

ผลของการรักษาด้วยยา Bosentan: การศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ในศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

สีหะพงษ์ เพชรรัตน์*, ภัทรพงษ์ มกรเวส**,
อุบลรัตน์ ต้อยมาเมือง***, แก้วใจ เทพสุธรรมรัตน์****

บทคัดย่อ

การศึกษาเบื้องต้นครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ คือ ประเมินผลของการใช้ยา Bosentan ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ในศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2558 - มิถุนายน 2563 เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ผลการศึกษา พบว่ากลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์ที่กำหนดมี จำนวน 33 ราย เป็นเพศหญิงส่วนใหญ่ อายุเฉลี่ย 23 ± 0.8 ปี อัตราส่วนเพศชายมากกว่าหญิง ไม่มีใครร่วม พบว่า ภายหลังการได้รับยา Bosentan ค่า Mean PAP by RHC ค่า PVR by RHC และ ค่า NT-proBNP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < .001$) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 9.4, 1.64 และ 642 (95% CI 7:12.5, 1.09:2.36, 313.8:809.15) ตามลำดับ นอกจากนี้ ค่า Cardiac index (CI) ค่าเฉลี่ย RV TAPSE by echo และค่า 6MWD เพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.99, 5.64 และ 66.39 (95%CI 0.66:1.37, 4.75:6.54, 56.08: 76.71) ตามลำดับ การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า ยา Bosentan ทำให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสมรรถนะในการออกกำลังกาย การทำงานของหัวใจห้องล่างขวา การลดลงของค่าเฉลี่ยของความดันหลอดเลือดแดงปอด และความต้านทานของหลอดเลือดปอด

คำสำคัญ: ผลของการรักษา, โบเซนแทน (Bosentan), โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด, ความดันหลอดเลือดปอดสูง

* งานกุมารเวชศาสตร์หัวใจ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*** งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**** หน่วยงานระบาดวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Corresponding Author: seehapong phetcharat Email: johnypech9265@gmail.com

Received 14/07/2020

Revised 17/08/2020

Accepted 15/09/2020

EFFECT OF BOSENTAN TREATMENT: CASE STUDY AMONG PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE IN QUEEN SIRIKIT HEART CENTER OF THE NORTHEAST

Seehapong Phetcharat, Pattarapong Makarawate**,
Ubonrat Toimamueang***, Kaewjai Thepsuthammarat*****

ABSTRACT

The objective of this preliminary study was to evaluate the effects of Bosentan administration in patients with congenital heart disease with hypertension of the pulmonary artery between May 2015 - June 2020. This study found 33 subjects according to the specified criteria were mostly female, mean age 23 ± 0.8 years. The male sex ratio was high. There had no associated disease. It was found that after receiving Bosentan, mean PAP by RHC, PVR by RHC and NT-pro BNP reduced statistically ($p < .001$; mean: 9.4, 1.64, 642; 95% CI 7:12.5, 1.09:2.36, 313.8: 809.15) Respectively. In addition, the cardiac index (CI), mean RV TAPSE by echo and 6MWD increased statistically significance ($p < 0.001$; mean = 0.99, 5.64, 66.39; 95% CI 0.66: 1.37, 4.75:6.54, 56.08:76.71), respectively. This study demonstrated that Bosentan significantly improved the therapeutic effect of both exercise performance and clinical efficacy. Improved right ventricular function, decreased in pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance.

Keyword: effect, bosentan treatment, congenital heart disease, pulmonary arterial hypertension

* Pediatric cardiologist, Queen Sirikit Heart Center Northeast, Department of pediatrics Faculty of Medicine, Khon Kaen University

** Associate Professor, Queen Sirikit Heart Center Northeast, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

*** Advanced Practice Nurse, Nursing Division, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

**** Biostatistician, Clinical Epidemiology Unit, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

ภูมิหลังและเหตุผล (Background and rationale)

