



แนวทางการปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัย

และการดูแลรักษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในประเทศไทย พ.ศ.2556

Thai Guideline for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension 2013

คำนำ

ภาวะความดันโลหิตเล็ดปอดสูง เป็นภาวะที่พบไม่บ่อยนักแต่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อร่างกายทั้งในระบบของปอดและหัวใจตลอดจนส่งผลถึงร่างกายในระบบอื่น ๆ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย มีคุณภาพชีวิตที่แย่ง การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงต้องมีแนวทางที่ถูกต้อง เหมาะสมจึงจะทำให้ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้ และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ร่วมกับแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิ และผู้เชี่ยวชาญจากสมาคมวิชาชีพอื่น ๆ ได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของสมาคมฯ กล่าวคือส่งเสริมและแลกเปลี่ยนความรู้ด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดให้ก้าวหน้าและทันเหตุการณ์อยู่เสมอ เผยแพร่ความรู้ด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดให้ประชาชน โดยร่วมมือและประสานกับสถาบันวิชาการอื่น ๆ เพื่อดำเนินการให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของสมาคมฯ

สมาคมฯ ขอขอบคุณคณะกรรมการทุกท่านที่ร่วมกันจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ เพื่อให้เป็นแนวทางการรักษาเพื่อให้แพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ความเข้าใจตลอดจนสามารถวางแผนการตรวจวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเล็ดปอดสูงได้อย่างรวดเร็ว เหมาะสม และถูกต้อง ตามความสามารถของโรงพยาบาลแต่ละแห่งที่มีอยู่ และทางสมาคมเชื่อมั่นว่าแนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าวจะเป็นเครื่องมืออันทรงพลังอันหนึ่งในการพัฒนาคุณภาพการบริการตรวจ วินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตเล็ดปอดสูง เพื่อผลประโยชน์สูงสุดคือสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

นายแพทย์เกรียงไกร เองรัมย์

นายกสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

คำนำ

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (Pulmonary Hypertension: PH) คือภาวะที่ค่าความดันเฉลี่ย หลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial pressure: mPAP) เท่ากับหรือสูงกว่า 25 mmHg ขณะพัก โดยวินิจฉัยได้จากการตรวจสวนหัวใจห้องขวา (Right Heart Catheterization, RHC) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการ เหนื่อยง่าย หากไม่ได้รับการรักษาจะทวีความรุนแรงจนทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและเป็นสาเหตุของการ เสียชีวิตได้ ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงนี้มีเพิ่มขึ้นทุกปี เพื่อทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงและปรับปรุงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ได้เล็งเห็นถึงความสำคัญในการจัดทำแนว ทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในประเทศไทย โดยได้เชิญตัวแทน สมาคมวิชาชีพอื่นได้แก่ สมาคมเวชบำบัดวิกฤต สมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย สมาคมรุมัติซึมแห่งประเทศไทย สมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์ และ ชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย เข้าร่วมเป็นคณะกรรมการจัดทำแนวทางการปฏิบัติ มาตรฐานเพื่อการวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง เมื่อวันที่ 8 ธันวาคม พ.ศ. 2552 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. พัฒนาแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานในการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดัน หลอดเลือดปอดสูงเพื่อเป็นแนวทางในการลด morbidity และ mortality ของผู้ป่วยโรคนี้ ภายใต้บริบท ความคุ้มค่าของประเทศ
2. ให้แพทย์ผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรมหรือ ได้รับวุฒิปริญญาตรีหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภาในสาขา โรคหัวใจ โรคระบบหายใจ และ โรคข้อและ รุมัติซึม สามารถวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงไปในแนวทางเดียวกัน

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะ ความดันหลอดเลือดปอดสูง ได้จัดทำแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วย ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในประเทศไทยแล้วเสร็จในปี พ.ศ.2555 และได้รับการอนุมัติให้ดำเนินการ จัดพิมพ์เป็นรูปเล่มเพื่อเผยแพร่ได้ ในวันที่ 23 สิงหาคม พ.ศ.2555 และมีการทบทวนครั้งสุดท้ายโดย กรรมการสมาคมแพทย์โรคหัวใจฯ ในวันที่ 17 ตุลาคม พ.ศ.2556 คณะกรรมการขอขอบคุณท่านกรรมการ ทุกท่านตลอดจนผู้ทรงคุณวุฒิที่ได้เสียสละเวลาในการตรวจทานต้นฉบับ และขอขอบคุณสมาคมแพทย์ โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ที่เป็นผู้ให้การสนับสนุนการจัดทำแนวทางปฏิบัติเพื่อการ วินิจฉัย และการดูแลรักษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในประเทศไทย เป็นอย่างดี และหวังว่าจะเป็น ประโยชน์ต่อแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ให้เข้าใจและสามารถดูแลผู้ป่วยได้ดีขึ้น

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัย
และการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง
สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญระหว่างที่มีการจัดพิมพ์แนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัยและ
การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงที่ควรกล่าวถึงมีดังนี้

1. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติเรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2556 โดยมี
การจัดให้ยา sildenafil เข้าเป็นหมวด บัญชี ง และมีข้อบ่งชี้ดังนี้

1. ใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะ pulmonary arterial hypertension (PAH) ที่เกิดจากโรคหัวใจแต่กำเนิด (CHD) ชนิด systemic-to-pulmonary shunt หรือโรค idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) หรือ PAH associated with connective tissue disease (CNTD) และ
2. อยู่ใน WHO functional classification of PAH \geq II และ
3. ได้รับการตรวจวินิจฉัยตามขั้นตอนวิธีที่ปรากฏในแนวทางเวชปฏิบัติ
4. แนะนำให้หยุดยาเมื่อผลการประเมินทุก 3 เดือนมีอาการทรุดลงอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 รอบการประเมิน เกณฑ์อาการทรุดลงหมายถึง การตรวจพบอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้คือ
 - 4.1 ตรวจร่างกายมีอาการแสดงของ progressive right heart failure
 - 4.2 WHO functional classification เพิ่มขึ้นกว่าเดิม
 - 4.3 6MWT ลดลงกว่าเดิม 25%
 - 4.4 Echocardiography พบลักษณะที่บ่งชี้ว่าอาการทรุดลงเช่น right atrium และ right ventricle โตขึ้น กว่าเดิม, right ventricular systolic pressure (RVSP) สูงขึ้น กว่าเดิม, RV dysfunction, TAPSE $<$ 1.5 cm, RAP $>$ 15 mmHg, CI \leq 2 L/min/m², pericardial effusion

หมายเหตุ ข้อบ่งชี้ไม่มีการระบุอายุผู้ป่วย

2. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio[®] (sildenafil) in children with pulmonary hypertension เมื่อวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2555

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>)

ทาง US FDA ได้เน้นย้ำถึงการใช้ recommended dose ของยา sildenafil คือ 20 mg วันละ 3 ครั้ง และจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยา Revatio® ขนาดสูงกว่า recommended dose เป็นเวลานานมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา ในขนาดที่แนะนำ จึงไม่อนุมัติการขออนุญาตใช้ยา Revatio® ในผู้ป่วยเด็ก (1-17 ปี)

สำหรับ European Medicine Agency (EMA) ยังคงยืนยันข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยเด็ก (1-17 ปี) ที่เป็น primary pulmonary hypertension และ associated pulmonary hypertension ที่มาจาก congenital heart disease โดยแบ่งขนาดยาที่แนะนำตามน้ำหนักตัวดังนี้ น้อยกว่า 20 กก ใช้ 10 mg วันละ 3 ครั้ง และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 20 กก ขึ้นไปใช้ 20 mg วันละ 3 ครั้ง และไม่แนะนำการใช้ขนาดยาที่สูงกว่านี้

สำหรับประเทศไทยจากข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยา ไม่แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี

- 3. ผลการศึกษาจาก “การประเมินต้นทุนหรือประโยชน์และผลกระทบทางด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง (Pulmonary Arterial Hypertension)” โดยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) มีการสรุปและเผยแพร่ใน website ในวันที่ 7 มีนาคม พ.ศ.2556** [กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข \(http://www.hitap.net/research/12467\)](http://www.hitap.net/research/12467) โดยได้แนะนำให้มีการใช้ sildenafil เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง โดยเสนอให้มีการต่อรองราคายา sildenafil และไม่ควรรักษาทางเลือกที่สอง ได้แก่ iloprost และ bosentan ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากยาให้ประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับ sildenafil แต่มีต้นทุนที่เพิ่มขึ้นอย่างมาก ดังนั้นจึงไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย
- 4. การประชุม The 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension ที่เมือง Nice ประเทศฝรั่งเศส เมื่อวันที่ 27-28 มีนาคม พ.ศ. 2556** [\(www.wsph2013.com\)](http://www.wsph2013.com) การประชุมนี้เป็นการนำเสนอแนวทางการเปลี่ยนแปลงที่จะเกิดขึ้นซึ่งรวมทั้งการอภิปรายข้อมูลบางส่วนที่ยังไม่ได้รับการยอมรับเป็นที่กว้างขวาง ในสาระสำคัญของการเปลี่ยนแปลงจากเดิมคือ new classification ที่มีข้อมูล etiology ที่มากขึ้น การติดตามการรักษาโดยใช้ข้อมูลทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นที่น่าจะเป็นตัวอย่างเช่น อัตราการเต้นของหัวใจที่กลับเป็นปกติ (Heart rate recovery : HRR) โดยเปรียบเทียบอัตราการเต้น

ของหัวใจระหว่างหลัง 6 MWT ทันที กับ เมื่อวัดที่ระยะเวลา 1 นาทีหลังจากการเดิน พบว่าถ้าผู้ป่วย มีอัตราการเต้นของหัวใจแตกต่างกันน้อยกว่า 16 ครั้ง จะมี clinical worsening ที่ลดลง (โดย clinical worsening หมายถึง death, lung transplantation, hospitalization for worsening pulmonary hypertension (PH), or escalation of PH therapy) ซึ่งสามารถใช้การวัดนี้แทนการวัด ระยะเดิน 6MWT เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้มีการพูดถึงการรักษา combination therapy มากขึ้น

มียาสองกลุ่มที่ผ่านการทำ clinical trial ใน multicentre ได้แก่ยาในกลุ่ม Soluble Guanylate cyclase (SGc) คือ riociguat และยากลุ่ม endothelin receptor antagonist ตัวใหม่คือ macitentan ซึ่งมีโอกาสสูงที่จะถูกนำมาใช้ในอนาคต ซึ่งเมื่อ guideline ฉบับสมบูรณ์มีการจัดพิมพ์ในต่างประเทศ ก็จะทำให้ในประเทศไทยสามารถมีการทบทวนแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงอีกครั้งหนึ่งในอนาคต

ศาสตราจารย์นายแพทย์ กฤตย์วิกรม ดุรงค์พิศิษฐ์กุล

สรุปประเด็นสำคัญ: แนวทางปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในประเทศไทย พ.ศ. ๒๕๕๖

Executive Summary: Thai guideline for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2013

คำจำกัดความ

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension, PH) คือภาวะที่หลอดเลือดในปอดมีความต้านทานเพิ่มขึ้น ทำให้ความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial pressure; mPAP) เท่ากับหรือสูงกว่า 25 มม.ปรอทขณะพัก โดยวินิจฉัยได้จากการตรวจสอบหัวใจห้องขวา (right heart catheterization; RHC)

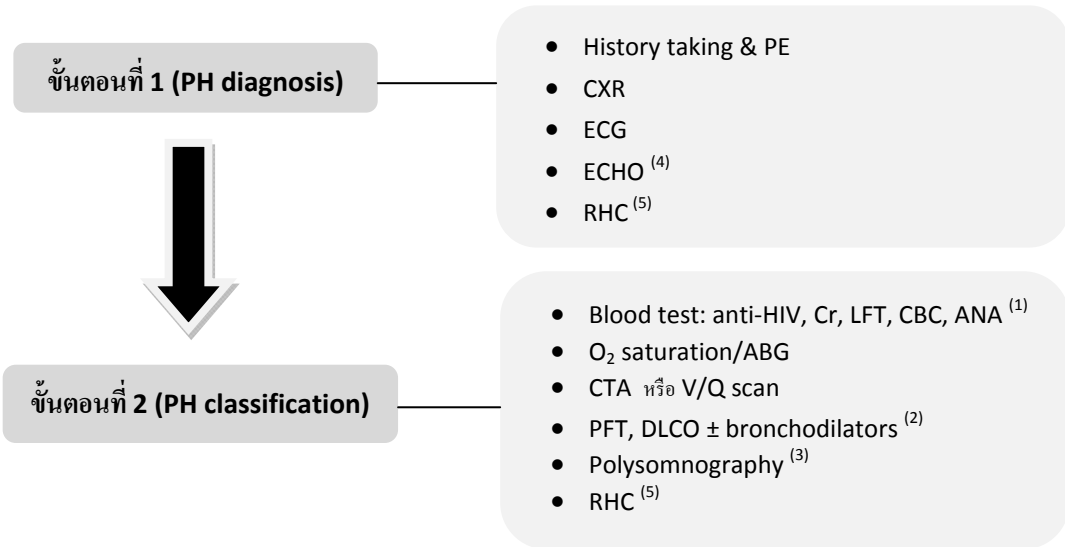
ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary **arterial** hypertension, PAH) คือภาวะที่มีความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mPAP) เท่ากับหรือสูงกว่า 25 มม.ปรอท ขณะพัก โดยมีค่า pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ไม่เกิน 15 มม.ปรอท มีค่า pulmonary vascular resistance (PVR) มากกว่า 3 Wood units วินิจฉัยได้จากการตรวจสอบหัวใจห้องขวา (right heart catheterization; RHC)

ตารางที่ 1 การจัดแบ่งกลุ่ม PH ตามพยาธิสรีรวิทยา ลักษณะทางคลินิกและแนวทางการรักษา

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
1.1 Idiopathic PAH
1.2 Heritable
1.2.1 Bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2)
1.2.2 Activin receptor – like kinase 1 (ALK1), endoglin with or without hereditary hemorrhagic telangiectasia
1.2.3 Unknown
1.3 Drug and toxin induced
1.4 Associated
1.4.1 Connective tissue diseases
1.4.2 HIV infection
1.4.3 Portal hypertension
1.4.4 Congenital heart diseases
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronic hemolytic anemia
1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn
1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis
2. Pulmonary hypertension (PH) เกิดร่วมกับโรคของ left ventricle
2.1 Systolic dysfunction
2.2 Diastolic dysfunction
2.3 Valvular disease
3. Pulmonary hypertension (PH) เกิดร่วมกับโรคของปอด หรือภาวะ hypoxia
3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
3.2 Interstitial lung disease
3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
3.4 Sleep – disordered breathing
3.5 Alveolar hypoventilation disorders
3.6 Chronic exposure to high altitude
3.7 Developmental abnormalities
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
5. Pulmonary hypertension (PH) จากสาเหตุอื่น
5.1 Hematologic disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy
5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, vasculitis
5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

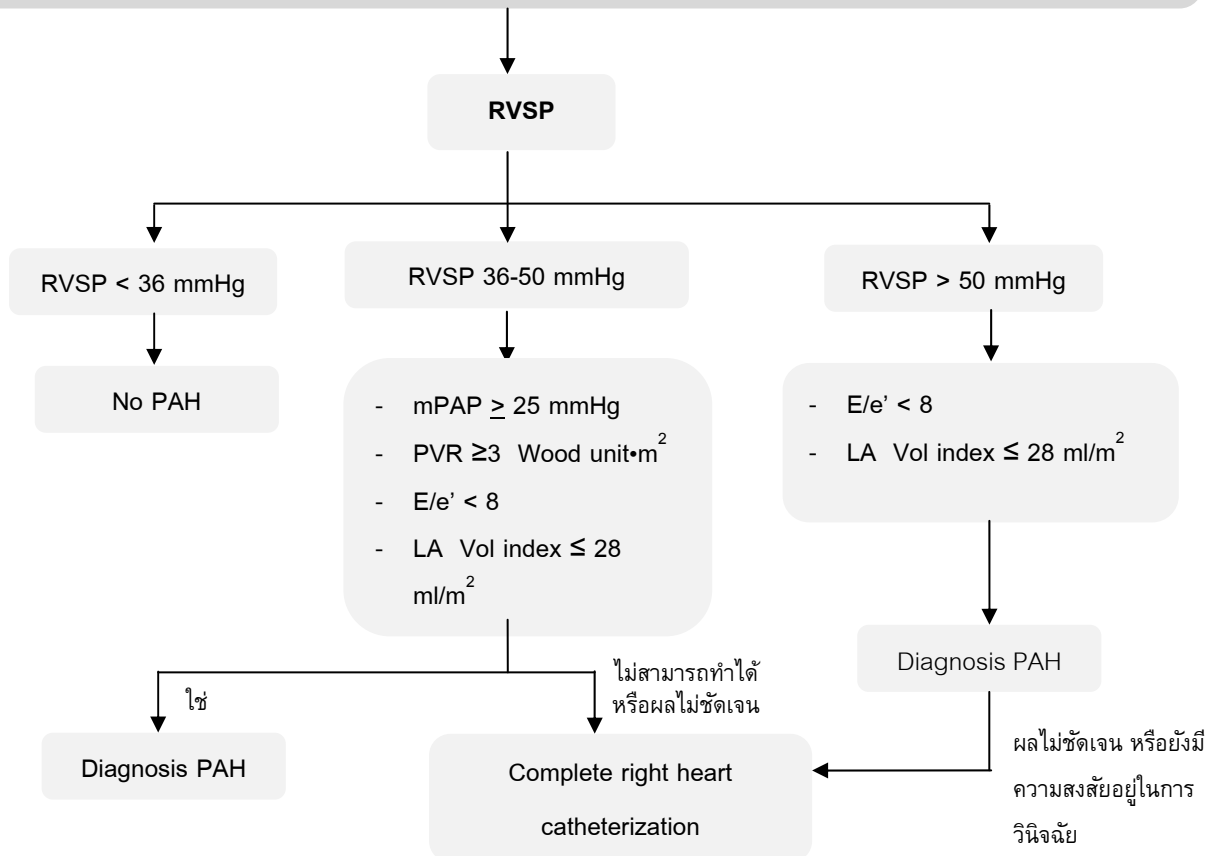
แนวทางการวินิจฉัยภาวะ PH

แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการตรวจวินิจฉัย PH



การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) ตรวจเพื่อคัดกรองและวินิจฉัยผู้ป่วย PH

การตรวจ echocardiography เพื่อวินิจฉัยแยกโรคเช่น left sided heart disease, congenital heart disease, AV fistula, thrombus ใน atrium หรือ pulmonary artery เป็นต้น ก่อนจึงจะพิจารณาใช้ค่า RVSP ในการวินิจฉัย



ข้อบ่งชี้การตรวจสวนหัวใจ Cardiac Catheterization

- ยืนยันภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้จาก echocardiography ตามเกณฑ์ที่กำหนด
- เพื่อประเมินความรุนแรงของโรค และก่อนจะเริ่มการรักษาด้วยยาที่จำเพาะ
- ตรวจ acute vasoreactivity test
- ได้ข้อมูลเบื้องต้น เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบติดตามหลังรักษาหรือปรับการรักษา

ข้อบ่งชี้การตรวจ acute vasoreactivity test

- ผู้ป่วย IPAH, heritable PAH associated with anorexigen หรือ PAH อื่นๆ เมื่อพิจารณาให้ยา PAH-specific drug ยกเว้นกรณีที่มีข้อห้ามในการทำ เช่น ความดันโลหิตต่ำ มีอาการเหนื่อยหอบมาก หรือผู้ป่วยอาจไม่ได้ประโยชน์หรือมีข้อห้ามการใช้ยา CCBs หรืออยู่ในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถทำหัตถการดังกล่าวได้
- ผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีความดันหลอดเลือดปอดสูงอย่างรุนแรงเพื่อประเมินโอกาสและความเสี่ยงในการผ่าตัด
- ผู้ป่วยที่มีแผนจะได้รับ heart transplantation เพื่อพิจารณาว่าต้องทำ lung transplantation ร่วมด้วยหรือไม่

การแปลผลการตรวจ acute vasoreactivity test ในผู้ป่วย IPAH

จัดว่าตอบสนอง คือ เป็น responder เมื่อบริหารยายขยายหลอดเลือดชนิดออกฤทธิ์เร็วและสั้นแล้ว พบว่าค่า mPAP ลดลง ≥ 10 mmHg และค่า mPAP ≤ 40 mmHg รวมทั้งไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ cardiac output

การพยากรณ์โรค

ปัจจัย	ความเสี่ยงต่ำ (พยากรณ์โรคดี)	ความเสี่ยงสูง (พยากรณ์โรคไม่ดี)
	Good prognosis	Bad prognosis
อาการและอาการแสดงของ right ventricular failure	ไม่มี	มี
การดำเนินโรค	ช้า	เร็ว
FC	II, III	IV
6MWT (เมตร)*	> 400	< 300
Echo	Minimal RV dysfunction	Pericardial effusion, significant RV enlargement/dysfunction, RA enlargement
Hemodynamic	mRAP < 8 mmHg, CI > 2.5 L/min/m ²	mRAP > 15 mmHg CI < 2.5 L/min/m ²
BNP**	Minimally elevated	Significantly elevated

FC = functional class, 6MWT = 6-minute walk test*, Echo = echocardiography, CI = cardiac index, mRAP = mean right atrial pressure, RV = right ventricle, BNP = brain natriuretic peptide

* 6 - minute walk test เป็น ข้อมูลจากต่างประเทศ ควรพิจารณาใช้ตามความเหมาะสม

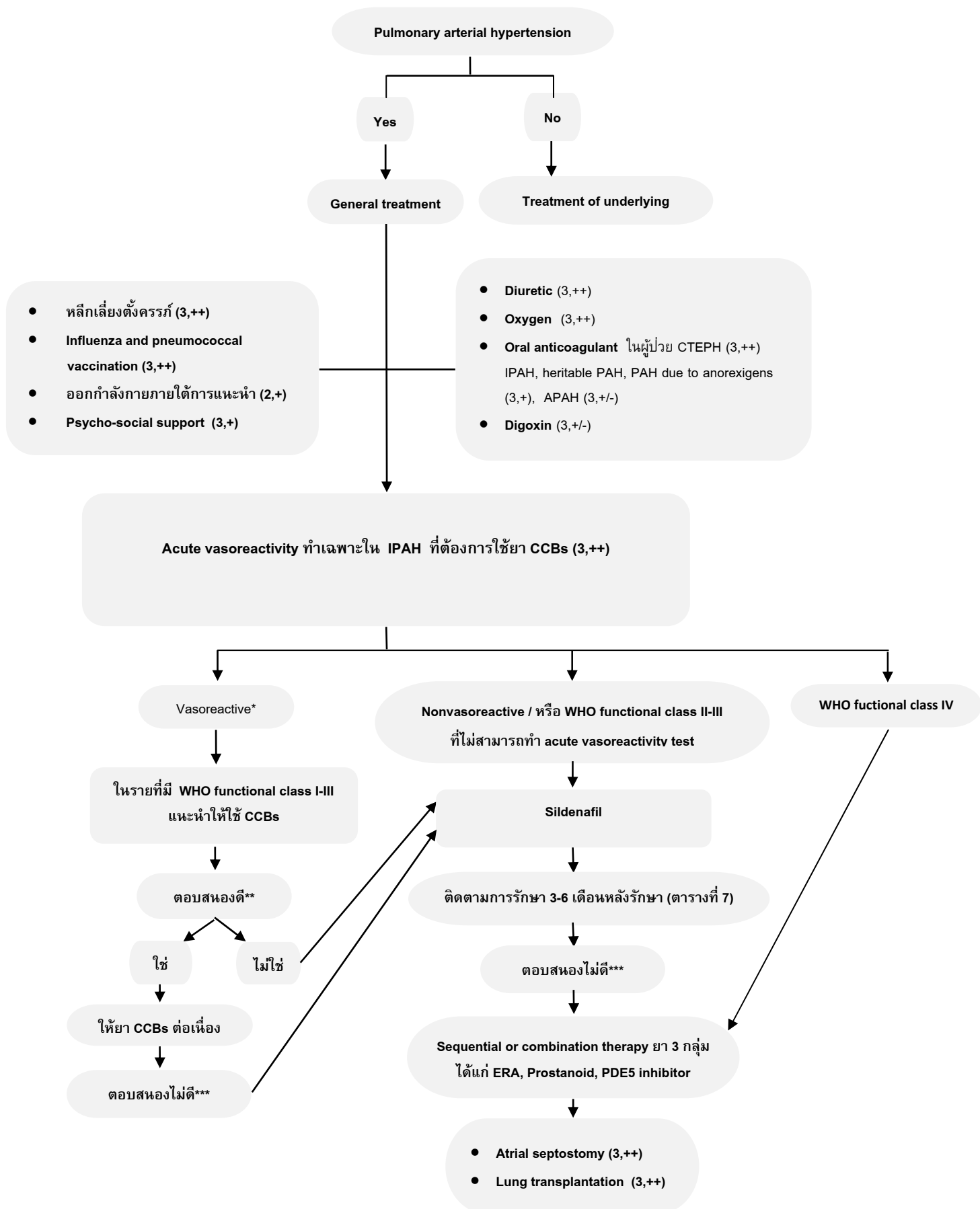
** BNP baseline > 150 pg/ml และ ยัง > 180 pg/ml หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน

การรักษา แบ่งการรักษาเป็น

1. **การรักษาทั่วไป (general treatment)** ประกอบด้วย การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin ยาขับปัสสาวะ digoxin ออกซิเจนและการให้คำแนะนำเรื่องต่างๆ เช่น การออกกำลังกาย การคุมกำเนิดและตั้งครรภ์ การโดยสารเครื่องบิน การป้องกันการติดเชื้อ การให้ยาระงับความรู้สึกระหว่างการผ่าตัด

2. **การรักษาเฉพาะเจาะจง (ดั่งแผนภูมิ)** สำหรับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม PAH

แนวทางการรักษาและการเริ่มให้ยา PAH specific treatment



การพิจารณาเริ่มให้ PAH-specific drug เป็นครั้งแรกโดยพิจารณาจาก WHO FC

คำแนะนำ	ผู้ป่วยที่มี WHO functional class II	ผู้ป่วยที่มี WHO functional class III	ผู้ป่วยที่มี WHO functional class IV
++,1	Sildenafil ⁽³⁸⁻⁴²⁾	Sildenafil ⁽³⁸⁻⁴²⁾	
+,1		Bosentan ^{(33-37)*} Iloprost inhaled ^{(29-31)*}	
+,2			Iloprost inhaled ⁽²⁹⁻³¹⁾ or i.v. or combination therapy
+/-,3			Bosentan* ⁽³³⁻³⁷⁾ , Sildenafil ⁽³⁸⁻⁴²⁾

* พิจารณายานี้หลังจากการใช้ยา sildenafil แล้วไม่ได้ผล

สำหรับในประเทศไทย ยาที่มีใช้ ได้แก่ calcium channel blockers และ ยากลุ่ม PAH-specific therapy บางชนิด (ดังตาราง) ได้แก่ sildenafil ซึ่งควรพิจารณาใช้เป็นยาตัวแรก ถ้าไม่ได้ผลอาจพิจารณายา Bosentan หรือ Iloprost ซึ่งปัจจุบันไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2556

ยากลุ่ม calcium channel blockers ที่ใช้ได้ เช่น

- Nifedipine เริ่มที่ 10 mg และเพิ่มได้จนถึง 20 mg วันละสามครั้ง
- Diltiazem เริ่มที่ 60 mg และเพิ่มได้จนถึง 120 mg วันละสามครั้ง
- Amlodipine เริ่มที่ 5 mg และเพิ่มได้จนถึง 10 mg วันละสองครั้ง

ชนิดและขนาดยาในกลุ่ม PAH-specific therapy

	ขนาดยา	ครั้ง/วัน	ขนาดยาสูงสุด	ผลข้างเคียง	ตรวจติดตาม	ข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย	Drug interaction / หมายเหตุ
Beraprost (20 mcg)	เริ่มต้น 20-40 mcg เด็ก : 1 mcg/kg/day	3-4	240 mcg	Flushing, diarrhea, jaw pain		มีเลือดออกผิดปกติ สตรีมีครรภ์	
Sildenafil (20,50,100 mg)	เริ่มต้น 20 mg เด็ก : 1-2 mg/kg/day* (US FDA warning การใช้ในเด็ก)	3	60 mg	Headache, hypotension, nasal congestion	LFT	ระวังการใช้ยานี้ร่วมกับ nitric oxide donors หรือ nitrates ในรูปแบบใดๆ	การให้ sildenafil ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เช่น ritonavir จะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ sildenafil ถึง 300% (4 เท่า)
Bosentan* (125 mg)	10-20 kg : 31.25 mg od → 31.25 mg bid >20-40 kg: 31.25 mg bid → 62.5 mg bid ≥40 kg : 62.5 mg bid → 125 mg bid	2	250 mg	Leg edema, elevated ALT/AST	LFT	ALT > 3 เท่าค่าปกติ สตรีมีครรภ์ ผู้ป่วยที่ใช้ยาที่ยับยั้งการส่งออกของเกลือน้ำดี (bile salt export pump; BSEP) เช่น cyclosporine A, glibenclamide, fluconazole ร่วมด้วย	การใช้ยาร่วมกับ sildenafil พบว่าลดระดับยา sildenafil ในเลือด และเพิ่มระดับความเข้มข้นของ bosentan
Iloprost inhalation Ventavis® (20 mcg/2ml)	เริ่มต้นให้ 5-10 mcg (ขนาดยาจาก vial คือ 0.5 ml-1 ml)	6	9	Coughing, flushing facial rash, conjunctivitis jaw pain		มีเลือดออกผิดปกติ สตรีมีครรภ์	ใช้เฉพาะเครื่องพ่น ultrasonic nebulizer ที่มี MMAD 3-5 µ เช่น Omron®, Prodose®, i-neb®
Iloprost IV Ilomedin® (20 mcg/1ml)	0.5-2.0 mcg/kg/min หรือ ปรับตามการตอบสนองของผู้ป่วย					ภาวะเลือดออกผิดปกติ	ติดตามวัดความดันเลือดและการเต้นของหัวใจเมื่อเริ่มหยดยาและทุกครั้งที่มีการเพิ่มขนาดยา

mg = milligram, mcg = microgram, ng = nanogram, µ = micron, MMAD = mass median aerodynamic diameter, LFT = liver function test, ALT = alanine aminotransferase,

AST = aspartate aminotransferase

* = ปรับยา bosentan หลังจากเริ่มให้ 4 อาทิตย์

การติดตามการรักษา

สำหรับการติดตามการรักษานั้นยังคงใช้เกณฑ์ต่างๆ หลายเกณฑ์ร่วมกัน เพื่อประกอบการพิจารณาว่า อาการคงที่ ดีขึ้นหรือเลวลง

เกณฑ์แนวทางการติดตามการรักษาในผู้ป่วย PAH

	เริ่มต้นการรักษา	ทุก 3-6 เดือน	หลังเริ่มต้นการรักษาหรือเปลี่ยนแปลงการรักษา 3-4 เดือน	เมื่ออาการมากขึ้น
อาการ, FC, ECG	X	X	X	X
6MWT	X	X	X	X
BNP/NT-proBNP	X	X	X	X
cardiac catheterization	X	-	-	X
Echocardiography	X	-	X	X

เมื่อพิจารณาผลการตรวจตามเกณฑ์ต่างๆ แล้ว ควรประเมินจัดแบ่งผู้ป่วยว่าอยู่ในกลุ่มใดใน 3 กลุ่มคือ

- กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่มีอาการคงที่หรือดีขึ้นและเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มพยากรณ์โรคดี ควรให้ PAH-specific drug ต่อเนื่องและติดตามการรักษาต่อไป
- กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มพยากรณ์โรคไม่ดี และอาการไม่ดีขึ้น หลังการรักษาควรได้รับการประเมินซ้ำและพิจารณาว่าจะให้ยาตัวเดียว (monotherapy) แต่เปลี่ยนเป็นยาในกลุ่มที่มีหลักฐานสนับสนุนดีกว่าหรือพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่สองใช้เป็น combination therapy
- กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่มีอาการทรุดลง เช่น functional class เพิ่มขึ้น หรือยังคงอยู่ใน functional class IV หลังการรักษา ควรพิจารณาใช้ combination therapy หรือ surgical intervention
- แนะนำให้หยุดยาเมื่อผลการประเมินทุก 3 เดือนมีอาการทรุดลงอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 รอบการประเมิน เกณฑ์อาการทรุดลงหมายถึง การตรวจพบอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้คือ
 1. ตรวจร่างกายมีอาการแสดงของ progressive right heart failure
 2. WHO functional classification เพิ่มขึ้นกว่าเดิม
 3. 6MWT ลดลงกว่าเดิม 25%
 4. Echocardiography พบลักษณะที่บ่งชี้ว่าอาการทรุดลงเช่น right atrium และ right ventricle โตขึ้น กว่าเดิม, right ventricular systolic pressure (RVSP) สูงขึ้นกว่าเดิม, RV dysfunction, TAPSE < 1.5 cm, RAP > 15 mmHg, CI \leq 2 L/min/m², pericardial effusion

คำย่อ

ABG	arterial blood gas analysis
ANA	anti-nuclear antibody
ANP	atrial natriuretic peptide
AOP	aortic pressure
APAH	associated pulmonary artery hypertension
BNP	brain natriuretic peptide
CBC	complete blood count
CCBs	calcium channel blockers
CI	cardiac index
CHD	congenital heart disease
CO	cardiac output
Cr	Creatinine
CTA	computed tomography angiography of chest
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension
CXR	chest x-ray
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
E/e'	ค่าสัดส่วนของ การวัด mitral E wave velocity โดย Doppler echocardiography หาโดยค่า e' จากการวัด velocity ของ mid interventricular septum โดย tissue Doppler
ECHO	transthoracic doppler echocardiography
ECG	electrocardiography
ERA	endothelin receptor antagonist
FC	functional class (WHO)
HRCT	high resolution computerized tomography
IH	Inhalation
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension
LA Vol index	left atrial volume index
LAP	left atrial pressure
LFT	liver function test
MCTD	mixed connective tissue disease

mPAP	mean pulmonary arterial pressure
mRAP	mean right atrial pressure
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PAH	pulmonary arterial hypertension
PASP	pulmonary arterial systolic pressure
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PDE5 inhibitor	phosphodiesterase inhibitor type 5
PE	physical examination
PFT	pulmonary function test
PH	pulmonary hypertension
PVR, Rp	pulmonary vascular resistance ใช้แทน pulmonary arteriolar resistance ซึ่งมีหน่วยเป็น Wood units หรือ $\text{dynes}/\text{sec}/\text{cm}^{-5}$
PVR:SVR (Rp:Rs)	ratio of pulmonary vascular resistance ต่อ systemic vascular resistance
Qp:Qs	ratio of pulmonary blood flow ต่อ systemic blood flow (ค่าปกติประมาณ 1:1)
RHC	right heart catheterization
RV	right ventricle
RVSP	right ventricular systolic pressure
SBP	systolic blood pressure
SSc	Systemic sclerosis
\dot{V}/\dot{Q} scan	ventilation perfusion scan

สารบัญ		หน้า
หลักการและเหตุผล		19
คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence)		
และระดับของคำแนะนำ (Strength of Recommendation)		20
คำจำกัดความ		21
แนวทางการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง		24
การตรวจสวนหัวใจ (right heart catheterization, RHC)		28
การพยากรณ์โรค		29
การรักษา		32
References		41
<u>ภาคผนวกที่ 1</u>	การตรวจ echocardiography	46
<u>ภาคผนวกที่ 2</u>	การติดตามการรักษา	51
<u>ภาคผนวกที่ 3</u>	คำแนะนำในการสืบค้นภาวะ PAH ในผู้ป่วย scleroderma	54
<u>ภาคผนวกที่ 4</u>	การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงซึ่งมีสาเหตุมาจากโรคปอด และ/ หรือภาวะพร่องออกซิเจน (Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia)	56
<u>ภาคผนวกที่ 5</u>	การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง (Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease; CTEPH)	57
<u>ภาคผนวกที่ 6</u>	การติดตามการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease)	58
<u>ภาคผนวกที่ 7</u>	การทำหัตถการและการผ่าตัดเพื่อการรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (Intervention and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension)	64
<u>ภาคผนวกที่ 8</u>	การดูแลรักษาก่อนและหลังผ่าตัดในผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (Perioperative management of patients with pulmonary hypertension)	67

หลักการและเหตุผล

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension; PH) คือภาวะที่ค่าความดันเฉลี่ย หลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial pressure: mPAP) เท่ากับหรือสูงกว่า 25 mmHg ขณะพัก โดยวินิจฉัยได้จากการตรวจสอบหัวใจห้องขวา (right heart catheterization; RHC) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย หากไม่ได้รับการรักษาจะทวีความรุนแรงจนทำให้เกิด ภาวะหัวใจล้มเหลวและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาองค์ความรู้ใหม่ เกี่ยวกับภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงนี้มีเพิ่มขึ้นทุกปี ล่าสุดมีการประชุม The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension ที่เมือง Dana Point, รัฐ California ประเทศ สหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2551⁽¹⁻⁵⁾ เพื่อทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับภาวะความดัน หลอดเลือดปอดสูง และปรับปรุงแนวทาง การดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ สมาคมแพทย์โรคหัวใจใน พระบรมราชูปถัมภ์ได้เล็งเห็นถึงความสำคัญในการจัดทำคู่มือแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อ การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในประเทศไทยโดยได้เชิญ ตัวแทน สมาคมวิชาชีพอื่นได้แก่ สมาคมเวชบำบัดวิกฤต สมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย สมาคมรุมชาติซึมแห่งประเทศไทย สมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัย วิสัญญีแพทย์ และชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย เข้าร่วมเป็นคณะกรรมการการ จัดทำแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดัน หลอดเลือดปอดสูง โดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อ

1. พัฒนาแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานในการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความ ดันหลอดเลือดปอดสูงเพื่อเป็นแนวทางในการลด morbidity และ mortality ของผู้ป่วย โรคนี้ ภายใต้บริบทความคุ้มค่าของประเทศ
2. ให้แพทย์ผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถาน ฝึกอบรมหรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภาในสาขา โรคหัวใจ โรคระบบ หายใจ และ โรคข้อและรุมชาติซึม สามารถวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดัน หลอดเลือดสูงไปในแนวทางเดียวกัน

