วโลกรองมาจากส้ม (*C. aurantium*) แม้ว่ามะนาวทั้งสองชนิดจะมีลักษณะของรูปร่างและสีภายนอกต่างกัน แต่มีสารอาหารคล้ายคลึงกัน ในปริมาณที่แตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละส่วนของมะนาว ดังรูปที่ 2

ตารางที่ 1. แสดงโปรตีน 17 ชนิด ที่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณอย่างมีนัยสำคัญ เฉพาะในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ UROLIME

ลำดับ	ชื่อโปรตีน	น้ำหนักโมเลกุล (kDa)	Abundance level ($\times 10^7$ arbitrary unit)		การเปลี่ยนแปลง	*p*-value
			Before treatment	After treatment		
1	Hemoglobin subunit beta	16.00	12.042±1.620	0.000±0.000	ลด	0.005
2	Serotransferrin	77.06	5.171±0.984	0.483±0.076	ลด	0.014
3	Ig gamma-1 chain C region	36.11	1.053±0.157	0.000±0.000	ลด	0.011
4	Apolipoprotein A-I	30.78	0.461±0.035	0.000±0.000	ลด	0.002
5	Ig kappa chain V-I region	11.79	0.212±0.026	0.000±0.000	ลด	0.006
6	Ig heavy chain V-III region	11.61	0.091±0.047	0.000±0.000	ลด	0.004
7	Peroxiredoxin-2	21.89	0.162±0.030	0.000±0.000	ลด	0.018
8	Hemoglobin subunit alpha	15.26	7.934±1.478	0.000±0.000	ลด	0.022
9	Ig gamma-2 chain C region	35.90	6.009±0.988	0.317±0.317	ลด	0.019
10	Vitamin D-binding protein	52.96	0.432±0.075	0.000±0.000	ลด	0.022
11	Alpha-1-antichymotrypsin	47.65	0.221±0.055	0.000±0.000	ลด	0.049
12	Apolipoprotein A-II	11.18	0.049±0.030	0.000±0.000	ลด	0.048
13	Hemopexin	51.68	0.262±0.064	0.000±0.000	ลด	0.034
14	Complement factor H	139.09	0.070±0.029	0.000±0.000	ลด	0.029
15	Fibronectin	221.29	0.063±0.013	0.000±0.000	ลด	0.006
16	Apolipoprotein B-100	515.60	0.055±0.011	0.000±0.000	ลด	0.030
17	Uromodulin	67.42	0.488±0.171	1.822±0.010	เพิ่ม	0.006



รูปที่ 2. แสดงส่วนประกอบต่างๆ ของมะนาว

ปัจจุบันมีงานวิจัยพบว่าสารสกัดฟลาโวนอยด์ดังกล่าว มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดโรคเบาหวาน และโรคเรื้อรังหลายชนิด จัดเป็นสารไบโอฟลาโวนอยด์ (bioflavonoids) ที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามินซี วิตามินอี beta–carotenes โพลี่ฟีนอลและ สารฟลาโวนอยด์หลายชนิด เป็นต้น และมีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ สอดคล้องกับงานวิจัยที่พบว่า การบริโภคผลไม้กลุ่ม citrus fruits เป็นประจำนอกจากสามารถช่วยลดโอกาสการเกิดนิ่วได้แล้วยังลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและโรคเรื้อรังอื่นๆได้ เนื่องจากผลไม้กลุ่มนี้มีสารซิเทรต และสารต้านอนุมูลอิสระ จึงสามารถทำงานร่วมกันช่วยป้องกันการทำลายของเซลล์จากภาวะเครียดจากออกซิเดชั่น และสามารถยับยั้งกระบวนการต่างๆ ที่ทำให้เกิดอนุพันธ์ของออกซิเจนหรือ ROS ได้ ส่งผลให้อัตราการอยู่รอดของเซลล์เพิ่มมากขึ้น

สารกลุ่มฟลาวาโนน เป็นสารฟลาโวนอยด์ซึ่งพบมากที่สุดถึงร้อยละ 95 ในผลไม้ตระกูลส้ม โดยเฉพาะจากมะนาวหลายชนิด จากการศึกษาสารสกัดจากมะนาว ส่วนมากเป็นพบว่าเป็นไกลโคไซด์ (glycoside) หรือ อะไกลโคน (aglycone) ที่สามารถจับกับน้ำตาลที่มีปริมาณต่างกันในส่วนต่างๆของน้ำมะนาวจากความเข้มข้นมากไปน้อย คือ hesperidin (hesperetin) -15.6-43 มก./100 และ eriocitrin (eriodictyol) -1.38 -17.4 มก./100 ส่วนที่พบอีกเล็กน้อยเป็นสารกลุ่มฟลาโวน เช่น diosmin

บทบาทของฟลาโวนอยด์ต่อการชะลอการเกิดโรคต่างๆ

ผลงานวิจัยเกี่ยวกับบทบาทของฟลาโวนอยด์ต่อการชะลอโรคต่างๆ แสดงไว้ในรูปที่ 3 คือ

1. จากการศึกษาในคนไข้ metabolic syndrome จำนวน 24 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่าผู้ที่ได้รับ hesperidin ในระดับ 500 มก./วัน เป็นเวลา 3 สัปดาห์ มีการลดระดับของตัวบ่งชี้การอักเสบได้แก่ high-sensitivity C-reactive protein, serum amyloid A protein, soluble E-selectin และลด endo-thelial dysfunction โดยเพิ่ม flow-mediated dilationได้ [14]

2. จากการศึกษาทางคลินิกของ Haidary และคณะ พบว่าเมื่อให้ hesperidin 600 มก./วัน แก่ผู้ป่วยโรค myocardial infaction พบว่าสามารถเพิ่มระดับของ adiponectin และ HDL-C รวมทั้งลดระดับของ E-selectin และตัวบ่งชี้ของการอักเสบ ซึ่งเป็นผลดีต่อการทำงานของหัวใจ[15]

3. มีรายงานพบว่า hesperidin (100 มก./กก.), eriocitrin (200 มก./กก.) และ eriodictyol (200 มก./กก.) สามารถลดไขมันสะสมในตับและลดระดับตัวบ่งชี้การทำลายเซลล์เป็น thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) ในตับหนู (mice) ที่เลี้ยงด้วยอาหารที่มีไขมันสูงได้ถึงร้อยละ 50 , 57 และ 64 ตามลำดับ นอกจากนี้ eriocitrin และ eriodictyol ยังสามารถลดระดับ TBARS ในเลือดได้ร้อยละ 48 และ 47 ตามลำดับ รวมทั้งลดตัวบ่งชี้จากภาวะเครียดออกซิเดชันและการอักเสบได้[16]

4. รายงานวิจัยศึกษาของ Miwa และคณะ ศึกษาผลของ hesperidin ที่มีคุณสมบัติควบคุมการหลั่ง apolipoprotein B ในเซลล์ HepG2 โดยยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol ester [17], 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA (HMG-CoA) reductase และ Acyl coenzyme A: cholesterol O-acyltransferase (ACAT) ในหนู [18] นอกจากนี้ยังลดระดับ low-density lipoprotein (LDL) ในพลาสม่าและลดคลอเลสเตอรอลในกระต่ายที่มีคลอเลสเตอรอลสูงได้เช่นกัน [19]

5. สาร polymethoxylated flavones (PMF), limonoid, diosmin, hesperidin และ eriocitrin ทั้งในน้ำและเปลือกมะนาว (ในเปลือกจะมีฟลาโวนอยด์สูงกว่าในน้ำมะนาว) มีฤทธิ์ต้านการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ในสัตว์ทดลองได้ อีกทั้งยังพบว่าน้ำมะนาวมี antioxidant activity สูงกว่าเปลือกมะนาว ในขณะที่เปลือกมะนาวมี antiatherogenic effect มากกว่าน้ำมะนาว เป็นต้น นอกจากนี้มีผลงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของฟลาโวนอยด์ ในการยับยั้งไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ลดการสร้างไนตริกออกไซด์ เพิ่ม vascular endothelial function และทำให้โครงสร้างและการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตดีขึ้น ลดความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ [20-21]

6. Hesperidin สามารถลดระดับน้ำตาลและ AGEs รวมทั้งทำให้เรตินาของหนูที่เป็นเบาหวานเปลี่ยนแปลงดีขึ้นได้[22] นอกจากนี้ยังพบว่า hesperidin 50 มก./กก. สามารถลดระดับน้ำตาลและ HbA1c ในหนู (rats) ที่เป็นเบาหวาน[23] รวมทั้งสามารถลดระดับน้ำตาลกลูโคสโดยเพิ่มเอนไซม์ glucokinase ในหนู (mice) ที่เป็นเบาหวานได้[24]

7. Diosmin ช่วยลด HbA1c ในกระแสเลือด [25] ซึ่งสัมพันธ์กับการศึกษาของ Jain และคณะ พบว่าการให้ diosmin ที่ 50 และ 100 มก./กก. เป็นระยะเวลา 1 เดือน ช่วยลดระดับไขมันและภาวะเครียด

จากออกซิเด-ชัน ซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase ในหนูที่เป็นเบาหวาน[26]

8. Hesperidin จะทำงานดีที่สุดเมื่อมีวิตามินซีร่วมด้วย ทำให้เพิ่ม capillary resistant โดยช่วยลดการสลายของ hyaluronidase activity[27, 28]

9. การศึกษาของ Wang และคณะพบว่า การให้ eriocitrin ที่ความเข้มข้น 25, 50 and 75 ไมโครโมล ช่วยยับยั้งการแบ่งเซลล์ของมะเร็ง โดยชักนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ในเซลล์มะเร็งตับ[29]

10. Diosmin มีประสิทธิภาพในการช่วยลดโปรตีนและแคลเซียมในปัสสาวะในหนูทดลองที่เป็นนิ่วได้ [30] ลดความตึงและความยืดหยุ่นของหลอดเลือดดำ[31] รวมทั้งยังพบว่า ฟลาโวนอยด์สามารถลดผลึกนิ่วที่ไตหนู ลดภาวะเครียดจากออกซิเดชั่นและการอักเสบได้ [32]

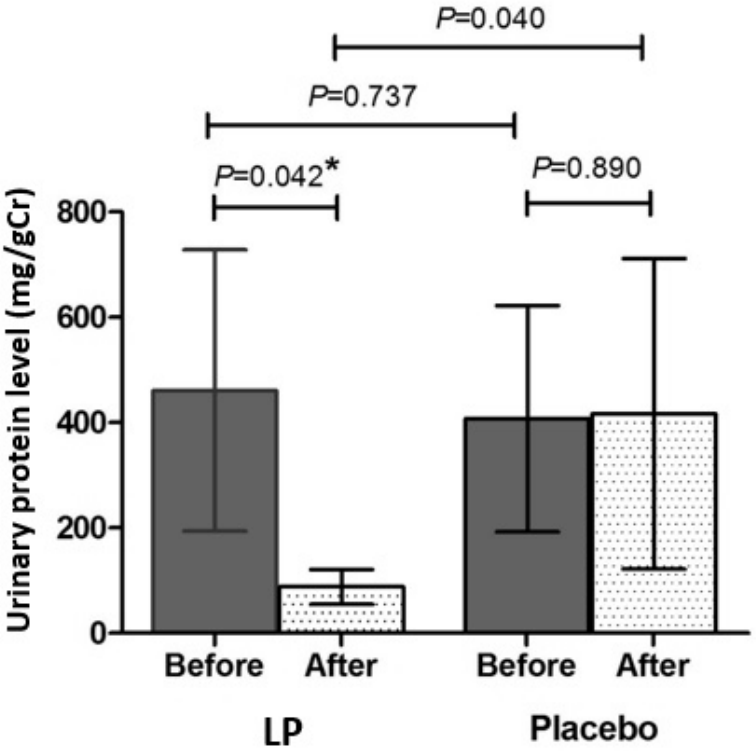
รูปที่ 3. แสดงความสำคัญของฟลาโวนอยด์ที่พบและศึกษามากในมะนาว

ผลของการเสริม UROLIME ต่อผู้ป่วยโรคนิ่วไต

ผลการศึกษาทางคลินิกของ UROLIME ในผู้ป่วยโรคนิ่วไต พบว่า UROLIME มีประสิทธิภาพในการเพิ่มปริมาณซิเทรต ซึ่งเป็นสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ ลดการอักเสบและการบาดเจ็บของเซลล์บุหลอดไต และลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตลดลงได้ การอักเสบในเซลล์บุท่อไตและการบาดเจ็บของไตที่ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับ UROLIME เป็นผลมาจากการทำงานเสริมฤทธิ์กันของซิเทรตและฟลาโวนอยด์หลายชนิด ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

มีหลายรายงานที่พบว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีการขับออกของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าคนปกติ [33-34] ซึ่งโปรตีนดังกล่าวส่วนมากมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ การรักษาบาดแผล และกระบวนการ

ทางภูมิคุ้มกัน[35-37] การที่โปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีปริมาณลดลง จึงอาจเป็นตัวบ่งชี้ถึงการอักเสบที่ลดลง และการทำงานของไตที่ดีขึ้น (รูปที่ 4)



รูปที่ 4. แสดงระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่ได้รับ UROLIME (ซ้าย) และได้รับ placebo (ขวา) หลังรับยาเป็นเวลา 6 เดือน

คณะผู้วิจัยทำการศึกษาชนิดและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะผู้ป่วยโรคนิ่วไตก่อนและหลังได้รับ UROLIME เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกโดยวิธีโปรตีโอมิกส์ในการวิเคราะห์ชนิดโปรตีนทั้งหมด (nano-liquid chromatography mass spectrometry) พบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ก่อนและหลังได้รับ UROLIME แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ประชากรกลุ่มที่รับยาหลอก มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนและหลังรับยาไม่แตกต่างกัน โดยพบว่ามีโปรตีนจำนวน 17 ชนิดมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แบ่งเป็นโปรตีน 16 ชนิด มีปริมาณลดลง และโปรตีน 1 ชนิด มีปริมาณเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครที่ได้รับ UROLIME (ตารางที่ 1) โดยพบว่าโปรตีนที่ลดลงส่วนมากเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน เช่น Ig gamma/kappa chains, complement factor H การเกิดพังผืด อาทิ fibronectin และโปรตีนที่เป็นตัวบ่งชี้การอักเสบ เช่น transferrin ซึ่งเป็นโปรตีนขนส่งธาตุเหล็กในพลาสมา และเป็นตัวบ่งชี้ (biomarker) ความเสียหายของโกลเมอรูลัส (glomerular damage) ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะแรกได้[38-39] ส่วนโปรตีนที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ UROLIME มีเพียงชนิดเดียว คือโปรตีน

Uromodulin หรือแทม ฮอร์สฟอล (Tamm–Horsfall protein, THP) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีการศึกษาพบว่าทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งการเกิดนิ่วชนิดแคลเซียมออกซาเลต และมีบทบาทในการควบคุม permeability ที่ ascending limb of Henle's loop ของท่อไต[40-41]

ผู้วิจัยได้ยืนยันผลการวิเคราะห์โปรตีโอมิกส์ ด้วย conventional method โดยเลือกวิเคราะห์โปรตีนในปัสสาวะ 3 ชนิด ได้แก่ อัลบูมิน transferrin และ THP พบว่าปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะของกลุ่มประชากรที่ได้รับ UROLIME ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของอัลบูมินในปัสสาวะในกลุ่มประชากรที่ได้รับ placebo ซึ่งปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการเกิดการอักเสบของเซลล์หลอดไตและการเสื่อมของไต[42-43] ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานก่อนหน้านี้ที่พบว่าโปรตีนอัลบูมินเป็นโปรตีนหลักในปัสสาวะที่ถูกขับออกมาในผู้ป่วยโรคนิ่ว ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการสร้างผลึกนิ่ว [44-45] โดยจะเห็นได้ว่า ปริมาณอัลบูมิน เฉลี่ยในประชากรทั้ง 2 กลุ่ม ก่อนเริ่มรับยา สูงกว่า 30 มก. ต่อวัน บ่งชี้ว่ากลุ่มประชากรตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยโรคนิ่วไต มีการรั่วของอัลบูมินสูงกว่าคนปกติ แต่หลังจากรับยาเป็นเวลา 6 เดือน ประชากรในกลุ่มที่ได้รับ UROLIME มีการขับออก อัลบูมินในปัสสาวะลดลงมาอยู่ในเกณฑ์ที่ปกติ ในขณะที่ประชากรกลุ่มที่ได้รับยาหลอกยังคงมีการขับออกของอัลบูมินสูงกว่าปกติอยู่

ผลการวิเคราะห์โปรตีน transferrin ในปัสสาวะ พบว่ามีปริมาณลดลงภายหลังการรับยา UROLIME ในขณะที่ผู้ป่วยที่รับ placebo มีปริมาณ transferrin ไม่แตกต่างกัน เนื่องจาก transferrin มีขนาด (น้ำหนักโมเลกุล 77.1 kDa) ใหญ่กว่า อัลบูมิน (น้ำหนักโมเลกุล 69 kDa) เล็กน้อย แต่เนื่องจากมีประจุลบน้อยกว่า ทำให้มีโอกาสถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสและขับออกสู่ปัสสาวะในสัดส่วนที่มากกว่า จึงเป็นตัวบ่งชี้ความผิดปกติของไตที่สำคัญอีกตัวหนึ่ง ที่มักใช้ในการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานในระยะเริ่มต้น[46,39] นอกจากนี้ยังพบว่า การขับโปรตีน transferrin มากขึ้นในปัสสาวะ ไม่เพียงบ่งบอกถึงความผิดปกติของโกลเมอรูลัสเท่านั้น แต่ยังบ่งชี้ภาวะ interstitial fibrosis และ tubular atrophy[47] ทั้งยังสามารถทำนายการเกิดภาวะ microalbuminuria ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อีกด้วย[38]

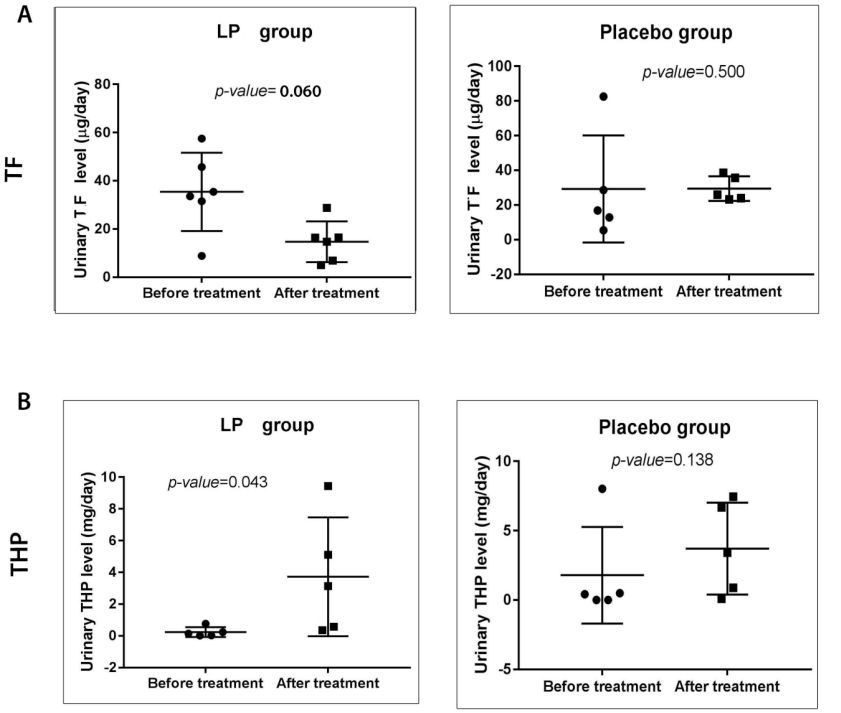
ผลการวิเคราะห์ THP ในปัสสาวะ พบว่าในกลุ่มประชากรที่ได้รับ UROLIME มีปริมาณ THP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการรับยา ในขณะที่กลุ่มประชากรที่รับ placebo มีปริมาณ THP ในปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง (รูปที่ 5) สำหรับในปัสสาวะคนปกติมีการขับ THP ได้มากถึง 20-100 มิลลิกรัมต่อวัน โดย THP สามารถจับกับพื้นผิวของผลึกแคลเซียมออกซาเลต และขัดขวางไม่ให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของผลึก (crystal aggregation) ได้ จึงมีบทบาทเป็นโปรตีนยับยั้งการเกิดนิ่วชนิดแคลเซียมออกซาเลต (CaOx) ชนิดหนึ่ง[37,48] ในขณะที่ปัสสาวะมีความเข้มข้นของสารก่อนิ่วสูง (high osmolality) THP จะเป็นตัวเชื่อมผลึกแคลเซียมออกซาเลตเข้าด้วยกัน และทำให้ผลึกยึดเกาะกับนิวเคลียสได้ดีขึ้น จึงมีบทบาทเป็นโปรตีนกระตุ้นการเกิดนิ่วได้เช่นกัน[49] อย่างไรก็ตาม ในปัสสาวะของผู้ที่ได้รับ UROLIME ซึ่งมีซิเทรตเป็นสารประกอบหลัก ปริมาณซิเทรตที่เพิ่มขึ้นในปัสสาวะจะจับกับแคลเซียมเป็นสารประกอบที่ละลายน้ำได้ดี ทำให้ปัสสาวะมีค่าความอิ่มตัวต่ำ THP จึงน่าจะทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งการเกิดนิ่วที่มีประสิทธิภาพ

ได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Fuselier และคณะ[50] ซึ่งพบว่าการให้โพแทสเซียมซิเทรตในผู้ป่วยโรคนิ่วไต จะทำให้มีการขับออกของ THP ในปัสสาวะสูงขึ้น

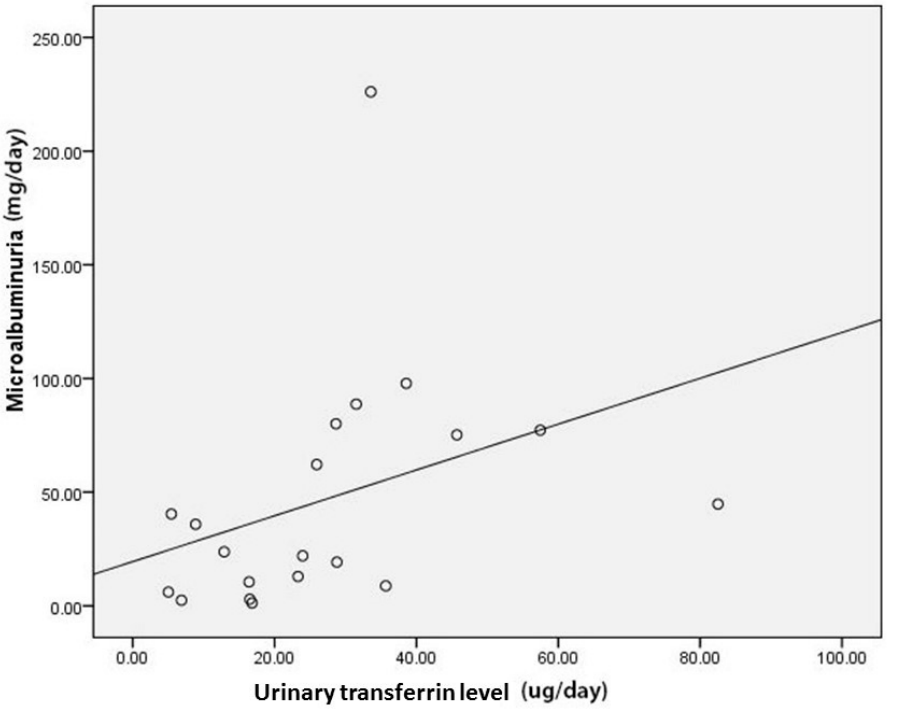
ต่อมาได้หาความสัมพันธ์ของปริมาณโปรตีนที่สนใจ ในตัวอย่างปัสสาวะทั้งหมด ที่เก็บทั้งก่อนและหลังการรับมะนาวผงเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ placebo พบว่า ปริมาณโปรตีนรวมในปัสสาวะมีความสัมพันธ์ในเชิงบวกกับปริมาณ albumin และโปรตีน transferrin ในปัสสาวะ โดยปริมาณโปรตีนรวมในปัสสาวะกับปริมาณ อัลบูมินมีค่าความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.698 และ *p*-value = 0.001 ส่วนปริมาณโปรตีนรวมในปัสสาวะกับปริมาณโปรตีน transferrin มีค่าความสัมพันธ์ เท่ากับ 0.712 และ *p*-value < 0.001 และปริมาณอัลบูมินกับโปรตีน transferrin มีค่าความสัมพันธ์เท่ากับ 0.589 และ *p*-value < 0.008 (รูปที่ 6)

สารฟลาโวนอยด์ที่พบมากใน UROLIME ซึ่งผลิตขึ้นมาจากน้ำมะนาว เยื่อมะนาวและเปลือกมะนาว เป็น hesperidin มากกว่า eriocitrin และ มากกว่า diosmin ดังที่ได้แสดงใน โครมาโทแกรมในรูปที่ 7 มะนาวทั้งลูกพบ eriocitrin มากกว่า hesperidin และ มากกว่า diosmin และให้ผลใกล้เคียงกับ urolime ดังที่ได้แสดงใน โครมาโทแกรมในรูปที่ 8 ส่วนน้ำมะนาวสดที่ไม่มีเยื่อมะนาวไม่พบ diosmin แต่ พบ hesperidin มากที่สุดดังที่ได้แสดงใน โครมาโทแกรมในรูปที่ 9 จากผลการวิเคราะห์นี้และหลายการศึกษาดังที่กล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่ามะนาวทุกส่วนมีคุณค่า โดยเฉพาะซิเทรตและสารฟลาโวนอยด์มีฤทธิ์ทางชีวภาพซึ่งพบได้ทั้งเปลือก เยื่อและน้ำมะนาว โดยผู้คนส่วนมากมักทิ้งส่วนของเยื่อและเปลือกมะนาว หรือนำไปใช้ในการประกอบอาหารไม่มากพอ แต่เลือกบริโภคแต่ส่วนของน้ำมะนาวมากกว่า อย่างไรก็ตามยังพบว่ามีอาหารที่ใช้เปลือกมะนาวในการประกอบอาหารร่วมด้วย เช่น การขูดเปลือกมะนาวลงใน ขนมเค้ก น้ำสลัดและสลัดผัก หรือการใช้มะนาวหั่นทั้งเปลือกตำลงในส้มตำของคนไทย เป็นต้น

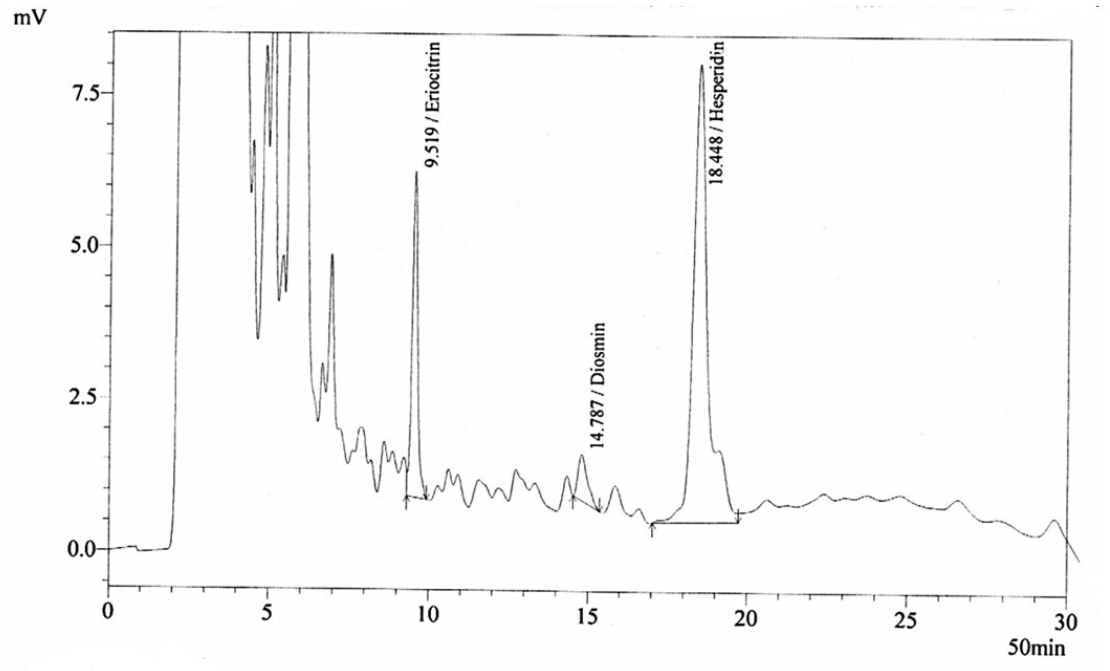
จากผลการศึกษาทั้งหมด บ่งชี้ว่าการเสริม UROLIME ในผู้ป่วยโรคนิ่วไตภายหลังการผ่าตัด ช่วยเพิ่มปริมาณซิเทรตและฟลาโวนอยด์ในปัสสาวะ ลดการอักเสบ ความเครียดทางออกซิเดชั่นและการบาดเจ็บของเซลล์บุหลอดไต ลดการรั่วของอัลบูมินและ transferrin เพิ่มปริมาณโปรตีน THP ในปัสสาวะ ซึ่งส่งผลให้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วไตกลับเป็นซ้ำ และการเสื่อมของไต ผลการวิเคราะห์ทางคลินิกระยะที่ 3 (ผลงานยังไม่ได้เผยแพร่) พบว่า กลุ่มประชากรที่ได้รับ UROLIME (พบร้อยละ16) มีอุบัติการณ์การกลับมาเป็นนิ่วไตซ้ำต่ำกว่ากลุ่มประชากรที่รับ placebo (พบร้อยละ 37) อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย



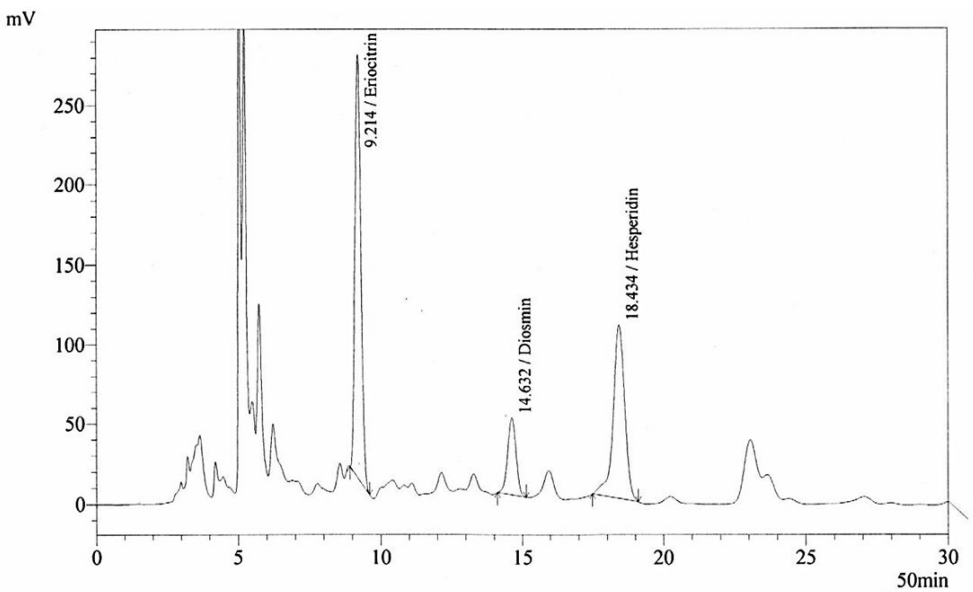
รูปที่ 5. แสดงระดับโปรตีน transferrin (TF) และ Tamm-Horsfall protein (THP) ในปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับ UROLIME (ซ้าย) และได้รับ placebo (ขวา) หลังรับยาเป็นเวลา 6 เดือน



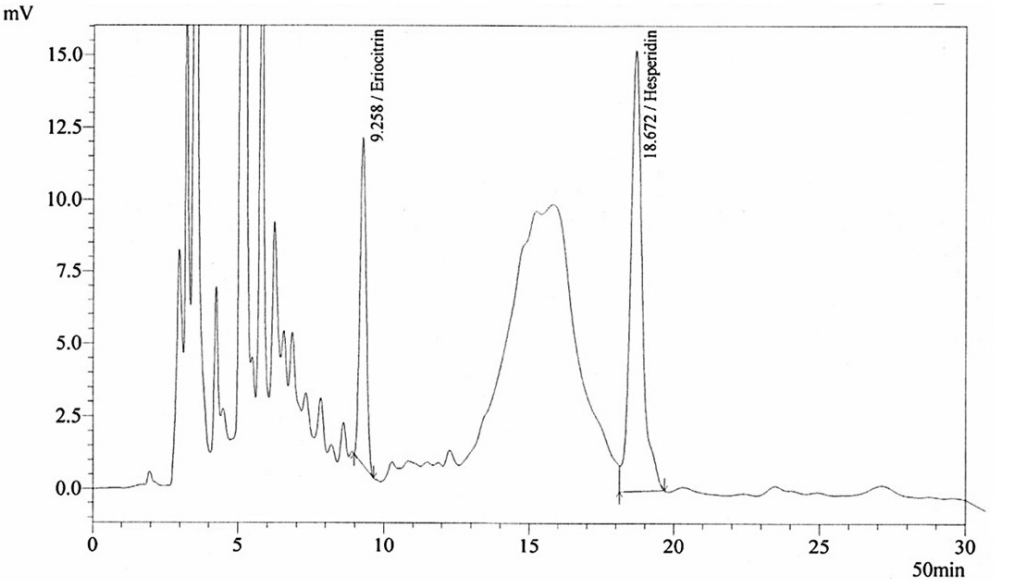
รูปที่ 6. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ microalbumin และปริมาณโปรตีน transferrin ในปัสสาวะของผู้ป่วยนิ่วไตก่อนและ หลังรับ UROLIME เป็นเวลา 6 เดือน r=0.589 p –value=0.008



รูปที่ 7. แสดงองค์ประกอบของสารฟลาโวนอยด์ใน UROLIME



รูปที่ 8. แสดงองค์ประกอบของสารฟลาโวนอยด์ในมะนาวทั้งลูก



รูปที่ 9. แสดงองค์ประกอบของสารฟลาโวนอยด์ในน้ำมะนาวสด

เอกสารอ้างอิง

1. Yanagawa M, Kawamura J, Onishi T, Soga N, Kameda K, Sriboonlue P, et al. Incidence of urolithiasis in northeast Thailand. International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association. 1997;4(6):537-40.
2. Tosukhowong P, Sriboonlue P, Tungsanga K, Bovornpadungkitti S, Chatuporn S, Muktahant B, et al. Potassium status of Northeast Thai constructors in three different geographic locations. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2001;84 Suppl 1:S163-72.
3. Sriboonlue, P., et al. Blood and urinary aggregator and inhibitor composition in controls and renal-stone patients from northeastern Thailand. Nephron. 1991;59(4):591-6.
4. Tosukhowong, P., et al. Citraturic, alkalinizing and antioxidative effects of limeade-based regimen in nephrolithiasis patients. Urol Res. 2008 Aug;36(3-4):149-55.
5. Tungsanga K, Sriboolue P, Futrakul P, Yachantha C, Tosukhowong P. Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment. Urological Research. 2005;33(1):65-9
6. Nagai R, Nagai M, Shimasaki S, Baynes JW, Fujiwara Y. Citric acid inhibits development of cataracts, proteinuria and ketosis in streptozotocin (type 1) diabetic rats. Biochemical and biophysical research communications. 2010;393(1):118-22.
7. Goulet DR, Knee KM, King JA. Inhibition of unfolding and aggregation of lens protein human gamma D crystallin by sodium citrate. Experimental eye research. 2011;93(4):371-81.
8. Choi EY, Kim HJ, Han JS. Anti-inflammatory effects of calcium citrate in RAW 264.7cells via suppression of NF-kappaB activation. Environmental toxicology and pharmacology. 2015;39(1):27-34.

9. Manotham K, Eiam-Ong S, Eiam-Ong S, Wannakrairot P, Praditpornsilpa K, Chusil S, et al. Citrate attenuates tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats by decreasing transforming growth factor-beta1. J Med Assoc Thai. 2006;89 (2):168-77.
10. Abdel-Salam OM, Youness ER, Mohammed NA, Morsy SM, Omara EA, Sleem AA. Citric acid effects on brain and liver oxidative stress in lipopolysaccharide-treated mice. Journal of medicinal food. 2014;17(5):588-98.
11. Hausswirth C, Bigard AX, Lepers R, Berthelot M, Guezennec CY. Sodium citrate ingestion and muscle performance in acute hypobaric hypoxia. European journal of applied physiology and occupational physiology. 1995;71(4):362-8.
12. Yalcin A, Telang S, Clem B, Chesney J. Regulation of glucose metabolism by 6-phosphofructo-2-kinase/ fructose-2,6-bisphosphatases in cancer. Experimental and Molecular Pathology. 2009;86(3):174-9.
13. Ren J-G, Seth P, Ye H, Guo K, Hanai J-i, Husain Z, et al. Citrate Suppresses Tumor Growth in Multiple Models through Inhibition of Glycolysis, the Tricarboxylic Acid Cycle and the IGF-1R Pathway. Scientific Reports. 2017;7(1):4537.
14. Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, Kim JA, Chen H, Pullikotil P, et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(5):E782-92.
15. Haidari F, Heybar H, Jalali MT, Ahmadi Engali K, Helli B, Shirbeigi E. Hesperidin supplementation modulates inflammatory responses following myocardial infarction. Journal of the American College of Nutrition. 2015;34(3):205-11.
16. Ferreira PS, Spolidorio LC, Manthey JA, Cesar TB. Citrus flavanones prevent systemic inflammation and ameliorate oxidative stress in C57BL/6J mice fed high-fat diet. Food & function. 2016;7(6):2675-81.
17. Miwa Y, Mitsuzumi H, Yamada M, Arai N, Tanabe F, Okada K, et al. Suppression of apolipoprotein B secretion from HepG2 cells by glucosyl hesperidin. Journal of nutritional science and vitaminology. 2006;52(3):223-31.
18. Lee S-H, Jeong T-S, Park YB, Kwon Y-K, Choi M-S, Bok S-H. Hypocholesterolemic effect of hesperetin mediated by inhibition of 3-hydroxy-3-methylgultaryl coenzyme a reductase and acyl coenzyme a: Cholesterol acyltransferase in rats fed high-cholesterol diet. Nutrition Research. 1999;19(8):1245-58.
19. Boshtam M, Asgary S, Moshtaghian J, Naderi G, Jafari-Dinani N. Impacts of fresh lime juice and peel on atherosclerosis progression in an animal model. ARYA atherosclerosis. 2013;9(6):357-62.
20. Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. Phytotherapy research : PTR. 2015;29(3):323-31.
21. Constans J, Bennetau-Pelissero C, Martin JF, Rock E, Mazur A, Bedel A, et al. Marked antioxidant effect of orange juice intake and its phytomicronutrients in a preliminary randomized cross-over trial on mild hypercholesterolemic men. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2015;34(6):1093-100.
22. Shi X, Liao S, Mi H, Guo C, Qi D, Li F, et al. Hesperidin prevents retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats. Molecules. 2012;17(11):12868-81.
23. Mahmoud AM, Ashour MB, Abdel-Moneim A, Ahmed OM. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type

2 diabetic rats. Journal of diabetes and its complications. 2012;26(6):483-90.

24. Jung UJ, Lee MK, Jeong KS, Choi MS. The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. The Journal of nutrition. 2004;134(10):2499-503.
25. Manuel y Keenoy B, Vertommen J, De Leeuw I. The effect of flavonoid treatment on the glycation and antioxidant status in Type 1 diabetic patients. Diabetes, nutrition & metabolism. 1999;12(4):256-63.
26. Jain D, Bansal MK, Dalvi R, Upganlawar A, Somani R. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats. Journal of integrative medicine. 2014;12(1):35-41
27. Beiler JM, Martin GJ. Inhibition of hyaluronidase action by derivatives of hesperidin. The Journal of biological chemistry. 1948;174(1):31-5.
28. Beiler JM, Martin GJ. Inhibitory action of vitamin P compounds on hyaluronidase. The Journal of biological chemistry. 1947;171(2):507-11.
29. Wang Z, Zhang H, Zhou J, Zhang X, Chen L, Chen K, Huang Z. Eriocitrin from lemon suppresses the proliferation of human hepatocellular carcinoma cells through inducing apoptosis and arresting cell cycle. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;78(6):1143-1150.
30. Prabhu VV, Sathyamurthy D, Ramasamy A, Das S, Anuradha M, Pachiappan S. Evaluation of protective effects of diosmin (a citrus flavonoid) in chemical-induced urolithiasis in experimental rats. Pharmaceutical biology. 2016;54(9):1513-21.
31. Bouskela E, Donyo KA, Verbeuren TJ. Effects of Daflon 500 mg on increased microvascular permeability in normal hamsters. International journal of microcirculation, clinical and experimental. 1995;15 Suppl 1:22-6.
32. Zhou J, Jin J, Li X, Zhao Z, Zhang L, Wang Q, et al. Total flavonoids of Desmodium styracifolium attenuates the formation of hydroxy-L-proline-induced calcium oxalate urolithiasis in rats. Urolithiasis. 2018;46(3):231-41.
33. Boyce WH, Garvey FK, Norfleet CM, Jr. Proteins and other biocolloids of urine in health and in calculous disease. I. Electrophoretic studies at pH 4.5 and 8.6 of those components soluble in molar sodium chloride. J Clin Invest. 1954;33(10):1287-97.
34. Sugimoto T, Funae Y, Rubben H, Nishio S, Hautmann R, Lutzeyer W. Resolution of proteins in the kidney stone matrix using high-performance liquid chromatography. European urology. 1985;11(5):334-40.
35. Boonla C, Tosukhowong P, Spittau B, Schlosser A, Pimratana C, Krieglstein K. Inflammatory and fibrotic proteins proteomically identified as key protein constituents in urine and stone matrix of patients with kidney calculi. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2014;429:81-9.
36. Bergsland KJ, Kelly JK, Coe BJ, Coe FL. Urine protein markers distinguish stone-forming from non-stone-forming relatives of calcium stone formers. American journal of physiology Renal physiology. 2006;291(3):F530-6.
37. Drach GW, Thorson S, Randolph A. Effects of urinary organic macromolecules on crystallization of calcium oxalate: enhancement of nucleation. The Journal of urology. 1980;123(4):519-23.
38. Kazumi T, Hozumi T, Ishida Y, Ikeda Y, Kishi K, Hayakawa M, et al. Increased urinary transferrin excretion predicts microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 1999;22(7):1176-80.
39. Wang C, Li C, Gong W, Lou T. New urinary biomarkers for diabetic kidney disease. Biomarker research. 2013;1(1):9.
40. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. BioMed research international. 2013;2013:292953.

41. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. Kidney international. 2004;66(3):1159-66.
42. Chugh A, Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? An update. Journal of clinical hypertension. 2007;9(3):196-200.
43. Koroshi A. Microalbuminuria, is it so important? Hippokratia. 2007;11(3):105-7.
44. Wai-Hoe L, Wing-Seng L, Ismail Z, Lay-Harn G. Proteomics and detection of uromodulin in first-time renal calculi patients and recurrent renal calculi patients. Applied biochemistry and biotechnology. 2009;159(1):221-32.
45. Pourmand G, Nasseh H, Sarrafnejad A, Mojtahedi A, Mehrsai A, Alamdari DH, et al. Comparison of urinary proteins in calcium stone formers and healthy individuals: a case-control study. Urologia internationalis. 2006;76(2):163-8.
46. Crichton RR, Charloteaux-Wauters M. Iron transport and storage. European journal of biochemistry. 1987;164(3):485-506.
47. Cohen-Bucay A, Viswanathan G. Urinary markers of glomerular injury in diabetic nephropathy. International journal of nephrology. 2012;2012:146987.
48. Grover PK, Ryall RL, Marshall VR. Does Tamm-Horsfall mucoprotein inhibit or promote calcium oxalate crystallization in human urine? Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 1990;190(3):223-38.
49. Rose GA, Sulaiman S. Tamm-Horsfall mucoproteins promote calcium oxalate crystal formation in urine: quantitative studies. The Journal of urology. 1982;127(1):177-9.
50. Fuselier HA, Ward DM, Lindberg JS, Allen JM, Husserl FE, Marcucci PA, et al. Urinary Tamm-Horsfall protein increased after potassium citrate therapy in calcium stone formers. Urology. 1995;45(6):942-6.
51. Espin JC, Garcia-Conesa MT, Tomas-Barberan FA. Nutraceuticals: facts and fiction. Phytochemistry. 2007;68(22-24):2986-3008.

Replantation in our hand

ภพ เหลืองจามีกร

หน่วยศัลยกรรมทางมือและจุลศัลยกรรม

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. บทนำ

การผ่าตัด replantation ของส่วนแขนนั้นเกิดขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1962 โดยนายแพทย์ Malt และ McKhann [1] ต่อมาหลังจากการพัฒนาของอุปกรณ์และเทคนิคการผ่าตัดทางจุลศัลยกรรม ทำให้การผ่าตัดต่อเส้นเลือดที่มีขนาดเล็กในบริเวณมือและนิ้วมือนั้นสามารถทำได้สำเร็จ[2,3] โดยในปี ค.ศ. 1965 นายแพทย์ Komatsu และ Tamai ได้ประสบความสำเร็จในการผ่าตัดต่อนิ้วหัวแม่มือที่ขาดของผู้ป่วยอายุ 28 ปีได้สำเร็จเป็นครั้งแรกในโลก[4]

เมื่อผู้ป่วยประสบอุบัติเหตุและมีการตัดขาดของอวัยวะในบริเวณมือนั้น ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสม ในเวลาที่ทันท่วงที จะทำให้เกิดความพิการและการสูญเสียการทำงานของมือไปอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออุบัติเหตุดังกล่าว เกิดขึ้นในกลุ่มของคนในวัยทำงาน ก็จะทำให้เสียประสิทธิภาพในการประกอบอาชีพ ซึ่งจะเกิดผลกระทบต่อผู้ป่วย ครอบครัว บุคคลรอบข้าง และสังคมเป็นอย่างมาก ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยที่มีการขาดของอวัยวะในบริเวณมือและนิ้วมือนั้น แพทย์จึงต้องมีข้อควรรู้ดังต่อไปนี้

2. การประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น

ผู้ป่วยที่มีการตัดขาดของอวัยวะบริเวณมือทั้งแบบสมบูรณ์ (complete amputation) และหรือมีบางส่วนติดอยู่นั้น (incomplete amputation) การตรวจประเมินที่สำคัญที่สุดคือการประเมินภาวะ vascular status ของส่วนปลายต่อการบาดเจ็บ โดยประเมินจาก สี ความตึงของเนื้อเยื่อ อุณหภูมิ capillary refill การเจาะด้วยปลายเข็มว่ามีเลือดออกจากส่วนปลายหรือไม่ หรือเป็นเลือดสีอะไร (arterial หรือ venous bleeding) โดยจะแบ่งความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับดังนี้ [5]

1. Complete amputation คือ ไม่มีส่วนใดๆ ติดอยู่กับ proximal part

2. Incomplete amputation คือ มีส่วนที่ติดอยู่กับ proximal part โดยอาจเป็นส่วนของผิวหนัง, เส้นเอ็น เส้นประสาท หรือ เนื้อเยื่อใดๆ ก็ได้ ซึ่งในกลุ่มนี้ต้องตรวจประเมินให้ได้ว่าในส่วนปลายต่อการบาดเจ็บนั้น มีภาวะของ vascular insufficiency ได้แก่ สีซีด pulp tissue ไม่ตึง เย็น poor capillary refill หรือ เจาะแล้วไม่มีเลือดออก ในกรณีที่มีภาวะเหล่านี้ถือเป็น Incomplete amputation ซึ่งจะต้องรักษาด้วยการทำ revascularization (รูปที่ 1)

3. Opened injury without vascular insufficiency ในกรณีที่มีบาดแผลฉีกขาดแต่ไม่มีภาวะ vascular insufficiency ซึ่งตรวจชิ้นส่วนที่อยู่ปลายต่อการบาดเจ็บแล้วพบว่า ส่วนปลายแดง อุ่น และ ตึงดี, capillary refill ดี เจาะส่วนปลายแล้วมีเลือดออก ก็จะจัดเป็น opened injury ที่ไม่ใช่ภาวะ amputation ซึ่งการรักษาในกลุ่มนี้ จะรักษาไปตาม structure ที่มีการบาดเจ็บ ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องทำ vascular repair ซึ่งจะทำให้ขั้นตอนการรักษาลดความซับซ้อนลง และมีโอกาสที่อวัยวะนั้นจะอยู่รอดนั้นมีมากขึ้น

รูปที่ 1. แสดงภาวะ vascular insufficiency ของนิ้วหัวแม่มือ ซึ่งต้องทำผ่าตัด revascularization เพื่อให้นิ้วอยู่รอด เปรียบเทียบกับลักษณะของนิ้วชี้และนิ้วกลางที่ไม่มีภาวะ vascular insufficiency

สำหรับการตรวจประเมินอื่นๆ ที่ควรทำก่อนการรักษาได้แก่

1. ลักษณะบาดแผล ควรประเมินในหัวข้อต่างๆ ดังนี้

1.1 ชนิดของบาดแผล โดยทั่วไปจะแบ่งออกเป็น [6]

1.1.1 Guillotine-cut injury คือบาดแผลตัดขาดขอบเรียบหรือขอบไม่เรียบ, zone ของการบาดเจ็บแคบและอยู่ระดับเดียวกับการขาด (รูปที่ 2)

รูปที่ 2. Guillotine-cut amputation จากการโดนมีดฟัน รักษาโดยการทำ wrist replantation

1.1.2 Crush injury จะมีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อโดยรอบเป็นบริเวณกว้าง ทำให้การรักษาทำได้ยากขึ้น ผลสำเร็จลดลง และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงขึ้น

1.1.3 Ring avulsion คือมีการดึงอวัยวะในส่วน proximal part เช้นเส้นเอ็นหรือเส้นประสาทติดมากับส่วน distal part มี zone ของการบาดเจ็บอยู่ proximal กว่าบาดแผลที่ตรวจพบสูงขึ้นไป ทำให้มีอัตราความสำเร็จในการรักษาค่อนข้างต่ำกว่าการบาดเจ็บแบบอื่นๆ (รูปที่ 3)

รูปที่ 3. Ring avulsion amputation รักษาด้วยการทำ thumb replantation

1.2 ตำแหน่งและขนาดบาดแผลว่าขาดที่ระดับใด มีขนาด ความยาวและกินพื้นที่เป็นกี่ส่วนของเส้นรอบวงของอวัยวะนั้นๆ

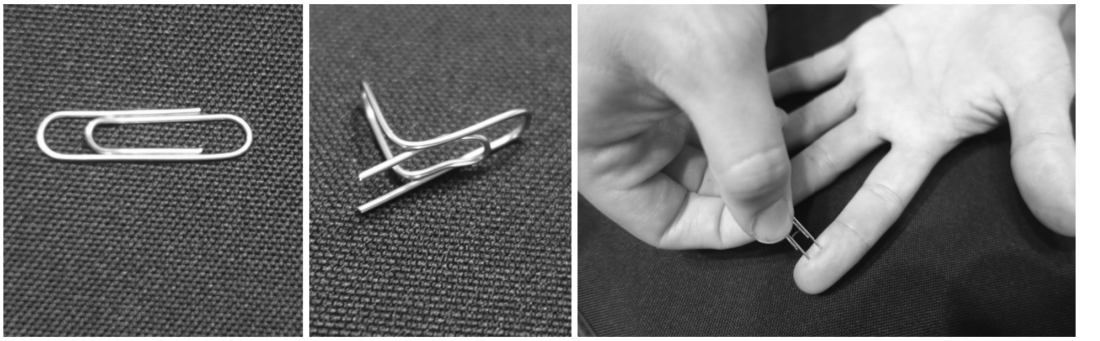
1.3 ความสกปรกและสิ่งแปลกปลอมในบาดแผล

2. อวัยวะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาควรประเมินเป็นระบบดังนี้

2.1 ผิวหนัง ควรประเมินบาดแผลดังข้างต้น และ ประเมินโอกาสเกิด skin defect ซึ่งอาจจำเป็นต้องทำ flap หรือ skin graft ร่วมด้วย

2.2 เส้นเอ็น (flexor และ extensor tendon)

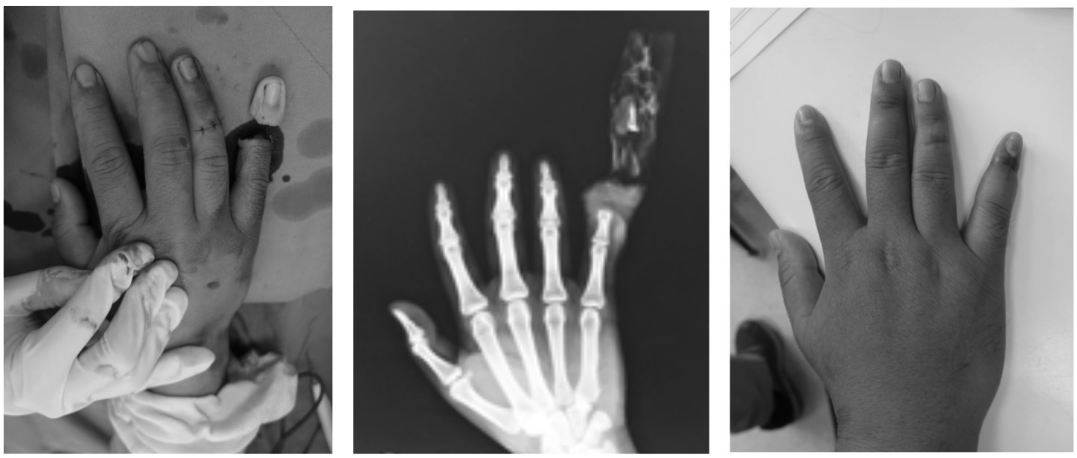
2.3 เส้นประสาท ควรตรวจความรู้สึกของปลายนิ้วทุกนิ้วด้วย 2-point discrimination โดยแยกเป็นด้าน radial และ ulnar โดยอุปกรณ์ที่หาได้ง่ายและใช้ตรวจได้ผลดีคือ คลิปหนีบกระดาษ โดยดัดออกเป็นปลาย 2 จุดขนาดกว้างประมาณ 8-10 มม. (รูปที่ 4)



รูปที่ 4. การตรวจ 2-point discrimination ด้วยคลิปหนีบกระดาษ

2.4 กระดูกและข้อ ควรประเมินดูว่ามี fracture ที่ตำแหน่งใด bone loss หรือ joint destruction ซึ่งควรจะส่ง X-ray ของมือรวมถึงส่วนของอวัยวะที่ขาดในภาพเดียวกันเพื่อให้ได้ข้อมูลครบถ้วน (รูปที่ 5)

2.5 Associated injury ของระบบอื่นๆ



รูปที่ 5. แสดงการ X-ray ส่วน Amputated part เพื่อประเมินก่อนการรักษาด้วยการทำ finger replantation

นอกจากนั้นก่อน การรักษาแพทย์ต้องสอบถามถึงข้อมูลของผู้ป่วยอื่นๆ ที่ต้องนำมาใช้ในการพิจารณาเลือกการรักษาได้แก่ อายุ อาชีพ โรคประจำตัว มือข้างถนัด สูบบุหรี่ ทัศนคติในการรักษาและ compliance สภาวะทางครอบครัวและสังคมในกรณีที่ต้องหยุดงานเป็นเวลานานในการรักษา

3. ข้อบ่งชี้ในการทำ replantation

เนื่องจากการทำ replantation เป็นหัตถการที่ซับซ้อนและใช้เวลานาน รวมถึงมีช่วงเวลาขาดงานที่นาน และ โอกาสที่จะทั้งประสบความสำเร็จหรือล้มเหลวในการผ่าตัดได้ ดังนั้นก่อนทำการรักษาทั้งแพทย์ ผู้ป่วย รวมถึงญาติและบุคคลที่เกี่ยวข้องจะต้องมีความเข้าใจและให้ความร่วมมือในการรักษาจึงจะประสบผลสำเร็จและเกิดผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด

สิ่งที่ควรทราบก่อนการตัดสินใจทำ replantation

1. อัตราความสำเร็จของการทำ replantation นั้นมีความแตกต่างกัน ทั้งในแง่ของปัจจัยจากลักษณะของบาดแผล ภาวะสุขภาพของผู้ป่วย เทคนิคการทำผ่าตัด และการให้ความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยและญาติ โดยในปัจจุบันพบว่า ในประเทศสหรัฐอเมริกา อัตราความสำเร็จของการต่อนิ้วอยู่ที่ร้อยละ 61-74[7,8] ในขณะที่ในประเทศแถบเอเชียได้แก่ ประเทศจีน ญี่ปุ่น และ เกาหลี จะมีอัตราความสำเร็จที่สูงกว่าประมาณร้อยละ 70-80 สำหรับใน รพ.จุฬาลงกรณ์ ได้มีการผ่าตัด finger replantation มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 โดยมี อัตราความสำเร็จของการต่อนิ้วอยู่ที่ร้อยละ 91[10]

2. การทำ replantation เป็นหัตถการที่ซับซ้อนและใช้เวลาในการพักฟื้นนาน โดยเฉลี่ย ผู้ป่วยมักจะต้องนอนพักรักษาในโรงพยาบาลประมาณ 7-10 วัน และ ต้องตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดในช่วง 2-3

เดือนแรกหลังผ่าตัด โดยมักจะเริ่มกลับมาใช้มือข้างที่บาดเจ็บนั้นได้ ภายหลังจากการรักษาประมาณ 3 เดือนขึ้นไป ซึ่งแพทย์และผู้ป่วยต้องทราบแผนการรักษานี้ เพื่อตัดสินใจให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย

3. อวัยวะที่ทำ replantation นั้นส่วนใหญ่จะมีการใช้งานที่ไม่เหมือนเดิมเช่น ขยับข้อได้น้อยลง ความรู้สึกต่างจากเดิม ทำให้ในบางตำแหน่งการทำ replantation อาจทำให้การใช้งานโดยรวมของมือผู้ป่วยแย่ลงกว่าการทำ amputation

4. ในบางกรณี ถ้าชิ้นส่วนที่ amputation มีความเสียหายมากเกินกว่าที่จะทำ replantation ควรแจ้งผู้ป่วยไว้ก่อนเสมอ เพื่อจะได้มีความเข้าใจตรงกันในการรักษา

5. ในกรณีที่มีการเก็บรักษาชิ้นเนื้อส่วน amputated part ได้ถูกต้อง จะยังสามารถทำ replantation ได้สำเร็จ โดยมีรายงานความสำเร็จของการทำ replantation ภายหลังอุบัติเหตุถึง 94 ชั่วโมง[11]

6. ข้อบ่งชี้ของการทำหรือไม่ทำ replantation นั้น ส่วนใหญ่จะเป็น relative indication และ contraindication โดยจำเป็นต้องพิจารณาและปรึกษาถึงความเหมาะสมกับผู้ป่วยเป็นรายๆ ไปเสมอ[9, 12-15] (รูปที่ 6)

6.1 ลักษณะผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการทำ replantation

6.1.1 Multiple finger amputation

6.1.2 Thumb amputation

6.1.3 Pediatric amputation

6.1.4 Palm amputation

6.1.5 Distal to FDS insertion amputation

6.2 ลักษณะผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมในการทำ replantation

6.2.1 Proximal phalange หรือ PIP joint amputation

6.2.2 Border digit amputation (นิ้วชี้ / นิ้วก้อย)

6.2.3 Ring avulsion or severe crush injury

6.2.4 Poor compliance

6.2.5 Psychiatric problem or unrealistic result

รูปที่ 6. Finger amputation ในเด็ก เป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดทำ finger replantation

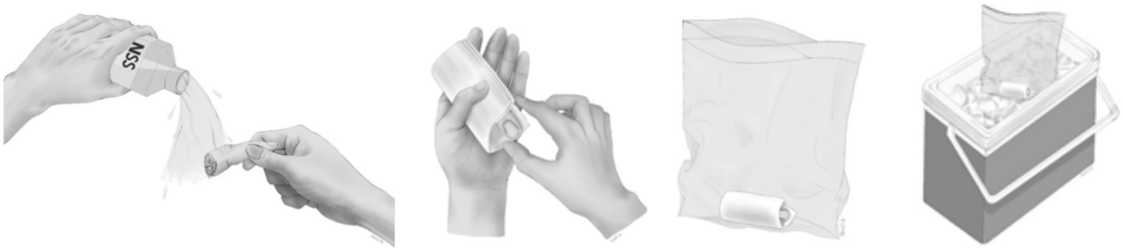
4. การเก็บรักษา amputated part และการให้การรักษาเบื้องต้น

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเหมาะสมในการทำ replantation แพทย์ควรให้การรักษาเบื้องต้น รวมถึงเก็บรักษา amputated part ให้เหมาะสมดังนี้

1. ล้างส่วน gross contamination ของทั้ง proximal และ distal part ออกด้วย Normal saline

2. ห่อแผลด้วย gauze ชุบ normal saline และนำใส่ในถุง plastic แห้ง

3. นำชิ้น amputated part เก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เพื่อลดเมตาโบลิซึมของเซลล์ทำให้ชิ้นเนื้อ เข้าสู่ภาวะ cold ischemia ซึ่งมีรายงานว่าสามารถเก็บได้นานโดยเฉลี่ยถึง 24 ชั่วโมงโดยการสร้างสภาวะอุณหภูมิที่ 4 องศาเซลเซียส (อุณหภูมิประมาณช่องแช่ผัก) สามารถทำได้ง่ายๆโดยใช้ภาชนะใส่น้ำแข็งและน้ำ (ไม่ต้องใส่เกลือเพราะจะทำให้อุณหภูมิเย็นเกินไปซึ่งกลับจะทำให้เซลล์ขยายตัวและมีความเสียหายได้) และนำถุงพลาสติกที่ใส่นิ้วแช่ลงในน้ำเพื่อไม่ให้น้ำแข็งและชิ้นเนื้อสัมผัสกันโดยตรง และนำส่งโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการทำผ่าตัดต่อไป (รูปที่ 7)



1 **2** **3** **4**

รูปที่ 7. แสดงการเก็บรักษาส่วน amputated part ที่ถูกต้อง
(รูปภาพเอื้อเฟื้อโดย นพ.นนทิช โพธิ์เงินนาค)

4. ส่วน proximal part แนะนำให้ล้างด้วย normal saline ถ้ามีเลือดออกจากแผลมาก ไม่แนะนำให้ clamp หรือผูกหลอดเลือด เนื่องจากจะทำให้เส้นเลือดเสียหายเป็นระยะทางที่ยาวขึ้นทำให้การผ่าตัดทำได้ยากขึ้น ซึ่งโดยทั่วไปการ กดบริเวณแผล dressing ด้วย gauze และ compression ด้วย bandage ก็มักจะเพียงพอที่จะทำให้เลือดหยุดได้

5. ในกรณีที่เป็น incomplete amputation โดยมีส่วนที่ต่อเนื่องกับ proximal part อยู่ ไม่แนะนำให้ตัดชิ้นส่วน amputated part ให้ขาดออกจากกัน เนื่องจากในส่วนผิวหนังที่ยังเชื่อมติดกันจะมีเส้นเลือดดำเล็กๆ เส้นประสาท หรือ เส้นเอ็น ซึ่งเป็นส่วนที่จะช่วยให้ความสำเร็จในการทำ replantation และ ผลการรักษา มีมากขึ้น ดังนั้นในกลุ่ม incomplete amputation การล้าง gross contamination ด้วย normal saline และพัน dressing ด้วย gauze และ bandage ก็เพียงพอต่อการรักษาเบื้องต้นและนำส่งต่อเพื่อทำการผ่าตัดต่อไป โดยพบว่าในส่วนของ amputation ที่อยู่ distal กว่าระดับข้อมือนั้น จะมี warm

ischemia ได้ถึง 12 ชั่วโมง cold ischemia ประมาณ 24 ชั่วโมง และ โอกาสเกิด reperfusion syndrome, rhabdomyolysis หรือ renal failure หลังทำ replantation เกิดได้น้อยกว่าเนื่องจากมีส่วนของ muscle part น้อยกว่า

5. ขั้นตอนการผ่าตัด replantation

โดยทั่วไปการทำผ่าตัด replantation จะมีขั้นตอนและข้อแนะนำดังต่อไปนี้ [12, 16-17]

1. Amputated part

1.1 เริ่มทำ debridement โดยใช้ Loupes magnification

1.2 Identify neurovascular, flexor และ extensor tendon และ เย็บทำเครื่องหมายไว้

1.3 Bone shortening (ขึ้นกับตำแหน่งที่ขาด)

1.4 Temporary fixation กระดูกส่วน amputated part ด้วย 2 longitudinal Kirchner-wire เพื่อรอไปต่อเข้ากับส่วน proximal part

1.5 Wet dressing ส่วน Amputated part ที่เตรียมเสร็จแล้วด้วย moist gauze เพื่อรอนำไปต่อกับ proximal stump

2. Proximal stump

2.1 Debridement under arm tourniquet

2.2 Identify neurovascular, flexor และ extensor tendon และเย็บทำเครื่องหมายไว้

3. Bone Fixation

3.1 Bone fixation อุปกรณ์ที่เหมาะสมในการทำ bone fixation ในการผ่าตัด replantation ในส่วนของมือคือ Kirchner-wire ขนาดประมาณ 0.8-1.2 มม. เพราะสามารถทำได้เร็ว ใช้พื้นที่น้อย และปรับใช้ได้กับกระดูกที่มีขนาดต่างๆกันได้ง่าย

3.2 ควรทำ bone shortening เสมอเพื่อลดความตึงของ vascular anastomosis และลดปัญหา skin compromised โดยจะพยายามเลือกตัดกระดูกในส่วนของ amputated part มากกว่าในส่วนของ proximal part ยกเว้นในบางกรณีที่ส่วน distal part เหลือ bone น้อยมากหรือใกล้ข้อมากเกินไป โดยที่ระดับ finger amputation จะทำ bone shortening ไม่เกิน 5 มม. และ บริเวณ palm amputation ไม่ควรเกิน 1 ซม. เพื่อไม่ให้ความตึงของเส้นเอ็นนั้นหย่อนมากเกินไป

3.3 มีบางกรณีที่ไม่ทำ bone shortening เช่น Incomplete amputation หรือ amputation ในเด็ก ซึ่งในกรณีนี้ต้องเตรียมแก้ไขปัญหาเรื่องความตึงของเส้นเลือดด้วย vein graft และ อาจต้องทำ skin flap ถ้าเกิด skin defect ในภายหลัง

4. Arterial repair

4.1 ข้อสำคัญในการทำ arterial repair คือ ต้องนำหลอดเลือดที่ดีมาต่อกันได้แก่ proximal part ต้องมีขอบเรียบ หลอดเลือดไม่บาดเจ็บ และมี flow ดี ซึ่งทดสอบโดยการปล่อย arm tourniquet แล้วมี artery blood พุ่งจาก proximal stump แรงดี ส่วน distal part ต้องมั่นใจว่าหลอดเลือดนั้นมีคุณภาพดีเช่นกัน และสามารถมี flow ไปเลี้ยง amputated part ได้โดยอาจทดสอบโดยใช้ normal saline ผสม heparin ลองฉีดเข้าไปในส่วนปลายถ้ามีการไหลออกมาที่ vein ก็ถือว่าหลอดเลือดที่จะต่ออยู่ในเกณฑ์ที่ดี

4.2 ต่อหลอดเลือดโดยใช้ magnification ที่เหมาะสม โดยปกติ suture material ที่ใช้สำหรับหลอดเลือดบริเวณมือและนิ้วจะเป็น nylon ขนาด 8/0-10/0

5. Nerve repair

ในการทำ replantation ของมือและนิ้วมือนั้น อย่างน้อยแต่ละนิ้วต้องมี nerve supply 1 เส้น เนื่องจากพบว่าถ้าผู้ป่วยไม่มีความรู้สึกของนิ้วภายหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะไม่ใช้นิ้วนั้นในการทำงาน ซึ่งทำให้ไม่ได้ประโยชน์จากการผ่าตัด

6. Flexor tendon repair

7. Volar skin closure

8. Repair extensor tendon

9. Venous repair

ความสำเร็จของการทำ replantation ขึ้นกับจำนวน vein ที่ต่อได้โดยอัตราส่วนที่เหมาะสมระหว่างหลอดเลือดแดงต่อหลอดเลือดดำ อย่างน้อยควรจะเป็น 1: 1.5 ซึ่งหมายถึง ถ้าต่อหลอดเลือดแดง 1 หลอด ควรต่อหลอดเลือดดำ 2 หลอด ถ้าต่อหลอดเลือดแดง 2 หลอด ควรต่อหลอดเลือดดำ 2 หลอด เป็นต้น

10. Dorsal skin closure

11. Loose dressing

ต้องหลีกเลี่ยงการพัน circumferential, tight dressing และต้องประเมินความเปลี่ยนแปลงของ vascular status ของปลายนิ้ว ภายหลังการปิดแผล dressing ย้ายผู้ป่วย และเมื่อผู้ป่วยถึง ward ทุกครั้ง

6. การดูแลผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัด replantation

ภายหลังการผ่าตัด replantation ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างเหมาะสมและใกล้ชิด เนื่องจากการต่อหลอดเลือดในระบบหลอดเลือดขนาดเล็กนั้น หากมีการดูแลผิดพลาดเพียงเล็กน้อยเช่น มีการกดทับหลอดเลือด วางมือในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสม หรือไม่ได้รับการรักษาได้ทันท่วงทีก็จะมีผลต่ออัตราความสำเร็จของการผ่าตัดทันที

เป้าหมายการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัด replantation ในระยะแรกคือต้องการลดปัจจัยต่างๆที่จะรบกวนการหดตัวของหลอดเลือดที่ผ่าตัดและป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดในบริเวณหลอดเลือดที่ได้รับ

การซ่อมแซม เพื่อให้หลอดเลือดที่ต่อนั้นเชื่อมติดกันได้อย่างสมบูรณ์และให้เลือดไปหล่อเลี้ยงอวัยวะที่ทำ replantation ได้อย่างเพียงพอ โดยการดูแลระยะแรกในโรงพยาบาลนั้นประกอบด้วย การจัดวางมือให้อยู่ในท่าทางและอุณหภูมิที่เหมาะสม การให้ยาแก้ปวดให้เพียงพอ การให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด การให้สารน้ำและเลือดให้เพียงพอ การงดสารที่กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดเช่น บุหรี่ ชา กาแฟ หรือสารที่มีนิโคตินเป็นส่วนผสม การ isolate และ sedate ผู้ป่วยเพื่อลดสิ่งกระตุ้นที่มีผลต่อหลอดเลือด รวมถึงการเฝ้าดูสภาวะแทรกซ้อนอย่างใกล้ชิดเพื่อที่จะต้องเข้าไปผ่าตัดแก้ไขอย่างทันท่วงทีโดยเฉพาะใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด ได้แก่ ภาวะ bleeding, arterial insufficiency, venous congestion และภาวะการติดเชื้อภายหลังการผ่าตัด

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ภายหลังการทำผ่าตัด replantation ผู้ป่วยจะได้รับยาแก้ปวดในรูปของ morphine continue drip และได้รับการ sedation ด้วย chlopromazine และ diazepam ในช่วง 3-5 วันแรก สำหรับ anticoagulant จะให้ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ dextran-40 ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5-7 วัน และให้กิน aspirin grain V วันละ 1 ครั้งโดยจะเริ่มให้หลังผ่าตัดในวันที่ 3 เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในช่วง 1-2 วันแรกหลังผ่าตัด โดยจะให้ aspirin กินต่อเนื่องจนครบ 1 เดือน

โดยทั่วไป ถ้าอวัยวะที่ผ่าตัด replantation อยู่ในสภาพดีหลังผ่าตัดได้ที่เวลามากกว่า 1 วัน 3 วัน และ 1 สัปดาห์ ก็มีอัตราความสำเร็จอยู่ที่ประมาณร้อยละ 70, 80 และ 90 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตาม ภายหลังจากที่ผู้ป่วยกลับบ้านไปแล้ว ก็ยังจำเป็นต้องดูแลอย่างเคร่งครัดโดยปฏิบัติตัวเหมือนเช่นพักรักษาตัวที่โรงพยาบาล เนื่องจากยังมีรายงานการเกิด late finger necrosis ได้ภายหลังจากผู้ป่วยกลับบ้านไปแล้วเช่นกัน จนเมื่อผ่านพ้น 3 สัปดาห์แรกหลังผ่าตัด แพทย์จึงจะสามารถแน่ใจได้ว่า การทำ replantation นั้นๆ ประสบความสำเร็จอย่างแน่นอน

เอกสารอ้างอิง

1. Malt RA, McKhann C. Replantation of severed arms. JAMA. 1964 Sep 7;189:716-22.
2. Kleinert HE, Kasdan ML, Romero JL. Small blood-vessel anastomosis for salvage of severely injured upper extremity. J Bone Joint Surg Am. 1963 Jun;45-A:788-96.
3. Lendvay PG. Anastomosis of digital vessels. Med J Aust. 1968 Oct 26;2(17):723-4.
4. Komatsu S., Tamai S. Successful replantation of a completely cut off thumb: case report. Plast Reconstr Surg 1968;42:374-7.
5. Soucacos PN. Indications and selection for digital amputation and replantation. J Hand Surg Br. 2001 Dec;26(6):572-81.
6. Morrison WA, McCombe D. Digital replantation. Hand Clin. 2007 Feb;23(1):1-12.
7. Hustedt JW, Bohl DD, Champagne L. The Detrimental Effect of Decentralization in Digital Replantation in the United States: 15 Years of Evidence From the National Inpatient Sample. J Hand Surg Am. 2016 May;41(5):593-601.

8. Breahna A, Siddiqui A, Fitzgerald O'Connor E, Iwuagwu FC. Replantation of digits: a review of predictive factors for survival. J Hand Surg Eur Vol. 2016 Sep;41(7):753-7.
9. Tang JB, Wang ZT, Chen J, Wong J. A Global View of Digital Replantation and Revascularization. Clin Plast Surg. 2017 Apr;44(2):189-209.
10 Patradul A, Ngarmukos C, Parkpian V. Distal digital replantations and revascularizations. 237 digits in 192 patients. J Hand Surg Br. 1998 Oct;23(5):578-82.
11. Wei FC, Chang YL, Chen HC, Chuang CC. Three successful digital replantations in a patient after 84, 86, and 94 hours of cold ischemia time. Plast Reconstr Surg. 1988 Aug;82(2):346-50.
12. อดิศร ภัทราดูลย์. การผ่าตัดต่อนิ้วมือ. ใน : อดิศร ภัทราดูลย์, บรรณาธิการ. จุลศัลยกรรมทางออร์โธปิดิกส์. กรุงเทพฯ : Focal image printing group Co.Ltd, 2550: 25-49.
13. Weiland AJ, Villarreal-Rios A, Kleinert HE, Kutz J, Atasoy E, Lister G.Replantation of digits and hands: analysis of surgical techniques and functional results in 71 patients with 86 replantations. J Hand Surg Am. 1977 Jan;2(1):1-12.
14. Kleinert HE, Juhala CA, Tsai TM, Van Beek A. Digital replantation--selection,technique, and results. Orthop Clin North Am. 1977 Apr;8(2):309-18.
15. Beris AE, Lykissas MG, Korompilias AV, Mitsionis GI, Vekris MD, Kostas-Agnantis IP. Digit and hand replantation. Arch Orthop Trauma Surg. 2010 Sep;130(9):1141-7.
16. Barbary S, Dap F, Dautel G. Finger replantation: surgical technique and indications. Chir Main. 2013 Dec;32(6):363-72.
17. James P. Higgins. Replantation. In: Scott W. Wolfe, MD, Robert N. Hotchkiss, William C. Pederson, Scott H. Kozin, Mark S. Cohen, editors. Green's Operative hand surgery Seventh Edition. Philadelphia: Elsevier,2017: 1476-1484

Update in management of distal end radius fracture in elderly

กวี ภัทราดูลย์

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

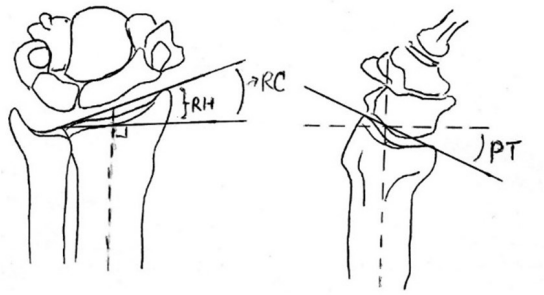
บทนำ

กระดูกข้อมือหัก เป็นภาวะการบาดเจ็บที่พบบ่อย โดยพบได้ถึง 1/6 ของผู้ป่วยกระดูกหัก ที่มาที่ห้องอุบัติเหตุและฉุกเฉิน ในสหรัฐอเมริกา[1] โดยผู้ป่วยส่วนมาก เป็นผู้สูงอายุหญิงวัยหมดประจำเดือน และเกิดอุบัติเหตุจากการหกล้ม อีกกลุ่มหนึ่งที่พบ ก็เป็นกลุ่ม ผู้ป่วยเด็ก เกิดจากการหกล้ม เช่นเดียวกัน โดยในที่นี้จะได้กล่าวถึง แนวทางการประเมิน และดูแลรักษา ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะกระดูกข้อมือหัก ที่เกิดจากอุบัติเหตุชนิดความรุนแรงน้อย (low-energy injury) เช่น หกล้ม

การประเมิน และการรักษา ผู้ป่วยสูงอายุกระดูกข้อมือหัก

แนวทางการประเมิน และวางแผนการรักษา ผู้ป่วยกระดูกข้อมือหักในผู้สูงอายุ ขึ้นกับ ปัจจัยของตัวผู้ป่วยเอง (patient selection) ลักษณะของกระดูกหักที่เกิดขึ้น (fracture pattern) ลักษณะความมั่นคงของกระดูกที่หัก (fracture stability) และ ภาวะการบาดเจ็บร่วม (associated injury) จากการศึกษาพบว่า การใช้งานของผู้ป่วยจะบกพร่องชัดเจน (functional deficiency)ทั้งในระยะแรก และระยะยาว ในผู้ป่วยที่ได้รับการดึงและไม่เข้าที่ดีตั้งแต่แรก (poor reduction)[2] ดังนั้น เมื่อมีผู้ป่วยกระดูกข้อมือหักมา ควรทำการประเมินผู้ป่วยก่อน ทั้งเรื่อง ลักษณะการใช้ชีวิต การใช้งาน โรคประจำตัว ยาที่ใช้ พร้อมทั้งตรวจร่างกาย ภาวะที่อาจพบร่วม เช่น ข้อต่อ เส้นประสาท หรือ กระดูกบริเวณใกล้เคียง ว่าได้รับบาดเจ็บร่วมด้วยหรือไม่ หลังจากนั้นก็ทำการ X-Ray ข้อมือ เพื่อประเมิน ลักษณะกระดูกที่หัก ในการประเมินแนวกระดูกที่หักจากการ X-Ray เราจะต้องทราบค่าปกติ จากการวัดมุม หรือความสูงของบริเวณกระดูกข้อมือนี้ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการบอกได้ว่า หลังจากให้การรักษาแล้ว ผลที่ได้อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้หรือไม่[3,4] โดยเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมิน (parameter) ได้แก่

1. Radial inclination วัดจาก X-Ray ท่า PA (ตามรูปที่ 1) ค่าปกติ ประมาณ 22–23 องศา
2. Palmar หรือ volar tilt วัดจาก X-Ray ท่า lateral (ตามรูปที่ 1) ค่าปกติ ประมาณ 11–12 องศา
3. Radial height วัดจาก X-Ray ท่า PA (ตามรูปที่ 1) ค่าปกติ ประมาณ 11–12 มม.
4. Articular step off วัดจาก X-Ray ทั้งท่า PA และ lateral ปกติ ไม่ควรมี



รูปที่ 1. แสดง ค่า parameter ปกติ บริเวณ distal end radius[3,4]
RH: radial height, RC: radial inclination, PT: palmar tilt

โดยเกณฑ์ที่ใช้ในการยอมรับแนวและมุม หลังจากกระดูกที่หักและติดแล้ว (acceptable parameter after healing of distal radius fracture)[5] แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. Acceptable parameter after healing of distal radius fracture[5]

Parameter	Normal	Acceptable
Radial inclination	22–23 degree	≥15 degree
Palmar tilt	11–12 degree	Neutral (no dorsal tilt)
Radial height	11–12 mm	Decrease <5 mm
Articular step off	No	<2 mm step off

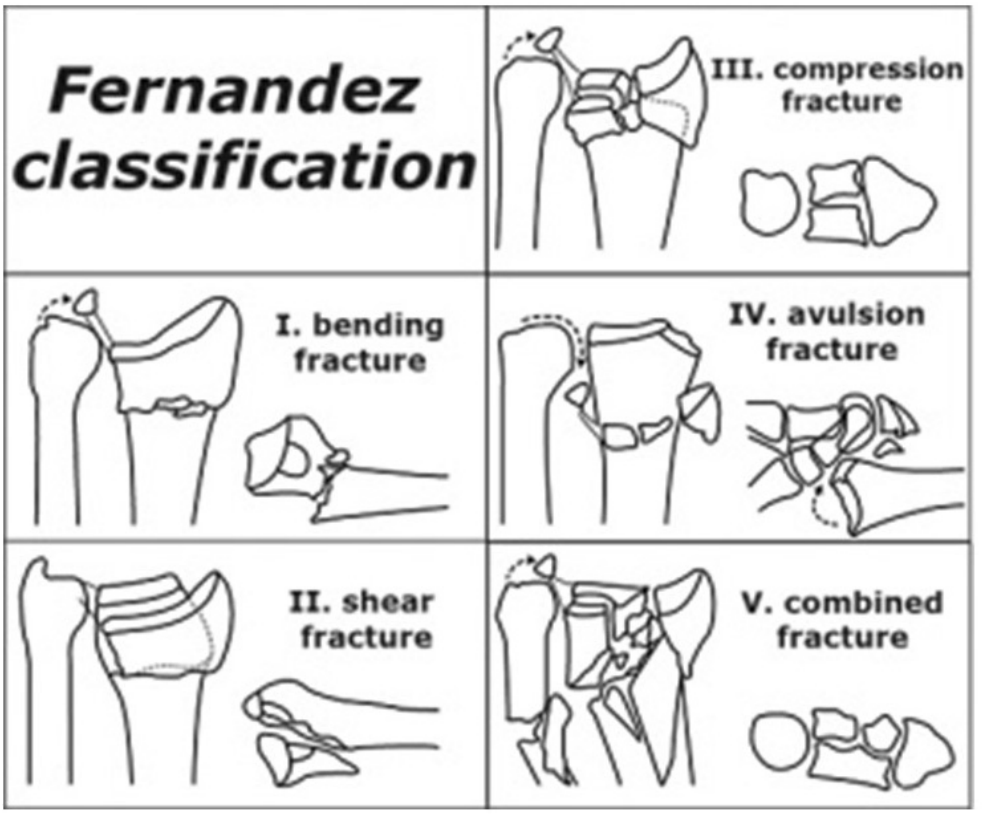
อีกประเด็นที่ถูกพูดถึงมากในปัจจุบัน และถูกนำมาใช้มากขึ้นในการ วางแผนการรักษา คือ เกณฑ์ความมั่นคง (stability criteria) ของกระดูกข้อมือ ที่ถูกกล่าวถึงโดย Lafontaine และคณะ ในปี ค.ศ. 1989[6] ซึ่งจะช่วยประเมินความเสี่ยงของการเคลื่อนของกระดูกได้หลังจากดึงกระดูกที่หักแล้ว โดยถ้ามีปัจจัยเหล่านี้ โอกาสที่กระดูกจะเคลื่อนจะมีสูง ได้แก่ degree of initial deformity, dorsal angulation greater than 20°, volar displacement, radial shortening, amount of dorsal comminution, intraarticular involvement, associated ulnar fractures, และอายุที่มากกว่า 60 ปี

Classification

Fracture classification ช่วยในการสื่อสาร วางแผนการรักษา และช่วยในการประมาณการผลลัพธ์หลังการรักษา มีการพยายามแบ่ง classification กันมาตั้งแต่อดีตมาจนถึงปัจจุบัน เช่น วิธี ของ Frykman ในปี ค.ศ. 1967 ที่แบ่งกระดูกที่หัก เป็นแบบแตกนอกข้อ และแตกเข้าข้อ[7] วิธีของ Melone ที่แบ่งตามจำนวนชิ้นที่หัก เป็น 4 ชิ้น[8] แต่วิธีที่ยังคงใช้และได้รับความนิยมมากที่สุด จนถึงปัจจุบัน คือ classification

ที่แบ่งตามลักษณะการบาดเจ็บ (mechanism of injury) โดย Fernandenz ในปี ค.ศ. 1993[9] โดยแบ่ง ลักษณะกระดูกที่หักเป็น 5 แบบ (fracture type) คือ (ตามรูปที่ 2)

1. Type 1: bending เป็นลักษณะการหักแบบแตกไม่เข้าข้อ
2. Type 2: shearing เป็นลักษณะการหักแบบเฉือนเข้าในข้อ
3. Type 3: compression เป็นลักษณะการหักแบบกระแทกเข้าในข้อ
4. Type 4: avulsion เป็นลักษณะการหักแบบถูกดึงกระชากโดยเส้นเอ็นยึดเหนี่ยว (ligament)
5. Type 5: combined เป็นลักษณะการหักแบบหลายๆ แรง ประกอบกัน



รูปที่ 2. แสดง Fernandez classification[9]

การรักษา

แนวทางการรักษาที่เหมาะสม สำหรับผู้ป่วยกระดูกข้อมือหักในผู้สูงอายุ ยังคงไม่ได้มีการตกลงกันชัดเจน (controversy) ลักษณะกระดูกที่หักมีโอกาสเป็นได้ทุกแบบ ตั้งแต่ แบบแตกไม่เข้าข้อ หรือแบบแตกเข้าข้อ และหักหลายชิ้น[10] โดยปกติแล้ว พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุกระดูกข้อมือหัก มักได้รับการรักษาด้วยการดึงกระดูกเข้าที่แล้วใส่เฝือก (closed reduction and cast immobilization)[11] แต่พบว่า วิธีดังกล่าว กว่า 50% จะเกิดการเคลื่อน สุดท้ายก็จะเกิดลักษณะกระดูกติดผิดรูป (malunion)[12] อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จากการศึกษาจะพบว่า การติดผิดรูปสุดท้ายแล้ว ก็ไม่ส่งผลต่อการใช้งานของผู้ป่วยมากนัก[13, 14]

(ตามรูปที่ 3) แต่การทำให้กระดูกในรูปร่างที่ดีกว่า ย่อมดีกว่า ดังนั้นจะได้กล่าวถึงวิธีการรักษา กระดูกข้อมือหักในผู้สูงอายุในปัจจุบัน และ วิธีที่อาจมีต่อไปในอนาคต ดังต่อไปนี้

การดึงกระดูกเข้าที่ และใส่เฝือก (closed reduction and cast immobilization)

เหมาะสำหรับ กระดูกหักที่แตกน้อย (simple) หักไม่ละเอียด (no comminution) โดยดูได้จาก stability criteria ที่กล่าวข้างต้น ร่วมกับ acceptable alignment หลังจากดึงกระดูกแล้ว นอกจากนั้นสามารถใช้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีกิจกรรมน้อย (low-demand) อยู่ในบ้าน ไม่ค่อยไปไหน หรือมีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการผ่าตัด ถ้าเลือกการรักษาด้วยวิธีนี้ แนะนำใส่เป็นเฝือกอ่อน (slab) ไว้ 2-3 วัน เพื่อลดปัญหาการบวมแน่นเฝือก จากนั้นค่อยเปลี่ยนเป็นเฝือกที่เหมาะสม ปกติจะใส่เฝือกประมาณ 6 สัปดาห์ โดยถ่าย X-ray สัปดาห์ละครั้ง 3 สัปดาห์ และ X-ray ครั้งสุดท้ายเพื่อยืนยันการติดของกระดูกที่ 6 สัปดาห์ แต่สิ่งที่ต้องระวัง คือ เรื่องมือติดแข็ง ซึ่งแนะนำให้ขยับมือไปเลย ระหว่างการใส่เฝือก (early mobilization)[15]

รูปที่ 3. แสดง X-ray กระดูกที่รักษาด้วยวิธีไม่ผ่าตัด และผลการรักษา

การดึงกระดูกเข้าที่ แล้วยิงด้วยลวด (closed reduction and pinning)

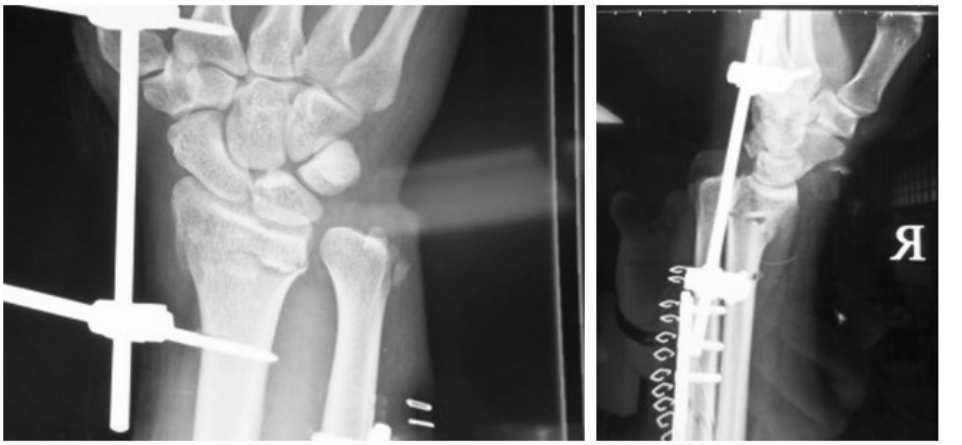
เหมาะกับกระดูกหักที่แตกไม่เข้าข้อ (extraarticular) แตกไม่ละเอียด (no comminution) มีวิธีที่ยิงลวด และแนวที่ยิงอยู่มากกว่า 1 วิธี[16] แต่วิธีที่นิยมและใช้มากที่สุด คือ ยิงเอียงเข้า บริเวณ radial styloid แต่กระนั้นวิธี closed pinning นั้น จากการศึกษา พบว่าให้ผลโดยรวมต่ำกว่า วิธีใหม่ๆ พวก locking plate[17] (ตามรูปที่ 3, 4)

รูปที่ 3. แสดง การรักษาด้วยวิธี closed pinning

รูปที่ 4. แสดง ความล้มเหลวจากการทำ closed pinning แล้วเปลี่ยนเป็น locking plate

การรักษาโดยใช้ external fixation

เหมาะกับกระดูกหักบางชนิด เช่น มีแผลเปิด หักแบบแตกละเอียดมาก หรือในผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บหลายจุด ต้องใช้วิธีผ่าตัดที่รวดเร็ว แต่การใช้ external fixation ข้ามข้อนั้น ใช้หลักการดึงกระดูกผ่านเส้นเอ็นยึดโยง (ligamentotaxis) (ตามรูปที่ 5) แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือ มักจะมีปัญหาเรื่อง ข้อติดแข็ง สุดท้ายก็ได้ผลลัพธ์ไม่ดีในที่สุด[18,19]



รูปที่ 5. แสดง X-ray external fixation

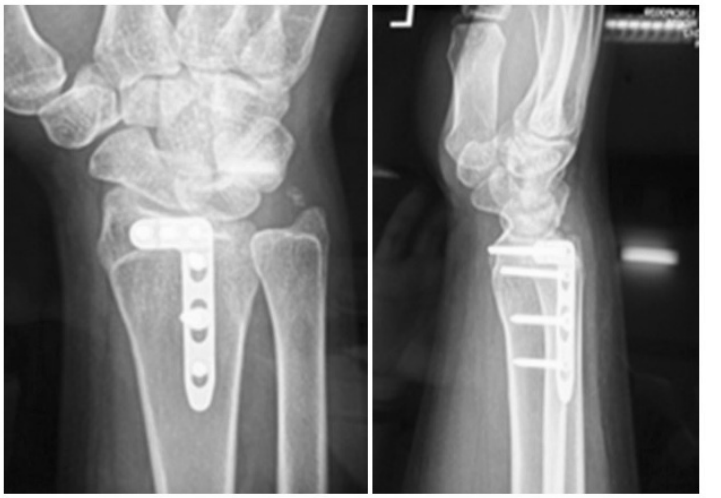
การรักษาด้วยวิธีผ่าตัดใส่เหล็ก (open reduction and internal fixation)

เมื่อมีการคิดค้นการใช้ แผ่นเหล็กยึดกระดูกชนิดสกรูล็อคหัว (locking plate system) พบว่าการใช้ เหล็กชนิดนี้เพื่อรักษากระดูกข้อมือหักในผู้สูงอายุ โดยการเปิดแผลด้านหน้า (volar approach) โดยเข้าตรง sheath flexor carpi radialis ก็ได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อยๆ และมีผลการรักษาที่ค่อนข้างดี[20,21] (ตามรูปที่ 6, 7) ส่วนการเปิดแผลด้านหลัง (dorsal approach) โดยเข้าระหว่าง extensor compartment ที่ 3 และ 4 จะใช้ในกรณีที่ชิ้นที่หักอยู่ด้านหลังเป็นหลัก (ตามรูปที่ 8)

Volar locking plate มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ทั้งในเรื่องรูปแบบ แนวยิงสกรู และการพัฒนาเทคนิคใช้ plate ช่วย reduction ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น เช่นที่มีการศึกษาเปรียบเทียบ การรักษาด้วย external fixation กับ การใช้ plate พบว่า การใช้ plate ได้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า และมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า[22]

รูปที่ 6. แสดง การผ่าตัดโดยวิธี volar FCR approach

รูปที่ 7. แสดง การรักษาด้วย locking plate และผลการรักษา



รูปที่ 8. แสดง การใส่ dorsal plate

การรักษาด้วยวิธีอื่นๆ

วิธีอื่นๆ ที่มีการกล่าวถึง และใช้ในการรักษา distal end radius fracture ในปัจจุบัน ได้แก่

1. การใช้ bone cement ช่วยกลบหลุมในส่วนที่กระดูกหายไป (bone void) ยังไม่เป็นที่นิยมใช้นัก เนื่องจากยังมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น และไม่คุ้นเคยในการใช้[23] ยังนิยมการใช้ bone graft มากกว่า
2. การใช้ arthroscopic ช่วยในการจัดเรียง ความเรียบในข้อ เนื่องจากต้องใช้เทคนิค และความชำนาญเฉพาะบุคคล จึงไม่ค่อยเป็นที่นิยมในการใช้ แต่จากการศึกษาพบว่า การใช้กล้องช่วยจะทำให้ข้อเรียบขึ้น[24]
3. การใช้เหล็กชนิด intramedullary โดยทฤษฎีมีข้อดี คือ น่าจะสามารถเปิดเป็นแบบแผลเล็กได้ และน่าจะมี ผลแทรกซ้อนต่อเส้นเอ็นโดยรอบน้อยกว่า แต่ยังค่อนข้างใหม่ และยังมีการศึกษาน้อย มีการ ศึกษาถึงประสบการณ์ในการใช้ intramedullary device ใน distal radius fracture 29 ราย พบว่าได้ผลเบื้องต้นค่อนข้างดี[25]

สรุป

กระดูกข้อมือหัก ถือเป็นกระดูกที่พบหักได้บ่อย ในผู้สูงอายุ (fragility fracture)คิดเป็นอันดับสอง รองจากกระดูกสะโพกหักเท่านั้น[26] การรักษาที่เหมาะสม จึงมีความสำคัญ ในการทำให้ผู้สูงอายุมีคุณภาพชีวิตที่ดี ช่วยเหลือตัวเองได้ดี และเป็นภาระต่อผู้ใกล้ชิดน้อยที่สุด แนวทางการรักษา เราจะดูปัจจัยเกี่ยวกับตัวผู้ป่วย ลักษณะกระดูกที่หัก เป็นหลัก การรักษาด้วยวิธี ไม่ผ่าตัด โดยดึงกระดูกและใส่เฝือก ยังคงเป็นวิธีที่เหมาะสมใน ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะจะผ่าตัด หรือมีกิจกรรมการใช้งานน้อย ส่วนในกลุ่มที่จะต้องผ่าตัด โดยดูตามเกณฑ์การยอมรับ และความมั่นคง ของการหัก ในปัจจุบันนิยมการผ่าตัดแบบ

เปิด และใส่แผ่นเหล็กชนิดสกรูล็อคหัว (locking plate) ซึ่งมีการพัฒนาดีมากขึ้นในปัจจุบัน แต่ก็ยังคงมีผลแทรกซ้อนบางอย่างที่ยังพบอยู่ เช่น การบาดเจ็บต่อเส้นเอ็น ซึ่งคงยังต้องมีการพัฒนาต่อไป รวมถึงการพัฒนาอุปกรณ์ยึดกระดูก ชนิดใหม่ๆ ซึ่งอาจมีให้ใช้ในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chung KC, Spilson SV. The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States. J Hand Surg 2001; 26A(5): 908-15
2. Batra S, Gupta A. The effect of fracture-related factors on the functional outcome at 1 year in distal radius fractures. Injury 2002; 33(6): 499–502.
3. Friberg S, Lundstrom B. Radiographic measurements of the radio-carpal joint in normal adults. Acta Radiol Diagn (Stockh) 1976; 2: 249–56.
4. Bozentka DJ, Beredjiklian PK, Westawski D, Steinberg DR. Digital radiographs in the assessment of distal radius fracture parameters. Clin Orthop 2002; 397: 409-13.
5. Graham TJ. Surgical correction of malunited fractures of the distal radius. J. Amer Acad Orthop Surg 1997; 5: 270–281.
6. Lafontaine M, Hardy D, Delince P. Stability assessment of distal radius fractures. Injury. 1989; 20(4): 208-210.
7. Frykman GK. Fracture of the distal radius including sequelae: shoulder–hand–finger syndrome–disturbance in the distal radioulnar joint and impairment of nerve function: A clinical and experimental study. Acta orthop scand 1967; 108 (Suppl.): 1–155.
8. Melone CP Jr. Distal radius fractures: Patterns of articular fragmentation. Orthop Clin N Amer 1993; 24: 239–253.
9. Fernandez DL. Fractures of the distal radius. Operative treatment. Instr Course Lect 1993; 42: 73-88
10. Clayton RA, Gaston MS, Ralston SH, Court-Brown CM, McQueen mm. Association between decreased bone mineral density and severity of distal radial fracture. J Bone Joint Surg 2009; 91A: 613-9.
11. Chung KC, Shauver MJ, Birkmeyer JD. Trends in the United States in the treatment of distal radial fractures in the elderly. J Bone Joint Surg 2009; 91A(8): 1868–1873.
12. Mackenney PJ, McQueen MM, Elton R. Prediction of instability in distal radial fractures. J Bone Joint Surg 2006; 88A(9): 1944-51
13. Synn AJ, Makhni EC, Makhni MC, Rozental TD, Day CS. Distal radius fractures in older patients: is anatomic reduction necessary? Clin Orthop Relat Res 2009; 467: 1612-20
14. Barton T, Chambers C, Bannister G. A comparison between subjective outcome score and moderate radial shortening following a fractured distal radius in patients of mean age 69 years. J Hand Surg 2007; 32B(2): 165–9.
15. Schneppendahl J, Windolf J, Kaufmann RA. Distal radius fractures: current concepts. J Hand Surg 2012; 37A(8): 1718–25.
16. Strohm PC, Müller CA, Boll T, et al. Two procedures for Kirschner wire osteosynthesis of distal radial fractures. A randomized trial. J Bone Joint Surg 2004; 86A(12): 2621–8.

17. McFadyen I, Field J, McCann P, Ward J, Nicol S, Curwen C. Should unstable extra-articular distal radial fractures be treated with fixed angle volar-locked plates or percutaneous Kirschner wires? A prospective randomised controlled trial. Injury 2010; 42: 162–166.
18. Agee JM. External fixation technical advances based upon multiplanar ligamentotaxis. Orthop Clin North Am. 1993; 24(2): 265-274.
19. Grewal R, MacDermid JC, King GJ, Faber KJ. Open reduction internal fixation versus percutaneous pinning with external fixation of distal radius fractures: a prospective, randomized clinical trial. J Hand Surg 2011; 36A(12): 1899-1906.
20. Orbay JL, Fernandez DL. Volar fixed-angle plate fixation for unstable distal radius fractures in the elderly patient. J Hand Surg 2004; 29A(1): 96-102.
21. Ring D, Jupiter JB. Treatment of osteoporotic distal radius fractures. Osteoporos Int. 2005; 16 Suppl2: S80-S84.
22. Richard MJ, Wartinbee DA, Riboh J, Miller M, Leversedgee FJ, Ruch DS. Analysis of the complications of palmar plating versus external fixation for fractures of the distal radius. J Hand Surg 2011; 36A(1): 1614-20.
23. Kopylov P, Adalberth K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus functional treatment in redisplaced distal radius fractures: a randomized study in 20 patients. J Hand Surg 2002; 27B: 538-41.
24. Varitimidis SE, Basdekis GK, Dailiana ZH, Hantes ME, Bargiotas K, Malizos K. Treatment of intra-articular fractures of the distal radius: fluoroscopic or arthroscopic reduction? J Bone Joint Surg 2008; 90B: 778-85.
25. Nishiwaki M, Tazaki K, Shimizu H, Ilyas AM. Prospective study of distal radial fractures treated with an intramedullary nail. J Bone Joint Surg 2011; 93A: 1436-41.
26. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med. 1989; 149(11): 2445–8.

การผ่าตัดแบบเก็บรยางค์สำหรับโรคเนื้องอกทางออร์โธปิดิกส์
(limb sparing surgery in orthopedic oncology)

กฤษณ์ เจริญลาภ
ชินดนัย หงสประภาส
แผนกออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

เนื่องด้วยความก้าวหน้าในด้านการให้ยาเคมีบำบัด และ การฉายแสง ซึ่งสามารถควบคุมการแพร่กระจายของมะเร็งทั้งในส่วนเฉพาะที่ และ การกระจายลุกลามไปอวัยวะอื่น ๆ การผ่าตัดเพื่อเก็บรยางค์ (limb sparing surgery) ในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อถือจึงเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน ผลการรักษาทั้งในแง่อัตราการรอดชีวิต และ การใช้งานดีกว่าการผ่าตัดตัดรยางค์ (amputation)[1] ซึ่งควรผ่าตัดเก็บรยางค์ในผู้ป่วยทุกคนที่ทำได้ อย่างไรก็ตามการผ่าตัดเพื่อเก็บรยางค์อาจไม่เหมาะสมในหลายกรณี ได้แก่ มะเร็งกระดูกที่มีการหักแบบมีพยาธิสภาพ (pathological fracture) มีการสูญเสียเนื้อเยื่อมาก (extensive soft tissue loss) เนื้องอกลุกลามไปคลุมหลอดเลือดและเส้นประสาท (neurovascular involvement) ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด (poor response to chemotherapy) ผ่าตัดในผู้ป่วยเด็ก (immature skeletal patient) ซึ่งหลังผ่าตัดจะมีขาสั้นมากกว่า 8 ซม. มีก้อนเลือดจากการทำผ่าตัดตรวจชิ้นเนื้อ (large hematoma from biopsy) เมื่อผ่าตัดออกมาแล้วพบว่ามีมะเร็งเหลือในจุดที่ผ่าตัด (inadequate margin specimen)

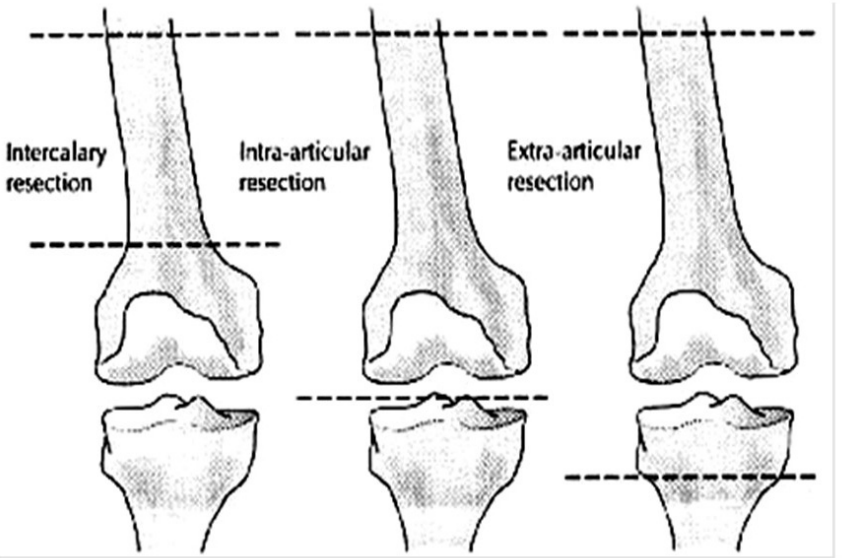
เนื้อเรื่อง

ขั้นตอนในการผ่าตัดเพื่อเก็บรยางค์ แบ่งเป็น 2 ขั้นตอนหลัก คือ การตัดเนื้องอก (resection) และการซ่อมสร้าง (reconstruction)

การตัดเนื้องอก (resection)

การตัดเนื้องอกประกอบไปด้วย intercarlary resection intra articular resection extra articular resection (รูปที่ 1) แบ่งตามระดับการตัดขึ้นอยู่กับการกระจายลุกลามของเนื้องอกหรือมะเร็ง ถ้าลุกลาม

เข้าไปในข้อก็จำเป็นต้องตัดแบบ extraarticular แต่ถ้าเนื้องอกอยู่บริเวณ diaphyseal ก็ตัดแบบ intercalary ทำให้สามารถเก็บข้อไว้ได้ซึ่งถ้าเก็บได้จะมีการใช้งานที่ดีกว่าการใช้ข้อเทียม



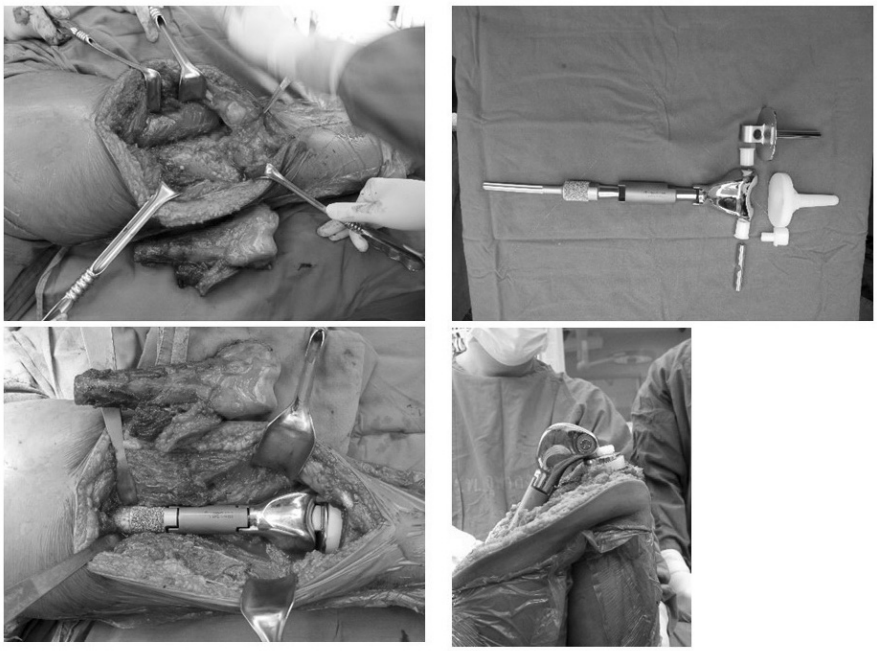
รูปที่ 1. แสดงชนิดการผ่าตัดตัดเนื้องอก (resection surgery)

การซ่อมสร้าง (reconstruction)

การซ่อมสร้างแบ่งเป็น การผ่าตัดในผู้ใหญ่ ประกอบไปด้วย tumor endoprosthesis (customized/modular), allograft, allograft-prosthesis composite, recycling autograft (autoclaving/irradiated/pasteurized/frozen with liquid nitrogen), resection arthroplasty (flail), arthrodesis, free vascularized fibular autograft, rotationplasty, distraction osteogenesis ส่วนในผู้ป่วยเด็กจะใช้วิธี expandable prosthesis, arthrodesis, rotationplasty, ilizarov, intercalary (safe plate)

การซ่อมสร้างด้วยวิธี endoprosthesis

Endoprosthesis ซึ่งใช้กับรยางค์นั้นในอดีตจะใช้ในรูปแบบ customized ซึ่งจะต้องส่งรายละเอียดการวางแผนผ่าตัด CT หรือ MRI ไปที่บริษัทเครื่องมือ และ บริษัทจะทำการผลิตให้ตรงกับข้อมูลผู้ป่วย และ ส่งมาให้ทำผ่าตัดซึ่งอาจใช้เวลามาก ปัจจุบันโดยส่วนใหญ่จะใช้เป็นระบบ modular ซึ่งชิ้นส่วนต่างๆ จะถูกผลิตเป็นขนาดต่างๆ และสามารถปรับเปลี่ยนได้ตามที่เหมาะสมกับผู้ป่วย (รูปที่ 2) ในผู้ป่วยเด็กอาจใช้ expandable endoprosthesis ที่สามารถยืดได้โดยมีกลไกการยืดแตกต่างกัน แบ่งเป็น 2 แบบหลัก คือใช้ mechanical ไขกลไกเพื่อยืด กับ ใช้สัญญาณหรือพลังงานแบบต่างๆไปทำให้กลไกทำงานซึ่งจะไม่สัมผัสโดยตรงกับ prosthesis ผลการรักษาในด้านการใช้งานถือว่าดีที่สุดเมื่อเทียบกับแบบอื่นๆ แต่มีข้อเสียคือค่าอุปกรณ์มีราคาแพง



รูปที่ 2. การซ่อมสร้างด้วยวิธี endoprosthesis

การซ่อมสร้างด้วยวิธี allograft และ allograft-prosthesis composite

เป็นการใช้กระดูกที่ได้จากผู้บริจาคอวัยวะมาใช้ทดแทนกระดูกที่ตัดออกไป อาจใช้เดี่ยวๆ หรือร่วมกับ conventional prosthesis (รูปที่ 3)

รูปที่ 3. การซ่อมสร้างด้วยวิธี allograft และ allograft-prosthesis composite

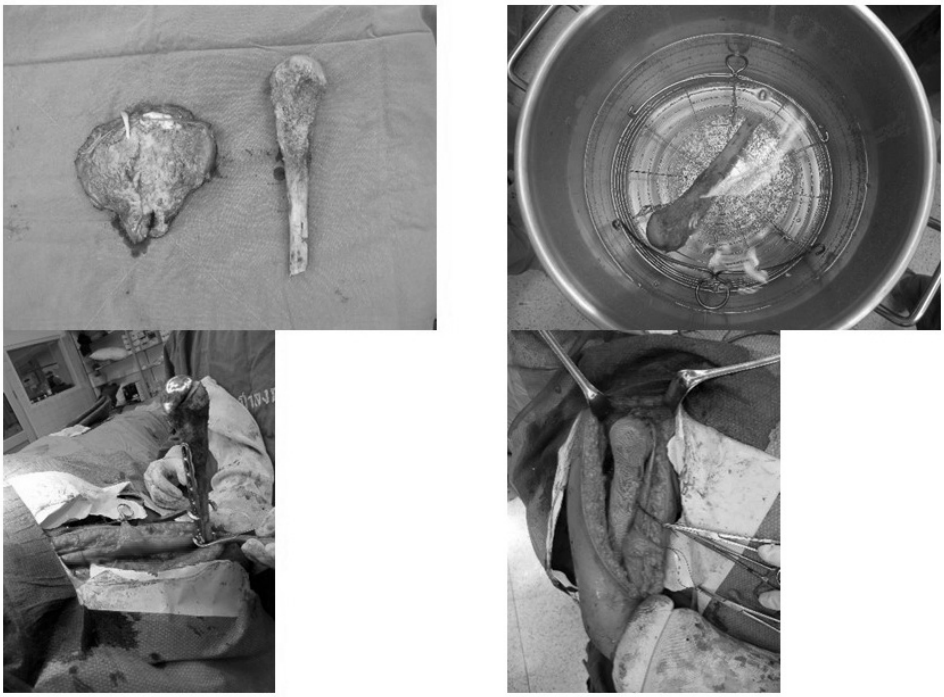
การซ่อมสร้างด้วยวิธี extracorporeal radiation therapy (ECRT)

เป็นการนำส่วนที่ตัดออกมาไปฉายแสงในปริมาณที่เหมาะสม 15-50 Gy จากนั้นนำกลับมาใส่ในผู้ป่วยยึดตรึงด้วย plate หรือ nail (รูปที่ 4)

รูปที่ 4. การซ่อมสร้างด้วยวิธี extracorporeal radiation therapy (ECRT)

การซ่อมสร้างด้วยวิธีพาสเจอร์ไรส์ (pasteurization)

จัดเตรียมอุปกรณ์ ดังนี้ 1) เตาไฟฟ้าปรับอุณหภูมิ 2) หม้อต้มขนาด 28 x 28 ซม. (สำหรับกระดูก femur 3) ตะแกรงเหล็ก 4) อุปกรณ์คีบชิ้นเนื้อ และ 5) ปรอทวัดอุณหภูมิ ขั้นตอนการทำเริ่มด้วยการทำ wide resection tumor โดยกะเวลาช่วงใกล้จะเสร็จให้เริ่มเปิดเตาไฟฟ้า ใส่ sterile water 10 ล. ในหม้อต้ม ตั้งอุณหภูมิไว้ที่ 1,500 W ประมาณ 25 นาที ดูอุณหภูมิปรอทให้อยู่ในช่วงประมาณ 65°ซ จากนั้นปรับอุณหภูมิเป็น keep warm (120 W) ระหว่างรออุณหภูมิน้ำให้แยก tumor ออกมาจาก field และ ตัด tumor mass ออกให้มากที่สุด โดยใช้ curette ให้เหลือแต่กระดูก แล้วใส่ไปในหม้อต้ม อย่างน้อย 30 นาที ควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ประมาณ 60-65° ซ นำกระดูกมาแช่ต่อใน NSS + vancomycin 1 ก. นาน 5 นาที ต่อด้วย povidone iodine อีก 5 นาที ในกรณีใส่เป็น allo prosthesis composite ให้ตัดตามแนว prosthesis เตรียมไว้ก่อน ยึดกระดูกกลับคืนด้วย locking compression plate (LCP) ใส่ prosthesis ที่เตรียมไว้ จากนั้นนำมายึดติดกับข้อโดยอาจใช้ trevira tube เพื่อซ่อมสร้าง joint capsule (รูปที่ 5)



รูปที่ 5. การซ่อมสร้างด้วยวิธีพาสเจอร์ไรส์ (pasteurization)

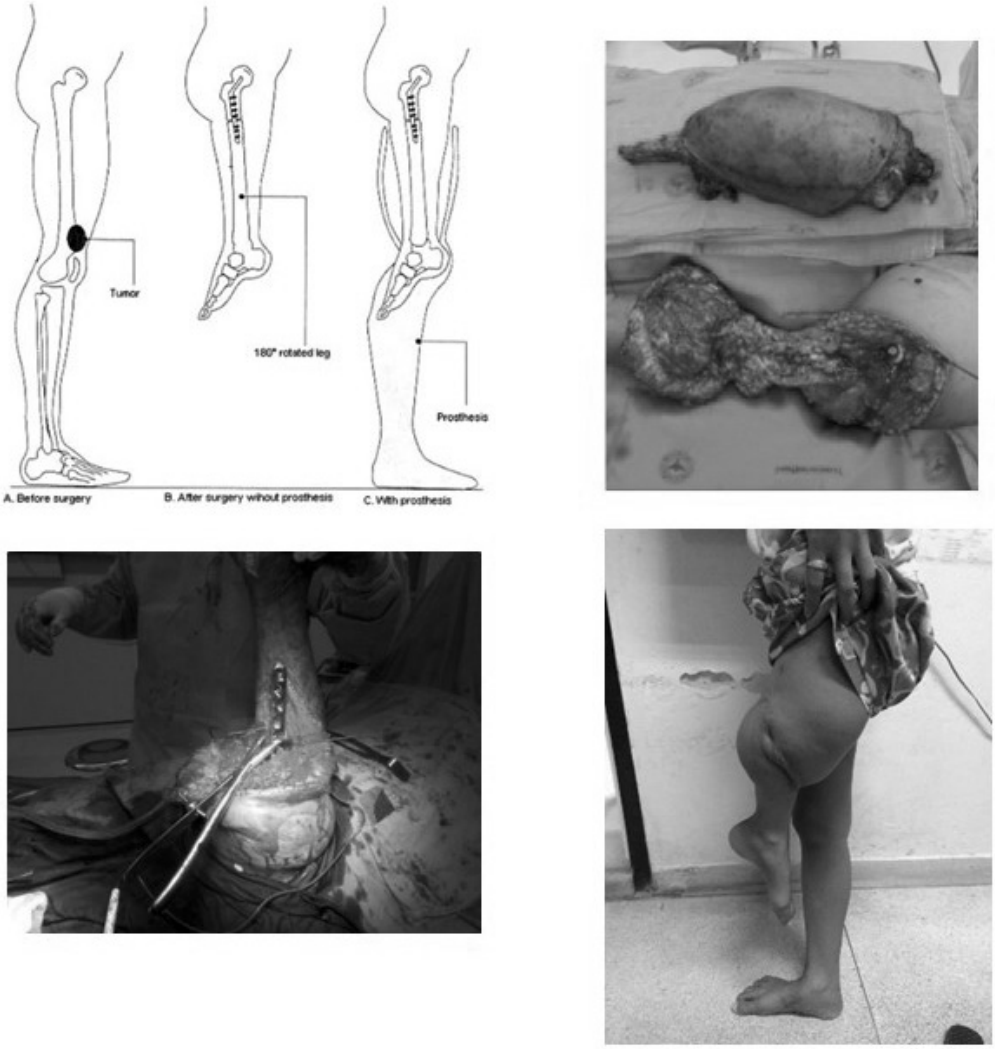
การซ่อมสร้างด้วยวิธีในโตรเจนเหลว (liquid nitrogen)

เตรียมถังไนโตรเจนเหลว ถุงมือกันความเย็น จัดเก็บถัง liquid nitrogen ในที่ที่มีอากาศถ่ายเท เนื่องจาก ไนโตรเจนเจะลดสัดส่วนออกซิเจนในอากาศ อาจเกิด asphyxia ได้ และ การสัมผัสโดยตรง อาจเกิด cold burn ปริมาณที่ใช้จริง 20 ล. แต่ควรเตรียมไว้ 25 ล. เนื่องจากมีการระเหย ส่วนการกาจัดเวลาใช้เสร็จให้ตั้งทิ้งไว้จนระเหยหมด เตรียม sterile หม้อต้มขนาด 28 x 28 ซม. หม้อสูงทรงกระบอก กระบวยตัก ขั้นตอนการผ่าตัดทำ wide resection tumor จากนั้นถ้าทำแบบปกติให้ตัด tumor ออกมาทั้งหมดและแช่ใน liquid nitrogen นอก หรือ ใช้เทคนิค pedicle frozen หมุนจุ่มได้ แต่ควรระวังเรื่อง tumor contamination โดยต้อง drape soft tissue ที่ไม่เกี่ยวข้องให้สะอาด และปลอดภัยจาก liquid nitrogen โดย drape 3 ชั้น พัน esmarch และ elastic bandage ตัด tumor mass ออกให้มากที่สุด โดยใช้ curet, high-speed burr และ drill จากนั้นแช่ tumor ใน liquid nitrogen 20 นาที ขยับขึ้นลงระหว่างจุ่ม เพื่อให้กระดูกค่อยๆปรับอุณหภูมิ ครบเวลาให้ขึ้นมาผึ่ง (thaw) ไว้ใน room air 15 นาที และ แช่ใน betadine + NSS นาน 10 นาที หมุนกระดูกกลับมาที่ เดิม เตรียมพื้นที่เพื่อใส่ free vascularized fibula graft หรือ LCP เย็บปิดแผลโดยตรง หรือใช้ flap มาปิด (รูปที่ 6)

รูปที่ 6. การซ่อมสร้างด้วยวิธีไนโตรเจนเหลว (liquid nitrogen)

การซ่อมสร้างด้วยวิธี rotationplasty

ใช้ในกรณีที่เป็นผู้ป่วยเด็กหรือผู้ใหญ่ที่เป็นเนื้องอกบริเวณ distal femur แต่ไม่สามารถเก็บเนื้อเยื่อรอบได้เนื่องจากการกระจายลุกลามแต่ยังไม่ครอบคลุมหลอดเลือดและเส้นประสาท การผ่าตัดจะทำการเลาะหลอดเลือดเส้นประสาทออกจากตัวเนื้องอกและตัดส่วนมะเร็งและกระดูกออกไป จากนั้นจะเอาส่วนปลายกลับด้านมาเชื่อมต่อกับส่วนต้น (รูปที่ 7)โดยใช้ plate ซึ่งส่วนที่เป็นข้อเท้าจะทำหน้าที่เป็นหัวเข่าแทน การผ่าตัดแบบนี้จำเป็นต้องใช้ขาเทียมแบบพิเศษ และ การทำกายภาพบำบัดเพื่อให้สามารถใช้งานได้ดี



รูปที่ 7. การซ่อมสร้างด้วยวิธี rotationplasty

ผลการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบผลการรักษาแต่ละวิธี

ผู้วิจัย	ปี	วิธี	n	MFU (m)[1]	MSTS[2]	Survival 5 year[3]	Survival 10 year[4]
J Albergo(2)	2016	Endoprosthesis	88	114	26.58	82%	56%
J Albergo(2)	2016	Allograft	45	89	27.52	73%	68%
AJ Puri(3)	2012	ECRT	31	34	26	88%	-
SY Lee(4)	2017	Pasteurization	144	110	23.5	75%	60%
K Igarashi(5)	2014	Liquid nitrogen	72	23	-	80.6%	-
M Benedetti(6)	2016	Rotationplasty	42	180	25	100%	-

[1]MFU mean follow-up period หน่วยเป็นเดือน

[2]MSTS musculoskeletal tumor society score

[3]Survival 5 year อัตราการรอดของการซ่อมสร้างที่ 5 ปี

[4]Survival 10 year อัตราการรอดของการซ่อมสร้างที่ 10 ปี

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัดเก็บรยางค์

ความล้มเหลวในการทำผ่าตัดซ่อมสร้าง limb sparing surgery จัดตาม Henderson classification(7) (ตารางที่ 2 และ 3) แบ่งเป็น ความล้มเหลวในการทำ limb salvage และซ่อมสร้างโดยใช้ endoprosthesis และ วิธี biological reconstruction

ตารางที่ 2. Classification สำหรับความล้มเหลวในการซ่อมสร้างโดยใช้ endoprosthesis

Mechanical
Type 1 Soft-tissue failure Dysfunctional or deficient soft tissues resulting in compromised limb function
A Functional Limited function owing to insufficient musculoligamentous attachment
B Coverage Aseptic wound dehiscence
Type 2 Aseptic loosening Clinical and radiological evidence of peri-prosthetic loosening
A Early Aseptic loosening < 2 years after implantation
B Late Aseptic loosening > 2 years after implantation
Type 3 Structural failure Breakage, fracture or wearrelated failure resulting in deficient supporting structure
A Implant Implant breakage or wear; expandable implant lengthening malfunction
B Bone Peri-prosthetic osseous fracture
Non-mechanical
Type 4 Infection Infected reconstruction not amenable to retention
A Early Infected implant < 2 years after implantation
B Late Infected implant > 2 years after implantation
Type 5 Tumour progression Recurrence or progression of tumour with endoprosthesis contamination
A Soft-tissue Soft-tissue progression of tumour with endoprosthetic contamination
B Bone Bony progression of tumour with endoprosthetic contamination
Paediatric
Type 6 Paediatric failures
A Physeal arrest Growth arrest resulting in longitudinal or angular deformity
B Joint dysplasia Dysplastic joint resulting from articulation with implant

ตารางที่ 3. Classification สำหรับความล้มเหลวในการเก็บรยางค์ และ ซ่อมสร้างโดยใช้วิธี biological reconstruction

Mechanical
Type 1 Soft-tissue failure Dysfunctional or deficient soft tissues resulting in compromised limb function
A Functional Limited function due to insufficient musculo-ligamentous attachment
B Coverage Aseptic wound dehiscence
Type 2 Graft–host nonunion Clinical and radiological evidence of graft–host nonhealing
A Hypertrophic Nonunion with abundant host-sided callus formation
B Atrophic Nonunion without host-sided callus formation
Type 3 Structural failure Breakage or fracture resulting in deficient supporting structure
A Fixation Plate and/or screw breakage leading to construct instability
B Graft Fracture through allograft
Non-mechanical
Type 4 Infection Infected reconstruction not amenable to retention
A Early Infected biological implant < 6 months after implantation
B Late Infected biological implant > 6 months after implantation
Type 5 Tumour progression Recurrence or progression of tumour with allograft contamination
A Soft tissue Soft-tissue tumour progression with allograft contamination
B Bone Bony tumour progression with allograft contamination
Paediatric
Type 6 Paediatric failures
A Physeal arrest Growth arrest resulting in longitudinal or angular deformity
B Joint dysplasia Dysplastic joint resulting from articulation with graft

สรุป

การผ่าตัดเพื่อเก็บรยางค์ (limb sparing surgery) ในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อเป็นการรักษาที่ได้รับการยอมรับและควรเลือกทำในกรณีที่เหมาะสมซึ่งจะต้องไม่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยผลการรักษาทั้งในแง่อัตราการรอดชีวิต และ การใช้งานดีกว่าการผ่าตัดตัดรยางค์

เอกสารอ้างอิง

1. Han G, Bi WZ, Xu M, Jia JP, Wang Y. Amputation Versus Limb-Salvage Surgery in Patients with Osteosarcoma: A Meta-analysis. World journal of surgery. 2016;40(8):2016-27.
2. Albergo JI, Gaston CL, Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL, et al. Proximal Tibia Reconstruction After Bone Tumor Resection: Are Survivorship and Outcomes of Endoprosthetic Replacement and Osteoarticular Allograft Similar? Clin Orthop Relat Res. 2017;475(3):676-82.
3. Puri A, Gulia A, Jambhekar N, Laskar S. The outcome of the treatment of diaphyseal primary bone sarcoma by resection, irradiation and re-implantation of the host bone: extracorporeal irradiation as an option for reconstruction in diaphyseal bone sarcomas. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2012;94(7):982-8.
4. Lee SY, Jeon DG, Cho WH, Song WS, Kong CB, Kim BS. Pasteurized Autograft-Prosthesis Composite Reconstruction May Not Be a Viable Primary Procedure for Large Skeletal Defects after Resection of Sarcoma. Sarcoma. 2017;2017:9710964.
5. Igarashi K, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Kimura H, et al. The long-term outcome following the use of frozen autograft treated with liquid nitrogen in the management of bone and soft-tissue sarcomas. Bone Joint J. 2014;96-B(4):555-61.
6. Benedetti MG, Okita Y, Recubini E, Mariani E, Leardini A, Manfrini M. How Much Clinical and Functional Impairment do Children Treated With Knee Rotationplasty Experience in Adulthood? Clin Orthop Relat Res. 2016;474(4):995-1004.
7. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, Windhager R, Funovics PT, Gibbons CL, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours : a modified system Including biological and expandable reconstructions. Bone Joint J. 2014;96-B(11):1436-40.