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary artery hypertension: PAH) เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย เหนื่อย หายใจไม่อิ่ม เจ็บแน่นหน้าอก หน้ามืดเป็นลม ซึ่งมีสาเหตุมาจากการที่มีความต้านทานของหลอดเลือดปอดสูงอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการและอาการแสดงที่เกิดจากการลดลงของความสามารถในการออกกำลังกาย หัวใจช็อกขาวายส่งผลให้อายุขัยสั้นลง^{1,2}

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease: CHD) ชนิดที่มีทางลัดการไหลของเลือดที่เรียกว่า systemic to pulmonary shunt เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะ PAH ในผู้ป่วย CHD³ โดยที่ systemic to pulmonary shunt นี้ ทำให้เกิดการเพิ่มปริมาณของเลือดไปปอดอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดแดงปอดมีการปรับตัว เกิด endothelial dysfunction ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดลดลง เมื่อการดำเนินโรคต่อไป จนถึงขั้นรุนแรงที่เรียกว่า Eisenmenger syndrome (ES) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1 ของผู้ป่วย CHD ทั้งหมด⁴ ผู้ป่วย CHD ในผู้ใหญ่จะเกิด PAH ประมาณร้อยละ 5-10 มี functional capacity ที่แย่งลง ซึ่งจะทำให้ อัตราตาย และการนอนโรงพยาบาลจะเพิ่มขึ้น 2 เท่า เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาถึง 3 เท่า และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาที่สูงขึ้น

ในปัจจุบันแม้ว่าจะทำการผ่าตัด CHD ตั้งแต่ในวัยเด็ก สัดส่วนของ PAH-CHD นั้นไม่ได้ลดลง แต่กลับเพิ่มขึ้นเพราะผู้ป่วย CHD มีอายุนานมากขึ้น เมื่ออายุมากขึ้นมักจะมี PAH ได้ มีการค้นพบยาลดความดันหลอดเลือดปอด คือ ยา Bosentan ซึ่งจะช่วยลดการเกิด morbidity ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁵ มีรายงานพบว่า การใช้ยานี้ในระยะยาวจะทำให้คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น^{6,7} ความสามารถในการออกกำลังกายในช่วง 2 ปีแรก ไม่ลดลง⁸⁻¹² แต่ความสามารถในการออกกำลังกายนี้จะลดลงหลังจากได้รับยานานเกิน 2 ปี^{10,13} จากหลักฐานงานวิจัยการใช้ยาดังกล่าวจึงได้นำยา Bosentan มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ซึ่งมีทั้ง CHD ชนิด moderate to severe pulmonary hypertension (MSPH) และชนิด Fontan with high PA Pressure (Fontan) ซึ่งผู้ป่วย CHD 2 ชนิดนี้มีพยาธิสภาพของโรคและพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน และ PAH ที่เกิดกับผู้ป่วย CHD ทั้ง 2 ชนิดนี้จะมีผลต่อการดำเนินโรคและอัตราการรอดชีวิตเป็นอย่างมาก ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องศึกษาประเมินผลการใช้ยา Bosentan ในผู้ป่วย CHD ที่มี PAH ที่ได้รับยา Bosentan ในศูนย์หัวใจสิริกิติ์

วัตถุประสงค์ของการศึกษา (Objective)

1. เพื่อศึกษาประเมินผลการใช้ยา Bosentan ในผู้ป่วย CHD ที่มี PAH ในศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ยา Bosentan ในผู้ป่วย CHD ชนิด MSPH และ ชนิด Fontan ที่มี PAH ในศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

วิธีการศึกษา (Method)

เป็นการศึกษาเบื้องต้น โดยทำการเก็บ ข้อมูลผู้ป่วย (case study) ย้อนหลัง จากเวช ระเบียนผู้ป่วยตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2558 – เดือนมิถุนายน 2563 ติดตามจนถึงสิ้นสุด การศึกษาและหรือผู้ป่วยเสียชีวิต

