

**หัวข้อวิทยานิพนธ์**      ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย: ตัวบ่งชี้ทางคลินิก ประสิทธิภาพของซิติลซัลลิซาลิค แอซิด และการให้เลือดสม่ำเสมอระยะยาว

**ผู้เขียน**                      นางสาวนลวันท์ เชื้อเมืองพาน

**ปริญญา**                        วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (ระบาดวิทยาคลินิก)

**คณะกรรมการที่ปรึกษา**

รศ.นพ.วีระศักดิ์ นาวารวงศ์	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ศ.นพ.อภิชาติ สุคนธ์สรรพ	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
นพ.วัฒนา วงศ์เทพเดียน	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

**บทคัดย่อ**

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยเบาธาลัสซีเมีย มีรายงานจากการตรวจศพผู้ป่วยฮีโมโกลบินอีเบตาธาลัสซีเมีย พบภาวะนี้ร้อยละ 44 ในประเทศกรีซพบร้อยละ 10 ในธาลัสซีเมียเมเจอร์ และมากกว่าร้อยละ 50 ในธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย ความชุกในประเทศไทย ร้อยละ 43 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนี้ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของคาร์ดิแอกเออร์ทพุทจากภาวะซีดเรื้อรัง ภาวะขาดเหล็กเกิน การเพิ่มแรงต้านของหลอดเลือดแดงปอดจาก thrombotic microangiopathy การตรวจพบภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในระยะแรก และการป้องกันภาวะนี้ จะช่วยลดความรุนแรง และอัตราการตายได้ ปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนไม่มากเกี่ยวกับ ลักษณะบ่งชี้ทางคลินิก ประสิทธิภาพของซิติลซัลลิซาลิค แอซิด และการให้เลือดสม่ำเสมอระยะยาว ในภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย การสวนหลอดเลือดหัวใจ เพื่อวัดความดันในหลอดเลือดแดงปอด เป็นหัตถการที่รุกรานร่างกายผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บ ราคาแพง และทำได้เฉพาะโรงพยาบาลที่มีเครื่องมือ และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้ตรวจวัดความดันในหลอดเลือดแดงปอด ที่ไม่รุกรานร่างกายผู้ป่วย ไม่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บ มีหลักฐานว่า ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย มีความสัมพันธ์กับขบวนการกระตุ้นเกล็ดเลือด ยาซิติลซัลลิซาลิค แอซิด ช่วยลดอัตรา thrombotic microangiopathy ต่อพรอสตาแกรนดินไอทู และยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด มีการทดลองในสัตว์พบว่า ยาซิติลซัลลิซาลิค แอซิดช่วยลดความดันหลอดเลือดแดงปอดลดภาวะห้องหัวใจขวาโต และเพิ่มอายุขัย ทั้งนี้เม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือดของผู้ป่วยธาลัสซีเมียประกอบด้วยออกซิเจนระดับสูง และกลูตาไธโอนระดับต่ำกว่าเม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือดคนปกติ ซึ่งมีบทบาทในขบวนการออกซิเดชัน ที่นำไปสู่การรักษาที่เหมาะสม การรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และกลไกของยาต้านเกล็ดเลือดต่อภาวะนี้ ยังไม่เป็นที่แน่ชัด การศึกษาเกี่ยวกับยาต้านเกล็ดเลือดเป็นสิ่งจำเป็นก่อนจะสรุปเป็นแนวทางมาตรฐานการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมียต่อไป ในเวชปฏิบัติทั่วไปในประเทศไทย ยาซิติลซัลลิซาลิค แอซิด ถูกใช้ป้องกัน และรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านเกล็ดเลือดยังมีไม่มาก

วิทยานิพนธ์นี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษา ลักษณะบ่งชี้ทางคลินิกของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ในโรงพยาบาลเชิงรายนุเคราะห์โดยใช้ การบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ในการวัดค่าความดันหลอดเลือดแดงปอด โดยค่ามากกว่า 35 มิลลิเมตร

