



## สารบัญ

|                                                                                                                                   |                                                                                                  |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ● บทบรรณาธิการ : Atypical Does Not Mean Uncommon                                                                                  | วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย                                                                            | 127 |
| ● Weaning : an Evidence-Based Approach                                                                                            | อดิศร วงษา                                                                                       | 131 |
| ● Can Overnight Pulse Oximetry Recording Be Used as a Screening Measure for Obstructive Sleep Apnea                               | Manapol Kulpraneet<br>Nitipatana Chierakul<br>Arth Nana                                          | 139 |
| ● The Retinoic Acid Syndrome : A Steroid-Responsive Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The First Case Report of Thailand | เฉลิม ลีวศรีสกุล<br>บุญสม ชัยมงคล                                                                | 147 |
| ● การศึกษาสาเหตุของเชื้อโรคชนิดผิดปกติรูปแบบที่ทำให้เกิดปอดอักเสบ<br>ชุมชนในโรงพยาบาลราชวิถี                                      | สมคิด อุ่นเสมอธรรม<br>ปวิณ ดุรงค์เวโรจน์                                                         | 155 |
| ● ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซาเฟอูลูคาส<br>ในการรักษาผู้ป่วยโรคหืด                                                            | ทัศนียา สุธรรมสมัย<br>ประพาฬ ยงใจยุทธ<br>วัชร บุญสวัสดิ์<br>รัตนภรณ์ เพ็ญทอง<br>เฉลิม ลีวศรีสกุล | 163 |



## บทบรรณาธิการ

# ATYPICAL DOES NOT MEAN UNCOMMON

ปัจจุบัน การรักษาโรคปอดอักเสบชุมชน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพ จะเป็นไปในลักษณะของการรักษาแบบ empiric เป็นส่วนใหญ่ ทั้งนี้เนื่องจากแพทย์ผู้รักษาไม่สามารถใช้ลักษณะทางคลินิกในการให้การวินิจฉัยเชื้อก่อโรคได้ชัดเจน ตลอดจนข้อจำกัดในการเก็บส่งตรวจ และระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนั้น ข้อมูลเกี่ยวกับระบาดวิทยาของเชื้อก่อโรคปอดอักเสบชุมชนจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการเลือกยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม โดยเฉพาะในระยะแรกของการรักษา

ปัญหาที่สำคัญประการหนึ่งของการศึกษาเชื้อ

ก่อโรคปอดอักเสบชุมชนก็คือ การที่ไม่สามารถระบุเชื้อก่อโรคได้ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งอาจมากถึงร้อยละ 50 นอกจากนั้น ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีการติดเชื้อมากกว่าหนึ่งชนิด อย่างไรก็ตาม ในระยะหลัง มีความก้าวหน้าของการตรวจทางห้องปฏิบัติการมากขึ้น ได้มีการศึกษาถึงเชื้อก่อโรคปอดอักเสบในแต่ละภูมิภาค ออกมามากมาย ผลการศึกษาชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของเชื้อก่อโรคในกลุ่ม atypical pathogen ซึ่งประกอบด้วย *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* และ *Legionella spp* โดยพบว่าความชุกของเชื้อก่อโรคกลุ่มนี้มีแนวโน้มสูงขึ้น (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความชุกของเชื้อก่อโรคในกลุ่ม atypical pathogen ในโรคปอดอักเสบชุมชน  
(ดัดแปลงจาก Blasi F. Eur Respir J 2004; 24:171-181)<sup>1</sup>

| ผู้ป่วย | ประเทศ         | ผู้พิมพ์               | วิธีการตรวจ          | <i>Chlamydia pneumoniae</i> | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | <i>Legionella spp</i> |
|---------|----------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|
| นอก+ใน  | สเปน           | Almirall <sup>2</sup>  | MIF/IFA              | 16/105 (15)                 | 8/105 (8)                    | ไม่ระบุ               |
| นอก     | แคนาดา         | Marrie <sup>3</sup>    | CF/IFA               | 21/149 (14)                 | 39/149 (26)                  | 1/149 (1)             |
| นอก+ใน  | สหรัฐฯ         | File <sup>4</sup>      | Direct<br>FA/MIF/EIA | 101/456 (22)                | 41/456 (9)                   | 8/456 (2)             |
| ใน      | สเปน           | Sopena <sup>5</sup>    | Culture/ MIF/ PA     | 41/392 (10)                 | 5/392 (1)                    | 48/392 (12)           |
| ใน      | ฝรั่งเศส       | Aubertin <sup>6</sup>  | IFA                  | ไม่ระบุ                     | 24/274 (8)                   | 55/274 (20)           |
| ใน      | เยอรมัน        | Steinhoff <sup>7</sup> | Culture/IFA/CF       | 27/236 (11)                 | 22/236 (9)                   | ไม่ระบุ               |
| ใน      | อิสราเอล       | Lieberman <sup>8</sup> | Serology             | 62/346 (18)                 | 101/346 (29)                 | 56/346 (16)           |
| ใน      | นิวซีแลนด์     | Neill <sup>9</sup>     | Culture              | 8/255 (3)                   | 41/255 (16)                  | 27/255 (11)           |
| ใน      | เนเธอร์แลนด์   | Bohte <sup>10</sup>    | IFA                  | 9/334 (3)                   | 19/334 (6)                   | 8/334 (2)             |
| นอก     | สวิตเซอร์แลนด์ | Bochud <sup>11</sup>   | CF/IFA               | 9/170 (5)                   | 23/170 (14)                  | 1/170 (1)             |

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน/จำนวนรวม (%); CF=complement fixation; MIF=immunofluorescence; IFA=indirect fluorescent antibody; EIA=enzyme immunoassay; PA=passive agglutination

จะเห็นได้ว่า ความชุกของเชื้อกลุ่มนี้มีความหลากหลาย ขึ้นกับภูมิภาคที่ทำการศึกษารวมทั้งวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการสำรวจ ในประเทศไทย อนันต์ วัฒนธรรม และคณะ<sup>12</sup> ได้เคยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนจำนวน 245 ราย ทั้งผู้ป่วยนอก (98) และผู้ป่วยใน (147) พบว่าเชื้อในกลุ่ม atypical pathogen เป็นเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยเป็นอันดับต้นๆ ในผู้ป่วยนอก คือ *Chlamydia pneumoniae* (36.7%) และ *Mycoplasma pneumoniae* (29.6%) และถึงแม้ *Streptococcus pneumoniae* ยังคงเป็นเชื้อก่อโรคอันดับแรก (22.4%) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล แต่ก็พบเชื้อในกลุ่ม atypical pathogen เป็นเชื้อก่อโรคร่วมกันแล้วถึง 28%

ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ฉบับนี้ สมคิด อุณเสมาธรรม และคณะ<sup>13</sup> ได้รายงานผลการศึกษาถึงเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนจำนวน 22 ราย โดยใช้วิธีการตรวจทาง serology ร่วมกับ polymerase chain reaction (PCR) พบว่าความชุกของเชื้อก่อโรคในกลุ่ม atypical pathogen 7 ราย คิดเป็น 31.8% โดยพบ *M pneumoniae* 2 ราย, *C pneumoniae* 2 ราย, *C psittaci* 1 รายและ mixed infection 2 ราย

ผลการศึกษาดังกล่าว ชี้ให้เห็นความสำคัญของ atypical pathogen ในการเป็นเชื้อก่อโรคปอดอักเสบชุมชนในประเทศไทย ดังนั้น ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมจึงควรเป็นยาที่ครอบคลุมถึงเชื้อกลุ่มนี้ด้วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวทำในประชากรที่อยู่ในกรุงเทพมหานครและปริมณฑล จึงไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงในภูมิภาคอื่นของประเทศได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่พบเชื้อประจำถิ่น ได้แก่ *Burkholderia pseudomallei* มาก ดังนั้นการเลือกยาต้านจุลชีพจึงต้องปรับเปลี่ยนไปตามข้อมูลระบาดวิทยาในแต่ละพื้นที่ด้วย

วันชัย เดชสมฤทธิฤทัย พ.บ., M.Sc.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

## เอกสารอ้างอิง

1. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004; 24:171-181.
2. Almirall J, Morato I, Riera F, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. Eur Respir J 1993; 6:14-18.
3. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM and Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996; 101:508-515.
4. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1965-1972.
5. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. Chest 1998; 113:1195-1200.
6. Aubertin J, Dabis F, Fleurette J, et al. Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France. Infection 1987; 15:328-331.
7. Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G, et al. Chlamydia pneumoniae as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. Clin Infect Dis 1996; 22:958-964.
8. Lieberman D, Lieberman D and Porath A. Seasonal variation in community-acquired pneumonia. Eur Respir J 1996; 22:958-964.
9. Neill AM, Martin IR, Weir R, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. Thorax 1996; 51:1010-1016.
10. Bohte R, van Furth R, van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. Thorax 1995; 50: 543-547.

11. Bochud PY, Moser F, Erard P, et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:75-87.
12. Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, et al. Community-acquired pneumonia in Southeast Asia. The microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest* 2003; 123:1512-1519.
13. สมคิด อุ้นเสมาธรรม, ปวิณ ดุรงค์เวโรจน์. การศึกษาหาสาเหตุของเชื้อโรคชนิดผิดปกติที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบชุมชนในโรงพยาบาลราชวิถี. *วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต* 2547; 25:155-163.



# WEANING: AN EVIDENCE-BASED APPROACH

อดิศร วงษา พ.บ.

หน่วยโรคปอด กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจนั้น เมื่อสาเหตุและปัญหาที่ทำให้ต้องใช้เครื่องได้รับการแก้ไขและสภาพของ ผู้ป่วยดีขึ้นก็ควรพิจารณาหยุดหรือเลิกใช้เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถเลิกใช้เครื่องได้แต่บางส่วนต้องกลับมาใช้เครื่องอีก ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจนาน (ทั้งที่อาจหยุดใช้เครื่องได้) หรือผู้ป่วยที่ถอดท่อช่วยหายใจและเอาเครื่องช่วยหายใจออกก่อนเวลาอันสมควร พบว่ามีปัญหาแทรกซ้อนและมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่ม ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงควรมีการประเมินผู้ป่วยที่สามารถหยุดใช้เครื่องได้ และสามารถเลือกวิธีการเลิกใช้เครื่องได้อย่างเหมาะสมเพื่อลดปัญหาและผลแทรกซ้อนที่ตามมา เนื่องจากความรู้และการศึกษาวิจัยทางการแพทย์ในปัจจุบันได้ก้าวหน้ามาก รวมถึงเทคนิคในการ wean ผู้ป่วยออกจากเครื่องช่วยหายใจ ได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง บทความนี้จะสรุปถึง evidence-based ของการ wean ในปัจจุบัน ซึ่งแบ่งระดับของหลักฐานออกเป็น

ระดับ 1 : มีการศึกษาที่มีการออกแบบอย่างดี โดยเป็น control trial และผลการศึกษามีค่านัยสำคัญทางสถิติ

ระดับ 2 : มีการศึกษาแบบการสังเกต (observation study) หรือ control trial แต่ผลการศึกษายังไม่ชัดเจนมาก

ระดับ 3 : เป็นความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเนื่องจากผลการศึกษาขัดแย้งกันเองหรือไม่มีการศึกษาในปัญหานั้น

โดยสรุปจากผลการวิจัยของมหาวิทยาลัย McMaster (The Agency for Health Care Policy and Research = AHCPR) ในปี 2542<sup>1</sup> และการประชุมร่วมกันระหว่าง American College of Chest Physicians, American Association for Respiratory Care และ American College of Critical Care Medicine ในปี 2544<sup>2</sup> หัวข้อซึ่งเป็นคำถามในการ wean ผู้ป่วยออกจากเครื่องช่วยหายใจ สามารถแบ่งออกได้เป็น

- เมื่อไรควรเริ่ม wean ผู้ป่วยออกจากเครื่องช่วยหายใจ
- ดัชนีชี้วัด (weaning parameter) ที่บอกถึงโอกาสที่จะ wean ได้สำเร็จ
- เทคนิคการ wean ที่ได้ผล
- การประเมินและแก้ไขสายเสียงบวมในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ

## เมื่อไรควรเริ่ม wean (หลักฐานในระดับ 2)

โดยพบว่าการ wean ในผู้ป่วยที่ภาวะการหายใจล้มเหลว ยังไม่ได้รับการแก้ไขและยังต้องการการช่วยจากเครื่องอยู่ในระดับสูงนั้น จะทำให้กล้ามเนื้อหายใจล้าและอาจทำให้ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนานขึ้น<sup>3-5</sup> ดังนั้นผู้ป่วยควรเริ่ม wean เมื่อ สาเหตุที่ทำให้ respiratory failure หรือสาเหตุที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจได้รับการแก้ไขแล้ว และพบว่าการใช้อากาศทางคลินิกเพียงอย่างเดียวมาตัดสินการ wean ก็มีโอกาสผิดพลาดสูง<sup>6</sup> และเมื่อปัญหาของการหายใจได้รับ

การแก้ไขแล้วก็ควรประเมินการทำงาน ของระบบการ หายใจและส่วนที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้แก่ hemodynamic

และการทำงานของสมอง รวมทั้ง electrolytes และ acid-base disturbance ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงข้อบ่งชี้ที่ควรเพิ่ม wean<sup>7-12</sup>

| Objective Measurement           |                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| การแลกเปลี่ยนแก๊สดี             | PaO <sub>2</sub> > 60 mmHg ขณะได้ FiO <sub>2</sub> 0.40, PEEP 5 cmH <sub>2</sub> O หรือ PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ratio 150-300                                                            |
| Hemodynamic stable              | HR 140, stable BP, minimal vasopressor@                                                                                                                                                              |
| General ดีขึ้น                  | Afebrile (T < 38 C)<br>ไม่มี respiratory acidosis และ electrolyte ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ<br>ระดับ Hemoglobin ที่เหมาะสม ( 8-19 g/dL)<br>Adequate mentation (GCS* 13) และไม่ได้รับ continuous IV sedation |
| Subjective clinical assessments | โรคได้รับการแก้ไขให้ดีขึ้น และแพทย์ประเมินแล้วผู้ป่วยเริ่ม wean ได้ และสามารถไอได้แรง                                                                                                                |

GCS\* = Glasgow Coma Scale

@Minimal vasopressor เช่น Dopamine ในขนาด renal dose หรือ Dobutamine 5µg/kg/min

### การทดสอบว่าผู้ป่วยสามารถหายใจเองได้ (หลักฐาน ในระดับ 1)

ถึงแม้ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการ wean ตามตารางที่ 1 นั้นก็พบว่าเมื่อ wean แล้วอาจไม่สำเร็จหรือผู้ป่วยต้องกลับมาใช้เครื่องอีก ดังนั้นจึงควรทำการทดสอบการหายใจ ของผู้ป่วยก่อนจะหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจทุกครั้ง การศึกษา พบว่าการทดสอบโดยใช้ spontaneous breathing trial (SBT) จะบอกถึงความสามารถในการหายใจได้เองของผู้ป่วย ได้ดีกว่าการทดสอบโดยให้ผู้ป่วยหายใจผ่านเครื่อง (ถึงจะ ช่วยในขนาดน้อย) โดยเฉพาะในระยะแรกของ SBT (3-5 นาทีแรก) เป็นช่วงที่มีความสำคัญที่จะบอกได้ว่าผู้ป่วยจะ สามารถผ่านการทดสอบได้ดีหรือไม่ ผู้ป่วยจะต้องมีแบบ

การหายใจ (respiratory pattern) ที่เหมาะสม, การแลกเปลี่ยน แก๊สที่ดี, ระดับการไหลเวียนของเลือด (hemodynamic) ที่ คงที่ และผู้ป่วยดูสุขสบาย ขณะที่ทำการทดสอบโดย SBT และหากผู้ป่วยสามารถผ่านการทดสอบได้ 30-120 นาที ก็ควรพิจารณานำผู้ป่วยออกจากเครื่องช่วยหายใจ