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วย CHD ชนิดเขียวและไม่เขียว ที่มีทางลัดของเลือดไปปอด (septal lesions) และมีการเพิ่มปริมาณของเลือดไปปอด
2. ผู้ป่วย CHD ที่มี PAH ตั้งแต่ระดับ ปานกลางขึ้นไป มีภาวะที่ความดันเฉลี่ย หลอดเลือดแดงปอดสูงมากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท (mmHg) ขึ้นไป วินิจฉัยจาก การตรวจสวนหัวใจห้องขวา
3. ผู้ป่วยที่ผ่านการทำ pulmonary vasoreactivity test แล้ว อยู่ ใน ก ลุ่ม responder PAH
4. ผู้ป่วย ใน ก ลุ่ม Eisenmenger syndrome (ES)
5. ผู้ป่วยที่มี WHO functional class ตั้งแต่ระดับ II ขึ้นไป
6. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา pulmonary vasodilator drugs ตัวอื่นมาก่อน หน้า (background therapy) แต่มีอาการแย่ลง

(clinical worsening) จึงจำเป็นต้องได้รับยา ตัวที่สอง คือ ยา Bosentan เข้าไปรักษา เพิ่มเติม

7. เข้ารับการรักษาและหรือติดตาม การรักษาต่อเนื่องที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ บกพร่อง ระดับ liver enzyme สูงผิดปกติ ค่า ALT และ AST มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุด ปกติ หรือป่วยเป็นโรคตับชนิดใดชนิดหนึ่ง
2. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง มีภาวะไตวาย
3. ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาที่มีรายงานว่า มีโอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับยา Bosentan ได้
4. ผู้ป่วยที่มีปัญหา left sided heart disease เช่น mitral valve inflow obstruction (mitral stenosis, cor triatriatum, supramitral valve membrane) เป็นต้น
5. ผู้ป่วย CHD ที่มีการตีบแคบบริเวณ ทางออกของหัวใจห้องล่างขวาและห้องล่าง ซ้าย
6. ผู้ป่วยหญิงที่กำลังตั้งครรภ์และ มารดาที่กำลังให้นมบุตร

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณจาก 6MWD จากการศึกษาที่ ผ่านมา¹⁴ พบว่า ก่อนได้ยา Bosentan มี ค่าเฉลี่ย 6MWD 417 เมตร หลังได้ยา Bosentan มีค่าเฉลี่ย 6MWD สูงสุด 482 เมตร¹⁴ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ

=0.05 ดังนั้นค่าจุดตัดภายใต้โค้งปกติ $Z_{\alpha/2} = 1.96$ และกำหนดอำนาจในการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80 ($\beta=0.2$; $Z_\beta=0.84$) ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างจากการคำนวณ 22 ราย ในการศึกษาครั้งนี้กลุ่มตัวอย่างที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้มีจำนวน 33 ราย

$$n = \frac{\sigma^2 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_o - \mu_a)^2}$$

$$n = (108)^2 \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(417 - 482)^2}$$

N=22

เนื่องจากการเก็บข้อมูลเวชระเบียนย้อนหลังในช่วงเวลาที่กำหนด พบว่า มีผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกทั้งหมดจำนวน 33 ราย ดังนั้นจึงทำการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด

เครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลวิจัย (case record form) ซึ่งบันทึกข้อมูล ได้แก่ เพศ อายุ วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มได้ยา Bosentan ค่า Scr, Hb, Uric acid, Eisenmenger syndrome, Co - morbid, Underlying CHD, WHO functional class, Oxygen saturation, Cause of death, follow-up time และวัน/เดือน/ปีที่สิ้นสุดการรักษา และผลของการรักษาประเมินจากผลการตรวจสวนหัวใจ การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ และการประเมินผลก่อนและหลังได้รับยา Bosentan ซึ่งได้แก่ 6MWD, Mean PAp by RHC, PVR by RHC, CI

(cardiac index), NT-pro-BNP, และ TAPSE by Echo

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

หลังจากที่ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ และได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการศูนย์หัวใจสิริกิติ์ เพื่อขอเก็บรวบรวมข้อมูลวิจัย คณะผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโดยใช้ case record form ในช่วงเวลาที่กำหนด

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม stata version 10 สถิติที่ใช้ ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่ามัธยฐาน ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ Anderson-Darling test /independent t-test / Mann-Whitney test /chi-square test / Fisher's exact test paired t-test /signed rank test /linear regression และ median regression