สมาคมแพทย์โรคหัวใจได้เชิญตัวแทนจากองค์กรเข้าร่วมพิจารณาร่างเพิ่มเติม ในวันที่ 21 มีนาคม พ.ศ.2555 ดังนี้ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกกยาสาขาโรคหัวใจและ หลอดเลือด สำนักการแพทย์กรุงเทพมหานคร สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กรม ควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข โรงพยาบาลราชวิถี สถาบันโรคทรวงอก และ แพทยสภา

ข้อแนะนำต่าง ๆ ในแนวทางฉบับนี้ ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อแนะนำนี้ได้ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไปหรือมีข้อจำกัดของสถานบริการและทรัพยากรหรือมีเหตุผลที่สมควรอื่น ๆ โดยใช้วิจารณญาณซึ่งเป็นที่ยอมรับและอยู่บนพื้นฐานหลักวิชาการและจรรยาบรรณ

2. คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence) และระดับของคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

คู่มือฉบับนี้ จึงใช้คำแนะนำโดยอ้างอิงจากคำแนะนำของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยโดยกำหนดรูปแบบเป็น (Quality of Evidence, Strength of Recommendation) เช่น (1,++) ตามหลังคำแนะนำแต่ละอย่างโดยมีคำจำกัดความดังนี้

2.1 คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence) *

ระดับ 1	หมายถึง	หลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ randomized controlled clinical trials หรือ well designed randomized controlled clinical trials
ระดับ 2	หมายถึง	หลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ controlled clinical trials หรือ well designed controlled clinical trials หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกที่ใช้รูปแบบวิจัยอื่นและผลการวิจัยพบประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติรักษาที่เด่นชัดมาก (cohort study, case-control study)
ระดับ 3	หมายถึง	หลักฐานที่ได้จาก descriptive study หรือ controlled clinical trials ที่ดำเนินการยังไม่เหมาะสม
ระดับ 4	หมายถึง	หลักฐานที่ได้จากความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ และหลักฐานอื่น

* หมายเหตุ หลักฐานที่ได้อ้างอิงจากวารสารที่ตีพิมพ์ทางการแพทย์ โดยมีข้อมูลจากผู้ป่วยต่างประเทศเป็นหลัก สำหรับผู้ป่วยในประเทศมีข้อมูลในจำนวนที่น้อยกว่า

2.2 ระดับของคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

ระดับ ++	หมายถึง	ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง และการกระทำดังกล่าวมีประโยชน์คุ้มค่า ควรทำ
ระดับ +	หมายถึง	ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง และการกระทำดังกล่าวอาจมีประโยชน์คุ้มค่า น่าทำ
ระดับ +/-	หมายถึง	ยังไม่มั่นใจว่าการกระทำดังกล่าวมีประโยชน์คุ้มค่าหรือไม่ การตัดสินใจกระทำหรือไม่ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ อาจทำหรือไม่ก็ได้
ระดับ -	หมายถึง	การกระทำดังกล่าวอาจไม่มีประโยชน์คุ้มค่า หากไม่จำเป็นไม่ทำ
ระดับ --	หมายถึง	การกระทำดังกล่าวอาจเกิดโทษ ไม่ควรทำ

3. คำจำกัดความ

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension, PH) คือภาวะที่หลอดเลือดในปอดมีความต้านทานเพิ่มขึ้น ทำให้ความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial pressure; mPAP) เท่ากับหรือสูงกว่า 25 mmHg ขณะพัก โดยวินิจฉัยได้จากการตรวจสอบหัวใจห้องขวา (right heart catheterization; RHC) (1,++)

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) คือภาวะที่มีความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mPAP) เท่ากับหรือสูงกว่า 25 mmHg ขณะพัก โดยมีค่า pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ไม่เกิน 15 mmHg มีค่า pulmonary vascular resistance (PVR) มากกว่า 3 Wood units วินิจฉัยได้จากการตรวจสอบหัวใจห้องขวา (right heart catheterization; RHC) (1,++)

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (PH) พบได้ในหลายกลุ่มโรค โดยมีการจัดแบ่งกลุ่มตามพยาธิสรีรวิทยา ลักษณะทางคลินิก และแนวทางการรักษาดังแสดงในตารางที่ 1 ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension; PAH หรือกลุ่ม 1) เป็นภาวะทางคลินิกที่มี pulmonary hypertension ร่วมกับ มี PVR (pulmonary vascular resistance ในคู่มือนี้จะหมายถึง pulmonary arteriolar resistance เสมอ) สูง โดยที่สาเหตุการเกิดไม่ได้สัมพันธ์กับโรคหัวใจห้องซ้าย (กลุ่ม 2) โรคปอด (กลุ่ม 3) หรือ chronic thromboembolism (กลุ่ม 4) รวมทั้งสาเหตุอื่น (กลุ่ม 5)

สำหรับยาและสารพิษที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง (PAH หรือกลุ่ม 1) แบ่งตามระดับของความเสี่ยง⁽⁶⁾ ดังตารางที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่ามีหลักฐานจากการศึกษาทางเวชพันธุศาสตร์และระบาดวิทยาว่าการเกิดภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงนี้อาจมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ระดับ gene ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดและเกิด PH ตามมาได้

ตารางที่ 1 การจัดแบ่งประเภทตามลักษณะทางคลินิกของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (PH) จากที่ประชุม World Symposium ของ pulmonary hypertension ที่เมือง Dana Point ค.ศ. 2008⁽⁶⁾

2. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
2.1 Idiopathic PAH
2.2 Heritable
1.2.1 Bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2)
1.2.2 Activin receptor – like kinase 1 (ALK1), endoglin with or without hereditary hemorrhagic telangiectasia
1.2.3 Unknown
1.3 Drug and toxin induced
1.4 Associated
1.4.1 Connective tissue diseases
1.4.2 HIV infection
1.4.3 Portal hypertension
1.4.4 Congenital heart diseases
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronic hemolytic anemia
1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn
1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis
2. Pulmonary hypertension (PH) เกิดร่วมกับโรคของ left ventricle
2.1 Systolic dysfunction
2.2 Diastolic dysfunction
2.3 Valvular disease
3. Pulmonary hypertension (PH) เกิดร่วมกับโรคของปอด หรือภาวะ hypoxia
3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
3.2 Interstitial lung disease
3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
3.4 Sleep – disordered breathing
3.5 Alveolar hypoventilation disorders
3.6 Chronic exposure to high altitude
3.7 Developmental abnormalities
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
5. Pulmonary hypertension (PH) จากสาเหตุอื่น
5.1 Hematologic disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy
5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, Vasculitis
5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

ตารางที่ 2 ยาและสารพิษที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (PAH) แบ่งตามระดับของความเสี่ยง⁽⁶⁾

Definite	Possible
<ul style="list-style-type: none"> ● Aminorex ● Fenfluramine ● Dexfenfluramine ● Toxic rapeseed oil ● Benfluorex 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cocaine ● Phenylpropanolamine ● St. John's Wort ● Chemotherapeutic agents ● Selective serotonin reuptake inhibitors ● Pergolide
Likely	Unlikely
<ul style="list-style-type: none"> ● Amphetamines ● L-tryptophan ● Methamphetamines 	<ul style="list-style-type: none"> ● Oral contraceptives ● Estrogen ● Cigarette smoking

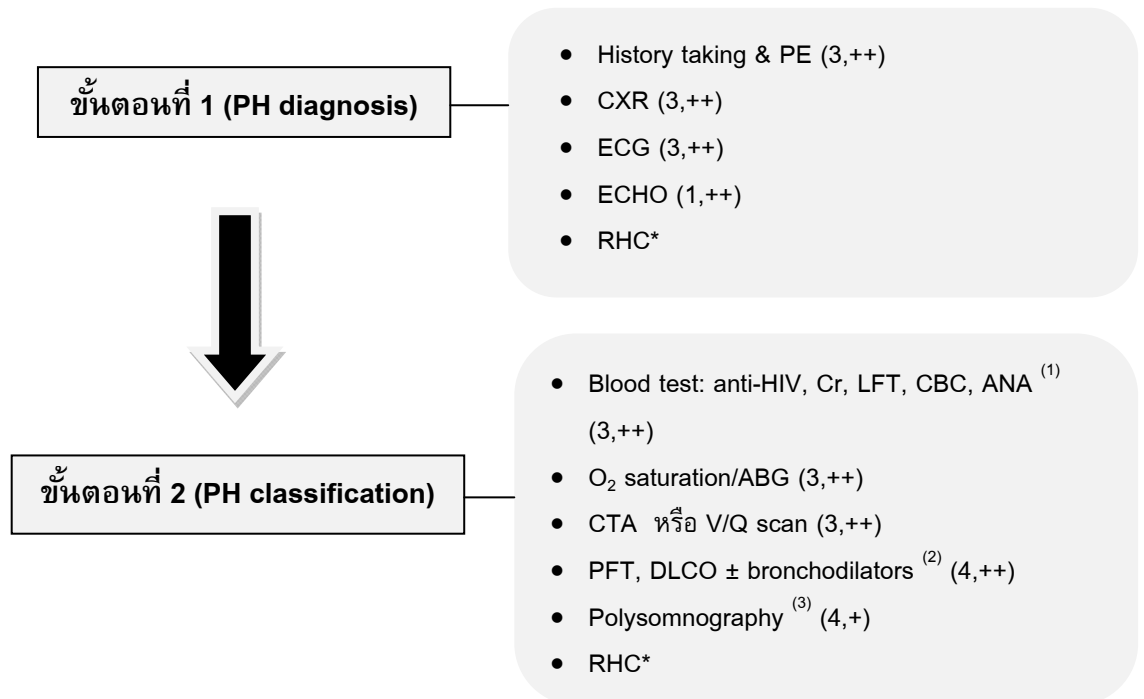
4. แนวทางการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension; PH) (แผนภูมิที่ 1)⁽⁷⁻⁸⁾

แบ่งออกเป็นสองขั้นตอน

1. โดยขั้นแรกเป็นขั้นตอนการตรวจว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension; PH) หรือไม่ โดยอาศัยทั้งประวัติ การตรวจร่างกาย ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest radiography; CXR) การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram; ECG) และการตรวจหัวใจด้วยคลื่นความถี่สูง (echocardiography) ในบางรายที่การตรวจดังกล่าวได้ผลไม่ชัดเจน อาจจะต้องอาศัยการตรวจสวนหัวใจด้านขวา (right heart catheterization; RHC) เพื่อยืนยันการวินิจฉัย
2. ขั้นที่สองคือการตรวจเพิ่มเติมเพื่อคัดแยกผู้ป่วยตามกลุ่มโรคที่เป็นสาเหตุของ PH (ตารางที่ 1) โดยอาศัยการตรวจอื่น เช่น การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ของปอด (computer tomography of chest) การตรวจการนอนหลับ (polysomnography) และ ventilation-perfusion lung scan เป็นต้น นอกจากนี้การตรวจเลือด antinuclear antibody, liver function test, anti-HIV antibody เป็นต้น มีส่วนช่วยแยกโรคได้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pulmonary arterial hypertension (PAH)

แนวทางการส่งต่อเพื่อการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง

1. ในสถาบันที่ไม่สามารถทำ echocardiography เพื่อการวินิจฉัยเบื้องต้นได้ให้พิจารณาส่งต่อ
2. ในสถาบันที่สามารถทำ echocardiography ได้แต่มีข้อจำกัดในการวินิจฉัยแยกโรคอื่น เช่นการทำ right heart catheterization, ventilation-perfusion scan หรือ pulmonary function test ให้พิจารณาส่งต่อ
3. ในกรณีที่ให้การรักษาเบื้องต้นแล้ว หรือระหว่างติดตามการรักษาผู้ป่วยพบว่ามี functional class เลวลงให้พิจารณาส่งต่อ/ส่งกลับ



แผนภูมิที่ 1 แผนภูมิแสดงการวินิจฉัยภาวะ PH โดยแบ่งออกเป็นสองขั้นตอน ขั้นตอนแรกเป็นการตรวจเพื่อคัดกรองว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension; PH) หรือไม่ (baseline diagnosis) และ ขั้นที่สองคือการตรวจเพื่อจำแนกผู้ป่วยตาม PH classification โดยเลือกใช้ตามสมมติฐานของโรค

(1) ในรายที่สงสัยว่าจะเป็น PAH

(2) ในรายที่มีอาการไอ มีเสมหะ สูบบุหรี่ยุติภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติ

(3) ในรายที่อ้วน มีประวัตินอนกรนทั้งกลางวันกลางคืน ง่วงนอนทั้งวัน

*RHC (right heart catheterization) ใช้ในบางรายที่การตรวจเพื่อให้การวินิจฉัย PH ได้ผลไม่ชัดเจนหรือใช้เพื่อวินิจฉัยแยกโรค (PH classification) ระหว่างการทำ RHC ได้

วัตถุประสงค์และข้อบ่งชี้ในการตรวจวินิจฉัยแต่ละชนิด มีดังต่อไปนี้

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG)

เพื่อสนับสนุนลักษณะของหัวใจข้างขวาโต ได้แก่ right axis deviation, right atrial enlargement, right bundle branch block pattern หรือ amplitude ของ R wave ใน V₁ ที่เปลี่ยนไป ผู้ป่วยที่มีภาวะ PAH (Class I) รุนแรง (WHO functional class III หรือ IV) โดยไม่มีสาเหตุจาก PH class อื่นๆ มักมี right ventricular enlargement จาก ECG ร่วมด้วยเสมอ จึงสมควรใช้ ECG ในการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

การถ่ายภาพรังสีทรวงอก (CXR)

CXR ช่วยแยกพยาธิสภาพของปอดบางอย่าง เช่น interstitial lung disease, emphysema, bronchiectasis, pleural disease ได้ และยังอาจพบมีเงาหัวใจโต เงาหลอดเลือดแดงใหญ่ในปอดมีขนาดใหญ่มากกว่าปกติ ซึ่งสนับสนุนภาวะ PH ได้

การตรวจเลือด

การตรวจเลือดที่สำคัญได้แก่ anti HIV test หน้าที่การทำงานของตับ antinuclear antibody (ANA) ในรายที่สงสัยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) หรือ โรค autoimmune ควรตรวจลักษณะและปริมาณเม็ดเลือดแดงและระดับฮอร์โมนธัยรอยด์ เป็นต้น เพื่อจะค้นหากลุ่มโรคอื่นที่พบร่วมกับ PAH เนื่องจากบางภาวะหรือบางโรคนั้นมีการรักษาที่จำเพาะและการพยากรณ์โรคต่างกับกลุ่ม idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH

การตรวจวิเคราะห์แก๊สในเลือดแดง (arterial blood gas analysis, ABG)

การตรวจ ABG เพื่อประเมินภาวะพร่องออกซิเจนของผู้ป่วยซึ่งอาจสัมพันธ์กับความรุนแรงของ PH หรือบ่งชี้ถึงโรคกลุ่มอื่น เช่น โรคปอด โรคหัวใจบางประเภท เป็นต้น

Ventilation-perfusion lung scan (V/Q scan)

V/Q scan มีความสำคัญใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคกลุ่ม PH ที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) โดย V/Q scan ใน CTEPH จะพบมี perfusion defect หลายแห่ง โดยไม่พบ ventilation defect คือมี ventilation-perfusion mismatch ส่วนใน IPAH นั้น perfusion lung scan จะเป็นปกติหรือเกือบปกติ คือ มีการจางลงของ perfusion scan บริเวณริมขอบปอดทั้งหมดเล็กน้อยเรียกว่า peripheral pruning แต่จะไม่พบมี perfusion defect ขนาดใหญ่เหมือนใน CTEPH

CT angiography of chest (CTA)

CTA ควรพิจารณาทำในรายที่สงสัย PH ที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง (CTEPH) โดยจะพบลิ่มเลือดเก่าที่มีผิวขรุขระติดบริเวณขอบหลอดเลือดแดงปอดหลายๆ แขนง นอกจากนี้ก็อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัยรอยโรคใน mediastinum เช่น ต่อม น้ำเหลืองที่กดเบียดหลอดเลือด ถ้าต้องการดูรายละเอียดของพยาธิสภาพเนื้อปอดโดยตรงแนะนำให้ส่ง high resolution CT (HRCT)

High resolution CT (HRCT)

ควรพิจารณาทำในรายที่สงสัยพยาธิสภาพของ lung parenchyma และ/หรือ airways โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย connective tissue disease และผู้ป่วยที่มี unexplained hypoxia

การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test ; PFT)

PFT ช่วยวินิจฉัยโรคปอดอุดกั้น (obstructive lung disease) หรือโรคเกี่ยวกับการหดตัวของปอดจากพยาธิสภาพของเนื้อปอดเองหรือจากผนังทรวงอก (restrictive lung disease) ได้ สำหรับผู้ป่วย IPAH การตรวจสมรรถภาพปอดมักพบผิดปกติ และอาจมีค่า diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO) ปกติหรือลดลงเล็กน้อย

การตรวจการนอนหลับ (polysomnography)

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea) เป็นสาเหตุหนึ่งของ PH ได้ กรณีที่พบมีอาการเข้าได้กับโรคหยุดหายใจขณะหลับ เช่น นอนกรน หลับง่าย ง่วงนอนกลางวัน แม้จะพบหรือไม่พบภาวะ nocturnal desaturation ควรส่งตรวจการนอนหลับ (polysomnography) เสมอเพื่อวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับ

การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) (ดูรายละเอียดในภาคผนวกที่ 1)

การตรวจ echocardiography ถูกนำมาใช้เพื่อการวินิจฉัยว่ามี pulmonary hypertension อยู่จริง และเพื่อให้การวินิจฉัยแยกโรคเช่น left sided heart disease, congenital heart disease, AV fistula, thrombus ใน atrium หรือ pulmonary artery เป็นต้น

ค่า right ventricular systolic pressure (RVSP) ซึ่งได้จากการหาค่าความแตกต่างของความดันระหว่างห้องหัวใจ (pressure gradient) right atrium และ right ventricle โดยคำนวณจาก tricuspid regurgitation velocity (ภาคผนวกที่ 1) และ ค่า mean pulmonary artery pressure (mPAP) โดยวิธีของ Abbas ซึ่งได้จากการหาค่าความแตกต่างของความดันระหว่าง pulmonary artery และ right ventricle โดยคำนวณจาก pulmonary regurgitation velocity ถูกนำมาใช้ตรวจหัวใจและหลอดเลือดเพื่อคัดกรองและวินิจฉัยผู้ป่วย PH โดยมีการตรวจพบ ดังนี้

1. $RVSP \geq 37$ mmHg **
2. Mean pulmonary artery pressure จาก pulmonary regurgitation jet โดยวิธีของ Abbas ≥ 25 mmHg
3. Systolic flattening of ventricular septum
4. Right ventricular enlargement
5. Right atrial enlargement

** ในผู้ป่วยที่มี severe tricuspid regurgitation จาก non coaptation tricuspid valve มักจะมีค่า RVSP ต่ำกว่าความเป็นจริง จำเป็นต้องอาศัย mPAP จาก pulmonary regurgitation jet เป็นตัวบ่งชี้ว่ามี pulmonary hypertension หรือไม่

5. การตรวจสวนหัวใจ (right heart catheterization; RHC)