การใช้ดัชนี (weaning index) เพื่อประเมินโอกาสที่ จะ wean ได้สำเร็จนั้น มีการศึกษาอยู่มากแต่ที่มีนัยสำคัญ ทางสถิตินั้นมีไม่มาก ค่าที่บ่งว่าจะ wean ได้ดีนั้นมหาวิทยาลัย McMaster AHCPR แนะนำให้ใช้ค่า Likelihood ratios (LRs) คือค่าที่มากกว่า 1 และหากค่า LRs สูงมากโอกาส ที่จะใช้พยากรณ์ว่าสามารถ wean ได้ผลยิ่งมากขึ้น ดังตาราง ที่ 2

**ตารางที่ 2** การประเมินความสามารถในการหายใจเองโดย weaning parameter<sup>1</sup>

| Parameter                                                 | ค่าที่บ่งว่า wean ได้         | ค่า LRs     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| วัดขณะผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจ                          |                               |             |
| $V_E$                                                     | 10 - 15 L/min                 | 0.81 - 2.37 |
| NIF                                                       | -20__ - 30 cmH <sub>2</sub> O | 0.23 - 2.45 |
| $P_{lmax}$                                                | -15__ - 30 cmH <sub>2</sub> O | 0.98 - 3.01 |
| CROP score                                                | 13                            | 2.14 - 25.3 |
| วัดในช่วงต้นขณะผู้ป่วยเริ่มทดสอบโดย spontaneous breathing |                               |             |
| RR                                                        | 30 - 38 breaths/min           | 1.00 - 3.89 |
| Vt                                                        | 325 - 408 ml (4-6 ml/kg)      | 0.71 - 3.83 |
| f/Vt ratio                                                | 60 - 105                      | 0.84 - 4.67 |

$V_E$  = minute ventilation, NIF = negative inspiratory force,  $P_{lmax}$  = maximum inspiratory pressure, RR = respiratory rate, Vt = tidal volume, f/Vt = respiratory rate/tidal volume ratio, CROP = index ซึ่งประกอบด้วย compliance, rate, oxygenation และ pressure

การศึกษาในปัจจุบันพบว่าวิธีการ wean ที่ได้ผลและใช้ระยะเวลาที่น้อยที่สุดคือ SBT ที่รองลงไปคือ pressure support technique และที่ใช้ระยะเวลาในการ wean นานที่สุด คือ IMV<sup>9,11</sup> ดังนั้นในปัจจุบันจึงแนะนำให้เริ่ม

wean ด้วย SBT และขณะทดสอบด้วย SBT นั้นต้องติดตามดูผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถ wean ได้หรือไม่ และตรวจหาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สมควร wean ต่อ (weaning failure) ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** แสดงถึงข้อบ่งชี้ที่ผู้ป่วยควรหยุด wean<sup>7-12</sup>

| ข้อบ่งชี้                                                      |                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objective measurement รวมถึงผู้ป่วยที่สามารถทำการทดสอบต่อไปได้ |                                                                                                                                                                          |
| การแลกเปลี่ยนแก๊สดี                                            | SpO <sub>2</sub> 85 - 90%, PaO <sub>2</sub> > 60 mmHg, pH 7.32, PaCO <sub>2</sub> < 10 mmHg                                                                              |
| Hemodynamic stable                                             | HR < 120 - 140 ครั้ง/นาที หรือเปลี่ยนแปลง < 20%, SBP < 180 - 200 และ > 90 mmHg, BP เปลี่ยน < 20%                                                                         |
| รูปแบบการหายใจปกติ                                             | RR 30 - 35/min หรือ RR เปลี่ยน < 50%                                                                                                                                     |
| Subjective clinical assessment รวมถึงผู้ป่วยที่ควรหยุด wean    | ระดับความรู้สึกตัวที่แย่งลง เช่น somnolence, coma, agitation, anxiety<br>Diaphoresis<br>เพิ่ม work of breathing เช่น การใช้กล้ามเนื้อช่วยหายใจ, thoracoabdominal paradox |

### การเอาท่อช่วยหายใจออกจากผู้ป่วย (หลักฐานในระดับ 3)

ผู้ป่วยที่สามารถเลิกใช้เครื่องช่วยหายใจได้ควรพิจารณาถอดท่อช่วยหายใจออก โดยประเมินจาก airway patency และ airway protection

ผู้ป่วยบางกลุ่มมีโอกาสเกิด upper airway obstruction ได้บ่อยภายหลังการถอดท่อช่วยหายใจออก ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจในระยะเวลาานาน, ใส่ท่อช่วยหายใจหลายครั้งหรือใส่ท่ออยาก และพบในเพศหญิงมากกว่าชาย<sup>13</sup> ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจ cuff-leak ภายใน 24 ชั่วโมง<sup>14-17</sup> ก่อนที่จะเอาท่อช่วยหายใจออก

Cuff-leak test สามารถตรวจได้โดยปล่อย cuff แล้วให้ผู้ป่วยหายใจขณะถอดท่อช่วยหายใจ ฟังเสียงลมที่ไหลผ่านข้างท่อด้วย stethoscope ถ้าได้ยินเสียงลมแสดงว่าทางเดินหายใจตอนบนกว้างพอไม่ควรเกิดปัญหา post-extubation stridor.

Cuff-leak volume ตรวจได้โดยให้ผู้ป่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบปริมาตร แล้วปล่อย cuff บันทึกค่า exhaled tidal volume ในการหายใจ 6 ครั้งถัดมา นำค่าที่ต่ำที่สุด 3 ใน 6 ค่ามาเฉลี่ย ถ้าค่า exhaled volume เฉลี่ยที่ได้ต่างจากค่า tidal volume ที่ตั้งไว้มากกว่า 110 มล. แสดงว่าขนาดของทางเดินหายใจไม่ตีบ ในกรณีที่ผู้ป่วยทำ cuff leak test แล้วไม่ผ่านการทดสอบแนะนำให้ใช้ steroid หรือ epinephrine นอกจากนี้ควรตรวจสอบความสามารถในการไอ ความถี่ในการดูดเสมหะของผู้ป่วยด้วยเพื่อพิจารณาความพร้อมของการป้องกันตนเองและการกำจัดเสมหะของผู้ป่วยก่อนที่จะเอาท่อช่วยหายใจออก<sup>18</sup>

### การดูแลผู้ป่วยที่ไม่ผ่านการทดสอบด้วย SBT (หลักฐานในระดับ 1)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่านการทดสอบ SBT ได้ ควรพักกล้ามเนื้อหายใจ 24 ชั่วโมง และได้รับการตรวจค้นเพื่อหาสาเหตุ และหลังจากที่ได้รับการแก้ไขแล้ว เมื่อผู้ป่วย มีข้อบ่งชี้ที่เข้าได้กับการเริ่ม wean ตารางที่ 1 ก็ควรได้รับการทดสอบโดย SBT ทุก 24 ชั่วโมง<sup>9</sup> ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่านการทดสอบและต้องใช้เครื่องช่วยหายใจต่อนั้น ควรได้รับการตั้งเครื่องที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการพักผ่อนมากที่สุด และไม่ทำให้เกิดการล้าของกล้ามเนื้อหายใจและร่างกาย<sup>3,5,19</sup>

การประเมินในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าน SBT

ผู้ป่วยที่ wean ไม่ได้มักเป็นจาก (ตารางที่ 4)

1. respiratory load ยังมากอยู่ (ทั้ง mechanical loads เช่น เสมหะมาก pulmonary congestion หรือ metabolic loads เช่น CO<sub>2</sub> คั่ง, severe metabolic acidosis)
2. respiratory drive ยังทำงานไม่ได้ ต้องคำนึงถึงยาที่ให้ผู้ผู้ป่วยด้วย เช่น sedative และ metabolic causes ด้วย เช่น hypothyroid
3. respiratory strength ยังอ่อนแรงอยู่ ต้องคำนึงถึงภาวะ malnutrition, electrolyte imbalance โดยเฉพาะ magnesium และ phosphate
4. มีความผิดปกติทางระบบ cardiovascular ร่วมด้วย และยังไม่ได้รับการแก้ไข เช่น congestive heart failure เมื่อเปลี่ยนจาก positive → negative pressure ventilation (จากเครื่องช่วยหายใจ → ไปเป็น T-piece) ทำให้ venous return เพิ่มขึ้น

#### ตารางที่ 4 สาเหตุหรือปัจจัยเสริมที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้เอง<sup>20</sup>

##### **Increase Ventilatory Load**

Increase minute ventilation requirement

- Increase CO<sub>2</sub> production : high calorie intake, fever, sepsis, burn, trauma, increase muscle activity
- Hyperventilation : pain, anxiety, restlessness, metabolic acidosis, sepsis
- Increase physiologic dead-space ( $V_D/V_T$ ) : pulmonary embolism, pulmonary hyperinflation, late ARDS

Increase mechanical load

- low thoracic and lung compliance : ARDS, kyphoscoliosis, auto PEEP, abdominal distention, pneumonia, pulmonary edema, marked obesity
- Increase resistive load : bronchospasm, secretion, small endotracheal tube, ventilator circuit and demand valve

##### **Inadequate Ventilatory Capacity**

Inadequate central respiratory drive

- Impaired consciousness / CNS depressant drug
- abnormal respiratory center : severe metabolic alkalosis, hypothyroidism

Respiratory pump failure

Thoracic wall abnormality : flail chest

Impaired neural transmission

- Cervical spine damage
- Phrenic nerve injury
- Peripheral neuropathy : Guillain-Barre syndrome, critical illness polyneuropathy
- Neuromuscular disorder : Myasthenia gravis

Muscular dysfunction

- Malnutrition
- Severe electrolyte imbalance & metabolic disorder : potassium magnesium phosphate calcium hypothyroidism
- Respiratory muscle overloading or fatigue
- Myopathy, postneuromuscular blockage weakness
- Hyperinflation

##### **Cardiovascular Disease**

- Left ventricular dysfunction, coronary artery disease, cardiac arrhythmia

##### **Arterial Hypoxemia**

##### **Psychogenic Dependence**

## การเจาะคอ (หลักฐานในระดับ 2)<sup>21</sup>

ควรพิจารณาเมื่อผู้ป่วยอาการคงที่แล้ว และมีแนวโน้มที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจในระยะยาว โดยผู้ป่วยที่จะเจาะคอนั้นควรได้ประโยชน์ ดังต่อไปนี้

- ต้องการยา sedation ในขนาดที่สูงมากเพื่อให้ทนต่อการใส่ท่อช่วยหายใจผ่านกล่องเสียง (trans-laryngeal tube)
- ผู้ป่วยที่มีกลศาสตร์การหายใจ (respiratory mechanic) ที่จำกัด (ซึ่งมักแสดงออกโดยการหายใจเร็ว) การเจาะคอจะช่วยลดแรงต้านการหายใจ และอาจลดการทำงานของกล้ามเนื้อหายใจลงได้
- ผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์ในเชิงจิตวิทยาที่สามารถกินอาหารทางปากได้ หรือออกเสียงผ่านท่อชนิดพิเศษ ซึ่งทำให้อารมณ์ของผู้ป่วยดีขึ้น
- ผู้ป่วยที่เจาะคอแล้วช่วยให้การเคลื่อนไหวดีขึ้น อาจช่วยในด้านกายภาพบำบัดได้ดีขึ้น

## สรุป

จากหลักฐานการศึกษาในปัจจุบัน การ wean ผู้ป่วยออกจากเครื่องช่วยหายใจมีข้อมูลที่มากพอที่จะเป็นแนวทางในการ wean ได้ คือ

- ตรวจสอบผู้ป่วยที่พร้อมจะ wean (ตารางที่ 1) และทดสอบ weaning parameter (ตารางที่ 2)
- ทำการ wean โดย SBT 30 - 120 นาที โดยต้องประเมินผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเป็นระยะ โดยเฉพาะใน 3 - 5 นาทีแรก และหยุด wean เมื่อมีข้อบ่งชี้ (ตารางที่ 3)
- ผู้ป่วยที่ไม่ผ่านการทดสอบต้องพักเต็มที่ยอย่างน้อย 24 ชั่วโมง พร้อมหาสาเหตุ (ตารางที่ 4) และเริ่ม SBT ทุก 24 ชั่วโมง เมื่อผ่านตารางที่ 1

## เอกสารอ้างอิง

1. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Evidence report on criteria for weaning from mechanical ventilation, Rockville, MD: Agency for Health care Policy and Research, 1999.
2. Evidence-Based Guidelines for Weaning and discontinuing Ventilatory support. Chest 2001;120: 357S-395S.
3. Cohen CA, Zagelbaum G, Gross D, et al. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. Am J Med 1982;73:308-316.
4. Jubran A and Tobin MJ. Pathophysiological basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:906-915.
5. Vassilakopoulos T, Zakynthinos S and Roussos C. The tension time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:378-385.
6. Stroetz RW and Hubmayr RD. Tidal volume maintenance during weaning with pressure support. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1034-1040.
7. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effort of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation: the Spanish Lung Failure Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:512-518.
8. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, et al. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1855-1862.
9. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation the Spanish Lung Failure Collaborative Group. N Engl J Med 1995;332: 345-350.
10. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. N Engl J Med 1996;335:1864-1869.
11. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1994;150: 896-903.

12. Kollef MH, Shapiro SD, Sliver P, et al. A randomized controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25:567-574.
13. Epstein SK and Ciubotaru RL. Independence of effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:489-493.
14. Fisher MM and Raper RF. The "cuff leak" test for extubation. *Anaesthesia* 1992;47:10-12.
15. Marik PE. The cuff-leak test as a predictor of postextubation stridor: a prospective study. *Respir Care* 1996;41:509-511.
16. Miller RL and Cole RP. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest* 1996; 110; 1035-1040.
17. Engoren M. Evaluation of the cuff leak test in cardiac surgery patients. *Chest* 1999;116:1029-1031.
18. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implication of extubation delay in brain injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1530-1536.
19. Capdeviala X, Perrigault PF, Ramonatxo M, et al. Changes in breathing pattern and respiratory muscle performance parameters during difficulty weaning. *Crit Care Med* 1998;26:79-87.
20. Mantous CA, Schmidt GA and Hall JB. Liberation from mechanical ventilation, a decade of progress. *Chest* 1998;114:886-901.
21. Maziak DE, Meade MO and Todd TRJ. The timing of tracheostomy : a systemic review. *Chest* 1998;114:605-609.



# CAN OVERNIGHT PULSE OXIMETRY RECORDING BE USED AS A SCREENING MEASURE FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Manapol Kulpraneet M.D.

Nitipatana Chierakul M.D.

Arth Nana MB., M.D.

*Division of Respiratory Disease and Tuberculosis, Department of Medicine,  
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*

**บทคัดย่อ:** มนะพล กุลปราณีต, นิธิพัฒน์ เจียรกุล และอรรถ นานา. การตรวจคัดกรองภาวะหยุดหายใจระหว่างนอนหลับด้วยเครื่อง pulse oximetry. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2547;25: 139-145

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาวะการหยุดหายใจระหว่างนอนหลับกำลังเป็นที่สนใจกันอย่างมาก เนื่องจากเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรคของหลอดเลือดสมองและหัวใจ การวินิจฉัยต้องใช้การตรวจการนอนหลับมาตรฐานซึ่งไม่สามารถทำได้แพร่หลายในประเทศไทย การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบผลการตรวจคัดกรองด้วยเครื่อง pulse oximetry กับการตรวจการนอนหลับมาตรฐาน ในผู้ป่วยที่สงสัยจำนวน 51 ราย โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ระดับความผิดปกติต่าง ๆ กัน พบว่ามีผู้ป่วย 40 รายมีภาวะการหยุดหายใจระหว่างนอนหลับ โดยใช้เกณฑ์ oxygen desaturation เกินร้อยละ 3, นานกว่า 10 วินาที, มากกว่า 5 ครั้งต่อชั่วโมง มีความไว, ความจำเพาะ, ผลบวกในการวินิจฉัย และผลลบในการวินิจฉัย เท่ากับร้อยละ 82, 100, 100 และ 60 ตามลำดับ ผลลบลงจะพบในผู้ป่วยที่มีภาวะการหยุดหายใจระหว่างนอนหลับระดับความรุนแรงน้อย ดังนั้นการตรวจด้วยเครื่อง pulse oximetry สามารถใช้คัดกรองผู้ป่วยที่สงสัยภาวะการหยุดหายใจระหว่างนอนหลับที่มีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไปได้ดี

**Abstract :**

**Background:** Although the prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in Thailand is uncertain, it is being increasingly recognized because of its adverse sequelae, especially cardiovascular and cerebrovascular events. Conventional diagnosis of OSA requires sophisticated polysomnography (PSG) which is not widely available. The purpose of this study is to verify the validity of overnight pulse oximetry (PO) recording for the diagnosis of OSA and to determine the optimum cutoff level.