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

โครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE 631511 แบบบันทึกข้อมูลวิจัยไม่มีรหัสวิจัย ไม่มีการระบุเลขที่โรงพยาบาล และชื่อผู้ป่วยเก็บข้อมูลในตู้เก็บหลักฐานการวิจัยซึ่งอยู่ที่ปลอดภัยและเป็นความลับ

ผลการศึกษา (Results)

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง เพศชาย

16 ราย (ร้อยละ 48.48) เพศหญิง 17 ราย

(ร้อยละ 51.52) อายุเฉลี่ย 34.82 ± 20.26 ปี ไม่มีโรคร่วม 24 ราย (ร้อยละ 72.73) ค่า median follow-up time 1 (1,3) เดือน functional class II มากที่สุด 25 ราย (ร้อยละ 75.76) ค่า median oxygen saturation 92 (85, 97) เปอร์เซ็นต์ ค่า median Serum Cr 0.7 (0.6, 0.9) mg% ค่า median Hb 16.5 (15.9, 17.2) gm% ค่า median uric acid 6 (5.4, 6.9) mg% (ตารางที่ 1) กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย CHD ชนิด MSPH มีจำนวน 25 ราย (ร้อยละ 75.76) อายุเฉลี่ย 42.2 ± 17.26 ปี อัตราส่วนเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน คือ เพศชาย 13 ราย (ร้อยละ 52) เพศหญิง 12 ราย (ร้อยละ 48) มีภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย 9 ราย (ร้อยละ 36) ค่า median follow-up time 1 (1,3) เดือน WHO functional class II เป็นส่วนใหญ่ร้อยละ 80 ค่า median oxygen

saturation 95 (90, 98) เปอร์เซ็นต์ ค่า median Serum Cr 0.7 (0.6, 0.9) mg% ค่า median Hb 16.45 (15.9, 17.2) gm% ค่า median uric acid 6.5 (5.9, 7) mg% (ตารางที่ 1) ส่วนกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย CHD ชนิด Fontan มีจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 24.24) อายุเฉลี่ย 11.75 ± 7.29 ปี อัตราส่วนเพศหญิงมากกว่าเพศชายเท่ากับ 2:1 ทุกรายไม่มีภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย ค่า median follow-up time 3(3,3) เดือน WHO functional class II เป็นส่วนใหญ่ร้อยละ 62.5 ค่า median oxygen saturation 85 (76, 85) เปอร์เซ็นต์ ค่า median Serum Cr 0.6 (0.55, 0.9) mg% ค่า median Hb 16.75 (15.85, 17.25) gm% ค่า median uric acid 5.65 (4.6, 6) mg% (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูล	โดยรวม	ชนิดของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง		p-value
		MSPH	Fontan	
โดยรวม จำนวน (ร้อยละ)	33	25 (75.76)	8 (24.24)	
age (ปี)				
Mean $\pm$ sd	34.82 $\pm$ 20.26	42.2 $\pm$ 17.26	11.75 $\pm$ 7.29	<.001 ^a
Gender				
ชาย จำนวน (ร้อยละ)	16 (48.48)	13(52)	3(37.5)	.688 ^c
หญิง จำนวน (ร้อยละ)	17 (51.52)	12(48)	5(62.5)	
follow-up time (month:เดือน)				
Median(P25, P75)	1 (1, 3)	1 (1, 2)	3 (3, 3)	.007 ^b
co-morbid				
Yes จำนวน (ร้อยละ)	9 (27.27)	9(36)	0(0)	.073 ^c
No จำนวน (ร้อยละ)	24 (72.73)	16(64)	8(100)	
NYHA functional class				
1 จำนวน (ร้อยละ)	5 (15.15)	2(8)	3(37.5)	.154 ^c
2 จำนวน (ร้อยละ)	25 (75.76)	20(80)	5(62.5)	
3 จำนวน (ร้อยละ)	3 (9.09)	3(12)	0(0)	
oxygen saturation (%)				
median(P25, P75)	92 (85, 97)	95(90, 98)	85(76, 85)	.004 ^b
serum creatine (cr) (mg%)				
median(P25, P75)	.7 (.6, .9)	.7(.6, .9)	.6(.55, .9)	.483 ^b
Hb (gm%)				
median(P25, P75)	16.5 (15.9, 17.2)	16.45(15.9, 17.2)	16.75(15.85, 17.25)	.528 ^b
uric acid (mg%)				
median(P25, P75)	6 (5.4, 6.9)	6.5(5.9, 7)	5.65(4.6, 6)	.058 ^b