ข้อบ่งชี้⁽⁹⁾ พิจารณาตรวจสวนหัวใจเพื่อยืนยันภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (PAH) ในครั้งแรกก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาที่จำเพาะในระยะยาว (3, ++) ยกเว้น ในรายที่มีอาการหนัก หรือ มี hemodynamic ที่ไม่ stable หรือ มี functional class IV (ดูกลุ่ม poor prognosis ในตารางที่ 3) หรือมีข้อห้ามในการตรวจสวนหัวใจ โดยอาจพิจารณาให้ยา PAH-specific therapy เป็น empirical treatment ไปก่อนจนกว่าจะประเมินอาการได้ชัดเจนในภายหลัง

ตารางที่ 3 การพยากรณ์โรคสามารถแบ่งเป็นกลุ่มที่การพยากรณ์โรคดีหรือไม่ดี⁽⁴⁾

ปัจจัย	ความเสี่ยงต่ำ (พยากรณ์โรคดี)	ความเสี่ยงสูง*** (พยากรณ์โรคไม่ดี)
	Good prognosis	Bad prognosis
อาการและอาการแสดงของ right ventricular failure	ไม่มี	มี
การดำเนินโรค	ช้า	เร็ว
FC	II, III	IV
6MWT (เมตร)*	> 400	< 300
Echo	Minimal RV dysfunction	Pericardial effusion, significant RV enlargement/dysfunction, RA enlargement
Hemodynamic	mRAP < 8 mmHg, CI > 2.5 L/min/m ²	mRAP > 15 mmHg CI < 2.5 L/min/m ²
BNP**	Minimally elevated	Significantly elevated

FC = functional class, 6MWT = 6-minute walk test*, Echo = echocardiography, CI = cardiac index, mRAP = mean right atrial pressure, RV = right ventricle, BNP = brain natriuretic peptide

* 6 - minute walk test เป็น ข้อมูลจากต่างประเทศ ควรพิจารณาใช้ตามความเหมาะสม

** BNP baseline > 150 pg/ml และ ยัง > 180 pg/ml หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน

Acute Vasoreactivity Test⁽¹⁰⁻¹⁶⁾

การทำ Acute vasoreactivity test ควรทำเมื่อ ต้องการให้ยา CCBs ในผู้ป่วยกลุ่ม IPAH, heritable PAH, PAH associated with anorexigen เท่านั้น (3,++) การตอบสนอง (responder) แปลผลโดย ค่า mPAP ลดลง ≥ 10 mmHg และค่า mPAP ≤ 40 mmHg รวมทั้งไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ cardiac output จึงจะเริ่มให้ยา CCBs ได้ ในรายที่ไม่ตอบสนอง (non responder) ควรพิจารณาให้ยา PAH-specific drug เลย และติดตามอาการประเมินผลเป็นระยะ สามารถยกเว้นการทำ acute vasoreactivity test ในกรณีที่มีข้อห้ามในการทำ เช่น ความดันโลหิตต่ำ มีอาการเหนื่อยหอบมาก หรือ ผู้ป่วยอาจไม่ได้ประโยชน์หรือไม่ตอบสนองจากการใช้ยา CCBs เช่นเคยได้รับ CCBs อยู่ก่อน

สำหรับข้อบ่งชี้อื่นในการทำ acute vasoreactivity test ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีความดันหลอดเลือดปอดสูงอย่างรุนแรงเพื่อประเมินโอกาสและความเสี่ยงในการผ่าตัด (ดูภาคผนวกที่ 6) (2, ++)
2. ผู้ป่วยกลุ่ม associated pulmonary arterial hypertension อื่นๆ นอกเหนือจากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (3, +/-)
3. ผู้ป่วยที่มีแผนจะได้รับ heart transplantation เพื่อพิจารณาว่าต้องทำ lung transplantation ร่วมด้วยหรือไม่ (3, ++)

ยาที่ใช้ในการตรวจ Acute vasoreactivity test แสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ยาที่ใช้ในการทำ acute vasoreactivity test และการบริหารยา

ยา	ขนาด	การบริหารยา	ค่าครึ่งชีวิต	ผลข้างเคียง	หมายเหตุ
Nitric oxide (++, 1)	เริ่ม 10 ppm เพิ่มครั้งละ 10 ppm สูงสุด 80 ppm	IH 5-10 นาที	15-30 วินาที	อาจมี rebound PH, pulmonary edema ใน pulmonary venous hypertension	<u>ข้อดี</u> สะดวก ออกฤทธิ์สั้น ผลข้างเคียงน้อย ไม่เปลี่ยนแปลง cardiac output <u>ข้อเสีย</u> แพง ยังไม่มีทั่วไปในทุกโรงพยาบาล
Iloprost(12) (++, 2)	เริ่ม 0.5 mcg/kg ในเด็ก เริ่ม 5 mcg ในผู้ใหญ่ สูงสุด 20 mcg	IH 10-30 นาที	20-30 นาที	ปวดศีรษะ มีนศีรษะ ปวดกราม flushing ความดันเลือดต่ำ	<u>ข้อดี</u> หาได้ง่าย ไม่แพงมาก <u>ข้อเสีย</u> ใช้เวลาในการทดสอบนาน
Sildenafil ***	เริ่ม ขนาด 20 mg ในผู้ใหญ่	Oral 30 นาที		ปวดศีรษะ ความดันเลือดต่ำ	<u>ข้อดี</u> หาได้ง่าย ไม่แพงมาก <u>ข้อเสีย</u> ใช้เวลาในการทดสอบนาน
Oxygen (++, 2)	100% ออกซิเจน ดมผ่าน non-rebreathing mask	IH 15 นาที		ไม่มี	ใช้เฉพาะในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด <u>ข้อดี</u> สะดวก ออกฤทธิ์เร็ว หาได้ง่าย ไม่แพง <u>ข้อเสีย</u> อาจคำนวณค่า PVR ได้น้อยกว่าความเป็น จริง ต้องนำ dissolved oxygen มาคำนวณด้วย
Beraprost(15) (+, 3)	1 mcg/kg	Oral 30 นาที		ปวดศีรษะ มีนศีรษะ ปวดกราม flushing ความดันเลือดต่ำ	<u>ข้อดี</u> หาได้ง่าย ไม่แพง <u>ข้อเสีย</u> นิยมใช้เฉพาะในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ใช้เวลาในการทดสอบนาน

(IV = intravenous, IH = inhaled, mcg = microgram, kg = kilogram, PVR = pulmonary vascular resistance) *** แต่ละการศึกษาใช้ dose sildenafil ต่างกันเช่น

1) oral sildenafil 50 mg q 30 min (Leuchte HH, et al. Chest 2004;125:580-6); 2) incremental Oral sildenafil (equivalent dose) 25, 50, 100 mg q 20 min

(Mikhail GW, et al. Eur heart J 2004;25:431-6); 3) Oral sildenafil 100 mg q 1 h (Klinger JR, et al. Chest 2006;129:417-25)

หมายเหตุ ประเทศไทยไม่แนะนำให้ใช้ adenosine เนื่องจากต้องใช้ยาขนาดสูงมากจึงจะประเมินการตอบสนองได้ ซึ่งมักเกิดปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากยา เช่น bronchospasm, chest pain, bradycardia ก่อนจะประเมินการตอบสนองได้⁽¹⁶⁾ และยามีราคาแพง

6. การรักษา

การดูแลผู้ป่วยความดันโลหิตเล็ดปอดสูงภายหลังจากที่ได้รับการวินิจฉัยได้แล้วนั้นมีความสำคัญ เนื่องจากเป็นโรคที่เรื้อรังและการรักษาบางอย่างมีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง ต้องการการดูแลอย่างต่อเนื่อง โดยแพทย์ที่เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ โดยขั้นตอนการตัดสินใจในการรักษาและการเลือกให้ยาได้ แสดงไว้ดังแผนภูมิที่ 3 การรักษาแบ่งเป็น

6.1 การรักษาทั่วไป (general treatment)

ผู้ป่วย PAH โดยทั่วไปต้องการคำแนะนำในการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องจากแพทย์ อีกทั้งครอบครัวของผู้ป่วย ก็มีส่วนช่วยในการดูแลผู้ป่วยด้วยเช่นกัน โดยการรักษาทั่วไปที่แพทย์ควรให้แก่ผู้ป่วย ได้แก่

การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin ในกรณีที่ไม่มียาห้าม แนะนำให้ในผู้ป่วย กลุ่มที่ 4 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) (3,++) และผู้ป่วย idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), heritable pulmonary arterial hypertension และ PAH ที่เกิดจากขาดความอ้วน (3,+) โดยควบคุมให้ค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0-3.0 ส่วนในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม associated PAH การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจได้ประโยชน์ ถ้าไม่มีข้อห้าม (3,+/-)

ยาขับปัสสาวะ แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินจาก right sided heart failure โดยเฉพาะที่มี อาการ (3, ++) โดยต้องให้อย่างระวังและหมั่นตรวจเช็คค่าการทำงานของไตและ electrolyte อย่างสม่ำเสมอ

ออกซิเจน⁽¹⁷⁾ เนื่องจากในปัจจุบันมีเพียงข้อมูลที่ศึกษาถึงประโยชน์ของการให้ออกซิเจนในผู้ป่วย โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) ดังนั้นการให้ออกซิเจนในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆน่าจะได้ประโยชน์เช่นกัน แนะนำให้ออกซิเจนในผู้ป่วยที่มีระดับความดันย่อยของ ออกซิเจนในเลือดแดง (Partial pressure O₂; PaO₂) ขณะพัก ต่ำกว่า 60 mmHg หรือ ความอิ่มตัวของ ออกซิเจนต่ำกว่าร้อยละ 90 (O₂ saturation) โดยให้ในช่วงนอนหลับหรือช่วงออกกำลังกายถ้ามีระดับ ออกซิเจนต่ำดังกล่าว (3, ++)

Digoxin แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นเร็วที่มีสาเหตุจากหัวใจห้องบน (supraventricular tachyarrhythmias) เช่น atrial fibrillation เป็นต้น (3, +/-)

การออกกำลังกาย⁽¹⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะจำกัดการออกกำลังกาย ซึ่งแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายได้ โดยดูที่อาการของผู้ป่วยเองเป็นหลัก กล่าวคือแนะนำว่าสามารถออกกำลังกาย

ภายใต้การดูแลที่ยังไม่เห็น้อยมาก (3, +/-) และการเข้าพบแพทย์เพื่อฝึกการออกกำลังกาย (supervised rehabilitation) ดังเช่นในผู้ป่วย COPD ก็พบว่าได้ประโยชน์เช่นกัน (2,+)

การคุมกำเนิดและตั้งครรรภ์⁽¹⁹⁾ การตั้งครรรภ์เป็นข้อห้ามในผู้ป่วยทุกราย (3, ++) ในด้านการคุมกำเนิดแนะนำให้ใช้วิธี barrier methods เช่น ถุงยางอนามัย มากกว่าการใช้ยาที่มีฮอร์โมนเพศ และถ้าผู้ป่วยตั้งครรรภ์ไปแล้ว แพทย์จะต้องดูแลอย่างใกล้ชิด และทำแท้งเมื่อมีข้อบ่งชี้ว่าการตั้งครรรภ์ต่อไปจะมีอันตรายต่อมารดา

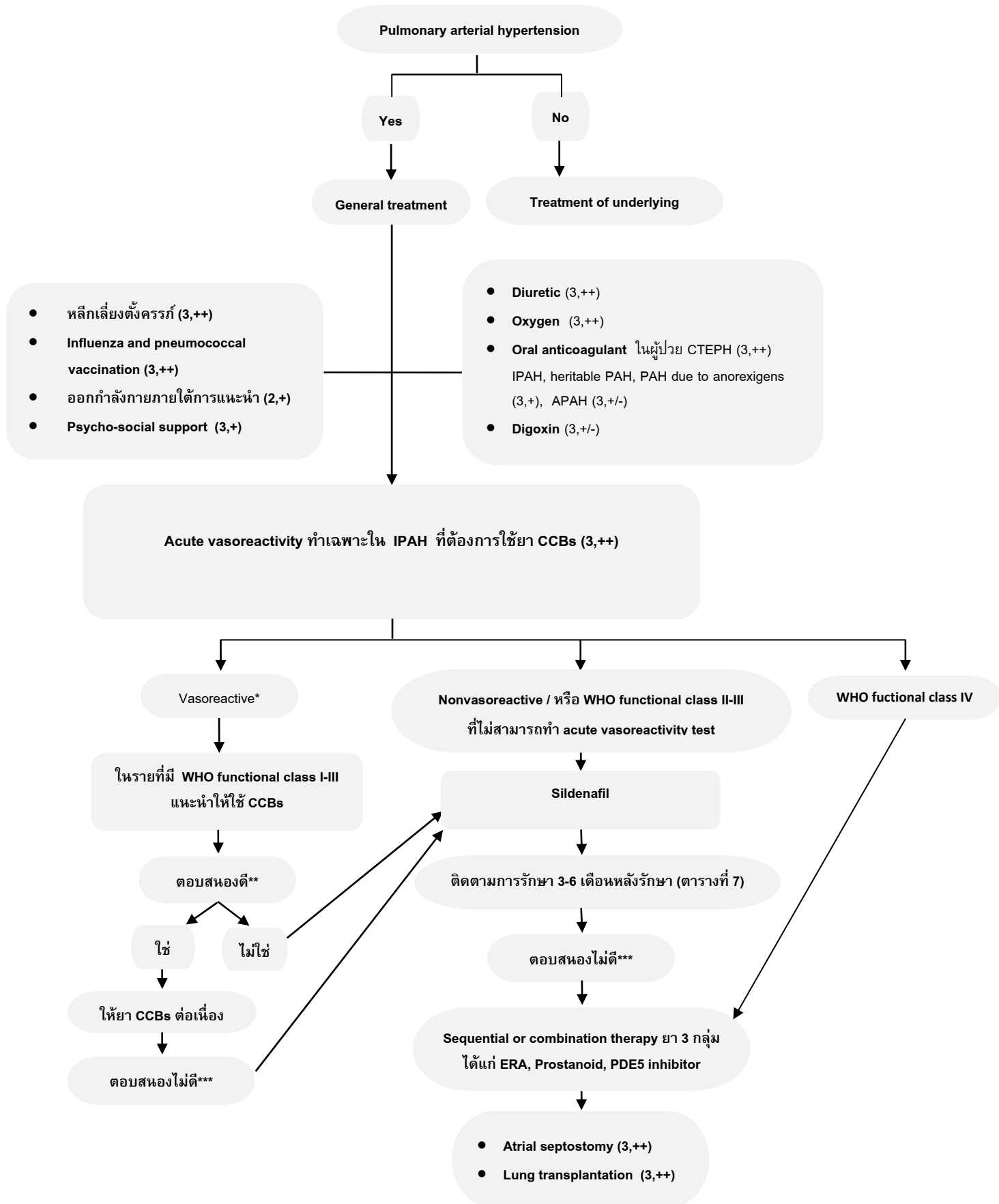
การโดยสารเครื่องบิน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการมาก (WHO functional class III-IV) และมี PaO₂ น้อยกว่า 60 mmHg หรือความอิ่มตัวของออกซิเจนน้อยกว่าร้อยละ 90 โดยวัดขณะอยู่ระดับพื้นดิน แนะนำให้ออกซิเจนทดแทน 2-3 L/min เพื่อให้ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดแดงบนเครื่องบินไม่น้อยกว่าร้อยละ 90 (3, +)

การป้องกันการติดเชื้อ แนะนำให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ (Influenza vaccine) และวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ pneumococcal pneumonia (pneumococcal pneumonia vaccine) ในผู้ป่วยทุกราย (3,++)

ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดบางชนิด เช่น ผ่าตัดขาและ Lower abdomen การให้ยาระงับความรู้สึกควรหลีกเลี่ยง general anesthesia อาจเลือกใช้ epidural anesthesia หรือ peripheral nerve block ถ้าไม่มีข้อห้าม (3, +/-) และขณะที่ผู้ป่วยยังรับประทานยาไม่ได้ควรปรับเปลี่ยนการบริหารยาเป็นประเภท intravenous หรือ nebulized แทนไปก่อน

6.2 การรักษาเฉพาะเจาะจง (แผนภูมิที่ 3) หลังจากขั้นตอนการวินิจฉัยยืนยันภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงแล้ว ขั้นตอนต่อไปคือการแยกผู้ป่วยว่าจัดอยู่ในกลุ่มใด ถ้าผลการวินิจฉัยพบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม PAH ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจสอบหัวใจด้านขวา (right heart catheterization) เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และถ้ามีข้อบ่งชี้ในการใช้ calcium channel blockers (CCBs) ควรทำร่วมกับตรวจ acute vasoreactivity test ด้วย โดยผู้ป่วยกลุ่ม responder ควรได้รับยา CCBs ถ้าไม่มีข้อห้าม และสามารถเพิ่มขนาดยาขึ้นเรื่อยๆ ถ้าอาการไม่ดีขึ้น โดยประเมินการตอบสนองอย่างใกล้ชิด เช่น ทุก 1-3 เดือน หรือเมื่อพบผลข้างเคียงจากยา อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น PAH-specific drug ต่อไป สำหรับผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม non-responder ควรเริ่มให้ยา PAH-specific drug

แผนภูมิที่ 3 แนวทางการวินิจฉัย การรักษาทั่วไป หลังจากการทำ right heart catheterization และ ยืนยันภาวะ pulmonary artery hypertension เพื่อเริ่มให้ยา PAH specific treatment อย่างต่อเนื่อง



คำจำกัดความ

* vasoreactive คือ ค่า mPAP ลดลง ≥ 10 mmHg และค่า mPAP ≤ 40 mmHg รวมทั้งไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ cardiac output

** ตอบสนองดี คือ การที่แพทย์สามารถรักษาให้ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (พยากรณ์โรคดี หรือ good prognosis ในตารางที่ 4) ได้

*** ตอบสนองไม่ดี ให้ดูคำแนะนำในตารางที่ 7

แนวทางการใช้ยากลุ่ม PAH specific drug

โดยในประเทศไทยมียาที่ใช้ได้ 4 กลุ่มดังนี้ (ตารางที่ 5 และ 6)

1. ยากลุ่ม calcium channel blockers ^(20, 28)

- 1.1 Nifedipine เริ่มที่ 10 mg และเพิ่มได้จนถึง 20 mg วันละสามครั้ง
- 1.2 Diltiazem เริ่มที่ 60 mg และเพิ่มได้จนถึง 120 mg วันละสามครั้ง
- 1.3 Amlodipine เริ่มที่ 5 mg และเพิ่มได้จนถึง 10 mg วันละสองครั้ง

2. ยากลุ่ม prostacyclin มี 3 ชนิดได้แก่

- 2.1 ชนิดรับประทานคือ beraprost sodium (ขนาด 20 mcg ต่อเม็ด) ใช้ขนาด 20-60 mcg วันละ 3-4 ครั้ง
- 2.2 ชนิดสูดพ่น คือ iloprost ขึ้นทะเบียนเป็นยาพ่น Ventavis[®] (ขนาด 20 mcg ต่อ 2 ml) ซึ่งต้องใช้เครื่องพ่นชนิดพิเศษ (ultrasonic nebulizer) ใช้ขนาด 2.5-80 mcg พ่นทุก 4 ชั่วโมง
- 2.3 ชนิดให้ทาง IV คือ iloprost ขึ้นทะเบียนเป็น Ilomedin[®] (ขนาด 20 mcg ต่อ 1 ml) ใช้ขนาด 0.5-2 mcg/kg/min IV drip ตลอดเวลา