**Materials and Methods:** Fifty-one patients with clinical suspicion of OSA underwent PSG and separate PO recording in the same night. The oxygen desaturation index (ODI) as measured by PO as events/h of  $\geq 3\%$  and  $\geq 4\%$  decrease from baseline which persisted  $\geq 10$ ,  $\geq 15$ , and  $\geq 20$  sec were evaluated, and different cut off points at  $> 5$ ,  $> 10$ , and  $> 15$  events/h were also determined. A comparison between each ODI and apnea-hypopnea index (AHI) from PSG was finally explored.

**Results :** Forty patients were diagnosed as having OSA according to the criteria of having AHI  $> 5$  events/h. Patients with ODI  $\geq 3\%$  for  $\geq 10$  sec for  $> 5$  events/h had the highest diagnostic yield for the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 82, 100, 100, and 60% respectively. False negative results were frequently observed among those with mild OSA (AHI  $< 15$  events/h).

**Conclusion :** Overnight pulse oximetry recording was useful for the screening of moderate to severe obstructive sleep apnea in clinically suspected patients.

**Introduction**

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common syndrome, the prevalence varying from 2 - 4% in one report.<sup>1</sup> Although the prevalence of OSA in Thailand is not known, it is now increasingly recognized by physicians and there is increased public awareness about it as well.<sup>2</sup> This syndrome can lead to many adverse sequelae including cardiovascular and cerebrovascular events, loss of efficiency at work, and an increased incidence of car accidents due to sleepiness.<sup>3-4</sup>

Polysomnography (PSG) is the standard tool used for the diagnosis of OSA. It is a technically

complicated and costly investigation. Alternative methods for diagnosing OSA have been introduced, and overnight pulse oximetry (PO) recording is one of the most widely used. Conflicting data concerning the reliability of this screening tool have been reported in the literature.<sup>5-14</sup>

Because OSA has been linked to co-morbidity and mortality as described above, early diagnosis should be made to prevent its costly adverse consequences. The introduction of a diagnostic method that is cost-saving with good accuracy would be suitable for limited resource country. This study aims to determine the validity of PO as

a screening method for OSA in Thailand, and also to determine the optimum cut-off level.

## Materials and Methods

### Subjects

All patients referred to the Sleep Laboratory, Division of Respiratory Disease and Tuberculosis at Siriraj Hospital for overnight PSG study during January 2001 to January 2002 were recruited. The medical histories of these patients were taken and they also responded to sleep questionnaires. General physical examination was performed with special attention given to the presence of any underlying diseases which affect oxygenation status such as obstructive lung or structural heart diseases. Those in whom the finger probe of PO could not be applied due to peripheral limb ischemia or who declined participation in the study were excluded. All participants gave informed consents, and the study was approved by the local Ethical Committee.

### Procedures

Patients underwent standard overnight PSG using diagnostic criteria of the Association of Sleep Disorder Centers (ASDC) guidelines. At least 3 hours of sleep must be obtained for evaluation. Apnea was defined as cessation of airflow for 10 sec. Hypopnea was defined as a decrease of airflow to 1/3 of baseline associated with 3% oxygen desaturation. The apnea-hypopnea events/hour (apnea-hypopnea index = AHI) were scored automatically. OSA was defined as an apnea-hypopnea index (AHI) of > 5. The severity of OSA was defined as severe if AHI > 30, moderate > 15-30, and mild > 5-15.<sup>15</sup> The scoring was performed automatically.

During the PSG study, patients underwent simultaneous PO recording with INVIVO 4500 plus

4 (Sensor Medics, CA, USA) in the opposite hand of PO in the system of PSG. This instrument was able to record oxygen saturation every 6 sec continuously and store it for later analyses using default criteria by EPOCH programme. The criteria determining that the was to be analyzed was having oxygen desaturation of 3% and 4% from baseline. Such an event was analyzed if it persisted for 10 sec, 15 sec, and 20 sec. The cut-off points for abnormality were those of oxygen desaturation events (oxygen desaturation index-ODI) of >5, >10 and >15 events per hour (ODI -5, ODI-10, and ODI-15 respectively).

### Data Analysis

Data was analyzed using PO as the test and PSG as the gold standard. Each event with an ODI of  $\geq 3\%$  or  $4\%$  which persisted for >10, >15 and >20 sec was determined for sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy using 2 x 2 contingency table. Subgroup analysis of OSA severity levels according to the AHI was also evaluated.

### Results

A total of 55 patients were recruited to the study. Fifty-one of these had qualified PO tracing for evaluation, 39 were male and 12 were female. Forty patients were diagnosed with OSA, 34 were male and 6 were female, with the mean age of 48.5 years and mean AHI of 48.7. There were 28 patients with severe OSA, 1 patient with moderate OSA, and 11 patients with mild OSA.

When a diagnosis of OSA was established by PSG the results of simultaneous PO recording at different cut-off points were analyzed. For 3% desaturation persisting >10 sec at ODI >5 (10 sec,

3%, ODI-5) there were 32 patients with a positive PO test, at ODI >10 (10 sec, 3%, ODI-10) there were 27 patients with a positive PO test, and at ODI >15 (10 sec, 3%, ODI-15) there were 26

patients with a positive PO test. There was none with false positive test result. The sensitivity, specificity, PPV, and NPV for each cut-off point are present in Table 1.

**Table 1** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of pulse oximetry at each criteria and cut-off point. Numbers in parentheses are related to the desaturation of 4%.

| Criteria        | Cut-off point | Sensitivity (%) | Specificity (%) | PPV (%)   | NPV (%) |
|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------|---------|
| 10 sec, 3% (4%) | ODI - 5       | 82 (74)         | 100 (100)       | 100 (100) | 61 (52) |
|                 | ODI - 10      | 69 (69)         |                 |           | 48 (48) |
|                 | ODI - 15      | 67 (51)         |                 |           | 46 (37) |
| 15 sec, 3% (4%) | ODI - 5       | 74 (69)         | 100 (100)       | 100 (100) | 52 (48) |
|                 | ODI - 10      | 64 (49)         |                 |           | 44 (35) |
|                 | ODI - 15      | 51 (44)         |                 |           | 37 (33) |
| 20 sec, 3% (4%) | ODI - 5       | 68 (63)         | 100 (100)       | 100 (100) | 46 (42) |
|                 | ODI - 10      | 53 (45)         |                 |           | 37 (33) |
|                 | ODI - 15      | 40 (33)         |                 |           | 32 (29) |

**Table 2** A comparison of accuracy at each criteria and cut-off point between each severity according to AHI.

| Criteria and cut-off point | Mild (n=11) | Moderate (n=1) | Severe (n=28) |
|----------------------------|-------------|----------------|---------------|
| 10 sec, 3%, ODI - 5        | 0.7         | 0              | 0.89          |
| ODI - 10                   | 0.2         |                | 0.89          |
| ODI - 15                   | 0.1         |                | 0.89          |
| 15 sec, 3%, ODI - 5        | 0.4         | 0              | 0.89          |
| ODI - 10                   | 0.1         |                | 0.86          |
| ODI - 15                   | 0           |                | 0.71          |
| 20 sec, 3%, ODI - 5        | 0.27        | 0              | 0.86          |
| ODI - 10                   | 0.09        |                | 0.71          |
| ODI - 15                   | 0           |                | 0.57          |

For each severity level of OSA, the authors found that PO had positive results more frequently in severe OSA than in mild OSA. At 10 sec, 3%, ODI-5 the test was positive in 25 of 28 patients with severe OSA and 7 of 10 patients with mild OSA. The accuracy of PO at each cut-off point for each severity level of OSA is present in Table 2; the 10 sec, 3%, ODI-5 was found to yield the highest accuracy.

## Discussion

It was demonstrated in this study that overnight PO recording has very high specificity and positive predictive value for the diagnosis of OSA. The sensitivity of this measurement at different criteria and cut-off points ranged between 33% (20 sec, 4%, ODI-5) and 82% (10 sec, 3%, ODI-5). The authors recommend the 10 sec, 3%, ODI-5, which has the highest sensitivity for screening of OSA.

The high specificity with modest sensitivity of PO measured in this study was comparable to that of previous studies.<sup>6,7,10-13</sup> Those reports of low sensitivity with high specificity or high sensitivity but low specificity were from studies using different diagnostic criteria and cut-off points both for PO and PSG. In 3 studies using AHI of >15 as standard diagnostic criteria for OSA, the sensitivity was about 40% with a specificity of 98%.<sup>7,10,12</sup> The criteria for the diagnosis of OSA defined by the American Academy of Sleep Medicine Task Force is AHI of more than 5<sup>15</sup>. This cut-off level has high correlation with increasing prevalence of hypertension, excessive daytime sleepiness, and car accidents.<sup>15,16</sup> So the authors used this less rigid criteria, different from previous studies, to

determine the abnormal threshold defining the clinical significance of this syndrome.<sup>7,10,12</sup>

There are other differences for consideration between our study and other ones. First, other studies did not compare overnight PO recording and PSG in the same night as was done in this study. Swieca et al reported the discrepancy of AHI between each night of the studies.<sup>17</sup> Second, signal averaging time also had an effect on the estimation of desaturation events. The averaging time of 12 sec used by Gyulay et al may result in an underestimation of desaturation events.<sup>18</sup> We used 6 sec as the signal averaging time to overcome this limitation and improve the sensitivity. Lastly, the modest sensitivity of PO may result from apnea episodes with unaccompanied desaturation. By using the lower threshold at 10 sec, 3%, ODI-5 as in our study, the sensitivity of PO recording was increased.

The specificity and positive predictive value of overnight PO were very high, so the further management of OSA can be done with high confidence to the patient who has positive result. But because of its low negative predictive value, standard PSG should be performed in patients who are highly suspected of having OSA and negative PO recording. The higher accuracy for detection of severe OSA with PO may be due to the fact that the less severe patient might have hypopnea which does not result in significant desaturation in PO recording. In addition, the duration of apnea may be too short to affect the desaturation episode.

Potential limitations in this study should be mentioned. First, the small sample size of 51 patients may not be enough to determine a deci-

sive conclusion. Second, the authors could not completely exclude the patients with some diseases known to affect the nocturnal oxygenation status by mean of routine physical examination. Lastly, this study had only one subject with moderately severe OSA, so the result in this subgroup may not have conclusive implications.

In conclusion, overnight PO is useful for the screening of OSA. This will enhance the reduction in number of standard PSG, which is unavailable nationwide in Thailand, that need to be performed. To increase the sensitivity of overnight PO recording, 10 sec, 3%, ODI-5 should be used as the criteria and cut-off point for detecting any abnormality. In cases strongly suspected of having OSA, PSG should be further performed whenever an unanticipated negative PO result is found.

## Acknowledgement

The PO recording machine was kindly provided by E for L International Co., Ltd.

## References

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S and Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328:1230-1235.
2. Charoenpan P, Thanakitcharu S, Muntarbhorn K, et al. Sleep apnoea syndrome in Ramathibodi Hospital: clinical and polysomnographic baseline data. *Respirology* 1999; 4:371-374.
3. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W and Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1998; 94:9-14.
4. Findley LJ, Unverzagt ME and Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:337-340.
5. Svanborg E, Larsson H, Carlsson-Nordlander B and Pirskanen R. A limited diagnostic investigation for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1990; 98:1341-1345.
6. William AJ, Yu G, Santiago S and Stein M. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and a clinical score. *Chest* 1991; 100:631-635.
7. Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ, King MT, Allen M and Saunders NA. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:50-53.
8. Series F, Marc I, Cormier Y and La Forge J. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:449-453.
9. Rauscher H, Popp W and Zwick H. Model for investigating snorers with suspected sleep apnoea. *Thorax* 1993; 48:275-279.
10. Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DAR, et al. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax* 1995; 50:972-975.
11. Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM, Marco J, Fluente I and Sergado A. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies. *Thorax* 1999; 54:968-971.
12. Golpe R, Jimenez A, Carpizo R and Cifrian JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:932-937.
13. Vazquez JC, Tsai WH, Flemons WW, et al. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000; 55:302-307.
14. Wiltshire N, Kendrick AH and Catterall JR. Home oximetry studies for diagnosis of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest* 2001; 120:384-389.
15. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667-689.

16. Young T, Blustein J, Finn L and Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20:608-613.
17. Swieca J and Westbrook PR. Relationship between body position dependence of apnea and hypopnea and overall severity of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 49:54-58.
18. Farre R, Montserrat JM, Ballester E, et al. Importance of the pulse oximeter averaging time when measuring oxygen desaturation in sleep apnea. *Sleep* 1998;21: 386-390.



# THE RETINOIC ACID SYNDROME: A STEROID-RESPONSIVE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS). THE FIRST CASE REPORT OF THAILAND

เฉลิม ลีวศรีสกุล พ.บ.

บุญสม ชัยมงคล พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**Abstract:** Retinoic acid syndrome (RAS) is a major cause of death in acute promyelocytic leukemia (APL) patients, who have been treated with all-*trans* retinoic acid (ATRA). This report describes a 49-year-old woman, who developed fever and acute hypoxemic respiratory failure following 8 days of treatment with ATRA for APL. Her condition, including clinical manifestations, diffuse infiltration on a chest radiograph and gas exchange ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), fulfilled the criteria of acute respiratory distress syndrome (ARDS). She had been treated with mechanical ventilation with high fractional inspired oxygen tension and positive end-expiratory pressure (PEEP) for 2 days without response, but she responded dramatically to intravenous dexamethasone. To the best of our knowledge, this is the first case report of RAS in Thailand.