^aindependent t-test, ^bMann-Whitney Test, ^cFisher's exact test

MSPH = moderate-severe pulmonary hypertension

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย CHD ทั้ง 2 ชนิด หลังได้รับยา Bosentan ค่า Mean PAP by RHC (95%CI 7,12.5; p<.001) ค่า PVR by RHC (95%CI 1.09, 2.36; p<.001) และ ค่า NT-proBNP (95%CI 313.8, 809.15; p<.

001) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตามลำดับ ส่วน ค่า CI (95% CI -1.37, -0.66; p<.001) ค่าเฉลี่ย RV TAPSE (95%CI -6.54,-4.75 ; p<.001) และ 6MWD (95% CI -76.71,-56.08; p<.001) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติตามลำดับ (ตารางที่ 2) โดยพบว่าผู้ป่วย CHD ชนิด MSPH ค่าเฉลี่ย mean PA pressure ก่อนได้ยา=58.8 ± 20.53 mmHg หลังได้ยา= 46.61 ± 19.39 mmHg ค่า median PVR ก่อนได้ยา=6.85 (4.26, 10.47) mmHg.min/L หลังได้ยา=PVR 4.2 (3.02, 8.05) mmHg.min/L ค่า median CI ก่อนได้ยา=2.65 (2.25, 4.5) หลังได้ยา=4.18 (3.5, 5.82) L/min/m² ค่า median NT-proBNP ก่อนได้ยา=858 (373.9, 1431) pg/ml หลังได้ยา=252 (103.1, 445) pg/ml ค่า median RV TAPSE ก่อนได้ยา= 12.5 (11.25, 14.5) mm. หลังได้ยา=19.2 (15.6, 21.25) mm. ค่า median 6MWD ก่อนได้ยา=265 (240, 300) เมตร หลังได้ยา= 325 (310, 350) เมตร

(ตาราง ที่ 3) ส่วนผู้ป่วย CHD ชนิด Fontan ค่าเฉลี่ย mean PA pressure ก่อนได้ยา= 20.5 ± 6.85 mmHg หลังได้ยา=13.13 ± 3 mmHg ค่า median PVR ก่อนได้ยา= 1.91(1.26, 2.21) mmHg.min/L หลังได้ยา= 1.13 (.94, 1.15) mmHg.min/L ค่า median CI=5.58 (4.17, 5.80) L/min/m² หลังได้ยา= 5.98 (4.97, 6.2) L/min/m² ค่า median NT-proBNP ก่อนได้ยา=415 (277.5, 623.5) pg/ml หลังได้ยา=106 (102, 207.5) pg/ml ค่า median RV TAPSE ก่อนได้ยา=11.23 (10.37, 12.63) mm. หลังได้ยา=17.28 (13.45, 20.77) mm. ค่า median 6MWD ก่อนได้ยา=300 (287.5, 300) เมตร หลังได้ยา= 347.5 (337.5, 370) เมตร (ตาราง ที่ 3)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการรักษาก่อนและหลังได้รับยา Bosentan ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีภาวะความดันโลหิตเฉลี่ยแดงปอดสูง (n=33)

ผลลัพธ์	ก่อนรักษา	หลังการรักษา	Difference	95%CI	p-value
Mean PAP by RHC					
Median(P25, P75)	50(26, 65)	38(17, 49)	9.4	7,12.5	<.001 ^b
PVR by RHC					
Median(P25, P75)	5.15(2.02, 9.85)	3.25(1.36, 6.8)	1.64	1.09, 2.36	<.001 ^b
CI (cardiac index)					
Median(P25, P75)	3.25(2.45, 5.34)	4.5(3.5, 6.05)	-0.99	-1.37, -0.66	<.001 ^b
NT-pro-BNP					
Median(P25, P75)	642(320, 1250)	199.7(102, 344.2)	497.8	313.8, 809.15	<.001 ^b
RV TAPSE by Echo					
Mean ± sd	13.35 ± 5.21	18.99 ± 6.07	-5.64 ± 2.51	-6.54, -4.75	<.001 ^a
Six-minute walk distance					
(Mean ± sd)	273.91 ± 53.02	340.3 ± 48.84	-66.39 ± 29.08	-76.71, -56.08	<.001 ^a