ข้อผิดพลาดในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเนื้องอกกระดูกและเนื้อเยื่ออ่อนที่พบได้บ่อยและแนวทางการป้องกัน

"DOs and DON'Ts in lumps and bumps"

ชินดนัย หงสประภาส

แผนกออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยโรคเนื้องอกกระดูกและเนื้อเยื่ออ่อน (musculoskeletal tumor) เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย มักมีอาการและอาการแสดงเป็นก้อนบริเวณแขนและขา ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเนื้องอกกระดูกมักเป็นชนิด metastatic bone tumor ส่วน primary bone tumor ชนิดที่เป็น sarcoma พบในน้อยมากคือประมาณร้อยละ 0.2 สำหรับเนื้องอกของเนื้อเยื่ออ่อน (soft-tissue tumor) โดยส่วนใหญ่มักเป็น benign soft-tissue tumor จะมีเนื้องอกชนิด soft-tissue sarcoma อยู่เป็นจำนวนน้อยเช่นเดียวกัน เป็นที่ยอมรับกันว่า การดูแลรักษาผู้ป่วย musculoskeletal tumor โดยเฉพาะในกลุ่ม sarcoma อย่างมีประสิทธิภาพจะส่งผลโดยตรงถึงผลการรักษาและอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย แต่เนื่องจากโรคกลุ่มนี้พบได้น้อยมากดังที่ได้กล่าวข้างต้น ทำให้มีโอกาสเกิดข้อผิดพลาดในการดูแลผู้ป่วย โดยเฉพาะจากแพทย์ทั่วไปหรือแพทย์ออร์โธปิดิกส์ที่ไม่ได้พบผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นประจำ ทั้งในแง่ของการวินิจฉัยและการดูแลรักษา ซึ่งโดยทั่วไปแล้วสามารถพบความผิดพลาดได้ดังนี้

1. การวินิจฉัยผิดพลาด (wrong diagnosis)

มีโรคหลายชนิดที่มีอาการและอาการแสดงคล้ายคลึงกับ musculoskeletal tumor ทำให้แพทย์ผู้รักษาวินิจฉัยผิดพลาดได้ ถึงแม้ว่าจะมีการส่งตรวจเพิ่มเติมทางรังสีแล้วก็ตาม โดยอาจจะเข้าใจว่าโรคหรือภาวะbenign อื่นๆเป็น malignant แต่สิ่งที่น่ากังวลมากกว่าคือการวินิจฉัย malignant เป็นโรคที่ benign ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง โรคที่มีโอกาสวินิจฉัยผิดพลาดที่พบบ่อยมีดังนี้

1. โรคที่มีอาการและอาการแสดงคล้ายคลึงกับ musculoskeletal tumor[1] อาทิเช่น asymmetric normal structures and variants, tendon or muscle hypertrophy and supernumerary muscles, localized prominent fat tissue, superficial thrombophlebitis and pseudo-aneurysms, crystal deposition disease, granulomas เป็นต้น

2. โรคหรือภาวะbenign อื่นๆ ที่มีการตรวจทางรังสีคล้ายคลึงกับโรคที่เป็น malignant[2, 3] อาทิ เช่น myositis ossificans, elastofibroma dorsi, calcific tendinitis, osteoporosis, red marrow, sacral stress fractures, hill-sachs lesion, sternomanubrial arthritis, pigmented villonodular synovitis, fibrous cortical defect/nonossifying fibroma เป็นต้น

3. โรคที่เป็น malignant ที่มีการตรวจทางรังสีคล้ายคลึงกับโรคหรือภาวะ benign อื่นๆ[4] อาทิ เช่น malignant soft tissue tumour mimicking a cystic lesion, soft tissue sarcoma mimicking hematoma after trauma, liposarcoma without substantial uptake at PET scan, non-FDG–avid osseous metastases เป็นต้น

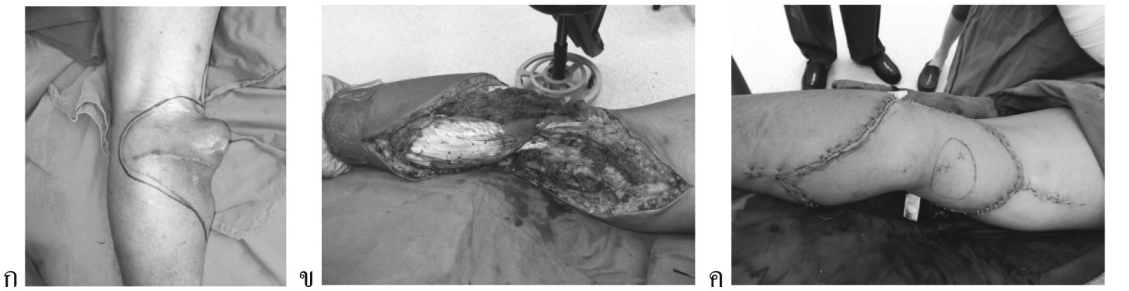
แนวทางการป้องกัน

การวินิจฉัยผิดพลาดสามารถป้องกันได้โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและส่งตรวจเพิ่มเติมที่ถูกต้องเหมาะสม ประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ถือว่ามีความสำคัญ สำหรับแพทย์ทั่วไปควรมีความตระหนักในการนึกถึงโรคในกลุ่มนี้ ถ้าไม่แน่ใจ ควรมีการสอบถามหรือส่งต่อไปยังผู้เชี่ยวชาญต่อไป

2. การผ่าตัดรักษาโดยยังไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง (unplanned surgery)

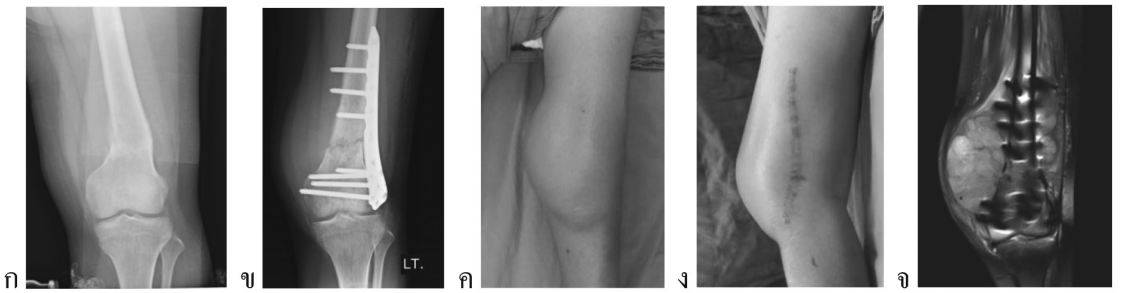
การผ่าตัดรักษาผู้ป่วย bone and soft-tissue sarcoma โดยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง (unplanned surgery) หรือที่เรียกว่า whoops procedure คือการที่ศัลยแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคหรือภาวะอื่นแล้วทำการผ่าตัดรักษาไปเลย แต่เมื่อผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยากลับออกมาเป็น sarcoma ส่งผลให้จำเป็นต้องกลับมาทำการผ่าตัดซ้ำที่ยุ่งยากซับซ้อนขึ้น ในบางครั้งอาจต้องทำการผ่าตัด amputation หรืออาจส่งผลถึงโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วย ในอนาคตอีกด้วย สามารถพบกรณีดังกล่าวได้บ่อยๆอยู่ 2 กรณีคือ

1. โรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft-tissue sarcoma)[5, 6] เป็นโรคที่มีแพทย์หลายสาขาสามารถผ่าตัดรักษาได้ได้แก่ แพทย์ศัลยกรรมทั่วไป แพทย์ศัลยกรรมตกแต่ง และแพทย์ออร์โธปิดิกส์ ทำให้มีความหลากหลายในแนวทางการรักษา โดยในหลายๆ ครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อนตามแขนและขาแล้วศัลยแพทย์ตัดสินใจผ่าตัดไปเลยโดยคิดว่าเป็น benign tumor เช่น lipoma หรือ ganglion cyst ที่พบได้บ่อย แต่ผลทางพยาธิวิทยาที่ออกมากลายเป็น sarcoma ทำให้จำเป็นต้องทำการผ่าตัด tumor bed excision ซ้ำให้กว้างขึ้นซึ่งอาจจำเป็นต้องทำ soft-tissue reconstruction เช่น flap หรือ skin graft ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังต้องรักษาต่อด้วยการให้ adjuvant radiotherapy ที่ต้องครอบคลุมกว้างขึ้นกว่าปกติ เป็นการเพิ่ม morbidity ให้กับผู้ป่วย นอกจากนี้ทำให้เพิ่มโอกาส local recurrence ส่งผลถึง overall survival ของผู้ป่วยที่ลดลงอีกด้วย



รูปที่ 1. ภาพผู้ป่วยชายไทยอายุ 30 ปี ก: ได้รับการผ่าตัด unplanned excision soft-tissue tumor ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น high grade pleomorphic sarcoma with positive margin หลังจากนั้น 3 เดือนพบมีก้อนโตกลับขึ้นมาใหม่ ข: ภายหลังจากผ่าตัดก้อนออกพบมี soft-tissue defect ขนาดใหญ่ และ ค: จำเป็นต้องได้รับการทำ free flap reconstruction

2. ภาวะกระดูกหักแบบมีพยาธิสภาพ (pathologic fracture) เป็นภาวะกระดูกหักที่เกิดจากการมีพยาธิสภาพอยู่ก่อนแล้ว ที่พบได้บ่อยคือ metastatic bone tumor ซึ่งสามารถ fixation ได้เลยและอาจมีการใช้ bone cement เพื่อเสริมความแข็งแรง แต่ในบางครั้งเมื่อแพทย์ออร์โธปิดิกส์ตัดสินใจผ่าตัด fixation ไปแต่ผลทางพยาธิวิทยากลับออกมาเป็น sarcoma ซึ่งพบได้ไม่บ่อยแต่การรักษาแตกต่างกันกับกลุ่ม metastatic bone tumorโดยสิ้นเชิง ทำให้บริเวณที่ผ่าตัดมี tumor contamination เป็นบริเวณกว้าง การรักษาด้วยการทำ limb sparing ทำได้ลำบาก สุดท้ายอาจต้องทำรักษาด้วยการ amputation[7]



รูปที่ 2. ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 22 ปีประสบอุบัติเหตุเข้ารับการรักษา ก: X-ray พบ fracture distal femur ข: แพทย์ตัดสินใจทำผ่าตัด ORIF with locking plate ค-ง: 3 เดือนต่อมามีก้อนโตขึ้นบริเวณรอบๆ เข่า จ: จากการทำ MRI พบก้อนขนาดใหญ่ ผลตรวจชิ้นเนื้อพบว่าเป็น osteosarcoma ทำให้ผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถทำ limb sparing surgery ได้เนื่องจากมี tumor contamination จำนวนมาก

แนวทางการป้องกัน

Unplanned surgery ทั้งสองกรณีเกิดจากความชะล่าใจของแพทย์ผู้ทำการรักษา ตัดสินใจทำการผ่าตัดไปโดยยังไม่ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน การป้องกันที่สามารถทำได้คือการให้ความรู้และย้ำให้แพทย์ผู้ให้การรักษามีความตระหนักในโรคดังกล่าว โดยถ้าพบเห็นก้อน soft-tissue ที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. อยู่ลึก โตเร็ว และค่อนข้างติดแน่นกับเนื้อเยื่อข้างเคียง มีโอกาสเป็น malignant tumor ได้สูง ไม่ควรทำการผ่าตัดเอาก้อนออกโดยทันที ควรมีการส่งตรวจ MRI และ biopsy ก่อน ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะ pathological fracture ที่มีหรือไม่มีโรคมะเร็งบริเวณอื่นมาก่อน จะต้องตรวจ bone scan หรือ bone survey เพิ่มเติมก่อนว่ามี multiple metastasis หรือไม่ ถ้ามีรอยโรคเพียงแค่ตำแหน่งเดียว ควรทำ biopsy เพื่อแยกโรค sarcoma ออกก่อนการทำ fixation ใดๆ โดยปัจจุบันนี้ ถ้าแพทย์ผู้ทำการรักษาพบผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น sarcoma แนะนำว่าควรส่งตัวผู้ป่วยไปรับการตรวจวินิจฉัย biopsy และทำการผ่าตัดที่ sarcoma center ที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายๆแผนกจะมีความปลอดภัยกว่า เพราะจะมีการประชุมสหสาขาวิชาชีพเพื่อช่วยในการวินิจฉัยและการรักษาให้มีข้อผิดพลาดน้อยที่สุด

3. การผ่าตัดตรวจชิ้นเนื้อผิดวิธี (wrong biopsy technique)

การให้การวินิจฉัยโรค musculoskeletal tumorโดยส่วนใหญ่จำเป็นต้องทำการ biopsy ให้ได้ชิ้นเนื้อมาเพื่อการศึกษาทางพยาธิวิทยา โดยสามารถใช้ได้ทั้งการผ่าตัดเล็กหรือการใช้เข็มเจาะชิ้นเนื้อ โดยทั้งสองวิธีมีข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกันไป ซึ่งในบางครั้งศัลยแพทย์สามารถ biopsy เองได้ก่อนจะทำการส่งต่อผู้ป่วยมารักษาต่อกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ช่วยลดระยะเวลาให้กับผู้ป่วยในการรอการรักษา อย่างไรก็ตามการ biopsy ที่ผิดวิธี จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ส่งผลทำให้การผ่าตัดทำได้ยากและซับซ้อนมากขึ้นเช่นกัน

แนวทางการป้องกัน

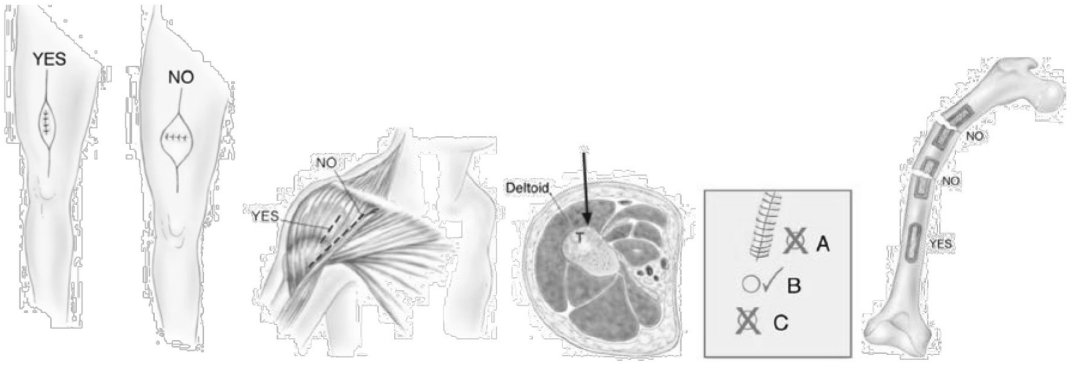
การให้ความรู้และแนวทางการทำ biopsy ที่ถูกต้องแก่ศัลยแพทย์ทุกคนที่มีส่วนร่วมในการรักษาจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อผู้ป่วยได้ โดยมีหลักการbiopsy ที่ถูกต้องดังนี้[8]

1. ไม่ทำให้เกิดปัญหาในการทำ definitive surgery ตามมาได้แก่ biopsy after complete investigation, approach over mass, planning incision in line with definite incision, longitudinal incision

2. มีการห้ามเลือดอย่างเหมาะสมได้แก่การใช้ bone wax, gel foam, PMMA

3. ลดการปนเปื้อนของ tumor cell ไปยัง compartment อื่น ได้แก่ minimal soft tissue retraction, avoid intermuscular or neurovascular bundle, tight closure, do not use esmarch, use tourniquet, drain should be placed in line with incision

4. หลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ oval or circular for cortical window (avoid frac- ture), use knife or currette (avoid crusihing), enough tissue, always culture



รูปที่ 3. ภาพวาดแสดงวิธีทางการทำ open biopsy ที่ถูกต้อง[8]

4. ความล่าช้าในการให้การรักษาผู้ป่วย (neglected sarcoma)

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษาผู้ป่วย bone and soft-tissue sarcoma มีหลายอย่าง แต่สิ่งหนึ่งที่ส่งผลเสียคือความล่าช้าในการให้การวินิจฉัยและเริ่มการรักษา ทั้งที่เกิดจากตัวผู้ป่วย แพทย์ผู้ดูแล รวมถึงการส่งต่อของระบบสาธารณสุข สาเหตุของความล่าช้าที่เกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนาที่พบได้มีดังนี้[9, 10]

1. เศรษฐานะที่มีความยากจน (low socioeconomic status)
2. ขาดความตระหนัก (unawareness)
3. ขาดโอกาสในการเข้าถึงบริการสาธารณสุข (lack of access to health care facilities)
4. ความเชื่อในหมอพื้นบ้าน (visit to traditional doctors)
5. การวินิจฉัยผิดโดยแพทย์ผู้ดูแล (misdiagnosis at hospital)

แนวทางการป้องกัน

ในประเทศไทยยังไม่มีรายงานการศึกษาที่ระบุถึงสาเหตุของภาวะนี้ แต่เชื่อว่าการให้ความรู้ที่ถูกต้องแก่ประชาชนทั่วไป รวมถึงแพทย์ผู้ให้การรักษาเบื้องต้น ให้มีความตระหนักถึงโรคดังกล่าว รวมทั้งมีระบบการส่งต่อผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพ จะช่วยลดความล่าช้าในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่งผลให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นต่อไป

สรุป

การรักษาผู้ป่วย musculoskeletal tumor โดยเฉพาะในกลุ่ม sarcoma อย่างมีประสิทธิภาพจะส่งผลอย่างมากถึงผลการรักษาและอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย ข้อผิดพลาดที่พบได้บ่อยดังที่กล่าวมาข้างต้น สามารถลดลงได้ ถ้าแพทย์ผู้ให้การรักษาทุกคน มีความตระหนักและมีความรู้ในโรคเหล่านี้ ซึ่งจะส่งผลดีต่อผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kim SY, Park JS, Ryu KN, Jin W, Park SY. Various tumor-mimicking lesions in the musculoskeletal system: causes and diagnostic approach. Korean J Radiol. 2011;12(2):220-31.
2. Ulaner G, Hwang S, Lefkowitz RA, Landa J, Panicek DM. Musculoskeletal tumors and tumor-like conditions: common and avoidable pitfalls at imaging in patients with known or suspected cancer: Part A: benign conditions that may mimic malignancy. International orthopaedics. 2013;37(5):871-6.
3. Stacy GS, Dixon LB. Pitfalls in MR image interpretation prompting referrals to an orthopedic oncology clinic. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2007;27(3):805-26; discussion 27-8.
4. Ulaner G, Hwang S, Landa J, Lefkowitz RA, Panicek DM. Musculoskeletal tumours and tumour-like conditions: common and avoidable pitfalls at imaging in patients with known or suspected cancer: Part B: malignant mimics of benign tumours. International orthopaedics. 2013;37(5):877-82.
5. Pretell-Mazzini J, Barton MD, Jr., Conway SA, Temple HT. Unplanned excision of soft-tissue sarcomas: current concepts for management and prognosis. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2015;97(7):597-603.
6. Chandrasekar CR, Wafa H, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2008;90(2):203-8.
7. Salunke AA, Chen Y, Tan JH, Chen X, Khin LW, Puhaindran ME. Does a pathological fracture affect the prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities? : a systematic review and meta-analysis. The bone & joint journal. 2014;96-B(10):1396-403.
8. Malawer MM, Sugarbaker HP. Musculoskeletal Cancer Surgery Treatment of Sarcomas and Allied Diseases. In: Malawer MM, editor.: Kluwer Academic; 2001:37-46.
9. Hasan O, Zubairi A, Nawaz Z, Umer M. Establishing musculoskeletal oncology service in resource constrained country: challenges and solutions. Int J Surg Oncol (N Y). 2017;2(11):e50.
10. Siddiqui YS, Sherwani MK, Khan AQ, Zahid M, Abbas M, Asif N. Neglected orthopedic oncology--Causes, epidemiology and challenges for management in developing countries. Indian J Cancer. 2015;52(3):325-9.

Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke

ปกฤษณ์ จิตตภิรมย์ศักดิ์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองมีอุบัติการพบได้ 795,000 ในประชากรอเมริกันต่อปี[1] ในประเทศไทยคำนวณในปี พ.ศ. 2560 พบอุบัติการณ์ 72 ต่อ 100,000[2]โดยเป็นสาเหตุจากสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ประมาณร้อยละ 87 ใน ischemic stroke พบเป็น large vessel occlusion (LVO) ประมาณร้อยละ 29-46 โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะได้ผลไม่ดีต่อการรักษาด้วยยารวมถึงการให้ intravenous TPA[3]

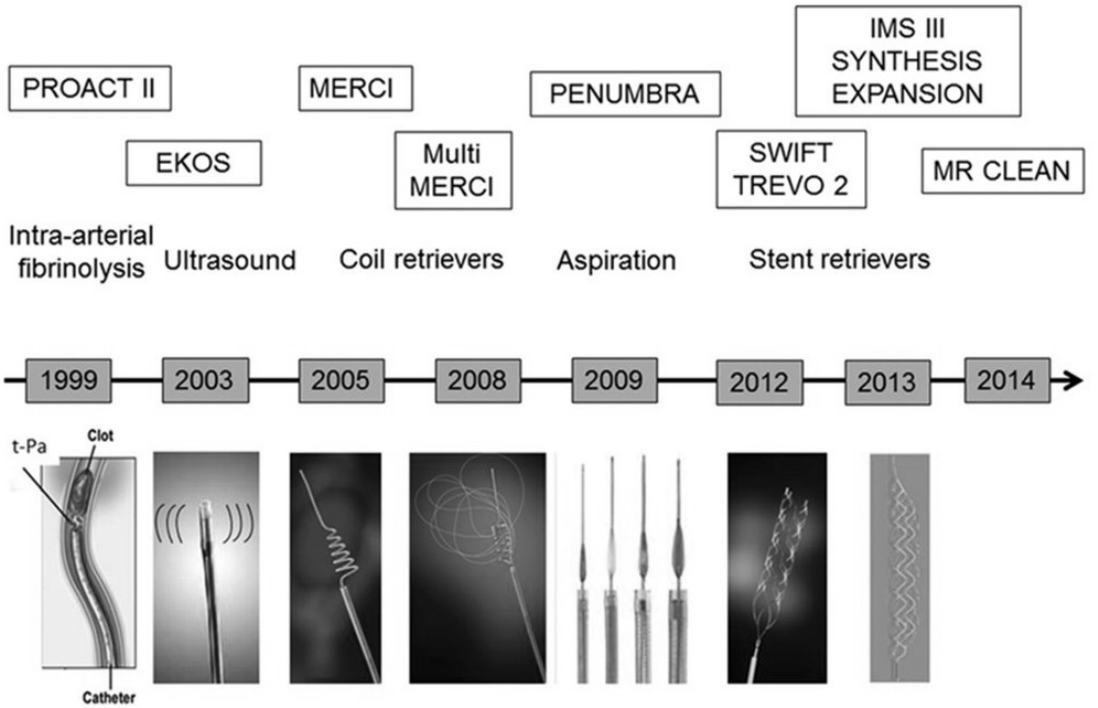
การให้ยา tissue plasminogen activator (TPA, alteplase) ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (ivTPA) ถือเป็นจุดเริ่มต้นในการรักษา LVO และยังเป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน[4, 5] โดยให้ยาขนาด 0.9 มก./กก. อย่างไรก็ตามการให้ยาดังกล่าวยังมีข้อจำกัด ต้องได้รับยาภายใน 3-4.5 ชั่วโมง รวมถึงอัตราการเปิดหลอดเลือดใหญ่ส่วนต้นค่อนข้างต่ำ โดยจากการศึกษาของ Saqqur และคณะ พบว่าสามารถเปิดหลอดเลือด M2 ได้ร้อยละ 33 และ หลอดเลือด M1 ได้ร้อยละ 16 โดยไม่สามารถเปิด ICA ได้[6]

การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดแดง (intraarterial thrombolysis)[7] เป็นการรักษาโดยการสวนหลอดเลือด (endovascular treatment) โดยใส่สายสวนขนาดเล็ก (microcatheter) เข้าไปใกล้ตำแหน่งหลอดเลือดที่อุดตันแล้วจึงฉีดยาละลายลิ่มเลือดอาทิ prourokinase, TPA ในปัจจุบันมีที่ใช้ค่อนข้างน้อย เนื่องจากอัตราการเปิดหลอดเลือดไม่สูงพอ (ประมาณร้อยละ 60-65) ปัจจุบัน prourokinase ไม่มีให้ใช้ในท้องตลาด ยังมี TPA ให้ใช้ได้แบบ off-label เนื่องจากหลักฐานทางงานวิจัยมีไม่มาก และผลการรักษาโดย mechanical thrombectomy ซึ่งพัฒนามาในช่วงเวลาใกล้เคียงกันได้ผลดีกว่าชัดเจน จึงมักใช้เป็นการรักษารอง

Mechanical thrombectomy

Mechanical thrombectomy (MT) เป็นหัตถการทาง endovascular treatment ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อแก้ปัญหา LVO ที่มีอัตราการเปิดหลอดเลือดที่ต่ำ โดยการใส่สายสวนเข้าในหลอดเลือด แล้วทำการนำลิ่มเลือดออกมาด้วยแรงกระทำ อุปกรณ์สำหรับการทำ MT ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง[8] (รูปที่ 1) ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นที่เป็นลักษณะแบบมีขดลวดสปริง (coil retriever) มีชื่อว่า mechanical embolus removal in cerebral ischemia (MERCI) device (Concentric Medical, Inc) (2004) ซึ่งมี recanalization

rate ร้อยละ 46-48[9], ต่อมาได้พัฒนาสายสวนขนาดใหญ่เพื่อดูดลิ่มเลือด (aspiration thrombectomy) (ค.ศ. 2008) และ stent retrievers (ค.ศ. 2012) ซึ่งได้ผลการรักษาที่ดีใกล้เคียงกัน[10] จึงถือเป็นมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน



รูปที่ 1. พัฒนาการของ endovascular devices เพื่อรักษา acute stroke[8]

ผลของการรักษา

การประเมินผลการรักษามักประกอบด้วย ความสำเร็จในการเปิดหลอดเลือด ผลทางคลินิก และผลแทรกซ้อน

ความสำเร็จในการเปิดหลอดเลือด (successful recanalization)

Modified thrombolysis in cerebral infarction (mTICI) reperfusion grade[11] (ตารางที่ 1) ถือเป็นตัวชี้ วัดการประเมินการเปิดหลอดเลือด (recanalization) เพื่อให้เลือดไปเลี้ยงสมอง (reperfusion) ที่แพร่หลาย โดยผลที่ดี (successful recanalization) หมายถึง grading ตั้งแต่ 2b ขึ้นไป โดยส่วนใหญ่ ด้วยวิธีการรักษาและการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในปัจจุบันจะบรรลุเป้าหมายได้ประมาณร้อยละ 71[12]

บางรายงาน mTICI score มีการเพิ่ม grading 2c ขึ้นมา โดยให้ความหมายว่าเปิดหลอดเลือดได้และมีเลือดไปเลี้ยงสมองเกือบทั่วทั้งบริเวณนั้นๆ ซึ่งจะได้ผลทางคลินิกดีกว่ากลุ่ม 2b อย่างไรก็ตามยังไม่ได้เป็นที่แพร่หลายมากนัก[13]

ตารางที่ 1. Modified thrombolysis in cerebral infarction (mTICI) reperfusion grade*

TICI Grade	Description
0	No perfusion
1	Perfusion past the initial occlusion with limited distal filling and slow perfusion
2a	Partial filling of occluded territory <50%
2b	Partial filling of occluded territory >50%
3	Full perfusion with filling of all distal branches

* 2c: Near-complete reperfusion with slow flow in distal cortical branches or presence of distal cortical emboli

ผลทางคลินิก

การประเมินผู้ป่วย stroke มักใช้ modified Rankin Scores (mRS) ที่ 90 วันหลังการรักษา โดย good outcome หมายถึง mRS 0-2 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. Modified Rankin scores

Score	Description
0	No symptom
1	No significant disability: able to carry out all usual activities despite some symptoms
2	Slight disability: able to look after own affairs without assistance but unable to carry out all previous activities
3	Moderate disability: requires some help but able to walk unassisted
4	Moderate severe disability: unable to attend to own bodily needs without assistance and unable to walk unassisted
5	Severe disability: requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent
6	Dead

ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลการรักษาด้วย MT

การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมถือเป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่งเพื่อจะให้ได้ผลการรักษาดังกล่าวไว้ข้างต้น โดยจะต้องมีระบบบริหารจัดการที่ดี มีเครื่องมือที่ทันสมัย และมีทีมรักษาที่พร้อม ปัจจัยที่มีผลได้แก่

1. ระยะเวลาในการเริ่มรักษา

การทำ MT จะทำใน comprehensive stroke center ที่มีการทำ neurointervention ที่มากพออย่างน้อยประมาณ 200 รายต่อปี การประสานงานส่งต่อผู้ป่วยที่รวดเร็ว ถือเป็นปัจจัยที่จะช่วยลดระยะเวลาก่อนการรักษา หากสถานที่เกิดเหตุไกลและมีโรงพยาบาลที่สามารถตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่เหมาะสมได้ แนะนำให้ทำ drip and ship คือเริ่มให้ TPA ทางหลอดเลือดดำแล้วส่งต่อเพื่อทำ MT หากสถานที่เกิดเหตุไม่ไกลมากการทำ mothership คือรีบนำผู้ป่วยส่ง comprehensive stroke center เลยถือเป็นสิ่งเหมาะสม

ใน anterior circulation ผลของการรักษาจะดีที่สุดหากได้รับการรักษาภายใน 6 ชั่วโมง ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ TPA ทางหลอดเลือดดำมาก่อนและมีข้อบ่งชี้ในการทำ MT ให้ส่งผู้ป่วยเพื่อทำ MT เร็วที่สุดโดยไม่ต้องรอผลของ TPA ทางหลอดเลือดดำ ในกรณีได้รับการรักษาเกินกว่า 6 ชั่วโมง มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการรักษาด้วยวิธีนี้ เนื่องจากเนื้อสมองบางส่วนจะเริ่มตายมากขึ้น โดยในปัจจุบันยอมรับได้ถึง 8 ชั่วโมง มีหลักฐานสอดคล้องจากข้อมูล meta analysis[12] พบว่าการรักษานี้ร่วมกับ medical therapy มีประโยชน์สูงกว่า การให้ medical therapy อย่างเดียวชัดเจนหากรักษาภายใน 7.2 ชั่วโมง

มีรายงานการศึกษาล่าสุดในปี 2018 กรณีเริ่มการรักษาเกินกว่า 6 ชั่วโมง การประเมิน tissue perfusion จะเข้ามามีส่วนสำคัญมากในการตัดสินใจการรักษา หากผู้ป่วยมีคุณสมบัติเข้าได้กับการศึกษา randomized control (RCT) DAWN[14] หรือ DEFUSE3[15] ก็สามารถรักษาด้วยวิธี MT ได้ โดยใน DAWN ศึกษาโดยเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มี clinical-imaging mismatch ในการรักษาผู้ป่วย ในช่วงเวลา 6-24 ชั่วโมง โดยมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ clinical-imaging mismatch สามกลุ่ม กลุ่มแรก อายุ 80 ปีขึ้นไป NIHSS 10 ขึ้นไป infarct volume น้อยกว่า 21 มล. กลุ่มที่สอง อายุน้อยกว่า 80 ปี NIHSS 10 ขึ้นไป infarct volume น้อยกว่า 21 มล. กลุ่มที่สาม อายุน้อยกว่า 80 ปี NIHSS 20 ขึ้นไป infarct volume ตั้งแต่ 31 มล. แต่น้อยกว่า 51 มล. ทำการรักษาเทียบกับ medical treatment อย่างเดียว ประเมินผลการรักษาที่ 3 เดือน พบว่า mRS 0-2 ร้อยละ49 และร้อยละ 13 ใน DEFUSE3 ศึกษาผู้ป่วยที่มี perfusion-core mismatch และ maximum core size ในการเลือกรักษาผู้ป่วยในช่วงเวลา 6-16 ชั่วโมง infarct size น้อยกว่า 70 มล. บริเวณ hypoperfusion ต่อ infarct core 1.8 เท่าขึ้นไป penumbra area 15 มล. ขึ้นไป ทำการรักษาเทียบกับ medical treatment อย่างเดียว ประเมินผลการรักษาที่ 3 เดือน พบว่า mRS 0-2 ร้อยละ 45 และร้อยละ 17

2. อายุของกลุ่มผู้ป่วย

การศึกษาส่วนใหญ่ทำในกลุ่มอายุ 18 ปีขึ้นไป ผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กยังมีจำกัด ในกลุ่มผู้สูงอายุมากกว่า 80 ปี การทำ MT ยังมีหลักฐานว่าได้ประโยชน์ แม้ว่าผลทางคลินิกที่ได้จะไม่ดีเท่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 80 ปี โดยใน meta analysis ในกลุ่มคนสูงอายุ >80 ปี พบว่าร้อยละ 27 ของผู้ป่วย mRS 0-2 ที่ 90 วัน ในขณะที่ร้อยละ 34 ของผู้ป่วยเสียชีวิต[16]

3. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

เป็นเครื่องมือที่ใช้บ่งบอกความรุนแรงของ stroke โดยการตรวจประเมินผู้ป่วย มีคะแนนตั้งแต่ 0-42 (ตารางที่ 3) คะแนนมากบ่งบอกถึงความรุนแรงมาก โดยในรายงานส่วนใหญ่เลือกทำ MT ในกลุ่ม

ที่มีอาการพอควร (NIHSS ≥6) ซึ่งอาจบ่งบอกถึง LVO ยกเว้นในกรณี severe visual deficit หรือ isolated severe aphasia สามารถทำได้ในกรณี NIHSS <6 [12]

ตารางที่ 3. National Institute of Health Stroke scale (NIHSS)

1a. Level of consciousness (LOC; patients who score 2 or 3 on this item should be assessed using the Glasgow Coma Scale	Alert, keenly responsive Not alert (arousable – minor stimulation Not alert (arousable – painful stimulation) Unresponsive	0 1 2 3
1b. LOC questions (month, age)	Answer both correctly Answer one correctly Answers neither correctly	0 1 2
1c. LOC commands (open and close eyes, make fist, release fist)	Performs both tasks correctly Performs one correctly Performs neither correctly	0 1 2
2. Best gaze	Normal Partial gaze palsy Forced deviation	0 1 2
3. Visual	No visual loss Partial hemianopia Complete hemianopia Bilateral hemianopia	0 1 2 3
4. Facial palsy	Normal Minor paralysis Partial paralysis Complete	0 1 2 3
5. Motor function (arm) **a. Left** **b. right**	No drift Drift before 5 seconds Drift before 10 seconds No effort against gravity No movement	0 1 2 3 4

6. Motor function (leg) **a. Left** **b. right**	No drift Drift before 5 seconds Drift before 10 seconds No effort against gravity No movement	0 1 2 3 4
7. Limb ataxia	No ataxia Ataxia – one limb Ataxia – two limbs	0 1 2
8. Sensory	No sensory loss Mild sensory loss Severe sensory loss	0 1 2
9. Language	Normal Mild aphasia Severe aphasia Mute or global aphasia	0 1 2 3
10. Articulation	Normal Mild to moderate dysarthria Severe dysarthria	0 1 2
11. Extinction and inattention	Absent Mild (1 sensory modality) Severe (2 modalities)	0 1 2

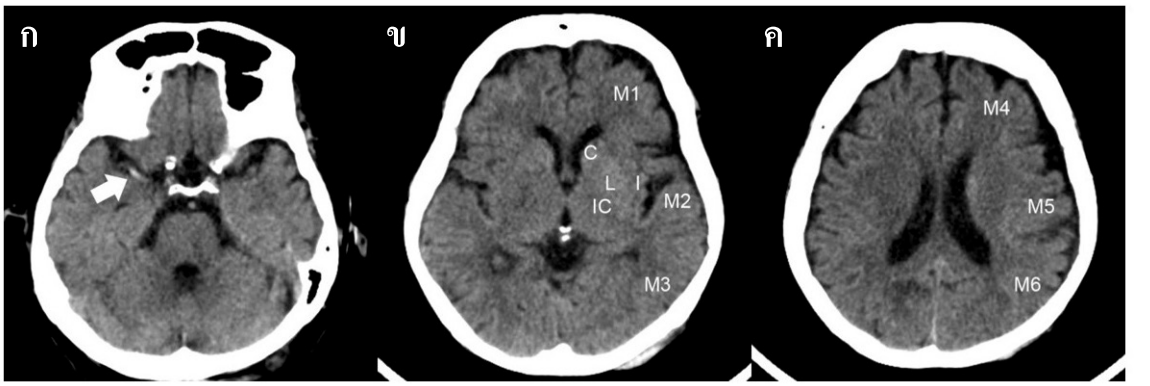
ขอบเขตจำกัดการรักษาด้วย MT ในกลุ่ม NIHSS ต่ำ ยังไม่ชัดเจน มี inclusion criteria ในบางรายงาน อาทิ MR CLEAN ใช้ NIHSS 2 ขึ้นไป, ESCAPE และ EXTEND-IA ไม่มีข้อจำกัดในเรื่อง NIHSS (แต่ส่วนใหญ่ผู้ป่วยในกลุ่ม NIHSS <6 ที่เป็น LVO จะมีปริมาณน้อยอยู่แล้ว) ส่วนในกลุ่ม NIHSS สูงยังไม่มีข้อจำกัดใดๆ

4. Imaging

การตรวจ noncontrast CT ถือเป็นการตรวจเบื้องต้นที่ ง่าย รวดเร็ว เหมาะกับผู้ป่วย stroke ที่อาจไม่ให้ความร่วมมือในการตรวจมากนัก เป้าหมายหลักคือ ยืนยันภาวะ acute ischemic stroke และ คัดแยกผู้ป่วยที่เป็น extensive stroke ซึ่งจะได้ประโยชน์จากการทำ intervention น้อย โดยจะแยกกลุ่มที่มี mass effect ที่มี midline shift มีสมองขาดเลือดเกิน 1/3 ของ MCA territory, large infarction >50-100 มล. (แล้วแต่งานวิจัย) ออกไป การทำ thin slice ความหนา 1 มม. จะช่วยให้เห็น hyperdense artery ซึ่งบ่งบอก

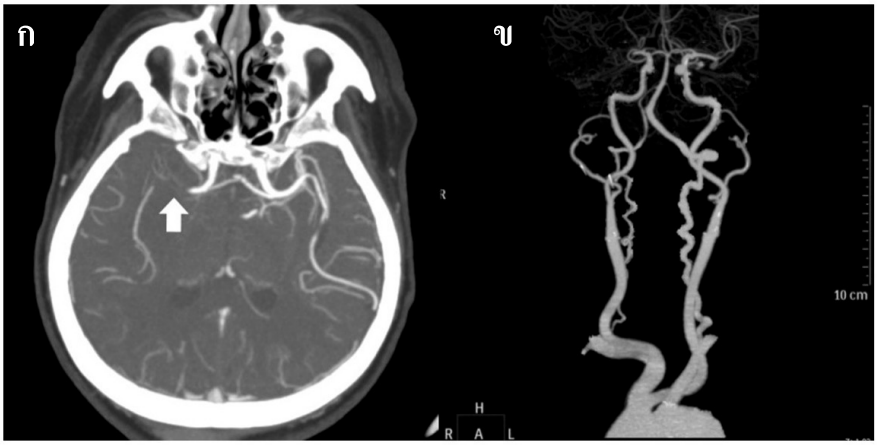
ถึงจุดอุดตันได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามหลักฐานในปัจจุบันยังไม่เพียงพอในการจำแนก clot length หรือ clot density เพื่อประเมินความสำเร็จในการรักษา [17]

การประเมิน Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)[18] มีส่วนช่วยในการตัดสินใจในส่วน tissue perfusion ที่เป็น ischemic core ได้คร่าวๆ โดยจะแบ่งเนื้อที่ของสมองที่รับเลี้ยงโดยหลอดเลือด MCA เป็น 10 ส่วนที่ปกติ โดยเป็น MCA cortex 6 ส่วน และที่เหลือตำแหน่งละ 1 ส่วน ได้แก่ caudate nucleus, internal capsule, lentiform nucleus, insular cortex หากพบว่าส่วนใดมี hypo-attenuation ก็จะหักลบคะแนนลงไป (รูปที่ 2) ซึ่งโดยส่วนใหญ่คะแนน ASPECTS ที่ต่ำกว่า หรือเท่ากับ 4 จะไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาทาง intervention และมีความเสี่ยงในการเกิด hemorrhagic transformation จากเนื้อสมองที่ตาย ใน IMS III trial ผู้ป่วยที่มี ASPECTS 8-10 จะได้ผลที่ดีกว่าจากการรักษาเกือบสองเท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่คะแนนต่ำกว่า[19] RCT ที่ใช้ ASPECTS เป็น inclusion criteria ในการดู tissue perfusion ได้แก่ ESCAPE, REVASCAT



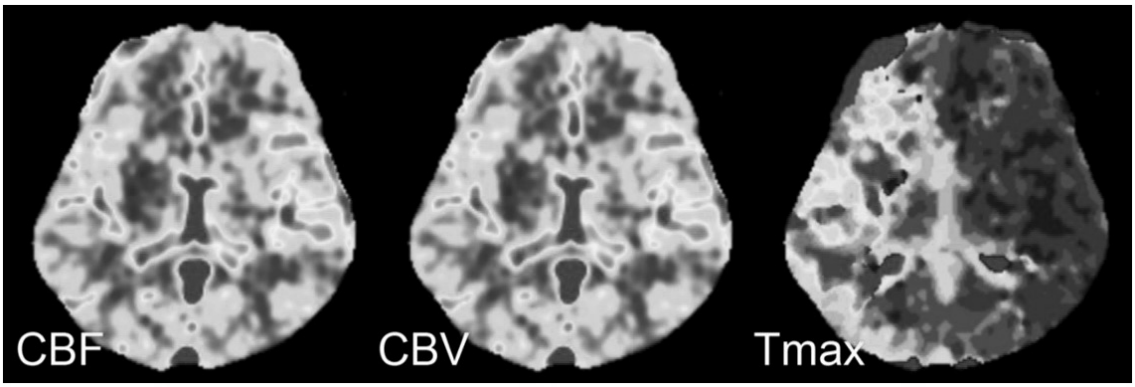
รูปที่ 2. การตรวจ noncontrast CT **ก:** แสดง hyperdense MCA sign, **ข:** และ **ค:** การประเมิน ASPECTS ในผู้ป่วยรายนี้มี hypodensity บริเวณ lentiform nucleus ข้างขวา (ASPECTS 9)

การทำ noninvasive vascular study อาทิ CT angiogram (CTA) หรือ MR angiogram (MRA) ถือเป็นข้อมูลที่สำคัญในการบ่งชี้ตำแหน่งของหลอดเลือดที่อุดตัน โดยการใช้ multiphase CT angiogram จะได้ข้อมูลในเรื่องของ pial collateral supply ที่ดีขึ้น [20] นอกเหนือจากนั้นการตรวจนี้ยังได้ประโยชน์ในการหารอยโรคของหลอดเลือดบริเวณคอและ aortic arch เพื่อวางแผนในการรักษาที่เหมาะสม (รูปที่ 3)



รูปที่ 3. computed tomogram angiogram ในผู้ป่วยรายเดียวกัน **ก:** ลูกศรแสดงจุดที่มีลิ่มเลือดอุดตัน **ข:** การดูภาพของหลอดเลือดบริเวณคอและ aortic arch เพื่อวางแผนการรักษา

การประเมิน tissue perfusion การทำ CT perfusion (CTP) จะแสดงความเข้มของ contrast ในเนื้อสมองตามเวลา ซึ่งจะได้ภาพพื้นฐานมาประเมินได้แก่ cerebral blood volume (CBV) cerebral blood flow (CBF), time to peak (TTP) และ mean transit time (MTT) โดยตัวแปร CBV ใช้เพื่อประเมินขนาดของ infarct core ในขณะที่ TTP และ MTT จะใช้เพื่อประเมินบริเวณสมองที่มีความเสี่ยงต่อการขาดเลือด โดยบริเวณสมองที่ขาดเลือดจะมี CBV ต่ำที่ประมาณ 2.0 มล./100 ก. และ ส่วนบริเวณ hypoperfusion จะมี relative MTT สูงกว่าร้อยละ 145 เมื่อเทียบกับอีกข้าง[21] อย่างไรก็ตามค่าที่ได้จาก CT perfusion ยังขึ้นกับ software ของแต่ละบริษัท ซึ่งอาจได้ผลคาดเคลื่อนกันได้ (รูปที่ 4)



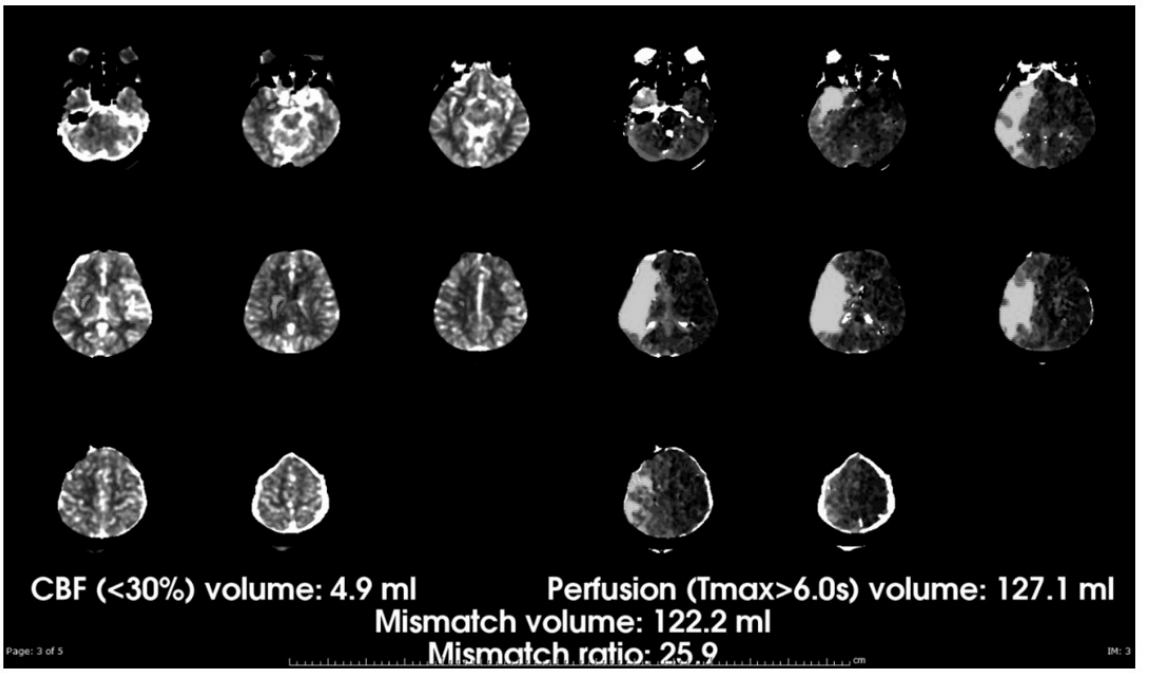
รูปที่ 4. computed tomogram perfusion ในผู้ป่วยรายเดียวกัน จากภาพจะเห็นว่ามีการลดลงของ CBV และ CBF บริเวณ lentiform nucleus ข้างขวาเล็กน้อยในขณะที่มีบริเวณที่มีค่า Tmax สูงเป็นวงกว้างตาม MCA territory ข้างขวา

ปัจจุบัน การใช้ software สำเร็จรูป เช่น ใน RAPID Software (iSchemaView, Menlo Park) ใช้ค่า CBF ที่น้อยกว่าร้อยละ 30 ของสมองฝั่งตรงกันข้ามเพื่อแสดง infarct core ใช้ค่าคำนวณ time to maximum

(Tmax) ในการตัดสินใจ โดยเวลานานกว่า 6 วินาที ถือเป็นตัวบอกบริเวณที่มี hypoperfusion[22] ก็จะทำให้การตัดสินใจการรักษาง่ายและรวดเร็วขึ้น (รูปที่ 5) ดังจะพบการใช้ software ดังกล่าวในหลาย trial อาทิ EXTEND-IA และ SWIFT PRIME โดยจะมี terms ต่างๆอาทิ

Mismatch ratio หมายถึง บริเวณที่มี hypoperfusion ต่อบริเวณ infarct core การมี mismatch ratio สูงบ่งบอกถึงโอกาสในการได้ประโยชน์จากการรักษาสูง ใน EXTEND-IA ใช้ mismatch >1.2 ใน SWIFT PRIME ใช้ >1.8

Mismatch volume บริเวณ hypoperfusion ลบด้วย บริเวณ infarct core ใน EXTEND-IA ใช้ >10 มล. ใน SWIFT PRIME ใช้ >15 มล.



รูปที่ 5. แสดงค่าที่ได้จาก software RAPID ในผู้ป่วยรายเดียวกัน

โดยรวม imaging favorable parameter ในการทำ MT คือ ASPECT 6-10 ใน noncontrast CT, มี mismatch ที่มี infarct core น้อยกว่า 70 มล. เป็น anterior circulation LVO ที่มี collateral ดี

การใช้ MR imaging การใช้ DWI sequence ใน MRI จะเป็นเครื่องมือที่ ไว และแม่นยำที่สุดในการประเมิน infarcted core ในส่วน MR angiogram และ MR perfusion สามารถทำได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม MR มีข้อด้อยคือ มักมีไม่ทั่วถึงในหลายสถาบัน และ ใช้เวลาในการทำนานกว่า CT ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณภาพของภาพที่ได้บ้าง

5. การมีการอุดตันที่ตำแหน่งอื่นๆ

โดยทั่วไป MT มีการทำใน proximal LVO อาทิ ICA, M1-MCA การอุดตันของหลอดบริเวณอื่น อาทิ anterior cerebral artery (ACA), distal MCA, vertebrobasilar system ในปัจจุบันยังมีหลักฐาน

ของประโยชน์ในการทำ MT ไม่ชัดเจน เนื่องจากกลุ่มประชากรที่ศึกษายังไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตาม ใน AHA guidelines 2018[23] ยังแนะนำให้ทำการรักษาได้ และ ในกรณี basilar occlusion จะมี time window ในการรักษานานกว่าใน anterior circulation อาจถึง 24-48 ชั่วโมง โดยสาเหตุที่ time window ยาวยังไม่ชัดเจน เชื่อว่าเกี่ยวกับลักษณะของสมองส่วนนั้นๆ hemodynamics ของ collaterals และลักษณะของ clot

ในกรณี tandem occlusion ซึ่งหมายถึงการมีการอุดตันของหลอดเลือดในสมองร่วมกับหลอดเลือด internal carotid artery บริเวณคอ ยังสามารถให้การรักษาแบบ MT ได้ แต่จะมีความยากในการตัดสินใจรักษา รวมถึงขั้นตอนในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากหลอดเลือดบริเวณคอตีบและต้องใส่ stent เพราะผู้ป่วยจะต้องได้รับ double antiplatelets ต่อหลังการรักษาทันที ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้น

งานวิจัยที่สนับสนุน MT

เนื่องจาก ivTPA ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งใน medical treatment ถือเป็น gold standard ในการรักษา LVO และ MT เป็นการรักษาที่พัฒนามาทีหลัง มีความเสี่ยง และใช้ทรัพยากรสูง การศึกษาเปรียบเทียบจึงเป็นลักษณะที่ให้การรักษาแบบ medical treatment โดยที่มีหรือไม่มี MT ร่วมด้วย โดยในระยะแรก RCTs หลายรายงานพบว่าผลทางคลินิกไม่แตกต่างอย่างชัดเจน อาทิ SYNTHESIS, IMS-III, MR RESCUE ทั้งนี้ส่วนใหญ่เกิดจากการเลือกผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมเช่น การไม่มีหลักฐานจาก non-invasive vascular study ว่าเป็น LVO จริง และการดำเนินการรักษาที่ไม่รวดเร็วเพียงพอ ต่อมามีการเลือกผู้ป่วยและการบริหารจัดการระบบที่ดีขึ้น โดยตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015 ได้มี RCTs ออกมาสนับสนุนการรักษานี้มากขึ้นเรื่อยๆโดยเทคนิคที่ใช้ในการทำ MT ส่วนใหญ่ร้อยละ 70-80 เป็น stent retriever (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. สรุปการเปรียบเทียบการศึกษา randomized controlled ที่ได้ผลสนับสนุน mechanical thrombectomy

Trial	N	Time window (hour)	Median onset to puncture (minute)	Median onset to revascularization (minute)	% mTICI 2b/3	% mRS 0-2 MT arm	% mRS 0-2 medical arm
MR CLEAN[24]	500	0-6	260	332	58.7	32.6	19.1
ESCAPE[25]	316	0-12	208	241	72.4	53	29.3
EXTEND-IA[26]	70	0-6	210	248	86	71	40
SWIFT PRIME[27]	196	0-6	224	252	88	60.2	35.3
REVASCAT[28]	206	0-8	269	355	65.6	43.7	28.2
THRACE[29]	414	0-5	250	303	69	53	42
PISTE[30]	65	0-6	209	259	87	51	40

MR CLEAN (multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the netherlands)[24]

เป็น RCT แรกที่แสดงว่าการเพิ่ม endovascular treatment (EVT) มีผลดีกว่าการให้ medical treatment อย่างเดียว ทำใน 16 สถาบันในเนเธอร์แลนด์ ศึกษาผู้ป่วย 500 ราย อายุ 18 ปีขึ้นไป เลือกผู้ป่วยที่มี NIHSS 2 ขึ้นไป (median 17) เริ่มการรักษาได้ภายใน 6 ชั่วโมง (median onset-to-puncture 260 min) มีหลักฐานการอุดตันของ distal ICA, M1-M2-MCA, A1-A2-ACA จาก CTA หรือ MRA หรือ digital subtraction angiogram (DSA) โดยไม่ได้มีข้อจำกัดในเรื่อง tissue image (พบ median ASPECTS 9) การรักษา EVT สามารถทำ thrombolysis ทางหลอดเลือดแดงได้ มีการใช้ stent retriever ร้อยละ 81.5 ทำ recanalization TICI 2b/3 ได้ร้อยละ 58.7 (median onset –to-revascularization 332 min)

ผลการรักษา EVT เทียบกับ medical arm mRS 0-2 ที่ 90 วัน ร้อยละ 32.6 และร้อยละ 19.1 adjusted OR 1.67 (95%CI, 1.21-2.3), ความปลอดภัยในการรักษาส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน mortality 30 วัน ร้อยละ18.9 และร้อยละ 18.4 SICH ร้อยละ 7.7 และร้อยละ 6.4 มีความเสี่ยงจากหัตถการ EVT ได้แก่ new territory emboli ร้อยละ 5.6 และร้อยละ 0.4 dissection ร้อยละ 1.7 perforation/SAH ร้อยละ 0.9

จะเห็นว่าแม้ผลที่ได้จะแสดงประโยชน์ของ EVT แต่ recanalization rate กับผลทางคลินิกไม่ดีนักเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ ที่ตามมา เชื่อว่าเกิดจากข้อด้อยด้าน tissue image และระยะเวลาในการรักษา

ESCAPE (endovascular treatment for small core and anterior circulation proximal occlusion with emphasis on minimizing ct to recanalization times)[25]

เป็น RCT ที่รายงานผล positive ต่อมา ทำใน 22 สถาบันในแคนาดา สหรัฐอเมริกา และยุโรป ศึกษาผู้ป่วย 316 ราย เปรียบเทียบ EVT+medical treatment เทียบกับ medical treatment จำเป็นต้องหยุดการศึกษาเร็วกว่ากำหนดเพราะ data and safety monitoring board (DSMB) มี interim analysis หลังมีผลของ MR CLEAN เลือกผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ไม่มีข้อจำกัดด้าน NIHSS (median 16, 17) เริ่มการรักษาได้ภายใน 12 ชั่วโมง (median onset-to-puncture 208 min) มีหลักฐานการอุดตันของ anterior circulation LVO (distal ICA, M1-M2-MCA) จาก CTA, tissue image ต้องการ small infarct core ASPECTS>5 (พบ median ASPECTS 9) และมีการใช้ multiphase CTA ±CTP ในการประเมิน penumbra area มากกว่าร้อยละ 50 MCA territory การรักษา EVT มีข้อจำกัด CT-to puncture < 60 min (median 51 min) และ CT-to-revascularization <90 min (median 84 min) มีการใช้ stent retriever ร้อยละ 86.1 ทำ recanalization TICI 2b/3 ได้ร้อยละ72.4 (median puncture-to-revascularization 30 min and median onset –to-revascularization 241 min)

ผลการรักษา EVT เทียบกับ medical arm mRS 0-2 ที่ 90 วัน ร้อยละ 53 และร้อยละ 29.3 adjusted OR 3.1 (95%CI, 2.0-4.7) ความปลอดภัยในการรักษาพบการลด mortality 30 วัน ร้อยละ10.4 และร้อยละ 19 p=0.04 ส่วน SICH พบว่าไม่แตกต่างกัน ร้อยละ 3.6 และร้อยละ 2.7 (p=0.75) มีความเสี่ยงจากหัตถการ EVT ได้แก่ perforation/SAH และร้อยละ 0.6

จะเห็นว่าจากการเลือกผู้ป่วยที่เข้มงวดขึ้น ในภาพรวมผลการรักษาดีขึ้นกว่า MR CLEAN จุดน่าสนใจคือมีการศึกษาผู้ป่วย 0-12 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 15 ที่เข้ารับการรักษาในช่วง 6-12 ชั่วโมง จึงไม่สามารถบอกข้อแตกต่างระหว่างระยะเวลาการรักษาได้

EXTEND-IA (extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits with intra-arterial therapy)[26]

เป็น RCT ที่ทำใน 14 สถาบันในออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ ศึกษาผู้ป่วย 70 ราย เปรียบเทียบ EVT+medical treatment vs. medical treatment จำเป็นต้องหยุดการศึกษาเร็วกว่ากำหนดเพราะ DSMB interim analysis เช่นกัน เลือกผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ไม่มีข้อจำกัดด้าน NIHSS (median 17, 13), mRS<2 ก่อน onset เริ่มการรักษาได้ภายใน 6 ชั่วโมง และรักษาเสร็จได้ภายใน 8 ชั่วโมง (median onset-to-puncture 210 min, door-to-puncture 113 min, CT-to-puncture 93 min) มีหลักฐานการอุดตันของ anterior circulation LVO (distal ICA, M1-M2-MCA) จาก CT angiography มีจุดเด่นด้านการเริ่มใช้ advanced tissue image CTP หรือ MR DWI-PWI โดยใช้ RAPID software ประเมิน ischemic penumbra ใช้ค่า Tmax >6 sec (median 106 และ 115 มล.) และ infarct core (DWI หรือ CTP CBF < ร้อยละ 30) volume <70 มล. (median 12 และ 8 มล.) ใช้เกณฑ์ mismatch ratio 1.2, mismatch volume >10 มล. ซึ่งโดยเกณฑ์

perfusion นี้ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษาได้ถูกตัดออกไป มีการใช้ stent retriever ร้อยละ 77 ทำ recanalization TICI 2b/3 ได้ร้อยละ 86 (median puncture-to-revascularization 43 min, onset–to-revascularization 248 min)

ผลการรักษา EVT เทียบกับ medical arm mRS 0-2 ที่ 90 วัน ร้อยละ 71 และร้อยละ 40 adjusted OR 4.2 (95%CI, 1.4-12) ความปลอดภัยในการรักษาพบผลไม่แตกต่างกันใน mortality ร้อยละ 9 และร้อยละ 20 p=0.31 และ SICH ร้อยละ 0 และร้อยละ 6 (p=0.75) มีความเสี่ยงจากหัตถการ EVT ได้แก่ new territory emboli ร้อยละ 5.7 perforation/SAH ร้อยละ 2.9

EXTEND-IA จึงเป็น trial ที่โดดเด่นในการเริ่มเอา perfusion criteria เข้ามาช่วยเลือกผู้ป่วยและประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี

SWIFT PRIME (solitaire with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment)[27]

เป็น RCT ที่ทำใน 39 สถาบันในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ศึกษาผู้ป่วย 196 ราย เปรียบเทียบ stent retriever+medical treatment เทียบกับ medical treatment จำเป็นต้องหยุดการศึกษาเร็วกว่ากำหนดเพราะ DSMB interim analysis เช่นกัน เลือกผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี NIHSS 8-29 (median 17), เริ่มการรักษาได้ภายใน 6 ชั่วโมง, มีหลักฐานการอุดตันของ anterior circulation LVO (distal ICA, M1-M2-MCA) จาก CTA หรือ MRA มีการใช้ advanced tissue image CTP หรือ MR DWI-PWI โดยใช้ RAPID software ประเมิน ischemic penumbra ใช้ค่า Tmax >6 sec และ infarct core (DWI หรือ CTP CBF < ร้อยละ 30) volume <50 มล. mismatch ratio 1.8, mismatch volume >15 มล. และ malignant profile volume (Tmax >10 sec) <100 มล. มีการตั้งเป้าหมายทางด้านเวลาการดำเนินการโดยตั้งเป้า image-to-puncture ภายใน 70 นาที (median onset-to-puncture 224 min, door-to-puncture 90 min, image-to-puncture 57 min) มีการใช้ stent retriever ร้อยละ 89 ในส่วนที่เหลือคือไม่สามารถเข้าถึงรอยโรคได้หรือไม่พบจุดอุดตันจาก angiography ทำ recanalization TICI 2b/3 ได้ ร้อยละ 88 (median puncture-to-first stent deployment 24 min)

ผลการรักษา EVT เทียบกับ medical arm mRS 0-2 ที่ 90 วัน ร้อยละ 60 และร้อยละ 35 adjusted OR 1.7 (95%CI, 1.23-2.33), ความปลอดภัยในการรักษาพบผลไม่แตกต่างกันใน mortality ที่ 90 วัน ร้อยละ 9 และร้อยละ 12 p=0.50 และ SICH ร้อยละ 0 และร้อยละ 3 (p=0.12)

SWIFT PRIME จึงเป็น trial ที่ลักษณะใกล้เคียงกับ EXTEND-IA โดดเด่นในการใช้ perfusion criteria เข้ามาช่วยเลือกผู้ป่วย โดยมีข้อแตกต่างในหลักเกณฑ์เล็กน้อย

REVASCAT (randomized trail of revascularization with solitaire fr device versus best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight hours of symptom onset)[28]

เป็น RCT ที่ทำใน 4 สถาบันในสเปน ศึกษาผู้ป่วย 206 ราย เปรียบเทียบ stent retriever+medical

treatment เทียบกับ medical treatment จำเป็นต้องหยุดการศึกษาเร็วกว่ากำหนดเพราะ DSMB interim analysis เช่นกันเลือกผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี NIHSS 6 ขึ้นไป (median 17) มีหลักฐานการอุดตันของ anterior circulation LVO (distal ICA, M1-M2-MCA) จาก CTA, MRA, หรือ DSA มีการประเมิน tissue image CT/CTP/MRI-DWI โดยเลือกผู้ป่วยที่ ASPECT 7 ขึ้นไปจาก CT หรือ 6 ขึ้นไปจาก MRI (median 7, 8) เริ่มการรักษาได้ภายใน 8 ชั่วโมง (median onset-to-puncture 269 min) มีการใช้ stent retriever ร้อยละ 95 ทำ recanalization TICI 2b/3 ได้ร้อยละ 66 (median onset-to-revascularization 355 min)

ผลการรักษา EVT เทียบกับ medical arm mRS 0-2 ที่ 90 วัน ร้อยละ 43.7 และร้อยละ 28.2 adjusted OR 2.1 (95%CI, 1.1-4.0), ความปลอดภัยในการรักษาพบผลไม่แตกต่างกันใน mortality ที่ 90 วัน ร้อยละ18.4 และร้อยละ15.5 p=0.60 และ SICH ร้อยละ 1.9 และร้อยละ 1.9 (p=1.0) มีความเสี่ยงจากหัตถการ EVT ได้แก่ new territory emboli ร้อยละ 4.9 perforation/SAH ร้อยละ 4.9 dissection ร้อยละ 3.9

จะเห็นว่า REVASCAT เป็น trial ที่มี inclusion criteria ที่มากกว่า MR CLEAN เล็กน้อย โดยมีการประเมิน tissue imaging อีกทั้ง time window ค่อนข้างนาน จึงได้ผลการรักษาที่ดีไม่ได้โดดเด่นนัก

The THRACE trial (mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke)[29]

เป็น RCT ที่ทำใน 26 สถาบันในฝรั่งเศส ศึกษาผู้ป่วย 414 ราย เปรียบเทียบ EVT+medical treatment เทียบกับ medical treatment จำเป็นต้องหยุดการศึกษาเร็วกว่ากำหนดเพราะ DSMB interim analysis เช่นกัน เลือกผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี NIHSS 10-25 ขึ้นไป (median 18, 17) มีหลักฐานการอุดตันของ LVO (distal ICA, M1-MCA, superior third of basilar artery) จาก CTA, MRA เริ่มการรักษาได้ภายใน 5 ชั่วโมง (median onset-to-puncture 250 min) ไม่มีการคัดเลือกโดยใช้ tissue imaging อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 89 และร้อยละ 83 ของผู้ป่วยมี CT/MR ASPECTS 5-10 มีการทำ MT เพียงร้อยละ 69 ใน EVT arm เนื่องจากผู้ป่วยอาการดีขึ้นระหว่างรอการรักษา โดยใช้ stent retriever 83% ทำ recanalization TICI 2b/3 ได้ร้อยละ 69 (median onset-to-revascularization 303 min)

ผลการรักษา EVT เทียบกับ medical arm mRS 0-2 ที่ 90 วัน ร้อยละ 53 และร้อยละ 42 adjusted OR 1.55 (95%CI, 1.05-2.30), ความปลอดภัยในการรักษาพบผลไม่แตกต่างกันใน mortality ที่ 90 วัน ร้อยละ 12 และร้อยละ 13 p=0.70 และ SICH ร้อยละ 2 และร้อยละ 2 (p=0.71) มีความเสี่ยงจากหัตถการ EVT ได้แก่ new territory emboli ร้อยละ 6 perforation/SAH ร้อยละ 1 dissection ร้อยละ 3

จะเห็นว่า THRACE เป็น trial ที่มี inclusion criteria ไม่ค่อยแตกต่างกับ MR CLEAN ผลการรักษาที่ได้ใกล้เคียงกันกับ MR CLEAN

The PISTE trial (pragmatic ischemic thrombectomy evaluation)[30]

เป็น RCT ที่ทำใน 10 สถาบันในอังกฤษ ศึกษาผู้ป่วย 65 ราย เปรียบเทียบ EVT+medical treatment vs. medical treatment จำเป็นต้องหยุดการศึกษาเร็วกว่ากำหนดเพราะ DSMB interim analysis เช่นกัน เลือกผู้ป่วยอายุ 18 ปี ขึ้นไป ไม่มีข้อจำกัดของ NIHSS (median 16) มีหลักฐานการอุดตันของ anterior circulation LVO (distal ICA, M1-M2-MCA) จาก CTA หรือ MRA มีการคัดเลือก tissue imaging เพียงไม่มี hypoattenuation มากกว่า 1/3 ของ MCA territory (median ASPECTS 9) เริ่มการรักษาได้ภายใน 6 ชั่วโมง (median onset-to-puncture 209 min) มีการทำ MT ร้อยละ 81 โดยใช้ stent retriever ร้อยละ 68 aspiration ร้อยละ 32 ทำ recanalization TICI 2b/3 ได้ร้อยละ 87 (median onset-to-revascularization 251 min)

ผลการรักษา EVT เทียบกับ medical arm mRS 0-2 ที่ 90 วัน ร้อยละ 51 และร้อยละ 40 adjusted OR 2.12 (95%CI, 0.65-6.94), mRS 0-1 ที่ 90 วัน OR 7.63 (95%CI, 1.56-37.22) ความปลอดภัยในการรักษาพบผลไม่แตกต่างกันใน mortality ร้อยละ 9 SICH ร้อยละ 0

เนื่องจาก จำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อยการแปลผลของ PISTE trial เพื่อนำไปใช้ค่อนข้างลำบาก

ใน Hermes meta analysis ที่รวมผลการศึกษาของ MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME และ EXTEND-IA สรุปว่า good outcome โดยรวมใน MT อยู่ที่ประมาณร้อยละ 46 และใน medical treatment group อยู่ที่ประมาณร้อยละ 26.5 OR=2.35 (95%CI 1.85-2.98) และมี number need to treat เพื่อให้ mRS ดีขึ้น 1 ระดับ อยู่ที่ 2.6 และให้ functional independence อยู่ที่ 5.1[12]

ผลของ MT ในระยะเวลาที่เกินกว่า 90 วันก็มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์ชัดเจน ใน MR CLEAN ที่ติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 2 ปี (391/500 ราย ร้อยละ 78.2) พบผล median mRS ที่ดีกว่ากลุ่ม medical treatment ชัดเจน 3 และ 4 odd ratio 1.63 (1.14-2.32) [31]

หลังจากมีหลาย RCTs สนับสนุน การทำ MT จึงถือเป็นอีกหนึ่งการรักษามาตรฐานตาม AHA/ASA guidelines อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลมากพอในการทำ MT อย่างเดียวโดยไม่พิจารณาให้ ivTPA ในระยะแรก (ถ้าสามารถให้ได้)[32]

มาตรฐานระยะเวลา

เนื่องจากการทุกวินาทีที่การรักษาช้าออกไปคือความสูญเสียต่อระบบประสาท (time is brain) การรักษาจำเป็นต้องเป็นไปอย่างรวดเร็ว จึงมีการประมาณเวลาในแต่ละระยะ เพื่อให้สถานรักษาทำตามเป้าหมาย อย่างไรก็ตามศักยภาพของแต่ละสถาบันไม่เท่าเทียมกัน จึงไม่สามารถกำหนดขอบเขตได้ชัดเจน ผู้เขียนเพียงรวบรวมข้อมูลจาก RCTและข้อตกลงจากงานหน่วยงานต่างๆ[12, 25, 27, 33]

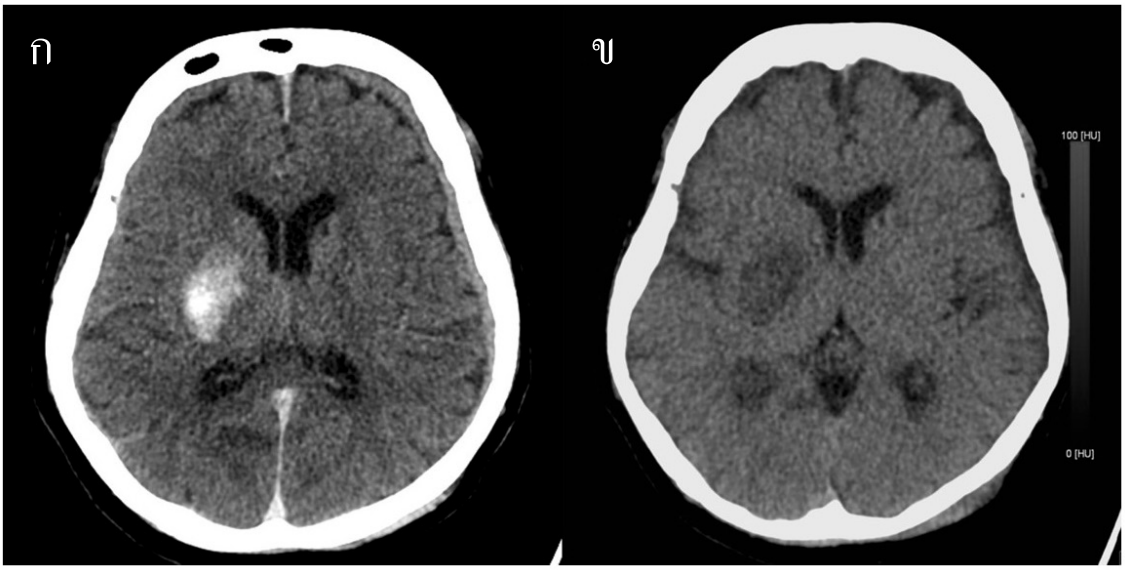
1. Door-to-imaging 20-30 นาที
2. Imaging-to puncture 50-80 นาที
3. Puncture-to-revascularization 30-45 นาที

ผลแทรกซ้อนและการดูแลหลังการรักษา

จาก RCT ข้างต้น ผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากหัตถการนี้ ได้แก่ vascular injury ร้อยละ 1.6 (0.9%-4.9%) symptomatic intracranial hemorrhage (3.6%-9.3%) subarachnoid hemorrhage (ร้อยละ 0.6-4.9) arterial dissection (ร้อยละ 0.6-3.9) emboli to new territories (1.0%-8.6%), vasospasm, vascular access site complication

Symptomatic ICH (SICH) หมายถึง การที่มี radiologic imaging ว่ามีเลือดออกในสมอง ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ NIHSS 4 แต้มขึ้นไป ส่วนใหญ่พบประมาณร้อยละ 1-8 ดังนั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมี CT หรือ MRI หลังการรักษาใน 24-36 ชั่วโมงแรก

หลังการรักษา บริเวณ infarct area อาจมี contrast leak เป็น hyperattenuation area ทำให้เข้าใจผิดว่าเป็น ICH ได้ ซึ่งรอยโรคดังกล่าวมักจางลงหลัง 24 ชั่วโมง การใช้ dual-energy CT (รูปที่ 6) จะช่วยลดสัญญาณจาก contrast ประเมิน ICH ในช่วงแรกได้แม่นยำขึ้น[34]



รูปที่ 6. ก: noncontrast CT หลังการทำ MT พบ hyperattenuation บริเวณ right lentiform nucleus ข: post processing dual energy CT ไม่พบ hyperattenuation lesion แสดงถึง contrast leakage บริเวณดังกล่าว

หลังการรักษาควรควบคุมระดับความดันในช่วง 24 ชั่วโมงแรกให้อยู่ในเกณฑ์ ≤180/105 มม. ปรอท และไม่ควรลดความดันมากจนเกินไปเนื่องจากจะทำให้ acute ischemic stroke แย่ลงได้ หลังทำหัตถการ 24 ชั่วโมง สามารถเริ่ม aspirin 160-300 มก. ได้หากไม่มีภาวะแทรกซ้อน การดูแลอื่นๆ ใกล้เคียงกับการดูแลผู้ป่วย ischemic stroke ทั่วๆ ไป

โดยสรุป จาก AHA guidelines 2018[23] ผู้ป่วยควรได้รับ การทำ MT เมื่อ

1. มีคุณภาพชีวิตที่ดีก่อนเกิด stroke (Pre stroke mRS 0-1)
2. การอุดตันในระดับ ICA หรือ M1-MCA
3. อายุ 18 ปีขึ้นไป
4. มีความผิดปกติทางระบบประสาทที่มากเพียงพอ โดยทั่วไป ใช้ค่า NIHSS score ตั้งแต่ 6 ขึ้นไป
5. ไม่มีลักษณะที่แสดงถึงสมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้าง ASPECTS ตั้งแต่ 6 ขึ้นไป
6. สามารถเริ่มการรักษา (groin puncture) ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

ขั้นตอนการทำ MT

หัตถการนี้ต้องทำในสถานที่ที่มี digital subtraction angiogram โดยอาจเป็นหัว X-ray แบบ mono-plane หรือ biplane ก็ได้ ซึ่งถ้าใช้เครื่อง biplane ก็จะสามารถประหยัดเวลาในการถ่ายภาพ มีความแม่นยำในการวินิจฉัยและรักษาที่สูงกว่า แพทย์ผู้ทำหัตถการควรศึกษาตำแหน่งของหลอดเลือดที่อุดตัน รวมถึงลักษณะของหลอดเลือดก่อนถึงจุดอุดตันจาก noninvasive vascular study มาก่อนเพื่อเลือกอุปกรณ์สายสวนที่เหมาะสม เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยให้เร็วและปลอดภัยที่สุดถือเป็นเป้าหมายของหัตถการ แพทย์จึงอาจเลือกตรวจเฉพาะหลอดเลือดที่เป็นปัญหา ไม่จำเป็นต้องทำการตรวจหลอดเลือดทุกเส้นที่ไปเลี้ยงสมองได้

โดยทั่วไปสามารถทำได้ด้วย local anesthesia ร่วมกับ intravenous sedation หากผู้ป่วยไม่ได้ดิ้นมาก หรืออาจเป็น general anesthesia ก็ได้ ขึ้นกับความพร้อมของแต่ละสถานที่ ส่วนใหญ่ใช้การเจาะเปิดหลอดเลือดแดงบริเวณขาหนีบ (common femoral artery) เนื่องจากจะต้องใช้ท่อเปิด (sheath) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางกว้าง 6-9 French (F) และยาวเพียงพอ (distal access, 80-90 ซม.) เพื่อให้เกิดความมั่นคงของระบบ โดยใช้สายสวนที่ใช้ในการวินิจฉัย (diagnostic catheter, 5 F) หรือสายสวนแกนในที่อาจมีมาร่วมกันช่วยในการนำ sheath ดังกล่าวขึ้นไปให้ปลายสูงกว่า aortic arch ในตำแหน่ง common carotid artery, internal carotid artery (ICA) หรือ vertebral artery (VA) แล้วแต่รอยโรค การเจาะเปิดหลอดเลือดบริเวณแขนเช่น radial artery หรือ brachial artery ซึ่งเป็นหลอดเลือดขนาดเล็กกว่ามีความเสี่ยงของการเกิดผลแทรกซ้อนหลอดเลือดอุดตันมากกว่า สามารถทำได้หากจำเป็นโดยแนะนำให้ใช้ sheath เพียงขนาดเล็ก (6 F) จากนั้นใช้สายสวนรักษา (treatment catheter) ขนาดใหญ่ ประมาณ 5-6 F เข้าไปในหลอดเลือด ICA หรือ VA ขึ้นอยู่กับขนาดหลอดเลือด โดยสายสวนชนิดนี้อาจมี balloon ติดที่ส่วนปลายหรือไม่ก็ได้ แนะนำให้มีระบบหยดสารละลายน้ำเกลือผสม heparin ต่อหล่อเลี้ยง sheath และสายสวนดังกล่าวตลอดเวลาเพื่อป้องกัน thromboembolic complication

Aspiration thrombectomy

วิธีการนี้เกิดจากการพัฒนาสายสวนหลอดเลือดขนาดใหญ่ชนิดที่สามารถดูดลิ่มเลือดได้ (suction catheter) ขนาด 5-6 F แล้วแต่ขนาดของหลอดเลือด นำขึ้นไปถึงบริเวณที่เป็นตำแหน่งอุดตัน จากนั้นจึง

ทำ negative pressure โดยใช้ suction pump หรือ จะใช้ syringe 20-50 มล. ทำ manual aspiration ค้างไว้ประมาณ 1-2 นาทีเพื่อให้ลิ่มเลือดจับเข้ามาใน catheter จากนั้นจึงดึง catheter ออก พร้อมกับ ทำ negative pressure จาก sheath

ชื่อของ suction catheter ที่มีใช้ได้ในปัจจุบัน อาทิ ACE (Penumbra Inc), SOFIA (Microvention), AXS Catalyst (Stryker), ARC (Medtronic)

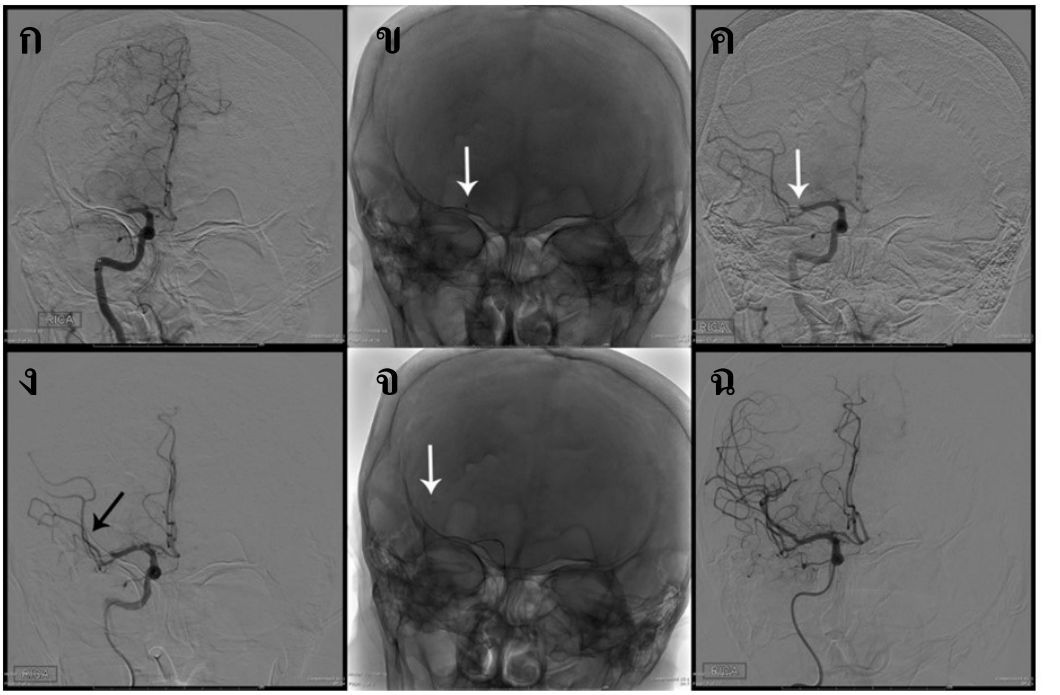
Stent retriever

ใช้สายสวนขนาดเล็ก microcatheter (2.3-2.4 F) ต่อระบบหยด heparin นำขึ้นไปในหลอดเลือดบริเวณที่อุดตัน ด้วยลวด microwire ที่อาจดัดปลายเป็นรูป J-shape เพื่อป้องกันการทะลุของหลอดเลือด จากนั้นให้ใช้ microwire นำเลยผ่านบริเวณที่อุดตันไป ซึ่งสามารถประเมินได้จาก ลักษณะทาง anatomy, CTA หรือ MRA ก่อนการรักษา นำ microcatheter ตามขึ้นไปในจุดดังกล่าว ฉีดสารทึบรังสีผ่าน microcatheter เพื่อทดสอบว่าสายอยู่ในหลอดเลือดที่เลยจุดอุดตันมาจริงและไม่มีการทะลุของหลอดเลือด นำ wire ออกแล้วใส่โครงลวด (stent retriever) เข้าในสายสวน จนถึงส่วนปลาย กางโครงลวดให้ครอบคลุมจุดที่มีลิ่มเลือด รอเวลาประมาณ 4-5 นาที เพื่อให้โครงลวดจับกับลิ่มเลือดแล้วจึงถอยโครงลวดออกพร้อมสายสวนขนาดเล็กอย่างรวดเร็ว โดยระหว่างนำโครงลวดออก ให้มีการ inflate balloon ที่ปลาย treatment catheter (ถ้ามี) และใช้ syringe 20 มล. ทำ negative pressure จาก treatment catheter ตลอดเวลา เพื่อป้องกันการเกิด distal emboli หากไม่สามารถนำลิ่มเลือดออกมาได้แนะนำให้ทำซ้ำได้ 3-4 ครั้ง

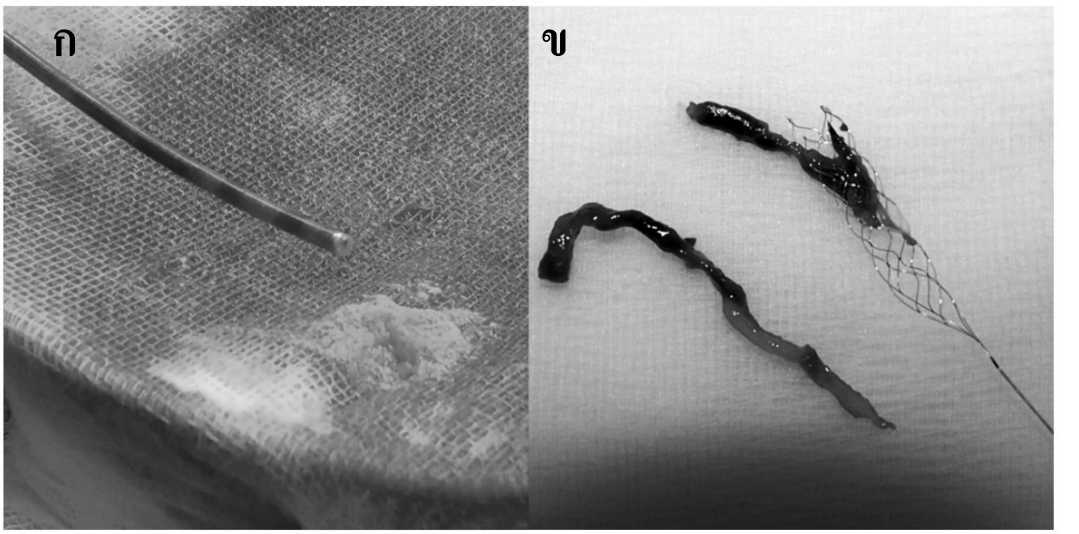
ชื่อของ stent ที่มีใช้ได้ในปัจจุบัน อาทิ SolitaireFR (Medtronic), TrevoProvue (Stryker), Revive (Codman), ERIC (Microvention)

Combined technique

มีชื่อเรียกว่า A Direct Aspiration first-Pass technique (ADAPT)[35] โดยส่วนใหญ่จะเริ่มด้วยการทำ aspiration thrombectomy ก่อน หากไม่สำเร็จถึงใช้ stent retriever ช่วย โดยมีข้อดีคือเป็นการใช้อุปกรณ์ที่ใช้ได้รวดเร็ว ไม่ยุ่งยาก และมีราคาถูกกว่าก่อน โดยมีข้อดีเพิ่มเติมคือ ขณะกาง stent จะมีแรงยึดที่ผนังหลอดเลือดทำให้สามารถนำ suction catheter เข้าใกล้จุดอุดตันได้มากขึ้น ซึ่งถือเป็นวิธีที่นิยมมากขึ้นในปัจจุบัน (รูปที่ 7, 8)



รูปที่ 7. แสดงภาพทางรังสี cerebral angiography และ ขั้นตอนการทำ MT ก: แสดงการอุดตันของ right M1-MCA และมี leptomeningeal collateral จาก ACA มาช่วยเลี้ยง MCA territory ข: นำ suction catheter (5 F Sofia) ขึ้นไปยังจุดอุดตันตามลูกศรแล้วทำการ aspirate ค: หลังการ aspirate จะเห็นว่ายังมีการอุดตันใน 1 division ของ M2-MCA ง: นำสายสวนขนาดเล็ก (Rebar microcatheter) ขึ้นไปด้วยการนำของ microwire (Trandsend Ex) ในแขนงที่อุดตัน ดังลูกศร จ: กาง Stent retriever (Solitaire FR 4x15 mm) ให้ครอบคลุมตำแหน่งอุดตัน ลูกศรแสดง distal markers ของ stent, และ ฉ: ภาพหลังการดึงลิ่มเลือดออก



รูปที่ 8. ก: suction catheter (Sofia 6F) และ white clot ที่ได้จากการ aspirate และ ข: Stent retriever (Solitaire FR) และ red clot ที่ได้

สรุป

MT เป็นหัตถการที่มีประโยชน์ชัดเจนในการรักษาผู้ป่วย LVO ทั้งในด้าน vascular recanalization และ clinical outcome แสดงให้เห็นในหลาย RCTs จนเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ปัจจัยด้านการเลือกผู้ป่วย รวมถึง ความพร้อมของทีมที่รักษา ถือเป็นปัจจัยสำคัญในการได้ผลการรักษาที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67-e492. Epub 2018/02/02.
2. อัตราอุบัติใหม่ของโรคหลอดเลือดสมอง. Available from: https://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/report.php?source=formated/format_1.php&cat_id=6a1fdf282fd28180eed7d1cfe0155e11&id=b717285d1ebab38e6cf30ca2846317cd.
3. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. Stroke. 2009;40(12):3834-40. Epub 2009/10/17.
4. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 1995;333(24):1581-7. Epub 1995/12/14.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2008;359(13):1317-29. Epub 2008/09/26.
6. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. Stroke. 2007;38(3):948-54. Epub 2007/02/10.
7. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Jama. 1999;282(21):2003-11. Epub 1999/12/11.
8. Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. Stroke. 2015;46(3):909-14. Epub 2015/02/07.
9. Katz JM, Gobin YP. Merci Retriever in acute stroke treatment. Expert review of medical devices. 2006;3(3):273-80. Epub 2006/05/10.
10. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. Jama. 2017;318(5):443-52. Epub 2017/08/02.
11. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. Stroke. 2013;44(9):2650-63. Epub 2013/08/08.
12. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy

after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387(10029):1723-31. Epub 2016/02/24.

13. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. Journal of neurointerventional surgery. 2014;6(2):83-6. Epub 2013/02/08.
14. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. The New England journal of medicine. 2018;378(1):11-21. Epub 2017/11/14.
15. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. The New England journal of medicine. 2018;378(8):708-18. Epub 2018/01/25.
16. Hilditch CA, Nicholson P, Murad MH, Rabinstein A, Schaafsma J, Pikula A, et al. Endovascular Management of Acute Stroke in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR American journal of neuroradiology. 2018;39(5):887-91. Epub 2018/03/24.
17. Campbell BC, Parsons MW. Imaging selection for acute stroke intervention. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. 2018:1747493018765235. Epub 2018/03/16.
18. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. AJNR American journal of neuroradiology. 2001;22(8):1534-42. Epub 2001/09/18.
19. Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, Jovin TG, Foster LD, Tomsick TA, et al. Alberta Stroke Program early computed tomography score to select patients for endovascular treatment: Interventional Management of Stroke (IMS)-III Trial. Stroke. 2014;45(2):444-9. Epub 2013/12/18.
20. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. Radiology. 2015;275(2):510-20. Epub 2015/01/31.
21. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. Stroke. 2006;37(4):979-85. Epub 2006/03/04.
22. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. Stroke. 2009;40(2):469-75. Epub 2008/12/26.
23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110. Epub 2018/01/26.
24. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2015;372(1):11-20. Epub 2014/12/18.
25. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2015;372(11):1019-30. Epub 2015/02/12.

26. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. The New England journal of medicine. 2015;372(11):1009-18. Epub 2015/02/12.
27. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. The New England journal of medicine. 2015;372(24):2285-95. Epub 2015/04/18.
28. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2015;372(24):2296-306. Epub 2015/04/18.
29. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. The Lancet Neurology. 2016;15(11):1138-47. Epub 2016/08/28.
30. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2017;88(1):38-44. Epub 2016/10/21.
31. van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Lingsma HF, et al. Two-Year Outcome after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. The New England journal of medicine. 2017;376(14):1341-9. Epub 2017/04/06.
32. Ferrigno M, Bricout N, Leys D, Estrade L, Cordonnier C, Personnic T, et al. Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator: Influence on Outcome in Anterior Circulation Ischemic Stroke Treated by Mechanical Thrombectomy. Stroke. 2018;49(6):1377-85. Epub 2018/05/12.
33. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. AJNR American journal of neuroradiology. 2018;39(6):E61-E76. Epub 2018/05/19.
34. Postma AA, Hofman PA, Stadler AA, van Oostenbrugge RJ, Tijssen MP, Wildberger JE. Dual-energy CT of the brain and intracranial vessels. AJR American journal of roentgenology. 2012;199(5 Suppl):S26-33. Epub 2012/11/01.
35. Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. Journal of neurointerventional surgery. 2014;6(4):260-4. Epub 2014/02/27.

ปัญหาการนอนหลับในผู้ป่วยโรคจิตเวช (sleep problems in psychiatric disorders)

โชติมันต์ ชินวรารักษ์

ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

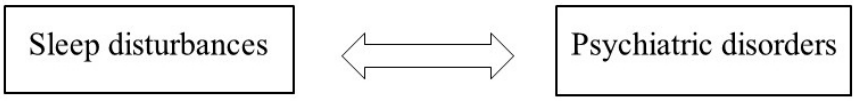
นายแพทย์ Rechtschaffen ผู้บุกเบิกงานวิจัยทางด้านการนอนหลับได้กล่าวไว้ว่า ถ้าการนอนหลับไม่ได้มีหน้าที่สำคัญ มันก็คงเป็นข้อผิดพลาดอย่างยิ่งใหญ่ที่สุดของวิวัฒนาการ

การนอนหลับเป็นกิจกรรมพื้นฐานที่สำคัญต่อการดำรงชีวิต มนุษย์ใช้เวลาในการนอนหลับมากถึง 1 ใน 3 ของเวลาทั้งหมดของชีวิต ในขณะหลับร่างกายจะมีการลดลงของระดับการรู้สติหรือความรู้สึกตัว และมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาต่างๆ แม้ในปัจจุบันเรายังไม่ทราบหน้าที่ของการนอนหลับที่แน่ชัด แต่ก็เชื่อว่าการนอนหลับเกี่ยวข้องกับการสะสมพลังงาน ระบบดุลยภาพของร่างกาย (homeostasis) การหลั่ง growth hormone การสร้างเซลล์ประสาท และการเปลี่ยนความทรงจำระยะสั้นเป็นความทรงจำระยะยาว (memory consolidation) เป็นต้น[1, 2]

อาการนำของปัญหาการนอนหลับ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ 1) นอนไม่หลับ 2) ง่วงนอนตอนกลางวันมากผิดปกติ และ 3) ความผิดปกติของการเคลื่อนไหว พฤติกรรม หรือประสาทรับสัมผัส ในระหว่างการนอนหลับหรือระหว่างตื่นนอนช่วงกลางคืน การศึกษาพบว่าประชากรถึงร้อยละ 30[3, 4] ประสบกับภาวะนอนไม่หลับในบางช่วงเวลาของชีวิต ปัญหานี้ทำให้เกิดความทุกข์ทรมาน รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน และสามารถส่งผลกระทบต่อการทำงาน การเรียน ความสัมพันธ์กับคนรอบข้าง

แนวคิดความสัมพันธ์ของปัญหาการนอนหลับกับโรคทางจิตเวช

ปัญหาการนอนหลับกับโรคทางจิตเวช มีความทับซ้อนกันและเกี่ยวข้องกันเป็นอย่างมาก ผู้ป่วยโรคทางจิตเวชร้อยละ 30-60[5] มีปัญหาการนอนร่วมด้วย ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของปัญหาทั้งสอง แต่แนวคิดที่นิยมที่ใช้อธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าวคือ bidirectional relationship model[6] ซึ่งอธิบายว่า ในทิศทางหนึ่ง โรคทางจิตเวชอาจเป็นสาเหตุของปัญหาการนอนหลับ เช่น โรคซึมเศร้าที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการนอนไม่หลับหรือนอนหลับมากเกินไป และในอีกทิศทางหนึ่ง ปัญหาการนอนหลับอาจเป็นสาเหตุของโรคจิตเวช เช่น ปัญหาการนอนที่รุนแรงหรือเรื้อรังจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคซึมเศร้าได้ถึง 2 เท่า[7]



รูปที่ 1. แสดงแนวคิด bidirectional relationship model[6]

ความสัมพันธ์ของปัญหาการนอนหลับกับโรคทางจิตเวชยังสามารถพบได้ในกรณีอื่นๆ ดังนี้[7, 8]

การอดนอน (sleep deprivation) หรืออาการนอนไม่หลับที่เกิดต่อเนื่องอย่างเรื้อรัง (chronic insomnia) จะส่งผลกระทบต่อจิตใจ (psychological effect) เช่น อาจเกิดความรู้สึกอ่อนเพลีย ความจำระยะสั้น สมาธิและการตัดสินใจแย่ลง หงุดหงิดอารมณ์เสียง่าย วิตกกังวล ในบางรายที่รุนแรงอาจเกิดการรับรู้ที่ผิดเพี้ยนไป (perceptual disturbance) เป็นต้น

ปัญหาการนอนหลับ เพิ่มความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคทางจิตเวช (relapse)

การเปลี่ยนแปลงของการนอนที่ดีขึ้นของผู้ป่วยโรคจิตเวช เป็นปัจจัยทำนายการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยา (pharmacologic treatment)

พบความผิดปกติร่วมกันทางด้านประสาทชีววิทยา ประกอบด้วย 1) ความผิดปกติระดับพันธุกรรม (genetic level) เช่น circadian clock gene polymorphisms เกี่ยวข้องกับโรคความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) 2) ความผิดปกติของระบบสารสื่อประสาท (neurotransmitters) เช่น การลดลงของสาร orexin ที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและผู้ป่วย narcolepsy และ 3) ความผิดปกติในระดับการทำงานของสมอง เช่น การทำงานที่ผิดปกติของ limbic system ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และผู้ป่วยที่มีปัญหาการนอนหลับ เป็นต้น

ตัวอย่างปัญหาการนอนหลับในโรคทางจิตเวชที่พบบ่อย

1. โรคซึมเศร้า (depression) ปัญหาการนอนหลับสามารถพบได้ถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ผู้ป่วยบางรายมีการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ซึมเศร้าในรอบวัน (diurnal mood variation)[9] เช่น มีอาการซึมเศร้ามากในช่วงเช้าแต่ดีขึ้นในช่วงสายหรือช่วงเที่ยง การศึกษา circadian rhythm ในผู้ป่วยซึมเศร้าพบว่ามักจะมีความผิดปกติแบบ phase delay กล่าวคือผู้ป่วยนอนดึกขึ้นและตื่นสายขึ้น โดยความผิดปกติดังกล่าวอาจจะมีความสัมพันธ์กับ[10] 1) ระดับเมลาโทนินที่ลดลงในช่วงกลางคืน ซึ่งเมลาโทนินนั้นถือได้ว่าเป็นฮอร์โมนที่สำคัญของการนอนหลับ 2) ระดับของ cortisol ที่สูงขึ้น และ 3) ความผันผวนของอุณหภูมิร่างกายในรอบวันลดลง (less fluctuation in body temperature)

มีการศึกษาโครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture) ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดย polysomnography พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับคนปกติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. โครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture) ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า[8]

ตัวแปร (variable)	**การเปลี่ยนแปลง**
Sleep onset latency	เพิ่มขึ้น
Wake after sleep onset	เพิ่มขึ้น
Sleep efficiency	ลดลง
Number of awakenings	เพิ่มขึ้น
REM latency	ลดลง
REM density	เพิ่มขึ้น
Proportion of REM sleep	เพิ่มขึ้น
Duration of the first REM period	เพิ่มขึ้น
Proportion of slow wave sleep	ลดลง

REM: rapid eye movement

อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ไม่สามารถบอกได้อย่างแน่ชัดว่าเป็นผลจากโรคซึมเศร้า หรือจริงๆ แล้วการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นก่อนที่จะป่วยเป็นโรคซึมเศร้า (biological trait)

2. โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคที่สำคัญของกลุ่มอาการโรคจิต (psychosis) ปัญหาการนอนหลับที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคจิตเภท[8] คือ มีการกลับกันของการนอนหลับและการตื่น กล่าวคือผู้ป่วยมักจะนอนในเวลากลางวันและตื่นในเวลากลางคืน หรือรูปแบบการนอนไม่มีความต่อเนื่อง (marked sleep disruption)

การตรวจโดย polysomnogram[8] พบว่ามีความผิดปกติทั้งในระยะ REM คือมีการลดลงของ REM latency และในระยะ NREM มีการลดลงของการหลับลึก (slow wave sleep) ซึ่งการลดลงของ slow wave sleep นั้นเชื่อว่าเป็นผลจากความผิดปกติด้าน neurodevelopment โดยกระบวนการ pruning ที่มากเกินไปทำให้สมองสร้าง slow wave ได้ลดลง[10]

3. โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุของ neurocognitive disorders ที่พบได้มากที่สุด ปัญหาการนอนหลับที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ อาการนอนไม่หลับ ตื่นกลางดึกบ่อย ระยะเวลาการนอนหลับสั้นลง หรือมีการกลับกันของการนอนหลับและการตื่น[11]

พยาธิวิทยาที่สำคัญของโรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์คือมีการสะสมของ Aβ amyloid plaque นอกจากนี้ amyloid plaque ที่เกิดขึ้นยังไปกระตุ้นให้เกิด inflammatory process ทำให้เกิด neuronal loss

มากขึ้น การศึกษาพบว่าหากเกิดปัญหาการนอนหลับในช่วงกลางคืนจะทำให้เกิดการสะสมของ amyloid plaque มากขึ้น เนื่องจากกระบวนการกำจัด amyloid plaque ผ่าน glymphatic system จะเกิดมากที่สุดในช่วงการหลับลึก (slow wave sleep) ดังนั้นปัญหาการนอนหลับจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่สำคัญของการเกิดโรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์[11, 12]

4. โรควิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety disorder) พบได้ร้อยละ 3-8 ของประชากรในวัยผู้ใหญ่ อาการที่สำคัญของโรคนี้คือ มีความวิตกกังวลที่มากเกินไปในหลายๆเรื่อง และเป็นเกือบทุกวัน มักเกิดร่วมกับอาการทางกาย เช่น ปวดตึงกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย และนอนไม่หลับ โรควิตกกังวลทั่วไปสามารถพบร่วมกับโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิ (primary insomnia) ได้บ่อย แต่ลักษณะที่แตกต่างจากกันคือผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิจะมีความกังวลเพียงแค่ปัญหานอนไม่หลับกับผลที่ตามมาจากการนอนไม่หลับและความกังวลมักเกิดในช่วงที่จะเข้านอนเท่านั้น ในขณะที่ผู้ป่วยโรควิตกกังวลทั่วไปจะมีความกังวลในเกือบทุกเรื่องและเกือบทุกสถานการณ์

มีการศึกษาโครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture) ของผู้ป่วยโรควิตกกังวลทั่วไป โดย polysom-nography พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับคนปกติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. โครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture) ของผู้ป่วยโรควิตกกังวลทั่วไป [8]

ตัวแปร (variable)	**การเปลี่ยนแปลง**
Total sleep time	ลดลง
Sleep efficiency	ลดลง
Number of awakenings	เพิ่มขึ้น
Early morning awakenings	เพิ่มขึ้น
Stage NREM1 sleep	เพิ่มขึ้น
Proportion of slow wave sleep	ลดลง

NREM = non-rapid eye movement

ผลของยาทางจิตเวชกับการนอนหลับ

1. ยาต้านเศร้า (antidepressants) เนื่องจากยาต้านเศร้ามีหลายกลุ่มโดยแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาทและตัวรับ (neurotransmitter and receptor) ทำให้ผลต่อการนอนหลับมีความแตกต่างกันในยาแต่ละตัว แต่ผลที่เหมือนกันโดยรวมคือจะทำให้การนอนหลับระยะ REM ลดลง และมี REM latency เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 3. ผลของยาต้านเศร้าต่อโครงสร้างการนอนหลับ[13]

กลุ่มของยาต้านเศร้า	Sleep continuity	SWS	REM latency	REM sleep	กลไกการออกฤทธิ์
Sedative TCAs เช่น amitriptyline, doxepin	เพิ่ม	เพิ่ม	เพิ่ม	ลด	Antihistaminergic Inhibition of 5-HT and NE reuptake
Activating TCAs เช่น imipramine, desipramine	ลด	ลด	เพิ่ม	ลด	Inhibition of 5-HT and NE reuptake
MAOIs เช่น moclobemide	ลดหรือไม่เปลี่ยนแปลง	?	เพิ่ม	ลด	Inhibition of monoamine oxidase
SSRIs เช่น fluoxetine, sertraline	ลดหรือไม่เปลี่ยนแปลง	เพิ่มหรือไม่เปลี่ยนแปลง	เพิ่ม	ลด	Selective inhibition of 5-HT reuptake
SNRIs เช่น venlafaxine, duloxetine	ลด	เพิ่มหรือไม่เปลี่ยนแปลง	เพิ่ม	ลด	Inhibition of 5-HT and NE reuptake
Agomelatine	เพิ่ม	เพิ่ม	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง	MT1, MT2 agonist 5-HT2C antagonist
Bupropion	ลดหรือไม่เปลี่ยนแปลง	เพิ่มหรือไม่เปลี่ยนแปลง	ลดหรือไม่เปลี่ยนแปลง	เพิ่มหรือไม่เปลี่ยนแปลง	Inhibition of DA and NE reuptake
Mirtazapine, Trazodone	เพิ่ม	เพิ่ม	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง	Antihistaminergic 5-HT2A antagonist
Vortioxetine	ลดหรือไม่เปลี่ยนแปลง	?	เพิ่ม	ลด	Inhibition of 5HT reuptake and modulation of 5HT receptor modulators

SWS: slow wave sleep, REM: rapid eye movement,
TCAS: tricyclic antidepressants, MAOIS: monoamine oxidase inhibitors, SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors, SNRIs: serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, 5-HT: serotonin, 5-HT2A: serotonin 2A receptor, 5-HT2C: serotonin 2C receptor, NE: norepinephrine, MT1/MT2: melatonin 1/2 receptor

2. ยาต้านโรคจิต (antipsychotics) สามารถแบ่งได้ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ 1) typical หรือ conventional antipsychotic และ 2) atypical หรือ unconventional antipsychotic

ตารางที่ 4. ผลของยาต้านโรคจิตต่อโครงสร้างการนอนหลับ[14]

กลุ่ม	กลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับ	ผลต่อโครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture)
Typical antipsychotics	D2 receptor antagonism H1 receptor antagonism M1 receptor antagonism (Anticholinergic)	เพิ่ม total sleep time, sleep efficiency, REM latency ลด sleep onset latency, wake after sleep onset ไม่มีผลต่อ slow wave sleep
Atypical antipsychotics	D2 receptor antagonism 5-HT2A antagonism H1 receptor antagonism	เพิ่ม total sleep time, sleep efficiency, REM latency, slow wave sleep ลด sleep onset latency, wake after sleep onset

D2: dopamine 2 receptor, H1: histamine 1 receptor, M1: muscarinic 1 receptor, 5-HT2A: serotonin 2A receptor

อย่างไรก็ตามผลของยาต้านโรคจิตแต่ละตัวก็มีความแตกต่างกันเนื่องกลไกการออกฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาทและตัวรับชนิดย่อยไม่เหมือนกัน (neurotransmitter and receptor) เช่น olanzapine มีฤทธิ์ antihistamine และ anticholinergic ที่สูงจึงอาจทำให้ผู้ป่วยง่วงนอนในช่วงกลางวันได้ ในขณะที่ aripripazole แม้จะไม่มีฤทธ์ antihistamine และ anticholinergic แต่ด้วยกลไกที่เป็น dopamine partial agonist ทำให้สามารถพบผลข้างเคียง akathisia ได้บ่อยซึ่งก็อาจจะรบกวนการนอนหลับของผู้ป่วยได้เช่นกัน

ผลข้างเคียงจากยาต้านโรคจิตบางตัว เช่น clozapine ทำให้ผู้ป่วยมีความอยากอาหารมากขึ้น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) และ metabolic syndrome ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมากขึ้น (obstructive sleep apnea) การศึกษาพบว่าความชุกของโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในผู้ป่วยจิตเภทอยู่ระหว่างร้อยละ 1.6-52 [15]

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่ายาต้านโรคจิตและยาต้านเศร้าสามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการขาอยู่ไม่สุข (restless leg syndrome) ได้[4]

3. ยาคลายกังวลและยานอนหลับ (anxiolytics and hypnotics) พบว่ายากลุ่ม benzodiazepines (เช่น diazepam, clonazepam, lorazepam) และ Z- drug (เช่น zolpidem, ezopiclone, zaleplon) สามารถช่วยลด sleep latency การตื่นกลางคืน เพิ่มระยะเวลาที่นอนหลับ และทำให้การนอนหลับต่อเนื่องมากขึ้น (sleep continuity) อย่างไรก็ตามผลดังกล่าวยังทำให้เกิดการลดลงของการนอนระยะ REM และ slow wave sleep ส่วนการใช้ต่อเนื่องในระยะยาวอาจทำให้เกิดภาวะ tolerance และเมื่อหยุดใช้ทันทีจะเกิดภาวะ withdrawal ได้ [1]

มีรายงานว่ายาในกลุ่มนี้สามารถทำให้เกิด parasomnia เช่น sleep driving, sleep cooking, sleep eating, sleep conversations และ sleep sex ได้ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม Z-drug และในผู้ที่เคยมีประวัติ parasomnia ในวัยเด็ก[1] ดังนั้นแพทย์ควรประเมินประวัติเหล่านี้ก่อนสั่งยาให้ผู้ป่วยที่มีปัญหานอนไม่หลับ

ปัญหาการนอนหลับในผู้ป่วยจิตเวชสามารถเกิดจากโรคจิตเวชเอง และผลข้างเคียงของยาทางจิตเวช ดังที่กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตามปัญหาการนอนนั้นอาจเกิดจากโรคทางกาย หรือโรคการนอนหลับอื่นๆก็เป็นได้ ดังนั้นในการประเมินผู้ป่วยจึงมีความสำคัญที่จะต้องหาสาเหตุและวินิจฉัยแยกโรค แนวทางในการประเมินปัญหาการนอนหลับในผู้ป่วยจิตเวช ประกอบด้วย

1. การซักประวัติเกี่ยวกับการนอน ดังตารางที่ 5

2. ตรวจร่างกายและตรวจสภาพจิต เช่น การตรวจประเมินทางเดินหายใจส่วนต้น (upper airway evaluation) เพื่อประเมินการตีบแคบของทางเดินหายใจส่วนต้น ซึ่งจะต้องให้ความสำคัญในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะหยุดหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ในขณะที่การตรวจประเมินการรู้คิด (cognitive function) จะทำในในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะเพ้อ (delirium) หรือภาวะสมองเสื่อม (neurocognitive disorders) เป็นต้น

3. แบบสอบถามที่ใช้คัดกรองปัญหาการนอนหลับ เช่น STOP-BANG questionnaire หรือ Berlin questionnaire ใช้สำหรับคัดกรองภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ส่วน Epworth sleepiness scale (ESS) และ Stanford sleepiness scale (SSS) ใช้สำหรับประเมินอาการง่วงนอนผิดปกติซึ่งมักพบในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น และ narcolepsy

4. Sleep diary โดยให้ผู้ป่วยบันทึกการนอนหลับ (sleep pattern) ด้วยตนเองในช่วงระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ก่อนที่จะมาพบแพทย์

5. Sleep test หรือ polysomnogram ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ ดังต่อไปนี้[16]

5.1 ความผิดปกติของการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับ

ภาวะนอนกรน (snoring) และ กลุ่มอาการจากทางเดินหายใจส่วนต้นตีบแคบ (upper airway resistance syndrome, UARS)

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

ภาวะ hypoventilation เช่น central hypoventilation และ neuromuscular disorders

5.2 ความผิดปกติอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการหลับ ได้แก่ โรคลมหลับ ภาวะง่วงนอนมากผิดปกติ (excessive daytime sleepiness) โรคละเมอ โรคขากระตุกขณะหลับ (periodic limb movement disorder, PLMD) ภาวะชักที่เกิดในขณะนอนหลับ (sleep-related seizure disorder)

ตารางที่ 5. ประวัติที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับที่สำคัญ[1]

ลักษณะของปัญหาการนอนหลับ เริ่มมีปัญหาเมื่อไร (onset) เป็นมานานเท่าใด (duration) เป็นบ่อยแค่ไหน (frequency) ความรุนแรงเป็นอย่างไร (severity) ปัจจัยเสี่ยง ปัจจัยกระตุ้น และปัจจัยที่ทำให้อาการยังคงอยู่ (precipitating, predisposing and perpetuating factors) พฤติกรรมการนอนหลับ (sleep habits) เวลาที่เข้านอนในวันธรรมดา เวลาที่เข้านอนในวันหยุด เวลาที่ตื่นนอนในวันธรรมดา เวลาที่ตื่นนอนในวันหยุด ระยะเวลาที่ใช้ตั้งแต่เริ่มเข้านอนจนหลับ จำนวนครั้งที่ตื่นในช่วงกลางคืน ระยะเวลาที่ตื่นหลังจากหลับไปแล้ว อาการในช่วงเช้า (morning symptoms) ปากแห้ง ไม่สดชื่น หรือปวดศีรษะตอนเช้า คัดหรือแน่นจมูก การทำงานในเวลากลางวัน (daytime functioning) อาการง่วงนอนผิดปกติ อาการหลับในขณะขับรถ อุบัติเหตุที่เกิดจากความรู้สึกง่วงนอน ปัญหาสมาธิและความจำ ความรู้สึกอ่อนเพลีย ความผิดปกติของอารมณ์ เช่น หงุดหงิดง่าย การงีบหลับในช่วงกลางวัน (naps)	ประวัติจากคนที่นอนด้วย (ถ้ามี) ความดังของเสียงกรน การหยุดหายใจ หายใจเฮือกหรือหายใจไม่ออก (choking or gasping) การตื่นรู้สึกตัว (arousals) ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับ อาการขากระตุก (periodic leg movements) อาการตะคริวที่ขา (leg cramps) กลุ่มอาการขาอยู่ไม่สุข (restless legs symptoms) อาการของโรคลมหลับ (narcoleptic symptoms) ผล็อยหลับในสถานการ์ต่างๆ (sleep attack) กล้ามเนื้ออ่อนแรงเฉียบพลันเวลาที่อารมณ์เปลี่ยนแปลง (cataplexy) ประสาทหลอน (hallucinations) อัมพาตขณะนอน (sleep paralysis) Automatic behaviors อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ ปัสสาวะช่วงกลางคืน เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ อาการอื่นๆ น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น ละเมอเดิน (sleep walking) การขยับร่างกายหรือแสดงอาการที่สัมพันธ์กับความฝัน (dream-enactment behavior) อาการของโรคจิตเวช และการรักษาที่ได้รับ

สรุป

ปัญหาการนอนหลับสามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยจิตเวช โดยอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงหรือเป็นหนึ่งในอาการของโรค แนวคิดที่ใช้อธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าวที่ได้รับความนิยมคือ bidirectional relationship model นอกจากนี้แล้วยาทางจิตเวชหลายกลุ่มส่งผลต่อโครงสร้างการนอนหลับซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาการนอนได้ อย่างไรก็ตามปัญหาการนอนผู้ป่วยจิตเวชยังอาจเกิดจากโรคทางกาย หรือโรคการนอนหลับอื่นๆก็เป็นได้ ดังนั้นแพทย์ควรให้ความสำคัญกับการประเมินโดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย/สภาพจิต และส่งตรวจเพิ่มเติมตามข้อบ่งชี้เพื่อที่จะให้การรักษาที่เหมาะสมหรือส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางการนอนหลับต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kryger M, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.
2. Higgins ES, George MS. The Neuroscience of Clinical Psychiatry: the pathophysiology of behavior and mental illness. 2th ed. Philadelphia: Lippicott Wiliams & Wilkins; 2013.
3. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2002;6:97-111.
4. Ohayon MM. Epidemiological Overview of Sleep Disorders in the General Population Sleep Med Res 2011;2:1-9
5. Ohayon MM. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. J Psychiatr Res. 1997;31(3):333-46.
6. Winokur A. The Relationship Between Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders. Psychiatr Clin N Am 2015;38(4):603-14.
7. Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues. Med Clin North Am 2014;98(5):1123-43.
8. Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K. Therapy in sleep medicine. 1st ed. Philadelphia: Saunders;2012.
9. Wirz-Justice A. Diurnal variation of depressive symptoms. Dialogues Clinical Neurosci 2008;10(3):337-43.
10. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. 4th ed. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 2013.
11. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and Dementia. Curr Psychiatry Rep 2015;17(12):97
12. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2015;11(8):457-70.
13. Wichniak A, Wierzbicka A, Walecka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. Curr Psychiatry Rep 2017;19(9):63.
14. Doghramji K, Jangro WC. Adverse Effects of Psychotropic Medications on Sleep. Psychiatr Clin North Am 2016;39(3):487-502
15. Myles H, Myles N, Antic NA, Adams R, Chandratilleke M, Liu D et al. Obstructive sleep apnea and schizophrenia: A systematic review to inform clinical practice. Schizophr Res 2016; 170(1): 222–5.
16. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005;28:499-521.

Cognitive impairment in psychiatric disorders

ดารุจ อนิวรรตนพงศ์
ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

การรู้คิดบกพร่องเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในโรคทางจิตเวช และเป็นอาการที่ส่งผลกระทบต่อชีวิต การทำงาน ความสัมพันธ์และคุณภาพชีวิต ทำให้การดูแลรักษายากยิ่งขึ้นและเพิ่มโอกาสในการกลับเป็นซ้ำ แม้การรู้คิดบกพร่องจะมีผลกระทบอย่างมากต่อผู้ป่วย แต่การวินิจฉัยโรคทางจิตเวชในปัจจุบันยังไม่ได้ให้ความสำคัญกับอาการดังกล่าวเท่าใดนัก ความรู้ความเข้าใจในภาวะดังกล่าวจึงมีความจำเป็นอย่างมากในการวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคทางจิตเวชให้มีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

การรู้คิดคืออะไร?