**บทคัดย่อ:** เฉลิม ลีวศรีสกุล และบุญสม ชัยมงคล. The Retinoic Acid Syndrome: A Steroid-Responsive Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The First Case Report of Thailand. วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต;25:147-153

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Retinoic acid syndrome (RAS) เป็นต้นเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia (APL) ซึ่งได้รับการรักษาด้วย all-*trans* retinoic acid (ATRA) บทความฉบับนี้รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 49 ปี ซึ่งป่วยเป็น APL และมีใช้ร่วมกับระบบการหายใจล้มเหลวเฉียบพลันชนิดขาดออกซิเจน (acute hypoxemic respiratory failure) หลังจากรักษาด้วย ATRA เป็นเวลา 8 วัน ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมกับ infiltrations ในปอด ทั้ง 2 ข้างทั่วๆ ไปจากภาพรังสีทรวงอกและความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนก๊าซ ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) เข้าได้กับเกณฑ์การ

วินิจฉัยของกลุ่มโรคระบบการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการใส่เครื่องช่วยหายใจ ร่วมกับให้ออกซิเจนในระดับสูงและแรงดันบวกเมื่อสิ้นสุดการหายใจออก (positive end-expiratory pressure, PEEP) เป็นเวลา 48 ชั่วโมง แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ในขณะที่ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังได้รับการรักษาด้วยการฉีดยา dexamethasone เข้าทางหลอดเลือดดำ รายงานผู้ป่วยรายนี้เป็นรายงานโรค RAS เป็นครั้งแรกในประเทศไทย

## Introduction

The value of all-trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL, M3) is well established. ATRA yields a complete remission rate of around 90%<sup>1</sup> and has made APL the most curable acute myeloid leukemia (AML) in adults.<sup>2</sup> Although ATRA improves disease-free survival and overall survival rate, as compared with conventional chemotherapy for the treatment of APL, it does not decrease the early mortality rate.<sup>2</sup> The early death following treatment with ATRA was primarily caused by the serious pulmonary complication, retinoic acid syndrome (RAS).<sup>2</sup>

## Case report

A 49-year-old woman presented with a 10-day history of high-grade fever, malaise and multiple areas of subcutaneous ecchymosis at all extremities. She went to a community hospital before referred to our center for evaluation of pancytopenia [initial complete blood counts (CBC) revealed hemoglobin of 9.5 gm%, hematocrit of 27.7%, a white blood cell (WBC) count of 1,100/mm<sup>3</sup> with 78% neutrophils, 20% lymphocytes, and 1% monocytes and a platelet count of 23,000/mm<sup>3</sup>]. Her vital

signs on admission were a temperature of 38.8°C, respiratory rate of 20/min, pulse rate of 130/min and blood pressure of 150/70 mmHg. Other positive findings on physical examination included mildly pale conjunctivae, mild icterus, and multiple areas of ecchymosis at all extremities. Neither gum hypertrophy nor hepatosplenomegaly was observed. Bone marrow aspiration showed 83% of promyelocytes and a decreased number of megakaryocytes, which were typical findings in APL. Other laboratory findings included mild indirect hyperbilirubinemia (direct bilirubin/total bilirubin = 1.02/2.72 mg/dl) and prolonged prothrombin and partial thromboplastin time, which might be caused by disseminated intravascular coagulation (DIC). The chest radiography was normal (fig. 1). All-trans retinoic acid (ATRA) was started at a dose of 45 mg/m<sup>2</sup>/day. CBC on the first day of ATRA treatment showed hemoglobin of 5.4 gm%, hematocrit of 16.1%, a WBC count of 14,800/mm<sup>3</sup> with 70% promyelocytes, 4% band forms, 4% neutrophils, 20% lymphocytes, and 2% monocytes and a platelet count of 19,800/mm<sup>3</sup>.

During treatment with ATRA, she still had fever. On the eighth day of ATRA therapy, she developed

---

**Abbreviations:** AML = acute myeloid leukemia, APL = acute promyelocytic leukemia, ARDS = acute respiratory distress syndrome, ATRA = all-*trans* retinoic acid, DIC = disseminated intravascular coagulation, PEEP = positive end-expiratory pressure, RAS = retinoic acid syndrome.

tachypnea. Her vital signs were a temperature of  $40.4^{\circ}\text{C}$ , pulse rate of 120/min, respiratory rate of 40/min, and blood pressure of 140/90 mmHg. Generalized crepitations were heard on chest physical examination. Chest roentgenography showed normal heart size with diffuse alveolar infiltrations of both lungs (fig. 2), without a drop in hematocrit or imbalance of fluid intake and output. CBC, performed one day earlier, demonstrated hemoglobin of 6.0 gm/dl, hematocrit of 17%, rising WBC count to  $15,800/\text{mm}^3$  with 57% promyelocytes, 14% neutrophils, 24% lymphocytes, and 5% monocytes, and a platelet count of  $20,500/\text{mm}^3$ . Her condition rapidly deteriorated to acute hypoxemic respiratory failure requiring tracheal intubation and mechanical ventilation (MV). Mechanical ventilatory settings included assist/control mode, positive end-expiratory pressure (PEEP) of 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ , fractional inspired oxygen ( $\text{FiO}_2$ ) of 1.0 and tidal volume of 500 ml. Arterial blood gas analysis after 30 minutes of MV showed a pH of

7.225,  $\text{PaO}_2$  of 72.4 mmHg and  $\text{PaCO}_2$  of 51.0 mmHg. Her conditions did not respond to broad-spectrum antibiotics and diuretics. Forty-eight hours later, after the results of sepsis work-up turned out to be negative and CBC displayed a peak WBC of  $57,800/\text{mm}^3$ , a diagnosis of retinoic acid syndrome (RAS) was made. Twenty mg/day of intravenous dexamethasone was prescribed and ATRA was discontinued. Her condition comprising temperature, respiratory rate, lung signs, requirement of high  $\text{FiO}_2$  and lung mechanics (airway pressure) dramatically improved within 24 hours. Her chest radiography, taken 48 hours after administration of dexamethasone, showed much clearing of alveolar infiltrations (fig. 3), and a full-dose of cytosine arabinoside and idarubicin for the first induction to remission of APL were administered on that day. Her condition remained stable until febrile neutropenia developed one week later. Eventually, she died from sepsis on the 17<sup>th</sup> day after chemotherapy.



**Fig 1:** Chest radiograph that was taken on admission.



**Fig 2:** Chest radiograph that was taken on 8<sup>th</sup> day of ATRA therapy



**Fig 3:** Chest radiograph that was taken 48 hours after dexamethasone administration

## Discussion

The mechanism of ATRA action for the treatment of APL is through terminal differentiation of malignant cells into phenotypically mature myeloid cells, instead of rapid cell lysis induced by conventional chemotherapy.<sup>1</sup> Therefore, unlike cytotoxic medications, ATRA does not initiate disseminated intravascular coagulation (DIC). Actually, the earliest sign of response to ATRA treatment is normalization of DIC.<sup>3</sup> In addition, ATRA induces complete remission of APL without causing bone marrow hypoplasia and its consequent pancytopenia.<sup>3</sup> Therefore, ATRA does not increase the incidence of infection, that is the major cause of high morbidity and mortality in leukemic patients.<sup>1</sup> Although it appears to be safer than conventional chemotherapy, many side effects from ATRA have been reported. Most of them are usually moderate in severity such as dryness of

skin and mucosa, headache, bone pain, hyperbilirubinemia, hypertransaminasemia, hypertriglyceridemia and intracranial hypertension with pseudotumor cerebri.<sup>1</sup> Two other major side effects, which may be associated with poor outcome, are hyperleukocytosis and RAS.<sup>15</sup>

The occurrence of hyperleukocytosis (peak WBC 10,000-15,000/mm<sup>3</sup>) around day 7-15 of treatment is common.<sup>3,4</sup> Some patients may have rapidly-developed hyperleukocytosis leading to clinical signs of leukostasis (stroke, myocardial infarction, respiratory failure and renal failure).<sup>1</sup> Treatment of these patients requires leukapheresis and intensive chemotherapy to achieve a rapid reduction in leukocyte count for the prevention of clinical complications.<sup>1</sup> Our patient developed hyperleukocytosis (WBC > 15,000/mm<sup>3</sup>) on day 7 of ATRA therapy. Although she had no signs of leukostasis, this high WBC might be associated with the RAS that developed one day later.

RAS is the most serious toxicity of ATRA. The incidence ranges from 5% to 27%.<sup>5</sup> There is no sex or age predominance.<sup>6,7</sup> The overall incidence of RAS does not differ between new and retreatment cases.<sup>8</sup> Although patients with RAS experience a higher peak leukocyte count compared to patients without it, an elevated WBC count is not uniformly associated with RAS.<sup>8</sup> Only 32% to 42% of patients who have a peak leukocyte count over 20,000/mm<sup>3</sup> develop this syndrome.<sup>7,8</sup> It had been suggested that patients who had a WBC count higher than 5,000/mm<sup>3</sup> on day 1, or higher than 6,000/mm<sup>3</sup> on day 5, or higher than 10,000/mm<sup>3</sup> on day 10, or higher than 15,000/mm<sup>3</sup> on day 15 were at increased risk of RAS development.<sup>9</sup> Our case had a WBC count of 15,800/mm<sup>3</sup>

on day 7, just before the onset of RAS, and it increased to  $57,800/\text{mm}^3$  48 hours later. This suggested that the rate of a rising WBC count might be a better predictor of RAS than a WBC count per se. However, it has been proven that an initial WBC count and rate of rising WBC does not statistically correlate with the development of the syndrome.<sup>5,8</sup> Besides, it is not necessary for RAS to be associated with hyperleukocytosis. Only one-third of patients with RAS have a WBC count of over  $20,000/\text{mm}^3$ .<sup>3,7</sup>

The onset of RAS is 2-47 days after starting treatment with ATRA, with a median of 11-12 days.<sup>2-5-7</sup> Our patient developed RAS on the 8<sup>th</sup> day of treatment. In general, clinical manifestations include fever, respiratory distress, pleural effusion, pericarditis with pericardial effusion, lower-extremity or generalized edema, weight gain, episodic hypotension, hyperbilirubinemia and acute renal failure.<sup>7</sup> Chest radiographs show interstitial infiltrates and pleural effusions in all cases.<sup>7</sup> Arterial blood gas analysis always reveals hypoxemia that is typical of intrapulmonary right-to-left shunting.<sup>7</sup> All characteristics of this syndrome meet the criteria of acute respiratory distress syndrome (ARDS) that consist of acute onset, bilateral infiltrates on chest radiography, pulmonary artery wedge pressure  $\geq 18$  mmHg or absence of clinical evidence of left atrial hypertension, and  $\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2 < 200$ .<sup>10</sup> Treatment of ARDS includes proper supportive care, particularly mechanical ventilation, and management of treatable causes such as sepsis or pneumonia.<sup>10</sup> The role of corticosteroids in the treatment of ARDS is limited to only the late fibrosing-alveolitis phase of the disease.<sup>10</sup>

In contrast, ARDS caused by RAS is highly responsive to steroids and the outcome of the

disease depends on how quickly systemic steroids are prescribed for the patient. The benefits of early intervention with steroids in symptomatic patients, irrespective of WBC count, clearly outweigh the risks associated with pneumonia or congestive heart failure.<sup>7</sup> The medication commonly used for the treatment of RAS is intravenous dexamethasone at a dose of 10 mg every 12 hours for at least 3 days.<sup>7</sup> Seventy-five per cent of patients respond promptly to the treatment. Temporary discontinuation of ATRA may not be necessary if the disease has not reached a moderate to severe degree and dexamethasone is instituted early. In the case of ATRA being stopped, it can be successfully reintroduced following the resolution of RAS without concomitant steroids, but close observation is recommended.<sup>5</sup> Leukapheresis or cytotoxic therapy in a moderate dose is not useful after respiratory distress is established.<sup>7</sup>

The major histopathologic findings, mostly obtained from postmortem studies, include pulmonary interstitial and intraalveolar infiltration with maturing myeloid cells.<sup>7</sup> In the case of prominent intra-alveolar myeloid infiltrates, additional findings indicative of endothelial cell damage are present and include intra-alveolar edema, intra-alveolar hemorrhage and fibrinous exudates.<sup>5</sup> These histologic findings suggest that endothelial damage and capillary leakage play the major role in the pathogenesis of RAS.<sup>5</sup> In addition, there is evidence that ATRA increases expression of the intercellular adhesion molecule (ICAM) -1 and -3, and integrins (leukocyte adhesion receptor) expression on the leukemic cell surface, which enhances cell adherence to the capillary endothelium (heterotypic adhesion) and extravasation from the blood.<sup>11</sup>

Besides leukemic cells-endothelium interaction, ATRA also induces LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) expression that makes leukemic cells adhere easily to each other (homotypic adhesion).<sup>11</sup> This mechanism leads to mechanical obstruction of the pulmonary capillary by poorly deformable, aggregated leukocytes that are typical of the pulmonary leukostasis found in acute myeloid leukemia (AML).<sup>12,13</sup> Although circulating myeloid precursors at various stages of differentiation can be found in RAS, they are not as prominent when compared to non-M3 AML with hyperleukocytosis. Therefore, the concept of capillary leakage syndromes being the major mechanism of RAS is supported. Other clinical evidence that supports this concept is the response of RAS to dexamethasone rather than leukapheresis or chemotherapy. Dexamethasone acts by blocking interleukin 2-included synthesis of the tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ).<sup>14</sup> TNF- $\alpha$  is the mediator that induces capillary-leak syndrome, which has the same clinical manifestations as RAS.<sup>14</sup> Dexamethasone also inhibits generation of nitric oxide, that is a principal mediator of cytokine-induced vasodilation.<sup>7</sup> Not only the response to dexamethasone, but also the clinical manifestations that include edema, weight gain, pleural effusion, pericardial effusion and episodic hypotension make the role of vasoactive cytokines likely.<sup>7</sup> Although we did not perform histopathologic diagnosis for our patient, the typical clinical manifestations without other possible causes, particularly infections, and the dramatic response to dexamethasone made RAS the most likely diagnosis.

Because of the relatively high mortality in untreated RAS (5% to 33%),<sup>5,7,8,15</sup> prevention would be the appropriate approach, but unfortunately, there is no effective way to prevent the development of this

syndrome. The use of ATRA at a lower dose (25 mg/m<sup>2</sup>/day) is not useful in lowering the incidence of RAS, although it has the same efficacy as the conventional dose (45 mg/m<sup>2</sup>/day).<sup>9,16</sup> Prophylaxis high dose prednisolone (75 mg/day) in patients who have a WBC count of more than 10,000/mm<sup>3</sup> during ATRA therapy was reported as beneficial in decreasing the incidence of this syndrome. However, this study compared the incidence of RAS with the previous study, which was not a randomized controlled trial.<sup>17</sup> Actually, RAS could develop despite taking a moderately high dose of dexamethasone.<sup>6</sup> Neither low-dose chemotherapy nor leukapheresis can prevent its occurrence or ameliorate its effects.<sup>8</sup> Although concurrent administration of chemotherapy for the prevention of leukocytosis in patients receiving ATRA has been reported to lower the incidence of this syndrome, again, no randomized controlled trial has ever been done.<sup>5</sup> Therefore, the recommended approach to patients being treated with ATRA is close observation and monitoring for clinical manifestations of RAS, particularly in those who have leukocytosis, and a prompt institution of dexamethasone should be carried out whenever the clinical syndrome has developed. At present, this approach would be the best way to decrease the mortality of RAS. Having developed a severe form of RAS, our patient survived from this syndrome, but died later of septic complication from chemotherapy.

## Conclusion

RAS is the most serious pulmonary complication of ATRA therapy. The patients present with a clinical syndrome consistent with ARDS as well as other signs of capillary leak syndrome such as weight gain, pleural effusion, pericardial effusion, edema or episodic hypotension. The role of histopathology for the diagnosis of RAS is limited because of a bleed-

ing tendency in APL. Therefore, diagnosis can be made by typical manifestations of this syndrome, no other explainable causes especially from infections and bleeding, and a dramatic response to dexamethasone. There is no preventive therapy that is effective for RAS. The best ways to lower the mortality of this syndrome are early recognition, best supportive therapy including mechanical ventilation, and early administration of dexamethasone.

## Reference

1. Fenaux P. The role of all-trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol* 1993; 89 (Suppl 1): 22-27.
2. Tallman MS, Anderson JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1021-1028.
3. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I: clinical results. *Blood* 1990; 76:1704-1709.
4. Meng-er H, Yu-Chen Y, Shu-Rong C, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 72:567-572.
5. Tallman MS, Anderson JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000; 95:90-95.
6. Smith-Whitley K and Lange B. Fatal all-trans retinoic acid pneumonitis. *Ann Intern Med* 1993; 118:472-473.
7. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M and Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:292-296.
8. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low dose chemotherapy, PMN-RAR  $\alpha$  isoform, and CD13 expression in patients with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994; 84:3843-3849.
9. Fenaux P, Le Delcy MC, Castaignes, et al. Effects of all-trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicentre randomized trial. *Blood* 1993; 82:3241-3249.
10. Ware LB and Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334-1349.
11. Larson RS, Brown DC and Sklar LA. Retinoic acid induces aggregation of the acute promyelocytic leukemia cell line NB<sub>4</sub> by utilization of LFA-1 and ICAM-2. *Blood* 1997; 90:2747-2756.
12. Vernant JP, Brun B, Mannoni P and Dreyfus B. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. *Cancer* 1979; 44:264-268.
13. Lester TJ, Johnson JW and Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J Med* 1985; 79:43-48.
14. Mier JW, Vachino G, Klempner MS, et al. Inhibition of interleukin-2-induced tumor necrosis factor release by dexamethasone: prevention of an acquired neutrophil chemotaxis defect and differential suppression of interleukin-2-associated side effects. *Blood* 1990; 76:1933-1940.
15. Frankel SR, Eardley A, Heller G, et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: results of the New York Study. *Ann Intern Med* 1994; 120:278-286.
16. Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, et al. Effectiveness and pharmacokinetics of low-dose all-trans retinoic acid (25 mg/m<sup>2</sup>) in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1993; 82:3560-3563.
17. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of Pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Leukemia* 1995; 9:774-778.



