



บทนำ (Introduction)

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันโรคเลือดธาลัสซีเมียยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เนื่องจากเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม และความรุนแรงก็ขึ้นกับชนิดและจำนวนของความผิดปกติของยีน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักจะมีอาการตั้งแต่วัยเป็นเด็ก ทำให้มีปัญหาของการเจริญเติบโตและการเลี้ยงดู ถึงแม้ว่าการรักษาผู้ป่วยในปัจจุบันจะเจริญก้าวหน้าไปมากแต่ก็เป็นเพียงการรักษาประคับประคองเท่านั้น การปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นเพียงวิธีเดียวในปัจจุบันที่รักษาให้หายขาดได้ แต่ก็ยังเป็นหนทางที่ไม่สามารถให้การรักษากับทุกคนได้ เนื่องจากต้องอาศัยความเข้ากันได้ของ HLA ภายในญาติพี่น้อง พ่อ แม่ และค่าใช้จ่ายยังค่อนข้างสูง

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะมีเม็ดเลือดแดงที่แตกง่ายกว่าปกติ ทำให้มีภาวะซีด เหลืองและตับม้ามโต การให้เลือดเป็นวิธีการรักษาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงมากและเป็นเวลานานก็มักมีภาวะ hypersplenism โดยภาวะนี้มีม้ามโตและมีการทำลายเม็ดเลือดแดงเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดมากผิดปกติในผู้ป่วยที่มีการทำลายมาก จะได้รับการพิจารณาตัดม้าม ซึ่งอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่ตามมา โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กเช่น การติดเชื้อที่รุนแรง และภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการ⁽¹⁾

จากการติดตามผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับการตัดม้ามแล้ว พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีสาเหตุของการเสียชีวิตเนื่องจากภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลว และผู้ป่วยเหล่านี้มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำทั้งที่มีอาการทางคลินิกหรือที่ตรวจสอบได้ด้วยการตรวจทางห้องทดลอง จากการตรวจศพผู้ป่วยธาลัสซีเมียพบภาวะ pulmonary Thrombosis และในจำนวนนี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ที่ได้รับการตัดม้าม

ได้มีการทดลองให้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียในขนาด 600 มก.ต่อวัน⁽²⁾ พบว่าสามารถเพิ่มความดันของออกซิเจนในเลือดแดงได้ จากผลการศึกษาตัวเอง ได้มีการศึกษาอื่นๆ ในเรื่องจำนวนของเกล็ดเลือดและการทำงานของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีจำนวนเกล็ดเลือดมากขึ้นและเป็นเกล็ดเลือดที่มีการทำงานมากผิดปกติ

ด้วยวิวัฒนาการทางเทคโนโลยี ทำให้สามารถใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram) มาเป็นเครื่องมือในการตรวจความผิดปกติของหัวใจในด้านโครงสร้างและการทำงาน โดยผู้ป่วยไม่ได้รับความเจ็บปวด ทั้งยังเป็นวิธีที่สามารถวินิจฉัยได้ถูกต้องแม่นยำ และจากการศึกษาพบว่าสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการวัดความดันของหลอดเลือดแดงในปอดได้ใกล้เคียงกับการวัดด้วยการทำการสวนหัวใจ (cardiac catheterization)⁽³⁾

ต่อมาได้มีการนำวิธีการดังกล่าวมาศึกษาในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมีย พบว่าจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่นำมาศึกษา มีผู้ป่วยที่มีความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูงถึง 15 ใน 16 คน จากจำนวนผู้ป่วยเหล่านี้มี 6 ใน 7 คนเป็นผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการตัดม้าม ส่วนที่เหลือ 9 คนนั้นเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามแล้ว และทั้งหมดมีความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง การศึกษานี้พบภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูงในทั้ง 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ตัดม้ามแล้วและกลุ่มที่ยังไม่ได้ตัดม้าม แต่เมื่อพิจารณาในแต่ละกลุ่มแล้วพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการตัดม้ามจะมีความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูงกว่าในกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการตัดม้ามอย่างมีนัยสำคัญ ความดันที่สูงขึ้นนี้มีความสัมพันธ์กับจำนวนเกร็ดเลือดของผู้ป่วย⁽⁴⁾

ความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูงนับว่าเป็นความเปลี่ยนแปลงในระยะต้นก่อนที่จะมีความผิดปกติของหัวใจตามมาจึงเป็นปัจจัยที่ควรนำมาศึกษา อีกทั้งยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงผลของแอสไพรินต่อความดันหลอดเลือดแดงในปอด การศึกษานี้จึงเป็นแนวทางเพื่อการศึกษาถึงผลของแอสไพรินที่มีผลต่อปัจจัยดังกล่าว และอาจสามารถนำความรู้ดังกล่าวนี้มาใช้เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูงในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่ได้รับการตัดม้ามต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อแสดงให้เห็นถึง ผลของการให้แอสไพรินในขนาด 3-5 มก./กก./วัน ต่อ mean pulmonary artery pressure ซึ่งเป็นปัจจัยต่อการเกิดภาวะ right heart failure อันเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งของการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็ก beta thalassemia ที่ตัดม้ามแล้ว

ข้อตกลงเบื้องต้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความดันในเส้นเลือดแดงในปอดโดยการคำนวณจากสมการซึ่งได้มาจากการทำ Doppler echocardiogram วัดค่า acceleration time (AT) ต่อ ejection time (ET) ของ pulmonary artery flow velocity ดังนั้นค่าที่นำมาศึกษาจึงเป็นการวัดโดยทางอ้อม แต่เป็นวิธีที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดต่อ ผู้ป่วยและจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าค่าที่คำนวณได้นี้มีความสัมพันธ์กันเป็นอย่างดีต่อค่าที่วัดจริงโดยการสวนหัวใจ (cardiac catheterization)⁽³⁾

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. แม้ว่าขนาดของ aspirin ที่ใช้จะมีความปลอดภัยในด้านการไม่เกิด systemic bleeding แต่อย่างไรก็ตามก็อาจเกิดผลข้างเคียงอันเป็นลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยแต่ละคนได้ อาทิเช่น อาการปวดท้อง ผู้ป่วยบางคนจึงไม่สามารถติดตามการรักษาได้ตลอดการศึกษา และผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการหยุดยาและยุติการศึกษา
2. มีปัจจัยร่วมที่อาจมีผลกระทบต่อการศึกษา อาทิ ผู้ป่วยที่ซื้อยาอื่นรับประทานเอง อันมีผลต่อยา aspirin ที่ใช้ในการศึกษา หรือปัญหาที่ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ไม่ครบตามจำนวนที่กำหนดซึ่งแก้ไขได้โดยการให้ความรู้ต่อผู้ป่วยหรือผู้ปกครอง และซักถามข้อมูลเหล่านี้เมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาทุกครั้ง
3. การศึกษาต้องอาศัยความร่วมมือจากแพทย์หน่วยโรคหัวใจเด็กในการตรวจ echocardiogram ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการให้เลือด ซึ่งในทางปฏิบัติแล้วอาจต้องรอการตรวจนานอันทำให้ผู้ป่วยต้องใช้เวลาในการมาตรวจนานมากขึ้นอันมีผลกระทบต่อความร่วมมือของผู้ป่วยแต่อาจแก้ไขได้โดยการนัดหมายเวลากับแพทย์หน่วยโรคหัวใจเด็กไว้ล่วงหน้า