การรู้คิด (cognition) คือ กระบวนการทำงานของสมองที่เกี่ยวกับการจัดการข้อมูลที่รับเข้ามา ทั้งการเปลี่ยนแปลง การเก็บรักษา ไปจนถึงการดึงออกมาใช้[1] และจากพจนานุกรมจิตวิทยาของสมาคมจิตวิทยาอเมริกัน (American Psychology Association) ให้ความหมายว่าเป็นรูปแบบของการรู้ (knowing) และการตระหนักรู้ (awareness) เช่น การรับรู้ (perception) การจำ การให้เหตุผล การตัดสินใจ การแก้ปัญหา[2]

ประเภทของการรู้คิด

สมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (American Psychiatric Association) ได้จำแนกประเภทของการรู้คิดออกเป็น 6 ด้าน (domain) ประเภทและตัวอย่างการรู้คิดด้านต่างๆ แสดงดังตารางที่ 1

1. ความจำ เป็นกลไกการรับข้อมูลผ่านการรับรู้ทางประสาทสัมผัสทางต่างๆ ทำให้ข้อมูลอยู่นาน ขึ้น (consolidation) จัดเก็บ (storage) และดึงออกมาใช้ (retrieval) ทั้งนี้ สามารถแบ่งประเภทของความจำ คือความจำระยะสั้น (short-term memory) และความจำระยะยาว (long-term memory)

2. สมาธิ คือการตระหนักรู้และความใส่ใจต่อสิ่งเร้า โดยสมาธิยังขึ้นกับการรับรู้ (perception) รวมถึงความเร็วในการประมวลผล (processing speed) ซึ่งมีผลต่อความสามารถในการแสดงออกอีกด้วย

3. ภาษา (language) เป็นวิธีที่ใช้เพื่อการสื่อสาร ประกอบไปด้วยเสียง ความเข้าใจภาษา และไวยากรณ์

4. การบริหารจัดการ (executive function) เป็นกระบวนการที่มีวัตถุประสงค์ (purposeful)

มุ่งเป้า (goal-directed) รวมถึงการติดตามผล โดยใช้ความยับยั้งชั่งใจ (inhibition) เพื่อลดการตอบสนองที่ไม่เหมาะสม ต้องอาศัยความจำขณะทำงาน (working memory) และสมาธิร่วมด้วย

5. การรับรู้และการสั่งการ (perceptual-motor) เป็นการรับข้อมูล, ประมวลผลไปจนถึงสั่งการ

6. การรู้คิดทางสังคม (social cognition) เป็นการรับรู้, แปลผลข้อมูลเกี่ยวกับผู้อื่นและการอยู่ร่วมกัน

ตารางที่ 1. ประเภทและตัวอย่างของการรู้คิดด้านต่างๆ[3]

ประเภทของการรู้คิด	**ตัวอย่าง**
ความจำ (memory)	การรู้จำ (recognition memory) ความจำอาศัยเหตุการณ์ (episodic memory) ความจำอาศัยความหมาย (semantic memory) ความจำอาศัยอัตชีวประวัติ (autobiographical memory)
สมาธิ (attention)	สมาธิต่อเนื่อง (sustained attention) สมาธิในการเลือกสิ่งที่สนใจ (selective attention) สมาธิที่แบ่งความสนใจได้ (divided attention) ความเร็วในการประมวลผล (processing speed)
ภาษา (language)	ความเข้าใจภาษา (comprehension) การบอกชื่อ (naming) ไวยากรณ์ (grammar) ความคล่องแคล่ว (fluency)
การบริหารจัดการ (executive function)	การวางแผน (planning) การตัดสินใจ (decision making) ความยับยั้งชั่งใจ (inhibition) ความจำขณะทำงาน (working memory)
การรับรู้และการสั่งการ (perceptual-motor)	การรับรู้ทางสายตา (visual perception) มิติสัมพันธ์ (visuospatial) การสั่งการการเคลื่อนไหว (praxis)
การรู้คิดทางสังคม (social cognition)	การรู้อารมณ์ (recognition of emotions) ความเข้าใจจิตใจผู้อื่น (theory of mind)

การรู้คิดบกพร่อง (cognitive impairment)

คือ ความผิดปกติของกระบวนการทำงานของสมองที่เกี่ยวกับการจัดการข้อมูล ตั้งแต่การรับข้อมูล, การประมวลผลและการสั่งการในด้านการรู้คิด ส่งผลถึงความสามารถในการแสดงออก (performance) อาการและอาการแสดงของการรู้คิดบกพร่องในด้านต่างๆ แสดงดังตารางที่ 2

สังเกตว่าการรู้คิดด้านหนึ่ง มีอาการและอาการแสดงได้หลากหลาย แต่อาการผิดปกติเดียวกันก็อาจมาจากการรู้คิดคนละด้าน เช่น ทำงานผิดพลาดบ่อย อาจมาจากไม่มีสมาธิหรือการวางแผนทำงานที่ไม่ดีหรือจำไม่ได้ว่าคำสั่งคืออะไรก็ได้ จึงควรถามรายละเอียดของอาการให้ทราบว่าเป็นการรู้คิดบกพร่องในด้านใด

ตารางที่ 2. อาการและอาการแสดงของการรู้คิดบกพร่องด้านต่างๆ

ประเภทของการรู้คิด	**ตัวอย่างอาการและอาการแสดง**
ความจำ (memory)	ลืมเหตุการณ์ใหม่ๆ ที่เพิ่งเกิดทั้งที่เพิ่งผ่านไป ลืมวันแพทย์นัด ลืมว่ากินยาไปหรือยัง นึกรายการสิ่งของที่จะไปซื้อไม่ออก
สมาธิ (attention)	ไม่มีสมาธิ วอกแวกง่าย ทำงานไม่รอบคอบ ผิดพลาดบ่อย ฟังไม่ทัน คิดช้า
ภาษา (language)	นึกชื่อเพื่อนหรือสิ่งของไม่ออก ไม่เข้าใจว่าหมายถึงอะไร ใช้คำผิด เช่น คำที่คล้ายกันแต่คนละความหมาย พูดไม่คล่อง
การบริหารจัดการ (executive function)	ตัดสินใจไม่ได้ ทำสลับขั้นตอน ขาดความยับยั้งชั่งใจ
การรับรู้และการสั่งการ (perceptual-motor)	ไม่รู้จักสิ่งของตรงหน้า (ทั้งที่เคยรู้จัก) หลงทิศทาง (ที่เคยมาประจำ) ใส่เสื้อไม่ถูก
การรู้คิดทางสังคม (social cognition)	ไม่เข้าใจความรู้สึกผู้อื่น แสดงพฤติกรรมไม่เหมาะสมในสังคม

สาเหตุของภาวะการรู้คิดบกพร่อง

การรู้คิดบกพร่องเป็นเพียงภาวะหรืออาการที่นำผู้ป่วยไปสู่ปัญหาและผลกระทบ จึงต้องหาสาเหตุ และการวินิจฉัยเพื่อนำไปสู่การรักษาที่เฉพาะเจาะจงต่อไป

การรู้คิดบกพร่องมีสาเหตุหลักคือ ภาวะสมองเสื่อม (dementia) และภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) ซึ่งทั้งสองภาวะมีความบกพร่องของการรู้คิดอย่างน้อย 1 ด้าน แต่ต่างกันที่ภาวะสมองเสื่อมจะเสียความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน (activities of daily livings; ADL) ในขณะที่ภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อยยังไม่เสียความสามารถดังกล่าวไป[3]

ในปัจจุบัน การรู้คิดบกพร่องไม่ได้เป็นเพียงอาการของภาวะสมองเสื่อมและภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อยเท่านั้น แต่ยังสามารถพบอาการดังกล่าวในโรคทางจิตเวชหลายโรค ซึ่งมีความสำคัญเพราะเป็นอาการที่มีผลกระทบต่อการรักษา, การดำเนินโรคและหน้าที่การทำงานและการเข้าสังคมของผู้ป่วย

การรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช

โรคทางจิตเวชไม่เพียงมีอาการทางจิต เช่น อาการหลงผิด ประสาทหลอน อารมณ์เศร้า ความคิดฆ่าตัวตาย เท่านั้น แต่ยังมีอาการด้านการรู้คิด เช่น ไม่มีสมาธิ หลงลืม ซึ่งเป็นอาการที่สำคัญและพบได้บ่อย มีลักษณะเหมือนและแตกต่างกันในแต่ละโรคและเป็นอาการที่มีผลต่อการรักษาอีกด้วย แม้จะมีความสำคัญแต่ยังเป็นอาการที่ถูกมองข้าม และมีความเข้าใจผิดหลายประการเกี่ยวกับอาการด้านการรู้คิด เช่น การรู้คิดบกพร่องต้องเกิดภายหลังการเป็นโรคทางจิตเวชเรื้อรังเท่านั้น การรู้คิดบกพร่องเป็นผลมาจากอาการทางจิต ทำให้ทำแบบทดสอบได้ไม่ดี เป็นต้น

การรักษาโรคทางจิตเวชในปัจจุบันมีพัฒนาการเปลี่ยนแปลงจากเดิมที่มุ่งเน้นการลดอาการให้เข้าสู่ช่วงที่อาการสงบ (remission) และลดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) เป็นการรักษาที่ให้ความสำคัญกับหน้าที่การทำงาน (function) มากขึ้นและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย แต่เดิมมีความเข้าใจกันว่าปัจจัยที่ทำให้หน้าที่การทำงานไม่ดีคืออาการทางจิตเท่านั้น แต่การศึกษาในปัจจุบันกลับพบว่าอาการที่มีความสัมพันธ์กับหน้าที่การทำงานคือการรู้คิดบกพร่อง

โรคทางจิตเวชที่สำคัญและมีการรู้คิดบกพร่องที่ชัดเจน มีดังนี้

1. โรคจิตเภท (schizophrenia)

โรคจิตเภทเป็นโรคทางจิตเวชที่มีอาการหลากหลาย ทั้งอาการหลงผิด ประสาทหลอน หรืออาการด้านลบ เช่น พูดน้อยกว่าปกติ แยกตัวจากสังคม เป็นต้น การวินิจฉัยโรคจิตเภทในปัจจุบันนิยมใช้ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition: DSM-5)[3] ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3. การวินิจฉัยโรคจิตเภทตาม DSM-5

ก.	มีอาการ 2 ข้อขึ้นไปจากอาการต่อไปนี้ โดยที่แต่ละอาการมีระยะเวลานานอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 1 เดือน (หรือน้อยกว่าถ้าผ่านการรักษามาแล้ว) และจะต้องมีอย่างน้อย 1 ข้อ มาจากข้อ (1), (2) หรือ (3) 1. หลงผิด (delusion) 2. ประสาทหลอน (hallucination) 3. การพูดที่ผิดปกติ (disorganized speech) 4. พฤติกรรมที่ผิดปกติ (disorganized behavior) หรือ catatonia 5. อาการด้านลบ (negative symptoms)
ข.	มีความบกพร่องของหน้าที่การงาน, ความสัมพันธ์ หรือการดูแลตนเอง โดยลดลงมากเมื่อเทียบกับช่วงก่อนเริ่มมีอาการ
ค.	มีอาการอย่างน้อย 6 เดือน และมีอย่างน้อย 1 เดือนที่เป็นระยะกำเริบตามข้อ ก.
ง.	อาการไม่ได้มาจากโรคจิตอารมณ์ (schizoaffective disorder), โรคอารมณ์สองขั้วหรือโรคซึมเศร้าที่มีอาการโรคจิต (bipolar disorder or depressive disorder with psychotic feature)
จ.	อาการไม่ได้มาจากผลทางสรีรวิทยาหรือสารเสพติดหรือยาหรือโรคอื่นๆ
ฉ.	ถ้ามีประวัติของโรคออทิสติก (autism spectrum disorder) หรือโรคการสื่อสารผิดปกติ (communication disorder) ในเด็ก การวินิจฉัยโรคจิตเภทต้องมีอาการหลงผิดหรือประสาทหลอนเป็นอาการเด่นและมีอาการอื่นๆของโรคจิตเภทอย่างน้อย 1 เดือน

จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าไม่มีอาการด้านการรู้คิดบกพร่องอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยแม้ว่าโรคจิตเภทจะเคยมีชื่อว่า dementia praecox หรือ premature dementia มาก่อน ซึ่งมีความหมายว่าโรคสมองเสื่อมก่อนกำหนด เนื่องจากการดำเนินโรคที่มักมีความบกพร่องคล้ายโรคสมองเสื่อมแต่มักเริ่มมีอาการตั้งแต่วัยรุ่น

โรคจิตเภทมีภาวะการรู้คิดบกพร่องเกือบทุกด้าน ทั้งความจำอาศัยเหตุการณ์ ความจำขณะทำงาน สมาธิ การบริหารจัดการ ความเร็ว การให้เหตุผลและการแก้ปัญหา[4] อย่างไรก็ตาม ยังมีการรู้คิดบางด้านที่ไม่บกพร่อง เช่น ความจำระยะยาว การรับรู้พื้นฐาน เป็นต้น ซึ่งสามารถใช้ประเมินเชาวน์ปัญญาก่อนป่วย (premorbid intellectual function) ในผู้ป่วยโรคจิตเภทได้

ความสามารถในการรู้คิดของผู้ป่วยโรคจิตเภทต่ำกว่าประชากรทั่วไปตั้งแต่ช่วงที่ยังไม่มีอาการ (prodromal phase)โดยต่ำกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 0.5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)[5] และเมื่อเริ่มมีอาการของโรคครั้งแรก (first episode) การรู้คิดจะลดลงไปเป็น 1 SD[6] หลังจากนั้น

เมื่อโรคดำเนินต่อไปในระยะยาว พบว่าการรู้คิดจะลดลงเล็กน้อย[7] แม้ทำการรักษาจนอาการโรคจิตสงบ การรู้คิดบกพร่องก็ไม่ได้ดีขึ้นตามไปด้วยและจะยังคงอยู่แม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการโรคจิตหลงเหลืออีกแล้ว[8]

แสดงให้เห็นว่าการรู้คิดบกพร่องเป็นอาการแรกนำมาก่อนอาการหลงผิดหรือประสาทหลอน ซึ่งเป็นอาการที่นิยมนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคจิตเภท ทั้งยังแสดงให้เห็นว่าการรู้คิดบกพร่องไม่ได้เป็นผลมาจากอาการโรคจิตที่ทำให้ไม่ร่วมมือในการทำแบบทดสอบและไม่ได้เป็นผลจากการรักษา เช่น ยารักษาโรคจิตบางชนิดที่อาจมีผลต่อการรู้คิด

เมื่อติดตามผู้ป่วยจนเข้าสู่วัยสูงอายุ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของการรู้คิดบกพร่องมากกว่าผู้สูงอายุปกติ โดยพบว่าประเภทของการรู้คิดที่บกพร่องคล้ายกับในวัยผู้ใหญ่ การเปลี่ยนแปลงจะชัดเจนมากขึ้นในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ระดับการศึกษาต่ำและอาการโรคจิตที่รุนแรง[9]

2. โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder)

โรคอารมณ์สองขั้วเป็นโรคที่มีทั้งกลุ่มอาการซึมเศร้าและกลุ่มอาการ mania/hypomania ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่ตรงกันข้ามกับกลุ่มอาการซึมเศร้า กล่าวคือมีอารมณ์ดีหรือหงุดหงิดเกินปกติ กลุ่มอาการทั้งสองขั้วจะเกิดคนละช่วงเวลาหรือเกิดพร้อมกันก็ได้ หรือจะมีเพียงกลุ่มอาการ mania อย่างเดียวก็ได้ ผู้ป่วยมีอาการ อยู่ช่วงเวลาหนึ่ง (episode) สลับกับช่วงที่อารมณ์ปกติ (euthymia) แล้วกลับมามีอาการอีก นอกจากนี้ยังมีอาการโรคจิตร่วมด้วยก็ได้ โดยอาการโรคจิตมักเกิดในช่วงที่โรคมีอาการรุนแรง และไม่เกิดต่อเนื่องในช่วงที่ไม่มีอาการทางอารมณ์ โรคอารมณ์สองขั้วจะทำให้ผู้ป่วยมีหน้าที่การทำงานบกพร่องไป มีกลุ่มอาการตามเกณฑ์ของ DSM-5 แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4. การวินิจฉัยกลุ่มอาการต่างๆ ตามเกณฑ์ของ DSM-5

Major depressive episode
ก. มีอาการต่อไปนี้ 5 อาการขึ้นไปอยู่นานกว่า 2 สัปดาห์และเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม โดยมีอย่างน้อย 1 อาการ จากข้อ (1) หรือข้อ (2) (1) อารมณ์เศร้าตลอดทั้งวันเป็นอยู่เกือบทุกวัน (2) ความพึงพอใจหรือความสนใจในสิ่งต่างๆลดลงอย่างมาก (3) ความอยากอาหารหรือน้ำหนักเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ อาจลดลงหรือเพิ่มขึ้นก็ได้ (4) นอนไม่หลับหรือหลับมากเกินไป (5) การเคลื่อนไหวช้าลงหรือเร็วขึ้น (6) เหนื่อยเพลีย ไม่มีแรง (7) รู้สึกไร้ค่าหรือรู้สึกผิด

(8) ไม่มีสมาธิ ตัดสินใจได้ยาก ความสามารถในการรู้คิดลดลง (9) มีความคิดอยากตายหรืออยากฆ่าตัวตาย ข. อาการดังกล่าวทำให้เสียความสามารถในการทำงานหรือเข้าสังคม ค. ไม่ได้เกิดจากสารเสพติดหรือโรคทางกายอื่นๆ
Manic episode
ก. อารมณ์ดีหรือหงุดหงิดเกินปกติและมีการเพิ่มขึ้นของเรี่ยวแรงและกิจกรรม อย่างน้อย 1 สัปดาห์ ข. มีอาการต่อไปนี้ 3 อาการขึ้นไป (หรือ 4 อาการในกรณีอารมณ์หงุดหงิด) และเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (1) มั่นใจในตนเองมากขึ้น (2) ความต้องการนอนลดลง (เช่น รู้สึกว่านอนพอแม้จะนอนเพียง 3 ชั่วโมง) (3) พูดเร็วขึ้น (4) ความคิดแล่นเร็ว (5) วอกแวกง่าย (6) ทำกิจกรรมมากขึ้น หรือเคลื่อนไหวเร็วขึ้น (7) เข้าไปเกี่ยวข้องกับกิจกรรมที่มีความเสี่ยง เช่น กิจกรรมทางเพศ ค. อาการดังกล่าวทำให้เสียความสามารถในการทำงานหรือเข้าสังคม ง. ไม่ได้เกิดจากสารเสพติดหรือโรคทางกายอื่นๆ
Hypomanic episode
ก. อารมณ์ดีหรือหงุดหงิดเกินปกติและมีการเพิ่มขึ้นของเรี่ยวแรงและกิจกรรม อย่างน้อย 4 วัน ข. มีอาการต่อไปนี้ 3 อาการขึ้นไป (หรือ 4 อาการในกรณีอารมณ์หงุดหงิด) และเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (1) มั่นใจในตนเองมากขึ้น (2) ความต้องการนอนลดลง (3) พูดเร็วขึ้น (4) ความคิดแล่นเร็ว (5) วอกแวกง่าย (6) ทำกิจกรรมมากขึ้น หรือ การเคลื่อนไหวเร็วขึ้น (7) เข้าไปเกี่ยวข้องกับกิจกรรมที่มีความเสี่ยง เช่น กิจกรรมทางเพศ ค. มีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนซึ่งไม่ใช่ลักษณะปกติของผู้ป่วย ง. มีผู้อื่นสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์และความสามารถ จ. อาการดังกล่าวไม่ทำให้เสียความสามารถในการทำงานหรือเข้าสังคม ฉ. ไม่ได้เกิดจากสารเสพติดหรือโรคทางกายอื่นๆ

กลุ่มอาการดังกล่าวไม่ได้มีเพียงอาการทางด้านอารมณ์ เช่น อารมณ์เศร้า เบื่อ ท้อ หรืออารมณ์ดี แต่ยังมีอาการทางด้านอื่น ได้แก่ อาการด้านร่างกาย เช่น นอนไม่หลับ น้ำหนักลด อาการด้านพฤติกรรม เช่น ทำกิจกรรมมากขึ้น และอาการด้านการรู้คิด เช่น ความคิดอยากตาย วอกแวกง่าย เป็นต้น

ภาวะการรู้คิดบกพร่องในโรคอารมณ์สองขั้วมีลักษณะคล้ายกับโรคจิตเภท แต่ระดับของความบกพร่องน้อยกว่า[10] การรู้คิดที่บกพร่องมากที่สุด คือ การเรียนรู้ด้านคำพูด การบริหารจัดการ สมาธิและการยับยั้งชั่งใจ ในขณะที่การรู้คิดบางด้านไม่แตกต่างจากประชากรปกติ เช่น ทักษะการพูด การประมวลผลด้านการมองเห็น เป็นต้น

เมื่อแบ่งเป็นกลุ่มอาการซึมเศร้าและกลุ่มอาการ mania การรู้คิดบกพร่องของทั้งสองกลุ่มอาการต่างก็มีความบกพร่องในด้านความจำ สมาธิและการบริหารจัดการ แต่กลุ่มอาการซึมเศร้าจะมีความบกพร่องของ psychomotor function และระยะเวลาตอบสนอง (reaction time) ด้วย

ปัญหาในการศึกษาการรู้คิดในโรคอารมณ์สองขั้ว คือ ภาวะการรู้คิดบกพร่องที่เกิดขึ้นเป็นผลจากอาการด้านต่างๆของโรคอารมณ์สองขั้วหรือไม่ เช่น เมื่อผู้ป่วยมีอารมณ์เศร้า จึงไม่อยากทำแบบทดสอบการรู้คิด ทำให้ค่าคะแนนต่ำกว่าความเป็นจริง การรู้คิดบกพร่องจึงน่าจะเปลี่ยนแปลงเป็นรอบ (cyclical pattern) ตามอาการของโรคอารมณ์สองขั้ว แต่จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2011 โดย Art และคณะ[11] พบว่าการเปลี่ยน แปลงของอาการด้านต่างๆไม่สามารถทำนายภาวะการรู้คิดบกพร่องได้ โดยในช่วงที่อารมณ์ปกติก็ยังคงมี การรู้คิดบกพร่อง โดยเฉพาะด้านสมาธิต่อเนื่อง ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรู้คิดบกพร่อง ได้แก่ ความรุนแรงของโรค เช่น จำนวน manic episode[12] ประวัติการมีอาการโรคจิต[13]

การดำเนินโรคของการรู้คิดบกพร่อง การศึกษาพบว่า เมื่อติดตามระยะยาว ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วจะยังคงมีภาวะการรู้คิดบกพร่อง โดยเฉพาะในด้านความเร็วในการประมวลผล ความจำขณะทำงาน สมาธิ การบริหารจัดการ และมีบางด้านที่แย่ลงกว่าเดิม เช่น การระลึกคำพูด (verbal recall) เป็นต้น[14]

3. โรคซึมเศร้า (depressive disorder)

โรคซึมเศร้า เป็นโรคที่พบบ่อย พบความชุกชั่วชีวิตร้อยละ โรคซึมเศร้ามีอาการของ major depressive episode ดังตารางที่ 4 โดยที่ไม่มีกลุ่มอาการ mania หรือ hypomania การรักษาที่ผ่านมามักให้ความสำคัญกับอาการทางด้านอารมณ์ แต่จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าแม้ให้การรักษาจนเข้าสู่ช่วงอาการสงบ (remission) แต่ผู้ป่วยยังคงมีการรู้คิดที่บกพร่องได้ถึงร้อยละ 25 ส่งผลต่อการทำงานที่บกพร่องไป[15]

การรู้คิดบกพร่องในโรคซึมเศร้ามีลักษณะคล้ายในโรคอารมณ์สองขั้วและโรคจิตเภท กล่าวคือ บกพร่องในด้านการเรียนรู้ด้านคำพูด, ความจำขณะทำงานและการบริหารจัดการ ในขณะที่ทักษะการพูด และการประมวลผลด้านการมองเห็นจะมีปัญหาน้อยกว่า[16] แต่จากการศึกษาพบว่าระดับความบกพร่องในโรคซึมเศร้าน้อยกว่าโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ชนิดที่ 2 และโรคจิตเภท[17]

การรู้คิดบกพร่องจะพบมากขึ้นหากมีจำนวนครั้งของการกำเริบของโรคที่มากขึ้น[18] นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาของ major depressive episode โดยระยะเวลาของโรคที่ยาวนานทำให้การรู้คิดบกพร่องมากขึ้นและการรู้คิดบกพร่องที่มากขึ้นก็ทำให้ระยะเวลาของโรคนานขึ้นเนื่องจากการตอบสนองต่อการรักษาน้อยลง

4. โรควิตกกังวล (anxiety disorder)

โรควิตกกังวล แบ่งออกเป็นหลายประเภท โดยแต่ละประเภทมีเหตุกระตุ้นความวิตกกังวลที่ต่างกันออกไป เช่น โรคแพนิก (panic disorder) มักกังวลเรื่องอาการทางร่างกาย กลัวตาย กลัวควบคุมตัวเองไม่ได้ โรคกังวลไปทั่ว (generalized anxiety disorder) กังวลมากเกินไปถึงอนาคตในหลายกิจกรรมหลายเหตุการณ์ ในขณะที่โรคกลัว (phobic disorder) จะกังวลและกลัววัตถุหรือสถานการณ์เฉพาะบางอย่าง เช่น กลัวเลือด

แม้โรควิตกกังวลจะมีอาการเด่นเป็นอาการด้านความคิด อารมณ์และอาการทางกายที่ตอบสนองต่อความกังวลแต่ก็มีการรู้คิดที่บกพร่องเช่นกัน เช่น โรคแพนิก มีปัญหาด้าน attention ที่มากเกินไปต่อสิ่งเร้าและยังมีความเร็วในการประมวลผลที่มากเกินไป ส่วนโรคกลัว มีปัญหาในการหยุดตอบสนอง (extinction) ในการเรียนรู้ที่เคยได้รับมา ซึ่งปกติจะเกิดขึ้นในการเรียนรู้ปกติ จึงทำให้ผู้ป่วยโรคกลัวไม่หายกลัวสิ่งนั้น[19] สำหรับโรคกังวลไปทั่วมีระดับการรู้คิดบกพร่องน้อยกว่าโรคอื่น เกี่ยวกับอคติทางลบของการรู้คิด (negative cognitive bias) ต่อสิ่งเร้าที่คุกคาม[20]

กลไกการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช

1. วงจรประสาทและเครือข่ายประสาท (neural circuit and network)

การรู้คิดเป็นการทำงานร่วมกันของสมองหลายตำแหน่งหลายวงจร จึงมีสมมติฐานว่าการรู้คิดบกพร่องน่าจะเกิดจากความผิดปกติของสมองในระดับต่างๆ ตั้งแต่ในระดับเปลือกสมอง (cerebral cortex) ระดับเซลล์ (cellular level) ไปจนถึงระดับโมเลกุล (molecular level)

แม้ว่าตำแหน่งต่างๆของเปลือกสมองมีหน้าที่เฉพาะเกี่ยวกับการควบคุมการรู้คิด แต่มักทำงานร่วมกันเป็นวงจร เช่น สมองส่วนหน้า (frontal lobe), basal ganglia และ thalamus ทำงานร่วมกันเป็นวงจรควบคุมสมาธิ ความจำขณะทำงานและการบริหารจัดการ โดยมีการเชื่อมต่อจากสมองส่วนหน้าไปยัง parietal lobe ช่วยควบคุมสมาธิ ความจำขณะทำงานและเชาวน์ปัญญา (intelligence) ในขณะที่ basal ganglia ยังมีหน้าที่ควบคุมการเรียนรู้และความจำเกี่ยวกับทักษะ (procedural learning and memory) อีกด้วย

การทำงานที่ลดลงของวงจรดังกล่าวจึงส่งผลให้เกิดการรู้คิดบกพร่อง สามารถวัดการทำงานของสมองส่วนต่างๆผ่านการถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพื่อดูการทำงานของสมอง (functional magnetic resonance imaging, fMRI) เช่น โรคจิตเภท พบว่ามีการลดการทำงานของ dorsolateral prefrontal cortex นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่ามีการรบกวนการทำงานของวงจร frontocortical-striatal-thalamic จึงทำให้ผู้ป่วยโรคจิตเภทมีการรู้คิดบกพร่องในการควบคุมสมาธิ ความจำขณะทำงานและการบริหารจัดการ และยังมีการบกพร่องเรื่องภาษาและการเรียนรู้คำพูด จากการลดการเชื่อมต่อของ Wernicke’s area และสมองส่วนหน้า[21]

2. สารสื่อประสาท (neurotransmitter)

สารสื่อประสาทมีหน้าที่ในการสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท เพื่อส่งข้อมูลผ่านกระแสประสาท โดยสารสื่อประสาทแต่ละชนิดมีหน้าที่แตกต่างกัน และมีการกระจายต่างกันตามแต่ละตำแหน่งของสมอง เมื่อสารสื่อประสาทผิดปกติไปจึงมีผลต่อการรู้คิดบกพร่อง เช่น prefrontal cortex และ hippocampus รับสารสื่อประสาท acetylcholine, serotonin, dopamine, noradrenaline และ histamine ในขณะที่ amygdala รับสารสื่อประสาท gamma-aminobutyric acid (GABA) และ glutamate

3. พันธุกรรม (genetics)

มีการศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมในโรคทางจิตเวชจำนวนมาก ยังไม่พบความผิดปกติที่เฉพาะเจาะจงต่อการเกิดโรค แต่มีหลายปัจจัยร่วมกัน สำหรับการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช พบปัจจัยพันธุกรรมที่เกี่ยวข้อง แต่ยังไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นสาเหตุ และแม้หน่วยพันธุกรรมนั้นจะทำหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการรู้คิด ก็ยังไม่สามารถบอกได้ว่าการผ่าเหล่า (mutation) หรือความผิดปกติอื่นที่เกิดจะนำไปสู่การรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช เช่น การผ่าเหล่าของ neuregulin-1 อาจจะเกี่ยวข้องกับการรู้คิดบกพร่อง แต่ยีนส์ (gene) ดังกล่าวก็มีผลต่อหน้าที่อื่นต่อสมองอีกมากมาย

อย่างไรก็ตาม มีความพยายามในการศึกษาอย่างต่อเนื่อง เช่น การหา susceptibility gene ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการรู้คิดในระดับเซลล์, การวิเคราะห์เครือข่ายโปรตีน (protein network), endophenotype ที่ผิดปกติในญาติที่ไม่เป็นโรค เช่น endophenotype ของการรู้คิดทางสังคมในโรคจิตเภท เป็นต้น

การประเมินภาวะการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช

การประเมินภาวะการรู้คิดบกพร่องในปัจจุบันนิยมใช้การประเมินทางคลินิกโดยการสัมภาษณ์ (interviewing), การตรวจสภาพจิต (mental status examination) และการประเมินด้วยแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยา (neuropsychological test) สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจภาพรังสีวินิจฉัย การตรวจพิเศษอื่นๆ อาจเลือกทำในผู้ป่วยบางราย เมื่อข้อมูลจากการประเมินเบื้องต้นไม่เพียงพอ

1. การสัมภาษณ์

เป็นการถามข้อมูลเกี่ยวกับประวัติ ทั้งอาการทางจิตและการรู้คิดบกพร่อง ดังตารางที่ 2 ทั้งอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล อาการที่รบกวนผู้ป่วย อาการที่รบกวนผู้อื่น อาการที่รบกวนหน้าที่การทำงาน ทั้งปัจจุบันและในอดีต อาการบางอย่างได้จากการถามผู้ป่วยเนื่องจากเป็นอาการภายใน เช่น อารมณ์เศร้า ความเบื่ออาหาร แต่อาการบางอย่างอาจต้องถามจากการสังเกตจากผู้อื่น เช่น ไม่มีสมาธิเนื่องจากเป็นอาการที่ผู้ป่วยอาจไม่สังเกต หรือไม่อยากยอมรับว่ามีอาการนั้น เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยเสียความสามารถในการทำงานหรือดูแลตนเองไป

จะเห็นได้ว่าการรู้คิดบกพร่องเป็นอาการที่ผู้ป่วยและญาติอาจละเลยไม่ได้บอกอาการ ต่างจากอาการทางจิตที่มีความผิดปกติชัดเจน บางครั้งอาจถูกมองว่าเป็นเรื่องปกติหรือไม่เร่งด่วน ทั้งที่ในความ

เป็นจริงเป็นอาการที่ทำให้ผู้ป่วยเสียหน้าที่การทำงานไป การตระหนักถึงอาการกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญ ต้องถามในผู้ป่วยทุกรายแม้ผู้ป่วยและญาติจะไม่ได้ให้ประวัติก็ตาม

2. การตรวจสภาพจิต

การตรวจสภาพจิตในโรคทางจิตเวช มักประเมินอาการทางจิตเป็นหลัก สำหรับการประเมินการรู้คิด มักได้รับความสนใจเมื่อสงสัยภาวะสมองเสื่อมหรือภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย ซึ่งเป็นการตรวจที่ทำให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติมและใช้เวลาไม่นาน จึงควรตรวจการรู้คิดในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชร่วมด้วย

การตรวจการรู้คิดในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชควรทำแม้ผู้ป่วยและญาติไม่ได้ให้ประวัติหรือสัมภาษณ์แล้วไม่ได้ข้อมูลด้านนี้ เนื่องจากผู้ป่วยและญาติอาจไม่ได้คิดว่าเป็นอาการ ไม่สังเกต หรือไม่อยากรับรู้ การตรวจสภาพจิตในด้านการรู้คิด แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5. การตรวจสภาพจิตในด้านการรู้คิด

ประเภทของการรู้คิด	**ตัวอย่างการตรวจสภาพจิต**
ความจำ (memory)	จำของ 3 สิ่ง ความรู้ทั่วไป เช่น ธงชาติไทย
สมาธิ (attention)	100-7 digit forward, digit backward ไล่วันในสัปดาห์ย้อนหลัง go-no-go
ภาษา (language)	ให้เรียกชื่อสิ่งของ (naming) ฟังความคล่องของการพูด (fluency) ให้ทวนคำหรือประโยค (repetition) ถามความเข้าใจ เช่น สุนัขบินได้หรือไม่ (comprehension)
การบริหารจัดการ (executive function)	ทำตามคำสั่ง 3 ขั้นตอน 1. รับกระดาษด้วยมือขวา 2. พับครึ่ง 3. ส่งคืนผู้ตรวจ
การรับรู้และการสั่งการ (perceptual-motor)	วาดหน้าปัดนาฬิกา (clock drawing) วาดรูปลูกบาศก์ ให้ทำท่าให้ดู เช่น หวีผม เพื่อตรวจ apraxia
การรู้คิดทางสังคม (social cognition)	ประเมินปฏิสัมพันธ์ทางสังคม

3. การประเมินด้วยแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยา

เป็นการวัดการรู้คิดที่ละเอียดครอบคลุม มีทั้งแบบประเมินการรู้คิดเฉพาะด้านและแบบประเมินโดยรวม มีทั้งแบบที่ใช้กระดาษไปจนถึงการใช้คอมพิวเตอร์ เช่น Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)[22] มีทั้งแบบทดสอบที่ผู้ป่วยทำด้วยตนเอง (self report) ผู้ตรวจเป็นผู้ประเมินคนไข้และผู้ตรวจประเมินผู้ดูแล เป็นต้น

การประเมินด้วยแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยามักนิยมใช้ในงานวิจัย เนื่องจากใช้เวลาค่อนข้างนาน และผู้ประเมินต้องมีความเชี่ยวชาญ แบบทดสอบที่นิยมใช้ในการประเมินการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช ได้แก่ Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) - Consensus Cognitive Battery (MCCB)[23] ซึ่งใช้ประเมินการรู้คิดบกพร่องในโรคจิตเภทในช่วงแรก ต่อมาจึงใช้ประเมินในโรคอารมณ์สองขั้วด้วย[24]

การประเมินทางคลินิกนิยมใช้แบบประเมินการรู้คิดโดยรวมที่ใช้เวลาไม่นาน เช่น Montreal Cognitive Assessment (MoCA)[25] ซึ่งนิยมใช้ในการประเมินภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย ใช้เวลาในการทดสอบ 10-15 นาที คะแนนรวม 30 คะแนน สามารถประเมินการรู้คิดด้านต่างๆ เช่น ความจำ สมาธิ ภาษา มิติสัมพันธ์ การคำนวณ การบริหารจัดการ เป็นต้น เป็นแบบทดสอบที่ใช้กันแพร่หลายและมีฉบับแปล ภาษาไทยโดย อ.พญ.โสฬพัทธ์ เหมรัญช์โรจน์

อย่างไรก็ตาม สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมสำหรับการรู้คิดบางด้านในกรณีที่อาการไม่ชัดเจน หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติม หรือเพื่อใช้ในการติดตามอาการ ตัวอย่างแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยา แบ่งตามการรู้คิดด้านต่างๆ ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6. แบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยา

ประเภทของการรู้คิด	ตัวอย่างแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยา
ความจำ (memory)	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) Benton Visual Retention Test (BLRT) Verbal Recognition Memory Test (VRM; CANTAB) Visual Verbal Learning Test (VVLT)
สมาธิ (attention)	Digit Symbol Substitution Test (DSST) Digit Span Forwards and Backwards Reaction Time (RTI; CANTAB) Trail Making Test Part A (TMT-A)

ประเภทของการรู้คิด	ตัวอย่างแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยา
ภาษา (language)	Boston naming test (BNT) Comprehensive Aphasia Test (CAT)
การบริหารจัดการ (executive function)	Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT) Tower of London (TOL, CANTAB) Trail Making Test Part B (TMT-B)
การรับรู้และการสั่งการ (perceptual-motor)	Clock Drawing Test (CDT) Line bisection test
การรู้คิดทางสังคม (social cognition)	Edinburgh Social Cognition Test (ESCoT) Reading the mind in the eyes test

การรักษาภาวะการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช

เภสัชบำบัด (pharmacotherapy)

การศึกษาวิจัยยาที่จะนำมารักษาการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวชมีทั้งการศึกษาที่เน้นการรู้คิดในแต่ละด้าน เช่น สมาธิ[26] ความจำ และยาที่เน้นตัวโรค เช่น โรคจิตเภท[27] ผ่านทางกลไกที่แตกต่างกันทั้งทางตรงและทางอ้อม

ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในการให้ยารักษาการรู้คิดบกพร่องในโรคจิตเวช มีการประชุมโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) และสถาบันสุขภาพจิตแห่งชาติ (National Institute of Mental Health; NIMH)[28] แนะนำว่า ควรหลีกเลี่ยงยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic และสามารถใช้ยารักษาโรคจิตมากกว่า 1 ชนิดได้ ในกรณีที่ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ตัวอย่างยาที่มีผลรักษาการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7. ยาที่มีผลรักษาการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวช[30]

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา	กลไกการออกฤทธิ์	โรคทางจิตเวช	ผลต่อการรู้คิด
Acetylcholinesterase inhibitor	Donepezil[29] Rivastigmine Galantamine	เพิ่ม ACh	โรคจิตเภท	สมาธิ ความจำ
$\alpha_4\beta_2$ nAChR agonist	Varenicline	เพิ่ม ACh, Glu, His ที่ PFC และ hippocampus	โรคสมาธิสั้น โรคจิตเภท	สมาธิ ความจำขณะทำงาน
D_1 agonist	Dihydrexidine	เพิ่ม ACh ที่ PFC เพิ่ม NMDA signaling	โรคจิตเภท	ความจำขณะทำงาน
Norepinephrine reuptake inhibitor	Reboxetine Atomoxetine	เพิ่ม DA, NE ที่ PFC เพิ่ม NE ที่ hippocampus เพิ่ม BDNF	โรคสมาธิสั้น โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท	สมาธิ ความจำขณะทำงาน การบริหารจัดการ
α_{2A} agonist	Clonidine Guanfacine	เพิ่ม connectivity ใน PFC	โรคสมาธิสั้น โรคจิตเภท	สมาธิ
5-HT_{1A} antagonist	Buspirone Tandospirone	เพิ่ม ACh, Glu ที่ PFC และ hippocampus	โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท	ความจำขณะทำงาน
5-HT_6 antagonist	SGS518 SB742457	เพิ่ม ACh, Glu, DA ที่ PFC และ hippocampus	โรคจิตเภท โรคอารมณ์สองขั้ว	
5-HT_7 antagonist	Vortioxetine Amisulpride	เพิ่ม CREB	โรคซึมเศร้า	ความจำ ความจำขณะทำงาน
GSK3β inhibitor	Lithium	เพิ่ม CREB	โรคจิตเภท โรคซึมเศร้า โรคอารมณ์สองขั้ว	
NMDA and/ or glycine B receptor agonist	Glycine, d-cycloserine, d-serine	เพิ่ม LTD, LTP ที่ PFC และ hippocampus	โรคกลัว โรคแพนิก โรคจิตเภท	

ACh: acetylcholine, nAChR: nicotinic ACh receptor, PFC: prefrontal cortex, NMDA: N-methyl-D-aspartate, DA: dopamine, NE: norepinephrine, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, 5-HT: 5-hydroxytryptamine (serotonin), Glu: glutamate, CREB:cAMP response element-binding, LTD: long-term depression, LTP: long-term potentiation

นอกจากนี้ยังมีกลไกทางอ้อมที่น่าจะมีผลต่อการรู้คิด เช่น ยาที่ช่วยปรับคุณภาพการนอน (sleep quality) โดยเฉพาะยาที่มีผลต่อ slow wave sleep จะช่วยให้การรู้คิดดีขึ้นผ่านกลไก hippocampal-cortical consolidation[31] เช่นเดียวกับยาที่ปรับสมดุล circadian rhythm ก็น่าจะช่วยให้การรู้คิดดีขึ้น

การกระตุ้นสมอง (brain stimulation)

การกระตุ้นสมองด้วยสนามแม่เหล็กซ้ำๆ (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) มีหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาการรู้คิดบกพร่อง โดยกระตุ้นสมองบริเวณ dorsolateral prefrontal cortex ด้านซ้าย ช่วยเพิ่มสมาธิ ความจำขณะทำงานและการเรียนรู้ทักษะ การกระตุ้นบริเวณ parietal lobe ด้านขวาก็มีผลช่วยเพิ่มความคล่องและการเรียนรู้ภาษา

สำหรับการรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy, ECT) ไม่พบว่ามีประโยชน์ในการรักษาการรู้คิดบกพร่อง[32]

จิตบำบัด (psychotherapy)

1. จิตบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT)

เป็นจิตบำบัดที่มีหลักฐานมากที่สุดในโรคซึมเศร้าและโรควิตกกังวล ใช้เทคนิคการแก้ปัญหา (problem solving) การกระตุ้นพฤติกรรม(behavioural activation) และการปรับความคิด (cognitive restructuring) ทำให้ผู้ป่วยอารมณ์ดีขึ้น แต่ยังไม่มีหลักฐานว่าจิตบำบัดความคิดและพฤติกรรมสามารถรักษาการรู้คิดบกพร่องได้

2. Cognitive remediation therapy (CRT)

มีลักษณะคล้ายการฝึกสมอง (cognitive training) ในผู้สูงอายุ โดยโปรแกรมจะแตกต่างกันไป แต่ล้วนเป็นการใช้แบบทดสอบฝึกการรู้คิดในแต่ละด้าน มีหลักฐานว่าสามารถรักษาการรู้คิดบกพร่องในโรคจิตเภทได้[33] และมีหลักฐานว่าได้ผลดีในโรคซึมเศร้าในผู้สูงอายุอีกด้วย[34]

สรุป

การรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวชพบบ่อยและมีความสำคัญต่อหน้าที่การทำงาน ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการรักษา แต่ยังไม่ได้รับความสนใจเท่าใดนัก การเรียนรู้เรื่องการรู้คิดบกพร่องทั้งลักษณะอาการและอาการแสดง สาเหตุของการรู้คิดบกพร่อง ประเภทการรู้คิดบกพร่องในโรคทางจิตเวชต่างๆ กลไกของการรู้คิดบกพร่อง การประเมินผู้ป่วยทั้งการสัมภาษณ์ การตรวจสภาพจิตและการประเมินด้วยแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยาและการรักษาการรู้คิดบกพร่องด้วยยา การกระตุ้นสมองและจิตบำบัด จะทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคทางจิตเวชมีประสิทธิภาพมากขึ้น เพิ่มคุณภาพชีวิตและหน้าที่การทำงาน ให้ผู้ป่วยกลับมามีชีวิตที่สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Neisser U. Cognitive psychology. classic ed2014.
2. American Psychological Association. APA Dictionary of psychology. second ed: American Psychological Association; 2015.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5 ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. Psychiatr Clin North Am. 2005;28:613-33, 26.
5. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. Neuropsychology. 2009;23:315-36.
6. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry. 2000;157:549-59.
7. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999;156:1336-41.
8. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. Schizophr Bull. 2009;35:1022-9.
9. Harvey PD, Silverman JM, Mohs RC, Parrella M, White L, Powchik P, et al. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. Biol Psychiatry. 1999;45:32-40.
10. Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2010;167:1116-24.
11. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2011;123:190-205.
12. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar Disord. 2010;12:557-67.
13. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E, et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. Bipolar Disord. 2006;8:117-23.
14. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sanchez-Morla EM, Rodriguez-Jimenez R, Mateo J, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2014;16:722-31.
15. Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. J Affect Disord. 2004;82:253-8.
16. Stordal KI, Lundervold AJ, Mykletun A, Asbjornsen A, Biringer E, Egeland J, et al. Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions. World J Biol Psychiatry. 2005;6:36-44.
17. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Hammar A, Malt UF, et al. Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression. BMC Psychiatry. 2013;13:105.
18. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. Biol Psychiatry. 2000;48:674-84.

19. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lonnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. J Affect Disord. 2008;106:1-27.
20. Coles ME, Turk CL, Heimberg RG. Memory bias for threat in generalized anxiety disorder: the potential importance of stimulus relevance. Cogn Behav Ther. 2007;36:65-73.
21. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? Neurosci Biobehav Rev. 2011;35:1110-24.
22. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. Dementia. 1994;5:266-81.
23. McCleery A, Green MF, Hellemann GS, Baade LE, Gold JM, Keefe RS, et al. Latent structure of cognition in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). Psychol Med. 2015;45:2657-66.
24. Van Rheenen TE, Rossell SL. An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2014;16:318-25.
25. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53:695-9.
26. Levin ED, Bushnell PJ, Rezvani AH. Attention-modulating effects of cognitive enhancers. Pharmacol Biochem Behav. 2011;99:146-54.
27. Barch DM. Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci. 2010;4:43-96.
28. Buchanan RW, Keefe RS, Umbricht D, Green MF, Laughren T, Marder SR. The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr Bull. 2011;37:1209-17.
29. Keefe RS, Malhotra AK, Meltzer HY, Kane JM, Buchanan RW, Murthy A, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology. 2008;33:1217-28.
30. Millan MJ, Agid Y, Brune M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:141-68.
31. Poe GR, Walsh CM, Bjorness TE. Cognitive neuroscience of sleep. Prog Brain Res. 2010;185:1-19.
32. Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. Schizophr Res. 2010;118:201-10.
33. Ventura J, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Casaus L, Boucher M, Medalia A, et al. Cognitive remediation can improve negative symptoms and social functioning in first-episode schizophrenia: A randomized controlled trial. Schizophr Res. 2017.
34. Naismith SL, Diamond K, Carter PE, Norrie LM, Redoblado-Hodge MA, Lewis SJ, et al. Enhancing memory in late-life depression: the effects of a combined psychoeducation and cognitive training program. Am J Geriatr Psychiatry. 2011;19:240-8.

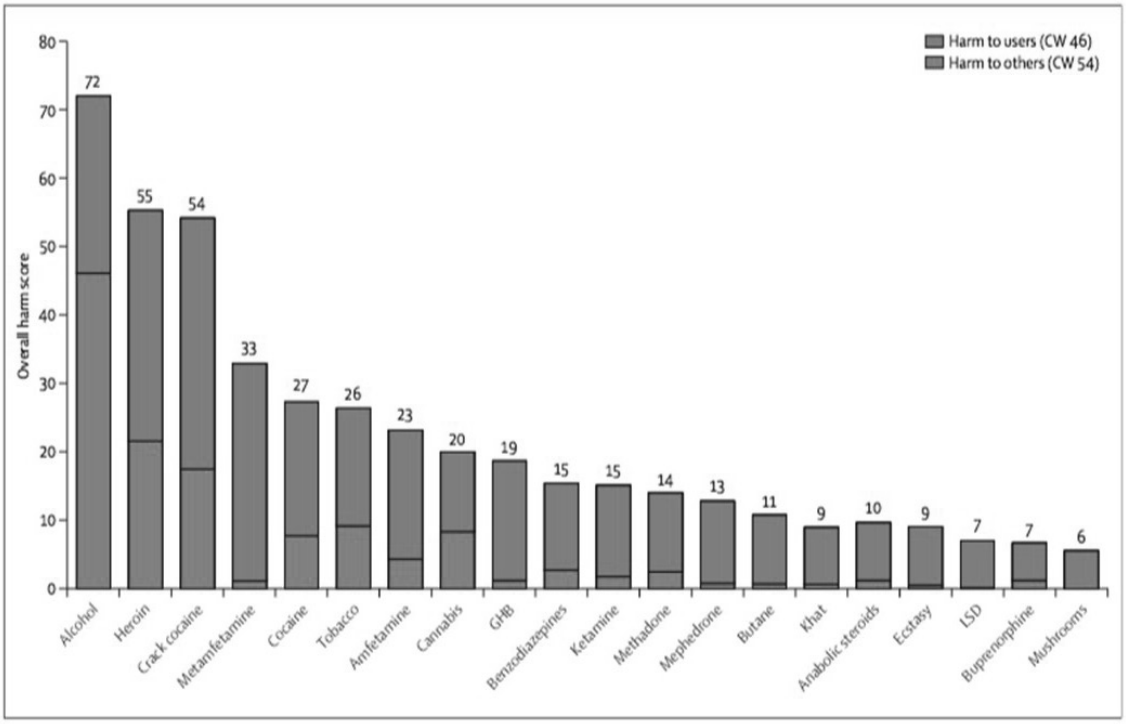
Psychiatric use of psychoactive substances

ธีรยุทธ รุ่งนิรันดร
ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Psychoactive substance หรือสารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท คือสารที่เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วสามารถ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ ความคิด หรือพฤติกรรมได้ โดยสารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทนั้นสามารถแบ่งออกเป็นได้หลายกลุ่มโดยอ้างอิงจากเกณฑ์ต่าง ๆ กัน เช่น 1) แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่ สารกระตุ้นประสาท (cocaine, methamphetamine, methylphenidate, nicotine) สารกดประสาท (alcohol, opioids, benzodiazepines) สารหลอนประสาท (LSD, psilocybin, mescaline) หรือสารที่ไม่สามารถถูกจัดเป็นกลุ่มใดได้อันเนื่องจากการที่มีฤทธิ์เฉพาะตัวหรือเป็นสารที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรค (cannabinoids, ketamine, SSRIs, dopamine antagonists) 2) แบ่งตามวัตถุประสงค์ที่นิยมนำไปใช้ ได้แก่ สารที่นำไปใช้ในทางการแพทย์ (medical purpose) เช่น methylphenidate ที่ใช้ในการรักษาภาวะสมาธิสั้น ยากลุ่ม benzodiazepines ที่ใช้ในการรักษาภาวะวิตกกังวลและการนอนไม่หลับ หรือ morphine ที่ใช้ในการลดความปวด เป็นต้น และสารที่ใช้เพื่อความเพลิดเพลิน (recreational purpose) เช่น heroin, cocaine, alcohol, LSD และ 3) แบ่งตามสถานภาพทางกฎหมายซึ่งส่วนใหญ่มักจะสอดคล้องกับเกณฑ์ของวัตถุประสงค์ที่นิยมนำไปใช้ โดยสารที่มีสัดส่วนของประโยชน์ต่อสุขภาพมากกว่าโทษอย่างชัดเจนมักจะเป็นสารที่ถูกกฎหมายแต่จำเป็นที่จะต้องได้รับการควบคุมการใช้ทางการแพทย์อันเนื่องจากอาจเกิดอันตรายต่อผู้ใช้ได้ เช่น benzodiazepines ในการช่วยการนอนหลับหรือภาวะวิตกกังวลซึ่งมีผลข้างเคียงเป็นง่วงซึม หรือ dopamine antagonists ซึ่งใช้รักษาอาการทางจิตแต่มีผลข้างเคียงทางการเคลื่อนไหว ในขณะที่สารที่มีโทษมากกว่าประโยชน์ชัดเจนนั้นมักจะเป็นสารเสพติดผิดกฎหมายของแทบทุกประเทศทั่วโลก เช่น heroin และ cocaine ซึ่งไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ทางการแพทย์และมีฤทธิ์การเสพติดค่อนข้างสูง รวมถึงมีผลกระทบทางลบต่อสุขภาพและสังคมอย่างชัดเจน ทั้งนี้ มีสารบางประเภทที่ไม่มีที่ใช้ในทางการแพทย์และเกิดโทษต่อสุขภาพชัดเจน แต่สถานภาพยังคงถูกกฎหมาย ได้แก่ alcohol (เครื่องดื่มแอลกอฮอล์) และ nicotine (บุหรี่) แต่อย่างไรก็ตาม การพิจารณาว่าสารนั้นควรถูกหรือผิดกฎหมาย หรือต้องอยู่ภายใต้การควบคุมมากน้อยขนาดไหน อาจจำเป็นต้องมีการพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ นอกเหนือจากประโยชน์ทางการแพทย์และโทษต่อสุขภาพ อันได้แก่ ประเด็นทางเศรษฐกิจ และการใช้สารในวัฒนธรรมร่วมด้วย

เมื่อพิจารณาถึงความอันตรายหรือโทษของสารที่ก่อให้เกิดปัญหาในปัจจุบัน ได้มีการประชุมของ ผู้ เชี่ยวชาญสารเสพติดในการให้ความเห็นต่อระดับความอันตรายของสารแต่ละสารโดยใช้ multi-

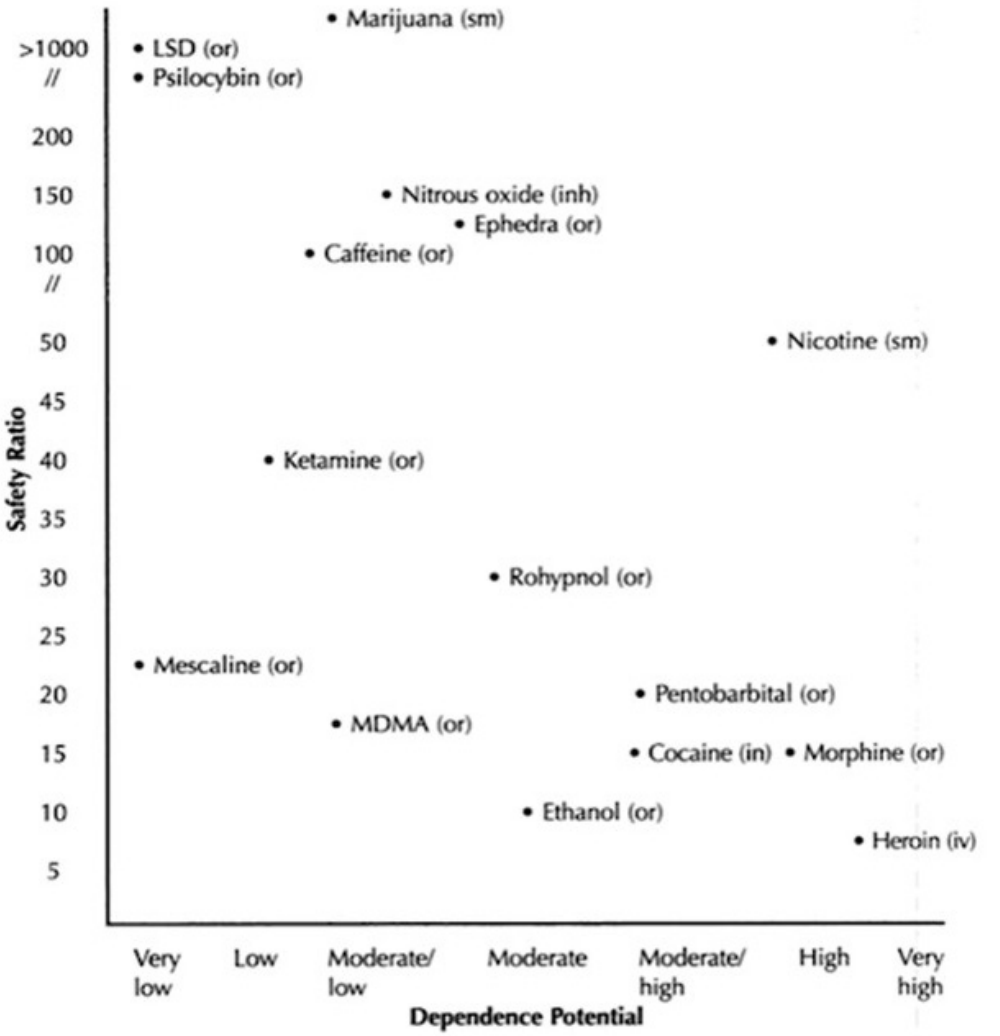
criteria decision analysis[1] ในการวิเคราะห์ โดยที่ประชุมลงความเห็นว่า heroin, crack cocaine และ methamphetamine เป็นสารที่อันตรายต่อผู้ใช้มากที่สุด (คะแนนเท่ากับ 34, 37 และ 32 ตามลำดับ) ในขณะที่ alcohol, heroin และ crack cocaine เป็นสารที่อันตรายต่อผู้อื่นมากที่สุด (คะแนนเท่ากับ 46, 21 และ 17 ตามลำดับ) โดยในภาพรวม alcohol เป็นสารที่อันตรายที่สุดโดยได้คะแนนเท่ากับ 72 ในขณะที่ heroin และ crack cocaine ได้คะแนนความอันตรายรองลงมาที่คะแนน 55 และ 54 ตามลำดับ ขณะที่ยากลุ่ม benzodiazepines ที่ใช้ในการรักษาภาวะวิตกกังวลและปัญหาการนอนได้คะแนนความอันตรายในระดับปานกลางที่ 15 คะแนน ซึ่งยังมีคะแนนความอันตรายมากกว่าสารที่ผิดกฎหมายอย่าง ecstasy, LSD หรือ magic mushroom ตามรูปที่ 1



รูปที่ 1. คะแนนความอันตรายของสารแต่ละชนิดแยกตามความอันตรายต่อผู้เสพและต่อผู้อื่น[1]

นอกจากนี้ สารแต่ละชนิดยังมีฤทธิ์ต่อการเสพติด (dependency potential) และอัตราส่วนความปลอดภัย (safety ratio) ต่างกัน[2] โดยจากการวิเคราะห์ตามรูปที่ 2 พบว่า สารที่มีฤทธิ์การเสพติดสูงที่สุดและมีอัตราส่วนความปลอดภัยน้อยที่สุดได้แก่ heroin ซึ่งแปลผลได้ว่าเป็นสารที่ใช้เพียงเล็กน้อยก็มีโอกาสติดสูงมากและใช้ปริมาณต่ำก็สามารถเกิดภาวะสารเกินขนาด (overdose) ซึ่งสามารถทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ส่วนสารที่มีโอกาสติดรองลงมาและมีอัตราส่วนความปลอดภัยที่ยังคงต่ำ ได้แก่ morphine ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในทางการแพทย์เป็นหลัก และ cocaine ซึ่งเป็นสารเสพติดผิดกฎหมาย ขณะที่สารเสพติดถูกกฎหมายอย่าง alcohol มีฤทธิ์เสพติดระดับปานกลางแต่มีอัตราส่วนความปลอดภัยที่ต่ำเกือบเทียบ

เท่า heroin ในขณะที่ nicotine ซึ่งถึงแม้จะมีโอกาสเกิดภาวะสารเกินขนาดน้อยแต่ก็มีฤทธิ์เสพติดอยู่ที่ระดับสูง ในทางกลับกัน สารเสพติดที่มีสถานะผิดกฎหมายมานานอย่าง กัญชา (marijuana, cannabis), LSD หรือ psilocybin กลับมีฤทธิ์เสพติดในระดับที่ต่ำถึงต่ำมากและมีอัตราส่วนความปลอดภัยในระดับที่สูง



รูปที่ 2. ฤทธิ์ต่อการเสพติดและอัตราส่วนความปลอดภัยของสารแต่ละชนิด[2]

or : รูปแบบรับประทาน (oral ingestion), inh : รูปแบบการสูดดม (inhalation), iv: รูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือด (intravenous), sm: รูปแบบการสูบควัน (smoking)

จากข้อมูลดังกล่าว จะเห็นได้ว่ายังคงมีความไม่สอดคล้องกันระหว่างอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากสารทั้งด้านฤทธิ์การเสพติด ความปลอดภัยจากการใช้สารและผลกระทบทางลบกับสถานะทางกฎหมายและการควบคุมการใช้สารนั้น โดยในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการเคลื่อนไหวของสื่อมวลชนและนักวิจัยทางสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทในการนำสารที่ถูกควบคุมอย่างเข้มงวดทางกฎหมายไปใช้ในการบำบัด

รักษาอาการผิดปกติทางการแพทย์ โดยเฉพาะในส่วนของโรคทางจิตเวชซึ่งในบางกรณีมีภาวะที่ดื้อต่อการรักษาจากยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน ทั้งนี้ ยังคงมีความกังวลในสังคมต่อการนำสารเหล่านี้มาใช้ทางการแพทย์เนื่องจากข้อมูลบางส่วนที่ได้เป็นเพียงความเห็นของผู้ที่ใช้หรือเคยใช้ และประสิทธิภาพการรักษามักได้จากหลักฐานในระดับเพียงรายงานกรณีศึกษา รวมถึงความกังวลเกี่ยวกับการนำสารเหล่านี้ไปใช้ในทางที่ผิดหากมีการอนุญาตให้ใช้สารเหล่านี้ทางการแพทย์มากขึ้น อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ได้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกอย่างเป็นระบบในสารกลุ่มนี้มากขึ้นในระยะหลัง และมีบางสารที่ผลการศึกษาค่อนข้างสอดคล้องกันว่ามีประสิทธิภาพในการนำไปใช้ทางการแพทย์ โดยสารที่มีการหลักฐานทางวิชาการรองรับค่อนข้างชัดเจนในการนำมาบำบัดรักษาความผิดปกติทางจิตเวช ได้แก่ สารกลุ่ม psychedelics, cannabinoids และ ketamine

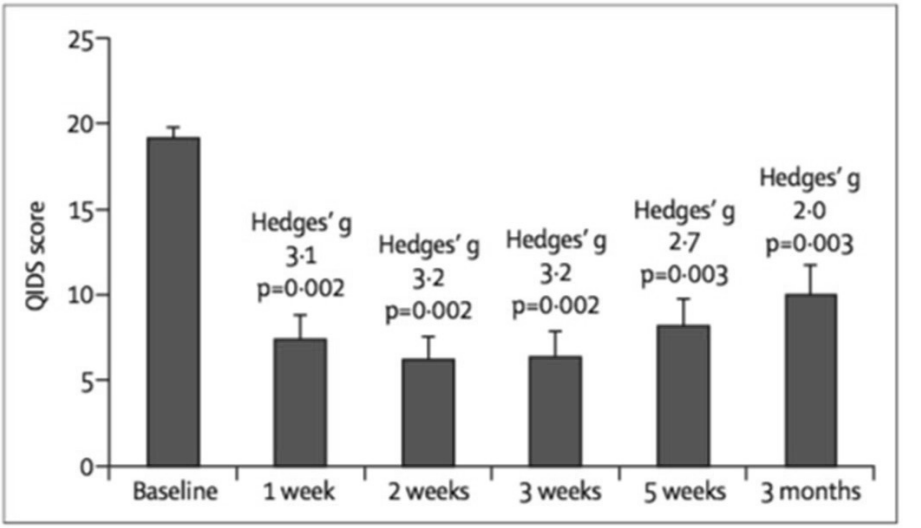
Psychedelics

สารหลอนประสาท (hallucinogens หรือ psychedelics) เป็นสารที่มักพบได้ในกลุ่มเห็ดและพืชหลากหลายชนิด เช่น psilocybin ที่พบในเห็ดเมา (magic mushroom), mescaline ซึ่งเป็นสารที่อยู่ในพืชกลุ่ม cactus หรือ dimethyltryptamine (DMT) ซึ่งได้จากการหมักพืชหลายกลุ่มเข้าด้วยกัน นอกจากนี้ ยังมี lysergic acid diethylamide (LSD) ซึ่งเป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้นในห้องปฏิบัติการณ์ซึ่งให้ผลคล้ายสารที่มีอยู่ตามธรรมชาติ[3] โดยกลไกการออกฤทธิ์หลักของสารกลุ่มต่อการทำงานของสมองนี้คือเป็น agonist ของ serotonin 5-$HT_{1A/2A/2C}$ receptor[4]

การศึกษาใช้สารกลุ่มนี้ในการรักษาความผิดปกติทางจิตเวชมีมาตั้งแต่ทศวรรษ 1970-1980 แต่ถูกระงับการศึกษาไปช่วงหนึ่งอันเนื่องมาจากการปรับสถานะทางกฎหมายจากความนิยมในการนำไปใช้เพื่อความเพลิดเพลิน (recreational use) และกลับมาได้รับความสนใจอีกครั้งในช่วงปี ค.ศ. 2000 เป็นต้นมา โดยความผิดปกติทางจิตเวชที่เคยได้รับความสนใจในการนำ psychedelics ไปใช้ได้แก่ depression, anxiety, OCD และ tobacco and alcohol dependence ทั้งนี้ผลการศึกษาบ่งชี้ว่า สารกลุ่ม psychedelics อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาความผิดปกติดังกล่าว[4] โดยในปี ค.ศ. 2012 Carhart-Harris และคณะ[5] ได้ตีพิมพ์การศึกษาผลของ psilocybin ต่อการทำงานของสมองโดยวัดจาก arterial spin labeling (ASL) perfusion และ blood-oxygen level dependent (BOLD) จาก functional MRI (fMRI) ขณะพักในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 30 ราย โดยเป็นการศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled ในกลุ่มอาสาสมัครกลุ่มละ 15 ราย ผลการศึกษาพบว่า มีการลดลงของ cerebral blood flow และ BOLD อย่างมีนัยสำคัญในบริเวณต่าง ๆ ของสมองในกลุ่มที่ได้รับ psilocybin 2 มก. เข้าหลอดเลือดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับ psilocybin เกิดประสบการณ์ทางประสาทสัมผัสที่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ placebo อย่างชัดเจน เช่น เกิดการรับรู้ว่าสิ่งแวดล้อมรอบตัวเปลี่ยนไป เห็นรูปทรงเลขาคณิตภาพในจินตนาการแจ่มชัดมากขึ้นในใจ หรือเสียงที่ได้ยินมีผลต่อการมองเห็น รวมถึงมีการรับรู้เรื่องเวลาเปลี่ยนไป เป็นต้น ซึ่งเมื่อทำการรวมผลที่ได้เข้าด้วยกันแล้วพบว่า บริเวณของสมองส่วนที่มีการเชื่อมโยง

การทำงานที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มอยู่ที่สมองส่วน ventromedial prefrontal cortex ซึ่งเป็นบริเวณที่มีหลักฐานทางประสาทศาสตร์ว่าเป็นส่วนที่มีผลต่อการรักษาภาวะ depression

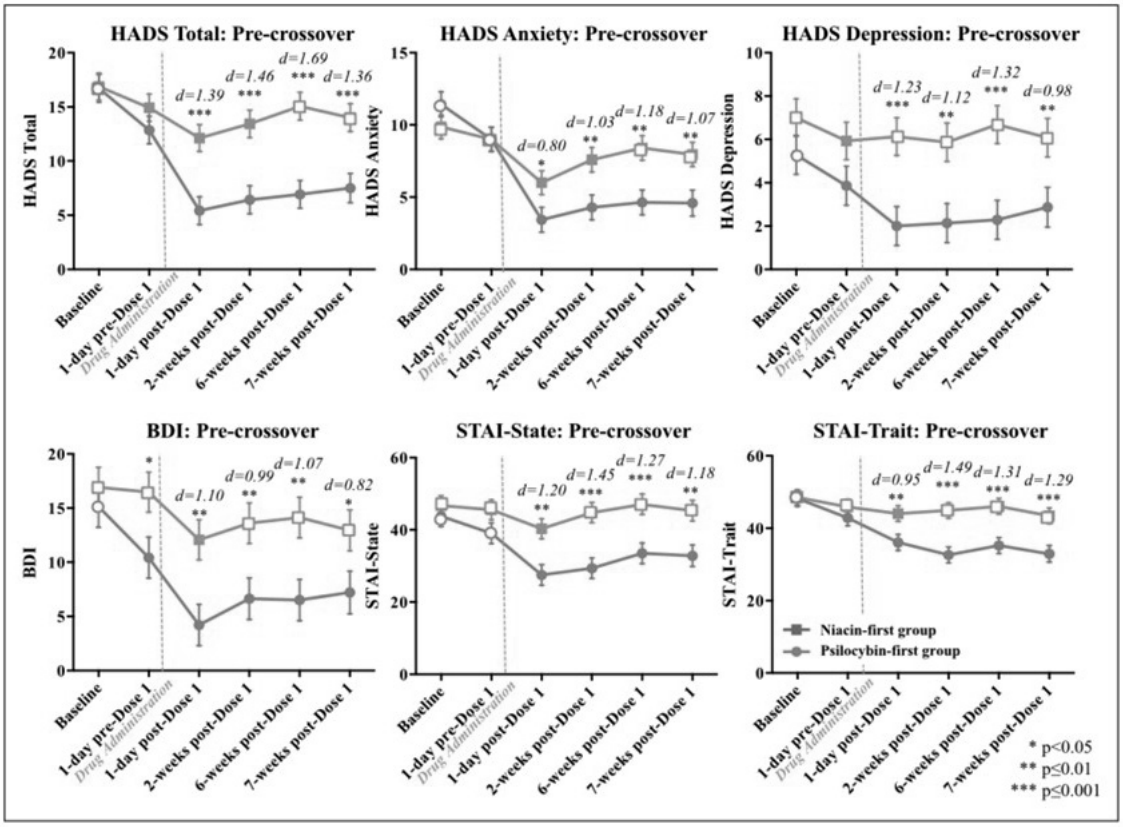
ดังนั้น จึงได้มีการทำศึกษาต่อเนื่องโดย Carhart-Harris และคณะซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2016[6] ถึงผลของ psilocybin ร่วมกับ psychological support ต่อระดับอาการของโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant depression) โดยเป็นการศึกษานำร่องแบบ open-label ที่ไม่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำนวน 12 ราย ที่มีระดับความรุนแรงของอยู่ในระดับปานกลางถึงมากโดยไม่ตอบสนองต่อการรักษาจากยาต้านเศร้าอย่างน้อย 2 กลุ่มขึ้นไป ผลการศึกษาพบว่าหลังจากกลุ่มตัวอย่างได้ psilocybin 10 มก. (safety dose) และ 25 มก. (therapeutic dose) ในรูปแบบรับประทานใน 1 สัปดาห์ให้หลังนั้นคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าซึ่งวัดจาก 16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS) ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 จนถึงเดือนที่ 3 ตามรูปที่ 3 นอกจากนี้คะแนนจากแบบวัดอื่น ๆ ก็ยังลดลงอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเวลา 3 เดือน (Beck Depression Inventory (BDI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T)) และ 1 สัปดาห์ (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) รวมถึงมีการเพิ่มมีการเพิ่มของคะแนน Global Assessment of Functioning (GAF) อย่างมีนัยสำคัญในช่วงสัปดาห์แรกหลังจากได้ psilocybin



รูปที่ 3. ระดับคะแนน QIDS เฉลี่ยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษาหลังจากได้รับ psilocybin[6]

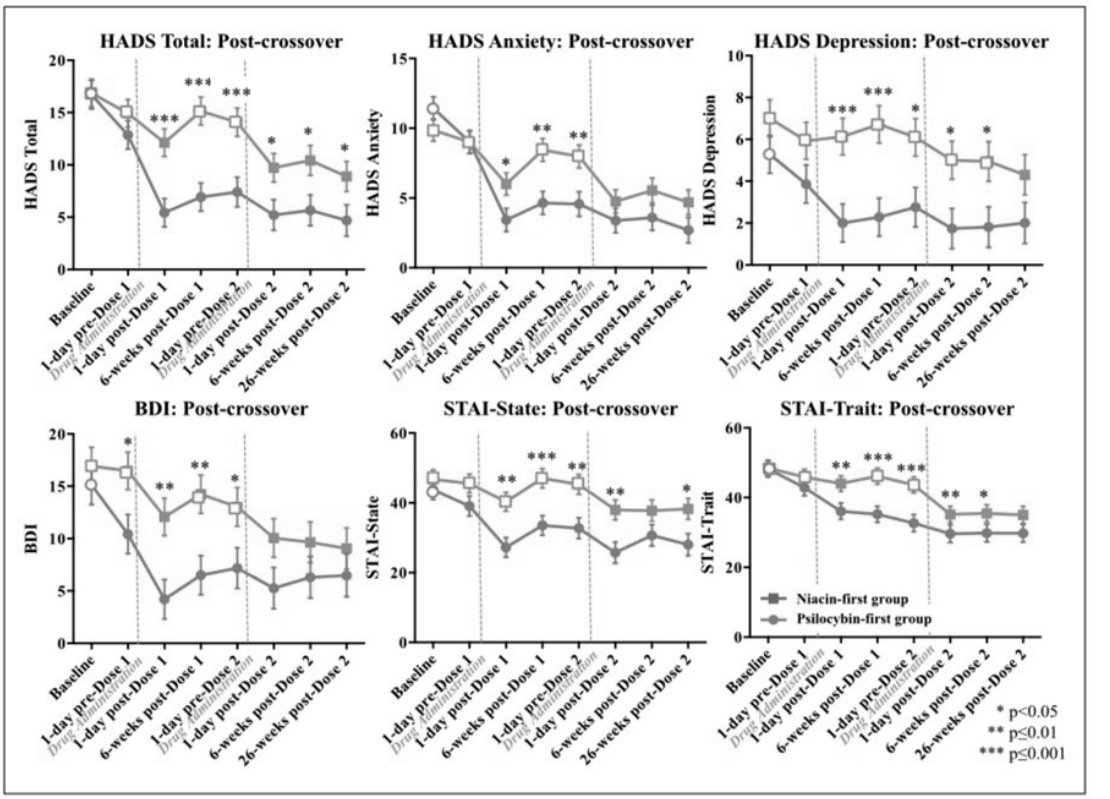
ในขณะนี้ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ single-dose psilocybin กับ escitalopram ซึ่งเป็นยาต้านเศร้าที่ใช้ในปัจจุบันในกลุ่มประชากรตั้งแต่อายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) จำนวน 50 ราย โดยรูปแบบการศึกษาเป็น double-blind, randomized study ในช่วงเวลา 6 สัปดาห์ ซึ่งมีการวัดผลโดยค่าคะแนน QIDS และมีการใช้ fMRI ร่วม โดยคาดว่าน่าจะได้ผลการศึกษาภายในปีนี้[7]

นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 2016 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาโดย Ross และคณะ[8] ถึงผลของการใช้ psilocybin ในการรักษาภาวะวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดและหลายระยะจำนวน 29 ราย โดยเป็นการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled, crossover ซึ่งให้ single-dose psilocybin (0.3 มก./กก.) ในรูปแบบรับประทาน เปรียบเทียบกับ niacin 250 มก. ในรูปแบบรับประทาน โดยมีการทำจิตบำบัดร่วมด้วยทั้งสองช่วงเวลา ผลการศึกษาพบว่า psilocybin สามารถลดระดับของภาวะวิตกกังวลและซึมเศร้าได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการได้ niacin ตั้งแต่วันแรกจนถึง 26 สัปดาห์ดังรูปที่ 4 และ 5



รูปที่ 4. การเปลี่ยนแปลงระดับคะแนนของภาวะวิตกกังวลและซึมเศร้าระหว่างกลุ่มที่ได้ psilocybin เทียบกับ niacin ในช่วงก่อน crossover จากการประเมินโดยแบบวัดต่าง ๆ[8]

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale, BDI: Beck Depression Inventory, STAI-State: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory



รูปที่ 5. การเปลี่ยนแปลงระดับคะแนนของภาวะวิตกกังวลและซึมเศร้าระหว่างกลุ่มที่ได้ psilocybin เทียบกับ niacin ในช่วงหลัง crossover จากการประเมินโดยแบบวัดต่างๆ[8]

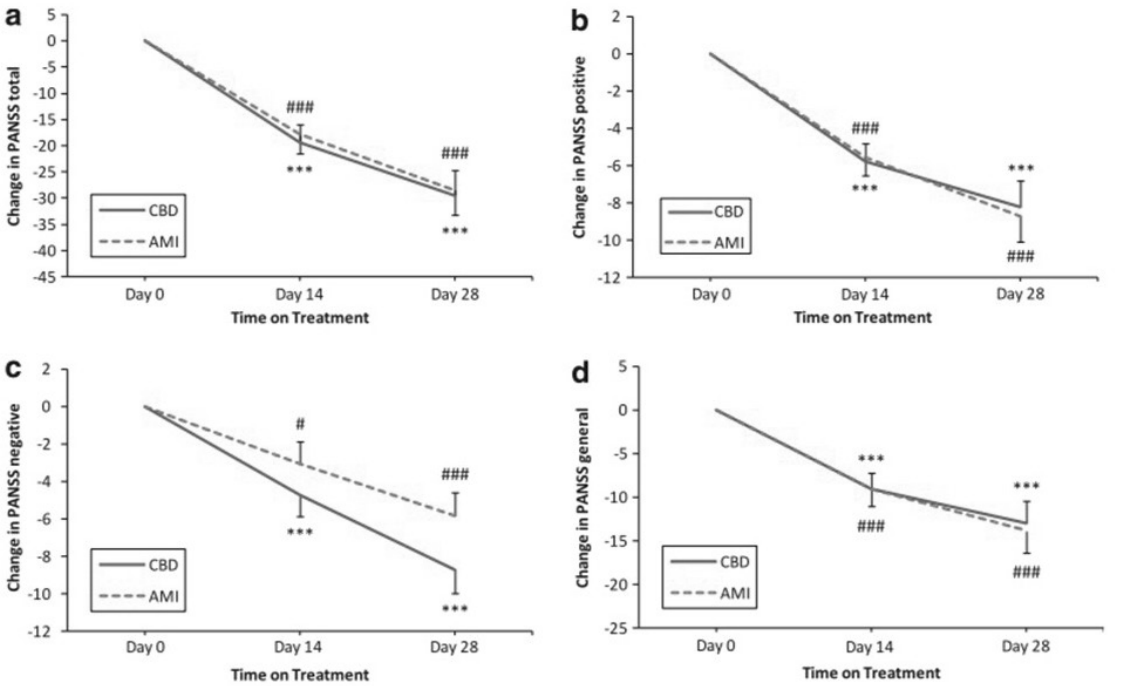
HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale, BDI: Beck Depression Inventory, STAI-State: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory

นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 2015 ยังมีการตีพิมพ์การศึกษาโดย Gasser และคณะ[9] ถึงผลของการใช้ LSD 200 มก. ในการทำจิตบำบัด 2 ครั้งต่อภาวะวิตกกังวลที่เกิดจากโรคที่รุนแรงในผู้ป่วยระยะสุดท้าย จำนวน 10 ราย ซึ่งประกอบด้วยโรคมะเร็ง โรค autoimmune และโรคทางระบบประสาท โดยเป็นการศึกษาแบบ mixed method มี placebo เป็นกลุ่มควบคุมและมีการ crossover ผลการศึกษาพบว่า ค่าคะแนนความวิตกกังวลซึ่งวัดโดย STAI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline และผลการรักษาคงอยู่ต่อเนื่องยาวนานถึง 12 เดือน และข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์เชิงคุณภาพแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีประสบการณ์ทางบวกต่อการได้รับ LSD โดยประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยรายงานว่าการใช้ LSD ทำให้เข้าถึงอารมณ์ตนเองได้ง่ายขึ้น ทำให้เกิดการ ตระหนักรู้ในตนเอง ลดความกังวลหรือความกลัวต่อความตาย เพิ่มคุณภาพชีวิตและเกิดการเปลี่ยนแปลงในบุคลิกภาพและคุณค่าของชีวิตในด้านต่าง ๆ เช่น สนใจวัตถุสิ่งของน้อยลง เปิดใจมากขึ้น ลดการยึดตนเองเป็นที่ตั้ง เป็นต้น

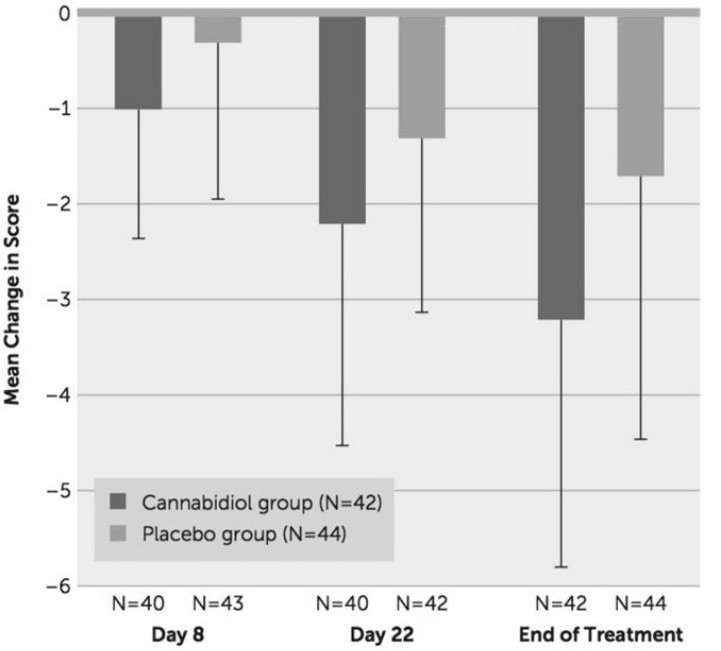
Cannabinoids

Cannabinoids เป็นสารประกอบในพืชตระกูลกัญชา โดยมีสารหลักที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางต่อ cannabinoid receptor I ได้แก่ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) ซึ่งโดยทั่วไป THC มักจะมีปริมาณมากกว่า CBD (THC/CBD ratio >1) ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ โดย THC จะมีอยู่ระหว่างร้อยละ 3-12 แต่อาจสูงได้ถึงเกือบร้อยละ 80 ในสายพันธุ์ที่ปลูกแบบพิเศษ[10] ทั้งนี้ THC และ CBD มีการออกฤทธิ์ที่ตรงข้ามกัน โดยมีการศึกษาซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2010 โดย Bhattacharyya และคณะ[11] ถึงผลของ THC และ CBD ต่อสมองและอาการทางจิตซึ่งวัดโดย BOLD จาก fMRI โดยกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ชายสุขภาพสมบูรณ์จำนวน 15 ราย ที่เคยมีประวัติการใช้กัญชามาก่อน ผลการศึกษาพบว่า THC และ CBD มีการทำงานในสมองส่วน striatum, amygdala, hippocampus, superior temporal cortex และ occipital cortex ตรงข้ามกันโดยใช้ placebo เป็นตัวเปรียบเทียบ และ CBD สามารถป้องกันการเกิดอาการทางจิต (psychotic symptoms) หลังจากได้ THC ได้ ดังนั้น CBD จึงเป็นสารในกัญชาที่น่าสนใจในการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิต

ในปี ค.ศ. 2012 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาโดย Leweke และคณะ[12] ที่ทำการศึกษาผลของ CBD 600-800 มก. ต่อวันต่ออาการทางจิตในผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) จำนวน 39 ราย โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น double-blind, randomized, controlled trial โดยใช้ amisulpride ซึ่งเป็นยาต้านโรคจิตเป็นกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาพบว่า CBD สามารถทำให้ค่าคะแนนของ positive and negative symptoms scale (PANSS) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเทียบเท่ากับ amisulpride ที่ 2 และ 4 สัปดาห์ ตามรูปที่ 6 โดยมี extrapyramidal side effects ต่ำกว่า มีน้ำหนักขึ้นน้อยกว่า และมีระดับ prolactin ในเลือดน้อยกว่าการได้ amisulpride อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่ากลไกที่เกิดขึ้นอาจอธิบายผ่านการลดลงของ anandamide ซึ่งเป็น endocannabinoid ในร่างกายจากการได้ CBD นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 2017 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาโดย Mcguire และคณะ[13] ซึ่งศึกษาผลของการใช้ CBD 1,000 มก. ต่อวัน ในการเป็น adjunctive therapy ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาต้านโรคจิตอยู่จำนวน 88 ราย โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น double-blind, randomized, placebo-controlled ผลการศึกษาพบว่าค่าคะแนน PANSS ในส่วน positive symptoms ของกลุ่มที่ได้รับ CBD มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 1.5 เดือนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ตามรูปที่ 7 แต่ subscale อื่นๆ เช่น negative หรือ total score นั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของกลุ่ม CBD และกลุ่ม placebo



รูปที่ 6. การเปลี่ยนแปลงระดับคะแนนเฉลี่ย PANSS ระหว่างกลุ่มที่ได้ cannabidiol (CBD) เป็น monotherapy เทียบกับ amisulpride (AMI) ณ จุดเวลาที่ 2 และ 4 สัปดาห์[12]

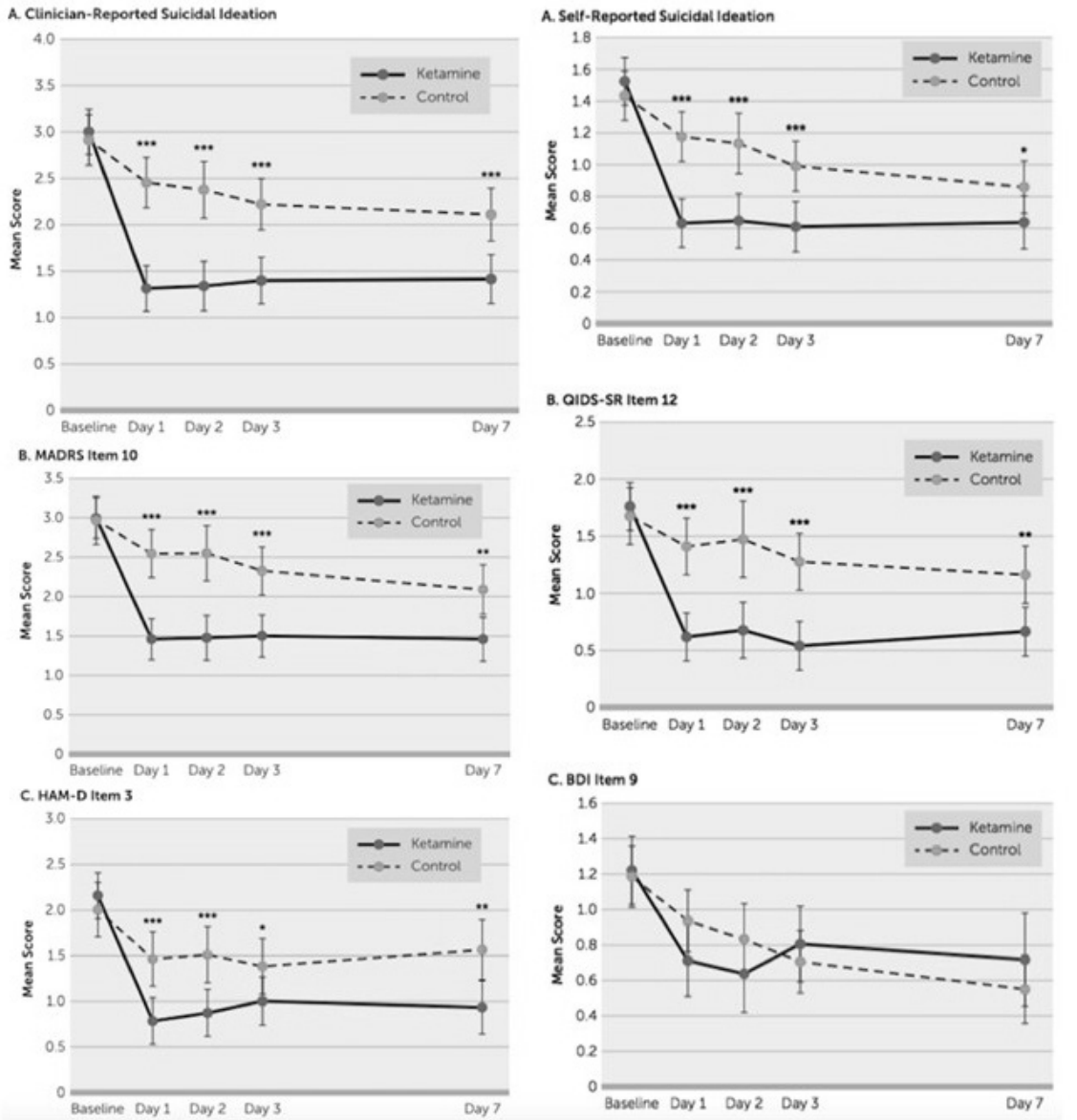


รูปที่ 7. การเปลี่ยนแปลงระดับคะแนนเฉลี่ย positive symptoms ของ PANSS ระหว่างกลุ่มที่ได้ cannabidiol (CBD) เป็น adjunctive treatment เทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo[13]

Ketamine

Ketamine เป็นสารที่เป็น dissociative drug ซึ่งใช้ในการดมสลบ โดยมีการออกฤทธิ์หลักเป็น antagonism ต่อ N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor ซึ่งทำให้เกิดฤทธิ์การเปลี่ยนแปลงประสาทสัมผัสและการรับรู้ อาจเกิดอาการทางจิต แต่ขณะเดียวกันก็ทำให้อารมณ์ดีขึ้นได้[14] ทั้งนี้ ได้มีการนำ ketamine มาใช้เพื่อความเพลิดเพลินโดยเป็นหนึ่งในยาที่นิยมใช้ในการเที่ยวกลางคืน (club drugs) หรือใช้เป็นยาที่ใช้ในการมอมเมาเพื่อมีเพศสัมพันธ์โดยไม่เต็มใจ (rape drug) โดยศัพท์ที่ใช้เรียก ketamine ในวงการมักจะเรียกว่า "ยาเค" โดยรูปแบบการใช้มีตั้งแต่ฉีดเข้าหลอดเลือด ฉีดเข้ากล้าม นัตถุ์ผ่านจมูก หรือสูดควันเพื่อให้เกิดความรู้สึกเคลิ้มสุข ซึ่งการใช้ผิดวัตถุประสงค์รวมถึงรูปแบบการใช้ดังกล่าวอาจนำไปสู่ความผิดปกติทางกาย โดยเฉพาะความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ และเกิดการเสพติดได้[15]

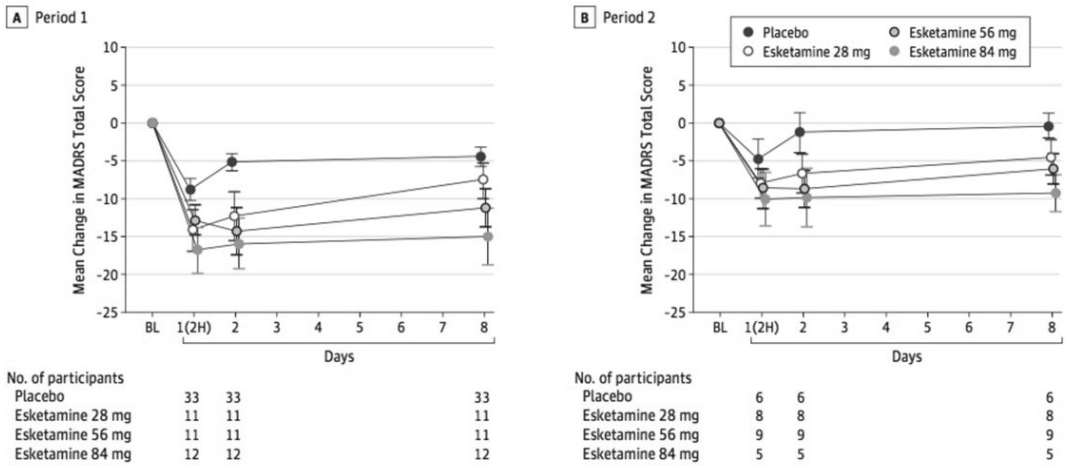
อย่างไรก็ตาม จากการออกฤทธิ์ทำให้อารมณ์ดีขึ้นของ ketamine จึงได้มีการนำสารนี้ไปใช้ทดลองในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ในหลายการศึกษา โดยในปี ค.ศ. 2017 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาโดย Wilkinson และคณะ[16] ถึงผลของการใช้ ketamine ที่ให้ทางหลอดเลือดแบบ single dose ต่อความคิดฆ่าตัวตาย โดยเป็นรูปแบบ systematic review และ meta-analysis จาก 10 การศึกษาที่รวมผู้ป่วยที่มีความคิดฆ่าตัวตายทั้งผู้ป่วยนอกและในจำนวน 167 ราย ซึ่งมีการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้า (major depression) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) และโรคความเครียดจากการประสบเหตุร้ายแรง (posttraumatic stress disorder) ผลการศึกษาพบว่า ketamine สามารถลดความคิดฆ่าตัวตายลงได้อย่างรวดเร็วอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้ saline หรือ midazolam จากการวัดผลทั้งจากฝั่งผู้ให้การรักษาและผู้ป่วยตามรูปที่ 8 โดยพบว่า effect size ของการใช้ ketamine มีขนาดค่อนข้างสูงโดยมี Cohen's d=0.48-0.85 และ ketamine สามารถลดความคิดฆ่าตัวตายได้อย่างรวดเร็วตั้งแต่วันแรกที่ให้จนถึงประมาณ 1 สัปดาห์หลังได้ยา และในปี ค.ศ. 2016 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาโดย Kishimoto และคณะ[17] ถึงผลของการใช้ single-dose ketamine ทางหลอดเลือด และ non-ketamine NMDA receptor antagonists ต่อภาวะซึมเศร้าในโรคซึมเศร้า (unipolar depression) และในโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar depression) ทั้งในรูปแบบ monotherapy หรือ adjunctive ต่อยามาตรฐาน โดยเป็นการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis จาก 14 การศึกษาที่รวมผู้ป่วย 588 ราย ผลการศึกษาพบว่า ketamine สามารถลดคะแนนของภาวะซึมเศร้าได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo หรือยาในกลุ่มควบคุมอื่น โดยเริ่มมีผลการรักษาที่ 40 นาทีหลังได้ ketamine และมีผลการรักษามากที่สุดที่ 1 วัน จนไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมในวันที่ 10-12 ส่วน non-ketamine NMDA receptor antagonist มีประสิทธิภาพเหนือกว่า placebo เพียงช่วงวันที่ 5-8 ทั้งนี้ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างจากการได้รับ placebo และคงอยู่เพียงชั่วคราวเท่านั้น



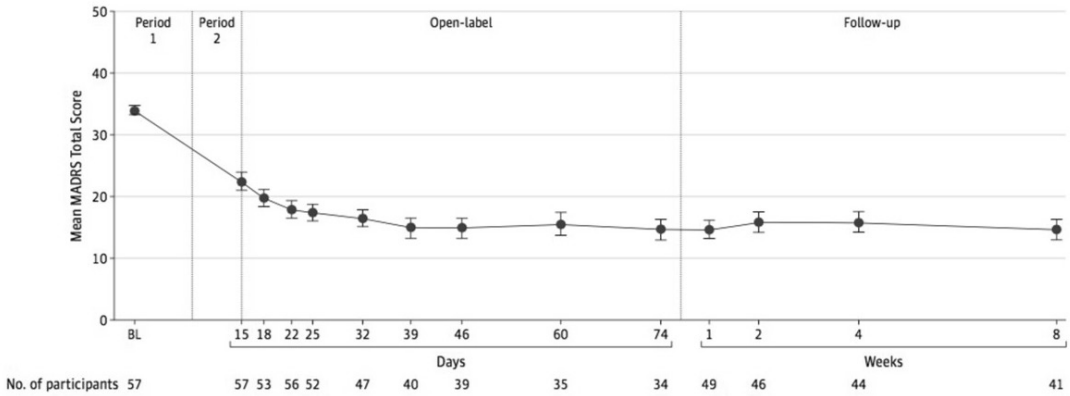
รูปที่ 8. การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยคะแนนความคิดฆ่าตัวตายทั้งฝั่งผู้ให้การรักษา (clinician-report score) และผู้ป่วย (self-report score) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ketamine และกลุ่มควบคุม[16]

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาการพัฒนารูปแบบการใช้ ketamine ในการรักษาภาวะซึมเศร้า โดยในปี ค.ศ. 2018 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาโดย Daly และคณะ[18] ถึงผลของการใช้ intranasal esketamine ซึ่งเป็น S-enantiomer ของ ketamine ในปริมาณ 3 ขนาด (28 มก., 56 มก., 84 มก.) ในความถี่ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เพื่อเป็น adjunctive treatment ต่อ antidepressants ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant depression) โดยรูปแบบการศึกษาเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled และมีช่วงที่เป็น open-label treatment ในผู้ป่วยจำนวน 67 ราย ผลการศึกษาพบว่า intranasal

esketamine ทั้ง 3 ขนาดสามารถลดค่าคะแนนซึมเศร้าโดยวัดจาก MADRS ได้อย่างมีนัยสำคัญในช่วง 2 สัปดาห์แรกเมื่อเทียบกับ placebo และมีลักษณะเป็นมีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงกับขนาดที่เพิ่มขึ้นตามรูปที่ 9 โดยค่าคะแนนที่ลดลงคงอยู่ในระดับต่ำเท่าเดิมในช่วง open-label phase ถึงแม้ว่าจะปรับลดความถี่ในการให้ esketamine ในช่วง 8 สัปดาห์ต่อมาและผลการรักษายังคงอยู่จนถึงช่วง follow-up ตามรูปที่ 10



รูปที่ 9. การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยคะแนนภาวะซึมเศร้าจากการวัดโดยใช้ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ระหว่าง esketamine ขนาดต่าง ๆ และ placebo ในช่วง double-blind phase[18]



รู)ที่ 10. การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยคะแนนภาวะซึมเศร้าจากการวัดโดยใช้ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ในช่วง open-label phase และ follow-up[18]

สรุป

สารบางอย่างที่ได้ชื่อว่าสารเสพติดหรือสารผิดกฎหมายมีคุณสมบัติที่อาจนำมาใช้ในการรักษาความผิดปกติทางจิตเวชได้ โดยสารที่มีหลักฐานการวิจัยทางคลินิกรองรับ ได้แก่ psilocybin, cannabidiol และ ketamine โดย psilocybin จัดเป็น promising antidepressant ที่รอการทำ clinical trial ในขนาดที่ใหญ่ขึ้น ส่วน cannabidiol เป็นสารที่อาจมีฤทธิ์เป็น antipsychotic ที่รอการศึกษาเพิ่มเติม ในขณะที่ ketamine มีหลักฐานทางการวิจัยรองรับมากที่สุดว่าสามารถนำมาใช้เป็น rapid antidepressant เพื่อจัดการกับภาวะซึมเศร้าและความคิดฆ่าตัวตายได้

เอกสารอ้างอิง

1. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. Lancet. 2010;376(9752):1558-65.
2. Gable RS. Acute toxicity of drugs versus regulatory status. Drugs and society: US public policy. 2006:149-62.
3. Hallucinogens and dissociative drugs. In: Saunders JB, Conigrave KM, Latt NC, Nutt DJ, Marshall EJ, Ling W, et al., editors. Addiction Medicine, Second Edition. United Kingdom: Oxford University Press; 2016. p. 356.
4. dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JEC. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. Ther Adv Psychopharmacol. 2016;6(3):193-213.
5. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(6):2138-43.
6. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry. 2016;3(7):619-27.
7. Psilocybin vs Escitalopram for Major Depressive Disorder: Comparative Mechanisms (Psilodep-RCT) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2018 [cited May 4, 2018]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT03429075.
8. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. J Psychopharmacol 2016;30(12):1165-80.
9. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. J Psychopharmacol. 2015;29(1):57-68.
10. Madras BK. Update of Cannabis and its medical use. World Health Organization; 2015.
11. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of Δ-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psycho-pathology. Neuropsychopharmacology. 2010;35(3):764.
12. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Translational psychiatry. 2012;2(3):e94.
13. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry. 2017:appi-ajp.

14. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). CNS Neurosci Ther. 2013;19(6):370-80.
15. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. J Pharm Pract. 2014;27(6):582-6.
16. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Am J Psychiatry. 2017:appi-ajp.
17. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. Psychol Med. 2016;46(7):1459-72.
18. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2018;75(2):139-48.

Psychotropic medication use in medical settings

พร ทิสยากร

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

ครึ่งศตวรรษที่ผ่านมามีการใช้ยาทางจิตเวชเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคทางกาย[1, 2] ยาจิตเวชเหล่านี้มีประโยชน์สำหรับรักษาโรคหรืออาการทางจิตเวชที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคทางกายเช่น โรคซึมเศร้า วิตกกังวล อาการนอนไม่หลับ หรือ ภาวะเพ้อสับสน เป็นต้น บ่อยครั้งผู้ป่วยที่ได้รับยาจิตเวชเหล่านี้มีอาการทางจิตที่ดีขึ้นจากยาและยังมีอาการทางร่างกายบางอย่างที่ดีขึ้นด้วยโดยเป็นผลเพิ่มเติมที่ได้มาจากการออกฤทธิ์ของยาต่อกลไกการทำงานของสมองและร่างกาย บางครั้งจิตแพทย์หรือแพทย์ทั่วไปก็สามารถนำยาจิตเวชมาใช้เพื่อควบคุมอาการทางกายหรือโรคทางกายบางอย่างโดยตรง

หลักฐานทางการแพทย์ร่วมกับความรู้และประสบการณ์ทางคลินิกจะช่วยให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยาทางจิตเวชให้เกิดประโยชน์ในการควบคุมอาการทางจิตและทางร่างกายสูงสุด คู่ไปกับการคำนึงถึงผลข้างเคียง (side effect) จากยาจิตเวช ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) และการที่ผู้ป่วยได้รับยาหลายตัวเกินไป (polypharmacy)

บทความนี้จะบรรยายถึงอาการทางร่างกายบางอย่างที่ยาจิตเวชสามารถนำมาใช้ร่วมรักษาได้ ชนิด และวิธีการใช้ยาสำหรับอาการเหล่านั้น รวมถึงข้อควรระวังที่อาจเกิดขึ้นจากยาจิตเวชเมื่อใช้ร่วมกับโรคทางกาย แต่จะไม่กล่าวถึงยาลิเทียม (lithium) เนื่องจากเป็นยาที่มีความท้าทายในการบริหารยาและมีความเสี่ยงของผลข้างเคียงสูงในผู้ป่วยทางกาย รวมถึงยากันชักที่ทำให้อารมณ์คงที่ เพราะข้อบ่งชี้หลักเป็นเรื่องของสมองและระบบประสาท

ข้อบ่งชี้ทางจิตเวชของยาจิตเวชที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

1. ยาต้านโรคจิต[3] ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาต้านอาการทางจิต กลุ่ม typical antipsychotics และ atypical antipsychotics ได้แก่ โรคจิตเภท schizoaffective disorder โรคอารมณ์สองขั้ว Tourette syndrome พฤติกรรมกระวนกระวายกระสับกระส่าย ความหงุดหงิดก้าวร้าวที่สัมพันธ์กับโรคออทิสติก และเป็นยาเสริมในโรคซึมเศร้า

2. ยาต้านเศร้า[4] ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาต้านเศร้า tricyclic antidepressants (TCA) selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) และ

ยาต้านเศร้ากลุ่มอื่น ๆ ได้แก่ โรคซึมเศร้า seasonal affective disorder premenstrual dysphoric disorder โรควิตกกังวลทั่วไป โรคแพนิค โรคกลัวสังคม โรคย้ำคิดย้ำทำ โรคเครียดหลังเหตุการณ์สะเทือนใจ bulimia nervosa ภาวะนอนไม่หลับ และเป็นยาเสริมในโรคอารมณ์สองขั้ว

3. ยาทำให้อารมณ์คงที่ ลิเทียม หรือกลุ่มยากันชักที่มีฤทธิ์ทำให้อารมณ์คงที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วทั้งช่วง mania hypomania mixed หรือซึมเศร้า

4. ยากลุ่ม benzodiazepines ได้รับการรับรองให้ใช้ได้ในโรควิตกกังวล โรคนอนไม่หลับ รวมถึงภาวะกระสับกระส่ายหรือวิตกกังวลสูงที่เกิดจากโรคทางจิตเวชอื่นๆ

5. ยากลุ่ม stimulants[5] ภาวะทางจิตเวชภาวะเดียวที่ได้รับการรรับรอง คือ โรคสมาธิสั้นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

โรคหรืออาการทางกายที่อาจได้รับประโยชน์จากยาจิตเวช

กลไกหลักของยาจิตเวชคือการปรับเพิ่มหรือลดการทำงานของวงจรระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ ความคิด หรือพฤติกรรม ผ่านการเพิ่มหรือลดสารสื่อประสาท (neurotransmitter) การกระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับ (receptor) และช่องขนส่งสารสื่อประสาท (transporter) กลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลายนี้ส่งผลดีกับอาการทางจิตเวชที่หลากหลาย มากไปกว่านั้นกลไกเหล่านี้ยังสามารถช่วยบรรเทาอาการทางกายอื่น ๆ ได้ดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1. กลไกของยาจิตเวชที่ส่งผลดีต่ออาการทางร่างกาย

กลไกการออกฤทธิ์ของยา	**ประโยชน์ทางร่างกายที่อาจได้รับ**
D2 receptor antagonist	ลดอาเจียน ลดสะอึก
5HT3 receptor antagonist	ลดอาเจียน
5HT2c receptor antagonist	กระตุ้นความอยากอาหาร
H1 antagonist	กระตุ้นความอยากอาหาร ลดคัน
NE and 5HT transporter antagonist	ลดปวด
M1 antagonist	ลดการบีบตัวของลำไส้ ลดสารคัดหลั่ง
GABA/Benzodiazepine receptor agonist	ต้านชัก คลายกล้ามเนื้อ

ตารางที่ 2. ระบบอวัยวะและอาการหรือโรคทางกายที่ได้ประโยชน์จากยาจิตเวช[6-8]

ระบบอวัยวะ	**อาการหรือโรคที่ได้ประโยชน์จากยาจิตเวช**
สมองและระบบประสาท	ภาวะเพ้อสับสน (delirium) ปัญหาทางพฤติกรรมในโรคสมองเสื่อม (behavioral symptoms of dementia) pseudobulbar palsy การเคลื่อนไหวแบบ chorea ในโรค Huntington โรคการนอน เช่น restless leg syndrome, หรือ narcolepsy อาการเสียงในหู (tinnitus)
โรคปวด	อาการปวดเส้นประสาท (neuropathic pain), diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia, post herpetic neuralgia, phantom limb pain, burning mouth syndrome โรคปวดศีรษะ migraine หรือ tension-type headache fibromyalgia อาการปวดหลังที่ไม่จำเพาะ (non-specific low back pain)
ระบบทางเดินอาหาร	ภาวะน้ำลายเยอะ (sialorrhea) สะอึก (hiccup) คลื่นไส้ อาเจียน (nausea/vomiting, chemo-therapy induced nausea/vomiting) โรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome), functional colonic disease
ระบบทางเดินปัสสาวะ	อาการกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urinary stress incontinence) ภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน (overactive bladder syndrome) ภาวะปัสสาวะรดที่นอนในเด็ก (childhood enuresis) ภาวะหลั่งเร็ว (premature ejaculation)
ระบบสืบพันธุ์สตรี	กลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือน (premenstrual syndrome) อาการร้อนวูบวาบหลังหมดประจำเดือนหรือจากยา (menopausal/drug induced hot flashes)
ปัญหาติดสารเสพติด	ภาวะติดบุหรี่ (nicotine dependence) ภาวะติดสุรา (alcoholism)
อาการทั่วไปอื่นๆ	chronic fatigue syndrome อาการอ่อนเพลียในโรคมะเร็ง (cancer-related fatigue) anorexia/cachexia/significant weight loss อาการคัน (pruritus)

ยาต้านโรคจิต (antipsychotics)

ยาต้านโรคจิตที่ใช้ในปัจจุบันแบ่งเป็นสองกลุ่มใหญ่คือ typical (first generation) antipsychotics เช่น haloperidol, chlorpromazine และ atypical (second generation) antipsychotics เช่น risperidone, olanzapine, quetiapine หรือ clozapine เป็นต้น

Haloperidol มีประโยชน์ในการนำมาใช้ควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรง ไม่ว่าจะจากการได้รับยาเคมีบำบัด อาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด หรือในกลุ่มผู้ป่วยระยะสุดท้าย[9] โดยกลไกหลักที่ทำให้ยาสามารถไปลดอาการเหล่านี้ได้คือการยับยั้ง D2 receptor ที่ area postrema (chemoreceptor trigger zone) ที่ส่วนพื้นของ fourth ventricle นอกจากนั้น haloperidol ยังช่วยให้ผู้ป่วยมีความกังวลหรือกระวนกระวายน้อยลงซึ่งอาจช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียนทางอ้อมได้อีกด้วย ระดับยาและวิธีการใช้ haloperidol คือ 0.5-5 มก. รับประทานวันละ 2-3 เวลา โดยมีทั้งรูปแบบเม็ดและยาน้ำ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาได้หรือไม่ร่วมมือในการรับประทานยาก็อาจให้ haloperidol ทางกล้ามเนื้อหรือเส้นเลือดดำที่ระดับ 0.25-2.5 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง นอกจากนั้นกลุ่มแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้ายยังนำ haloperidol ในระดับต่ำมาให้ต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำหรือให้ทางใต้ผิวหนังเพื่อช่วยอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรงได้[10] ข้อระมัดระวังในการใช้ haloperidol ได้แก่ ผลข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหว (extrapyramidal symptom) เช่น กล้ามเนื้อบิดเกร็งฉับพลัน (acute dystonia) ภาวะพาร์กินสัน (parkinsonism) ภาวะวุ่นวายกระสับกระส่าย (akathisia) จึงควรระมัดระวังในการใช้ยาตัวนี้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสันหรือใช้ในระดับต่ำในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทางสมองหรือผู้ป่วยสูงอายุ[11] haloperidol สามารถทำให้เกิดการยืดยาวของ QT interval ได้ ซึ่ง QTc prolongation >500 มิลลิวินาที จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ torsade de point นำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติหรือหยุดเต้นเฉียบพลันได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มี QTc prolongation หัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง และต้องตรวจคลื่นหัวใจเป็นระยะโดยเฉพาะในรายที่ใช้ haloperidol ทางหลอดเลือดดำ[12]

chlorpromazine เป็นยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าอีกตัวที่มีประโยชน์อย่างมากในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน นอกจากนั้นยังมีข้อมูลว่าสามารถนำมาใช้ในอาการสะอึกรุนแรงอีกด้วย[13] กลไกการออกฤทธิ์คือการยับยั้ง D2 receptor ร่วมกับการยับยั้งตัวรับของระบบสารสื่อประสาทอื่น ๆ เช่น histaminergic, adrenergic, muscarinic receptors โดยมีผลช่วยในการยับยั้ง vagal tone ของระบบทางเดินอาหารทำให้เพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ได้ (prokinetic effect)[9] อย่างไรก็ตาม chlorpromazine สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้หลากหลายเช่น ภาวะเพ้อสับสน (delirium), อาการปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก ความดันต่ำที่สัมพันธ์กับท่าทาง QTc prolongation และหัวใจเต้นผิดจังหวะ[14] ระดับ chlorpromazine ที่ใช้สำหรับควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนหรือสะอึก คือ 25-50 มก. รับประทานสองถึงสามเวลาต่อวัน หรือ 25-50 มก.ให้ทางกล้ามเนื้อ บางครั้งอาจใช้ chlorpromazine ให้ทางใต้ผิวหนังเพื่อควบคุมอาการทางระบบทางเดินอาหาร ความสับสน หรือความทุกข์ทรมานทางร่างกายและจิตใจในผู้ป่วยระยะสุดท้าย[10] ส่วนการให้ยาทางเส้นเลือดดำควรกระทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากยา

สามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเฉียบพลันได้

Olanzapine เป็นยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีประโยชน์อย่างมากสำหรับผู้ป่วยทางกาย เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลายทั้งการยับยั้ง D2 receptor ร่วมกับ 5HT2c receptor, 5HT3 receptor ช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีมาก olanzapine ได้ถูกบรรจุในแนวทางปฏิบัติทางการแพทย์บางฉบับและบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทยในในปี พ.ศ. 2561 เพื่อช่วยในการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังได้เคมีบำบัด[15, 16] โดยเริ่มต้นที่ประมาณ 2.5-5 มก. สูงสุด 20 มก. หนึ่งถึงสองครั้งต่อวัน การยับยั้ง H1 และ 5HT2c receptor อาจมีส่วนช่วยกระตุ้นความอยากอาหารและเพิ่มน้ำหนักในผู้ป่วยทางกาย[17] ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ความง่วงซึม มึนศีรษะ หน้ามืด ปากแห้ง คอแห้ง และการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาล ไขมัน ร่วมกับน้ำหนักตัว[18] จึงควรระมัดระวังการใช้ olanzapine ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน ไขมันในเลือดสูง หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานทางปากได้เนื่องจากยาอาจไปเพิ่มความหิวมากเกินไป

ยาต้านเศร้า (antidepressants)

มีข้อมูลจากการศึกษาที่แสดงว่ายาต้านเศร้ามีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการทางกายบางชนิด Mercier และคณะ ได้รวบรวมหลักฐานการศึกษาต่าง ๆ และสรุปว่ามีหลักฐานระดับสูงว่ายาต้านเศร้ามีประโยชน์ในการควบคุมความเจ็บปวด โดยเฉพาะอาการปวดเส้นประสาท (neuropathic pain) อาการปวดเส้นประสาทในโรคเบาหวาน (painful diabetic neuropathy) ปวดศีรษะไมเกรนหรือปวดแบบ tension-type โรค fibromyalgia การกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ และโรคลำไส้แปรปรวน[6]

tricyclic antidepressants เช่น amitriptyline, nortriptyline, imipramine, doxepin เป็นยาต้านเศร้าที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคทางอารมณ์ผ่านกลไกยับยั้งการดูดกลับของ norepinephrine และ serotonin ของเซลล์ประสาทตัวต้น ยากลุ่มนี้ยังไปจับกับตัวรับที่หลากหลาย เช่น H1 receptor, alpha 1 receptor, M1 receptor ทำให้เกิดผลข้างเคียงตามมาเช่นปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก ความจำลดลง สับสน หน้ามืด เวียนศีรษะ น้ำหนักเพิ่ม รวมทั้งผลข้างเคียงด้านการเต้นของหัวใจซึ่งเป็นข้อจำกัดของการใช้ยากลุ่มเก่า[19] amitriptyline, nortriptyline ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการควบคุมความปวดเส้นประสาท โดยอาจจะได้ประโยชน์จากกลไกเพิ่มระดับ serotonin และ norepinephrine ใน descending pain pathway ซึ่งช่วยยับยั้งข้อมูลความเจ็บปวดจากไขสันหลังที่ส่งขึ้นมาจากไขสันหลัง[20, 21] ระดับยาที่รักษาอาการปวดจะค่อนข้างต่ำ คือเริ่มที่ 10-25 มก. และอาจเพิ่มในระดับสัปดาห์หรือเดือนเป็น 50-100 มก. ตามการตอบสนอง แต่ระดับยาที่รักษาโรคซึมเศร้าจะค่อนสูงประมาณ 50-150 มก.ต่อวัน ยา amitriptyline มีหลักฐานมากที่สุดในกลุ่มยาต้านเศร้าว่าช่วยป้องกันหรือลดความรุนแรง ความถี่และระยะเวลาของช่วงการปวดศีรษะไมเกรนหรือ tension type ได้[22] แต่ amitriptyline มีผลข้างเคียงด้านต่าง ๆ ค่อนข้างมากดังนั้นอาจเลี่ยงมาใช้ nortriptyline ซึ่งมีฤทธิ์ anticholinergic, antihistamine, antiadrenergic ต่ำกว่าเนื่องจากยากลุ่ม tricyclic มีฤทธิ์ anticholinergic ค่อนข้างสูง จึงมีประโยชน์ในการมารักษาปัญหาปัสสาวะรดที่นอนโดยเฉพาะในเด็ก ตัวที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

ให้ใช้ในภาวะนี้คือ imipramine โดยเริ่มในระดับยาต่ำคือ 10-25 มก. และค่อย ๆ ปรับเพิ่มเป็น 50-100 มก.ต่อวันตามการตอบสนอง[23] นอกจากนั้นยาต้านเศร้ากลุ่มนี้อาจมีประโยชน์ในภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน (overactive bladder) แต่หลักฐานสนับสนุนยังไม่ชัดเจน[24] doxepin เป็นยาที่มีฤทธิ์ antihistamine สูงที่สุดและตัวยาไปจับทั้ง H1 และ H2 receptors จึงถูกนำมาใช้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอาการคันตามผิวหนังที่สัมพันธ์กับภาวะจิตใจหรืออาการนอนไม่หลับ เช่น atopic dermatitis, chronic urticaria, หรือ chronic idiopathic pruritus โดยระดับยาที่ใช้อยู่ที่ 10-75 มก.ต่อวัน[25] มากไปกว่านั้น doxepin ยังเป็น tricyclic antidepressant ตัวเดียวที่มีในรูปแบบครีมทาลดอาการคัน (topical 5% doxepin cream) ซึ่งมีใช้อยู่ในต่างประเทศ

ยาต้านเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เป็นยาตัวหลักในการรักษาโรคซึมเศร้าและโรควิตกกังวล ยากลุ่มนี้ช่วยลดอาการทางด้านอารมณ์หรือพฤติกรรมในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทางสมอง เช่นปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วยสมองเสื่อม (behavioral and psychological symptoms of dementia)[26] หรือ pseudobulbar palsy[27] เป็นต้น การที่ยากลุ่ม SSRIs มีความจำเพาะต่อสาร serotonin แต่ไม่ได้เพิ่มระดับ norepinephrine อาจช่วยอธิบายถึงเหตุผลที่ยากลุ่มนี้ไม่มีประสิทธิภาพในการช่วยบรรเทาอาการปวดเส้นประสาทหรือปวดศีรษะ[28] ในระบบทางเดินอาหาร serotonin เป็นสารสื่อประสาทหลักตัวหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ มีการศึกษาในยาต้านเศร้าเช่น fluoxetine, paroxetine, citalopram พบว่าช่วยให้อาการของโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) ดีขึ้น[29,30] โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าหรือวิตกกังวลร่วมด้วย tricyclic antidepressant หรือ paroxetine ที่มีฤทธิ์ anticholinergic อาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนที่มีอาการท้องเสียเด่น ในทางตรงข้าม SSRI ตัวอื่น ๆ อาจช่วยให้อาการท้องผูกดีขึ้นเนื่องจากผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยากลุ่มนี้คืออาการถ่ายเหลว[31] ผลข้างเคียงที่พบบ่อยอีกอย่างหนึ่งของ SSRI คือ sexual dysfunction ซึ่งสามารถนำผลข้างเคียงนี้มาใช้ประโยชน์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีปัญหา premature ejaculation โดยตัวยาที่อาจจะนำมาใช้ได้แก่ escitalopram, sertraline, paroxetine, และ fluoxetine[32]

Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ถูกพัฒนาต่อจากยากลุ่ม SSRI และมีบางการศึกษาชี้ว่าอาจมีประสิทธิภาพที่สูงกว่ายากลุ่มเดิมในการรักษาซึมเศร้า ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่เพิ่มทั้งระดับ serotonin และ norepinephrine ในระบบสารทส่วนกลาง ทำให้ยากลุ่มนี้ถูกนำมาใช้ในโรคที่สัมพันธ์กับความเจ็บปวด เช่น โรคปวดเส้นประสาท โรคปวดศีรษะไมเกรนหรือ tension type โรค fibromyalgia รวมถึงภาวะร้อนวูบวาบ (hot flush, vasomotor symptoms) ที่สัมพันธ์กับภาวะหมดประจำเดือนหรือการใช้ยาเคมีบำบัด[33] ยาที่ได้รับการศึกษาและมีหลักฐานมากที่สุดในกลุ่มนี้คือ duloxetine โดยระดับยาที่ช่วยอาการทางกายอยู่ที่ 30-60 มก.ต่อวัน ยา duloxetine ได้การรับรองจากองค์กรอาหารและยาของสหรัฐ ให้ใช้ได้ในอาการปวดกล้ามเนื้อเรื้อรัง (chronic musculoskeletal pain) อาการปวดเส้นประสาทในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetic peripheral neuropathy) และ โรค fibromyalgia[34] นอกจากนั้นยังมีรายงานว่ายามีประโยชน์ในภาวะกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (stress urinary incontinence)[35] อย่างไรก็ตามควร

ระมัดระวังกับการใช้ duloxetine ร่วมกับยาอื่นเนื่องจากตัวยาไปยับยั้ง CYP450 2D6 และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคตับ venlafaxine ในระดับที่สูงประมาณ 150-225 มก.ขึ้นไปจะเพิ่มการยับยั้งการดูดกลับของ norepinephrine ในช่องระหว่างเซลล์ประสาท จึงช่วยลดอาการปวดได้เหมือนกลไกของ TCA และSNRI ตัวอื่น ๆ[36] นอกจากนั้นยังมีการศึกษาที่แสดงประโยชน์ของ venlafaxine 37.5-150 มก.ต่อวัน เพื่อป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน[37] อาการทาง vasomotor ที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศหญิง ได้แก่ อาการแสบร้อน (hot flush) ผิวหนังแดง (flushing) และเหงื่อออกกลางคืน (night sweat) อาจบรรเทาได้โดยยา desvenlafaxine (50-100 มก.ต่อวัน)[38] หรือ venlafaxine โดยยาสองตัวนี้มีปฏิกิริยาระหว่างยาที่ต่ำแต่ควรต้องตรวจติดตามดูความดันและชีพจรหากใช้ยาในระดับสูง

กลไกออกฤทธิ์ของ bupropion คือการยับยั้งการดูดกลับของ dopamine และ norepinephrine กลับเข้าเซลล์ ทำให้มีปริมาณ dopamine และ norepinephrine ในช่องระหว่างเซลล์มากขึ้นซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยหายเศร้าและลดอาการเชื่องช้า อ่อนเพลีย และไม่มีสมาธิได้ จึงมีประโยชน์ในการนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคทางกายที่มีอาการอ่อนเพลียร่วมกับซึมเศร้าได้ที่ระดับยา 150-450 มก.ต่อวัน[39, 40] ข้อบ่งชี้ทางคลินิกในการใช้ bupropion อีกประการหนึ่งคือการหยุดบุหรี่ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยโรคปอด โรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด หรือผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะที่จะต้องหยุดบุหรี่ระยะยาวให้ได้[41, 42] ยาตัวนี้อาจทำให้น้ำหนักลดในผู้ป่วยบางราย จึงถูกนำมาใช้ผสมกับ Naltrexone เพื่อใช้เป็นยาลดน้ำหนัก[43] ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้ยา bupropion ระดับสูงและในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทางสมองเพราะอาจจะทำให้เกิดการชักได้

Mirtazapine อยู่ในกลุ่ม noradrenaline and specific serotonergic agent (NaSSA) ยับยั้ง alpha 2 receptor ที่เซลล์ประสาทตัวต้น ทำให้มีการปลดปล่อย noradrenaline และ serotonin มากขึ้น ยายังไปยับยั้ง 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, H1 receptor ซึ่งช่วยบรรเทาอาการทางด้านอารมณ์และความวิตกกังวล (alpha 2, 5HT2A inhibitor), ช่วยเพิ่มน้ำหนักในผู้ป่วยโรคทางกาย (5HT2C, H1 inhibitor), ช่วยบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน (5HT3) และช่วยการนอนได้ดีมาก (H1 inhibitor)[44, 45] ยาตัวนี้จึงถูกนำมาใช้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งหรือผู้ป่วยโรคทางกายที่ผอมแห้งมาก (cachexia) โดยระดับยาที่ใช้อยู่ระหว่าง 15-45 มก.ต่อวัน[46] mirtazapine มีปฏิกิริยากับยาตัวอื่นต่ำมาก แต่ยาอาจทำให้ผู้ป่วยง่วงหรืออ่อนเพลียมากเกินไปซึ่งควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบก่อนให้ยาและอาจพิจารณาใช้ยาตัวอื่นหากผู้ป่วยทางกายมีผลข้างเคียงจากยามากเกินไป

ยาคลายกังวลกลุ่ม benzodiazepines

ยากลุ่มนี้จะไปจับกับ benzodiazepine receptor ที่ GABA-A ligand gated chloride channel complex ทำให้ chloride ไหลเข้าเซลล์ประสาท ส่งผลให้เกิดการยับยั้งกระแสประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง มีผลดีทางคลินิกคือสามารถลดความกลัว ความกังวลและช่วยให้นอนหลับได้อย่างรวดเร็ว[47] ความแตกต่างของ Benzodiazepine แต่ละชนิดอยู่ที่วิธีการบริหารยา ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์

ความยาวนานของการออกฤทธิ์ การเมตาบอลิซึมของ midazolam ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์สั้นอย่างมาก โดยสามารถให้ได้ทางปาก กล้ามเนื้อหรือเส้นเลือดดำในระดับยาประมาณ 0.5-5 มก. ช่วยทำให้ผู้ป่วยที่เจ็บป่วยทางกายรุนแรงหลับหรือสลบลงได้[48] แต่ยาตัวนี้ควรถูกจำกัดการใช้เฉพาะในห้องผ่าตัด ห้องดูแลผู้ป่วยหนัก หรือห้องฉุกเฉิน และไม่ควรนำมาใช้เป็นยานอนหลับหรือยาลดความวิตกกังวลเนื่องจากมีฤทธิ์ในการเสพติดสูงมาก chlordiazepoxide ถูกใช้บ่อยในภาวะขาดสุราเนื่องจากระยะเวลาในการออกฤทธิ์ยาวนาน[49] ยาอื่นที่นำมาใช้ในภาวะขาดสุราเรื้อรัง ได้แก่ clonazepam, diazepam, และ lorazepam[50] นอกจากนั้นยังมีการนำ chlordiazepoxide 5 มก. มารวมกับ clidinium 2.5 มก. ซึ่งเป็นยากลุ่ม anticholinergic ยาผสมตัวนี้มีข้อบ่งชี้ในโรคลำไส้แปรปรวนและโรคในระบบทางเดินอาหารที่สัมพันธ์กับอารมณ์ clonazepam เป็น benzodiazepine ที่ถูกใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวทำให้โอกาสในการเสพติดต่ำกว่ายาตัวอื่น และยายังมีประโยชน์ในการควบคุมและป้องกันการชักในรูปแบบต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นแบบ akinetic, absence หรือ myoclonic[51] นอกจากนั้นยังอาจนำมาใช้ในกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อเช่น spasticity, dystonia หรือ tremor[52] lorazepam เป็นยาอีกตัวในกลุ่มนี้ที่ถูกนำมาใช้บ่อยในผู้ป่วยทางกายเนื่องจากมีระยะเวลาของการออกฤทธิ์ประมาณ 6-8 ชั่วโมง สามารถให้ได้ทางปาก กล้ามเนื้อ และหลอดเลือดดำ (แต่ยาฉีดไม่มีในประเทศไทย) และถูกกำจัดโดยวิธี conjugation ที่ตับจึงมีความปลอดภัยกว่ายาตัวอื่นในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับ นอกจากประโยชน์ในการลดความกังวลหรือนอนหลับแล้ว lorazepam ยังเป็นยาที่มีข้อบ่งชี้ให้ใช้ได้ในภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) โดยให้ได้ตั้งแต่ 1-4 มก.ทางหลอดเลือดดำ[53] lorazepam ถูกนำมาใช้เสริมกับยาแก้อาเจียนตัวอื่น ๆ โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้อาเจียนที่สัมพันธ์กับความกังวลล่วงหน้า (anticipatory) และคงเหลืออยู่ (breakthrough) จากยาเคมีบำบัด[54] ผลไม่พึงประสงค์จากยากลุ่มนี้มีหลายประการ ได้แก่ การกดประสาท ขาดความยับยั้งชั่งใจ (disinhibition) ความจำไม่ดี ภาวะเพ้อสับสน หกล้ม กดการหายใจ และการติดยา[55] ดังนั้นจึงควรใช้ยากลุ่มนี้ด้วยความระมัดระวังและใช้เท่าที่มีข้อบ่งชี้ที่จำเป็นเหมาะสมทางคลินิกเท่านั้น

ยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase ในเซลล์ประสาททำให้ catecholamine ถูกทำลายน้อยลง และมีปริมาณเพิ่มมากขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง MAOIs เป็นยาต้านเศร้าที่ไม่ถูกนำมาใช้บ่อยเนื่องจากผู้ป่วยต้องควบคุมอาหารเพื่อป้องกันภาวะความดันสูงรุนแรง และยาก็มีปฏิกิริยากับยาบางตัวทำให้เกิด serotonin syndrome ได้ MAOIs ที่มีความจำเพาะกับ monoamine oxidase type B เช่น selegiline และ rasagiline จะเพิ่มปริมาณ dopamine ในระบบประสาทมากขึ้น มีประโยชน์ต่ออาการด้านการเคลื่อนไหวและอาการด้านอื่น ๆ ของโรคพาร์กินสัน[56]

Stimulants

ยากลุ่ม psychostimulants ที่มีในประเทศไทย ได้แก่ methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์ระยะสั้นและระยะยาว ตัวอื่น ๆ ที่มีในต่างประเทศ คือ modafinil, dextroamphetamine และ lisdexamphetamine ยากลุ่มนี้เสริมการปลดปล่อย catecholamine ออกมาสู่ช่องระหว่างเซลล์ประสาทโดยเฉพาะ dopamine และ norepinephrine มีผลดีต่ออาการของโรคสมาธิสั้น[57] และโรคลมหลับ (narcolepsy)[58] ยากลุ่มนี้อาจช่วยเพิ่มความรู้สึกตื่นตัว มีเรี่ยวแรง มีสมาธิ และความสนใจต่อสิ่งต่าง ๆ มากขึ้น ในผู้ป่วยที่มีความอ่อนเพลียจากโรคทางกาย เช่น โรคมะเร็ง[59] โรค multiple sclerosis หรือ ภาวะหลังกระทบกระเทือนทางสมอง (traumatic brain injury)[60] ยากลุ่มนี้ยังช่วยให้ผู้ป่วยระยะสุดท้ายที่ได้ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids มีความตื่นตัวมากขึ้นได้[61] การใช้ methylphenidate อาจเริ่มที่ 2.5-5 มก. หนึ่งหรือสองเวลาต่อวัน แล้วจึงค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามที่คนไข้จะทนยาได้ โดยระดับสูงสุดอยู่ที่ประมาณ 40 มก.ต่อวัน ขณะเดียวกันต้องคอยเฝ้าระวังผลข้างเคียงได้แก่ อาการปวดศีรษะ เบื่ออาหาร หัวใจเต้นเร็ว ความดันสูง และภาวะเพ้อสับสน

บทสรุป

การเลือกใช้ยาจิตเวชเพื่อครอบคลุมอาการทั้งด้านจิตใจและร่างกายในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตร่วมกับอาการทางทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์ของยากว้างมากขึ้น บางสถานการณ์เราอาจเลือกใช้ยาจิตเวชเพื่อช่วยบรรเทาอาการทางร่างกายในแต่ละระบบอวัยวะตามที่บทความนี้ได้กล่าวถึง อย่างไรก็ตามควรต้องระมัดระวังผลข้างเคียงที่เกิดจากยาจิตเวชกลุ่มต่าง ๆ เพราะอาจทำให้เกิดปัญหาทางร่างกายใหม่ๆ ขึ้นหรือทำให้อาการทางกายแย่ลงได้ ดังนั้นการเลือกใช้ยาโดยคำนึงถึงความสมดุลย์ระหว่างการสร้างสรรค์ประโยชน์จากการใช้ยาควบคู่ไปกับการจำกัดผลที่ไม่พึงประสงค์จากยาจึงเป็นสิ่งที่แพทย์และพยาบาลควรพิจารณาในทุกครั้งที่สั่งจ่ายยาจิตเวช

เอกสารอ้างอิง

1. Grassi L, Caruso R, Hammelef K, Nanni MG, Riba M. Efficacy and safety of pharmacotherapy in cancer-related psychiatric disorders across the trajectory of cancer care: a review. Int Rev Psychiatry 2014;26:44-62.
2. Thronson LR, Pagalilauan GL. Psychopharmacology. Med Clin North Am 2014;98:927-58.
3. Atypical Antipsychotic Medications: Use in Adults 2015 [Available from: https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/atyp-antipsych-adult-factsheet11-14.pdf.
4. Antidepressant Medications: Use in Adults 2013 [Available from: https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ad-adult-factsheet11-14.pdf.
5. Stimulant and Related Medications: Use in Adults 2013 [Available from: https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/stim-adult-factsheet.pdf.

6. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Schuers M, Boulet P, Hermil JL, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. BMC Fam Pract 2013;14:55.
7. Levension JL. Textbook of Psychosomatic Medicine. second ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2011.
8. Levenson JL, Ferrando SJ. Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill. second ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2017.
9. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clin Interv Aging 2011;6:243-59.
10. Gupta M, Davis M, LeGrand S, Walsh D, Lagman R. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. J Support Oncol 2013;11:8-13.
11. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. Palliat Support Care 2015;13:1079-85.
12. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics 2013;54:1-13.
13. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:1037-50.
14. Dudley K, Liu X, De Haan S. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:Cd007778.
15. National List of Essential Medicine (Thailand), (2018).
16. Bosnjak SM, Dimitrijevic J, Djordjevic F. Cancer and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on olanzapine. Curr Opin Support Palliat Care 2016;10:180-8.
17. Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. Support Care Cancer 2010;18:1-9.
18. Werner FM, Covenas R. Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects. Expert Opin Drug Saf 2014;13:1031-42.
19. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 4:4-11; discussion 2-3.
20. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015:Cd008242.
21. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:Cd011209.
22. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. Bmj 2010;341:c5222.
23. Sinha R, Raut S. Management of nocturnal enuresis - myths and facts. World J Nephrol 2016;5:328-38.
24. Athanasopoulos A. The pharmacotherapy of overactive bladder. Expert Opin Pharmacother 2011;12:1003-5.
25. Kaur R, Sinha VR. Antidepressants as antipruritic agents: A review. Eur Neuropsychopharmacol 2018;28:341-52.
26. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011;26:169-83.

27. Sauve WM. Recognizing and treating pseudobulbar affect. CNS Spectr 2016;21:34-44.
28. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. Pharmacol Rep 2013;65:1611-21.
29. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 2009;58:367-78.
30. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. Jama 2015;313:949-58.
31. Kulak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome-A systematic review. Pharmacol Rep 2017;69:1366-79.
32. Jern P, Johansson A, Piha J, Westberg L, Santtila P. Antidepressant treatment of premature ejaculation: discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting. Int J Impot Res 2015;27:75-80.
33. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. J Clin Pharmacol 2012;52:6-17.
34. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2014:Cd007115.
35. Li J, Yang L, Pu C, Tang Y, Yun H, Han P. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol 2013;45:679-86.
36. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. Pain Med 2017;18:1999-2012.
37. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. Headache 2005;45:144-52.
38. Cheng RJ, Dupont C, Archer DF, Bao W, Racketa J, Constantine G, et al. Effect of desvenlafaxine on mood and climacteric symptoms in menopausal women with moderate to severe vasomotor symptoms. Climacteric 2013;16:17-27.
39. Sennfelt DA, Marques da Silva MA, Tavares AP. Bupropion in the treatment of major depressive disorder in real-life practice. Clin Drug Investig 2011;31 Suppl 1:19-24.
40. Ashrafi F, Mousavi S, Karimi M. Potential Role of Bupropion Sustained Release for Cancer-Related Fatigue: a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19:1547-51.
41. Latimer KM. Lung Cancer: Smoking Cessation. FP Essent 2018;464:11-6.
42. Gomez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S. Current and Emerging Pharmacotherapies for Cessation of Tobacco Smoking. Pharmacotherapy 2018;38:235-58.
43. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. Med Clin North Am 2018;102:135-48.
44. Al-Majed A, Bakheit AH, Alharbi RM, Abdel Aziz HA. Mirtazapine. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol 2018;43:209-54.
45. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. Prim Care Companion CNS Disord 2013;15.
46. Zaini S, Guan NGC, Sulaiman AH, Zainal NZ, Huri HZ, Shamsudin SH. The Use of Antidepressants for Physical and Psychological Symptoms in Cancer. Curr Drug Targets 2018.

47. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. fourth ed: Cambridge University Press; 2014.
48. Zhou Y, Jin X, Kang Y, Liang G, Liu T, Deng N. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. Crit Care 2014;18:R122.
49. Kumar CN, Andrade C, Murthy P. A randomized, double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in patients with uncomplicated alcohol withdrawal. J Stud Alcohol Drugs 2009;70:467-74.
50. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2010:Cd005063.
51. Loiseau P. [Benzodiazepines in the treatment of epilepsy]. Encephale 1983;9:287b-92b.
52. Raymond D, Ozelius L. Myoclonus-Dystonia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
53. Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsy Behav 2016;64:29-36.
54. James A, Nair MM, Abraham DS, Kovoor JS, Jose WM, Reghu R. Effect of Lorazepam in Reducing Psychological Distress and Anticipatory Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Chemotherapy. J Pharmacol Pharmacother 2017;8:112-5.
55. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. Expert Opin Drug Saf 2004;3:485-93.
56. Binde CD, Tvete IF, Gasemyr J, Natvig B, Klemp M. A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol 2018.
57. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. J Clin Psychiatry 2010;71:754-63.
58. Gowda CR, Lundt LP. Mechanism of action of narcolepsy medications. CNS Spectr 2014;19 Suppl 1:25-33; quiz 25-7, 34.
59. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone PC. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 2011;41:761-7.
60. Johansson B, Wentzel AP, Andrell P, Odenstedt J, Mannheimer C, Ronnback L. Evaluation of dosage, safety and effects of methylphenidate on post-traumatic brain injury symptoms with a focus on mental fatigue and pain. Brain Inj 2014;28:304-10.
61. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? Palliat Med 2011;25:431-41.

