



สารบัญ

บรรณาธิการแถลง	xxv
Rheumatology Workshop for the Non-Rheumatologist	xxvii
Statins in Autoimmune Rheumatic Diseases	134
Interhospital Rheumatology conference	147
กำหนดการประชุมวิชาการประจำปี 2550	xxviii
ข่าวจากสมาคมฯ	xxxii



บรรณาธิการแถลง

เวลาของปี 2549 กำลังงวดลงไปทุกทีๆ แล้ว ประชาชนชาวไทยคงมีความเห็นเหมือนกันว่า ปีนี้ช่างเป็นปีที่ประเทศเรามีความยุ่งเหยิงวุ่นวายเต็มไปด้วยปัญหาเสียจริงๆ โดยเฉพาะปัญหาการเมืองที่ไม่ลงตัว ความคิดเห็นที่แตกต่างกัน ทำให้เกิดการแบ่งพรรคแบ่งพวก มีการเผชิญหน้าทะเลาะเบาะแว้งกันจนกระทั่งลงมือลงไม้หิวร้างข้างแตกในบางครั้ง นอกจากนี้ยังมีปัญหาความไม่สงบในดินแดน 3 จังหวัดภาคใต้ที่ยังไม่สามารถแก้ไขได้ มีการเผาทำลายสถานที่ราชการ วางระเบิดในสถานที่ชุมชน รวมทั้งลอบทำร้ายเจ้าหน้าที่ราชการและประชาชน สิ่งเหล่านี้ล้วนเป็นสิ่งที่ก่ดกร่อนสะท้อนจิตใจประชาชนชาวไทยทั่วประเทศ

ไฟได้ไหม้วันนี้ดูไปแล้ว ช่างลม้ายคล้ายเหมือนกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อยู่หลายประเด็น ความรุนแรงเรื้อรังที่ยังไม่ทราบจับต้นสายปลายเหตุที่แท้จริงได้ แม้จะสมมติฐานกันไปต่างๆ นานาว่ามีหลากหลายปัจจัยเกี่ยวข้องของพันธุกรรมกันแน่ ทั้งปัจจัยพันธุกรรมของผู้ป่วยคือ ประชาชนเจ้าของประเทศเองซึ่งมีความแตกต่างกันทางเชื้อชาติศาสนาและความคิดเห็น เจ้าหน้าที่รัฐมีความเหิมเกริมกระหึ่มยืมย่องในอำนาจ มีการปฏิบัติหน้าที่โดยมิชอบ กดขี่ข่มเหงจิตใจประชาชน ทำให้ประชาชนในพื้นที่หวาดกลัว สะสมเป็นความแค้นและปฏิบัติการลับเพื่อตอบโต้ความอยุติธรรมที่ตนเองได้รับ นอกจากนี้ ยังอาจได้รับการเร่งไฟจากปัจจัยภายนอกประเทศใกล้เคียงที่เข้ามาแทรกซึมและก่อความทำให้ภาวการณ์กำเริบและคุกรุ่นเรื้อรัง แม้สถานที่ราชการจะถูกทำลายไม่มากหรือมีเจ้าหน้าที่ราชการและประชาชนในพื้นที่ที่ไม่รู้โอหนือเหน็ดเหนื่อยชีวิตไม่ก็คนในแต่ละครั้ง แต่เหตุการณ์ความไม่สงบที่

เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องนี้ก็ได้กัดกร่อนบ่อนทำลายสภาพสังคม เศรษฐกิจ และสุขภาพจิต ทำให้ประชาชนในพื้นที่เกิดโรคต้องเจ็บปวดทุกข์ทรมานแสนสาหัส ไม่สามารถอยู่เย็นเป็นสุขหรือประกอบอาชีพได้ตามปกติ หากแพทย์หรือรัฐบาลไม่สามารถควบคุมโรคหรือไฟโตนี้ไว้ได้ ก็มีแนวโน้มว่าจะลุกลามใหญ่โตและขยายอาณาเขตออกไปจนเป็นอันตรายถึงชีวิตหรือประเทศไทยอันเป็นที่รักของเราได้ในที่สุด ในปัจจุบันมี anti-TNF drugs ซึ่งเชื่อว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสามารถควบคุมโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ไว้ได้ แต่สำหรับประเทศไทยจนถึงขณะนี้ยังไม่พบยาที่มีประสิทธิภาพซึ่งจะสามารถหยุดยั้งหรือบรรเทาไฟโตนี้ได้เลย คิดแล้วคงต้องเฝ้าระวังต่อไป

วารสารโรคข้อฉบับนี้เป็นฉบับสุดท้ายสำหรับปี 2549 บทความในฉบับนี้ได้แก่ Statins in autoimmune rheumatic diseases โดย พ.ญ. เยวลักษณะ จินดาบรรเจิด และ Case ที่น่าสนใจจากงาน Interhospital Rheumatology Conference โดย อ. ชิงชิง พูเจริญ สำหรับวารสารโรคข้อในปี 2550 ทางคณะกรรมการจะพยายามจัดให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และจะเป็นประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจเป็นระยะๆ ต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะกรรมการวารสารโรคข้อขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลกจงโปรดดลบันดาลให้บ้านเมืองเรากลับคืนสู่ภาวะปกติ และประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงอยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี

ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่

พิมพ์ครั้งที่ 2

หนา 1,438 หน้า

75 บทความ

ภาพสี 22 หน้า

ปกแข็ง เย็บกี่

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ น.พ. สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์ น.พ. สุรวุฒิ ปรีชานนท์

Statins in Autoimmune Rheumatic Diseases

เยาวลักษณ์ จินดาบรรเจิด*

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์**

บทนำ

Statins ได้รับการพัฒนาและทดลองใช้ในทางคลินิก โดยอาศัยพื้นฐานของคุณสมบัติในการลดชีวสังเคราะห์ของโคเลสเตอรอล และส่งผลในการปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคหลอดเลือด การศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาแสดงให้เห็นประสิทธิผลดังกล่าว ทั้งในแง่การป้องกันระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ องค์ความรู้ที่ก้าวหน้าอย่างชัดเจนในปัจจุบัน เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือด ได้ค้นพบคุณประโยชน์ของ C-reactive protein (CRP) และชี้ให้เห็นว่า การอักเสบเป็นปัจจัยที่สำคัญของ atherogenic pathogenesis ในขณะที่เดียวกันมีองค์ความรู้ที่เพิ่มขึ้นว่า vasculo-protective effects ของ statins อาจจะไม่ได้เป็นผลจากการปรับเปลี่ยนระดับไขมันเพียงอย่างเดียว แต่อาจจะเป็นผลเกี่ยวข้องกับการอักเสบโดยตรง ซึ่งสันนิษฐานว่าน่าจะแสดงออกผ่านทางผลโดยตรงต่อพยาธิสภาพของหลอดเลือด หรือผ่านทางการปรับเปลี่ยนการตอบสนองในระยะเฉียบพลันของตับและอื่นๆ ที่ต่อเนื่องมา การตรวจวัด CRP โดยวิธี high-sensitivity assays มักพบมีค่าในระดับที่ต่ำ จึงมีคำถามทางคลินิกเกิดขึ้นมากมาย เกี่ยวกับคุณสมบัติของ statins ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะที่พบใน autoimmune disease โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การแบ่งกลุ่มยา statins

หลังจาก lovastatin ได้ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2530 ได้มีการพัฒนาากลุ่ม statins ต่อมาอีกหลายชนิด จนปัจจุบันมียา statins 6 ชนิดที่ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา สามารถจัดแบ่งเป็นกลุ่มสารประกอบจากวัสดุธรรมชาติ (natural compounds) ได้แก่ lovastatin pravastatin และ simvastatin กับกลุ่มสารประกอบจากวัสดุสังเคราะห์ (synthetic compounds) ซึ่งมี potency ที่ดีกว่ายาในกลุ่มแรก ได้แก่ fluvastatin

*พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

atorvastatin และ rosuvastatin¹ นอกจากนี้ยังอาจแบ่งตามความสามารถในการละลายได้ โดยแบ่งเป็นกลุ่ม hydrophilic statins ได้แก่ pravastatin และ rosuvastatin กับกลุ่ม lipophilic statins ได้แก่ lovastatin simvastatin fluvastatin และ atorvastatin ความแตกต่างของความสามารถในการละลายนี้ ยังไม่พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก²

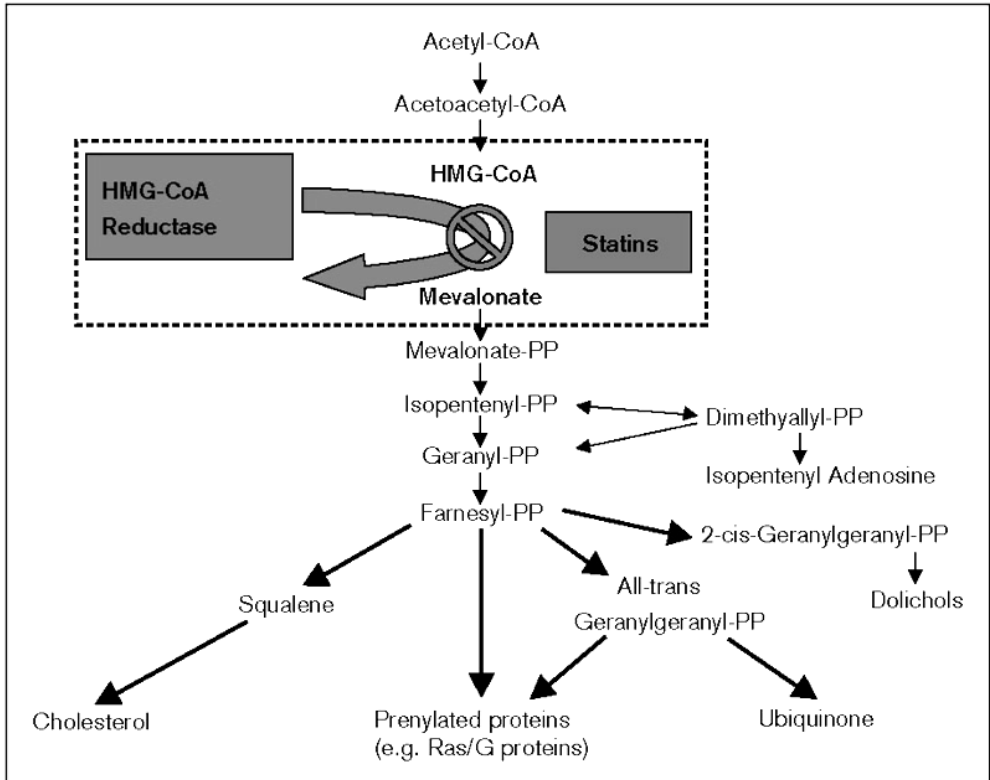
กลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ

Statins แย่งจับและยับยั้ง 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในขั้นตอนของการสังเคราะห์โคเลสเตอรอล³ ในตับและในเนื้อเยื่ออื่นๆ แม้ว่าจะเป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ทั่วไป แต่ผลของยาอยู่ที่ตำแหน่งตับเป็นสำคัญ ซึ่งการลดระดับโคเลสเตอรอลในตับจะส่งเสริมให้มีการแสดงออกของ low density lipoprotein (LDL) receptors เพิ่มขึ้น ซึ่งช่วยเพิ่มการกำจัด LDL และ LDL precursors ในเลือด นอกจากนี้กลไกหลักดังกล่าว statins อาจลดการสร้างและการหลั่ง lipoproteins จากตับได้เช่นกัน³