^apair t-test, ^bWilcoxon signed-rank test

เนื่องจากลักษณะผู้ป่วย CHD ชนิด MSPH และ Fontan มีลักษณะพยาธิสภาพ ลักษณะทางคลินิกและข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างการศึกษาคั้งนี้ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ ($p<.001$) follow-up time ($p=.007$) และ oxygen saturation ($p=.004$) ซึ่งอาจมีผลต่อผลการรักษาหลังได้รับยา Bosentan ได้ แต่เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาหลังการได้ยา

Bosentan พบว่ามีเพียง PVR เท่านั้นที่ให้ผลการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=.04$) (ตารางที่ 3) และเมื่อทดสอบด้วย linear regression และ median regression เพื่อควบคุมข้อมูลพื้นฐานที่ต่างกัน พบว่า หลังการได้รับยา Bosentan พบว่า ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด 2 ชนิด ก่อน และหลังได้รับยา Bosentan

ผลลัพธ์การ รักษา	ก่อนได้รับยา		หลังได้รับยา		Crude Change (95%CI)	p-value ^a	Adjusted Change (95%CI)	p-value ^b
	MSPH	Fontan	MSPH	Fontan				
	(n=33)	(n=8)	(n=33)	(n=33)				
mean PAP by RHC								
Mean ± sd	58.8 ± 20.53	20.5 ± 6.85	46.61 ± 19.39	13.13 ± 3	2 (-2, 9)	.264	4.27 (-11.32, 19.86)	.579
PVR by RHC								
Median	6.85	1.91	4.2	1.13	.88	.040	.57	.525
(P25, P75)	(4.26, 10.47)	(1.26, 2.21)	(3.02, 8.05)	(.94, 1.55)	(.01, 2.27)		(-1.25, 2.40)	
CI(cardiac index)								
Median	2.65	5.58	4.18	5.98	-.73	.059	-.08	.848
(P25, P75)	(2.25, 4.5)	(4.17, 5.81)	(3.5, 5.82)	(4.97, 6.2)	(-1.43, .040)		(-.95, .79)	
NT-pro-BNP								
Median	858	415	252	106	259.85	.130	149.72	.680
(P25, P75)	(373.9, 1431)	(277.5, 623.5)	(103.1, 445)	(102, 207.5)	(-52.5, 831.3)		(-587.13, 88657)	
RV TAPSE by Echo								
Median	12.5	11.23	19.2	17.28	.10	.737	.88	.759
(P25, P75)	(11.25, 14.5)	(10.37, 12.63)	(15.6, 21.25)	(13.45, 20.77)	(-1.9, 3)		(-4.93, 6.68)	
Six-minute walk distance								
Median	265	300	325	347.5	-20	.109	-21.63	.425
(P25, P75)	(240, 300)	(287.5, 300)	(310, 350)	(337.5, 370)	(-45, 5)		(-76.40, 33.14)	

^a Mann-Whitney test, ^b median regression adjusted age , follow-up time , oxygen saturation

หมายเหตุ

- Mean PAP by RHC หมายถึง ค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดงปอด (mmHg)
- PVR by RHC หมายถึง ค่าความต้านทานหลอดเลือดปอด (mmHg.min/L)
- CI (cardiac index) หมายถึง อัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจใน 1 นาที ต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย (L/min/m²)
- RV TAPSE หมายถึง ระยะทางที่ขอบของลิ้นหัวใจไตรคัสปิดส่วน lateral annulus เคลื่อนที่เข้าหา cardiac apex ในช่วงหัวใจบีบตัว (mm) หมายถึง ค่าที่บอกถึงการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา (mm)
- NT-proBNP หมายถึง ค่าผลตรวจ NT-proBNP ในเลือด (pg/ml) ซึ่งใช้ตรวจวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว
- 6 minute walk distance หมายถึง ระยะทางที่นักกายภาพบำบัดประเมินโดยให้ผู้ป่วยเดินเร็ว ๆ เป็นเวลา 6 นาที (เมตร)