บทบาทของพยาบาลในการดูแลต่อเนื่องที่บ้านในกลุ่มผู้ป่วยโรคเรื้อรังระบบทางเดินหายใจ (the roles of home health care nurse in chronic respiratory disease)

วิภาวรรณ ทองเทียม

ศูนย์การดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องที่บ้าน ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

ภาวะการเจ็บป่วยเรื้อรังเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย อุบัติการณ์ของโรคเรื้อรังเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ[1] โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างประชากรเข้าสู่ภาวะประชากรสูงวัย (Population ageing) ที่มีการเสื่อมของร่างกายไปตามอายุ ทำให้พบการเจ็บป่วยเรื้อรังได้มากขึ้น ทั้งนี้พบผู้สูงอายุไทยในสัดส่วนที่สูงขึ้นจากปี พ.ศ. 2548 ซึ่งมีผู้สูงอายุ 6.7 ล้านราย และเพิ่มเป็น 14 ล้านราย ในปี พ.ศ. 2568[2] ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะพึ่งพึงและต้องการการดูแลจากผู้ดูแล ต้องการการบริการดูแลต่อเนื่องที่บ้านในกรณีเจ็บป่วยเรื้อรังและโรคมีความซับซ้อนรุนแรง[3] ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มโรคในระบบทางเดินหายใจเป็นผู้ป่วยเรื้อรังกลุ่มหนึ่งที่ต้องการการดูแลต่อเนื่องทั้งเรื่องอุปกรณ์ทางการแพทย์ อุปกรณ์บำบัดออกซิเจน หรือใช้เครื่องช่วยหายใจ และการดูแลตนเองในด้านอื่นๆ[4]ได้แก่ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหอบหืด โรคมะเร็งปอด วัณโรค ปอดอักเสบ หลอดลมอักเสบ การติดเชื้อราในปอด เนื้อเยื่อในปอดอักเสบ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด โรคนอนกรนและหยุดหายใจในขณะหลับ เป็นต้น[5]

การเตรียมความพร้อมเพื่อให้ผู้ดูแลมีความมั่นใจในการดูแลโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาซับซ้อนที่ต้องใช้อุปกรณ์บำบัดออกซิเจนและเครื่องช่วยหายใจนั้นจะต้องมีการประสานความร่วมมือของทีมสหสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วย และทีมเยี่ยมบ้าน ซึ่งทุกฝ่ายมีหน้าที่ร่วมกันในการดูแลผู้ป่วยทั้งการสอนให้คำแนะนำปรึกษา ตลอดจนสนับสนุนทางด้านอุปกรณ์ เครื่องมือทางการแพทย์ และยังต้องดูแลแบบองค์รวมในด้านอื่นตามปัญหาและความต้องการของผู้ป่วย เช่น ปัญหาทางด้านจิตใจของผู้ป่วยและผู้ดูแล เช่น ความเหนื่อยล้าจากการดูแล (caregiver burden) การดูแลที่บ้านยึดหลักการให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีส่วนร่วมในการดูแล เพื่อส่งเสริมให้ผู้ป่วยสามารถจัดการตนเองได้ในสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมที่บ้านและชุมชน[3]

ศูนย์การดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องที่บ้าน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นส่วนหนึ่งของทีมการดูแลผู้ป่วยที่ให้การดูแลติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วยโรคทางอายุรกรรมเรื้อรัง ตั้งแต่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลจนกระทั่งกลับบ้าน เริ่มดำเนินการขยายบริการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยอายุรกรรมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 จนถึงปัจจุบัน ผู้ป่วยที่รับปรึกษาส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ป่วยเรื้อรังและมีความพิการรุนแรง (long-term with extreme disability) โดยมีเป้าหมายในการจัดบริการดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องที่บ้าน ให้ผู้ป่วยมีสุขภาวะใกล้เคียงปกติมากที่สุด และสามารถอยู่ร่วมกันกับครอบครัวได้อย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดี เพื่อให้สามารถดูแลตนเองได้อย่างเหมาะสมปลอดภัย

การดูแลสุขภาพที่บ้าน (home health care) (ศูนย์การดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องที่บ้าน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์)

การดูแลสุขภาพที่บ้าน หมายถึง การจัดบริการดูแลสุขภาพอนามัยอย่างต่อเนื่อง (continuing care) ให้แก่ผู้ป่วยและครอบครัว ที่มีปัญหาสุขภาพที่บ้าน โดยบุคลากรทางด้านสาธารณสุข หรือบุคลากรทีมสุขภาพ (สหวิชาชีพ) เป็นระบบบริการสุขภาพแบบองค์รวม บริการที่ให้ต้องเหมาะสมตามความจำเป็นของตัวผู้ป่วยแต่ละคน และแต่ละครอบครัว

วัตถุประสงค์ของการดูแลสุขภาพที่บ้าน[6]

1. พัฒนาศักยภาพของผู้ป่วยและครอบครัวในการดูแลตนเอง โดยได้รับความรู้ การฝึกปฏิบัติ คำแนะนำ การปฏิบัติตนเมื่อเจ็บป่วย จากบุคลากรในทีมสุขภาพจนเกิดความมั่นใจ สามารถพึ่งตนเองได้ในการดูแลสุขภาพที่บ้าน
2. ลดจำนวนผู้ป่วยและภาระค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล
3. ลดอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายของผู้ป่วย จากการได้ให้การดูแลอย่างต่อเนื่อง และการสอนที่ให้รู้จักการดูแลสุขภาพของตนเอง
4. ส่งเสริมภาวะสุขภาพจิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยได้ใกล้ชิดกับครอบครัวในยามเจ็บป่วย
5. เพื่อปรับปรุงสภาวะสิ่งแวดล้อมที่บ้านให้เหมาะสมต่อโรคและการฟื้นหาย
6. เพื่อพัฒนาการบริการเชิงรุกสู่ครอบครัวและชุมชนอย่างมีระบบ

ขอบเขตการให้บริการของศูนย์การดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องที่บ้าน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ให้บริการดูแลติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วยในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล ได้แก่ สมุทรปราการ นนทบุรี และปทุมธานี

การแบ่งประเภทการดูแลสุขภาพผู้ป่วยที่บ้าน[7]

ผู้ป่วยที่ให้การพยาบาลที่บ้านมีหลายระดับ การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยจะช่วยในการวางแผนการพยาบาล กำหนดเป้าหมายและกิจกรรมและการประเมินผลได้ง่ายขึ้น ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อการดูแล

ที่บ้านมี 5 ระดับ

1. Curable/recover ผู้ป่วยที่รักษาให้หายได้ ต้องการการดูแลระยะสั้น ส่วนใหญ่ไม่ใช่ผู้ป่วยเรื้อรัง

2. Long-term chronic ผู้ป่วยเรื้อรัง เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ความดันโลหิตสูง มีการเปลี่ยนแปลงวิถีชีวิตเล็กน้อย ได้แก่ การควบคุมอาหาร กินยา และออกกำลังกาย

3. Long-term with mild disability มีการเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตค่อนข้างมาก ต้องมีคนช่วยเหลือในการทำกิจวัตรประจำวัน ต้องการการสอน สาธิต การช่วยเหลือผู้ป่วยบางส่วนในการทำกิจวัตรประจำวัน

4. Long-term with extreme disability การดูที่ซับซ้อน โรคอาจรุนแรงขึ้นไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ ผู้ดูแลต้องการการสอน สาธิต กิจกรรมการดูแลผู้ป่วยเรื้อรังในเรื่องต่างๆ เช่น การให้อาหาร การเคาะปอด การดูดเสมหะ การสวนปัสสาวะ การทำแผล เป็นต้น

5. Terminally ill ผู้ป่วยระยะสุดท้าย ผู้ป่วยกลุ่มนี้แพทย์จะวินิจฉัยว่าไม่สามารถรักษาได้ในทางการแพทย์ แต่ผู้ป่วยยังต้องการการดูแลต่อเนื่อง เพื่อลดหรือบรรเทาความทุกข์ทรมานจากการเจ็บป่วย และสามารถมีความพร้อมกับการเผชิญความตายอย่างสมศักดิ์ศรี

การจัดบริการติดตามดูแลต่อเนื่องที่บ้านกลุ่มผู้ป่วยโรคทางอายุรกรรม ศูนย์การดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องที่บ้าน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในการจัดการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยโรคเรื้อรังในผู้ป่วยอายุรกรรม รวมถึงผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ ได้มีการกำหนดรูปแบบการติดตามเยี่ยมบ้านออกเป็น 2 กลุ่ม ตามระดับความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน ประกอบด้วย

1. กลุ่มผู้ป่วยเรื้อรัง และไร้ความสามารถเล็กน้อย (long-term with mild disability) คือมีระดับความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน (ADL) เท่ากับ 61-90 คะแนน หมายถึง ผู้ป่วยที่เจ็บด้วยโรคเรื้อรัง ซึ่งไม่สามารถหายขาดได้ และมีการดำเนินของโรคหรือพยาธิสภาพของโรคมีผลต่อวิถีชีวิตปกติ และอาจจำเป็นต้องได้รับการดูแลช่วยเหลือในระยะยาวเรื่องการทำกิจวัตรประจำวันบางส่วน เช่น การอาบน้ำ การแต่งตัว การเตรียมอาหาร การรับประทานอาหารด้วยตนเอง การเคลื่อนย้าย การขับถ่าย เป็นต้น ผู้ป่วยต้องการการพึงพาอุปกรณ์การแพทย์บางชนิด ได้แก่ การใส่สายให้อาหารทางสายยาง การล้างไตทางหน้าท้อง ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาพ่น หรือเครื่องพ่นยา ซึ่งกำหนดการติดตามต่อเนื่องที่บ้านในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะติดตามเยี่ยมบ้านทั้งหมด 2 ครั้ง ครั้งที่ 1 หลังจากที่ผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ระยะเวลา 1 สัปดาห์ และครั้งที่ 2 หลังจากการเยี่ยมบ้านครั้งที่ 1 ระยะเวลา 4 สัปดาห์

2. กลุ่มผู้ป่วยเจ็บป่วยเรื้อรังที่มีความพิการรุนแรง (long-term with extreme disability) คือมีระดับความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน (ADL) เท่ากับ 0-60 คะแนน หมายถึง ผู้ป่วยโรคเรื้อรังซึ่งมีการดำเนินโรคที่มากขึ้นตามพยาธิสภาพของโรค มีปัญหาการเจ็บป่วย อาจทำให้เกิดความพิการที่รุนแรง หรือพร่องความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน และอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงต่างๆ

เช่น แผลกดทับ ข้อยึดติด เสี่ยงต่อการพร่องออกซิเจน ไม่สามารถขับเสมหะออกได้ด้วยตนเอง นอนติดเตียง ต้องได้รับการดูแลแบบพึ่งพาผู้ดูแลทั้งหมด (total care) เช่น การดูแลเรื่องเจาะคอ การดูดเสมหะ ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นต้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะติดตามเยี่ยมบ้านทั้งหมด 4 ครั้ง ครั้งที่ 1 ติดตามเยี่ยมบ้านหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาล 1 สัปดาห์ ครั้งที่ 2 หลังเยี่ยมบ้านครั้งที่ 1 ระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ ครั้งที่ 3 หลังเยี่ยมบ้านครั้งที่ 2 ระยะเวลา 4 สัปดาห์ และครั้งที่ 4 หลังเยี่ยมบ้านครั้งที่ 3 ระยะเวลา 4 สัปดาห์

ในการติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วยนั้นจะได้รับการส่งปรึกษาผู้ป่วยจากหอผู้ป่วยก่อนการจำหน่าย 3-5 วัน เพื่อเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยและผู้ดูแลในการกลับไปดูแลตนเองที่บ้าน จากนั้นพยาบาลเยี่ยมบ้านจะไปประเมินความสามารถและความพร้อมของผู้ป่วยและผู้ดูแล ความมั่นใจในการดูแลที่บ้าน ความต้องการการดูแลต่อเนื่อง อุปกรณ์และเครื่องมือที่จำเป็น เป็นต้น และภายหลังผู้ป่วยจำหน่ายจากโรงพยาบาล จึงกำหนดการเยี่ยมบ้านตามเกณฑ์การเยี่ยมผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มต่อไป

บทบาทหน้าที่ของพยาบาลเยี่ยมบ้าน

การติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วยโรคเรื้อรังระบบทางเดินหายใจ พยาบาลมีบทบาทหน้าที่หลายอย่างในการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายแบบองค์รวม รวมทั้งการประสานการทำงานกับสหสาขาวิชาในการดูแลผู้ป่วย โดยมีบทบาทหน้าที่ของพยาบาลในการติดตามดูแลต่อเนื่องที่บ้านดังนี้[3]

1. การประเมินภาวะสุขภาพของผู้ป่วยที่บ้าน การประเมินความรู้และความสามารถของผู้ดูแลและครอบครัว การประเมินสภาพแวดล้อมภายในบ้านและชุมชน ปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อมให้เอื้อต่อการดูแล เช่น การทำความสะอาดสถานที่อยู่อาศัย หรือการใช้อุปกรณเสริม เพื่อความปลอดภัย และมีความสะดวกในการทำกิจกรรม

2. การทวนสอบความรู้ การให้ความรู้และสาธิตเพิ่มเติมเกี่ยวกับขั้นตอนการดูแลต่างๆให้ถูกต้องเหมาะสมกับผู้ป่วยเมื่ออยู่บ้าน และเน้นย้ำให้ผู้ป่วยตระหนักถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นพร้อมทั้งแนวทางในการแก้ไขปัญหา

3. การให้การพยาบาลที่บ้าน ระบบบริการสุขภาพต่อเนื่องจากโรงพยาบาลสู่บ้านเป็นบริการพยาบาลแบบองค์รวมและต่อเนื่อง จากการวางแผนการจำหน่าย และเพื่อการปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อมให้มีความเหมาะสม เนื่องจากสภาพแวดล้อมที่บ้านแตกต่างจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยอาจมีปัญหาในการดูแลตนเองในผู้ป่วยเรื้อรัง ซึ่งมีปัญหาสุขภาพที่ยุ่งยากซับซ้อน รวมทั้งอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ต้องใช้ทักษะในการดูแล และต้องการการดูแลต่อเนื่องที่บ้าน เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีศักยภาพในการดูแลตนเองเผชิญได้กับปัญหาสุขภาพที่มีการเปลี่ยนแปลง และสามารถพึ่งพาตนเองได้ในระยะยาว

4. ประสานงานทีมสุขภาพและแหล่งประโยชน์ใกล้บ้านที่สามารถให้การช่วยเหลือผู้ป่วยได้ตามสภาพปัญหาและความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัว

5. รับฟังปัญหา และให้กำลังใจ สนับบสนุนและให้คำแนะนำ และเพิ่มความมั่นใจในการดูแลตนเอง ให้การสนับสนุนผู้ป่วยและครอบครัวเพื่อนำศักยภาพที่มีอยู่มาใช้ในการดูแล และเป็นที่ปรึกษาเพื่อทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวคลายความวิตกกังวลในเรื่องการดูแลผู้ป่วยเรื้อรัง

6. การส่งต่อผู้ป่วย เป็นการประสานงานการดูแลกับสถานบริการสาธารณสุขเพื่อส่งต่อการดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องในผู้ป่วยเรื้อรัง

7. บันทึกรายงานการให้บริการพยาบาลติดตามเยี่ยมบ้าน เพื่อติดตามและประเมินอาการเปลี่ยนแปลงการรักษาพยาบาลและส่งต่อข้อมูลกับทีมสุขภาพที่เกี่ยวข้องต่อไป

ประโยชน์ของการดูแลต่อเนื่องที่บ้าน[6,8,9]

1. ทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการเจ็บป่วยมากขึ้น สามารถดูแลตนเองได้ในบริบทการดูแลที่บ้าน พัฒนาศักยภาพในการดูแล และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

2. ผู้ป่วยได้กลับไปใช้ชีวิตกับครอบครัวในขณะเจ็บป่วยได้อยู่ในสภาพแวดล้อมที่คุ้นเคย ร่วมทำกิจกรรมกับครอบครัว ทำให้ความเครียดลดลง มีขวัญและกำลังใจดีขึ้น เกิดความอบอุ่นในครอบครัว

3. ลดปริมาณของผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ทำให้โรงพยาบาลสามารถให้บริการผู้ป่วยที่จำเป็นได้มากขึ้น

4. ลดค่าใช้จ่ายจากการเดินทางและพักค้างของผู้ดูแล และลดค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล

5. ลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลในการจัดบริการให้ผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องมาตรวจรับการรักษาที่โรงพยาบาล

6. ลดการติดเชื้อจากการนอนโรงพยาบาล

7. สร้างสัมพันธ์ภาพที่ดีระหว่างผู้ป่วยกับบุคลากรในทีมสุขภาพ เนื่องจากได้รับการดูแลสุขภาพเป็นรายบุคคล มีโอกาสได้พูดคุย ซักถามปัญหา และร่วมกันในการแก้ไขปัญหา

ความร่วมมือในการดูแลสุขภาพที่บ้านผู้ป่วยโรคเรื้อรังระบบทางเดินหายใจของทีมสหสาขาวิชา

การเตรียมความพร้อมเพื่อให้ผู้ดูแลมีความมั่นใจในการดูแลผู้ป่วยที่บ้านในผู้ป่วยโรคเรื้อรังระบบทางเดินหายใจที่ใช้เครื่องช่วยหายและอุปกรณ์บำบัดออกซิเจน ต้องประสานการทำงานเป็นทีม ทั้งหอผู้ป่วย ทีมสหสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วย เช่น แพทย์สาขาต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง พยาบาล นักกายภาพบำบัด นักสังคมสงเคราะห์ นักโภชนาการ เป็นต้น และทีมเยี่ยมบ้าน ทุกฝ่ายมีหน้าที่ร่วมกันในการดูแลผู้ป่วยทั้งการสอนให้คำแนะนำปรึกษา ตลอดจนสนับสนุนทางด้านอุปกรณ์ และเครื่องมือทางการแพทย์ ในการทำงานให้ประสบความสำเร็จนั้นจะต้องมีทีมที่มีความพร้อม สามารถประสานความร่วมมือและร่วมกันทำงานอย่างเข้มแข็ง รวมทั้งการสนับสนุนจากผู้บริการทั้งด้านนโยบายของโรงพยาบาล งบประมาณ กำลังคน และสิ่งอำนวยความสะดวก[3] โดยก่อนที่ผู้ป่วยและผู้ดูแลจะกลับไปดูแลต่อเนื่องที่บ้านจะต้องได้รับการสอน การฝึกฝน การดูแลก่อนกลับบ้านอย่างดีจากสหสาขา

วิชาชีพ[10]

การเยี่ยมบ้านที่ดีจะทำให้เกิดความต่อเนื่องในการรักษาและเป็นการเสริมสร้างความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างแพทย์กับผู้ป่วยและครอบครัว อันจะส่งผลต่อความพึงพอใจของผู้ป่วยและความร่วมมือในการดูแลมากขึ้น ทำให้ส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพและประสิทธิผลของการดูแลผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นในระยะยาว[11]

สรุป

กลุ่มผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่เพิ่มขึ้น ทำให้การดูแลสุขภาพที่บ้านเป็นหัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง[12] เพื่อรองรับการดูแลผู้ป่วยที่มีความซับซ้อนเพิ่มมากขึ้น[6] เป็นการพยาบาลเชิงรุกที่ทำให้พยาบาลมองเห็นภาพของการดูแลผู้ป่วยอย่างครอบคลุม เกิดความพึงพอใจ มั่นใจในการดูแลที่บ้าน สามารถแก้ไขปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ[13] โดยทีมสุขภาพจะวางแผนการประสานงานร่วมกัน เพื่อให้บริการสุขภาพที่บ้านตามความเหมาะสมกับปัญหาเพื่อตอบสนองความต้องการของผู้ป่วยและครอบบครัวอย่างต่อเนื่องแบบองค์รวม ได้แก่ กาย จิต สังคม และสิ่งแวดล้อม[14]

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานการป่วย [อินเทอร์เน็ต]. 2557; [สืบค้นเมื่อวันที่ 19 มิถุนายน 2561]. จาก : http://bps.ops.moph.go.th/Healthinformation/ill55/ill-full2555.pdf
2. กระทรวงการพัฒนาสังคมและความมั่นคงของมนุษย์. สถานการณ์ผู้สูงอายุไทย พ.ศ. 2550 [อินเทอร์เน็ต]. 2558. [สืบค้นเมื่อวันที่ 18 มิถุนายน 2561]. จาก: http://www.m- society.go.th/ewt_news.php?nid=9597
3. วรณัน ประสารอธิคม.ในเอกสารการอบรมเชิงปฏิบัติการ เรื่อง การพยาบาลผู้ป่วยและครอบครัว. Home Health Care Concept; ณ ห้องแกรนบอลรูม ชั้น 3 โรงแรมดิ เอมเมอรัลด์ กรุงเทพมหานคร. 2561.
4. ชลการ ทรงศรี. รูปแบบการดูแลสุขภาพที่บ้านของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ตำบลแม่นนท์ เมืองอุดรธานี. วารสารการพยาบาลและการดูแลสุขภาพ.2557;(32):155-161.
5. ศูนย์โรคปอดและโรคระบบทางเดินหายใจ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์. โรคระบบทางเดินหายใจ[อินเทอร์เน็ต].2561. [สืบค้นเมื่อวันที่ 18 มิถุนายน 2561]. จาก: http://www.m-society.go.th/ewt_news.php?nid=9597
6. สายพิน หัตถีรัตน์. คู่มือการดูแลสุขภาพครอบครัว.กรุงเทพฯ:สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน ;2553.
7. กองการพยาบาลสาธารณสุข สำนักอนามัย.คู่มือการดูแลสุขภาพที่บ้าน สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร. กรุงเทพมหานคร: กพส; 2555.
8. วิโรจน์ วรรณภิระ.ในเอกสารประกอบการอบรมเชิงปฏิบัติการศูนย์เรียนรู้เวชศาสตร์ครอบครัว.การเยี่ยมบ้านและการดูแลผู้ป่วยที่บ้าน; เขต 18 ณ โรงพยาบาลกำแพงเพชร จังหวัดกำแพงเพชร. 2555.
9. Carnevale F, Alexander E, Davis M, Rennick J, Rtroini. Daily living with distress and enrichment: the moral experience of families with ventilator-assisted children at home. Pediatrics.2006; 117:48 -60.
10. เพ็ญศิริ อัตถาวงศ์, นิษฐนันท์ อนุสรณ์ประเสริฐ และฮารูน สาดหลี. ผลของระบบเยี่ยมบ้านผู้ป่วยติดเตียงประเภท 3 แบบ Home Nursing Care (HNC) ในหน่วยบริการปฐมภูมิ.วารสารเครือข่ายวิทยาลัยพยาบาลและสาธารณสุขภาคใต้.2560; 4(1):73-85.

11. McGuire R, McCabe R, Priebe S. Theoretical frameworks for understanding and investigating the therapeutic relationship in psychiatry. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2001;36(11);557-64.
12. Clemen-Stone S, Eigsti DG, Mc Grire SL. Comprehensive community health nursing family aggregate & community practice.4th ed. St.Louis: Mosby,1995.
13. นิชธิมา เสรีวิชยสวัสดิ์ และพัชระกรพจน์ ศรีประสาร. บทบาทของพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยที่บ้านในระดับมหาลัย. วารสารพยาบาลสาธารณสุข.2557; 28(2);92-107.
14. สุธีร์ ธรรมิกบวร.การพยาบาลองค์รวม: กรณีศึกษา.กรุงเทพฯ: บริษัทธนาเพรสจำกัด; 2554.

บทบาทของพยาบาลระบบทางเดินหายใจในการจัดการทางการพยาบาลสำหรับผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน (the role of the respiratory nurse for management of patient with home mechanical ventilator)

ขวัญเรือน วงษ์มณี

ผู้ชำนาญการพยาบาลพิเศษ หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตการหายใจ
ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

ภาวะโรคระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic respiratory failure) ที่ไม่สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ในปัจจุบันมีจำนวนมากขึ้น[1-2-3-4] และแนวทางการรักษาคือการใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน (home mechanical ventilator, HMV) จะเห็นได้จากผลการสำรวจในปี ค.ศ. 2010 ของประเทศแถบยุโรปพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีความต้องการใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านมีร้อยละ 13 คนส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านมีจำนวนร้อยละ 6.6 และจากสถิติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่าผู้ป่วยในที่นอนพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ปี พ.ศ. 2559 มีจำนวน 13,008 ราย ปี พ.ศ. 2560 มีจำนวน 14,243 ราย ในจำนวนนั้นมีผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจและได้รับการรักษาจนอาการคงที่แต่ไม่สามารถเอาท่อช่วยหายใจออกได้จนต้องทำการเจาะคอและใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดแรงดันบวก ต้องนอนค้างอยู่ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมต่างๆและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น[5] ในปี พ.ศ. 2559 มีผู้ป่วยที่เจาะคอ ใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก มีค่าเฉลี่ยของอัตราครองเตียง 29.6 วันนอน/ในปี พ.ศ. 2560 มีผู้ป่วยที่เจาะคอ ใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก มีค่าเฉลี่ยของอัตราครองเตียง 19.33 นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดแรงดันบวก ผ่านทางหน้ากาก ในปี พ.ศ. 2559 มีค่าเฉลี่ยของอัตราครองเตียง 20.43 วันนอน/ในปี พ.ศ. 2560 ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดแรงดันบวก ผ่านทางหน้ากากมีค่าเฉลี่ยของอัตราครองเตียง 19.20 วันนอน/ปี ผู้ป่วยเหล่านี้สมควรจะได้รับการจำหน่าย กลับไปบำบัดรักษาต่อเนื่องที่บ้าน เพื่อลดอัตราการครองเตียง (LOS) และเพื่อเปิดเตียงรักษาพยาบาลให้ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นและมีภาวะวิกฤตโรคซับซ้อนกว่า แต่มีผู้ป่วยและญาติจำนวนไม่น้อย ที่ปฏิเสธการรับผู้ป่วยกลับ

ไปดูแลต่อที่บ้าน เพราะขาดความมั่นใจในการดูแล การใช้อุปกรณ์บำบัดระบบทางหายใจและความไม่พร้อมจากปัญหาค่าใช้จ่ายต่างๆ เป็นต้น กลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้จึงมีความสำคัญและความจำเป็นต้องได้รับการดูแลต่อเนื่องทั้งที่อยู่ในโรงพยาบาลและการสนับสนุนให้กลับไปรักษาต่อที่บ้าน

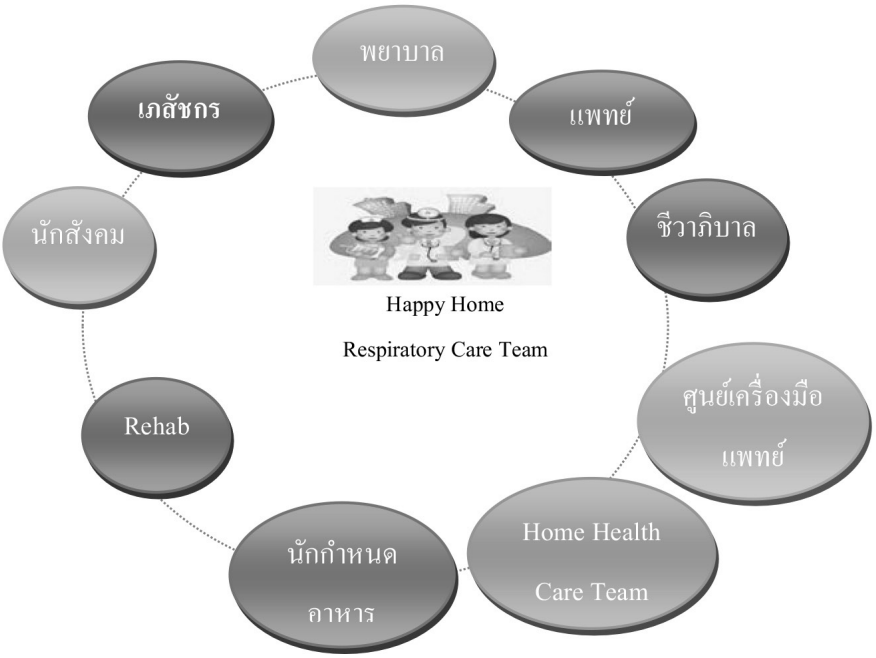
มีการศึกษาจำนวนมากที่กล่าวถึงผลดีของการใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน ได้แก่ เป็นการลดอัตราการติดเชื้อจากการนอนโรงพยาบาลนาน[6] และสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลในโรงพยาบาลได้อีกด้วย[7] นอกจากนี้ยังช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและมีความสัมพันธ์ทางสังคมกับครอบครัวและชุมชนมากขึ้นผู้ป่วยรู้สึกปลอดภัย และสุขสบายมากกว่าการอยู่โรงพยาบาล[8]

การใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านจึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวและไม่สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ โดยพยาบาลระบบทางเดินหายใจได้รับการยอมรับว่าเป็นบุคลากรที่มีความสำคัญในการจัดการทางการพยาบาลให้ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน โดยมีเป้าหมายคือการช่วยให้ผู้ป่วยกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านได้อย่างถูกต้อง ปลอดภัย ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน เป็นการสนับสนุนให้ผู้ป่วย และครอบครัวมีส่วนร่วมในการดูแลตัวเอง ทั้งด้านร่างกายและจิตใจ และยังเป็นการพัฒนาระบบคุณภาพการดูแล ภายหลังออกจากโรงพยาบาล พยาบาลมีบทบาทสำคัญในการดำเนินการทางการพยาบาลให้ผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน ซึ่งประกอบด้วย การเป็นตัวกลางประสานความร่วมมือระหว่างสหสาขาวิชาชีพในการจัดตั้งทีมดูแล การคัดกรองผู้ป่วยที่ไม่สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ การเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยและญาติผู้ดูแลก่อนกลับบ้าน การให้ความรู้และฝึกทักษะของผู้ดูแล และเตรียมความพร้อมสำหรับการดูแล การจัดเตรียมรายการอุปกรณ์ที่จำเป็นในการดูแลที่บ้าน ตลอดจนระบบการติดตามเยี่ยมและประเมินผลการดำเนินงาน ซึ่งถือว่ามีความสำคัญมาก

การกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านในผู้ป่วยภาวะโรคระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเรื้อรังที่ไม่สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ ญาติเป็นบุคคลที่มีความสำคัญมากในการดูแล[9] นอกจากนี้โรงพยาบาลต้องมีระบบจัดทีมวางแผนที่ดีในเรื่องการเตรียมการจำหน่ายที่สามารถติดตามและประเมินผลการดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านให้ประสบผลสำเร็จ[10-11] โดยให้ได้รับการดูแลที่ถูกต้อง ตรงตามมาตรฐาน มีความปลอดภัยไม่มีภาวะแทรกซ้อน ญาติมีความมั่นใจ และไม่มีความวิตกกังวลในการดูแลผู้ป่วย ลดภาวะการเข้ามานอนโรงพยาบาลซ้ำหลังจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านไปแล้ว (Readmission) ถือว่าเป็นบทบาทที่สำคัญและท้าทายความสามารถของพยาบาลและทีมสหสขาวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเรื้อรังที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านอย่างยิ่งในปัจจุบัน

เนื่องจากหน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยมองเห็นถึงปัญหาและความสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเรื้อรังที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน จึงได้มีการคิดจัดทำโครงการเตรียมความพร้อมให้ผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน และญาติเพื่อพัฒนาระบบการหายใจโดยมีการประสานความร่วมมือของทีมสหสาขาวิชาชีพ ในชื่อทีม happy home respiratory care (HHRC) team ประกอบด้วย แพทย์หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตฯ ฝ่ายอายุรศาสตร์ ฝ่ายการพยาบาล ได้แก่ พยาบาลประจำหน่วยโรคระบบ

ทางเดินหายใจในบทบาทพยาบาลผู้จัดการรายกรณี (case manager) ทีมเยี่ยมบ้าน (home health care) และทีม ฝ่ายสังคมสงเคราะห์ ฝ่ายทีมชีวาภิบาล ศูนย์เครื่องมือแพทย์ เภสัชกร ทีมนักกายภาพบำบัด และนักกำหนดอาหาร ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1. แสดง happy home respiratory care team

กลุ่มโรคที่ได้รับการวินิจฉัยว่าควรได้รับการใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน[3]

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในทางเดินหายใจส่วนบน (upper airway disorders)

Pierre-Robin syndrome

Tracheomalacia

Vocal cord paralysis

2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower airway disorders)

Brochopulmonary dysplasia

COPD

Cystic fibrosis

Complications of infection pneumonia

Pulmonary fibrotic disease

3. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system disorders)

Arnold-Chiari malformation

Central nervous system trauma

Cerebrovascular disorders

Central control of breathing disorders

Myelomeningocele

Spinal cord traumatic injuries

4. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular disorders)

Amyotrophic lateral sclerosis

Guillain-Barre syndrome

Muscular dystrophies

Myasthenia gravis

Phrenic nerve paralysis

Polio and postpoliosequelae

Spinal muscle atrophy

Myotonic dystrophy

5. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างกระดูก (skeletal disorders)

Kyphoscoliosis

Thoracic wall deformities

Thoracoplasty

6. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disorders)

Congenital and acquired heart disease

วัตถุประสงค์ของการดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน

1. เพื่อให้ผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเรื้อรังสามารถกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านได้อย่างถูกต้อง ปลอดภัย ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน[12] และลดภาวะการเข้านอนในโรงพยาบาลซ้ำ

2. ส่งเสริมให้ญาติและผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการดูแลตนเองทั้งด้านร่างกายอารมณ์ และสังคม

3. เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านให้มีมาตรฐาน โดยเน้นที่การประเมิน การเตรียมความพร้อมของญาติและผู้ป่วยให้สามารถใช้เครื่องช่วยหายใจได้อย่างเหมาะสม ปลอดภัย และมีการติดตามต่อเนื่อง

4. เพื่อพัฒนาระบบการดูแลแบบองค์รวมโดยทีมสหสาขาและนำสู่ระบบส่งต่อการรักษายังสถานพยาบาลใกล้บ้าน

แนวทางในการจัดตั้งทีมสหสาขาวิชาชีพเพื่อพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน

1. จัดตั้งทีมงานสหสาขาวิชาชีพ และร่วมกันกำหนดบทบาทหน้าที่ความรับผิดชอบ

2. ประชุมทีมจัดทำแผนปฏิบัติงานและระบบการจัดเก็บข้อมูล ประกอบด้วยตัวชี้วัดคุณภาพ และแบบบันทึกต่างๆในการประเมินผู้ป่วย

3. จัดทำคู่มือและแนวทางการดูแลสำหรับผู้ดูแล แบบประเมินความรู้และทักษะการดูแลผู้ป่วยของญาติ แบบบันทึกการเยี่ยมผู้ป่วย แบบประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยและญาติ แบบฟอร์มกำกับการพิจารณาจำหน่ายผู้ป่วยกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน

4. ประชุมทีมสหสาขาวิชาชีพ ร่วมกัน ชี้แจงแผนปฏิบัติการ วิธีปฏิบัติงานที่หอผู้ป่วย การติดตามเยี่ยมและประเมินผลลัพธ์การดูแลผู้ป่วยที่บ้าน

5. พัฒนาสมรรถนะพยาบาลแผนกอายุรกรรม ในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยจัดโครงการอบรม Respiratory Day Care For Nurses

6. มีแนวทางการดำเนินงานเตรียมความพร้อมของอุปกรณ์ โดยจัดทำโครงการ Happy Home Respiratory Care

7. กำหนดแนวทางการให้ยืมเครื่องช่วยหายใจอุปกรณ์การแพทย์และแนวทางการขอคำปรึกษาเมื่อญาติผู้ดูแลพบปัญหาขณะอยู่ที่บ้าน

8. ปฏิบัติตามแนวทางที่กำหนด โดยประสานงานกับแพทย์เจ้าของไข้ร่วมกับอายุรแพทย์โรคทางเดินหายใจประเมินและวินิจฉัยการไม่สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ ความพร้อมของ ร่างกายและจิตใจในการจะกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน

9. พยาบาลระบบทางเดินหายใจทำหน้าที่เป็นผู้จัดการรายกรณี (case manager) ร่วมกับพยาบาลหน่วยเยี่ยมบ้าน (home health care) และพยาบาลเจ้าของไข้ประจำหอผู้ป่วย เพื่อเตรียมความพร้อมของสถานที เครื่องมืออุปกรณ์ที่ต้องใช้ที่บ้าน

10. พยาบาลเจ้าของไข้ประจำหอผู้ป่วยและพยาบาลหน่วยระบบทางเดินหายใจ (respiratory nurse) และทีมสหสาขาวิชาชีพร่วมพัฒนาทักษะการดูแลผู้ป่วยของผู้ดูแล จากนั้นพยาบาลเจ้าของไข้ประจำหอผู้ป่วยจะประเมินทักษะผู้ดูแลด้วยแบบประเมินความพร้อมของญาติในแต่ละกิจกรรมการดูแลจนกว่าจะผ่านเกณฑ์การประเมิน

11. ดำเนินการส่งผู้ป่วยกลับถึงบ้านโดยพยาบาลหน่วยระบบทางเดินหายใจ ผู้จัดการรายกรณี (case manager) และพยาบาลทีมเยี่ยมบ้าน (home health care)

12. ติดตามเยี่ยมบ้านโดยพยาบาลผู้จัดการรายกรณี (case manager) พยาบาลหน่วยเยี่ยมบ้าน (home health care) และ ตลอดจนทีมสหสาขาวิชาชีพและประสานงาน เครือข่ายชุมชนร่วมดูแลเยี่ยมบ้านผู้ป่วย ตามเวลาที่กำหนดโดย สัปดาห์แรก 1-2 ครั้ง สัปดาห์ที่ 2-3 เยี่ยม 1 ครั้งและเยี่ยมเดือนละครั้งตลอดไปตามผลการประเมินปัญหาการดูแลผู้ป่วยแต่ละราย

13. ติดตามประเมินผลการดูแล ความพึงพอใจ ตลอดจนปัญหาของผู้ป่วยและญาติผู้ดูแลและพัฒนาแนวทางการแก้ไขปัญหาเป็นระยะ

บทบาทพยาบาลระบบทางเดินหายใจในการจัดการทางการพยาบาลสำหรับผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน (รูปที่ 2)

การดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นการทำงานร่วมกันของทีมสหสาขาวิชาชีพ โดยมีพยาบาลระบบทางเดินหายใจเป็นผู้มีบทบาทหลักในการเป็นผู้จัดการรายกรณี (case manager) บริหารจัดการ ดังนี้

1.เป็นตัวกลางประสานงานระหว่าง หอผู้ป่วย ผู้ป่วย ญาติ และทีมในการร่วมดูแลเนื่องจากการเตรียมความพร้อมในการกลับบ้านของผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นงานที่ยุ่งยากซับซ้อน ทีมสุขภาพ ต้องมีความเข้มแข็ง และมีการประสานงานที่ดี

2. ประเมินอาการ ความต้องการของผู้ป่วยและญาติเพื่อวิเคราะห์ปัญหาเชิงลึกความไม่พร้อมของครอบครัว/ผู้ดูแล ปัญหาเศรษฐกิจ ที่ทำให้เกิดความล่าช้าในการจำหน่ายผู้ป่วย ประสานงานในทีมเพื่อร่วมจัดหาอุปกรณ์และให้กำลังใจผู้ป่วยและญาติ

3. ตั้งเป้าหมาย ประสานงานทีมต่างๆ โดยส่งเสริม พัฒนาความรู้และทักษะในการดูแลผู้ป่วยพร้อมทั้งให้คำแนะนำและให้กำลังใจอย่างสม่ำเสมอ

4. ติดตามผลการดำเนินงานร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ และนำมาปรับปรุงแก้ไขตามสภาพปัญหาในผู้ป่วยแต่ละราย

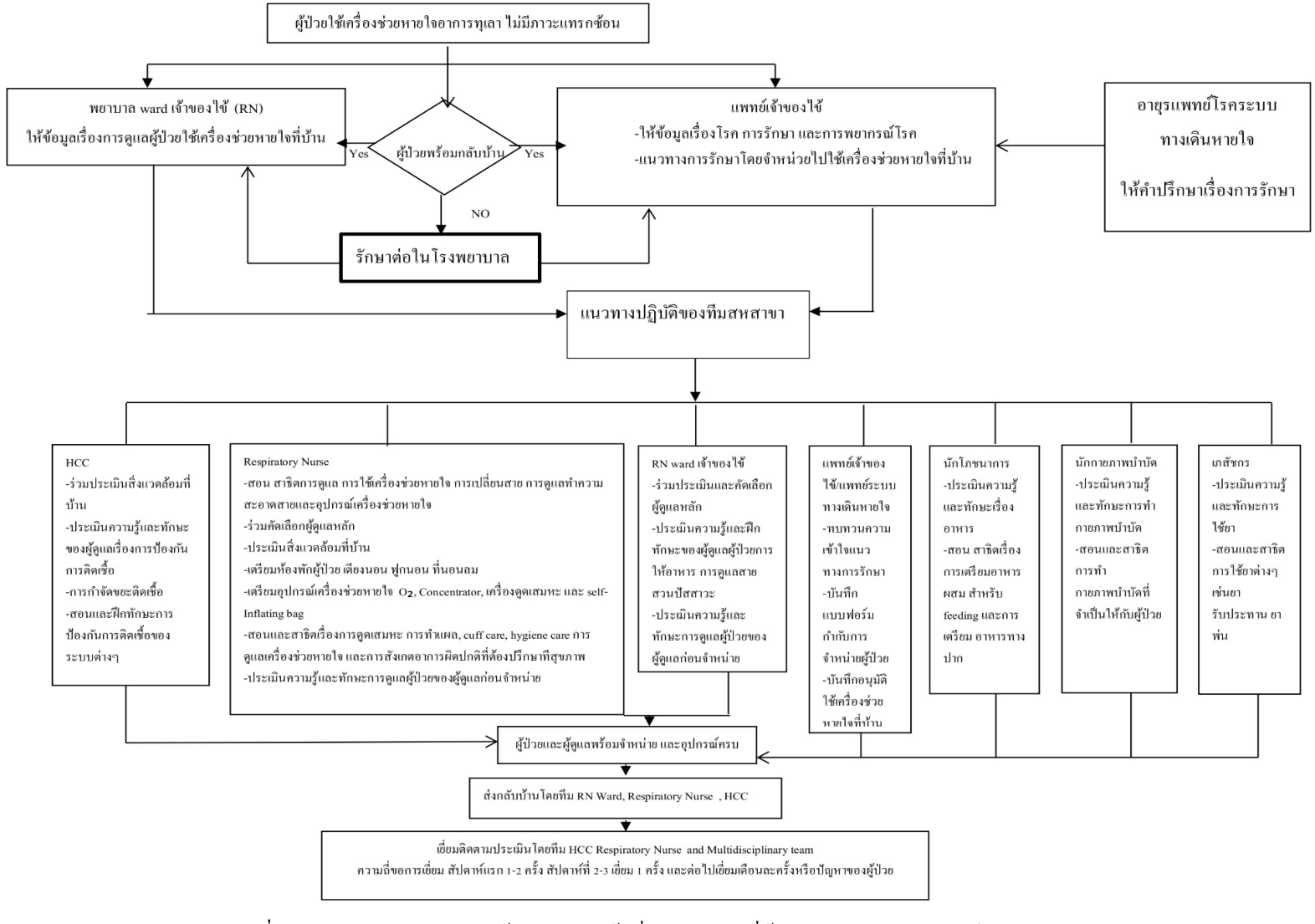
5. ให้ความรู้กับผู้ป่วยและญาติ เพื่อเตรียมตัวสำหรับการดูแลที่บ้านช่วยฝึกทักษะจนญาติเกิดความมั่นใจที่จะกลับไปดูแลต่อที่บ้านได้

6. จัดเตรียมอุปกรณ์ที่จำเป็นในการดูแลที่บ้าน และติดตามการบำรุงรักษาอุปกรณ์ให้สามารถใช้งานได้อย่างมีประสิทธิภาพ

7. แนะนำและติดตามดูแลการกำจัดขยะสิ่งคัดหลั่งต่างๆ ของผู้ป่วยที่ถูกวิธี

สรุป

บทบาทพยาบาลผู้จัดการรายกรณี (case manager) ของพยาบาลหน่วยโรคระบบหายใจ (respiratory nurse) จะช่วยให้พยาบาลและทีมบุคลากรทางการแพทย์ ได้เข้าใจและมีแนวทางในการส่งเสริมให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านได้สำเร็จ ขึ้นอยู่กับการประสานความร่วมมือที่ดีของสหสาขาวิชาชีพ การติดตามเยี่ยมผู้ป่วยและครอบครัวหลังการกลับไปอยู่ที่บ้าน ตลอดจนความพร้อมของผู้ป่วยและครอบครัว ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อโรงพยาบาลในการพัฒนาระบบเพื่อดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้านได้อย่างมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 2. สรุปแนวทางปฏิบัติการส่งผู้ป่วยกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Simonds Anita K. Home Mechanical Ventilation: An Overview. Annals ATS 2016;13:2035-2014
2. Masefield S,VitaccaM,DreherM,Kampelmacher M, EscarrabillJ,Paneroni M, Powell P,Ambrosino N. Attitudes and preference of home mechanical ventilation users from four European countries: an ERS/ELF survey. ERJ.2017;3(2)
3. KingAngela C. Long-Term Home Mechanical Ventilation in the United States. Respiratory Care.2012;57(6):921-923
4. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC,AmbrosinoN,Escarabill J, FarreR,FaurouxB,et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results form the Eurovent survey. EurRedpir J.2005;25:1025-1031.
5. แผนกเวชระเบียนและสถิติโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์(2559).สถิติผู้ป่วยอายุรกรรมโรคปอดที่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดแรงดันบวกแผนกอายุรกรรม
6. Dowenes JJ, Boroughs DS, Dougherty J, Parru M. A Statewide program for home care of children with chronic respiratory failure. Caring. 2007; 26 (9):16-8
7. Carnevale F, Alexander E, Davis M, Rennick J Rtroini. Daily living with distress and enrichment: the moral experience of families with ventilator-assisted children at home. Pediatrics. 2006;117:48.48-60
8. Ballangrud R, Bogsti WB, Johansson IS. Clients' experiences of living at home with a mechanical ventilator. JAN. 2009;65(2):425-34 doi:10.1111/j 365-2648.008.04907.x
9. Marchese S, Cocob DL, Cocoa AL Outcome and attitudes toward home tracheostomy ventilation of consecutive patients: A 10-year experience. Respir Med. 2008/;102:430-6
10. Dybwik K, Nielsen EW, Brinchmann BS. Home mechanical ventilation and specialized health care in the community: Between a rock and a hard place. BMC Health Serv Res.2011;11:115
11. Evans R, Catapano M, Brooks D,Goldstein R, Avendano M. Family caregiver perspectives on caring for ventilator-assisted individuals at home. Can Respir J.2012;19(6):373-379.
12. สุวรรณา ชัยกูล,ธารทิพย์ กิจไพบูลชัยและมลธิรา อุดชุมพิสัย.การจัดการทางการพยาบาลในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน.วารสารการพยาบาลและการศึกษา.2558;(8)4;1-10.
13. Dyestad DN, Hansen BS,Gundersen EM. Factors that influence user satisfaction: tracheotomies home mechanical ventilation users' experiences. J Clin Nurs.2012;22: 331-338

พื้นฐานโรคลิ้นหัวใจ
(basics in valvular heart diseases)

ศริญญา ภูวนันท์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในอายุรศาสตร์ แม้ในปัจจุบันการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram เป็นการตรวจที่สามารถให้การวินิจฉัยโรคลิ้นหัวใจได้เกือบทั้งหมดและแม่นยำ การตรวจร่างกายทาง cardiovascular system ร่วมกับ การใช้ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest radiogram) และ กราฟหัวใจ (ECG) ยังมีความสำคัญในการวินิจฉัยและเป็นแนวทางในการตรวจหาพยาธิสภาพจาก echocardiogram และยังเป็นศิลปะและเสน่ห์ของวิชาอายุรศาสตร์ในปัจจุบัน การเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยา (physiology) หรือ hemodynamics ของโรคลิ้นหัวใจ เป็นหัวใจหลักสำคัญของการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

มิติที่ควรรู้ของโรคลิ้นหัวใจ

ลิ้นหัวใจมีทั้งหมด 4 ลิ้นด้วยกัน ได้แก่ ลิ้น mitral ลิ้น aortic ลิ้น tricuspid และ ลิ้น pulmonic พยาธิสภาพของโรคลิ้นหัวใจมีสองประเภทหลักได้แก่ ตีบ (stenosis) หรือ รั่ว (regurgitation) ดังนั้น โรคลิ้นหัวใจหลักๆจึงแบ่งออกเป็น 8 ชนิดด้วยกัน ได้แก่ mitral stenosis, mitral regurgitation, aortic stenosis, aortic regurgitation, tricuspid stenosis, tricuspid regurgitation, pulmonic stenosis และ pulmonic regurgitation โดยแต่ละโรคนั้นจำเป็นต้องทราบครอบคลุมในหัวข้อหรือมิติต่อไปนี้

1. สาเหตุ (etiology)
2. Physiology/hemodynamics
3. อาการ (symptoms)
4. อาการแสดง (signs)
5. ภาพรังสีทรวงอก (chest X Ray)
6. กราฟหัวใจ (ECG)
7. การดำเนินโรค (natural history)
8. การวินิจฉัยแยกโรค (differenatial diagnosis)
9. การรักษา (management)

Mitral stenosis

นิยาม (definition) หมายถึง ภาวะลิ้นหัวใจไมทรัล (mitral valve) ตีบ ในคนปกติพื้นที่หน้าตัดส่วนปลายของลิ้นหัวใจไมทรัล (mitral valve orifice area at the leaflet tip level) จะอยู่ที่ประมาณ 4-6 ตร.ซม. จะถือว่าลิ้นไมทรัลตีบเมื่อพื้นที่หน้าตัดของลิ้นลดลงน้อยกว่า 2 ตร.ซม. โดยทั่วไปจะเรียก mild mitral stenosis (ลิ้นไมทรัลตีบน้อย) เมื่อพื้นที่หน้าตัดของลิ้นอยู่ระหว่าง 1.5- น้อยกว่า 2 ตร.ซม. เรียก moderate mitral stenosis (ลิ้นไมทรัลตีบระดับปานกลาง) เมื่อพื้นที่หน้าตัดของลิ้นอยู่ระหว่าง 1- น้อยกว่า 1.5 ตร.ซม. และ เรียกว่า severe mitral stenosis (ลิ้นไมทรัลตีบระดับรุนแรง) เมื่อพื้นที่หน้าตัดของลิ้นไมทรัลตีบน้อยกว่า 1 ตร.ซม.

สาเหตุ (etiology)

1. Rheumatic valvulitis เป็นสาเหตุสำคัญและพบได้บ่อยที่สุดของ mitral stenosis โดยประมาณ 99% ของผู้ป่วย mitral stenosis เกิดจาก rheumatic heart disease เป็นที่ทราบกันดีว่า group A *Streptococcus* ทำให้เกิด rheumatic heart disease โดยร่างกายมีการป้องกันเชื้อโดยทำลาย M protein antigen ใน bacteria และบังเอิญเชื่อว่ามี shared M protein ในเนื้อของ valve tissue ในผู้ป่วยบางรายเช่นกันจึงเกิดการอักเสบของ valve tissue (ตัวลิ้นและใต้ต่อลิ้น subvalvular tissue) ขึ้น และนำไปสู่ภาวะ fibrosis ของลิ้นและ subvalvular apparatus ทำให้มีลักษณะหนา มีหินปูนเกาะ (calcification) มี การกุดสั้น หรือ retraction ของลิ้นเกิดขึ้น และมี commissural fusion เป็นที่น่าสนใจว่าการอักเสบหลังจากติดเชื้อ group A *streptococcus* และ rheumatic valvulitis นั้นเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องอีกหลายปีอย่างไม่หยุดยั้งโดยเชื่อว่าเกิดจาก recurrent rheumatic fever หรือ มี chronic autoimmune process เกิดขึ้น

2. Congenital mitral stenosis พบไม่บ่อย ภาวะดังกล่าวมักสัมพันธ์กับการมีการรวมกันของ chordae ของลิ้นไมทรัลไปยัง papillary muscle ต้นเดียว (ปกติจะมี papillary insertion สองต้น) หรือเรียกภาวะดังกล่าวว่า Parachute Mitral Valve

3. Calcific mitral stenosis พบไม่บ่อยเช่นกัน แต่พบได้ในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วย renal failure ที่มี severe mitral annular calcification และ แคลเซี่ยมเหล่านั้น extend มายังลิ้นไมทรัลทำให้กีดขวางการเปิดของลิ้น

4. Rare etiology of mitral stenosis ได้แก่ radiation, malignant carcinoid disease, methylsergide associated mitral stenosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, หรือโรคประเภท mucopoly-saccharidoses เป็นต้น

สรีรวิทยา (hemodynamics/physiology)

ภาวะ Significant mitral stenosis เป็นภาวะ pressure overload ต่อ left atrium ผลของ Pressure load ต่อ Left atrium คือ

1. Left atrial changes ได้แก่ left atrium มีขนาดใหญ่ขึ้น มีภาวะ atrial fibrillation จากการที่ left atrium ถูกกระตุ้นจาก pressure load

2. Left atrial stasis เนื่องจากเลือดไม่สามารถ fill ลง left ventricle ได้สะดวก จึงมีเลือดไหลเวียนช้า และหนืด โดยเฉพาะหากมีภาวะ atrial fibrillation ร่วมด้วย จะทำให้เกิดการจับตัวของเลือดเป็นก้อน หรือลิ่มเลือดง่ายขึ้น และมีความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolism

3. Pulmonary venous hypertension/congestion เนื่องจาก left atrium ต่อกับ pulmonary vein หากมีความดันสูงก็จะมีผลให้ความดันใน pulmonary veins และ capillary สูงเช่นกันทำให้เกิด pulmonary edema หรือ congestion ได้

4. Pulmonary arterial hypertension เป็นผลจากข้อ 3 และส่งแรงดันผลักต่อในเส้นเลือด pulmonary artery ผ่านทาง pulmonary capillary bed

5. Right ventricular failure (หัวใจห้องขวาล้มเหลว) ซึ่งเป็นผลจากข้อ 4 หรือ pressure load ต่อ right ventricle ซึ่งอาจทำให้เกิด significant tricuspid regurgitation ตามมาได้

6. Low cardiac output เนื่องจาก left ventricular filling ได้น้อยลงจากการกีดขวางการ fill เลือดช่วง diastole จากภาวะลิ้นตีบ หรือ right ventricular (rv) pumping อาจไม่เพียงพอจากภาวะ rv failure ที่เกิดจาก pulmonary hypertension

อาการ (symptoms)

อาการของผู้ป่วย mitral stenosis ขึ้นกับผลของ pressure load ต่อ left atrium

1. อาการจาก left atrium มีขนาดใหญ่ ใจสั่น เนื่องจากมี atrial fibrillation หรือ เสียงแหบ เนื่องจาก left atrium ที่โตดันให้ left recurrent laryngeal nerve ถูกกดทับ (Ortner's syndrome) ซึ่งอาการเสียงแหบจะหายไปเมื่อได้รับการรักษาเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

2. อาการจาก thromboembolism อาการของ stroke

3. อาการจาก pulmonary venous hypertension/congestion อาการของ left-sided heart failure เช่น หอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้ หรือ ไอเป็นเลือด (hemoptysis) ซึ่งมักเกิดจากการ rupture ของ bronchial vessels ส่วนใหญ่ในผู้ป่วย chronic มักไม่ค่อยเกิด hemoptysis เนื่องจาก pulmonary veins มี remodel ให้ผนังหนาขึ้น หรือเรียกว่า arterialization ทำให้ protect การ leak หรือ ป้องกันการ rupture ได้ดีขึ้น

4. อาการจาก pulmonary arterial hypertension/RV failure ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บหน้าอก

5. อาการของ right-sided heart failure เช่น ขาบวม

6. อาการจาก low cardiac output หอบเหนื่อย (มักมีอาการเมื่อออกแรง) หลักการคือเมื่อออกแรงชีพจรจะเต้นเร็วกว่าขณะพัก ภาวะดังกล่าว (tachycardia) มีผลให้ diastolic filling time สั้นลง เลือด fill left ventricle ได้ลดลง และค้างอยู่ใน left atrium มากขึ้น ความดันใน left atrium จึงสูงขึ้น

อาการแสดง (signs)

1. ดู ผู้ป่วย mitral stenosis มักผอม ในประเทศตะวันตกมักพบลักษณะมีผื่นสีม่วงบริเวณแก้มสองข้าง หรือที่เรียกว่า facies mitralis (พบน้อยในคนไทย) ผู้ป่วยอาจมี jugular venous pressure สูงจาก severe tricuspid valve regurgitation

2. คลำ

ก. Peripheral pulse ปกติหรือ small-volume pulse (จาก small cardiac output) อาจตรวจพบ atrial fibrillation

ข. Precordium

Apex beat ใน pure mitral stenosis apex beat จะปกติ ไม่ shift (เพราะไม่มี left ventricular overload)

Apical heave ไม่ควรตรวจได้ใน pure mitral stenosis (เพราะไม่มี left ventricular overload)

Parasternal heave พบได้บ่อยหากมี pulmonary hypertension แล้ว

Apical tapping มาจากเสียงหนึ่ง (S1) ที่ดัง ซึ่งต่างจาก heave กล่าวคือ heave คือเป็นความรู้สึกเหมือนมีอะไรมายกมือ ในขณะที่ tapping คือ ความรู้สึกเหือนมีอะไรมาตีหรือแตะมือแต่ไม่ยก

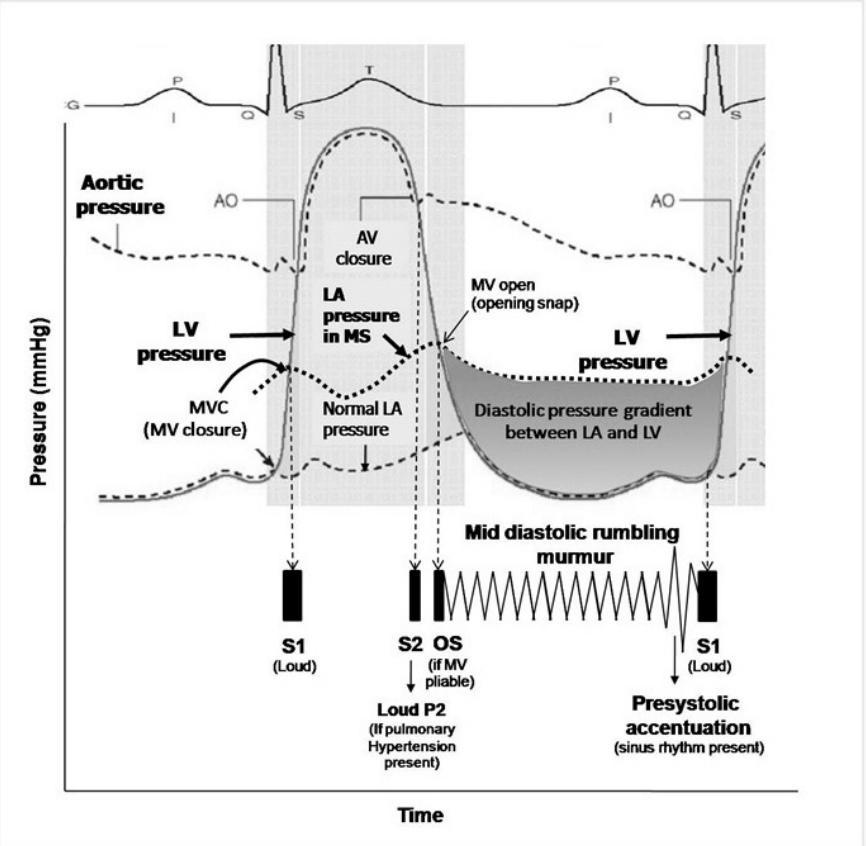
Palpable S1 อาจตรวจได้ในกรณีที่เสียงหนึ่งดังมาก

Palpable P2 อาจตรวจได้ในกรณีที่เสียงสองดังมากจาก pulmonary hypertension

ค. ทั่วไป เช่น ขากดบุ๋มจาก RV failure

สรุปคืออาจตรวจได้ RV แต่ LV ต้องไม่เด่นใน pure MS

3. ฟัง



รูปที่ 1. กราฟแสดง pressure-sound relationship ของ mitral stenosis เสียงหนึ่งดัง เพราะจุดตัดของกราฟ MV closure อยู่ที่ dp/dt ที่สูง opening snap เป็นเสียง mitral valve เปิด บ่งถึงความ pliable ของ valve และได้ยิน diastolic murmur และ ได้ยินดังขึ้นหลัง atrial kick Stenosis

Ao: aorta, LV: left ventricle, LA: left atrium, MV: mitral valve, OS: opening snap

ก. Heart sounds

เสียงหนึ่ง (S1) ดัง เนื่องจาก dp/dpt สูง (เนื่องจาก left atrial pressure สูง) ตามจุดตัดของกราฟ (จุด MVC รูปที่ 1) ณ ตำแหน่งลิ้นไมทรัลปิด และเกิดจาก wide closing excursion ของ mitral valve leaflet ในกรณีนี้ลิ้น mitral มีหินปูนเกาะมาก (calcified) หรือลิ้นหนามากจน excursion ไม่ค่อยได้ก็อาจไม่ได้ยิน loud S1

เสียงสองพูลโมนิก (P2) ดัง จากภาวะ pulmonary hypertension

มีเสียง opening snap (OS) ซึ่งเป็นเสียงตามหลังเสียงสอง OS บ่งถึงการเปิดสะบัดของลิ้นไมทรัลแรงกว่าปกติ (เป็นเสียงซึ่งบ่งชี้ว่าลิ้นไมทรัลยัง pliable) ในภาวะซึ่งมีหินปูนเกาะมากอาจทำให้ลิ้นไมทรัลเปิดได้ไม่สะดวก อาจจะไม่ได้ยิน OS ได้

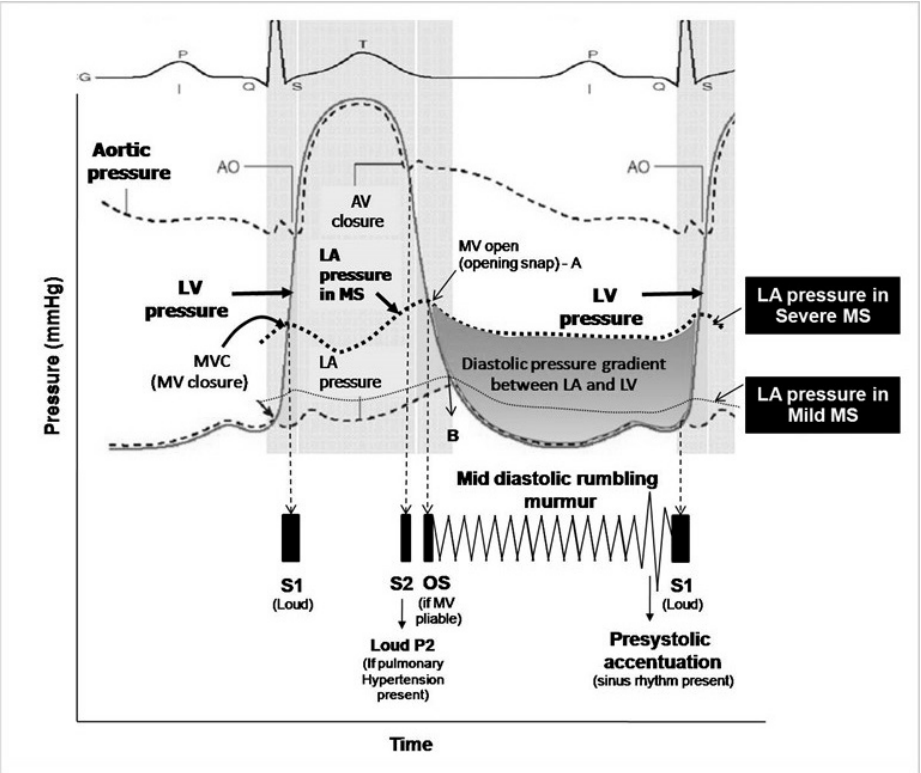
ข. Murmur

diastolic rumbling murmur ที่บริเวณ apex (murmur จะชัดขึ้นเมื่อตะแคงตัวผู้ป่วยไปทางซ้าย) คำว่า rumbling แปลว่าเสียงทุ้ม low pitch เพราะฉะนั้นต้องฟังด้วย bell murmur เกิดขึ้นช่วง diastolic เนื่องจากเลือด fill จาก left atrium ไปยัง left ventricle ช่วง diastole ด้วย pressure gradient ที่สูง ในกรณีผู้ป่วยเป็น sinus rhythm หลัง atrial kick จะได้ยินเสียง turbulent flow ผ่าน mitral valve อีกครั้งเรียกว่า presystolic accentuation ซึ่งจะได้ยินก่อนเริ่มเสียงหนึ่ง

อาจได้ยิน murmur ของ TR ได้ หากมี RV failure ซึ่ง murmur ดังกล่าวคือ pansystolic murmur ที่บริเวณ left lower sternal border (llsb) หายใจเข้าจะดังขึ้น

อาจได้ยิน murmur ของ PR (graham steel murmur) ซึ่งเกิดจาก pulmonary hypertension ซึ่ง murmur ดังกล่าวจะได้ยินเป็น diastolic blowing murmur (คำว่า blowing เป็นเสียง high frequency เพราะฉะนั้นต้องฟังด้วย diaphragm) บริเวณ pulmonic valve area

4. Severe mitral stenosis เมื่อตรวจร่างกายพยายามตอบคำถามให้ได้ว่า mitral stenosis ในผู้ป่วยรายนั้นๆ severe หรือไม่ โดยให้พยายามตั้งใจฟัง interval ระหว่าง S2 กับ opening snap หากระยะดังกล่าวสั้น บ่งว่า mitral stenosis น่าจะ severe (อธิบายในคำบรรยาย รูปที่ 2)



รูปที่ 2. กราฟแสดง pressure-sound relationship ของ mitral stenosis แสดงระดับ left atrial pressure ที่แตกต่างใน mild mitral stenosis กับ severe mitral stenosis ผู้ป่วย severe mitral stenosis มี left atrial pressure สูงกว่า (จะทำให้จุดตัดของกราฟของ opening snap (OS) เข้ามาใกล้กับเสียงสองมากกว่ากล่าวคือ จุด A ใกล้เสียงสองมากกว่า B)

การวินิจฉัยแยกโรค

1. Left atrial myxoma เสียงหนึ่งดังเช่นเดียวกับ mitral stenosis และ มี diastolic rumbling murmur เหมือนใน mitral stenosis เนื่องจาก tumor มากีดขวางทางเดินเลือดผ่านลิ้นไมทรัล (ขวาง left ventricular diastolic filling) บางครั้ง murmur จะสัมพันธ์กับท่าทางเนื่องจากท่าทางมีผลต่อการเคลื่อนไหวของก้อนมาอุดหรือกีดขวางทางเดินของเลือดผ่าน mitral valve

2. Ball valve thrombus อธิบายเช่นเดียวกับ left atrial myxoma

3. Atrial septal defect ที่เริ่มมี heart failure จะคล้าย mitral stenosis มากกล่าวคือ เสียงหนึ่งดังเสียงสองดัง มี diastolic rumbling murmur [จาก high flow (จาก shunt) ผ่าน tricuspid valve] และอาจมี TR และ PR ได้เช่นกัน

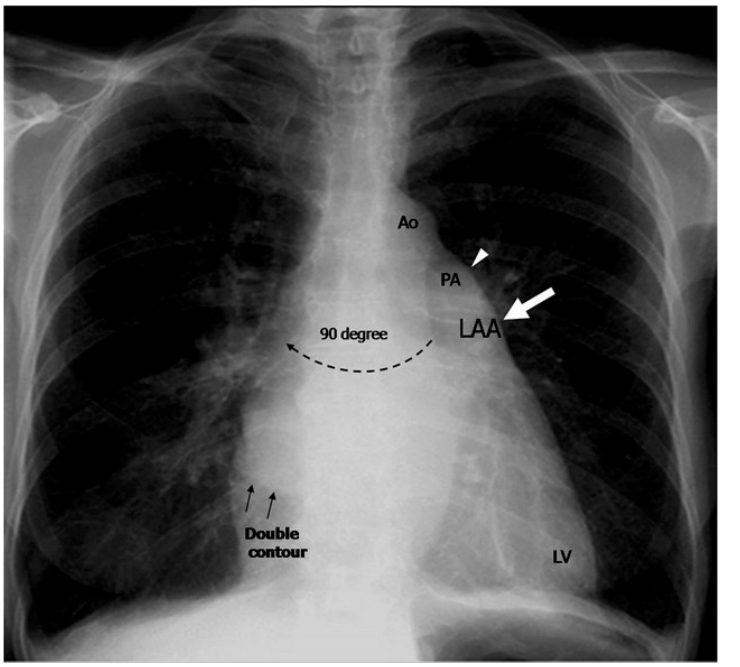
4. Mid diastolic rumbling จาก severe mitral regurgitation ซึ่งเกิดจาก high flow ผ่าน mitral valve ช่วง diastole ซึ่ง high flow ดังกล่าวเกิดจากมี flow จาก regurgitation volume ค้างใน left atrium มาก

ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest radiogram)

ปรัชญาของการอ่านภาพถ่ายรังสีทรวงอกใน valvular heart disease คือ บอกให้ได้ว่าหัวใจผิดปกติหรือไม่ โตหรือไม่ และห้องใดที่โต เข้าได้หรือค้านกับการตรวจร่างกายหรือไม่ และมีลักษณะอื่นที่ช่วยสนับสนุนและบอกภาวะของโรคหรือไม่ เช่น fluid ใน fissure เช่น redistribution ของ upper lobe vein หรือ pulmonary congestion หรือ hemosiderosis เป็นต้น

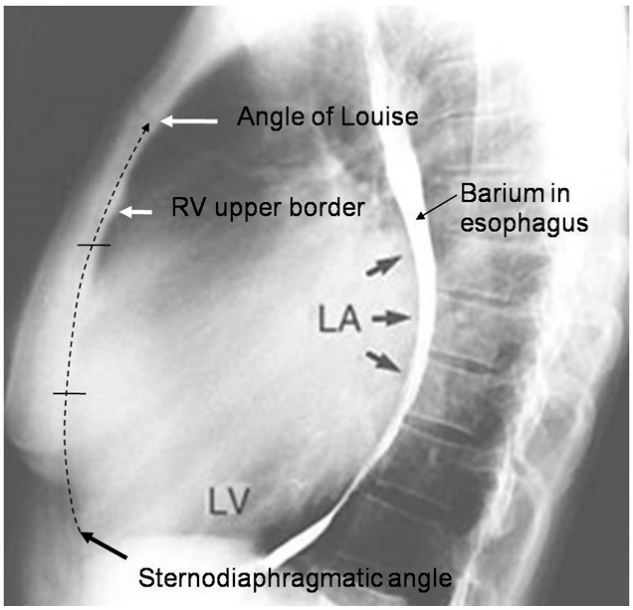
ใน mitral stenosis ภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะสอดคล้องกับ hemodynamic change กล่าวคือ เป็นภาพที่แสดงถึง left atrial pressure overload โดยจะพบลักษณะที่บ่งชี้ว่า left atrium โต (รูปที่ 3, ลูกศร) ซึ่งมี triad (ไม่จำเป็นต้องครบทั้ง 3 ข้อ) ได้แก่ 1) carinal angle กว้าง 2) prominent left heart border หรือ straight heart border และ 3) double contour ในผู้ป่วยบางรายที่มี pulmonary hypertension หรือมี significant tr ร่วม อาจพบ right ventricle โต ซึ่งดูได้ดีจากท่า lateral view กล่าวคือ right heart border สูงกว่า 1/3 ของ retrosternal space (รูปที่ 4) หรือ หรือ right atrium โต (prominent right heart border) ไม่ควรพบ lvโต ใน pure mitral stenosis

เนื้อปอดของ mitral stenosis อาจมี redistribution ของ pulmonary vein จาก pulmonary venous hypertension หรือมี septal lines ต่างๆ หรือ มีลักษณะของ main pulmonary arteries โต (รูปที่ 3, หัวลูกศร) จาก pulmonary arterial hypertension หรือมี hemosiderosis



รูปที่ 3. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก Posteroanterior ในผู้ป่วย mitral stenosis แสดงลักษณะของ left atrium โต กล่าวคือ prominent LAA border, carinal angle กว้าง และ double countour

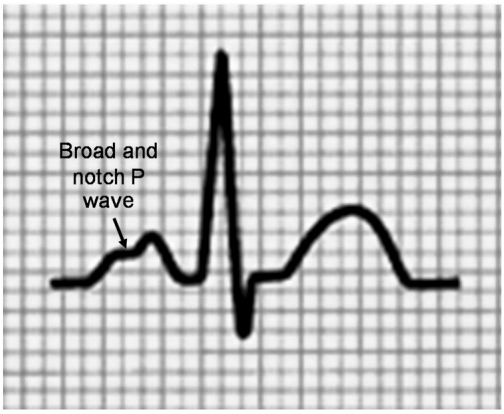
Ao: Aortic knob, LAA: left atrial appendage, PA: Main pulmonary artery, LV: left ventricle



รูปที่ 4. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกท่า lateral ในผู้ป่วย mitral stenosis แสดง right ventricle ที่โต กล่าวคือ right ventricular border มากกว่า 2/3 ของ retrosternal space ซึ่งวัดจาก angle of Louise ถึง sternodiaphargmatic angle LA: left atrium, LV: left ventricle, RV: right ventricle

กราฟหัวใจ (ECG)

ในกรณี sinus rhythm จะเห็นความผิดปกติของ P wave ในลักษณะของ left atrial abnormality (รูปที่ 5) กล่าวคือมีลักษณะ broad and notch P wave (กว้างกว่า 3 ช่องเล็ก และ มีหยักของ P wave) ไม่ควรพบ LVH ใน ECG ของ pure mitral stenosis ยกเว้นผู้ป่วยมีโรคร่วมอื่นเช่น hypertension เป็นต้น ผู้ป่วยบางราย พบ atrial fibrillation (ไม่มี p wave มีแต่ fibrillation wave)



รูปที่ 5. กราฟหัวใจ แสดง left atrium abnormality ใน mitral stenosis

การตรวจสืบค้นอื่นๆ ได้แก่ echocardiogram เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และบอก severity ของโรค รวมทั้งความผิดปกติอื่นๆ เช่น ขนาดของ cardiac chamber มีการรั่วของลิ้นร่วมด้วยหรือไม่ มีความผิดปกติของลิ้นอื่นจาก rheumatic process หรือไม่ ประเมิน pulmonary pressure หรือ ประเมินว่ามี left atrial thrombus หรือไม่ เป็นต้น

การดำเนินของโรค (natural history)

1. ระยะเวลาระหว่าง acute rheumatic fever กับ การเกิด mitral valve obstruction/stenosis หลังจากติดเชื้อไข้รูห์มาติก ส่วนใหญ่จะใช้เวลานาน ประมาณ 15-20 ปีในการเกิด mitral valve stenosis อีกนัยหนึ่งคือผู้ป่วยจะไม่มีอาการและอาการแสดงเป็นเวลาประมาณ 15-20 ปี และเมื่อเริ่มปรากฏอาการ (Mild) แล้วจะใช้เวลาอีกประมาณ 5-10 ปี จึงจะเกิด severe mitral stenosis หรือ ระยะอาการมาก

2. การแย่ลงของโรคและ hemodynamics เมื่อใช้ echocardiogram ตรวจติดตามผู้ป่วยพบว่า mitral valve area จะลดลงประมาณ 0.09 ตร.ซม. ต่อปี

3. เมื่อมีอาการ เมื่อมีอาการแล้วพยากรณ์โรคมักไม่ดี ยกตัวอย่างผู้ป่วย NYHA class III จะมี 5-year survival ประมาณร้อยละ 62 ในขณะที่ NYHA class IV จะมี 5-year survival ประมาณเพียงร้อยละ 15

การดูแลรักษา

1. การรักษาอาการหรือผลลัพท์จากลิ้นที่ตีบ

1.1 การควบคุมอัตราชีพจร (ทั้งในภาวะ sinus rhythm และ atrial Fibrillation) เนื่องจากอัตราของชีพจรที่เร็วมีผลต่อระยะเวลาของ diastolic filling ที่สั้นลง ทำให้ left atrial pressure สูงขึ้นและcardiac output ลดลง ไม่พอต่อร่างกายในการออกแรง และเป็นการใช้พลังงานอย่างสุรุ่ยสุร่าย ยาที่เหมาะสมในการควบคุมชีพจรในภาวะออกกำลังคือ beta-blockade หากมีข้อห้ามในการใช้ยาดังกล่าวควรพิจารณายากลุ่ม calcium channel blocker เช่น verapamil ไม่ควรใช้ digitalis ในการมุ่งเน้นการควบคุมชีพจรขณะใช้พลังงานหรือออกกำลังเพราะให้ผลในการคุมชีพจรได้ไม่ดีในภาวะ exercise-induced increased heart rate

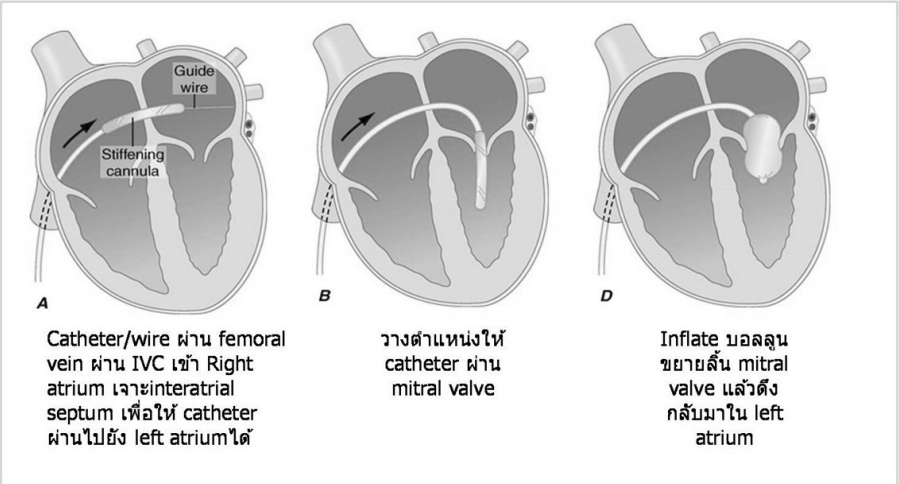
1.2 การป้องกันการเกิด thromboembolism โดยการให้ anticoagulant ในผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation หรือ Thrombus หรือเคยมี clinical embolism มาก่อน

1.3 รักษา fluid congestion หรือ heart failure โดยการให้ diuretics

2. การรักษาและการแก้ไขลิ้นตีบ

2.1 การทำ percutaneous mitral balloon commissurotomy (PBMC) เป็นการขยายลิ้นด้วยบอลลูน ซึ่งทำในห้องปฏิบัติการสวนหัวใจ ไม่ต้องผ่าตัด โดยการใส่ catheter เข้าทาง femoral vein ไปยัง

right atrium และ เจาะรูเล็กๆ ที่ interatrial septum เพื่อลอด catheter และบอลลูน (ซึ่งยังไม่ inflate) ผ่านไปยัง left atrium และ mitral valve เมื่อตำแหน่งของบอลลูนเหมาะสมจะ inflate บอลลูน เพื่ออัดขยายลิ้นไมทรัล โดยเฉพาะส่วนของ commissure ที่ fuse ทำให้มีการแยก และลิ้นสามารถเปิด pliable ได้มากขึ้น (รูปที่ 6)



รูปที่ 6. ภาพการ์ตูนแสดงขั้นตอนการทำ percutaneous mitral balloon commisurotomy

ควรพิจารณาทำ PBMC ในผู้ป่วย

ที่เริ่มมีอาการ (symptomatic) และมี moderate หรือ severe mitral stenosis (mitral valve area <1.5 ตร.ซม.) ขึ้นไป และมีลักษณะของลิ้นและสภาวะต่างๆ เอื้อต่อการทำ PBMC กล่าวคือ ต้องไม่มี left atrial หรือ left atrial appendage thrombus และ หรือ ต้องไม่มี mitral regurgitation ที่มากเกินกว่า 2+/4

ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการอาจพิจารณาทำ PBMC ในผู้ป่วย ซึ่งมี pulmonary hypertension (pulmonary arterial systolic pressure >50 มม.ปรอท ขณะพัก หรือ >60 มม.ปรอท ขณะออกกำลังกาย) หรือ new onset of atrial fibrillatioin

2.2 Open mitral valvotomy (OMV)

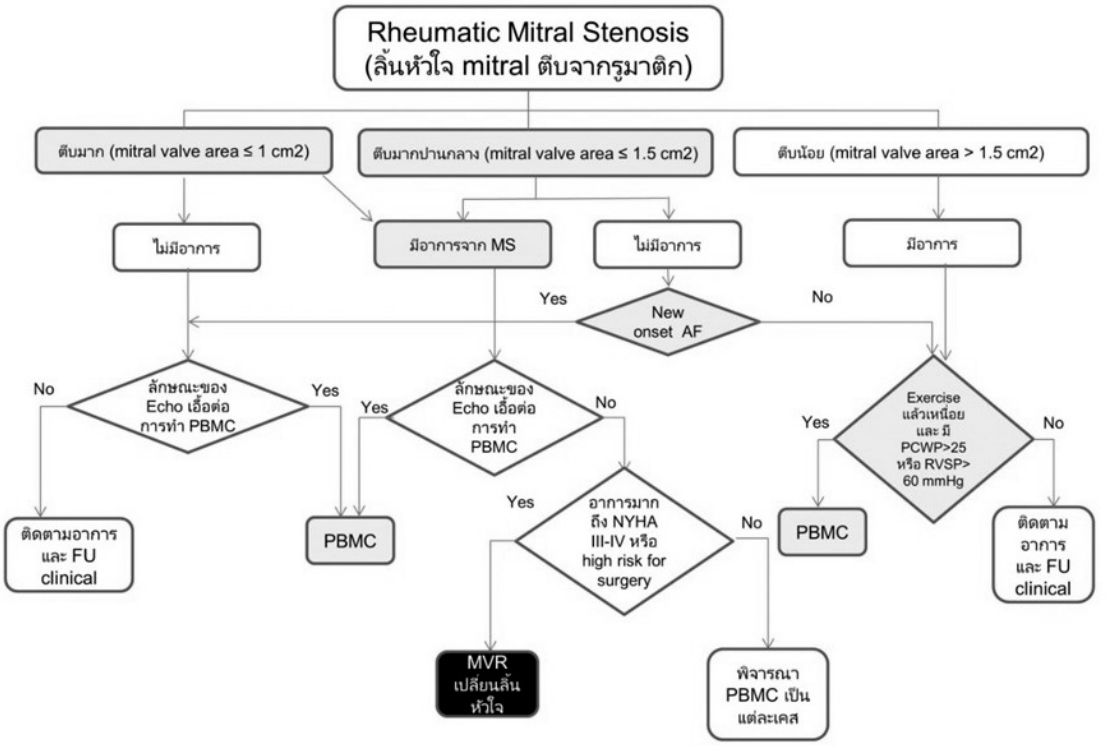
ใช้หลักการเดียวกันกับ PBMV แต่ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัด และ ใส่ cardiopulmonary bypass เพื่อหยุดการเต้นของหัวใจ ศัลยแพทย์จะเข้าไปเพื่อที่จะเลาะการ fusion ของ commissure (จาก rheumatic process) เพื่อให้ลิ้นเปิด pliable ได้ดีขึ้น

2.3 Mitral valve replacement

เป็นการรักษาโดยการผ่าตัดลิ้นหัวใจเก่าที่ตีบออกและใช้ลิ้นหัวใจเทียมใหม่ใส่เข้าไป ซึ่งจะพิจารณาทำในกรณีผู้ป่วยเหนื่อยมาก (NYHA class III) ขึ้นไป เนื่องจาก ไม่คุ้มความเสี่ยงที่จะทำในผู้ป่วย NYHA class II คำว่าเสี่ยงนี้หมายถึงเสี่ยงต่อการผ่าตัด และ เสี่ยงต่อการเป็นโรคของลิ้นเทียมหลังการ

ผ่าตัด (ได้แก่ การติดเชื้อลิ้นหัวใจเทียม การเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกจาก anticoagulant หรือเสี่ยงต่อการอุดตันของลิ่มเลือดกีดขวางการเปิดปิดของลิ้นหัวใจเทียม เป็นต้น) และไม่สามารถทำการรักษาด้วย PBMC ได้

ข้อบ่งชี้ในการทำ intervention (percutaneous หรือ surgery) ในผู้ป่วยลิ้นหัวใจ mitral stenosis สรุปโดยสังเขปตามรูปที่ 7



รูปที่ 7. แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วย Rheumatic mitral stenosis

AF: atrial fibrillation, Echo: echocardiogram, FU: follow-up, MS: mitral stenosis, MVR: mitral valve replacement, NYHA: New York Heart Association, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, PMBC: percutansous mitral balloon commisurotomy, RVSP: right ventricular systolic pressure (คำนวณจาก echocardiogram)

ลักษณะของ echocardiogram ที่เอื้อต่อการทำ PBMC ได้แก่ 1) ไม่มี LA หรือ LA appendage thrombus และ หรือ 2) ไม่มี miral regurgitation >2+ ขึ้นไป และ หรือ 3) ลักษณะของลิ้นไม่แข็งจนเกินไป

Mitral regurgitation

นิยาม (definition) คือภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลปิดไม่สนิทในช่วง systole (ภาวะปกติช่วงนี้เป็นช่วงที่ลิ้นไมทรัลควรจะปิดและปิดสนิท) ทำให้มีเลือดรั่วจาก left ventricle ไปสู่ left atrium

สาเหตุ (etiology)

1. เกิดจากตัว mitral leaflet มีพยาธิสภาพ (primary mitral regurgitation) ได้แก่

1.1 Congenital mitral cleft

1.2 Chronic rheumatic valvulitis ของ mitral valve (เช่นลิ้นหนา และ retract กุด สั้น หรือ deform หรือ restriction ทำให้ปิดไม่สนิท)

1.3 Valvulitis จากสาเหตุอื่นเช่น โรค autoimmune disease เช่น SLE (libman's sack endocarditis) ankylosing spondylitis rheumatoid arthritis สาร serotonin เช่นในโรค carcinoid หรือ ยาลดความอ้วน กลุ่ม Phen–fen หรือ จากการ radiation หรือ ใน endomyocardial fibrosis

1.4 Infective endocarditis

1.5 Degenerative disease หรือ myxomatous degeneration เช่น ที่พบใน mitral valve prolapse หรือใน marfan's syndrome หรือ ehlers-danlos syndrome

1.6 Trauma เช่นจากการ ฉีกขาดของลิ้นจากการทำ PBMV

2. เกิดจาก subvalvular apparatus หรือ annulus มีพยาธิสภาพ (secondary mitral regurgitation) เนื่องจากการปิดที่สนิทของ mitral valve ต้องอาศัยการดึงรั้งของ subvalvular apparatus ที่พอเหมาะ หากดึงรั้งไม่เหมาะสมก็จะทำให้ลิ้นปิดไม่สนิท สาเหตุของ mitral regurgitation ในกลุ่มนี้เกิดจากพยาธิสภาพของ

2.1 Chordae tendinae ได้แก่ ruptured chord โดยเฉพาะในกลุ่ม degenerative mitral valve ซึ่งมี tension ของ chord สูง หรือ chordal elongation ซึ่งพบมากในกลุ่ม degenerative myxomatous mitral valve disease

2.2 Papillary muscle ได้แก่การเกิด ischemia ของ papillary muscle จาก coronary artery disease หรือการเกิด infarct ทำให้บริเวณ papillary muscle นั้นๆ เกิด scar หรืออาจเกิดจาก infiltrative disease เช่น amyloidosis ที่ involve papillary muscle พยาธิสภาพเหล่านี้ทำให้มีการดึงรั้งความสมดุลย์ของลิ้นที่ผิดปกติ

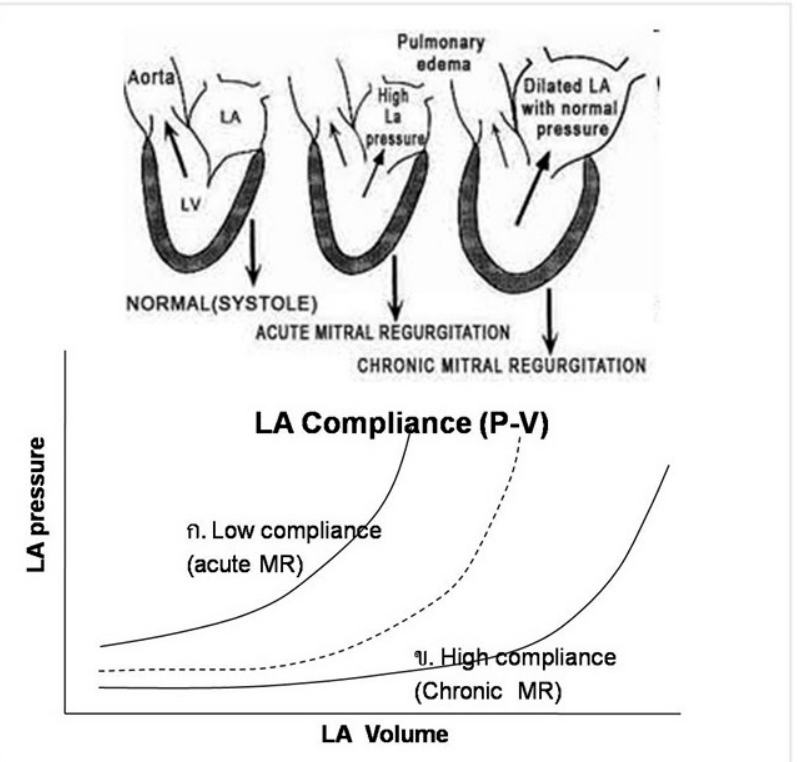
2.3 Mitral annular dilatation การศึกษาในระยะหลังบ่งชี้ว่า mitral annular dilatation มิใช่กลไกหลักในการเกิด mitral regurgitation ในกลุ่มที่มี dilated left ventricle ซึ่งกลไลหลักจากพยาธิสภาพดังกล่าวคือการมี apical tethering ของ mitral valve leaflet จาก Left ventricular geometric change

3. เกิดจาก systolic anterior motion (SAM) ซึ่งพบได้บ่อยในโรค hypertrophic cardiomyopathy ซึ่งเชื่อว่าบริเวณ left ventricular outflow tract (LVOT) นั้นแคบลงจาก interventricular septum ที่หนาตัวขึ้น ทำให้มีการเคลื่อนที่ของเลือดด้วยความเร็วสูง (turbulent flow) ในช่วง systole บริเวณ LVOT ทำให้เกิด venturi's effect และมีผลให้ลิ้น anterior mitral leaflet เคลื่อนที่มาชิด (ดูด anterior mitral leaflet) กับ interventricular septum จึงเกิดการรั่ว mitral regurgitation

สรีรวิทยา (hemodynamics/physiology)

ภาวะ mitral regurgitation เป็นภาวะ volume overload ต่อ left atrium และ ต่อ left ventricle ผลของ volume load ดังกล่าวต่อ hemodynamic นั้นขึ้นกับว่า mitral regurgitation นั้นเกิดขึ้นแบบ acute หรือ chronic หากเป็นแบบ acute สิ่งที่เกิดขึ้นคือ หัวใจห้อง left atrium ปรับตัว ไม่ทัน (หรือขยายตัวไม่ทัน) ที่จะรองรับ regurgitation volume จาก mitral regurgitation ทำให้ความดัน (pressure) ในห้องหัวใจ left atrium สูงมาก มี pulmonary venous hypertension/congestion สูงและเร็ว ผู้ป่วยมักมีอาการมาก (เช่น pulmonary edema และ sick) แต่ในทางตรงข้ามหากเกิดขึ้นแบบ chronic หัวใจจะปรับตัวรองรับ regurgitation volume โดยการขยายขนาดของห้องหัวใจ left atrium และ left ventricle ออกเพื่อให้ pressure หรือความดันในห้องหัวใจไม่สูงมาก ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ หรืออาการน้อย

อธิบายอีกนัยหนึ่งคือ ใน acute significant mitral regurgitation หัวใจห้อง left atrium ประพฤติตัวเป็น low compliant chamber (compliance = delta volume/delta pressure) หรือเส้น ก. ในกราฟ (รูปที่ 8) ทำให้ pressure ใน left atrium สูงมาก ซึ่งอาจเกิดจากการ stiff ของ left atrial tissue ในทางตรงข้าม chronic significant mitral regurgitation หัวใจห้อง left atrium ประพฤติตัวเป็น high compliant chamber หรือเส้น ข ในกราฟ (รูปที่ 8) คือ left atrial tissue ขยายขนาดได้ ทำให้ pressure ไม่สูงมาก



รูปที่ 8. กราฟแสดง left atrial compliance ใน mitral regurgitation ที่เป็น acute (เส้นกราฟ ก) และ chronic (เส้นกราฟ ข)

ผล volume overload ต่อ left atrium นั้นเหมือนกับที่ได้บรรยายในส่วนของ hemodynamics ของ mitral stenosis ในข้อ 1 (left atrial enlargement และ atrial fibrillation) 3 (pulmonary venous hypertension) 4 (pulmonary arterial hypertension) และ 5 (right ventricular pressure load/failure) โดยทั่วไป mitral regurgitation มักไม่ค่อยเกิด left atrial thrombus เนื่องจากไม่มีการเกิด blood stasis เหมือนกับ mitral stenosis ส่วน low cardiac output [พูดถึง effective (forward) cardiac output] อาจเกิดได้ใน acute mitral regurgitation เนื่องจาก forward flow หรือ stroke volume จะน้อย

ผลต่อ left ventricular volume overload ใน chronic mitral regurgitation จะมีการปรับตัวโดยประพฤติตัวเป็น eccentric hypertrophy คือขยายขนาดและ เพิ่มความหนา ของ left ventricle ตาม laplace's law กล่าวคือ wall stress แปรผันตรงกับ radius (ซึ่งก็คือขนาดของ left ventricle นั่นเอง) และ (intraventricular) pressure และ แปรผกผันกับ ความหนาของห้องหัวใจ (wall thickness) ใน chronic mitral regurgitation มีการจัดเรียงตัวของ sarcomere ในแนวขนานเพื่อ compensate wall stress ดังกล่าว และเมื่อเวลาผ่านไปการจัดเรียงของ sarcomere มีการเปลี่ยนแปลง left ventricle มีความ stiff (ยืดหยุ่นได้น้อย) มากขึ้น ก็จะเป็นช่วงของ decompensated mitral regurgitation หรือ decompensate heart failure

อาการ (symptoms)

โดยทั่วไปอาการจะขึ้นกับสองส่วนคือ 1) อาการในส่วนของ etiology ของ mitral regurgitation (เช่น ไข้ใน infective endocarditis) และ 2) การเกิด mitral regurgitation นั้นเป็นแบบ acute หรือ chronic

อาการของ acute mitral regurgitation

1. อาการจาก acute pulmonary venous hypertension/congestion หอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้ (heart failure/pulmonary edema) หรือในบางรายมี respiratory failure
2. อาการจาก acute rise in left atrial pressure ใจสั่นจาก atrial fibrillation

อาการของ chronic mitral regurgitation

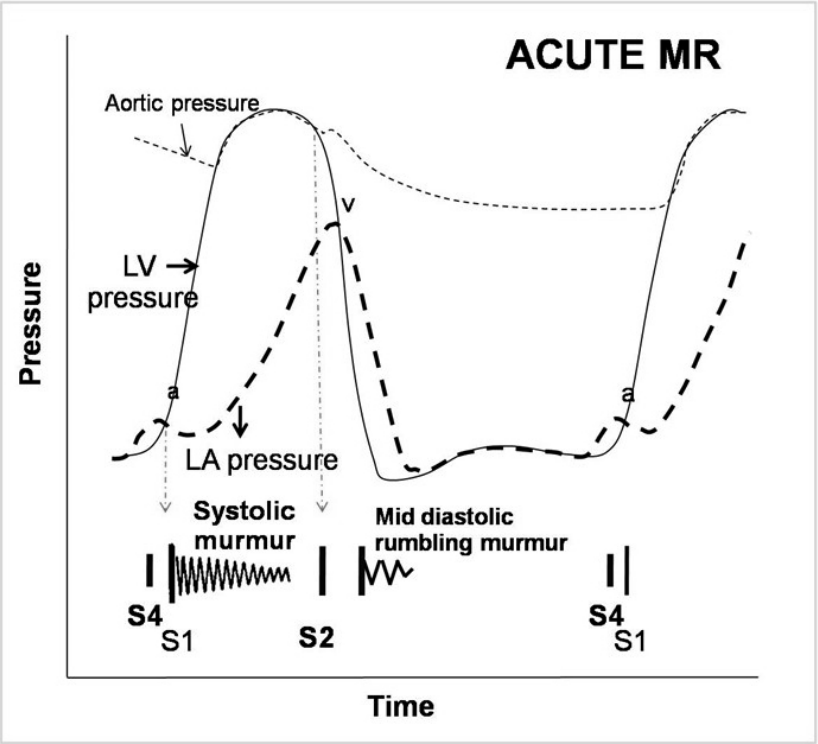
1. อาการจาก pulmonary venous hypertension/congestion อาการของ left-sided heart failure เช่น หอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้ (มักมีอาการเมื่อ decompensate)
2. อาการจาก left atrium มีขนาดใหญ่ ใจสั่น เนื่องจากมี atrial fibrillation
3. อาการจาก pulmonary arterial hypertension/rv failure อาการของ right-sided heart failure เช่น ขาบวม เป็นต้น
4. ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการ (แต่ตรวจได้ยิน murmur หรือแม้กระทั่งตรวจได้ thrill) เนื่องจากมีการปรับตัวของห้องหัวใจแบบ high compliant chamber ดังได้กล่าวข้างต้น

อาการแสดง (signs)

โดยทั่วไปอาการแสดงที่ได้จากการตรวจร่างกายขึ้นกับปัจจัยหลัก คือ 1) etiology ของ mitral regurgitation (เช่น ใน mitral valve prolapse หรือ ischemic mitral regurgitation จะตรวจได้ late systolic murmur ซึ่งต่างจาก pansystolic murmur ที่พบใน mitral regurgitation ทั่วไป) และ 2) mitral regurgitation นั้นเป็นแบบ acute หรือ chronic หากเป็น acute มักจะตรวจไม่ค่อยได้ chamber enlargement เนื่องจาก chamber ยังปรับตัวไม่ทัน (ประพฤติตัวเป็น low compliant chamber) และ murmur เบาและสั้น เนื่องจาก pressure gradient ระหว่าง left atrium และ left ventricle ไม่มากนัก [เสมือนน้ำพุ่งพรวดจาก left ventricle ไปยัง left atrium อย่างรวดเร็ว ทำให้ มีการ equalized pressure ทั้งสอง chamber อย่างรวดเร็ว (murmur จบเร็ว)]

Acute mitral regurgitation

1. ดู ผู้ป่วยมักหายใจหอบเหนื่อย มี restless อาจตรวจพบ JVP ของ tricuspid regurgitation (V wave เด่น)
2. คลำ
   ก. Peripheral pulse มีความหลากหลายใน acute mitral regurgitation
   อาจตรวจพบ atrial fibrillation
   ข. Precordium
   Apex beat ไม่ ควรจะ shift (เนื่องจาก left ventricle โตไม่ทันใน acute)
   Heave ไม่ควรเด่น acute
   Palpable P2 อาจตรวจได้ในกรณีที่เสียงสองดังมากจาก pulmonary hypertension
3. ฟัง (รูปที่ 9)
   ก. อาจได้ยินเสียงหนึ่ง (S1) เบา เนื่องจากลิ้นปิดไม่สนิท
   ข. อาจได้ยินเสียงสองพูลโมนิก (P2) ดัง เนื่องจากมี pulmonary hypertension
   ค. อาจได้ยินเสียงสี่ (S4) ในกรณียังเป็น sinus rhythm เนื่องจาก stiff left ventricle เพื่อเพิ่ม left ventricular filling
   ง. Pansystolic murmur เบาและสั้น (ในกรณีเป็น leaflet pathology) ฟังชัดที่ apex



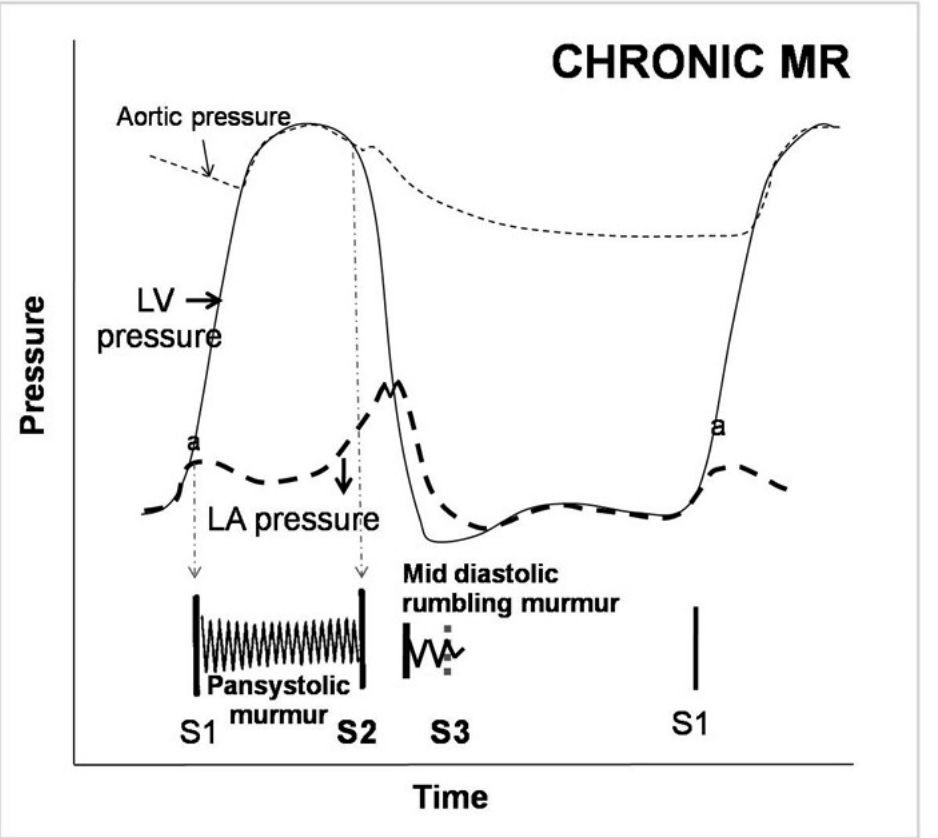
รูปที่ 9. กราฟแสดง pressure-sound relationship ของ acute mitral regurgitation V wave เป็น ส่วนของ left atrial pressure ที่สูงในช่วง systole ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณเลือดที่รั่วจาก left atrium ไปยัง left ventricle ใน acute mitral regurgitation V wave จะสูงมาก

S1: เสียง 1, S2: เสียง 2, S4: เสียง 4, LV: left ventricle, LA: left atrium, MR: mitral regurgitation

Chronic mitral regurgitation

1. ดู อาจตรวจพบ JVP ของ tricuspid regurgitation (V wave เด่น)
2. คลำ
   ก. Peripheral pulse bounding เนื่องจากมี high stroke volume อาจตรวจพบ atrial fibrillation
   ข. Precordium:
   Apex beat ควรตรวจได้มีการ shift หรือ displace (บ่งว่า enlarged left ventricle)
   Apical heave ควรตรวจได้แบบ hyperkinetic หรือ volume load
   Parasternal Heave ในกรณีมี pulmonary hypertension
   บางครั้งอาจตรวจได้ late systolic thrust ซึ่งเกิดจาก systolic expansion ของ left atrium และบางครั้งอาจสับสนเป็น parasternal heave ได้
   Palpable P2 อาจตรวจได้ในกรณีที่เสียงสองดังมากจาก pulmonary hypertension

3. ฟัง (รูปที่ 10)



รูปที่ 10. กราฟแสดง pressure-sound relationship ของ chronic mitral regurgitation
S1: เสียง 1, S2: เสียง 2, S3: เสียง 3, LV: left ventricle, LA: left atrium, MR: mitral regurgitation

ก. เสียงหนึ่ง (S1) เบา (เนื่องจากลิ้นปิดไม่สนิท) หรือปกติ

ข. เสียงสองพูลโมนิก (P2) ดัง เนื่องจากมี pulmonary hypertension

ค. เสียงสองอาจมี wide split เนื่องจาก A2 ปิดเร็ว

ง. เสียงสาม (S3) เนื่องจากมี rapid deceleration ใน left ventricle ที่ dilate

จ. ใน mitral valve prolapse อาจได้ยิน mid systolic click

ฉ. Murmur

ฉ.1 ในพยาธิสภาพของลิ้นที่ปิดไม่สนิทที่มิใช่เกิดจาก mitral valve prolapse หรือ papillary muscle dysfunction จะได้ยินเป็น pansystolic (หรือ holosystolic) murmur ที่บริเวณ mitral valve area โดยหากเป็นพยาธิสภาพของลิ้น anterior mitral leaflet จะได้ยิน murmur radiation ไปทาง posterior (flow path ของ mitral regurgitation ตรงกันข้ามกับพยาธิสภาพของลิ้น) หรือ radiate ไปทาง axilla ในทางตรงข้าม หากพยาธิสภาพ

ของลิ้นเป็น posterior mitral leaflet จะได้ยิน murmur radiation มายังบริเวณ precordium ด้านหน้า (หรือด้าน anterior) และอาจ radiate ขึ้นไปยัง base ของหัวใจหรือบริเวณ aortic valve ทำให้เหมือน murmur ของ aortic stenosis ได้

ฉ. 2 Murmur ของ mitral valve prolapse จะเริ่มหลังเสียงหนึ่ง หรือต่อจาก mid systolic click เนื่องจากในภาวะนี้ต้องใช้เวลาหลังจากที่ ventricle บีบตัวเพื่อดันให้ลิ้น prolapse และปิดไม่สนิท (จึงเกิด mitral regurgitation) เรียกว่า mid systolic murmur

ฉ. 3 Murmur ของ ischemic mitral regurgitation หรือ papillary muscle dysfunction จะเริ่มหลังเสียงหนึ่ง หรือที่เรียกว่า late systolic murmur

ฉ. 4 middiastolic rumbling murmur เกิดเนื่องจาก high flow (flow มากจาก regurgitant volume) ผ่าน mitral valve ช่วง diastole (หรือ relative MS) อยากแนะนำให้ตั้งใจฟัง murmur ดังกล่าวให้ดี เนื่องจากเป็นตัวบ่งชี้ว่า mitral regurgitation นั้น severe

ช. การทำ maneuver อาจช่วยยืนยันการวินิจฉัย เช่น เมื่อเพิ่ม left ventricular afterload ด้วยการทำ hand grip หรือ squat ควรจะได้ยิน pansystolic murmur ดังขึ้น ใน mitral valve prolapse หากให้ผู้ป่วยลุกนั่ง (เปลี่ยนท่าจากนอน) หรือทำ Valsalva จะทำให้ left ventricle มีขนาดเล็กลงจะทำให้ murmur ดังขึ้น ใน hypertrophic cardiomyopathy ที่มี SAM นั้น การทำ valsalva จะทำให้ left ventricle เล็กลงและเกิด left ventricular outflow tract obstruction มากขึ้น murmur จึงดังขึ้น

4. Sign ของ severe mitral regurgitation ได้แก่ mid diastolic rumbling murmur (สำหรับผู้เขียน sign อันนี้เชื่อถือได้มากที่สุด) หรือ signs ของ pulmonary hypertension ได้แก่ P2 ดัง หรือ มี right ventricular failure หรือตรวจได้ systolic thrill

การวินิจฉัยแยกโรค

1. Ventricular septal defect จะได้ยินเสียง pansystolic murmur เช่นกัน และเป็น volume load ต่อ left ventricle แต่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะช่วยแยกได้ ใน ventricular septal defect จะมีลักษณะของ shunt คือ increased pulmonary blood flow และ volume load ต่อ left atrium ใน ventricular septal defect นั้นไม่มากเหมือนใน mitral regurgitation ที่จะเห็น prominent left atrial appendage ที่ left heart border

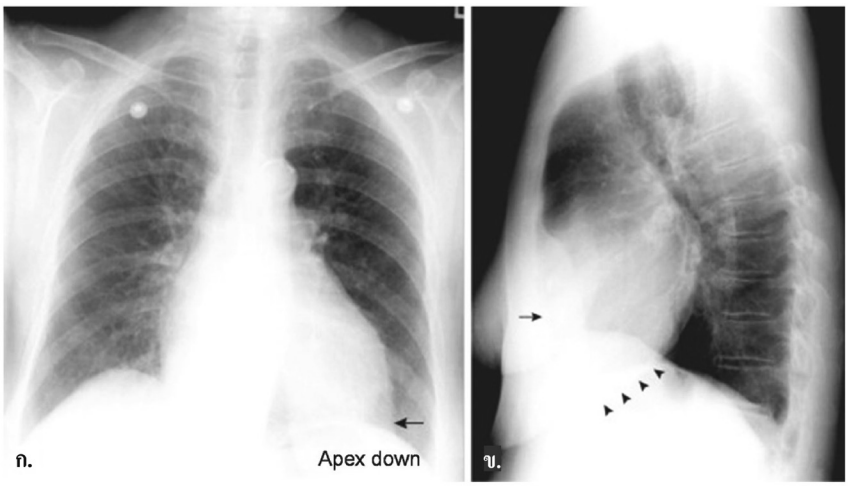
2. Aortic stenosis ในกรณีที่มีเสียงสะท้อนหรือ Gallavardin murmur เป็น pansystolic murmur ที่ apex แต่ใน aortic stenosis ควรแยกได้จาก peripheral pulse (slow upstroke) ซึ่งต่างจาก mitral regurgitation (bounding)

3. Tricuspid regurgitation ซึ่งเป็น pansystolic murmur เช่นกัน แต่ผู้ป่วยควรจะมี signs อย่างอื่น สนับสนุน ได้แก่ JVP (prominent V) หรือ ขาบวม ตับโตเป็นต้น ใน tricuspid regurgitation เมื่อหายใจเข้า murmur จะดังขึ้น (เรียกว่า Carvallo's sign) นอกจากนี้ tricuspid regurgitation เป็น volume

load ต่อ ด้านขวา (ควรคลำได้ parasternal heave เด่น) ในขณะที่ mitral regurgitation เป็น volume load ต่อด้านซ้าย (ควรคลำได้ apical heave เด่น) ยกเว้นมีร่วมกันอาจแยกจากกันได้ยาก

4. Murmur ซึ่งเกิดจาก left ventricular tract obstruction หรือ intracavity LV obliteration ซึ่งเกิดเสียงฟู่จากทางเดินที่แคบ เช่น ใน hypertrophic cardiomyopathy หรือภาวะที่ left ventricle หนามากๆ และ left ventricular cavity แคบมากๆ murmur ดังกล่าวจะเป็น systolic ejection murmur (ไม่ใช่ pansystolic murmur) หากทำ Valsalva murmur ดังกล่า วจะดังขึ้นเนื่องจากลด venous return ทำให้ left ventricle เล็กลง (แคบลง) ในขณะที่การทำ Valsalva ใน mitral regurgitation นั้นจะทำให้ murmur เบาลง เนื่องจาก preload น้อยลง

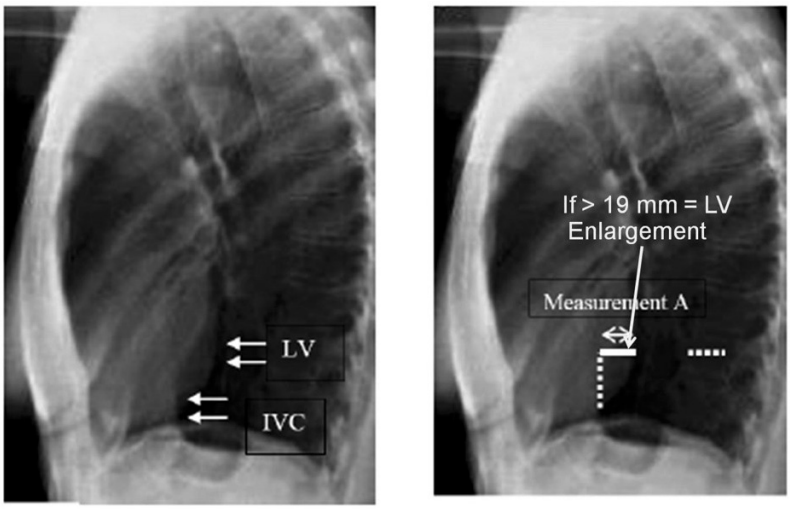
ภาพถ่ายทรวงอก (chest radiograph)



รูปที่ 11. ก: ภาพถ่ายรังสีทรวงอกท่า PA ในผู้ป่วย severe mitral regurgitation แสดง cardiothoracic ratio 0.7 และ มี left ventricular border ที่มีลักษณะ apex down และ lateral view และ ข: แสดง left ventricular border เคลื่อนที่ออกจาก IVC และย้อยมาบังเงา diaphragm

ใน mitral rergitation ภาพถ่ายรังสีจะสอดคล้องกับ hemodynamic change กล่าวคือ เป็นภาพที่แสดงถึง left atrial และ left ventricular volume overload โดยจะพบลักษณะที่บ่งชี้ว่า left Atrium โต (ได้บรรยายแล้วในบท mitral stenosis) และ left ventricle โต (ภาพถ่ายท่า PA: cardiothoracic ratio >0.5 และ apex downward (รูปที่ 11) ภาพถ่ายท่า lateral ขอบของ left ventricle (left heart border) เลยขอบของ IVC หรือใช้ Hoffman –Rigler sign (รูปที่ 12) กล่าวคือใช้จุดตัดของ IVC กับ hemi diaphragm ในท่า lateral แล้วลากเส้นในแนวดิ่งขึ้นไปทาง cephalad 2 ซม. จากนั้นลากเส้นต่อจากจุดสุดท้ายของเส้นแนวดิ่งในแนว cephalad ดังกล่าวให้ตั้งฉากจากเส้นแนวดิ่งไปทาง spine จนชน heart border ด้านหลัง (ให้หยุด) หากเส้นดังกล่าว (เส้นในแนว horizon) มากกว่า 18-19 มม. ถือว่า left ventricle โต) หัวใจห้อง

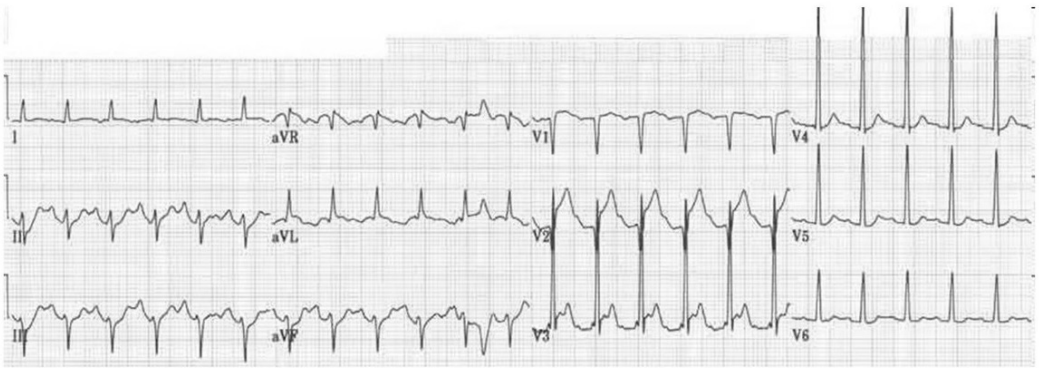
right atrium (right heart border ในท่า AP เด่น) และ right ventricle อาจโต (RV โตมากกว่า (สูงกว่า) 1/3 ของ retrosternal space) ได้เมื่อมี pulmonary artery hypertension (Main pulmonary arteries โต) หรือ TR ร่วม



รูปที่ 12. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกท่า lateral view แสดงการใช้ hoffman–rigler Sign ในการอ่าน left ventricular enlargement

กราฟหัวใจ (ECG)

จะสอดคล้องกับ hemodynamic changes ใน mitral regurgitation กล่าวคือพบ LA abnormality และ left ventricle โตแบบ volume load (ไม่มี ST depression ใน V4-6 หรือที่เรียกว่า LV strain pattern) (รูปที่ 13)



รูปที่ 13. แสดงตัวอย่างกราฟหัวใจผู้ป่วย mitral regurgitation ซึ่งมี left ventricle โต แบบ volume overload (high LV voltage และ มี left axis deviation) และมี atial abnormality

การตรวจสืบค้นอื่นๆ

1. การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram สามารถบอกถึง 1) severity ของ mitral regurgitation 2) mechanism และ etiology ของการเกิด mitral regurgitation 3) ขนาดและการทำงาน (EF) ของ left ventricle 4) ภาวะและความรุนแรงของ pulmonary hypertension และ 5) และลักษณะร่วมของลิ้นอื่นที่ผิดปกติ เช่น tricuspid regurgitation หรือห้องหัวใจอื่นที่ผิดปกติ บางครั้งอาจต้องตรวจด้วย transesophageal echocardiogram (ใส่สายตรวจ probe ที่ปลายมี ultrasound ในหลอดอาหาร) เนื่องจากหลอดอาหารอยู่ใกล้กับ mitral valve มากกว่า ทางผนังหน้าอก จึงสามารถให้รายละเอียดที่ชัดเจนกว่า

2. การฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiogram) ในกรณีที่สงสัยว่า mitral regurgitation นั้นเกิดจาก ischemia ของ papillary muscle หรือ จาก left ventricular wall ที่ติดกับ papillary muscle

การดำเนินของโรค (natural history)

ขึ้นกับสาเหตุ (etiology) ของ mitral regurgitation หากเป็น rheumatic ก็จะมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไปเป็นเวลา 10 ปีขึ้นไป หรือแย่ลงอย่างช้าๆ หากเป็น mitral valve prolapse จะมีธรรมชาติของโรคที่หลากหลาย (variable) ส่วน degenerative mitral valve disease ประเภทที่มี flail จะมีผลแทรกซ้อน (atrial fibrillation, left ventricular dysfunction, หรือมีอาการ) ของโรคได้เร็ว นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับว่าโรคเป็น acute หรือ chronic และ left ventricular myocardium อยู่ในระยะใด (มี dysfunction หรือยัง) ส่วนมากใน asymptomatic severe primary mitral regurgitation โรคมักแย่ลง หรือมีอาการ ประมาณ 6-10 ปี หลังการวินิจฉัย

การดูแลรักษา

1. การรักษาอาการหรือผลลัพท์จากลิ้นที่รั่ว
   ก. รักษาภาวะ pulmonary edema หรือ pulmonary venous hypertension หรือภาวะ congestion โดยให้ diuretic เพื่อลด fluid ใน acute mitral regurgitation นั้นอาจให้ diuretic คู่กับยาที่สามารถลด afterload ได้ดี และมีฤทธิ์สั้น (เนื่องจากปรับได้ง่าย และหยุดยาได้รวดเร็วหากความดันตก) ได้แก่ sodium nitroprusside เพื่อให้มี forward flow มากขึ้น (คือ stroke volume เพิ่มขึ้น)
   ข. รักษาภาวะ atrial fibrillation ซึ่งส่วนมากมักใช้การควบคุมอัตราชีพจรด้วยยา ยกเว้นมี hemodynamic ที่ไม่ stable อาจต้องใช้การรักษาด้วยการเปลี่ยนจังหวะของหัวใจ

2. การรักษาและการแก้ไขลิ้นที่รั่ว ซึ่งปัจจุบันวิธีมาตรฐาน ได้แก่ 1) การผ่าตัดลิ้นหัวใจ ซึ่งมีสองวิธี

ย่อยกล่าวคือ mitral valve repair [ซึ่งมีข้อดีคือคง integrity ของ valvular และ subvalvular apparatus ไว้ ทำให้การทำงานของ mitral valve ใกล้เคียงเดิมมากที่สุด และ ไม่ต้องรับประทานยา anticoagulation ในระยะยาว (รับประทานเพียงสามเดือนแรก)] และ mitral valve replacement (คือการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งเปรียบเสมือนการแลกโรค กล่าวคืออาจมีโรคใหม่คือโรคของลิ้นเทียมได้ เช่น ลิ่มเลือดอุดตันลิ้นเสื่อม ไหมเย็บลิ้นขาดทำให้เกิดลิ้นรั่วและไม่ stable หรือ ติดเชื้อที่ลิ้นเทียม ซึ่งหากใช้ลิ้นเทียมประเภทโลหะจะต้องรับประทานยา anticoagulation ตลอดชีวิต) และ 2) การใช้ percutaneous catheter therapy ซึ่งเรียกว่า mitra-clip โดยใช้อุปกรณ์เหมือน staple เพื่อหนีบทำให้ coaptation ของลิ้น mitral valve ดีขึ้น ลดการรั่วได้น้อยลง โดยไม่ต้องผ่าตัด

การรักษาด้วยการผ่าตัด (mitral valve repair หรือ mitral valve replacement) จะพิจารณาในผู้ป่วยที่มี severe mitral regurgitation และ

1. มีอาการแล้ว เช่นหอบเหนื่อย หรือ NYHA class II, III หรือ IV
2. ยังไม่มีอาการ

แต่พบว่าเริ่มมีความเสียหายต่อ left ventricle แล้ว โดยปรัชญาการ intervene คือ ต้องแก้ไขหรือผ่าตัดก่อนที่ left ventricle จะเสียหายโดยไม่คืนกลับมา (irreversible left ventricular dysfunction) จากภาวะ chronic left ventricular volume overload โดยใช้หลักเกณฑ์จากการศึกษาว่าหาก 1) left ventricular ejection fraction น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 (แต่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30) หรือ 2) left ventricular end systolic diameter ขยายโตขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 40 มม. ควรทำการแก้ไขด้วยการผ่าตัด หากยังไม่มีลักษณะดังกล่าว แนะนำให้ติดตามดูขนาดและ function ของ left ventricle ด้วย echocardiogram ทุก 6-12 เดือน อย่างไรก็ตามในกรณีที่ยังไม่มีความเสียหายต่อ left ventricle ใน center ซึ่งศัลยแพทย์ผ่าตัดมีประสบการณ์การทำ mitral valve repair มากโดยโอกาสซ่อมแล้วสำเร็จ (กล่าวคือ รั่วน้อยกว่า 1+) มากกว่าร้อยละ 95 และ มีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัด <1% อาจพิจารณาทำ mitral valve repair หรือ ในกรณีที่ยังไม่มีความเสียหายต่อ left ventricle (LVEF>60% และ left ventricular end systolic diameter <40 มม.) แต่มีการขยายของ left ventricle จากการ follow up อาจพิจารณาผ่าตัด

หรือมี new onset atrial fibrillation แล้ว

หรือ มี pulmonary hypertension โดย pulmonary arterial systolic pressure ขณะพักสูงกว่า 50 มม.

Aortic stenosis

ระดับของ aortic stenosis แบ่งเป็น supravalvular aortic stenosis, aortic valvular stenosis และ subval vular aortic stenosis ในบทความนี้จะขอบรรยายเฉพาะ aortic valvular stenosis

นิยาม (definition) หมายถึง ภาวะลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบโดยมีพื้นที่หน้าตัดของ aortic valve orifice เล็กกว่า 2 ตร.ซม. (ในคนปกติพื้นที่หน้าตัดของ aortic valve orifice ประมาณ 3-4 ตร.ซม.)