การลดการสังเคราะห์โคเลสเตอรอล เกิดโดยการยับยั้ง HMG-CoA reductase ที่ไปแย่งจับและยับยั้ง mevalonate (รูปที่ 1) mevalonate เป็นสารตั้งต้นของโคเลสเตอรอลและ non-steroidal isoprenoid compounds อีกหลายชนิด ซึ่งเป็นส่วนช่วยให้ signaling proteins จับติดกับผนังของเซลล์ และมีผลต่อการทำงานต่างๆ ของเซลล์³⁻⁶ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การยับยั้งการสังเคราะห์ GTP-binding proteins Rac Ras และ Rho (ตารางที่ 1) ซึ่งคาดว่าเป็นกลไกที่สำคัญของการออกฤทธิ์ด้านที่ไม่เกี่ยวข้องกับการลดระดับไขมันของ statins ยกตัวอย่างเช่น การแบ่งตัวของเซลล์ การเปลี่ยนรูปร่าง (differentiation) และการเคลื่อนที่ (migration) ของเซลล์ นอกจากนี้มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่า statins สามารถยับยั้งการจับของ leucocyte function antigen-1 (LFA-1) กับ ligand (ICAM-1) ของมันได้อย่างจำเพาะและไม่เกี่ยวข้องกันกับ mevalonate pathway⁷

ผลต่อ LDL oxidation

Oxidized (ox)-LDL เป็น pro-atherogenic มีผลทำให้การขยายตัวของหลอดเลือดที่อาศัยเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell) ผ่านทางการยับยั้ง nitric oxide synthase (NOS) บกพร่องไป สารนี้ยับยั้งการแบ่งตัวและการตายของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ โดยการชักนำให้มีการแสดงออกของ tissue factor (TF) รวมทั้งกระตุ้นการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบโดย monocytes Statins ลด ox-LDL levels โดย (1) ลดส่วนประกอบของ lipoproteins ที่ใช้ในการ oxidation และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มการกำจัด aged plasma LDL ซึ่งเหมาะสำหรับการ oxidation (2) ลดการสร้างออกซิเจนของเซลล์ (3) ป้องกันปฏิกิริยาของอนุมูลอิสระ โดยการจับกับ phospholipid fraction of LDL และ (4) มีคุณสมบัติ antioxidant และยับยั้งการแสดงออกของ scavenger receptor A³⁻⁶



รูปที่ 1. Mevalonate pathway (ดัดแปลงจาก Stuve O, Youssef S, Steinman L, Zamvil SS. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Curr Opin Neurol*; 16: 393-401)

ตารางที่ 1. บทบาทของ prenylated proteins ต่อการทำงานของเซลล์

MW (kD)	
Farnesylated	
66-72	Nuclear lamin family
53-55	Unidentified proteins
53-56	Inositol triphosphate 5-phosphatase 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphatase
37	Peroxisomal protein
21-28	Ras; involved in cell proliferation and differentiation
Geranylgeranylated	
21-28	Rho/Rac/Cdc42; involved in cytoskeletal assembly, super oxide generation, cell cycle progression Rab; involved in transport of vesicles Rab; involved in cellular replication, platelet activation, Generation of oxygen radicals
5-8	G-proteins (γ -subunit); involved in signal transduction

(ดัดแปลงจาก Meroni PL, Ventura D. Statins and autoimmune diseases. *APLAR Journal of Rheumatology* 2004;7:278-84)

ผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงทำให้การสร้าง NO จากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดบกพร่องไป และการลดระดับโคเลสเตอรอลจะทำให้การทำงานดังกล่าวกลับมากปกติได้³⁻⁶ การค้นพบในปัจจุบันสนับสนุนสมมุติฐานที่กล่าวว่า statins สามารถควบคุมให้มี endothelial NO synthase เพิ่มขึ้น โดยเพิ่มการผลิตและลดการย่อยสลายตัวมันเอง³⁻⁶

เป็นที่น่าสนใจที่ statins สามารถยับยั้งการชักนำ pro-inflammatory phenotype ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ที่ถูกกระตุ้นโดย endotoxins และ pro-inflammatory cytokines³⁻⁶ แม้เป็นที่ยอมรับในหลายการศึกษาว่า statins สามารถควบคุมให้ pro-inflammatory response ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดลดลงได้ในหลอดทดลอง แต่ก็มีรายงานที่ขัดแย้งผลดังกล่าวถูกตีพิมพ์เช่นเดียวกัน⁸ โดยกล่าวอ้างผลของ nuclear factor kB (NF kB) translocation และการแสดงออกของ specific mRNA^{3-6, 8} อย่างไรก็ตาม บางรายงานพบว่ามีการลดลงของ soluble adhesion molecule isoform และระดับ vWF ในพลาสมาของผู้ป่วยที่มีไขมันผิดปกติที่ได้รับการรักษาแล้ว ซึ่งเป็นหลักฐานทางอ้อมที่บ่งชี้ถึงประสิทธิผลที่เกิดขึ้นในร่างกาย⁹⁻¹¹

Statins สามารถยับยั้งการแสดงออกของโมเลกุล major histocompatibility complex class II (MHC II) และ prepro-endothelin 1 รวมทั้ง angiotensin I-receptor mRNA บนผิวเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดได้ในหลอดทดลอง¹²⁻¹⁵ ซึ่งการค้นพบดังกล่าวทำให้คาดว่า statins อาจเกี่ยวข้องกับการทำงานด้าน antigen presenting cell ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและการควบคุม vessel tone มีรายงานเมื่อไม่นานมานี้แสดงให้เห็นว่า simvastatin สามารถกระตุ้นและช่วยให้มีการสร้างหลอดเลือดในสัตว์ทดลองที่มีระดับโคเลสเตอรอลปกติ แต่มีอีกรายงานหนึ่งพบว่า cerivastatin สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ซึ่งทำให้เกิดผลตรงข้ามกับรายงานแรก¹⁶⁻¹⁷ อย่างไรก็ตามพบมีการเพิ่มขึ้นของ bone marrow-derived endothelial progenitor cells (EPCs) ในระบบไหลเวียนโลหิตและมีการเพิ่มคุณสมบัติในการเคลื่อนที่ของเซลล์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีที่มีอาการคงที่ซึ่งได้รับยา statins ทำให้สนับสนุนความสำคัญของ EPCs ในการซ่อมแซมภายหลังความเสียหายจากการขาดเลือด ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวบ่งชี้ให้เห็นกลไกอื่นและประสิทธิผลที่หลากหลาย (pleiotropic effects) ของ statins¹⁸

ผลต่อกระบวนการการอักเสบ

ยาในกลุ่ม statins ทำให้มีการลดลงของระดับ CRP ในพลาสมาของผู้ป่วยที่มีโคเลสเตอรอลในเลือดสูง จึงทำให้คาดว่าน่ามีคุณสมบัติต้านการอักเสบร่วมด้วย¹⁹ ซึ่งต่อมาพบมีหลายรายงานสนับสนุนข้อมูลข้างต้น ทั้งในการศึกษาด้านการป้องกันระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ รวมทั้งในรายที่มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดปกติ²⁰⁻²⁴ บางรายงานพบว่ามีการลดลงของระดับ pro-inflammatory cytokines (โดยเฉพาะ interleukin [IL]-6 และ tumor necrosis factor-[TNF] α) ในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน ทำให้ยิ่งบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของระดับ CRP และการลดลงของระดับ cytokines ในพลาสมา²⁵

จากการศึกษาอื่นในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นว่า monocytes และ macrophages น่าจะเป็น cell target ของคุณสมบัติต้านการอักเสบของ statins โดยสามารถยับยั้งหน้าที่ต่างๆ ของเซลล์ดังกล่าว ในการเริ่มต้นกระบวนการการอักเสบ ยกตัวอย่าง เช่น หน้าที่ด้านการควบคุมให้มีการเพิ่ม adhesion molecule การหลั่ง pro-inflammatory cytokine และ chemokine การสร้างอนุมูลอิสระ การหลั่ง metalloprotease และ endothelial adhesion รวมทั้งการเคลื่อนย้ายเซลล์ (transmigration)³⁻⁶ คุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ดังกล่าวได้รับการสนับสนุนจากหลายการศึกษา โดยพบว่าสามารถยับยั้งการจับกันของเม็ดเลือดขาวที่ผนังหลอดเลือด และยับยั้งการเคลื่อนย้ายเซลล์ โดยไม่ขึ้นกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของโคเลสเตอรอล²⁶⁻³⁰ การยับยั้ง prenylation of small signaling Rho proteins น่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชศาสตร์ที่สำคัญดังกล่าวมาแล้วข้างต้น³⁻⁶ นอกจากนี้ statins ยังมีคุณสมบัติยับยั้งการหลั่ง cytokine และ chemokine ร่วมด้วยเช่นกัน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. Pleiotropic effects of statins on the inflammatory process

Immunological effects of statins

Inhibit expression and secretion of pro-inflammatory cytokines
Cytokine shift from T-helper 1 to T-helper 2
Inhibit MHC class II expression
Inhibit proliferation of macrophages
Inhibit expression of adhesion molecules
Inhibit expression and secretion of matrix metalloproteinases
Inhibit secretion of chemokines
Inhibit expression of chemokine receptors
Inhibit activation of B lymphocyte
Inhibit T-cell proliferation
Inhibit lymphocyte migration
Mediation of neuroprotection

(ดัดแปลงจาก Neuhaus O, Stuve O, Zamvil SS, Hartung HP. Are statins a treatment option for multiple sclerosis? *Lancet Neurol* 2004;3:369-71)

ผลต่อการควบคุมจัดระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory effects)

statins สามารถยับยั้งการทำงานของ interferon(IFN)-gamma ที่กระตุ้นการแสดงออกของโมเลกุล MHC II บน antigen-presenting cells ยกตัวอย่างเช่น macrophages เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และเซลล์เยื่อหลอดเลือด¹²⁻¹³ นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติยับยั้งการเกิดปฏิกริยาระหว่าง LFA-1 กับ ICAM-1⁷ การแสดงออกของโมเลกุล MHC II มีความจำเป็นในกระบวนการการนำเสนอแอนติเจน และการกระตุ้น T-cell ผ่านทาง T-cell receptor โดยต้องอาศัย co-stimulatory molecules (LFA-1/ICAM-1) ซึ่งมีความจำเป็นสำหรับการกระตุ้น T-cell อย่างครบถ้วน การ

ยับยั้งกลไกดังกล่าว จะสามารถควบคุมให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ต้องอาศัย T-cell และ ภูมิคุ้มกันต่อตนเองเกิดขึ้นน้อยลง

ผลต่อการแบ่งตัว การเคลื่อนย้าย และ apoptosis ของ arterial myocyte

การแบ่งตัวและการสะสมของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ เป็นขั้นตอนที่สำคัญของการเกิด ปรากฏการณ์ atherosclerotic vessel remodeling ยากลุ่ม lipophilic statins สามารถยับยั้งการ แบ่งตัวและการเคลื่อนที่ของ aorta myocytes ทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย ผลดังกล่าวน่าจะมี ส่วนเกี่ยวข้องกับการเพิ่มกระบวนการ apoptosis ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และผลดังกล่าวสามารถ ทำให้เกิดขึ้นได้ในระดับเซลล์ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยากับซีรัมของผู้ป่วยที่ได้รับยา statins³⁻⁶

ผลต่อความเสถียรของ plaque (plaque stability)

Plaque ที่ไม่เสถียร มีแนวโน้มที่จะแตกออกได้ง่าย ทำให้เกิดการสร้างลิ่มเลือดเฉพาะที่ซึ่ง ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอุดตันอย่างเฉียบพลัน plaques เหล่านี้จะประกอบไปด้วยไขมันและ monocyte macrophage ที่อยู่มากเป็นจำนวนมาก โดยมีเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรวมทั้งเส้นใย คอลลาเจนจำนวนน้อย ซึ่งปรากฏการณ์นี้ น่าจะอธิบายได้จากการทำลาย extracellular matrix โดย metalloproteases ซึ่งหลั่งมาจาก macrophages ที่ถูกกระตุ้น การบริหารยา statins จะช่วยส่งผล ทำให้ plaque มีความเสถียรมากขึ้นโดยกลไกที่กล่าวมาแล้วข้างต้น³⁻⁶ ทำให้สามารถลดอุบัติการณ์ เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าวได้

ผลต่อกระบวนการการแข็งตัวของเลือด

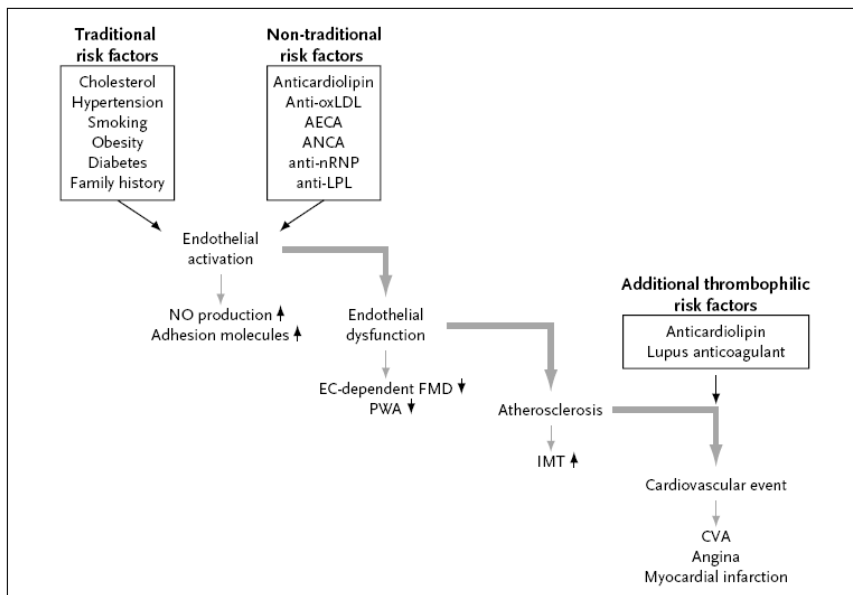
การศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันโรคหลอดเลือดในระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ แสดงให้เห็น คุณสมบัติของ statins ต่อกระบวนการ fibrinolysis โดยการเพิ่ม t-PA และการลด plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 activity³⁻⁶ ซึ่งแสดงให้เห็นได้จากการทดลองทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ เยื่อหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ³¹⁻³² มีการรายงานว่า lipophilic statins สามารถควบคุม และยับยั้งการแสดงออกของ tissue factor (TF) โดย monocyte-derived macrophages³³ และเซลล์ เยื่อหลอดเลือด³⁴ การค้นพบนี้สอดคล้องกับการค้นพบที่มีการลดลงของ monocyte TF activity ใน mononuclear cells จากเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ ภายหลังจากการรักษา ด้วย simvastatin³⁵

ความไวของเกร็ดเลือดในการจับรวมตัวเป็นกลุ่มก้อนและการสร้าง thromboxane จะลดลง เมื่อผู้ป่วยที่มีโคเลสเตอรอลสูงได้รับยา statins เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ โคเลสเตอรอลในผนังหลอดเลือดที่มีผลต่อ membrane fluidity และมีการแย่งจับกับเกร็ดเลือดหรือ โดยการรบกวน prenylated proteins ที่เป็นโมเลกุลสำคัญของกระบวนการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด (aggregation)³⁻⁶

Atherosclerosis และ autoimmune rheumatic diseases

ปัจจุบันนี้ atherosclerosis (AS) ถูกมองว่าเป็นกลุ่มความผิดปกติที่มีการอักเสบเรื้อรังร่วมด้วย โดยมีการกระตุ้นและการทำลายเยื่อหลอดเลือด และนำไปสู่การเกิด atherosclerotic plaque³⁶ เยื่อผนังหลอดเลือดจะเกิดการสูญเสียคุณสมบัติต้านการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิด pro-coagulant features และ ชักนำการจับรวมตัวของเกร็ดเลือด³⁷⁻³⁸ เกิดกระบวนการอักเสบเฉพาะที่ โดยมี macrophage infiltration มีการหลั่ง pro-inflammatory cytokine และมีการสร้าง metalloproteinase ทำให้ plaque ไม่เสถียร เกิดมีรอยแยกที่ fibrous cap และตามมาด้วยการแตกออกแล้วเกิดลิ่มเลือด³⁶

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) ที่เป็นผลจาก accelerated AS เป็นปัจจัยที่สำคัญของ mortality และ morbidity ในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันตนเองผิดปกติ (systemic autoimmune disorders) (รูปที่ 2) การศึกษาทางระบาดวิทยาหลายการศึกษา ซึ่งให้เห็นความสัมพันธ์ของ premature AS และโรคเอสแอลอี และ/หรือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์³⁹⁻⁴⁰ มีข้อมูลในชั้นทดลองและมีรายงานการศึกษาที่ผ่านมาจำนวนมากที่ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญอย่างใกล้ชิดระหว่าง antiphospholipid antibodies (aPL) และ accelerated atheroma⁴¹ และพบมีรายงานเช่นเดียวกันใน systemic sclerosis และใน primary systemic vasculitides⁴²⁻⁴³ นอกจากนี้ยังพบมีอุบัติการณ์ของ sub clinical AS เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วย autoimmune rheumatic diseases (AIRD) โดยมีหลักฐานจากการประเมินโดยภาพรังสีและเครื่องมือพิเศษอื่น⁴⁴



รูปที่ 2. Simplified schematic view of the development of cardiovascular disease in patients with systemic autoimmune disease Anti-ox LDL = antibodies to oxidized LDL; AECA = antiendothelial cell antibodies; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibodies; anti-nRNP = antibodies to nuclear ribonucleoprotein; anti-LPL = antibodies to lipoprotein lipase, NO = nitric oxide; FMD = flow-mediated vasodilation; PWA = pulse-wave analysis; IMT = intima-media thickness. (ดัดแปลงจาก Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. Neth J Med 2003; 61: 273-7)

ปัจจัยเสี่ยงโดยทั่วไปไม่สามารถอธิบาย accelerated AS ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ทั้งหมด กระบวนการดำเนินของโรคเองและผลจากการรักษาโดยการดกภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะสเตียรอยด์ พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติมของ premature AS นอกจากนี้ ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่มีผลช่วยเสริม atherosclerotic process คือกระบวนการอักเสบอย่างเรื้อรังทั่วร่างกาย และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้ง humoral และ cellular แบบจำเพาะ

การรักษาผู้ป่วยที่มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูงตั้งแต่ระยะเริ่มแรก เพื่อลดปัจจัยเสี่ยง จะช่วยลด cardiovascular mortality และ morbidity ได้อย่างมีนัยสำคัญ ยกตัวอย่างเช่นในผู้ป่วยโรคเบาหวาน มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม statins มีประสิทธิภาพในการลด mortality และ morbidity ได้ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ³⁻⁶ โดยคุณสมบัติการลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดและคุณสมบัติอื่นของยาในกลุ่มนี้

แนวโน้มของการบริหารยา statins ใน systemic autoimmune diseases

ผลที่เกี่ยวข้องกับการลดระดับไขมัน

เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่าโรคภูมิคุ้มกันต่อตนเองผิดปกติ โดยเฉพาะโรคเอสแอลอีและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีความเสี่ยงที่จะเกิด accelerated AS และภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติ ที่เป็นผลจากการรักษาด้วยสเตียรอยด์ หรือเป็นผลจากการที่มีรอยโรคที่ไต ซึ่งจะช่วยชักนำให้เกิดกระบวนการดังกล่าว ดังนั้นการลดระดับไขมันโดยใช้ยา statins น่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยเหล่านี้

ผลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการลดระดับไขมัน

คุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ที่เป็นประโยชน์ของ statins ใน AIRD น่าจะเกี่ยวกับประสิทธิผลในการต้านการอักเสบ ซึ่งคุณสมบัติในการต้านการอักเสบของ statins มีความสัมพันธ์กับการทำงานของเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะการเพิ่มจำนวนและการเคลื่อนย้ายเซลล์³⁻⁷ ซึ่งเป็นกระบวนการเริ่มต้นของการอักเสบ ร่วมกับคุณสมบัติในการควบคุมจัดระบบภูมิคุ้มกัน ดังกล่าวมาแล้วข้างต้น และท้ายสุดคือเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant activity)

Leung และคณะได้รายงานคุณสมบัติประโยชน์ของ simvastatin ใน Th1-driven model of murine inflammatory arthritis⁴⁵ คณะผู้ทำการศึกษาเดียวกันนี้รายงานว่าการรักษาด้วย atorvastatin มีประสิทธิผลในการต้านการอักเสบในระดับปานกลางและเห็นผลได้อย่างชัดเจนในทางคลินิก รวมทั้งสามารถลด disease activity โดยรวมของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (TARA study)⁴⁶

Premature AS เป็นสาเหตุที่สำคัญของ cardiovascular morbidity และ mortality ในผู้ป่วยเอสแอลอี การใช้ยา statins เพื่อลดระดับโคเลสเตอรอล อาจจัดเป็นการรักษาเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดและหัวใจได้ในผู้ป่วยเหล่านี้⁴⁷ คุณสมบัติในการต้านการอักเสบและการควบคุมจัดระบบภูมิคุ้มกันของ statins น่าจะมีประโยชน์ต่อตัวโรคเอสแอลอีเองด้วย ซึ่งมีรายงานว่า simvastatin สามารถลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญ รวมทั้งทำให้การแสดงออกของ

lymphocyte activation markers ลดลง ในกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอี⁴⁸ แต่คงต้องรอข้อมูลจากการศึกษาที่มีขนาดใหญ่และเป็น controlled clinical trials มากกว่านี้ อย่างไรก็ตาม มีรายงานผู้ป่วย statin-induced lupus จำนวนหนึ่งซึ่งบ่งว่า statins เองอาจจะกระตุ้นให้เกิดหรือทำให้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันต่อตนเองเป็นมากขึ้นได้⁴⁹⁻⁵⁰ Noel และคณะอธิบายว่าการที่มี pro-apoptotic effect ของ second generation of statins น่าจะเป็นส่วนที่ช่วยให้มีการนำเสนอ nuclear antigens บน apoptotic cell blebs และตามมาด้วยการสร้างแอนติบอดีที่ก่อโรคต่อไป⁵¹ นอกจากนี้ ผลโดยตรงของ statins ในการเปลี่ยน Th1 ไปเป็น Th2 immune response อาจจะเป็นส่วนช่วยให้ปรากฏการณ์นี้เป็นมากขึ้นด้วย⁵²

สำหรับคุณสมบัติของ statins ในผู้ป่วย antiphospholipid syndrome (APS) พบว่ายา statins สามารถยับยั้งเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้นโดย anti-β2GPI antibodies ได้ในหลอดทดลอง⁵³ การกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและ monocyte โดย antiphospholipid (aPL) โดยเฉพาะ anti-β2GPI antibodies และการแสดงออกของ pro-inflammatory และ pro-coagulant phenotype นี้ เป็นกระบวนการเริ่มต้นของการเกิดพยาธิสภาพในโรค APS⁵⁴ ดังนั้น statins น่าจะขัดขวางการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและ monocyte รวมทั้งขัดขวาง fibrinolytic activity และยับยั้งการจับรวมตัวของเกร็ดเลือด ดังนั้น statins อาจจะมีคุณสมบัติหลายอย่างในผู้ป่วย APS โดย (1) statins น่าจะสามารถใช้ทดแทน warfarin ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำซ้อน โดยไม่มีความเสี่ยงต่อผลแทรกซ้อนของภาวะเลือดออกง่าย (2) statins น่าจะเป็นอีกทางเลือกของการรักษาในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันซ้ำแม้ว่าจะได้รับการรักษาโดย warfarin อย่างเพียงพอแล้ว หรือในรายที่มีข้อห้ามในการใช้ warfarin และ (3) statins สามารถใช้เป็น prophylactic therapy ในผู้ป่วยที่มีระดับ aPL สูง โดยยังไม่มีประวัติของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ แพทย์หลายท่านเชื่อว่าการรักษาด้วย warfarin ในระยะยาวไม่น่าจะได้ประโยชน์ใดๆ

คุณสมบัติในการต้านการอักเสบ และการควบคุมจัดระบบภูมิคุ้มกันของ statins แสดงให้เห็นได้จากการรายงานในการทดลองแบบจำลองอื่นๆ ของ autoimmune disease มีการรายงานพบว่า atorvastatin สามารถป้องกันและแก้ไขภาวะอัมพาตเรื้อรังและการกำเริบซ้ำของ experimental autoimmune encephalomyelitis ได้⁵⁵⁻⁵⁸ statins ทำให้อัตราความสำเร็จในการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ (heart allogenic graft) เพิ่มสูงขึ้น และสามารถลดปฏิกิริยาการต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายได้ในระยะเฉียบพลัน โดยประสิทธิผลดังกล่าว มีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ การควบคุมจัดระบบภูมิคุ้มกัน และการควบคุมยับยั้ง pro-coagulant phenotype ที่เกิดตามมาหลังกระบวนการการอักเสบ นอกเหนือจากคุณสมบัติในการลดระดับโคเลสเตอรอลของ statins เพียงอย่างเดียว⁵⁹⁻⁶² และท้ายสุดนี้ ได้สรุปรวบรวมผลการศึกษาจากกลุ่ม statins ที่เกี่ยวข้องกับ autoimmune conditions ทั้งในหลอดทดลอง และในร่างกายต่างๆ ที่สำคัญ ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. Summary of impact of statins in autoimmune conditions

Model of autoimmune diseases	Mechanism of actions	Statins (ref)
APS	In vitro: –Inhibition of endothelial adhesion molecules (ICAM-1) and E-selectin expression	Fluvastatin (53)
	In vivo: –Inhibition of thrombosis –Decreasing of adhesion of leukocytes to endothelial cells –Inhibition of ICAM expression	Fluvastatin (63)
Inflammatory arthritis	In vivo: –Inhibition of severity and progression of arthritis –Inhibition of Th-1 cytokine responses (TNF-alpha, IL-12, IL-6) –Inhibition of production of anti-collagen antibodies	Simvastatin (45)
	In vitro: –Reduction of monocyte proliferation stimulated by anti-CD3/anti-CD28 antibodies –Blocking of T-cell-macrophage interactions –Inhibition of IFN-gamma release from monocytes of peripheral blood and synovial fluid	
Rheumatoid arthritis	In vitro: –Reduction of disease activity score –Reduction of CRP and ESR	Atorvastatin (46)
EAE	–Prevention or reversion of chronic and relapsing paralysis –Induction of secretion of Th2 anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-5, IL-10) and TGF-beta –Suppression of secretion of proinflammatory cytokines (IL-2, IL-12, INF-gamma, anti-TNF-alpha)	Atorvastatin (55)
EAE	In vivo: –Reduction of inflammatory infiltration into CNS	Atorvastatin (56)
	In vitro: –Inhibition of antigen-specific response –Inhibition of T-cell proliferation	
EAE	In vivo: –Inhibition of T-bet, NF-kB, STAT 4 signaling pathway –Decreasing of differentiation of neural AG-specific Th1 cells Th1 to Th2 shift	Lovastatin (57)
EAE	In vitro: –Inhibition of Tcell and leukocytes migration across blood–brain barrier	Lovastatin (58)
Primary cultures of rat microglia and astrocytes	In vitro: –Reduction of basal or stimulated prostaglandin E2 release from cultures of microglia and astrocytes	Lovastatin and mevastatin (64)
Multiple sclerosis	In vitro: –Inhibition of proliferation of monocytes –Reduction of expression of adhesion molecules on T cells and MMP-9 –Downregulation of chemokine receptors on B and T cells –Reduction in Gd-enhancing lesions	Lovastatin, simvastatin, mevastatin (65)

AG—antigen, APS—anti-phospholipid syndrome, CNS—central nervous system, EAE—experimental autoimmune encephalomyelitis, ICAM-1—intracellular adhesion molecule-1, IFN—interferon, IL—interleukin, MMP—matrix metalloproteinase, NF-kB—nuclear factor-kappa B, STAT 4—signal and transducers and activators of transcription 4, T-bet—T-box transcription factor, TGF—transforming growth factor, TNF-alpha—tumor necrosis factor alpha, CRP—C-reactive protein, ESR—Erythrocyte sedimentation rate, Gd—Gadolinium. (คัดแปลถึงจาก Gurevich VS, Shovman O, Slutzky L, Meroni PL, Shoenfeld Y. Statins and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 123-9)

บทสรุป

อย่างไรก็ตาม แม้ว่ายาในกลุ่ม statins อาจเป็นความหวังและทางเลือกใหม่ของการรักษา autoimmune rheumatic diseases เพื่อหวังผลควบคุมตัวโรคเองและลด cardiovascular mortality และ morbidity ในผู้ป่วยเหล่านี้ ผ่านทางผลที่เกี่ยวข้องกับการลดระดับไขมัน และ ผลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการลดระดับไขมัน โดยเฉพาะคุณสมบัติด้านการอักเสบ การควบคุมจัดระบบภูมิคุ้มกัน และผลอื่นๆ อีกหลากหลายดังได้กล่าวมาแล้วทั้งหมด อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังมีข้อสงสัยว่า statins อาจกระตุ้นให้เกิดหรือทำให้เกิดการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันต่อตนเอง การรักษาด้วยแนวทางใหม่นี้ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาที่มีขนาดใหญ่เพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:403-25
2. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101:207-13
3. Bellostá S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 2000;32:164-76
4. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Current Atherosclerosis Reports* 2000; 2: 208–17.
5. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovas Res* 2000;47:648-57
6. Wheeler DC. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins? *Drugs* 1998;56:517-22
7. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature Med* 2001;7:687-92
8. Meroni PL, Tremoli E. Modulation of adhesion molecule expression on endothelial cells: to be or not to be? *J Thromb Haemost* 2003;1:2280-2
9. Hackman A, Abe Y, Insull W Jr, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996;93:1334-8
10. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Invest Med* 2000;48:183-9
11. Murphy RT, Foley JB, Mulvihill N, Crean P, Walsh MJ. Impact of preexisting statin use on adhesion molecule expression in patients presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;87:446-8
12. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Med* 2000;6:1399-402
13. Sadeghi MM, Tiglio A, Sadigh K, et al. Inhibition of interferon-gamma-mediated microvascular endothelial cell major histocompatibility complex class II gene activation by HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2001;71:1262-8
14. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;38:270-2
15. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Soria E, Lamas S. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circulation Res* 2001;87:616-22
16. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2001;6: 1004-10
17. Vincent L, Chen W, Hong L, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect [Letter]. *FEBS* 2001;495:159-66
18. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2885-90
19. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2001;100:230-5
20. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 2001;353:1189

21. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2001;77:247-53
22. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5
23. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70
24. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65
25. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 2001;353:983-4
26. Sparrow CP, Burton C, Hernandez M, et al. Simvastatin has anti-inflammatory and anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:115-21
27. Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Laboratory Invest* 2001;80:1095-100
28. Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1256-8
29. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 2001;133:406-12
30. Fischetti F, Carretta R, Borotto G, et al. Fluvastatin treatment inhibits leukocyte adhesion and extravasation in models of complement-mediated acute inflammation. *Clin Exp Immunol* 2001;135:186-93
31. Lopez S, Peiretti F, Bonardo B, Deprez-Beauclair P, Laouenan H, Juhan-Vague I. Effect of atorvastatin on plasminogen activator inhibitor type-1 synthesis in human monocytes/macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:762-8
32. Wiesbauer F, Kaun C, Zorn G, Maurer G, Huber K, Wojta J. HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: a comparative study using different statins. *Br J Pharmacol* 2001;135:284-92
33. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatin inhibit Tissue Factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;17:265-72
34. Ferrara DE, Swerlick R, Casper K, et al. Fluvastatin inhibits upregulation of Tissue Factor expression by antiphospholipid antibodies on endothelial cells. *J Thromb Hemost.* 2005;3:1112-3
35. Holschermann H, Hilgendorff A, Kemkes-Matthes B, et al. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 2001;69:1830-6
36. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2001;407:233-41
37. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 2001;91:3527-61
38. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), (alpha) v (beta) 3 integrin and GPIb (alpha). *J Exp Med* 2001;187:329-39
39. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatol* 2001;39:353-9
40. Wollheim FA. Approaches to rheumatoid arthritis in 2000. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:193-201
41. George J, Haratz D, Shoenfeld Y. Accelerated atheroma, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North America* 2001;27:603-10
42. LeRoy CE. Systemic sclerosis: a vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-95
43. Lande A. Abdominal Takayasu's aortitis, the middle aortic syndrome and atherosclerosis. *Int Angiol* 1996;17:1-9
44. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996;62:1071-7
45. Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 1996;170:1524-30
46. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21

47. Salmon JE, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. *Curr Opin Rheumatol* 1996;13:341-4
48. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, et al. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 1996;12:607-1
49. Bannwarth B, Miremont G, Papapietro PM. Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Arch Intern Med* 1996;152:2137-43
50. Hanson J, Bossingham D. Lupus-like syndrome, associated with simvastatin. *Lancet* 1998;352:1070
51. Noel B. Risks and benefits of statins in lupus erythematosus. *Arch Int Med* 2004;164:107-8
52. Palinski W. Immunomodulation: a new role for statins? *Nat Med* 2004;6:1311-2
53. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid anti-beta2-glycoprotein I antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum* 2004;44:2870-8
54. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;13:377-82
55. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMGCoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002;420:78-84
56. Aktas O, Waiczies S, Smorodchenko A, et al. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J Exp Med* 2004;197:725-33
57. Nath N, Giri S, Prasad R, Singh A, Singh I. Potential targets of 3-hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase Inhibitor for Multiple sclerosis therapy. *J Immunol* 2004;172:1273-86
58. Greenwood J, Walters CE, Pryce G, et al. Lovastatin inhibits brain endothelial cell Rho-mediated lymphocyte migration and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *FASEB J* 2004;17:905-7
59. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;333:621-7
60. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation – a pilot study. *Transplantation* 2004;61:1469-74
61. Jenkins GH, Grieve LA, Yacoub MH, Singer DR. Effect of simvastatin on ejection fraction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 2004;78:1453-6
62. Katznelson S, Wang XM, Chia D, et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vitro. *J Heart Lung Transpl* 2004;17:335-40
63. Ferrara DE, Liu X, Espinola RG, Meroni PL, Abukhalaf I, Harris EN, Pierangeli SS. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum* 2003;48:3272-9
64. Tringali G, Vairano M, Dello Russo C, Preziosi P, Navarra P. Lovastatin and mevastatin reduce basal and cytokine-stimulated production of prostaglandins from rat microglial cells in vitro: evidence for a mechanism unrelated to the inhibition of hydroxyl-methyl-glutaryl CoA reductase [Letter]. *Neurosci* 2004;354:107-10
65. Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Kieseier BC, Niederwieser G, Hartung HP, Archelos JJ. Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1 b in MS. *Neurology* 2002;59:990-7

Interhospital Rheumatology Conference

ชิงชิง พูเจริญ*

อรรชนี มหรรฆานุเคราะห์**

ศิรภพ สุวรรณโรจน์***

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 34 ปี อาชีพ แม่บ้าน จังหวัดขอนแก่น

อาการสำคัญ: ไข้สูง ปั่นหนูนตามตัว 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

อาการปัจจุบัน: 10 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการปวดข้อนิ้วมือ ข้อมือ ข้อศอก ข้อไหล่ ข้อเข่า ข้อเท้า 2 ข้าง บวมร้อนของข้อ ชัดตึงข้อช่วงเช้าหลังตื่นนอน 30 นาที ไม่มีผื่น มาตรวจที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่า rheumatoid factor มีผลเป็นลบ และพบ ESR มีค่า 45 จึงให้การวินิจฉัยเป็น early rheumatoid arthritis ให้การรักษาด้วย chloroquine 250 มิลลิกรัมต่อวันและ prednisolone 10 มิลลิกรัมต่อวัน

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลอาการดีขึ้นเล็กน้อย แต่ยังมีปวดบวมข้อมือและข้อนิ้วมือ ได้รับการรักษาโดยเพิ่มยา methotrexate 5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลอาการยังเหมือนเดิมจึงได้ปรับเพิ่มยา methotrexate เป็น 7.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลมีไข้สูง มีปื้นนูนกดเจ็บขึ้นที่บริเวณรักแร้ทั้ง 2 ข้าง และมีแผลที่บริเวณก้นกบ เจ็บเวลานั่ง ยังคงปวดข้อเข่า ข้อนิ้วมือ ข้อมือ 2 ข้างมากขึ้น เมื่ออาหารน้ำหนักลด 4 กิโลกรัมใน 2 เดือน มาตรวจและได้รับการวินิจฉัยเป็น cellulitis ที่ axilla ได้ยาเป็น cephalixin 2 กรัมต่อวัน ยาอื่นๆยังรับประทานเหมือนเดิม

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลอาการไม่ดีขึ้น ไข้ยังคงสูงตลอด เริ่มไอแห้งๆ ปวดตามข้อมากขึ้น ปื้นนูนที่รักแร้ขยายขนาดกว้างขึ้น และเริ่มมีปื้นนูนกดเจ็บที่ต้นขาด้านหลังทั้ง 2 ข้าง จึงมาโรงพยาบาล

*พ.บ. อาจารย์ หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

***พ.บ. รองศาสตราจารย์ หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ประวัติอดีต: ปฏิเสธการแพ้ยา และโรคประจำตัวอื่น ๆ

ประวัติส่วนตัว: ปฏิเสธดื่มสุรา สูบบุหรี่ ปฏิเสธการมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่ไม่ใช่สามี ปฏิเสธการฉีด ยาเสพติดเข้าหลอดเลือด

ตรวจร่างกาย

Vital sign: Temperature 37.3⁰ C, pulse rate 130 beat per minute, respiratory rate 28 per minute, blood pressure 119/73 mmHg

General appearance: mild pallor, no jaundice, no dyspnea

HEENT: dry lips, dry tongue, mild pale conjunctivae, no lymphadenopathy, no oral ulcer

Respiratory system: normal breath sound , no adventitious sound

Cardiovascular system: normal S1 S2, no murmur

Abdomen: soft, no tenderness, liver and spleen impalpable

Perianal: deep clean-base ulcer 1 cm in diameter and 2 cm depth at coccygeal area, no discharge

Extremities: erythematous indurated skin at both axillary fold (รูปที่ 1), and posterior aspect of both thigh with tenderness, inguinal and axillary lymph node impalpable, no sign of joint inflammation, no pitting edema (รูปที่ 2 ก, 2 ข)



รูปที่ 1. Erythematous indurated skin at axillary fold



2 ก



2 ข

รูปที่ 2. Erythematous indurated skin at posterior aspect of right thigh (2 ก) และ left thigh (2 ข) Neurological exam: CN within normal limited, motor power proximal gr III-IV, distal gr IV both extremities, reflex all 2+, BBK plantar flexion both sides, sensory all intact

การตรวจสืบค้นเบื้องต้น

CBC: Hb 8.5 g/dl, Hct 27%, WBC 23,500/mm³, band 21%, PMN 76%, L 1 %, Plt 426,000/mm³ peripheral blood smear เข้าได้กับ autoimmune hemolytic anemia

BUN 72.8 mg/dl, Cr 2.6 mg/dl, Na 132, K 4, HCO 20.1, Cl 99 mEq/L, Ca 9.2, Po 7.6, Mg 2.6 mg/dl

LFT: Cholesterol 90 mg/dl, Alb 2.4 g/dl, Glob 3.9 g/dl, TB 2.2 mg/dl, DB 0.9 mg/dl, AST 27 U/L, ALT 37 U/L, ALK 421 U/L, GGT 90 U/L, CK 10 mg/dl

UA: SpGr 1.010, pH 8, albumin negative, WBC 0, RBC 0

Film both hands AP and oblique views: juxta-articular osteopenia, no bony erosion

Chest X ray: Interstitial infiltration both lower lungs

Problem list ในผู้ป่วยรายนี้คือ

1. Chronic symmetrically polyarthritis
2. Erythematous indurative lesion at both axilla fold and both posterior aspect of thigh.
3. Perianal ulcer
4. Prolong fever
5. Proximal muscle weakness
6. Autoimmune hemolytic anemia(AIHA)
7. Acute renal failure from prerenal cause
8. Cholestasis

Discussion

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหา chronic symmetrically polyarthritis 10 เดือน แพทย์ให้การวินิจฉัยเบื้องต้นเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่เมื่อพิจารณาข้อมูลทั้งหมดแล้ว จากประวัติและการตรวจร่างกายรวมทั้งผลการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมในผู้ป่วยรายนี้ คงต้องมองว่าอาการที่เกิดขึ้นมาใหม่ใน admission ครั้งนี้เกี่ยวข้องกับอาการทางข้อที่ผู้ป่วยมีอยู่หรือไม่ ซึ่งขณะนี้ยังมีเกณฑ์การวินิจฉัย rheumatoid arthritis ไม่ครบ เมื่อพิจารณาร่วมกับอาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ในครั้งนี้ทำให้สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรคได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่คือ

1. อาการทั้งหมดเกี่ยวข้องกับตัวโรคที่เป็นอยู่เดิม ภาวะที่น่าจะเป็นไปได้คือ

- 1.1 กลุ่ม infection โดยเฉพาะในกลุ่มของ indolent infection ตัวอย่างเช่น tuberculosis, melioidosis, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus ซึ่งอาจมีอาการปวดข้อ ไข้สูง และมีผื่นขึ้นตามตัวได้ และที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการมากขึ้นอาจเป็นเพราะได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย

แต่อย่างไรก็ตามคงต้องทำการตรวจสืบค้นเพิ่มเติม โดยการมองหาเชื้อและตำแหน่งที่ติดเชื้อจากการตรวจเสมหะ ผลที่ก้น และ เลือดเพื่อเพาะเชื้อและย้อมดูเชื้อ

- 1.2 กลุ่ม connective tissue disease ที่มีอาการไข้ พร้อมผื่นและปวดข้อที่เป็นไปได้คือ

- 1.2.1 adult still's disease แม้ผื่นของผู้ป่วยและ จำนวน เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดจะไม่ใช้ลักษณะที่เป็นแบบแผนเหมือนในภาวะนี้ อย่างไรก็ตามไข้ และอาการปวดข้อ ก็ยังเป็นลักษณะเด่นของภาวะนี้ หากนับตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Yamaguchi ในปี ค.ศ. 1987 ในผู้ป่วยรายนี้นับตามเกณฑ์การวินิจฉัยหลักได้เพียง 1 ข้อคือ arthralgia มากกว่า 2 สัปดาห์ ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยรองมีเพียง 1 ข้อ เช่นกันคือ มีความผิดปกติของการทำงานของตับ ซึ่งยังไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยที่ต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัย 5 ข้อโดยที่ต้องมีอย่างน้อย 2 เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก ดังนั้นควรตรวจสืบค้นเพิ่มเติมคือ การตรวจ ANA (antinuclear antibody), RF (rheumatoid factor) ซึ่งในภาวะนี้ผลจะเป็นลบและเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยรอง ตรวจ serum ferritin level ซึ่งจะพบว่า

สูงขึ้นไปมากกว่า 1000 ในภาวะนี้ อย่างไรก็ตามการวินิจฉัย adult still's disease นั้นจะต้องแยกสาเหตุอื่นออกไปก่อน

1.2.2 systemic lupus erythematosus (SLE) การพบ autoimmune hemolytic anemia และอาการทางข้อทำให้เกิดถึงภาวะนี้ อย่างไรก็ตามลักษณะผื่นในรายนี้ยังไม่ใช้ลักษณะของผื่นที่อยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยของ SLE คงต้อง มองหาเกณฑ์การวินิจฉัยอื่นๆที่อาจเข้าได้กับภาวะนี้ คือการตรวจเพื่อยืนยันภาวะ AIHA การตรวจทาง serology ได้แก่ ANA, antiDNA, LE cell และมองหาหลักฐานอื่นๆที่เข้าได้กับ SLE

1.2.3 systemic vasculitis อาจมีไข้ ปวดข้อ ผื่นและอาการทาง systemic อื่นๆได้ แม้ลักษณะของผื่นยังไม่ใช้ลักษณะที่พบใน systemic vasculitis แต่คงต้องมองหาหลักฐานอื่นๆในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคด้วย เช่น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดเพื่อช่วยมองหาพยาธิสภาพในปอด ตรวจชิ้นเนื้อของผิวหนังเพราะลักษณะของผื่นอาจเป็นลักษณะที่พบในหลอดเลือดอักเสบได้