วิจารณ์ (Discussions)

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษา “BREATHE-5” trial ซึ่งเป็น multicentre, randomized, double - blind, placebo-controlled study ศึกษาในผู้ป่วย ES (ยกเว้น PDA, complex CHD) ที่ได้รับยา Bosentan จำนวน 54 ราย อายุมากกว่า 12 ปี ระยะเวลา 16 สัปดาห์ โดยมี primary efficacy endpoint คือ PVR ซึ่งพบว่า กลุ่มที่ได้ยา Bosentan cardiopulmonary hemodynamic

ดีขึ้น คือ PVR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (-472.0 dyne s cm⁻⁵; $p=.0383$) ค่าเฉลี่ยของ mean PA pressure ลดลง 5.5 mmHg ($p=.0363$) และเพิ่ม exercise capacity ถึง 53.1 เมตร ($p=.0079$) และยังคงคล้องกับรายงานการวิจัยของ Diller et al. (2013)¹⁵ ศึกษาในผู้ป่วย ES ที่ได้ยา Bosentan เป็น first line drug ระยะเวลาติดตามการรักษาเฉลี่ย 3.3 ปี (0.2-8.9 ปี) พบว่า 6MWD เพิ่มขึ้น และเข้าสู่ระยะคงที่ประมาณ 3 ปี หลังจากได้รับยา และสอดคล้องกับการศึกษาของ Vis et al. (2013)¹⁴ ศึกษาถึง long-term benefit effect ของ Bosentan ต่อ exercise capacity, quality of life ในผู้ป่วย ES จำนวน 64 ราย ระยะเวลา 6 เดือน พบว่า exercise capacity เพิ่มขึ้น (6MWD เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (+41 m; $p=.002$) และผลการเพิ่ม exercise capacity นี้ยังคงมีผลอยู่ตลอดหลังการได้รับยาไปแล้ว 2.5 ปี ($p=.003$) แต่ให้ผลขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งเป็น non randomized trials พบว่า ประสิทธิภาพของยา Bosentan ในระยะยาวนั้นลดลง โดยเฉพาะหลังจากการใช้ยาตัวนี้ไปแล้ว 2 ปี มักไม่ได้ผล^{11,12,16}

ถึงแม้พยาธิสภาพของผู้ป่วย CHD ที่มีภาวะ PAH ทั้ง 2 ชนิด จะแตกต่างกันทั้งพยาธิสภาพและพยาธิสรีระวิทยาก็ตาม แต่ภายหลังจากการได้รับยา Bosentan ผลการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมีเพียง PVR เท่านั้นที่ให้ผลการ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=.04$) แต่เมื่อควบคุมข้อมูลพื้นฐานที่ต่างกันด้วย linear regression และ median regression พบว่า ผลการรักษาหลังการได้รับยา Bosentan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3) แสดงให้เห็นว่าการรักษาผู้ป่วย CHD ที่มีภาวะ PAH ทั้ง 2 ชนิดด้วยยา Bosentan ให้ผลเช่นเดียวกัน สอดคล้องกับหลักฐานงานวิจัยที่ผ่านมา พบว่า การให้ยา Bosentan ในผู้ป่วย CHD ทั้ง 2 ชนิด จะทำให้ลดความต้านทานหลอดเลือดปอด ส่งผลชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะ ES ในผู้ป่วย CHD ชนิด MSPH ช่วยยืดระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคที่แย่ง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และมีอายุยืนยาวมากขึ้น ส่วนในผู้ป่วย CHD ชนิด Fontan นั้นยา Bosentan มีผลขยายหลอดเลือดแดงปอดโดยตรงทำให้ PVR ลดลง ดังนั้นจึงสามารถให้ยาตัวนี้ในผู้ป่วย CHD ชนิด Fontan ที่มี PAH ไม่เกิน 18 mmHg เพื่อป้องกันการไหลเวียนโลหิตในวงจร Fontan นี้ล้มเหลว