สาเหตุ (etiology)

1. Congenital aortic valvular stenosis ซึ่งได้แก่ bicuspid aortic stenosis หรือ unicuspid aortic stenosis
2. Calcific aortic valvular stenosis เป็นสาเหตุที่สำคัญของ aortic valvular stenosis พยาธิสภาพเกิดจากมีการเสื่อมของลิ้น โดยมีหินปูนเกาะบริเวณ leaflet ทำให้ลิ้นเปิดไม่ได้ตามปกติ โดยเชื่อว่าการเกิดดังกล่าวมี pathophysiology และ risk factors คล้ายกับ atherosclerosis ของหลอดเลือดหัวใจ กล่าวคือมีการอักเสบ มี proliferation กระตุ้น macrophage และ lymphocyte มี lipid accumulation นำมาซึ่งการเกิด bone formation
3. Rheumatic aortic valvular stenosis พยาธิสภาพได้แก่ มี commissural fusion มี fibrosis ของลิ้น ส่วนมาก (แต่ไม่จำเป็นเสมอไป) ผู้ป่วยมักมี rheumatic mitral valve disease ร่วมด้วย
4. Rare causes ได้แก่ ochronosis with alkaptouria, SLE, metabolic infiltrative disease เช่น fabry's disease หรือ homozygous type II hyperlipoproteinemia

สรีรวิทยา (hemodynamics/physiology)

เกิด pressure overload ต่อ left ventricle ทำให้มีการปรับตัว เพื่อ maintain cardiac output และหรือ stroke volume โดยการหนาตัวแบบ concentric hypertrophy (หนาแบบเข้าใน cavity) ทำให้ cavity ของ left ventricle ขนาดเล็กลง มีผลให้ left ventricular filling ลดลง และส่งผลให้ stroke volume อาจลดลงด้วย (ตาม frank's starling law) และเพื่อ maintain stroke volume ใกล้เคียงกับปกติ left atrium จะต้องบีบตัวแรงขึ้น เพื่อ compensate ในการ fill เลือดลงใน ventricle ให้ได้มากขึ้นในช่วงสุดท้ายของ diastole ผลของ myocardium ที่มี pressure load นานๆ อาจทำให้มีการบีบตัวที่แย่ลง (เรียกว่า afterload mismatch)

อาการ (symptoms)

1. Triad symptoms ได้แก่

   เจ็บหน้าอก (angina) เชื่อว่าเกิดจาก imbalance ของ coronary blood flow ต่อ demand กับ supply ที่ไม่เพียงพอใน myocardium ที่ hypertrophy

   เป็นลมหมดสติ (syncope) หรือเกือบหมดสติ ซึ่งเกิดจาก fixed cardiac output ไม่เพียงพอ

   หัวใจล้มเหลว (heart failure) หรือเหนื่อยมากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจาก diastolic heart failure (พบได้บ่อย) การมี left ventricular diastolic pressure ที่สูงจาก stiff left ventricle หรือ systolic

heart failure ใน aortic stenosis มีภาวะ left ventricular diastolic dysfunction (มักพบใน late stage)

2. ใจสั่นจากภาวะ atrial fibrillation
3. อาการของ pulmonary hypertension หรือ right heart failure เช่น บวม มีน้ำในท้อง
4. Sudden cardiac death หรือ ventricular arrhythmia มักเจอในคนที่มี symptomatic severe aortic stenosis
5. ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด จาก angiodysplasia ซึ่งสัมพันธ์กับ severity ของ aortic stenosis และสามารถหายได้ด้วยการเปลี่ยนลิ้น aortic valve

อาการแสดง (signs)

1. ดู อาจพบ JVD (พบไม่บ่อย) ที่มี a wave เด่นได้ จากการที่มี interventricular septum หนา ทำให้ right ventricular cavity แคบลง right atrium ต้องบีบตัวแรงขึ้นเพื่อให้ right ventricular filling เพียงพอ (Bernheim's effect) หรือจาก ภาวะ pulmonary hypertension จาก chornic elevated left ventricular diastolic pressure
2. คลำ
   ก. Peripheral Pulse: จะมีลักษณะ pulsus parvus et tardus คือ slow upstroke (ขึ้นช้า) และ small volume บางครั้งอาจคลำได้ anacrotic (กระดกสอง notch กลางคัน) แต่ลักษณะ pulse ดังกล่าวอาจไม่ตรวจพบทุกคนที่เป็น severe aortic stenosis ทั้งนี้ขึ้นกับความยืดหยุ่น (stiff) ของหลอดเลือด ภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย หรือ ภาวะ aortic regurgitation ร่วม

   ข. Precordium:

   Apex beat มักปกติ เนื่องจาก left ventricle เปลี่ยนแปลงแบบ concentric hyperterophy (ขนาดไม่ขยาย) ยกเว้น ในระยะ late stage ที่มี left ventricular dysfunction อาจพบการขยายของ left ventricle และตรวจได้ shifted apex beat ได้

   Apical heave ควรคลำได้เด่น แบบ left ventricular pressure load กล่าวคือ sustained lift

   Parasternal heave พบได้หากมี pulmonary hypertension แล้ว

   Palpable S4 อาจตรวจได้ในกรณีที่ atrial contraction แรงมาก (เพื่อต่อสู้กับ left ventricle ที่ hypertrophy)

   Carotid thrill/shudder บางครั้ง murmur ของ aortic stenosis ที่รุนแรงจะดังมากและ radiate ไปที่คอสามารถคลำได้

   Systolic thrill ที่บริเวณ aortic valve area

ค. ในกรณี bicuspid aortic valve ให้พยายามมองหาความผิดปกติร่วม ที่สำคัญได้แก่ coarctation of the aorta ซึ่งตรวจได้ radiofemoral delay หรือ ฟังได้ diastolic murmur ที่บริเวณหลังหรือ interscapular จาก collateral circulations

3. ฟัง (รูปที่ 14)

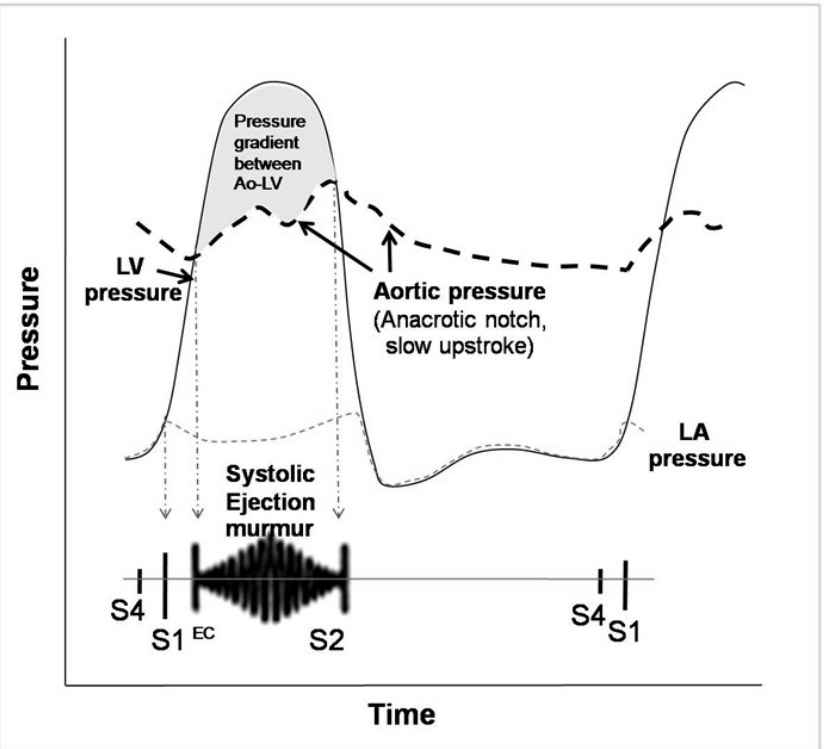
ก. Heart Sounds

เสียงหนึ่ง (S1) ปกติหรือเบา

เสียงสองเอออร์ติก (A2): เบา ในกรณีลิ้น calcified และ immobility ในช่วงการปิด หากได้ยิน reversed split ของเสียงสอง อาจบ่งชี้ว่าอาจมี left ventricular dysfunction ด้วยเนื่องจาก prolonged left ventricular ejection หรือ อาจเกิดจาก left bunble branch block ร่วม

เสียงสี่ (S4) ซึ่งเกิดจาก atrial kick

Ejection click อาจได้ยินใน bicuspid aortic valve ซึ่ง เกิดจากเสียง aortic valve snap ใน bicuspid aortic valve



รูปที่ 14. กราฟแสดง pressure-sound relationship ของ aortic valvular stenosis

EC: ejection click, LV: left ventricle, LA: left atrium, MR: mitral regurgitation S1: เสียง 1, S2: เสียง 2, S4: เสียง 4

ข. Murmur

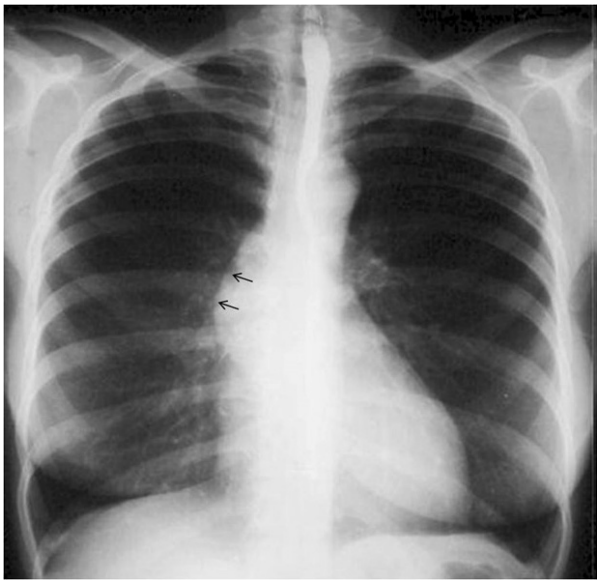
Systolic ejection murmur ที่บริเวณ aortic valve area และ radiate ไปยังบริเวณ carotid Gallavardin phenomenon เกิดจาก systolic murmur ที่มีคุณสมบัติ high frequency แล้ว radiate ย้อนทางไปยัง apex ทำให้เปลี่ยนคุณลักษณะ และเข้าใจผิดว่าเป็น mitral regurgitation murmur ได้

4. Dynamic auscultation สำหรับ aortic valvular stenosis murmur นั้นจะดังขึ้นเมื่อทำ squatting (stroke volume เพิ่มขึ้น) และ ลดลงเมื่อทำ Valsalva หรือ standing (transvalvular flow ลดลง)

ภาพถ่ายทรวงอก (chest radiogram)

ใน aortic valvular stenosis ภาพถ่ายรังสีจะสอดคล้องกับ hemodynamic change กล่าวคือ เป็นภาพที่แสดงถึง pressure overload ต่อ left ventricle หรือ concentric left ventricular hypertrophy โดย ซึ่งขนาดห้อง left ventricle จะไม่ขยายออก ทำให้ในท่า posteroanterior (PA) นั้น cardiothoracic ratio มักปกติ

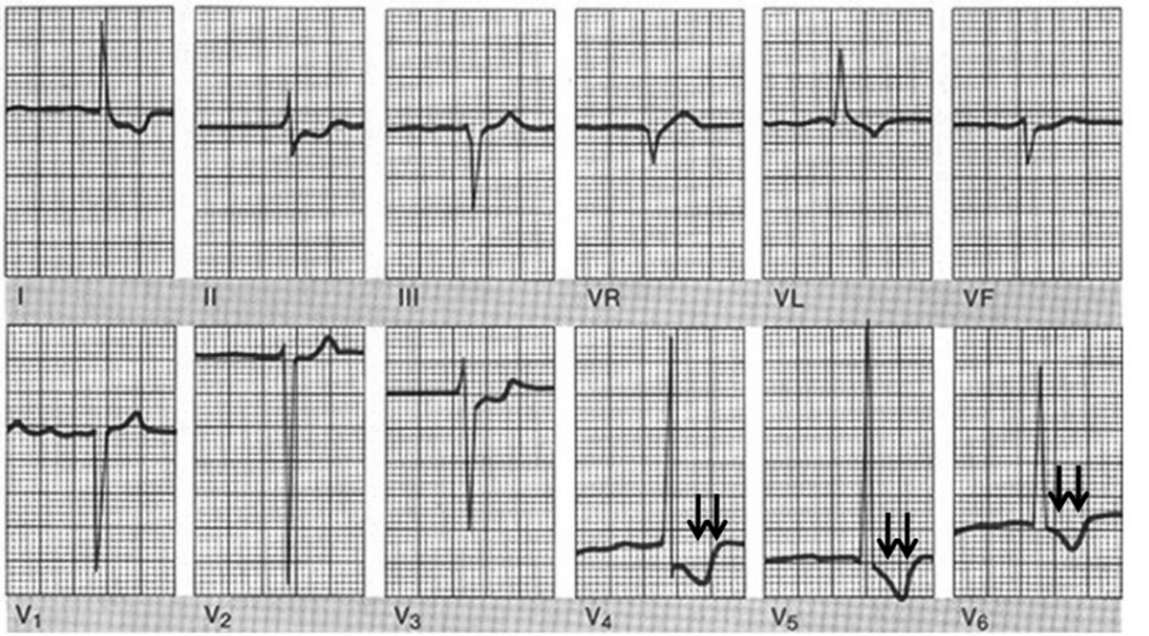
ใน aortic valvular stenosis มักมี post stenotic dilatation (รูปที่ 15, ลูกศร) ของ ascending aorta (เกิดจากการที่มี turbulent flow ผ่าน aortic valve แล้วกระทบผนังของ ascending aorta ทำให้ผนังโป่งออก) ทำให้เห็น right heart border เด่นออกมาตามแนวของ ascending aorta อาจพบ calcification ของลิ้นเอออร์ติกได้



รูปที่ 15. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกหลังหน้า (PA) ในผู้ป่วย severe aortic valvular stenosis แสดงให้เป็นถึง post stenotic dilatation ของ ascending aorta (ลูกศร)

กราฟหัวใจ (ECG)

จะสอดคล้องกับ hemodynamic changes ใน aortic valvular stenosis กล่าวคือพบ left ventricle โตแบบ pressure load (รูปที่ 16, ลูกศร) หรือ concentric left ventricular hypertrophy (มี ST depression ใน V4-6 หรือที่เรียกว่า LV strain pattern)



รูปที่ 16. ตัวอย่างกราฟหัวใจในผู้ป่วย severe aortic valvular stenosis แสดง left ventricular hypertrophy แบบ pressure overload (ลูกศร)

การตรวจสืบค้นอื่นๆ

1. การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram สามารถบอกถึง 1) severity ของ aortic valvular stenosis 2) mechanism และ etiology 3) ขนาดและการทำงาน (ef) ของ left ventricle 4) ขนาดของ aortic annulus (ข้อมูลดังกล่าวมีประโยชน์สำหรับศัลยแพทย์ในการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ) และ 5) และลักษณะร่วมอื่นที่ผิดปกติ เช่น ในผู้ป่วย bicuspid aortic valve อาจมี coarctation of the aorta ร่วม หรือมี Aortopathy หรือ aortic aneurysm ที่ต้องแก้ไขเป็นต้น

2. การฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiogram) ในกรณีที่มีอาการเจ็บหน้าอกและสงสัยว่ามีโรค หลอดเลือดหัวใจตีบร่วมด้วย

การวินิจฉัยแยกโรค

1. Hypertrophic cardiomyopathy ที่มี LVOT obstruction ซึ่งเป็น dynamic obstruction ต่างจาก aortic valve stenosis ซึ่งเป็น fixed obstruction แยกกันโดยทำ Valsalva ใน hypertrophic

cardiomyopathy ที่มี LVOT obstruction murmur ดังขึ้นในช่วงปลาย strain (high sympathetic tone) (เนื่องจาก left ventricular cavity แคบลง ทำให้ obstruction มากขึ้น) ส่วน Aortic valvular stenosis นั้น murmur จะเบาลงในช่วง strain phase (เนื่องจาก transvalvular flow ลดลง) ของ Valsalva

2. Mitral valve prolapse ซึ่งเป็น late systolic murmur การทำ maneuver อาจช่วยแยกได้ เช่น standing จะทำให้ left ventricle ลดลง และ เกิด prolapse ได้มากขึ้น murmur จึงดังขึ้น ในขณะที่ aortic valvular stenosis นั้น standing ทำให้ transvalvular flow ลดลง murmur จะเบาลง
3. Mitral regurgitation ซึ่งมีพยาธิสภาพอยู่ที่ posteror mitral leaflet ทำให้ regurgitant flow ผ่านมายัง precordium และ aortic valve area ได้ แต่คงแยกได้ง่ายหาก severe aortic stenosis นั้นให้ peripheral pulse แบบ pulsus parvus et tardus ซึ่งแตกต่างจาก peripheral pulse ของ mitral regurgitation นอกจากนี้ mitral regurgitation นั้น apex beat มักจะ shift ในขณะที่ aortic stenosis มักปกติ

การดำเนินของโรค (natural history)

การ progression ของพยาธิสภาพ calcific aortic stenosis จะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป พื้นที่หน้าตัด aortic valve area จะลดลงโดยเฉลี่ย ทุก 0.12 ตร.ซม.ต่อปี (ไม่ได้เป็นเช่นนี้ทุกรายเสมอไป) อย่างไรก็ดีการเสื่อมเร็วหรือช้าของลิ้นขึ้นกับปัจจัยอื่นด้วยเช่น renal failure อายุ สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง เป็นต้น

ดังนั้นในรายที่เป็น asymptomatic ให้ follow up ผู้ป่วยด้วย echocardiogram หากเป็น mild aortic stenosis แนะนำให้ตรวจ echocardiogram ทุก 5 ปี หากเป็น moderate หรือ severe aortic stenosis แนะนำให้ตรวจ echocardiogram ทุก 1-2 ปี

พยากรณ์ของโรคขึ้นอยู่กับผู้ป่วยมีอาการหรือยัง ผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการมักมีพยากรณ์ของโรคดี อุบัติการณ์ของการเกิด sudden cardiac death ใน asymptomatic severe aortic valvular stenosis น้อยกว่าร้อยละ 1 ต่อปี อัตราการมีชีวิตรอดที่ 1 ปี ใน asymptomatic severe aortic valvular stenosis เท่ากับร้อยละ 82 และที่ 5 ปีประมาณ ร้อยละ 33

พยากรณ์ของโรคจะไม่ดี หากผู้ป่วย severe aortic valvular stenosis มี อาการ โดยเฉพาะหนึ่งใน traid symptoms (angina, syncope, heart failure) ดังกล่าวข้างต้น จากการศึกษาในอดีตพบว่าหากมี angina จะมีชีวิตอยู่ได้อีกประมาณ 5 ปีหากไม่ได้รับการรักษาเปลี่ยนลิ้นหัวใจ เมื่อมี syncope โดยเฉลี่ยประมาณ 3 ปี มักเสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาเปลี่ยนลิ้นหัวใจ เมื่อมี heart failure จะแย่ที่สุดกล่าวคือมีชีวิตอยู่ได้อีกประมาณ 2 ปี หากไม่ได้รับการรักษาเปลี่ยนลิ้นหัวใจ บางรายในกรณีที่มี heart failure และไม่ได้รับการรักษา อาจมีการแย่ลงของ left ventricular function ได้ในเวลาอันรวดเร็วใน 6-12 เดือน

การดูแลรักษา

1. การรักษาด้วยยา การรักษาด้วยยาที่ specific ต่อภาวะ aortic valvular stenosis ยังไม่ปรากฏ เนื่องจากการรักษาที่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยสูงสุดคือการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเมื่อมีข้อบ่งชี้ การรักษาด้วยยาจะมีที่ใช้ในกรณีรักษาผลจากลิ้นที่ตีบ ได้แก่ ภาวะน้ำท่วมปอด หรือมีภาวะคั่งของน้ำ ในกรณีดังกล่าวการให้ diuretics จะช่วยลดภาวะดังกล่าวได้ หรือการรักษา atrial fibrillation เป็นต้น ที่ใช้ของการรักษาด้วยยาอีกประการได้แก่ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ เช่นผู้ป่วยที่มี left ventricular dysfunction การรักษาด้วยยาประเภท ACE inhibitor มีประโยชน์ด้าน hemodynamics และ left ventricular remodeling อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ลดความดันในผู้ป่วย aortic valvular stenosis ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากหากความดันต่ำเกินไปจะมีผลให้ cardiac output ไม่เพียงพอ เนื่องจาก ผู้ป่วย aortic valvular stenosis มี stroke volume ที่ต่ำอยู่แล้วจาก fixed obstruction

2. การรักษาโดยการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ในปัจจุบันสามารถทำได้สองวิธี

2.1 การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม เป็นวิธีรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบ

2.2 การเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมโดยการใช้สายสวนแบบไม่ต้องผ่าตัด

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่เป็น calcific aortic stenosis มักสูงอายุ ทำให้มี comorbid disease ร่วม และสภาวะก่อนผ่าตัดอาจพบ frailty ได้บ่อย ทำให้ศัลยแพทย์ส่วนใหญ่ไม่อยากผ่าตัด แต่ในความเป็นจริงแล้วตัวเลขของอายุมิได้เป็นข้อห้ามของการผ่าตัดหากผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด

ในปัจจุบันเทคนิกการสวนหัวใจก้าวหน้าไปมากสามารถเปลี่ยนลิ้นหัวใจ aortic valve ด้วยเทคนิคการใช้สายสวนได้ ซึ่งเรียกว่า transcatheter aortic valve implantation/replacement (TAVI/TAVR) ซึ่งใช้วิธีดังกล่าวนี้เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด แต่มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดมาก หรือ มีข้อห้ามในการผ่าตัด หรือในบางกรณีเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยซึ่งมีข้อบ่งชี้และความเสี่ยงต่อการผ่าตัดปานกลางที่ไม่ต้องการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมได้แก่ 1) เมื่อมีอาการ หรือ 2) มีการทำงานของ left ventricle ที่ลดลง (ในรายที่ยังไม่มีอาการ) กล่าวคือ left ventricular ejection fraction น้อยกว่าร้อยละ 50 (แต่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30)

Aortic regurgitation

นิยาม (definition) หมายถึง ภาวะลิ้นหัวใจ aortic ปิดไม่สนิท ทำให้เกิดการรั่วของเลือดจาก aorta สู่ left ventricle ในช่วง diastole (ซึ่งเป็นช่วงที่ปกติแล้วลิ้น aortic ต้องปิด และควรปิดสนิท)

สาเหตุ (etiology)

1. Aortic valve disease ซึ่งได้แก่

1.1 Chronic rheumatic valvulitis

1.2 Valvulitis จากสาเหตุอื่น เช่น ยาลดความอ้วน Phen fen หรือ takayasu's arteritis หรือ autoimmune disease หรือ โรคที่พบร่วมกับ aortitis เช่น ankylosing spondylitis, bechet disease, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis เป็นต้น

1.3 Degenerative calcific aortic valve

1.4 Infective endocarditis

1.5 Trauma หรือ aortic dissection

1.6 Myxomatous proliferation of aortic valve ซึ่งอาจมี aortic valve prolapse

1.7 Large ventricular septal defect (VSD) เนื่องจาก flow ของ VSD ทำให้เกิด Venturi's effect และมีผลให้เกิด unsupported aortic cusp

1.8 Subaortic stenosis เนื่องจาก turbulent flow อาจทำให้เกิด trauma ต่อ aortic valve ได้ และส่งผลให้ลิ้นปิดไม่สนิท

1.9 Iatrogenic เช่น aortic valve balloon valvuloplasty

2. **Aortic root disease** ซึ่งเกิดจาก aortic root หรือ ascending aorta dilatation ทำให้ถ่างการปิดของลิ้นให้ไม่สนิท ปัจจุบันในประเทศตะวันตก aortic regurgitation ซึ่งเกิดจาก aortic root disease นั้นพบบ่อยกว่าสาเหตุจากตัวลิ้น aortic เอง (สำหรับเมืองไทยยังไม่มีข้อมูล) โรคที่ทำให้ aortic root หรือ acsending aortic dilatation ได้แก่

2.1 Inflmmatory disease เช่น ankylosing spondylitis, Bechet disease, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis, reactive arthritis, giant cell arteritis เป็นต้น

2.2 Infectious disease ได้แก่ syphilitic aortitis

2.3 โรค connective tissue disease ได้แก่ cystic medial necrosis ซึ่ง associate กับ Marfan's syndrome หรือ aortopathy ซึ่งเกิดร่วมกับ bicuspid aortic valve

2.4 Aortic dissection

2.5 Systemic hypertension

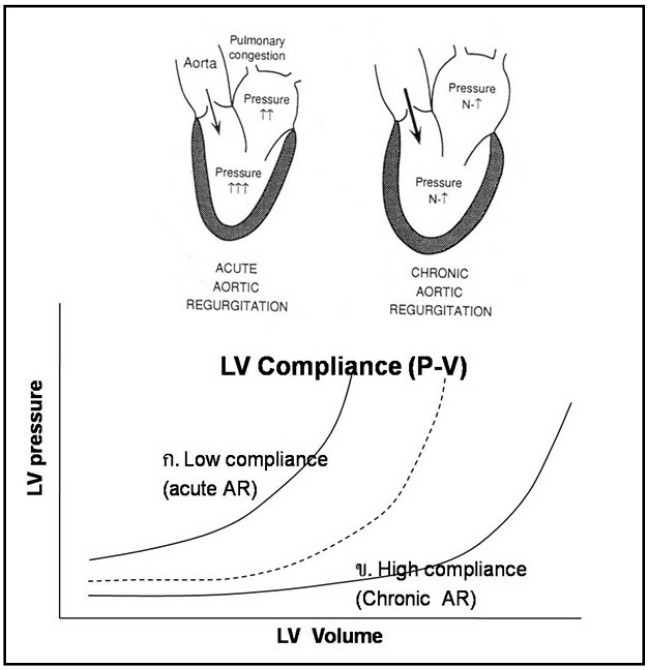
วิธีจำง่ายคือ โรคของ aortic root ที่ทำให้เกิด aortic regurgitation คือ MRSA (M: marfan, R: rheumatoid arthritis, S: syphilitic/systemic hypertension และ A: Ankylosing spondilitis)

สรีรวิทยา (hemodynamics/physiology)

ภาวะ aortic regurgitation เป็นภาวะ volume overload ต่อ aorta และ ต่อ left ventricle ผลของ volume load ดังกล่าวต่อ hemodynamic นั้นขึ้นกับว่า aortic regurgitation นั้นเกิดขึ้นแบบ acute หรือ chronic เช่นเดียวกับ mitral regurgitation

หากเป็นแบบ acute สิ่งที่เกิดขึ้นคือ ความดันใน left ventricle จะมีการเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว (left ventricle ยังปรับตัวไม่ทัน หรือขยายตัวไม่ทัน) ที่จะรองรับ regurgitation volume ที่มาก ทำให้เกิดการสูงขึ้นของ left ventricular end diastolic pressure เร็ว และเกิด pulmonary venous hypertension/congestion ผู้ป่วยมักมีอาการมาก (เช่น pulmonary edema และ sick)

แต่ในทางตรงข้ามหาก aortic regurgitation เกิดขึ้นแบบ chronic หัวใจจะปรับตัวรองรับ regurgitation volume แบบค่อยเป็นค่อยไป โดยการขยายขนาดของห้องหัวใจ left ventricle ออกเพื่อให้ pressure หรือความดันในห้องหัวใจไม่สูง ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ หรืออาการน้อย แต่ขนาดของหัวใจ left ventricle และ aorta จะใหญ่ อธิบายอีกนัยหนึ่งคือ ใน acute significant aortic regurgitation หัวใจห้อง left ventricleประพฤติตัวเป็น low compliant chamber (compliance = delta volume/delta pressure) หรือเส้น ก. ในกราฟ (รูปที่ 17) ทำให้ pressure ใน left atrium สูงมาก ซึ่งอาจเกิดจากการ stiff ของ left ventricle ในทางตรงข้าม chronic significant aortic regurgitation หัวใจห้อง left ventricle ประพฤติตัวเป็น high compliant chamber หรือเส้น ข ในกราฟ (รูปที่ 17) คือ left ventricle ขยายขนาดได้ ทำให้ pressure ไม่สูงมาก



รูปที่ 17. กราฟแสดง left ventricular compliance ใน acute (เส้นกราฟ ก) aortic regurgitation และ chronic aortic regurgitation (เส้น กราฟ ข)

ในภาวะ aortic regurgitation นั้น total stroke volume จะมากเนื่องจาก left ventricular volume มากก่อนจะ eject สู่ aorta (ยกตัวอย่างเช่นคนปกติ stroke volume = 100 ml ในผู้ป่วย aortic regurgitation ที่มี regurgitant fraction เท่ากับร้อยละ 50 จะต้องทำ Total stroke volume ให้ได้เท่ากับ 200 ml เนื่องจากต้องรั่วกลับอีก 100 ml จะได้เหลือ 100 ml (เรียกว่า forward stroke volume มาจาก total stroke volume-regurgitant volume) ไปเลี้ยง periphery) และในภาวะ Aortic regurgitation นั้นจะมี aortic run off ช่วง diastole เนื่องจากลิ้นปิดไม่สนิท ทำให้ความดันของ aorta ลดลง เนื่องจากเลือด run off จาก aorta สู่ left ventricle

ใน chronic aortic regurgitation นั้นตามหลักของ Laplace's law (ทบทวนโดยสังเขป กล่าวไว้ว่า Wall tension แปรผันตรงกับ Intraventricular pressure และ เส้นผ่าศูนย์กลางของ ventricle และแปรผกผันกับ ความหนาของ left ventricular wall) ขนาดของ left ventricle ที่ขยายออกทำให้ systolic tension สูงขึ้น และเพื่อรักษา systolic function หรือ ejection fraction ไว้และไม่ให้ wall tension มากเกินไป left ventricle ต้องปรับตัวโดยนอกจากจะเพิ่มเส้นผ่าศูนย์กลางของ left ventricle (ขนาดใหญ่มากขึ้น) ยังจะต้องเพิ่ม Left ventricular wall thickness อีกด้วย การเพิ่มทั้งสองอย่างดังกล่าวเรียกว่า eccentric hypertrophy (ซึ่งต่างจากใน aortic stenosis ซึ่งเป็น concentric hypertrophy) ทำให้สามารถ maintain hemodynamics ได้ (stroke volume เพียงพอ และ LV pressure ไม่สูง) และเมื่อเวลาผ่านไปเนิ่นนานการเพิ่มขึ้นของ wall thickness ไม่สามารถทำได้ (replication ของ sarcomere ได้น้อยลง) ทำให้ myocardial function แย่ลงและเกิด decompensated aortic regurgitation เกิดขึ้นได้ (stroke volume ลดลง และ LV pressure สูง) และเมื่อนั้นผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการ

อาการ (symptoms)

โดยทั่วไปอาการจะขึ้นกับสองปัจจัยคือ 1) อาการในส่วนของ etiology ของ aortic regurgitation (เช่น ไข้ใน infective endocarditis อาการเจ็บหน้าอกใน aortic dissection หรืออาการปวดข้อ เป็นแผลในปาก หรือ มีผื่น psoriatsis ในโรค ทาง rheumatology เป็นต้น) โดยมากสาเหตุของ acute aortic regurgitation นั้นมีโรคสำคัญสองโรคที่ควรนึกถึง ได้แก่ infective endocarditis และ aortic dissection หรือ aortic trauma และ 2) อาการจาก aortic regurgitation ซึ่งขึ้นอยู่กับการเกิดนั้นเป็นแบบ acute หรือ chronic หากเป็น chronic ขึ้นอยู่กับว่า decompensate แล้วหรือไม่ (ผู้ป่วยจะมีอาการเมื่อมี chronic decompensated aortic regurgitation)

Acute aortic regurgitation

อาการจาก acute pulmonary venous hypertension/congestion หอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้ (heart failure/pulmonary edema) หรือในบางรายมี respiratory failure

Chronic aortic regurgitation

1. มักไม่มีอาการจนกว่าจะ decompensated (left ventricle ปรับตัวรับกับ volume overload ได้ดี จึงมักไม่ค่อยเห็นถึง left atrium)
2. อาการจาก pulmonary venous hypertension/congestion อาการของ left-sided heart failure เช่น หอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้ มี PND (จะมีอาการเมื่อ decompensate หรือ left ventricular dysfunction)
3. อาการจาก large stroke volume ใจสั่น
4. อาการจาก diastolic blood pressure ที่ต่ำมาก ทำให้ coronary blood flow ไม่เพียงพอ ทำให้อาจมีอาการเจ็บหน้าอกได้ ซึ่งมักเป็นตอนกลางคืนเมื่อชีพจรเต้นช้า (เมื่อชีพจรช้า diastolic phase จะยาวนาน ทำให้เอื้อต่อการรั่วของ aortic regurgitation มากขึ้น และ aortic run off มากขึ้น)

อาการแสดง (signs)

โดยทั่วไปอาการแสดงที่ได้จากการตรวจร่างกายขึ้นกับปัจจัยหลักคือ 1) etiology ของ aortic regurgitation (เช่น ตรวจพบ signs ของ embolic phenomenon ใน infective endocarditis หรือตรวจได้ pulse deficit ใน aortic dissection เป็นต้น) และ 2) aortic regurgitation นั้นเป็นแบบ acute หรือ chronic

Chronic aortic regurgitation

1. ดู Peripheral signs ของ aortic run off ได้แก่ carotid pulsation ที่รุนแรงเนื่องจากมี high stroke volume (เรียกว่า corrigan's sign) ศีรษะผงกจาก high stroke volume (เรียกว่า De Musset's sign) ลิ้นไก่ขยับช่วง systole จาก high stroke volume (Mueller's sign) ตรวจเล็บโดยกดที่บริเวณใกล้ปลายเล็บและใช้ไฟฉายส่อง จะพบ capillary nail bed มีสีแดงจ้าช่วง systole (เรียกว่า Quincke's sign) หากดู fundi อาจพบ arterial pulsation (เรียกว่า Becker's sign) มี Pulsation ของ ตับ (Gerhardt's sign) หรือมี pulsation ของม้าม (Rosenbach's sign)

ไม่มีความจำเป็นต้องจำหรือท่อง signs เหล่านี้ สิ่งที่สำคัญกว่าอาจเป็น pulse pressure และ charac-teristic ของ peripheral pulse

2. คลำ

2.1 Peripheral Pulse

2.1.1 อาจคลำได้ bisferens pulse (มีสอง notch และ pulse volume แรง) ใน severe aortic regurgitation

2.1.2 มีลักษณะ collapsing pulse หรือ water hammer pulse (ยกข้อมือผู้ป่วยขึ้นสูง ทำให้ pulse ตีมือผู้ตรวจแรงขึ้น)

2.1.3 วัดความดันจะได้ wide pulse pressure บางครั้ง diastolic blood pressure อาจเข้าใกล้ 0 ได้ (pulse pressure จะแคบลงเมื่อ left ventricle เริ่ม failure เนื่องจาก stroke volume ลดลง (systolic blood pressure ต่ำลง) และ left ventricular diastolic pressure สูงขึ้น (diastolic blood pressure สูงขึ้น เนื่องจากความดันใน left ventricle คล้อยตาม aorta ช่วง diastole เพราะเปิดเป็นท่อเดียวกัน)

2.1.4 อาจพบความดันที่ขาสูงกว่าที่แขนมากกว่า 60 มม.ปรอท (Hill's sign) ปกติความดันที่ขาไม่ควรสูงกว่าแขนเกิน 20 มม.ปรอท แต่ปัจจุบันเชื่อว่า hill's sign นี้เป็น artifact ที่เกิดจากการวัดความดัน (sphygmomanometry) จึงไม่ถือเป็น sign ของ severe aortic regurgitation อีกต่อไป

2.2 Precordium

i. Apex beat เลื่อนไปทาง mid axillary line เนื่องจากมี left ventricular enlargement

ii. Heave volume-overload left ventricular heave ส่วน parasternal heave อาจคลำได้ใน aortic regurgitation ที่เกิดจาก aortic root dilatation คือ heave ที่คลำได้นั้นเป็น part ของ ascending aorta มิใช่ right ventricle

iii. Diastolic thrill ซึ่งเกิดจาก diastolic regurgitation หรือ systolic thrill จาก large stroke volume (ใน to and fro murmur)

3. ฟัง (รูปที่ 18)

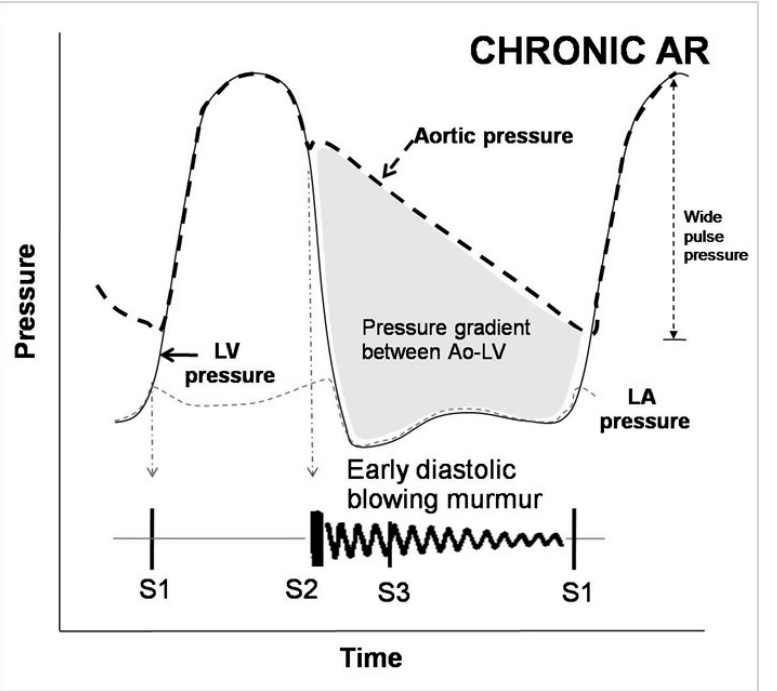
ก. อาจได้ยินเสียงหนึ่ง (S1) เบา เนื่องจากลิ้นไมทรัลปิดที่ dp/dt ที่ต่ำ

ข. A2 เบาหรือไม่ได้ยิน หากสาเหตุของ aortic regurgitation เกิดจากลิ้น aortic (primary aortic valve leaflet) ปิดไม่สนิท

ปกติหรือดังขึ้น หากสาเหตุของ aortic regurgitation เกิดจาก aortic root disease อาจมี narrow split หรือ paradoxical split ของ เสียงสอง (S2) หาก A2 ปิดช้าเนื่องจากต้อง eject นาน เพราะ stroke volume เยอะ

ค. อาจได้ยินเสียงสาม (S3 gallop)

ง. Early diastolic blowing (high pitch) murmur ที่บริเวณ right parasternal border (หากเป็น aortic root disease) หรือ left lower sternal border ที่ 4 หรือ 5 (หากเป็นความผิดปกติจากตัวลิ้นเอง) จะได้ยินชัดขึ้นหากให้ผู้ป่วยนั่งและโน้มตัวมาข้างหน้า (ตำแหน่งของ stethoscope จะแนบและใกล้กับตำแหน่งของลิ้นรั่ว) และ ณ จุดหายใจออกสุดแล้วกลั้นไว้ชั่วขณะ ความยาวของ murmur จะบอกถึง severity มากกว่าความดัง เช่น murmur ยาวตลอดช่วง diastole จะบ่งชี้ว่า aortic regurgitation นั้น severe

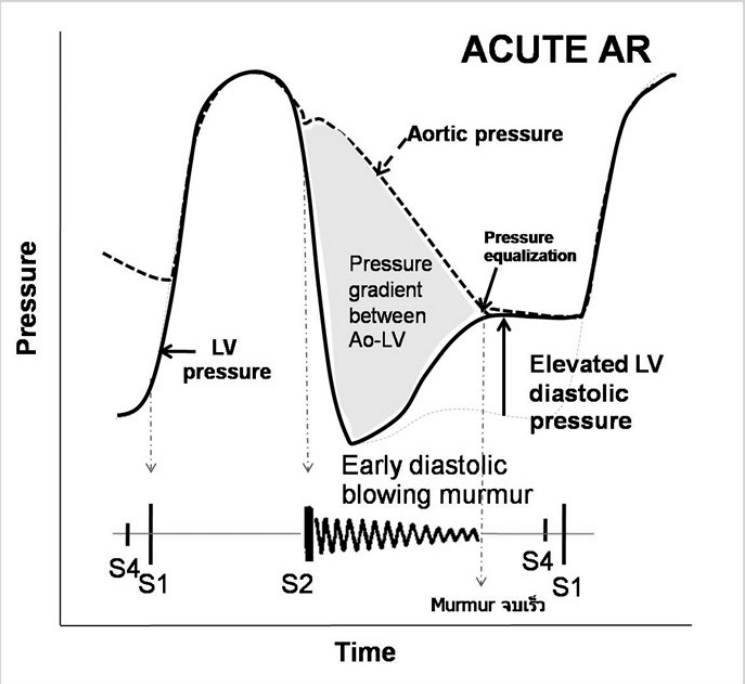


รูปที่ 18. กราฟแสดง pressure-sound relationship ของ chronic aortic regurgitation valvular stenosis
AR: aortic regurgitation, LA: left atrium, LV: left ventricle, S1: เสียง 1, S2: เสียง 2, S3: เสียง 3

จ. บ่อยครั้งที่ได้ยิน to and fro murmur คือมี component ของ systolic murmur ด้วยนอกจาก diastolic murmur เพียงอย่างเดียว เสียง systolic murmur ดังกล่าวเกิดจาก การฉีดเลือดปริมาณมาก (large stroke volume) ของ left ventricle ออกสู่ aorta ดังนั้นบ่อยครั้งจะฟังได้ชัดที่ aortic valve area และ radiate ไปยังบริเวณคอ

ฉ. อาจได้ยิน Austin Flint murmur ซึ่งเป็น mid diastolic rumbling (low pitch) murmur เกิดจาก jet ของ aortic regurgitation นั้น impinge กับ anterior mitral leaflet ทำให้ anterior mitral leaflet ถูกกระแสของ aortic regurgitation ดันให้ปิด ในช่วง diastole (ซึ่ง mitral valve ควรจะเปิด) ทำให้เกิดเสียงคล้ายใน mitral stenosis

acute aortic regurgitation (รูปที่ 19)



รูปที่ 19. กราฟแสดง pressure-sound relationship ของ acute aortic regurgitation valvular stenosis AR: aortic regurgitation, LV: left ventricle, S1: เสียง 1, S2: เสียง 2, S4: เสียง 4

มีข้อแตกต่างจาก chronic aortic regurgitation ดังนี้

1. General appearance ของผู้ป่วยมักดู sick restless และเหนื่อย
2. มักตรวจไม่ได้ peripheral sign ของ aortic regurgitation Pulse pressure อาจไม่ได้กว้างมากเนื่องจาก left ventricular end diastolic pressure สูง ทำให้ diastolic blood pressure สูงคล้อยตามด้วย
3. ไม่ควรตรวจได้ signs ของ left ventricular enlargement เด่น เช่น ไม่ควรมี apex beat ที่ shift มาก หรือไม่ควรมีเสียงสาม (S3)
4. อาจได้ยินเสียงสี่ (S4) เนื่องจาก forward stroke volume (total stroke volume-regurgitant volume) น้อย ต้องเพิ่ม left ventricular filling volume (ตามหลัก Frank's Starling Law) ด้วย atrial kick เพื่อ maintain stroke volume มากขึ้น
5. Murmur มักสั้นและเบา murmur จบเร็ว เพราะ ความดันใน left ventricle ช่วง diastole สูงมาก เมื่อ aortic regurgitation รั่วจาก aorta เข้าไปยัง left ventricle ทำให้ความดันทั้งสองห้องเท่ากัน (equalization of pressure) โดยเร็ว (murmur จบเร็ว)

การวินิจฉัยแยกโรค

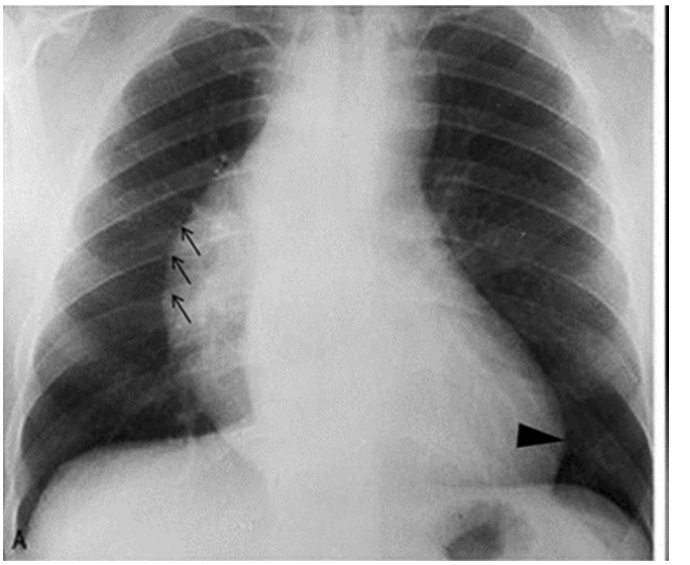
ได้แก่โรคที่ทำให้เกิด Aortic run off ทั้งหลายได้แก่

ในกรณี to and fro murmur มีการวินิจฉัยแยกโรคดังนี้

1. Ventricular septal defect และ aortic regurgitation
2. Rupture sinus of Valsalva
3. Coronary AV fistula
4. PDA (patent ductus arteriosus)
5. Aorto pulmonary window
6. Aortic stenosis and aortic regurgitation

ภาพถ่ายทรวงอก (chest radiogram)

ใน aortic regurgitation ภาพถ่ายรังสีจะสอดคล้องกับ hemodynamic change กล่าวคือ เป็นภาพที่แสดงถึง left ventricle และ aorta volume overload โดยจะพบลักษณะที่บ่งชี้ว่า left ventricle โตมาก (รูปที่ 20 หัวลูกศร) (ได้บรรยายแล้วใน part ของ mitral regurgitation) บางตำราเรียกว่า cordis bovis (แปลเป็นไทยคือหัวใจโตเหมือนหัวใจวัว) และ ascending aorta โต (ภาพถ่ายท่า pa: พบ right heart border ตาม curve ที่ควรจะเป็นของ ascending aorta นั้นเด่น (โป่งพองออก) (รูปที่ 20 ลูกศร) ใน acute aortic regurgitation อาจพบ pulmonary edema หรือ pulmonary venous congestion ได้



รูปที่ 20. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วย chronic aortic regurgitation แสดง dilated ascending aorta (ลูกศร) และ enlarged left ventricle (หัวลูกศร)

กราฟหัวใจ (ECG)

จะสอดคล้องกับ hemodynamic changes ใน aortic regurgitation กล่าวคือพบ LVH แบบ volume overload (ไม่มี ST depression ใน V4-6 หรือที่เรียกว่า LV strain pattern)

การตรวจสืบค้นอื่นๆ

1. การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram สามารถบอกถึง 1) severity ของ aortic regurgitation 2) mechanism และ etiology ของการเกิด aortic regurgitation 3) ขนาดและการทำงาน (EF) ของ left ventricle และ 4) และลักษณะร่วมของลิ้นอื่นที่ผิดปกติ หรือห้องหัวใจอื่นที่ผิดปกติ หรือ aorta หากสงสัยความผิดปกติของ aorta อาจต้องตรวจด้วย transesophageal echocardiogram

2. การตรวจ CT of the aorta ในกรณีสงสัย aortic dissection หรือ aortopathy หรือส่งตรวจ MRA of the aorta กรณีสงสัย aortitis

ธรรมชาติของโรค (natural history)

หากพูดถึงเพียงแต่กลุ่ม chronic aortic valvular regurgitation แล้วนั้น หากผู้ป่วยไม่มีอาการ ถือว่า prognosis ดี ในกลุ่มที่เป็น chronic severe aortic valvular regurgitation ซึ่งไม่มีอาการและ left ventricular function ยังปกติอยู่นั้นหากไม่ได้รับการผ่าตัดจะมีชีวิตรอดที่ 10 ปีประมาณเกินครึ่ง (ประมาณร้อยละ 70) และยังสามารถ maintain left ventricular systolic function ให้ปกติได้เกือบครึ่ง (ประมาณร้อยละ 45) ที่ 10 ปี โอกาสเกิดอาการหรือ left ventricular dysfunction ประมาณร้อยละ 6 ต่อปีเท่านั้น แต่หากเมื่อผู้ป่วยมีอาการจะทำให้ prognosis แย่ลงทันที อัตราการมีชีวิตรอดที่ 4 ปี จะเหลือเพียงร้อยละ 30 เท่านั้น

การดูแลรักษา

1. การรักษาผลจากลิ้นที่รั่ว

ก. รักษาภาวะ Pulmonary edema หรือ pulmonary venous hypertension หรือภาวะ congestion โดยให้ diuretic เพื่อลด fluid ใน acute aortic regurgitation นั้นอาจให้ diuretic คู่กับยาที่สามารถลด afterload ได้ดี และมีฤทธิ์สั้น (เนื่องจากปรับได้ง่าย และหยุดยาได้รวดเร็วหากความดันตก) ได้แก่ sodium nitroprusside เพื่อให้มี forward flow มากขึ้น (คือ forward stroke volume เพิ่มขึ้น)

ข. ใน chronic aortic regurgitation ที่ไม่มีอาการ ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่า อasodilator สามารถชลอการผ่าตัด หรือ การเกิด left ventricular dysfunction ได้ จึงยังไม่มีคำแนะนำในการให้ vasodilator ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยมี systemic hypertension หรือ left ventricular dysfunction ซึ่งไม่สามารถหรือยินยอมผ่าตัด

2. การรักษาและการแก้ไขลิ้นที่รั่ว

ก. การรักษาด้วยยา ปรัชญาการรักษาคือทำให้การรั่วน้อยลง (regurgitant volume ลดลง) และยืดเวลาความจำเป็นในการผ่าตัดให้นานขึ้น หลักการการให้ยาที่ทำให้ regurgitant volume ลดลงนั้น ได้แก่

ยาที่ลด afterload แต่จากการศึกษายังไม่พบว่ายาใดสามารถยืดเวลาในการผ่าตัดหรือป้องกันการเกิด left ventricular dysfunction ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่ได้อยู่ในคำแนะนำในการให้ยาลด afterload ในผู้ป่วยที่เป็น aortic regurgitation เป็น routine กรณีที่แนะนำให้ยาลด afterload ใน aortic regurgitation มีอยู่เพียงสองกรณีกล่าวคือ มีความดันโลหิตสูง หรือมี left ventricular dysfunction ในกรณีที่ไม่สามารถหรือยินยอมผ่าตัดได้ เท่านั้น โดยหวังผลของยาต่อความดันโลหิตและ left ventricular performance มากกว่าที่จะลด regurgitant volume

ข. การรักษาด้วยการผ่าตัด (aortic valve repair หรือ aortic valve replacement) ปัจจุบัน aortic valve replacement ถือเป็นมาตรฐานการรักษา ส่วน aortic valve repair นั้นจำเป็นจะต้องใช้ฝีมือของศัลยแพทย์เป็นหลัก โดยเทคนิกแล้วซ่อมยากมากกว่า mitral valve มาก และถึงแม้จะซ่อมได้ดียังไม่มีข้อมูลในแง่ของ durability ที่ชัดเจน กล่าวคือสรุปจะเลือก aortic valve repair ในกรณีพิเศษมากๆและศัลยแพทย์ฝีมือดีจริงๆ (โดยเคยสามารถซ่อมได้ผลดีมาก่อนเป็นจำนวนไม่น้อย) หลักการพิจารณาผ่าตัด aortic valve replacement ในผู้ป่วยที่มี severe aortic regurgitation ได้แก่

ข. 1. มีอาการแล้ว เช่นหอบเหนื่อย หรือ NYHA class II, III หรือ IV

ข. 2. ยังไม่มีอาการ แต่ พบว่าเริ่มมีความเสียหายต่อ left ventricle แล้ว โดยใช้หลักเกณฑ์ว่าหาก left ventricular ejection fraction น้อยกว่า 50% หรือ left ventricle ใหญ่มากแล้ว กล่าวคือ left ventricular end diastolic diameter มากกว่า 70 มม. หรือ left ventricular end systolic diameter มากกว่า 50 มม. หรือ end-systolic diameter > 25 มล./ตร.ม. ให้แนะนำให้ผ่าตัด โดยปรัชญาการ intervene คือต้องแก้ไขหรือผ่าตัดก่อนที่ left ventricle จะเสียหายโดยไม่คืนกลับมา (irreversible left ventricular dysfunction) จากภาวะ chronic left ventricular volume overload

3. ติดตามขนาดและการทำงานของ left ventricle ด้วย echocardiogram ในกลุ่มที่เป็น asymptomatic aortic regurgitation (ปรัชญาการติดตาม parameter ดังกล่าวก็เพื่อจะได้ทำการ intervene ก่อนที่ left ventricular myocardium จะเสียหายไปมาก และเมื่อ intervene (หรือผ่าตัดช้า) left ventricular performance อาจจะมีบางส่วน irreversible recovery) โดยมีคำแนะนำดังนี้

ก. Asymotomatic mild aortic regurgitation ให้ติดตามดูขนาดและ function ของ left ventricle ด้วย echocardiogram ทุก 2-3 ปี

ข. Asymotomatic severe aortic regurgitation ซึ่ง left ventricular function ยังปกติ

i. ขนาด stable นั้นแนะนำให้ติดตามทุก 12 เดือน

ii. ขนาด left ventricular end-diastolic diameter มากกว่า 60 มม. นั้นแนะนำให้ติดตามทุก 6 เดือน

iii. ขนาด left ventricular end-diastolic diameter มากกว่า 65 มม. และมีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดที่น้อย อาจพิจารณาผ่าตัด

Tricuspids stenosis

นิยาม (definition) หมายถึง ภาวะลิ้นหัวใจ tricuspid ตีบ

สาเหตุ (etiology)

1. Congenital tricuspid valve disease ได้แก่ tricuspid valve atresia
2. Infection เช่น infective endocarditis
3. Inflammation เช่น rheumatic tricuspid valvulitis (เป็นสาเหตุพบบ่อย) หรือ carcinoid disease (ส่วนมากมักมี trcisupid valve regurgitation ร่วมด้วย) หรือ radiation
4. Tumor เช่น myxoma หรือ ball valve thrombus

สรีรวิทยา (hemodynamic/physiology)

ภาวะ tricuspid stenois เป็นภาวะ pressure overload ต่อ right atrium

อาการ (symptoms)

ผู้ป่วยมักมีอาการตามสาเหตุของ tricuspid stenosis ดังได้กล่าวข้างต้น และอาการของผลที่เกิดจาก tricuspid stenosis เช่น อาการ venous pressure สูง ได้แก่อาการขาบวม หน้าบวม อาการของ low output ซึ่งเกิดในรายที่มี near complete obstruction ของ tricuspid valve เช่น เพลีย ไม่มีแรง หรืออาจมีอาการใจสั่นจาก atrial fibrillation ที่มาจาก right atrium หรือ มี thromboembolism จาก stasis ของเลือดใน right atrium.

อาการแสดง (signs)

1. ดู JVP สูง และมี a wave เด่น (ในกรณียังเป็น sinus rhythm) Slow Vy
2. คลำ อาจตรวจพบ diastolic thrill ขาบวม กดบุ๋ม
3. ฟัง diatsolic rumbling murmur ที่บริเวณ left lower sternal border

ภาพถ่ายทรวงอก (chest radiogram)

พบ Right atrium โต prominent right heart border

กราฟหัวใจ (ECG)

อาจพบ right atrial abnormality (P wave สูงกว่า 2.5 mV)

การตรวจสืบค้นอื่นๆ

การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram สามารถบอกถึงสาเหตุและ severity ของ tricuspid stenosis ได้

ธรรมชาติของโรค (natural history)

ไม่มีข้อมูลเพียงพอ

การดูแลรักษา

ควรผ่าตัดหากมีอาการและ tricuspid stenosis นั้นมีนัยสำคัญ (mean pressure gradient มากกว่า 5 มม.ปรอท หรือ tricuspid valve orifice น้อยกว่า 2 ตร.ซม.) นอกจากนี้การให้ยาขับปัสสาวะก็ช่วยบรรเทาภาวะ venous congenstion ได้เช่น ลดขาบวม ลดน้ำในท้อง และ ลดน้ำคั่งในตับได้

Tricuspid regurgitation

นิยาม (definition) หมายถึง ภาวะลิ้นหัวใจ tricuspid ปิดไม่สนิท ทำให้เกิดการรั่วของเลือดจาก right ventricle สู่ right atrium ในช่วง systole (ซึ่งเป็นช่วงที่ปกติแล้วลิ้น tricuspid ต้องปิด และควรปิดสนิท)

สาเหตุ (etiology)

1. **Primary tricuspid regurgitation** ซึ่งได้แก่

   1.1 Tricuspid valve leaflet

   Congenital tricuspid valve disease เช่น Ebstein's anomaly

   Infection เช่น infective endocarditis

   Inflammation เช่น rheumatic tricuspid valvulitis หรือ carcinoid disease หรือ radiation หรือในโรค endomyocardial fibrosis หรือ ใน connective tissue disease เช่น SLE

   Tumor เช่น myxoma

   Trauma จาก blunt chest trauma หรือ endomyocardial biopsy

   Myxomatous degeneration ได้แก่ tricuspid valve prolapse

   Pacemaker lead ขวางการปิดของลิ้น

   1.2 Subvalvular apparatus เช่น chordae ขาดหรือ papillary muscle dysfunction

2. **Secondary จาก tricuspid annulus dilatation หรือ elevated right ventricular systolic pressure** (เรียกว่า functional tricuspid regurgitation) เช่น ใน pulmonary hypertension เป็นต้น ส่วนมาก pulmonary systolic pressure >50 mmHg ทำให้เกิด functional tricuspid regurgitation

สรีรวิทยา (hemodynamic/physiology)

ภาวะ tricuspid regurgitation เป็นภาวะ volume overload ต่อ right atrium และ ต่อ right ventricle

อาการ (symptoms)

ผู้ป่วยมักมีอาการตามสาเหตุของ tricuspid regurgitation (ดังได้กล่าวข้างต้น) และ อาการของผลที่เกิดจาก tricuspid regurgitation กล่าวคือเป็นอาการ volume overload ต่อ right atrium และ veins ที่ต่อกับ right atrium เช่น inferior vena cava ผู้ป่วยมักมีอาการของ venous congestion ได้แก่ ขาบวม ท้องบวม อึดแน่นท้อง เบื่ออาหาร รับประทานอาหารไม่ได้ คลื่นไส้อาเจียน อาการของ volume load ต่อ right atrium ได้แก่ อาการของ atrial fibrillation หรือใจสั่น นอกจากนี้ output ที่ไปที่ปอดอาจลดลงด้วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคของข้างซ้ายที่ทำให้ low output อยู่แล้ว เช่น mitral stenosis ทำให้ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการของ low output เช่น เพลีย ไม่มีแรง

อาการแสดง (signs)

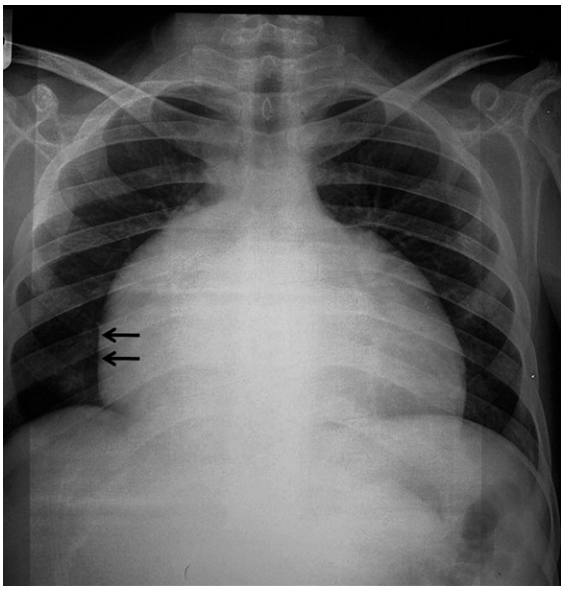
(1) ดู JVP สูง และมี V wave เด่น และ rapid Vy

(2) คลำ right ventricular heave หรือ systolic thrill ตรวจขาอาจพบขาบวม กดบุ๋ม

(3) ฟัง pansystolic murmur ที่บริเวณ left lower sternal border หายใจเข้าแล้วเสียง murmur ดังขึ้น (Carvallo's sign) อาจได้ยิน mid diastolic rumbling (เหมือน severe MR) จาก high flow ผ่าน tricuspid valve ซึ่งบ่งว่า tricuspid regurgitation นั้น severe

ภาพถ่ายทรวงอก (chest radiogram)

ใน tricuspid regurgitation ภาพถ่ายรังสีจะสอดคล้องกับ hemodynamic change กล่าวคือ เป็นภาพที่แสดงถึง right ventricle และ right atrium volume overload โดยจะพบลักษณะของ right heart border ที่ dilate และ ลักษณะของ right ventricular enlargement (ได้บรรยายแล้วในส่วนของ mitral stenosis) (รูปที่ 21 ลูกศร) ในผู้ป่วยบางรายอาจพบลักษณะของ dilated SVC หรือ dilated azygos vein หรืออาจพบ pleural effusion (มักเป็นด้านขวา) ได้



รูปที่ 21. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วย severe tricuspid regurgitaion แสดง dilated right atrium (ลูกศร)

กราฟหัวใจ (ECG)

อาจพบลักษณะที่เกี่ยวข้องกับสาเหตุของ tricuspid regurgitation เช่นใน ebstein's anomaly อาจพบ P himalayan หรือ WPW (wolff parkinson white syndrome) หรือ ลักษณะของ right ventricle ที่โตแบบ volume overload (เช่น right axis deviation และ tall R in V1) หรือ เป็น ECG ที่บ่งชี้ว่ามี pulmonary hypertenision หรือ right ventricle ที่โตแบบ pressure overload (เช่น right axis deviation และ tall R in V1 และมี ST depression ใน anerior precordial leads หรือ II, III avF)

การตรวจสืบค้นอื่นๆ

1. การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram สามารถบอกถึงสาเหตุและ severity ของ tricuspid regurgitation ได้ และ สามารถประเมิน pulmonary pressure ว่ามีภาวะ pulmonary hypertension ได้

2. Right heart catheterization กล่าวคือ การสวนหัวใจด้านขวา โดยการนำสายสวนเข้าทาง femoral vein ผ่าน IVC เข้า right atrium และผ่านไปยัง right ventricle และ pulmonary artery เพื่อวัดความดันหรือ pressure ในหัวใจที่สายสวนผ่าน right heart catheterization มีประโยชน์ในกรณีต้องการประเมินว่าเป็น secondary tricuspid valve regurgitation หรือไม่

ธรรมชาติของโรค (natural history)

ขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรค โดยมากหากเป็น pure severe TR นั้นผู้ป่วยสามารถ tolerate ได้ดี

การดูแลรักษา

เนื่องจากผู้ป่วยมัก tolerate ได้ การให้ยาขับปัสสาวะเพื่อควบคุมอาการบวมและอาการคั่งของน้ำ ยังเป็นการรักษาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน การผ่าตัดจะทำในกรณีที่มีอาการมากและไม่สามารถควบคุมด้วยยาได้ และควรพิจารณาทำก่อนที่ right ventricular failure

ในกรณี infective endocarditis นั้นหากให้ยาปฏิชีวินะแล้วยังควบคุมไม่ได้ การsurgery ก็อาจมีบทบาทโดยผู้เชี่ยวชาญบางรายแนะนำให้ตัด infected tissue ออกโดยยังเหลือ tricuspid valve regurgitation ไว้ เนื่องจากการใส่ prosthetic valve ทำให้ infection กลับมาสูง และเมื่อสามารถควบคุมการติดเชื้อได้แล้วจึงพิจารณาทำการผ่าตัด tricuspid valve replacement ซ้ำที่ 6-9 เดือนถัดมา

ในผู้ป่วย mitral valve disease เช่น mitral stenosis หรือ mitral regurgitation ซึ่งมีแผนทำ Mitral valve surgery แนะนำให้ทำ tricuspid valve repair ด้วยหากมี tricuspid valve regurgitation มากกว่า moderate ขึ้นไป หรือน้อยกว่าแต่มี tricuspid annular dilatation (มากกว่า 35-40 มม.) เนื่องจากหลังจากผ่าตัด mitral valve ไปแล้วหลายปีต่อมาจะเกิดการ evolve และ progress ของ tricuspid valve regurgitation

Pulmonic stenosis

ระดับของ pulmonic stenosis แบ่งเป็น supravalvular stenosis, valvular stenosis และ subvalvular stenosis

นิยาม (definition) หมายถึง มีการกีดขวางในช่องทางของเลือดจาก right ventricle สู่ pulmonary artery

สาเหตุ (etiology)

1. Valvular stenosis สาเหตุสำคัญได้แก่

1. Congenital pulmonic valvular stenosis
2. Carcinoid disease
3. Tumor
4. Aneurysm of sinus of Valsalva

2. Subvalvular stenosis มักพบใน congenital heart disease เช่น ใน tetralogy of Fallot มี infundibular stenosis หรือใน กรณีที่ right ventricle หนาตัวมากๆ ก็อาจทำให้มีส่วนของ infundibulum เกิดการหนาตัวขึ้นร่วมด้วย เป็น secondary infundibular stenosis ได้

สรีรวิทยา (hemodynamics/physiology)

เกิด pressure overload ต่อ right ventricle ทำให้มีการปรับตัว เพื่อ maintain cardiac output และหรือ stroke volume โดยการหนาตัวของ right ventricle ผลที่ตามมาคือ right ventricular stiff มากขึ้น และ ต้องพึ่งภาวะ right atrial contribution มากในช่วง right ventricular diastolic filling ในกรณีที่ obstruction รุนแรง และ right ventricular pressure overload มาก อาจทำให้ right atrial pressure สูงขึ้น และดันให้เกิดการเปิดของรอยต่อของ fossa ovalis กับ limbus เกิดเป็น patent formamen ovale (PFO) ได้

อาการ (symptoms)

โดยมากผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่ในกรณีที่ obstruction รุนแรงผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการ เหนื่อย หรือ syncope ได้ หรือบางรายอาจมีใจสั่นจาก arrhythmia หรือในกรณีที่มี PFO แล้วเกิด right to left shunt ผู้ป่วยอาจมีอาการเขียวได้ หรืออาจมีอาการของ right ventricular failure เช่น บวม อืดแน่นท้อง มีน้ำในท้องเป็นต้น

อาการแสดง (signs)

1. ดู JVD พบ a wave เด่น เขียวถ้ามี PFO with right to left shunt flow
2. คลำ

   Peripheral Pulse ไม่จำเพาะ

   Precordium

   Apex beat ปกติ

   คลำได้ parasternal heave เด่น

   Palpable S4 (right side) อาจตรวจได้ในกรณีที่ atrial contraction แรงมาก (เพื่อต่อสู้กับ right ventricle ที่ hypertrophy)

   Systolic thrill ที่บริเวณ pulmonic valve area ไม่ควรร้าวไปที่ใด ยกเว้นเป็น supravalvular pulmonic stenosis

3. ฟัง

   Heart sounds

   เสียงหนึ่ง (S1) ปกติ

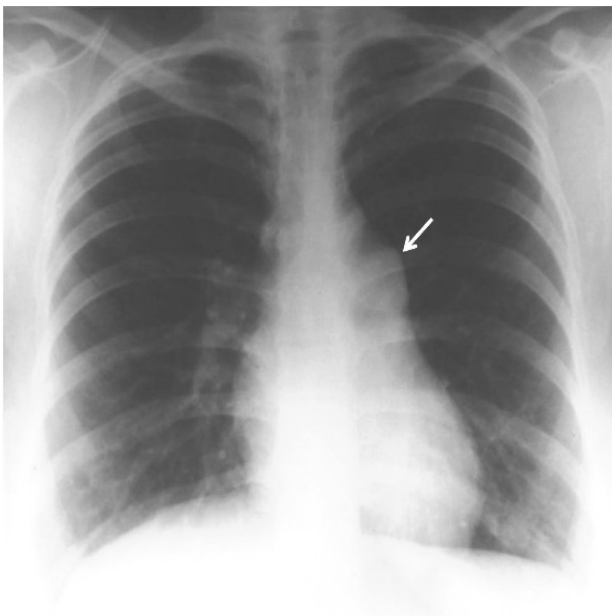
   เสียงสองพูลโมนิก (P2) เบา อาจได้ยิน single A2 บางครั้งอาจได้ยิน wide split S2 (จาก prolonged ejection ของ pulmonic valve)

   เสียงสี่ (S4) ซึ่งเกิดจาก right atrial kick

Ejection click อาจได้ยินใน pulmnic valve ที่มีลักษณะ doming snap เปิด Murmur Systolic ejection murmur ที่บริเวณ pulmonic valve area เสียง murmur มักหยาบ Murmur ใน pulmonic valvular stenosis ยิ่งตีบมากยิ่งดัง แต่ใน Pulmonic subvalvular stenosis ใน Tetralogy of Fallot นั้นจะตรงข้าม เนื่องจากถ้า subvalve ตีบมาก right ventricular pressure จะสูงขึ้น ก็จะทำให้เลือด left to right shunt ผ่าน ventricular septal defect น้อยลง เมื่อ flow ผ่าน right ventricle หรือ right ventricular outflow tract ลดลง murmur ของ pulmonic infundibular stenosis เบาลงตามด้วย (เสียง murmur ที่ได้ยินใน Tetralogy of Fallot นั้นส่วนมากเป็นเสียง flow ที่ผ่าน pulmonic valve หรือ right ventricular outflow tract มากกว่า เสียง flow ที่ผ่านรู ventricular septal defect)

ภาพถ่ายทรวงอก (chest radiogram)

ใน pulmonic stenosis ภาพถ่ายรังสีจะสอดคล้องกับ hemodynamic change กล่าวคือ เป็นภาพที่แสดงถึง pressure overload ต่อ right ventricle หรือ concentric right ventricular hypertrophy โดยซึ่งขนาดห้อง right ventricle จะไม่ขยายออก ใน pulmonic valvular stenosis อาจพบ post stenotic dilatation ของ main pulmonary artery ได้ (รูปที่ 22 ลูกศร) โดยที่ระดับ supravalvular และ subvalvular นั้นจะไม่มี post stenotic dilatation กลไกการเกิด post stenotic dilatation เกิดจาก turbulent flow ที่ผ่าน pulmonic valve พุ่งชนผนังของ pulmonary artery ทำให้โป่งออก lung markings ลดลงใน significant pulmonic stenosis



รูปที่ 22. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วย pulmonic valvular stenosis แสดง post stenotic dilatation ของ main pulmonary trunk (ลูกศรสีขาว)

กราฟหัวใจ (ECG)

จะสอดคล้องกับ hemodynamic changes ใน pulmonic stenosis กล่าวคือพบ right ventricle โตแบบ pressure load หรือ right ventricular hypertrophy (tall R in V1, right axis deviation และมี T wave inversion หรือ q ใน V1-V3 หรือใน II, III avF) อาจพบ P Pulmonale หรือ right atrial abnormality ร่วมด้วย

การตรวจสืบค้นอื่นๆ

1. การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram สามารถบอกถึง 1) severity และระดับ (หรือชนิด) ของ stenosis 2) etiology และ 3) ขนาดและการทำงาน ของ right ventricle
2. การทำ right heart catheterization เพื่อวัด pressure gradient ในกรณีที่มีข้อจำกัดในการวัดโดย echocardiogram เช่นไม่สามารถทำให้ cursor ขนาดกับ stenotic jet ได้ (ซึ่งทำให้ pressure gradient นั้น underestimated)

การวินิจฉัยแยกโรค

Ventricular septal defect ซึ่งอาจพบ systolic murmur ได้บริเวณใกล้ๆ กับ pulmonic valve area โดยเฉพาะ type ซึ่งรูอยู่สูงเช่น supracistal ventricular septal defect เป็นต้น บางครั้งแยกกันได้ยาก ยกเว้นผู้ป่วยมี left ventricular enlargement และ pulmonary hypertension แล้วอาจช่วยแยกได้ง่ายขึ้น โดย ventricular septal defect นั้นอาจตรวจพบ left ventricular volume overload และ เสียงสองดังเมื่อมี pulmonary hypertension ในขณะที่ pulmonic stenosis นั้นจะต้องตรวจไม่พบ left ventricle เด่น และเสียงสองจะเบาใน valvular stenosis

ธรรมชาติของโรค (natural history)

หากการอุดตันไม่มากหรือ severe ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ ในกรณีที่มีการตีบมากหรือ severe stenosis อาจมาด้วย sudden cardiac arrest จาก lethal arrhythmia ได้

การดูแลรักษา

1. ใน valvular stenosis พิจารณาทำ balloon pulmonic valvuloplasty (กล่าวคือใช้สายสวนผ่าน femoral vein เข้าไปยัง ivc ผ่าน right atrium และ right ventricle ผ่าน pulmonic valve ไปยัง proximal main pulmonary artery แล้ว inflate balloon ตำแหน่งของ pulmonic valve แล้วลาก balloon กลับมายัง right ventricle เพื่อถ่าง pulmonic valve ที่ตีบ) ในกรณีดังนี้

1.1 มีอาการ พิจารณาทำเมื่อ peak/mean transpulmonic gradient มากกว่า 50/30 มม.ปรอท

1.2 ไม่มีอาการ พิจารณาทำเมื่อ peak/mean transpulmonic gradient สูงกว่า 60/40 มม.ปรอท

2. Subvalvular stenosis หากมีข้อบ่งชี้คล้ายๆ กับที่บรรยายใน valvular stenosis ให้พิจารณาผ่าตัด

Pulmonic regurgitation

นิยาม (definition) หมายถึง ภาวะลิ้นหัวใจ pulmonic ปิดไม่สนิท ทำให้เกิดการรั่วของเลือดจาก pulmonary artery สู่ right ventricle ในช่วง diastole (ซึ่งเป็นช่วงที่ปกติแล้วลิ้น pulmonic ต้องปิด และควรปิดสนิท)

สาเหตุ (etiology)

1. **Primary valvular disease**
   1.1 จาก balloon pulmonic valvulotomy หรือจากการผ่าตัด tetralogy of fallot
   1.2 Rheumatic valvulitis แต่มักพบความผิดปกติที่ลิ้นอื่นด้วย
   1.3 Carcinoid tumor
   1.4 Infective endocarditis
2. **Secondary pulmonic regurgitation** จากภาวะ pulmonary arterial hypertension (graham Steel mumur)

สรีรวิทยา (hemodynamic/physiology)

ภาวะ aortic regurgitation เป็นภาวะ volume overload ต่อ pulmonary artery และ ต่อ right ventricle

อาการ (symptoms)

ส่วนมากไม่มีอาการถึงแม้การรั่วอยู่ในระดับที่ severe (อยู่ได้แม้ไม่มีลิ้น pulmonic)

อาการแสดง (signs)

1. ดู มี JVP สูง แบบ tricuspid regurgitation (มี tricuspid regurgitation ร่วมด้วย)
2. คลำ
   2.1 Peripheral pulse ปกติ หรืออาจน้อยกว่าปกติ เนื่องจาก output น้อย
   2.2 Parasternal heave จาก right ventricular volume overload
   2.3 บางครั้งอาจคลำได้ diastolic thrill

3. ฟัง

3.1 เสียงหนึ่ง (S1) ปกติ

3.2 เสียงสอง pulmonic (P2) จะดังถ้าเป็น secondary pulmonic regurgitation จาก pulmonary arterial hypertension

3.3 Early diastolic blowing murmur ฟังชัดที่บริเวณ pulmonic valve area

การวินิจฉัยแยกโรค

Aortic regurgitation ซึ่งให้เสียง early diastolic blowing murmur เช่นกันแต่ใน aortic regurgitation นั้น ควรตรวจได้มี peripheral sign ของ aortic regurgitation และ left ventricular volume overload

ภาพถ่ายทรวงอก (chest radiogram)

ใน pulmonic regurgitation ภาพถ่ายรังสีจะสอดคล้องกับ hemodynamic change กล่าวคือ เป็นภาพที่แสดงถึง right ventricle และ pulmonary artery volume overload โดยจะพบลักษณะที่บ่งชี้ว่า right ventricle และ pulmonary artery โต

กราฟหัวใจ (ECG)

อาจพบ right ventricular hypertrophy แบบ volume overlaod

การตรวจสืบค้นอื่นๆ

1. การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือ echocardiogram สามารถบอกถึง 1) severity ของ pulmonic regurgitation 2) mechanism และ etiology ของการเกิด pulmonic regurgitation 3) ขนาดและการทำงาน ของ right ventricle และ 4) ลักษณะร่วมของลิ้นอื่นที่ผิดปกติ หรือห้องหัวใจอื่นที่ผิดปกติ

2. ในผู้ป่วย tetralogy of fallot ที่เป็น symptomatic severe pulmonic regurgitation นั้น อาจจำเป็นต้องประเมิน right ventricular size and systolic function โดยการทำ cardiac mri เนื่องจาก mri สามารถประเมิน right ventricle ได้ดีกว่า echocardiogram

ธรรมชาติของโรค (natural history)

ขึ้นอยู่กับสาเหตุของ pulmonic regurgitation ดังได้กล่าวแล้วว่า ถ้าเป็น pure pulmonic regurgitation ส่วนใหญ่ right ventricle ทนได้ดี ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ

การดูแลรักษา

อาจไม่จำเป็นยกเว้นในรายที่มีขนาดและการทำงานของหัวใจห้อง right ventricle แย่ลง อาจ

พิจารณาเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ซึ่งสามารถทำได้โดยการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (วิธีมาตรฐาน) หรือการเปลี่ยนหัวใจเทียมผ่านสายสวน (วิธีใหม่ข้อมูลยังไม่มาก)

บทสรุป

โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) ประเภทตีบ (stenosis) จะเป็น pressure overload ต่อ chamber proximal ต่อลิ้นนั้น ส่วนโรคลิ้นหัวใจประเภทรั่ว (regurgitation) จะเป็น volume overload ของ 2 chambers ซึ่งลิ้นรั่วเข้าหากัน โรคลิ้นหัวใจประเภทรั่ว มี hemodynamics ที่แตกต่างขึ้นอยู่กับว่าเป็นประเภทรั่วเฉียบพลัน (acute) หรือรั่วแบบค่อยเป็นค่อยไป (chronic) ซึ่งความแตกต่างของการเกิดพยาธิสภาพแบบ acute หรือ chronic นี้ ส่งผลให้อาการ อาการแสดง ภาพถ่ายรังสีทรวงอก กราฟหัวใจ และการรักษาแตกต่างกัน กล่าวโดยสังเขปคือ ในกรณีรั่วชนิด acute ผู้ป่วยจะมีอาการมาก pulmonary edema เนื่องจาก chamber ที่เลือดรั่วเข้ามายังปรับตัวไม่ทัน (low compliant chamber) หากเป็นชนิดรั่ว chronic ผู้ป่วยจะอาการน้อยหรือไม่มีอาการ chamber มีการปรับตัวได้แบบ volume load ขยายใหญ่ (high compliant chamber) ตาม laplace's law

การดำเนินโรคขึ้นกับสาเหตุของโรคลิ้นหัวใจ ส่วนใหญ่ใน chronic valvular heart disease มักมีการดำเนินโรคช้าหลายปีก่อนจะมีอาการ และเมื่อมีอาการแล้วส่วนมากพยากรณ์โรคมักไม่ดี และเมื่อมีอาการที่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจแล้วมักบ่งชี้ว่าควร intervene (ผ่าตัด หรือการทำ percutaneous valvular intervention) มากกว่าการรักษาด้วยยาหรือเฝ้าติดตามอาการ ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานของยาที่สามารถชลอการดำเนินโรคหรือชลอการเกิดอาการหรือผ่าตัดลิ้นหัวใจได้ การทำ percutaneous valvular intervention ปัจจุบันที่ได้ผลดีมีสามกรณีคือ การทำ pbmv (ขยายลิ้น mitral ด้วยบอลลูน) ใน mitral stenosis การขยายบอลลูนใน pulmonic valvular stenosis (percutanoeus pulmonic valvulotomy)และการทำ TAVI ใน aortic valvular stenosis นอกจากสามกรณีนี้การรักษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่มีอาการมักเป็นการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ลิ้นหัวใจที่อาจไม่ต้องเปลี่ยนลิ้นเทียมแต่สามารถซ่อม (repair not replace) ได้ผลดี ได้แก่ ลิ้น mitral valve และ ลิ้น tricuspid valve

ในกรณีผู้ป่วยไม่มีอาการ จำเป็นต้องพิจารณาว่าโรคลิ้นหัวใจดังกล่าวก่อให้เกิดความเสียหายแก่ myocardium ของ ventricle หรือยัง หากมีแล้วให้ intervene (ผ่าตัดหรือใช้ catheter based therapy) สัญญาณของความเสียหายดังกล่าวในโรคลิ้นหัวใจประเภทรั่วได้แก่ ventricular enlargement และ ventricular function (ซึ่งใช้ ejection fraction เป็นดัชนีชี้วัด) หากมี ventricular enlargement และ ventricular function ที่ต่ำกว่าเกณฑ์ก็จะพิจารณา intervene (ผ่าตัดลิ้นหัวใจ) ในโรคลิ้นหัวใจประเภทตีบเช่นใน aortic stenosis นั้นก็ใช้ left ventricular function เป็นตัวชี้วัดว่าจำเป็นต้อง intervene หรือไม่เช่นเดียวกันกับประเภทรั่ว แต่จะแตกต่างตรงที่ไม่ใช้ size ของ left ventricle เนื่องจากส่วนใหญ่เป็น concentric hypertrophy ส่วน mitral valve stenosis ไม่ได้เกี่ยวข้องกับ left ventricle จึงไม่ได้ใช้ left ventricular size and function เป็นตัวชี้วัด แต่ mitral valve stenosis เกี่ยวข้องกับ Right ventricle pressure

load (ก่อให้เกิดความเสียหายแก่ myocardium ของ right ventricle) ผ่านทาง pulmonary hypertension จึงใช้ pulmonary pressure เป็นตัวชี้วัดว่าต้อง intervene หรือไม่

สุดท้ายที่อยากจะฝากไว้คือการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมเปรียบเสมือนการแลกโรคลิ้นหัวใจเดิมของผู้ป่วยกับโรคลิ้นหัวใจเทียม ดังนั้นจึงจำเป็นต้องชั่ง risk และ benefit ก่อนส่งผู้ป่วยไปผ่าตัดให้ถี่ถ้วน โรคลิ้นหัวใจเทียม (complications of prosthetic valve) ได้แก่ ผลแทรกซ้อนจากการต้องรับประทานยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant) ตลอดชีวิตสำหรับลิ้นหัวใจเทียมประเภทโลหะ (mechanical prosthetic valve) เช่น เลือดออกในสมองจนต้องพิการหรือเสียชีวิต เลือดออกในอวัยวะสำคัญ ผลแทรกซ้อนอื่นได้แก่ การเกิดก้อนเลือดอุดตันการปิดเปิดของลิ้นหัวใจเทียม การติดเชื้อของลิ้นหัวใจเทียม (ซึ่งมีอัตราพิการและเสียชีวิตสูง) การเสื่อมของลิ้นหัวใจต้องมารับการผ่าตัดซ้ำ เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017; 70:252-289.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63:e57-185.
3. Otto CM, Bonow RO: Valvular Heart Disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, ed. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed, Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012:1468-1540
4. Lung B, Vahanian A: Echocardiography in the patient undergoing catheter balloon mitral valvuloplasty: Patient selection, hemodynamic results, complications and long term outcome. In: Otto CM, ed. The Clinical Practice of Echocardiography, Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007:481-501.
5. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE: Pathomorphological aspects, aetiology, and natural history of acquired mitral valve stenosis. Eur Heart J 12[Suppl B]:55, 1991

บทบาทของเครื่องมือสำหรับการตรวจวินิจฉัยพังผืดตับในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง [role of transient elastogram (FibroScan) in patients with chronic liver disease]

สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การประเมินภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง

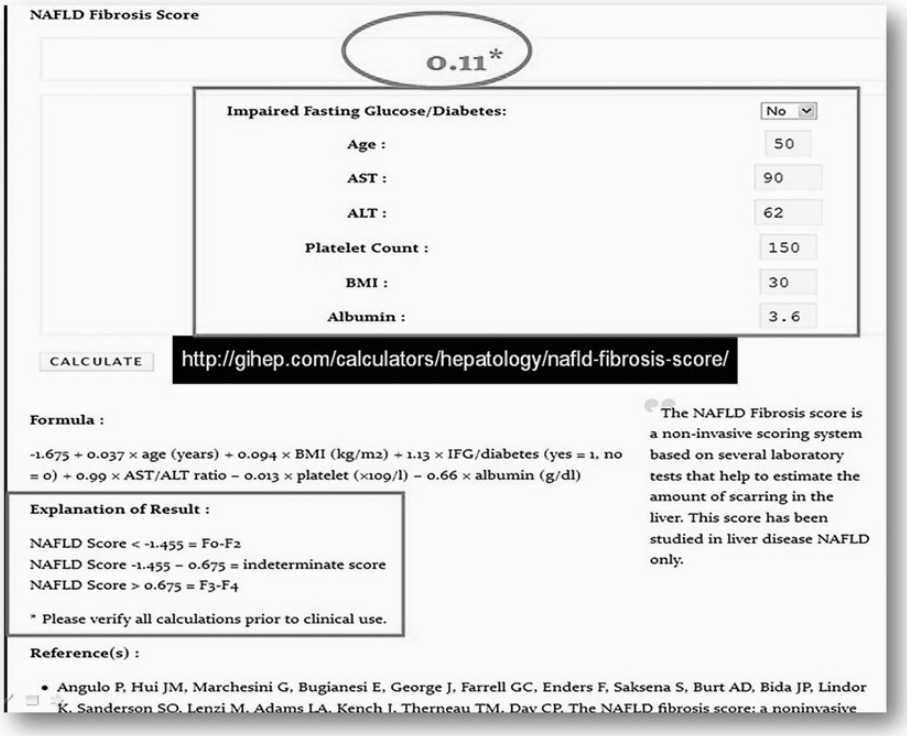
ผู้เขียนได้ทำการสืบค้นบทความที่เกี่ยวข้องจาก PubMed ย้อนหลังเป็นเวลา 5 ปี โดยใช้คำสำคัญ คือ chronic liver and FibroScan พบทั้งสิ้น 282 บทความและคัดกรองที่เกี่ยวข้องกับเนื้อหาได้ 75 บทความ สรุปได้ดังนี้คือ ปัจจุบันมีหลากหลายวิธีสำหรับประเมินพังผืดตับ เช่น ระบบการให้คะแนนจากข้อมูลทางคลินิกหรือ ระบบ scoring system ได้แก่ NAFLD Fibrosis Score, BARD score, FIB-4 score, APRI score หรือการตรวจเลือด เช่น Fibrotest ส่วนวิธีที่นิยมอีกวิธีหนึ่งก็คือการตรวจหาความยืดหยุ่นตับหรือ stiffness measurement หรือ transient elastogram ด้วยเครื่อง FibroScan ที่เป็นวิธีที่สะดวก มีความน่าเชื่อถือในด้านความไว ความจำเพาะเป็นที่ยอมรับและมีการใช้แพร่หลายมากขึ้นในประเทศไทย

1. ระบบการใช้คะแนนจากตัวแปรทางคลินิกหรือ scoring system โดยมีหลายระบบให้ คะแนนที่ใช้ประเมินพังผืดตับข้นกับสาเหตุของโรค เช่นโรคตับคั่งไขมันมี 2 ระบบคะแนนที่นิยมใช้กันบ่อยคือ ระบบที่หนึ่ง NAFLD Fibrosis Score (NFS)[1] หรือการให้คะแนนคำนวณจากค่าตัวแปร 6 ตัวได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย อัตราส่วนเอนไซม์ตับ AST/ALT ภาวะเบาหวาน จำนวนเกล็ดเลือด และค่า Albumin โดยเป็นการศึกษาจากเมโยคลินิก สหรัฐอเมริการ่วมกับสถาบันอื่นๆ[1] เมื่อคำนวณคะแนน ตามสูตรดังรูปที่ 1 ถ้าคะแนนรวมมีค่าต่ำกว่า -1.455 แปลว่ามีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะพังผืด ในทางตรงข้ามถ้าคะแนนมากกว่า 0.675 มีความเสี่ยงสูงในการเกิดพังผืด ปัจจุบันมีเวบไซต์ที่ใช้ง่ายและคำนวณคะแนน NFS ให้ได้อย่างรวดเร็ว เช่น http://gihep.com/calculators/hepatology/nafld-fibrosis-score/ [1,2] ในปัจจุบันมีข้อมูลยืนยันว่าระบบให้คะแนนด้วย NFS มีความแม่นยำและมีประโยชน์ในการประเมินความรุนแรงของการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยเอเชีย[2] นอกจากนี้ยังสามารถใช้ติดตามผู้ป่วยในระยะยาวและพบว่าคะแนน NFS ที่สูงขึ้นและการพบภาวะหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่จะเป็นตัวทำนายว่ามีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้ (OR = 2.6 and 9.2)[3] โดยผู้ป่วยตับคั่งไขมันที่เสียชีวิตระหว่างการติดตามนานเฉลี่ย 12 ปี จะมีค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน NFS ต่อปีสูงกว่าผู้ที่ยังรอดชีวิตอยู่ประมาณ 2 เท่า (0.14

เทียบกับ 0.07, P = 0.03)[4] นอกจากนี้ร้อยละ 37 ของผู้ป่วยมีการปลี่ยนแปลงของพังผืดตับที่รุนแรงขึ้นด้วย[3] ซึ่งไม่ต่างจากการศึกษาในอดีตที่รายงานการเปลี่ยนแปลงของพังผืดตับที่รุนแรงขึ้นจาการติดตามด้วยการเจาะตับเฉลี่ยนาน 3 ปีพบร้อยละ 27[5]

นอกจากนี้ยังมีระบบการให้คะแนนอื่นๆ จากการศึกษาที่พยายามปรับให้ระบบ scoring system ใช้ได้ง่ายขึ้น ที่เรียกว่า ระบบ BARD score[4] (BMI, AST/ALT Ratio, DM) ใช้กับผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมัน โดยมีการใช้ตัวแปรอยู่ 3 ตัว ได้แก่ ค่าการทำงานตับ (AST/ALT ratio) ภาวะเบาหวาน และค่าดัชนีมวลกาย หากคำนวณ score หรือคะแนนได้ระดับ 2–4 ก็มีความเสี่ยงสูงในการเกิดพังผืดตับดังในรูปที่ 2[4] หรือระบบคะแนนที่ใช้ตัวแปร 4 ตัว ได้แก่ อายุ ค่า AST ALT และจำนวนเกล็ดเลือดหรือ platelet counts ที่เรียกว่า FIB-4 ก็เป็นที่ยอมรับทั้งในโรคตับอักเสบซีเรื้อรังและโรคตับคั่งไขมัน ดังรูปที่ 3 ระบบเหล่านี้ใช้ช่วยคัดกรองหากลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดพังผืดตับและวางแผนการรักษากลุ่มเสี่ยงนี้ต่อไปได้ดีขึ้น

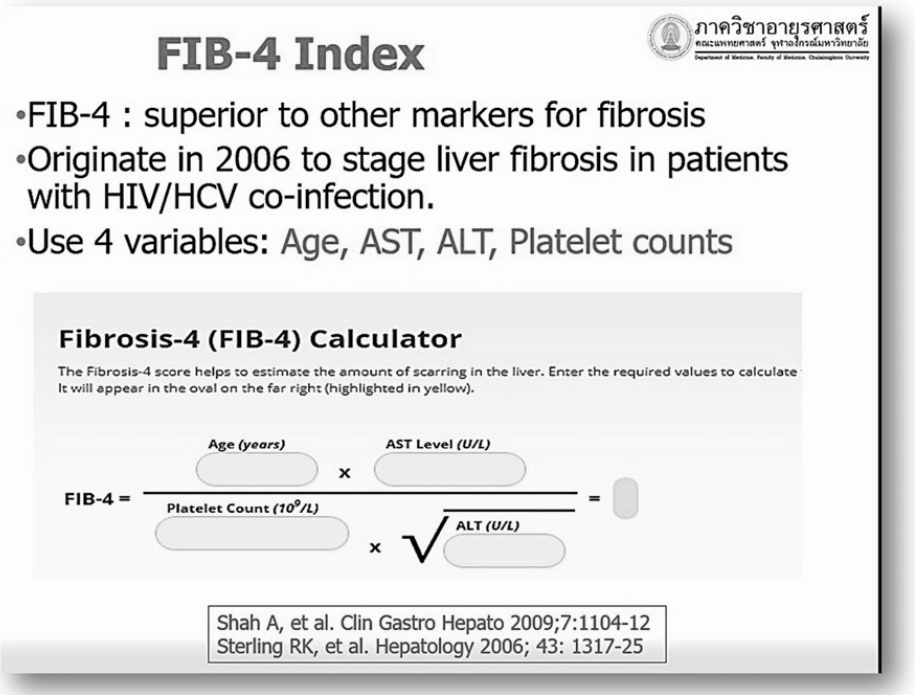
2. การตรวจเลือด เช่น **Fibrotest** โดยการใช้ชุดทดสอบสารที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืด หลายๆ ตัว ได้แก่ Age, sex, a2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobulin, total bilirubin และ GGT โดยเป็นการทดสอบที่ได้ผลดีและเคยใช้ในโรคไวรัสตับอักเสบซีมาก่อน (www.biopredictive.com) ต่อมามีการนำมาประยุกต์ใช้ในกรณีของผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันพบว่ามีค่าความไวและความจำเพาะอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ค่า Fibrotest ที่สูงกว่า>0.48 บ่งชี้ว่ามี significant fibrosis $\geq$F2)[6,7] นอกจากนี้ยังมีชุดทดสอบภาวะพังผืดตับจากเลือดด้วยวิธีอื่นๆ เช่น [8, 9] panel makers for fibrosis แต่เนื่องจากยังมีราคาสูงอยู่ จึงยังไม่นิยมในการนำมาใช้ในประเทศไทย เช่น การตรวจหา C-terminal domain ของ CK-18 ด้วยวิธี M30-Apoptosense ELISA kit (PEVIVA, Bromma, Sweden) ก็พบว่าระดับที่ยิ่งสูง (CK-18 fragments >318 U/L) ก็สัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบและการมีพังผืดตับ ($\geq$F2)[10] เป็นต้น



รูปที่ 1. แสดงระบบการคำนวณคะแนนเพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดด้วย NAFLD Fibrosis Score[1] ในโรคตับคั่งไขมัน

ตัวแปร	คะแนน
AST/ALT ratio (≥ 0.8)	2
มีประวัติเบาหวาน	1
ค่าดัชนีมวลกาย (≥ 28 กก./ตร.ม.)	1
คะแนนที่ได้ระดับ 2–4 มีความเสี่ยงสูงในการเกิดพังผืดตับ advanced fibrosis	(OR = 17; 95% CI 9-32)

รูปที่ 2. แสดงระบบ BARD score[4] เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดตับในโรคตับคั่งไขมัน



รูปที่ 3. แสดงระบบ FIB-4 เป็นที่ยอมรับใช้ทั้งในโรคตับอักเสบซีเรื้อรังและโรคตับคั่งไขมัน

ผลการศึกษาของผู้เขียนและคณะที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ศึกษาในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันจำนวน 115 รายนั้นพบว่าระบบ BARD score >2 ตามด้วยค่า NFS -cut-off >-1.455 เป็นเครื่องมือที่ไวที่สุดในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีพังผืดตับที่รุนแรงดังสรุปใน **ตารางที่ 1**

ตารางที่ 1. แสดงผลการเปรียบเทียบระบบการให้คะแนนแบบ non-invasive scoring systems 4 แบบ เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่มีพังผืดตับที่รุนแรงในผู้ป่วยไทยที่มีตับคั่งไขมัน

ระบบการให้คะแนนแบบ Non-invasive scoring systems	ค่าคะแนนที่เป็นจุดตัด cut-off	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	PPV* (ร้อยละ)	NPV* (ร้อยละ)	ลดการเจาะตับได้ (ร้อยละ)
BARD score	2	80	68	27.3	95.8	62
NAFLD fibrosis score: NFS	-1.455 0.676	60 13.3	63 98	19.6 50	91.3 88.3	60
FIB-4 score	1.45 3.25	40 13.3	76 100	20 100	89.4 88.5	74
AST/ALT ratio	0.8	33.3	86	26.3	89.6	84

PPV: positive predictive values, NPV**:** negative predictive values

3. วิธี liver stiffness measurement หรือ transient elastogram (TE) ด้วย เครื่อง Fibro-Scan (Echosens, Paris, France) ซึ่งมีการรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 2003 โดย Sandrin และคณะ[11, 12] หลักการของเครื่องมือนี้คือการใช้อุปกรณ์ที่ส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 Hz ผ่านบริเวณตำแหน่งที่ใช้ในการเจาะตับ คือ บริเวณด้านสีข้าง (mid-axillary line) ตัดกับแนวลิ้นปี่ (xyphoid) โดยให้ผู้ป่วยนอนหงาย (รูปที่ 4) คลื่นดังกล่าวจะวัดความยืดหยุ่นของตับในระดับที่ลึกกว่าผิวหนังลงไปประมาณ 1–2.5 นิ้ว ส่วนขนาดของเนื้อตับที่ตรวจวัดก็มีขนาด 1 x 4 ซม. ซึ่งมีปริมาตรที่มากกว่าชิ้นเนื้อจากการเจาะตับถึง 100 เท่า ส่วนค่าปกติในคนที่มีสุขภาพดีนั้นมีค่าค่าความยืดหยุ่นของตับหรือ liver stiffness เฉลี่ยที่ระดับ 5.5±1.6 กิโลพาสคาลหรือ kPa[13] โดยพบว่าผู้ชายมีค่าสูงกว่าผู้หญิงเล็กน้อย และผู้ที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) สูงกว่า 30 กก./ตร.ม. จะมีค่า ความยืดหยุ่นของตับ ที่สูงขึ้น โดยทั่วไป ค่า liver stiffness มีช่วงระหว่าง 2.5-75 kPa ส่วนการแปลผลการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องมือ FibroScan นั้น มีหลักการอยู่ 3 ขั้นตอนดังนี้

1. จำนวนครั้งของส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 Hz ไปตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ ต้องมีมากกว่า 10 ครั้งที่ได้ผลชัดเจน (valid shots)
2. ค่า interquartile range (IQR) หรือค่ากระจายจากค่ากลาง (median) ที่วัดได้ต้องไม่เกินร้อยละ 30

ถ้าครบทั้ง 2 ขั้นตอน จึงจะแปลผลว่ามีผลการตรวจวัดที่เชื่อถือได้[14] ในอดีตมีข้อกำหนดว่าทั้ง 10ครั้งที่ตรวจจะต้องมีผลสำเร็จจากการตรวจอย่างน้อยร้อยละ 60 ขึ้นไป แต่ปัจจุบันได้ตัดเกณฑ์นี้ออกแล้ว นอกจากนี้พบว่าหากค่า IQR/Median <0.1 บ่งชี้ว่าเชื่อถือได้มาก (very reliable) ค่า IQR/Median IQR<0.3 แปลว่าเชื่อถือได้กรณี TE <7.1 kPa และหากค่า IQR/Median IQR >0.3 แปลว่าเชื่อถือไม่ได้กรณี TE >7.1 kPa.[15]

จากการศึกษาโดย Wong และคณะ[16] ในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมัน 246 ราย จากประเทศฝรั่งเศสและฮ่องกง อายุเฉลี่ย 51 ปี เป็นเพศชายต่อเพศหญิง 1 ต่อ 1 มีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 28 กก./ตร.ม. พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าความยืดหยุ่นตับวัดได้เกิน 7.9 kPa สอดคล้องกับผลการเจาะตับที่มีระดับพังผืดตับอย่างน้อยเท่ากับ F3 (cut-off value = 7.9 kPa; ความไวร้อยละ 91 ความจำเพาะร้อยละ 75 positive predictive values ร้อยละ 52 negative predictive values ร้อยละ 97 for F3 or greater disease) จึงมีการใช้ค่า cutoff ที่น้อยกว่า 7.9 kPa เป็นค่าบ่งชี้ว่าน่าจะเป็นกลุ่มที่ไม่มีพังผืดระดับที่รุนแรง ในทางตรงข้ามถ้าค่าความยืดหยุ่นมีค่าตั้งแต่ 9.6 kPa บ่งชี้ว่าน่าจะมีภาวะพังผืดที่รุนแรง ส่วนผู้ป่วยที่ได้ค่าในช่วง 7.9–9.6 kPa กลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่ควรแนะนำให้ทำการตรวจเจาะเนื้อตับตรวจต่อไป[16] อย่างไรก็ตาม พังผืดตับที่ได้จากการวัดด้วยเครื่อง transient elastogram ในผู้ป่วยโรคตับจากสาเหตุต่างๆ ก็จะมีค่าแตกต่างกันไปเมื่อต้องเทียบเท่าภาวะพังผืดตับระดับ ≥F3 ดังรูปที่ 5

รูปที่ 4. แสดงบริเวณตำแหน่งที่ใช้ในการตรวจตับคือ บริเวณด้านสีข้าง (mid-axillary line)ตัดกับแนวลิ้นปี่ (xyphoid) โดยให้ผู้ป่วยนอนหงาย

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

แสดงเกณฑ์ค่าบ่งชี้ว่ามีพังผืดตับที่ได้จากการวัดด้วยเครื่อง Transient Elastography ในผู้ป่วยโรคตับจากสาเหตุต่างๆ

ระดับพังผืดตับ	F2-4			F4		
สาเหตุโรคตับ	Cutoff (kPa)	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	Cutoff (kPa)	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)
ไวรัสตับอักเสบซี	5.2-9.5	56-97	32-91	11.9-14.8	72-94	85-96
ไวรัสตับอักเสบบี	5.2-8.3	59-94	38-91	10.0-14.0	52-98	59-98
ตับคั่งไขมัน	6.6-7.4	67-100	64-92	10.3-17.0	78-100	83-97
แอลกอฮอล์	7.8	80	91	19.5-22.7	84-86	83-84
PBC/ PSC	7.3-8.8	67-84	87-100	16.9-17.3	93	95-99

Modified from EASL-ALEH. J Hepatol 2015; 63: 237

รูปที่ 5. แสดงเกณฑ์ค่าบ่งชี้ว่ามีพังผืดตับที่ได้จากการวัดด้วยเครื่อง transient elastogram ในผู้ป่วยโรคตับจากสาเหตุต่างๆ

หลักการทำงานของการวัด liver stiffness measurement ด้วยเครื่อง FibroScan

การตรวจหาภาวะพังผืดในเนื้อตับ ใช้หลักการทำงานโดยมี probe หรือเครื่องมือขนาด M probe (3.5 MHz) ที่ปล่อยคลื่นเสียงความถี่ต่ำ (50 Hz) เข้าไปในเนื้อตับลึกเข้าไปประมาณ 2.5-6.5 ซม. จากผิวหนัง และ probe อันนี้สามารถตรวจวัดความเร็วของคลื่นเสียงที่สะท้อนกลับ เพื่อประเมินเป็นค่าความยืดหยุ่นของตับ โดยใช้หลักการที่ว่า หากตับเริ่มแข็งคลื่นเสียงที่สะท้อนกลับจะเดินทางได้เร็วค่าที่วัดได้ก็จะสูงตาม โดยหน่วยที่วัดใช้เป็น kPa การวัดค่าดังกล่าวจะทำไปทั้งหมด 10 ครั้งและรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ยหรือค่า median ซึ่งเป็นค่าที่ดีที่สุด โดยใช้เวลารวมเฉลี่ยในการตรวจมักไม่เกิน 5-10 นาที

ส่วนการตรวจปริมาณไขมันสะสมในตับ ก็ใช้หลักการตรวจข้างต้นโดยใช้ probe ขนาด M (3.5 MHz) ที่สามารถตรวจวัดปริมาณไขมันในตับ เป็นแบบ semi-quantification ได้โดยมีชื่อเรียกวิธีนี้ว่า controlled attenuation parameter (CAP) ทั้งนี้กระบวนการวัดภาวะพังผืดตับและวัดปริมาณไขมันจะทำไปพร้อมกัน หากตับมีปริมาณไขมันสะสมในตับมากก็จะมีค่าที่รายงานออกมาสูงตาม โดยหน่วยที่ใช้วัดปริมาณไขมันเป็น dB/m (เดซิเบล/เมตร) อย่างไรก็ตามการแปลผลมีข้อควรระมัดระวังดังนี้

CAP ให้ข้อมูลที่น่าสนใจแต่อาจมีค่าที่แปลผลผิดพลาดได้

CAP ที่แปลผลนี้อ้างอิงจากการวัดด้วยหัววัดขนาด M probe; ไม่ใช่ XL probe

ค่าความแปรปรวนหรือ interquartile range (IQR) ไม่ควรเกิน 40 dB/m จากการตรวจที่ถูกต้อง 10 ครั้งจึงเป็นค่าที่เชื่อถือได้ ดังรูป 6

การแปลผลปริมาณไขมันตับที่วัดด้วย CAP

ระดับปริมาณไขมันตับ	ค่า CAP (dB/m)	เทียบเท่า% ไขมันตับ
S0 ปกติ	< 216	≤ 10%
S1 ไขมันตับสูงเล็กน้อย	216 – 252	11 – 33%
S2 ไขมันตับสูงปานกลาง	253 – 296	34 – 66%
S3 ไขมันตับสูงมาก	> 296	≥ 67%

- CAP ให้ข้อมูลที่น่าสนใจแต่อาจมีค่าที่แปลผลผิดพลาดได้
- CAP ที่แปลผลนี้อ้างอิงจากการวัดด้วยหัววัดขนาด M probe; ไม่ใช่ XL probe
- ค่าความแปรปรวนหรือ IQR ไม่ควรเกิน 40 dB/m จากการตรวจที่ถูกต้อง 10 ครั้งจึงเป็นค่าที่เชื่อถือได้

de Ledinghen, V., et al. Liver Int 2012; 32: 911-8. Wong VW, et al. J Hepatol 2017 Sep;67(3):577-584

รูปที่ 6. แสดงผลตรวจวัดปริมาณไขมันในตับ เป็นแบบ semi-quantification ที่เรียกว่า controlled attenuation parameter (CAP) หน่วยเป็น เดซิเบล/เมตร

ข้อดี และข้อจำกัดของการวัด liver stiffness measurement ด้วยเครื่องวัด transient elastogram (TE)

ข้อดีของ เครื่องวัด TE คือ การเตรียมตัวของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการตรวจไม่ยุ่งยาก งดน้ำ และอาหารในเวลาสั้นๆ 2-4 ชั่วโมง สามารถตรวจและได้ผลทันที สามารถทราบผลได้ทั้งภาวะพังผืดตับและปริมาณไขมันสะสมในตับจากการตรวจในครั้งเดียวกัน ระยะเวลาการตรวจสั้นในประมาณ 5-10 นาที มีความแม่นยำสูงเมื่อเทียบกับการเจาะตับนอกจากนี้ยังอาจใช้เพื่อตรวจซ้ำติดตามผลการรักษา ซึ่งขณะนี้ก็มีการศึกษาวิจัยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศถึงประโยชน์ในการใช้เครื่องวัด TE ติดตามผลการรักษาโรคตับเรื้อรังดังจะได้กล่าวต่อไป[16]

ข้อจำกัดของการตรวจ liver stiffness measurement (LSM)[14, 17] นั้นพบว่ามีโอกาสล้มเหลวหรือ failure rate ที่ร้อยละ 2.4-9.4 และ unreliable results ร้อยละ17 โดยมีสาเหตุได้ดังนี้

ดัชนีมวลกาย >28 หรือ 30 กก/ตร.ม. (odds ratio = 3.1-10)

ประสบการณ์การตรวจ <500 ครั้ง (odds ratio = 3.3)

อายุมากกว่า 52 ปี (odds ratio = 1.8)

เพศหญิง (odds ratio =1.4)

โรคความดันโลหิตสูง (odds ratio =1.3)

โรคเบาหวาน (odds ratio =1.2)

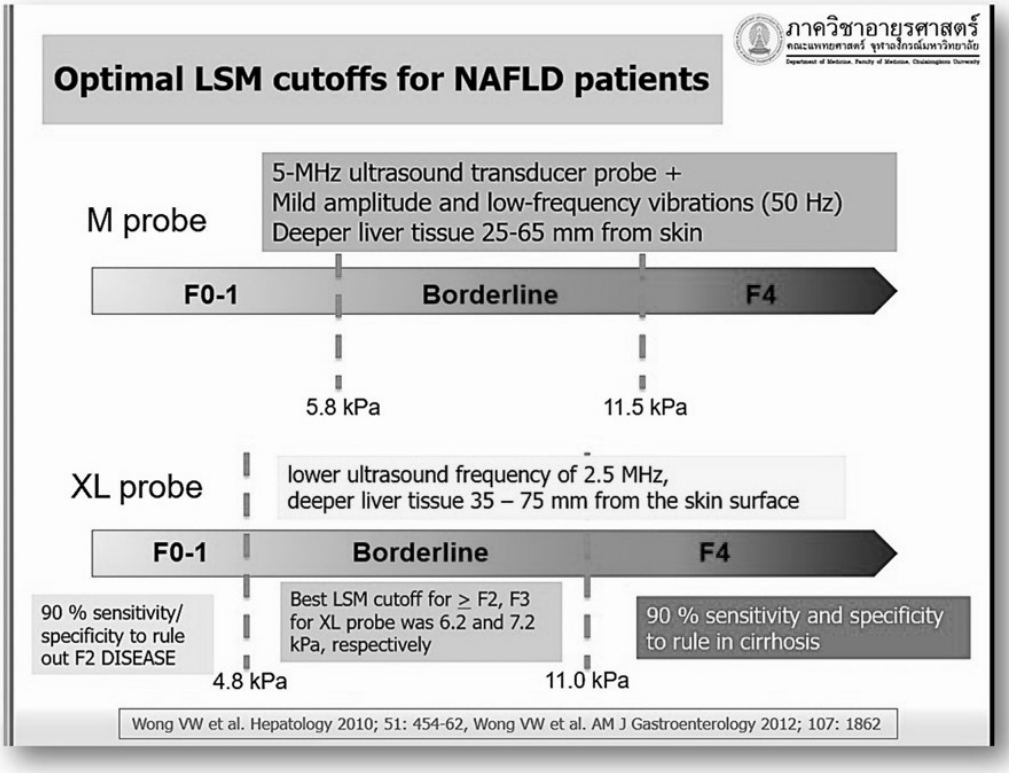
ค่า alanine aminotransferase (ALT) flare ทำให้ค่ายืดหยุ่นตับเพิ่มขึ้น 1.3-3 เท่าแต่มักเป็นกรณีจากสาเหตุแอลกอออล์ หรือไวรัสตับอักเสบ

ข้อห้ามการตรวจและข้อจำกัดของเครื่อง transient elastogram (TE)

เมื่อเทียบกับวิธีมาตรฐานคือการเจาะตับเพื่อนำเนื้อตับมาตรวจทางพยาธวิทยาก็คือ การเจาะตับสามารถวินิจฉัยสาเหตุโรคตับเรื้อรังได้แม่นยำและประเมินภาวะพังผืดตับได้ชัดเจนเป็นที่ยอมรับทั่วไป เช่น โรคตับเรื้อรังจากสารทองแดงสะสมในตับ โรคตับเรื้อรังจากภูมิคุ้มกันทำร้ายตับตนเอง เป็นต้น โดยเครื่องวัด TE ไม่สามารถตรวจวินิจฉัยโรคเหล่านี้ได้ นอกจากนี้ เครื่องวัด TE ไม่สามารถตรวจในผู้ป่วยที่อ้วนมากหรือมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตร.ม. ได้และไม่ควรใช้กับผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมาน (ascites) ผู้ป่วยที่ติดอุปกรณ์ทางการแพทย์ เช่น เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pace maker) หรือ implantable cardioverter defibrillator (ICD) devices ก็ไม่แนะนำให้ใช้ แต่ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่มีความจำเป็นต้องประเมินค่าพังผืดตับโดยใช้เครื่องวัด TE ก็พบว่ามีความปลอดภัยดี[18]

กรณีผู้ป่วยที่อ้วนมากหรือมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตร.ม.ปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องวัด TE เพื่อใช้ในผู้ป่วยที่อ้วนหรือมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 28 กก./ตร.ม. และช่วยทำให้ตรวจสำเร็จเพิ่มขึ้น จากหลักที่ว่าผู้ป่วยอ้วนมีความหนาของชั้น subcutaneous fat มากจนการส่งคลื่นผ่านไปได้ยาก จึงมีการพัฒนาตัวส่งคลื่นหรือ probe ให้มีขนาด XL probe โดยหลักการส่งคลื่นของ XL probe จะมี low frequency แต่ส่งคลื่นลึกลงไปได้ดีขึ้นที่ 3.5-7.5 ซม. จากผิวหนัง[19] จึงใช้ในผู้ใหญ่อ้วนได้ดีและตรวจได้สำเร็จถึงร้อยละ 93[19, 20] อย่างไรก็ตามไม่สามารถใช้ XL probe ในผู้ป่วยทุกรายได้เพราะผลที่วัดด้วยขนาด probe ที่แตกต่างกันจะไม่น่าเชื่อถือ เช่น ผู้ป่วยที่อ้วนมากๆ มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กก/ตร.ม. หรือผู้ป่วยที่มีรูปร่างผอมมี ค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กก/ตร.ม. ทั้งนี้อาจเป็นผลจากขนาด probe ที่ใหญ่เกินไปส่งคลื่นไปชนกระดูกซี่โครงและมีข้อมูลวิจัยที่สรุปว่าค่า liver stiffness ที่วัดได้จาก XL probe จะมีค่าต่ำกว่า M probe ประมาณ 1.7 KPa เมื่อเทียบ fibrosis stage เท่ากัน โดยภาพรวมค่าที่วัดได้จาก probe 2 ขนาดมีความสัมพันธ์กันดี (ค่า $r^2 = 0.9$) ด้วยข้อจำกัดดังกล่าวการใช้ XL probe จำเป็นต้องมีค่า cut-off

ใหม่ที่แตกต่างและต่ำกว่าค่าที่ใช้เดิมใน M probe จึงแนะนำให้ใช้ค่า cut-off ของขนาด probe XL ใหม่ที่ต่ำจากค่า cut-off ที่ใช้ของ M probe[19, 20] ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7. แสดงผลการใช้ XL probe ที่ต้องมีค่า cut-off ใหม่แตกต่างและต่ำกว่าค่าที่ใช้เดิมใน M probe

ประโยชน์ของการนำเครื่องวัด TE มาใช้ในทางเวชปฏิบัติ

การพัฒนาเครื่องมือ transient elastogram ที่สำคัญอีกเรื่องหนึ่งก็คือสามารถใช้ transient elastogram ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคตับเรื้อรังว่ามีพังผืดตับระดับใด เป็นไปตามเกณฑ์การพิจารณาให้การรักษาโรค เช่น ในโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี ดังรูปที่ 8-9 หรือในโรคตับคั่งไขมันก็สามารถใช้ตรวจหาพังผืดตับเพื่อคัดกรองกลุ่มเสี่ยงสูงคือมีพังผืดตับระดับ 2 ร่วมกับตรวจหาปริมาณไขมันที่มีในตับได้ด้วย นอกจกานี้ยังมีประโยชน์ใช้เพื่อติดตามการตอบสนองต่อการรักษาโรคตับเรื้อรังว่าพังผืดลดลงหรือไม่ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของเครื่องอัลตราซาวด์ที่ไม่สามารถใช้ติดตามเรื่องพังผืดตับได้ นอกจากนี้เกณฑ์ค่าที่วัดได้จาก transient elastogram สามารถนำมาจัดแบ่งผู้ป่วยโรคตับเป็นกลุ่มเสี่ยงในระดับที่ต่างๆ กันไป เช่นค่าพังผืดตับที่มากกว่า 21 kPa ช่วยทำนายว่าอาจมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปผ่าตัด[21, 22 23] หรือ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ (TE > 21 kPa) ก็เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับที่เพิ่มขึ้น[24] เป็นต้น ดังรูปที่ 10

รูปที่ 8-9. แสดงผลการตรวจหาค่าพังผืดตับมีผลต่อการตัดสินใจการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี โดยเป็นไปตามเกณฑ์ที่รัฐบาลกำหนด

โดยสรุป transient elastogram เป็นเครื่องมือเสริม ไม่ใช่เครื่องมือหลักในการใช้วินิจฉัยภาวะพังผืดตับหมายความว่า แพทย์ที่ไม่มีเครื่องมือนี้และทำงานอยู่ตามโรงพยาบาลต่างจังหวัด ก็สามารถ

วินิจฉัยโรคตับเรื้อรังได้โดยอาศัยข้อมูลจากจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจเลือดที่เกี่ยวข้อง เช่นดูอัตราส่วน AST/ALT ที่เกิน 1 หรือผลเลือดมีเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น แต่การมีเครื่องมือ transient elastogram ก็ทำให้เพิ่มความสามารถการวินิจฉัยโรคตับแข็งระยะต้นๆ ให้แม่นยำขึ้น รวดเร็วขึ้น นอกจากนี้หากสามารถตรวจวัดปริมาณไขมันในตับด้วยวิธี CAP ได้ ก็จะได้ข้อมูลออกมาประกอบกับค่าพังผืดตับได้ด้วย และอาจแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยโรคตับที่มีค่าพังผืดตับปกติและมีปริมาณไขมันตับอยู่ในระดับปกติ สามารถแนะนำผู้ป่วยให้เข้าใจถึงสิ่งที่ตรวจพบว่ายังไม่มีความรุนแรง และควรมองหาสาเหตุโรคตับอื่นๆ

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยโรคตับที่มีที่มีปริมาณไขมันตับสูงกว่าค่าปกติโดยที่ยังไม่มีพังผืดตับ สามารถดูแลรักษาผู้ป่วยได้ด้วยการแนะนำให้จัดการกับปัจจัยเสี่ยงของภาวะอ้วนลงพุง โดยที่สภาพตับยังไม่มีภาวะเสี่ยงที่สูง ยังคงมีเวลาปรับเปลี่ยนวิธีการใช้ชีวิตประจำวัน ให้ดีขึ้น และ/หรือรักษาโรคตับตามสาเหตุอื่นๆ ที่ตรวจพบด้วย เช่นไวรัสตับอักเสบ แอลกอฮอล์

กลุ่มที่ 3 คือ ผู้ป่วยโรคตับที่ตรวจพบว่ามีปริมาณไขมันในตับสูงร่วมกับมีค่าพังผืดตับที่สูงขึ้น ควรแนะนำให้การรักษาสาเหตุนี้ไปพร้อมๆกัน โดยอาจยืนยันผลด้วยการเจาะตับว่าเป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีตับอักเสบและพังผืดตับจริง โดยให้การรักษาด้วยยาต้ากานอักเสบของตับกรณีผู้ป่วยโรค NASH ที่ไม่มีเบาหวาน[25] เช่น วิตามินอีขนาดสูง 800 IU/วัน วันละ 1 ครั้ง หรือ pioglitazone ร่วมกับปรับเปลี่ยนวิธีการใช้ชีวิตประจำวัน ให้ดีขึ้น ติดตามการรักษากลุ่มนี้ต่อเนื่องอย่างน้อย ทุก 6 เดือน

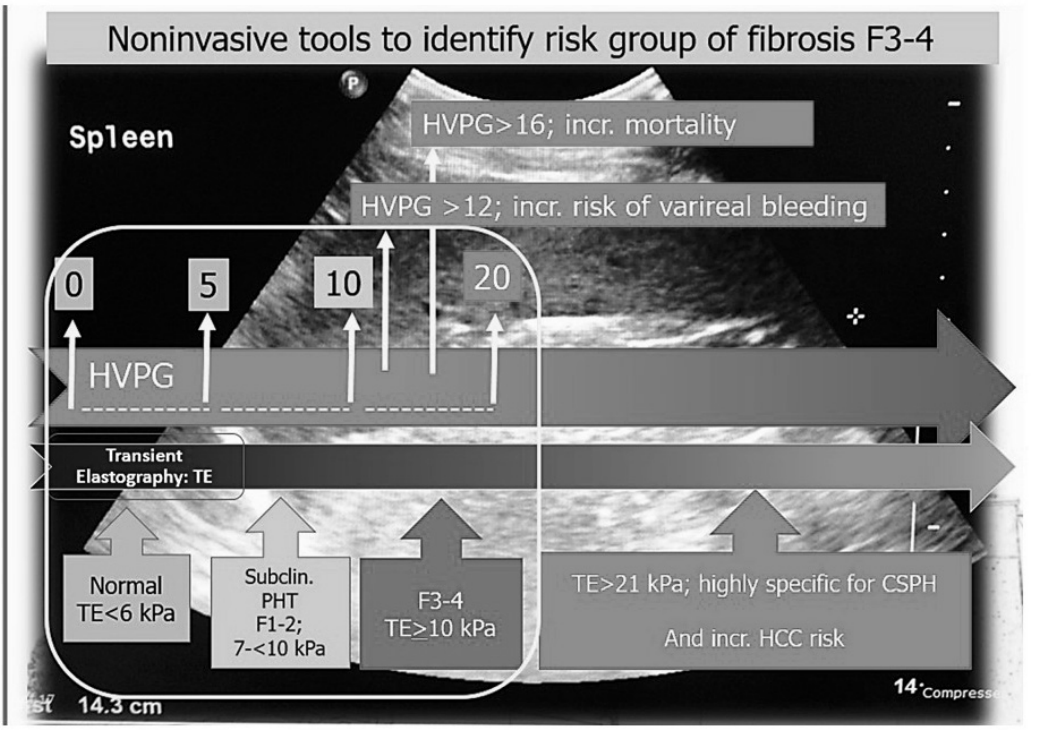
กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยโรคตับที่ตรวจพบว่ามีพังผืดตับสูงโดยที่ปริมาณไขมันในตับยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ จำเป็นต้องตรวจหาสาเหตุของโรคตับอื่นๆ ต่อไป เช่นไวรัสตับอักเสบ แอลกอฮอล์ โรคภูมิคุ้มกันทำลายตับหรือ autoimmune hepatitis นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยโรคตับที่ค่าพังผืดตับอยู่ในระดับ advanced fibrosis หรือ F3-F4 จำเป็นต้องแนะนำผู้ป่วยตรวจคัดกรองมะเร็งตับและตับแข็ง ด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ร่วมกับ AFP อย่างน้อย ทุก 6 เดือนต่อไปด้วย

การให้คำแนะนำเพื่อปรับเปลี่ยนวิธีการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น ควบคุมอาหาร ออกกำลังกายให้ได้ 150 นาทีต่อสัปดาห์ ควบคุมน้ำหนักลดลงร้อยละ 7-10 ควบคุมและรักษาโรคที่พบร่วมกันเช่น เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง

สรุป

การประเมินภาวะพังผืดของผู้ป่วยเมื่อวินิจฉัยโรคได้ในระยะแรกและการตรวจเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงภาวะพังผืดตับด้วยการใช้เครื่องมือ transient elastogram จึงเป็นส่วนสำคัญที่ช่วยคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะพังผืดตับโดยมีเกณฑ์ค่าที่วัดได้มาจัดแบ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงในระดับที่ต่างๆกันไป และช่วยให้วางแผนการรักษาสาเหตุได้ดีขึ้นรวมทั้งสามารถให้คำแนะนำหรือติดตามการรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือนี้โดยทั่วไปได้แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจร่างกายแล้วมีภาวะที่สงสัยว่าเป็นตับแข็งในระยะต้น เครื่องมือนี้อาจ

จะช่วยให้ข้อมูลเพิ่มเติมถึงระยะพังผืดตับว่าเป็นระยะที่ 1 ถึง 4 หรือไม่ นอกจากนี้กลุ่มโรคตับเรื้อรังที่พบบ่อยคือ โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง การตรวจค้นหาภาวะพังผืดตับก็เป็นหนึ่งในเกณฑ์ขั้นพื้นฐานของการประเมินเพื่อการรักษาของทางรัฐบาลตามที่มีการกำหนดไว้ ส่วนกรณีที่ผลการตรวจร่างกายและอัลตราซาวด์สงสัยว่ามีภาวะตับแข็งแล้วก็ไม่มีความจำเป็นต้องใช้เครื่องมือ TE การตรวจผู้ป่วยตับแข็งเพื่อเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ตับร่วมกับการตรวจเลือดหาสาร AFP ทุก 6 เดือนยังคงเป็นวิธีตรวจติดตามมาตรฐาน



รูปที่ 10. แสดงเกณฑ์ค่าที่วัดได้จาก transient elastographm มาจัดแบ่งผู้ป่วยโรคตับเป็นกลุ่มเสี่ยงในระดับที่ต่างๆ กันไป

เอกสารอ้างอิง

1. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007;45:846-54.
2. Wong VW, Wong GL, Chim AM, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. Am J Gastroenterol 2008;103:1682-8.
3. Treeprasertsuk S, Bjornsson E, Enders F, et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. World J Gastroenterol 2013 March 14; 2013;19(9): :0000-0000.
4. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut 2008;57:1441-7.

5. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut 2010;59:969-74.
6. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2010;52:191-8.
7. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? Lancet 2010;375:1419-20.
8. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2008;103:1372-9.
9. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. Semin Liver Dis 2008;28:386-95.
10. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. Hepatology 2009;50:1072-8.
11. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, et al. Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2002;49:426-35.
12. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003;29:1705-13.
13. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol 2008;48:606-13.
14. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48:835-47.
15. Schwabl P, Bota S, Salzl P, et al. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. Liver Int 2015;35:381-90.
16. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;51:454-62.
17. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Gut 2007;56:968-73.
18. Friedrich-Rust M, Schoelzel F, Linzbach S, et al. Safety of transient elastography in patients with implanted cardiac rhythm devices. Dig Liver Dis 2017;49:314-316.
19. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2012;107:1862-71.
20. Wong GL, Chan HL, Choi PC, et al. Association Between Anthropometric Parameters and Measurements of Liver Stiffness by Transient Elastography. Clin Gastroenterol Hepatol 2012.
21. Cescon M, Cucchetti A, Colecchia A, et al. Reply to letter: “value of transient elastography measured with fibroscan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma”. Ann Surg 2015;261:e105-6.
22. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2012;256:706-12; discussion 712-3.
23. Wong JS, Wong GL, Chan AW, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. Ann Surg 2013;257:922-8.
24. Llop E, Berzigotti A, Reig M, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. J Hepatol 2012;56:103-8.
25. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;362:1675-85.

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated ด้วยสารรังสีไอโอดีน (radioactive iodine treatment of differentiated thyroid cancer)

คนึงนิจ กิ่งเพชร

สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.บทนำ

มะเร็งต่อมไทรอยด์เป็นมะเร็งของระบบต่อมไร้ท่อที่พบมากที่สุด โดยพบได้ประมาณร้อยละ 3.4 ของมะเร็งทั้งหมดในสหรัฐอเมริกา[1] ซึ่งแนวโน้มของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ในช่วง 35 ปีที่ผ่านมา ได้เพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วโลก[2] โดยในปี พ.ศ. 2556 พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ 15.3 รายต่อประชากร 100,000 ราย ขณะที่ปี พ.ศ. 2518 พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์เพียง 4.9 รายต่อประชากร 100,000 ราย[3] แม้แนวโน้มของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่อัตราการตายจากโรคไม่ได้เพิ่มขึ้นจากเดิม ทั้งนี้เนื่องจากมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่พบเพิ่มขึ้นโดยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่มีขนาดก้อนมะเร็งน้อยกว่า 1 ซม.[3]

สำหรับประเทศไทย ได้มีการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ในช่วงปี พ.ศ.2533 ถึง พ.ศ. 2552 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน โดยอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ในเพศหญิงเท่ากับ 4.37 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และในเพศชายเท่ากับ 1.25 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่พบส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary เช่นเดียวกันกับทั่วโลก[4]

2.การจำแนกประเภทของมะเร็งต่อมไทรอยด์ (classification of thyroid cancer)

สามารถแบ่งชนิดของมะเร็งต่อมไทรอยด์ ได้ดังนี้[5]

2.1 Epithelial tumors

2.1.1 Follicular cell neoplasm

เป็นมะเร็งที่เกิดจาก follicular cell ประกอบด้วย 3 กลุ่มใหญ่ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมากในการพยากรณ์โรค[6] คือ differentiated thyroid carcinoma, poorly differentiated และ undifferentiated thyroid carci-noma

ก. Differentiated carcinoma: แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่

Follicular carcinoma แบ่งเป็น

Minimally invasive (capsular invasion only)

Encapsulated angioinvasive

Widely invasive

Papillary carcinoma แบ่งเป็น

Conventional/classic

Papillary microcarcinoma

Encapsulated

Follicular variant

Diffuse sclerosing

Tall cell

Columnar cell

Cribiform-morular

Hobnail

Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis/fascilitis-like stroma

Solid/ trabecular variant

Oncocytic

Spindle cell

Clear cell variant

Warthin like variant

Hurthle cell carcinoma (oncocytic carcinoma)

ข. Poorly differentiated carcinoma (insular carcinoma, others)

ค. Anaplastic (undifferentiated) carcinoma

2.1.2 Other epithelial tumor

2.2 Nonepithelial tumors

2.3 Secondary tumor

ซึ่งในบทนี้จะขอกล่าวถึงมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated (differentiated thyroid carcinoma, DTC) เท่านั้น เนื่องจากเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดของมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมดและสามารถรักษาได้ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (radioactive iodine-131, I-131)

3.ลักษณะและการดำเนินโรคของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated

3.1 มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary

เป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุดในมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด พบประมาณร้อยละ 80 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 80 ของมะเร็งชนิดนี้ พบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี ส่วนใหญ่พบอายุระหว่าง 30-40 ปี จากสถิติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปีพ.ศ. 2550 พบมะเร็งชนิดนี้ร้อยละ 70 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในอัตราส่วน 3.8: 1 เท่า[7]

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary มีการพยากรณ์โรคดี ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นาน เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้เติบโตช้า มีอัตราการรอดชีวิตสัมพัทธ์ที่ 10 ปี (10-year relative survival rate) ร้อยละ 93[6] สำหรับการแพร่กระจายของมะเร็ง ส่วนใหญ่มีการแพร่กระจายไปตามระบบน้ำเหลือง (lymphatic system) มากกว่าทางกระแสเลือด (hematogenous system) ทำให้พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณคอได้บ่อย (พบประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย) นอกจากนี้ยังพบมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ปอดได้ โดยพบประมาณร้อยละ 4-25 ของผู้ป่วยทั้งหมด

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary สามารถแบ่งออกเป็น conventional type และ papillary carcinoma variant ต่างๆ ซึ่งมีการพยากรณ์โรคแตกต่างกันตามตารางที่ 1[8]

ตารางที่ 1. แสดงการพยากรณ์โรคของ variants of papillary thyroid carcinoma [8]

การพยากรณ์โรคดี	การพยากรณ์โรคไม่แน่นอน	การพยากรณ์โรคที่ไม่ค่อยดี
Microcarcinoma Encapsulated Follicular variant	Solid/trabecular	Diffuse sclerosing Tall cell Columnar cell Hobnail

3.2 มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular

พบประมาณร้อยละ 10-40 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด โดยส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี จากสถิติโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ. 2550 พบมะเร็งชนิดนี้ร้อยละ 16.1 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในอัตราส่วน 10.3: 1 เท่า[7]

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular มีการพยากรณ์โรคที่ดีรองลงมาจากมะเร็งชนิด papillary มีอัตราการรอดชีวิตสัมพัทธ์ที่ 10 ปี (10-year relative survival rate) ร้อยละ 85[6] สำหรับการแพร่กระจายของมะเร็ง มะเร็งชนิดนี้ส่วนใหญ่มีการแพร่กระจายไปตามระบบกระแสเลือด (hematogenous system) โดยมักกระจายไปที่กระดูก พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือบริเวณคอและที่ปอดน้อยกว่าชนิด papillary มะเร็งชนิด follicular แบ่งออกเป็น

3.2.1 Minimally invasive (capsular invasion only)

เซลล์มะเร็งส่วนใหญ่อยู่ภายในก้อน มีบางส่วนสามารถแทรกซ้อนหรือทะลุเยื่อผนังหุ้มก้อนมะเร็งออกมาสู่เนื้อไทรอยด์ที่ปกติ มีการพยากรณ์โรคที่ดี

3.2.2 Encapsulated angioinvasive

เซลล์มะเร็งส่วนใหญ่อยู่ภายในก้อน มีบางส่วนสามารถแทรกซ้อนหรือทะลุเยื่อผนังหุ้มก้อนมะเร็งออกมาสู่เนื้อไทรอยด์ที่ปกติ และมีการลุกลามเข้าหลอดเลือด มีการพยากรณ์โรคที่ดีน้อยกว่า minimally invasive (capsular invasion only) type

3.2.3 Widely invasive

เซลล์มะเร็งลุกลามไปทั้งต่อมไทรอยด์ หรืออวัยวะข้างเคียง หรืออวัยวะที่ไกลออกไป มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

3.3 มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Hurthle cell carcinoma

จัดอยู่ในกลุ่ม differentiated carcinoma เพราะ Hurthle cell มาจาก follicular epithelium พบมะเร็งชนิดนี้ประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด มีการดำเนินโรคที่มีความรุนแรง (invasive) กว่าชนิด follicular มีอัตราการรอดชีวิตสัมพัทธ์ที่ 10 ปี (10-year relative survival rate) ร้อยละ 76[6] พบการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองประมาณร้อยละ 30 ซึ่งต่างจากชนิด follicular ที่ไม่ค่อยพบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง[9]

จากสถิติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ. 2550 พบมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ร้อยละ 70 ชนิด follicular ร้อยละ 16.1 และชนิดอื่นๆ ร้อยละ 13.9[7]

4.อาการและอาการแสดงทางคลินิกของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated (clinical manifestation)

โดยส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated มักมาพบแพทย์ ด้วยประวัติว่ามีก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์ (solitary thyroid nodule) บางครั้งอาจมาพบแพทย์ด้วยคลำต่อมน้ำเหลืองได้ที่บริเวณคอ หรืออาจมาด้วยอาการอื่นๆ เช่น เสียงแหบ, ทางเดินหายใจอุดตัน (airway obstruction) หรือตรวจพบมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอดหรือกระดูก ซึ่งอาจพบได้แต่ไม่บ่อยนัก

5.ปัจจัยในการพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated

ปัจจัยในการพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated มีดังนี้

5.1 อายุ

อายุของผู้ป่วยเมื่อได้รับการวินิจฉัยโรคในครั้งแรกเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์โรค พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปีในขณะที่ได้รับการวินิจฉัยโรค จะมีอัตราการตายสูงขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย ในทางกลับกันพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย (น้อยกว่า 20 ปี) จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงอายุอื่นๆ[10,11] แต่ก็จะมีการรอดชีวิตระยะยาว (long-tern survival) ที่

สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมาก[12,13]

5.2 เพศ

ในเพศหญิงจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าเพศชาย แต่ก็พบว่ามีความแตกต่างกันไม่มากนัก[14]

5.3 Familial syndrome

ประมาณร้อยละ 5 ของมะเร็งชนิด papillary มีสาเหตุจากพันธุกรรม ซึ่งพบว่าผู้ป่วยบางรายจะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้มีสาเหตุจากพันธุกรรม[15] พบว่าในครอบครัวที่มีประวัติเป็น Gardner's syndrome และ familial polyposis ซึ่งทั้งสองโรคนี้เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant จะพบความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ของสมาชิกในครอบครัวสูงขึ้น แต่การพยากรณ์โรคไม่แตกต่างกับผู้ป่วยมะเร็งชนิด papillary ทั่วไป[16]

5.4 ชนิดของมะเร็ง (histology)

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่เป็น tall cell variant, diffuse sclerosis variant และ hobnail นั้นมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[8,17]

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular ที่เป็นชนิด minimally invasive (capsular invasion only) มีการพยากรณ์โรคที่ดี เมื่อเทียบกับชนิด widely invasive[8,18]

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Hurthle cell จะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่ามะเร็งชนิด follicular และหากก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ หรือมีการลุกลามเข้าหลอดเลือด (vascular invasion) ร่วมด้วย การพยากรณ์โรคยิ่งจะเลวลงอีก[19,20] มีรายงานพบว่าร้อยละ 25-35 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Hurthle cell จะมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ปอด ซึ่งมากกว่าการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด follicular ไปที่ปอดถึง 2 เท่า และอัตราการรอดชีวิตสัมพันธ์ที่ 10 ปี (10–year relative survival rate) ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Hurthle cell ประมาณร้อยละ 76 ในขณะที่มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular มีอัตราการรอดชีวิตสัมพันธ์ที่ 10 ปี ประมาณร้อยละ 85[6,21,22]

5.5 ขนาดของก้อนมะเร็ง (primary tumor size)

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร ที่พบโดยบังเอิญจากการผ่าตัดเนื้องอกของต่อมไทรอยด์ที่เรียกว่า incidentalomas หรือ microcarcinomas จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (recurrent rate) หรือ อัตราการตายจากโรคมะเร็ง (cancer-specific mortality rate) เกือบเท่ากับศูนย์

ขนาดของมะเร็งไทรอยด์ต่อมชนิด papillary และ follicular มีผลต่อการพยากรณ์โรค โดยก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำและอัตราการตายจากโรคสูงกว่าก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็ก พบว่าก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 1.5 ซม. และไม่มีการลุกลามของมะเร็งไปนอกต่อมไทรอยด์ (confined to thyroid gland) จะมีการแพร่กระจายของมะเร็งน้อยมาก[10]

5.6 การลุกลามของมะเร็งไปบริเวณข้างเคียง (local tumor invasion)

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary และ follicular พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมด จะมีการลุกลามของมะเร็งไปบริเวณเนื้อเยื่อข้างเคียง ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคและการตาย

จากโรคสูงขึ้น โดยพบว่าหากมีการการลุกลามของมะเร็งไปบริเวณเนื้อเยื่อข้างเคียง จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrent rate) สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีการการลุกลามของมะเร็งไปบริเวณเนื้อเยื่อข้างเคียงถึง 2 เท่า และพบว่าร้อยละ 33 ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักจะเสียชีวิตภายใน 10 ปี[10,23]

5.7 การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastases)

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary พบว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้ร้อยละ 36-50 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในขณะที่มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้ร้อยละ 17 โดยในเด็กที่เป็นมะเร็งไทรอยด์ต่อมชนิด papillary จะพบว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองสูงถึงร้อยละ 80[24]

สำหรับอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ของผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองนั้นยังมีความเห็นแตกต่างกันว่า จะมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตหรือไม่ แต่ในระยะหลังมีการรายงานมากขึ้นว่า ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะมีผลต่อการรอดชีวิตที่ลดลง[25,26]

5.8 การมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปไกล (distant metastases)

หากมีการแพร่กระจายของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillaryและ follicular ไปที่กระดูกจะมีระยะเวลาของการรอดชีวิตที่สั้นกว่าการมีแพร่กระจายไปที่ปอด มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ปอด สามารถมีชีวิตอยู่ได้ 10 ปี โดยไม่มีอาการ นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 20 ปี และมีการแพร่กระจายไปที่ปอดที่วินิจฉัยได้จากภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน (total body scan) โดยที่เอกซเรย์ปอด (chest X-ray) ให้ผลลบ (negative study) นั้นจะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูง[27]

6.การแบ่งระยะของมะเร็ง (tumor staging)

การแบ่งระยะของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated โดยระบบ TNM แสดงดังตารางที่ 2 การแบ่งระยะของโรคไม่มีผลต่อการรักษา แต่มีผลต่อการพยากรณ์อัตราการตาย (mortality rate) และไม่สามารถพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคได้ (recurrent rate)

สำหรับการพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ระยะ 10 ปี (expected 10-year disease-specific survival rate) ของแต่ละระยะของมะเร็งชนิด papillary และ follicular แสดงดังตารางที่ 3[28-29]

ตารางที่ 2. การแบ่งระยะของโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์: The TNM system (8th edition)[28]

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1a	Tumor ≤1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T3*	Tumor > 4 cm limited to the thyroid or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles
T3a*	Tumor > 4 cm limited to the thyroid
T3b*	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size
T4	Includes gross extrathyroidal extension into major neck structures
T4a	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
T4b	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No evidence of regional lymph nodes metastasis
N0a*	One or more cytologic or histologically confirmed benign lymph node
N0b*	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
N1*	Metastasis to regional nodes
N1a*	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes; this can be unilateral or bilateral disease
N1b*	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes
Distant metastases (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

** All categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest tumor determines the classification).*

Stages		
	Patients age < 55 years	***Patient age ≥55 years***
Stage I	Any T,any N, MO	T1or T2, N0/NX, M
Stage II	Any T, any N, M1	T1, N1, M0
		T2, N1, M0
		T3a/T3b, Any N, M0
Stage III		T4a, Any N, M0
Stage IVA		T4b, Any N, M0
Stage IVB		Any T, Any N, M1

ตารางที่ 3. การพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ระยะ 10 ปี (expected 10-year disease-specific survival rate) ของแต่ละระยะของมะเร็งชนิด papillary และ follicular[28,29]

Stage	**10-year disease-specific survival rate (%)**
I	98-100
II	85-95
III	60-70
IV	<50

7. การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated thyroid carcinoma ประกอบไปด้วยการรักษาที่สำคัญดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ และ/หรือ
2. การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (radioactive iodine-131, I-131)
3. การรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ในขนาดที่กดระดับฮอร์โมน TSH (thyroid hormone suppressive therapy)

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated (surgical management of differentiated thyroid carcinoma)

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary

แนะนำการผ่าตัดด้วยวิธี total หรือ near total thyroidectomy เนื่องจากพบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิด papillary และ follicular ที่มีขนาดก้อนมะเร็งใหญ่มากกว่า 1 ซม. จะมีเซลล์

มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์อีกกลีบด้วย (contralateral lobe)[30-32]

แต่สำหรับผู้ป่วยที่เป็น unifocal papillary microcarcinoma (ก้อนมะเร็งเดี่ยวที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม.) ที่ไม่มีประวัติเคยได้รับการฉายแสงบริเวณคอ ไม่มี vascular invasion มะเร็งไม่แพร่กระจายไปนอกต่อมไทรอยด์ (no extrathyroidal extension) ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมเหลืองบริเวณคอและแพร่กระจายไปไกล การทำผ่าตัดต่อไทรอยด์แบบ total lobectomy ก็เพียงพอ[10,33,34]

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular

แนะนำการผ่าตัดด้วยวิธี total หรือ near thyroidectomy เช่นเดียวกัน แต่สำหรับมะเร็งชนิด minimally invasive follicular carcinoma (คือ well–defined tumor with microscopic capsular invasion and often requires examination of at least 10 histologic sections to demonstrate) ที่ไม่มี vascular invasion นั้นการทำผ่าตัดต่อไทรอยด์แบบ total lobectomy ก็เพียงพอ[10]

ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดต่อมไทรอยด์

ภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดของการผ่าตัดแบบ total หรือ near total thyroidectomy คือภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานน้อย (hypoparathyroidism) และการบาดเจ็บต่อเส้นประสาท recurrent laryngeal (recurrent laryngeal nerve injury) ซึ่งภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานน้อย ส่วนใหญ่มักจะเป็นแบบชั่วคราว (transient hypoparathyroidism) มีส่วนน้อยประมาณร้อยละ 1.17 ของผู้ป่วยที่จะเป็นอย่างถาวร (permanent hypoparathy roidsim)[35]

8. การประเมินระดับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรค

คณะกรรมการ American Thyroid Association (ATA)[36] ได้แนะนำการประเมินความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated หลังผ่าตัด (post-operative risk stratification for risk of recurrence of DTC) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4. แสดงการประเมินความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งชนิด differentiated หลังผ่าตัด (post-operative risk stratification for risk of recurrence of DTC)[36]

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ต่อการกลับเป็นซ้ำ (low-risk patient) *โอกาสกลับเป็นซ้ำ ≤ ร้อยละ 5* มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary (ต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้ทุกข้อ) ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งทั้งแบบ local และ distant metastasis ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้หมด ไม่มีการรุกรานของมะเร็ง (tumor invasion) ไปสู่บริเวณเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ใกล้เคียง (locoregional tissue or structure) มะเร็งไม่ใช่ชนิดที่เป็น aggressive histology เช่น tall cell, hobnail variant, columnar cell ในกรณีที่ได้รับการรักษาด้วย I-131 ผลการตรวจTotal body scan (post treatment) ต้องไม่พบรอยโรคที่จับ I-131 นอกบริเวณ thyroid bed ไม่มีการรุกรานของมะเร็งเข้าหลอดเลือด (vascular invasion) ตรวจร่างกายไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณคอ (clinical N0) หรือพบต่อมน้ำเหลืองที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งขนาด <0.2 ซม. (microetastasis LN) ไม่เกิน 5 ต่อม Intrathyroidal encapsulated follicular variant of PTC Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer ที่มีการลุกลามเฉพาะแคปซูล(thyroid capsule)และไม่มีการรุกรานหลอดเลือด หรือมีการรุกรานหลอดเลือดน้อยกว่า 4 ตำแหน่ง (minimal vascular invasion) Intrathyroidal papillary microcarcinoma, unifocal หรือ multifocal รวมถึงในกรณีที่ตรวจพบ $BRAF^{V600E}$ (ถ้าทราบผล)
ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ต่อการกลับเป็นซ้ำ (inter-mediate risk patient) *โอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 5-20* มีลักษณะข้อหนึ่งข้อใดดังต่อไปนี้ พบมีการรุกรานของมะเร็งแบบที่มองไม่เห็นได้ด้วยตาเปล่า (microscopic invasion) เข้าสู่เนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ ต่อมไทรอยด์ (perithyroidal soft tissue) ผลการตรวจ total body scan (post treatment) พบมีรอยโรคที่จับ I-131 ในบริเวณคอ นอกเหนือจากที่บริเวณ thyroid bed มะเร็งเป็นชนิดที่เป็น aggressive histology เช่น tall cell, hobnail variant, columnar cell มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่มีการรุกรานหลอดเลือด (vascular invasion) มีการแพร่กระจายของมะเร็งเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณคอ (clinical N1) หรือพบ pathologic LN มากกว่า 5 ต่อม โดยที่ทุกต่อมมีขนาดน้อยกว่า 3 ซม. Multifocal papillary microcarcinoma ที่มีการรุกรานของมะเร็งออกนอกต่อมไทรอยด์ และตรวจพบ $BRAF^{V600E}$ (ในกรณีที่ทราบผล)

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ต่อการกลับเป็นซ้ำ (high risk patient) *โอกาสกลับเป็นซ้ำ > ร้อยละ 20*
มีลักษณะดังข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

พบมีการรุกรานของมะเร็งแบบที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (macroscopic invasion) เข้าสู่เนื้อเยื่อบริเวณรอบๆต่อมไทรอยด์ (gross ETE)

ไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้หมด (incomplete tumor resection)

มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปไกล (distant metastases)

มีระดับ thyroglobulin ในเลือดสูงหลังผ่าตัด ซึ่งบ่งบอกว่าอาจมี distant metastasis

มีการแพร่กระจายของมะเร็งเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณคอ (Clinical N1) โดยที่ pathologic LN อย่างน้อย 1 ต่อม มีขนาด >3 ซม.