# การศึกษาหาสาเหตุของเชื้อโรคชนิดผิดปกติ ที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบชุมชนในโรงพยาบาลราชวิถี

สมคิด อุ่นสมารธรรม พ.บ.

ปวิณ ตรงควโรจน์ พ.บ.

งานโรคปอด กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

**บทคัดย่อ:** การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบชุมชน (community acquired pneumonia) ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติ (atypical pathogens) ต้องอาศัยการตรวจพิเศษ ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงและใช้เวลานานกว่าจะทราบผล จึงไม่ได้ส่งตรวจในโรงพยาบาลทั่วไป การศึกษานี้เพื่อหาสาเหตุของเชื้อดังกล่าว ได้แก่ *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* โดยใช้ serology และ polymerase chain reaction (PCR) method โดยศึกษาแบบ prospective study ระยะเวลาตั้งแต่ กุมภาพันธ์ - พฤศจิกายน 2545 มีจำนวนผู้ป่วย 22 รายที่เข้าได้กับเกณฑ์การศึกษาที่มาโรงพยาบาลราชวิถี ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วย 7 รายคิดเป็นร้อยละ 31.8 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบชนิดผิดปกติ (atypical pneumonia) แยกเป็น *Mycoplasma pneumoniae* 2 ราย *Chlamydia pneumoniae* 2 ราย *Chlamydia psittaci* 1 ราย *Mycoplasma pneumoniae* & *Chlamydia pneumoniae* mixed infection 2 ราย ผู้ป่วยทุกรายมีระดับซีรัมไตเตอร์สูงขึ้นตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไปเมื่อเทียบระหว่างซีรัมครั้งแรกกับซีรัมที่ระยะ 2-3 สัปดาห์ถัดไป ไม่พบ *Legionella pneumophila* ทั้งจากการตรวจ serology และ urine antigen ลักษณะภาพรังสีทรวงอกส่วนใหญ่เป็นในปอดกลีบเดียว (72%) และเป็นแบบ alveolar infiltration (68%)

จากข้อมูลปัจจุบันพบว่าเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติ มีอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน ดังนั้นการรักษาจึงควรพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชืวดังกล่าวโดยอาศัยข้อมูลทางระบาดวิทยาของท้องถิ่นและลักษณะทางคลินิกเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

**Abstract:** Oonsaemathum S and Durongkaverroj P. Role of atypical pathogens in community acquired pneumonia at Rajavithi Hospital. Thai J Tuberc Chest Dis and Crit Care 2004;25: 155-163

*Department of Medicine, Rajavithi Hospital, Ministry of Public Health*

Establishing an etiological diagnosis of atypical respiratory pathogens in community acquired pneumonia has been handicapped by a general lack of diagnostic facilities and expense. This prospective study was done to determine atypical pathogens causing community-acquired pneumonia (CAP) at Rajavithi Hospital by serology and PCR method. There were twenty-two adult patients fulfilling the clinical of CAP from February 2002 to November 2002. Etiological diagnosis was based on seroconversion or significant changes in antibody titer of the patients with paired sera. Seven patients (31.8%) had pneumonia due to atypical pathogens, with *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, and *Mycoplasma pneumoniae* & *Chlamydia pneumoniae* mixed infection responsible for 2, 2, 1 and 2 patients, respectively. The majority of chest x-ray showed one lobe lesion (72%) and alveolar infiltration (68%).

The data indicate that the incidence of atypical pathogens causing CAP is increasing. The treatment of CAP should cover atypical pathogens. To achieve the best outcome of therapy, however, physicians must be aware of local epidemiologic study and clinical features.

## บทนำ

โรคปอดอักเสบในชุมชนอาจเกิดจากเชื้อโรคได้หลายชนิด เช่น แบคทีเรีย ไวรัส หรือเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติ (atypical pathogens)<sup>1,2</sup> เชื้อแต่ละชนิดต้องอาศัยการตรวจเพื่อหาสาเหตุ ซึ่งโดยปกติก็จะตรวจได้เฉพาะเชื้อแบคทีเรียบางตัวเท่านั้น เชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติอื่นๆ ที่พบเป็นสาเหตุของปอดอักเสบต้องอาศัยการตรวจวิธีพิเศษนอกเหนือจากการตรวจตามปกติ ได้แก่ การเพาะเชื้อ ตรวจหาแอนติเจนและแอนติบอดี ซึ่งมีค่าใช้จ่ายและใช้เวลานานกว่าจะทราบผล ทำให้ต้องตัดสินใจให้การรักษาก่อน การศึกษาครั้งนี้เพื่อหาอุบัติการณ์ของเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติที่พบบ่อยได้แก่ *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* และ *Legionella pneumophila* ที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบในชุมชน เพื่อจะเป็นแนวทางที่จะเลือกใช้ยาปฏิชีวนะต่างๆ เพื่อการรักษาได้ถูกต้องในโรงพยาบาลราชวิถี โดยการใช้การตรวจทาง

serology, polymerase-chain reaction (PCR) method และ urine for *Legionella* antigen test

## วิธีการ

เป็นการศึกษาแบบ prospective study ระยะเวลาการศึกษาตั้งแต่ กุมภาพันธ์ 2545 ถึง พฤศจิกายน 2545 รวมระยะเวลา 10 เดือน

## เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

1. มี new infiltration ในภาพรังสีทรวงอกที่ไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น
2. มีอาการและอาการแสดงอย่างน้อย 3 อย่าง จากข้อต่อไปนี้
  - มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเสมหะอย่างฉับพลัน
  - มีอาการไอ
  - มีไข้ภายใน 24 ชั่วโมง ที่ผ่านมามากกว่า 38°C

- rales or evidence of pulmonary consolidation
- leukocytosis or malaise (WBC > 10,000/mm<sup>3</sup> or > 15% bands)
- myalgia or gastrointestinal symptoms or malaise

3. ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับคำอธิบายและเซ็นใบยินยอมร่วมการศึกษา

### เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. เป็น tuberculosis, nosocomial pneumonia, lung cancer, aspiration pneumonia, bronchiectasis, HIV infection, systemic immunosuppressant
2. เคยนอนโรงพยาบาลในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวทุกรายจะได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกาย ตรวจเลือด เสมหะ ปัสสาวะ และถ่ายภาพรังสีทรวงอกในวันแรกที่มา และจะได้รับการรักษาตามขั้นตอนปกติ จากนั้นจะนัดผู้ป่วยมาตรวจซ้ำอีก 2-3 สัปดาห์ เพื่อดูอาการและตรวจเลือดซ้ำ

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการแปลผลโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้

1. *Mycoplasma pneumoniae* ตรวจหา Mycoplasma antibody ด้วยวิธี particle agglutination กับ serum โดยใช้ Serodia Mycoll, manufactured by Fujirebio, Japan การแปลผลคือผลบวกเมื่อมีไตเตอร์เพิ่มขึ้นหรือลดลงตั้งแต่ 4 เท่าของ serum ระหว่างครั้งที่ 1 และ 2 หรือไตเตอร์ตั้งแต่ 1:160 ทั้ง 2 ครั้งร่วมกับผล PCR positive<sup>3</sup>

2. *Chlamydia pneumoniae* และ *Chlamydia psittaci* ตรวจหา Chlamydia antibody ด้วยวิธี micro-immunofluorescence test for IgM, IgG, IgA; manufactured by MRL, USA<sup>4,5</sup> การแปลผลคือ ผลบวกเมื่อมีไตเตอร์เพิ่มขึ้นหรือลดลงตั้งแต่ 4 เท่าของ serum ระหว่างครั้งที่ 1 และ 2 หรือไตเตอร์ตั้งแต่ 1:512 ทั้ง 2 ครั้ง ร่วมกับผล PCR positive

3. *Legionella pneumophila* ตรวจหา *Legionella* antibody ด้วยวิธี immunofluorescence test; manufactured by MARDX, USA การแปลผลคือผลบวกเมื่อมีไตเตอร์เพิ่มขึ้นหรือลดลงตั้งแต่ 4 เท่าของ serum ระหว่างครั้งที่ 1 และ 2 หรือไตเตอร์ตั้งแต่ 1:256 ทั้ง 2 ครั้งร่วมกับตรวจหา urinary antigen โดยวิธี ELISA มีผล positive<sup>6</sup>

### ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยโรคปอดบวมชุมชนที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลราชวิถีและสมัครใจเข้าร่วมการวิจัย ตั้งแต่ กุมภาพันธ์ ถึง พฤศจิกายน 2545 เป็นระยะเวลา 10 เดือน จำนวนผู้ป่วย 27 คน ต่อดอกจากการศึกษาเนื่องจากไม่มาตามแพทย์นัด 4 ราย และเป็นวัณโรคปอด 1 ราย รายละเอียดของผู้ป่วยดังแสดงตามตารางที่ 1

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยใช้ PCR และ serology พบว่า มีผู้ป่วย 7 รายใน 22 รายคิดเป็นร้อยละ 31.8 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น atypical pneumonia แยกออกเป็น *Mycoplasma pneumoniae* 2 ราย *Chlamydia pneumoniae* 2 ราย *Chlamydia psittaci* 1 รายและเป็น *Mycoplasma pneumoniae* & *Chlamydia pneumoniae* mixed infection 2 ราย ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น *Mycoplasma pneumoniae* มีระดับภูมิคุ้มกันในซีรัมระดับไตเตอร์สูงขึ้นตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไปเมื่อเทียบระหว่างซีรัมที่แรกกับซีรัมที่ระยะ 2-3 สัปดาห์ถัดไปและตรวจพบว่า PCR positive 3 ใน 4 ราย ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น *Chlamydia pneumoniae* ผู้ป่วยทั้ง 4 รายมีระดับภูมิคุ้มกัน (IgA) ในซีรัมระดับไตเตอร์สูงขึ้นตั้งแต่ 4 เท่าระหว่างซีรัมครั้งที่ 1 และ 2 โดยผู้ป่วยทุกรายมีผล PCR negative มีผู้ป่วย 2 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น mixed *Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydia pneumoniae* เนื่องจากมีระดับภูมิคุ้มกัน (IgG) ไตเตอร์สูงขึ้นตั้งแต่ 4 เท่าของเชื้อทั้ง 2 ตัว นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับภูมิคุ้มกัน (IgA & IgG) ต่อ *Chlamydia psittaci* ในซีรัมระดับไตเตอร์สูงขึ้น 4 เท่าระหว่างซีรัมครั้งที่ 1 และ 2 การศึกษานี้ไม่พบ *Legionella pneumophila* ทั้งจากการตรวจโดย serology และ urinary antigen ดังแสดงตามตารางที่ 2 และ 3



ตารางที่ 3 แสดงผล PCR และ Serology ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น atypical pneumonia

| ผู้ป่วยรายที่ อายุ PCR result M.pneumoniae |    |                 |                 |                 |                 | Serology        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|--------------------------------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                            |    |                 |                 |                 |                 | IgA             |                 |                 |                 | IgG             |                 |                 |                 |
|                                            |    |                 |                 |                 |                 | C.pneumoniae    |                 | C.psittaci      |                 | C.pneumoniae    |                 | C.psittaci      |                 |
| MP                                         | CP | 1 <sup>st</sup> | 2 <sup>nd</sup> | 1 <sup>st</sup> | 2 <sup>nd</sup> | 1 <sup>st</sup> | 2 <sup>nd</sup> | 1 <sup>st</sup> | 2 <sup>nd</sup> | 1 <sup>st</sup> | 2 <sup>nd</sup> | 1 <sup>st</sup> | 2 <sup>nd</sup> |
| 1                                          | 19 | +               | -               | 1280            | 10240           | 256             | 128             | <16             |                 | 1024            |                 | <16             |                 |
| 2                                          | 47 | -               | -               | <40             |                 | 512             | 1024            | 256             | 1024            | 2048            | 4096            | 256             | 1024            |
| 3                                          | 69 | -               | -               | <40             |                 | <16             | 64              | <16             |                 | 1024            |                 | <16             |                 |
| 4*                                         | 30 | -               | -               | <40             | 10240           | 32              | 128             | <16             |                 | 128             | 512             | <16             |                 |
| 5                                          | 27 | +               | -               | 640             | 2560            | <16             |                 | <16             |                 | <16             |                 | <16             |                 |
| 6                                          | 32 | -               | -               | <40             |                 | 16              | 64              | <16             |                 | 512             |                 | <16             | 16              |
| 7*                                         | 25 | +               | -               | <40             | 10240           | 32              | 128             | <16             |                 | 512             |                 | 16              |                 |

\* Mixed M. pneumoniae and C. pneumoniae infection

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน<sup>4</sup>

| ลักษณะภาพรังสี                            | จำนวนผู้ป่วย (%) |
|-------------------------------------------|------------------|
| One lobe                                  | 16/22 (72.7%)    |
| More than 1 lobe                          | 6/22 (27.2%)     |
| Interstitial shadowing                    | 7/22 (31.8%)     |
| Alveolar shadowing                        | 14/22 (63.6%)    |
| Lobar consolidation                       | 2/22 (9.0%)      |
| Mixed alveolar and interstitial shadowing | 1/22 (4.5%)      |
| Pleural effusion                          | 1/22 (4.5%)      |

ตารางที่ 5 แสดงผลการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ<sup>5</sup> ชุมชนจาก serology, PCR, sputum culture

| เชื้อที่ตรวจพบ                                                 | จำนวนผู้ป่วย (n=22) |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                   | 2                   |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                                    | 2                   |
| <i>Mycoplasma &amp; Chlamydia pneumoniae mixed infection</i>   | 2                   |
| <i>Chlamydia psittaci</i>                                      | 1                   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                  | 2                   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                | 1                   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> | 1                   |
| <i>Escherichia coli</i>                                        | 1                   |
| <b>รวม</b>                                                     | <b>12 (54.5%)</b>   |

## วิจารณ์

เนื่องจากการหาสาเหตุของเชื้อโรคชนิดผิดปกติแบบที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบชุมชนที่เกิดจากเชื้อ atypical pathogens ได้แก่ *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ทำได้ยาก เพราะไม่สามารถตรวจพบจากการย้อมแกรมเสมอและ การเพาะเชื้อต้องอาศัยอาหารเลี้ยงเชื้อโดยเฉพาะซึ่งไม่สามารถทำได้ตามโรงพยาบาลทั่วไป ในปัจจุบันมีรายงานทั้งจากต่างประเทศและในประเทศว่ามีอุบัติการณ์ของเชื้อดังกล่าวมากขึ้น<sup>7-9</sup> ลักษณะทางคลินิกของ atypical pneumonia และ bacteria pneumonia ที่เกิดจากแบคทีเรียอื่นๆ ที่พบบ่อย เช่น *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* และ *Klebsiella pneumoniae* รวมทั้งภาพรังสีทรวงอกไม่สามารถแยกวินิจฉัยโรคดังกล่าวได้<sup>1,10</sup> ดังนั้นการวินิจฉัยโรคที่แน่นอนต้องอาศัยการตรวจทาง serology, PCR และ urinary antigen ตามเกณฑ์วินิจฉัยดังกล่าวมาแล้ว