ข้อยุติ (Conclusions)

ผลการให้ยา Bosentan ในผู้ป่วย CHD ที่มี PAH ช่วยทำให้ความต้านทานและความดันหลอดเลือดแดงปอดที่สูงลดลง ทำให้ cardiac index (CI) เพิ่มขึ้น และเพิ่ม exercise capacity อีกด้วย การให้ยา Bosentan ในผู้ป่วย CHD ทั้งชนิด MSPH

และชนิด Fontan ที่มี PAH ก็ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่า การใช้ Bosentan รักษาภาวะ PAH ในผู้ป่วย CHD ทั้งชนิดเกิดผลลัพธ์ที่ดี ดังนั้นจึงควรใช้ยา Bosentan ในการรักษาภาวะ PAH ในผู้ป่วย CHD ควรมีการศึกษาผลลัพธ์ในเรื่องอัตราการรอดชีพ และประสิทธิภาพความคุ้มค่าในการให้ยา Bosentan การรักษาภาวะ PAH ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

ข้อเสนอแนะ (Recommendations)

ควรนำผลการวิจัยไปเป็นแนวทางการรักษาและมีนโยบายรองรับเพื่อให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ดียิ่งขึ้นต่อไป

สถานะองค์ความรู้ (Body of knowledge)

การให้ยา Bosentan ในผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงทั้งชนิดที่มีทางลัดของเลือดไปปอดที่มี moderate-severe pulmonary hypertension และกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อประคับประคองอาการ (Fontan with high pulmonary arterial pressure) ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น โดยหลังได้รับยาพบว่า PAp by RHC , PVR by RHC, cardiac index, RV TAPSE, NT-pro BNP และ 6MWD ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกตัว

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนช่วยเหลือจนการวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

จากผู้บริหารและทีมงาน คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ
มา ณ ที่นี้

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Galie 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). **European heart journal** 2009; 30(20): 2493-2537.
2. D'Alto L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. **European heart journal** 1998; 19(12): 1845-1855.
3. Hw F, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. **N Engl J Med** 2004; 351: 1655-1665.
4. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. **International journal of cardiology** 2007; 120(2): 198-204.
5. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy - 5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Circulation** 2006; 114(1): 48-54.
6. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. **The Journal of heart and lung transplantation** 2007; 26(2): 181-187.
7. Peacock A, Naeije R, Galie N, Reeves JT. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. **European Respiratory Journal** 2004; 23(6): 947-953.
8. Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, Nieuwkerk PT, van Dijk AP, Hoendermis ES, et al. Effect of

- bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. **The American journal of cardiology** 2009; 103(9) : 1309-1315.
9. Schuurin MJ, Vis JC, Duffels MC, Bouma BJ, Mulder BJ. Adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a review on advanced medical treatment with bosentan. **Therapeutics and clinical risk management** 2010; 6: 59-65.
10. Van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic – to – pulmonary shunt: does the beneficial effect persist?. **American heart journal** 2007; 154(4): 776-782.
11. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Longer - term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: result of the BREATHE- 5 open- label extension study. **Int J Cardiol** 2008; 127: 27-32.
12. Berger RM, Beghetti M, Galie N, Gatzoulis MA, Granton J, Lauer A, et al. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE- 5, a placebo - controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. **International journal of cardiology** 2010; 144(3): 373-378.
13. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. **Heart** 2007; 93(3): 350-354.
14. Vis JC, Duffels MG, Mulder P, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, Berger RM, et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4 - year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. **International journal of cardiology** 2013; 164(1): 64-69.
15. Diller GP, Alonso - Gonzalez R, Dimopoulos K, Alvarez - Barredo M, Koo C, Kempny A, et al. Disease

- targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. **International journal of cardiology**. 2013; 167(3): 840-847.
16. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, Harries C, Uebing A, Li W et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. **Heart** 2007; 93(8): 974-976.