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular ที่มีการรุกรานหลอดเลือด (vascular invasion) มากกว่า 4 ตำแหน่ง (extensive vascular invasion)

9. การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (radioactive iodine-131 treatment)

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated (differentiated thyroid carcinoma, DTC) ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 มีจุดประสงค์เพื่อให้ I-131 ปล่อยรังสีเบต้า (beta ray) ออกมาทำลายเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์และมะเร็งที่กระจายนอกต่อมไทรอยด์ให้หมดไป ซึ่งการรักษาแบ่งเป็น 2 แบบคือ

Radioiodine ablation หมายถึง การให้ I-131 เพื่อไปทำลายเนื้อไทรอยด์ปกติที่เหลือจากการผ่าตัด

Radioiodine therapy หมายถึง การให้ I-131 เพื่อรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด รวมทั้งมะเร็งแพร่กระจายออกนอกต่อมไทรอยด์

การกำจัดเนื้อไทรอยด์ที่เหลือจากการผ่าตัด (radioiodine ablation)

เหตุผลที่ต้องให้ I-131 เพื่อกำจัดเนื้อไทรอยด์ที่เหลือจากการผ่าตัด มีดังต่อไปนี้

1. มะเร็งต่อมไทรอยด์ส่วนใหญ่เป็น multifoci ดังนั้นเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่อาจมี microscopic cancer อยู่ การให้ I-131 สามารถทำลายเซลล์มะเร็งดังกล่าวได้

2. เนื้อไทรอยด์ปกติที่เหลือหลังการผ่าตัด มีความสามารถในการจับ I-131 (I-131 uptake) ได้ดีกว่าเซลล์มะเร็งไทรอยด์ ดังนั้นเมื่อทำการสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน ซึ่งใช้สารรังสีไอโอดีนในการตรวจ อาจทำให้ไม่สามารถตรวจพบมะเร็งที่เหลืออยู่ หรือมะเร็งที่แพร่กระจายนอกต่อมไทรอยด์ได้

3. ในการติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC นั้น ต้องอาศัยการตรวจวัดระดับ thyroglobulin (Tg) ในเลือด ซึ่งปกติ Tg สร้างจากต่อมไทรอยด์และมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ดังนั้นการทำลายเนื้อไทรอยด์ปกติที่เหลือหลังการผ่าตัด (radioiodine ablation) ให้หมดไป จะทำให้เพิ่มความจำเพาะ (specificity) ในการแปลผลเลือด ทั้งนี้เนื่องจากได้ทำลายแหล่งสร้างของ Tg (คือเนื้อ

ไทรอยด์ปกติไปหมดแล้ว) แนะนำการทำ radioactive iodine ablation ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ทุกราย เนื่องจากพบว่าทำลายเนื้อไทรอยด์ให้หมดไปจะทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำ และอัตราการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ไม่ให้การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131[10,37-39] ยกเว้นในผู้ป่วยต่อไปนี้ที่ไม่จำเป็นต้องให้ radioiodine ablation ก็ได้ เนื่องจากมีการพยากรณ์โรคดีมาก[36,40]

ผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องให้ radioiodine ablation ผู้ป่วยในกลุ่มที่จะกล่าวต่อไปนี้ หลังจากผ่าตัดแล้วสามารถให้รับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ในขนาดที่กดระดับ TSH ในเลือด (suppressive dose) ได้เลย โดยรักษาให้ระดับ TSH ในเลือดอยู่ในระดับปกติหรือต่ำกว่าปกติเล็กน้อย

1. ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ทุกข้อ

   ขนาดของก้อนมะเร็งเล็กกว่า 1 ซม. และไม่มีการรุกรานของเซลล์มะเร็งออกนอกต่อมไทรอยด์ (unifocal or multifocal papillary microcarcinomas confined to the thyroid)

   สามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมด (negative margin)

   ไม่มีเซลล์มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์กลีบตรงข้าม (no contralateral lesion)

   ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองและบริเวณอื่น

   ไม่มี vascular invasion

   ไม่เป็นชนิดที่เป็น aggressive histology เช่น tall cell, insular, columnar cell PTC, diffuse sclerosing PTC, poorly differentiated carcinoma

2. ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

   Minimally invasive follicular thyroid carcinoma ที่ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กและไม่มีการรุกรานของเซลล์มะเร็งออกนอกต่อมไทรอยด์ และไม่มี vascular invasion

ความแรงรังสีของสารรังสีไอโอดีน-131 ที่ใช้ทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด (ablation dose)

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเนื้อเยื่อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัดและไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง นิยมให้ I-131 ความแรงรังสี(dose) 30-100 มิลลิคูรี (mCi)

ความแรงรังสีของสารรังสีไอโอดีน-131 ที่ใช้สำหรับรักษา (therapy dose)

การกำหนดความแรงรังสี(dose)ของสารรังสีไอโอดีน-131 (I-131) ในการรักษา (therapy dose) แบ่งเป็น 3 วิธี คือ

กำหนดความแรงรังสีคงที่ (empiric fixed i-131 dose): เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด

คำนวณปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งจะได้รับ (quantitative dosimetry)

คำนวณปริมาณรังสีสูงสุด ที่จะกำจัดมะเร็งได้

ในที่นี้จะกล่าวถึงวิธีกำหนดความแรงรังสีคงที่เท่านั้น

วิธีกำหนดความแรงรังสีคงที่ (empiric fixed I-131 dose)

เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากง่ายไม่ต้องคำนวณความแรงรังสีของ I-131 ให้ยุ่งยาก สำหรับความแรงรังสีของ I-131 ที่นิยมให้ มีดังนี้[41,42]

มะเร็งลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลือง จะให้การรักษาด้วย I-131 ความแรงรังสี 150-200 mCi

มะเร็งลุกลามออกนอกเยื่อหุ้มไทรอยด์ (thyroid capsule) และผ่าตัดออกได้ไม่หมด: จะให้การรักษาด้วย I-131 ความแรงรังสี 150-200 mCi

มะเร็งมีการแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น (distant metastasis) จะให้การรักษาด้วย I-131 ความแรงรังสี 150-200 mCi แต่ถ้ามีการแพร่กระจายของมะเร็งที่ปอดแบบทั่วทั้งปอด (diffuse pulmonary metastases) แสดงดังรูปที่ 1 ควรให้ I-131 ความแรงรังสี 150 mCi เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดพังผืดของปอด (lung fibrosis)

รูปที่ 1. ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (total body scan with I-131) ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งที่ปอดแบบทั่วทั้งปอด (diffuse pulmonary metastasis) จากภาพสแกนจะเห็นการจับสารรังสีไอโอดีนกระจายทั่วปอดทั้งสองข้าง (ลูกศรชี้)

10. การเตรียมตัวผู้ป่วย ก่อนเข้ารับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated ที่จะเข้ารับการรักษาด้วย I-131 การเตรียมตัวก่อนเข้ารับการรักษา มีดังนี้

10.1 รับประทานอาหารที่มีไอโอดีนต่ำเป็นเวลานาน 1-2 สัปดาห์ก่อนรักษา

ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาด้วย I-131 ควรรับประทานอาหารที่มีไอโอดีนต่ำ คือรับประทานไอโอดีนน้อยกว่า 50 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลานาน 1-2 สัปดาห์ก่อนการรักษา[43-45] ทั้งนี้เพื่อให้ iodine pool ในร่างกายต่ำ ซึ่งจะทำให้เซลล์ไทรอยด์และเซลล์มะเร็งต่อมไทรอยด์สามารถจับ I-131 ได้ดียิ่งขึ้น[46] อาหารที่ควรงดเนื่องจากมีปริมาณไอโอดีสูง แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5. อาหารที่ควรงดเนื่องจากมีปริมาณไอโอดีสูง

เกลือไอโอดีน น้ำปลาที่ผสมไอโอดีน ซีอิ้วที่ผสมไอโอดีน
ไข่แดง และ ไข่ไอโอดีน
อาหารทะเลทุกชนิด
สาหร่ายทะเล
วิตามินและอาหารเสริมที่มีส่วนผสมของไอโอดีน

10.2 งดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์

ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาด้วย I-131 ควรมีระดับ TSH ในเลือดมากกว่า 30 มิลลิยูนิต/ล. เพื่อทำให้เซลล์มะเร็งต่อมไทรอยด์สามารถจับ I-131 ได้ดี[47] ซึ่งสามารถทำได้โดย

หลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ 4-6 สัปดาห์ ไม่ควรให้รับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ (L-thyroxine, LT4)

ถ้ารับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ (LT4) อยู่ ต้องหยุดนานประมาณ 3-4 สัปดาห์

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย หรือ ร่างกายไม่สามารถสร้าง

TSH ให้สูงมากกว่า 30 มิลลิยูนิต/ล. ได้ สามารถใช้การฉีด recombinant human TSH (rhTSH) หรือเรียกว่า thyrotropin alfa เพื่อให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับTSH ในเลือด แทนการหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ได้[48,49]

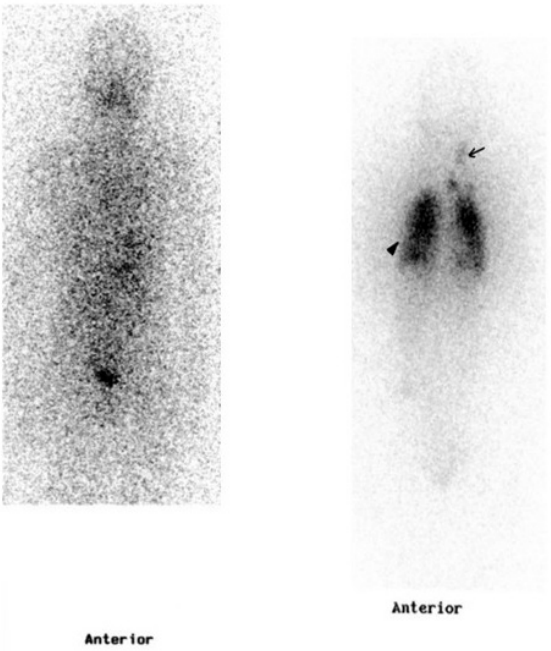
พบว่าประสิทธิภาพในการทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัดเทียบเท่ากับวิธีการหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์[50-52] ซึ่งทำโดยฉีด rhTSH ขนาด 0.9 มก. เข้ากล้ามเนื้อบริเวณสะโพก วันละครั้ง เป็นเวลา 2 วันติดกัน และให้การรักษาด้วย I-131 ใน 24 ชม.ถัดมาหลังจากฉีด rhTSH ครบแล้ว

ข้อดีของ rhTSH คือผู้ป่วยไม่ต้องหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ จึงไม่มีอาการของภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยเกิดขึ้น แต่ผลข้างเคียงของการฉีด rhTSH มีรายงานอาจพบอาการคลื่นไส้ได้ร้อยละ 10.5 ปวดศีรษะได้ร้อยละ 7.3[53] ในปัจจุบัน rhTSH ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ฉีดเพื่อให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับTSH ในเลือด โดยสามารถใช้ในกรณีดังต่อไปนี้ [54]

1. การกำจัดเนื้อเยื่อไทรอยด์ที่หลังเหลือหลังผ่าตัด (remnant ablation)ด้วยสารรังสีไอโอดีน (radioactive iodine ablation)
2. การทำสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีนเพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง (diagnostic whole-body radioiodine scanning assessing for recurrent disease)
3. การกระตุ้นการสร้าง thyroglobulin ในเลือดเพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง (stimulated thyroglobulin testing assessment for recurrent disease)
4. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งโดยที่ผู้ป่วยไม่สามารถสร้างระดับ TSH ได้เพียงพอ เช่น อาจมีโรคของต่อมใต้สมอง(pituitary disease) หรือหากผู้ป่วยอยู่ในภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยแล้วจะทำให้อาการของโรคอื่นกำเริบ เช่น โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่อาการไม่คงที่(unstable coronary artery disease) หรือโรคทางจิตเวช (psychiatric disease)

11. การทำสแกนทั่วตัวภายหลังการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (post-treatment total body scan, post-treatment TBS)

ภายหลังการให้การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แล้ว ควรทำสแกนทั่วตัวภายใน 2-10 วัน หลังการรักษา เนื่องจากการทำสแกนทั่วตัวภายหลังการรักษา จะสามารถตรวจพบตำแหน่งของการแพร่กระจายของมะเร็งได้เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับการทำสแกนทั่วตัวก่อนการรักษา (pre-treatment total body scan, pre-treatment TBS)[42,55] ซึ่งข้อมูลที่ตรวจพบอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาหรือการพยากรณ์โรค (รูปที่ 2)



ก ข

รูปที่ 2. ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ก: ก่อนการรักด้วย I-131 (pre-treatment TBS) และ ข: หลังการรักษา (post-treatment TBS)
ก: pre-treatment TBS: จากภาพจะไม่เห็นการจับสารรังสีรังสีไอโอดีนที่บริเวณต่อมไทรอยด์และปอดเลย
ข: post-treatment TBS: จากภาพจะเห็นการจับสารรังสีไอโอดีนที่บริเวณต่อมไทรอยด์ (ลูกศร) และบริเวณปอดทั้งสองข้าง (หัวลูกศร)

12. การรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ในขนาดที่กดระดับของ TSH (thyroid hormone suppression of TSH)

พบว่าฮอร์โมน thyroid-stimulating hormone (thyrotropin, TSH) สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่เปลี่ยนแปลงมาจาก thyroid follicular epithelium ซึ่งได้แก่เซลล์มะเร็งของต่อมไทรอยด์ชนิด papillary, follicular และ Hurthle cell ได้ ดังนั้นการให้ผู้ป่วยรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ (levothyroxine, LT4) ในขนาดที่กดระดับของ TSH ในเลือดให้อยู่ในระดับต่ำ (TSH suppression) จึงเป็นสิ่งสำคัญในการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC สำหรับระดับ TSH ในเลือดที่เหมาะสมของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ในการติดตามระยะแรก (initial follow up) ให้พิจารณาจากจากความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรค แสดงดังตารางที่ 6[36]

ตารางที่ 6. ระดับ TSH ในเลือดที่เหมาะสม ในแต่ละกลุ่มของผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิด DTC ในการติดตามระยะแรก (initial follow up)

ความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ	ระดับ TSH ในเลือดที่เหมาะสม
ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ สำหรับการกลับเป็นซ้ำ (low-risk patient)	0.5-2.0 มิลลิยูนิต/ล. (ยกเว้นในกรณีที่ตรวจพบระดับ Tg ผิดปกติ คือ ≥ 0.2 นาโนก./มล. ควรปรับเป้าหมายเป็น TSH เป็น 0.1-0.5 มิลลิยูนิต/ล.)
ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง สำหรับการกลับเป็นซ้ำ (intermediate -risk patient)	0.1-0.5 มิลลิยูนิต/ล.
ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรับการกลับเป็นซ้ำ (high-risk patient)	<0.1 มิลลิยูนิต/ล.

สำหรับระดับ TSH ในเลือดที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิด DTC ในการติดตามระยะยาว ให้ปรับระดับ TSH ในเลือดตามการตอบสนองต่อการรักษา[36] (การแบ่งกลุ่มของการตอบสนองต่อการรักษา ให้ดูรายละเอียดในตารางที่ 7)

กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (excellent response): ให้ปรับระดับ TSH ในเลือดอยู่ระหว่าง 0.5-2 มิลลิยูนิต/ล.

กลุ่มที่ยังมีผลเลือดผิดปกติอยู่ (biochemical incomplete response) และกลุ่มตอบสนองต่อการรักษาไม่แน่นอน (indeterminate response) ให้ปรับระดับ TSH ในเลือดอยู่ระหว่าง 0.1-0.5 มิลลิยูนิต/ล.

กลุ่มที่ยังพบรอยโรคของมะเร็งต่อมไทรอยด์อยู่ (structural incomplete response) ให้ปรับระดับ TSH ในเลือดให้น้อยกว่า 0.1 มิลลิยูนิต/ล.

ตารางที่ 7. ระดับ TSH ในเลือดที่เหมาะสม ในแต่ละกลุ่มของผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิด DTC ในการติดตามระยะยาว (long term follow up)[36]

การตอบสนองต่อการรักษา	คำจำกัดความ		ระดับ TSH ในเลือดที่เหมาะสม
	การตรวจทางรังสีวิยา	ระดับ Tg, antiTg ในเลือด	
กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (excellent response) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 1-4	ไม่พบความผิดปกติ	Suppressed Tg <0.2 นาโนก./มล. หรือ TSH-stimulated Tg <1 นาโนก./มล.	0.5-2 มิลลิยูนิต/ล.
กลุ่มที่ยังมีผลเลือดผิดปกติอยู่ (biological incomplete response) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20	ไม่พบความผิดปกติ	Suppressed Tg ≥1 นาโนก./มล. หรือ TSH-stimulated Tg ≥10 นาโนก./มล. หรือ ค่า anti-Tg ในเลือดสูงขึ้นเรื่อยๆ	0.1-0.5 มิลลิยูนิต/ล.
กลุ่มที่ยังพบรอยโรคของมะเร็งต่อมไทรอยด์อยู่ (structural incomplete response)	พบความผิดปกติ	ระดับ Tg และ anti-Tg มีค่าใดๆ ก็ตาม	<0.1 มิลลิยูนิต/ล.
กลุ่มที่การตอบสนองต่อการรักษาไม่แน่นอน (indeterminate response) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 15-20	พบความผิดปกติที่ไม่จำเพาะต่อโรค (nonspecific findings) หรือ พบมีการจับ I-131 จางๆ บริเวณต่อมไทรอยด์ (faint uptake in thyroid bed on WBS)	Suppressed Tg ≥ 0.2 แต่ <1 นาโนก./มล. หรือ TSH-stimulated Tg ≥1 แต่ <10 นาโนก./มล. หรือ ค่า anti-Tg คงที่หรือค่อยๆ ลดลง	0.1-0.5 มิลลิยูนิต/ล.

13. ภาวะแทรกซ้อนของการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 [56]

ภาวะแทรกซ้อนของการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated ด้วย I-131 แบ่งเป็นภาวะแทรก ซ้อนในระยะแรก (acute complication) และ ภาวะแทรกซ้อนในระยะหลัง (late complication) ดังนี้

ภาวะแทรกซ้อนในระยะแรก (acute complication) ได้แก่

อาการปวดเจ็บบริเวณคอ อาจพบคอบวม โดยพบภายใน 48 ชั่วโมง หลังรักษา มักพบในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเหลือต่อมไทรอยด์ไว้มาก และให้ I-131 รักษาในความแรงรังสี (dose)ที่สูง

ต่อมน้ำลายอักเสบ (sialadenitis) พบได้ร้อยละ 10-67 ของผู้ป่วย

สาเหตุ เกิดเนื่องจากต่อมน้ำลายได้รับรังสี เนื่องจาก I-131 สามารถขับออกทางน้ำลาย

อาการและอาการแสดง ได้แก่ปวด บวม กดเจ็บ ปากแห้ง การรับรู้รสลดลง มักเกิดภายใน 24 ชม. แรกหลังรักษา โดยส่วนใหญ่จะหายภายใน 1-4 สัปดาห์

การรักษา ให้รับประทานยาในกลุ่ม non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDS)

อาการทางระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal symptom) อาจพบอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ โดยมักเกิดภายใน 36 ชั่วโมงแรกหลังรักษา

Acute radiation sickness ได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ มักพบภายใน 12 ชม. แรกหลังการรักษา และหายไปภายใน 24-36 ชั่วโมง

Radiation thyroiditis พบได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย โดยมักพบในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเหลือเนื้อไทรอยด์ไว้มาก

อาการและอาการแสดง เจ็บบริเวณคอ คอบวม กดเจ็บ และอาจมีอาการของ thyrotoxicosis

การรักษา ให้รับประทานยาในกลุ่ม non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDS) หรือ acetaminophen เพื่อลดอาการเจ็บ แต่ถ้ามีอาการเจ็บและคอบวมมาก อาจให้ corticosteroid เช่น prednisolone 30 มก./วัน แล้ว tape off ภายใน 7-10 วัน

Neurologic complication ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการแพร่กระจายของมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่สมอง การรักษาด้วย I-131 อาจทำให้เกิดสมองบวม (brain edema) หรือ เลือดออกในสมองเฉียบพลัน (acute brain hemorrhage) จากก้อนมะเร็งได้ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนจัดเป็น life threatening complication

ภาวะแทรกซ้อนในระยะหลัง (late complication) ได้แก่

การกดการทำงานของไขกระดูก (bone morrow suppression) การกดการทำงานของไขกระดูกแบบชั่วคราวอาจพบได้บ้าง โดยจะทำให้จำนวนเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวลดลง ในช่วง 4-6 สัปดาห์แรกหลังรักษาด้วย I-131 และผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่ในกรณีที่ได้รับขนาดสะสม (cumulative dose) ของ I-131 มากกว่า 1,000 mCi จะทำให้เกิดการกดการทำงานของไขกระดูกอย่างถาวรได้

โรคลิวคีเมีย (leukemia) การได้รับขนาดสะสม (cumulative dose) ของ I-131 มากกว่า 1,000 mCi หรือการได้รับ I-131 ในขนาดเกิน 200 mCi/ครั้ง ในช่วงเวลาถี่ๆน้อยกว่า 6 เดือน จะทำให้เกิด leukemia ได้ โดยชนิดของ leukemia ที่สัมพันธ์กับ I-131 คือ acute myeloid leukemia ซึ่งอาจพบภายใน 10 ปี หลังรักษา

Pulmonary fibrosis พบในผู้ป่วยที่มี diffuse pulmonary metastases และได้รับขนาด I-131 เกิน 250 mCi/ครั้ง

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) การให้ขนาดสะสม (cumulative dose) ของ I-131 มากกว่า 1,000 mCi มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

การป้องกัน: ดื่มน้ำมากๆ หลังรักษาด้วย I-131 เพื่อให้ปัสสาวะเจือจางและปัสสาวะทุก 1 ชม. ในช่วง 2 วันแรก เพื่อลดปริมาณรังสีในกระเพาะปัสสาวะ

ผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์ ในผู้ชายพบว่า I-131 อาจมีผลกระทบต่อลูกอัณฑะและอาจทำให้จำนวนอสุจิลดลงได้ แต่มักจะเป็นชั่วคราว และกลับเป็นปกติภายใน 18 เดือนหลังรักษา พบน้อยมากที่จะทำให้เป็นหมันอย่างถาวร สำหรับผู้หญิงความเสี่ยงต่อการเป็นหมันจะน้อยกว่าผู้ชาย

การป้องกัน ดื่มน้ำมากๆ และปัสสาวะบ่อยๆ โดยเฉพาะในช่วง 2 วันแรกหลังรักษาเพื่อลดปริมาณรังสีต่อลูกอัณฑะและรังไข่

Parathyroid dysfunction ยังไม่ทราบผลแน่ชัด บางรายงานพบว่า I-131 ไม่มีผลต่อการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ เนื่องจากมีต่อมพาราไทรอยด์ค่อนข้างทนทานต่อรังสี (radioresistant) แต่บางรายงานพบว่า I-131 อาจทำให้เกิดภาวะ hypoparathyroidism ได้

14. การประเมินผลการรักษาและการตรวจติดตามการรักษาผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131

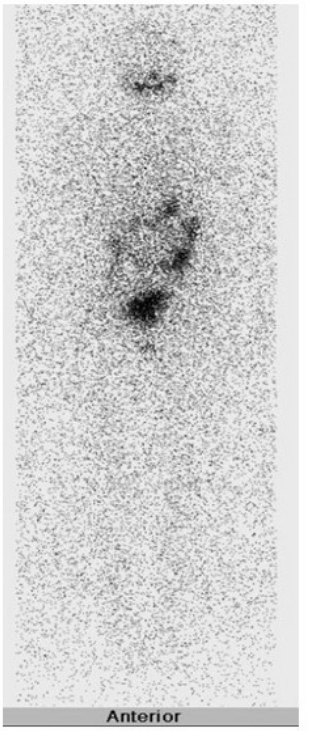
การประเมินผลการรักษาภายหลังการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 โดยส่วนใหญ่จะประเมินภายหลัง

การรักษาที่ 6-12 เดือน ซึ่งการประเมินประกอบด้วยการตรวจร่างกาย และการตรวจต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. การตรวจระดับไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin, Tg) และ anti-thyroglobulin (TgAb) ในเลือด จะกล่าวรายละเอียดต่อไป

การสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (total body scan, TBS) จะกล่าวรายละเอียดต่อไป

2. การตรวจอัลตราซาวนด์บริเวณคอ (ultrasonography of neck) เพื่อดูการแพร่กระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ
3. การตรวจอื่นๆ เช่น F-18 FDG PET/CT scan, CT scan หรือ MRI มักใช้ในกรณีที่ระดับ Tg หรือ anti-thyroglobulin ในเลือดสูงผิดปกติ โดยที่การทำสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีนแล้วไม่พบความผิดปกติ แสดงดังรูปที่ 3



ก ข

รูปที่ 3. ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (ก) และ ภาพ F18- FDG PET/CT (ข) ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่ได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แล้ว ต่อมาตรวจพบว่ามีระดับ Tg ในเลือดสูงผิดปกต (ค่า Tg ในเลือด ขณะหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ = 33 นาโนก./มก.)

ก: ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (diagnostic TBS) จากภาพไม่เห็นการจับสารรังสีรังสีไอโอดีน-131 ในตำแหน่งที่ผิดปกติ

ข: ภาพ F18-FDG PET/CT จากภาพจะเห็นมีการจับสาร F-18 FDG ผิดปกติที่บริเวณคอด้านซ้าย (ลูกศรชี้) บ่งบอกถึงมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่บริเวณต่อมไทรอยด์ด้านซ้ายที่เคยได้รับการผ่าตัดมาแล้ว

สำหรับแนวทางการตรวจติดตามการรักษา จะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตามการตอบสนองต่อการรักษามีรายละเอียดการตรวจติดตามดังตารางที่ 8[36]

ตารางที่ 8. แนวทางการตรวจติดตามรักษาผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131[36]

การตอบสนองต่อการรักษา	การตรวจติดตาม
กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (excellent response) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 1-4	เจาะเลือดดูระดับ Tg และ TgAb เป็นระยะ ปีละ 1 ครั้ง และตรวจประเมินทางรังสีวิทยาเป็นระยะๆ
กลุ่มที่ยังมีผลเลือดผิดปกติอยู่ (biological incomplete response) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20	เจาะเลือดดูระดับ Tg และ TgAb เป็นระยะ หากผลเลือดมีแนวโน้มลดลงหรือคงที่ สามารถสังเกตอาการต่อไปได้ เนื่องจากพบว่าประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยจะไม่พบหลักฐานของมะเร็ง(no evidence of disease, NED) แต่หากผลเลือด Tg และ TgAb มีระดับผิดปกติสูงขึ้น ให้พิจารณาส่งตรวจประเมินทางรังสีวิทยา (imaging) ทันที
กลุ่มที่ยังพบรอยโรคของมะเร็งต่อมไทรอยด์อยู่ (structural incomplete response	ให้การรักษาเพิ่มเติม หรือ อาจพิจารณาสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดต่อไปก่อน โดยดูจากปัจจัยหลายๆอย่าง เช่นขนาดและตำแหน่งของรอยโรค อัตราการเติบโตของมะเร็ง เป็นต้น ทั้งนี้เนื่องจากหากพิจารณาแล้วว่าหากให้การรักษาแล้วอาจมีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยหรือมีความเสี่ยงสูงจากการรักษา
กลุ่มที่การตอบสนองต่อการรักษาไม่แน่นอน (indeterminate response) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 15-20	เจาะเลือดดูระดับ Tg, TgAb และตรวจประเมินทางรังสีวิทยา (imaging) เป็นระยะๆ หากต่อมาพบว่ารอยโรค nonspecific findings ดังกล่าว มีลักษณะที่น่าสงสัยว่าจะเป็นมะเร็ง หรือ ผลเลือด Tg , TgAb มีค่าผิดปกติสูงขึ้น ให้ทำการตรวจเพิ่มเติมที่รอยโรคดังกล่าว เช่น เจาะชิ้นเนื้อ (biopsy) เป็นต้น

15. การตรวจและการแปลผลไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin, Tg) ในเลือด

Thyroglobulin (Tg) เป็น tumor marker ที่มีความจำเพาะ (specificity)สูง สำหรับใช้ติดตามผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิด differentiated ว่ายังมีโรคหลงเหลือ(residual disease) มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrent disease) หรือมีการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastasis) หรือไม่ การตรวจวัดระดับ Tg ในเลือดสามารถตรวจได้ทั้งขณะที่ผู้ป่วยรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์และขณะที่หยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ แต่การตรวจในขณะที่หยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์จะเพิ่มความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยมะเร็ง เนื่องจากการสร้างและหลั่ง Tg นั้นขึ้นกับระดับ TSH การหยุดรับประทานยา

ฮอร์โมนไทรอยด์จะเพิ่มระดับ TSH ในเลือดให้สูงขึ้น ซึ่งส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งมีการสร้างและหลั่ง Tg ออกมาในกระแสเลือดมากขึ้น

แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถหยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์ได้หรือไม่ชอบการหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุเนื่องจากไม่สามารถทนต่อการขาดฮอร์โมนไทรอยด์หรือภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) ได้ สามารถเลือกใช้การฉีด recombinant human TSH rhTSH) เพื่อกระตุ้นการสร้าง TSH ในเลือดแทนการหยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์ได้

ในการแปลผลค่า Tg แบ่ง ค่า Tg ออกเป็น 2 แบบ คือ

TSH –suppressed Tg หรือ suppressed Tg: คือ การตรวจ Tg ในขณะที่ระดับของ TSH ในเลือดต่ำหรือขณะที่ผู้ป่วยยังรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์อยู่

ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะปลอดโรค (disease free) จะมีค่า Tg น้อยกว่า 0.2 นาโนก./มล. (<0.2 นาโนก./มล.) ทั้งนี้ต้องไม่มีค่า anti-Tg ในเลือดผิดปกติ[36]

TSH –stimulated Tg หรือ stimulated Tg: คือ การตรวจ Tg ในขณะที่ระดับของ TSH ในเลือดสูงมากกว่า 30 มิลลิยูนิต/ล. (อาจใช้วิธีหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ หรือ ฉีด rhTSH ก็ได้)

ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะปลอดโรค (disease free) จะมีค่า Tg น้อยกว่า 1 นาโนก./มล. (<1 นาโนก./มล.) ทั้งนี้ต้องไม่มีค่า anti-Tg ในเลือดผิดปกติ[36]

16. การตรวจและการแปลผล anti-thyroglobulin antibody (TgAb) ในเลือด

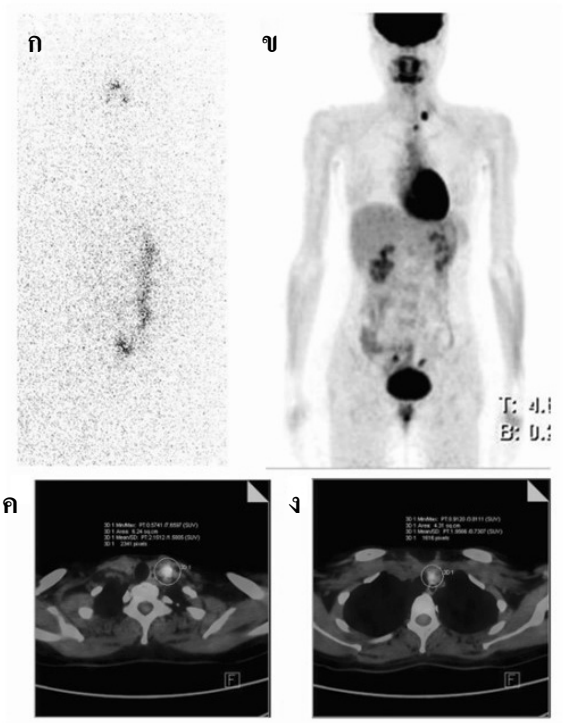
จากการศึกษาพบอุบัติการณ์ของ TgAb ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated สูงกว่าคนปกติ โดยพบ TgAb ได้ถึงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์[57] ในผู้ป่วยต่อมมะเร็งไทรอยด์บางรายที่มีโรค autoimmune thyroid disease เช่น Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis ร่วมด้วย จะสามารถตรวจพบ TgAb ในเลือดหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์และการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (I-131 ablation) แล้วได้ยาวนานมากกว่า 3 ปี แม้ว่าจะไม่มีเนื้อไทรอยด์หลงเหลืออยู่แล้วก็ตาม[58]

Anti-Tg antibodies (TgAb) มีอิทธิพลอย่างมากต่อการตรวจวัดระดับ Tg ในเลือด เพราะถ้าผู้ป่วยมี TgAb ในเลือด จะไปรบกวนการตรวจวัดระดับ Tg ทำให้ค่า Tg คลาดเคลื่อนไป พบว่าหากตรวจวัดระดับ Tg ในเลือดด้วยวิธี immunometric assay (IMA) การที่มี TgAb ในเลือดจะทำให้ค่า Tg ที่วัดได้ต่ำกว่าความเป็นจริง แต่หากใช้วิธีการตรวจ Tg ในเลือดแบบ radioimmuno assay (RIA) การที่มี TgAb ในเลือดจะทำให้ค่า Tg ที่วัดได้สูงหรือต่ำกว่าความเป็นจริงก็ได้

การที่ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ยังคงมี TgAb ในเลือด หลังทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์และการทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังการผ่าตัดด้วยสารรังสีไอโอดีน(radioiodine ablation)ไปแล้ว อาจบ่งบอกว่าผู้ป่วยยังคงมีเนื้อเยื่อไทรอยด์หลงเหลืออยู่ หรือมีความเสี่ยงสูงในการเกิดการกลับเป็นซ้ำ/การแพร่กระจายของมะเร็ง มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 49 ของผู้ป่วยที่มีระดับ TgAb ที่มากกว่าหรือเท่ากับ

100 ยูนิต/มล. โดยที่ไม่สามารถตรวจวัดระดับ Tg ในเลือด (undetectable serum Tg) จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรค ในขณะที่หากผู้ป่วยมีระดับ TgAb น้อยกว่า 100 ยูนิต/มล.โดยที่ไม่สามารถตรวจวัดระดับ Tg ในเลือด จะพบการกลับเป็นซ้ำของโรคแค่ร้อยละ 3 ของผู้ป่วยทั้งหมด [59]

จากการศึกษาของผู้เขียนและคณะ[60] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิด differentiated ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์และการทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังการผ่าตัดด้วยสารรังสีไอโอดีน (radioiodine ablation) ไปแล้ว แต่ยังคงมีระดับ TgAb ในเลือดสูง โดยที่วัดระดับ Tg ในเลือดไม่สูง (undetectable serum Tg)และภาพสแกนทั่วร่างกายด้วยสารรังสีไอโอดีน (diagnostic TBS) ไม่พบความผิดปกติ โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้จะได้รับการตรวแพ็ทซีทีสแกน (^{18}F-FDG PET/CT scan) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ระดับ TgAb ในเลือดที่สูงกว่า 414.6 ยูนิต/มล. จะสามารถตรวจพบความผิดปกติจาก PET/CT ซึ่งบ่งบอกถึงมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือมีการแพร่กระจายของมะเร็ง แสดงดังรูปที่ 4



รูปที่ 4. ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน(diagnostic total body scan) และภาพแพ็ทซีทีสแกน (^{18}F-FDG PET/CT scan) ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่มีระดับ suppressed Tg น้อยกว่า 0.2 ng/ml แต่มีระดับ TgAb ในเลือดเท่ากับ 462 IU/mL

ก: จากภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน(diagnostic total body scan) ไม่พบการจับของสารรังสีไอโอดีนที่ผิดปกติ

ข,ค,ง: จากภาพแพ็ทซีทีสแกน (^{18}F-FDG PET/CT scan)จะเห็นการจับสารรังสี ^{18}F-FDG ผิดปกติที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ left supraclavicular และบริเวณ high mediastinum ซึ่งผลการผ่าตัดพบเป็นการกระจายของมะเร็ง papillary มาที่ต่อมน้ำเหลืองดังกล่าว

ในปัจจุบันการแปลผลค่า TgAb ในเลือดนั้นยังไม่มีค่ากำหนด (cutoff) ที่ชัดเจน จึงแนะนำให้เจาะเลือดดูเป็นระยะๆ เพื่อดูแนวโน้มของค่า TgAb หากมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ให้สงสัยว่าอาจมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือมีการแพร่กระจายของมะเร็ง แล้วพิจารณาตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมต่อไป

17. การสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (diagnostic total body scan with I-131)[61]

เป็นการตรวจวินิจฉัยทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ใช้ในการตรวจและติดตามการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary และ follicular เพื่อดูว่ายังมีเนื้อไทรอยด์เหลืออยู่ มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือมีการแพร่กระจายของมะเร็งหรือไม่

การเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนเข้ารับการตรวจ TBS

ขั้นตอนการเตรียมตัวก่อนการสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน (I-131) มีดังนี้

1.ระดับฮอร์โมน TSH ในเลือดของผู้ป่วยต้องมีค่ามากกว่า 30 มิลลิยูนิต/ล.

การที่มีระดับ TSH ในเลือดสูง จะทำให้การตรวจมีความไว (sensitivity) สูงในการตรวจหาว่าเนื้อไทรอยด์เหลืออยู่ หรือมีการแพร่กระจายของมะเร็งหรือไม่ เนื่องจากระดับ TSH ที่สูงจะกระตุ้นให้เซลล์ต่อมไทรอยด์ที่เหลืออยู่และเซลล์มะเร็งต่อมไทรอยด์จับรังสีไอโอดีนได้มากขึ้น โดยทั่วไปผลสแกนจะเชื่อถือได้เมื่อระดับ TSH ในเลือดสูงกว่า 30 มิลลิยูนิค/ล. ซึ่งการทำให้ระดับ TSH ในเลือดของผู้ป่วยสูงกว่า 30 มิลลิยูนิค/ล. สามารถทำได้หลายวิธี ดังต่อไปนี้

1.1 หยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์ก่อนเข้ารับการตรวจ

วิธีการการหยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์ก่อนเข้ารับการตรวจ สามารถทำได้โดยวิธีต่างๆ เช่น

1.1.1 หยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ (LT4) เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ก่อนเข้ารับการตรวจ

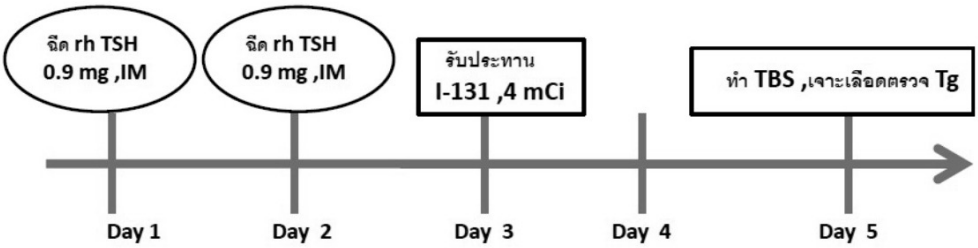
1.1.2 ลดขนาดการรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ลงเหลือ 50 ไมโครกรัม/วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์นาน 2 สัปดาห์ ซึ่งวิธีนี้เป็นวิธีที่สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้อยู่ในปัจจุบัน

1.2 การฉีด recombinant human TSH (rhTSH) ก่อนเข้ารับตรวจ[62]

เนื่องจากผู้ป่วยบางคนไม่สามารถทนต่อภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยจากการหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ได้ หรือผู้ป่วยที่มีโรคของต่อมใต้สมองทำให้ไม่สามารถหลั่ง TSH หรือผู้ป่วยที่หากอยู่ในภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยแล้วจะทำให้อาการของโรคอื่นกำเริบ เช่น โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่อาการไม่คงที่(unstable coronary artery disease) หรือโรคทางจิตเวช (psychiatric disease) ผู้ป่วยดังกล่าวเหล่านี้จะพิจารณาการฉีด recombinant human TSH (rhTSH) เพื่อเพิ่มระดับ TSH ก่อนเข้ารับการตรวจ TBS แทนการหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์

วิธีการฉีด rhTSH เพื่อเพิ่มระดับ TSH ก่อนเข้ารับการตรวจ TBS มีดังนี้คือ ฉีด rhTSH ขนาด 0.9 มก.เข้ากล้ามเนื้อบริเวณสะโพก วันละครั้ง โดยฉีดติดต่อกัน 2 วัน (เข็มที่1 ระยะเวลาการฉีด

ห่างจากเข็มที่ 2 นาน 24 ชั่วโมง) และวันที่ 3 ให้รับประทานสารรังสีไอโอดีน-131 (tracer dose) ความแรงรังสี 4 มิลลิคูรีและทำสแกนทั่วตัวในวันที่ 5 พร้อมเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับ Tg ในเลือด ดังรูปที่ 5 สำหรับราคา rhTSH ในประเทศไทยปัจจุบันนี้มีราคาประมาณ 35,000–40, 000 บาทต่อเข็ม



รูปที่ 5. แสดงขั้นตอนการฉีด recombinant human TSH (rhTSH) เพื่อเพิ่มระดับ TSH ในเลือด สำหรับการทำสแกนทั่วร่างกายด้วยสารรังสีไอโอดีน-131(diagnostic TBS)

2. งดอาหารทะเลและอาหารไอโอดีนผสมอยู่อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนทำการตรวจ

3. ต้องไม่ได้เข้ารับการตรวจทางรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารทึบรังสีที่มีไอโอดีน เช่นการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT with contrast) อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนเข้ารับการตรวจ TBS

สารรังสีที่ใช้ในการตรวจ TBS

สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้ความแรงรังสี I-131 (tracer dose) สำหรับการตรวจ TBS ดังนี้

I-13 ความแรงรังสี 1 mCi ในกรณีที่ต้องการทำ TBS ก่อนการรักษาด้วย I-131 (pre treatment scan)

I-131 ความแรงรังสี 3 mCi สาหรับการทำ TBS เพื่อการติดตามการรักษาหลังการรักษาด้วย I-131 (diagnostic TBS, follow up TBS)

I-131 ความแรงรังสี 4 mCi สำหรับการทำ TBS ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการฉีด rhTSH แทนการหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์

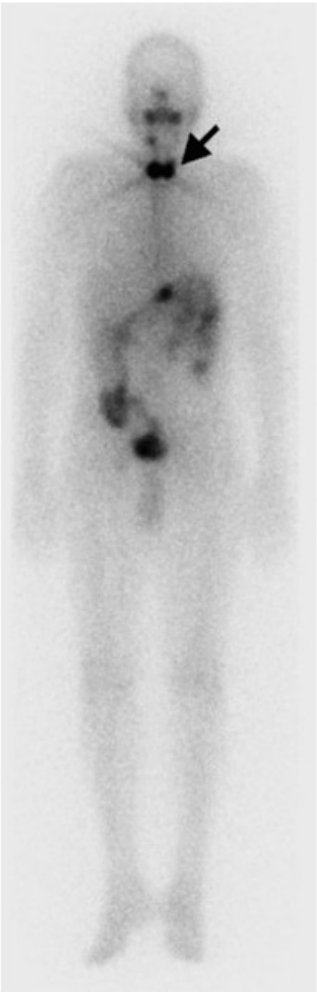
หลังจากให้ผู้ป่วยรับประทานสารรังสีไอโอดีน (I-131) แล้วจะทำการถ่ายภาพสแกนทั่วร่างกายที่ 48-72 ชั่วโมงต่อมา

การแปลผล TBS[64]

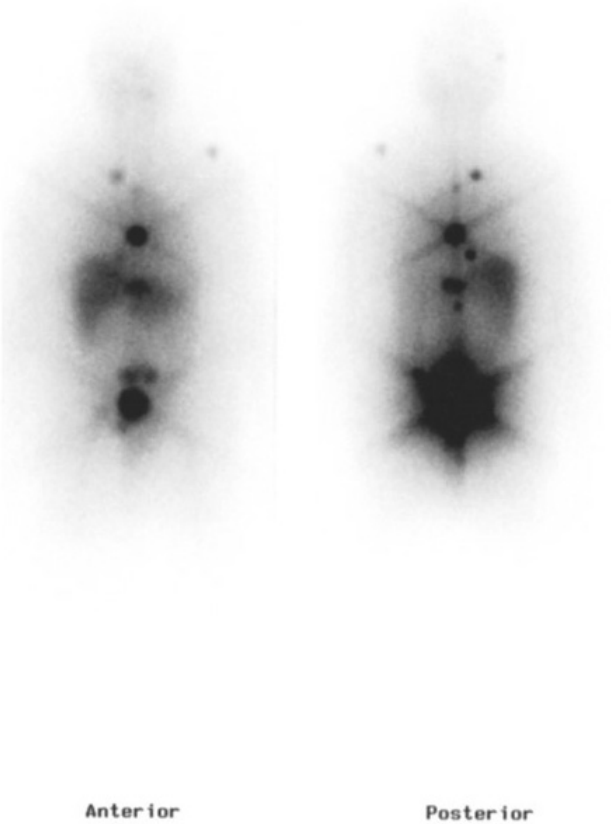
สิ่งที่ควรตระหนักในการแปลผล คือบางครั้งอาจเห็นการจับ/สะสมของ I-131 ที่ปกติได้ในอวัยวะต่างๆ เช่น ภายในช่องปาก (oral cavity) ต่อมน้ำลาย กระเพาะอาหาร ลำไส้ และ กระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น (รูปที่ 6) ซึ่งเป็นการขับของสารรังสีไอโอดีนออกมาจากร่างกายตามปกติ (physiologic activity) ดังนั้นจึงต้องระวังในการแปลผลสแกนด้วย

รูปที่ 6. ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แสดงการจับ/สะสมของสารรังสีไอโอดีน (I-131) ที่ปกติในอวัยวะต่างๆ เช่น ภายในช่องปาก (ลูกศรยาวสีขาว) ต่อมน้ำลาย (ลูกศรยาวสีดำ) กระเพาะอาหาร(ลูกศรสั้นสีขาว) ลำไส้ (ลูกศรสั้นสีดำ)

การทำสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 เพื่อติดตามผลการรักษา สามารถทำให้ทราบว่ายังมีเนื้อไทรอยด์หลงเหลือภายหลังการรักษาหรือไม่ (รูปที่ 7) มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปปอด (รูปที่ 1) หรือแพร่กระจายของมะเร็งไปกระดูก (รูปที่ 8) ได้

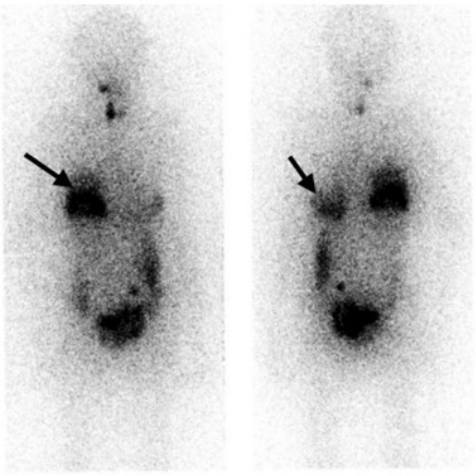


รูปที่ 7. ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่ได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 เมื่อ 6 เดือนก่อน แต่ยังไม่สามารถทำลายเนื้อไทรอยด์ได้หมด ยังคงมีเนื้อไทรอยด์เหลืออยู่ (ลูกศรชี้)

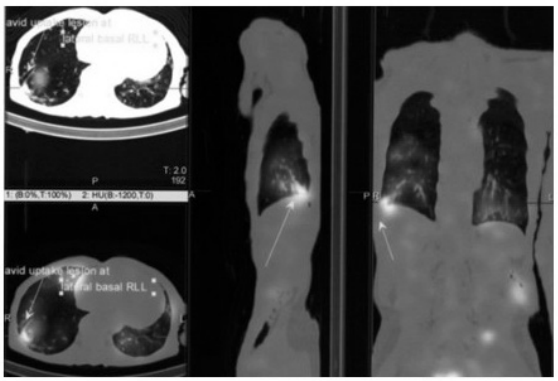


รูปที่ 8. ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด follicular ที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูกในหลายๆ ตำแหน่ง เช่น กระดูกไหปลาร้าซ้าย กระดูกสันหลัง กระดูกเชิงกราน

สำหรับผลบวกเท็จ (false positive) ของการตรวจ TBS อาจพบได้ในภาวะต่างๆ เช่นการอักเสบ (รูปที่ 9) ต่อมไทมัส (รูปที่ 10) การที่กระเพาะอาหารอยู่ผิดที่ (รูปที่ 11) เป็นต้น



ก

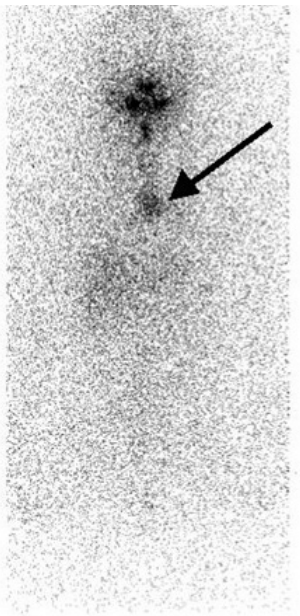


ข

รูปที่ 9. ก: ภาพสแกนทั่วตัวด้วยรังสีไอโอดีน-131 และ ข: ภาพ SPECT/CT ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Follicular ที่มีการอักเสบบริเวณปอด

ก: ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน (diagnostic total body scan) แสดงการจับของสารรังสีไอโอดีนที่ผิดปกติบริเวณปอด (ลูกศรชี้)

ข: ภาพ SPETC/CT ของผู้ป่วยรายเดียวกัน แสดง reticulo-patchy opacities ที่บริเวณปอด ซึ่งบ่งบอกว่ามีการอักเสบบริเวณปอด โดยในบริเวณดังกล่าวมีการจับสารรังสีไอโอดีนที่ผิดปกติด้วย



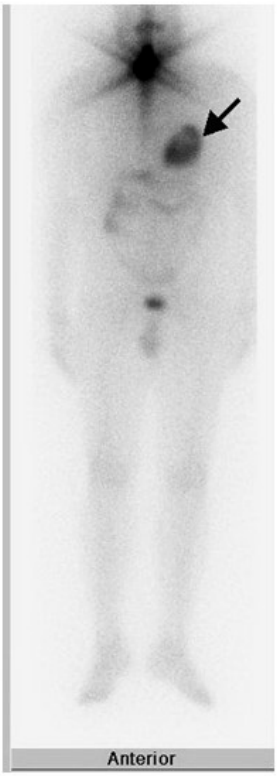
ก

ข

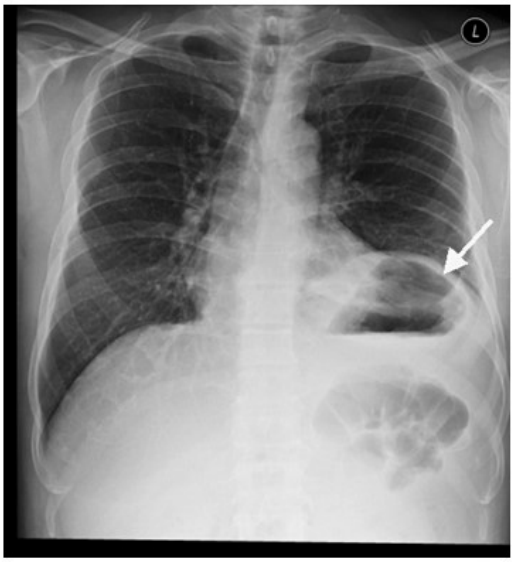
รูปที่ 10. ก: ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 และ ข: ภาพ SPECT/CT ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ชนิด papillary ที่มีการจับของสารรังสีไอโอดีนที่บริเวณต่อมไทมัสปกติ

ก: ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน (diagnostic total body scan) แสดงการจับของสารรังสีไอโอดีนที่มีการจับของสารรังสีไอโอดีนที่บริเวณต่อมไทมัสปกติ (ลูกศรชี้)

ข: ภาพ SPETC/CTของผู้ป่วยรายเดียวกัน แสดงการจับของรังสีไอโอดีนที่บริเวณต่อมไทมัสปกติ ซึ่งส่วนใหญ่มักพบหลังได้รับการรักษาด้วย I-131 ไปแล้ว



ก



ข

รูปที่ 11. ก: ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 และ ข: ภาพเอกซเรย์ปอดของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด papillary ที่กระเพาะอาหารอยู่ผิดตำแหน่ง

ก: ภาพสแกนทั่วตัวด้วยสารรังสีไอโอดีน แสดงการจับของสารรังสีไอโอดีนที่กระเพาะอาหารที่อยู่ผิดตำแหน่ง (ลูกศรชี้) ซึ่งเกิดจากผู้ป่วยรายนี้มีการยกตัวขึ้นของกระบังลมด้านซ้าย (elevated left dome of the diaphragm) ทำให้กระเพาะอาหารเลื่อนตัวขึ้นไปที่ตำแหน่งช่องอกด้านซ้าย

ข: ภาพเอกซเรย์ปอด (chest X-ray) ของผู้ป่วยรายเดียวกัน แสดงการยกตัวขึ้นของกระบังลมด้านซ้าย ทำให้กระเพาะอาหารเลื่อนตัวขึ้นไปที่ตำแหน่งช่องอกด้านซ้าย (ลูกศรชี้)

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute: Cancer stat facts: Thyroid cancer. Available at https://seer.cancer. gov/statfacts/html/thyro.html. Accessed July 18, 2017.
2. Rafael M, Joanne TC. Multistage carcinogenesis and the incidence of thyroid cancer in the US by sex, race, stage and histology, BMC Publ. Health 2015;15: 789-807.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016, https://seer .cancer.gov/csr/1975_2013. Accessed March 9, 2017.

4. Mitro SD, Rozek LS, Vatanasapt P, Suwanrungruang K, Chitapanarux I, Srisukho S, et al. Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990-2009. Cancer epidemiology 2016;43:92-9.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. WHO Classification of tumours: pathology and Genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
6. Collins S. Etiopathogenesis of thyroid carcinoma. In: S Falk e, editor. Thyroid disease endocrinology, surgery, nuclear medicine and therapy. New York: Raven press; 1990. p. 401-7.
7. รายงานสถิติโรคมะเร็งของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์: Annual report 2007-2011,Vol. I. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2557.
8. Lam AK. Pathology of endocrine tumors update: World Health Organization new classification 2017- other thyroid tumors. AJSP: Review & Reports 2017 ; 22 (4):209-16.
9. Livolsi V. Pathology of thyroid disease In: S Falk e, editor. Thyroid disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. New York: Raven Press; 1990. p. 127-75.
10. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994 ;97(5):418-28.
11. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer 1998;83(5):1012-21.
12. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. J Nucl Med 1997;38(5):669-75.
13. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1998;39(9):1531-6.
14. Cady B. Staging in thyroid carcinoma. Cancer 1998;83(5):844-7.
15. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(10):5747-53.
16. Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. Am J Pathol 1999;154(1):127-35.
17. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;361:501-11.
18. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. Thyroid 1994 ;4(2):233-6.
19. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. Cancer 2003 ;97(5):1186-94.
20. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hurthle cell lesions of the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet 1974 ;139(4):555-60.
21. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Endocrinol Metab 1988 ;67(3):501-8.
22. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992;75(3):714-20.
23. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Soreide O, Varhaug JE. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. Eur J Surg 1992 ;158(11-12):583-9.

24. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328(8):553-9.
25. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. Am Surg 2005;71(9):731-4.
26. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery 2008 ;144(6):1070-7.
27. Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, Kazerooni EA, Shapiro B, Gross M, et al. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. Cancer 1996;78(10):2184-92.
28. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, Shah J, Sosa JA, Rohren E, Subramaniam RM, Hunt JL, Perrier ND. Thyroid differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene F, Byrd D, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley J, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR, (eds) .AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. 2017.
29. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/ tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? Thyroid. 2017;27:751-756.
30. Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. Surgery 2006;140(6):1043-7.
31. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. Clin Endocrinol 2004 ;61(1):145-8.
32. Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. World J Surg 1992 ;16(4):711-6.
33. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 1998 ;83(3):553-9.
34. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 2008 ;144(6):980-7.
35. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 1996;20(1):88-93.
36. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid .2016 Jan 26(1):1–133.
37. Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid. 1997 Apr;7(2):265-71.
38. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. Ann Intern Med 1998 15;129(8):622-7.
39. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1998;82(2):375-88.
40. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY, et al. NCCN Clinical Practice Guidlines in Oncology (NCCN Guidelenes): Thyroid Carcinoma, Version 2.2014. JNCCN 2014;12(12):1671-80

41. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J Nucl Med. 2006;47(10):1587-91.
42. Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36(3):807-22.
43. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. Clin Nucl Med 1983;8(3):123-6.
44. Goslings BM. Proceeding:Effect of a low iodine diet on 131-I therapy in follicular thyroid carcinomata. J Endocrinol 1975;64(3):30P.
45. Pluijmen MJ, Eustatia RC, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 2003;58(4):428-35.
46. Lakshmanan M, Schaffer A, Robbins J, Reynolds J, Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer. Clin Nucl Med 1988;13(12):866-8.
47. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. Br J Radiol 1977;50(599):799-807.
48. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. J Nucl Med 2002;43(11):1482-8.
49. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (I-131): a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2002 ;87(9):4063-8.
50. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(3):926-32.
51. Pilli T, Brianzoni E, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2007 ;92(9):3542-6.
52. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. Eur J Endocrinol 2009 ;160(3):431-6.
53. Reiners C, Lassmann M, Luster M. Recombinant human thyrotropin: safety and quality of life evaluation. J Endocrinol invest 2012;35 (6 Suppl):30-5.
54. Donald SA. Thyrotropin in the development and managemnet of differentiated thyroid cancer. Enocrinol Metab Clin N Am 2014;43:367-83.
55. Brierley J, Maxon HR. Radioiodine and external radiation therapy. In: Fagin JA, editor. Thyroid cancer. London: Kluwer Acasemia; 1998. p. 285-317.
56. Douglas VN, John EF, Anna MS, Richard WT. Side effect of ^{131}I for therapy of differentiated thyroid carcinoma. In: Leonard W, Douglas VN, editors. Thyroid cancer:a comprehensive guide to clinical management. New York: Springer, 2016. p.671-708.

57. Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4(4):223-33.

58. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 2003; 2:346-51.

59. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Clin Endocrinol (Oxf) 2002 ;57(2):215-21.

60. Kingpetch K, Pipatrattana R, Tepmongkol S, Sirisalipoch S, Chaiwatanarat T. Utility of 18F-FDG PET/CT in well differentiated thyroid carcinoma with high serum antithyroglobulin antibody. J Med Assoc Thai 2011;94(10):1238-44.

61. Fred AMJ, Milton JG. Thyroid, parathyroid and salivary glands. In: Fred AMJ, Milton JG, editors. Essentials of nuclear medicine imaging. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. p 99-130.

62. Ringel MD, Burgun SJ. Recombinant Human Thyrotropin. In: Leonard W, Douglas VN, editors. Thyroid cancer:a comprehensive guide to clinical management. New York: Springer, 2016. p.119-29.

63. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(11):3877–85.

64. Nostrand DV, Atkins FB. Primer and atlas for the interpretation of radioiodine whole body scintigraphy.In: Leonard W, Douglas VN, editors. Thyroid cancer:a comprehensive guide to clinical management. New York: Springer, 2016. p.153-84.

การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วเพื่อการกู้ชีพในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (fluid bolus resuscitation in sepsis)

จุฑามาศ เศารยะ

ฝ่ายเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นิยามต่างๆ ของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis)

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ได้รับการนิยามตาม sepsis-3 ในปีพ.ศ. 2559 ว่าคือ ภาวะคุกคามต่ออวัยวะและชีวิตที่เกิดจากการตอบสนองที่ผิดปกติของร่างกายต่อการติดเชื้อ[1] ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่ทำให้เกิดการไหลเวียนของโลหิตผิดปกติ (sepsis-induced hypoperfusion) คือภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่มีความดันโลหิตต่ำหรือมีระดับแลคเตท (lactate) ในเลือด ≥4 มิลลิโมล/ล.[2] ส่วนภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) คือภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่ต้องใช้สารกระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือด (vasopressor) เพื่อรักษาการไหลเวียนโลหิต และมีระดับแลคเตทมากกว่า 2 มิลลิโมล/ล. หลังจากการได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว[1]

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดความผิดปกติในการไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย sepsis

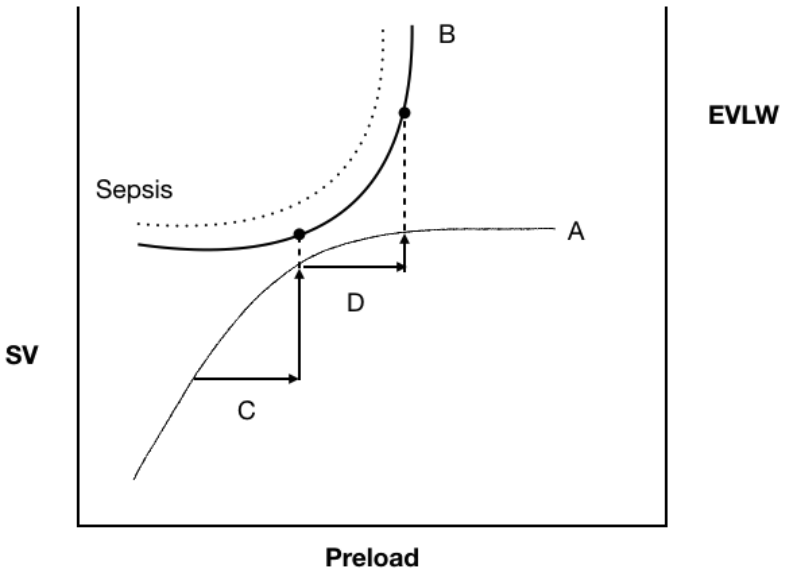
การไหลเวียนโลหิตผิดปกติในผู้ป่วยภาวะ sepsis เป็นผลมาจากภาวะช็อกหลายประเภท ทั้ง distributive, hypovolemic และ cardiogenic shock ในด้าน distributive shock เกิดจากการขยายตัวของทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ และ venous return ลดลง นอกจากนี้ sepsis ยังทำให้ microcirculation เกิดผิดปกติจาก inflammatory cascade ทำให้มี diffuse endothelial injury ซึ่งทำให้เกิด capillary permeability เพิ่มขึ้น และเกิดภาวะ shunting ของหลอดเลือด ในด้าน hypovolemic shock เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานได้ มีการเสียน้ำจากไข้ จากการถ่ายเหลวหรืออาเจียน มีการเกิด third-spacing ของสารน้ำ (การรั่วของสารน้ำจากระบบเลือดเข้าสู่ระบบอื่นๆของร่างกาย) และเกิดจาก venous return ที่ลดลงจากการขยายตัวของหลอดเลือดดำ[3] ในด้านปัจจัยที่เกี่ยวกับการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตของ cardiogenic shock หรือที่อาจถูกเรียกว่า septic cardiomyopathy นั้น พบได้บ่อย โดยพบว่าพบการคลายตัวผิดปกติของหัวใจ (diastolic dysfunction) มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยและพบการบีบตัวผิดปกติของหัวใจ (systolic dysfunction) ได้มากถึง ¼ ของผู้ป่วย sepsis และ septic shock[4]

นิยามของการให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว (fluid bolus) ในการกู้ชีพ

การให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว เป็นการรักษาที่พบได้บ่อยมากที่สุดในผู้ป่วยฉุกเฉิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่ผู้ป่วยได้รับออกซิเจนหล่อเลี้ยงไม่เพียงพอในระดับเซล (sepsis-induced hypoperfusion) แต่พบว่า กลับไม่มีนิยามชัดเจนของการให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในภาวะ sepsis จากการศึกษาของแพทย์ด้านเวชบำบัดวิกฤตทั่วโลก พบว่ามีความเข้าใจที่แตกต่างกันหลากหลาย โดยส่วนใหญ่คิดว่า การให้สารน้ำ crystalloid มากกว่า 500 มล. ในเวลาน้อยกว่า 30 นาที จัดเป็นการเรียกว่า fluid bolus[5] โดยเป็นไปในแนวทางเดียวกับ systematic review ที่รวบรวมการศึกษาที่มีการให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว ซึ่งพบว่าในการศึกษาต่าง ๆ มีการนิยาม fluid bolus แตกต่างกัน โดยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 500 มล. (พิสัย100-1,000 มล.) ให้สารน้ำในระยะเวลา 30 นาที (พิสัย 10-60 นาที)[6] ในการศึกษาโดย Rivers และคณะ ซึ่งจัดเป็นการศึกษาต้นแบบของการกู้ชีพในผู้ป่วย sepsis หรือที่รู้จักกันในนาม early goal-directed therapy (EGDT) สารน้ำ crystalloid จะให้ในปริมาณ 500 มล. ทุกๆ 30 นาทีโดยไม่ได้กล่าวถึงความเร็วในการให้[7] ส่วนในการศึกษา ProCESS trial ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่เกี่ยวกับ EGDT ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน fluid bolus ถูกนิยามว่าให้ในปริมาณ 500-1,000 มล. ในเวลา 20 นาที[8]

ผลทางสรีรวิทยาของการให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

แนวคิดการให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยภาวะ sepsis มาจากการที่ผู้ป่วยมีปัจจัย hypovolemic ของภาวะช็อก โดยการให้สารน้ำจะทำให้ venous return มากขึ้น ซึ่งถ้าผู้ป่วยมีภาวะตอบสนองต่อสารน้ำ (fluid responsiveness) จะทำให้ผู้ป่วยมี stroke volume เพิ่มขึ้นและ cardiac output เพิ่มขึ้นในที่สุด ตามกราฟ Frank-Starling curve (รูปที่ 1) การเพิ่ม cardiac output ทำให้การบีบตัวของหัวใจ (macrocirculation) ดีขึ้น เช่น มีการเพิ่มความดันโลหิต และการหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆในระดับเซล (microcirculation) ดีขึ้น และลดการบาดเจ็บของอวัยวะต่าง ๆ ในทางตรงกันข้าม หากผู้ป่วยมีภาวะสารน้ำมากพอแล้วและได้รับสารน้ำภายนอกมากเกินกว่าที่เหมาะสม การทำงานของหัวใจและ stroke volume จะเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย แต่ทำให้เกิดผลเสียมากขึ้น เช่น เพิ่ม extravascular lung water, tissue edema และลดการไหลเวียนโลหิตไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้[9]



รูปที่ 1. Frank-Starling curve (A) แสดงความสัมพันธ์ของ preload ต่อ stroke volume (SV) และ Marik-Phillips curve (B) แสดงความสัมพันธ์ของ preload ต่อ extravascular lung water (EVLW) โดยในจุด C แสดงถึงการเพิ่ม preload ที่ทำให้เกิดการเพิ่ม SV มากและ cardiac output (CO) มากแต่เพิ่ม EVLW น้อย ส่วนจุด D แสดงถึงการเพิ่ม preload ที่ทำให้เกิดการเพิ่ม SV น้อยแต่เพิ่ม EVLW มาก ดัดแปลงมาจาก[9]

ผลของการไหลเวียนโลหิตหลังการได้สารน้ำอย่างรวดเร็ว

แม้การให้สารน้ำทำให้เพิ่ม cardiac output ได้ แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ แสดงให้เห็นว่า สารน้ำโดยเฉพาะ crystalloid มีผลเพียงชั่วคราวต่อการไหลเวียนโลหิต การทดลองในหนูที่มีภาวะ sepsis พบว่าหลังจากการให้ normal saline solution (NSS) 32 มล./กก. ไป 20 นาที หนูทดลองจะมี plasma volume expanding effect เพียงร้อยละ 0.6 ของสารน้ำที่ให้ไปทั้งหมด[10] ส่วนในผู้ป่วย sepsis แม้จะเป็นผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อสารน้ำ พบว่า cardiac index จะเพิ่มขึ้นที่ 30 นาทีหลังการให้สารน้ำ แต่กลับมาสู่ค่าเดิมที่ 60 นาที[11] การศึกษา systematic review ของ fluid bolus พบว่า mean arterial pressure (MAP) เพิ่มขึ้นเพียงประมาณ 7.5 มม.ปรอท หลังการให้สารน้ำทันที และลดเหลือเพียง 3 มม.ปรอท หลังการให้สารน้ำครบ 60 นาที[6] ส่วนในห้องฉุกเฉิน พบว่าการให้สารน้ำรวดเร็วทำให้ MAP เพิ่มใน 10 นาที แต่กลับสู่ค่าเดิมใน 1-2 ชั่วโมง ซึ่งเกิดขึ้นเป็นส่วนมากในผู้ป่วย septic shock และทำให้ยังมีภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างต่อเนื่อง[12, 13]

ผลทางคลินิกหลังการได้สารน้ำอย่างรวดเร็ว

การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วเป็นสิ่งที่เข้าใจกันว่าส่งผลดีต่อคนไข้ sepsis โดยแนวคิดในการให้สารน้ำนั้นมาจากการศึกษาต้นแบบ EGDT ในปี พ.ศ. 2544 ที่แสดงว่าการกู้ชีพผู้ป่วยอย่างรวดเร็วรวม

ถึงการให้สารน้ำปริมาณมาก ทำให้อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย septic shock เพิ่มขึ้น[7] หลังจากนั้น แม้ในภายหลังจะมีการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่หลายการศึกษาพบว่าการรักษาโดยใช้ protocol ตาม EGDT ไม่ได้ลดอัตราตาย แต่กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมต่างๆ ในการศึกษานั้น ก็ได้ให้สารน้ำอย่างรวดเร็วเช่นกัน นอกจากนี้ ก่อนการเข้ารับการรักษาผู้ป่วย septic shock ก็ได้รับสารน้ำโดยเฉลี่ย 30 ml/kg ในทุกกลุ่ม[8, 14, 15] ในการศึกษาแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้าพบว่า ผู้ป่วย sepsis ที่ได้รับสารน้ำใน 3 วันแรกที่มากกว่าปกติจะสัมพันธ์กับอัตราตายที่ลดน้อยลง[16] นอกจากนี้การศึกษา retrospective cohort ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตที่เกิดภาวะ sepsis พบว่า ผู้ป่วยที่รอดชีวิตนั้นมีค่ามัธยฐานของปริมาตรสารน้ำที่ได้รับใน 3 ชั่วโมงแรก มากกว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิต (2,085 กับ 1,600 มล.) เมื่อวิเคราะห์โดยปรับตามค่าความรุนแรงของโรคแล้วพบว่า สารน้ำที่ได้รับมากขึ้นใน 3 ชั่วโมงแรก สัมพันธ์กับอัตราตายที่น้อยลง[17] ซึ่งในปัจจุบัน แนวทาง Surviving Sepsis Campaign ได้แนะนำการให้สารน้ำ fluid 30 มล./กก. ในช่วง 3 ชั่วโมงแรก[18] โดยควรเริ่มให้สารน้ำภายใน 1 ชั่วโมงแรกที่ผู้ป่วยได้รับการคัดกรองที่ห้องฉุกเฉิน[2] ในส่วนผู้ป่วยที่มีลักษณะที่สงสัยว่าเกิด sepsis-induced hypoperfusion แนะนำว่าผู้ป่วยควรจะได้รับการให้สารนำอย่างรวดเร็ว แม้จะมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่คุณภาพต่ำก็ตาม

อย่างไรก็ตามพบว่า มีการศึกษาหลายๆ การศึกษาที่ไม่ได้แสดงผลดีของการให้สารน้ำปริมาณมากอย่างรวดเร็วในผู้ป่วย sepsis รวมทั้งแสดงถึงผลเสียด้วย เช่นการศึกษาในหมูติดเชื้อ พบว่าการให้สารน้ำความเร็วมากขึ้น แม้จะทำให้มีภาวะทางการไหลเวียนโลหิตที่ดีขึ้นในช่วงแรก แต่ทำให้เกิด fluid balance มากขึ้นและเสียชีวิตมากขึ้น[19] การศึกษา observational study ขนาดใหญ่ พบว่า ระยะเวลาที่นานขึ้นในการที่ผู้ป่วยได้รับสารน้ำ 30 มล./กก. ไม่สัมพันธ์กับอัตราตายในผู้ป่วย sepsis-induced hypoperfusion[20] นอกจากนี้ การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในผู้ป่วย sepsis ในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกแย่ลง ดังในการศึกษา randomized controlled trial (RCT) ในเด็กชาวแอฟริกันที่มีการติดเชื้อรุนแรง พบว่า การให้สารน้ำรวดเร็วเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (RR = 1.44, 95%CI 1.09-1.90) เมื่อเทียบกับการไม่ได้ให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว[21] ในการศึกษา RCT ในผู้ใหญ่ชาวแอฟริกันที่มีภาวะ sepsis และความดันโลหิตต่ำ พบอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น (RR = 1.46, 95%CI, 1.04-2.05) หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วเพื่อกู้ชีพ ซึ่งรวมถึงการให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว[22] นอกจากนี้ ในผู้ป่วยเด็ก septic shock การศึกษา RCT พบว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับสารน้ำอย่างรวดเร็ว 20 มล./กก.ใน 5-10 นาที มีอัตราการใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่าผู้ที่ได้รับสารน้ำใน 15-20 นาที[23]

นอกจากนี้ การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วทำให้เกิดภาวะน้ำเกิด และมี positive fluid balance ซึ่งส่งผลเสียต่อผู้ป่วย sepsis โดย fluid balance ที่มากขึ้น 1 ล.ใน 72 ชั่วโมงแรกของผู้ป่วย sepsis สัมพันธ์กับอัตราตายที่มากขึ้นร้อยละ 10[24] รวมทั้งการให้สารน้ำมากทำให้ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจนานขึ้นในผู้ป่วยที่มี acute lung injury เมื่อเทียบกับการให้สารน้ำอย่างจำกัด[25]

ผลเสียที่เกิดขึ้นหลังการให้สารน้ำในผู้ป่วย sepsis มีได้จากหลายปัจจัย โดยอาจเกิดจากการเสีย hemodynamic coherence คือความสอดคล้องกันระหว่าง macrocirculation กับ microcirculation ได้แก่ การเกิด dilutional anemia ส่งผลให้ส่งต่อออกซิเจนให้อวัยวะได้น้อยลง การเกิดการเพิ่มขึ้นของความดันในหลอดเลือดดำทำให้การไหลเวียนโลหิตแย่ลง หรือการเกิดภาวะเนื้อเยื่อบวม ทำให้เพิ่มระยะห่างในการส่งต่อออกซิเจนจากเม็ดเลือดแดงไปยังเนื้อเยื่อ ส่งผลเสียต่ออวัยวะต่างๆ ได้[26] นอกจากนี้ การให้สารน้ำที่มากเกินไปยังกระตุ้นให้เกิดการทำลาย glycocalyx ที่เคลือบที่หลอดเลือด ซึ่งสารนี้เป็นองค์ประกอบสำคัญในการรักษา permeability และช่วยควบคุมระบบการอักเสบและการแข็งตัวของเลือด[27] ระดับขององค์ประกอบของ glycocalyx ที่มากขึ้นในเลือด สัมพันธ์กับภาวะ sepsis ที่รุนแรงขึ้น ความเสี่ยงในการต้องใส่ท่อช่วยหายใจหลังการได้รับสารน้ำ อวัยวะทำงานบกพร่อง รวมทั้งอัตราตายที่สูงขึ้น[28-31]

สารกระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือด (vasopressor) กับการกู้ชีพภาวะ sepsis

เนื่องจากการให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว มีผลเพียงชั่วคราวในการพยุงระบบการไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย การให้ vasopressor โดยเฉพาะอย่างยิ่ง norepinephrine อาจเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากกว่า กลไกการออกฤทธิ์ของ norepinephrine สอดคล้องกับพยาธิสรีรวิทยาของ sepsis โดยการกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ การหดตัวของหลอดเลือดแดงทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ในขณะที่การหดตัวของหลอดเลือดดำทำให้เกิด stressed venous volume มากขึ้นและเพิ่ม venous return เสมือนกับการให้สารน้ำอย่างรวดเร็วโดยไม่เสี่ยงต่อภาวะน้ำเกิน [3]

การกู้ชีพผู้ป่วย sepsis โดยให้ early vasopressor เป็นสิ่งที่ปฏิบัติกันมากขึ้น การศึกษา retrospective ในหอผู้ป่วยวิกฤตพบว่า การให้ early norepinephrine ในช่วงต้นของผู้ป่วย septic shock สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่น้อยลง[32] ในการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างการให้ early norepinephrine กับ placebo หลังการให้สารน้ำเบื้องต้น พบว่าผู้ป่วยที่ให้ early norepinephrine ทำให้ผู้ป่วยพ้นภาวะช็อกใน 6 ชั่วโมงแรกได้มากกว่า และยังมีแนวโน้มอัตราการเกิด cardiogenic pulmonary edema และ arrhythmia ได้น้อยกว่า[33] อย่างไรก็ดี การให้ early vasopressor ร่วมกับการลดการให้สารน้ำในช่วงแรกที่มากเกินไป อาจทำให้เกิดอันตรายได้[34]

คำถามทางคลินิกและการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่

จะเห็นได้ว่า แม้การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในภาวะ sepsis เป็นการรักษาที่ปฏิบัติกันเป็นประจำ แต่ก็ยังมีข้อดีและข้อเสียที่ยังคงปีนที่ถกเถียงกัน โดยยังมีหลายๆ คำถามที่ยังไม่มีคำตอบแน่ชัด เช่น เมื่อไรที่เราควรจะเริ่มการให้สารน้ำ และให้สารน้ำไปจนถึงเมื่อไร การให้สารน้ำควรจะให้อย่างรวดเร็วหรือควรให้ในความเร็วที่ช้าลง การให้สารน้ำควรให้ปริมาณเท่าไรจึงจะเหมาะสม[35] คำถามเหล่านี้ทำให้เกิดงานวิจัยที่กำลังดำเนินอยู่ ดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่เกี่ยวกับการให้สารน้ำในผู้ป่วยภาวะ sepsis[35]

การศึกษา	สถานที่	ผู้ป่วย	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลลัพธ์	สถานะ
CLOVERS [36]	ห้องฉุกเฉินและหอผู้ป่วยวิกฤตในประเทศสหรัฐอเมริกา	Sepsis-induced hypoperfusion (n = 2320)	สารกระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือด	สารน้ำ	อัตราตายที่ 90 วัน	เปิดรับอาสาสมัครแล้ว
ARISE FLUIDS [37]	ห้องฉุกเฉินและหอผู้ป่วยวิกฤตในประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์	Septic shock (n = 3000)	สารกระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือด	สารน้ำ	อัตราตายที่ 90 วัน	อยู่ในขั้นตอนการยื่นขอทุน
CLASSIC [38]	หอผู้ป่วยวิกฤตในทวีปยุโรป	Septic shock (n = 1554)	จำกัดสารน้ำ	ให้สารน้ำแบบปกติ	อัตราตายที่ 90 วัน	กำลังจะเริ่มเปิดรับอาสาสมัคร
BASICS [39]	หอผู้ป่วยวิกฤตในประเทศบราซิล	ผู้ป่วยวิกฤต	ให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว (อัตรา 999 ml/hr)	ให้สารน้ำช้า (อัตรา 333 ml/hr)	อัตราตายที่ 90 วัน	เปิดรับอาสาสมัครแล้ว

สรุป

การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในการกู้ชีพผู้ป่วย sepsis เป็นการรักษาที่มีทั้งข้อดีและข้อเสีย แพทย์ควรคำนึงถึงการให้สารน้ำอย่างเหมาะสมโดยคิดว่าสารน้ำเสมือนการให้ยาที่ต้องทราบข้อบ่งชี้ ข้อดีและข้อเสียรวมถึงผลข้างเคียงของการให้ การให้ early vasopressor เป็นสิ่งที่อาจจะเข้ามาเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาในปัจจุบันได้ โดยมีการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่หลายงานวิจัยที่กำลังดำเนินอยู่เพื่อตอบคำถามทางคลินิกถึงการให้สารน้ำเพื่อการกู้ชีพในภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เหมาะสมที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Singer, M., et al, *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* JAMA, 2016. 315(8): p. 801-10.
2. Levy, M.M., Evans, L.E. & Rhodes, A, *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update.* Intensive Care Med (2018) 44: 925. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0

3. Anand Kumar, U.U., Joseph E. Parrillo, *Circulatory shock.* Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult. 2014: Saunders. 299-324.
4. Landesberg, G., et al., *Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock.* European heart journal, 2011. 33(7): p. 895-903.
5. Glassford, N.J., et al., *Defining the characteristics and expectations of fluid bolus therapy: A worldwide perspective.* Journal of critical care, 2016. 35: p. 126-132.
6. Glassford, N.J., G.M. Eastwood, and R. Bellomo, *Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data.* Critical care, 2014. 18(6): p. 696.
7. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.* New England Journal of Medicine, 2001. 345(19): p. 1368-1377.
8. Pro, C.I., et al., *A randomized trial of protocol-based care for early septic shock.* N Engl J Med, 2014. 370(18): p. 1683-93.
9. Marik, P. and R. Bellomo, *A rational approach to fluid therapy in sepsis.* British journal of anaesthesia, 2016. 116(3): p. 339-349.
10. Bark, B.P., C.M. Öberg, and P.-O. Grände, *Plasma volume expansion by 0.9% NaCl during sepsis/systemic inflammatory response syndrome, after hemorrhage, and during a normal state.* Shock, 2013. 40(1): p. 59-64.
11. Nunes, T.S.O., et al., *Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation.* Annals of intensive care, 2014. 4(1): p. 25.
12. Bihari, S., et al., *Fluid bolus therapy in emergency department patients: Indications and physiological changes.* Emerg Med Australas, 2016. 28(5): p. 531-7.
13. Lipcsey, M., et al., *Primary fluid bolus therapy for infection-associated hypotension in the emergency department.* Critical Care and Resuscitation, 2015. 17(1): p. 6.
14. Mouncey, P.R., et al., *Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock.* N Engl J Med, 2015. 372(14): p. 1301-11.
15. Investigators, A., et al., *Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock.* N Engl J Med, 2014. 371(16): p. 1496-506.
16. Smith, S.H. and A. Perner, *Higher vs. lower fluid volume for septic shock: clinical characteristics and outcome in unselected patients in a prospective, multicenter cohort.* Critical Care, 2012. 16(3): p. R76.
17. Lee, S.J., et al., *Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study.* Chest, 2014. 146(4): p. 908-915.
18. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.* Crit Care Med, 2017. 45(3): p. 486-552.
19. Brandt, S., et al., *Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models.* Critical care, 2009. 13(6): p. R186.
20. Seymour, C.W., et al., *Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis.* N Engl J Med, 2017. 376(23): p. 2235-2244.
21. Maitland, K., et al., *Mortality after fluid bolus in African children with severe infection.* New England Journal of Medicine, 2011. 364(26): p. 2483-2495.
22. Andrews, B., et al., *Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis*

and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2017. 318(13): p. 1233-1240.

23. Sankar, J., et al., *Fluid Bolus Over 15-20 Versus 5-10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial.* Pediatr Crit Care Med, 2017. 18(10): p. e435-e445.
24. Vincent, J.-L., et al., *Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*.* Critical Care Medicine, 2006. 34(2): p. 344-353.
25. Network, A.R.D.S., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury.* N Engl j Med, 2006. 354(24): p. 2564-2575.
26. Ince, C., *Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation.* Critical Care, 2015. 19(3): p. S8.
27. Alphonsus, C.S. and R.N. Rodseth, *The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier.* Anaesthesia, 2014. 69(7): p. 777-84.
28. Smart, L., et al., *Endothelial glycocalyx biomarkers increase in patients with infection during Emergency Department treatment.* Journal of critical care, 2017. 42: p. 304-309.
29. Ikeda, M., et al., *Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis.* Journal of critical care, 2018. 43: p. 48-53.
30. Anand, D., et al., *Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients.* Clinical biochemistry, 2016. 49(10-11): p. 768-776.
31. Puskarich, M.A., et al., *Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at high risk for intubation after large-volume intravenous fluid resuscitation.* Journal of critical care, 2016. 36: p. 125-129.
32. Bai, X., et al., *Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock.* Critical care, 2014. 18(5): p. 532.
33. C. Permpikul, S.T., T. Viarasilpa, T. Trainarongsakul, K. Noppakaorattanamanee, *Early norepinephrine administration vs. standard treatment during severe sepsis/septic shock resuscitation: a randomized control trial.* Intensive Care Med Experimental 2017(5(suppl 2)): p. 0426.
34. Waechter, J., et al., *Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study.* Critical care medicine, 2014. 42(10): p. 2158-2168.
35. Perner, A., et al., *Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis.* Intensive Care Medicine, 2018. 44(6): p. 791-798.
36. Schoenfeld, D.A. *Crystalloid Liberal or Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis (CLOVERS) (NCT03434028).* 21 June 2018]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03434028.
37. Macdonald, S.P.J., et al., *REstricted Fluid REsuscitation in Sepsis-associated Hypotension (REFRESH): study protocol for a pilot randomised controlled trial.* Trials, 2017. 18(1): p. 399.
38. Hjortrup, P.B., et al., *Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial.* Intensive Care Medicine, 2016. 42(11): p. 1695-1705.
39. Zampieri, F.G., et al., *Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial.* Crit Care Resusc. 2017 Jun;19(2):175-182.

การประเมินสุขภาพครอบครัว

สุชาติ ศุภปีติพร

เวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย

การประเมินสุขภาพครอบครัวเป็นส่วนสำคัญในการทำงานเกี่ยวกับระบบครอบครัว เพื่อที่จะทำการวางแผนแก้ไขปัญหาต่างๆ อย่างบูรณาการ ซึ่งจำเป็นต้องเข้าใจหลักการและขั้นตอนการประเมินสภาวะของครอบครัวเสียก่อน นอกจากนี้ยังสามารถพยากรณ์พฤติกรรมในครอบครัวต่อไปได้อีก[1] การประเมินครอบครัวทำได้หลายวิธีเช่น การสัมภาษณ์เป็นรายบุคคลหรือทั้งครอบครัว การสังเกตการณ์ การทำแบบทดสอบ หรือการสัมภาษณ์เชิงลึก[2-3] จุดสำคัญในการประเมินครอบครัวต้องดูครอบครัวเป็นระบบ ดูความสัมพันธ์ การเกี่ยวเนื่องทางอารมณ์ รูปแบบการช่วยเหลือกันในครอบครัว โครงสร้างและหน้าที่ของครอบครัว โดยข้อมูลทั้งหมดที่ได้เพื่อที่จะนำไปเป็นสมมุติฐานของโรคหรือปัญหาในครอบครัว นำไปสู่การปรับเปลี่ยนระบบในครอบครัวให้ได้ครอบครัวที่มีสมดุลใหม่ (family progress)[4-5]

การประเมินครอบครัวทำได้ทั้งด้านข้อมูลและกระบวนการ (product and process) เพื่อที่จะได้จุดหมายคือ 1) ปัญหาของครอบครัวที่แท้จริง 2) เพื่อเข้าใจมุมมองของปัญหาของแต่ละคนในครอบครัว 3) เพื่อจะให้ได้โครงสร้าง หน้าที่และพลวัตรที่เกิดในระบบครอบครัว[6-7]

เนื้อหาที่ทำการประเมินครอบครัวประกอบด้วย[8]

1. Family process ซึ่งครอบคลุมถึง พฤติกรรมและปฏิกิริยาต่อกันในระบบหน้าที่ครอบครัว เช่นการแก้ไขปัญหา (problem solving) การจัดการความขัดแย้ง (conflict management) การสื่อสาร(communication) บทบาทที่แตกต่างกัน (constructs of differentiation) ตลอดจนการควบคุมซึ่งกันและกัน
2. Family affect หมายถึงการแสดงออก (express) การรับรู้ทางอารมณ์ ความใกล้ชิด (closeness) หรือความเหินห่าง (separateness) ระหว่างสมาชิกในครอบครัว
3. Family organization ประกอบด้วยบทบาท (role) กฎระเบียบ (rule) ความคาดหวัง (expectation) ขอบเขต (boundaries) ระหว่างกันในระบบครอบครัว
4. Problem หมายถึงประวัติของปัญหา นิยาม ความรุนแรงในแต่ละช่วงเวลา (intensity across time) การแก้ปัญหาและแรงจูงใจ
5. Family strengths and resources เกี่ยวกับความสามารถของครอบครัวที่จะปรับเปลี่ยนให้เกิดสมดุลใหม่ มีแหล่งให้ความช่วยเหลือเช่น เพื่อนบ้าน สังคมอื่นๆ

นอกจากนี้ยังมีการประเมินครอบครัวอีกหลายวิธี เช่นการหาปัจจัยเสี่ยงของครอบครัว รายได้ ความยากจน โอกาสทางการศึกษา ความสามารถในการสื่อสาร(family communication) ความมั่นคงในครอบครัว ความมั่นคงในบ้านและสิ่งแวดล้อม family conflict, family role, family characteristics ภาวะความเป็นผู้นำ เป็นต้น

การประเมินหน้าที่ครอบครัว (family functions)

1.โครงสร้าง (structure) โดยใช้แผนผังครอบครัว genogram หรือ ecogram ทำให้เห็นโครงสร้างรูปแบบของครอบครัวว่าเป็นครอบครัวเดี่ยวหรือครอบครัวขยาย แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ (relationship) และความผูกพันในครอบครัว (conflict or enmeshment) ecogram แสดงให้เห็นถึงแหล่งช่วยเหลือต่างๆ ให้แก่ครอบครัวเช่น โรงเรียน วัด สถานสงเคราะห์ ชุมชนต่างๆ[9]

2. การพัฒนาเปลี่ยนแปลงระยะต่างๆในวงจรชีวิต (family life cycle) แต่ละระยะในช่วงวงจรชีวิตจะมีทั้งบทบาทและหน้าที่ ภารกิจที่ต้องทำ ถ้าทำได้สำเร็จก็จะทำให้ครอบครัวสมบูรณ์แต่ถ้าไม่เสร็จภารกิจก็จะทำให้ครอบครัวเกิดปัญหาตามมา

3. ความสัมพันธ์ (Family relationship) ในแง่ความห่างเหิน และความสนิมสนม ความผูกพันทางอารมณ์ การช่วยเหลือเกื้อกูลกัน และการสื่อสารระหว่างกัน

4. รูปแบบของปฏิสัมพันธ์ แสดงให้เห็นถึง บทบาท (role) และหน้าที่การแสดงแสดงออกในบทบาท ความเอาใจใส่ การปฏิบัติต่อกัน

5.การทำหน้าที่โดยรวม ค่านิยม ความเชื่อร่วมกัน เคารพในกฎระเบียบข้อกำหนดที่สมาชิกยึดถือต่อกัน ต่อผู้อื่นและต่อสังคมโดยรวม

Boughner และคณะ[8]กล่าวว่ามีแบบประเมินครอบครัวมากกว่า 1,300 แบบสอบถาม ซึ่งส่วนใหญ่มัก จะใช้ในงานวิจัยมากกว่านำมาใช้จริงในทางปฏิบัติ ทางคลินิก มีงานวิจัยแบบ systematic review[10] ได้กล่าวถึง 5 แบบสอบถามที่เหมาะที่จะนำมาใช้ในทางคลินิก เช่น the Mcmaster Family Assessment Devide (FAD), Circumplex Model Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales (FACES), Beavers Systems Model Self-Report Family Inventory (SFI), Family Assessment MeasureIII (FAMIII), Systemic Clinical Outcome Routine Evaluatin (SCORE) ในขณะที่Family Environment Scale (FES), Family Relations Scale (FRS) ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ และสุดท้าย แบบสอบถามใหม่ Systemic Therapy Inventory of Change (STIC) ยังต้องรอการทดสอบvalidation

การประเมินการทำหน้าที่ครอบครัวพิสูจน์แล้วว่าได้ประโยชน์ในการรักษาพยาบาล การเรียนการสอนและการวิจัย เช่นผู้ป่วยเบาหวานถ้ามีการทำหน้าที่ครอบครัวดี จะทำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดดีไปด้วย[11-15] การทำหน้าที่ครอบครัวมีความเกี่ยวเนื่องกันเป็นระบบ ถ้ามีความผิดปกติคนใดคนหนึ่งด้านใดด้านหนึ่งมักจะทำให้การทำหน้าที่ของคนในครอบครัวเสียสมดุลไปด้วย

McMaster Family Assessment Device (FAD)[16] เป็นแบบสอบถามในการประเมินหน้าที่ของครอบครัว 7 ด้าน 1) ด้านการแก้ปัญหา 2) การสื่อสาร 3) บทบาทหน้าที่ของคนในครอบครัว 4) การตอบสนองทางอารมณ์ 5) ความสัมพันธ์ทางอารมณ์ 6) การควบคุมพฤติกรรม 7) หน้าที่ทั่วไป โดยมีคำถามทั้งหมด 53 ข้อ ได้ทำ Reliability cronbach's alpha อยู่ระหว่าง 0.83-0.9 คะแนน item-to-total correlation 0.4-0.6 มีการนำไปใช้ทดสอบค่อนข้างมากเพราะมี discriminant analysis ค่อนข้างดี ขณะที่ The Family APGAR โดย Smilkstein[17] ใช้คำถามประเมิน 5 ด้าน 1) ด้านการปรับตัว 2) การมีส่วนร่วม 3) การเจริญเติบโตทางปฏิสัมพันธ์ในครอบครัว 4) อารมณ์ 5) การแก้ปัญหา โดยมีค่า Cronbach'alpha ระหว่าง 0.80-.85 ค่า correlation ระหว่าง 0.59-0.8 แต่มีนักวิจัยหลายท่านไม่พบความสำคัญในการช่วยตัดสินใจรักษาครอบครัวที่มีความผิดปกติในทางเวชปฏิบัติ[18-20]

แบบประเมินการปฏิบัติหน้าที่ของครอบครัวใช้แบบวัด Chulalongkorn Family Inventory (CFI) โดย ศ.พญ.อุมาพร ตรังคสมบัติ ที่ดัดแปลงมาจากแบบวัดการทำหน้าที่ของครอบครัว ตามแนวคิดของ McMaster มีคำถาม 36 ข้อ เกี่ยวกับการรับรู้การปฏิบัติหน้าที่ของครอบครัวด้านต่างๆ ประกอบด้วยการแก้ปัญหา การสื่อสาร บทบาทของครอบครัว การตอบสนองทางอารมณ์ ความผูกพันทางอารมณ์และการควบคุมพฤติกรรม มีค่าความเชื่อมั่น Cronbach's Alpha coefficient= 0.88 item-to-toal correlation= -0.01-0.7[21]

แบบสอบถามการทำหน้าที่ครอบครัวของ ณัฐดาว คชพลายุกต์และคณะ[22] ใช้แนวความคิดของ McMaster model จำนวนคำถาม 24 ข้อในด้านการแก้ปัญหา การสื่อสาร บทบาท การตอบสนองทางอารมณ์ ความผูกพันและการควบคุมพฤติกรรมของสมาชิกครอบครัว มีค่าความเชื่อมั่น Cronbach's alpha coefficient= 0.65-0.88 item-to-toal correlation= 0.10-0.32

แบบประเมินสภาพและการปฏิบัติหน้าที่ของครอบครัว โดยสุชาติ ศุภปีติพรและคณะ[23] ออกแบบข้อคำถาม 25 ข้อ ดัดแปลงจาก McMaster model โดยมีองค์ประกอบ 1. ด้านสนับสนุนfamily support 2. ด้านระเบียบวินัย discipline 3. ด้านการสื่อสารและการแก้ปัญหา communication and problem solving 4. ด้านสภาพอารมณ์ emotional status 5. ด้านสัมพันธภาพ relationship พบว่ามีค่าความเชื่อมั่น Cronbach's Alpha coeffi-cient = 0.69-0.84 item-to-toal correlation = 0.86

ตารางเปรียบเทียบแบบประเมินหน้าที่ครอบครัว

หัวข้อ	**McMaster ***	**CFI****	**แบบประเมินสภาพ,หน้าที่ครอบครัว*****	**Family function โดยณัฐดาว******	**Family APGAR*******
จำนวนข้อ	53	36	25	24	5
Sample size	503	87	1,200	307	527
Cronbach's alpha	0.78	0.88	0.86	0.88	0.80-0.85
Item-to-total correlation	0.24-0.53	-0.01-0.7	0.83-0.85	0.10-0.32	0.5-0.65
Problem solving	5	6	4	NA	1
Communication	6	5	3	NA	1
Role	8	3	3	NA	--
Affective responsiveness	6	5	1	NA	1
Affective involvement	7	5	4	NA	--
Behavioral control	9	4	2	NA	1
General function	12	8	8	NA	--
Adaptatipn	--	--	--	--	1

* McMaster model (Family Assessment Device (FAD))

** Chulalongkorn Family inventory โดย ศ.พญ.อุมาพร ตรังคสมบัติ

*** การประเมินสภาพและการปฏิบัติหน้าที่ครอบครัว โดย นพ.สุชาติ ศุภปีติพรและคณะ

**** การประเมินหน้าที่ครอบครัวโดย ณัฐดาว คชพลายุกต์

***** Family APGAR by Smilkstein

แบบประเมินสภาพและการปฏิบัติหน้าที่ครอบครัว (โดยสุชาติ และคณะ)

กรุณากา * ลงในช่องที่ตรงกับความจริงมากที่สุด โดยตอบทันทีเลือกความคิดแรกหลังจากที่อ่านข้อความจบ

	ไม่ตรงเลย	ตรงเล็กน้อย	ตรงปานกลาง	ตรงมากสุด
1. บ่อยครั้งที่ครอบครัวหยิบยกเอาปัญหาที่ไม่สำคัญขึ้นมาพูดคุย แต่ปัญหาจริงๆ กลับไม่พูดจากัน				
2. มีการบอกกล่าวให้สมาชิกรับรู้เพื่อที่จะได้ช่วยกันแก้ปัญหา				
3. ถ้าวิธีแรกใช้แก้ปัญหาไม่ได้ผล เราจะมีวิธีต่อไปตามที่ได้วางแผนตกลงกันไว้				
4. มีการติดตามวิเคราะห์เพื่อเรียนรู้ปัญหาที่เกิดขึ้น				
5. ครอบครัวสามารถพูดคุยกันตรงไปตรงมา ไม่ต้องพูดอ้อมค้อม				
6. ครอบครัวไม่สามารถบอกในสิ่งที่คิดหรือรู้สึกในใจ				
7. เมื่อมีคนในครอบครัวพูด จะรู้กันได้อย่างชัดเจนว่าเขารู้สึกอย่างไร				
8. มีการตกลงกันในบ้าน ว่าใครจะทำงานบ้านอะไรโดยแบ่งงานกันอย่างเท่าเทียมและเหมาะสม				
9. คนที่ได้รับมอบหมายงานในบ้าน จะมีการตรวจสอบและตักเตือน				
10. ครอบครัวมีปัญหาค่าใช้จ่าย				
11. บ่อยครั้งที่รู้สึกว่าต้องเก็บกดอารมณ์ไว้				
12. ครอบครัวอยู่ร่วมกัน แต่ไม่มีการสนใจใส่ใจกันเลย				
13. เพราะความอยากรู้อยากเห็น จึงต้องแสดงความห่วงใยกัน				
14. ครอบครัวสนใจกัน เพื่อแสดงให้คนอื่นเห็นว่าเป็นคนดี				
15. ครอบครัวเราใส่ใจกัน คิดแบบใจเขาใจเรา				
16. ทุกคนร่วมมือปฏิบัติตามกฎที่ตั้งไว้				
17. ไม่มีใครยอมฟังใคร				
18. ทุกบ้านมีปัญหา แต่ครอบครัวสามารถแก้ปัญหาได้ดี ไม่กลายเป็นปัญหาเรื้อรัง				
19. ครอบครัวสามารถเข้าใจความรู้สึกของผู้พูดได้ชัดเจน				
20. ครอบครัวแบ่งงานกันทำอย่างเหมาะสม				
21. มีการตรวจสอบหน้าที่งานบ้านของสมาชิกแต่ละคน				
22. การแสดงออกทางอารมณ์ได้ทั้งสุขและเศร้า				
23. แสดงความโกรธไม่ได้ เพราะกลัวคนอื่นไม่พอใจ				
24. ครอบครัวสนใจใส่ใจความต้องการของสมาชิกในครอบครัวแต่ละคน				
25. กฎในบ้านมีไว้เพื่อไม่ให้เดือดร้อนต่อตัวเองและผู้อื่น				

เครื่องมือที่ใช้ในการทำแบบประเมิน

1. แบบประเมินการทำหน้าที่ครอบครัวของคนไทยฉบับนี้ ทำการทดสอบการปฏิบัติหน้าที่ชีวิตประจำวันของสมาชิกในครอบครัวทั้งหมด 7 ด้าน แบ่งออกเป็นด้านการแก้ปัญหา 4 ข้อ การสื่อสาร 3 ข้อ การปฏิบัติตามบทบาทของแต่ละคน 3 ข้อ การตอบสนองทางอารมณ์ 1 ข้อการมีความผูกพันทางอารมณ์ 4 ข้อ การควบคุมพฤติกรรมของสมาชิก 2 ข้อ และลักษณะหน้าที่ทั่วไป 8 ข้อ รวมทั้งสิ้น 25 ข้อ
2. เกณฑ์การให้คะแนน จะเป็นแบบมาตราส่วนประมาณค่า โดยมีคำตอบให้เลือก 4 ระดับ คือ ไม่ตรงเลย ตรงเล็กน้อย ตรงปานกลาง ตรงมากสุด

กลุ่มที่ 1 เป็นข้อความบวก จำนวน 16 ข้อ ให้คะแนนดังนี้

(ข้อ 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25)

ไม่ตรงเลยให้ 0 คะแนน, ตรงเล็กน้อยให้ 1 คะแนน, ตรงปานกลางให้ 2 คะแนน, ตรงที่สุดให้ 3 คะแนน

กลุ่มที่ 2 เป็นข้อความลบ จำนวน 9 ข้อ ให้คะแนนดังนี้

(ข้อ 1, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 23)

ตอบไม่ตรงเลยให้ 3 คะแนน, ตรงเล็กน้อยให้ 2 คะแนน, ตรงปานกลางให้ 1 คะแนน, ตรงที่สุดให้ 0คะแนน

การแปลผล

รวมคะแนนทุกข้อ ในแต่ละด้าน แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยที่กำหนดดังนี้

คะแนน 0.00-0.75 หมายถึง การทำหน้าที่ของครอบครัวด้านนั้น ยังไม่ค่อยดี

คะแนน 0.76-1.50 หมายถึง การทำหน้าที่ของครอบครัวด้านนั้น ดีเล็กน้อย

คะแนน 1.51-2.25 หมายถึง การทำหน้าที่ของครอบครัวด้านนั้น ดีพอสมควร

คะแนน 2.26-3.00 หมายถึง การทำหน้าที่ของครอบครัวด้านนั้น ดีมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Deacon S.A., Piercy F.P.. Qualitative methods in Family evaluation: Creative assessment techniques. Am J Fam Ther 2001,29(5):355-73.
2. Meyer G.J., Finn S.E., Eyde L.D., Kay G.G., Moreland K.L., Dies R.R., Read G.M.. Psychological testing and psychological assessment: A reviews of evidence and issues. Am Psychol 2001;56(2):128.
3. Lavee Y., Avisar Y.. Use of standardized assessment instruments in couple therapy: the role of attitudes and professional factors. J Marital Fam Ther 2006:32(2):233-44.
4. Bray J.H.. Family assessment: Current issues in evaluating families. Fam Relations 1995;469-77.
5. Hawley D.R.. Couples in crisis: Using self report instruments in marriage counseling. Pastoral Psychol 1994;43(2):93-103.

6. Eppler C., Weir S., Family assessment in K-12 settings: Understanding family systems to provide effective, collaborative services. Psychol in the Schools 2009;46(6):501-14.
7. Boughner S.R., Hayes S.F., Bubenzer D.L., West J.D.. Use of standardized assessment instruments by marital and family therapist: A survey. J Marital Fam Ther 1994;20(1):69-75.
8. Ghanbaripanah A., Mustaffa M.S.. The review of Family assessment in Counseling. IJFPSS Int J Fun Psychol Soc Sci 2012;2(2):32-35.
9. Butler J.F.. The family diagram and Genogram: comparison and contrasts. Am J Fam Ther 2008;36(3):169-80.
10. Hamilton E., Carr A.. Systematic Review of self-report Family Assessment measures. Fam Process 2016;55(1):16-30.
11. Supppitiporn Su, Suppapitiporn S. The Family functioning and glycemic control of non-insulin dependent diabetes mellitus. Chula Med J 2005 May;49(5):269-80.
12. Wang J, He M, Zhao X. Depressive symptoms, Family Functioning and Quality of life in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. Can J Diabetes 2015;39(6):507-12.
13. Glasgow RE, Wagner EH, Kaplan RM, Vinicor F, Smith L, Norman J. If diabetes is a health problem, why not treat it as one? A population-base approach to chronic illness. Ann Behav Med 1999;21(2):159-70.
14. Wen LK, Parchman ML, Shepherd MD. Family support and diet barriers among older Hispanic adults with type 2 diabetes. Fam Med 2004;36(6):423-30
15. Elham Azmoude, Mahin Tafazoli. Azam parnan. Assessment of Family Functioning and its Relationship to Quality of life in Diabetic and Non-Diabetic Women. J of Caring Science2016;5(3):231-239.
16. Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster family assessment device. J Marital Fam Ther1983;9:171-80
17. Smilkstein G. The Family APGAR: A proposal for a family function test and its use by physicians. J FAM Pract 1978;6(6):1231-39.
18. Smucker W.D., Wildman B.G., Lynch T.R. Relationship between the Family apgar and behavioral problems in children. Arch Fam Med 1995;4:535-39.
19. Willam G., Paul A., Kell J.K., James J.W., Tillman F., Lind S., Michael H., John O.. Does the Family APGAR effectively Measure Family Functioning? J Fam Pract 2001;50(1):19-25.
20. Good M.J., Smilkstein G., Good B.J., Shaffer T., Arrons T.. The family APGAR index: a study of construct validity. J Fam Pract 1979;8:577-82.
21. Trangkasombat U.. Family functioning in the Families of psychiatric patients: A Comparison with nonclinical Families. J Med Assoc Thai 2006;89(11):1946-53.
22. ณัฐดาว คชพลายุกต์, ผศ.ดร.ทิพย์วัลย์ สุรินยา. Family Function, Personality, Self-Esteem and Helping Behavior of High School Stuents in Bang Saphan District, Prachuap Khiri Khan Province. J. of Soc Sci Hum 2012;38(2):125-38.
23. Supphapitiphon S., Buathong N., Suppapitiporn Si. Reliability and Validity of the Family State and Functioning Assessment Scale. In process publishing.