การศึกษาครั้งนี้พบว่า สามารถให้การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบชนิดผิดปกติแบบจำนวน 7 รายจากผู้ป่วย 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.8 แบ่งเป็น *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma* & *Chlamydia pneumoniae* mixed infection และ *Chlamydia psittaci* เท่ากับร้อยละ 9.0, 9.0, 9.0 และ 4.5 ตามลำดับ ซึ่งเป็นจำนวนที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาในอดีต เหตุผลประการสำคัญได้แก่ ความสามารถในการวินิจฉัยที่ดีขึ้นโดยใช้ serology ทั้งจากผู้ป่วยที่ต้องนอนโรงพยาบาลและจากผู้ป่วยที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก ส่วนการติดเชื้อร่วมระหว่าง *Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydia pneumoniae* 2 รายซึ่งเคยมีในรายงานอื่นๆ มาก่อน<sup>7,11</sup> มักเป็นการติดเชื้อจาก *Chlamydia pneumoniae* เพราะเชื้อสามารถทำลายเยื่อหุลอดลม (ciliostasis) ทำให้มีโอกาสติดเชื้อร่วมกับตัวอื่นได้มากขึ้น<sup>12,13</sup> การศึกษานี้ยังพบว่าการติดเชื้อ *Chlamydia psittaci* 1 ราย ซึ่งเคยรายงานโดยประทีปและคณะ<sup>14</sup> แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มี PCR เป็นลบและไม่ได้ส่งเพาะเชื้อ (cell culture) จึงได้แค่สันนิษฐานว่าเป็น *C. psittaci* pneumonia<sup>15,16</sup> จากการ

ศึกษาของอนันต์และคณะ<sup>7</sup> พบว่าโรคปอดอักเสบชุมชนแบบผู้ป่วยนอกเป็นเชื้อ *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* และ *Legionella pneumophila* คิดเป็นร้อยละ 36.7, 29.6 และ 8.2 และแบบผู้ป่วยในคิดเป็นร้อยละ 16.3, 6.8 และ 5.4 ตามลำดับ โรคปอดบวมชุมชนที่ติดเชื้อร่วมระหว่าง *Mycoplasma pneumoniae* กับ *Chlamydia pneumoniae* แบบผู้ป่วยนอกและใน คิดเป็นร้อยละ 9.1 และ 1.3 ตามลำดับ นอกจากนี้จากการศึกษาร่วมกันของ 12 โรงพยาบาลใน 8 ประเทศของเอเชียเพื่อหาอุบัติการณ์ของโรคปอดอักเสบชุมชนที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติแบบ (atypical pathogens) คิดเป็นร้อยละ 19.9 แบ่งเป็น *Mycoplasma pneumoniae* ร้อยละ 9.4, *Chlamydia pneumoniae* ร้อยละ 4.3 และ *Legionella pneumophila* ร้อยละ 6.2<sup>8</sup> ดังนั้นจะเห็นว่าโรคปอดอักเสบชุมชนชนิดผิดปกติแบบ (atypical pneumonia) มีความสำคัญมากขึ้นในปัจจุบันเนื่องจากมีอุบัติการณ์มากขึ้นและเกิดได้ตลอดปี ซึ่งไม่สามารถให้การวินิจฉัยจากการตรวจและเพาะเชื้อจากเสมหะจากโรงพยาบาลทั่วไป ต้องอาศัยการตรวจทางซีโรโลยีที่มีไโตเตอร์สูงขึ้นตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไปหรือมีไโตเตอร์สูงกว่าเกณฑ์กำหนดร่วมกับมีผล PCR เป็นบวกของเชื้อ *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* หรือมีแอนติเจนในปัสสาวะเป็นบวกของเชื้อ *Legionella pneumophila* serogroup 1 ส่วนเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกและแกรมลบอื่นๆ มีโอกาสเกิดมากขึ้นในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนที่ต้องนอนโรงพยาบาลอายุมากหรือมีโรคประจำตัวเรื้อรังต่างๆ เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เบาหวาน ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น การศึกษานี้ไม่สามารถให้การวินิจฉัยหาเชื้อที่ก่อโรคคิดเป็นร้อยละ 45.5 เนื่องจากข้อจำกัดในการส่งตรวจไวรัสวิธีการเก็บส่งตรวจเสมหะการส่งเพาะเชื้อจากเสมหะและเลือดไม่พบเชื้อหรือไม่ครบถ้วน

## สรุป

จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า เชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติแบบ มีอุบัติการณ์สูงขึ้นมากในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนโดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อยหรืออาการไม่

รุนแรง<sup>1,9,17</sup> ลักษณะทางคลินิกและภาพรังสีทรวงอกไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคจากเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ได้อย่างชัดเจน ไม่สามารถแยกแยะและสังเกตเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติได้ การส่งตรวจทางซีโรโลยีได้ผลช้า ไม่ทันต่อการให้การรักษาค่าใช้จ่ายแพง จึงต้องอาศัยข้อมูลทางระบาดวิทยาของเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติ ได้แก่ *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* และ *Legionella pneumophila* ของท้องถิ่นนั้นๆ ในการพิจารณาให้การรักษาดังนั้นยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides ที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิดผิดปกติ จึงมีที่ใช้อย่างกว้างขวาง<sup>18,19</sup> อย่างไรก็ตามการรักษามักพบโรคปอดบวมชุมชนต้องครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบอื่นๆ ตามลักษณะทางคลินิกร่วมกับองค์ประกอบอื่นๆ ได้แก่ ความรุนแรงของโรค มีโรคปอดเรื้อรัง หรือโรคหัวใจร่วมด้วย ความเสี่ยงต่อการเกิดปอดติดเชื้อ เฉพาะบางชนิดตามแนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชนในประเทศไทย<sup>20</sup>

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบริษัท ไฟเซอร์ ที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัย คุณแพทย์พรณ สุธรรม และคุณยุพา รักเหลือ งานโรคปอด โรงพยาบาลราชวิถี ที่ช่วยทำการศึกษาครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
2. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in community. *Thorax* 2001;56:109-114.
3. Echevarria JM, Leon P, Balfagon P, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection by microparticle agglutination and antibody-capture enzyme-immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:217-220.
4. Bennedsen M, Berthelsen L and Lind I. Performance of three microimmunofluorescence assays for detection of *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin M, G, and A antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:833-839.
5. Freidank HM, Voge H and Eckert K. Evaluation of new commercial microimmunofluorescence test for detection of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Chlamydia psittaci*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 16:685-688.
6. Dominguez JA, Gali N, Pedrosa P, et al. Comparison of the Binax Legionella urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the biotest Legionella urine antigen EIA for detection of Legionella antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. *J Clin Microbiol* 1998;36:2718-2722.
7. Wattanatham A, Chutima C and Nunthapisud P, et al. Community-acquired pneumonia in southeast Asia. The microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest*. 2003;123:1512-1519.
8. Yun-Fong Ngeow, et al. Asian study on the role of atypical pathogens in community acquired pneumonia. Concurrent poster presentations in 8th Asian Pacific Society of Respiratory Congress. Malaysia, December 2003.
9. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M and Saiku P. Study of community acquired pneumonia Bennedsen M, Berthelsen L, Lind I. Performance of three microimmunofluorescence assays for detection of *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin M, G and A antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:833-839.
10. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM and Kapoor WN. Ambulatory patients with community acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical cause. *Am J Med*. 1996;101:508-515.
11. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-1754.
12. Collier AM and Clyde WA Jr. Relationships between *Mycoplasma pneumoniae* and human respiratory epithelium. *Infect Immun* 1977;3:694-701.

13. Shemer-Avni Y and Lieberman D. Chlamydia pneumoniae induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. J Infect Dis 1995;171:1274-1278.
14. Riantawan P and Nunthapisud P. Psittacosis pneumonia: a case report and review of the literature. J Med Assoc Thai 1996;79:55-59.
15. Essig A, Zucs P and Susa M, et al. Diagnosis of ornithosis by cell culture and polymerase chain reaction in a patient with chronic pneumonia. Clin Infect Dis 1995;21:1495-1497.
16. Heddema ER, Kraan MC, Buys-Bergen HE, Smith HE, Wertheim-van Dillen PM. A woman with a lobar infiltration due to psittacosis detected by polymerase chain reaction. Scan J Infect Dis 2003;35:422-424.
17. Bochud PY, Moser F, Erard P, et al. Community-acquired pneumonia: a prospective outpatient study. Medicine (Baltimore) 2001;80:75-87.
18. Vergis EN, Yu VI. Macrolides are ideal for empirical therapy of community-acquired pneumonia in the immunocompetent host. Seminar Respir Infect. 1997;12:322-328.
19. Lieberman D. Atypical pathogen pneumonia. Curr Opin Pul Med. 1997;3:111-115.
20. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชนในประเทศไทย (สำหรับผู้ใหญ่) กรุงเทพฯ: เอสพีการพิมพ์ ตุลาคม 2544.



## ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซาเฟลูคาส ในการรักษาผู้ป่วยโรคหืด

ทัศนียา สุธรรมสมัย วทม.\*

ประพาฬ ยงใจยุทธ พบ.\*

วัชรานุกูล นุญสวัณ พบ.\*\*

รัตนารณณ์ เพื่องทอง พบ.\*\*\*

เฉลิม ลีวศรีสกุล พบ.\*\*\*\*

\*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*\*\*หน่วยโรคภูมิแพ้ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

\*\*\*\*โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

**บทคัดย่อ :** ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซาเฟลูคาสในการรักษาผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการในขนาดน้อยถึงปานกลาง จำนวน 112 ราย ในการศึกษาแบบเปิดโดยใช้ยาซาเฟลูคาสขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาเดิมที่ผู้ป่วยใช้ติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในระหว่างการศึกษ ผู้ป่วยจะต้องบันทึกค่า PEFr อาการหอบในแต่ละวัน และจำนวนยา  $\beta_2$ -agonist ชนิดสูดดมที่ใช้เพื่อบรรเทาอาการ รวมทั้งอาการแทรกซ้อนเนื่องจากยาที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจสอบสมรรถภาพการทำงานของปอดและสมรรถภาพการทำงานของตับที่คลินิกในระยะก่อนและหลังได้รับการรักษา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซาเฟลูคาส วัดจากการเปลี่ยนแปลงของอาการ จำนวนยาขยายหลอดลมที่ใช้ สมรรถภาพการทำงานของปอดและอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นรวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีค่า FEV<sub>1</sub> เพิ่มขึ้นจาก 1.62 เป็น 1.71 และ 1.74 ลิตร พร้อมกับมี PEFr เพิ่มขึ้นจาก 278.19 เป็น 299.17 และ 313.31 ลิตร/นาที ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ตามลำดับ ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ PEFr ในตอนเช้าจากบันทึกประจำวันของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจาก 294.11 เป็น 314.7 และ 316.27 ลิตร/นาที สำหรับ PEFr ก่อนเข้านอนเพิ่มขึ้นจาก 295.93 เป็น 316.38 และ 320.66 ลิตร/นาที รวมทั้งมีค่าเฉลี่ยของอาการหอบหืดในเวลากลางวันและกลางคืนลดลงจาก 0.53 เป็น 0.42, 0.29 และ จาก 1.41 เป็น 1.02, 0.84 ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังให้ยาเช่นกัน นอกจากนี้ยังพบว่าค่าเฉลี่ยของการใช้ยาขยายหลอดลม  $\beta_2$ -agonist ชนิดสูดดม ลดลงจาก 2.25 เป็น 1.54 และ 1.13 ตามลำดับ การศึกษานี้มีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 1.8) เกิดอาการแทรกซ้อนเนื่องจากยา ได้แก่ ปวดศีรษะหรือใจสั่น และผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 2.6) มีระดับ aminotransferase ในเลือดสูงกว่าค่าปกติ 3 เท่าโดยไม่มีอาการแสดงของตับอักเสบเกิดขึ้น และกลับคืนเป็นปกติได้หลังหยุดยา ซาเฟลูคาสจึงเป็นยารักษาโรคหืดอีกขนานหนึ่งที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาเพื่อควบคุมอาการของผู้ป่วยโรคหืดได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

**Abstract:** T. Suthamsmai\*, P. Youngchaiyud\*, W. Boonsawat\*\*, R. Fuengthong\*\*\* and C. Liwsrisakun. Efficacy and safety of Zafirlukast in the treatment of Thai asthmatic patients. Thai J Tuberc Chest Dis and Crit Care 2004;25:163-172

\* Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University \*\* Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen \*\*\* Phar Mongkut Klao Hospital \*\*\*\* Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

The efficacy and safety of Zafirlukast was assessed as maintenance therapy for patient with mild to moderate asthma. A total of 112 patients were enrolled in a 8 week, non-randomized, open-label extension multicentre trial in Thailand using Zafirlukast at the dosage of 20 mg twice daily for 8 weeks. Efficacy assessed by clinical evaluation, number of  $\beta_2$ -agonist used, spirometry and daily Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) measurement. Safety evaluated by adverse events and laboratory tests. Zafirlukast has demonstrated statistically significance improved in pulmonary function both  $FEV_1$  and PEFR. The mean  $FEV_1$  was 1.62 L. at baseline and was increase to 1.71 L. at week 4 and to 1.74 L. at week 8. The mean PEFR was 278.17 L/min at baseline and increased to 299.17 L/min at week 4 and to 313.31 L/min at week 8. The results of morning and evening PEFR from the dairy card data show improvements after the treatment of Zafirlukast. The mean morning PEFR was 294.11 L/min before treatment and was increased to 314.7 L/min at week 4 and 316.27 L/min at week 8 after treatment while the mean evening PEFR was 295.93 L/min before treatment and was increased to 316.38 L/min at week 4 and 320.66 L/min at week 8 after treatment. Zafirlukast also decreased daytime asthma symptom score from 0.53 before treatment to 0.42 at week 4 and 0.29 at week 8; and night-time asthma symptom from 1.41 before treatment to 1.02 and 0.84 at week 8 while the mean used of  $\beta_2$ -agonist was decreased from 2.25 to 1.54 at week 4 and 1.13 at week 8 of treatment. Two patients (1.8%) had adverse events, (headache or palpitation) during the trial. Asymptomatic increases in serum aminotransferase levels of three times the upper limit of normal values were seen in 3 patients (2.6%). These adverse events and abnormal increase in serum aminotransferase returned to normal after discontinue of Zafirlukast. The result of this trial demonstrate that Zafirlukast is safe and effective for the prophylactic treatment of asthma.