3. ยากลุ่ม endothelin receptor antagonist ชนิดรับประทาน คือ bosentan (62.5 หรือ 125 mg ต่อเม็ด) ใช้ขนาด 62.5 mg หรือ 125 mg วันละ 2 ครั้ง

4. ยากลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitor ชนิดรับประทาน คือ sildenafil (20 mg, 50 mg, 100 mg ต่อเม็ด) ใช้ขนาด 20 mg วันละ 3 ครั้ง

(ตาม US FDA : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>)

สำหรับในบัญชียาหลักปี พ.ศ. 2556 มีข้อบ่งชี้คือ

- ใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะ pulmonary arterial hypertension (PAH) ที่เกิดจากโรคหัวใจแต่กำเนิด (CHD) ชนิด systemic-to-pulmonary shunt หรือโรค idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) หรือ PAH associated with connective tissue disease (CNTD) และ

- อยู่ใน WHO functional classification of PAH \geq II และ
- ได้รับการตรวจวินิจฉัยตามขั้นตอนวิธีที่ปรากฏในแนวทางเวชปฏิบัติ
- แนะนำให้หยุดยาเมื่อผลการประเมินทุก 3 เดือนมีอาการทรุดลงอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 รอบการประเมิน

เกณฑ์อาการทรุดลงหมายถึง การตรวจพบอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้คือ

- ตรวจร่างกายมีอาการแสดงของ progressive right heart failure
- WHO functional classification เพิ่มขึ้นกว่าเดิม
- 6MWT ลดลงกว่าเดิม 25%
- Echocardiography พบลักษณะที่บ่งชี้ว่าอาการทรุดลงเช่น right atrium และ right ventricle โตขึ้นกว่าเดิม, right ventricular systolic pressure (RVSP) สูงขึ้นกว่าเดิม, RV dysfunction, TAPSE $<$ 1.5 cm, RAP $>$ 15 mmHg, CI \leq 2 L/min/m², pericardial effusion

หมายเหตุ

1. การใช้ยากลุ่ม PAH specific drug ควรใช้ในลักษณะ dose titration โดยเริ่มในขนาดที่ต่ำที่สุดก่อนและปรับยาตามอาการของผู้ป่วย
2. การใช้ยากลุ่ม PAH specific drug ควรพิจารณาสั่งจ่ายตามเงื่อนไขการใช้ยา เช่น ยา sildenafil ควรมีการติดตามการใช้ยาผ่านทาง drug utility evaluation form (DUE) ส่วนยา bosentan หรือ iloprost ควรมีการลงทะเบียนผู้ป่วยก่อนใช้ยาต่อเนื่องระยะยาวเว้นแต่กรณีฉุกเฉินที่จำเป็นต้องใช้ยาเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย
3. ยา calcium channel blockers (CCBs) มีข้อบ่งชี้โดยดูจากการตอบสนองต่อ acute vasoreactivity test เท่านั้น
4. ควรติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังผลข้างเคียงของการใช้ยาอย่างเคร่งครัด (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 5 ขนาดครั้งของการให้ยาต่อวัน และข้อพิจารณาต่างๆ สำหรับยากกลุ่ม PAH-specific therapy ยกเว้นยาในกลุ่ม CCB*⁽²¹⁻²⁷⁾

	ขนาดยา	ครั้ง/วัน	ขนาดยาสูงสุด	ผลข้างเคียง	ตรวจติดตาม	ข้อห้ามใช้ในผู้ป่วย	Drug interaction / หมายเหตุ
Beraprost (20 mcg)	เริ่มต้น 20-40 mcg เด็ก : 1 mcg/kg/day	3-4	240 mcg	Flushing, diarrhea, jaw pain		มีเลือดออกผิดปกติ สตรีมีครรภ์	
Sildenafil (20,50,100 mg)	เริ่มต้น 20 mg เด็ก : 1-2 mg/kg/day (US FDA warning การใช้ในเด็ก)	3	60 mg	Headache, hypotension, nasal congestion	LFT	ระวังการใช้ยานี้ร่วมกับ nitric oxide donors หรือ nitrates ในรูปแบบใดๆ	การให้ sildenafil ร่วมกับยาที่ ยับยั้ง CYP3A4 เช่น ritonavir จะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมา ของ sildenafil ถึง 300% (4 เท่า)
Bosentan* (125 mg)	10-20 kg : 31.25 mg od → 31.25 mg bid >20-40 kg: 31.25 mg bid → 62.5 mg bid ≥40 kg : 62.5 mg bid → 125 mg bid	2	250 mg	Leg edema, elevated ALT/ AST	LFT	ALT > 3 เท่าค่าปกติ สตรีมีครรภ์ ผู้ป่วยที่ใช้ ยาที่ยับยั้งการส่งออก ของเกลือน้ำดี (bile salt export pump; BSEP) เช่น cyclosporine A, glibenclamide, fluconazole ร่วมด้วย	การใช้ยาร่วมกับ sildenafil พบว่าจะลดระดับยาในเลือด และเพิ่มระดับความเข้มข้น ของ bosentan
Iloprost inhalation Ventavis® (20 mcg/ 2ml)	เริ่มต้นให้ 5-10 mcg (ขนาดยาจาก vial คือ 0.5 ml-1 ml)	6	9	Coughing, flushing facial rash, conjunctivitis jaw pain		มีเลือดออกผิดปกติ สตรีมีครรภ์	ใช้เฉพาะเครื่องพ่น ultrasonic nebulizer ที่มี MMAD 3-5 µ เช่น Omron®, Prodose®, i-neb®
Iloprost IV Ilomedin® (20 mcg/ 1ml)	0.5-2.0 mcg/kg/min หรือปรับตามการตอบสนอง ของผู้ป่วย					ภาวะเลือดออกผิดปกติ	ติดตามวัดความดันเลือดและ การเต้นของหัวใจเมื่อเริ่มหยดยา และทุกครั้งที่มีการเพิ่มขนาดยา

mg = milligram, mcg = microgram, ng = nanogram, µ = micron, MMAD = mass median aerodynamic diameter, LFT = liver function test, ALT = alanine aminotransferase,

AST = aspartate aminotransferase

* = ปรับยา bosentan หลังจากเริ่มให้ 4 อาทิตย์

ตารางที่ 6 คำแนะนำสำหรับการเริ่มให้ **PAH-specific drug** เป็นครั้งแรกเท่านั้นในผู้ป่วยโดยพิจารณาจาก WHO FC นั้นให้ถือว่ายาที่มีคุณภาพของหลักฐานและคำแนะนำในระดับเดียวกันมีผลการรักษาใกล้เคียงกัน การพิจารณาใช้ยาแต่ละชนิดจึงขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างเช่น ข้อห้าม หรือ ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ หรือ drug interaction เป็นต้น การพิจารณาเริ่มให้ **PAH-specific drug** เป็นครั้งแรกโดยพิจารณาจาก WHO FC

คำแนะนำ	ผู้ป่วยที่มี WHO functional class II	ผู้ป่วยที่มี WHO functional class III	ผู้ป่วยที่มี WHO functional class IV
++,1	Sildenafil ⁽³⁸⁻⁴²⁾	Sildenafil ⁽³⁸⁻⁴²⁾	
+,1		Bosentan ^{(33-37)*} Iloprost inhaled ^{(29-31)*}	
+,2			Iloprost inhaled ⁽²⁹⁻³¹⁾ or i.v. or combination therapy
+/-,3			Bosentan* ⁽³³⁻³⁷⁾ , Sildenafil ⁽³⁸⁻⁴²⁾

หมายเหตุ * เป็นยาที่ใช้ได้เฉพาะผู้เชี่ยวชาญที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยาและสามารถติดตามฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของการใช้ยาได้ตลอดเท่านั้น สำหรับยา Beraprost Bosentan และ Iloprost ปัจจุบันไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2556

ยากลุ่ม calcium channel blockers ที่ใช้ได้ เช่น

- Nifedipine เริ่มที่ 10 mg และเพิ่มได้จนถึง 20 mg วันละสามครั้ง
- Diltiazem เริ่มที่ 60 mg และเพิ่มได้จนถึง 120 mg วันละสามครั้ง
- Amlodipine เริ่มที่ 5 mg และเพิ่มได้จนถึง 10 mg วันละสองครั้ง

ตารางที่ 7 แนวทางการติดตามการรักษาในผู้ป่วย PAH เพื่อให้ยาต่อเนื่อง

	เริ่มต้นการรักษา	ทุก 3-6 เดือน	หลังเริ่มต้นการรักษา หรือเปลี่ยนแปลงการ รักษา 3-4 เดือน	เมื่ออาการมากขึ้น
อาการ, FC, ECG	X	X	X	X
6MWT	X	X	X	X
BNP/NT-proBNP	X*	X*	X*	X*
cardiac catheterization	X			X*
Echocardiography	X		X	X

หมายเหตุ * อาจจะทำตามความเหมาะสม

ในการประเมินผู้ป่วยนั้นสามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีอาการคงที่หรือดีขึ้นและเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มพยากรณ์โรคดี (ตารางที่ 3) ควรให้ PAH specific drug ต่อเนื่องและติดตามการรักษาดังในตารางที่ 5-7 ทุก 3-6 เดือน
2. ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มพยากรณ์โรคไม่ดี (ตารางที่ 4) และอาการไม่ดีขึ้น หลังการรักษาควรได้รับการประเมินซ้ำและพิจารณาว่าจะให้ยาตัวเดียว (monotherapy) แต่เปลี่ยนเป็นยาในกลุ่มที่มีหลักฐานสนับสนุนดีกว่าหรือพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่สองใช้เป็น combination therapy (2, +)
3. ผู้ป่วยที่มีอาการทรุดลง เช่น functional class เพิ่มขึ้น หรือยังคงอยู่ใน functional class IV หลังการรักษา ควรให้คำแนะนำและวางแผนการรักษาในระยะสุดท้ายของชีวิต (Counseling and end of life plan) ตามความเหมาะสม

สำหรับข้อบ่งใช้ยา sildenafil ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2556 มีคำแนะนำการหยุดยาเมื่อผลการประเมินทุก 3 เดือนมีอาการทรุดลงอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 รอบการประเมิน เกณฑ์อาการทรุดลงหมายถึง การตรวจพบอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้คือ

- 1 ตรวจร่างกายมีอาการแสดงของ progressive right heart failure
- 2 WHO functional classification เพิ่มขึ้นกว่าเดิม
- 3 6MWT ลดลงกว่าเดิม 25%
- 4 Echocardiography พบลักษณะที่บ่งชี้ว่าอาการทรุดลงเช่น right atrium และ right ventricle โตขึ้น กว่าเดิม, right ventricular systolic pressure (RVSP) สูงขึ้นกว่าเดิม,

RV dysfunction, TAPSE < 1.5 cm, RAP > 15 mmHg, CI \leq 2 L/min/m²,
pericardial effusion

References

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250-94.
3. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S1-2.
4. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
5. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
7. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S85-96.

8. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S55-66.
9. Oliveira EC, Amaral CF, Moura MA, Campos FT, Pauperio HM. Testing pulmonary vasoreactivity. *J Bras Pneumol* 2008;34: 838-44.
10. Limsuwan A and Khowsathit P. Assessment of pulmonary vasoreactivity in children with pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:594-9.
11. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73:98-104.
12. Balzer DT, Kort HW, Day RW, Corneli HM, Kovalchin JP, Cannon BC, et al. Inhaled nitric oxide as a pre-operative test (INOP test I): The INOP Test Study Group. *Circulation* 2002;106: 176-81.
13. Berner M, Beghetti M, Spahr-Schopfer I, Oberhansli I, Friedli B. Inhaled nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 77:532-5.
14. Durongpisitkul K, Laoprasitiporn D, Layangool T, Sittiwankul R, Panamonta M, Mokrapong P; Thailand Multicenter Study. Comparison of the acute pulmonary vasodilating effect of beraprost sodium and nitric oxide in congenital heart disease. *Circ J* 2005; 69:61-4.
15. Oliveria EC, Ribeiro AL, Amaral CF. Adenosine for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension: A head-to-head comparison with inhaled nitric oxide. *Respir Med* 2010;104:606-11.
16. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-8.
17. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114:1482-9.
18. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761–81.

19. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S78-84.
20. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3105-11.
21. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al; Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
22. Durongpisitkul K, Jakrapanichakul D, Laohaprasitiporn D, Soongswang J, Chanthong P, Nana A. Combination therapy of prostacyclin for pulmonary hypertension in congenital heart disease. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 8:S60-5
23. Durongpisitkul K, Jakrapanichakul D, Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai* 2008;91:196-202.
24. Limsuwan A, Pienvichit P, Khowsathit P. Beraprost therapy in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:787-91
25. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129:333-8.
26. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:1864-71.
27. Kanjanawart S, Kongyingyoes B, Gaysornsiri D, Tangsucharit P, Puapairoj P, Vannaprasaht S, et al. Bioequivalence and Pharmacokinetic Study of Sildenafil in Healthy Thai Male Volunteers *Srinagarind Med J* 2008;23:38-44.
28. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81.
29. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoeper M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.

30. McLaughlin W, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-1263.
31. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-155
32. Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin W, Tapson V, Rubin L, Wesserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R, for Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2125.
33. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tepson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effect of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-1123.
34. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
35. Lambert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
36. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
37. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114:48-54.
38. Bhatia s, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD, Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1207-1213.

39. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-2069.
40. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-1141.
41. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl Med* 2005; 353:2148-2157.
42. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-2422.

ภาคผนวกที่ 1 Echocardiographic evaluation in pulmonary hypertension

การวัดค่าความดันเลือดในปอด (pulmonary pressure) มีประโยชน์ในการบอกความเป็นไปของพยาธิสภาพที่เกิดกับหัวใจรวมทั้งความผิดปกติที่เกิดกับปอดเอง ในอดีตการวัด pulmonary artery pressure (PAP) จำเป็นต้องใส่สายสวนหัวใจเข้าไปในเส้นเลือดดำเท่านั้น หลังจากมีการสร้างเครื่อง echocardiography และได้มีการศึกษาเปรียบเทียบกับการใส่สายสวนหัวใจ ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปแล้วว่าการวัด PAP โดย echocardiography สามารถวัดได้ถูกต้องไม่แตกต่างกันกับการใส่สายสวนหัวใจ⁽¹⁻⁶⁾

Pulmonary artery pressure ในคนปรกติที่อาศัยอยู่ที่ระดับน้ำทะเลจะมีค่า peak systolic อยู่ระหว่าง 18-25 mmHg และมีค่า end-diastolic อยู่ที่ระหว่าง 6-10 mmHg โดยมีค่า mean อยู่ที่ 12-16 mmHg จะวินิจฉัยว่ามีภาวะ pulmonary hypertension เมื่อทำ right heart catheterization พบ $mPAP \geq 25$ mmHg⁽⁷⁾ โดยทั่วไปหากใช้วิธี echocardiography การพบว่าค่า right ventricular systolic pressure (RVSP) ≥ 50 mmHg (ซึ่งมักมีค่า $mPAP \geq 25$ mmHg ด้วย) จะบ่งชี้ว่ามีภาวะ pulmonary hypertension และถ้า RVSP < 36 mmHg จะ exclude ภาวะ pulmonary hypertension

ในการใช้ echocardiography เพื่อประเมินผู้ป่วยที่มี pulmonary hypertension สิ่งสำคัญอันดับแรก ได้แก่ การวัดค่าความดันในหัวใจด้านขวา (right heart pressure) เพื่อให้ทราบว่ามี pulmonary hypertension หรือไม่ เมื่อได้ทราบค่า pulmonary artery pressure แล้วจำเป็นต้องทำการประเมินส่วนอื่นๆ ร่วมด้วยเพื่อจะได้สามารถทราบถึงสาเหตุ

การที่ doppler echocardiography สามารถวัดค่า pulmonary artery pressure ได้ถือว่าเป็นส่วนสำคัญที่สุด นอกจากนี้การที่สามารถวัด gradient across the valve และ stroke volume ได้ทำให้สามารถบอกถึงสาเหตุและใช้เป็นเครื่องมือสำหรับวางแผนและติดตามผลการรักษา

ในการหาค่าความดันในห้องหัวใจ (intracardiac pressure) หรือค่าความแตกต่างของความดันระหว่างห้องหัวใจ (pressure gradient) จะใช้หลักของ conservation of energy (Bernoulli equation) สำหรับเลือดในร่างกายมนุษย์ซึ่งถือว่ามีไหลแบบ laminar flow และความเร็วขณะไหลผ่าน orifice ในส่วนต้นทาง (V_1) น้อยกว่าส่วนปลายทาง (V_2) มากๆ สามารถย่อจนเหลือสูตรการคำนวณอย่างง่ายเรียกว่า simplified Bernoulli equation

$$\Delta P = 4V_2^2$$

ΔP : ค่าความแตกต่างของความดันระหว่างห้องหัวใจ (pressure gradient)

V_2 : ค่าความเร็วของเลือดที่จุดหลังผ่าน orifice

Hemodynamic data ที่จำเป็นสำหรับ **right heart evaluation (right heart pressure)** ได้แก่

1. Mean right atrial pressure (RAP) or central venous pressure (CVP)
2. Pulmonary artery pressure (PAP)
 - PA systolic pressure
 - PA diastolic pressure
 - mPAP
3. Pulmonary vascular resistance (PVR)

การคำนวณหาค่า mean pulmonary artery pressure (mPAP):

จากการศึกษาโดย Abbas และคณะ¹⁷ พบว่าสามารถหาค่า mean pulmonary artery pressure (mPAP) ได้โดยทำการวัด peak pulmonary regurgitant gradient แล้วคำนวณหาค่าตามสูตรดังนี้

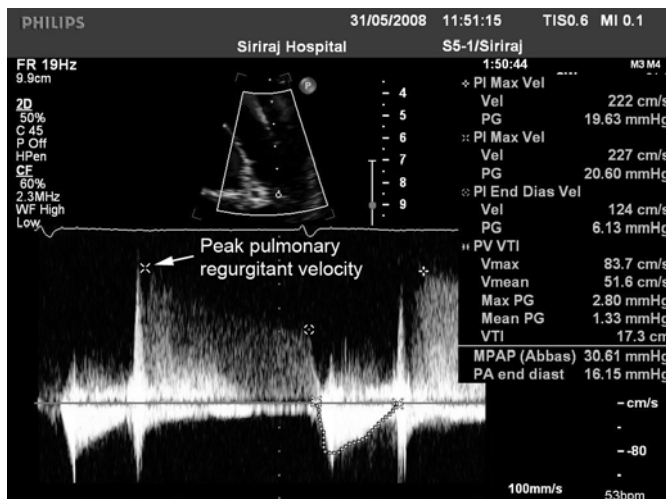
$$mPAP = 4PRV^2 + RAP$$

mPAP: mean pulmonary artery pressure (mmHg)

PRV: peak pulmonary regurgitant velocity (mmHg)

RAP: right atrial pressure (mmHg)

หากค่า mPAP > 25 mmHg หมายถึงผู้ป่วยมีภาวะ pulmonary hypertension จากนั้นต้องทำการตรวจดูรายละเอียดส่วนอื่นเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุโดยเฉพาะจากภาวะ diastolic heart failure และ left sided valvular heart diseases การหาค่า mPAP เป็นส่วนหนึ่งของ hemodynamic study ในระหว่าง routine echocardiogram ดังรูป



แสดงการหาค่า mean pulmonary artery pressure (mPAP) ด้วยวิธี Doppler echocardiography จากการวัด peak pulmonary regurgitant velocity

หลังจากได้ค่า right heart pressure ต่างๆ ข้างต้นแล้ว จำเป็นต้องประเมินสภาพด้านอื่นของหัวใจร่วมด้วย โดยเฉพาะ left heart filling pressure ซึ่งได้แก่ left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) และ left atrial pressure (LAP) เนื่องจากสาเหตุส่วนใหญ่ของ pulmonary hypertension ในผู้ใหญ่เป็นจาก chronic pulmonary venous congestion ซึ่งเป็นผลจากการมี LAP สูงอยู่เป็นเวลานาน

การจะวินิจฉัย pulmonary arterial hypertension ซึ่งเป็น subgroup ของ pulmonary hypertension จำเป็นต้องแยกว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะ LAP สูงอยู่ด้วย หากผู้ป่วยมี LAP สูงร่วมกับการมี pulmonary hypertension จะจัดเป็น pulmonary hypertension due to left heart disease ซึ่งเป็นอีก subgroup หนึ่งและมีแนวทางการดูแลรักษาแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง

ตัวชี้วัดที่บ่งชี้ว่ามี LAP สูงได้แก่

1. อัตราส่วน mitral E velocity ต่อ mitral annular e' velocity > 15
2. Left atrial volume index > 32 ml/m²

References

1. Lee FA. Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol Clin* 1992;10:59-67.
2. Barnard D, Alpert JS. Right ventricular function in health and disease. *Curr Probl Cardiol* 1987;12:417-49.
3. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62.
4. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, et al. Continuous wave Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750-6.
5. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Matsushita M, Nagata S, Beppu S, et al. Pulmonary regurgitation studied with the ultrasonic pulsed Doppler technique. *Circulation* 1982;65:969-76.
6. Berger M, Haimowitz A, Tosh AV, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:359-65.
7. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S55-66.
8. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66:483-96.
9. Simmonson JS, Schiller NB. Sonospirometry: a new method for noninvasive estimation of mean right atrial pressure based on two-dimensional echocardiographic measurements of inferior vena cava during measured inspiration. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:557-64.
10. Mintz GS, Kotler MN, Parry WR, Iskandrian AS, Kane SA. Real-time inferior vena cava ultrasonography normal and abnormal findings and its use in assessing right-heart function. *Circulation* 1981;64:1018-24.
11. Cook DJ. Clinical assessment of central venous pressure in the critically ill. *Am J Med Sci* 1990;299:175-8.
12. Cook DJ, Simel DL. Dose this patient have abnormal central venous pressure? *JAMA* 1996;275:630-4.

13. Connors AF, McCaffree DR, Gray BA. Evaluation of right heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;308:263-7.
14. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 1984;12:549-53.
15. Aramsareewong T, Jakrapanichakul D, Udol K. Right atrial pressure determination by two-dimensional echocardiography. *Thai Heart J* 2002;15:137-42.
16. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750-6.
17. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. *Am J Cardiol* 2003;92:1373-6.
18. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1021-7.
19. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.

ภาคผนวกที่ 2 การติดตามการรักษา

ผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension; PAH) มีการดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน ต้องได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด การประเมินควรประกอบด้วย การประเมินอาการและอาการแสดง การตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเป็นการประเมินแบบ comprehensive evaluation ดังต่อไปนี้

Exercise capacity

การประเมินสมรรถภาพของร่างกายในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถวัดโดยวิธีต่าง ๆ ดังนี้

การประเมินสมรรถภาพการทำงาน (functional class; FC)

การประเมินระดับความรุนแรงของอาการ โดยใช้ WHO functional classification ซึ่งมี 4 ระดับ ดังนี้

- Class I: ไม่มีข้อจำกัดของระดับกิจกรรมของร่างกาย การทำกิจกรรมทั่วไปไม่ทำให้เกิดอาการ
- Class II: มีข้อจำกัดของระดับกิจกรรมของร่างกายเล็กน้อย การทำกิจกรรมทั่วไป ทำให้มีอาการเหนื่อย อ่อนเพลียได้ ไม่มีอาการขณะพัก
- Class III: มีข้อจำกัดของระดับกิจกรรมของร่างกายมาก กิจกรรมในระดับที่ต่ำกว่ากิจกรรมทั่วไปทำให้เกิดอาการ ไม่มีอาการขณะพัก
- Class IV: ไม่สามารถทำกิจกรรมใดๆโดยไม่มีอาการ มีอาการเหนื่อยขณะพัก มีอาการและอาการแสดงของ right sided heart failure

วิธีการทดสอบระยะทางที่ผู้ป่วยเดินได้ในเวลา 6 นาที (6 Minute Walk Test : 6 MWT)

หลักการโดยทั่วไป

- การวัดระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาทีเป็นการทดสอบตามกำลังของผู้ป่วยเอง
- การทดสอบซ้ำให้เลือกทำในช่วงเวลาเดิมของวันเพื่อลดความแปรปรวนระหว่างวัน
- ทางเดินที่ใช้ทดสอบต้องทำการวัดไว้ล่วงหน้า โดยให้มีความยาวอย่างน้อย 10 เมตร และความกว้างอย่างน้อย 2 เมตร โดยกำหนดความยาวทุก 2 เมตร และมีการระบายอากาศที่ดี
- อุปกรณ์ที่ต้องการ: นาฬิกาจับเวลา เครื่องนับจำนวนรอบของการเดิน (a mechanical lap counter) แท่งกรวย 2 อัน เพื่อเป็นจุดกำหนดการหมุนตัวกลับ แก้อื้อที่เคลื่อนย้ายได้ง่าย แบบฟอร์มบันทึกผล ถังออกซิเจน เครื่องวัดความดันโลหิต (sphygmomanometer) เครื่องกระตุกหัวใจไฟฟ้า (defibrillator)

วิธีการทดสอบ

ก่อนเริ่มทำการทดสอบให้นั่งพักเป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที หลังจากนั้นอธิบายให้ผู้ป่วย เดินไป-กลับโดยอ้อมกรวย (หรือจุดที่กำหนด) ผู้ทดสอบอาจสาธิตให้ผู้ป่วยดูก่อนเพื่อความเข้าใจที่ง่ายขึ้น ผู้ตรวจสอบควรรยืนอยู่ที่ตำแหน่งเริ่มต้น หรืออยู่ที่จุดกึ่งกลางของระยะทางที่ใช้ทดสอบพร้อมนาฬิกาจับเวลา เมื่อผู้ป่วยพร้อมให้ผู้ตรวจสอบเริ่มจับเวลาและจดบันทึกเวลาเริ่มต้น ผู้ตรวจสอบควรเดินตามผู้ป่วย ในระหว่างการทดสอบและอนุญาตให้ผู้ป่วยพักเป็นระยะๆได้ หากไม่สามารถเดินต่อได้โดยไม่หยุด นาฬิกาจับเวลา โดยจะแจ้งเวลาให้ผู้ป่วยทราบ ทุก 2 นาที จนครบเวลา 6 นาที

- เมื่อครบเวลา 6 นาที ให้ผู้ตรวจสอบแจ้งให้ผู้ป่วยทราบจากนั้นให้ผู้ตรวจสอบเดินเข้าไปหาผู้ป่วย แล้วทำเครื่องหมายที่ตำแหน่งที่ผู้ป่วยหยุด เพื่อวัดระยะทางที่ผู้ป่วยเดินได้
- ในระหว่างการทดสอบ หากผู้ป่วยหมดแรง เจ็บหน้าอก หน้ามืด ใจสั่น ว่าเป็นตะคริว หรือรู้สึกไม่ดีให้หยุดการทดสอบทันที

การวัดดัชนีการหายใจลำบากของบอร์ก (Borg dyspnea index)

หลังจากการทดสอบการเดิน ผู้ตรวจสอบจะให้ผู้ป่วยประเมินความรุนแรงของอาการเหนื่อยโดยใช้ Borg scale โดยมีระดับตั้งแต่ 0 ถึง 10 ดังนี้

Perceived Breathlessness (Borg scale)	
0	ไม่เหนื่อยเลย
0.5	แทบไม่เหนื่อย
1	เหนื่อยน้อยมาก
2	เหนื่อยเล็กน้อย
3	เหนื่อยปานกลาง
4	เหนื่อยค่อนข้างมาก
5	เหนื่อยมาก
6	
7	เหนื่อยมากๆ
8	
9	เหนื่อยมากเกือบที่สุด
10	เหนื่อยมากที่สุดจนทนไม่ไหว

Biomarker

Natriuretic peptide เป็น hormone ที่หลังจาก cardiac myocardial เมื่อเกิด wall stress โดย natriuretic peptide ชนิดที่ศึกษาและมีข้อมูลมาก คือ atrial natriuretic peptide (ANP) และ B-type natriuretic peptide (BNP) ซึ่งหลั่งออกมาจาก atrium และ ventricle ตามลำดับ ระดับ BNP และ N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) มีความสัมพันธ์กับการเกิด right ventricular dysfunction นอกจากนี้ระดับ ANP, BNP หรือ NT-proBNP ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต

ภาคผนวกที่ 3 คำแนะนำในการสืบค้นและรักษาภาวะ PAH ในผู้ป่วย Scleroderma

สาเหตุของอาการเหนื่อย, syncope, การมี functional class เพิ่มขึ้นกว่าเดิมในผู้ป่วย scleroderma นั้นมีได้จากหลายสาเหตุได้แก่ PAH, interstitial lung disease, left heart disease, myopathy, restriction of thoracic cage, anemia เป็นต้น ในผู้ป่วยที่มี functional class II, III หรือ IV ควรจะได้รับการทำ echocardiography (2,++) ร่วมกับการสืบค้นหาสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการเหนื่อยซึ่งอาจมีสาเหตุเดียวหรือจากหลายๆ สาเหตุรวมกันได้เช่น การทำ CBC, CXR, PFT, HRCT, arterial blood gas, thyroid function test (2,++) เป็นต้น หลังจากการประเมินแล้วถ้าสงสัยภาวะ PAH ให้ทำ right heart catheterization (4,+) ก่อนการให้ยา PAH-specific drug ในระยะยาว ยกเว้นในกรณีที่มีข้อห้ามต่อการทำ RHC และควร exclude ภาวะอื่นๆ ที่ทำให้เกิด PH เช่นกลุ่ม post capillary PH (4,++) ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนว่าจะติดตามการรักษาด้วย echocardiography บ่อยเพียงใด เพียงมีคำแนะนำว่า ถ้ามีอาการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่เลวลงควรประเมินผู้ป่วยใหม่และควรทำ echocardiography ซ้ำ (4,++)

การรักษาภาวะ PAH ใน scleroderma จากภาวะ vasculopathy

1. การรักษาโดยทั่วไป ใช้หลักเกี่ยวกับการรักษาภาวะ IPAH⁽⁵⁾
2. Anticoagulation ยังไม่มี randomized prospective controlled trial ใน pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease ที่ไม่สัมพันธ์กับ antiphospholipid syndrome มีผู้แนะนำให้ใช้ anticoagulant^(1,2) (ถ้าไม่มีข้อห้าม) (4,+/-) ด้วยเหตุผลหลายประการ เช่น ในพยาธิสภาพของผู้ป่วย อาจพบ microthrombotic lesion⁽⁴⁻⁾ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolic event จาก low cardiac output, dilated right sided heart เป็นต้น ทำให้เกิด in situ thrombosis ที่ pulmonary vascular bed ได้ เป็นต้น
3. ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการให้ ยา corticosteroid และ/หรือ immunosuppressive therapy (3,+/-) กับผู้ป่วย PAH ใน SSc เนื่องจากพบว่า พยาธิสภาพที่พบบ่อยมักไม่ค่อยมีการอักเสบที่ pulmonary artery แต่มีลักษณะเป็น vasculopathy

หมายเหตุ ผู้ป่วย PAH ในโรค connective tissue disease บางโรคเช่น lupus⁽²⁾, mixed connective tissue disease (MCTD), overlapping syndrome หากตรวจพบว่ามีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งบอกว่ามี active disease ของอวัยวะหรือระบบอื่นร่วมด้วยอาจตอบสนองต่อ steroid และหรือ immunosuppressive therapy

ข้อควรระวัง การทำ 6MWT ในผู้ป่วย scleroderma แม้วางานวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวกับการรักษา PAH ในผู้ป่วย scleroderma จะให้ 6MWT เป็นหนึ่งในปัจจัยใช้บ่งถึงการพยากรณ์โรค แต่พบว่ายังมีปัญหาคือ

การเทียบเคียง 6MWT นี้กับการพยากรณ์โรค เนื่องจากผู้ป่วย scleroderma มีปัญหาเรื่องผิวหนังที่ตึง แข็ง ข้อติดยึด ข้ออักเสบ และกล้ามเนื้ออักเสบร่วม ทำให้การแปลผล 6MWT อาจไม่ถูกต้องเท่าที่ควร

References

1. Varga J, Denton CP. Systemic Sclerosis and the Scleroderma-Spectrum Disorders. In Firestein GS et al, editors. Kelly's Textbook of Rheumatology 8th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier 2009:p1311-51
2. Sanchez O et al. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. Thorax 1999;54:273-7.
3. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. Ann Rheum Dis 2006; 65:1336-40.
4. Naeye RL. Pulmonary vascular lesions in systemic sclerosis. Dis Chest 1963;44:374-80.
5. Bunch TW, Tancredi RG, Lie JT. Pulmonary hypertension in polymyositis. Chest 1981;79:105-7.
6. Balagopal VP, Da Costa P, Greenstone MA. Fatal pulmonary hypertension and rheumatoid vasculitis. Eur Respir J 1995;8:331-3.

ภาคผนวกที่ 4 การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงซึ่งมีสาเหตุมาจากโรคปอดและ/หรือภาวะพร่องออกซิเจน (Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโรคทางระบบการหายใจ เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD), interstitial lung disease หรือภาวะที่ทำให้ออกซิเจนในเลือดต่ำแม้ว่าจะไม่ได้มีโรคที่เนื้องอกโดยตรง เช่น obstructive sleep apnea หรือการอาศัยอยู่ในที่สูงเป็นเวลานาน (high altitude) เป็นต้น ส่วนใหญ่ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่รุนแรงแต่การพบภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงร่วมด้วยนอกจากจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยมากขึ้นแล้ว ยังมีผลทำให้การพยากรณ์โรคเลวลง

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรพิจารณาตรวจคัดกรองว่ามีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงร่วมด้วยหรือไม่ ในผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อยมากโดยไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคปอดเดิม มีผลการตรวจร่างกายเข้าได้กับภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลว มี hypoxemia หรือเป็น lung transplantation candidate

การตรวจคัดกรองเบื้องต้นควรตรวจโดย echocardiography (3, ++) มีข้อบ่งชี้คือ เพื่อวินิจฉัยยืนยันภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงหรือเพื่อหาสาเหตุอื่นหรือโรคร่วมที่มีสาเหตุมาจากโรคหัวใจด้านซ้าย แต่อาจมีข้อจำกัดในการตรวจเนื่องจาก poor acoustic window จากเงาปอดที่มาบัง ส่วนการตรวจยืนยันด้วย right heart catheterization (3, ++) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรทำในกรณีต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่ผลของ echocardiography ยังไม่ชัดเจน
- ผู้ป่วยที่เป็น candidate ของการผ่าตัด โดยเฉพาะผ่าตัดทำ organ transplantation

การรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยกเว้นในผู้ป่วย COPD พบว่าการให้ long term oxygen therapy ในกรณีที่มี pulmonary hypertension ร่วมด้วย มีประโยชน์และลดอัตราการเสียชีวิตจาก COPD ลงได้ (3, ++) สำหรับโรคอื่นที่มี hypoxia การให้ออกซิเจน น่าจะได้ประโยชน์ในการประคับประคองภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงเช่นกัน ส่วนการให้ยากกลุ่ม PAH specific therapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีรายงานประปราย ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดว่าได้ประโยชน์ ในบางกรณีอาจมีผลให้ hypoxemia มากขึ้นด้วย จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ (3, -)

ภาคผนวกที่ 5 การติดตามการรักษาการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจาก ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง (Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/ or embolic disease; CTEPH)

เนื่องจากเป็นโรคที่มีการรักษาจำเพาะที่ทำให้หายขาดได้ จำเป็นที่จะต้องตรวจวินิจฉัยแยกโรค กลุ่มนี้ให้ได้ก่อนเสมอในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วย pulmonary hypertension แม้ว่าจากประวัติจะไม่พบ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดก็ตาม

การวินิจฉัย

ตรวจได้หลายวิธี เช่น multirow detector computerized tomographic pulmonary angiography (CTPA) หรือ pulmonary angiography และ/ หรือ ventilation-perfusion lung scan, ในกรณีที่ผลการตรวจเบื้องต้นไม่ชัดเจน ส่วนการตรวจอื่นๆ เช่น polysomnography, lung volume study, DLCO ควรทำกรณีที่สงสัยจากลักษณะทางคลินิก การตรวจ pulmonary angiography เป็นการตรวจขั้นสุดท้ายเพื่อวินิจฉัย CTEPH และประเมินว่าสามารถรับการรักษาด้วยการผ่าตัด thromboendarterectomy ได้หรือไม่ มักต้องส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานที่ที่มีอุปกรณ์และเครื่องมือพร้อมในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ (3, +)

การรักษา

Surgical pulmonary thromboendarterectomy เป็นการรักษาหลัก (treatment of choice) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (3, ++) เฉพาะที่มีลิ่มเลือดและ organized thrombi ตั้งแต่บริเวณหัวใจหลอดเลือดแดงปอดส่วนต้น (proximal pulmonary artery) ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดชีวิตถ้าไม่มีข้อห้าม พิจารณาให้ออกซิเจนในกรณีที่มี hypoxemia ร่วมด้วย อาจพิจารณาใส่ inferior vena caval filter (3, +/-) ร่วมด้วยโดยเฉพาะในรายที่ต้องหยุด anticoagulant เพื่อเตรียมทำ pulmonary thromboendarterectomy ส่วนการใช้ยา PAH specific therapy ได้ประโยชน์ในผู้ป่วย CTEPH บางกรณีต่อไปนี้เป็นคือ (3, +/-)

- ผู้ป่วยที่มี organized thrombi ที่บริเวณแขนงหลอดเลือดแดงปอดส่วนปลาย (distal pulmonary artery) หรือมีโรคร่วมรุนแรงอื่น ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้
- ให้ในระยะก่อนผ่าตัด pulmonary thromboendarterectomy เพื่อควบคุมความดันหลอดเลือดปอด
- ผู้ป่วยที่ยังพบภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงภายหลังจากผ่าตัด pulmonary thromboendarterectomy แล้ว

ภาคผนวกที่ 6 การติดตามการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease)