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของการติดเชื้อไวรัสที่นำโดยแมลง
(laboratory diagnosis of arboviral infections)

ศิวะพร บุณยทรัพยากร
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

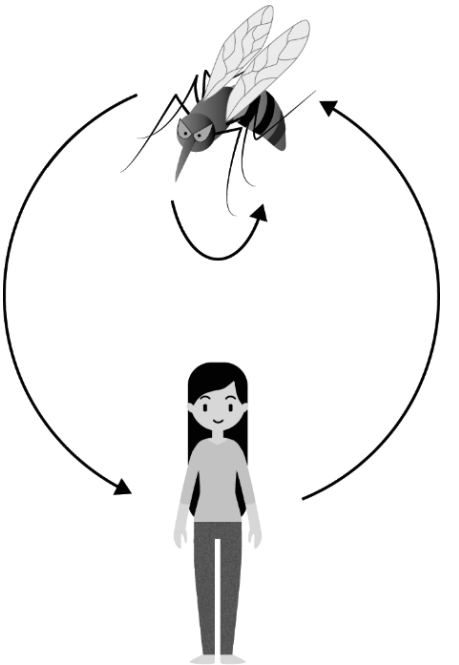
บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสที่นำโดย Arthropod หมายถึง โรคที่มีแมลงหรือแมงเป็นพาหะ (arthropod-borne viruses; Arboviruses) เช่น ยุง ริ้นฝอยทราย เห็บ เป็นต้น โดยไวรัสที่นำโดยแมลงเหล่านี้มีที่มาจากทั้งหมด 14 วงศ์ (family)[1] และไวรัสเหล่านี้มีวงจรชีวิตที่ต้องสลับการเพิ่มจำนวนไวรัสในพาหะ (Arthropod vector) และเจ้าบ้าน (vertebrate host) (รูปที่ 1) ซึ่งมีสภาพแวดล้อมภายในร่างกายที่แตกต่างกันมาก ตั้งแต่ชนิดตัวรับที่ผิวเซลล์ อุณหภูมิร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกัน เป็นต้น[2] การติดเชื้อในพาหะมักมีรูปแบบไม่รุนแรงแต่คงอยู่ตลอดชีวิต (sustained and life-long) และยังสามารถถ่ายทอดเชื้อไวรัสจากรุ่นสู่รุ่น (vertical transmission) ในขณะที่การติดเชื้อในเจ้าบ้านมักจะเฉียบพลัน หายขาด (acute and resolved) และไม่พบการถ่ายทอดเชื้อไวรัสจากรุ่นสู่รุ่น

สำหรับการติดเชื้อในเจ้าบ้าน พบว่าไวรัสกลุ่มนี้เข้าสู่ร่างกายเจ้าบ้านผ่านการถูกเจาะดูดจากพาหะที่ติดเชื้อไวรัส และไวรัสมีการเพิ่มจำนวนอยู่ในต่อมน้ำลายอยู่แล้ว ไวรัสจะเพิ่มจำนวนในผิวหนังบริเวณที่ถูกกัดและเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (viremia) นำไปสู่การติดเชื้อทั่วร่าง (systemic infection) โดยไวรัสแต่ละชนิดมีรูปแบบการแสดงอาการเด่นต่อระบบอวัยวะต่างๆ ที่แตกต่างกัน เช่น ระบบไหลเวียนโลหิต (hematologic system) ระบบประสาทส่วนกลางหรือส่วนปลาย (central or peripheral nervous system) ผิวหนังและข้อ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม อาการในระยะแรกหลังจากติดเชื้อและฟักตัว มักจะพบไข้ ปวดศีรษะ และปวดเมื่อยตามตัว (acute febrile illness) คล้ายกันเกือบทั้งหมด ในระยะต่อมาจึงมีการพัฒนาอาการจำเพาะ เช่น hemorrhagic symptoms, encephalitis, Guillain-Barre syndrome, arthritis, exanthema, edema, conjunctivitis เป็นต้น[3] ในกรณีที่มีอาการรุนแรงผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสประมาณร้อยละ 60-80 จะไม่แสดงอาการ หรือแสดงอาการไม่รุนแรง (asymptomatic or oligosymptomatic) เช่นเดียวกับรูปแบบการแสดงอาการของโรคติดเชื้อไวรัสทั่วไป

การแพร่กระจายของไวรัสเหล่านี้มักจะขึ้นกับถิ่นที่อยู่ของพาหะเป็นหลัก เนื่องจาก arbovirus มีความจำเพาะสูงกับชนิดของทั้งพาหะและเจ้าบ้าน[4] ความจำเพาะนี้ถูกกำกับด้วยปริมาณไวรัส (viral

load) ที่ผลิตได้ในพาหะและเจ้าบ้านนั้น ในกรณีที่พาหะไปกัดสิ่งมีชีวิตที่ไม่ใช่เจ้าบ้านโดยธรรมชาติ ให้ได้รับเชื้อด้วยความบังเอิญ (accidental host) ส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถเพิ่มปริมาณในกระแสเลือดให้สูงพอที่จะแพร่พันธุ์ให้พาหะได้ต่อไป แต่ยังสามารถก่อโรครุนแรงในเจ้าบ้านนั้นได้ เช่น ไวรัสไข้สมองอักเสบ JE (Japanese encephalitis virus, JEV) และไวรัสไข้สมองอักเสบ west nile (west nile encephalitis virus, WNV) เป็นต้นในช่วง 10-20 ปีที่ผ่านว่า มีหลายปัจจัยที่เอื้ออำนวยให้เกิดการกระจายของไวรัสกลุ่มนี้ เช่น การขยายตัวของเมือง ภาวะโลกร้อน และการเดินทางโดยเครื่องบิน ส่งผลให้เกิดการระบาดที่สำคัญ เช่น WNV ในปี ค.ศ. 2000-2012 ที่สหรัฐอเมริกา และ congenital Zika virus (ZIKV) ที่บราซิล หมู่เกาะ Yap และ French Polynesian เป็นต้น สำหรับประเทศไทย กลุ่มโรคติดเชื้อที่เกิดจาก arbovirus ถือเป็นโรคประจำถิ่น โดยพบว่าไวรัส dengue ยังคงก่อปัญหาสาธารณสุขระดับประเทศอย่างต่อเนื่องมากว่า 30 ปี ไวรัสนี้มียุงลาย (*Aedes* spp.) เป็นพาหะ นอกจากนี้ ข้อมูลระบาดวิทยาจากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขในระยะ 2-3 ปีที่ผ่านมา พบว่ามีไวรัส Zika (ZIKV) และ chikungunya (CHIKV) แพร่กระจายร่วม (co circulation) อยู่ในประเทศโดยมียุงลายเป็นพาหะเช่นเดียวกัน โรคที่เกิดจาก arbovirus ทั้งสามชนิดนี้ต้องการการวินิจฉัยแยกโรคจากกันเพื่อนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมเฉพาะโรคต่อไป



รูปที่ 1. วงจรชีวิตของไวรัสที่นำโดย arthropod

ตารางที่ 1. ตัวอย่าง Arbovirus ที่ก่อโรคในคน

Family	**Arbovirus**	**Arthropod vector (genus)**	**Major clinical manifestation**	**Endemic area**
Flaviviridae (+ssRNA)	Dengue	Mosquito (*Aedes*)	Hemorrhagic symptoms	worldwide
	Yellow Fever	Mosquito (*Aedes*)	Hemorrhagic symptoms	-
	West Nile	Mosquito (*Culex*)	Encephalitis	Middle East Asia, North America
	Japanese encephalitis	Mosquito (*Culex*)	Encephalitis	East/South East Asia
	St. Louis encephalitis	Mosquito (*Culex*)	Encephalitis	North America
	Zika	Mosquito (*Aedes*)	Central/Peripheral/ Congenital nervous system	Tropical region
Togaviridae (+ssRNA)	Eastern equine encephalitis	Mosquito (*Culiseta*)	Encephalitis	North America
	Sindbis	Mosquito (*Culex*)	Arthritis	Europe
	Chikungunya	Mosquito (*Aedes*)	Arthritis	Tropical region
Bunyaviridae (-ssRNA)	La crosse encephalitis	Mosquito (*Aedes*)	Encephalitis	North America
Reoviridae (dsRNA)	Colorado tick fever	Tick (*Dermacenter*)	Mild	North America

เนื้อเรื่อง

1. Dengue virus

1.1 Clinical information

โรคติดเชื้อ dengue เป็นปัญหาสำคัญระดับโลก เนื่องจากมีผู้ติดเชื้อไวรัสโดยเฉลี่ย 390 ล้านรายต่อปี[5] และกลายเป็นโรคประจำถิ่น (endemic) ในเขตร้อน (tropical area) โดยพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น 30 เท่าภายในระยะเวลา 50 ปีที่ผ่านมา ในประเทศไทยซึ่งเป็นหนึ่งในแหล่งระบาดของเชื้อพบอัตราป่วยเพิ่มขึ้น

ในระยะเวลา 20 ปี อยู่ที่ 50-100 คนต่อประชากร 100,000 ราย เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคคือ dengue virus serotype 1-4 (DENV1-4) ที่มีความเหมือนกันในระดับกรดอะมิโนที่ร้อยละ 65 เป็นสมาชิกของ Family Flaviviridae ซึ่งมีจีโนมเป็นสารพันธุกรรมเป็น RNA สายบวกสายเดี่ยว (positive-sense single-stranded RNA, +ssRNA) และมี envelope ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 40-60 นาโนม. มียุงลายตัวเมียเป็นพาหะนำโรค พยาธิกำเนิดในคนเริ่มต้นหลังจากยุงที่มีเชื้อไวรัสในน้ำลายกัด เชื้อไวรัสจะเข้าสู่ immature dendritic cell (DC) ที่อยู่ในบริเวณผิวหนัง ต่อมาเมื่อ DC เดินทางไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง เชื้อไวรัสที่เพิ่มจำนวนอยู่ใน DC จะออกจากเซลล์ด้วยวิธี budding และเข้าสู่ monocyte-macrophage lineage cells ทำให้กลุ่มเซลล์นี้ติดเชื้อไวรัส และเมื่อเซลล์ monocyte พาเชื้อไวรัสเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้เกิด primary viremia และทำให้เกิดการติดเชื้อในอวัยวะเป้าหมาย ได้แก่ ตับ ม้าม ไต ไขกระดูก เป็นต้น ซึ่งห่างไกลจากผิวหนังบริเวณที่ติดเชื้อครั้งแรก จากนั้นไวรัสจะเพิ่มจำนวนในอวัยวะเป้าหมาย และเพิ่มปริมาณไวรัสในกระแสเลือดจนถึงระดับที่ตรวจพบได้

การติดเชื้อครั้งแรก (primary infection) มักจะถูกเรียกว่า dengue fever หรือ classical dengue มีอาการไข้ ปวดเมื่อยตามตัว และส่วนใหญ่จะไม่มีอาการรุนแรง แยกจากโรคอื่นได้ยาก ยกเว้นจะส่งตรวจจำเพาะทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ พบว่าอาการรุนแรงจะพบบ่อยที่สุดจากการติดเชื้อซ้ำเป็นครั้งที่สองจากไวรัสต่าง serotype (secondary heterotypic infection) นอกจากนี้ พบอาการรุนแรงจากการติดเชื้อครั้งแรก (primary infection) ได้บ้าง ซึ่งมีอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มเด็กอายุ 6-8 เดือน เพราะเป็นช่วงเวลาที่ protective immunity จากแม่กำลังลดลง[6] ในขณะที่การติดเชื้อในครั้งที่สามละสี่ (tertiary และ quaternary heterotypic infections) จะไม่มีอาการรุนแรงหรือไม่มีอาการ (subclinical manifestations) เกือบทั้งหมด[7] โดยปัจจัยที่มีผลต่ออาการรุนแรงมาจากทั้งเจ้าบ้าน (อายุ เพศ เชื้อชาติ และโรคประจำตัว) และไวรัส (strain virulence) สาเหตุหลักที่มักจะเกิดโรครุนแรงในการติดเชื้อครั้งที่สองนั้น เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้ง humoral และ cell-mediated immunity ที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัส strain ที่ติดในครั้งแรกทำปฏิกริยากับเชื้อที่ติดในขณะนั้นแต่มีความจำเพาะไม่เพียงพอที่จะฆ่าเชื้อได้ โดยมีรายงานว่า มีการทำงานเพิ่มมากขึ้นของระบบภูมิคุ้มกันทั้งจาก antibody-mediated response[8-10], complement components[11], และ memory T cell-mediated reaction[12]

ในคนไข้ที่แสดงลักษณะอาการของ hemorrhagic fever ในการติดเชื้อไวรัสเป็นครั้งที่สองนั้น อาการจะพบว่าลักษณะโดยทั่วไปของการติดเชื้อแบ่งเป็น 3 ระยะ (phases) ได้แก่ ระยะไข้ (febrile) ระยะวิกฤต (critical) และระยะฟื้นตัว (recovery) ซึ่งสามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นได้ (provisional diagnosis) จากประวัติ ตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน เช่น complete blood count, blood smear เป็นต้น

1. ระยะไข้ ผู้ป่วยมีไข้สูงและอาการปวดศีรษะ ปวดกระบอกตา ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ข้อ และกระดูก (breakbone fever) คลื่นไส้อาเจียน กินได้น้อย แต่มักไม่พบอาการไอหรือน้ำมูก ในเด็กเล็กอาจพบ febrile seizure ได้ อาการระยะนี้จะคงอยู่ประมาณ 3-7 วัน และพบว่ามีความสัมพันธ์กับ viremia

และระดับ pro-inflammatory cytokines ที่เพิ่มขึ้น ในบางรายจะพบระดับเม็ดเลือดขาวลดลง (leukopenia) และอาจพบ plasmacytoid atypical lymphocyte

2. ระยะวิกฤต เป็นระยะที่ไข้เริ่มลง และเป็นภาวะเฝ้าระวังผู้ป่วย shock ส่วนใหญ่อาการระยะนี้จะคงอยู่ประมาณ 24-48 ชั่วโมง ผู้ป่วยบางรายมีอาการรุนแรงมากจนเสียชีวิต ในขณะที่บางรายไม่พบอาการในระยะนี้อย่างชัดเจน อาการรุนแรงที่พบมีทั้ง hypovolemic shock จาก severe plasma leakage หรือ massive bleeding หรือจาก severe organ impairment โดยในระยะนี้จะพบระดับ hematocrit เพิ่มขึ้นสวนทางกับ platelet ที่ลดลง ระดับ viremia และ viral protein (NS1) ลดลง ในขณะที่แอนติบอดีกำลังเพิ่มขึ้นเข้าสู่ระดับที่ตรวจพบได้

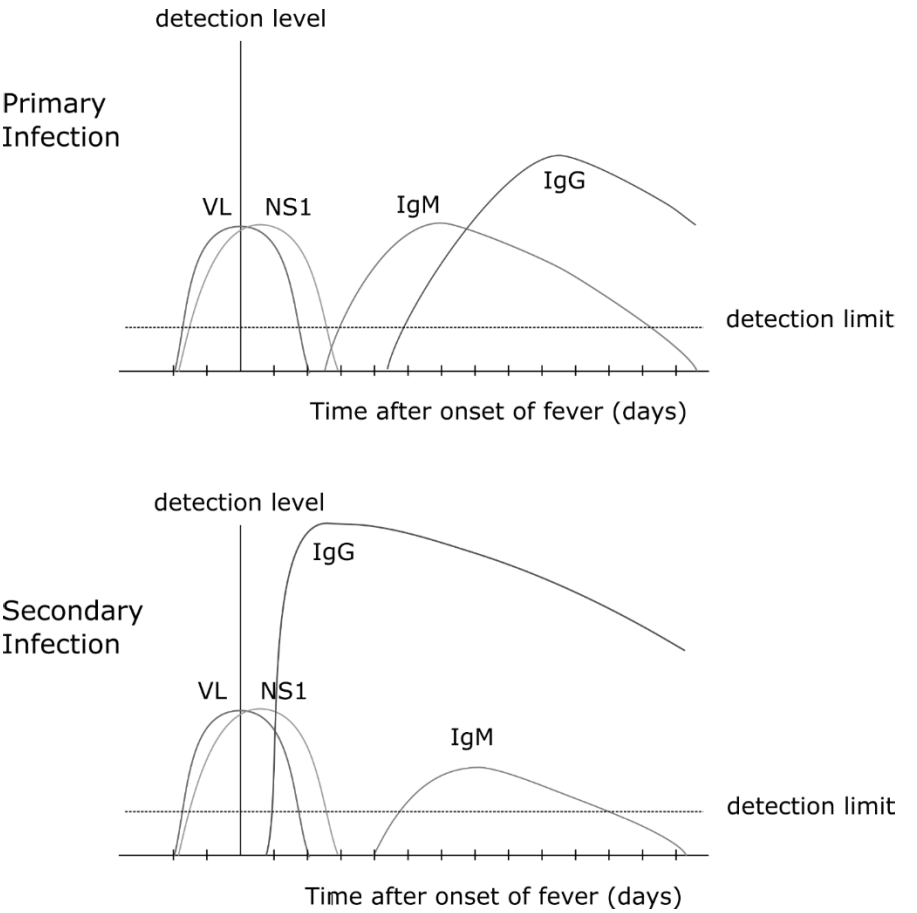
3. ระยะฟื้นตัว เป็นระยะที่ร่างกายปรับตัวกลับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยจะกลับมาอยากอาหาร (appetite) หัวใจเต้นช้าลง (bradycardia) บางรายพบผื่นแดงตามตัว (convalescent rash) และมีอาการคัน ระยะนี้จะมีการดูดกลับสารน้ำเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ระดับ hematocrit และ platelet ปรับตัวกลับสู่ค่าเดิม นอกจากนี้ ยังพบปัสสาวะเพิ่มขึ้น (diuresis) พบระดับแอนติบอดีต่อไวรัสขึ้นสูง ในขณะที่เชื้อไวรัสและ cytokines ลดลงจนตรวจไม่พบ

สำหรับการวินิจฉัย ในปี ค.ศ. 2009 องค์การอนามัยโลกได้ปรับแนวทางการวินิจฉัยและรักษาเพื่อให้ครอบคลุมกับคนไข้ทั่วโลก การวินิจฉัยการติดเชื้อระยะไข้เป็นการติดเชื้อ dengue ที่มีหรือไม่มีสัญญาณอันตราย และวินิจฉัยภาวะติดเชื้อรุนแรง (severe dengue) ในระยะวิกฤต สำหรับประเทศไทยใช้แนวทางการวินิจฉัยโดยเน้นการสังเกตอาการ plasma leakage ซึ่งพบมากกับกลุ่มประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เป้าหมายที่เพิ่มความจำเพาะขึ้นเพื่อที่จะลดผลบวกลวง (false positive) ลง

ในปัจจุบันเป้าหมายการรักษายังคงเป็นแบบประคับประคอง โดยหลักการอยู่ที่การบริหารสารน้ำให้เหมาะสมไม่ให้น้อยเกินไปในระยะวิกฤตหรือมากเกินไปในระยะฟื้นตัว หมั่นประเมินคนไข้โดยละเอียดเพื่อให้คนไข้ผ่านภาวะวิกฤตไปสู่ระยะฟื้นตัวได้ เนื่องจากยังไม่มีวัคซีนหรือยาที่จำเพาะต่อโรค นอกจากนี้ ห้ามให้ยาลดไข้กลุ่ม NSAIDs เด็ดขาด เพราะจะไปทำให้ภาวะ coagulopathy แย่ลงไปอีก

1.2 วิธีการทดสอบ

วิธีทดสอบยืนยันการติดเชื้อไวรัส dengue (laboratory-confirmed dengue infection) มีหลายวิธี โดยสามารถแบ่งได้เป็นการตรวจหาไวรัสในระยะแรกของการติดเชื้อ ในรูปแบบ infectious virion (dengue virus isolation) สารพันธุกรรม (dengue RNA) และโปรตีนของไวรัส (dengue NS1) กับการตรวจหาภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีต่อการติดเชื้อไวรัส (dengue IgM, dengue IgG) ในระยะหลังของการติดเชื้อ[13] (รูปที่ 2)

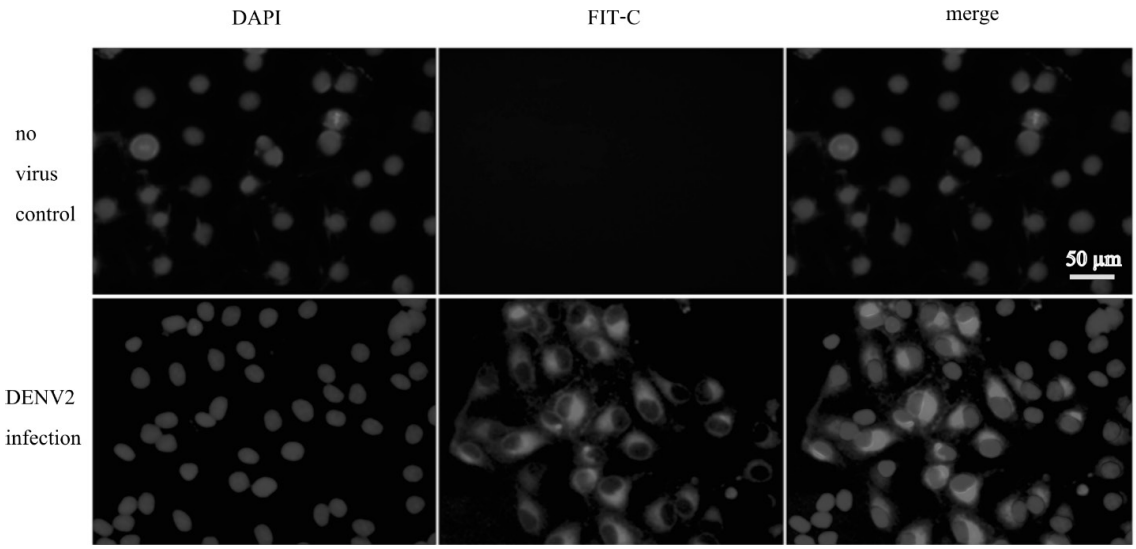


รูปที่ 2. ช่วงเวลาที่ตรวจพบสารพันธุกรรม (VL) โปรตีน (NS1) และแอนติบอดี (IgM และ IgG) ของไวรัส dengue ในการติดเชื้อครั้งแรกและครั้งที่สอง

1. Viral isolation

การเพาะเลี้ยงไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยงที่มีต้นกำเนิดจากลิง เช่น Vero cell line หรือจากยุง เช่น C6/36 cell line เพื่อตรวจหา infectious virion จากตัวอย่าง plasma serum หรือ buffy coat ของคนไข้ โดยเลี้ยงเซลล์ใน shell vial และให้เซลล์ติดเชื้อไวรัสที่ได้จากในตัวอย่าง จากนั้นเลี้ยงเซลล์ต่ออีก 2-5 วัน และวินิจฉัยด้วย indirect immunofluorescent assay โดยใช้ primary antibody ที่จำเพาะกับ dengue protein (เช่น anti-dengue E domain III) และ ใช้ secondary antibody ที่จับกับ Fc ของ primary antibody และติดฉลากด้วยสารเรืองแสง FIT-C (รูปที่ 3) โดยจะเห็นการเรืองแสงสีเขียวเฉพาะในเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเท่านั้น นอกจากนี้ ยังสามารถย้อมนิวเคลียสด้วย DAPI เพื่อให้เห็นตำแหน่งของเซลล์ได้ชัดเจนขึ้น วิธีนี้จัดเป็น gold standard [14] เนื่องจากมีความจำเพาะสูงสุด แสดงให้เห็นถึงการติดเชื้อในขณะนั้นอย่างชัดเจน และมีข้อดีที่สามารถรายงานแยก serotype ได้จาก serotype-specific antibody ที่ใช้ในขั้นตอน indirect immunofluorescent assay อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น วิธีทดสอบที่ต้องใช้เวลานานกว่า 7 วัน มีค่าใช้จ่ายสูง และต้องอาศัยความชำนาญขั้นสูงของนักเทคนิคการแพทย์และห้องปฏิบัติการ

ที่มีความพร้อมกับการเพาะเลี้ยงเซลล์และไวรัส นอกจากนี้ยังมีความไวต่ำ ต้องอาศัยการเก็บและส่งตัวอย่างที่รวดเร็วและห้ามแช่แข็ง โอกาสพบเชื้อไวรัสตัวเป็นอยู่ในระยะแรกของการติดเชื้อเท่านั้น และไม่สามารถแยกการติดเชื้อครั้งแรกกับครั้งที่สองจากกันได้



รูปที่ 3. เทคนิค Indirect Immunofluorescent สำหรับตรวจหาการติดเชื้อไวรัส dengue

2. Nucleic acid detection

การตรวจหา RNA genome ด้วยหลักการ reverse transcription (RT) และ polymerase chain reaction (PCR) เนื่องจากไวรัสมีสารพันธุกรรมเป็น RNA การตรวจหาสารพันธุกรรมเริ่มจากสกัด RNA จากตัวอย่าง plasma serum หรือ buffy coat ของคนไข้ แล้วเปลี่ยน RNA เป็น cDNA และเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม ด้วยหลักการ RT-PCR นี้ทำให้วิธีการนี้มีทั้งความไวและความจำเพาะสูง นอกจากนี้ ในปัจจุบันสามารถวัดปริมาณด้วยเทคนิค quantitative PCR หรือรายงานผลแยก serotype ได้จากการใช้ fluorescent probe จำเพาะสำหรับแต่ละ serotype นอกจากนี้ ยังมีข้อดีในแง่ความรวดเร็ว สามารถรายงานผลได้ภายใน 24 ชั่วโมง สำหรับข้อเสียของวิธีการนี้คือ อาจเกิดผลบวกลวงจากการปนเปื้อนข้ามหลอดได้ง่าย ต้องการนักเทคนิคการแพทย์และห้องปฏิบัติการที่มีความพร้อม ราคาค่อนข้างสูง ต้องอาศัยตัวอย่างจากช่วงแรกของการติดเชื้อ และไม่สามารถแยกการติดเชื้อครั้งแรกกับครั้งที่สองจากกันได้ วิธีนี้ไม่มีการใช้แอนติบอดีในขั้นตอนการทดสอบ ถือว่าเป็น laboratory-confirmed test หมายเหตุ ห้ามใช้สารกันเลือดแข็งตัวชนิด heparin เด็ดขาด เนื่องจาก heparin รบกวนปฏิกิริยา polymerase chain reaction

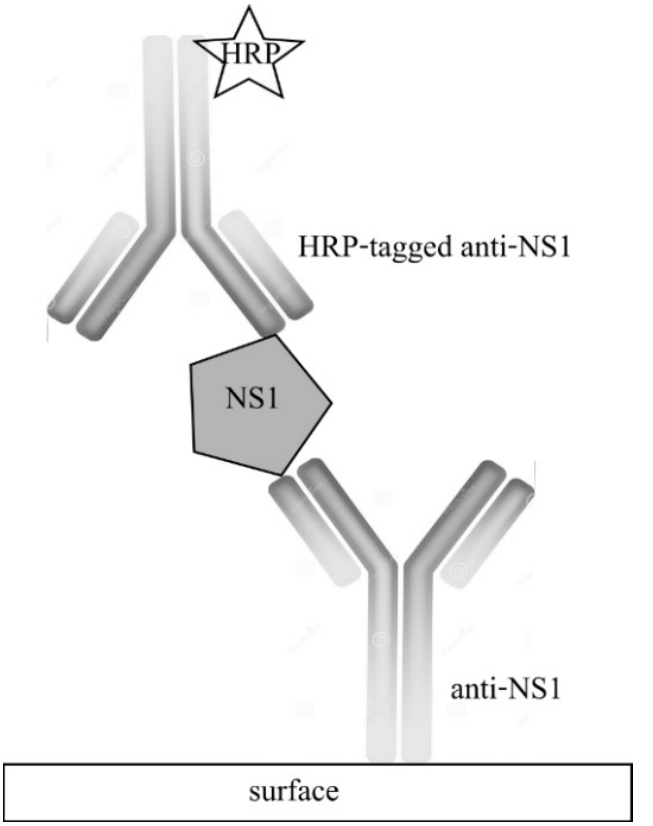
3. Viral antigen (NS1)

การตรวจหาโปรตีนของไวรัส ชื่อ nonstructural protein 1 (NS1) ในตัวอย่าง plasma หรือ serum มักจะตรวจพบในช่วงแรกของการติดเชื้อเช่นเดียวกับ infectious virion และ viral genome โดยการตรวจ viral antigen ด้วยวิธีทางทางภูมิคุ้มกันวิทยา (diagnostic immunoassays) ด้วยวิธี ELISA และ rapid Immunochromatography ซึ่ง NS1 โดยหลักการตรวจต้องอาศัยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ NS1 เป็นส่วน

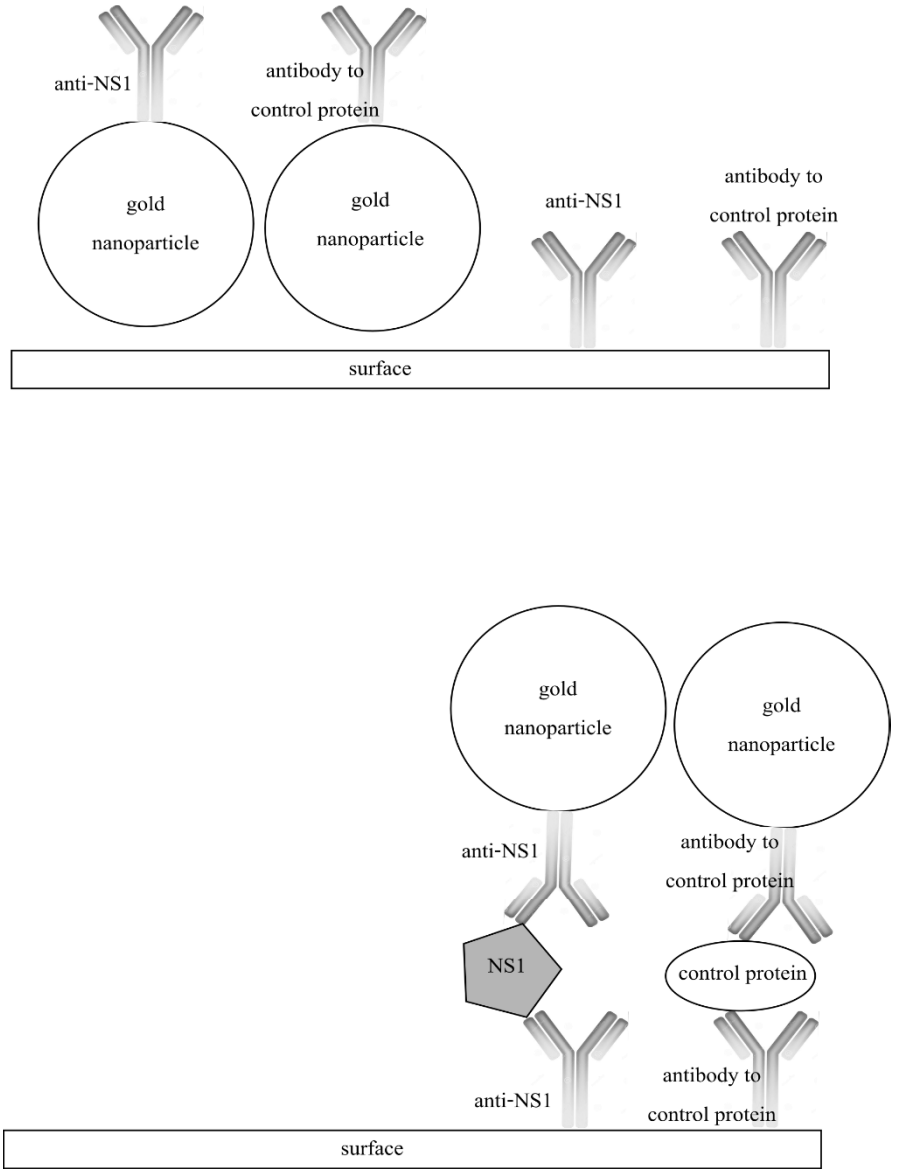
ประกอบสำคัญในขั้นตอนการตรวจ ตัวโปรตีนมีความแตกต่างในแต่ละ serotype และสามารถออกแบบให้การทดสอบแยก serotype แต่ไม่สามารถแยกการติดเชื้อครั้งแรกกับครั้งที่สองจากกันได้ จากการสำรวจ epitope mapping พบว่า monoclonal antibody ของชุดทดสอบที่มีขายในท้องตลาดเพื่อการวินิจฉัย มักจะจับกับ antigen ในบริเวณ immunodominant peptide ที่อยู่บริเวณ C-terminal ของโปรตีน วิธีที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (รูปที่ 4) กับ rapid immunochromatographic assay (รูปที่ 5) ซึ่งทั้งสองวิธีมีความแตกต่างในด้านหลักการ ความสะดวกต่อการใช้งาน และความไว ความจำเพาะของการตรวจ ได้ถูกทดสอบและรายงานผล ดังนี้ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. ความไว ความจำเพาะ และ turnaround time ของการทดสอบ DENV NS1 captured ELISA และ rapid immunochromatographic assay[15]

การทดสอบ DENV NS1	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	Turnaround time
captured ELISA	85.6-95.9	95-100	111-160 minutes
Rapid Immunochromatographic assay	71.9-79.1	95-100	15-30 minutes



รูปที่ 4. หลักการของการทดสอบ NS1 ELISA



รูปที่ 5. หลักการของการทดสอบ NS1 immunochromatography

NS1 ELISA มีการผลิตเพื่อการค้า เช่น Platelia Dengue NS1 Ag ELISA (Bio-Rad, France) DENV detect NS1 ELISA (Inbios international, United States) และ Panbio Dengue Early ELISA (Alere, United States) ใช้หลักการ sandwich-type immunoassay หรือ captured ELISA ทั้งหมด (โดย pre-coated 96-well plate ด้วย monoclonal antibody ต่อ NS1 ที่มีในตัวอย่างน้ำเหลืองของผู้ป่วย และต่อมาใส่ monoclonal antibody ต่อ NS1 ในอีก epitope หนึ่ง โดยติดฉลากให้สามารถอ่านผลได้เป็นความเข้มสี) วิธีการนี้ต้องอาศัยนักเทคนิคการแพทย์ที่มีความชำนาญ และห้องปฏิบัติการที่มี incubator และ plate reader spectrophotometer ใช้เวลาปฏิบัติการ 111-160 นาที สามารถรายงานผลได้ภายใน 24 ชั่วโมง มีความไวที่ร้อยละ 85.6-95.9 ความจำเพาะที่ร้อยละ 95-100

Rapid Immunochromatographic assay มีการผลิตเพื่อการค้าจากหลายบริษัท เช่น Dengue NS1 Ag STRIP (Bio-Rad, France) DENV NS1 Detect Rapid test (Inbios international, United States) Panbio Dengue Early Rapid และ SD Bioline Dengue NS1 Ag Rapid test (Alere, United States) อยู่ในรูปแบบ lateral flow rapid (strip) test ซึ่งเป็น bedside testing (point-of-care testing, POCT) ใช้หลักการ Immunochromatography โดยให้ NS1 ที่อยู่ในตัวอย่าง จับกับ monoclonal antibody ที่ติดฉลากกับ gold nanoparticle จากนั้น Ag-Ab complex จะเคลื่อนที่ในกระดาษกรอง (paper-base liquid chromatography) โดยละลายไปกับน้ำ ที่ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลาย (solvent) จนกระทั่งไปจับกับ monoclonal antibody ต่อ NS1 ในอีก epitope หนึ่ง ที่ถูก pre-coated ล่วงหน้า และทำให้สะสมในบริเวณนั้นจนเกิดสีที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า วิธีการนี้มีความสะดวกที่สามารถทำการทดสอบข้างเตียงได้โดยไม่ต้องการอุปกรณ์ในห้องปฏิบัติการ มีความรวดเร็วอ่านผลได้ภายใน 15-30 นาที มีความไวที่ร้อยละ 71.9-79.1 ความจำเพาะที่ร้อยละ 95-100

โดยทั่วไป พบว่าประสิทธิภาพในด้านความไวของ ELISA ดีกว่า rapid test เสมอโดยไม่ขึ้นกับบริษัทผู้ผลิต แต่ทั้งสองการทดสอบมีประสิทธิภาพในด้านความจำเพาะเท่ากันและอยู่ในระดับสูงมาก ทำให้ positive predictive value มีค่ามากกว่าร้อยละ 85 แสดงให้เห็นว่าหากการทดสอบให้ผลบวก จะมีความน่าเชื่อถือมากเพียงพอโดยไม่ต้องการยืนยันซ้ำด้วยการทดสอบอื่นอีก แต่ในกรณีที่การทดสอบให้ผลลบโดยที่อาการทางคลินิกยังสงสัยการติดเชื้อไวรัส dengue อยู่ แนะนำให้ส่งตรวจ specific IgM/IgG หรือ RT-PCR เพิ่มเติม เพื่อให้ครอบคลุมระยะการติดเชื้อทั้ง 3 ระยะได้ มีข้อสังเกตว่าการตรวจหา DENV4 NS1 มีค่าความไวต่ำที่สุดในทุกชนิดการทดสอบ เมื่อเทียบกับ NS1 จาก serotype อื่นๆ

4. Antibody detection

การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อไวรัส (viral specific antibody) ชนิด IgM กับ IgG จะเริ่มตรวจพบในระยะที่ 2 และชัดเจนในระยะสุดท้ายของการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังตรวจพบหลังจากหายเป็นปกติไปอีก 3-8 สัปดาห์ การตรวจชนิดแอนติบอดี IgM หรือ IgG สามารถบ่งบอกการติดเชื้อครั้งแรกหรือครั้งที่สองได้ โดยสำหรับ IgM มักตรวจพบจากการติดเชื้อช่วง 3-5 วัน ใน primary และ 7-10 วันใน secondary infection และจะค่อยๆ ลดลงจนหายไปภายใน 3 สัปดาห์ แต่สำหรับ IgG นั้น จะตรวจพบหลังจากการป่วย 7-10 วันใน primary infection แต่จะพบได้ตั้งแต่ 2 วันแรกใน secondary infection และเพิ่มสูงสุดหลังการป่วย 1-2 สัปดาห์ และจะค่อยๆ ลดลง (รูปที่ 2) เนื่องจากการตรวจหาแอนติบอดีเป็นการตรวจที่พัฒนามานานหลายสิบปี จึงมีการพัฒนาวิธีที่หลากหลายเพื่อวัดปริมาณแอนติบอดี เช่น hemagglutination inhibition test (HI), plaque reduction neutralization test (PRNT), ELISA, rapid immunochromatographic assay เป็นต้น ในระยะแรกไม่สามารถแยกชนิดแอนติบอดี ว่าเป็น IgG หรือ IgM ได้ จึงเน้นการแปลผล ด้วยการเก็บตัวอย่างน้ำเหลืองผู้ป่วยสองครั้ง (paired sera) ห่างกัน 7-14 วัน ตรวจด้วยเทคนิค HI PRNT หรือ ELISA มองหาการเปลี่ยนจากลบเป็นบวก (seroconversion) หรือการเพิ่มขึ้นสี่เท่า (4-fold rising) ของแอนติบอดีที่จำเพาะ IgM และ IgG ตามลำดับ เพื่อการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อไวรัส dengue ในครั้งนี้จริง วิธีนี้มีประโยชน์มากในการวินิจฉัยโรคในพื้นที่ที่เป็นแหล่งระบาด

(endemic area) ของ flavivirus หลายชนิด ที่ซึ่งโอกาสพบ false positive ได้มากจาก cross-reactivity [16] และยังใช้อยู่จนถึงปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อจำกัดที่โอกาสที่จะเก็บตัวอย่างสองครั้งในเวลาที่ห่างกัน 7-14 วัน เป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติ วิธีนี้จึงเป็นการวินิจฉัยเพื่อเก็บเป็นสถิติ ต่อมา มีการใช้การแปลผลเปรียบเทียบ IgG/IgM ในการวินิจฉัย secondary infection โดยมีรายงานว่า ค่า IgG/IgM > 1.10 มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 100 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 97.4 และความถูกต้อง (accuracy) ร้อยละ 67.5 ในการแยกแยะ secondary จาก primary dengue ได้ ในตัวอย่างน้ำเหลืองผู้ป่วยวันที่ 2 หลังเริ่มมีอาการซึ่งยังอยู่ในช่วงระยะไข้[17] และสามารถใช้ค่า IgG/IgM <0.75 (หรือ IgM/IgG >1.32) ในตัวอย่างน้ำเหลืองผู้ป่วย >30 วันหลังเริ่มมีอาการก็ได้[18]

กลุ่มความร่วมมือระหว่างประเทศ pediatric dengue vaccine initiative (PVDI-WHO) และ special programme for research and training in tropical diseases (TDR-unicef/UNDP/world bank/WHO) ร่วมมือกันวิจัยเพื่อทดสอบประสิทธิภาพความไวและความจำเพาะของชุดตรวจวินิจฉัยในท้องตลาด โดยให้ความสำคัญมากที่สุดกับการทดสอบหา IgM เนื่องจากเป็นการทดสอบยืนยันการติดเชื้อในขณะนั้น และการทดสอบ IgM ในบริบท secondary infection มีความท้าทายด้วยปริมาณการสร้างที่น้อยเพราะถูกบดบังจากการสร้าง IgG ต่อการติดเชื้อครั้งก่อน กลุ่มความร่วมมือได้ทำการทดสอบชุด ELISA จำนวน 5 ชุด และ rapid test จำนวน 4 ชุด ในห้องปฏิบัติการ 7 แห่งทั้งในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ อเมริกากลางและใต้ การทดสอบมีดังนี้

ตารางที่ 3. ความไว ความจำเพาะ และ turnaround time ของการทดสอบ DENV IgM ELISA และ Rapid assays (ดัดแปลงจาก [19])

ELISA Test names	**บริษัท (ประเทศ)**	**หลักการ**	**ความไว (%)**	**ความจำเพาะ (%)**	**Turnaround time (hour)**
Dengue fever virus IgM capture DxSelect	Focus Diagnostics (USA)	Captured ELISA	98.0-99.2	77.6-82.2	6
PATHOZYME-DENGUE M	Omega Diagnostics (UK)	Captured ELISA	58.8-64.2	82.5-86.7	4
PATHOZYME-DENGUE M CAPTURE	Omega Diagnostics (UK)	Indirect IgM detection	59.6-65.0	97.0-98.6	4
Dengue IgM Capture ELISA	Panbio Diagnostics (Australia)	Captured ELISA	98.4-99.5	82.3-86.5	4

Dengue IgM Capture ELISA	Standard Diagnostics (Republic of Korea)	captured ELISA	96.8-98.4	84.6-88.6	4
Rapid Test names	**บริษัท (ประเทศ)**	**หลักการ**	**ความไว (%)**	**ความจำเพาะ (%)**	**Turnaround time (minute)**
Dengue Duo cassette	Panbio Diagnostics (Australia)	lateral flow	75.5-81.0	88.9-92.3	15-30
Hapalyse Dengue-M PA kit	Pentax (Japan)	particle agglutination	96.9-98.5	74.1-79.0	100-120
SD Bioline Dengue IgG/IgM	Standard Diagnostics (Republic of Korea)	lateral flow	74.1-79.0	58.2-63.6	15-30
Dengucheck-WB	Zephyr Biomedicals (India)	lateral flow	18.3-22.7	84.7-88.7	15-30

สำหรับ ELISA ใช้หลักการ sandwich-type immunoassay หรือ captured ELISA เกือบทั้งหมด ยกเว้น PATHOZYME-DENGUE M ที่ใช้ Indirect IgM detection และ rapid test ใช้หลักการ immunochromatography หรือ lateral flow เกือบทั้งหมด ยกเว้น Hapalyse Dengue-M PA kit ที่ใช้ particle agglutination ผลการทดสอบพบว่า ELISA ของ Focus, Panbio และ SD มีความไวมากกว่าร้อยละ 95 จากทุกห้องปฏิบัติการ ในขณะที่ทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์จาก Omega มีความไวเฉลี่ยที่ร้อยละ 62 ในขณะที่ความจำเพาะ พบว่า PATHOZYME-DENGUE M CAPTURE จาก Omega มีความจำเพาะสูงสุดที่ร้อยละ 97.8 เหนือกว่าอีก 4 การทดสอบที่มีความจำเพาะระหว่างร้อยละ 80-90 และผลการทดสอบ rapid test โดยรวมพบว่ามีความไวต่ำกว่า ELISA ในขณะที่ความจำเพาะใกล้เคียงกัน สำหรับความไว พบความหลากหลายของประสิทธิภาพ ตั้งแต่ร้อยละ 97.7 จาก Hapalyse ร้อยละ 77.8 จาก Duo cassette ร้อยละ 60.9 จาก SD และร้อยละ 20.5 จาก Dengucheck ในด้านความจำเพาะ พบว่าส่วนใหญ่มีค่าร้อยละ 80-90 ใกล้เคียงกับ ELISA ยกเว้น Hapalyse อยู่ที่ร้อยละ 76.6 นอกจากนี้ กลุ่มความร่วมมือได้ทดสอบ cross-reactivity ของการทดสอบกับตัวอย่าง malaria, rheumatoid arthritis, anti-DENV IgG พบว่า ELISA จาก Panbio และ Focus มี false positive สูงสุดที่ร้อยละ 50-60 และ hapalyse rapid test จาก Pentax มี false

positive สูงสุดที่ร้อยละ 69.9 กับมาลาเรียและร้อยละ 68 กับ DENV IgG นอกจากนี้ ยังพบ false positive กับ rapid tests อีกสามชนิดที่ประมาณร้อยละ 30-50 การทดสอบทั้งหมดเปรียบเทียบผลกับ IgM antibody capture (MAC-ELISA) จาก CDC และ AFRIMS ซึ่งดำเนินการที่ reference laboratories ใน Peurto Rico และประเทศไทย กล่าวโดยสรุป ELISA ยังคงมีความไวดีกว่า rapid test เฉพาะที่เป็น lateral flow assays แต่ความจำเพาะของ ELISA กับ rapid test นั้นใกล้เคียงกัน และแนะนำให้ส่งตรวจ ELISA ในกรณีที่สงสัยคนไข้เป็น dengue infection แต่ rapid test ให้ผลลบ แต่เนื่องจาก lateral flow assays มีข้อดีกว่าที่สามารถทดสอบข้างเตียงและอ่านผลได้รวดเร็ว จึงยังคงแนะนำให้ใช้เป็นการทดสอบเบื้องต้น และมีประโยชน์มากในกรณีรับมือกับสภาวะระบาดและใช้ในพื้นที่ประจำถิ่นของโรค

ในปัจจุบันมีวิธีทดสอบยืนยันการติดเชื้อไวรัส dengue ให้เลือกได้หลายวิธี ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อได้เปรียบและข้อจำกัดที่แตกต่างกัน การตัดสินใจเลือกใช้ขึ้นกับระยะเวลาของการดำเนินโรค ความจำเพาะ ความรวดเร็ว และอุปกรณ์ของห้องปฏิบัติการในแต่ละพื้นที่ ซึ่งแพทย์สามารถเลือกใช้ให้เหมาะสมกับความต้องการได้

2. Zika virus

2.1 Clinical information

ไวรัส Zika ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1947 ในลิงที่ป่า Zika ประเทศ Uganda และในปี ค.ศ. 1952 มีการรายงานการค้นพบไวรัสครั้งแรกในคน[20] และคาดว่าในระหว่างปี ค.ศ. 1969-83 ได้มีการแพร่กระจายของโรคมายังอินเดียและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยมักตรวจพบการติดเชื้อในคนโดยบังเอิญ และไม่พบการระบาดหรือการก่อโรครุนแรง จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2007 มีรายงานการระบาดในหมู่เกาะ Yap (Federated States of Micronesia)[21] และ ค.ศ. 2013-14 ในหมู่เกาะ French Polynesia, Easter และ Cooks[22] นอกจากนี้ การสำรวจย้อนหลังพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสนี้กับอาการผิดปกติทางระบบประสาท (Guillain-Barré syndrome, meningoencephalitis) และภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวเอง (thrombocytopenic purpura, leukopenia) ต่อมาในปี ค.ศ. 2015 ประเทศบราซิลได้รายงานการระบาดของโรค และการเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติของภาวะศีรษะเล็ก (microcephaly) ในทารกแรกเกิด นำไปสู่การประกาศภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุขระดับประเทศและ PAHO/WHO ออกประกาศเตือนภัย ทำให้เกิดการตื่นตัวไปทั่วโลก

ไวรัส Zika อยู่ใน Family Flaviviridae เช่นเดียวกับไวรัส dengue มี 1 species, 3 clades ตามถิ่นที่อยู่คือ East African, West African และ Asian และมีพาหะหลักเป็นยุงลาย (*Aedes* spp.) โดยสามารถพบการติดเชื้อไวรัสหลายชนิดพร้อมกันได้ในยุงตัวเดียว ไวรัส Zika ถูกถ่ายทอดจากยุงสู่คนด้วยการเจาะดูดเลือด และจากคนสู่คนผ่านทางเพศสัมพันธ์และจากแม่สู่ลูก ไวรัสเพิ่มจำนวนในบริเวณที่ได้รับเชื้อก่อนเข้าสู่กระแสเลือด (viremia) ผู้ติดเชื้อจะมีไข้ต่ำ (<38.5 °ซ) ระยะฟักตัว 1-5 วัน ลักษณะโรคเป็นแบบ acute และ self-limiting โดยอาการจำเพาะของโรคที่พบบ่อย เช่น ผื่นแดงนูน (maculopapular rash) ปวดข้อ (arthralgia, arthritis) ตาอักเสบ (non purulent conjunctivitis) และอาการทางระบบประสาท[3] ผู้ป่วย

ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงและหายได้เองภายใน 2 สัปดาห์ สามารถตรวจพบ IgM ได้ตั้งแต่ 1 สัปดาห์หลังเริ่มมีอาการ แต่ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาที่คงอยู่ในเลือด และพบว่า neutralizing antibody ต่อการติดเชื้อไวรัส Zika ถูกผลิตไม่นานหลังจากที่ตรวจพบ IgM แล้ว และส่วนใหญ่ของ neutralizing antibody เป็น IgG[23] และคาดว่าจะคงอยู่ไปตลอดคล้ายกับการติดเชื้อไวรัสอื่นใน genus *Flavivirus* เช่น ไวรัส dengue[24] ไวรัสไข้เหลือง[25] และไวรัส West Nile[26] ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันตลอดชีวิตกับผู้ติดเชื้อชนิดนั้น และเนื่องจากยังไม่มีการป้องกันหรือรักษาที่จำเพาะต่อไวรัส Zika การดูแลรักษาจึงมุ่งเน้นลดไข้และอาการปวดและป้องกันการแพร่ระบาดของโรคด้วยการกำจัดยุงลายและลูกน้ำซึ่งเป็นพาหะของโรค

ในกรณีผู้ติดเชื้อเป็นหญิงตั้งครรภ์ อาจพบ prolonged viremia ได้นานถึง 53 วัน และพบไวรัสในน้ำคร่ำได้[27] ถึงแม้ว่าจะไม่มีการรักษาจำเพาะหรือยังไม่ทราบสถิติอัตราการติดเชื้อ แต่ต้องเฝ้าระวังทารกในครรภ์ต่อ congenital Zika syndrome ด้วยการตรวจติดตามพัฒนาการของตัวอ่อนและมองหาความผิดปกติจาก ultrasound ได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 18-20 สัปดาห์เป็นต้นไป เช่น cerebral calcifications หรือความผิดปกติของโครงสร้างบริเวณ ventricle หรือ posterior fossa หรือทารกโตช้า (intrauterine growth retardation) หรือการไหลของเลือดใน cerebral or umbilical arteries ผิดปกติ น้ำคร่ำน้อย เป็นต้น[27]

มีรายงานพบความชุกของกลุ่มอาการ Guillain-Barré syndrome (GBS) เพิ่มขึ้นที่ French Polynesia หลังการระบาดของไวรัส Zika ในช่วงปี ค.ศ. 2013-14[22] โดยประมาณอัตราการเกิด GBS ต่อการติดเชื้อไวรัสเป็น 1 ต่อ 4,000 การสอบสวนโรคพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (progressive muscle weakness) นำไปสู่อาการกลืนลำบาก และการหายใจล้มเหลว respiratory failure โดยมีสมมติฐานพยาธิกำเนิดว่าการติดเชื้อไวรัสไปกระตุ้นข้าม (cross-reactivity) ให้ร่างกายสร้าง antiglycolipid antibodies ซึ่งเป็น autoantibody แล้วไปทำลาย myelin sheath ทำให้การส่งสัญญาณไฟฟ้าของระบบประสาทส่วนปลายผิดปกติ หรือเกิดจากการติดเชื้อไวรัสโดยตรงไปทำลาย myelin sheath ก็ได้ [28] พบว่าร้อยละ 38 ของผู้ป่วย GBS มีอาการรุนแรงจนต้องอาศัยการดูแลใน intensive care แต่มักจะฟื้นตัวเร็วโดยพบว่าร้อยละ 57 ของคนไข้สามารถเดินได้ภายใน 3 เดือนหลังออกจากโรงพยาบาล[22][29]

2.2 วิธีการทดสอบ

สำหรับผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการทั่วไป มักไม่พบรูปแบบความผิดปกติที่ชัดเจน โดยมีรายงานว่าพบระดับเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดลดลงเล็กน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate leukopenia และ thrombocytopenia) ระดับเอนไซม์ตับและการอักเสบบางชนิดเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เช่น lactic dehydrogenase, gamma glutamyltransfrase, fibrinogen, ferritin เป็นต้น[30] ในขณะที่วิธีทดสอบยืนยันการติดเชื้อไวรัส Zika (laboratory-confirmed Zika infection) สามารถทำได้ทั้งการตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัส และวิธีการทางภูมิคุ้มกันวิทยา IgM และ IgG ด้วยหลักการเดียวกับไวรัส dengue อย่างไรก็ตามไม่นิยมใช้การเพาะเลี้ยงไวรัสเพื่อวินิจฉัยการติดในผู้ป่วยเนื่องจากมีความไวต่ำ นอกจากนี้ ประเทศไทยถือเป็นหนึ่งในพื้นที่ที่มี *Flavivirus* หลายชนิดอยู่ด้วยกัน และบางครั้งพบการติดเชื้อร่วมกันในพาหะ ซึ่งจะมีผลกระทบให้การวินิจฉัยยืนยันที่ถูกต้องทำได้ยากขึ้น

การตรวจพบสารพันธุกรรมของไวรัส Zika ด้วยวิธี RT-PCR ถือเป็นการยืนยันการติดเชื้อที่มีความจำเพาะสูง โดยหากพบสารพันธุกรรมสามารถวินิจฉัยได้ว่ามีการติดเชื้อด้วยไวรัสนี้จริง แต่เนื่องจากการทดสอบนี้มีความไวต่ำอยู่ที่ 40% ดังนั้นหากตรวจไม่พบสารพันธุกรรมจะไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยไม่ได้ติดเชื้อนี้[30] ตัวอย่างที่นำมาตรวจ ได้แก่ เลือด น้ำเหลือง หรือน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยใน 5 วันแรกที่สงสัยการติดเชื้อ[23] อาจพบสารพันธุกรรมไวรัสในปัสสาวะของผู้ป่วยได้นานถึง 15 วันหลังเริ่มมีอาการ และในน้ำอสุจิได้นานถึง 6 เดือนหลังเริ่มมีอาการ[31]

การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะชนิด IgM กับ IgG เพื่อการวินิจฉัยนั้นมีความไวสูงแต่ความจำเพาะต่ำ ซึ่งตรงข้ามกับการตรวจหาสารพันธุกรรม ความจำเพาะต่ำเกิดจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดผลบวกลวงจาก cross-reactivity กับ *Flavivirus* อื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้มาจากการติดเชื้อโดยธรรมชาติและจากวัคซีน ดังนั้นหากผลตรวจไม่พบแอนติบอดีที่จำเพาะระหว่าง 2-12 วันหลังเริ่มมีอาการแสดงว่าผู้ป่วยน่าจะไม่ได้ติดเชื้อไวรัส Zika จริง แต่หากตรวจพบให้ระวังความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะติดเชื้อไวรัสอื่นด้วย โดย IgM สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ 4 วันถึง 12 สัปดาห์และ IgG เริ่มพบตั้งแต่ 12 วันหลังจากเริ่มมีอาการเป็นต้นไป

ตารางที่ 4. การเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัส Zika[30]

ตัวอย่าง	วิธีเก็บตัวอย่าง	หมายเหตุ
เลือดหรือน้ำเหลือง	10 มล. ใส่หลอดที่ไม่มีสารกันเลือดแข็งตัว แบ่งส่ง 2-3 มล./test เก็บตัวอย่างภายใน 3-5 วันหลังเริ่มมีอาการเพื่อส่งตรวจ RT-PCR, IgM และ IgG ครั้งแรก เก็บตัวอย่างภายใน 3-4 สัปดาห์หลังเริ่มมีอาการเพื่อตรวจหา IgG ครั้งที่สอง	ใส่ตัวอย่างในภาชนะปลอดเชื้อ เก็บรักษาตัวอย่างที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ เพื่อทำการทดสอบภายใน 48 ชั่วโมง เก็บรักษาตัวอย่างที่อุณหภูมิ -20 ถึง -70 °ซ บรรจุในภาชนะขนส่งสำหรับตัวอย่างชีวภาพ (biological sample transportation box) (category B/UN3373) ร่วมกับน้ำแข็งแห้ง
น้ำไขสันหลัง	1 ml ส่งตรวจ RT-PCR, IgM และ IgG	
ปัสสาวะ	8 ml ภายใน 8 วันหลังเริ่มมีอาการ ส่งตรวจ RT-PCR	
อวัยวะภายในและรก	1 ลบ.ซม. ของชิ้นส่วนอวัยวะ	

ตารางที่ 5. ชุดทดสอบเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ Zika virus ที่ได้รับอนุมัติด่วน (emergency use authorization) จาก FDA ในปี ค.ศ. 2016-2017

RT-PCR Test names	**บริษัท**
CII-ArboViroPlex rRT-PCR Assay	Columbia University
Abbott RealTime Zika	Abbott Molecular Inc.
Zika Virus Detection by RT-PCR Test	ARUP Laboratories
Sentosa® SA ZIKV RT-PCR Test	Vela Diagnostics USA, Inc.
RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit U.S.	altona Diagnostics
Zika Virus RNA Qualitative Real-Time RT-PCR	Quest Diagnostics Infectious Disease, Inc.
Trioplex Real-time RT-PCR Assay	CDC
ELISA Test names	**บริษัท**
DPP Zika IgM Assay System	Chembio Diagnostic Systems, Inc.
ADVIA Centaur Zika test	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
TaqPath Zika Virus Kit	Thermo Fisher Scientific
LIAISON® XL Zika Capture IgM Assay	DiaSorin Incorporated
Gene-RADAR® Zika Virus Test	Nanobiosym Diagnostics, Inc.
Zika ELITe MGB® Kit U.S.	ELITechGroup Inc. Molecular Diagnostics
ZIKV Detect™ IgM Capture ELISA	InBios International, Inc.
xMAP® MultiFLEX™ Zika RNA Assay	Luminex Corporation
VERSANT® Zika RNA 1.0 Assay (kPCR) Kit	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
Zika Virus Real-time RT-PCR Test	Viracor Eurofins
Aptima® Zika Virus Assay	Hologic, Inc.
Zika MAC-ELISA	CDC

CDC แนะนำให้ตรวจหาไวรัส Zika ในผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสโรคและอาการที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัส Zika และกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติสัมผัสโรคที่มีอาการ (symptomatic pregnant women) หรือตรวจ ultrasound พบทารกมีภาวะเข้าได้กับการติดเชื้อไวรัส Zika แต่กำเนิด (congenital Zika virus infection) โดยแนะนำให้ตรวจหาสารพันธุกรรม (nucleic acid testing, NAT) ของไวรัส Zika และ IgM ของไวรัส Zika และdengue ทั้งนี้ ชนิดของตัวอย่างและการส่งตรวจขึ้นกับช่วงเวลาหลังเริ่มมีอาการ และกำหนดแนวทางการแปลผลดังตารางที่ 6 และ 7

ตารางที่ 6. การแปลผลการทดสอบในตัวอย่างผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อไวรัส Zika[23]

ผลการทดสอบสารพันธุกรรม (RT-PCR)		ผลการทดสอบ IgM	การแปลผล
ใน serum	ใน urine		
+	+	±	acute Zika virus infection
+	-	+	
-	+	+	
-	-	+	ทดสอบเพิ่มเติมด้วย plaque reduction neutralization test (PRNT) ต่อไวรัส Zika และ dengue (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7. การแปลผล serology ในตัวอย่างผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อไวรัส Zika[23]

IgM ELISA ของไวรัส Zika และ dengue	PRNT ของไวรัส Zika	PRNT ของไวรัส dengue	การแปลผล
ผลบวก หรือ equivocal (ต่อไวรัสชนิดใดชนิดหนึ่ง)	≥10	<10	Recent Zika virus infection
	<10	≥10	Recent dengue virus infection
	≥10	≥10	Recent flavivirus infection; specific virus cannot be identified
Inconclusive ต่อไวรัสชนิดหนึ่ง และ inconclusive หรือผลลบต่อไวรัสอีกชนิดหนึ่ง	≥10	<10	Evidence of Zika virus infection; timing cannot be determined
	<10	≥10	Evidence of dengue virus infection; timing cannot be determined
	≥10	≥10	Evidence of flavivirus infection; specific virus and timing cannot be determined
Any result (ต่อไวรัสทั้งสองชนิด)	<10	<10	No evidence of Zika virus or dengue virus infection

ในกรณีที่หญิงตั้งครรภ์มีประวัติสัมผัสโรคแต่ไม่มีอาการ เช่น เป็นผู้อยู่อาศัยหรือเดินทางไปในเขตระบาดของโรค การตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการขึ้นกับนโยบายของแต่ละท้องถิ่น/ประเทศนั้นๆ และใช้การทดสอบสารพันธุกรรมเพียงอย่างเดียว ไม่ต้องทดสอบ IgM serology ร่วมด้วย

กล่าวโดยสรุป การทดสอบยืนยันการติดเชื้อไวรัส Zika จะทำในผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสโรคและมีอาการเข้าได้กับการติดเชื้อ รวมทั้งหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติและอาการชัดเจนหรือมีผล ultrasound บ่งชี้ความผิดปกติของทารกในครรภ์ สามารถยืนยันผลการติดเชื้อได้หากตรวจพบสารพันธุกรรมของไวรัส Zika หรือผลบวกจาก Zika IgM จากทั้ง ELISA และ PRNT ควบคู่กัน

3. Chikungunya virus

3.1 Clinical information

ไวรัส chikungunya เป็นสมาชิกของ Family Togaviridae Genus *Alphavirus* ประกอบด้วยสามสายพันธุ์ย่อยตามถิ่นที่อยู่คือ West Africa, East/Central/South Africa และ Asia มีสารพันธุกรรมเป็น RNA สายบวกสายเดี่ยว (positive-sense single-stranded RNA, +ssRNA) และมี envelope เป็นเปลือกหุ้ม ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 65-70 นาโนม. และเป็นหนึ่งใน Arbovirus ที่มียุงลายเป็นพาหะเช่นเดียวกับไวรัส dengue และ Zika ไวรัสเข้าสู่ร่างกายของเจ้าบ้านและก่อให้เกิด viremia โดยมีระยะฟักตัวอยู่ที่ 4-7 วัน ไวรัสสามารถแสดงอาการได้ทั้งภายใน 3 สัปดาห์ในระยะเฉียบพลัน (acute), ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 12 ในระยะหลังเฉียบพลัน (post-acute) และตั้งแต่สัปดาห์ที่ 13 เป็นต้นไปในระยะเรื้อรัง (chronic)[3]

ระยะเฉียบพลัน (acute) มีอาการแสดงหลัก (cardinal signs and symptoms) คือข้ออักเสบ (arthritis) ปวดข้อ (inflammatory arthralgia) อาจมีความรุนแรงถึงขั้นเสียการทำงาน (functional disability) มักพบในข้อมือ ข้อเท้า และข้อนิ้ว นอกจากนี้ ในวันที่ 2-5 หลังเริ่มมีอาการ อาจพบผื่น erythema, morbilliform maculopapular rash หรือ bullous rash ขึ้นที่บริเวณหน้า หน้าอก ท้อง แขนขา ฝ่ามือและฝ่าเท้า ต่อมาผื่นอาจสีเข้มขึ้นและมีอาการคัน ในบางรายอาจพบการกระตุ้นซ้ำ (reactivation) ของ lichen planus และ psoriasis กลับมาอีกครั้ง เป็นต้น อาการอื่นๆ ที่อาจพบได้แต่ไม่บ่อย เช่น หัวใจล้มเหลว, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหรือขาดเลือด เยื่อหุ้มสมองหรือสมองอักเสบ Guillain-Barré syndrome, neuroretinitis, chorioretinitis, optic neuritis, uveitis ไตวายแบบ prerenal การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ โดยพบเลือดกำเดาหรือเลือดออกใต้เปลือกตา เป็นต้น และพบว่าหากเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง[32, 33] เช่น เด็กเล็ก (น้อยกว่า 1 ปี) ผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) หญิงตั้งครรภ์ และผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน โรคหัวใจและลิ้นหัวใจ ความดันโลหิตสูง สมองขาดเลือด ลมชัก โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) และหอบหืด จะมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนได้มากขึ้น มีโอกาสเกิดการแท้งและทารกเสียชีวิตในครรภ์ในช่วงก่อนอายุครรภ์ 22 สัปดาห์

ระยะหลังเฉียบพลัน (post-acute) อาจพบว่าอาการปวดข้อ เอ็นข้อและกระดูกอ่อนอักเสบยังคงอยู่ (persistent) หรือเป็นๆหายๆ (intermittent) อาการปวดอาจรุนแรงขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วยความเย็น อาจพบการเปลี่ยนแปลงทางด้าน neuropsychology และอาการร่างกายอ่อนแรง (asthenia) โดยเฉพาะใน

ช่วงเวลาที่มีความเจ็บปวดรุนแรง

ระยะเรื้อรัง (chronic) อาการหลักคือความเจ็บปวดและเสียการทำงานของข้อจากการอักเสบเรื้อรัง โดยอาจพบว่าการอักเสบกินเวลาได้นานหลายปีและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต

เนื่องจากยังไม่มียาต้านไวรัสหรือวัคซีนป้องกันที่จำเพาะกับโรคติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ การรักษามุ่งเน้นที่บรรเทาอาการด้วยยาแก้ปวด ให้สารน้ำที่เพียงพอ (adequate hydration) และการพัก (absolute rest) เป็นสำคัญ ชนิดยาแก้ปวดลำดับแรกควรเป็น acetaminophen เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด หลีกเลี่ยงการให้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs เพราะอาจพบภาวะเลือดออก (hemorrhagic complications) และ Reye's syndrome ในกรณีอาการปวดรุนแรง อาจพิจารณากลุ่ม opioids แต่ต้องระมัดระวังภาวะแทรกซ้อนจากโรคประจำตัวเดิม นอกจากนี้ ไม่ควรให้ corticosteroid เนื่องจากไม่มีหลักฐานสนันสนุนถึงประโยชน์ในระยะสั้น สำหรับการรักษาระยะยาวมีวัตถุประสงค์ที่ลดการปวด หยุดการอักเสบ และบรรเทาผลที่เกิดจากการอักเสบในข้อ อาจพิจารณาให้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs หรือ corticosteroid ได้ในระยะนี้ อย่างไรก็ตาม ให้ปรับการรักษาโดยคำนึงถึงปัจจัยด้านความรุนแรงของโรค โรคประจำตัวและภาวะแทรกซ้อน รวมทั้งเศรษฐานะของผู้ป่วยด้วย

3.2 วิธีการทดสอบ

วิธีทดสอบยืนยันการติดเชื้อไวรัส chikungunya ตัวอย่างส่งตรวจมักเป็นเลือดหรือน้ำเหลืองของคนไข้ที่มีอาการ สามารถทำได้ด้วยหลักการเดียวกับไวรัส dengue และ Zika ทั้งการเพาะเชื้อไวรัส ตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัส และวิธีการทางภูมิคุ้มกันวิทยา IgM และ IgG ด้วย ELISA และ rapid immunochromatographic tests[34] โดยการเพาะเชื้อและตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัส ใช้ตัวอย่างเลือดหรือน้ำเหลืองที่เก็บได้ 1-7 วันหลังเริ่มมีอาการ สำหรับการเพาะเชื้อ เซลล์ที่ใช้ คือ Vero, BHK-21, และ HeLa โดยจะเห็น cytopathic effect ในเวลาประมาณ 3 วัน และยืนยันผลด้วยการย้อม immunofluorescence หรือตรวจสารพันธุกรรมด้วย RT-PCR การตรวจด้วยวิธีนี้จะมีความจำเพาะสูงมากแต่ใช้เวลานาน ส่วนการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัส ใช้หลักการทดสอบ reverse transcription (RT) และ real-time PCR ซึ่งถือว่าเป็นวิธีรวดเร็วและมีความไวสูง สำหรับการทดสอบทางภูมิคุ้มกันวิทยา IgM และ IgG ใช้ตัวอย่างเลือดหรือน้ำเหลืองที่เก็บได้ตั้งแต่ 5 วันหลังเริ่มมีอาการเป็นต้นไป การทดสอบเปรียบเทียบพบว่าชุดทดสอบ ELISA ให้ผลไวและแม่นยำกว่า rapid immunochromatographic test[35] นอกจากนี้ ในบางพื้นที่มีความเป็นไปได้ว่าจะเกิด cross-reaction กับไวรัส Semliki Forest และ Mayaro virus[36, 37]

เนื่องจากอาการเบื้องต้นของการติดเชื้อไวรัส chikungunya และแหล่งระบาดซ้ำซ้อนกับไวรัส dengue และ Zika ทำให้องค์กร Pan American Health Organization (PAHO) และ WHO กำหนดแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคไวรัสทั้งสามชนิดจากกัน [3] ดังตารางที่ 8

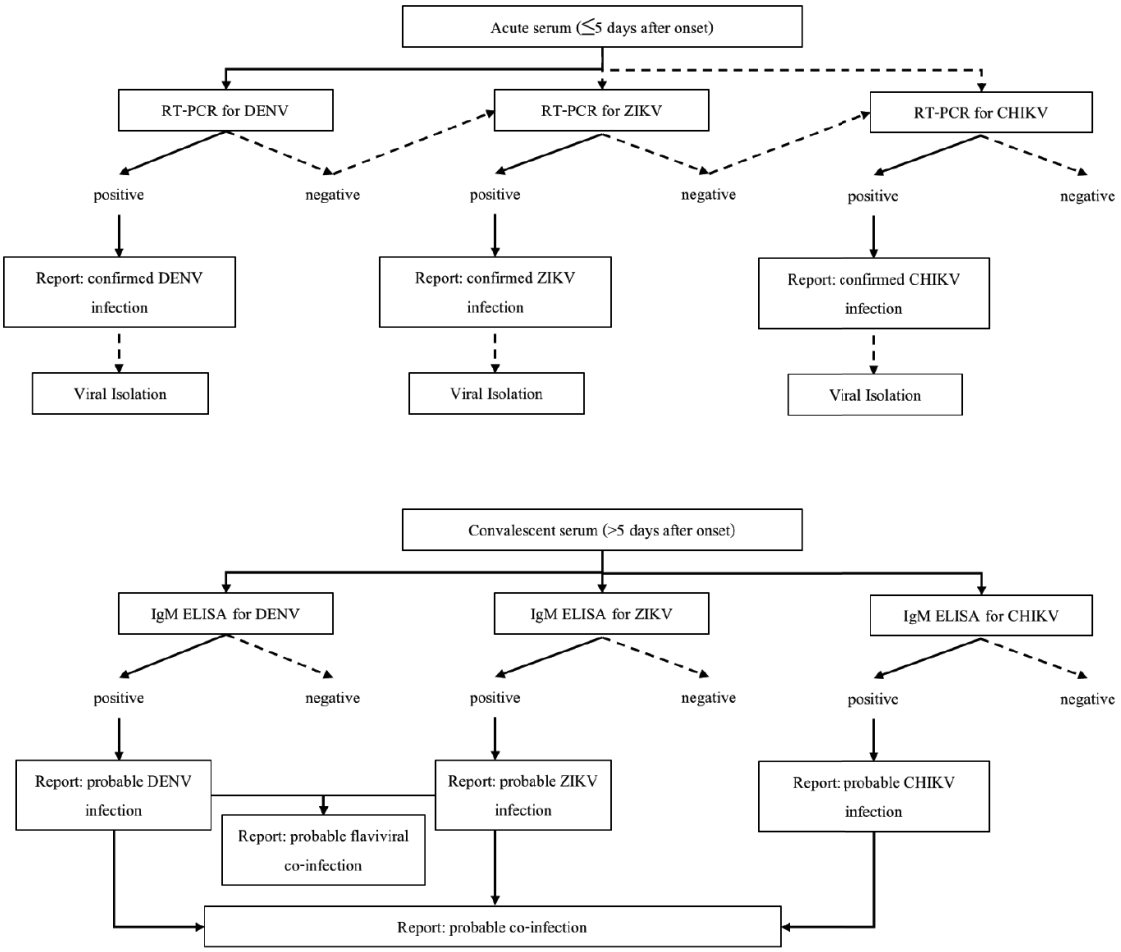
ตารางที่ 8. อาการเด่นของผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อไวรัส dengue หรือ Zika หรือ chikungunya[3]

อาการ	ไวรัส dengue	ไวรัส Zika	ไวรัส chikungunya
อาการหลักที่มาพบแพทย์	ไข้ ปวดกล้ามเนื้อ	ผื่น คัน	ไข้ ปวดข้อ
ลักษณะไข้	ไข้สูง >38.5 °ซ ระยะเวลา 5-7 วัน	ไข้ต่ำ <38.5 °ซ ระยะเวลา 1-3 วัน	ไข้สูง >38.5 °ซ ระยะเวลา 3-5 วัน
ผื่น	convalescent rash (petechial rash with multiple small round islands of unaffected skin) พบได้ตั้งแต่วันที่ 5-7 หลังเริ่มมีอาการ	Maculopapular rash, cephalocaudal pattern พบได้ตั้งแต่วันที่ 1 หลังเริ่มมีอาการ	ไม่มีรูปแบบชัดเจน พบได้ตั้งแต่วันที่ 3-5 หลังเริ่มมีอาการ
คัน	น้อยถึงมาก	ปานกลางถึงมาก	น้อยถึงปานกลาง
เยื่อบุตาอักเสบ	ไม่บ่อย	บ่อย	พบได้ในเด็ก
อาการทางระบบประสาท	ไม่บ่อย	พบได้และรุนแรงในทารกแรกเกิดและผู้ใหญ่	พบได้และรุนแรงในทารกแรกเกิด
ปวดศีรษะและปวดหลังกระบอกตา	บ่อย	ไม่บ่อย	ไม่บ่อย
ปวดข้อและข้ออักเสบแบบหลายข้อ	ไม่บ่อย	บ่อย	บ่อย
มือเท้าบวม	ไม่บ่อย	ไม่บ่อย	บ่อย
โอกาสเป็นเรื้อรัง	ไม่บ่อย	ไม่มีข้อมูล	บ่อย
ปวดกล้ามเนื้อ	บ่อยมากและอาการรุนแรง	บ่อยและอาการปานกลางถึงรุนแรง	ไม่บ่อย
ปวดท้องรุนแรง ท้องเสีย อาเจียน ตับโตกดเจ็บ	บ่อย	ไม่บ่อย	ไม่บ่อย
เลือดออกที่ผิวหนังหรือเยื่อบุ	บ่อย	ไม่บ่อย	ไม่บ่อย
ภาวะช็อก	บ่อย	ไม่บ่อย	ไม่มีข้อมูล
leukopenia	ปานกลางถึงรุนแรง	เล็กน้อยถึงปานกลาง	เล็กน้อยถึงปานกลาง
C-reactive protein	ปกติ	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น
Platelet count	ปกติถึงต่ำมาก	ปกติถึงต่ำ	ปกติถึงต่ำ
Hematocrit สูง	บ่อย	ไม่บ่อย	ไม่บ่อย
ข้อควรระวัง	มีโอกาสเสี่ยงเสียชีวิต	โอกาสเสี่ยงทารกเสียชีวิต	โอกาสเสี่ยงเป็นเรื้อรัง

แนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อสงสัยการติดเชื้อไวรัสทั้งสามชนิด (รูปที่ 6)

1. สำหรับตัวอย่างเลือดหรือน้ำเหลืองที่เก็บภายใน 5 วันหลังเริ่มมีอาการ (acute serum) ให้ส่งตรวจ RT-PCR ต่อไวรัส dengue Zika และ chikungunya พร้อมกันหรือตามลำดับก็ได้ (แทนที่ด้วยสัญลักษณ์เส้นประ) หากผลต่อไวรัสชนิดใดเป็นบวก สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสชนิดนั้นได้เลย (confirmed case) หรือจะยืนยันผลเพิ่มเติมด้วยการเพาะเชื้อก็ได้ ในกรณีที่พบผลบวกต่อไวรัสมากกว่า 1 ชนิด ให้วินิจฉัยว่าเป็น coinfection แต่หากตรวจไม่พบสารพันธุกรรม จะยังสรุปไม่ได้ว่าไม่มีการติดเชื้อจริง

2. สำหรับตัวอย่างเลือดหรือน้ำเหลืองที่เก็บภายหลังจากมีอาการมากกว่า 5 วัน ให้ส่งตรวจ IgM ด้วยวิธี ELISA หากพบผลบวกกับการติดเชื้อไวรัสชนิดใดชนิดหนึ่ง ให้รายงานว่ามีความเป็นไปได้ที่จะติดเชื้อนั้น (probable case) แต่หากพบผลบวกกับไวรัสมากกว่า 1 ชนิด ให้รายงานว่า probable coinfection



รูปที่ 6. แนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติสำหรับวินิจฉัยเชื้อไวรัสทั้งสามชนิด[3]

สรุป

กลุ่มโรคติดเชื้อที่เกิดจาก arbovirus ถือเป็นโรคประจำถิ่นและเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทย โดยเฉพาะไวรัส dengue ที่มีความชุกและความรุนแรงสูง ก่อให้เกิดการสูญเสียทั้งทรัพยากรบุคคลและเศรษฐกิจมาเป็นเวลานาน นอกจากนี้ ในช่วงเวลา 2-3 ปีที่ผ่านมา มีอุบัติการณ์โรคติดเชื้อไวรัส Zika ที่นำโดยยุงชนิดเดียวกัน ทำให้เกิดการติดเชื้อในครรภ์และทารกมีความพิการแต่กำเนิด และไวรัส chikungunya สามารถก่ออันตรายรุนแรงกับเด็กเล็ก และการปวดข้อเรื้อรังในผู้สูงอายุที่มีจำนวนมากขึ้นในประเทศ การวินิจฉัยแยกโรคจากกันได้อย่างชัดเจนและรวดเร็ว ถือเป็นปัจจัยสำคัญที่จะนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมเฉพาะโรคต่อไป

แนวทางการวินิจฉัยจะใช้เลือดผู้ป่วยเป็นตัวอย่างหลัก ส่งตรวจหาไวรัสในระยะแรกของการติดเชื้อหรือภายใน 5 วันหลังเริ่มมีไข้ ซึ่งสามารถตรวจหาไวรัสที่มีชีวิต (viral isolation) สารพันธุกรรมของไวรัส (viral RNA) หรือโปรตีนของไวรัส (viral protein) ก็ได้ โดยการทดสอบแต่ละชนิดมีความไว ความจำเพาะและระยะเวลาการทดสอบที่แตกต่างกัน โดยที่เมื่อตรวจพบจะถือเป็นการยืนยันการติดเชื้อไวรัสชนิดนั้น แต่หากตรวจไม่พบเชื้อไวรัส จะยังไม่สามารถระบุว่าไม่ได้ติดเชื้อนั้นจริง นอกจากนี้ การตรวจหาไวรัสเหล่านี้ไม่สามารถแยกแยะการติดเชื้อไวรัส dengue ครั้งแรกกับครั้งที่สองจากกันได้ สำหรับไวรัส Zika สามารถตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัสในปัสสาวะหรือน้ำอสุจิได้อีกด้วย

การส่งตรวจหาภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อไวรัสในระยะหลังของการติดเชื้อ เช่น IgM และ IgG ซึ่งถือว่ามีความจำเพาะน้อยกว่ากลุ่มการทดสอบหาไวรัสเนื่องจากมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาข้ามได้มากกว่า (cross reactivity) แต่มีโอกาสตรวจพบได้มากกว่าเช่นกัน ดังนั้น หากต้องการยืนยันการติดเชื้อจากการตรวจหาภูมิคุ้มกัน ควรใช้ตัวอย่างเลือดสองครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และมองหา seroconversion หรือ four-fold rising ของระดับแอนติบอดี ด้วยเทคนิค quantitative เช่น ELISA หรือในกรณีที่ต้องการวินิจฉัย secondary dengue infection สามารถใช้การแปลค่า IgG/IgM >1.10 มีความไว (sensitivity) ร้อยละ100 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 97.4 และความถูกต้อง (accuracy) ร้อยละ 67.5 ในการวินิจฉัย secondary infection ได้ในตัวอย่างน้ำเหลืองผู้ป่วยวันที่ 2 หลังเริ่มมีอาการซึ่งยังอยู่ในช่วงระยะไข้

การรักษาเบื้องต้นในกรณีที่ยังไม่ทราบผลการวินิจฉัยจากห้องปฏิบัติการ มุ่งเน้นที่การบรรเทาอาการ และลดไข้ด้วยยา acetaminophen เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด หลีกเลี่ยงการให้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs เพราะอาจพบภาวะเลือดออก (hemorrhagic complications) นอกจากนี้ ให้เฝ้าระวังภาวะช็อกและเลือดออกง่าย เนื่องจากไวรัส dengue มีความชุกและโอกาสเกิดความรุนแรงถึงชีวิตมากกว่าไวรัสชนิดอื่น นอกจากนี้ ให้เฝ้าระวังการแพร่กระจายเชื้อไปสู่ผู้อื่นโดยการกำจัดยุงอย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Karabatsos N. Supplement to International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1978;27(2 Pt 2 Suppl):372-440.
2. Ebel GD. Promiscuous viruses-how do viruses survive multiple unrelated hosts? Current opinion in virology. 2017;23:125-9.
3. PAHO/WHO. Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases. Washington, D.C.2017.
4. Roundy CM, Azar SR, Rossi SL, Weaver SC, Vasilakis N. Insect-Specific Viruses: A Historical Overview and Recent Developments. Advances in virus research. 2017;98:119-46.
5. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496(7446):504-7.
6. Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1988;38(2):411-9.
7. Gibbons RV, Kalanarooj S, Jarman RG, Nisalak A, Vaughn DW, Endy TP, et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2007;77(5):910-3.
8. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. Curr Opin Infect Dis. 2006;19(5):429-36.
9. Halstead SB. Dengue. Lancet. 2007;370(9599):1644-52.
10. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2007;30(5-6):329-40.
11. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. Vaccine. 2011;29(42):7221-8.
12. Dejnirattisai W, Duangchinda T, Lin CL, Vasanawathana S, Jones M, Jacobs M, et al. A complex interplay among virus, dendritic cells, T cells, and cytokines in dengue virus infections. J Immunol. 2008;181(9):5865-74.
13. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardosa MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. Nature reviews Microbiology. 2010;8(12 Suppl):S30-8.
14. Shu PY, Huang JH. Current Advances in Dengue Diagnosis. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2004;11(4):642-50.
15. Pal S, Dauner AL, Mitra I, Forshey BM, Garcia P, Morrison AC, et al. Evaluation of dengue NS1 antigen rapid tests and ELISA kits using clinical samples. PloS one. 2014;9(11):e113411.
16. Pang J, Chia PY, Lye DC, Leo YS. Progress and Challenges towards Point-of-Care Diagnostic Development for Dengue. Journal of clinical microbiology. 2017;55(12):3339-49.
17. Changal KH, Raina AH, Raina A, Raina M, Bashir R, Latief M, et al. Differentiating secondary from primary dengue using IgG to IgM ratio in early dengue: an observational hospital based clinico-serological study from North India. BMC infectious diseases. 2016;16(1):715.
18. Prince HE, Yeh C, Lape-Nixon M. Utility of IgM/IgG ratio and IgG avidity for distinguishing primary and secondary dengue virus infections using sera collected more than 30 days after disease onset. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2011;18(11):1951-6.
19. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of commercially

available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. PLoS neglected tropical diseases. 2014;8(10):e3171.

20. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1952;46(5):521-34.
21. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. The New England journal of medicine. 2009;360(24):2536-43.
22. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet. 2016;387 (10027):1531-9.
23. Rabe IB SJ, Villanueva J, et al. . Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016. (65).
24. Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a dengue virus vaccine. Nature reviews Microbiology. 2007;5(7):518-28.
25. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. Bulletin of the World Health Organization. 1981;59(6):895-900.
26. Busch MP, Kleinman SH, Tobler LH, Kamel HT, Norris PJ, Walsh I, et al. Virus and antibody dynamics in acute west nile virus infection. The Journal of infectious diseases. 2008;198(7):984-93.
27. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, White JL, Bingham AM, Slavinski SA, et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. Obstetrics and gynecology. 2016;128(4):724-30.
28. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717-27.
29. Malkki H. CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barre syndrome. Nature reviews Neurology. 2016;12(4):187.
30. Falcao MB, Cimerman S, Luz KG, Chebabo A, Brigido HA, Lobo IM, et al. Management of infection by the Zika virus. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2016;15(1):57.
31. Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2016;21(32).
32. Lo Presti A, Lai A, Cella E, Zehender G, Ciccozzi M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. Asian Pacific journal of tropical medicine. 2014;7(12):925-32.
33. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. Medicine. 2007;86(3):123-37.
34. da Cunha RV. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. 2017;112(8):523-31.
35. Christine MP, Olivier F, Amanda JP, Bernard T, Robert L, Isabelle L-G. Evaluation of Commercially Available Serologic Diagnostic Tests for Chikungunya Virus. Emerging Infectious Disease journal. 2014;20(12):2129.
36. Hassing RJ, Leparc-Goffart I, Blank SN, Thevarayan S, Tolou H, van Doornum G, et al. Imported Mayaro virus infection in the Netherlands. The Journal of infection. 2010;61(4):343-5.
37. Hassing RJ, Leparc-Goffart I, Tolou H, van Doornum G, van Genderen PJ. Cross-reactivity of antibodies to viruses belonging to the Semliki forest serocomplex. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2010;15(23).

Update on antifungal resistance

อาสา ธรรมหงส์
อริยา จินดามพร
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ในปัจจุบันการติดเชื้อราทางการแพทย์มีอัตราการติดเชื้อสูงขึ้นตามลำดับ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องมีแนวโน้มสูงขึ้น[1] อาทิเช่น ผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด หรือรังสีรักษา รวมทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติจากภาวะแทรกซ้อนของโรคหรือผลข้างเคียงจากยารักษา โรค เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ หรือ ผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus (SLE) ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ (Steroids) ขนาดสูงเป็นเวลานาน เป็นต้น และจากข้อมูลทางสถิติจากประเทศญี่ปุ่น[2, 3] อินเดีย[4, 5] ออสเตรเลีย[6, 7] หรือประเทศไทย[8-15] พบว่า อัตราการติดเชื้อราฉวยโอกาสในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทวีจำนวนมากขึ้นตามลำดับ อีกทั้งอัตราการเสียชีวิตก็ทวีจำนวนมากขึ้นในแต่ละปี ก่อให้เกิดความเสียหายทั้งทางด้านเศรษฐกิจและสังคม โดยมีกลุ่มเชื้อราก่อโรคที่สำคัญ ได้แก่ *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., และ *Aspergillus* spp.[16]

ในขณะที่อุบัติการณ์การติดเชื้อราทวีจำนวนมากขึ้นในแต่ละปี แต่ยาต้านเชื้อรายังคงมีใช้เพียงสามกลุ่มหลักเช่นเดิม[17] ได้แก่ polyenes เช่น amphotericin B ซึ่งจะจับกับ ergosterol ทำให้เกิดภาวะไม่สมดุลของเยื่อหุ้มเซลล์ azoles เช่น fluconazole, voriconazole ซึ่งจะไปยับยั้งการสร้าง ergosterol และ echinocandins เช่น caspofungin, micafungin ซึ่งจะไปยับยั้งการสร้าง 1,3-b-D-glucan แต่อย่างไรก็ตาม ยาต้านเชื้อราเหล่านี้ มีข้อจำกัดในการใช้ เนื่องจากผลข้างเคียงจากยา หรือ มีปฏิกิริยากับยาอื่นๆ เช่น ภาวะไตวายจากการใช้ amphotericin B หรือ ปฏิกิริยาระหว่างยากดภูมิและ voriconazole เป็นต้น แม้ว่าจะมีการผลิตยาต้านเชื้อราชนิดใหม่ เช่น posaconazole, isavuconazole แต่ขั้นตอนการผลิตยาใหม่ยังคงเกิดขึ้นอย่างล่าช้า[17] ประกอบกับอัตราการพบเชื้อดื้อยามีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี[18] ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากมีการใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อรามากขึ้นในปัจจุบัน รวมถึงการใช้ยาต้านเชื้อราในกสิกรรม ทำให้มีโอกาสที่เชื้อจะดื้อยามากขึ้น[19] ดังนั้นองค์ความรู้เกี่ยวกับเชื้อราที่ดื้อยา การทดสอบความไวรับของเชื้อรา (antifungal susceptibility test) และการเลือกใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล (antibiotic stewardship) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อราในปัจจุบัน

Update on antifungal guidelines

ยาต้านเชื้อรามีการพัฒนาและถูกนำมาใช้ในการรักษามากขึ้น แต่ขั้นตอนและเวลาในการพัฒนายาต้านเชื้อรานั้นยังดำเนินไปอย่างล่าช้า โดยยาต้านเชื้อรากลุ่มแรกเริ่มใช้ในต้น ค.ศ. 1950 และต่อมาอีก 50 ปี มียาต้านเชื้อราที่พัฒนาเพิ่มขึ้นในจำนวนที่น้อยกว่า 20 ชนิด แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการศึกษายาต้านเชื้อราชนิดใหม่อีกจำนวนไม่น้อย แต่ยาต้านเชื้อราเหล่านั้นทั้งหมดยังอยู่ในขั้นตอนของการพัฒนา[17, 20] โดยยาต้านเชื้อราที่ใช้จริงในปัจจุบันทั้งหมด แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. Polyenes

เป็นยาต้านเชื้อราที่ผลิตจาก *Streptomyces* spp. ถูกค้นพบในปีค.ศ. 1955[21] โดยกลุ่มยา amphotericin B และ nystatin เป็นยากลุ่มที่ได้รับการพัฒนาต่อเนื่องจนมาถึงปัจจุบัน โดย nystatin เป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อบริเวณเยื่อบุผิว ในขณะที่ amphotericin B นิยมใช้รักษาโรคติดเชื้อราแบบลุกลาม[22, 23] อาทิเช่น disseminated candidiasis, invasive aspergillosis, cryptococcal meningitis, invasive Mucorales infections เป็นต้น โดยกลไกการทำงานของ amphotericin B ในการทำลายเชื้อรานั้นคือการที่ตัวยาสามารถจับได้กับ ergosterol บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา และก่อให้เกิดช่องว่างที่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ขาดสภาพสมดุล[24, 25] ในปัจจุบันมี amphotericin B ที่ใช้อยู่ 4 รูปแบบ คือ amphotericin B deoxycholate, amphotericin B colloidal dispersion, amphotericin B lipid complex, และ liposomal amphotericin B[22, 23, 26] อย่างไรก็ตามแม้ว่า amphotericin B จะสามารถรักษาโรคติดเชื้อราแบบลุกลามได้ แต่ amphotericin B deoxycholate มีผลข้างเคียงทำให้เกิดภาวะไตวายได้ (nephrotoxicity) เนื่องจากผลของการหดตัวของหลอดเลือด afferent renal arterioles และยังก่อให้เกิดภาวะสูญเสียโพแทสเซียม แมกนีเซียม ไบคาร์บอเนต และลดการผลิตของ erythropoietin[27] ผลข้างเคียงเหล่านี้เกิดขึ้นได้น้อยกว่าใน amphotericin 3 รูปแบบที่เหลือ[28]

2. Azoles

เป็นยาต้านเชื้อราที่ฤทธิ์ของยาขึ้นกับโครงสร้างวง imidazole (Imidazole ring) และการแทนที่ของไนโตรเจนในวง imidazole ซึ่งเรียกว่า กลุ่ม triazoles (N-substitution of imidazole, triazoles) ยากลุ่มแรกที่เริ่มใช้ในต้น ค.ศ. 1980 คือ กลุ่ม imidazoles ได้แก่ ketoconazole และ imidazole[29] ต่อมามีการพัฒนายาในกลุ่ม triazoles รุ่นแรก (first-generation triazoles)ได้แก่ fluconazole และ itraconazole[29] และอีกประมาณ 20 ปีต่อมาได้มีการพัฒนา triazoles รุ่นใหม่ เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น ได้แก่ voriconazole, posaconazole, และ isavuconazole ซึ่งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA, USA) ได้ให้การรับรองยาดังกล่าวในปี ค.ศ. 2003, 2006, และ 2015 ตามลำดับ[30] โดยกลไกหลักในการยับยั้งเชื้อของยาทั้งสองกลุ่มคือ การยับยั้งการทำงานของ lanosterol C-14a demethylase (Cyp51p หรือ Erg11p) ในการสร้าง ergosterol บนเยื่อหุ้มเซลล์[31-33] แต่อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มดังกล่าวยังคงมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ยาในกลุ่ม azoles จะทำปฏิกิริยากับ cytochrome P-450 ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้มาก (drug-drug interactions) และอาจนำไปสู่ภาวะตับวายได้[30, 34, 35]

3. Echinocandins

เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ 1,3-b-D-glucan synthase ซึ่งมีความสำคัญในการสร้าง 1,3-b-D-glucan บนผนังเซลล์ของเชื้อรา[36] โดยยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ caspofungin, micafungin และ anidulafungin ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA, USA) ในปี ค.ศ. 2001, 2005, และ 2006 ตามลำดับ ยาในกลุ่มนี้เป็นยาในรูป cyclic lipopeptides และใช้ได้ในรูปยาฉีดเท่านั้น[37, 38] ยาในกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงน้อย และมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อได้ดีในกลุ่ม *Candida* spp. แต่มีฤทธิ์เพียงแค่ยับยั้งการเจริญของเชื้อในกลุ่ม *Aspergillus* spp. ในขณะที่ยาในกลุ่มนี้มีผลน้อยในยับยั้งการเจริญของเชื้อราในกลุ่ม *Mucorales, Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp.[37-39]

นอกจากยาทั้งสามกลุ่มหลักแล้ว ยังมียาต้านเชื้อราที่ไม่ได้อยู่ในสามกลุ่มหลักแต่ทวีความสำคัญสำหรับการใช้รักษาร่วมกับยาต้านเชื้อรากลุ่มอื่นๆ ได้แก่ Flucytosine (5-FC) ค้นพบเมื่อปีค.ศ. 1957 โดยที่ flucytosine ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง แต่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อราได้ โดยยาดังกล่าวถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจาก *Cryptococcus* และ *Candida* spp. ในปีค.ศ. 1968[40] flucytosine ทำหน้าที่ยับยั้งการผลิต DNA, RNA และโปรตีนของเชื้อรา แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ร่วมกับยาต้านเชื้อรากลุ่มอื่น เนื่องจากภาวะดื้อยา flucytosine ในเชื้อราหลายกลุ่ม flucytosine นั้นนิยมใช้ร่วมกับ amphotericin B ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *Cryptococcus* บริเวณเยื่อหุ้มสมอง (Cryptococcal meningitis) และใช้ในการรักษาร่วมกับยากลุ่มอื่นสำหรับการติดเชื้อ *Candida* spp. ในกรณีที่มีปัญหาเรื่องการเข้าถึงของยาสู่บริเวณที่มีการติดเชื้อ เนื่องด้วย flucytosine มีคุณสมบัติในการเข้าถึงเนื้อเยื่อได้ดี[40] แต่ flucytosine ก็ยังมีผลข้างเคียงต่อตับและกดไขกระดูกได้[40]

ในปัจจุบันมีแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อราจำนวนมาก เนื่องจากมีการรวบรวมข้อมูลการรักษาที่มากขึ้น มีความเข้าใจกลไกการการติดเชื้อ และมีการพบภาวะดื้อยาของเชื้อมากขึ้น ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาอยู่ตลอดเวลาเพื่อให้การรักษาเป็นไปอย่างเหมาะสมกับภาวะการติดเชื้อในปัจจุบัน โดยแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อราที่มีการเปลี่ยนแปลงล่าสุดในปัจจุบันมีดังนี้

การรักษาโรคติดเชื้อ *Candida* spp.

ในปี ค.ศ. 2016 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of America, IDSA) ได้มีการสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *Candida* หรือ candidiasis [41] โดยแนวทางการรักษาที่สำคัญสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *Candida* spp. แบบลุกลามในกลุ่มผู้ป่วยต่างๆ[41]

กลุ่มผู้ป่วย	**ยาที่แนะนำให้ใช้ลำดับแรก (Initial therapy)**	**ยาทางเลือก (Alternative therapy)**	**หมายเหตุ**
Candidemia ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะพร่องนิวโทรฟิล (nonneutropenic patients)	Echinocandins: Caspofungin: 70 มก. (loading dose), 50 มก. daily Micafungin: 100 มก. daily Anidulafungin: 200 มก. (loading dose), 100 มก. daily	Fluconazole: 800 มก. (12 มก./กก., loading dose), 400 มก. (6 มก./กก.) daily (กรณีที่ไม่ใช่ผู้ป่วยอาการหนัก และไม่สงสัยเชื้อในกลุ่ม fluconazole-resistant *Candida* spp.) Amphotericin B (lipid formulation): 3-5 มก./กก. (กรณีที่เชื้อดื้อยาในกลุ่มอื่น หรือมีข้อจำกัดในการใช้ยากลุ่มอื่น) Voriconazole: 400 มก. (6 มก./กก.) twice daily, 2 doses; 200 มก. (3 มก./กก.) twice daily	การทดสอบความไวรับของเชื้อต่อยาในกลุ่ม azole ควรทำในทุกกรณีที่เชื้อมาจากเลือดหรือเป็นเชื้อที่แยกได้และมีความสำคัญทางคลินิก การทดสอบความไวรับของเชื้อต่อยาในกลุ่ม echinocandin ควรทำในกรณีที่ผู้ป่วยเคยรับการรักษาด้วย echinocandin และผู้ป่วยติดเชื้อ *C. glabrata* หรือ *C. parapsilosis* ภายในหนึ่งสัปดาห์หลังการวินิจฉัย ควรต้องตรวจตาของผู้ป่วย เพื่อตรวจหา *Candida* endophthalmitis การตรวจติดตามผลเพาะเชื้อจากเลือดควรมีการตรวจทุกวัน หรือวันเว้นวันจนกว่าจะไม่พบเชื้อ ระยะเวลาในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายของเชื้ออยู่ที่ 2 สัปดาห์หลังจากที่มีรายงานไม่พบเชื้อจากเลือดของผู้ป่วย การเปลี่ยนยาจาก echinocandin เป็น fluconazole ภายใน 5-7 วัน แนะนำในกรณีที่ผู้ป่วยอาการคงที่ เชื้อไม่ดื้อต่อยา fluconazole และไม่พบเชื้อในเลือดหลังจากรักษาด้วย echinocandin ซึ่งการเปลี่ยนยาจาก amphotericin B เป็น fluconazole ก็ใช้หลักการเดียวกัน

กลุ่มผู้ป่วย	ยาที่แนะนำให้ใช้ลำดับแรก (Initial therapy)	ยาทางเลือก (Alternative therapy)	หมายเหตุ
Candidemia ในผู้ป่วยมีภาวะพร่องนิวโทรฟิล (neutropenic patients)	Echinocandins: Caspofungin: 70 มก. (loading dose), 50 มก. daily Micafungin: 100 มก. daily Anidulafungin: 200 มก. (loading dose), 100 มก. daily	Amphotericin B (lipid formulation): 3-5 มก./กก. Fluconazole: 800 มก. (12 มก./กก., loading dose), 400 มก. daily (กรณีที่ไม่ใช่ผู้ป่วยอาการหนัก และไม่สงสัยเชื้อในกลุ่มดื้อยา fluconazole) Voriconazole: 400 มก. (6 มก./กก.) twice daily, 2 doses; 200-300 มก. (3-4 มก./กก.) twice daily (กรณีที่ต้องการครอบคลุมถึงราเส้นสายตัวอื่น และสามารถใช้เพื่อเป็น step-down therapy ระหว่างที่มีภาวะพร่องนิวโทรฟิลในผู้ป่วยที่อาการคงที่และได้รับผลรายงานไม่พบเชื้อในเลือด รวมทั้งเชื้อไม่ดื้อต่อ voriconazole)	สำหรับการติดเชื้อ *C. krusei* แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม echinocandins, amphotericin B, และ voriconazole ภายในหนึ่งสัปดาห์หลังการวินิจฉัย ควรต้องตรวจตาของผู้ป่วย เพื่อตรวจหา *Candida* endophthalmitis ระยะเวลาในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายของเชื้ออยู่ที่ 2 สัปดาห์หลังจากที่มีรายงานไม่พบเชื้อจากเลือดของผู้ป่วย

กลุ่มผู้ป่วย	ยาที่แนะนำให้ใช้ลำดับแรก (Initial therapy)	ยาทางเลือก (Alternative therapy)	หมายเหตุ
Chronic Disseminated Candidiasis	Amphotericin B (lipid formulation): 3-5 มก./กก. หรือ Echinocandins (ขนาดยาเหมือนกับ candidemia) เป็นเวลาหลายสัปดาห์ ตามด้วย Fluconazole (oral) 400 มก. (6 มก./กก.) daily สำหรับกรณีเชื้อไม่ดื้อ fluconazole	-	การรักษาควรดำเนินต่อไปจนกระทั่งรอยโรคหายไปจากการตรวจติดตามทางรังสีวิทยา การได้รับยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูกไม่ควรถูกทำให้ล่าช้าจากการติดเชื้อนี้ ควรให้ยาต้านเชื้อราต่อเนื่อง สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไข้ต่อเนื่อง ควรพิจารณาให้ non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) หรือ corticosteroid ระยะสั้น 1-2 สัปดาห์
Empiric treatment สำหรับผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อ *Candida* แบบลุกลามในผู้ป่วย ICU (Intensive Care Unit) ที่ไม่มีภาวะพร่องนิวโทรฟิล	Echinocandins (ขนาดยาเหมือนกับ candidemia)	Fluconazole: 800 มก. (12 มก./กก., loading dose), 400 มก. daily (กรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา azoles และ ไม่มีเชื้อที่ดื้อยา azoles อยู่ในร่างกาย Amphotericin B (Lipid formulation): 3-5 มก./กก. (กรณีที่ดื้อยาตัวอื่น)	ระยะเวลาในการรักษาอยู่ที่ 2 สัปดาห์เหมือน candidemia หากอาการของผู้ป่วยไม่ตอบสนองภายใน 4-5 วัน และไม่มีหลักฐานยืนยันต่อเนื่องถึงการติดเชื้อนี้ หรือผลตรวจที่ไม่ได้ขึ้นกับการเพาะเชื้อให้ผลเป็นลบ ให้หยุดยาต้านเชื้อรา

การรักษาโรคติดเชื้อ *Cryptococcus* spp.

World Health Organization (WHO) ได้ออกแนวทางการรักษาโรค cryptococcal meningitis ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เมื่อเดือนมีนาคม ปี ค.ศ. 2018[42] สามารถสรุปแนวทางการรักษาได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แนวทางการรักษาโรค cryptococcal meningitis (WHO, 2018) [42]

Cryptococcal meningitis treatment in HIV-infected patients	Induction	Consolidation	Maintenance
ยาที่แนะนำให้ใช้ลำดับแรก (preferred regimen)	Amphotericin B deoxycholate (1.0 มก./กก./วัน) และ flucytosine (100 มก./กก./วัน) 1 สัปดาห์ ตามด้วย fluconazole (1,200 มก./วัน หรือ 12 มก./กก./วัน) 1 สัปดาห์	Fluconazole (800 มก./วัน หรือ 6-12 มก./กก./วัน) 8 สัปดาห์	Fluconazole (200 มก./วัน หรือ 6 มก./กก./วัน)
ยาทางเลือก (alternative regimen)	Fluconazole (1,200 มก./วัน หรือ 12 มก./กก./วัน) และ flucytosine (100 มก./กก./วัน) 2 สัปดาห์ Amphotericin B deoxycholate (1.0 มก./กก./วัน) และ fluconazole (1,200 มก./วัน หรือ 12 มก./กก./วัน) 2 สัปดาห์	-	-

สำหรับการให้ยา corticosteroid ระหว่าง induction phase นั้นไม่แนะนำ และการเริ่มยาต้าน HIV (antiretroviral therapy, ART) ในทันทีนั้นไม่แนะนำ ควรเริ่มให้หลังจากที่เริ่มรักษา cryptococcal meningitis ด้วยยาต้านเชื้อราอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ก่อน[42]

การรักษาโรคติดเชื้อ *Aspergillus* spp.

ในปี ค.ศ. 2016 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of America, IDSA) ได้ออกแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Aspergillus* spp. หรือ Aspergillosis[43] การใช้วิธีการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมเพื่อบ่งชี้การติดเชื้อ (polymerase chain reaction, PCR) สำหรับการวินิจฉัยโรคนั้น ควรมีการใช้อย่างระมัดระวัง โดยใช้ข้อมูลทางคลินิกประกอบการวินิจฉัย[43] การใช้ galactomannan (GM) จากซีรัมหรือน้ำล้างปอด (bronchoalveolar lavage, BAL) นั้นแนะนำให้มีการใช้เพื่อประกอบการวินิจฉัยการติดเชื้อ invasive aspergillosis การใช้ GM จากซีรัมเพียงอย่างเดียวนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ในการตรวจคัดโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อราอยู่แล้วเพื่อการป้องกันการติดเชื้อต่อราเส้นสาย แต่แนะนำให้ใช้จากน้ำล้างปอด[43] นอกจากนั้น GM ยังไม่แนะนำในการตรวจคัดโรคในผู้ป่วย

ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือผู้ป่วยที่เป็น chronic granulomatous disease (CGD) สำหรับการตรวจหา 1,3-b-D-glucan จากซีรัมนั้นแนะนำให้ใช้ในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วย invasive aspergillosis ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก แต่การตรวจนี้ไม่จำเพาะแค่การติดเชื้อ *Aspergillus* เท่านั้น[43] เมื่อผู้ป่วยมีอาการสงสัย invasive pulmonary aspergillosis แนะนำให้ใช้ chest computed tomographic scan (CT scan) และควรทำ bronchoscopy พร้อมเก็บน้ำล้างปอดในผู้ป่วยที่สงสัย invasive pulmonary aspergillosis[43]

สำหรับการรักษานั้น ในผู้ป่วยที่เป็น invasive pulmonary aspergillosis ยาต้านเชื้อราที่แนะนำให้ใช้ลำดับแรกคือ voriconazole 6 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 1 วัน ตามด้วย 4 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 12 ชั่วโมง ยาทางเลือกอื่นๆ ได้แก่ liposomal amphotericin B (3-5 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ) isavuconazole (200 มก. ทุก 8 ชั่วโมง 6 ครั้ง ตามด้วย 200 มก./วัน) หรือ amphotericin B lipid complex (5 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ) caspofungin (70 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ตามด้วย 50 มก./วัน) micafungin (100-150 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำ) posaconazole (oral suspension: 200 มก. สามเวลาต่อวัน tablet: 300 มก. สองครั้งต่อวัน ในวันแรก ตามด้วย 300 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำ: 300 มก. สองครั้งต่อวันในวันแรก ตามด้วย 300 มก./วัน) itraconazole (200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง)[43] สำหรับการทดสอบความไวรับของเชื้อ *Aspergillus* แนะนำให้ทดสอบในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อดื้อยากลุ่ม azoles หรือผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา[43]

Update on antifungal resistance

การรักษาโรคติดเชื้อราแบบลุกลาม ต้องอาศัยยาต้านเชื้อราหนึ่งในสามกลุ่ม หรือใช้ร่วมกัน หากเชื้อนั้นมีการดื้อยาเกิดขึ้น การรักษาและการทำนายโรคของผู้ป่วยย่อมเป็นไปในทางที่ไม่ดี และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย[44] ปัจจุบันเชื้อราที่ก่อโรคมากที่สุด ได้แก่ *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., และ *Aspergillus* spp.[16] โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อราส่วนใหญ่สูงกว่าร้อยละ 40[16] นอกจากนั้นเชื้อในกลุ่ม non-*albicans Candida* ก็มีแนวโน้มที่จะดื้อยาสูงขึ้น[45] สำหรับ *Aspergillus* spp. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อมักมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าร้อยละ 50[16] และยังพบอัตราการดื้อยาของ *Aspergillus fumigatus* ต่อ azole สูงขึ้นในแต่ละปี[45, 47]

กลไกการดื้อยาของเชื้อราโดยรวม แบ่งได้เป็นสองประเภท คือกลไกการดื้อภายใน และกลไกการดื้อยาที่ได้รับมาภายหลัง[48] สำหรับกลไกการดื้อยาภายใน (intrinsic or primary resistance) มักเกิดจากหลายกระบวนการร่วมกัน อาทิเช่น target incompatibility การตอบสนองต่อภาวะความเครียด (stress response signaling) การแสดงออกที่มากเกินไปของ efflux pumps (efflux pump overexpression) รวมทั้งการสร้าง biofilm สำหรับกลไกการดื้อยาที่ได้รับมาภายหลัง ได้แก่ การที่เป้าหมายของยามีการแสดงออกมากขึ้น (target overexpression), target incompatibility การตอบสนองต่อภาวะความเครียด (stress response signaling) การแสดงออกที่มากเกินไปของ efflux pumps (efflux pump overexpression) รวมทั้งการปรับเปลี่ยน metabolic pathway ซึ่งสาเหตุของกลไกการดื้อยาที่ได้รับมาภายหลังนี้ อาจมา

จากสภาพพลาสติกของสารพันธุกรรม (genetic plasticity) สายพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์อย่างสูง (Hypermutator strains) หรือ แรงกดดันจากสิ่งแวดล้อม (environmental pressures)[48]

Resistance in *Candida* spp.

Antifungal drug resistance in *Candida* spp.

Candida spp. เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในการก่อโรคติดเชื้อราแบบลุกลาม[49] C. *albicans* เป็นสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุด แต่อย่างไรก็ตามอัตราการดื้อยาต่อกลุ่ม azoles ของ *C. albicans* ค่อนข้างพบได้น้อย[50] ขณะที่ non-*albicans Candida* มีอัตราการดื้อยาต่อกลุ่ม azoles ที่สูงกว่าและพบการติดเชื้อเพิ่มขึ้นทุกปี เช่น *C. glabrata, C. krusei, C. lusitaniae, C. auris* เป็นต้น[51, 52]

จากการศึกษาความไวรับของเชื้อราใน ARTEMIS Antifungal Surveillance Program พบการติดเชื้อ *Candida glabrata* ที่เพิ่มขึ้นระหว่างปี ค.ศ. 1997-2007[53] นอกจากนั้นยังพบอัตราการดื้อต่อ fluconazole ของเชื้อ *C. glabrata* ที่เพิ่มขึ้น จากเดิมร้อยละ 9 ในปีค.ศ. 1992-2001 เป็นร้อยละ 14 ในปี ค.ศ. 2001-2007 ในประเทศสหรัฐอเมริกา[54] การดื้อยา fluconazole ของ *C. glabrata* ขึ้นกับสถานที่ กลุ่มผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยง และการที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาในกลุ่ม azoles มาก่อนหรือไม่[55] *C. glabrata* ที่ได้จากผู้ป่วยโรค AIDS และ oropharyngeal candidiasis หรือ esophageal candidiasis รวมทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็ง พบว่ามีภาวะดื้อยาต่อทั้ง fluconazole และ itraconazole จากการศึกษาอัตราการดื้อยาต่อ fluconazole ระหว่างปีค.ศ. 2001-2003 ในประเทศในแถบ Asia-Pacific (ร้อยละ 10.6) และ Latin-America (ร้อยละ13.2) พบอัตราการดื้อยาต่อ fluconazole น้อยกว่าที่ North America (ร้อยละ 18) และ Europe (ร้อยละ 16.5)[49, 56] ต่อมาในปีค.ศ. 2014-2015 ได้มีการสำรวจภาวะดื้อยา fluconazole ของ *C. glabrata* จาก 29 ประเทศทั่วโลก พบว่าภาวะดื้อยา fluconazole ของ *C. glabrata* พบได้สูงในประเทศในแถบ North America และ Asia-Pacific มากกว่าประเทศในแถบ Europe และ Latin-America[45] โดยทั่วไปเชื้อ *C. glabrata ส่วนใหญ่ มักจะไม่ดื้อต่อ* voriconazole อย่างไรก็ตามเชื้อ *C. glabrata* ที่ดื้อต่อ fluconazole จะมีโอกาสที่จะเกิดภาวะดื้อต่อยาอื่นๆ ในกลุ่ม azoles ได้ เช่น itraconazole, voriconazole, posaconazole เป็นต้น[57-59]

นอกจากนั้น *C. glabrata* ยังมีอัตราการดื้อยาในกลุ่ม echinocandins ที่สูงกว่ากลุ่ม *Candida* อื่นๆ โดยมีอัตราการเพิ่มขึ้นของการดื้อยาในกลุ่มนี้มากขึ้นกว่าสองเท่าในช่วงสิบปีที่ผ่านมา โดยกลไกการดื้อยามักเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน fks[23, 60-63] นอกจากนั้นยังพบเชื้อ *C. glabrata* ที่ดื้อต่อยาต้านเชื้อหลายตัวทั้ง azoles และ echinocandins[64] จากการศึกษากลไกการดื้อยาของเชื้อ *C. glabrata* ล่าสุด[65] พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน msh2 (DNA mismatch repair gene) *ในเชื้อ C. glabrata* เป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดการดื้อยาต่อยาทั้ง fluconazole, echinocandins, และ amphotericin B อย่างรวดเร็ว[65] และการกลายพันธุ์นี้สามารถพบได้ในเชื้อ *C. glabrata* (mutator genotype) ที่มาจากผู้ป่วยที่เคยได้รับ fluconazole และ echinocandins มาก่อน[66]

สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหรือสงสัยต่อการติดเชื้อ *C. glabrata* ที่ดื้อยาหลายชนิด

[Multidrug-resistant (MDR) *C. glabrata*] การทดสอบความไวรับของเชื้อยิ่งทวีความสำคัญเพื่อคัดเลือกยาที่เหมาะสมในการรักษา[67] liposomal amphotericin B อาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับการรักษา MDR *C. glabrata* ร่วมกับการกำจัดแหล่งของโรค เช่น การกำจัด central catheters, การกำจัดตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ เป็นต้น[63] การเพิ่มขนาดยาในกลุ่ม echinocandins อาจมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาที่สูงขึ้น ซึ่งพบหลักฐานแค่เพียงในสัตว์ทดลองเท่านั้น แต่ยังคงขาดหลักฐานทางคลินิกที่จะสนับสนุน[61, 68, 69]

นอกจาก *Candida glabrata* ที่มีการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้นแล้ว non-*albicans Candida* อื่นๆ ก็เริ่มมีแนวโน้มที่จะมีภาวะดื้อยาสูงขึ้นเช่นกัน อาทิเช่น *Candida krusei* ซึ่งมีภาวะดื้อต่อยา fluconazole มีสาเหตุมาจากการลดความไวในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cyp51p โดย fluconazole (intrinsic mechanism of resistance)[70] *Candida lusitaniae* ซึ่งมีภาวะดื้อต่อ amphotericin B (Intrinsic resistance) แต่โดยทั่วไปจะไม่ดื้อต่อยาในกลุ่ม azoles[71] อย่างไรก็ตามทั้ง *C. krusei* และ *C. lusitaniae* มีรายงานพบภาวะการดื้อยาต่อทั้งกลุ่ม azoles และ echinocandins[72, 73] รวมทั้งพบภาวะการดื้อยากลุ่ม azoles ของ *C. parapsilosis*[45, 74] ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม echinocandins เป็นยากลุ่มแรกในการเริ่มรักษา invasive candidemia/candidiasis ร่วมกับการทดสอบหาความไวรับยา อาจช่วยให้การตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้นและลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเนื่องจากภาวะดื้อยาได้อีกด้วย[41]

ในปี ค.ศ. 2014 ได้มีการศึกษาการดื้อยาของ *Candida* spp. จากการติดเชื้อในกระแสเลือดใน Asia Pacific จากทั้งหมด 13 ประเทศ รวมทั้งประเทศไทยด้วย พบว่ามีการติดเชื้อ *C. albicans* สูงที่สุด รองมาคือ *C. tropicalis, C. parapsilosis และ C. glabrata* ตามลำดับ[75] ในการศึกษานี้ *C. albicans* ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 99 ไวต่อยา fluconazole และเชื้อ *C. albicans* ทั้งหมดในการศึกษานี้ไวต่อยาในกลุ่ม echinocandins ในขณะที่ *C. tropicalis, C. glabrata, และ C. parapsilosis* ลดความไวรับต่อยา fluconazole อย่างไรก็ตามทั้ง *C. tropicalis และ C. parapsilosis* ส่วนใหญ่ยังคงไวต่อยาในกลุ่ม echinocandins[75] จากข้อมูลในการศึกษานี้ยิ่งสนับสนุนการใช้ยาในกลุ่ม echinocandins เป็นยาหลักในการรักษา invasive candidemia โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกไม่คงที่และมีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูง[41, 75]

ในปี ค.ศ. 2009 มีรายงานพบเชื้อใหม่ *Candida auris* ในหูชั้นนอกของผู้ป่วยในโรงพยาบาลในประเทศญี่ปุ่น[76] หลังจากนั้นก็มีรายงานพบเชื้อ *C. auris* ตามทวีปต่างๆ อาทิเช่น อินเดีย, แอฟริกา, ยุโรป, และอเมริกา[77] การวินิจฉัยเชื้อในเบื้องต้นยังมีปัญหาอยู่เนื่องจากเป็นเชื้อใหม่ที่คุณสมบัติใกล้เคียงกับเชื้ออื่นๆ เช่น *C. haemulonii, C. duobushaemulonii* เป็นต้น[78, 79] เชื้อนี้ไม่สามารถสร้าง hyphae หรือ pseudohyphae และสามารถสร้าง biofilm รวมทั้งยังสามารถสร้าง phospholipases และ proteinases ได้หลากหลายชนิดอีกด้วย[80, 81] เชื้อนี้มีแนวโน้มดื้อต่อยาต้านเชื้อราหลายชนิด แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดค่าการดื้อยา (clinical breakpoint) อย่างชัดเจน *C. auris* ที่แยกได้ส่วนใหญ่มี MICs ต่อ fluconazole ที่สูงขึ้น คือมากกว่า 16 มก./มล. บางเชื้อเท่านั้นที่จะมี MICs ต่อ amphotericin B และ echinocandins ที่สูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม posaconazole และ isavuconazole เป็น azoles ที่มี

MICs ต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่ม azoles ทั้งหมด[82] โดยประมาณร้อยละ 41 ของเชื้อจะมีแนวโน้มที่จะดื้อยาอย่างน้อยสองกลุ่ม และประมาณร้อยละ 4 มีภาวะการดื้อต่อยาต้านเชื้อราทุกกลุ่ม[83] กลไกการดื้อยาอาจมาจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ lanosterol demethylase (Erg11p)[83] และอาจเกิดจากการเพิ่มการทำงานของ ABC-type efflux pumps[84]

สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *C.auris* นั้นยังไม่มีแนวทางการรักษาอย่างเป็นทางการ แต่จากการรวบรวมข้อมูลความไวรับของเชื้อนั้น พบว่าเชื้อส่วนใหญ่ที่แยกได้จากสหรัฐอเมริกานั้น มีความไวต่อยาในกลุ่ม echinocandins ดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม echinocandins ร่วมกับปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ[82] นอกจากนั้น Centers of Disease Control (CDC) ณ สหรัฐอเมริกา (https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html) ให้คำแนะนำในการรักษาในผู้ใหญ่หรือเด็กที่อายุมากกว่า 2 เดือนที่มีการติดเชื้อนี้ โดยเริ่มจากยาในกลุ่ม echinocandins (anidulafungin, caspofungin, และ micafungin)[41, 82] อย่างไรก็ตามเชื้อในกลุ่มนี้ยังมีความสามารถในการดื้อยาได้อย่างรวดเร็วจึงควรมีการเฝ้าระวังติดตามอาการและติดตามผลการเพาะเชื้อ รวมทั้งทดสอบความไวรับของเชื้ออย่างสม่ำเสมอ หากอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม echinocandins หรือยังคงสามารถเพาะเชื้อได้จากเลือดเป็นเวลานานกว่า 5 วัน ให้เปลี่ยนยาเป็น liposomal amphotericin B (5 มก./กก./วัน) สำหรับเด็กแรกเกิด หรือเด็กอายุน้อยกว่า 2 เดือนที่ติดเชื้อนี้ ให้เริ่มการรักษาด้วยยา amphotericin B deoxycholate 1 มก./กก./วัน หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้ปรับใช้เป็น liposomal amphotericin B (5 มก./กก./วัน) และหากไม่มีการติดเชื้อในสมองร่วมด้วยสามารถพิจารณาใช้ยากลุ่ม echinocandins (caspofungin, 25 มก./ตร.ม./วัน micafungin, 10 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ) นอกจากนั้น CDC ไม่แนะนำให้มีการรักษาในกรณีที่มีการพบเชื้อบริเวณที่ไม่ลุกลาม เช่น ที่ทางเดินหายใจ ปัสสาวะ ผิวหนัง เป็นต้น[82]

สำหรับการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ *Candida auris* นั้น เชื้อนี้สามารถอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่ถ่ายทอดจากการสัมผัสของผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้ได้นานมากกว่า 14 วัน[85] CDC แนะนำถึงความสำคัญของการล้างมือของบุคลากรทางการแพทย์เพื่อลดการแพร่กระจายของเชื้อในโรงพยาบาล รวมทั้งการทำความสะอาดห้องพักผู้ป่วยซึ่งควรจะเป็นห้องแยกพิเศษด้วยน้ำยาที่สามารถกำจัดเชื้อ *Clostridium difficile* ได้ (https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html) นอกจากนั้นน้ำยาในกลุ่มไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (Hydrogen peroxide) หรือน้ำยาฆ่าเชื้อในกลุ่มคลอรีน (Choline-based disinfectants) สามารถกำจัดเชื้อ *C. auris* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ สำหรับน้ำยาทำความสะอาดผิวในกลุ่มไอโอดีน (Iodine-based skin cleansers) หรือ chlorhexidine ก็สามารถกำจัดเชื้อ *C. auris* ได้อย่างดี[86, 87] อย่างไรก็ตามการพบเชื้อซ้ำมีโอกาสเกิดขึ้นได้เนื่องจากการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมซ้ำ ดังนั้นจึงควรมีการตรวจติดตามและหมั่นทำความสะอาดอย่างสม่ำเสมอ[82]

Antifungal resistance in *Aspergillus* spp.