1.3 กลุ่ม malignancy โดยเฉพาะ hematologic malignancy ได้แก่ lymphoma ซึ่งมีไข้ ปวดข้อ มีต่อมน้ำเหลืองโต มีความผิดปกติของการทำงานของตับ และมีผื่นได้เช่นกัน หรืออาจเป็น paraneoplastic syndrome จาก solid tumor ก็ได้ คงต้องรอการตรวจสืบค้นเพิ่มเติม เช่นเดียวกัน การตรวจดู tumor marker (alpha fetoprotein, CEA, CA19-9, CA 125) อาจช่วยในการมองหาความสัมพันธ์กับการมีมะเร็งที่อาจซ่อนอยู่ได้

1.4 กลุ่ม spondyloarthropathy ที่อาจเป็นไปได้คือ spondyloarthropathy ที่สัมพันธ์กับ inflammatory bowel disease เนื่องจากมีผื่นนูนหนา(ซึ่งอาจเป็นลักษณะของ erythema nodosum) ร่วมกับการมีแผลที่บริเวณกัน อาจเป็นจากการมีทางเชื่อมต่อหรือ fistula จากในส่วนของลำไส้ส่วนปลายที่เป็นลักษณะที่พบได้ใน Crohn's disease ก็ได้ การทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณแผลอาจช่วยในการวินิจฉัย

2. อาการทั้งหมดเกิดจากการติดเชื้อแทรกซ้อนเนื่องจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อย่างไรก็ตามถ้ามองเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นในผู้ป่วยรายนี้มีเพียง 3 ข้อ คือ chronic symmetrical polyarthritis, inflammation of small joints of hand, involve metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints แม้ยังไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยก็ยังสามารถช่วยว่าน่าจะเข้าได้กับข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ แต่ครั้งนี้อาจมีไข้ก็คงมองหาสาเหตุของไข้ควบคู่กันไปด้วย ลักษณะของผื่นของผู้ป่วยน่าจะเข้าได้กับ panniculitis (แต่ก็คงต้องรอดูผลชิ้นเนื้อเพื่อยืนยัน) ซึ่งการติดเชื้อบางชนิดที่มีลักษณะ prolong fever ร่วมกับผื่น panniculitis ได้แก่

เชื้อแบคทีเรีย คือ Tuberculosis, Leprosy, Yersinia เป็นต้น

เชื้อรา คือ histoplasmosis, coccidioidomycosis เป็นต้น

คงต้องตรวจหาตำแหน่งการติดเชื้อและตรวจหาเชื้อเหล่านี้จากตำแหน่งที่คาดว่าจะมีการติดเชื้อซึ่งได้แก่ การตรวจเสมหะ ผลบริเวณกันกับย้อม gram stain, acid fast stain และ wright stain ส่งเพาะเชื้อแบคทีเรีย เพาะเชื้อวัณโรคและเชื้อราจากเสมหะ เลือดรวมทั้งจากแผล

บริเวณก้นกบด้วย การตรวจ tuberculin skin test เพื่อช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค นอกจากนี้ก็ต้องตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเพื่อค้นหาการติดเชื้อภายในช่องท้องโดยเฉพาะฝีในตับ เนื่องจากการตรวจการทำงานของตับพบมี alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นกว่าปกติ

การตรวจสืบค้นเพิ่มเติม

การสืบค้นเพื่อดูเชื้อและหาตำแหน่งของการติดเชื้อ

Sputum gram stain, AFB, mAFB: no organism

Sputum culture: no growth

Hemoculture: no growth

Staining fluid from perianal ulcer gram stain, AFB, mAFB: no organism

Fluid from perianal ulcer culture: *Proteus mirabilis*, *Krebsella pneumoniae*

Ultrasound abdomen: fatty liver, no focal mass or space occupying lesion

CMV IgM: negative

anti HIV: negative

Tuberculin skin test: negative

CT abdomen: ปกติ

CT chest: chronic interstitial lung with possible residual thymic tissue

การตรวจสืบค้นเพื่อค้นหาโรคที่อาจเกี่ยวข้อง

ANA, RF, LE cell, antidsDNA, VDRL: nonreactive

Direct coomb's test: positive

Skin biopsy เข้าได้กับ lobular panniculitis

serum ferritin 1479

CA19-9, CA125, CEA, AFP: อยู่ในเกณฑ์ปกติ

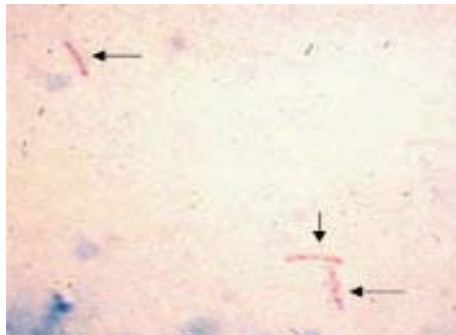
gluteal biopsy: vascular proliferation with chronic nonspecific inflammation

จากผลการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมทำให้สามารถแยกโรคบางโรคออกได้คือ

1. SLE เนื่องจากน้อยรายที่จะพบ ANA negative ในขณะที่โรคยังมีการกำเริบอยู่
2. Malignancy เนื่องจากขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานชัดเจน
3. Spondyloarthropathy เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานชัดเจนเช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับการ electrodiagnosis เพื่อหาพยาธิสภาพของการมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงของแขนขาส่วนต้น ผลการตรวจ electromyographic (EMG) พบว่าเข้าได้กับ myopathy ซึ่งทางแพทย์ผู้ดูแลได้ตรวจหาสาเหตุอื่นๆ เพิ่มเติม เนื่องจากว่าไม่สามารถอธิบายได้ด้วยโรคที่ได้วินิจฉัยแยกโรคไว้ โดยได้ส่งตรวจการทำงานของธัยรอยด์พบว่า FT4 0.42 (0.78-2.11), T3 26.46 (80-200), TSH 9.33 (0.2-3.2) ซึ่งเข้าได้กับ primary hypothyroidism

เนื่องจากผู้ป่วยมีไข้สูงช่วงแรกจึงได้รับการรักษาด้วย cefoperazone-sulbactam ลดยา prednisolone เป็น 15 มิลลิกรัมต่อวัน และให้สารน้ำทางหลอดเลือด หลังจากให้สารน้ำทางหลอดเลือด ผลการตรวจการทำงานของไตดีขึ้น ค่า creatinine ลดลงมาเหลือ 0.8 mg/dl ขณะที่รอผลการตรวจเพาะเชื้อและหาตำแหน่งของการติดเชื้อ ไข้กี้ยังไม่ลดลงร่วมกับอาการเหนื่อยเพลียมากขึ้นและมี hematocrit ที่ต่ำลงจากการมี autoimmune hemolytic anemia แพทย์ผู้ดูแลจึงได้ให้การรักษาโดยเพิ่ม prednisolone เป็น 60 มิลลิกรัมต่อวัน และให้ eltroxin เพื่อรักษาภาวะ primary hypothyroidism ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากเพิ่มยา prednisolone คือไข้ลดลง อาการเหนื่อยเพลียดีขึ้น และ hematocrit เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 31 หลังจากปรับ prednisolone เป็น 60 มิลลิกรัมได้ 3 วัน อาการกลับแย่ลงอีกคือมีไข้สูง และหอบเหนื่อยมากขึ้น ไอมากขึ้น เบื่ออาหาร แพทย์ผู้ดูแลได้ส่งตรวจ chest X ray ลักษณะทางภาพรังสียังคงเข้าได้กับ interstitial infiltration ที่ตำแหน่งเดิม และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีปอดชัดเจน จึงได้ตรวจเสมหะซ้ำแต่ยังไม่พบเชื้อที่เป็นสาเหตุ และเนื่องจากผลตรวจการทำงานของตับยัง พบมีการเพิ่มขึ้นของ alkaline phosphatase อยู่ตลอด จึงได้รับการตรวจชิ้นเนื้อจากตับเพื่อค้นหาเชื้อที่เป็นสาเหตุ ระหว่างนี้ได้ปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น meropenem หลังจากปรับยาได้ 1 วัน ผู้ป่วยหอบมากขึ้นจนต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ และได้ตรวจเสมหะใหม่พบ acid fast bacilli ในเสมหะ (รูปที่ 3) และผลการตรวจชิ้นเนื้อตับพบ multiple small epithelioid granuloma ร่วมกับมี acid fast bacilli positive จึงให้การรักษาโดยยารักษาวัณโรคสูตร IRZE (isoniacid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol) หลังจากได้รับยารักษาวัณโรคอาการผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับจนสามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ ไข้ลดลง hematocrit คงที่และอาการปวดข้อที่เคยมีอยู่สงบลงโดยไม่ต้องรับยาแก้ปวดข้ออีกเลย



รูปที่ 3. แสดง acid fast bacilli จากเสมหะของผู้ป่วย

สรุปการวินิจฉัย ในผู้ป่วยรายนี้คือ

1. Disseminated tuberculosis (pulmonary and hepatic tuberculosis)
2. Poncet's disease
3. Erythema induratum
4. Autoimmune hemolytic anemia related to tuberculosis infection
5. Primary hypothyroidism

ทบทวนวรรณกรรม

เชื้อวัณโรคสามารถทำให้เกิดอาการได้ทุกระบบของร่างกาย รวมทั้งในระบบกล้ามเนื้อและข้อ อาการทางข้อที่พบได้จากเชื้อวัณโรค สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มๆตามตำแหน่งของการติดเชื้อได้ ดังนี้ คือ

1. Spondylitis (Pott's disease) คือมีการติดเชื้อที่กระดูกสันหลัง
2. Arthritis ซึ่งจำแนกตามตำแหน่งที่มีการอักเสบ ดังนี้
 - Peripheral joints เป็นการติดเชื้อในข้อส่วนปลายของร่างกาย
 - Axial joints เป็นการติดเชื้อในส่วนของข้อแกนกลางของร่างกายที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังอันได้แก่ ข้อต่อกระดูกเชิงกราน ข้อ sternoclavicular เป็นต้น
3. Osteomyelitis คือการติดเชื้อในกระดูก
4. Soft tissue infection
 - Tenosynovitis
 - Bursitis
 - Myositis
 - Other soft tissue infection