ปรอท ถือว่ามีภาวะความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูง และวิเคราะห์เปรียบเทียบปัจจัยที่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่มี และไม่มีภาวะดังกล่าว การศึกษาต่อมาคือ เปรียบเทียบค่าความดันหลอดเลือดแดงปอดผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงนี้ ระหว่างผู้ที่ได้รับยาซีติลซัลลิซาลิค แอซิดนาน 1 ปี และไม่ได้รับยา มากไปกว่านั้น ได้ศึกษาติดตามผลของการให้เลือดสม่ำเสมอระยะยาว ในภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ผลการศึกษาทั้งหมดพบว่า ผู้ป่วย 224 ราย เป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี 144 ราย โสโมไซท์สเบต้าธาลัสซีเมีย 37 ราย ฮีโมโกลบินเอช 43 ราย พบภาวะความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูงทั้งหมด 65 ราย (ร้อยละ 29.0) เป็นเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี 53 ราย (ร้อยละ 81.5) โสโมไซท์สเบต้าธาลัสซีเมีย 8 ราย (ร้อยละ 12.3) ฮีโมโกลบินเอช 4 ราย (ร้อยละ 6.2) จากการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกพบ ลักษณะที่สัมพันธ์กับภาวะความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูงคือ โรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี 1.98 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% มีค่าระหว่าง 1.29 ถึง 3.01 ค่า p-value=0.002) และภาวะหลังตัดม้าม 2.36 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่น 95% มีค่าระหว่าง 1.17 ถึง 4.73 ค่า p-value=0.016) เมื่อศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจำนวน 63 ราย แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยาซีติลซัลลิซาลิค แอซิดขนาด 81 มิลลิกรัม เป็นเวลานาน 1 ปี 47 ราย (ร้อยละ 74.6) และไม่ได้รับยาเนื่องจากมีผลข้างเคียง หรือข้อห้ามคือ มีภาวะเลือดออก มีระบบทางเดินอาหารอักเสบ หรือมีเกล็ดเลือดต่ำ 16 ราย (ร้อยละ 25.4) เมื่อเปรียบเทียบผลของการลดความดันหลอดเลือดแดงปอดระหว่างสองกลุ่มโดยควบคุมตัวแปรอื่น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ เมื่อศึกษาโดยติดตามผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี ที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงไปข้างหน้า โดยแบ่งเป็นสองกลุ่มตามความสมัครใจ กลุ่ม 1 ผู้ป่วยได้รับเลือดสม่ำเสมอระยะยาวเป็นเวลา 1 ปี กลุ่ม 2 ได้รับเลือดเป็นครั้งคราว พบว่ากลุ่ม 1 มีความดันหลอดเลือดแดงปอดลดลง และการทดสอบเดินหกนาที่มีระยะทางเพิ่มขึ้น แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุปผลการศึกษาพบว่า ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย ลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้ภาวะความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมียคือ เบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี และภาวะหลังตัดม้าม ความรู้ที่ได้จากการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง หรือลักษณะบ่งชี้ของภาวะแทรกซ้อนนี้ จะช่วยให้ทีมแพทย์ผู้รักษาเฝ้าระวัง และส่งตรวจการบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ในรายที่มีลักษณะบ่งชี้ ตั้งแต่ระยะแรก นอกจากนี้ ยาซีติลซัลลิซาลิค แอซิดขนาดต่ำ อาจไม่มีประสิทธิผลต่อการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมียในระยะเวลา 1 ปี ถึงอย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการเพิ่มขนาดยา หรือเพิ่มระยะเวลาของการให้ยานานกว่าการศึกษาครั้งนี้อย่างนั้นแพทย์ควรให้การรักษาภาวะความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยการให้เลือดสม่ำเสมอระยะยาว เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยน้อยลง สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved

**Dissertation Title** Pulmonary Arterial Hypertension in Thalassemia Patients: Clinical Indicators, Efficiency of Acetylsalicylic Acid and Regularly Long-term Blood Transfusion

**Author** Miss Nonlawan Chueamuangphan

**Degree** Doctor of Philosophy (Clinical Epidemiology)

**Advisory Committee**

Assoc. Prof. Weerasak Nawarawong, M.D.	Advisor
Prof. Apichard Sukonthasarn, M.D.	Co-advisor
Mr. Wattana Wongtheptian, M.D.	Co-advisor