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

aspirin ชื่อเคมีคือ acetyl salicylic acid การศึกษานี้จะให้ในขนาด 3-5 มก./กก./วัน โดยปรับขนาดที่สามารถแบ่งให้ผู้ป่วยทานได้สะดวกวันละครั้งหลังอาหารเข้าทันที

beta thalassemia หมายถึงผู้ป่วย thalassemia disease ชนิด beta ซึ่งได้รับการตรวจด้วยวิธี electrophoresis แล้วไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วย beta thalassemia major หรือ beta thalassemia/ Hb E

postsplenectomy คือภาวะที่ผู้ป่วยได้รับการตัดม้ามแล้วไม่ว่าจะด้วยข้อบ่งชี้ใด ๆ ก็ตาม และไม่คำนึงถึงช่วงเวลาที่ได้รับการตัดม้ามจนถึงเวลาที่เริ่มศึกษา

pulmonary artery pressure คือค่า mean pulmonary artery pressure ที่ได้จากการวัดด้วยการทำ echocardiogram โดยกุมารแพทย์โรคหัวใจ ในทำที่ให้ผู้ปวยนอนราบ แล้วคำนวณตามสมการ

$$\text{MAP} = 120 - 2.4 (\text{AT/ET} \times 100)$$

AT = acceleration time ของ pulmonary artery flow velocity

ET = ejection time ของ pulmonary artery flow velocity

ถ้า MAP > 20 mmHg ถือว่ามีภาวะ pulmonary hypertension

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถที่จะนำความรู้ที่ได้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยเด็ก beta thalassemia ที่ตัดม้ามแล้วเพื่อลดอัตราการตายจากภาวะหัวใจวายเนื่องจากภาวะ pulmonary hypertension และลดอาการแทรกซ้อนของภาวะ chronic hypoxemia อันจะทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

นอกจากนี้ความรู้ในการศึกษานี้ อาจเป็นพื้นฐานของการศึกษาการใช้ยาตัวอื่นๆ ที่มีการออกฤทธิ์ที่ดีกว่าและผลข้างเคียงที่น้อยกว่า aspirin ทั้งในปัจจุบันและอนาคตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการทำวิจัยโดยการทดลองก่อนและหลังโดยไม่มีกลุ่มควบคุม (Before - after experiment without control group) โดยทำการทดลองให้ยาแอสไพรินในขนาด 3 - 5 มก. / กก. / วัน ในผู้ป่วยเด็ก beta thalassemia ที่ได้รับการตัดม้ามแล้วและมารับการรักษาเป็นประจำที่คลินิกผู้ป่วยนอก แผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้รับเลือดครั้งสุดท้ายนานเกินกว่า 3 สัปดาห์ มีระดับ Hct อยู่ในช่วง 18 - 24 % และที่ไม่มีภาวะหัวใจวาย เลือดออกง่าย แพ้ยาแอสไพรินหรือเป็นโรคกระเพาะมาก่อน โดยเลือกตามลำดับหมายเลขลำดับการเข้าตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก หลังจากนั้นจะได้รับการทำ Doppler echocardiogram ในท่าที่จัดให้ผู้ป่วยนอนราบ วัดค่า acceleration time และ ejection time ของ pulmonary artery flow velocity นำมาคำนวณหาค่าความดันเฉลี่ยเส้นเลือดแดงปอดจำนวน 5 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย แล้วคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอดสูงกว่าหรือเท่ากับ 20 มม.ปรอท มาศึกษาจนครบ 12 คน นำผู้ป่วยหรือ ผู้ปกครองผู้ป่วยทั้ง 12 คนมาอธิบายถึงขั้นตอนการศึกษา ข้อมูลเกี่ยวกับยา เน้นให้เห็นถึงความสำคัญและความจำเป็นในการกินยาสม่ำเสมอ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นของยา จากนั้นผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับยาแอสไพรินในขนาดที่อยู่ในช่วง 3-5 มก./กก./วัน วันละครั้ง นัดผู้ป่วยมารับการตรวจ Doppler echocardiogram , ซักถามถึงอาการอันเป็นผลข้างเคียงของยาและนับจำนวนยาที่เหลือ เป็นเวลา 1 เดือน 3 เดือน และ 5 เดือนตามลำดับ