ในโรคติดเชื้อราเส้นสายแบบลุกลาม กลุ่ม *Aspergillus* spp. เป็นกลุ่มที่พบได้บ่อยที่สุด โดย *Aspergillus fumigatus* เป็นสปีชีส์ที่พบได้มากที่สุด และยังก่อให้เกิดอัตราการเสียชีวิตสูงมากกว่า 50% แม้ได้รับยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมแล้ว[16] สำหรับการรักษาหลักของการติดเชื้อ *A. fumigatus* แบบลุกลาม คือ ยาในกลุ่ม azoles ในช่วงต้นปีค.ศ. 1980 พบมีรายงานเชื้อ *A. fumigatus* ที่มีการดื้อต่อ itraconazole[88] ต่อมาเริ่มมีรายงานพบเชื้อดื้อยาในกลุ่ม azoles มากขึ้นในประเทศแถบยุโรป ได้แก่ ประเทศเนเธอร์แลนด์ และประเทศฝรั่งเศส[89-91] สำหรับกลไกการดื้อยานั้นส่วนใหญ่ในช่วงแรกพบว่าเกิดจากการแทนที่กรดอะมิโนที่ตำแหน่งที่ 98 จาก leucine เป็น histidine ในยีน *cyp51A* พร้อมด้วย 34-base-pair-tandem repeat (TR_{34}/L98H) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการแพร่กระจายของเชื้อที่ดื้อยาจากสิ่งแวดล้อมที่มีการใช้ยาในกลุ่ม azoles ในการกำจัดเชื้อราในทางกสิกรรม[19] ในปีค.ศ. 2009 มีการศึกษาพบเชื้อ *A. fumigatus* ที่ดื้อยากลุ่ม azoles ในดินใกล้โรงพยาบาล โดยที่กลไกการดื้อยาของเชื้อในสิ่งแวดล้อมนั้นเหมือนกับเชื้อดื้อยาที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลนั้นถึงร้อยละ 86[92] ยากำจัดเชื้อราที่ใช้ในทางกสิกรรมที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกับยาในกลุ่ม triazoles ได้แก่ propiconazole, bromuconazole, epoxiconazole, difenconazole, และ tebuconazole[93]

สำหรับ *Aspergillus fumigatus* ที่ดื้อยาต่อกลุ่ม azoles พบว่ามีรายงานในผู้ป่วยตามประเทศต่างๆในยุโรป ได้แก่ Belgium, France, Spain, Denmark, Italy, Norway, Germany, Ireland, the Netherlands, United Kingdom, Poland, Romania, และ Austria นอกจากนั้นยังพบในประเทศในทวีปอื่นๆ อาทิเช่น Turkey, Iran, Kuwait, Japan, China, Taiwan, Pakistan, India, Tanzania, Australia, the United State และ Colombia[94-115] สำหรับประเทศไทย พบว่ามีรายงานพบเชื้อ *A. fumigatus* ที่ดื้อยาในกลุ่ม azoles ในสิ่งแวดล้อม แต่ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีความสัมพันธ์กับการก่อโรคในมนุษย์[116]

การกลายพันธุ์โดยการมี tandem repeat ในบริเวณ promoter ของยีน *cyp51A* เช่น TR_{34}/L98H ที่พบมากที่สุดและแพร่กระจายไปทั่วโลก[19] มีผลทำให้เกิดการดื้อยาต่อ itraconazole, voriconazole, และบางครั้งอาจก่อให้เกิดการดื้อยาต่อ posaconazole[117, 118] นอกจากนั้นการกลายพันธุ์อื่นๆ เช่น TR_{46}/Y121F/T289A ก็จะยิ่งทำให้เชื้อดื้อต่อ voriconazole สูงขึ้น[119-121]

นอกจากการกลายพันธุ์ดังกล่าวแล้ว การเพิ่มจำนวน efflux pumps ก็เป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่ทำให้มีโอกาสดื้อต่อยาในกลุ่ม azoles มากขึ้น[119, 122-124] และการปรับตัวของเชื้อหลังได้รับยาผ่านกระบวนการต่างๆเช่น UPR (unfolded protein response), Hsp90, cell wall integrity pathway และ calcineurin pathway ก็อาจเป็นอีกปัจจัยที่ทำให้เชื้อดื้อยาได้เช่นกัน[125-128] อย่างไรก็ตามการศึกษาความสัมพันธ์ของกลไกต่างๆในการดื้อยากับการนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกนั้น ยังมีอยู่อย่างจำกัด ซึ่งกลไกเหล่านี้อาจเป็นอีกหนทางในการค้นพบยาต้านเชื้อรากลุ่มใหม่เพื่อการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. fumigatus* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม azoles ต่อไปอนาคต

นอกจาก *Aspergillus fumigatus* แล้ว ยังมีเชื้อ *Aspergillus* บางสายพันธุ์ที่มีการดื้อยาสูงขึ้นตามลำดับ ได้แก่ *Aspergillus terreus* ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยา[129, 130] *A. terreus* จะ

มีภาวะการดื้อยาภายในต่อ amphotericin B (Intrinsic resistance)[130, 131] สำหรับกลไกในการดื้อยาดังกล่าว อาจมีสาเหตุมาจากปริมาณ ergosterol บนเยื่อหุ้มเซลล์ และการผลิตเอนไซม์ catalase ที่มากขึ้น[132] นอกจากนั้นเชื้อ *A. terreus* ยังมีรายงานการพบการดื้อยาต่อยากลุ่ม azoles เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ของยีน *cyp51*[133-136] สำหรับการรักษาการติดเชื้อ *A. terreus* ที่ดื้อยา ควรพิจารณาการรักษาด้วย posaconazole ซึ่งน่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้[137]

Update on CLSI and EUCAST and antifungal susceptibility tests

การทดสอบความไวรับของเชื้อรา (Antifungal susceptibility test) แบ่งได้สองประเภทหลักคือ การใช้วิธีการเพาะเชื้อ (culture-based methods) และการใช้วิธีการเชิงโมเลกุล (molecular methods)[138, 139]

1. การใช้วิธีการเพาะเชื้อ (culture-based methods) สำหรับวิธีการเพาะเชื้อนั้นเป็นการทดสอบความไวรับของเชื้อราที่สามารถบ่งชี้ถึงค่า Minimal inhibitory concentration (MIC) หรือเทียบเคียงได้ ซึ่งมีความสำคัญในการแปลผลการดื้อยาของเชื้อต่อไป สามารถแบ่งได้อีกสองแบบหลัก ได้แก่

1.1 Broth microdilution methods เป็นวิธีมาตรฐานในการทดสอบความไวรับของเชื้อรา โดยมีสององค์กรหลักที่กำหนดค่ามาตรฐานและวิธีการในการทดสอบ คือ Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ของประเทศสหรัฐอเมริกา และ European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) ของประเทศในทวีปยุโรป[138] ซึ่งทั้งสองวิธีมีความแตกต่างกันตั้งแต่ภาชนะที่ใช้ในการทดสอบ ปริมาณเชื้อ อาหารเลี้ยงเชื้อ เวลาในการบ่มเพาะทั้งสำหรับเชื้อราที่เป็นยีสต์และราเส้นสาย สรุปได้ดังตารางที่ 3 และตารางที่ 4

ตารางที่ 3. การเปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวรับยา แบบ Broth microdilution ของ CLSI และ EUCAST สำหรับยีสต์[138, 140] (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/)

องค์ประกอบการทดสอบ Broth microdilution	**CLSI: yeasts (CLSI M27-A4)**	**EUCAST: yeasts (Edef 7.3.1)**
96-well plate	Round-based wells	Flat-based wells
ปริมาณเชื้อในแต่ละ well	0.5-2.5x10^3 CFU/มล.	0.5-2.5x10^5 CFU/มล.
อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้	RPMI 1640 + 0.2% glucose	RPMI 1640 + 2% glucose
เวลาในการบ่มเพาะ	24-48 ชั่วโมง ยกเว้น *Cryptococcus* ใช้เวลา 72 ชั่วโมง	18-24 ชั่วโมง ยกเว้น *Cryptococcus* ใช้เวลา 24-48 ชั่วโมง
การอ่านผล	การยับยั้งที่ 50% ยกเว้น amphotericin B อ่านที่ 90%	การยับยั้งที่ 50% ยกเว้น amphotericin B อ่านที่ 90%
วิธีการอ่านผล	ด้วยตา	ด้วยเครื่อง spectrophotometer

ตารางที่ 4. การเปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวรับยา แบบ broth microdilution ของ CLSI และ EUCAST สำหรับราเส้นสาย[138, 141] (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/)

องค์ประกอบการทดสอบ Broth microdilution	**CLSI: molds (CLSI M38-A3)**	**EUCAST: molds (Edef 9.3.1)**
96-well plate	Round-based wells	Flat-based wells
ปริมาณเชื้อในแต่ละ well	0.4-5x10^4 CFU/มล.	1-2.5x10^5 CFU/มล.
อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้	RPMI 1640 + 0.2% glucose	RPMI 1640 + 2% glucose
เวลาในการบ่มเพาะ	21-74 ชั่วโมง	24-72 ชั่วโมง
การอ่านผล	การยับยั้งที่ 100% ยกเว้น echinocandins ให้พิจารณา minimum effective concentration (MEC)	การยับยั้งที่ 100% ยกเว้น echinocandins ให้พิจารณา minimum effective concentration (MEC)
วิธีการอ่านผล	ด้วยตา	ด้วยตา

สำหรับ CLSI มีการออกตารางการแปลผลใหม่ของเชื้อในกลุ่ม *Candida* spp. คือ CLSI M27-A4[140] สามารถสรุป clinical breakpoint สำหรับเชื้อ *Candida* spp. ที่พบบ่อยได้ดังตารางที่ 5

สำหรับเชื้อราเส้นสายนั้น CLSI ไม่ได้มีการกำหนด clinical breakpoint ยังคงใช้ CLSI M38-A3[141] โดยสำหรับเชื้อบางกลุ่มและยาบางชนิดที่ไม่ครอบคลุมใน CLSI นั้น ได้มีการแนะนำให้จัดทำ epidemiological cut-off values (ECVs) โดยรวบรวมข้อมูล MIC จากเชื้อที่ไม่ดื้อยา[41]

ตารางที่ 5. การแปลผลความไวรับของเชื้อ *Candida* spp. ตาม CLSI M27-A4[140]

Antifungal agents	**Clinical breakpoint (ไมโครก./มล.)**								
	C. albicans			*C. glabrata*			*C. tropicalis*		
	S	SDD/I*	R	S	SDD/I*	R	S	SDD/I*	R
Fluconazole	≤ 2	4	≥ 8		32	≥ 64	≤ 2	4	≥ 8
Itraconazole	≤ 0.12	0.25-0.5	≥ 1	-	-	-	-	-	-
Voriconazole	≤ 0.12	0.25-0.5	≥ 1	-	-	-	≤ 0.12	0.25-0.5	≥ 1
Posaconazole	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anidulafungin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.12	0.25	≥ 0.5	≤ 0.25	0.5	≥ 1
Caspofungin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.12	0.25	≥ 0.5	≤ 0.25	0.5	≥ 1
Micafungin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.06	0.12	≥ 0.25	≤ 0.25	0.5	≥ 1

MIC: Minimal inhibitory concentration, S: Susceptible, SSD: Susceptible dose-dependent, I: Intermediate, R: Resistant

* SSD ใช้สำหรับ fluconazole และ itraconazole เท่านั้น

สำหรับ EUCAST นั้น มีการเปลี่ยนแปลงตารางการแปลผลอย่างสม่ำเสมอ (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/) ล่าสุดตารางแสดงความไวรับของเชื้อทั้งยีสต์และราเส้นสายเป็นฉบับที่ 9 ในปีค.ศ. 2018 สามารถสรุปการแปลผลความไวรับของเชื้อราที่สำคัญได้ดังตารางที่ 6 และตารางที่ 7

ตารางที่ 6. การแปลผลความไวรับของเชื้อ *Candida* spp. ตาม EUCAST version 9.0, 2018 (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/) (IE: insufficient evidence)

Antifungal agents	**Clinical breakpoint (มก./มล.)**					
	C. albicans		*C. glabrata*		*C. tropicalis*	
	S	R	S	R	S	R
Fluconazole	£ 2	> 4	£ 0.002	>32	£ 2	> 4
Isavuconazole	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Itraconazole	£ 0.064	> 0.064	IE	IE	£ 0.125	> 0.125
Voriconazole	£ 0.064	> 0.25	IE	IE	£ 0.125	> 0.25
Posaconazole	£ 0.064	> 0.064	IE	IE	£ 0.064	> 0.064
Anidulafungin	£ 0.032	>0.032	£ 0.064	> 0.064	£ 0.064	> 0.064
Caspofungin	-	-	-	-	-	-
Micafungin	£ 0.016	>0.016	£ 0.032	>0.032	IE	IE
Amphotericin B	£ 1	> 1	£ 1	> 1	£ 1	> 1

ตารางที่ 7. การแปลผลความไวรับของเชื้อ *Aspergillus* spp. ตาม EUCAST version 9.0, 2018 (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/) (IE: insufficient evidence)

Antifungal agents	**Clinical breakpoint (มก./มล.)**					
	A. flavus		*A. fumigatus*		*A. terreus*	
	S	R	S	R	S	R
Fluconazole	-	-	-	-	-	-
Isavuconazole	IE	IE	£ 1	> 1	£ 1	> 1
Itraconazole	£ 1	> 2	£ 1	> 2	£ 1	> 2
Voriconazole	IE	IE	£ 1	> 2	IE	IE
Posaconazole	IE	IE	£ 0.125	> 0.25	£ 0.125	> 0.25
Anidulafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Caspofungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Micafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Amphotericin B	IE	IE	£ 1	> 2	-	-

สิ่งที่สำคัญที่ควรคำนึงถึงไม่ว่าจะยึดการแปลผลตาม CLSI หรือ EUCAST นอกจากวิธีการทดสอบทั้งสองจะแตกต่างกันแล้ว ค่าการแปลผลก็มีความแตกต่างกัน ดังนั้นหากใช้วิธีการทดสอบตามหลักการใด ควรต้องแปลผลค่าความไวรับตามหลักการนั้นๆ และทุกครั้งควรมีการเปรียบเทียบกับเชื้อมาตรฐาน (quality controls) ได้แก่ *C. parapsilosis* ATCC22019, *C. krusei* ATCC6258, *A. fumigatus* ATCC204305, *A. flavus* ATCC204304, *A. fumigatus* F6919, *A. flavus* CM1813 เป็นต้น[138, 140, 141]

เนื่องจากวิธีมาตรฐาน broth microdilution นั้นเป็นการทดสอบที่ค่อนข้างใช้เวลา และต้องการผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในการอ่านผลและแปลผล[138, 140, 141] ดังนั้นจึงมีการพัฒนาเครื่องอัติโนมัติหรือกึ่งอัติโนมัติที่มีการประยุกต์ใช้หลักการของ broth microdilution เช่น Sensititre YeastOne® หรือ Vitek2® yeast susceptibility test ซึ่งการแปลผลความไวรับจากการทดสอบทั้งสองส่วนใหญ่สอดคล้องกับวิธีมาตรฐานของ CLSI[142-146] แต่อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบความแม่นยำในการแปลผลความไวรับของทั้งสองการทดสอบอย่างมีระบบยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นการศึกษาเปรียบเทียบอย่างเป็นระบบของทั้งสองการทดสอบร่วมกันกับวิธีการทดสอบมาตรฐานของ CLSI จะมีประโยชน์ต่อห้องปฏิบัติการในการเลือกใช้การทดสอบต่อไปในอนาคต

1.2 Agar-based methods

เป็นวิธีที่ใช้ disk diffusion method ตาม CLSI M44 ซึ่งได้รับการพัฒนาขึ้นใช้สำหรับทดสอบความไวรับของเชื้อ *Candida* spp. ต่อยาในกลุ่ม azoles และ echinocandins[147] ผลที่อ่านได้จะเป็น inhibitory zone สำหรับยา caspofungin, fluconazole, และ voriconazole ต่อ *Candida* spp. เพื่อที่จะแปลผลว่าเชื้อดื้อยาหรือไม่ ซึ่งการแปลผลนี้ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 จะสอดคล้องกับการทำ CLSI broth microdilution[148, 149] อย่างไรก็ตามการปรับเปลี่ยนการแปลผลใหม่ของ CLSI และ EUCAST อาจส่งผลต่อการอ่านผลของวิธีนี้ได้ จึงควรมีการปรับและเปรียบเทียบผลระหว่างวิธีนี้กับวิธี broth microdilution[150, 151]

การทดสอบโดย disk diffusion method ยังสามารถใช้ได้กับราเส้นสายที่ไม่ใช่ dermatophytes (CLSI M51-A และ M51-S1)[152, 153] การอ่านผลจะอ่านที่ 8-24 ชั่วโมง สำหรับ caspofungin, triazoles, และ amphotericin B แต่อย่างไรก็ตามผลการอ่านค่อนข้างไม่สอดคล้องกับวิธี broth microdilution โดยเฉพาะกับยา amphotericin B และ itraconazole[154, 155]

อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าวิธี disk diffusion method จะให้ผลที่รวดเร็วกว่า broth microdilution แต่ค่าการยับยั้งที่ได้ไม่ใช่ค่า MIC ซึ่งค่า MIC นี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อราแบบลุกลาม ดังนั้นปัจจุบันการใช้ในห้องปฏิบัติการของวิธีนี้จึงมีอยู่อย่างจำกัด[138]

ในปัจจุบันมีการนำหลักการ agar-based method มาประยุกต์ใช้ นั่นคือ Etest® ซึ่งสามารถระบุถึงค่า MIC ได้ โดยที่อาหารเลี้ยงเชื้อที่แนะนำจะเป็น RPMI1640 ผสม 2% glucose ใน 1.5% agar[138] โดยในแต่ละแผ่นของ Etest® จะเคลือบด้วยยาหนึ่งชนิดไล่ตามความเข้มข้นจากมากไปน้อย เช่น fluconazole, itraconazole, amphotericin B, flucytosine, voriconazole, posaconazole, และ caspofungin เป็นต้น วิธี

การอ่านและเวลาในการอ่านขึ้นอยู่กับเชื้อและยาบนแผ่น Etest[â] ดังนั้นสำคัญที่สุดคือการปฏิบัติตามขั้นตอนที่แนบมากับแผ่นของ Etest[â](138) ผลที่ได้จาก Etest[â] สอดคล้องกับผลจากวิธีการของ EUCAST ประมาณร้อยละ 71(138) ในการทดสอบความไวรับของเชื้อ *Cryptococcus* spp. นั้น ค่า MIC ที่ได้จาก amphotericin B ค่อนข้างสอดคล้องน้อยกว่ายาชนิดอื่นๆ(138) อย่างไรก็ตามสำหรับราเส้นสาย เช่น *Aspergillus* spp. เป็นต้น ผล MIC จาก Etest[â] สอดคล้องเป็นอย่างดีกับผลจากวิธีการของ CLSI M38-A3(138, 141) แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ Etest[â] นั้นยังมีข้อจำกัดหลายประการ อาทิเช่น อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ยังไม่มีการกำหนดมาตรฐานที่ชัดเจน การพบ trailing effects ทำให้ยากแก่การแปลผล การอ่านค่า MIC บางครั้งอาจมีค่าที่สูงกว่าการอ่านค่า MIC จากวิธีการ broth microdilution ดังนั้นการแปลผลควรเพิ่มความระมัดระวังเป็นพิเศษ ควรมีการทดสอบร่วมกับเชื้อมาตรฐานเหมือนกับวิธี broth microdilution และนอกจากนั้นหากพบว่าวิธีการนี้แปลผลว่ามีการดื้อยา ควรมีการยืนยันด้วยวิธีอื่นอีกหนึ่งวิธีเป็นอย่างน้อย(138, 146)

2. การใช้วิธีการเชิงโมเลกุล (molecular methods)(139)

สำหรับวิธีมาตรฐานในการทดสอบความไวรับยานั้น ยังคงขึ้นอยู่กับการเพาะเชื้อ ซึ่งจำเป็นที่จะต้องใช้เวลาในการเพาะเชื้อ จึงจะสามารถทดสอบความไวรับของเชื้อนั้นได้ ซึ่งเป็นอีกหนึ่งข้อจำกัด หากเชื้อนั้นไม่สามารถเพาะขึ้น หรือใช้เวลานานในการเจริญ อาจมีผลทำให้วิธีมาตรฐานไม่อาจนำมาใช้ในการทดสอบความไวรับของเชื้อได้ หรืออาจต้องใช้เวลานานในการทดสอบความไวรับ นอกจากนั้นการแปลผลว่าเชื้อนั้นดื้อยาหรือไม่นั้น ยังไม่ครอบคลุมในทุกเชื้อและทุกยาต้านเชื้อรา ดังนั้นการใช้วิธีการเชิงโมเลกุล เพื่อศึกษาหาการดื้อยาโดยไม่ใช้วิธีการเพาะเชื้อ จะช่วยให้การหาเชื้อดื้อยาเป็นไปได้สะดวกและรวดเร็วมากขึ้น(139)

Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) ถูกนำมาใช้สำหรับช่วยในการบ่งชี้เชื้อก่อโรค เช่น แบคทีเรีย และเชื้อรา นอกจากนั้นในปัจจุบันยังถูกนำไปประยุกต์ใช้ในการหาเชื้อดื้อยาใน *Candida* spp. โดยศึกษาจากการตรวจจับ mass-to-charge ratio ของโปรตีนที่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยาต้านเชื้อรา และเปรียบเทียบกับฐานข้อมูลที่มีอยู่ ซึ่งการศึกษาโดยวิธีนี้ลดเวลาในการรายงานผลอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่นๆที่อาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงโปรตีนได้ การแปลผลจึงควรมีการเปรียบเทียบร่วมกับวิธีอื่นๆด้วย การใช้ MALFI-TOF MS เพื่อศึกษาเชื้อดื้อยาในปัจจุบัน ยังคงขึ้นกับการเพาะเชื้อ แต่ในอนาคตอาจมีการนำไปประยุกต์ใช้กับสิ่งส่งตรวจและเลือดจากผู้ป่วยโดยตรง(139, 156-161)

ในปัจจุบันการกลายพันธุ์ของเป้าหมายของยาต้านเชื้อรา ส่งผลต่อภาวการณ์ดื้อยาของเชื้อ โดยมีหลักฐานคือ การเพิ่มขึ้นของค่า MIC จากการทดสอบความไวรับของเชื้อด้วยวิธีมาตรฐาน มีการเปลี่ยนแปลงปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาและเป้าหมายของยา รวมทั้งการทำงานของเป้าหมายของยา ก่อให้เกิดภาวะดื้อยาแบบ dose dependent ในสัตว์ทดลอง และมีการรายงานว่าการกลายพันธุ์ดังกล่าว มีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวในการรักษาทางคลินิก ซึ่งการกลายพันธุ์ที่มีลักษณะร่วมดังกล่าว พบได้ใน

กลไกการดื้อยา echinocandins ของเชื้อ *Candida* spp. และกลไกการดื้อยา azoles ของเชื้อ *Aspergillus* spp. ดังนั้นการตรวจหาการกลายพันธุ์ดังกล่าว จะสามารถบ่งชี้ภาวะการดื้อยาของเชื้อได้ โดยวิธีการเชิงโมเลกุลหลักที่ใช้คือ polymerase-chain reaction (PCR) [139]

กลไกการดื้อ echinocandins ของ *Candida* spp. เกิดจากการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนของ Fks subunits ที่เป็นองค์ประกอบของบริเวณ catalytic ของเอมไซม์ 1,3-b-D-glucan synthase[162] ซึ่งการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนดังกล่าวจะก่อให้เกิดภาวะที่ลดความไวของเอนไซม์ต่อการจับของยาในกลุ่ม echinocandins ซึ่งจะนำไปสู่ภาวะที่ MIC สูงขึ้น และการรักษาที่ไม่ได้ผล[163-165] ดังนั้นการใช้เทคนิคทางโมเลกุลในการหาการกลายพันธุ์ของยีน *FKS* จะช่วยในการบ่งชี้เชื้อ *Candida* spp. ที่ดื้อยาได้ การหาการกลายพันธุ์ดังกล่าว สามารถใช้หลักการของ DNA sequencing เพื่อหาลำดับเบสซึ่งจะสะท้อนถึงการกลายพันธุ์ของเชื้อ แต่การนำ DNA sequencing มาประยุกต์ใช้ในห้องปฏิบัติการนั้นไม่ใช่เรื่องง่าย ดังนั้นจึงมีการประยุกต์วิธี real-time PCR ร่วมกับ sequencing probes เพื่อแยกการกลายพันธุ์ของยีน *FKS* ออกจากยีนปกติ นอกจากนั้นยังสามารถนำหลักการ real-time multiplexed molecular beacon (MB) probe และการพิจารณา melt-curve[166] จากหลักการดังกล่าวสามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ที่พบบ่อย 10 ชนิด ใน *C. glabrata* ภายใน 4 ชั่วโมง[167] การทดสอบส่วนใหญ่ที่เคยทำมักเป็นตัวอย่างที่มาจากเชื้อที่บริสุทธิ์ ดังนั้นการพัฒนาต่อไปเพื่อให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้กับตัวอย่างจากผู้ป่วยโดยตรงอาจมีประโยชน์ในการลดเวลาเพาะเชื้อมากขึ้น[139]

สำหรับกลไกการดื้อ azoles ของเชื้อ *Candida* spp. มีความหลากหลายขึ้นอยู่กับโปรตีนหลายชนิด เช่น efflux pump, transcription factors (Tac1p, Mrr1p, Pdr1p)[168-170] รวมทั้งการกลายพันธุ์ของยีน *ERG11* เป็นต้น ทำให้วิธีที่ดีที่สุดในการหาการกลายพันธุ์คือการใช้วิธี DNA sequencing แต่ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ที่พบกับภาวะการดื้อยาของเชื้อนั้นยังมีการศึกษาอย่างจำกัด ทำให้ไม่อาจใช้ในการทำนายภาวะการดื้อยาได้อย่างแม่นยำ[139]

สำหรับกลไกการดื้อ azoles ของเชื้อ *Aspergillus* spp. การกลายพันธุ์ที่จำเพาะของโปรตีน Cyp51A มีความสัมพันธ์กับภาวะการดื้อยา azoles อย่างชัดเจน วิธีการ real-time multiplexed PCR ได้มีการนำมาประยุกต์ใช้เพื่อหาการกลายพันธุ์ดังกล่าวในยีน *CYP51A*[171-173] ซึ่งวิธีการดังกล่าวให้ผลการตรวจจับการกลายพันธุ์ได้ดีเทียบเท่ากับการทำ DNA sequencing นอกจากนั้นปัญหาสำคัญที่มักพบกับเชื้อ *Aspergillus* spp. คือ การที่ไม่สามารถเพาะเชื้อได้จากตัวอย่างจากผู้ป่วย แต่สามารถตรวจจับ DNA ของเชื้อได้ในเสมหะ หรือน้ำล้างปอด (BAL)[174, 175] ดังนั้นจากข้อมูลเบื้องต้นพบว่าการตรวจหายีนกลายพันธุ์เพื่อทำนายการดื้อยา azoles ของเชื้อ *Aspergillus* spp. โดยตรงจากสิ่งส่งตรวจ อาจมีประโยชน์โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่อาจเพาะเชื้อขึ้นได้[139]

จากหลักการของ real-time multiplexed PCR สำหรับการตรวจหาเชื้อ *Aspergillus* spp. ที่มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาในกลุ่ม azoles จึงมีการพัฒนา AsperGenius multiplex real-time PCR ขึ้นมาเพื่อใช้ในการตรวจหาเชื้อ *Aspergillus* spp. โดยมีเป้าหมายอยู่ที่ 28S ribosomal RNA และตรวจหาการกลายพันธุ์

ที่พบบ่อยของ *CYP51A* ซึ่งอาจนำไปสู่การดื้อยากลุ่ม azoles ได้ เช่น TR34, L98H, Y121F, T289A โดยที่การทดสอบนี้เป็นการทดสอบโดยตรงต่อน้ำล้างปอด ใช้วิธีการวิเคราะห์ melt curve[176] จากการศึกษาความไวในการตรวจหาเชื้อ *Aspergillus* spp. จากผู้ป่วยโรคโลหิตวิทยา และผู้ป่วยใน Intensive care unit เปรียบเทียบกับ galactomannan assay พบว่ามีความไวและความจำเพาะในการตรวจหาเชื้อมากกว่า 80% และนอกจากนั้นยังช่วยในการทำนายโรค และการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Aspergillus* spp. จากภาวะดื้อยาของเชื้อได้อีกด้วย[139, 177]

การใช้ยาต้านเชื้อราอย่างสมเหตุสมผล (antifungal stewardship)

เป้าหมายหลักของ antifungal หรือ antibiotic stewardship คือ การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล เพื่อรักษายาต้านเชื้อรา หรือแบคทีเรีย ไว้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในอนาคตอย่างมีประสิทธิภาพ[44] ดังนั้นการเลือกใช้ยาต้านเชื้อราอย่างเหมาะสม ขนาด วิธีการให้ยา และเวลาในการให้ยาล้วนเป็นปัจจัยสำคัญ สิ่งสำคัญที่สุดสำหรับ antifungal stewardship คือ การวางแผน การมีแนวทางการใช้ยาต้านเชื้อราอย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งการวินิจฉัยการติดเชื้อราอย่างรวดเร็ว และแม่นยำ

โดยทั่วไปแล้ว แผนการใช้ยาต้านเชื้อราอย่างสมเหตุสมผล จะเกิดขึ้นได้จากหลายองค์กรในโรงพยาบาลร่วมมือกันจัดทำแนวทางการรักษาแบบจำเพาะสำหรับโรงพยาบาลนั้นๆ รวมทั้งแนวทางในการวินิจฉัยที่เหมาะกับบริบทของโรงพยาบาลนั้น โดยองค์กรต่างๆเช่น หน่วยโรคติดเชื้อ, ฝ่ายจุลชีววิทยา, และ ฝ่ายเภสัชกรรม เป็นต้น โดยมีการร่วมวางแผนกำหนดขนาดของยา วิธีการให้ยา การเริ่มใช้ยาแบบ empirical treatment การหยุดการให้ยา วิธีการวินิจฉัย วิธีการรายงานผลอย่างรวดเร็ว รวมทั้งการจำกัดอำนาจในการสั่งยา องค์ความรู้ในการรักษา และการให้คำปรึกษาอย่างใกล้ชิดจากหน่วยโรคติดเชื้อ[178, 179] ในบางครั้งวิธีการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่มีค่า negative predictive value ที่สูง เช่น galactomannan assay, 1,3-b-D-glucan assay, *Aspergillus* PCR เป็นต้น ซึ่งอาจนำผลลบจากผลการวินิจฉัยเหล่านี้ไปใช้ในการพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา ซึ่งจะช่วยลดค่าการรักษาและลดการใช้ยาอย่างไม่จำเป็นได้อย่างมาก[44]

การตรวจวัดระดับยา หรือ therapeutic drug monitoring มีความสำคัญต่อการรักษาเพื่อใช้ในการปรับขนาดยา วิธีการให้ยา รูปแบบของยา โดยเฉพาะในยากลุ่ม triazoles และในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งการวัดระดับยายังสามารถช่วยลดการก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาได้อีกด้วย[44]

สำหรับห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยานั้น เป็นองค์ประกอบที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในการวางแผน antifungal/microbial stewardship การรายงานผลเชื้อที่ถูกต้อง รวดเร็ว แม่นยำ มีการนำเทคโนโลยีใหม่ที่เชื่อถือได้มาประยุกต์ใช้ การทดสอบความไวรับของเชื้อที่มีความสำคัญทางคลินิก และรวบรวมข้อมูลความไวรับของเชื้อเพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกใช้ยาของแพทย์ล้วนมีความสำคัญในการเฝ้าระวังและป้องกันเชื้อดื้อยา รวมทั้งมีความสำคัญต่อการใช้ยาต้านเชื้อราอย่างสมเหตุสมเหตุผล และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย[44]

ดังนั้นระบบในการเลือกใช้ยาต้านเชื้อราอย่างสมเหตุสมผล (antifungal stewardship) นั้นอย่างน้อยต้องประกอบด้วย[44]

1. ทีม ได้แก่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อ เภสัชกรคลินิก นักจุลชีววิทยาทางการแพทย์ หน่วยควบคุมโรคติดเชื้อ และนักระบาดวิทยา
2. ยุทธวิธี ได้แก่ การตรวจสอบและทบทวน (audit และ feedback) รวมทั้งการจำกัดการเข้าถึงยา
3. แนวทางปฏิบัติ ได้แก่ แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อราที่สำคัญ และแนวทางในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรา (clinical practice guidelines for fungal infections and diagnosis)
4. ข้อมูลทางระบาดวิทยาอื่นๆที่สำคัญ เช่น อัตราการติดเชื้อรา ความไวรับของเชื้อราในโรงพยาบาลในแต่ละปี เป็นต้น

สรุป

จากการศึกษาในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา จะเห็นได้อย่างชัดเจนว่าอัตราการติดเชื้อราเพิ่มสูงขึ้นตามลำดับ นอกจากนั้นอัตราการดื้อยาต้านเชื้อรายังพบสูงขึ้นในแต่ละปี การรักษาโรคติดเชื้อรามีการเปลี่ยนแปลงตามอัตราการพบเชื้อและอัตราการดื้อยาของเชื้อ ดังนั้นการทดสอบหาความไวรับของเชื้อราจึงทวีความสำคัญมากขึ้น เพื่อสรรหายาต้านเชื้อราที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อราแบบลุกลาม ซึ่งจะเห็นได้จากแนวทางการรักษาของประเทศสหรัฐอเมริกาที่แนะนำให้มีการทดสอบความไวรับต่อยาในกลุ่ม azoles ของเชื้อในกลุ่ม *Candida* spp. ที่แยกได้จากเลือด และที่มีความสำคัญทางคลินิก และแนะนำให้มีการทดสอบความไวรับต่อยาในกลุ่ม echinocandins ของเชื้อ *C. glabrata* และ *C. parapsilosis*[41] อย่างไรก็ตามเชื้อที่พบในต่างประเทศ กับเชื้อที่พบในประเทศในบริเวณ Asia-Pacific รวมทั้งประเทศไทย มีความแตกต่างกันทั้งอัตราการติดเชื้อรา และอัตราการดื้อยาต้านเชื้อรา ดั้งนั้นการเลือกใช้ยาตามความไวรับยาที่ได้รับข้อมูลมาจากต่างประเทศจึงควรไตร่ตรองอย่างรอบคอบ และคำนึงถึงปัจจัยต่างๆที่อาจส่งผลต่อการรักษา อาทิเช่น ภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย, โรคประจำตัวผู้ป่วย, ยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในปัจจุบัน รวมทั้งขนาดของยาและการเข้าถึงของยา เป็นต้น สำหรับข้อมูลความไวรับของเชื้อราต่อยาต้านเชื้อราในประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด ทำให้ยากต่อการเลือกใช้ยาในการรักษาโรคติดเชื้อรา การรณรงค์ให้ตระหนักถึงความจำเป็นในการศึกษาความไวรับยาต้านเชื้อราและการจัดทำสถิติความไวรับของแต่ละเชื้อในแต่ละโรงพยาบาลจึงมีความสำคัญในการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในอนาคต รวมทั้งการสนับสนุนการใช้ยาต้านเชื้อราอย่างสมเหตุสมผลมีความสำคัญในการป้องกันการดื้อยาและช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อราดื้อยา รวมทั้งการทดสอบความไวรับของเชื้อรา จึงมีประโยชน์ในการเฝ้าระวังในการรักษา ในการเลือกยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อรา และในที่สุดประโยชน์จากการรักษาอย่างเหมาะสมจะสะท้อนจากอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อราที่ลดลง และการเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Thailand. Office of the National Economic and Social Development Board 2010 [Available from: http://social.nesdb.go.th/SocialStat/StatSubDefault_Final.aspx?catid=3.
2. Kume H, Yamazaki T, Togano T, Abe M, Tanuma H, Kawana S, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol J. 2011;52(2):117-27.
3. Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. J Clin Microbiol. 1999;37(6):1732-8.
4. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Shivaprakash MR. Overview of opportunistic fungal infections in India. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2008;49(3):165-72.
5. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Panda N, Shivaprakash MR, Kaur A, et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital. Postgrad Med J. 2009;85(1009):573-81.
6. Slavin MA. The epidemiology of candidaemia and mould infections in Australia. J Antimicrob Chemother. 2002;49 Suppl 1:3-6.
7. Heath CH, Slavin MA, Sorrell TC, Handke R, Harun A, Phillips M, et al. Population-based surveillance for scedosporiosis in Australia: epidemiology, disease manifestations and emergence of Scedosporium aurantiacum infection. Clin Microbiol Infect. 2009;15(7):689-93.
8. Chaiwarith R, Fakthongyoo A, Praparattanapan J, Boonmee D, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Itraconazole vs Fluconazole as a Primary Prophylaxis for Fungal Infections in HIV-Infected Patients in Thailand. Curr HIV Res. 2011.
9. Ungpakorn R. Mycoses in Thailand: current concerns. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2005;46(2):81-6.
10. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. Clin Infect Dis. 2002;34(2):277-84.
11. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994--1998: regional variation and temporal trends. Clin Infect Dis. 2001;32(6):955-62.
12. Mahaisavariya P, Chaiprasert A, Sivayathorn A, Khemngern S. Deep fungal and higher bacterial skin infections in Thailand: clinical manifestations and treatment regimens. Int J Dermatol. 1999;38(4):279-84.
13. Sukroongreung S, Nilakul C, Ruangsomboon O, Chuakul W, Eampokalap B. Serotypes of Cryptococcus neoformans isolated from patients prior to and during the AIDS era in Thailand. Mycopathologia. 1996;135(2):75-8.
14. Imwidthaya P. Systemic fungal infections in Thailand. J Med Vet Mycol. 1994;32(5):395-9.
15. Kiertiburanakul S, Thibbadee C, Santanirand P. Invasive aspergillosis in a tertiary-care hospital in Thailand. J Med Assoc Thai. 2007;90(5):895-902.
16. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. Sci Transl Med. 2012;4(165):165rv13.
17. Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(9):603-16.
18. Shapiro RS, Robbins N, Cowen LE. Regulatory circuitry governing fungal development, drug resistance, and disease. Microbiol Mol Biol Rev. 2011;75(2):213-67.

19. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. Emergence of azole resistance in Aspergillus fumigatus and spread of a single resistance mechanism. PLoS Med. 2008;5(11):e219.
20. Ostrosky-Zeichner L, Casadevall A, Galgiani JN, Odds FC, Rex JH. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(9):719-27.
21. Donovick R, Gold W, Pagano JF, Stout HA. Amphotericins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. I. In vitro studies. Antibiot Annu. 1955;3:579-86.
22. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis. 2007;44(10):1289-97.
23. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet. 2007;369(9572):1519-27.
24. Hamilton-Miller JM. Fungal sterols and the mode of action of the polyene antibiotics. Adv Appl Microbiol. 1974;17(0):109-34.
25. Torrado JJ, Espada R, Ballesteros MP, Torrado-Santiago S. Amphotericin B formulations and drug targeting. J Pharm Sci. 2008;97(7):2405-25.
26. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis. 1998;27(3):603-18.
27. Sawaya BP, Weihprecht H, Campbell WR, Lorenz JN, Webb RC, Briggs JP, et al. Direct vasoconstriction as a possible cause for amphotericin B-induced nephrotoxicity in rats. J Clin Invest. 1991;87(6):2097-107.
28. Safdar A, Ma J, Saliba F, Dupont B, Wingard JR, Hachem RY, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2010;89(4):236-44.
29. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev. 1999;12(1):40-79.
30. Rex JH, Stevens DA. Drugs Active against Fungi, Pneumocystis, and Microsporidia. In: Bennett JE, Dolin R, M.J. B, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed: Saunders; 2015. p. 479-94e4.
31. Vanden Bossche H. Biochemical targets for antifungal azole derivatives: hypothesis on the mode of action. Curr Top Med Mycol. 1985;1:313-51.
32. Yoshida Y, Aoyama Y. Interaction of azole antifungal agents with cytochrome P-45014DM purified from Saccharomyces cerevisiae microsomes. Biochem Pharmacol. 1987;36(2):229-35.
33. Yoshida Y. Cytochrome P450 of fungi: primary target for azole antifungal agents. Curr Top Med Mycol. 1988;2:388-418.
34. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. Semin Respir Crit Care Med. 2008;29(2):198-210.
35. Mihaila RG. Voriconazole and the liver. World J Hepatol. 2015;7(14):1828-33.
36. Kurtz MB, Rex JH. Glucan synthase inhibitors as antifungal agents. Adv Protein Chem. 2001;56:423-75.
37. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(10):1479-92.
38. Cappelletty D, Eiselstein-McKitrick K. The echinocandins. Pharmacotherapy. 2007;27(3):369-88.

39. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet. 2003;362(9390):1142-51.
40. Hope WW, Tabernero L, Denning DW, Anderson MJ. Molecular mechanisms of primary resistance to flucytosine in Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(11):4377-86.
41. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.
42. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: World Health Organization; 2018.
43. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;63(4):e1-e60.
44. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Lancet Infect Dis. 2017;17(12):e383-e92.
45. Castanheira M, Deshpande LM, Davis AP, Rhomberg PR, Pfaller MA. Monitoring Antifungal Resistance in a Global Collection of Invasive Yeasts and Molds: Application of CLSI Epidemiological Cutoff Values and Whole-Genome Sequencing Analysis for Detection of Azole Resistance in Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(10).
46. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Bijie H, Dzierzanowska D, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: 10.5-year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol. 2009;47(1):117-23.
47. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, Meis JF. Azole Resistance in Aspergillus fumigatus: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? Clin Infect Dis. 2016;62(3):362-8.
48. Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. Curr Opin Microbiol. 2018;45:70-6.
49. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-63.
50. Geddes-McAlister J, Shapiro RS. New pathogens, new tricks: emerging, drug-resistant fungal pathogens and future prospects for antifungal therapeutics. Ann N Y Acad Sci. 2018.
51. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):103-24.
52. Kolaczkowska A, Kolaczkowski M. Drug resistance mechanisms and their regulation in non-albicans Candida species. J Antimicrob Chemother. 2016;71(6):1438-50.
53. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1366-77.
54. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Boyken L, Tendolkar S, Kroeger J, et al. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of Candida glabrata to fluconazole according to patient age and geographic location in the United States in 2001 to 2007. J Clin Microbiol. 2009;47(10):3185-90.

55. Safdar A, Chaturvedi V, Koll BS, Larone DH, Perlin DS, Armstrong D. Prospective, multicenter surveillance study of Candida glabrata: fluconazole and itraconazole susceptibility profiles in bloodstream, invasive, and colonizing strains and differences between isolates from three urban teaching hospitals in New York City (Candida Susceptibility Trends Study, 1998 to 1999). Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(10):3268-72.
56. Mayers DL, Sobel JD, Ouellette M, Kaye KS, Marchaim D. Antimicrobial Drug Resistance Vol 2. 2 ed: Springer; 2017.
57. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant G. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida. Clin Microbiol Infect. 2004;10 Suppl 1:11-23.
58. Hazen KC, Baron EJ, Colombo AL, Girmenia C, Sanchez-Sousa A, del Palacio A, et al. Comparison of the susceptibilities of Candida spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. J Clin Microbiol. 2003;41(12):5623-32.
59. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis. 2004;39(5):743-6.
60. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2007;45(7):883-93.
61. Perlin DS. Echinocandin Resistance in Candida. Clin Infect Dis. 2015;61 Suppl 6:S612-7.
62. Bordallo-Cardona MA, Escribano P, de la Pedrosa EG, Marcos-Zambrano LJ, Canton R, Bouza E, et al. In Vitro Exposure to Increasing Micafungin Concentrations Easily Promotes Echinocandin Resistance in Candida glabrata Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(2).
63. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jimenez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in Candida glabrata: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. Clin Infect Dis. 2013;56(12):1724-32.
64. Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, Kuykendall RJ, Harrison LH, Farley MM, et al. Role of FKS Mutations in Candida glabrata: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(8):4690-6.
65. Healey KR, Zhao Y, Perez WB, Lockhart SR, Sobel JD, Farmakiotis D, et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen Candida glabrata promotes multi-drug resistance. Nat Commun. 2016;7:11128.
66. Delliere S, Healey K, Gits-Muselli M, Carrara B, Barbaro A, Guigue N, et al. Fluconazole and Echinocandin Resistance of Candida glabrata Correlates Better with Antifungal Drug Exposure Rather than with MSH2 Mutator Genotype in a French Cohort of Patients Harboring Low Rates of Resistance. Frontiers in microbiology. 2016;7:2038.
67. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in Candida glabrata resulting in clinical and microbiologic failure. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(9):4559-61.
68. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra RA, Kirkpatrick WR, Patterson TF. Caspofungin dose escalation for invasive candidiasis due to resistant Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3254-60.
69. Shields RK, Nguyen MH, Clancy CJ. Clinical perspectives on echinocandin resistance among Candida species. Curr Opin Infect Dis. 2015;28(6):514-22.
70. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, et al. Mechanism of fluconazole resistance in Candida krusei. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(10):2645-9.

71. Atkinson BJ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Candida lusitaniae fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. Med Mycol. 2008;46(6):541-6.
72. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a Candida krusei isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(7):2522-4.
73. Asner SA, Giulieri S, Diezi M, Marchetti O, Sanglard D. Acquired Multidrug Antifungal Resistance in Candida lusitaniae during Therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(12):7715-22.
74. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Soll DR, Pujol C, Pfaller MA, Richardson M, et al. Emergence of fluconazole resistance in a Candida parapsilosis strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol. 2005;43(6):2729-35.
75. Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, Chaiwarith R, Chinniah T, Chayakulkeeree M, et al. Antifungal susceptibility of invasive Candida bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. Med Mycol. 2016;54(5):471-7.
76. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol. 2009;53(1):41-4.
77. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Candida auris: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoS Pathog. 2017;13(5):e1006290.
78. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in Candida auris. Infect Drug Resist. 2017;10:155-65.
79. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-Resistant Candida auris Misidentified as Candida haemulonii: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. J Clin Microbiol. 2015;53(6):1823-30.
80. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative Pathogenicity of United Kingdom Isolates of the Emerging Pathogen Candida auris and Other Key Pathogenic Candida Species. mSphere. 2016;1(4).
81. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, et al. The Emerging Pathogen Candida auris: Growth Phenotype, Virulence Factors, Activity of Antifungals, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(5).
82. Spivak ES, Hanson KE. Candida auris: an Emerging Fungal Pathogen. J Clin Microbiol. 2018;56(2).
83. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant Candida auris on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. Clin Infect Dis. 2017;64(2):134-40.
84. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, et al. Multidrug-Resistant Candida haemulonii and C. auris, Tel Aviv, Israel. Emerg Infect Dis. 2017;23(1).
85. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast Candida auris on a Plastic Health Care Surface. J Clin Microbiol. 2017;55(10):2996-3005.
86. Abdolrasouli A, Armstrong-James D, Ryan L, Schelenz S. In vitro efficacy of disinfectants utilised for skin decolonisation and environmental decontamination during a hospital outbreak with Candida auris. Mycoses. 2017;60(11):758-63.

87. Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, Sankar T, Jencson AL, Larkin EL, et al. Effectiveness of Disinfectants Against Candida auris and Other Candida Species. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017;38(10):1240-3.
88. Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA, et al. Itraconazole resistance in Aspergillus fumigatus. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(6):1364-8.
89. Verweij PE, Te Dorsthorst DT, Rijs AJ, De Vries-Hospers HG, Meis JF. Nationwide survey of in vitro activities of itraconazole and voriconazole against clinical Aspergillus fumigatus isolates cultured between 1945 and 1998. J Clin Microbiol. 2002;40(7):2648-50.
90. Dannaoui E, Persat F, Monier MF, Borel E, Piens MA, Picot S. In-vitro susceptibility of Aspergillus spp. isolates to amphotericin B and itraconazole. J Antimicrob Chemother. 1999;44(4):553-5.
91. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. N Engl J Med. 2007;356(14):1481-3.
92. Snelders E, Huis In 't Veld RA, Rijs AJ, Kema GH, Melchers WJ, Verweij PE. Possible environmental origin of resistance of Aspergillus fumigatus to medical triazoles. Appl Environ Microbiol. 2009;75(12):4053-7.
93. Snelders E, Camps SM, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GH, van der Lee HA, et al. Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in Aspergillus fumigatus. PLoS One. 2012;7(3):e31801.
94. Vermeulen E, Maertens J, De Bel A, Nulens E, Boelens J, Surmont I, et al. Nationwide Surveillance of Azole Resistance in Aspergillus Diseases. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(8):4569-76.
95. Fuhren J, Voskuil WS, Boel CH, Haas PJ, Hagen F, Meis JF, et al. High prevalence of azole resistance in Aspergillus fumigatus isolates from high-risk patients. J Antimicrob Chemother. 2015;70(10):2894-8.
96. de Fontbrune FS, Denis B, Meunier M, Garcia-Hermoso D, Bretagne S, Alanio A. Iterative breakthrough invasive aspergillosis due to TR(34) /L98H azole-resistant Aspergillus fumigatus and Emericella sublata in a single hematopoietic stem cell transplant patient. Transpl Infect Dis. 2014;16(4):687-91.
97. Burgel PR, Baixench MT, Amsellem M, Audureau E, Chapron J, Kanaan R, et al. High prevalence of azole-resistant Aspergillus fumigatus in adults with cystic fibrosis exposed to itraconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(2):869-74.
98. Jensen RH, Hagen F, Astvad KM, Tyron A, Meis JF, Arendrup MC. Azole-resistant Aspergillus fumigatus in Denmark: a laboratory-based study on resistance mechanisms and genotypes. Clin Microbiol Infect. 2016;22(6):570 e1-9.
99. Brillowska-Dabrowska A, Mroczynska M, Nawrot U, Wlodarczyk K, Kurzyk E. Examination of cyp51A and cyp51B expression level of the first Polish azole resistant clinical Aspergillus fumigatus isolate. Acta Biochim Pol. 2015;62(4):837-9.
100. Lazzarini C, Esposto MC, Prigitano A, Cogliati M, De Lorenzis G, Tortorano AM. Azole Resistance in Aspergillus fumigatus Clinical Isolates from an Italian Culture Collection. Antimicrob Agents Chemother. 2015;60(1):682-5.
101. Steinmann J, Hamprecht A, Vehreschild MJ, Cornely OA, Buchheidt D, Spiess B, et al. Emergence of azole-resistant invasive aspergillosis in HSCT recipients in Germany. J Antimicrob Chemother. 2015;70(5):1522-6.
102. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in Aspergillus fumigatus associated with treatment failure. Emerg Infect Dis. 2009;15(7):1068-76.
103. Chowdhary A, Kathuria S, Randhawa HS, Gaur SN, Klaassen CH, Meis JF. Isolation of multiple-triazole-resistant Aspergillus fumigatus strains carrying the TR/L98H mutations in the cyp51A gene in India. J Antimicrob Chemother. 2012;67(2):362-6.

104. Chowdhary A, Sharma C, van den Boom M, Yntema JB, Hagen F, Verweij PE, et al. Multi-azole-resistant Aspergillus fumigatus in the environment in Tanzania. J Antimicrob Chemother. 2014;69(11):2979-83.
105. Badali H, Vaezi A, Haghani I, Yazdanparast SA, Hedayati MT, Mousavi B, et al. Environmental study of azole-resistant Aspergillus fumigatus with TR34/L98H mutations in the cyp51A gene in Iran. Mycoses. 2013;56(6):659-63.
106. Ahmad S, Khan Z, Hagen F, Meis JF. Occurrence of triazole-resistant Aspergillus fumigatus with TR34/L98H mutations in outdoor and hospital environment in Kuwait. Environ Res. 2014;133:20-6.
107. Kidd SE, Goeman E, Meis JF, Slavin MA, Verweij PE. Multi-triazole-resistant Aspergillus fumigatus infections in Australia. Mycoses. 2015;58(6):350-5.
108. Ozmerdiven GE, Ak S, Ener B, Agca H, Cilo BD, Tunca B, et al. First determination of azole resistance in Aspergillus fumigatus strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey. J Infect Chemother. 2015;21(8):581-6.
109. Wu CJ, Wang HC, Lee JC, Lo HJ, Dai CT, Chou PH, et al. Azole-resistant Aspergillus fumigatus isolates carrying TR(3)(4)/L98H mutations in Taiwan. Mycoses. 2015;58(9):544-9.
110. Chen Y, Lu Z, Zhao J, Zou Z, Gong Y, Qu F, et al. Epidemiology and Molecular Characterizations of Azole Resistance in Clinical and Environmental Aspergillus fumigatus Isolates from China. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(10):5878-84.
111. Pelaez T, Monteiro MC, Garcia-Rubio R, Bouza E, Gomez-Lopez A, Mellado E. First detection of Aspergillus fumigatus azole-resistant strain due to Cyp51A TR46/Y121F/T289A in an azole-naive patient in Spain. New Microbes New Infect. 2015;6:33-4.
112. Lavergne RA, Morio F, Favennec L, Dominique S, Meis JF, Gargala G, et al. First description of azole-resistant Aspergillus fumigatus due to TR46/Y121F/T289A mutation in France. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(7):4331-5.
113. Hagiwara D, Takahashi H, Fujimoto M, Sugahara M, Misawa Y, Gonoi T, et al. Multi-azole resistant Aspergillus fumigatus harboring Cyp51A TR46/Y121F/T289A isolated in Japan. J Infect Chemother. 2016;22(8):577-9.
114. Wiederhold NP, Gil VG, Gutierrez F, Lindner JR, Albataineh MT, McCarthy DI, et al. First Detection of TR34 L98H and TR46 Y121F T289A Cyp51 Mutations in Aspergillus fumigatus Isolates in the United States. J Clin Microbiol. 2016;54(1):168-71.
115. Le Pape P, Lavergne RA, Morio F, Alvarez-Moreno C. Multiple Fungicide-Driven Alterations in Azole-Resistant Aspergillus fumigatus, Colombia, 2015. Emerg Infect Dis. 2016;22(1):156-7.
116. Tangwattanachuleeporn M, Minarin N, Saichan S, Sermsri P, Mitkornburee R, Gross U, et al. Prevalence of azole-resistant Aspergillus fumigatus in the environment of Thailand. Med Mycol. 2017;55(4):429-35.
117. Chowdhary A, Sharma C, Hagen F, Meis JF. Exploring azole antifungal drug resistance in Aspergillus fumigatus with special reference to resistance mechanisms. Future Microbiol. 2014;9(5):697-711.
118. Prigitano A, Venier V, Cogliati M, De Lorenzis G, Esposto MC, Tortorano AM. Azole-resistant Aspergillus fumigatus in the environment of northern Italy, May 2011 to June 2012. Euro Surveill. 2014;19(12):20747.
119. Vermeulen E, Lagrou K, Verweij PE. Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a growing public health concern. Curr Opin Infect Dis. 2013;26(6):493-500.
120. an der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, Arends JP, Debets-Ossenkopp YJ, Haas PJ, et al. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant Aspergillus fumigatus and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. Clin Infect Dis. 2013;57(4):513-20.

121. van Ingen J, van der Lee HA, Rijs TA, Zoll J, Leenstra T, Melchers WJ, et al. Azole, polyene and echinocandin MIC distributions for wild-type, TR34/L98H and TR46/Y121F/T289A Aspergillus fumigatus isolates in the Netherlands. J Antimicrob Chemother. 2015;70(1):178-81.

122. Bueid A, Howard SJ, Moore CB, Richardson MD, Harrison E, Bowyer P, et al. Azole antifungal resistance in Aspergillus fumigatus: 2008 and 2009. J Antimicrob Chemother. 2010;65(10):2116-8.

123. Lamping E, Baret PV, Holmes AR, Monk BC, Goffeau A, Cannon RD. Fungal PDR transporters: Phylogeny, topology, motifs and function. Fungal Genet Biol. 2010;47(2):127-42.

124. Morschhauser J. Regulation of multidrug resistance in pathogenic fungi. Fungal Genet Biol. 2010;47(2):94-106.

125. Krishnan K, Askew DS. The fungal UPR: a regulatory hub for virulence traits in the mold pathogen Aspergillus fumigatus. Virulence. 2014;5(2):334-40.

126. Lamoth F, Juvvadi PR, Fortwendel JR, Steinbach WJ. Heat shock protein 90 is required for conidiation and cell wall integrity in Aspergillus fumigatus. Eukaryot Cell. 2012;11(11):1324-32.

127. Cowen LE. The fungal Achilles' heel: targeting Hsp90 to cripple fungal pathogens. Curr Opin Microbiol. 2013;16(4):377-84.

128. Lamoth F, Juvvadi PR, Steinbach WJ. Heat shock protein 90 (Hsp90): A novel antifungal target against Aspergillus fumigatus. Crit Rev Microbiol. 2016;42(2):310-21.

129. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. J Infect. 2012;65(5):453-64.

130. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Boktour MR, Afif C, Cooksley C, Bodey GP, et al. Aspergillus terreus: an emerging amphotericin B-resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies. Cancer. 2004;101(7):1594-600.

131. Van Der Linden JW, Warris A, Verweij PE. Aspergillus species intrinsically resistant to antifungal agents. Med Mycol. 2011;49 Suppl 1:S82-9.

132. Blum G, Hortnagl C, Jukic E, Erbeznik T, Pumpel T, Dietrich H, et al. New insight into amphotericin B resistance in Aspergillus terreus. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(4):1583-8.

133. Mortensen KL, Johansen HK, Fuursted K, Knudsen JD, Gahrn-Hansen B, Jensen RH, et al. A prospective survey of Aspergillus spp. in respiratory tract samples: prevalence, clinical impact and antifungal susceptibility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(11):1355-63.

134. Arendrup MC, Jensen RH, Grif K, Skov M, Pressler T, Johansen HK, et al. In vivo emergence of Aspergillus terreus with reduced azole susceptibility and a Cyp51a M217I alteration. J Infect Dis. 2012;206(6):981-5.

135. Gomez-Lopez A, Garcia-Effron G, Mellado E, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. In vitro activities of three licensed antifungal agents against spanish clinical isolates of Aspergillus spp. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(10):3085-8.

136. Pfaller MA, Duncanson F, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. In vitro activity of a novel broad-spectrum antifungal, E1210, tested against Aspergillus spp. determined by CLSI and EUCAST broth microdilution methods. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11):5155-8.

137. Salas V, Pastor FJ, Rodriguez MM, Calvo E, Mayayo E, Guarro J. In vitro activity and in vivo efficacy of posaconazole in treatment of murine infections by different isolates of the Aspergillus terreus complex. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(2):676-9.

138. Alastruey-Izquierdo A, Melhem MS, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL. Susceptibility Test for Fungi: Clinical and Laboratorial Correlations in Medical Mycology. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2015;57 Suppl 19:57-64.
139. Perlin DS, Wiederhold NP. Culture-Independent Molecular Methods for Detection of Antifungal Resistance Mechanisms and Fungal Identification. J Infect Dis. 2017;216(suppl_3):S458-S65.
140. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard Fourth ed. CLSI document M27-A4: Pennsylvania, USA; 2017.
141. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Third ed. CLSI document M38-A3: Pennsylvania, USA; 2017.
142. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, Perfect JR, et al. Comparative evaluation of Etest and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for testing Candida susceptibility to seven antifungal agents. J Clin Microbiol. 2007;45(3):698-706.
143. Peterson JF, Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Riebe KM, Ledeboer NA. Multicenter comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing caspofungin, micafungin, and posaconazole against Candida spp. J Clin Microbiol. 2011;49(5):1765-71.
144. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN. Comparison of EUCAST and CLSI broth microdilution methods for the susceptibility testing of 10 systemically active antifungal agents when tested against Candida spp. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2014;79(2):198-204.
145. Melhem MS, Bertoletti A, Lucca HR, Silva RB, Meneghin FA, Szeszs MW. Use of the VITEK 2 system to identify and test the antifungal susceptibility of clinically relevant yeast species. Braz J Microbiol. 2013;44(4):1257-66.
146. Albataineh MT, Sutton DA, Fothergill AW, Wiederhold NP. Update from the Laboratory: Clinical Identification and Susceptibility Testing of Fungi and Trends in Antifungal Resistance. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):13-35.
147. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline. Second ed. CLSI document M44-A2: Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
148. Barry AL, Pfaller MA, Rennie RP, Fuchs PC, Brown SD. Precision and accuracy of fluconazole susceptibility testing by broth microdilution, Etest, and disk diffusion methods. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(6):1781-4.
149. Espinel-Ingroff A, Canton E, Gibbs D, Wang A. Correlation of Neo-Sensitabs tablet diffusion assay results on three different agar media with CLSI broth microdilution M27-A2 and disk diffusion M44-A results for testing susceptibilities of Candida spp. and Cryptococcus neoformans to amphotericin B, caspofungin, fluconazole, itraconazole, and voriconazole. J Clin Microbiol. 2007;45(3):858-64.
150. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Lass-Florl C, Lopez AG, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, et al. Echinocandin susceptibility testing of Candida species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and isosensitest media. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(1):426-39.
151. Arendrup MC, Park S, Brown S, Pfaller M, Perlin DS. Evaluation of CLSI M44-A2 disk diffusion and associated breakpoint testing of caspofungin and micafungin using a well-characterized panel of wild-type and fks hot spot mutant Candida isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):1891-5.

152. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method for Antifungal Disk Difusion Susceptibility Testing of Nondermatophyte Filamentous Fungi; Approved Guideline. CLSI document M51-A: Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

153. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Informational Supplement CLSI document M51-S1. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute2010.

154. Espinel-Ingroff A, Arthington-Skaggs B, Iqbal N, Ellis D, Pfaller MA, Messer S, et al. Multicenter evaluation of a new disk agar diffusion method for susceptibility testing of filamentous fungi with voriconazole, posaconazole, itraconazole, amphotericin B, and caspofungin. J Clin Microbiol. 2007;45(6):1811-20.

155. Gupta P, Khare V, Kumar D, Ahmad A, Banerjee G, Singh M. Comparative Evaluation of Disc Diffusion and E-test with Broth Micro-dilution in Susceptibility testing of Amphotericin B, Voriconazole and Caspofungin against Clinical Aspergillus isolates. J Clin Diagn Res. 2015;9(1):DC04-7.

156. Johansson A, Nagy E, Soki J. Instant screening and verification of carbapenemase activity in Bacteroides fragilis in positive blood culture, using matrix-assisted laser desorption ionization--time of flight mass spectrometry. J Med Microbiol. 2014;63(Pt 8):1105-10.

157. Vella A, De Carolis E, Vaccaro L, Posteraro P, Perlin DS, Kostrzewa M, et al. Rapid antifungal susceptibility testing by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry analysis. J Clin Microbiol. 2013;51(9):2964-9.

158. Marinach C, Alanio A, Palous M, Kwasek S, Fekkar A, Brossas JY, et al. MALDI-TOF MS-based drug susceptibility testing of pathogens: the example of Candida albicans and fluconazole. Proteomics. 2009;9(20):4627-31.

159. Saracli MA, Fothergill AW, Sutton DA, Wiederhold NP. Detection of triazole resistance among Candida species by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Med Mycol. 2015;53(7):736-42.

160. Rogers PD, Vermitsky JP, Edlind TD, Hilliard GM. Proteomic analysis of experimentally induced azole resistance in Candida glabrata. J Antimicrob Chemother. 2006;58(2):434-8.

161. De Carolis E, Vella A, Florio AR, Posteraro P, Perlin DS, Sanguinetti M, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for caspofungin susceptibility testing of Candida and Aspergillus species. J Clin Microbiol. 2012;50(7):2479-83.

162. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. Drug Resist Updat. 2007;10(3):121-30.

163. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? Curr Opin Infect Dis. 2014;27(6):484-92.

164. Garcia-Effron G, Park S, Perlin DS. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of fks1 mutant glucan synthases for Candida albicans: implications for interpretive breakpoints. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):112-22.

165. Garcia-Effron G, Lee S, Park S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of Candida glabrata FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(9):3690-9.

166. Zhao Y, Nagasaki Y, Kordalewska M, Press EG, Shields RK, Nguyen MH, et al. Rapid Detection of FKS-Associated Echinocandin Resistance in Candida glabrata. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(11):6573-7.

167. Dudiuk C, Gamarra S, Leonardeli F, Jimenez-Ortigosa C, Vitale RG, Afeltra J, et al. Set of classical PCRs for

detection of mutations in Candida glabrata FKS genes linked with echinocandin resistance. J Clin Microbiol. 2014;52(7):2609-14.

168. Coste A, Turner V, Ischer F, Morschhauser J, Forche A, Selmecki A, et al. A mutation in Tac1p, a transcription factor regulating CDR1 and CDR2, is coupled with loss of heterozygosity at chromosome 5 to mediate antifungal resistance in Candida albicans. Genetics. 2006;172(4):2139-56.
169. Morschhauser J, Barker KS, Liu TT, Bla BWJ, Homayouni R, Rogers PD. The transcription factor Mrr1p controls expression of the MDR1 efflux pump and mediates multidrug resistance in Candida albicans. PLoS Pathog. 2007;3(11):e164.
170. Vermitsky JP, Earhart KD, Smith WL, Homayouni R, Edlind TD, Rogers PD. Pdr1 regulates multidrug resistance in Candida glabrata: gene disruption and genome-wide expression studies. Mol Microbiol. 2006;61(3):704-22.
171. Balashov SV, Gardiner R, Park S, Perlin DS. Rapid, high-throughput, multiplex, real-time PCR for identification of mutations in the cyp51A gene of Aspergillus fumigatus that confer resistance to itraconazole. J Clin Microbiol. 2005;43(1):214-22.
172. Garcia-Effron G, Dilger A, Alcazar-Fuoli L, Park S, Mellado E, Perlin DS. Rapid detection of triazole antifungal resistance in Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol. 2008;46(4):1200-6.
173. Xu H, Chen W, Li L, Wan Z, Li R, Liu W. Clinical itraconazole-resistant strains of Aspergillus fumigatus, isolated serially from a lung aspergilloma patient with pulmonary tuberculosis, can be detected with real-time PCR method. Mycopathologia. 2010;169(3):193-9.
174. Denning DW, Park S, Lass-Florl C, Fraczek MG, Kirwan M, Gore R, et al. High-frequency triazole resistance found In nonculturable Aspergillus fumigatus from lungs of patients with chronic fungal disease. Clin Infect Dis. 2011;52(9):1123-9.
175. Zhao Y, Stensvold CR, Perlin DS, Arendrup MC. Azole resistance in Aspergillus fumigatus from bronchoalveolar lavage fluid samples of patients with chronic diseases. J Antimicrob Chemother. 2013;68(7):1497-504.
176. Chong GL, van de Sande WW, Dingemans GJ, Gaajetaan GR, Vonk AG, Hayette MP, et al. Validation of a new Aspergillus real-time PCR assay for direct detection of Aspergillus and azole resistance of Aspergillus fumigatus on bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Microbiol. 2015;53(3):868-74.
177. Chong GM, van der Beek MT, von dem Borne PA, Boelens J, Steel E, Kampinga GA, et al. PCR-based detection of Aspergillus fumigatus Cyp51A mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation of the AsperGenius assay(R) in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother. 2016;71(12):3528-35.
178. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, Brown NM, Rosembert D, Enoch DA. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1908-11.
179. Munoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. Mycoses. 2015;58 Suppl 2:14-25.

สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (balance of gut microbiota)

เอกสิทธิ์ โกวิทย์ดำรงค์

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

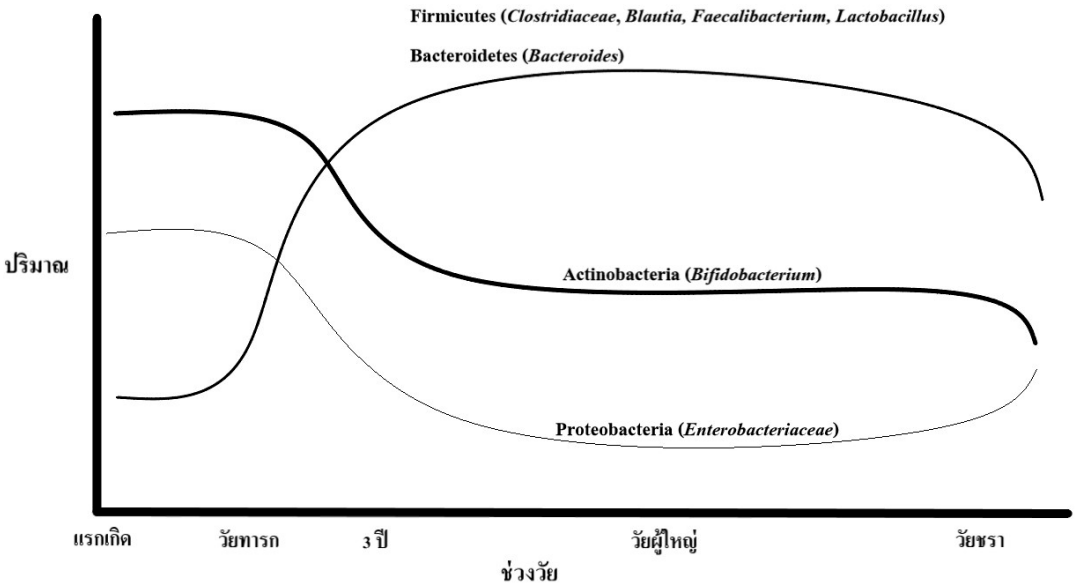
ร่างกายของคนเรามีจุลินทรีย์ประจำถิ่น (microbiota) อาศัยอยู่มากถึง 100 ล้านล้านตัว มากกว่าเซลล์ทั้งหมดของร่างกายเรา 10 เท่า[1] จุลินทรีย์เหล่านี้อยู่แบบถ้อยทีถ้อยอาศัยกับร่างกายของเรา โดยได้รับที่อาศัยและสารอาหารจากเรา ในขณะเดียวกันก็เป็นฝ่ายให้คุณประโยชน์หลายประการที่สำคัญต่อการดำรงชีพของเราเป็นสิ่งตอบแทน เราสามารถพบจุลินทรีย์เหล่านี้ได้ทั้งบนผิวหนัง ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจส่วนบน และช่องคลอด ทั้งนี้ระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะลำไส้ใหญ่เป็นแหล่งที่มีจุลินทรีย์เหล่านี้อาศัยอยู่มากที่สุดในร่างกาย ด้วยจำนวนมากถึง 1 แสนล้านตัวต่ออุจจาระ 1 กรัม[2]

ชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้

พบว่าในลำไส้ของคนเรามีแบคทีเรียอาศัยอยู่ประมาณ 1,000 ชนิด แต่ชนิดที่มีปริมาณมากมีเพียงไม่กี่กลุ่ม กลุ่มที่มีจำนวนมากที่สุด คือ แบคทีเรียจาก Phylum Firmicutes และ Bacteroidetes (รูปที่ 1) ส่วนกลุ่มอื่นที่มีจำนวนน้อยกว่า ได้แก่ แบคทีเรียจาก Phylum Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria และ Verrucomicrobia[3] แบคทีเรียในลำไส้ส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobe) โดยมีจำนวนมากกว่าแบคทีเรียชนิดที่ใช้หรือไม่ใช้ออกซิเจนก็ได้ (facultative anaerobe) และชนิดที่ใช้ออกซิแจน (aerobe) ประมาณ 100-1,000 เท่า[4] ชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ของคนแต่ละคนมีความแตกต่างกันได้มาก แต่ชนิดที่มักพบในคนส่วนใหญ่ คือ *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides uniformis*, *Bifidobacterium* sp. และ *Lactobacillus* sp.[5] นอกจากแบคทีเรียแล้ว ยังพบว่ามีอาร์เคีย (ได้แก่ *Methanobrevibacter smithii*) ยีสต์และไวรัส (ส่วนใหญ่เป็นไวรัสของแบคทีเรีย) ร่วมอาศัยอยู่ภายในลำไส้ของเราด้วย[6]

ชนิดของจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ของเรามีการเปลี่ยนแปลงเป็นช่วงๆตามวัยของเรา โดยเมื่อแรกเกิด ร่างกายของเรายังปราศจากจุลินทรีย์ใดๆ แต่เพียงไม่นานหลังคลอด ก็เริ่มมีจุลินทรีย์เข้ามาอาศัยอยู่ในลำไส้ของเรา โดยช่วงแรกเป็นแบคทีเรียชนิดที่ใช้หรือไม่ใช้ออกซิเจนก็ได้ ได้แก่ enterobacteria, enterococci และ lactobacilli จากนั้นในช่วงวัยทารกจึงมีแบคทีเรียชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน ได้แก่ *Bifidobacterium*, *Bacteroides* และ *Clostridium* เข้ามาอาศัยและค่อยๆมีผลทำให้แบคทีเรียชนิดที่ใช้หรือไม่ใช้ออกซิเจนก็ได้มีปริมาณลดลงจนมีสัดส่วนที่น้อยกว่าแบคทีเรียชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน[7] เมื่ออายุได้

3 ปี พบว่าชนิดและปริมาณของจุลินทรีย์ในลำไส้จะอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกับวัยผู้ใหญ่แล้วและคงอยู่ในระดับที่ค่อนข้างคงที่ไปตลอดวัยผู้ใหญ่ จนเมื่อเข้าวัยชราจึงมีการเปลี่ยนแปลงอีกครั้ง โดยพบว่า bifidobacteria และ Firmicutes มีปริมาณลดลง ในขณะที่ *Bacteroides* spp., Proteobacteria และ Bacilli มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น[8, 9] อนึ่ง การเปลี่ยนแปลงของชนิดจุลินทรีย์ในลำไส้ของเรานั้น ส่วนหนึ่งน่าจะมีผลมาจากชนิดของอาหารที่เรารับประทานในแต่ละช่วงวัย



รูปที่ 1. ชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่พบในปริมาณมากในแต่ละช่วงวัย

ประโยชน์ของจุลินทรีย์ในลำไส้

จุลินทรีย์ในลำไส้เหล่านี้มีคุณประโยชน์ต่อร่างกายของเราหลายประการ ได้แก่ 1) ช่วยป้องกันการบุกรุกเข้าสู่ร่างกายจากจุลชีพก่อโรค 2) ช่วยย่อยสารอาหารซึ่งร่างกายของเราเองไม่สามารถย่อยได้ เช่น polysaccharides 3) ช่วยสังเคราะห์วิตามินเค 4) ช่วยกระตุ้นการเจริญของเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ และ 5) ช่วยเสริมสร้างและควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้อยู่ในภาวะที่สมดุล[10] ภาวะที่สมดุล (homeostasis) ของจุลินทรีย์ในลำไส้ของเราจึงเป็นส่วนประกอบที่สำคัญที่ทำให้การทำงานของร่างกายเป็นปกติและมีสุขภาพที่แข็งแรง แต่เมื่อใดที่จุลินทรีย์ในลำไส้ของเราเกิดภาวะเสียสมดุล (dysbiosis) ไป คือ มีชนิดหรือจำนวนที่เปลี่ยนแปลงไปจากภาวะปกติ ก็อาจส่งผลทำให้มีความเสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคต่างๆ มากขึ้น

ภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้กับการเกิดโรคต่างๆ

ในปัจจุบัน พบว่าภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายชนิด ได้แก่

1. โรคลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* โรคนี้มีสาเหตุนำมาจากการที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคด้วยยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้าง เช่น clindamycin, กลุ่ม penicillins (เช่น ampicillin และ amoxicillin), กลุ่ม cephalosporins (เช่น cefixime) และกลุ่ม fluoroquinolones (เช่น ciprofloxacin และ levofloxacin) ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ไปด้วย เปิดโอกาสให้เชื้อ *C. difficile* ที่ปกติจะถูกยังยั้งไว้โดยจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้สามารถเพิ่มจำนวนมากขึ้นได้[11] ทำให้เกิด antibiotic-associated diarrhea (pseudomembranous colitis) ตามมา ซึ่งรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้

2. โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease, IBD) มี 2 ชนิด คือ Crohn's disease (CD) และ Ulcerative colitis (UC) เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยทั้งด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมร่วมกัน ในปัจจุบัน มีหลักฐานเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ว่าอาจเกี่ยวข้องกับภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ซึ่งไปกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังขึ้น พบว่าผู้ป่วยทั้งโรค UC และ CD มีจำนวนชนิดของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ลดลง โดยเฉพาะแบคทีเรียชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน ทั้ง *F. prausnitzii* และ *Bacteroides*[12] ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า *F. prausnitzii* นั้นเป็นแบคทีเรียที่มีคุณสมบัติยับยั้งการอักเสบได้[13] ในทางตรงข้าม พบว่าผู้ป่วยทั้งโรค UC และ CD มีแบคทีเรียที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น คือ กลุ่ม Proteobacteria ได้แก่ *E.coli* และ enterobacteria ชนิดอื่นๆ[12] อย่างไรก็ตาม จุลินทรีย์ที่พบในผู้ป่วยโรค UC และ CD ก็ยังมีความแตกต่างกันด้วย โดยในผู้ป่วยโรค UC พบว่ามีแบคทีเรีย *Desulfovibrio* เพิ่มขึ้นมาก[14] ส่วนผู้ป่วยโรค CD ชนิดที่มีการอักเสบที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) ตรวจพบว่ามี adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) อยู่ที่เยื่อบุผิวในลำไส้เล็กส่วนปลาย[15] นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรค IBD ยังตรวจพบว่ามีปริมาณของ Caudoviruses ซึ่งเป็นไวรัสของแบคทีเรียเพิ่มมากขึ้นด้วย [16]

3. โรคลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel disease, IBS) คือ กลุ่มโรคที่มีอาการปวดท้อง ท้องอืด ร่วมกับการขับถ่ายผิดปกติ (ท้องเสียและ/ หรือท้องผูก) เรื้อรังโดยที่ตรวจไม่พบว่ามีความผิดปกติทางกาย ในปัจจุบัน มีหลักฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยพบว่า ผู้ป่วยโรค IBS มีปริมาณของ Clostridium cluster XIVa (ได้แก่ *Ruminococcus*, *Dorea* และ *Clostridium* spp.) และ Proteobacteria เพิ่มขึ้น ในขณะที่มีปริมาณของ *Bifidobacterium* และ *Lactobacillus* ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ[17, 18] ผู้ป่วยโรค IBS ชนิดที่มีอาการท้องร่วงเด่น มีปริมาณของ Bacteroidetes เพิ่มมากขึ้น 12 เท่า ในขณะที่มี clostridia น้อยลง 35 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ[19] ผู้ป่วย IBS ชนิดที่มีอาการท้องผูกเด่น มีปริมาณของ *Methanobrevibacter smithii* ซึ่งเป็นอาร์เคียที่สร้างก๊าซมีเทนเพิ่มขึ้น[20] ซึ่งผลของการทดลองใส่ก๊าซมีเทนเข้าไปในลำไส้สุนัข พบว่าทำให้ระยะเวลาที่อาหารเคลื่อนผ่านลำไส้เล็กช้าลงกว่าปกติถึงร้อยละ 69[21] นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยโรค IBS ร้อยละ 4-54 มีภาวะแบคทีเรียในลำไส้เล็กเพิ่มปริมาณมากผิดปกติ (Small intestine bacterial overgrowth, SIBO)[22] โดยพบว่ามีปริมาณของ *Escherichia coli* และ *Klebsiella* spp. ในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ [23]

4. โรคอ้วน (Obesity) สาเหตุเกิดจากการที่ร่างกายได้รับพลังงานจากอาหารที่รับประทานเข้าไปมากกว่าพลังงานที่ร่างกายได้ใช้ไป ในปัจจุบัน มีหลักฐานว่าภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอ้วนด้วย เนื่องจากพบว่าคนอ้วนมี Firmicutes เพิ่มขึ้น แต่มี Bacteroidetes ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับคนผอม[24] เชื่อว่าจุลินทรีย์ที่พบมีการเปลี่ยนแปลงในคนอ้วนมีผลทำให้ร่างกายสามารถย่อยและดูดซึมพลังงานจากอาหารได้มากกว่าคนปกติ นอกจากนี้ ยังพบว่าไปกระตุ้นให้ร่างกายมีการสร้างและสะสมไขมันเพิ่มมากขึ้น และจากการศึกษาทดลองนำจุลินทรีย์จากอุจจาระของคนอ้วนมาเปลี่ยนถ่ายให้หนูทดลองที่ปลอดเชื้อ มีผลทำให้หนูนั้นมีปริมาณไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อนำหนูทดลองนั้นมาเลี้ยงในกรงร่วมกับหนูที่ผอม กลับมีผลป้องกันไม่ให้หนูทดลองนั้นอ้วนได้ ซึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับการที่หนูทดลองนั้นได้รับเชื้อ *Bacteroides* มาจากหนูที่ผอม[25]

5. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) เป็นโรคที่เกิดจากมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ปัจจัยเสี่ยงมาจากทั้งด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ในปัจจุบัน มีหลักฐานสนับสนุนว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีสัดส่วนของ Firmicutes โดยเฉพาะ *Clostridium* ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ[26] มีแบคทีเรียชนิดที่สร้าง butyrate (เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย) น้อยลง แต่มีแบคทีเรียชนิดที่ลด sulfate (สร้าง hydrogen sulfide) เพิ่มมากขึ้น[27]

6. โรคไขมันสะสมในตับ (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) เกิดจากความผิดปกติของระบบเผาผลาญพลังงานของร่างกายทำให้มีการสะสมของไขมันในตับโดยที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคพิษสุรา ผู้ที่มีไขมันสะสมในตับร้อยละ 10-15 จะเกิดภาวะตับอักเสบจากโรคไขมันสะสมในตับ (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH) ตามมาได้[28] ในปัจจุบันพบว่าภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคไขมันสะสมในตับด้วย เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยโรค NAFLD มีปริมาณ *Ruminococcus* และ Bacteroidetes ลดลง ในขณะที่มีปริมาณของ *Escherichia* และ *Clostridium coccoides* เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ[29, 30, 31] นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยโรค NASH ร้อยละ 50 มีภาวะแบคทีเรียในลำไส้เล็กเพิ่มปริมาณมากผิดปกติ (SIBO)[28] เชื่อว่าเมตาบอไลท์และ endotoxins ที่สร้างจากแบคทีเรียที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้ถูกดูดซึมผ่านลำไส้และไปกระตุ้นให้ร่างกายเพิ่มการสะสมของไขมันในเซลล์ตับ รวมถึงกระตุ้นให้เกิดการอักเสบขึ้นที่ตับ

7. โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer, CRC) เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่น่าจะเกิดจากปัจจัยทั้งด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมร่วมกัน ในปัจจุบัน มีข้อสันนิษฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยจุลชีพก่อโรคสร้าง toxins ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของลำไส้ใหญ่ ซึ่งการอักเสบเรื้อรังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งได้[32] นอกจากนี้ อาจเกิดจากจุลินทรีย์ในลำไส้สร้างเมตาบอไลท์ที่เป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogen) เช่น secondary bile salt, hydrogen sulfide และ reactive oxygen มากขึ้น[33] พบว่าผู้ป่วยโรค CRC มีแบคทีเรียชนิดที่สร้าง butyrate (เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย) ได้แก่ *Roseburia intestinalis* และ *Eubacterium rectale* ลดลง[34] ส่วนแบคทีเรียที่พบว่ามีปริมาณมากในผู้ป่วยโรค CRC และมีแนวโน้มว่าอาจมีส่วนส่งเสริมการเกิดโรค CRC ได้แก่ *Bacteroides*

fragilis, *E. coli* NC101, *Fusobacterium nucleatum* และ *Streptococcus bovis*[34, 35, 36]

8. โรคภูมิแพ้ (allergy) และหอบหืด (asthma) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีปฏิกิริยาตอบสนองที่มากเกินปกติต่อสารก่อภูมิแพ้ (allergen) โดยเป็นผลมาจากปัจจัยทั้งด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมร่วมกัน ที่ผ่านมามีผลการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าการได้สัมผัสกับเชื้อจุลชีพตั้งแต่วัยทารกและวัยเด็กเล็กมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับอุบัติการณ์ของโรคภูมิแพ้และหอบหืด เรียกปรากฏการณ์ที่พบนี้ว่า hygiene hypothesis[37] ในทำนองเดียวกัน การที่ร่างกายได้มีโอกาสสัมผัสกับจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ตั้งแต่ยังเล็กย่อมส่งผลถึงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มีน้ำหนักมาทางด้านภูมิต้านทานต่อโรคติดเชื้อ (Th1-mediated immune response) มากกว่าทางด้านที่ทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ (Th2-mediated immune response) นอกจากนี้ พบว่าทารกที่ป่วยเป็นโรคหอบหืด มีปริมาณของ Bacteroidetes, lactobacilli และ bifidobacteria ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับทารกที่แข็งแรงดี[38]

การปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในลำไส้ให้อยู่ในภาวะที่สมดุล

ตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้นั้นมีความสำคัญต่อร่างกายของเราและภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้อาจส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคต่างๆ ได้ จึงนำไปสู่แนวคิดการปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในลำไส้ของเราให้กลับมาอยู่ในภาวะที่สมดุลย่อมสามารถช่วยป้องกันโรค รวมถึงรักษาให้หายจากโรคต่างๆ ได้เช่นเดียวกัน ในปัจจุบัน การปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในลำไส้สามารถทำได้หลายวิธี (รูปที่ 2) ดังต่อไปนี้

1. การปรับเปลี่ยนอาหาร

พบว่าอาหารที่เรารับประทาน ทั้งชนิด ปริมาณ ตลอดจนสัดส่วนของโปรตีน คาร์โบไฮเดรต และไขมัน ล้วนมีผลต่อชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ ควรเลือกรับประทานอาหารให้ครบทั้ง 5 หมู่ ไม่รับประทานแต่อาหารชนิดใดชนิดหนึ่งมากเกินไป และควรรับประทานผัก ผลไม้และธัญพืชเป็นประจำ เนื่องจากเป็นแหล่งของพรีไบโอติก[39] พรีไบโอติก (Prebiotic) คือ ใยอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนที่ร่างกายของเราไม่สามารถย่อยและดูดซึมได้ ได้แก่ สารอาหารจำพวก polysaccharides และ oligosaccharides ชนิดที่ละลายในน้ำได้ แต่เมื่อรับประทานแล้วจะช่วยส่งเสริมการเจริญของจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ในลำไส้และส่งผลดีต่อสุขภาพร่างกาย[40] โดยพรีไบโอติกเป็นอาหารที่สำคัญให้กับจุลินทรีย์ในลำไส้ของเราที่สามารถย่อยใยอาหารเหล่านี้ได้ ซึ่งเมื่อย่อยแล้วจะได้กรดไขมันชนิดห่วงโซ่สั้น (short chain fatty acid, SCFA) ได้แก่ acetate, propionate และ butyrate ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานสำคัญให้กับเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่ SCFA ยังถูกดูดซึมผ่านกระแสเลือดไปเป็นแหล่งพลังงาน (คิดเป็นร้อยละ 7-8 ของพลังงานที่ร่างกายต้องการได้รับในแต่ละวัน) ให้ตับ กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่ออื่นๆ ในร่างกายของเราอีกด้วย[39] พบว่าพรีไบโอติกช่วยส่งเสริมการเจริญของ *Lactobacillus* และ *Bifidobacterium* ได้[41] ตัวอย่างของพรีไบโอติกที่นิยมนำมาใช้เสริมในอาหารเพื่อสุขภาพต่างๆ เช่น inulin และ oligofructose (fructo-oligosaccharides)

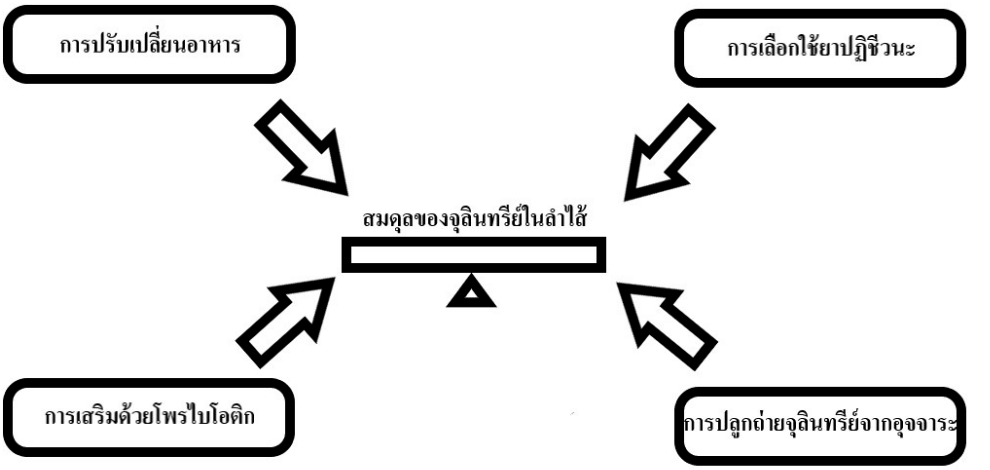
จากการศึกษาที่ผ่านมา มีหลักฐานที่สนับสนุนว่าชนิดของอาหารที่เรารับประทานมีผลต่อสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยพบว่าเด็กในทวีปแอฟริกาที่รับประทานอาหารที่มีใยอาหารจากพืช (polysaccharides) สูง มีปริมาณของ *Prevotella*, *Xylanibacter* และ Bacteroidetes เพิ่มขึ้น แต่มีปริมาณของ Firmicutes และ enterobacteria ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับเด็กในทวีปยุโรปซึ่งรับประทานอาหารตะวันตกที่มีโปรตีนและไขมันสูง[42] อาสาสมัครที่ให้รับประทานอาหารที่มีไขมันต่ำ/ใยอาหารสูงมีปริมาณของ *Prevotella* เพิ่มขึ้น ในขณะที่อาสาสมัครที่ให้รับประทานอาหารที่มีไขมันสูง/ใยอาหารต่ำมีปริมาณของ *Bacteroides* เพิ่มขึ้น[43] ผู้ที่รับประทานทั้งพืชและเนื้อสัตว์มีปริมาณของ *Clostridium* cluster XIVa เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่เป็นมังสวิรัติ[44, 45] การทดลองในหนู พบว่าหนูที่ให้รับประทานอาหารตะวันตก (มีไขมันสูงและคาร์โบไฮเดรตเชิงเดี่ยว) มีความหลากหลายของชนิดจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลง มีปริมาณของ *Bacteroides*, *Bifidobacterium* และ *Lactobacillus* ลดลง แต่มีปริมาณของ Firmicutes (*Bacillaceae*, *Clostridiaceae*) และ Proteobacteria เพิ่มขึ้น[46] คนอ้วนที่ได้รับอาหารสำหรับลดน้ำหนักที่มีโปรตีนสูง/คาร์โบไฮเดรตต่ำมีปริมาณของ *Bifidobacterium* spp., *Roseburia* spp. และ *Eubacterium rectale* ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับตอนที่ได้รับอาหารปกติ[47] อาสาสมัครที่ให้รับประทานอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูง (เนื้อสัตว์ ไข่และเนยแข็ง) มีปริมาณของจุลินทรีย์ที่ทนต่อน้ำดี ได้แก่ *Alistipes*, *Bilophila* และ *Bacteroides* สูง แต่มีปริมาณของ Firmicutes ที่ย่อยสลาย polysaccharides จากพืช ได้แก่ *Roseburia*, *Eubacterium rectale* และ *Ruminococcus bromii* ต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ให้รับประทานอาหารที่มีใยอาหารสูง (ผัก ผลไม้และธัญพืช)[48]

2. การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ พึงหลีกเลี่ยงการใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง เพราะนอกจากตัวยาจะไปทำลายจุลชีพก่อโรคแล้ว ยังทำลายจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ไปด้วย ทำให้เกิดโรคลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อ *C. difficile* ตามมาได้[49] ในปัจจุบัน มีความพยายามศึกษาถึงการใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์แคบอาจช่วยปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ โดยเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่ไปออกฤทธิ์ทำลายเฉพาะแบคทีเรียก่อโรคที่ไม่ต้องการ ตัวยาที่มีผู้สนใจศึกษากันมาก คือ bacteriocins ซึ่งเป็นสารที่จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ของเราสร้างขึ้นอยู่แล้ว และมีฤทธิ์ยับยั้งจุลชีพก่อโรคได้โดยไม่มีผลทำให้จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้เสียสมดุลไป[50]

3. การเสริมด้วยโพรไบโอติก โพรไบโอติก (probiotic) คือ จุลินทรีย์ที่มีชีวิตที่เมื่อร่างกายได้รับในปริมาณที่เพียงพอจะส่งผลให้ร่างกายมีสุขภาพดี[51] โพรไบโอติกที่นิยมใช้เป็นส่วนผสมของนมเปรี้ยว โยเกิร์ต อาหารเสริมและยา คือ แบคทีเรียกลุ่มที่สร้าง lactic acid ได้แก่ *Lactobacillus* และ *Bifidobacterium* เมื่อถูกรับประทานแล้ว โพรไบโอติกจะไปอาศัยและเจริญอยู่ในลำไส้ของเรา ช่วยป้องกันการบุกรุกจากจุลชีพก่อโรคแย่งใช้สารอาหารที่จำเป็นจากจุลชีพก่อโรค สร้าง lactic acid และ bacteriocins ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งจุลชีพก่อโรค และช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย[52] การรับประทานนมเปรี้ยวหรือโยเกิร์ตที่เสริมโพรไบโอติกเป็นประจำเป็นการช่วยเพิ่มจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์และช่วยรักษาสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ พบว่าการรับประทานโพรไบโอติก ช่วยป้องกันและรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากการ

ติดเชื้อ[53, 54] ช่วยป้องกันโรคลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อ *C. difficile*[55] ช่วยป้องกันโรคลำไส้เน่า (Necrotizing enterocolitis) ชนิดรุนแรงในทารกที่คลอดก่อนกำหนด[56] และช่วยลดอาการของโรคลำไส้แปรปรวนได้[57]

4. การปลูกถ่ายจุลินทรีย์จากอุจจาระ (fecal microbiota transplantation) คือ การนำเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นจากอุจจาระของคนที่มีสุขภาพดีเปลี่ยนถ่ายให้แก่ผู้รับซึ่งมีภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ผ่านทางการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) การสวนทวารหนัก (rectal enema) หรือการใส่สายสวนกระเพาะอาหารผ่านทางจมูก (nasogastric tube) ในปัจจุบัน มีคำแนะนำให้ใช้วิธีนี้สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *C. difficile* ที่กลับเป็นซ้ำหลายครั้ง และรักษาด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผล[58] ผลการศึกษาพบว่า ก่อนการปลูกถ่ายจุลินทรีย์จากอุจจาระ ผู้ป่วยขาดแบคทีเรียทั้ง Bacteroides และ Firmicutes แต่หลังการปลูกถ่าย 14 วัน ผู้ป่วยมีจำนวนและชนิดจุลินทรีย์ในลำไส้กลับคืนมาอยู่ในระดับใกล้เคียงกับผู้ให้พร้อมกับที่หายป่วยจากโรค[59] ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้มีอัตราการหายขาดสูงถึงร้อยละ 92[60]



รูปที่ 2. การปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในลำไส้ให้อยู่ในภาวะที่สมดุล

บทสรุป

จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้มีคุณประโยชน์ต่อร่างกาย ช่วยป้องกันจุลชีพก่อโรค ช่วยย่อยสารอาหารซึ่งร่างกายไม่สามารถย่อยได้ ช่วยสังเคราะห์วิตะมินเค ช่วยกระตุ้นการเจริญของเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ และช่วยเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เมื่อจุลินทรีย์ในลำไส้เกิดเสียสมดุลไปอาจส่งผลให้เสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคลำไส้ใหญ่อักเสบจาก *C. difficile* โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง โรคลำไส้แปรปรวน โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ โรคภูมิแพ้และหอบหืด การปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในลำไส้ให้กลับมาอยู่ในภาวะที่สมดุลสามารถทำได้โดยการปรับเปลี่ยนอาหาร การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ การเสริมด้วยโพรไบโอติก และการปลูกถ่ายจุลินทรีย์จากอุจจาระ

เอกสารอ้างอิง

1. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005;307(5717):1915-20.
2. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science 2006;312(5778):1355-9.
3. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010;464(7285):59–65.
4. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell 2012;148(6):1258–70.
5. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012;489(7415):220-30.
6. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005;308(5728):1635-8.
7. Arboleya S, Solís G, Fernández N, de los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M. Facultative to strict anaerobes ratio in the preterm infant microbiota: a target for intervention? Gut Microbes 2012;3(6):583-8.
8. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108 Suppl 1:4586-91.
9. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gutmicrobiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One 2010;5(5):e10667.
10. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003;361(9356):512-9.
11. Warren CA, Guerrant RL. Pathogenic *C. difficile* is here (and everywhere) to stay. Lancet 2011;377(9759):8-9.
12. McLaughlin SD, Walker AW, Churcher C, Clark SK, Tekkis PP, Johnson MW, et al. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. Ann Surg 2010;252(1):90-8.
13. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Oct 28;105(43):16731-6.
14. Rowan F, Docherty NG, Murphy M, Murphy B, Calvin Coffey J, O'Connell PR. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2010;53(11):1530-6.
15. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;127(2):412-21.
16. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. Cell 2015;160(3):447-60.
17. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2011;141(5):1792-801.
18. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology 2014;146(6):1500-12.
19. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. Gut 2014;63(11):1737-45.

20. Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, Weitsman S, Chang C, et al. *Methanobrevibacter smithii* is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. Dig Dis Sci 2012;57(12):3213-8.
21. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;290(6):G1089-95.
22. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(12):1279-86.
23. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut 2013;62(1):159-76.
24. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006;444(7122):1022-3.
25. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013;341(6150):1241214.
26. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS One 2010;5(2):e9085.
27. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 2012;490(7418):55-60.
28. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. Gastroenterology 2014;146(6):1513-24.
29. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(7):868-75.e1-3.
30. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013;58(1):120-7.
31. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology 2013;57(2):601-9.
32. Terzic J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. Gastroenterology 2010;138(6):2101-2114.e5.
33. Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011;301(3):G401-24.
34. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. Genome Res 2012;22(2):292-8.
35. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. Science 2012;338(6103):120-3.
36. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nat Med 2009;15(9):1016-1022.

37. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. Clin Exp Allergy 2005;35(12): 1511-1520.
38. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. J Allergy Clin Immunol 2001;108(1):144-145.
39. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. Nutrients 2013;5(4):1417-1435.
40. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr Res Rev 2004;17(2):259-75.
41. Ramnani P, Gaudier E, Bingham M, van Bruggen P, Tuohy KM, Gibson GR. Prebiotic effect of fruit and vegetable shots containing Jerusalem artichoke inulin: a human intervention study. Br J Nutr 2010;104(2):233-40.
42. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(33):14691-6.
43. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science 2011;334(6052):105-8.
44. Kabeerdoss J, Devi RS, Mary RR, Ramakrishna BS. Faecal microbiota composition in vegetarians: comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India. Br J Nutr 2012;108(6):953-7.
45. Matijašic BB, Obermajer T, Lipoglavšek L, Grabnar I, Avguštin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. Eur J Nutr 2014;53(4):1051-64.
46. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. Gastroenterology 2009;137(5):1716-24.e1-2.
47. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. Appl Environ Microbiol 2007;73(4):1073-8.
48. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature 2014;505(7484):559-63.
49. Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. The impact of antibiotics on the gut microbiota as revealed by high throughput DNA sequencing. Discov Med 2012;13(70):193-9.
50. Rea MC, Dobson A, O'Sullivan O, Crispie F, Fouhy F, Cotter PD, et al. Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on *Clostridium difficile* and microbial diversity in a model of the distal colon. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108 Suppl 1:4639-44.
51. Pineiro M, Stanton C. Probiotic bacteria: legislative framework—requirements to evidence basis. J Nutr 2007;137(3 Suppl 2):850S-3S.
52. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? Br J Nutr 2002;88 Suppl 2:S165-77.
53. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. Int J Clin Pact 2000;54(9):568-71.
54. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD003048.
55. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;(5):CD006095.

56. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD005496.
57. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(1):48-57.
58. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. Dig Liver Dis 2016;48(3):242-7.
59. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol 2010;44(5):354-60.
60. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2011;53(10):994-1002.

จะพูดอย่างไร เมื่อคนไข้ที่ดูแลกันมานาน เริ่มมีอาการทรุดลง?: a review of systematic approach to serious illness care planning

ปรารถนา โกศลนาคร

ศูนย์ชีวาภิบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

"หมอมีเรื่องสำคัญที่จำเป็นต้องถาม ถ้าคนไข้อาการแย่ลง จนหยุดหายใจ หรือหัวใจหยุดเต้น คุณยังอยากให้หมอช่วยเต็มที่ไหม" ประโยคคำถามในลักษณะเดียวกันนี้ คงเป็นที่คุ้นหูสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ คงไม่มีใครไม่เคยเอ่ยปากถามหรือไม่เคยได้ยินคำถามในทำนองนี้ และแม้จะไม่มีการวิจัยหรือหลักฐานยืนยันเกี่ยวกับคำตอบ แต่เชื่อว่าจากประสบการณ์ของบุคลากรส่วนมาก คำตอบที่ได้รับกลับมามักเป็นคำตอบที่ให้ความหมายในเชิง *ช่วยเต็มที่*

คำถามทำนองนี้มักเกิดขึ้นในสถานการณ์วิกฤต หรือมีแนวโน้มที่ผู้ป่วยกำลังจะเข้าสู่ภาวะวิกฤตในไม่ช้า ทุกฝ่ายจึงอยู่ในภาวะตึงเครียด แพทย์และพยาบาลอยู่ในภาวะที่ต้องตัดสินใจอย่างเร่งด่วนถึงแนวทางที่จะให้การรักษา ส่วนญาติก็อยู่ในภาวะคับขันที่จำต้องตัดสินใจเกี่ยวกับความเป็นความตายของคนที่ตนรัก มีการศึกษาที่พบว่า การหารือเพื่อค้นหาความต้องการของผู้ป่วยและญาติ (goals of care conversation) นี้ มักเกิดขึ้นในเวลาที่ช้าเกินไป แพทย์ที่ไม่คุ้นเคยกับผู้ป่วยและครอบครัวมาก่อน (ซึ่งก็คือแพทย์ที่บังเอิญเข้ามาดูแลช่วงวิกฤต) จำเป็นต้องเป็นผู้เริ่มต้นการหารือนี้ รวมทั้งการให้ข้อมูลมักไม่เพียงพอที่จะช่วยให้ผู้ป่วยเข้าใจพยากรณ์โรค จึงไม่แปลกที่คำตอบที่ได้รับมักเกิดขึ้นโดยขาดความเข้าใจและการไตร่ตรองอย่างถี่ถ้วนถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา

นอกจากนี้ ยังมีหลายการศึกษาระบุว่า เมื่อแพทย์หารือเกี่ยวกับแผนการดูแลในระยะท้ายดังกล่าว มักเน้นการพูดคุยในเชิงการวินิจฉัย การรักษาและหัตถการต่างๆ (การใส่ท่อช่วยหายใจ การปั๊มหัวใจ การล้างไต ฯลฯ) โดยไม่ได้ให้ความสำคัญกับการสอบถามเกี่ยวกับความกังวลด้านอื่นๆ ของผู้ป่วยและครอบครัว หรือแม้กระทั่งเลี่ยงไปพูดเรื่องอื่นเมื่อผู้ป่วยได้บอกความกังวลให้แพทย์ทราบ

ปัจจัยต่างๆ ที่กล่าวมา เป็นเหตุให้การสนทนาเพื่อค้นหาเป้าหมายและวางแผนการดูแลผู้ที่ป่วยด้วยโรคร้ายแรงนั้นมักลงเอยด้วยคำตอบที่ไม่ได้เกิดจากการพิจารณาอย่างรอบคอบ นำไปสู่การรักษาที่เกินความจำเป็นและไม่เกิดประโยชน์ (futile care) ซ้ำยังเกิดความทรมานต่อตัวผู้ป่วย และความทุกข์ใจแก่ญาติ รวมทั้งอาจก่อให้ เกิดความรู้สึกอึดอัดใจในตัวบุคลากรทางการแพทย์เองด้วย

จากการศึกษาเพื่อพัฒนาแนวปฏิบัติเกี่ยวกับการหารือเพื่อวางแผนการดูแลล่วงหน้าในผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคร้ายแรงรักษาไม่หาย (serious illness conversation)[1] พบว่าการพูดคุยดังกล่าวนี้ เมื่อเริ่มตั้งแต่เนิ่นๆ และทำการพูดคุยโดยให้ความสำคัญกับความต้องการของผู้ป่วย (patient's wishes and values) จะส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เป็นไปตามความต้องการของตน ลดการใช้หัตถการที่ไม่เกิดประโยชน์ในช่วงก่อนเสียชีวิต มีคุณภาพชีวิตโดยรวมที่ดีขึ้น และส่งผลดีต่อสภาพจิตใจภายหลังการสูญเสียของครอบครัว โดยหลักฐานที่มีจนถึงปัจจุบัน ยังไม่พบว่าการสนทนาในประเด็นดังกล่าวก่อให้เกิดความเสี่ยงหรือทำให้เกิดโทษต่อผู้ป่วย ทั้งในแง่ความกังวล ภาวะซึมเศร้า หรือสิ้นหวังอย่างที่เชื่อกัน[2]

ในบทความนี้จึงขอนำเสนอแนวทางการพูดคุยกับผู้ป่วยและครอบครัว เพื่อค้นหาเป้าหมายในการดูแล (goals of care) และวางแผนในการรักษาล่วงหน้าร่วมกัน (advance care planning) ตั้งแต่ระยะต้นๆ ของการดำเนินโรค โดยเน้นบริบทของการดูแลแบบผู้ป่วยนอก (ambulatory setting)

american college of physicians-high value care initiative ได้พัฒนาแนวปฏิบัติเพื่อส่งเสริมการสื่อสารเกี่ยวกับการดูแลระยะท้ายระหว่างแพทย์กับผู้ป่วยและครอบครัว โดยมีกลุ่มเป้าหมายคือ อายุรแพทย์ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป รวมทั้งแพทย์ที่มีโอกาสดูแลผู้ที่ป่วยด้วยโรคร้ายแรง เพื่อจะได้นำไปใช้ในการสื่อสารกับผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เมื่อใดที่ควรเริ่ม และผู้ป่วยกลุ่มใดบ้าง ที่เหมาะจะได้รับการพูดคุยตามแนวปฏิบัตินี้

แนวปฏิบัตินี้ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้สื่อสารกับผู้ป่วยทุกรายที่ป่วยด้วยโรคที่รักษาไม่หายและคุกคามชีวิต (serious and life-threatening illness) และควรเริ่มพูดคุยตั้งแต่เนิ่นๆ เมื่อทราบว่าโรคที่ผู้ป่วยเป็นนั้นไม่สามารถรักษาให้หายได้โดยไม่มีกำหนดเวลาที่ตายตัว แต่เพื่อให้เห็นภาพชัดเจน จึงได้มีความพยายามสร้างข้อบ่งชี้ของแต่ละตัวโรคที่ควรพิจารณาเริ่มการสนทนา ซึ่งท่านสามารถดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้จากบทความอ้างอิง[1] ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างคร่าวๆ ของลักษณะผู้ป่วยที่แพทย์ผู้ดูแลควรพิจารณาเริ่มการสนทนา ดังนี้

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่พบมีการแพร่กระจาย มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หรือมีภาวะ spinal cord compression

ผู้ป่วย congestive heart failure NYHA class III or IV ที่ต้องนอนโรงพยาบาลมากกว่า 2 ครั้ง

ผู้ป่วย chronic kidney disease ที่ต้องรับการรักษาด้วยการฟอกไต และมีอายุมากกว่า 75 ปี

ผู้ป่วย chronic obstructive pulmonary disease ที่ต้องใช้ home oxygen และมี predicted fev1 น้อยกว่า 35%

หรือผู้ป่วยรายใดก็ตาม ที่ท่านจะไม่แปลกใจหากผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 1 ปีข้างหน้า

เนื้อหาที่จะยกตัวอย่างด้านล่างนี้ (รูปที่1) เป็นหนึ่งในตัวอย่างการสนทนาเกี่ยวกับการค้นหาเป้าหมายการดูแลและวางแผนการรักษาล่วงหน้า ประโยคและลำดับการใช้คำถามในตาราง ได้ถูกพัฒนาและทดสอบโดยกลุ่มนักวิจัยทางการแพทย์จาก Ariadne Labs* แล้วว่าเป็นภาษาที่สามารถเข้าใจได้ง่าย เรียงลำดับเหมาะสม ได้ใจความสำคัญครบถ้วน และไม่ก่อให้เกิดความเข้าใจผิด/เป็นโทษ จึงมีการแนะนำให้บุคลากรนำไปใช้ในวงกว้าง

Serious Illness Conversation Guide

CONVERSATION FLOW	PATIENT-TESTED LANGUAGE
1. ***Set up the conversation*** · Introduce purpose · Prepare for future decisions · Ask permission	"I'd like to talk about what is ahead with your illness and do some thinking in advance about what is important to you so that I can make sure we provide you with the care you want — **is this okay?**"
2. ***Assess understanding and preferences***	"What is your **understanding** now of where you are with your illness?" "How much **information** about what is likely to be ahead with your illness would you like from me?"
3. ***Share prognosis*** · Share prognosis · Frame as a "wish...worry", "hope...worry" statement · Allow silence, explore emotion	"I want to share with you **my understanding** of where things are with your illness..." *Uncertain:* "It can be difficult to predict what will happen with your illness. I **hope** you will continue to live well for a long time but I'm **worried** that you could get sick quickly, and I think it is important to prepare for that possibility." OR *Time:* "I **wish** we were not in this situation, but I am **worried** that time may be as short as ___ *(express as a range, e.g. days to weeks, weeks to months, months to a year)*." OR *Function:* "I **hope** that this is not the case, but I'm **worried** that this may be as strong as you will feel, and things are likely to get more difficult."
4. ***Explore key topics*** · Goals · Fears and worries · Sources of strength · Critical abilities · Tradeoffs · Family	"What are your most important **goals** if your health situation worsens?" "What are your biggest **fears and worries** about the future with your health?" "What gives you **strength** as you think about the future with your illness?" "What **abilities** are so critical to your life that you can't imagine living without them?" "If you become sicker, **how much are you willing to go through** for the possibility of gaining more time?" "How much does your **family** know about your priorities and wishes?"
5. ***Close the conversation*** · Summarize · Make a recommendation · Check in with patient · Affirm commitment	"I've heard you say that ___ is really important to you. Keeping that in mind, and what we know about your illness, I **recommend** that we ___. This will help us make sure that your treatment plans reflect what's important to you." "How does this plan seem to you?" "I will do everything I can to help you through this."
6. ***Document your conversation***	
7. ***Communicate with key clinicians***	

© 2015 Ariadne Labs: A Joint Center for Health Systems Innovation (www.ariadnelabs.org) and Dana-Farber Cancer Institute. Revised April 2017. Licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License, http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

SI-CG 2017-04-18

ARIADNE LABS

*Ariadne Labs เป็นสถาบันที่ร่วมมือกับ Harvard T.H. Chan School of Public Health ในสหรัฐอเมริกาเพื่อพัฒนาระบบการดูแลทางการแพทย์ให้เป็นมาตรฐานและทั่วโลกสามารถเข้าถึงได้ ซึ่งการพัฒนา Serious Illness Conversation Guide นี้เป็นงานหลักงานหนึ่งของ Ariadne Labs

รูปที่ 1. รูปแบบการสนทนาเกี่ยวกับการค้นหาเป้าหมายการดูแลและวางแผนการรักษาล่วงหน้า ได้รับอนุญาตให้เผยแพร่โดย Ariadne Labs

ต่อไปนี้จะเป็นการลงรายละเอียด หัวข้อสำคัญที่ควรรวมอยู่ในการสนทนา คำอธิบายของแต่ละหัวข้อซึ่งได้ปรับให้เข้ากับบริบทและวัฒนธรรมของคนไทย รวมทั้งประโยคตัวอย่างภาษาไทย (ยังไม่ใช่ tested-language)

1. ปูพื้นเข้าสู่การสนทนา (set up the conversation) หลังจากแนะนำตัวและชวนคุยเพื่อสร้างบรรยาบรรยากาศ (small talk) เล็กน้อยแล้ว ควรเริ่มการสนทนาด้วยการขออนุญาตผู้ป่วยเพื่อพูดคุยประเด็นสำคัญเกี่ยวกับตัวโรคของเขา การขออนุญาตนี้มีความสำคัญมาก เพราะนอกจากจะเป็นการให้เกียรติผู้ป่วยแล้ว ยังเป็นการส่งสัญญาณให้ผู้ป่วยเตรียมใจว่าเรากำลังจะพูดเกี่ยวกับสถานการณ์ของตัวโรคของเขา ซึ่งเป็นเรื่องที่ค่อนข้างหนัก และผู้ป่วยบางรายอาจยังไม่พร้อมรับฟัง ขั้นตอนนี้จึงเป็นการเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยตอบรับหรือปฏิเสธที่จะฟังต่อ ซึ่งหากผู้ป่วยปฏิเสธ บุคลากรก็ควรเคารพในการตัดสินใจนั้น แต่ควรเน้นย้ำความสำคัญและประโยชน์ของการพูดคุยในประเด็นนี้ และขออนุญาตสอบถามความพร้อมใหม่ในการนัดครั้งต่อไป โดยเชื้อเชิญให้ผู้ป่วยนำญาติหรือคนที่ไว้ใจมาร่วมการสนทนาด้วย

ตัวอย่างประโยค “หมออยากคุยกับคุณ_(ชื่อ)__เกี่ยวกับตัวโรคและสถานการณ์ที่เป็นอยู่ เช่นว่าตอนนี้โรคเป็นยังไง แล้วจะเกิดอะไรต่อ ไม่ทราบว่าคุณ___พร้อมคุยไหมคะ/ครับ”

2. ประเมินความเข้าใจของผู้ป่วย (understanding perception) และ**ความต้องการในการรับข้อมูล**ของผู้ป่วย (information preferences)

การสอบถามความเข้าใจของผู้ป่วยเป็นขั้นตอนสำคัญ หากเราทราบว่าขณะนี้ผู้ป่วยมีความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรคของตนเองว่าอย่างไรแล้วบ้าง เราจะสามารถอธิบายเพิ่มเติมหรือแก้ไขความเข้าใจที่ผิดของผู้ป่วยได้ตรงจุดมากขึ้น หรืออาจไม่ต้องเสียเวลาในการอธิบายมาก หากผู้ป่วยรับทราบข้อมูลมากพออยู่แล้ว อีกทั้งด้วยภาษาที่ผู้ป่วยเล่าออกมา ยังเป็นการช่วยให้บุคลากรประเมินได้ว่าเราควรใช้ภาษายากง่ายเพียงใดในการอธิบาย

ตัวอย่างประโยค “ตอนนี้คุณเข้าใจอาการ/โรคของตัวเองว่าอย่างไรบ้าง” (อย่างไรก็ตาม หลายครั้งที่แพทย์ข้ามขั้นตอนนี้และพยายามอธิบายข้อมูลทางการแพทย์ แล้วพบว่าผู้ป่วยกลับมาถามในภายหลังราวกับว่ายังไม่เคยได้รับข้อมูลมาก่อน ที่เป็นเช่นนี้ สาเหตุที่พบบ่อยอาจเนื่องมาจากความเข้าใจของผู้ป่วยมีความคลาดเคลื่อนหรือแตกต่างจากความเป็นจริงที่แพทย์อธิบายมาก จนทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับข้อมูลใหม่ได้อย่างเต็มที่เนื่องจากอาจยังอยู่ในระยะช็อค (shock: stages of grief, by Elizabeth Kubler-Ross) ดังนั้น หากแพทย์ได้ทราบก่อนว่าผู้ป่วยมีความเข้าใจที่คลาดจากความเป็นจริงมาก อาจจะต้องเพิ่มประโยคที่เป็นการเตือนผู้ป่วยว่าข้อมูลที่กำลังจะได้รับต่อไป อาจไม่เหมือนกับสิ่งที่เขาเข้าใจ และเว้นระยะสักครู่เพื่อเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้ประมวลความคิด และทำใจ

ตัวอย่างประโยค “จากที่คุณพูดมา หมอเกรงว่าสิ่งที่คุณเข้าใจอาจไม่เหมือนกับข้อมูลทางการแพทย์ที่เรามีอยู่”

จากนั้น การสอบถาม**ความต้องการในการรับข้อมูล**ของผู้ป่วย (information preferences) จะ

เป็นแนวทางช่วยให้แพทย์ได้รู้ว่าควรให้ข้อมูลมากหรือลึกเพียงใด เช่นผู้ป่วยบางคนต้องการทราบเพียงว่าโรคจะหายหรือไม่ หรือว่าจะอยู่ได้อีกนานเท่าไร แต่ผู้ป่วยบางคนอาจอยากทราบไปถึงขั้นตอนการรักษารวมไปถึงชื่อยาเคมีบำบัดที่จะใช้และผลข้างเคียงทั้งหมด เป็นต้น

ตัวอย่างประโยค "แล้วคุณอยากให้หมอแจ้งข้อมูลเกี่ยวกับสิ่งที่จะเกิดขึ้นในอนาคตจากตัวโรคมากน้อยแค่ไหน หรือว่าละเอียดแค่ไหนคะ/ครับ"

3. การบอกพยากรณ์โรค (sharing prognosis) เมื่อผู้ป่วยได้เล่าถึงสิ่งที่เขาเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรคของตัวเอง และได้บอกความต้องการในการรับข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว ก็เป็นเวลาที่แพทย์จะต้องให้ข้อมูลที่น่าลำบากใจมากที่สุด นั่นก็คือการแจ้งพยากรณ์โรค ซึ่งไม่ได้หมายความถึงแค่การบอกระยะเวลาที่เหลือเท่านั้น แต่เป็นการเล่าถึงการดำเนินโรคโดยภาพรวม (เช่น กรณีโรคมะเร็งอาจแจ้งว่าอยู่ในระยะลุกลามโรคจะไม่หายและมีแนวโน้มจะทรุดลงเรื่อยๆ หรือหากเป็นกรณี non-cancer อาจแจ้งว่าการดำเนินของโรค อาจจะมีช่วงที่ทรุดและฟื้นตัวกลับขึ้นมาได้ แต่การฟื้นตัวแต่ละครั้งจะไม่มีทางกลับไปดีเหมือนช่วงก่อนหน้า เป็นต้น) อาการที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต รวมไปถึงการคาดการณ์ระยะเวลาที่เหลือคร่าวๆ (เป็นหลักวัน หลักสัปดาห์ หรือเดือน เป็นต้น)

ตัวอย่างประโยค "หมอขออนุญาตเล่าสิ่งที่หมอคาดการณ์เกี่ยวกับตัวโรคของคุณให้ฟังนะคะ" "จริงอยู่ว่ามันเป็นเรื่องยากที่จะทำนายอนาคต แม้ว่าหมอจะอยากให้คุณอยู่อย่างมีคุณภาพชีวิตให้ได้นานที่สุด แต่จากอาการที่ผ่านมา หมอกังวลว่าคุณมีโอกาสทรุดลงได้อีก หมอจึงคิดว่ามันสำคัญมากที่เราจะต้องเตรียมรับมือกับความไม่แน่นอนนั้น"

หรือหากจากคำถามก่อนหน้า ผู้ป่วยได้แสดงความกังวลว่าเขาคิดว่าสภาพร่างกายของตัวเองแย่มากแล้ว เนื่องจากมีอาการทรุดลง เช่น เหนื่อยมาก รับประทานไม่ได้ ฯลฯ แพทย์อาจตอบสนองได้ด้วยประโยคดังนี้ "หมอก็หวังว่ามันจะไม่แย่อย่างที่คุณ___คิด แต่หมอก็เป็นห่วงว่ามันอาจจะหนักจริงๆอย่างที่คุณกลัว และหลังจากนี้ตัวโรค/อาการต่างๆก็น่าจะยิ่งจัดการยากขึ้นไปอีก"

4. สอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับประเด็นที่สำคัญสำหรับชีวิตเขา (explore key topics) โดยมีประเด็นสำคัญที่ควรถาม ได้แก่ ความคาดหวัง (goals) ความกังวล (fears/worries) กำลังใจสำคัญ (strength) สิ่งที่ผู้ป่วยยอมแลกเพื่อให้ได้มาซึ่งเวลาที่เพิ่มขึ้น (trade-offs) และการรับรู้ของครอบครัว (family)

คำถามเหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากเป็นการเปิดโอกาสให้เราได้เข้าใจผู้ป่วยและครอบครัวมากขึ้น ได้เข้าใจว่าการพยายามต่อสู้กับโรคของผู้ป่วยแต่ละรายนั้น เขามีความคาดหวังอะไรหรือภาวะใดที่เขากลัวและพยายามหลีกเลี่ยง ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นพื้นฐานให้เรานำมาช่วยประกอบการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายได้

มีการวิจัยที่พบว่าความพึงพอใจของผู้ป่วย และญาตินั้นขึ้นกับระยะเวลาที่เขารู้สึกว่า 'ถูกรับฟัง' แต่ในปัจจุบันกลับกลายเป็นเรื่องปกติที่บุคลากรทางการแพทย์มักเป็นผู้ให้ข้อมูลอยู่ฝ่ายเดียว และไม่ได้ถามหรือเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยและครอบครัวได้พูดคุยในประเด็นเหล่านี้ จึงทำให้การสื่อสารลดประสิทธิภาพลงไปอย่างน่าเสียดาย

ตัวอย่างประโยค

"อะไรคือสิ่งที่สำคัญที่สุดที่คุณคาดหวังจากการรักษา หากตัวโรคของคุณแย่ลง"

"แล้วอะไรเป็นสิ่งที่คุณกลัวหรือกังวลมากที่สุดเมื่อนึกถึงอนาคตข้างหน้า"

"พอนึกถึงอนาคตหลายคนก็อาจจะท้อ แล้วอะไรที่ทำให้คุณมีกำลังใจสู้อยู่ทุกวันนี้"

"ถ้าอาการของคุณทรุดลง ทางการแพทย์อาจยังมีการรักษาที่พอจะช่วยยื้อชีวิตคุณได้ แต่ก็อาจต้องแลกกับความสุขสบายบางอย่าง หมอเลยอยากรู้ว่าคุณยอมเหนื่อยหรือเจ็บตัวมากน้อยแค่ไหน เพื่อแลกกับเวลาที่อาจยืดออกไปได้"

"ครอบครัวคุณทราบข้อมูลเกี่ยวกับความต้องการทั้งหมดที่เราคุยกันนี้มากน้อยแค่ไหน"

5. สรุปประเด็นจากการสนทนาและให้คำแนะนำ (close the conversation)

หลังจากได้ข้อมูลเกี่ยวกับสิ่งที่สำคัญต่อชีวิตของผู้ป่วยเพียงพอแล้ว ก็ถึงเวลาที่แพทย์ต้องสรุปประเด็น และให้ความเห็นทางการแพทย์ จากนั้นจึงถามความเห็นของผู้ป่วยอีกครั้งหลังได้ฟังการสรุปจากแพทย์ และสุดท้ายควรให้ความมั่นใจกับผู้ป่วยและครอบครัวว่าจะยังให้การดูแลอย่างเต็มที่ เพราะสิ่งที่มักจะทำให้ผู้ป่วยกลัวมากที่สุด คือกลัวว่าเมื่อหมดทางรักษาให้หายแล้ว แพทย์จะทิ้ง ไม่รักษาหรือดูแลตนอีกต่อไป

ตัวอย่างประโยค "จากที่คุยกันมาทั้งหมด หมอเข้าใจว่า..(เช่น การมีสติรู้ตัว ได้ใช้เวลาอยู่กับคนที่รัก)... เป็นสิ่งสำคัญสำหรับคุณ เมื่อประกอบกับข้อมูลที่เรามีเกี่ยวกับตัวโรคของคุณ หมอคิดว่า (กล่าวถึงทางเลือกในการรักษา เช่น การยื้อชีวิตด้วยหัตถการต่างๆ ในเวลาที่โรคดำเนินไปสุดทาง) ไม่สามารถช่วยให้คุณ..(กล่าวถึงเป้าหมายที่ผู้ป่วยต้องการ เช่น ..รู้ตัวและใช้เวลากับคนที่คุณรัก)..ได้ หมอจึงคิดว่ามันไม่เป็นประโยชน์ในกรณีของคุณ"

"ฟังแนวทางที่หมอพูดแล้วคุณคิดว่ายังไงบ้าง"

"แต่ไม่ต้องห่วงนะคะ/ครับ ยังไงหมอก็จะยังดูแลเต็มที่ (อะไรที่เป็นประโยชน์ หมอก็จะพยายามทำให้ ส่วนอะไรที่ไม่เป็นประโยชน์แล้ว ก็จะพยายามเลี่ยง)"

6. บันทึกข้อมูลที่ได้เป็นลายลักษณ์อักษร (document your conversation) และสื่อสารให้บุคลากรที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยรายนั้นๆ ได้รับทราบทั่วถึงกัน (communicate with key clinicians)

หลังจากได้ข้อมูลมากมายจากการสนทนากับผู้ป่วยแล้ว สิ่งสำคัญที่ลืมไม่ได้คือการลงบันทึกไว้ในแฟ้มประวัติของผู้ป่วย รวมทั้งส่งต่อข้อมูลให้บุคลากรรายอื่นๆ ที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยรายนั้นๆ ได้ทราบ เพื่อจะได้นำไปปรับแนวทางในการดูแลของตนอย่างเหมาะสม

Common pitfalls

1. ข้ามขั้นตอน : ทุกขั้นตอนที่กล่าวมาข้างต้นมีความสำคัญและเรียงลำดับไว้ตามที่ควรจะเป็น การไม่ขออนุญาตผู้ป่วยในการที่จะเริ่มสนทนาหรือให้ข้อมูลที่น่าหนักใจก่อน อาจทำให้การสนทนาไม่ราบรื่นและอาจนำมาซึ่งอาการ "หูดับ" หรือการปฏิเสธที่จะรับฟังต่อ หรือเกิดความเข้าใจผิดได้

2. พูดแต่เรื่องโรค : ดังที่กล่าวไปข้างต้น การเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยหรือผู้ใกล้ชิดได้เล่าเกี่ยวกับชีวิตของเขาบ้าง จะช่วยให้บุคลากรได้เรียนรู้ความคาดหวังและรู้จักผู้ป่วยรายนั้นๆอย่างเป็นองค์รวม และที่สำคัญยังเป็นปัจจัยที่ช่วยเพิ่มความพึงพอใจของผู้ป่วยและญาติอีกด้วย ดังนั้นการพูดถึงแต่การรักษาหรือหัตถการต่างๆ โดยไม่ได้พูดคุยในประเด็นเกี่ยวกับชีวิตของผู้ป่วย เช่น สิ่งที่สำคัญกับเขา สิ่งที่กลัว อาจจะทำให้การสนทนาไม่บรรลุเป้าหมายเนื่องจากไม่ได้ข้อมูลสำคัญที่บุคลากรจะนำมาใช้เป็นหลักในการวางแผนการรักษาให้ผู้ป่วยรายนั้นๆ

3. เสนอทุกทาง : แพทย์ส่วนใหญ่มีความเชื่อว่าจะต้องเสนอทุกทางเลือกที่มีอยู่ในวงการแพทย์เพื่อให้ผู้ป่วยเป็นผู้ตัดสินใจเลือกเอง ทั้งที่ในความเป็นจริง ผู้ป่วยและครอบครัวมักไม่ได้มีความรู้ความเข้าใจทางการแพทย์ที่เพียงพอ ไม่รู้รายละเอียดข้อดีข้อเสียหรือขั้นตอนของวิธีการรักษาแต่ละอย่าง และเป็นไปไม่ได้ที่บุคลากรจะสามารถอธิบายจนผู้ป่วยมีความเข้าใจมากพอที่จะเป็นผู้ตัดสินใจเลือกรับหรือปฏิเสธการรักษาเองได้ ยิ่งไปกว่านั้น หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ไม่สามารถตัดสินใจเองได้ ครอบครัวมักเกิดความรู้สึกลำบากใจอย่างมากที่ต้องเป็นผู้ตัดสินความเป็นความตายแทนผู้ป่วย ทั้งที่รู้สึกว่าตนเองไม่มีความรู้เพียงพอ(ไม่เท่าหมอ) ดังนั้น หนทางที่จะหลีกเลี่ยงความรู้สึกผิดของญาติและหลีกเลี่ยงfutile treatment แพทย์จึงควรเป็นผู้เสนอทางเลือกที่เหมาะสมที่สุดให้กับผู้ป่วยโดยอยู่บนพื้นฐานของเป้าหมายในการดูแล (goals of care) ที่ได้สอบถามจากผู้ป่วยไว้ก่อนหน้านี้ จากนั้นจึงเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยและครอบครัวได้สอบถามเพิ่มเติมหากมีประเด็นที่ไม่เข้าใจจากข้อมูลที่แพทย์สรุปให้ นี่จึงจะเป็น shared-decision making อย่างแท้จริง

4. หลังจากที่คุยกับผู้ป่วยแล้ว แพทย์เจ้าของไข้ไม่ได้ส่งต่อข้อมูลให้บุคลากรทางการแพทย์รายอื่นๆ ที่ร่วมดูแลผู้ป่วย (consultants, multidisciplinary team members) ได้ทราบทั่วกัน ทำให้บุคลากรทางการแพทย์เหล่านั้นให้คำแนะนำที่แย้งกับแนวทางที่เจ้าของไข้ได้วางเอาไว้ และผู้ป่วยอาจเกิดความสับสนได้

“Do and Don’t” in having serious illness conversation

จากข้อมูลที่ทาง American College of Physicians ได้ทำการศึกษาและสร้างแนวปฏิบัติเกี่ยวกับการพูดคุยเรื่องเป้าหมายการดูแลในผู้ป่วยที่เป็นโรคร้ายแรงไว้ ในการศึกษานั้นมีข้อปฏิบัติเกี่ยวกับสิ่งที่ควรทำและไม่ควรทำในการสนทนาประเภทนี้ ได้แก่

สิ่งที่ควรทำ	สิ่งที่ไม่ควรทำ
ให้ข้อมูลที่ตรงไปตรงมาและเป็นความจริงเกี่ยวกับพยากรณ์โรค (อย่างนุ่มนวลและเห็นอกเห็นใจ)[2,3]	หลีกเลี่ยงที่จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับพยากรณ์โรค[4]
ให้ข้อมูลเกี่ยวกับพยากรณ์โรคเป็นช่วงเวลากว้างๆ (range) เช่น เป็นหลักวัน หลักสัปดาห์ หรือหลักเดือน เป็นต้น โดยไม่ลืมทำให้ผู้ฟังตระหนักถึงความไม่แน่นอนของการพยากรณ์โรคด้วย[5]	หลีกเลี่ยงการให้ข้อมูลคลุมเครือ/กว้างเกินไป หรือเจาะจงเกินไป เมื่อถูกถามเกี่ยวกับพยากรณ์โรค เช่น “หมอบอกได้แค่โรคนี้คงไม่ดีขึ้น” หรือ “คุณมีเวลา 6 เดือน”
ให้เวลาผู้ฟังได้ไตร่ตรอง โดยผู้พูดอาจเงียบหรือเว้นช่วงให้คิด (allow silence)[6]	เป็นฝ่ายพูดมากกว่าครึ่งหนึ่งของการสนทนา
แสดงความใส่ใจและพยายามสอบถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับอารมณ์ของผู้ฟัง (acknowledge and explore emotions)[7]	ให้ข้อมูลทางการแพทย์เพิ่มเติม แทนการตอบสนองต่อคำถามที่เกิดจากอารมณ์ของอีกฝ่าย เช่น เมื่อผู้ป่วยพูดว่า “คุณหมอมั่นใจหรือว่าผมจะไม่ดีขึ้นจริงๆ” หมอจึงตอบว่า “จากการตรวจชิ้นเนื้อนี้การอ่านผลไม่ควรผิดพลาด หมอจึงมั่นใจว่าโรคลุกลามมากจริงๆ และคุณจะไม่ดีขึ้น” (กรณีนี้ผู้ป่วยถามด้วยอารมณ์เสียใจ อาจจะช็อคและยังมีภาวะปฏิเสธความจริง แพทย์จึงอาจตอบสนองด้วยการพูดว่า “หมอรู้ว่ามันคงยากที่จะยอมรับกับข่าวร้ายนี้” แทนการให้ข้อมูลเพิ่ม)
พูดคุยเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เป้าหมายสำคัญสำหรับชีวิตเขา และสิ่งที่เขากลัวหรือกังวล[8]	พูดคุยแต่เรื่องโรค หัตถการในการรักษา[9]

เอกสารอ้างอิง

1. Bernaki R and Block S. Communication about Serious Illness Care Goals: A Review and Synthesis of Best Practices. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1994-2003.
2. Fried TR, Bradley EH, O'Leary J. Prognosis communication in serious illness: perceptions of older patients, caregivers, and clinicians. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(10):1398-1403.
3. Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer.* 2001;84(1):48-51.
4. Maguire P, Faulkner A. Communicating with cancer patients. *BMJ.* 1988;297(6663):1610.
5. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PA, et al. Cancer patient preferences for communication of prognosis in the metastatic setting. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1721-1730.
6. Back AL, Bauer-Wu SM, Rushton CH, Halifax J. Compassionate silence in the patient-clinician encounter: a contemplative approach. *J Palliat Med.* 2009;12(12):1113-1117.
7. Clayton JM, Butow PN, Arnold RM, Tattersall MH. Fostering coping and nurturing hope when discussing the future with terminally ill cancer patients and their caregivers. *Cancer.* 2005;103(9): 1965-1975.
8. Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky JA. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA.* 2000;284(19):2476-2482.
9. Tulsky JA, Fischer GS, Rose MR, Arnold RM. Opening the black box: how do physicians communicate about advance directives? *Ann Intern Med.* 1998;129(6):441-449.

Index

9-valent vaccine 198, 200-207

A

Absent end diastolic flow 192

Acupuncture Therapy 210

Acute Ischemic Stroke 306, 311, 316, 321

Adult-onset SLE 144, 148

Advance Care Planning 578

AIS 202

alcohol 236, 354, 355, 357

Allograft 290, 291, 296, 298

Alzheimer's disease 330

Amitriptyline 332, 372

Antidepressants 331, 332, 364, 368, 372

Anti-dsDNA 146, 148, 149, 151

Antifungal guidelines 536

Antifungal resistance 535, 542, 546

Antifungal stewardship 553-554

Anti-nuclear antibody 148

Antipsychotics 332, 371

Anti-RNP 146

Anti-Sm 146, 147, 149, 151

anti-thyroglobulin antibody (TgAb) 482

Anxiety disorder 345

Aortic Regurgitation 395, 419, 424-434, 443-444

Aortic Stenosis 395, 413, 417, 419, 423, 427, 432, 445

Architectural therapy 222

Arterial spin labeling (ASL) perfusion 357

Arthropod-borne viruses; Arboviruses 511

Aspergillus spp. 535, 537, 541-542, 546, 549, 551-553

Asthma 91, 187, 570

Asymmetrical FGR 184

Atypical (second generation) antipsychotics 371

B

Beck Depression Inventory (BDI) 358

Benzodiazepines 333, 354-355, 369, 374

Bipolar disorder 342, 363

Bivalent vaccine 200

Blood-oxygen level dependent (BOLD) 357

Breast cancer 15, 115, 117, 121, 123-126, 132, 140

Bronchial Thermoplasty 91

Bronchiectasis 92, 95, 101, 103-105, 111

Bupropion 332, 374

Burnout 168-169, 171

C

Candida spp. 535, 537

Cannabinoids 354, 357, 361
Cardiovascular Disorders 390
Central Nervous System Disorders 389
Cephalization index 190
Cervical cancer 202
Cervical intraepithelial neoplasia 200
Chikungunya virus 528
Childhood-onset SLE 144, 148
Chlordiazepoxide 375
Chlorpromazine 371
Chronic respiratory failure 387
Chulalongkorn Family Inventory (CFI) 506
Citrate 254
Clinical assessment of nutrition (CAN) 190
Clonazepam 333, 375
Club drugs 363
Cocaine 354-355
Cold saline irrigation 110
Compassion fatigue 168, 170
Constitutional small 189
Crack cocaine 355
Cryptococcus spp. 535, 537, 540, 542, 551

D

Decreased diastolic flow 192
Dengue virus 513, 527
Dependency potential 355
Depression 210, 329, 350, 357-360, 363-365, 415, 422, 433, 438
Depression, anxiety, OCD 357
Depressive disorder 341, 344, 358
Desvenlafaxine 374
Diabetic Kidney Disease (DKD) 249
Dopamine antagonists 354
Doxepin 332, 372-373

E

Esketamine 364-365

F

Family functions 505
Fernandez classification 282
Fetal growth restriction 183, 185
FibroScan 447, 451-452
Fibrotest 447-448
Functional MRI 357

G

Generalized anxiety disorder 331, 345
Geometric mean titer (GMT) 203
Global Assessment of Functioning (GAF) 358
Goals of care 577-578, 583

H

Haloperidol 163, 371
Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) 358
Health literacy 233, 235-245

Hemoptysis 100-101, 103-104, 107, 110-111, 397
Hereditary breast cancer 115, 132
Heroin 354-356
High grade CIN 202
High-risk oncogenic type 198
Home Health Care 380-381, 389, 391
Human papillomavirus (HPV) 198

I

Imipramine 332, 372-373
Infective endocarditis 407, 409, 425, 427, 428, 435-436, 439, 443
Influenza vaccine 1, 3
Inoue Tube 108-109
Irradiation 15, 32, 45, 48-49

K

Ketamine 354, 357, 363-364, 366

L

Limb sparing surgery 289, 296, 298, 302
Liver Stiffness Measurement 451-454
Lorazepam 163, 333, 375
Lower Airway Disorders 389
LSD 354-357, 360
Lysergic acid diethylamide (LSD) 357

M

MAC/HC ratio 190
Magic mushroom 355, 357
Major depressive disorder 358
Malunion 282
Mammogram 115, 122-123, 125, 129, 132-133, 141
McMaster Family Assessment Device (FAD) 506
Mechanical thrombectomy (MT) 306
Mescaline 354, 357
Methamphetamine 354-355
Methylphenidate 354, 376
Microbiota 566, 572
Midazolam 164, 363, 375
Mirtazapine 332, 374
Mitral Regurgitation 395, 401, 405-417, 420-421, 423, 426, 432, 439
Mitral Stenosis 102, 395-406, 409, 414, 430, 437, 439, 445
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) 375
Monovalent HPV 16 vaccine 200
Moral distress 168, 170
Morphine 163, 278, 354-355
Multifetal gestation 187
Musculoskeletal tumor 296, 300, 303-304

N

NAFLD Fibrosis Score 447, 449

Neuroendocrine tumour 62-63
Neuromuscular Disorders 334, 390
Neurotransmitter 212, 329, 331, 333, 346, 369
Nicotine 354, 356, 370
Non-communicable diseases 233, 240
Nonreassuring fetal tracing 190-191
Norepinephrine 212, 332, 350, 368, 372-374, 376, 500
Nortriptyline 372

O

Olanzapine 333, 371-372
Oligohydramnios 191-192
Opioids 162-163, 354, 376, 529
Orthosis 81-84, 87-88

P

Palliative care 156, 175-176
Palliative sedation 163-164
Passive scattering proton beam (PSPB) 38-39
Passive scattering proton therapy 38
pencil beam scanning (PBS) 38-40
Peptide Receptor Radionuclide Therapy 73
Percutaneous Mitral Balloon Commissurotomy (PBMC) 404
Persistent HPV infection 202
Pertussis 8-9, 204
Pharmacotherapy 349
Ponderal index 190
Posttraumatic stress disorder 363
Preeclampsia 187
Prostate specific membrane antigen (PSMA) 55, 62
Psilocybin 354, 356-360, 366
Psychoactive substance 354
Psychostimulant 376
Pulmonic Regurgitation 395, 443-444
Pulmonic Stenosis 395, 442

Q

Quadrivalent vaccine 200-205, 207
Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS) 358

R

Radioactive iodine-131 461, 467
radiolabelled somatostatin analogue 63-64, 73
Rape drug 363
Replantation 270-278
Resection 112-113, 289-290, 292-293, 470
Reversed end diastolic flow 189-192

S

Schizophrenia 330, 340, 348, 361
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 368, 373
Self contained balloon endotracheal tube 108-109

Self-awareness 172-173
Sepsis 187, 496-501
Septic shock 496, 498-501
Serotonin 63, 76, 212, 332-333, 346, 357, 372-374, 407
Serotonin 5-HT1A/2A/2C receptor 357
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) 368
Skeletal Disorders 390
Sleep deprivation 329
Sleep Problems 328
Small for gestational age (SGA) 183
Soft-tissue sarcoma 300-301, 304
Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) 65
SPIKES Model 156
Spot scanning 39-40
SSRIs 332, 354, 373
State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T) 358
Stimulants 369, 376
Symmetrical FGR 184
Systemic lupus erythematosus 102, 144, 148, 152-153, 396, 535

T

Tdap 9-11, 204
Tetralogy of Fallot 439, 441, 443-444
Theragnostics 54
Theranostics 54, 62-63
Thyroglobulin, Tg 479, 481
Thyroid cancer 72, 460, 469
Total body scan with I-131 472, 484
Transient Elastography (TE) 451
Tricuspid Regurgitation 395, 397, 410-411, 413, 416, 436-438, 443
Tricuspid Stenosis 395, 435-436
Tricyclic antidepressants 332, 368, 372
Typical (first generation) antipsychotics 371

U

Umbilical artery Doppler 189-192
Upper Airway Disorders 389
Urolime 253-254, 257, 260-265

V

Valvular Heart Diseases 395
Venlafaxine 332, 374
Virus-like particle 200-201

Z

Zika virus 512, 523, 526-527

ดัชนี

ก

กระดูกข้อมือหัก 280, 282-283, 285-286
กระดูกติดผิดรูป 282
กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง 233-234
กัญชา (marijuana, cannabis) 356
กายอุปกรณ์เสริม 81-84, 86
การกู้ชีพ 496-498, 500-501
การเก็บรักษา Amputated part 275
การฉายรังสี 15-24, 29-32, 36-50
การฉายรังสีโปรตอน 36-50
การฉายรังสีโฟตอน 36-37, 41, 43-47, 49-50
การฉีดวัคซีนในหญิงตั้งครรภ์ 1
การดูแลสุขภาพที่บ้าน 381, 384-385
การตัดเนื้องอก 289
การประเมินสุขภาพครอบครัว 504
การผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ 289, 296
การฝังเข็ม 210-212, 214-215
การรักษาประคับประคอง 156
การอดนอน 329

ค

ความผิดปกติของโครโมโซม 187

จ

จุลินทรีย์ประจำถิ่น 566, 568, 570-572

ซ

ซิเทรต 253-256, 258, 260, 262-263

ท

เทคนิคการฉายรังสี 15, 20, 24, 29, 38, 41, 47

ป

ปัญหาการนอน 328-331, 334-336, 355

ผ

ผงยูโรไลม์ 253-254
ผู้ป่วยระยะท้าย 158, 162, 172, 175

ฝ

ฝีหนองในปอด 101, 103

ฟ

ฟลาโวนอยด์ 253, 256, 258-260, 263, 265-266

ภ

ภาวะการตั้งครรภ์แฝด 187
ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ 496
ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ 183-190, 192-193
ภาวะพังผืดในตับ 447
ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ 496-497, 501
ภาวะโรคระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเรื้อรัง 387-388
ภาวะวิตกกังวล 354-355, 359-360
ภาวะสมาธิสั้น 354
ภาวะหายใจล้มเหลวเรื้อรัง 388, 390

ม

มะเร็งช่องคลอด 199, 260
มะเร็งช่องปาก 199
มะเร็งต่อมลูกหมาก 45-46, 54-59, 62, 166
มะเร็งเต้านม 15-17, 19-21, 29, 32, 45, 63, 68, 115-120, 122-126, 128-129, 132-133, 135, 138-140, 142
มะเร็งทวารหนัก 199, 206

มะเร็งทางเดินอาหาร 43
มะเร็งบริเวณศีรษะและคอ 47-48
มะเร็งปอด 42-43, 63, 101, 103-104, 110, 116, 380
มะเร็งปากช่องคลอด 199, 206
มะเร็งปากมดลูก 46-47, 198-200, 206-207
มะเร็งรังไข่ 116, 118-120, 122, 124-125, 129, 132
มะเร็งลำไส้ใหญ่ 112, 569
มะเร็งสมอง 41, 49
มะเร็งองคชาต 199
มะเร็งบริเวณอุ้งเชิงกราน 46

ย

ยาคลายกังวล 333, 374
ยาเค 363
ยาต้านโรคจิต 332-333, 361, 368, 371-372
ยาต้านเศร้า 331-333, 358, 368-369, 372-373, 375
ยาทำให้อารมณ์คงที่ 369

ร

รอยโรคก่อนมะเร็งที่บริเวณปากมดลูก 206
โรคไข้หวัดใหญ่ 1-5
โรคความเครียดจากการประสบเหตุร้ายแรง 363
โรคจิตเภท 330, 340-342, 344-346, 348-351, 361, 368
โรคซึมเศร้า 230, 328-330, 341, 344, 350-351, 358, 363-364, 368-369, 372-373
โรคที่มีแมลงหรือแมงเป็นพาหะ 511
โรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน 301
โรคลิ้นหัวใจ 395, 445-446
โรควิตกกังวล 331, 345, 351, 369
โรควิตกกังวลทั่วไป 331, 369
โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ 330-331
โรคหลอดเลือดสมอง 81, 84-86, 89, 187, 210, 212, 360
โรคหืด 91-98
โรคอารมณ์สองขั้ว 341-342, 344, 348, 350, 363, 368-369
โรคไอกรน 8-10

ฤ

ฤทธิ์ต่อการเสพติด 355-356

ว

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ 1-5
วัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV 200
วัคซีนไอกรน 8-11
วัณโรคปอด 101, 103-104

ส

สถาปัตย์บำบัด 217-223, 231
สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ 566-569, 571-572
สารกดประสาท 354
สารกระตุ้นประสาท 354
สารกลุ่ม psychedelics, cannabinoids และ ketamine 357
สารที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรค 354
สารที่ใช้เพื่อความเพลิดเพลิน (recreational purpose) 354
สารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท 354
สารสื่อประสาท 63, 212, 329, 331, 333, 346, 369, 371, 373
สารหลอนประสาท 354, 357

ห

หลอดลม 91-98, 103, 106-110, 230, 380
หูดบริเวณอวัยวะเพศ 200, 206

อ

อัตราส่วนความปลอดภัย (safety ratio) 355
ไอออกเลือด 100

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๑

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ราคา 700 บาท