คำจำกัดความ

นอกจากให้คำจำกัดความเดียวกับ PAH อื่น ดังที่กล่าวมาแล้ว⁽¹⁾ นิยมให้คำจำกัดความ โดยเทียบค่าสัดส่วนระหว่าง “ค่าความดันซิสโตลิกของหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary systolic artery pressure; PSAP) กับค่าความดันซิสโตลิกของ ความดันร่างกาย (systolic blood pressure; SBP) โดยถือว่ามี PAH เมื่อ PSAP มากกว่าร้อยละ 25 ของ SBP ทั้งนี้ อาจเป็นการวินิจฉัยจากการตรวจ echocardiography และ/หรือจากการตรวจสวนหัวใจก็ได้ (4, ++) และประเมินความรุนแรงดังนี้

Mild PAH	เมื่อค่า PSAP มากกว่าร้อยละ 25-50 ของ SBP
Moderate PAH	เมื่อค่า PSAP มากกว่าร้อยละ 50-75 ของ SBP
Severe PAH	เมื่อค่า PSAP มากกว่าร้อยละ 75 ของ SBP

การวินิจฉัย

โดยทั่วไปมีคำแนะนำในการให้การวินิจฉัยดังนี้ (4, ++)

- ส่งตรวจภาพรังสีทรวงอก (CXR) คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) วัดระดับออกซิเจน (pulse oximetry) ที่แขนและขาสองข้างรวมเป็น 4 ตำแหน่ง ทุกราย
- ส่งตรวจ echocardiography ต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยมี PAH ร่วมด้วยหรือไม่และ PAH เกิดจาก high pulmonary blood flow หรือเกิดจาก high pulmonary vascular resistance⁽²⁾
- ส่งตรวจสวนหัวใจโดยอาจทำทั้ง right และ left heart catheterization ในรายที่ต้องการวินิจฉัยภาวะโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด หรือต้องการยืนยันและประเมินความรุนแรง ความเสี่ยงในการรักษาของภาวะ PAH โดยการทำให้ acute pulmonary vasoreactivity testing และ balloon/device occlusion^(2,3)

การตรวจสวนหัวใจ^(4, 5)

1. Evaluate PAH and severity

นอกจากใช้ในการวัด pulmonary artery pressure (PAP) โดยตรงแล้ว ค่า hemodynamic อื่นที่ควรวัด เพิ่มเติมมีดังนี้ right atrium pressure (RAP), right ventricular pressure (RVP), pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) หรือวัดค่า left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) โดยตรง และ cardiac output (CO) ช่วยในการประเมินการทำงาน

ของหัวใจและบอกถึงความรุนแรงในการดำเนินโรค โดยผู้ป่วยที่มี RV failure (end stage) ค่า CO จะต่ำลง ที่สำคัญคือค่า PAP และ PVR จะมีค่าต่ำลงด้วย ซึ่งทำให้การแปลผลอาจคิดว่าอาการดีขึ้นถ้าดูแต่ค่า PAP เพียงอย่างเดียว

2. Evaluate magnitude of the shunt

โดยทั่วไปโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มี $Q_p:Q_s > 1.5:1$ ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดหรือรักษาผ่านสายสวนหัวใจ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจาก PAH และ Eisenmenger physiology

3. Evaluate status of the pulmonary circulation

ในอดีตค่า $PVR_i > 6-8 \text{ Wood units}\cdot\text{m}^2$ จะจัดว่าเป็น Eisenmenger syndrome และเป็นข้อห้ามในการรักษาโดยการผ่าตัด อย่างไรก็ตามในปัจจุบันความก้าวหน้าในการรักษามากขึ้น แนะนำให้ทำ acute vasoreactivity test ร่วมด้วยเพื่อประเมินค่า hemodynamic อื่นเพื่อช่วยในการตัดสินใจ (ตารางที่ 1)

4. Trial of test occlusion

ในผู้ป่วยที่ PVR สูงมากแต่ยังมี pulmonary reactivity อาจใช้บอลลูนหรืออุปกรณ์พิเศษ (device) ในการทดลองปิดรอยรั่วชั่วคราว ถ้ามีการลดลงของ cardiac output และ/หรือ มีการเพิ่มขึ้นของ RV filling pressure บ่งบอกว่าผู้ป่วยน่าจะไม่ได้ประโยชน์จากการรักษา

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เพื่อการดูแลรักษาที่เหมาะสม จึงมีการจำแนกผู้ป่วยตามอาการเป็น 4 กลุ่ม⁽⁶⁾ ดังนี้ (1,++)

1. PAH associated with systemic-to-pulmonary shunt

กลุ่มนี้มีการเพิ่มของปริมาณเลือดที่ไปปอดมักพบว่า $Q_p:Q_s > 1.5:1$ โดยที่ PVR และ PCWP จะไม่สูงมาก โดยทั่วไปถ้า PVR_i ไม่เกิน $6-8 \text{ Wood units}\cdot\text{m}^2$ หรือ $PVR:SVR < 0.3:1$ ⁽⁷⁾ เมื่อได้รับการรักษาแก้ไขความผิดปกติ ความดันในหลอดเลือดแดงปอดมักจะลดลงและกลับสู่ภาวะปกติได้ (reversibility) จึงพิจารณาให้รักษารอยโรคในกลุ่มนี้

2. Eisenmenger syndrome

ผู้ป่วยกลุ่มแรกหากไม่ได้รับการรักษาภายในเวลาที่เหมาะสม ปริมาณเลือดไปปอดที่เพิ่มมากขึ้นเป็นเวลานาน จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดปอดจนทำให้ PVR สูงมากนำไปสู่การไหลย้อนกลับของเลือดดำไปยังร่างกายทำให้ผู้ป่วยมีอาการเขียว โดยทั่วไปถือว่าผู้ป่วยที่จัดว่าอยู่ในกลุ่ม Eisenmenger physiology มีลักษณะร่วมกันดังนี้

1) มีรอยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดขนาดใหญ่

2) มีระดับความอิมิตัวของออกซิเจนน้อยกว่าร้อยละ 90 และ

3) มี severe PAH (PSAP > ร้อยละ 75 ของ SBP), PCWP < 15 mmHg, PVRi > 6-8 Wood units·m² หรือ PVR:SVR > 0.5:1

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรส่งต่อเพื่อเฝ้าระวังและรับการรักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนว่าการให้ PAH-specific drug บางชนิดอาจทำให้ PVR ลดลงได้โดยที่ไม่ทำให้อาการผู้ป่วยแย่ลง

3. PAH after corrective cardiac surgery

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาแก้ไขความผิดปกติไปแล้ว แต่ยังมี PAH อาจเกิดขึ้นช่วงสั้นๆ หลังการ รักษา หรืออาจเกิดขึ้นซ้ำหลังได้รับการรักษาไปหลายเดือนแล้ว หรือเป็นผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัด หรือมี residual defect เหลืออยู่ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และติดตาม จนกว่าภาวะความดันหลอดเลือดปอดกลับสู่ภาวะปกติ อาจพิจารณาให้การรักษาตามสาเหตุที่พบตาม ความเหมาะสมหรือให้ PAH-specific drug เช่นเดียวกับ PH class I

4. PAH with small defects

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีเพียงรอยโรคขนาดเล็ก ผู้ป่วยน่าจะเป็น IPAH ที่พบร่วมกับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด มากกว่า (idiopathic like PAH) กลุ่มนี้ควรมุ่งเน้นรักษาภาวะ IPAH และพิจารณารักษาโรคหัวใจพิการ แต่กำเนิดตามข้อบ่งชี้เฉพาะโรค ควรได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและพิจารณาให้ PAH-specific drug เช่นเดียวกับ PH class I

Acute vasoreactivity test

การประเมินว่าภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มี severe PAH และ PVR ที่สูง (> 4 Wood units·m²) รวมถึงการใช้ PAH specific drug ที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงปอด เพื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยรายนั้นยังเหมาะสมที่จะได้รับการรักษาแก้ไขความผิดปกติหรือไม่ ในทางปฏิบัตินิยมพิจารณาการตอบสนอง (positive response) จากตัวแปรหลายๆตัวร่วมกันมากกว่าใช้ตัวแปรใดเพียงตัวแปรเดียว

ข้อควรพิจารณา

- ค่า hemodynamic ที่ควรได้จากการตรวจสอบหัวใจทั้งก่อนและหลังให้ PAH specific drug ได้แก่ Aortic saturation, RAP, RVP, PAP, AOP, LVP, Qp:Qs, Rp, Rv:Rs, CO
- วัดค่า PSAP ต่อ SBP ในเวลาเดียวกันเพื่อประเมินความรุนแรงของ PAH

- โดยทั่วไป ถ้าผู้ป่วยไม่มี severe PAH ไม่มีความจำเป็นต้องทำ vasoreactivity ต่อ สามารถพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดหรือรักษาผ่านสายสวนได้เลย (++,4)
- ตัวแปรต่างๆที่ใช้พยากรณ์ว่าผู้ป่วยยังเหมาะสมที่จะได้รับการรักษาแก้ไขความผิดปกติ โดยการทำให้ acute pulmonary vasoreactivity test โดยใช้ภาวะที่ผู้ป่วยหายใจ room air หรือได้รับออกซิเจนน้อยกว่าร้อยละ 30 และยังไม่ได้ PAH specific drug ใดๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 6-1
- ในภายหลังจากได้รับการทดสอบ vasoreactivity ด้วย agent ต่างๆ (ควรระวังในการแปลผลถ้าใช้ oxygen เป็น agent) มีตัวแปรที่ใช้พยากรณ์ว่าผู้ป่วยยังเหมาะสมที่จะได้รับการรักษาแก้ไขความผิดปกติ ดังตารางที่ 6-2

ตารางที่ 6-1 ตัวแปรหลังจากได้รับการทดสอบ vasoreactivity ด้วย agent ต่างๆ (ควรระวังการแปลผลในการใช้ oxygen เป็น agent) เพื่อแสดงถึงการตอบสนองต่อการทดสอบในผู้ป่วย APAH/CHD

ตัวแปรที่บ่งว่าควรได้รับ systemic-to-pulmonary shunt closure (positive response)	Agent	ระดับคุณภาพของหลักฐาน, ระดับคำแนะนำ
• PVR ลดลงเหลือ < 6-8 Wood units·m ² (8-10)	Any	1,++
• PVR:SVR ลดลงเหลือ < 0.42 ⁽⁹⁾	Oxygen	1,++
• PVR:SVR ลดลงเหลือ < 0.3 ^(7,11)	iNO or Iloprost	1,++
• PVR:SVR ลดลงเหลือ < 0.27 ⁽⁹⁾	Oxygen + iNO	1,++
• ค่า PVR ลดลง ≥ ร้อยละ 10-20 ^(7,11)	iNO or Iloprost	3,+/-
• ค่า PVR:SVR ลดลง ≥ ร้อยละ 10-20 ^(7,9)	iNO or Iloprost	3,+/-

ตารางที่ 6-2 Hemodynamic data ที่สามารถรักษาโดยการปิด systemic-to-pulmonary shunt ในผู้ป่วย congenital heart disease

ตัวแปรที่บ่งว่าควรได้รับ systemic-to-pulmonary shunt closure	ระดับคุณภาพของหลักฐาน ระดับคำแนะนำ
• PVR < 6-8 Wood units·m ² (7,8)	1, ++
• PVR:SVR < 0.3-0.33 (7-9)	1, ++
• PVR:SVR < 0.5	4, +
• DBP (AOP-PAP) > 20 mmHg	4, +

DBP (AOP-PAP) ค่าความดันเลือดที่ต่างกันระหว่างค่า diastolic pressure ใน aorta และ pulmonary artery

References

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250-2294.
2. Suesaowalak M, Cleary JP, Chang AC. Advances in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in neonates and children with congenital heart disease. *World J Pediatr* 2010;6:13-31.
3. Limsuwan A and Khowsathit P. Assessment of pulmonary vasoreactivity in children with pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:594-599.
4. กฤตย์วิกรม ดุรงค์พิศิษฐ์กุล. Getting more from right heart catheterization. ใน กฤตย์วิกรม ดุรงค์พิศิษฐ์กุล, รัตนวัตี ณ นคร, สุรีย์ สมประดีกุล. Pulmonary hypertension 2009 Raising the bar for the treatment of pulmonary arterial hypertension. กรุงเทพฯ, 2009: 95-110.

5. Berger RM. Possibilities and impossibilities in the evaluation of pulmonary vascular disease in congenital heart defects. *Eur Heart J* 2000;21:17-27.
6. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
7. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:98-104.
8. Dimopoulos K, Michael AP, Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pre treatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *Int J Cardiol* 2007;116:427-9.
9. Balzer DT, Kort HW, Day RW, Corneli HM, Kovalchin JP, Cannon BC, et al. Inhaled nitric oxide as a pre-operative test (INOP test I): The INOP Test Study Group. *Circulation* 2002; 106: I76-I81.
10. Neutze JM, Ishikawa T, Clarkson PM, Calder AL, Barratt-Boyes BG, Kerr AR. Assessment and follow-up of patients with ventricular septal defect and elevated pulmonary vascular resistance. *Am J Cardiol* 1989; 63: 327-31.
11. Berner M, Beghetti M, Spahr-Schopfer I, Oberhansli I, Friedli B. Inhaled nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1996;77:532-5.

ภาคผนวกที่ 7 การทำหัตถการและการผ่าตัดเพื่อการรักษาสำหรับผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (Intervention and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension)⁽¹⁾

Surgical management in congenital heart disease with pulmonary hypertension

การประเมินภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มี severe PAH นั้น เพื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยรายนั้นยังเหมาะสมที่จะได้รับการรักษาแก้ไขความผิดปกติหรือไม่ โดยทั่วไปผู้ป่วยควรจะได้รับการผ่าตัด repair of the shunt ก่อนที่จะเกิด pulmonary vascular disease

การพิจารณาผ่าตัด ดูจาก pulmonary vascular resistance < 6 Wood units·m² ถือว่าอยู่ในกลุ่ม “safe” สำหรับการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของหัวใจในกรณี large systemic-to-pulmonary shunts ไม่สามารถรับประกันได้ว่าผู้ป่วยจะไม่เกิด pulmonary vascular disease ภายหลังจากที่ได้รับการผ่าตัดไปแล้ว ผู้ป่วยที่มี pulmonary vascular resistance 6 – 8 Wood units·m² ถือว่าอยู่ในกลุ่ม “grey zone” ซึ่งค่อนข้างมีปัญหาในการพิจารณาผ่าตัด มีความเสี่ยงสูง และไม่แน่ว่าจะได้ประโยชน์จากการผ่าตัดหรือไม่ (ในทางปฏิบัตินิยมพิจารณาการตอบสนอง (positive response) จากตัวแปรหลายๆ ตัวร่วมกันมากกว่าใช้ตัวแปรใดเพียงตัวแปรเดียว ดูรายละเอียดประกอบในภาคผนวกที่ 6)

ในราย end-stage disease (Eisenmenger syndrome) ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของหัวใจ การผ่าตัดเพื่อแก้ไข anatomical defect เป็นข้อห้ามอย่างเด็ดขาดในกรณีเช่นนี้ การผ่าตัดรักษาทำได้เพียงอย่างเดียวเท่านั้น คือ heart-lung transplantation หรือ lung transplantation ร่วมกับ corrective cardiac surgery ในรายที่ได้รับการผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของหัวใจแล้ว แต่เกิด pulmonary vascular disease มีอาการเลวลงจนจัดในกลุ่ม Eisenmenger syndrome การรักษาที่ทำได้คือให้ PAH-specific drug หรือ heart-lung transplantation

Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension

แบ่งเป็น 5 หัวข้อ

1. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
2. Atrial septostomy in severe PAH
3. Lung transplantation
4. Extracorporeal life support
5. Ventricular assist devices

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

ถ้า $mPAP \geq 25$ mmHg ถือว่าเป็น symptomatic PAH โดย การรักษาที่แนะนำอันดับแรก คือ การผ่าตัด pulmonary endarterectomy เมื่อวินิจฉัยภาวะ CTEPH ได้แล้ว ควรส่งต่อไปยังสถาบันที่ทำการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ เพื่อให้ศัลยแพทย์ทำการประเมิน ถ้าคิดว่าผ่าตัดได้ ไม่ควรที่จะรอนานโดยทั่วไป การผ่าตัดจะช่วยทำให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น โดยที่ขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานใด ๆ ที่บ่งบอกว่าการรักษาทางยา จะมาทดแทนการผ่าตัดได้ อัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัด จะประมาณร้อยละ 4 – 7 ทั้งนี้ ขึ้นกับ

- ศัลยแพทย์ และ center experience
- Concordance between PVR and anatomic disease
- Pre-operative $PVR < 1,000 - 1,200$ dynes/sec/cm⁻⁵
- Absence of select comorbidities (เช่น splenectomy, ventriculoatrial shunts)
- Post-operative $PVR < 500$ dynes/sec/cm⁻⁵

อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการผ่าตัดนั้น ไม่ได้เห็นผลทันที และอาจต้องใช้เวลาจนถึง 6 เดือน จึงจะได้รับประโยชน์อย่างเต็มที่ โดยทั่วไปแล้วจะต้องทำการประเมิน hemodynamics ในช่วง 6 – 12 เดือนหลังผ่าตัด โดยในรายที่ยังมี persistent pulmonary hypertension หลังผ่าตัดนั้น ยังไม่สามารถบอกได้ว่าการรักษาด้วยยาจะได้ประโยชน์หรือไม่ ในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ พบว่าการให้ยาอาจช่วยทำให้ hemodynamics ดีขึ้น

Atrial septostomy (AS) in severe PAH

AS จะช่วย decompress right ventricle ผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์จาก AS ได้แก่ ผู้ป่วย IPAH ที่มี syncope, persistent RV failure และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา AS จะใช้เพื่อเป็น bridge to lung transplantation และช่วยยืดอายุผู้ป่วยที่รอ lung transplantation AS ไม่ได้เปลี่ยนการดำเนินของ

โรค แต่ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น วิธีการทำที่แนะนำ ในการทำ AS คือ step wise balloon dilatation อัตราการเสียชีวิตขณะทำการหัตถการ ประมาณร้อยละ 5 ถ้า RAP > 20 mmHg จะพบว่าม้อัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง และจะไม่ทำ AS ในกรณีต่อไปนี้

- Oxygen saturation < 90 % in room air
- RAP > 20 mmHg
- LVEDP > 18 mmHg

Lung transplantation

Bilateral lung transplantation หรือ heart-lung transplantation โดยไม่แนะนำให้ทำ single lung transplantation ถือว่าเป็นการรักษาขั้นสุดท้ายหลังจากการให้ PAH-specific drug ไม่ได้ผล แม้ว่าการใช้ยาจะช่วยยืดระยะเวลาการทำ transplantation แต่ในผู้ป่วย WHO FC IV ที่มีเกณฑ์ครบถ้วน ควรพิจารณาทำ transplantation โดยเร็วอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ภายหลัง transplantation ประมาณร้อยละ 45 – 50 โดยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

Extracorporeal Life Support (ECLS)

พิจารณาทำ ECLS เมื่อ conventional support for RV ไม่ได้ผล ซึ่งอาจจะเป็นแบบใดแบบหนึ่ง ดังนี้

- Venovenous type ECLS เพื่อ carbon dioxide removal, improve oxygenation, RV afterload reduction
- Venoarterial type ECLS เพื่อ RV decompression and support และใช้ภายหลัง lung transplantation

ECLS เป็นวิธีการช่วยชีวิตในผู้ป่วยอาการหนักที่มีภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนจากการวิจัยที่มีหลักฐานอ้างอิงที่ดีพอ

Ventricular Assist Devices

ปัจจุบันยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อย right ventricular assist device อาจมีประโยชน์ในภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลวจนเนื่องมาจากหัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว

References

1. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(1 Suppl):S67-77.