## บทนำ

โรคหืดเป็นโรคของระบบทางเดินหายใจที่พบบ่อย และเป็นโรคหนึ่งที่มีอุบัติการณ์ของการเจ็บป่วยเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้ว และประเทศที่กำลังพัฒนา พยาธิสรีรวิทยาสำคัญของโรคนี้ประกอบด้วย การอักเสบเรื้อรังของหลอดลมโดยมีเซลล์หลายชนิด

แทรกตัวอยู่ในชั้นเยื่อหลอดลม ร่วมกับการที่หลอดลมมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อตัวกระตุ้นได้ไวกว่าคนปกติ กลไกในการเกิดการหดเกร็งของหลอดลมเกิดจากการปลดปล่อยสารต่างๆ เช่น histamine, cysteinyl leukotrienes (CysLTs), prostaglandin, thromboxane ฯลฯ

ในปัจจุบันพบว่า cysteinyl leukotrienes เป็น mediators สำคัญในการเกิดการอักเสบและหดเกร็งของหลอดลม โดย CysLTs ออกฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์หลายชนิด เช่น mast cell, eosinophil เคลื่อนตัวเข้าไปอยู่ในผนังหลอดลม และ CysLTs ยังกระตุ้น cationic protein ทำให้เกิดการลอกตัวของเยื่อหลอดลมบวม มีผลทำให้เยื่อหลอดลมมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อตัวกระตุ้นมากขึ้นร่วมกับการกระตุ้น mucous gland ทำให้มีจำนวนเสมหะและเยื่อหลอดลมบวมมากขึ้น ในระยะ 20 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นคว้าหาหนทางใหม่เพื่อออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ CysLTs เพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคหืด ยาดังกล่าวประกอบด้วยยาในกลุ่มแรกคือออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ 5 - lipoxxygenase ที่เรียกว่า leukotriene synthesis inhibitor ตัวอย่างเช่น Zileuton ส่วนยา กลุ่มที่ 2 เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ receptor ที่เรียกว่า leukotriene receptor antagonist (LTRA) เช่น Pranlukast, Zafirlukast และ Montelukast

### วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซาเฟอลูคาส (Zafirlukast) ในการรักษาผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการทางคลินิกในขนาดน้อยถึงปานกลาง โดยให้ยานี้รับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ร่วมกับยารักษาโรคหืดที่ผู้ป่วยกำลังใช้อยู่ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซาเฟอลูคาส ในการรักษาผู้ป่วยโรคหืด วัดจากการเปลี่ยนแปลงของอาการผู้ป่วย จำนวนยาขยายหลอดลมที่ผู้ป่วยใช้ การเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพการทำงานของปอด และอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### วัตถุประสงค์และวิธีการ

ผู้ป่วย: ผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการหอบในขนาดน้อยถึงปานกลาง ทั้งหญิงและชาย อายุระหว่าง 12-60 ปี สำหรับผู้ป่วยหญิงจะต้องไม่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร และต้องหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าในการศึกษานี้จะต้องผ่านข้อกำหนดต่าง ๆ ในการศึกษาดังต่อไปนี้

1. สามารถบันทึกค่า Peak Expiratory Flow Rate

(PEFR) ด้วยเครื่อง Peak Flow Meter และอาการหอบหืดในแต่ละวันได้อย่างถูกต้อง

2. มีค่า Forced Expiratory Volume at one second (FEV<sub>1</sub>) ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ของค่าคาดคะเนในคนปกติ

3. สมรรถภาพการทำงานของปอดในรอบปีที่ผ่านมาประกอบด้วย

- 3.1 มีการเปลี่ยนแปลงของค่า FEV<sub>1</sub> มากกว่าร้อยละ 15 หรือ

- 3.2 มีการเพิ่มของค่า FEV<sub>1</sub> หลังจากได้รับยาขยายหลอดลม Salbutamol ในขนาด 400 µg เกินกว่าร้อยละ 15 หรือ

- 3.3 มีการเพิ่มของค่า FVC หรือ FEV<sub>1</sub> หลังได้รับยาขยายหลอดลม เกินกว่าร้อยละ 12 หรือ 200 มล.

4. ได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดดมในขนาดคงที่ อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมในการศึกษา และมีการใช้  $\beta_2$ -agonist ชนิดสูดดมเป็นครั้งคราว เพื่อบรรเทาอาการหอบหืด

5. มีอาการหอบหืดเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 5.1 มีอาการหอบในแต่ละวัน (symptom score) เท่ากับ 2 หรือมากกว่า ในช่วง 4 - 7 วันก่อนทำการการศึกษา หรือ

- 5.2 มีอาการหอบจนต้องใช้ยา  $\beta_2$ -agonist เพื่อควบคุมอาการอย่างน้อย 4 วัน ในช่วง 7 วันสุดท้ายก่อนทำการการศึกษา หรือ

- 5.3 มีอาการหอบในช่วงกลางคืนเกิดขึ้นอย่างน้อย 4 ใน 7 วัน ก่อนทำการการศึกษา จนรบกวนการนอนหลับ

นอกจากนี้ผู้ป่วยจะต้องไม่มีอาการเจ็บที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในระยะ 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมในการศึกษา หรือต้องไม่เป็นผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการหอบเป็นครั้งคราว และไม่มีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนต้น ในช่วง 6 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมในการศึกษา ผู้ป่วยจะต้องไม่ได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ทั้งชนิดรับประทาน หรือฉีดในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมในการศึกษา และต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยา anti-histamine,

ketotifen, long-acting  $\beta_2$ -agonist และ theophylline รวมทั้งยาในกลุ่ม anticholinergics และยาขยายหลอดลมชนิดรับประทานในระยะสองสัปดาห์ก่อนการศึกษา และตลอดเวลาที่ทำการศึกษา

**ยาที่ใช้ในการศึกษา :** ซาเฟลลูคาส ขนาด 20 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในตอนเช้า และเย็น สำหรับการรักษาโรคหืดที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ ชนิดสูดดม ให้คงขนาดเดิมไว้ตลอดการศึกษา ส่วนยาขยายหลอดลม  $\beta_2$ -agonist ชนิดสูดดม ให้ใช้เพื่อบรรเทาอาการที่เกิดขึ้นเป็นครั้งคราวเท่านั้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเปิด โดยใช้ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาลศรีนครินทร์, โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบถ้วนตามที่กำหนดไว้ จะได้รับการตรวจวัดสมรรถภาพการทำงานของปอดในช่วง 2 สัปดาห์แรก ซึ่งเป็นช่วงคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา และจะมีการประเมินอาการทางคลินิก ร่วมกับการตรวจสมรรถภาพการทำงานของปอดเกี่ยวกับ  $FEV_1$  และ PEFr เข้าในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังให้ยา รวมทั้งมีการตรวจสมรรถภาพการทำงานของปอดในระดับก่อน และหลังให้ยาซาเฟลลูคาสในสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา ตลอดการศึกษาผู้ป่วยจะต้องบันทึกค่าต่างๆ ดังต่อไปนี้

**1. Peak Expiratory Flow Rate (PEFR):** ผู้ป่วยจะต้องบันทึกค่า PEFR วันละสองครั้งในตอนเช้า และก่อนเข้านอน โดยวัดด้วยเครื่อง Mini-Wright Peak Flow Meter การวัดค่า PEFR จะต้องทำก่อนการใช้ยาขยายหลอดลม  $\beta_2$ -agonist อย่างน้อย 3 ชั่วโมง

**2. อาการหอบที่เกิดขึ้นในแต่ละวัน** ทั้งในเวลากลางวัน และกลางคืน ใช้วิธีการให้คะแนนดังต่อไปนี้

- 0 คะแนน = ไม่มีอาการหอบหืด
- 1 คะแนน = มีอาการหอบหืดแต่สามารถทนได้ โดยไม่รบกวนกิจวัตรประจำวัน
- 2 คะแนน = อาการหอบหืดทำให้รู้สึกไม่สบายในการ

ทำกิจวัตรประจำวัน หรือรบกวนการนอนหลับ

3 คะแนน = อาการหอบหืดทำให้ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวัน หรือนอนหลับ

**3. ปริมาณของยาขยายหลอดลมชนิดสูดดมที่ใช้ในแต่ละวัน:** โดยแบ่งเป็นจำนวนครั้งของยาที่ใช้ในช่วงเวลากลางวัน และกลางคืน

**4. อาการแทรกซ้อนและความผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้น** ในระหว่างทำการศึกษา

### การประเมินผลการศึกษา

การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของอาการ และจำนวนของยาขยายหลอดลม  $\beta_2$ -agonist ชนิดสูดดมที่ใช้หลังให้ยาซาเฟลลูคาส เปรียบเทียบกับช่วงก่อนให้ยา ใช้วิธี ANOVA ส่วนการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพการทำงานของปอดที่เกิดขึ้น ใช้วิธี pair t-test

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหอบหืดทั้งหมด 124 ราย ที่เลือกเข้าในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยจำนวน 112 ราย ที่ผ่านการคัดกรอง โดยแบ่งเป็นชาย 36 ราย หญิง 76 ราย อายุระหว่าง 13-59 ปี อายุเฉลี่ย 43.2 ปี ในระหว่างการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 11 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากใช้ยารักษาโรคหอบชนิดอื่นที่ไม่ได้กำหนดไว้ในการศึกษา ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 2 ราย ที่มีอาการกำเริบของโรคจนต้องให้การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ชนิดรับประทาน หรือฉีด และยังมีผู้ป่วยอีก 2 ราย ที่มีอาการแทรกซ้อน (ปวดศีรษะร่วมกับชาบริเวณต้นคอ 1 ราย หลังได้รับยาซาเฟลลูคาส 3 วัน และใจสั่นหลังรับประทานยาซาเฟลลูคาส 4 วัน อีก 1 ราย) จนทำให้ไม่สามารถร่วมในการศึกษาจนจบได้ ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาจนจบโครงการศึกษานี้ลดลงเหลือ 99 ราย

สมรรถภาพการทำงานของปอดเกี่ยวกับ  $FEV_1$  และ PEFr ในคลินิกของโรงพยาบาล ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษา, สัปดาห์ที่ 4 และ 8 ของการศึกษา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของปริมาตรสูงสุดของลมหายใจออกใน 1 วินาทีแรก ( $FEV_1$ ) เพิ่มขึ้นจาก  $1.62 \pm 0.51$  ลิตรเป็น  $1.71 \pm 0.58$  และ  $1.74 \pm 0.56$  ลิตร ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของอัตราเร็วสูงสุดของการหายใจ (PEFR) เพิ่มขึ้นจาก

$278.19 \pm 94.07$  เป็น  $299.17 \pm 99.6$  และ  $313.31 \pm 100.3$  ลิตร/นาที ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ของการรักษาด้วยซาเฟอลูคาส ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวพบว่ามี ความแตกต่างจากค่าพื้นฐานที่มีนัยสำคัญในทางสถิติ

**ตารางที่ 1** การเปลี่ยนแปลงของค่า  $FEV_1$  และ PEFR ในคลินิก เปรียบเทียบช่วงพื้นฐานก่อนการศึกษา กับสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังได้รับการรักษาด้วยยาซาเฟอลูคาส

|                           | Actual measurement<br>(L.) $\pm$ SD | % Predicted<br>Values | Percent changes   |         |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|---------|
|                           |                                     |                       | Means SD          | P Value |
| <b><math>FEV_1</math></b> |                                     |                       |                   |         |
| Week 0 (Baseline)         | $1.62 \pm 0.51$                     | $62.06 \pm 13.2$      | $6.78 \pm 20.02$  | 0.003   |
| Week 4                    | $1.71 \pm 0.58$                     | $65.28 \pm 15.7$      | $9.14 \pm 20.23$  | < 0.001 |
| Week 8                    | $1.74 \pm 0.56$                     | $66.65 \pm 14.3$      |                   |         |
| <b>PEFR</b>               | <b>L/min.</b>                       |                       |                   |         |
| Week 0 (Baseline)         | $278.19 \pm 94.07$                  |                       |                   |         |
| Week 4                    | $299.17 \pm 99.62$                  |                       | $11.49 \pm 29.41$ | <0.001  |
| Week 8                    | $313.31 \pm 100.33$                 |                       | $15.98 \pm 28.8$  | <0.001  |

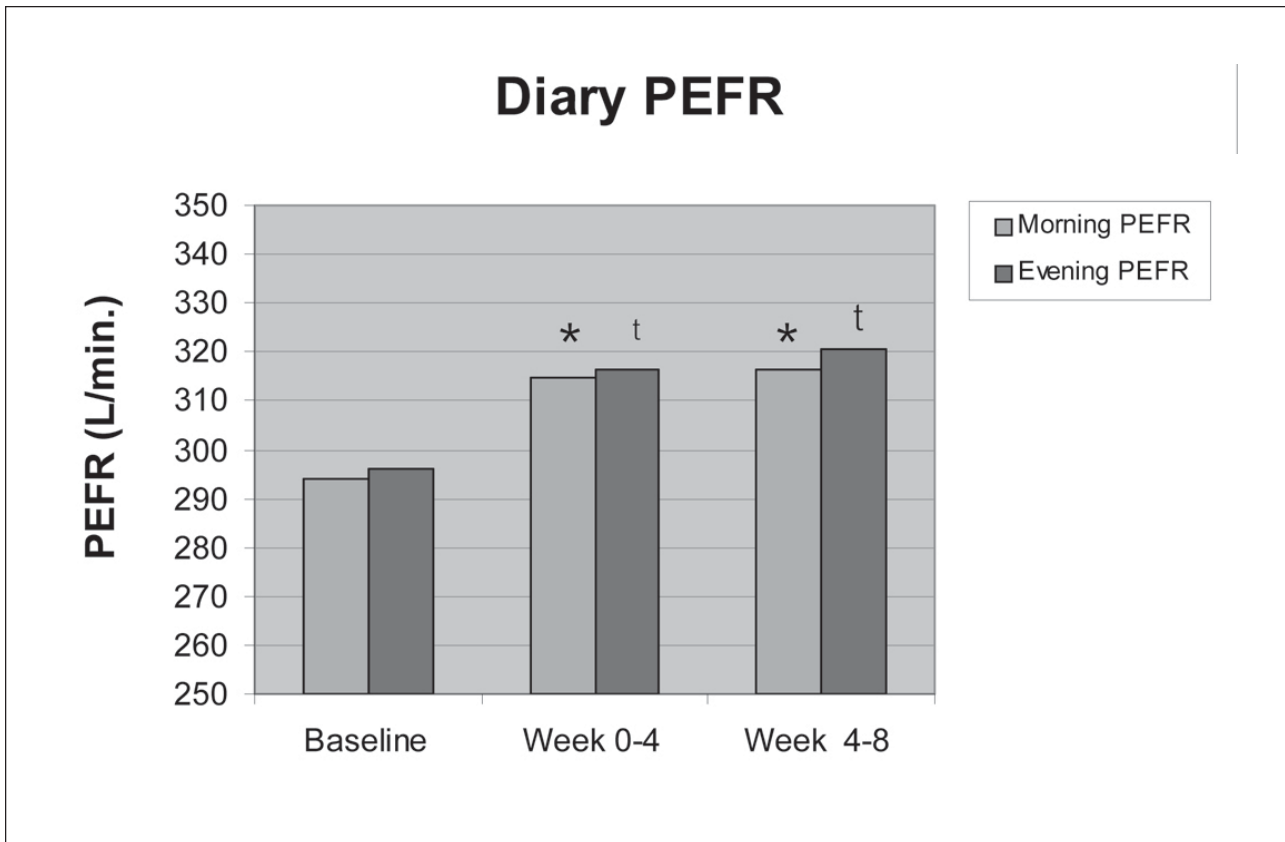
การเปลี่ยนแปลงของอัตราเร็วสูงสุดของการหายใจ (PEFR) ในตอนเช้าและก่อนนอน จากบันทึกประจำวันของผู้ป่วย เปรียบเทียบในช่วงก่อนให้ยากับสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังได้รับการรักษาด้วยยาซาเฟอลูคาส ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 และรูปที่ 1 ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของ PEFR ในตอนเช้า สูงขึ้นจาก  $294.11 \pm 2.81$  เป็น  $314.7 \pm 19.35$

และ  $316.27 \pm 5.68$  ลิตร/นาที และค่าเฉลี่ยของ PEFR ก่อนเข้านอน สูงขึ้น จาก  $295.93 \pm 19.47$  เป็น  $316.38 \pm 3.45$  และ  $320.66 \pm 2.63$  ลิตร/นาที ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังให้ยาตามลำดับ โดยการเปลี่ยนแปลงนี้พบว่ามี ความแตกต่าง จากค่าพื้นฐานที่มีนัยสำคัญในทางสถิติ

**ตารางที่ 2** การเปลี่ยนแปลงของอัตราเร็วสูงสุดของการหายใจในตอนเช้าและก่อนนอน จากสมุดบันทึกประจำวันของผู้ป่วย เปรียบเทียบช่วงพื้นฐานก่อนการศึกษา กับสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังได้รับการรักษาด้วยยาซาเฟอลูคาส

|                        | Mean<br>(L/min) | Standard deviation | P Value |
|------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| <b>ตอนเช้า</b>         |                 |                    |         |
| ก่อนได้รับยา           | 294.11          | $\pm 2.81$         |         |
| หลังได้รับยา 4 สัปดาห์ | 314.70          | $\pm 19.35$        |         |
| หลังได้รับยา 8 สัปดาห์ | 316.27          | $\pm 5.68$         | 0.002   |
| <b>ก่อนเข้านอน</b>     |                 |                    | < 0.001 |
| ก่อนได้รับยา           | 295.93          | $\pm 19.47$        |         |
| หลังได้รับยา 4 สัปดาห์ | 316.38          | $\pm 3.45$         | 0.001   |
| หลังได้รับยา 8 สัปดาห์ | 320.66          | $\pm 2.63$         | <0.001  |