ส่วน Poncet's disease หรือเรียกอีกชื่อว่า Tuberculous rheumatism² เริ่มมีการบรรยายลักษณะของภาวะนี้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1864 โดย Charcot หลังจากนั้นก็มีผู้บรรยายลักษณะแบบเดียวกันในปี ค.ศ. 1871 โดย Lancereaux แต่ผู้ที่ให้ชื่อ Poncet's disease คือ Anton Poncet³ ต่อมาก็เริ่มมีผู้รู้จักภาวะนี้มากขึ้นและมีการรายงานผู้ป่วยในเวลาต่อๆ มา Poncet's disease เป็นภาวะที่มีการอักเสบของข้อหลายๆ ข้อแบบสมมาตรในขณะที่มีการติดเชื้อวัณโรคที่ตำแหน่งอื่นโดยจะต้องไม่พบการติดเชื้อในข้อที่มีการอักเสบ ตำแหน่งที่พบบ่อยคือที่ข้อเล็กๆของมือและเท้า⁴ แต่ก็สามารถพบได้ในข้อใหญ่เช่น ข้อเข่าและข้อเท้าได้เช่นกัน⁵ จะพบร่วมกับการติดเชื้อวัณโรคในปอด ในช่องเยื่อหุ้มปอด วัณโรคต่อมน้ำเหลือง⁶⁻⁷ หรือแม้แต่วัณโรคกระดูกสันหลัง⁸ และอาจเป็นนำมาก่อนการพบการติดเชื้อได้ที่มีรายงานพบได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์จนถึงมากกว่า 1 ปี⁹⁻¹¹ ส่วนใหญ่ไม่มีการทำลายข้อ ลักษณะอาจเป็นเรื้อรังและพบข้อผิดรูปได้ พยาธิสภาพจะไม่พบลักษณะเป็นหนองหรือ caseation⁴ สาเหตุจริงๆนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการมีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติของร่างกายต่อ tuberculoprotein ของเชื้อ¹² ทำให้เกิด immune complex ในกระแสเลือด และไปจับเกาะที่เยื่อข้อทำให้มีการอักเสบของข้อตามมา แต่จะสังเกตว่าไม่ทุกคนที่จะเกิด Poncet's disease แสดงว่าน่าจะมีปัจจัยส่งเสริมทำให้เกิดภาวะนี้ขึ้น ซึ่งปัจจัยทางพันธุกรรมอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมทำให้เกิดภาวะนี้ได้ การรักษาคือการรักษาวัณโรคเป็นหลักอาการทางข้อจะดีขึ้นเองหลังจากที่ได้รับยารักษาวัณโรค⁵⁻⁷ โดยอาการมักดีขึ้นภายใน 8 สัปดาห์¹³ และจะไม่ตอบสนองต่อยาแก้อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์⁴ แม้ว่าภาวะนี้จะไม่พบการติดเชื้อในข้อแต่ก็มีรายงานพบการอักเสบของข้อจากเชื้อวัณโรคเองและที่เป็น Poncet's disease ในคนๆเดียวกัน¹⁴ Poncet's disease จึงเป็นภาวะที่ต้องแยกโรคจากภาวะอื่นที่อาจเป็นสาเหตุออกให้ได้ก่อน ดังนั้นจึงควรส่งน้ำไขข้อย้อมและเพาะเชื้อด้วยเสมอ

ส่วนลักษณะทางผิวหนังที่พบได้ในผู้ป่วยวัณโรคนั้นแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามสาเหตุของการเกิดผื่นคือ¹⁵

1. ผื่นที่เกิดจากการติดเชื้อวัณโรคที่ผิวหนัง (tuberculous cutaneous tuberculosis) ซึ่งอาจเป็นผลจากการรับเชื้อจากภายในร่างกายหรือรับจากภายนอกในร่างกายก็ได้ ผื่นในกลุ่มนี้จะสามารถตรวจพบเชื้อได้จากผื่นโดยตรงทั้งจากการย้อมเชื้อ เพาะเชื้อและการตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ผื่นในกลุ่มนี้ได้แก่ tuberculous chancre, tuberculous verrucosa cutis, lupus vulgaris, scrofuloderma, orificial tuberculosis, miliary tuberculosis, และ metastasis abscess

2. ผื่นที่เป็นผลจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือที่เรียกว่า tuberculid ซึ่งจะไม่สามารถตรวจพบเชื้อได้ในบริเวณไม่ว่าจะด้วยการย้อมดูเชื้อ การเพาะเชื้อหรือการตรวจด้วยวิธี PCR ผื่นในกลุ่มนี้ได้แก่ lichen scrofulosorum, nodular tuberculid, erythema induratum, papulonecrotic tuberculid

ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังที่เกิดจากเชื้อวัณโรคส่วนใหญ่จะมีอาการในระบบอื่นๆ ของร่างกายร่วมด้วย ส่วนผื่นที่พบในผู้ป่วยรายนี้นั้นผลการตรวจชิ้นเนื้อเป็น lobular panniculitis เป็นลักษณะที่เข้าได้กับผื่น erythema induratum ซึ่งเป็น tuberculid ลักษณะของผื่นจะเป็นผื่นนูนแข็ง สีแดง บางรายสามารถแตกออกเป็นแผลได้¹⁶ ขนาดของผื่นมักมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1-2 เซนติเมตร ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ น่อง แขน ต้นขา ก้น และเท้า¹⁷ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีผื่นบริเวณต้นขา และก้น โดยผื่นที่ก้นเป็นแผลแตกออกเหมือนกับที่มีบรรยายไว้ในผื่นชนิดนี้ ผื่นอาจคงอยู่ได้นานเป็นปีหรืออาจหายได้เองในเวลา 3-4 เดือนและเหลือทิ้งรอยแผลเป็นร่วมกับสีผิวในส่วนที่เป็นผื่นมีลักษณะเข้มขึ้น¹⁷ tuberculin skin test มักเป็นบวก แต่ผู้ป่วยรายนี้ tuberculin skin test ไม่เป็นบวก อาจเป็นเพราะผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนการทดสอบ tuberculin skin test

ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบการตายของเซลล์ไขมัน และอาจพบการอักเสบของหลอดเลือดหรือลักษณะของ granuloma¹⁸⁻¹⁹ ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ นอกจากนี้การตรวจโดยวิธี immunohistochemical labeling พบว่ามี T lymphocyte, monocyte, macrophage, และ langerhans' cell เต็มขึ้นในบริเวณผื่น ซึ่งแสดงให้เห็นว่าน่าจะเป็นผลจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดที่ 4 (cell mediated hypersensitivity reaction)¹⁷ แม้ว่ากลไกการเกิดผื่นจะอธิบายจากภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อเชื้อวัณโรค แต่ก็มีรายงานการตรวจพบเชื้อที่บริเวณผื่นโดยวิธี PCR ได้เช่นกัน โดยอาจพบได้ถึงร้อยละ 25²⁰ ในประเทศไทยมีรายงานอุบัติการณ์การเกิด panniculitis ร่วมกับเชื้อวัณโรคได้ร้อยละ 8.2 มีระยะเวลาเฉลี่ยที่พบผื่นคือ 35.5 วัน มีเพียงร้อยละ 16.6 เท่านั้นที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ที่ติดเชื้อวัณโรค และในกลุ่มที่นี้จะตรวจพบความผิดปกติของภาพรังสีปอดได้ถึงร้อยละ 83.3 นอกจากนี้ยังตรวจพบว่ามี tuberculin skin test เป็นบวกได้ถึงร้อยละ 66.6²¹

ผู้ป่วยรายนี้มีภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อวัณโรค 2 แบบคือ Poncet's disease และ erythema induratum ในผู้ป่วยคนๆ เดียวกัน ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้น้อย มีเพียง 1 รายงานที่พบทั้ง 2 ภาวะร่วมกันคือพบในผู้ป่วยหญิงอายุน้อยที่มีการติดเชื้อวัณโรคในปอด และหลังจากได้รับยารักษาวัณโรค อาการทางข้อและผิวหนังดีขึ้นเอง²² เหมือนเช่นผู้ป่วยรายนี้

ส่วนเรื่องของ autoimmune hemolytic anemia นั้นมีรายงานพบร่วมกับการมี disseminated tuberculosis²³ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้หลังจากได้รับการรักษาด้วยยารักษาวัณโรคสามารถลดยาและหยุดยา prednisolone ได้ในที่สุด

สรุป

วัณโรคสามารถมีอาการและอาการแสดงได้หลายรูปแบบ อาจเกิดจากการติดเชื้อในอวัยวะนั้นๆเองหรือเป็นผลจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ที่มีอาการนำเป็นอาการทางข้อในช่วงแรกโดยที่ยังไม่มีอาการอื่นๆ ที่ให้สงสัยว่ามีการติดเชื้อวัณโรค จึงส่งผลให้ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ล่าช้า แม้ Poncet's disease และ erythema induratum จะเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่ในประเทศไทยเองเป็นถิ่นที่พบเชื้อวัณโรคได้บ่อยคงต้องพึงระลึกถึงภาวะเหล่านี้ไว้ด้วยเสมอ มิฉะนั้นจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยผิดและได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้องได้

เอกสารอ้างอิง

1. อานนท์ พงศ์รกุลพานิช. Infection of bone and joint part 1. ใน: อานนท์ พงศ์รกุลพานิช. 422 MCQ's and intensive tutorial in clinical rheumatology. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์. 2547:166-82
2. Dall L, Long L, Stanford J. Poncet's disease: tuberculous rheumatism. Rev Infect Dis 1989;11(1):105-7
3. Isaacs AJ, Sturrock RD. Poncet's disease: Fact or fiction, a reappraisal of tuberculous rheumatism. Tubercle 1974;55:135-42
4. Mahowald ML. Arthritis due to mycobacteria, fungi, and parasites. In: Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. USA.Lippincott Williams & Wilkins. 2001:2607-28
5. Southwood TR, Hancock EJ, Petty RE, Malleon PN, Thiessen PN. Tuberculous rheumatism (Poncet's disease) in child. Arthritis Rheum 1988;31(10):1311-3
6. Sood R, Wali JP, Handa R. Poncet's disease in a north Indian hospital. Trop Doct 1999;29(1):33-6
7. Thakur S, Prasher BS, Sharma V. Poncet's disease-case report. Indian J Med Sci 1996;50(7):244-6
8. Ames PR, Capasso G, Testa V, Maffulli N, Tortora M, Gaeta GB. Chronic tuberculous rheumatism (Poncet's disease) in a gymnast. Br J Rheumatol 1990;29(1):72-4
9. Cuende E, Almeida V, Portu J, Aldamiz M, Erdozain MA, Vesga JC, Saracibar N. Poncet's disease and papulonecrotic tuberculid in a patient infected with the human immunodeficiency virus. Arthritis Rheuma 1998;41(10):1884-8
10. Miki Y, Fujita Y, Kawai R, Danbara A, Ueno Y, Ito Y. A case of Poncet's disease (tuberculous rheumatism) in a patient with chronic renal failure undergoing hemodialysis therapy. Ryumachi 2003;43(4):678-82
11. Beauvais C, Veillon L, Prier A, Haettich B, Kaplan G. Present status of Poncet's tuberculous rheumatism. A new case. Rev Rhem Ed Fr 1993;60(12):919-21
12. Humphries MJ, Lam WK. Non-respiratory tuberculosis. In: Davies P.D.O. Clinical Tuberculosis. UK. Chapman & Hall Medical. 1998:175-204
13. Wilkinson AG, Roy S. Two cases of Poncets disease. Tubercle; 65:301-8
14. Hameed K, Karim M, Islam N, Gibson T. The diagnosis of Poncet's disease. Br J Rheumatol 1993; 32(9):824-6
15. Baragallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. Am J Dermatol 2002;3(5):319-28
16. Lim LC, Chua SH, Tan SH. A case report of erythema induratum of Bazin's disease. Ann Acad Med Singapore 2000;29(5):688-90
17. Cho KH, Lee DY, Kim CW. Erythema induratum of Bazin. Int J Dermatol 1996;35(11):802-8
18. Chen YH, Yan JJ, Chao SC, Lee JY. Erythema induratum: a clinicopathologic and polymerase chain reaction study. J Formos Med Assoc 2001;100(4):244-9

19. Daher Ede F, Silva Junior GB, Pinheiro HC, Oliveira TR, Vilar Mdo L, Alcantara KJ. Erythema induratum of Bazin and renal tuberculosis: report of an association. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2004;46(5):295-8
20. Jofdaan HF, Schneider JW, Abdulla EA. Nodular tuberculid: a report of four patients. Pediatr Dermatol 2000;17(3):183-8
21. Boonchai W, Suthipinittharm P, Mahaisavariya P. Panniculitis in tuberculosis: a clinicopathologic study of nodular panniculitis associated with tuberculosis. Int J Dermatol 1998;37(5):361-3
22. Heinemann C, Kaatz M, Elsner P. Erythema induratum of Bazin and Poncelet's disease -- successful treatment with antitubercular drugs. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2003;17(3):334-6
23. Bakhshi S, Rao IS, Jain V, Arya LS. Autoimmune hemolytic anemia complicating disseminated childhood tuberculosis 2004;71(6):549-51

หนังสือดี น่าสนใจ

1. แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
2. โรคกระดูกพรุนในโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
3. โรคข้อเสื่อม โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
4. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
5. โรคข้อและข้อกระดูกสันหลังอักเสบ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
6. 422 MCQ'S AND INTENSIVE TUTORIAL IN CLINICAL RHEUMATOLOGY
โดย นายแพทย์อานนท์ พงศ์ธรรกุลพานิช
7. การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ฉบับปรับปรุง โดย นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค และคณะ
8. โรคข้อจากผลึกเกลือ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
9. การอ่านภาพรังสีเพื่อการวินิจฉัยโรครูมาติก โดย แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี และคณะ
10. โรคข้อ กระดูก และกล้ามเนื้ออักเสบติดเชื้อ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

ติดต่อสั่งซื้อได้ที่ สำนักงานสมาคมฯ

ขอเชิญเข้าฟัง Symposium ที่น่าสนใจ

31 มีนาคม 2550

07.00-08.00 น. Breakfast Symposium

“Update in Cholesterol Management for Rheumatologist”

ผศ.น.พ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

12.00-13.00 น. Luncheon Symposium

“Management of NSAIDs Induced Ulcer”

รศ.น.พ. อุดม คชินทร

ณ ห้องประชุม ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี

19.00-20.00 น. Dinner Symposium

“Immune Disease and Uveitis : How to Make a Holistic Treatment”

อ. พญ. ญัฐพร เทศะวิบูล

ผศ. นพ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

1 เมษายน 2550

08.00-09.00 น. Breakfast Symposium

“Salagen : The Right Therapy for Treatment Sjögren’s Syndrome”

พอ.พ.ญ. ไพจิตรต์ อัศวหนบดี

12.30-13.30 น. Luncheon Symposium

“Reviving Bone a a Living Tissue : New Innovative Treatment in Osteoporosis”

ผศ.น.พ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ และ พท.น.พ. สมชาย พัฒนอาจกูร

18.00-19.00 น. Dinner Symposium

“An Emerging Role of Pharmacoeconomics in Anti-TNF Therapy Selection Process in Rheumatoid Arthritis”

Amitabh Singh, M.D., USA

2 เมษายน 2550

07.15-08.15 น. Breakfast Symposium

“เรื่องเล่าเกี่ยวกับ Artrodar”

ผศ.น.พ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

อ.น.พ. สูงชัย อังธารารักษ์ และ อ.พ.ญ. ปารวี สุวรรณาลัย

11.30-12.30 น. Luncheon Symposium

“Role of New Anti-TNF (Human Monoclonal Antibody) : Adalimumab in Treatment of Rheumatoid Arthritis”

ณ โรงแรมสปริงฟีลด์ วิลเลจ กอล์ฟ แอนด์ สปา อำเภอชะอำ จังหวัดเพชรบุรี

ขอเชิญสมาชิกและผู้สนใจเข้าร่วมประชุม
Interhospital Rheumatology Conference
ครั้งที่ 4/2549

12.30-13.30 น. การบรรยายพิเศษ : Pitfall in MCTD
ผศ.พ.ญ. กนกรัตน์ นันทิรุจ

Case I โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
Case II โรงพยาบาลศิริราช
Case III โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

วันศุกร์ ที่ 1 ธันวาคม 2549

เวลา 12.30-15.30 น.

ณ ห้องประชุมเลื่อน เพ็ญชาติ ตึกสุกรี-สุภา ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ขอเชิญสมาชิกและผู้สนใจเข้าร่วมประชุม
Interhospital Rheumatology Conference
(สัมมนา)

12.30-13.30 น. การบรรยายพิเศษ : Refractory SLE
ศ.พ.ญ. สุชีลา จันทร์วิทยานุชิต

Case I โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
Case II โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
Case III โรงพยาบาลรามธิบดี

วันศุกร์ ที่ 26 มกราคม 2550

เวลา 12.30-15.30 น.

ณ ห้องเรียน 1 ชั้น 5 ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

The 8th International Congress on SLE

May 23-27, 2007

Shanghai, China

Lupus2007 Organizing Secretariat

Chinese Medical Association

42 Dongsixidajie, Beijing 100710

Contact Persons: Mr. Fred Feng, Ms. Chen Chen

Tel: +86 10 8515 8145

Fax: +86 10 6512 3754

Emai: lupus2007@cma.org.cn; chenchen@cma.org.cn

***13th Congress of the Asia Pacific League of
Associations for Rheumatology***

September 23-27, 2008

Pacifico Yokohama, Japan

APLAR2008 Secretariat

c/o Japan Convention Services, Inc.

Kasumigaseki Daido Seimei Bldg. 18F

1-4-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

TEL: +81-3-3508-1214

FAX: +81-3-3508-1302

E-mail: aplar2008@convention.jp



ข่าวจากสมาคมฯ

สวัสดิ์วารูมาติสซั่มและผู้สนใจทุกท่าน

ขอกล่าวสวัสดิ์ต้อนรับลมหนาวที่มาเยือนประเทศไทยในปีนี รายงานข่าวแจ้งว่าฤดูหนาวในปีนีจะมีอากาศหนาวเย็นกว่าทุกปีที่ผ่านมา ถือว่าเป็นโชคดีของเราที่จะได้พบกับอากาศหนาวเย็นสบายๆ *** Interhospital Rheumatology Conference ครั้งที่ 4/2549 กำหนดจัดในวันที่ 1 ธันวาคม 2549 ที่ห้องประชุมเลื่อน เพ็ญชาติ ดึกสุกรี-สุภา ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มี case ที่น่าสนใจจากจุฬาลงกรณ์ ศิริราช และเชียงใหม่ มีการบรรยายพิเศษเรื่อง "Pitfall in MCTD" โดย อ. กนกรัตน์ นันทิรุจ ขอเชิญเข้าร่วมประชุมโดยพร้อมเพรียงกัน *** Interhospital Rheumatology Conference ที่ผ่านมา ในวันที่ 15 กันยายน 2549 ที่ห้องประชุม ศัลยกรรม ชั้น 2 ตึก 8 ชั้น โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ต้องขอบพระคุณ อ. ไพจิตร อัครนบตี อ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน พ.ต.ญ. ฤดีวรรณ บุญโพธิ์ทอง เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง และบริษัท ไวเอท-เอเอิร์สท์ (ประเทศไทย) จำกัด ที่สนับสนุนการจัดงานเป็นอย่างดี *** สมาคมฯ กำหนดจัดการสัมมนาข้อสอบเพื่อพัฒนาข้อสอบแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ในวันที่ 14-15 มกราคม 2550 ณ โรงแรมรอยัล ริเวอร์แคว รีสอร์ท แอนด์ สปา จังหวัดกาญจนบุรี โดยมีอาจารย์ช่วยกันออกข้อสอบเพื่อให้ specification ในคลังข้อสอบที่กำหนดไว้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น และมีอาจารย์เดินทางร่วมสัมมนาอีกหลายสิบท่าน พร้อมกับได้มีการคัดเลือกข้อสอบสำหรับการสอบบอร์ดอายุรศาสตร์ประจำปี 2550 เพื่อนำส่งต่อราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ต้องกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่ได้ร่วมกันออกข้อสอบและร่วมเดินทางไปพิจารณาและคัดเลือกข้อสอบ อันจะเป็นประโยชน์ในการจัดการฝึกอบรมและสอบของสาขาวิชาต่อไป ในขณะที่คลังข้อสอบ MCQ ทั้งบอร์ดอายุรศาสตร์และบอร์ดอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่มมีจำนวนมากถึงหนึ่งพันกว่าข้อแล้ว ซึ่งต้องขอขอบคุณในความเสียสละของ อ. วรวิทย์ เล่าห์เรณู ประธานคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ที่ได้พยายามผลักดันให้การจัดทำคลังข้อสอบสำเร็จลุล่วงจนเราสามารถรวบรวมข้อสอบได้เป็นจำนวนมาก อีกทั้ง อ. กนกรัตน์ นันทิรุจ อดีตนายกสมาคมฯ ที่สนับสนุนอย่างเต็มที่ และที่จะขาดเสียมิได้คือ กำลังสำคัญที่ได้ช่วยกันดำเนินงานจนสำเร็จลุล่วง ได้แก่ อ. ไพจิตร อัครนบตี อ. ทศนีย์ กิตอำนายพงษ์ และ อ. พรทวิ เลิศศรีสถิต *** สมาคมฯ จะจัด Rheumatology Workshop for the Non-Rheumatologist ในวันที่ 31 มีนาคม 2550 ที่ห้องประชุม ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี และการประชุมวิชาการประจำปี 2550 ในวันที่ 1-2 เมษายน 2550 ณ โรงแรมสปริงฟีลด์ วิลเลจ กอล์ฟ แอนด์ สปา อำเภอชะอำ จังหวัดเพชรบุรี ซึ่งปีนี้ถือเป็นปีแรกที่เดินทางไปจัดต่างจังหวัด ท่านที่สนใจดูกำหนดการได้ในวารสารฉบับนี้ *** พบกันใหม่ฉบับหน้า

นางลูปัส

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2549-2551

นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนาวดี	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกรับเลือก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	เลขานุการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
 นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
 นายแพทย์อุดม วิชาญสุนทร
 พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทร์วิทยานุชิต
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	อนุกรรมการ
นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย	อนุกรรมการ
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนาวดี	อนุกรรมการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่ง คิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี
 นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
 แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
 นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
 นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
 นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
 แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์
 นายแพทย์พรชัย เตชานวงษ์
 แพทย์หญิงปวีณา เขียวชาญวิศวกิจ
 แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง คิริไพฑูรย์
 นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

คณะอนุกรรมการคลังข้อสอบ

นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนาวดี
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง คิริไพฑูรย์
 นายแพทย์พรทิวี เลิศศรีสถิต

ขอเชิญเข้าฟัง Symposium ที่น่าสนใจ

31 มีนาคม 2550

07.00-08.00 น. Breakfast Symposium

“Update in Cholesterol Management for Rheumatologist”

12.00-13.00 น. Luncheon Symposium

“Management of NSAIDs Induced Ulcer”

ณ ห้องประชุม ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี

19.00-20.00 น. Dinner Symposium

“Immune Disease and Uveitis : How to Make a Holistic Treatment”

1 เมษายน 2550

08.00-09.00 น. Breakfast Symposium

“Salagen : The Right Therapy for Treatment Sjögren’s Syndrome”

12.30-13.30 น. Luncheon Symposium

“Reviving Bone a a Living Tissue : New Innovative Treatment in Osteoporosis”

18.00-19.00 น. Dinner Symposium

“An Emerging Role of Pharmacoeconomics in Anti-TNF Therapy Selection Process in Rheumatoid Arthritis”

2 เมษายน 2550

07.15-08.15 น. Breakfast Symposium

“เรื่องเล่าเกี่ยวกับ Artrodar”

11.30-12.30 น. Luncheon Symposium

“Humanize Target Therapy for Inflammatory Arthritis”

ณ โรงแรมสปริงฟีลด์ วิลเลจ กอล์ฟ แอนด์ สปา อำเภอชะอำ จังหวัดเพชรบุรี