ภาคผนวกที่ 8 Perioperative management of patients with pulmonary hypertension

ผู้ป่วยที่มีความดันเลือดปอดสูงมารับการผ่าตัด จะมีความเสี่ยงสูงของการเกิด morbidity และการเสียชีวิตในระยะหลังผ่าตัด เนื่องจากเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับภาวะความดันเลือดปอดสูง และอาจเสียชีวิตมากถึงร้อยละ 14 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผ่าตัดแบบเร่งด่วน การผ่าตัดใหญ่ (major) การผ่าตัดที่มีการ shift ของสารน้ำปริมาณมาก และการผ่าตัดที่ใช้เวลานาน ดังนั้นต้องเข้าใจอย่างดีเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยา รวมทั้งทางเลือกในการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้

จุดมุ่งหมายของการให้ยาระงับความรู้สึก

ควรประเมิน perioperative risk, ชนิดของการผ่าตัด, functional class ของผู้ป่วย ความรุนแรงของภาวะความดันเลือดปอดสูง การทำงานของหัวใจห้องล่างขวา และโรค/ภาวะผิดปกติร่วม เพื่อให้ประสบความสำเร็จในการระงับความรู้สึกผู้ป่วยกลุ่มที่มีความดันเลือดปอดสูง จะต้องมีจุดมุ่งหมายปลายทาง คือ

1. หลีกเลี่ยงปัจจัยและยาที่ส่งเสริมให้มี pulmonary vascular resistance (PVR) เพิ่มขึ้น คงไว้ซึ่งสมดุลของ PVR กับ systemic vascular resistance (SVR) เพื่อให้ $Q_p : Q_s$ อยู่ประมาณ 1
2. หลีกเลี่ยงปัจจัยและยาที่กีดการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา
3. ให้สารน้ำ และ/หรือ เลือดและส่วนประกอบของเลือด (หมายถึง preload) ปริมาณเพียงพอ โดยไม่มากเกินไป
4. พยายามคงไว้ซึ่งการเต้นของหัวใจแบบ sinus rhythm
5. คงไว้ซึ่งการบีบตัว (contractility) ของหัวใจที่ดี

ปัจจัยที่ช่วยลด PVR ได้แก่

1. ภาวะ respiratory และ/หรือ metabolic alkalosis, pH ของเลือด 7.50-7.55
2. hyperventilation เพื่อให้มี hypocarbia ($PaCO_2$ 28-35 mmHg) โดยใช้ tidal volume 8-10 ml/kg และ เพิ่มอัตราเร็วของการหายใจ เพื่อให้ค่า pH และ $PaCO_2$ อยู่ในเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น
3. ควบคุมการหายใจ ให้สุดตมออกซิเจนความเข้มข้นสูงเพื่อให้มี PaO_2 มากกว่า 100 mmHg คงไว้ซึ่ง functional residual capacity (FRC) ปกติ ไม่มีถุงลมปอดแฟบ (atelectasis) ใช้ความดันบวกโดยมีความดัน airway ไม่สูง และไม่ใช้ PEEP สูงมาก
4. หลีกเลี่ยงการให้สารน้ำปริมาณมาก หวังผลว่าปอดไม่มีน้ำคั่ง
5. ให้ยาระงับความรู้สึก และยาในกลุ่ม opioids ขนาดเพียงพอ เพื่อให้ผู้ป่วยสลบลึกพอและไม่เจ็บหวังผลลดการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic จากความเจ็บปวดจากการผ่าตัดหรือหัตถการต่าง ๆ และ

6. บริหารยาขยายหลอดเลือดปอดเข้าหลอดเลือดดำ (nitroglycerin, iloprost, milrinone), สูดดม nitric oxide หรือ inhaled iloprost

ปัจจัยส่งเสริมให้ PVR สูง ได้แก่

1. ภาวะ respiratory และ metabolic acidosis
2. มีคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง
3. ภาวะเลือดและเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน
4. การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกสูงมาก ใช้ tidal volume สูง (hyperinflation ปอด), ใช้ PEEP ขนาดสูง
5. ภาวะปอดแฟบ หรือ lung collapse
6. มีน้ำในปอดมาก
7. อุณหภูมิร่างกายต่ำ
8. เลือดข้น (hemoconcentration)
9. การดูดเสมหะ ไอ ร้องแงแง และ laryngospasm
10. ท้องอืด ทำให้กะบังลมทำงานและเคลื่อนไหวไม่ดี
11. มีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ได้แก่ การดมยาสลบตื่น อาการเจ็บปวด ความเครียด
12. ยาตีบหลอดเลือด และ
13. การให้ยา protamine เพื่อแก้ฤทธิ์ heparin เมื่อสิ้นสุดการใช้เครื่องหัวใจ-ปอดเทียม

การจัดการให้ยาระงับความรู้สึก (anesthetic management) ประกอบด้วย

1. การประเมินผู้ป่วยก่อนผ่าตัด (preoperative evaluation)

ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจการทำงานของหัวใจ เช่น ECG, echocardiography, right heart catheterization ถ่ายภาพรังสีทรวงอก, ตรวจเลือด เช่น CBC, chemistry และ coagulogram รวมทั้ง ทบทวนการรักษาและยาที่ผู้ป่วยได้รับ

2. Premedication

ให้ยาสงบผู้ป่วย ตาม ASA class ถ้ามีอาการรุนแรงอาจไม่ต้องให้ยา sedation สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีอาการไม่รุนแรง ให้ midazolam หรือ chloral hydrate รับประทาน 1-2 ชั่วโมงก่อนผ่าตัด ร่วมกับยาหัวใจและยาลดความดันเลือดปอดที่เคยได้รับ

3. Monitoring

เพื่อเฝ้าระวังก่อน ขณะและหลังผ่าตัด

- การผ่าตัดเล็ก (minor surgery) ควรติดตาม noninvasive BP (NIBP), ECG, SpO₂, End-tidal CO₂ (PETCO₂), ความดัน airway และอุณหภูมิกาย
- การผ่าตัดใหญ่ (major surgery) ควรติดตามเช่นเดียวกับผ่าตัดเล็ก และเพิ่มการวัด CVP, A-line, ความดันเลือดปอด (PAP) ปริมาณปัสสาวะทุกชั่วโมง และ blood gases
- การผ่าตัดหัวใจ ติดตามแบบการผ่าตัดใหญ่ และเพิ่มการวัดความดันใน atrium ช้ำย, hematocrit, activated clotting time (ACT) และระดับน้ำตาลในเลือด

4. เทคนิคการให้ยาระงับความรู้สึก ขึ้นอยู่กับชนิดของการผ่าตัด ได้แก่

- 4.1 Local infiltration สำหรับการผ่าตัดเล็กบริเวณ periphery, ผิวหนัง
 - 4.2 Total intravenous anesthesia (TIVA) สำหรับทำหัตถการส่องกล้องของระบบทางเดินอาหารและผ่าตัดเล็ก
 - 4.3 Nerve block, plexus block สำหรับการผ่าตัดบริเวณ แขน ขา
 - 4.4 Regional anesthesia สำหรับการผ่าตัดช่องท้องส่วนล่าง และ ขา ระวังความดันเลือดลดต่ำรุนแรง และการให้สารน้ำปริมาณมาก การเลือกใช้ continuous epidural block จะค่อนข้างปลอดภัยกว่า spinal block
 - 4.5 การดมยาสลบ (general anesthesia) สำหรับการผ่าตัดทุกชนิด รวมทั้งการผ่าตัดหัวใจ มีข้อดี คือ สามารถควบคุมการหายใจ และ oxygenation ได้ดี ใช้ balanced technique ให้ยา opioids เช่น fentanyl หรือ morphine ให้ midazolam เพื่อ sedate ผู้ป่วย ใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ nondepolarizing ตามความเหมาะสม หลีกเลี่ยง N₂O เนื่องจากพบว่าทำให้เพิ่ม PVR และอาจมี hypoxemia ได้ระหว่างดมสลบ ควรรักษาอุณหภูมิกายไว้ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นการผ่าตัดหัวใจ เมื่อเสร็จผ่าตัดสามารถแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อและถอดท่อหายใจได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทั่วไป แต่กรณีมี fluid shift มาก มีอาการของความดันเลือดปอดสูงรุนแรงและการผ่าตัดหัวใจชนิดใช้เครื่องหัวใจ-ปอดเทียม ควรคาท่อหายใจไว้ และใช้เครื่องช่วยหายใจควบคุมการหายใจต่อในไอซียู
- สำหรับการผ่าตัดหัวใจ ซึ่งต้องให้ protamine ขนาด 1.0 -1.3 เท่าของ mg heparin ขนาดแรกที่ใช้ เพื่อแก้ฤทธิ์ heparin นั้นจะต้องระมัดระวัง เนื่องจากยา protamine ส่งเสริมให้เกิด pulmonary hypertension รุนแรงถึง crisis ได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นอาจให้ ranitidine 1 mg/kg (สูงสุด 50 mg) และ chlorpheniramine 0.2-0.4 mg/kg บริหารยาเข้าหลอดเลือดดำ ก่อนบริหารยา protamine และบริหารยา protamine เข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ (4,+/-)

5. การดูแลผู้ป่วยในระยะหลังผ่าตัด/หลังทำหัตถการ

- 5.1 พิจารณาถอดท่อหายใจในห้องผ่าตัดได้ในกรณีดังกล่าวข้างต้น

- 5.2 พิจารณาช่วยควบคุมการหายใจต่อในกรณีการผ่าตัดใหญ่ ผ่าตัดหัวใจ หรือมีอาการของความดันเลือดปอดสูงรุนแรง
- 5.3 ติดตามดูแลผู้ป่วยต่อในไอซียู และมี monitoring เต็มที่สำหรับผู้ป่วยอาการปานกลาง รุนแรง/ crisis สำหรับผู้ป่วยอาการน้อยส่งกลับดูแลที่ตึกผู้ป่วยได้
- 5.4 ให้ออกซิเจนสูดดมต่อหลังผ่าตัด 12-72 ชั่วโมง
- 5.5 ให้ยาขยายหลอดเลือดปอดต่อ อาจเป็นชนิดสูดดม nitric oxide 5-20 ppm หรือพ่น iloprost ขนาด 2-5 ไมโครกรัมภายในเวลา 10 นาที ทุก 2-4 ชั่วโมง สำหรับรายรุนแรง ให้หยุด iloprost ขนาด 1-5 ng/kg/min เข้าหลอดเลือดดำ
- 5.6 ให้ยา inotrope ได้แก่ milrinone, dobutamine หรือ adrenaline ในกรณีต้องช่วยการทำงานของหัวใจ
- 5.7 พิจารณาให้การระงับปวดอย่างเพียงพอ ด้วยยากลุ่ม opioid หรือ NSAIDs หรือยาชาเฉพาะที่ด้วยเทคนิคที่เหมาะสม
- 5.8 ให้สารน้ำปริมาณเพียงพอสำหรับ maintain intravascular volume แต่อย่าให้มากเกินไป

การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการของความดันเลือดปอดสูงรุนแรง/ Crisis ในระยะ perioperative

1. ให้ยาระงับปวด และยาสลบผู้ป่วย ขนาดเพียงพอเหมาะสม
2. ถ้าผู้ป่วยยังไม่มีท่อหายใจ ต้องใส่ท่อหายใจภายหลังให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ nondepolarizing
3. ช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกให้มี pH ในเลือด เป็น mild alkalosis (pH 7.50-7.55, PaCO₂ 28-35 mmHg) โดยหลีกเลี่ยงความดัน airway และ PEEP ในขนาดสูง ให้ FiO₂ สูงเพื่อให้มี PaO₂ >100-150 mmHg และ suction ในท่อหายใจให้น้อยสุดเท่าที่จำเป็น
4. ให้สารน้ำปริมาณเพียงพอโดยให้ระดับ CVP อยู่ประมาณ 8-12 mmHg ถ้ามีภาวะน้ำเกินให้ furosemide 10-40 mg IV ในผู้ใหญ่ หรือ 0.5-1 mg/kg ในผู้ป่วยเด็ก
5. รักษาภาวะ metabolic acidosis ด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนต และเพิ่ม ventilation (เช่น เพิ่มอัตราการหายใจ) ถ้ามี respiratory acidosis
6. ให้ยาขยายหลอดเลือดปอด
 - 6.1 สูดดม nitric oxide 10-50 ppm หรือ พ่น iloprost 20-25 mcg/kg ในเวลา 10-20 นาที ทุก 2-3 ชั่วโมง โดยผ่านเครื่อง Delphinus หรือ Obtineb หรือ Aeroneb ของ Bennett ventilator สำหรับผู้ป่วยเด็กอาจใช้ iloprost ขนาด 2-5 mcg ส่วนผู้ใหญ่ใช้ยา 10-20 mcg สูดดมนาน 10-20 นาที
 - 6.2 IV nitroglycerin 0.1-5 mcg/kg/min และหรือ IV iloprost 1-5 mcg/kg/min
 - 6.3 Milrinone 0.2-0.75 mcg/kg/min ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและเป็น inotrope ด้วย
 - 6.4 ถ้าไม่ได้ทำผ่าตัดเกี่ยวกับทางเดินอาหารและไม่มียาตั้งกล่าวข้างต้น อาจใช้ sildenafil 0.1-0.3

mg/kg ละลายน้ำ 10-30 ml ใส่เข้าทางท่อ nasogastric

- 6.5 มีรายงานถึงการใช้ยา Bosentan ในช่วง postoperative (+/E)
- 6.6 Milrinone inhalation (+/E)
7. ให้ยา inotrope ช่วยเพิ่มการทำงานของหัวใจ
 - 7.1 Dobutamine 1-10 mcg/kg/min
 - 7.2 Isoproterenol 0.03-0.05 mcg/kg/min
 - 7.3 Adrenaline 0.01-0.1 mcg/kg/min

References

1. Friesen RH, Williams GD. Anesthetic management of children with pulmonary arterial hypertension. *Paediatr Anaesth* 2008;18:208-16.
2. Gordon C, Collard CD, Pan W. Intraoperative management of pulmonary hypertension and associated right heart failure. *Curr Opin Anesthesiol* 2009;23:49-56.
3. Hill NS, Roberts KR, Preston IR. Postoperative pulmonary hypertension: etiology and treatment of a dangerous complication. *Respir Care* 2009;54:958-68.
4. MacKnight B, Martinez EA, Simon BA. Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 12:91-6.
5. Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anesthesiol* 2010; 23: 411-6.
6. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1691-9.

ภาคผนวกที่ 9 รายนามคณะกรรมการการจัดทำแนวทางการปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงในประเทศไทย พ.ศ.๒๕๕๖

คณะกรรมการการจัดทำแนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง (ที่แต่งตั้งตามประกาศที่ สห.52/2552 เมื่อวันที่ 8 ธันวาคม พ.ศ.2552)

- ศาสตราจารย์นายแพทย์ กฤตย์วิกรม ดุรงค์พิศิษฐ์กุล
ประธานและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย
- นายแพทย์ เกรียงไกร เฮงรัมย์
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย
- พันเอกนายแพทย์ ครรชิต ปิยะเวทวิรัตน์
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมเวชบำบัดวิกฤต
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เดโช จักราพานิชกุล
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ญัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ทรงศักดิ์ เกียรติชูสกุล
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย
- อาจารย์นายแพทย์ รังสฤษฏี กาญจนะวณิชย์
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย
- ศาสตราจารย์แพทย์หญิง รัตนาวดี ณ นคร
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมรุมัติซิมแห่งประเทศไทย
- พันโทแพทย์หญิง วราภรณ์ ดิยานนท์
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย
- นายแพทย์วิเชาว์ กอจัญจิตต์
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ สรชัย ศรีสุขะ
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

อาจารย์แพทย์หญิง สุภาพร โรยมณี
กรรมการและผู้แทนจากชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์ สมประดีกุล
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย

อาจารย์แพทย์หญิง อรินทยา พรหมมินธิกุล
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย

ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อลิสา ลี้มสุวรรณ
กรรมการและผู้แทนจากชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง เอมวลี อารมณดี
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย

ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อังกาบ ปราการรัตน์
กรรมการและผู้แทนจากราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์

พันเอกนายแพทย์ อนันต์ วัฒนธรรม
กรรมการและผู้แทนจากสมาคมเวชบำบัดวิกฤต

ผู้ทรงคุณวุฒิและผู้แทนที่เข้าร่วมพิจารณาและให้ความเห็นเพิ่มเติม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง กนกรัตน์ นันทิรุจ
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

รองศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณนันทา มาระเนตร์
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ถาวร ทรัพย์ทวีสิน
ผู้แทนจากสมาคมศัลยแพทย์ ทรวงอกแห่งประเทศไทย

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศาสตราจารย์นายแพทย์ วรวิทย์ เล่าห์เรณู
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ศิริลักษณ์ สุขสมปอง
ผู้แทนจากราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์

ศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุมาลี เกียรติบุญศรี
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุรพันธ์ สิทธิสุข
ผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สุเทพ วาณิชยกุล
ผู้แทนจากชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย

รายนามแพทย์ที่เข้าร่วมประชุมทบทวนและให้ความเห็นเพิ่มเติมแนวทางปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัย
และการดูแลรักษาภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงในประเทศไทย

21 มีนาคม พ.ศ.2555

ณ ห้องประชุมชั้น 5 สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ซ.ศูนย์วิจัย กรุงเทพฯ

- | | | |
|------------------------------------|-----------------|---|
| 1. ผศ.นพ.สุรพันธ์ | สิทธิสุข | ผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย |
| 2. นพ.ฉันท | ครุฑกุล | ผู้แทนจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย |
| 3. ศ.นพ.กฤตย์วิกรม | ดรงค์พิศิษฐ์กุล | ประธานจัดทำแนวทางปฏิบัติ PAH |
| 4. ผศ.นพ.ณัฐพงษ์ | เจียมจริยธรรม | ผู้แทนจากสมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย |
| 5. ผศ.พญ.เอมวดี | อารมย์ดี | ผู้แทนสมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย |
| 6. พญ.วันดี | โกตะกุล | คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือดยา
สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด |
| 7. ผศ.นพ.สุเทพ | วาณิชย์กุล | คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือดยา
สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด |
| 8. ผศ.นพ.พิสนธิ์ | จงตระกูล | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติ |
| 9. พญ.กันธิมา | ธัญยาอุฒ | ผู้แทนจากอธิบดีสำนักงานการแพทย์กรุงเทพมหานคร |
| 10. นพ.ปานเทพ | คณานุรักษ์ | ผู้แทนจากเลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพ
แห่งชาติ |
| 11. พญ.ฉายศรี | สุพรศิลป์ชัย | ผู้แทนจากอธิบดีกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข |
| 12. เรือเอก นพ.ธนรัตน์ | ชุนงาม | ผู้แทนผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชวิถี |
| 13. นพ.พีรพัฒน์ | เกตุค้ำพล | ผู้แทนผู้อำนวยการสถาบันโรคทรวงอก |
| 14. นาวาอากาศเอก(พิเศษ) นพ.อิทธิพร | คณะเจริญ | ผู้แทนจากเลขาธิการแพทยสภา |