**รูปที่ 1** แสดงค่าเฉลี่ยของ PEFR จากสมุดบันทึกประจำวันของผู้ป่วย เปรียบเทียบช่วงพื้นฐานก่อนการศึกษากับสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังได้รับการรักษาด้วยยาซาเฟลูคาส



\* และ <sup>t</sup> = มีความแตกต่างจากพื้นฐานที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่าเฉลี่ยของอาการหอบหืดที่เกิดขึ้น ทั้งในเวลา กลางวัน และกลางคืน ในระยะก่อนและหลังให้การรักษาด้วย ยาซาเฟลูคาส ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าหลังจาก การรักษาด้วยยาซาเฟลูคาส ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ อาการหอบเหนื่อยในช่วงกลางวันลดลงจาก  $0.53 \pm 0.06$  เป็น  $0.42 \pm 0.03$  และ  $0.29 \pm 0.07$  ส่วนค่าเฉลี่ยของ อาการหอบเหนื่อยในเวลากลางคืนลดลงจาก  $1.41 \pm 0.12$  ไปเป็น  $1.02 \pm 0.06$  และ  $0.84 \pm 0.04$  ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ของการรักษาด้วยยาซาเฟลูคาสตามลำดับ

สำหรับอาการหอบจนทำให้ต้องตื่นขึ้นจากการ นอนหลับนั้นมีการลดลงจาก  $0.59 \pm 0.14$  ครั้ง/คืน เป็น  $0.38 \pm 0.05$  และ  $0.24 \pm 0.04$  ครั้ง/คืน ในสัปดาห์ที่ 4

และ 8 หลังให้ยา ตามลำดับ และการลดลงนี้พบมีความ แตกต่างจากพื้นฐานที่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในสัปดาห์ ที่ 4 และ 8 ส่วนค่าเฉลี่ยของการใช้ยาขยายหลอดลม  $\beta_2$ -agonist ในระยะก่อนและหลังให้ยาซาเฟลูคาส ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 ซึ่งจะพบว่าจำนวนครั้งของการ ใช้ยาขยายหลอดลม  $\beta_2$ -agonist ในการรักษาอาการ หอบหืดที่เกิดขึ้น ได้ลดลงจาก  $2.25 \pm 0.16$  ครั้ง/วัน เป็น  $1.54 \pm 0.09$  และ  $1.13 \pm 0.09$  ครั้ง/วัน หลังได้รับยา ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ตามลำดับ และพบมีความแตกต่าง ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 3** ค่าเฉลี่ยของอาการหอบหืด ที่เกิดขึ้นในเวลากลางวันและกลางคืน จากสมุดบันทึกประจำวันของผู้ป่วย เปรียบเทียบช่วงพื้นฐานก่อนการศึกษากับสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังได้รับการรักษาด้วยยาซาเฟอูลูคาส

| (symptom scores)                         | Mean | Standard deviation | P Value |
|------------------------------------------|------|--------------------|---------|
| <b>กลางวัน</b>                           |      |                    |         |
| ก่อนได้รับยา                             | 0.53 | ± 0.06             |         |
| หลังได้รับยา 4 สัปดาห์                   | 0.42 | ± 0.03             | < 0.001 |
| หลังได้รับยา 8 สัปดาห์                   | 0.29 | ± 0.07             | < 0.001 |
| <b>กลางคืน</b>                           |      |                    |         |
| ก่อนได้รับยา                             | 1.41 | ± 0.12             |         |
| หลังได้รับยา 4 สัปดาห์                   | 1.02 | ± 0.06             | < 0.001 |
| หลังได้รับยา 8 สัปดาห์                   | 0.84 | ± 0.04             | < 0.001 |
| <b>อาการหอบที่ทำให้ต้องตื่นในกลางคืน</b> |      |                    |         |
| ก่อนได้รับยา                             | 0.59 | ±0.14              |         |
| หลังได้รับยา 4 สัปดาห์                   | 0.38 | ±0.05              | < 0.001 |
| หลังได้รับยา 8 สัปดาห์                   | 0.24 | ±0.04              | < 0.001 |

**ตารางที่ 4** ค่าเฉลี่ยของการใช้ยาขยายหลอดลม  $\beta_2$ -agonist ชนิดสูดดม เพื่อบรรเทาอาการ จากสมุดบันทึกประจำวันของผู้ป่วย เปรียบเทียบช่วงพื้นฐานก่อนการรักษา กับสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังได้รับการรักษาด้วยยาซาเฟอูลูคาส

|                        | Mean | Standard deviation | P Value |
|------------------------|------|--------------------|---------|
| ก่อนได้รับยา           | 2.25 | ± 0.16             |         |
| หลังได้รับยา 4 สัปดาห์ | 1.54 | ± 0.09             | 0.001   |
| หลังได้รับยา 8 สัปดาห์ | 1.13 | ± 0.09             | < 0.001 |

อาการข้างเคียงเนื่องจากยา : ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาซาเฟอูลูคาสได้ดี โดยในช่วงแรกตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาจนถึงสัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับประทานยาซาเฟอูลูคาส คิดเป็นร้อยละ 92.3 ในขณะที่การใช้ยาในช่วงสัปดาห์ที่ 4 ถึง 8 ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 97.7 สำหรับผู้ป่วยสองราย (ร้อยละ 1.8) ที่มีอาการแทรกซ้อน ชนิดปวดศีรษะ ร่วมกับอาการชาบริเวณต้นคอ หรือใจสั่น หลังรับประทานยาซาเฟอูลูคาส

ไม่สามารถร่วมในการศึกษาจนจบได้ เมื่อหยุดยาซาเฟอูลูคาสพบว่าอาการดังกล่าวหายเป็นปกติภายใน 2-3 วัน นอกจากนี้ผู้ป่วยอีก 3 ราย (ร้อยละ 2.6) ที่มีระดับ aminotransferase ในเลือดสูงเกินกว่า 3 เท่าของค่าปกติ แต่ไม่พบอาการ ตัวอักเสบ เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง เกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา การติดตามผู้ป่วยในระยะต่อมาพบว่าระดับ aminotransferase ของผู้ป่วยทั้ง 3 รายนี้กลับคืนเป็นปกติหลังหยุดยาซาเฟอูลูคาส

## วิจารณ์

Cysteinyl leukotrienes เป็นสารที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ arachidonic acid ในขบวนการตอบสนองต่อปฏิกิริยาทาง immune สารสำคัญในกลุ่มนี้ได้แก่ LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> และ LTE<sub>4</sub> เป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดการอักเสบ และหลอดลมหดเกร็ง ยาที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cysteinyl leukotrienes เช่น Pranlukast, Montelukast และ Zafirlukast จะออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cysteinyl leukotrienes ที่ receptor ทำให้มีอุบัติการณ์ของอาการแทรกซ้อนเนื่องจากยาเกิดขึ้นน้อยมาก ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายาลูคาสมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการโรคหืดได้ดี โดยมีอาการและการใช้ยาขยายหลอดลมชนิด  $\beta_2$ -agonist เพื่อบรรเทาอาการลดลงพร้อม ๆ กันมีสมรรถภาพการทำงานของปอดเพิ่มขึ้นตลอดระยะเวลา 8 สัปดาห์ที่ได้รับการรักษา Fish JE และคณะ<sup>1</sup> พบว่าการใช้ยาเฟลลูคาสร่วมกับยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับอยู่จะทำให้อาการและสมรรถภาพการทำงานของปอดดีขึ้นในขณะที่มีการใช้ยาขยายหลอดลมเพื่อบรรเทาอาการลดลงตั้งแต่วันที่สองของการรักษา และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว จะมีอยู่ตลอดเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยานี้ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาในระยะเวลาเพียง 8 สัปดาห์ จึงไม่สามารถแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของยาในการควบคุมอาการของโรคในระยะยาวได้ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาในระยะยาวหลายการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพของยาในการควบคุมอาการจะคงอยู่ตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยานี้<sup>1-3</sup> และผลการศึกษานี้ยังตรงกับการศึกษาอื่นอีกหลายการศึกษา ที่แสดงให้เห็นว่า Anti-leukotriene มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการของโรคหืดได้เป็นอย่างดี<sup>4-11</sup> การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของซาเฟลลูคาสกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดดม ในการศึกษาของ Knorr B และคณะ<sup>12</sup> พบว่าในระยะแรกของการรักษาผู้ป่วยโรคหืดที่มีความรุนแรงของโรคในขนาดปานกลาง คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดดมจะทำให้ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของปอดเกี่ยวกับ FEV<sub>1</sub> สูงขึ้นและดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Montelukast อย่างไร-

ก็ตามการใช้ยาทั้งสองนี้ติดต่อกันเป็นเวลานานถึง 12 เดือน จะไม่พบความแตกต่างระหว่างประสิทธิภาพในการควบคุมอาการ และสมรรถภาพการทำงานของปอดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองในผู้ป่วยโรคหืดเรื้อรังที่มีความรุนแรงของโรคในขนาดปานกลาง Busse W และคณะ<sup>13</sup> พบว่า Fluticasone มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการได้ดีกว่าซาเฟลลูคาส Calhoun W<sup>14</sup> พบว่าการใช้ยาเฟลลูคาส ในขนาด 80 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง จะทำให้ระดับ aminotransferase ในเลือดของผู้ป่วยบางรายสูงโดยไม่มีอาการแสดงของตับอักเสบ ในขณะที่ Fish JE และคณะ<sup>1</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับซาเฟลลูคาส ในขนาด 20 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง มีอุบัติการณ์ของระดับ aminotransferase ในเลือดสูงขึ้นเกินกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซาเฟลลูคาสและยาหลอกเป็นร้อยละ 3.1 และ 2.8 ตามลำดับ ซึ่งไม่พบว่ามีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยที่มีระดับ aminotransferase สูงเหล่านี้ ไม่พบว่ามีอาการทางคลินิกของตับอักเสบเกิดขึ้นแต่อย่างใด รวมทั้งระดับ aminotransferase ที่สูงขึ้นนี้จะลดลงเข้าสู่ภาวะปกติในระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือนหลังหยุดยา อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการตับอักเสบรุนแรงหลังได้รับยาซาเฟลลูคาส 3 ราย<sup>15</sup> รายแรกมี aminotransferase ในเลือดสูงขึ้นหลังใช้ยา ซาเฟลลูคาสมา 9 เดือน และระดับ aminotransferase ในเลือดที่ลดลงเป็นปกติหลังหยุดยา กลับสูงขึ้นอีกเมื่อทดลองให้ยาซาเฟลลูคาสใหม่อีกครั้ง รายที่สองมีระดับ aminotransferase และ bilirubin สูงขึ้นหลังรับประทานยาซาเฟลลูคาสมา 5 เดือน เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบรุนแรงมากขึ้น จึงได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ หลังผ่าตัดผู้ป่วยหายเป็นปกติ รายสุดท้ายผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบเกิดขึ้นหลังได้รับยาซาเฟลลูคาส 6 เดือน ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จนหายเป็นปกติ ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 2.6) ที่มีระดับ aminotransferase ในเลือดสูงกว่าคนปกติ 3 เท่า โดยไม่มีอาการแสดงของตับอักเสบ เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง ในสัปดาห์

ที่ 8 ของการรักษา และในการติดตามต่อมาพบว่าระดับ aminotransferase ที่สูงขึ้นนี้ กลับคืนสู่สภาวะปกติได้หลังหยุดยา สำหรับอาการแทรกซ้อนเนื่องจากยาที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ปวดศีรษะ หรือใจสั่นซึ่งพบในผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 1.8) Ige OM และคณะ<sup>16</sup> พบอุบัติการณ์ของการปวดศีรษะ เนื่องจากยาซาเฟลูคาสสูงถึงร้อยละ 6.7 แต่ยังไม่มีความอธิบายที่ชัดเจนในเรื่องนี้ การที่ยาซาเฟลูคาสมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการได้ดี มีอาการแทรกซ้อนเนื่องจากยาเกิดขึ้นน้อยมาก และไม่รุนแรง รวมทั้งอาการแทรกซ้อนดังกล่าวจะหายไปเมื่อหยุดยา จึงอาจกล่าวได้ว่ายาซาเฟลูคาสเป็นยาอีกขนานหนึ่ง ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้รักษาโรคหืดได้ดีอีกขนานหนึ่ง

## สรุป

ยาซาเฟลูคาสเป็นยารักษาโรคหืดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cysteinyl leukotrienes การใช้ยานี้รักษาผู้ป่วยโรคหืดที่มีความรุนแรงของโรคในขนาดน้อยถึงปานกลางโดยใช้ยา 20 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ายาสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้เป็นอย่างดี และผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของปอดเพิ่มขึ้นตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา ในขณะที่อาการแทรกซ้อนเนื่องจากยาเกิดขึ้นน้อยมาก และอาการดังกล่าวกลับคืนเป็นปกติได้หลังหยุดยา ยาซาเฟลูคาสจึงเป็นยารักษาโรคหืดอีกขนานหนึ่งที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาเพื่อควบคุมอาการของผู้ป่วยโรคหืดได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF et al. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. Clin Therap 1997;19(4):675-690.
2. Kelloway JS. Zafirlukast: The first leukotriene-receptor antagonist approved for the treatment of asthma. Ann Pharmacother 1997; 31:1012-1021.
3. Grossman J, Smith LJ, Wilson AM, et al. Long-term safety and efficacy of Zafirlukast in the treatment of asthma: interim results of an open-label-extension trial. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:361-369.
4. Holgate ST. What is the place of leukotriene receptor antagonist in clinical practice ? Eur Respir J 2001; 11:74, 41-46.
5. Bjerner L. History and future perspective of treating asthma as systemic and small airways disease. Respir Med 2001; 95: 703-719.
6. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a Leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children age 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 108 (3):E48.
7. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. Pediatrics 2001; 107:2. 381-390.
8. Donald P, Tashkin MD, Robert A, et al. An evaluation of Zafirlukast in the treatment of asthma with exploratory subset analyses. J Allergy Clin Immunol 1999; 103:2: 246-254.
9. Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist Zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126:177-183.
10. Tsai JJ, Chan SC, Ho CK, et al. Efficacy of Zafirlukast in the treatment of patients with bronchial asthma. J Microb Immunol infec 2001; 34:63-70.
11. Barnes NC, Black B, Syrett N, et al. Reduction of exacerbations of asthma in multinational clinical trial with Zafirlukast (Accolate<sup>TM</sup>). Allergy 1996; 51 (Suppl 30): 84.
12. Knorr B, Noonan G, McBurpey J, et al. Evaluation of the long-term effect of montelukast in adult ( > 15 years) and pediatric (6 to 14 years) patients. Eur Respir J 1999; 14 (suppl. 30):29s Abstract.
13. Busse W, Wolfe J, Storms W, et al. Fluticasone propionate compared with Zafirlukast in controlling persistent asthma: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Family Practics 2001;50: 595-602.

14. Calhoun WJ. Summary of clinical trials with Zafirlukast. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157:S238-46.
15. Reinus JF, Presky S, Burkiewicz JS, et al. Severe liver injury after treatment with the leukotriene receptor antagonist Zafirlukast. Ann Intern Med. 2000 ;133:964-968.
16. Ige OM and Onadeko BO. An open study to evaluate the safety and efficacy of Zafirlukast (Accolate) in patients with mild to moderate asthma in Ibadan, Nigeria, West African J Med 2001 ;20:220-226.

## พิธีวางพวงมาลา “วันมหิดล”



วันที่ 24 กันยายน 2547 นายแพทย์นัฏดา ศรียากัย นายกสมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ พร้อมด้วยคณะพยาบาลและเจ้าหน้าที่ ได้เข้าร่วมพิธีวางพวงมาลาถวายสักการะแด่ สมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก ณ อนุสาวรีย์ สมเด็จพระราชบิดา แห่งการแพทย์ไทย ในบริเวณโรงพยาบาลศิริราช