**ABSTRACT**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) has been reported as one of the common cardiac complications in  $\beta$ -thalassemia ( $\beta$ -Thal) patients. A previous study reported thrombi in small pulmonary arteries in 44% of hemoglobin E/ $\beta$  thalassemia (E/ $\beta$ -Thal) autopsies. In Greece, 10% of PAH was reported in thalassemia major, and more than 50% in thalassemia intermedia. Its prevalence in Thailand was 43%. Contributing factors of PAH are increased cardiac output from chronic anemia, increased pulmonary capillary wedge pressure likely from left ventricular diastolic dysfunction from chronic iron overload and increased pulmonary vascular resistance from thrombotic pulmonary arteriopathy. Early detection and prevention of severe PAH are effective and viable ways to decrease morbidities and mortalities. Few studies identified predictive characteristics of high pulmonary artery systolic pressure in thalassemia patients, efficacy of Acetylsalicylic acid (ASA) and chronic blood transfusion. Right heart catheterization is invasive, costly and has limited use in only large cardiac centers. Doppler echocardiography (ECHO) is more sensitive and is a commonly used noninvasive tool to detect PAH. There is an evidence that PAH in thalassemia is associated with platelet activation. ASA lowers the thromboxane–prostaglandin I<sub>2</sub> (Tx–PGI<sub>2</sub>) ratio in PAH and inhibits platelet activity. A recent study showed that ASA decreased pulmonary artery pressure, reduced right ventricular hypertrophy, and improved survival in the monocrotaline animal model of PAH. The erythrocytes and platelets of thalassemic patients contained higher levels of reactive oxygen

and lower levels of intracellular glutathione than normal erythrocytes and platelets that play a role in oxidative stress, thereby leading to the proper therapy. The standard medication for PAH in thalassemia is not well understood. The mechanism of action of the drugs for PAH is not known. Studies of antiplatelet therapy are required before there are conclusive treatment guidelines for thalassemic patients with PAH. In clinical practice, ASA has been used to prevent and treat PAH in thalassemia in Thailand. There were few studies of ASA or antiplatelet therapy in these cases.

Studies in this thesis were conducted to explore clinical indicators for PAH in thalassemia at Chiang Rai Hospital. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) was determined by doppler echocardiography and PAH was defined as PASP > 35 mmHg. Characteristics of patients with and without PAH were compared. This study also compared after one year of follow-up PASP of thalassemia patients with PAH to whom ASA was and was not prescribed. In addition, the study determined an effect of chronic blood transfusions compared to occasional transfusions. The study found that there were two hundred twenty four patients, 144 E/ $\beta$ -Thal, 37 homozygous  $\beta$ -Thal and 43 Hb H disease. There were 65 patients (29.0%) with PAH, 53 (81.5%) with E/ $\beta$ -Thal, 8 (12.3%) with homozygous  $\beta$ -Thal and 4 (6.2%) with Hb H disease. In a multivariable analysis, features significantly associated with PAH were E/ $\beta$ -Thal (Odds ratio (OR) = 1.98, 95% confidence interval (CI); 1.29-3.01; p-value=0.002) and post splenectomy status (OR = 2.36, 95% CI; 1.17-4.73; p-value=0.016). Furthermore, The thalassemia patients with PAH were classified into two groups. In one group, ASA 81 mg daily was prescribed for 1 year, whereas in another group no ASA was prescribed, due to its contraindications. Of the 63 patients, there were 47 (74.6%) in the ASA group and 16 (25.4%) in the no ASA group. ASA, as compared with no ASA, did not significantly reduce PASP. In addition, All adult cases of E/ $\beta$ -Thal with PAH were evaluated and followed for the next 12 months. The patients were classified into two groups by patient preference. Group 1 patients received chronic blood transfusion. Group 2 patients received occasional transfusion. There were 16 (53.3%) patients in Group 1 and 14 (46.7%) in Group 2. At 12 months, patients in Group 1 had a greater reduction in PASP than those in Group 1. The 6-minute walk distance at 12 months in Group 1 patients was greater than that in Group 2 patients.

In conclusion, PAH is the main feature of cardiac complications in  $\beta$ -Thal. The studies' findings indicate that the clinical indicators for PAH are E/ $\beta$ -Thal and post splenectomy status.

Knowledge of risk factors or clinical indicators of PAH can help the physician identify high risk patients. A serial ECHO to estimate PASP in high-risk groups for early appropriate treatment may be beneficial. Furthermore, Low-dose ASA may not have a beneficial effect on PASP after 1 year of treatment of PAH in thalassemia. However, long term high dose ASA clinical trial may be required. This study found evidence that chronic blood transfusions may have beneficial effects in PAH in thalassemia patients. Therefore, the treatment of thalassemia patients with PAH are chronic blood transfusions to improve functional class status and return to their normal activity.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved