

Pulmonary artery hypertension in systemic lupus erythematosus

Kuntarawee Sirichotti¹, Pichaya O-Charoen²

¹Division of Rheumatology, Department of Medicine, Ratchaburi Hospital, Ratchaburi, Thailand.

²Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

บทนำ

โรคเอสแอลอี (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) หรือโรคภูมิต้านทานตัวเอง เป็นโรคที่มีการผลิตแอนติบอดีต่อเซลล์ร่างกายตนเองและทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อและอวัยวะในร่างกาย ส่งผลให้การทำงานของระบบต่าง ๆ ผิดปกติ เช่น ข้อต่อ ผิวหนัง ไต เซลล์เม็ดเลือด สมอง หัวใจและปอด เป็นโรคที่พบได้เพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ และมีความชุกในคนที่มีเชื้อสายแอฟริกันอเมริกัน ฮิสแปนิกและเอเชีย ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมีอาการและอาการแสดงหลากหลาย ตั้งแต่ระดับความรุนแรงน้อย เช่น ผื่น ปวดข้อ ไปจนถึงอาการรุนแรงมากจนทำให้การทำงานของอวัยวะสำคัญผิดปกติและเสียชีวิตได้ เช่น ภาวะไตอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจหรือหลอดเลือดอักเสบ รวมถึงการทำงานของปอดและระบบทางเดินหายใจผิดปกติ¹

อาการแสดงที่สัมพันธ์กับปอดและระบบทางเดินหายใจนั้น พบได้ประมาณร้อยละ 50-70 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคเอสแอลอี ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบอินเตอร์สติเชียล (interstitial lung disease (ILD)) ปอดอักเสบเฉียบพลัน (acute pneumonitis) น้ำในเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) การมีเลือดออกในถุงลมปอด (diffuse alveolar hemorrhage) ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary artery hypertension) ภาวะหลอดเลือดในปอดอักเสบ (pulmonary vasculitis)²

สำหรับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีเกิดได้หลายสาเหตุ ตามแนวทางของ European Society of Cardiology (ESC) และ European Respiratory Society (ERS) ตีพิมพ์ปี พ.ศ. 2565³ จำแนกภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงออกเป็น 5 กลุ่ม ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี สามารถพบภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงได้ทุกกลุ่ม โดยเฉพาะ 4 กลุ่มหลัก สาเหตุสามารถเกิดจากการเปลี่ยนแปลงภายในหลอดเลือด (intravascular) เช่น การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thrombus) ความผิดปกติของผนังหลอดเลือด

(endothelium) หรือความผิดปกติของกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle)⁴ ทำให้เกิดเป็นภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง การวินิจฉัยภาวะนี้ต้องอาศัยความตระหนักถึงของแพทย์ผู้รักษา อีกทั้งการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงแต่ละประเภทยังมีความแตกต่างกัน บทความนี้จะกล่าวถึงพยาธิกำเนิด อาการและอาการแสดง การวินิจฉัย การรักษาและการดำเนินโรคของภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

คำนิยาม

โรคเอสแอลอี หรือโรคภูบัส คือ โรคที่มีอาการหลายระบบ โดยมีลักษณะสำคัญคือการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านต่อแอนติเจนในนิวเคลียสของเซลล์ตนเอง (autoantibodies) เช่น แอนติบอดีต่อดีเอ็นเอ (anti-dsDNA) และ anti-Smith เป็นต้น ส่งผลให้เกิดการทำลายอวัยวะต่าง ๆ ผ่านกระบวนการอักเสบซึ่งตอบสนองต่อการสร้างสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (immune complex) เช่น ภาวะไตอักเสบภูบัส (lupus nephritis) ข้ออักเสบ เยื่อข้ออักเสบ หลอดเลือดอักเสบ หรือ ภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลายจากแอนติบอดี (autoimmune hemolytic anemia (AIHA)) เป็นต้น¹

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension (PH)) คือ ภาวะที่มีความต้านทานของหลอดเลือดในปอดเพิ่มขึ้น ทำให้ความดันเฉลี่ยของหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial pressure (mPAP)) มีค่ามากกว่า 20 มม.ปรอท ขณะพัก โดยวินิจฉัยได้จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) และทำการยืนยันด้วยการตรวจสวนหัวใจห้องขวา (right heart catheterization (RHC))³ แล้วพบว่ามีความดันสูงกว่าข้างต้น

ระบาดวิทยา

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงเป็นโรคที่พบบ่อย ความชุกในประชากรทั่วไป พบได้ร้อยละ 1-3⁵ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบความชุกของภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีร้อยละ 2.8-23.3⁶ และจากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) พบความชุกรวม ร้อยละ 8⁷ โดยแนวทางของ ESC และ ERS พ.ศ. 2565 จำแนกประเภทของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงออกเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension (PAH)) กลุ่มที่ 2 ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงที่เกิดจากการทำงานของหัวใจห้องซ้ายผิดปกติ (pulmonary hypertension due to left heart disease) กลุ่มที่ 3 ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงที่เกิดจากโรคปอดเรื้อรังหรือภาวะพร่อง

ออกซิเจน (pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia) กลุ่มที่ 4 ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงที่เกิดจากหลอดเลือดแดงอุดกั้น (pulmonary hypertension due to pulmonary artery obstructions) และกลุ่มที่ 5 ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงที่เกิดจากสาเหตุอื่น (pulmonary hypertension with unclear or multifactorial mechanisms)³

สำหรับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงกลุ่มที่ 1 มีการศึกษามากที่สุด พบความชุก 0.5-17.5⁴ จากการศึกษา The Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)⁸ ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ ทำการรวบรวมข้อมูลแบบตัดขวาง (cross-sectional study) จาก 25 ศูนย์ภายในสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงวินิจฉัยจากการทำหัตถการสวนหัวใจห้องขวาและติดตามดูแลอัตราการเสียชีวิตใน 1 ปีเข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 2,967 ราย พบผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน 641 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยโรคเอสแอลอี 110 ราย ซึ่งมีมากเป็นลำดับสองรองจากผู้ป่วยโรคหนังแข็ง คิดเป็นร้อยละ 3.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด และร้อยละ 17 ของผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทั้งหมด เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูง และผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ พบว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่า เป็นเพศหญิง และมีสัดส่วนของผู้ป่วยเชื้อชาติแอฟริกัน อเมริกันมากกว่า ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้มีผู้ป่วย 15 รายได้รับการวินิจฉัยโรคเอสแอลอีเป็นครั้งแรกเมื่อตรวจพบภาวะนี้ การศึกษาอื่นพบผลสอดคล้องกัน คือ ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงส่วนใหญ่เป็นผู้หญิงอายุ 18-40 ปี สัดส่วนของผู้หญิงต่อผู้ชาย 10:1⁴

ส่วนกลุ่มภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงชนิดที่ 2 ถึง 4 นั้น ไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่ประเมินความชุกเฉพาะกลุ่ม Weng CT และคณะ⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่นอนโรงพยาบาลที่ประเทศไต้หวัน ระหว่างปี พ.ศ. 2533-2567 พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดปอดสูง 106 คนจากผู้ป่วยโรคเอสแอลอีทั้งหมด 1595 คน หรือร้อยละ 7 โดยจำแนกเป็นภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูง กลุ่มที่ 1 ร้อยละ 23 ภาวะหลอดเลือดปอดสูงกลุ่มที่ 2 ร้อยละ 64 และภาวะหลอดเลือดปอดสูงกลุ่มที่ 4 ร้อยละ 13

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูง 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรวมทุกโรค กลุ่มที่สัมพันธ์กับโรคเอสแอลอี กลุ่มที่สัมพันธ์กับโรคหนังแข็ง และผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดแดงโปดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ (ดัดแปลงจาก Chung L และคณะ⁸)

ลักษณะทางคลินิก	ผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดแดงโปดสูงที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรวมทุกโรค* (641 คน)	ผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดแดงโปดสูงที่สัมพันธ์กับโรคเอสแอลอี (110 คน)	ผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดแดงโปดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหนังแข็ง (399 คน)	ผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดแดงโปดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ (1,251 คน)
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	57.1±13.7	45.5±11.9	61.8±11.1	50.1±17.5
เพศ (ร้อยละ)				
ชาย	63 (9.8)	6 (5.5)	46 (11.5)	264 (21.1)
หญิง	578 (90.2)	104 (94.5)	353 (88.5)	987 (78.9)
เชื้อชาติ (ร้อยละ)				
ขาว	448 (71.8)	40 (37.4)	324 (83.9)	924 (74.8)
แอฟริกัน	103 (16.5)	34 (31.8)	42 (10.9)	144 (11.7)
ฮิสแปนิก	47 (7.5)	19 (17.8)	14 (3.6)	102 (8.3)
อื่นๆ	26 (4.2)	14 (13.1)	6 (1.6)	65 (5.2)
ปรากฏการณ์เรย์	170 (26.5)	15 (13.6)	130 (32.6)	18 (1.4)
โนลด์ (ร้อยละ)				

* โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรวมทุกโรค ได้แก่ โรคหนังแข็ง โรคเอสแอลอี โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดผสม (mixed connective tissue disease) และโรคภูมิต้านทาน

เมื่อประเมินตามเชื้อชาติในกลุ่มผู้ป่วยโรคแพ้ภูมิตนเองที่มีความดันโลหิตเฉียบพลันสูง ประเทศทางเอเชียมีสัดส่วนของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะนี้มากกว่าประเทศในแถบยุโรปและสหรัฐอเมริกา¹⁰ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลลักษณะประชากรตามภูมิภาคของประเทศของโรคแพ้ภูมิตนเองที่มีภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูง (ดัดแปลงจาก Cansu และคณะ¹⁰)

ลักษณะ/ประเทศ	สหรัฐอเมริกา (การศึกษา REVEAL) ⁸	อังกฤษ ¹¹	ฝรั่งเศส ¹²	จีน ¹³	เกาหลี ¹⁴
จำนวนผู้ป่วย (คน)	641	484	103	190	321
สัดส่วนเพศหญิง (ร้อยละ)	90.2	-	79.6	95.8	87.5
อายุเฉลี่ย (ปี, ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	57.1±13.7	-	56±15	37.8±10.4	51.9±15.3
สัดส่วนของโรคแพ้ภูมิตนเองชนิดต่าง ๆ (ร้อยละ)	หนังสือ 62 เอสแอลอี 17	หนังสือ 74 เอสแอลอี 8 เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ชนิดผสม 8 กล้ามเนื้อ อักเสบ 4 รูมาตอยด์ 3	หนังสือ 68 อื่น ๆ 32	เอสแอลอี 58.4 หนังสือ 26.3 ไซเทริน 15.3	เอสแอลอี 35.3 หนังสือ 28.3 รูมาตอยด์ 7.8 เนื้อเยื่อ เกี่ยวพันชนิด ผสม 5.9 กล้ามเนื้อ อักเสบ 4.4 ไซเทริน 1.6

ปัจจัยทำนายการเกิดโรค

อาการแสดงของโรคเอสแอลอี รวมถึงความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน เป็นปัจจัยทำนายการเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี จากการศึกษานี้ในปี พ.ศ. 2559¹⁵ พบว่า การมีปรากฏการณ์เรย์โนลด์ (Raynaud's phenomenon) ภาวะเยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleuritis) ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) ภาวะปอดอักเสบเรื้อรังติเชียล แอนติบอดีต่อ RNP, SSA และ cardiolipin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห้วงเวลาที่ตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2566¹⁶ ซึ่งพบว่าปรากฏการณ์เรย์โนลด์ ภาวะปอดอักเสบเรื้อรังติเชียล ภาวะเยื่อหุ้มปอดอักเสบ (serositis) ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ ภาวะหลอดเลือดอักเสบ และค่ารูมาตอยด์ (Rheumatoid factor) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตารางแสดงปัจจัยทำนายการเกิดภาวะความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูง (ดัดแปลงจาก Tselios K และคณะ¹⁵ และ Lun X และคณะ¹⁶)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	Hazard ratio	อ้างอิง
ระยะของการเป็นโรค	1.12	Huang และคณะ ¹⁷
ปรากฏการณ์เรย์โนลด์	3.20	Lian และคณะ ¹⁸
	2.39*	Lun และคณะ ¹⁶
เยื่อหุ้มปอดอักเสบ	3.06	Li และคณะ ¹⁹
เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	21.3	Huang และคณะ ¹⁷
	4.25	Li และคณะ ¹⁹
เยื่อหุ้มอักเสบรวม	2.28*	Lun และคณะ ¹⁶
น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ	2.97*	Lun และคณะ ¹⁶
ภาวะปอดอินเตอร์สติเชียล	17.03	Huang และคณะ ¹⁷
	3.28*	Lun และคณะ ¹⁶
ภาวะหลอดเลือดอักเสบ	1.5*	Lun และคณะ ¹⁶
Anti-RNP	12.4	Huang และคณะ ¹⁷
	2.56	Li และคณะ ¹⁹
	5.39	Lian และคณะ ¹⁸
	1.77*	Lun และคณะ ¹⁶
Anti-SSA/Ro	4.84	Huang และคณะ ¹⁷
Anti-cardiolipin	3.75	Lian และคณะ ¹⁸
Rheumatoid factor	1.66*	Lun และคณะ ¹⁶

* ประเมินด้วย Odds ratio จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อหุ้ม

Atsumi T และคณะได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและมีการให้ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งได้ตีพิมพ์ในปี 2566²⁰ แนะนำให้เฝ้าระวังภาวะความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มี ปัจจัยเสี่ยง ดังนี้ หลอดเลือดฝอยบริเวณโคนเล็บมีความผิดปกติแบบโรคหนังแข็ง ภาวะปอดอินเตอร์สติเชียล ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ แอนติบอดีต่อ RNP, centromere และฟอสโฟลิปิดให้ผลบวก

การจำแนกประเภทของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง

สามารถจำแนกได้เป็น 5 กลุ่ม ตามแนวทางของ ESC และ ERS พ.ศ. 2565³ สำหรับการวินิจฉัยและการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง และการประชุม World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) ครั้งที่ 6 ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยการจำแนกนี้อิงจากกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา อาการทางคลินิก ลักษณะการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต และการรักษาที่คล้ายกัน

ตารางที่ 4 แสดงการจำแนกประเภทของโรคความดันหลอดเลือดปอดสูง (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

กลุ่มที่ 1 : โรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension)

- 1.1 Idiopathic
 - 1.1.1 ไม่ตอบสนองต่อ vasoreactivity testing
 - 1.1.2 ตอบสนองอย่างเฉียบพลันต่อ vasoreactivity testing
- 1.2 โรคทางพันธุกรรม (heritable)
- 1.3 ภาวะที่เป็นผลจากยาหรือสารพิษ (toxins)
- 1.4 สัมพันธ์กับ:
 - 1.4.1 โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน
 - 1.4.2 โรคเอสไอวี
 - 1.4.3 ภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension)
 - 1.4.4 โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease)
 - 1.4.5 โรค schistosomiasis
- 1.5 PAH with features of venous/capillary (PVOD/PCH) involvement
- 1.6 ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิด (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)

กลุ่มที่ 2: โรคความดันหลอดเลือดปอดสูงจากการทำงานของหัวใจห้องซ้ายผิดปกติ (pulmonary hypertension associated with left heart disease)

- 2.1 ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)
 - 2.1.1 ชนิดที่การบีบตัวของหัวใจปกติ (preserved ejection fraction)
 - 2.1.2 ชนิดที่การบีบตัวของหัวใจลดลง (reduced or mildly reduced ejection fraction)
- 2.2 โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease)
- 2.3 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary pulmonary hypertension

กลุ่มที่ 3: โรคความดันโลหิตเล็ดปอดสูงจากโรคปอดเรื้อรังหรือภาวะพร่องออกซิเจน (pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxia)

- 3.1 โรคปอดอุดกั้นหรือถุงลมโป่งพอง (obstructive lung disease or emphysema)
- 3.2 โรคที่มีการจำกัดการขยายตัวของปอด (restrictive lung disease)
- 3.3 โรคปอดที่มีทั้ง restrictive และ obstructive pattern
- 3.4 ภาวะการหายใจลดลง (hypoventilation syndromes)
- 3.5 ภาวะพร่องออกซิเจนโดยไม่มีภาวะผิดปกติที่ปอด (hypoxia without lung disease) เช่น โรคจากการขึ้นที่สูง (high altitude)
- 3.6 โรคการเจริญเติบโตของปอดผิดปกติ (developmental lung disorders)

กลุ่มที่ 4: โรคความดันโลหิตเล็ดปอดสูงจากหลอดเลือดแดงอุดกั้น (pulmonary hypertension associated with pulmonary artery obstructions)

- 4.1 ภาวะความดันโลหิตเล็ดปอดสูงจากโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในปอดเรื้อรัง (chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension)
- 4.2 ภาวะหลอดเลือดแดงปอดอุดตันจากสาเหตุอื่น

กลุ่มที่ 5: โรคความดันโลหิตเล็ดปอดสูงจากภาวะอื่น ๆ (pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms)

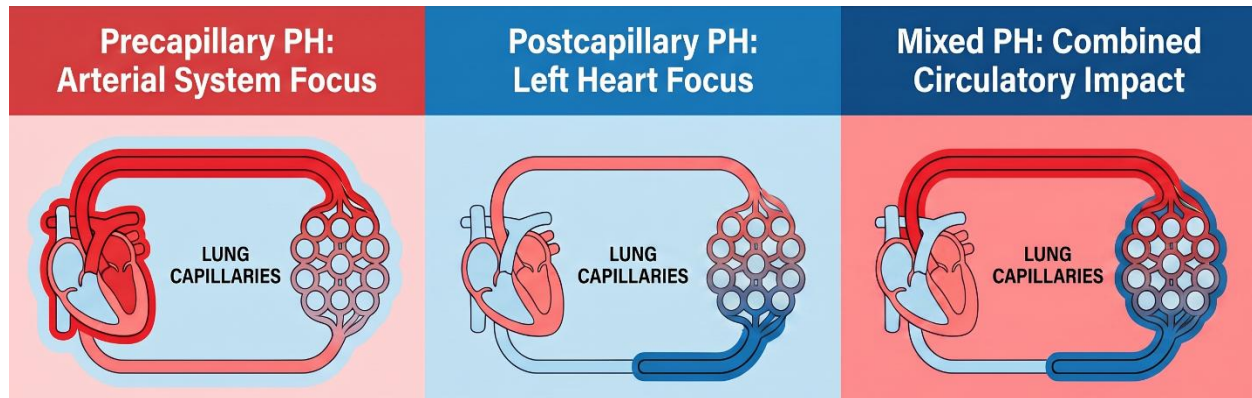
- 5.1 โรคเลือด (hematological disorders)
- 5.2 Systemic disorders
- 5.3 โรคที่มีความผิดปกติทางเมตาบอลิก (metabolic disorders)
- 5.4 โรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับหรือไม่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (chronic renal failure with or without hemodialysis)
- 5.5 Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy
- 5.6 Fibrosing mediastinitis

การจำแนกอีกแบบหนึ่งทำได้ด้วยการใช้ค่าตัวแปรจากการตรวจสวนหัวใจห้องขวา สามารถจำแนกได้เป็นสามกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 5

1. ภาวะความดันโลหิตเล็ดปอดสูงชนิด precapillary คือ ภาวะที่มีความดันเฉลี่ยของหลอดเลือดแดงปอดมีค่ามากกว่า 20 มม.ปรอท มีค่า pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มม.ปรอท และมีค่า pulmonary vascular resistance (PVR) มากกว่า 2

Wood units³ มักเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดแดงในปอด (pulmonary arteries) ทำให้มีความดันสูงขึ้นในส่วนก่อนที่จะมีการแลกเปลี่ยนก๊าซที่หลอดเลือดฝอย สาเหตุของความดันหลอดเลือดปอดสูงชนิดนี้ ได้แก่

- ความผิดปกติของหลอดเลือดแดงภายในปอด จนเกิดจากการตีบตัน ทำให้มีหลอดเลือดแดงมีความดันสูงขึ้น (กลุ่มที่ 1)
 - โรคปอดเรื้อรังหรือภาวะพร่องออกซิเจน เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) หรือภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (sleep apnea) (กลุ่มที่ 3)
 - โรคลิ้มเลือดอุดกั้นในปอดเรื้อรัง (กลุ่มที่ 4)
 - Pulmonary Veno-Occlusive Disease (PVOD) และ Pulmonary Capillary Hemangiomatosis (PCH) โรคนี้พยาธิสภาพอยู่ที่บริเวณ post-capillary ในส่วนของ septal veins และ pre-septal venules ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดเหล่านี้ แต่การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic จากการตรวจสวนหัวใจห้องขวาจะเข้าได้กับกลุ่ม pre-capillary เนื่องจาก PCWP น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มม.ปรอท และจัดอยู่ในกลุ่มที่ 1
2. ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงชนิด post-capillary คือ ภาวะที่มีความดันเฉลี่ยของหลอดเลือดแดงปอดมีค่ามากกว่า 20 มม.ปรอท มีค่า PCWP มากกว่า 15 มม.ปรอท และมีค่า PVR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 Wood units³ เกิดจากความผิดปกติของระบบไหลเวียนส่วนหลังจากการแลกเปลี่ยนก๊าซที่หลอดเลือดฝอยในปอด ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากความดันที่สูงขึ้นในหัวใจห้องซ้าย ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดจากปอดกลับไปยังหัวใจลดลง ความผิดปกติของหัวใจฝั่งซ้าย (กลุ่มที่ 2) ได้แก่ หัวใจเวนทริเคิลซ้ายล้มเหลว (left ventricular failure) โรคลิ้นหัวใจ เช่น โรคลิ้นหัวใจไมทรัลตีบหรือรั่ว และภาวะหัวใจเอเทรียมซ้ายเสื่อมสภาพ (left atrial enlargement) เป็นต้น
3. ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงชนิดพบ pre-capillary และ post-capillary ร่วมกัน คือ ภาวะที่มีความดันเฉลี่ยของหลอดเลือดแดงปอดมีค่ามากกว่า 20 มม.ปรอท มีค่า PCWP มากกว่า 15 มม.ปรอท และมีค่า PVR มากกว่า 2 Wood units³



ภาพที่ 1 แสดงตำแหน่งของพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (ดัดแปลงจาก Broncano J และคณะ²¹)

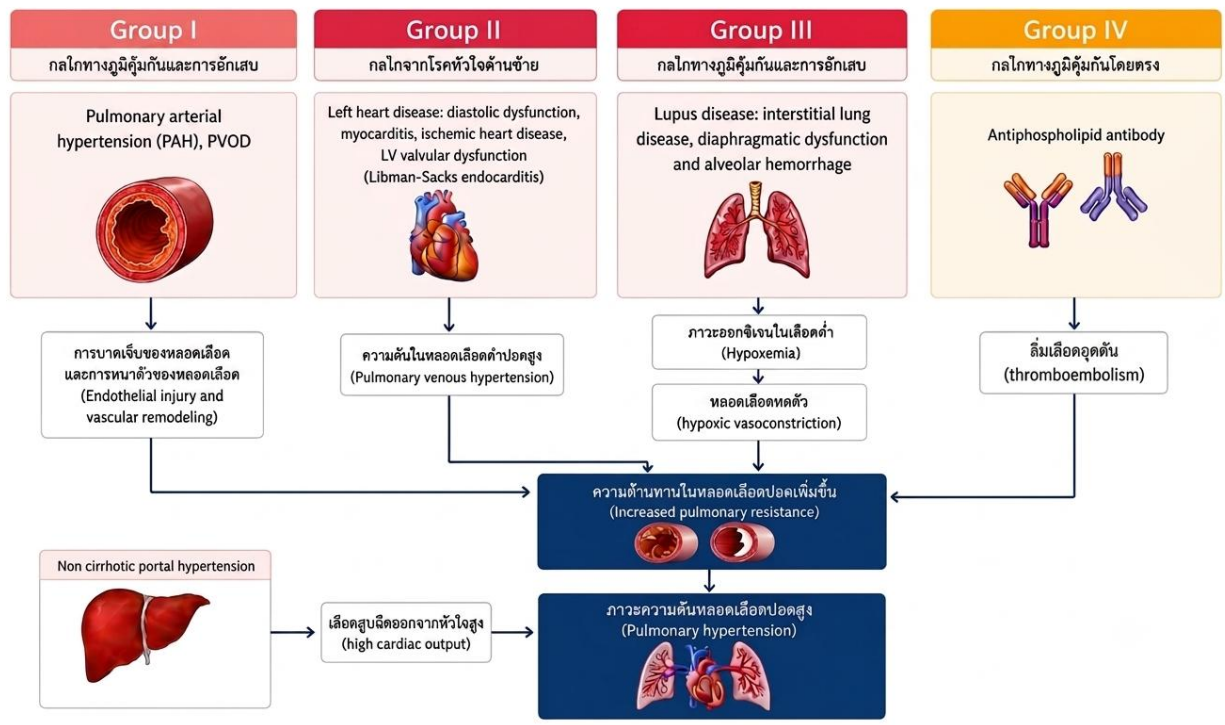
ตารางที่ 5 แสดงการจำแนกประเภทของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง โดยแยกตามค่าตัวแปรจากการตรวจสวนหัวใจห้องขวา (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

คำจำกัดความ	พลศาสตร์การไหลเวียนโลหิต (Hemodynamic)		
	mPAP (มม.ปรอท)	PCWP (มม.ปรอท)	PVR (WU)
Pre-capillary	> 20	≤ 15	> 2
Isolated post-capillary	> 20	> 15	≤ 2
Combined pre- and post-capillary	> 20	> 15	> 2
Severe pulmonary hypertension			> 5

mPAP = mean Pulmonary Arterial Pressure, PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure คือ ค่าความดันในหลอดเลือดฝอยปอด, PVR = peripheral vascular resistance คือ ค่าความต้านทานหลอดเลือดในปอด มีหน่วยวัดเป็น Wood Units (WU)

พยาธิกำเนิด

ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีสามารถพบภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงได้ทั้ง 4 กลุ่ม ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 ภาพแสดงพยาธิกำเนิดของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี (ดัดแปลงจาก Dhalal A. และคณะ⁴)

โดยสาเหตุทั้ง 4 กลุ่มนั้น มีพยาธิกำเนิดที่แตกต่างกันไป จากภาพที่ 2 พยาธิกำเนิดของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงกลุ่มที่ 2 มีข้อมูลว่าเกิดจากการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เส้นเลือดหัวใจขาดเลือด ลิ้นหัวใจผิดปกติที่พบในโรคเอสแอลอี เรียกว่า Libman-Sacks endocarditis โดยความผิดปกติของหัวใจจะเพิ่มความดันหลอดเลือดดำปอด (pulmonary vein) ทำให้ความดันหลอดเลือดปอดสูง⁴

สำหรับความดันหลอดเลือดปอดสูงกลุ่มที่ 3 เกิดจากความผิดปกติของปอด เช่น ภาวะปอดอินเตอร์สตีเชียล การทำงานของกะบังลมผิดปกติ หรือการมีเลือดออกในถุงลมปอด⁴ ส่วนความดันหลอดเลือดปอดสูงกลุ่มที่ 4 พบว่าสัมพันธ์กับกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอด^{4, 22} มีข้อมูลรายงานว่าในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี สามารถพบภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในปอด pulmonary veno-occlusive

disease (PVOD) และ pulmonary capillary hemangiomatosis ได้ โดยความผิดปกติเหล่านี้ทำให้แรงต้านหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ความดันหลอดเลือดปอดสูง⁴

พยาธิกำเนิดของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (กลุ่มที่ 1)

ผลการชันสูตรศพจากหลายรายงานชี้ให้เห็นถึงกลไกที่ทำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบการสะสมของ ANA แอนติบอดีต่อดีเอ็นเอ ค่ารูมาตอยด์ อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin (Ig)) และคอมพลีเมนต์ (complement) ซึ่งคล้ายกับที่พบในภาวะไตอักเสบเรื้อรัง ซึ่งแสดงว่ามีการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อนทางอิมมูนเหล่านี้ภายในผนังหลอดเลือดปอด ส่งผลให้เกิดการอักเสบ โดยในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง พยาธิสภาพมักเกิดบริเวณหลอดเลือดที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ในปอด ในขณะที่ภาวะปอดอักเสบจากโรคเอสแอลอี สารประกอบเชิงซ้อนทางอิมมูนมักไปสะสมที่หลอดเลือดที่มีขนาดเล็กกว่า นอกจากนี้การสะสมสารประกอบเชิงซ้อนทางอิมมูนยังถือว่าเป็นกลไกในการเกิดโรค PVOD ซึ่งมักแสดงอาการทางคลินิกที่คล้ายกับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง นอกจากนี้ที่ผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงยังพบเซลล์อักเสบ ได้แก่ แมโครฟาจ เดนไดรติกเซลล์ ลิมโฟไซต์ และมีการแสดงออกเพิ่มขึ้นของสารกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth factors) เช่น growth factors A และ B ไซโตไคน์ เช่น interleukin-1 (IL-1), IL-6 และ tumor necrosis factor และเคโมไคน์ ได้แก่ MCP-1 (CCL2) RANTES (CCL5) และ fractalkine (CX3CL1) ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อ และการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อชั้นในของหลอดเลือด⁴.

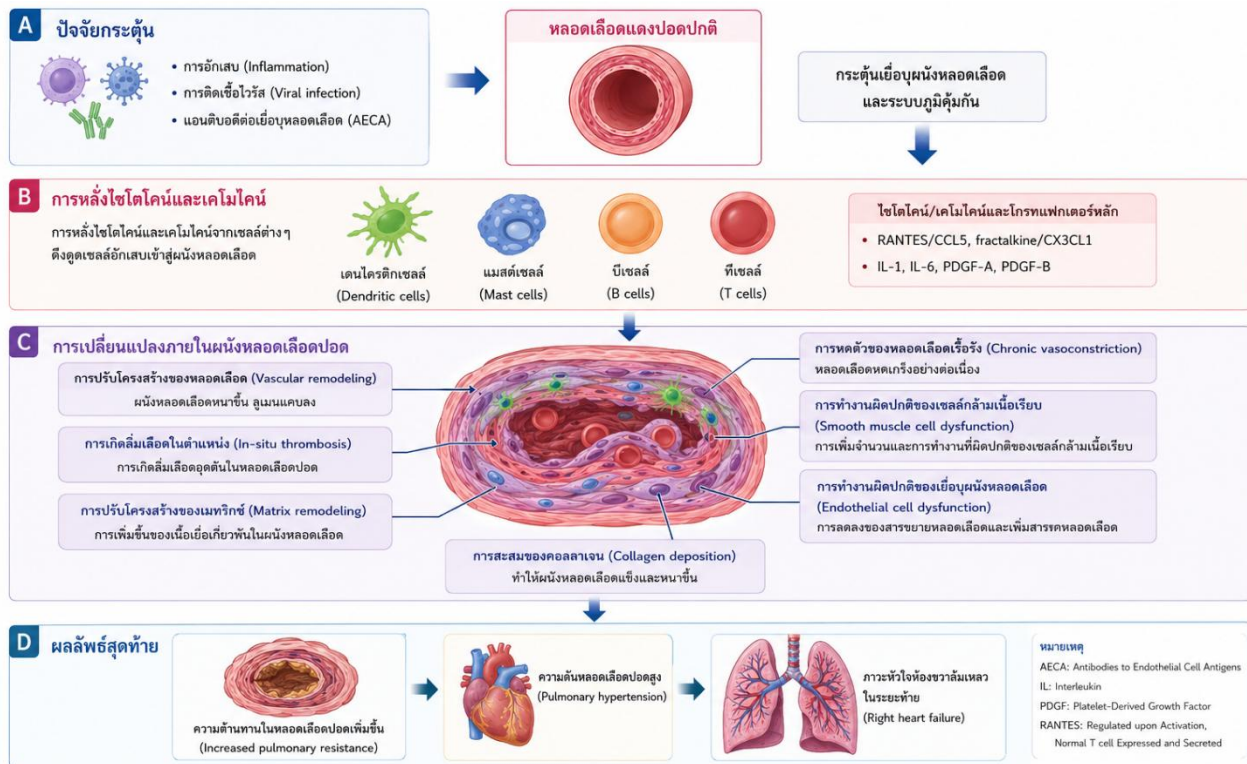
23, 24

การศึกษาพบว่า มีความไม่สมดุลระหว่างสารทำให้หลอดเลือดหดตัวและสารทำให้หลอดเลือดขยายตัวในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง โดยมีระดับที่เพิ่มขึ้นของ endothelin-1 ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่ส่งเสริมการเพิ่มจำนวนเซลล์ และ thromboxane A2 (TXA-2) ซึ่งเป็นไขมันที่ผลิตโดยเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น ทั้งสองเป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและมีระดับในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ตามระดับความรุนแรงของโรค ร้อยละ 42 ของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง พบแอนติบอดีต่อต้านตัวรับ endothelin A ซึ่งทำให้เยื่อหลอดเลือดทำงานผิดปกติและยับยั้งการผลิต prostacyclin ซึ่งเป็นหนึ่งในสารขยายหลอดเลือดที่สำคัญ ส่งผลให้ความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูงขึ้น

ความไม่สมดุลระหว่างสารขยายหลอดเลือดและสารหดหลอดเลือดนี้มีรายงานในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงไม่ทราบสาเหตุและภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในโรคหนึ่งแข็ง โดยพบว่ามีระดับ endothelin-1 (ET-1) ในเลือดสูง ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีพบระดับ ET-1 มีความสัมพันธ์กับ titer ของแอนติบอดี IgM ต่อต้านเซลล์เยื่อหลอดเลือด (Anti-endothelial cell antibodies; AECA) และการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน ดังนั้น IgM-AECA ในเลือดอาจกระตุ้นการปลดปล่อย ET-1 จากเซลล์เยื่อหลอดเลือด ซึ่งนำไปสู่การทำลายเยื่อหลอดเลือด สิ่งเหล่านี้แสดงถึงบทบาทของบีเซลล์ (B-cell) ในการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง^{4, 23, 24}

จากการศึกษาของ Yao และคณะ²⁵ ได้สำรวจจีโนมในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง พบการตอบสนองของอินเตอร์เฟอรอนชนิดที่ 1 (type I interferon; IFN-1) ความผิดปกติของการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (apoptosis) และความผิดปกติของระบบ ubiquitin-proteasome ซึ่งควบคุมการทำงานของเซลล์ เช่น การทำลายโปรตีน การแสดงออกของยีน ความผิดปกติเหล่านี้มีบทบาททำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี โดยทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดงปอดเพิ่มจำนวน นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกของยีนที่ทำหน้าที่ในการส่งสัญญาณของทีเซลล์ (T-cell) มากขึ้น ส่งผลให้มีการกระตุ้นทีเซลล์มากเกินไป ทำให้เกิดการอักเสบและมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหลอดเลือด (vascular remodeling) อีกการศึกษาหนึ่ง²⁶ ทำการศึกษาในหนูทดลองซึ่งถูกตัดยีน type I interferon alpha receptor (IFNAR1) ออก โดยประเมินการตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรังของหนูที่ไม่มี IFNAR1 พบว่าหนูเหล่านี้ไม่ได้รับผลกระทบของภาวะขาดออกซิเจนต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหลอดเลือด ไม่พบความผิดปกติของหัวใจห้องขวา และระดับเซรั่มของ ET-1 ไม่สูงขึ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า IFNAR1 มีบทบาทในการปลดปล่อย ET-1 มากขึ้น จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นสนับสนุนว่าอินเตอร์เฟอรอนชนิดที่ 1 มีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ส่งผลให้ ET-1 สูงขึ้น ทำให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและขยายตัว ซึ่งนำไปสู่การหดตัวของหลอดเลือดแดงปอดและเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงตามมา^{23, 24}

ภาพที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดปอดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (ดัดแปลงจาก Dhala A. และคณะ⁴⁾)



(A) การติดเชื้อไวรัส, AECA, และปัจจัยอื่น ๆ ทำลายเยื่อหลอดเลือดปอดปกติ

(B) การเพิ่มขึ้นของเคโมไคน์และไซโตไคน์อันเป็นผลมาจากการบาดเจ็บของเยื่อหลอดเลือด นำไปสู่การดึงดูดเดนไดรติกเซลล์ แมสต์เซลล์ บีเซลล์ และทีเซลล์

(C) การแทรกซึมของเดนไดรติกเซลล์ แมสต์เซลล์ บีเซลล์ และทีเซลล์ไปยังหลอดเลือดแดงปอดขนาดเล็กและขนาดกลาง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของผนังหลอดเลือดปอด

คำอธิบายสัญลักษณ์: AECA: anti-endothelial cell antibodies; RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; CCL5: chemokine Ligand 5; CX3CL1: chemokine Ligand 1 [Fractalkine]; IL-1: interleukin-1; IL-6: interleukin-6; PDGF: platelet derived growth factor

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

อาการที่พบได้บ่อยของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ได้แก่ หายใจลำบาก เหนื่อยเวลาออกกำลังกาย เจ็บหน้าอก ไอแห้ง และอ่อนเพลีย^{4, 6, 15} โดยพบว่าอาการเริ่มต้นเหล่านี้ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาของการเป็นโรคเอสแอลอีหรือระดับความรุนแรงของอาการของโรคในส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย ผู้ป่วยอาจมีอาการของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงก่อนหรือหลังการวินิจฉัยโรคเอสแอลอี⁴

ความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย ได้แก่ ความดันในหลอดเลือดดำที่คอ (jugular venous pressure) สูง เสียงหัวใจ S2 ดังกว่าปกติในส่วนของ pulmonary (P2) เสียงของหัวใจผิดปกติช่วง systolic ซึ่งแสดงถึง tricuspid regurgitation เสียงของหัวใจผิดปกติช่วง diastolic ซึ่งแสดงถึง pulmonary regurgitation ตับโต มีน้ำในช่องท้อง (ascites) และอาการขาบวมจากหัวใจห้องขวาล้มเหลว^{3, 4, 15}

จากที่กล่าวไปข้างต้นเกี่ยวกับปัจจัยทำนายการเกิดโรค อาการนอกปอดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีบางอาการ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูง เช่น ภาวะนิ้วมือเปลี่ยนสีายเวลาอากาศเย็น^{16, 18} ที่แสดงถึงการมีความผิดปกติของหลอดเลือด ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ^{17, 27} เป็นต้น Luo YF และคณะ²⁸ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 89 รายที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันซึ่งรวมทั้งผู้ป่วยโรคหนังแข็ง โรคเอสแอลอี โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดผสม และโรคซิเกอร์น พบผู้ป่วยร้อยละ 39.3 มีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ส่วนใหญ่เป็นทั้งสองข้าง สำหรับผู้ป่วยโรคเอสแอลอีพบภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดร้อยละ 37.5 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีความดันในหัวใจห้องขวาบนเฉลี่ยสูงกว่ามาก และมี cardiac index ต่ำกว่า จากอีกการศึกษาหนึ่งในประเทศจีน²⁹ พบว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง แบ่งออกเป็นสองกลุ่มที่มีลักษณะแตกต่างกัน กลุ่มที่หนึ่งมีอาการของโรคหลายระบบ และมีความรุนแรงของโรคโดยรวมสูง เรียกว่า vasculitic subtype กลุ่มที่สองมีความรุนแรงของโรคโดยรวมน้อย เรียกว่า vasculopathic subtype

การเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกายเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะนี้ อย่างไรก็ตาม ต้องประเมินแยกโรคกับสาเหตุอื่น เช่น การขาดการออกกำลังกาย ข้ออักเสบหรือปวดข้อ โรคอ้วน กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือการทำงานของระบบประสาทผิดปกติ⁴

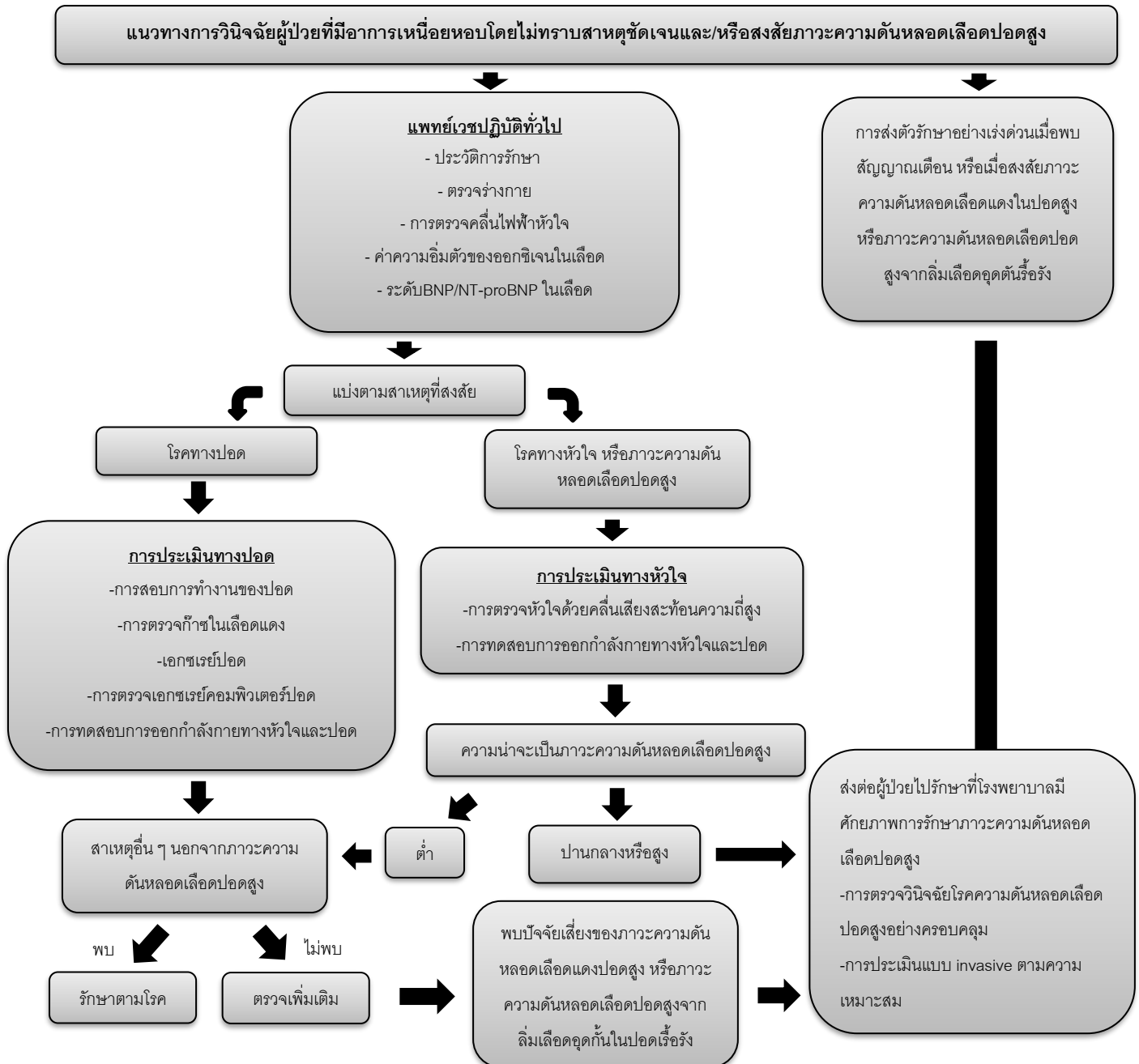
แนวทางการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

สำหรับการวินิจฉัย ให้พิจารณาจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ทำให้สงสัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง จากนั้นเข้าสู่การส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีภาวะนี้ โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ วัดค่าความอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen saturation) และการตรวจค่า BNP หรือ NT-proBNP หลังจากนั้นจึงทำการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคกับโรคปอดและโรคหัวใจอื่น ๆ³ ดังแสดงในภาพที่ 4

การตรวจวินิจฉัยแยกโรคกับโรคปอดนั้น ทำโดยการส่งตรวจเอกซเรย์ทรวงอก การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) และการตรวจก๊าซจากหลอดเลือดแดง (arterial blood gas) ถ้าการตรวจเบื้องต้นพบความผิดปกติ พิจารณาตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography (CT)) ปอดเพื่อคัดกรองความผิดปกติของเนื้อเยื่อปอด³

ส่วนการสืบค้นเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่สงสัยว่ามีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงหรือมีอาการเหนื่อยจากโรคหัวใจอื่น ควรเริ่มด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง เพื่อประเมินค่าความดันหลอดเลือดแดงปอด ดูการบีบตัวของหัวใจห้องขวาและล่างซ้าย รวมถึงประเมินภาวะลิ้นหัวใจรั่ว ถ้าค่าความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอดเข้าได้กับความน่าจะเป็นระดับปานกลางและสูง (intermediate และ high) แนะนำให้ส่งไปยังโรงพยาบาลที่มีศูนย์การรักษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงเพื่อสืบค้นเพิ่มเติม โดยเฉพาะการตรวจสวนหัวใจห้องขวา นอกจากนี้การทดสอบ cardiopulmonary exercise ยังช่วยประเมินสาเหตุของภาวะนี้ด้วย การตรวจสวนหัวใจห้องขวามีความจำเป็นต้องทำเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ประเมินความรุนแรงและจำแนกประเภทของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงว่าเป็นชนิด pre-capillary, post-capillary หรือเป็นทั้งสองชนิด นอกจากนี้ยังช่วยประเมินการตอบสนองต่อยาหลังการรักษา ในระหว่างการทำการตรวจสวนหัวใจห้องขวาอาจใช้ยาขยายหลอดเลือด เช่น nitric oxide, epoprostenol หรือ adenosine เพื่อประเมินการตอบสนองของหลอดเลือด แต่ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีส่วนใหญ่ที่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจะไม่ตอบสนองต่อการทดสอบ vasoreactivity และการรักษาด้วยยากลุ่มแคลเซียมแชนแนลบล็อกเกอร์ เมื่อค่าตัวแปรจากการตรวจสวนหัวใจห้องขวาเข้าได้กับภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงชนิด pre-capillary หากยังไม่พบสาเหตุชัดเจน แนะนำให้ทำ ventilation/perfusion scan หรือส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดปอด เพื่อประเมินภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอดเรื้อรัง และพิจารณาทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดเพื่อประเมินภาวะปอดอินเตอร์สติเชียลและความผิดปกติอื่นของปอด เพื่อแยกสาเหตุของ

ภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงกลุ่ม 4 และกลุ่ม 3 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพิจารณาตรวจการนอนหลับ เพื่อหาภาวะหยุดหายใจขณะหลับ ตรวจหาเชื้อไวรัสเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี และการทำงานของต่อมไทรอยด์ ตามความเหมาะสมเพื่อวินิจฉัยแยกสาเหตุอื่นของภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง^{3, 4, 15}



ภาพที่ 4 แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

คำอธิบายสัญลักษณ์: BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide

สำหรับรายละเอียดความผิดปกติจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูง จะกล่าวต่อไปในส่วนหลังของบทความ

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ในเลือด มีข้อมูลว่าสามารถช่วยในการวินิจฉัยได้ โดยพบว่า Natriuretic peptides ทั้ง Brain natriuretic peptide (BNP) และ N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่สำคัญสำหรับภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูง³⁰ ระดับ BNP หรือ NT-proBNP จะสูงขึ้นในประชากรที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ และแสดงให้เห็นถึงการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจห้องขวา มีหลายการศึกษาสนับสนุนว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูงสัมพันธ์กับกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด โดยพบค่าแอนติบอดีต่อฟอสโฟลิปิดเป็นบวกมากกว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูง^{15, 31} แอนติบอดีนี้ยังพบในผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูงที่ไม่มีโรคเอสแอลอี⁴ จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณที่รวบรวมข้อมูลจาก 31 การศึกษา³² พบความเสี่ยงของการเกิดภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีแอนติบอดีต่อฟอสโฟลิปิดให้ผลบวกสูงเป็นสองเท่าของผู้ที่ไม่มีแอนติบอดีนี้ โดยเฉพาะ lupus anti-coagulant และแอนติบอดีต่อ cardiolipin ชนิด IgG ในขณะที่แอนติบอดีต่อ cardiolipin ชนิด IgM และแอนติบอดีต่อ beta 2-glycoprotein I ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ Guo และคณะ³³ ได้เสนอว่าแอนติบอดีต่อ ET-1 receptor type A (ETRA) เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูง โดยพบแอนติบอดีต่อ ETRA ในเลือด ร้อยละ 41.5 เทียบกับร้อยละ 17 ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดปอดสูง ระดับของแอนติบอดีนี้มีความสัมพันธ์กับระดับความดันโลหิตเล็ดลอดแดงปอดช่วง systolic (systolic pulmonary artery pressure (sPAP)) จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง และการตรวจสวนหัวใจห้องขวาด้วย อย่างไรก็ตามในเวชปฏิบัติทั่วไปยังไม่สามารถตรวจค่านี้ได้

จากการศึกษาในประเทศจีนโดย Qu J และคณะ³⁴ พบว่า แอนติบอดีต่อ RNP, SSA และ SSB สามารถนำมาใช้เป็นส่วนหนึ่งของโมเดลพยากรณ์ (prediction model) การเกิดภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงมีผลบวกของค่ารูมาตอยด์มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้³⁵ การศึกษาอื่นพบว่าแอนติบอดีต่อ endothelin-1³⁶, topoisomerase³⁷, SmithD1³⁸ และดีเอ็นเอ³⁹ มีความสัมพันธ์กับภาวะนี้เช่นกัน

การศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี จำนวน 114 ราย³⁰ แสดงให้เห็นว่าระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง มีค่าสูงกว่าระดับที่พบในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะนี้ ระดับกรดยูริกที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความดันของหลอดเลือดปอด และระดับของ NT-proBNP นอกจากนี้ระดับกรดยูริกในเลือดที่ ≥ 7 มก./ดล. ตอนเริ่มต้นติดตามผู้ป่วย ช่วยทำนายการเกิดภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีในอนาคตได้⁴⁰

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง สามารถพบความผิดปกติจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ดังตารางที่ 6 โดยการพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ right axis deviation มีความจำเพาะต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง⁴¹ กรณีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ แนะนำให้ตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดเพิ่มเติม (BNP หรือ NT-proBNP) หากพบว่าปกติทั้งสองอย่างจะลดความน่าจะเป็นของการเกิดภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง

42

ตารางที่ 6 แสดงความผิดปกติของการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram) ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

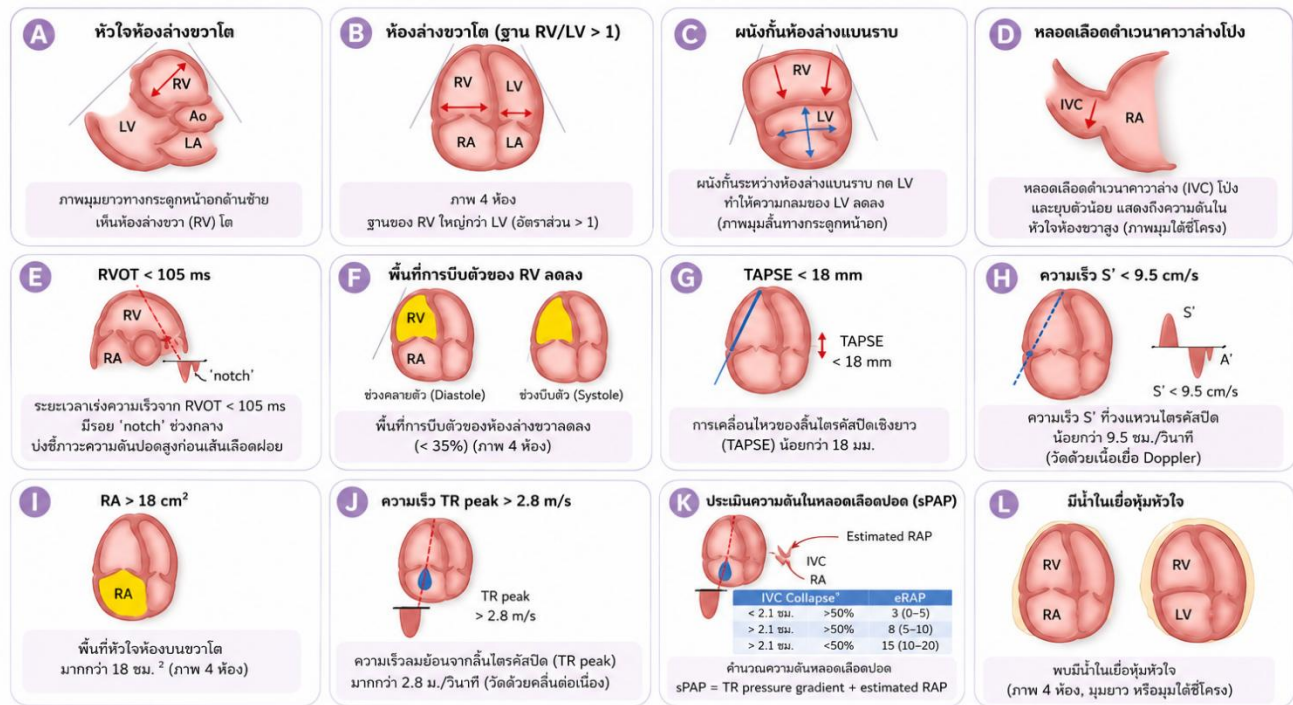
ความผิดปกติของการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง

- P pulmonale (P >0.25 mV ใน lead II)
- Right or sagittal axis deviation (QRS axis >90° หรือไม่สามารถระบุได้)
- RV hypertrophy (R/S >1 ร่วมกับ R >0.5 mV ใน V1; R ใน V1 + S ใน V5 >1.0 mV)
- Right bundle branch block – complete or incomplete (qR หรือ rSR patterns ใน V1)

- RV strain pattern (ST depression/T-wave inversion ใน right pre-cordial V1-4 และ inferior II, III, aVF leads)
- Prolonged QTc interval (ไม่จำเพาะ)

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง³

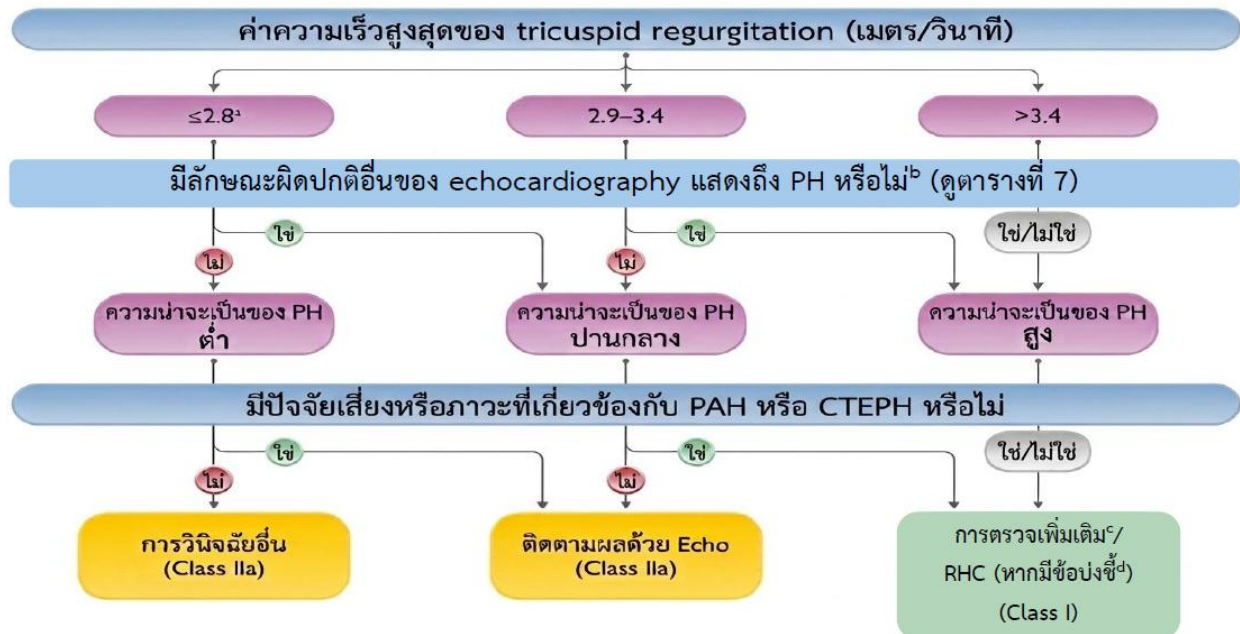
Echocardiogram หรือ การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง คือการสร้างภาพและโครงสร้างภายในของหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง เพื่อตรวจวัดและประเมินการทำงานของหัวใจ ในการตรวจวัดเพื่อวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง แนะนำให้ใช้ค่า peak tricuspid regurgitation velocity (peak TRV) ไม่แนะนำให้ใช้ estimated sPAP โดยค่า peak TRV มากกว่า 2.8 เมตรต่อวินาที บ่งชี้ถึงภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง อย่างไรก็ตาม การมีหรือไม่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงไม่สามารถระบุได้อย่างน่าเชื่อถือจาก TRV เพียงอย่างเดียวเนื่องจากการวัดอัตราความเร็วของของเลือดที่ผ่านลิ้นหัวใจไตรคัสปิดที่รบกวนแรงอาจประเมินค่าต่ำกว่าความเป็นจริงได้ หรือประเมินค่าสูงเกินไป เช่น ในผู้ป่วยที่มี cardiac output สูงในโรคตับหรือโรค sickle cell การประเมินแรงดันผ่านลิ้นหัวใจไตรคัสปิดผิดพลาดจะส่งผลต่อการคำนวณค่า peak TRV ทำให้มีค่าสูงได้ ดังนั้นตัวแปรเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับลักษณะและการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง จึงถูกใช้เพื่อประเมินภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง³ ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 แสดงพารามิเตอร์การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางทรวงอกในการประเมินภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

คำอธิบายสัญลักษณ์: Ao, aorta; IVC, inferior vena cava; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract; sPAP, systolic pulmonary artery pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TR, tricuspid regurgitation

การวัดการทำงานของเวนทริเคิลด้านขวาด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงประกอบด้วย tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV fractional area change (RV-FAC), RV free-wall strain, และ tricuspid annulus velocity (S' wave) ที่ได้จากการตรวจ tissue doppler imaging รวมถึง RV ejection fraction (RVEF) ที่ได้จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงแบบสามมิติ (3D echocardiography) นอกจากนี้อัตราส่วน TAPSE/sPAP ซึ่งเป็นการวัดการทำงานของเวนทริเคิลขวาและหลอดเลือดแดงปอด ช่วยในการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ลักษณะการไหลของเลือดผ่าน RV outflow tract (RVOT) ซึ่งมี mid-systolic 'notching' บ่งชี้ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงชนิด precapillary³



ภาพที่ 6 แสดงความน่าจะเป็นของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงและข้อแนะนำในการประเมินเพิ่มเติม (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

a. หรือไม่สามารถวัดค่าได้

b. มีลักษณะผิดปกติจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงอย่างน้อยสองหมวดหมู่ในตารางที่ 7 (A/B/C) จะเพิ่มความน่าจะเป็นภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง

c. อาจจำเป็นต้องมีการทดสอบเพิ่มเติม (เช่น การตรวจภาพรังสีวินิจฉัย, การทดสอบ cardiopulmonary exercise)

d. ควรทำการตรวจสวนหัวใจห้องขวา ถ้าสงสัยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง หรือภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอดเรื้อรัง แต่อาจไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้สงสัยภาวะดังกล่าว เช่น เมื่อมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงเล็กน้อย และมีโรคหัวใจฝั่งซ้าย หรือโรคปอดเป็นหลัก)

คำอธิบายสัญลักษณ์: CTEPH, chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension; echo, echocardiography; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; RHC, right heart catheterization

Peak TRV เป็นพารามิเตอร์ที่สำคัญในการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง³

-TRV < 2.8 เมตรต่อวินาที: ความเป็นไปได้ต่ำของการมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง

-TRV 2.8-3.4 เมตรต่อวินาที: ความเป็นไปได้ปานกลาง ให้ติดตามด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง

-TRV > 3.4 เมตรต่อวินาที: ความเป็นไปได้สูงของการมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ควรพิจารณาทำการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตรวจสวนหัวใจห้องขวา

หากมีลักษณะผิดปกติจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงอย่างน้อยสองหมวดหมู่ในตารางที่ 7 จะเพิ่มระดับความน่าจะเป็นของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง หากมีอาการทางปอดที่สงสัย อาจทำการทดสอบเพิ่มเติม เช่น การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด การทดสอบ cardiopulmonary exercise³

ตารางที่ 7 แสดงลักษณะความผิดปกติจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงที่พบในภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

A: เวนทริเคิล	B: หลอดเลือดแดงปอด (pulmonary artery)	C: หลอดเลือดดำ inferior vena cava (IVC) และหัวใจห้องเอเทรียมขวา
อัตราส่วนของเส้นผ่านศูนย์กลาง/พื้นที่ของ RV/LV >1.0	RVOT AT <105 มิลลิวินาที และ/หรือ mid-systolic notching	เส้นผ่านศูนย์กลางของ IVC >21 มม. และมีการลดลงของ inspiratory collapse (<ร้อยละ 50 เมื่อหายใจเข้าลึก หรือ <ร้อยละ 20 เมื่อหายใจเข้าปกติ)
ผนังกันระหว่างเวนทริเคิลขวาและซ้ายแบนราบ (Flattening of the interventricular septum) (LVEI >1.1 ในช่วง systole และ/หรือ diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 ม./วินาที	พื้นที่ของ RA (end-systole) >18 ตารางเซนติเมตร
อัตราส่วน TAPSE/sPAP <0.55 มม./มม.ปรอท	เส้นผ่านศูนย์กลางของ PA >เส้นผ่านศูนย์กลางของ AR เส้นผ่านศูนย์กลางของ PA >25 มม.	

คำอธิบายเชิงสัญลักษณ์: AR, aortic root; IVC, inferior vena cava; LV, left ventricle; LVEI, left ventricle eccentricity index; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RV, right ventricle; RVOT AT, right ventricular outflow tract acceleration time; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงช่วยแยกภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงกลุ่ม 2 กับกลุ่มอื่น สำหรับการประเมินความผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้ายช่วงคลายตัว (diastolic dysfunction) แนะนำให้ประเมินขนาดของเอเทรียมซ้าย ลักษณะของผนังหัวใจเวนทริเคิลซ้ายหนาตัวผิดปกติ (left ventricular hypertrophy) และค่าอัตราส่วน E/A, E/E' ซึ่งวัดจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงแบบ Doppler³

การรักษา

ตามแนวทางของ ESC และ ERS ตีพิมพ์ปี พ.ศ. 2565³ การประชุมวิชาการระดับโลกด้านภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ครั้งที่ 7 (the 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension)⁴³ และแนวเวชปฏิบัติของประเทศไทย⁴⁴ การรักษาผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ได้แก่

1. การรักษาทั่วไป
2. การรักษาเฉพาะ
 - 2.1 การใช้ยาเฉพาะสำหรับรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง
 - 2.2 การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

1. การรักษาทั่วไป^{3, 43} การรักษาทั่วไปควรให้คำแนะนำแก่ทั้งผู้ป่วยและญาติ เพื่อให้การดูแลครอบคลุมทุกด้าน

- ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants):

แนะนำยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเรื้อรัง ซึ่งมีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (กลุ่มที่ 1)

- การให้ยาขับปัสสาวะ (diuretics):

แนะนำให้ในกรณีที่มีภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลว ทำให้มีการคั่งของน้ำในร่างกาย ระบบการไหลเวียนของเลือดไปที่ไตลดลง ส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบ renin–angiotensin–aldosterone เมื่อแรงดันด้านขวาของหัวใจเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้แรงดันที่หลอดเลือดดำที่ไตและความดันไฮโดรสตาติกระหว่างท่อไตและหลอดเลือดไตเพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลลดการกรองของไตและการส่งออกซิเจน การให้ยาขับปัสสาวะจึงมีส่วนช่วยรักษาภาวะนี้ โดยยา

ขับปัสสาวะมีสามประเภทหลัก คือ loop diuretics, thiazides และ mineralocorticoid receptor antagonists ซึ่งจะใช้ยากลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง หรือผสมกัน ขึ้นอยู่กับความต้องการทางคลินิกของผู้ป่วยและการทำงานของไต

- แนะนำให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวร่างกายและฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายภายใต้การดูแล (physical activity and supervised rehabilitation):

แนวทางของ ESC และ ERS ปี พ.ศ. 2558 สำหรับการวินิจฉัยและรักษาภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง⁴⁵ แนะนำให้ผู้ป่วยภาวะนี้ออกกำลังกาย ทำกายภาพบำบัด รวมถึงเคลื่อนไหวร่างกายเท่าที่จะทำได้จากการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มขนาดใหญ่แบบมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT)⁴⁶ จาก 11 ศูนย์ใน 10 ประเทศในทวีปยุโรป ซึ่งรวมผู้ป่วย 116 รายที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงและภาวะความดันโลหิตเลือดสูงจากโรคลิ้นหัวใจอุดตันในปอดเรื้อรัง และได้รับการรักษาด้วยยา พบว่าการออกกำลังกายทำให้ระยะทางการเดิน 6 นาที (6-minute walk distance (6MWD)) คุณภาพชีวิต world health organization (WHO)-functional class (FC) และอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดขณะออกกำลังกาย (peak VO2) ดีขึ้น เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน ผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงควรได้รับการรักษาด้วยยา และมีอาการคงที่ก่อนเข้าร่วมการฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายภายใต้การดูแล

- การให้ออกซิเจน:

แม้ว่าออกซิเจนจะลดความดันโลหิตเลือดปอดและเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง แต่ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับประโยชน์ในระยะยาวต่อการดำเนินโรค แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดแดงต่ำกว่าร้อยละ 92 หรือในผู้ป่วยที่มีระดับความดันย่อยของออกซิเจนในเลือดแดง (arterial partial pressure O₂ (PaO₂)) ขณะพักต่ำกว่า 60 มม.ปรอท

- ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก:

เนื่องจากพบภาวะนี้ได้บ่อยในผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง และภาวะขาดธาตุเหล็กส่งผลให้ผู้ป่วยมีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง มีอาการของโรคและความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตเพิ่มขึ้น จึงควรมีการประเมินภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กอยู่เสมอ หากผู้ป่วยมีภาวะขาดธาตุเหล็กรุนแรง แนะนำให้รักษาด้วยยาฉีด ผู้ป่วยมักทนต่อธาตุเหล็กชนิดรับประทานได้น้อย

- การฉีดวัคซีน:

แนะนำให้ผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส (*Streptococcus pneumoniae*) และวัคซีนป้องกันโควิด (SARS-CoV-2) นอกจากนี้ควรพิจารณาฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสอาร์เอสวี (respiratory syncytial virus (RSV)) ด้วย⁴³

- การดูแลด้านจิตใจและสังคม (psychosocial support):

ผู้ป่วยภาวะนี้มักมีภาวะซึมเศร้า วิตกกังวล รวมถึงความผิดปกติในการปรับตัว และยังส่งผลกระทบต่อความสามารถในการทำงานและรายได้ การสื่อสารที่มีความเห็นอกเห็นใจและให้ความหวังเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและทางเลือกในการรักษายังช่วยให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจ การคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติทางจิตใจหรือต้องการความช่วยเหลือทางสังคมมีประโยชน์เพื่อส่งต่อผู้ป่วยไปรับการรักษาหรือรับการช่วยเหลือที่เหมาะสมต่อไป

- การตั้งครรภ์และการคุมกำเนิด (pregnancy and birth control):

การตั้งครรภ์ในผู้หญิงที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงมีความเสี่ยงสูง พบอัตราการเสียชีวิตของมารดาสูงถึงร้อยละ 56 และอัตราการเสียชีวิตของทารกสูงถึงร้อยละ 13⁴⁷ ผู้หญิงที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงสามารถมีอาการแย่งลงในขณะที่หรือหลังตั้งครรภ์ได้ ดังนั้นแพทย์ผู้รักษามีหน้าที่อธิบายความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและทำการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย โดยโรคเอสแอลอีควรสงบอย่างน้อย 6 เดือนก่อนตั้งครรภ์ หรือพิจารณาทางเลือกอื่น เช่น การรับบุตรบุญธรรม การอุ้มบุญ เป็นต้น แนะนำให้ผู้หญิงที่เป็นโรคเอสแอลอีและมีภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงคุมกำเนิดด้วยวิธีที่ไม่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน เช่น การทำหมันใส่ห่วงอนามัย ผังยาคุม ฉีดยาคุมหรือรับประทานยาที่มีส่วนประกอบของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนอย่างเดียว ทั้งนี้การเลือกวิธีคุมกำเนิดต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยมีกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิดร่วมด้วยหรือไม่⁴⁸ ข้อควรคำนึงอีกประการ คือ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา bosentan ยานี้จะลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดประเภทฮอร์โมน⁴⁹

- การเดินทางและการขึ้นที่สูง (travel and altitude):

ภาวะขาดออกซิเจนจากความดันอากาศต่ำอาจทำให้เกิดภาวะภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxemia) ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงปอดตีบมากขึ้น และเพิ่มภาระต่อหัวใจห้องล่างขวา ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงที่ใช้ออกซิเจนอยู่แล้ว หรือผู้ป่วยที่มี PaO₂ น้อยกว่า 60 มม.ปรอทหรือ

ความอึดตัวของออกซิเจนน้อยกว่าร้อยละ 92 ขณะอยู่ระดับน้ำทะเล แนะนำให้ใช้ออกซิเจนทดแทนขณะอยู่บนเครื่องบิน โดยใช้อัตราการไหลของออกซิเจน 2 ลิตรต่อนาที หรือปรับเปลี่ยนในผู้ป่วยที่ใช้ออกซิเจนอยู่แล้ว

2.การรักษาเฉพาะ^{3, 43}

2.1 การใช้ยารักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เกิดจากการที่หลอดเลือดแดงในปอดของผู้ป่วยตีบแคบลง ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดมีปัญหาและเพิ่มความดันในหลอดเลือดปอด ยาที่ใช้ในการรักษาจึงมีเป้าหมายหลักในการขยายเส้นเลือดเพื่อช่วยลดความดันและปรับปรุงการไหลเวียนของเลือด อย่างไรก็ตามในช่วงหลังมีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือดแดงปอด ทำให้ลดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหลอดเลือด

ยาสำหรับรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มหลัก คือ

- Endothelin pathway
- Nitric oxide pathway
- Prostacyclin pathway
- Activin/Bone morphogenetic protein (BMP) pathway
- ยากลุ่ม Endothelin Pathway

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของ ET-1 ซึ่งปกติ ET-1 จะไปจับกับตัวรับ endothelin A และ B บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดปอด ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและการเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ⁵⁰ ถึงแม้ว่าตัวรับ Endothelin B ส่วนใหญ่จะแสดงบนเซลล์เยื่อหลอดเลือดปอด และช่วยกระตุ้นการขยายหลอดเลือดผ่านการผลิต prostacyclin และ nitric oxide รวมถึงการขจัด endothelin-1 การยับยั้งตัวรับ endothelin A เพียงอย่างเดียวหรือการยับยั้งทั้งตัวรับ A และ B มีประสิทธิภาพที่คล้ายกันในการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

มีการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่โดยมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางและควบคุมด้วยยาหลอก⁵¹ มีผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงอยู่ด้วยจำนวน 16 รายพบว่าการรักษาด้วยยา Bosentan ซึ่งอยู่ในกลุ่ม endothelin receptor antagonists นั้นช่วยให้หลอดเลือดปอดขยายตัว ลดความดันในหลอดเลือด และเพิ่มการทำงานของหัวใจผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยก่อนเริ่มการรักษา

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่า mPAP 55 ± 16 มม.ปรอท ค่า PVR 12.68 ± 8.48 Wood units WHO-FC ระดับสามและสี่ ระยะทางการเดิน 6 นาที 330 ± 74 เมตร นอกจากนี้การรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ยังช่วยชะลอการดำเนินโรคและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น

ตารางที่ 8 แสดงรายชื่อยาในกลุ่ม Endothelin Receptor Antagonists (ERA)

ยา	จุดออกฤทธิ์	ขนาด เริ่มต้น	ขนาดที่ ต้องการ	ผลข้างเคียง	อ้างอิง
Ambrisentan	Endothelin A	5 มก. วันละ ครั้ง	10 มก. วันละ ครั้ง	แขนขาบวม ค่าตับ AST, ALT สูง	Galie N และคณะ ⁵²
Bosentan	dual ERA	62.5 มก. เข้า เย็น	125 มก. เข้า เย็น	Drug interaction กับ sildenafil, warfarin (ลดฤทธิ์) ค่าตับ AST, ALT สูง	Humbert M และคณะ ⁵³
Macitentan	dual ERA	10 มก. วัน ละครั้ง	10 มก. วันละ ครั้ง	ทำให้ค่าความเข้มข้นเลือดต่ำลง (ฮีโมโกลบิน ≤ 8 กรัม/เดซิลิตร)	Pulido T และคณะ ⁵⁴

■ ยาในกลุ่ม Nitric oxide Pathway

■ ยาในกลุ่ม phosphodiesterase 5 Inhibitors (PDE5 inhibitors)

ยาในกลุ่มนี้มีผลในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องขวา (right ventricular inotropy) และลดความต้านทานในการไหลเวียนของเลือดในปอด (right ventricular afterload) โดยสภาวะปกติ nitric oxide จะไปกระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase ทำให้ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) มีปริมาณเพิ่มขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้น protein kinase G (PKG) ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัว ลดการเจริญเติบโต และเพิ่มการเกิดอะพอโทซิสของเซลล์ที่ผนังหลอดเลือด แต่ phosphodiesterase จะไปทำลาย cGMP ดังนั้นยาในกลุ่ม PDE5 inhibitors จึงช่วยลดการทำลาย cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อ

เรียบของหลอดเลือดปอด ส่งผลให้เกิดการขยายหลอดเลือด ลดการเจริญเติบโตเซลล์ที่ผนังหลอดเลือด⁵⁵ ดังแสดงในภาพที่ 7

การศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่โดยมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง SUPER-1⁵⁶ ทำในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง โดยมีผู้ป่วยโรคเอสแอลอีร้อยละ 23 จาก 278 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sildenafil มีระยะทางการเดิน 6 นาทีเพิ่มขึ้น และ WHO-FC ดีขึ้น มีการลดลงของ mPAP และ PVR ซึ่งสอดคล้องกับอีกการศึกษาที่มีกลุ่มย่อยของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงเช่นกัน⁵⁷

ตารางที่ 9 แสดงรายชื่อยากกลุ่ม phosphodiesterase 5 inhibitors

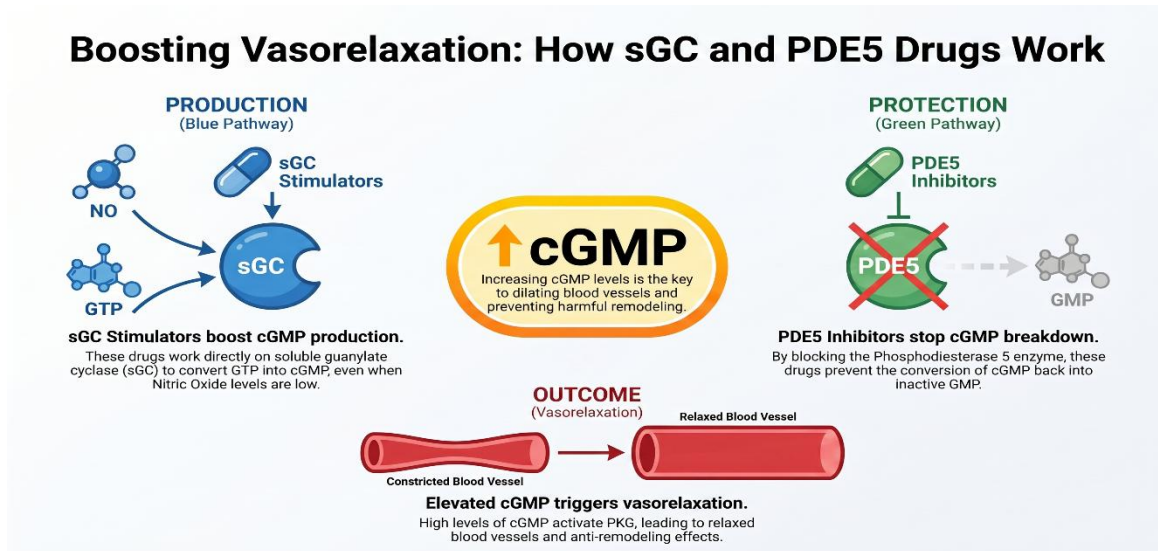
ยา	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดที่ต้องการ	ผลข้างเคียง	อ้างอิง
Sildenafil	20 มก. วันละสาม เวลา	20 มก. วันละ สามเวลา	ปวดศีรษะ หน้าแดงร้อน เลือดกำเดาไหล	Galie N และคณะ ⁵⁷
Tadalafil	20 หรือ 40 มก. วัน ละครั้ง	40 มก. วันละครั้ง	ปวดศีรษะ หน้าแดงร้อน เลือดกำเดาไหล	Galie N และคณะ ⁵⁸

■ ยากลุ่ม Soluble Guanylate Cyclase Stimulator (sGCs) หรือ Riociguat

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ในเส้นทางการส่งสัญญาณของ nitric oxide โดยไปกระตุ้น soluble guanylate cyclase (sGC) ส่งผลให้เกิดการผลิต cGMP เพิ่มขึ้น ซึ่งนำไปสู่การคลายตัว (relaxation) ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดเลือดแดงปอด และการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ดังแสดงในภาพที่ 7

การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจำนวน 443 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Riociguat ขนาดสูงสุด 2.5 มิลลิกรัม สามครั้งต่อวัน มีผลการรักษาที่ดีขึ้นในด้านความสามารถในการออกกำลังกาย สภาพการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด ระดับความรุนแรงของโรค (วัดจาก WHO-FC)⁵⁹ และช่วยชะลอการดำเนินโรค ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้มีความคล้ายคลึงกับยากลุ่ม PDE5 inhibitors

ภาพที่ 7 ภาพแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม Soluble Guanylate Cyclase Stimulator และ phosphodiesterase 5 inhibitors (ดัดแปลงจาก Stasch และคณะ⁶⁰)



Riociguat ได้รับการประเมินในงานวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูงในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทั้งหมด 443 ราย โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเอสแอลอี 18 ราย เมื่อสิ้นสุดการติดตามผลเป็นเวลา 2 ปี อาการทางคลินิกและสภาวะการไหลเวียนโลหิตของกลุ่มที่ได้รับยา Riociguat ดีขึ้นหรือคงที่⁶¹

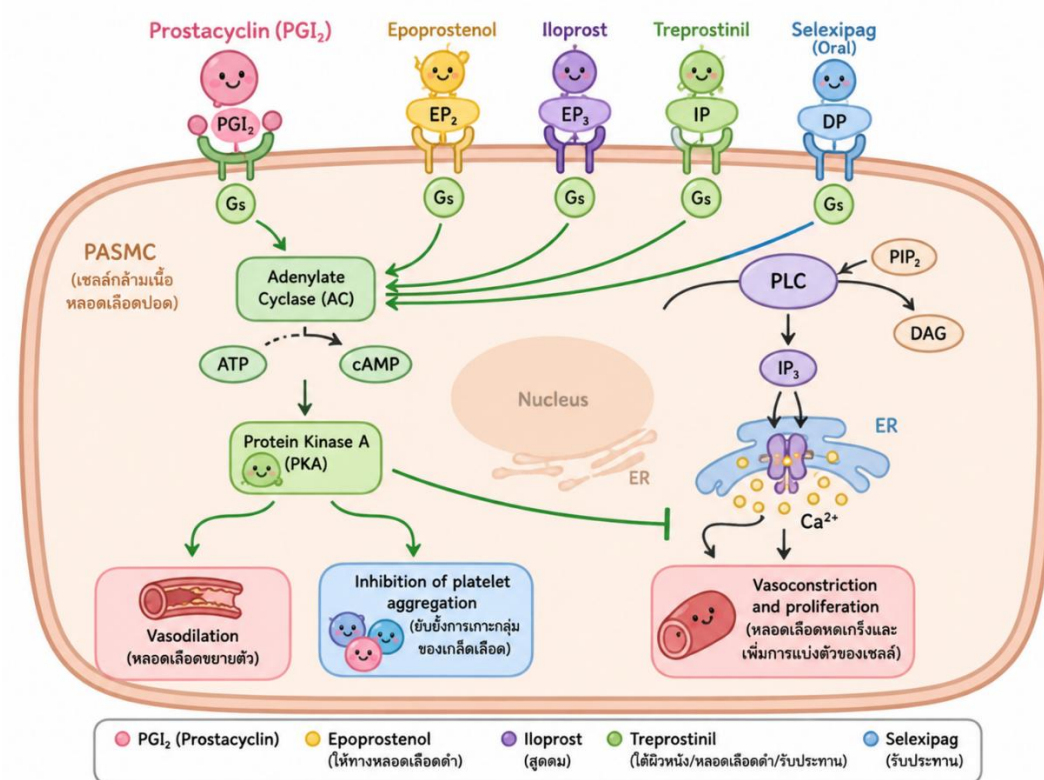
ตารางที่ 10 แสดงรายชื่อยาในกลุ่ม soluble guanylate cyclase stimulator

ยา	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดที่ต้องการ	ผลข้างเคียง	อ้างอิง
Riociguat	1 มก. วันละสามเวลา	2.5 มก. วันละสามเวลา	ปวดศีรษะ หน้าแดงร้อน เลือดกำเดาไหล	Ghofrani HA และคณะ ⁶²

■ ยาในกลุ่ม Prostacyclin Pathway

Prostacyclin เป็นสารเมทาบอลไลต์ของ arachidonic acid⁶³ ที่ผลิตโดยเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ Prostacyclin I receptor ซึ่งเป็นตัวรับชนิด Gs protein-coupled ที่เปลี่ยน ATP เป็น cAMP เมื่อถูกกระตุ้นโดย adenylyl cyclase การเปลี่ยนแปลงนี้ช่วยเพิ่มการทำงานของ protein

kinase A ทำให้มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์และการอักเสบ นอกจากนี้ยังยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและทำให้เกิดการคลายตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดเลือดแดงปอด ทำให้เกิดการขยายหลอดเลือดปอดตามมา ดังแสดงในภาพที่ 8



ภาพที่ 8 แสดงกลไกของยาในกลุ่ม Prostacyclin analogues (ดัดแปลงจาก Pedersen และคณะ⁶³)

■ Epoprostenol³

Epoprostenol มีครึ่งชีวิตสั้น (3-5 นาที) และต้องได้รับการฉีดทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง มีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มขนาดใหญ่โดยมีกลุ่มควบคุม 3 การศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ (WHO-FC III และ IV)^{64, 65} และผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงจากโรคหนึ่งข้าง⁶⁶ Epoprostenol ช่วยลดอาการ เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย เพิ่มสภาพการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และลดอัตราการเสียชีวิต⁶⁴ มีการศึกษาขนาดเล็ก⁶⁷ ที่ให้ยา Epoprostenol ในผู้ป่วยเอสแอลอี 6 รายที่มีภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงชนิดรุนแรง พบว่าผู้ป่วยทุกคนมีอาการดีขึ้นจาก WHO-FC III หรือ IV เป็น I หรือ II ตามลำดับ ขนาดยาของ Epoprostenol อยู่

ระหว่าง 4 ถึง 46 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมนาที และระยะเวลาการรักษาที่ยาวนานที่สุดคือ 2.5 ปี ผลข้างเคียงจาก epoprostenol ไม่แตกต่างจากที่พบในผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดปอดสูงในปอดชนิดไม่ทราบสาเหตุ และไม่พบการกำเริบของโรคเอสแอลอี

■ Iloprost³

Iloprost เป็น prostacyclin analogue (PCA) การบริหารยานี้ผ่านการสูดดม iloprost ได้รับการประเมินประสิทธิภาพของยาในหนึ่งการศึกษาซึ่งทำการทดลองแบบสุ่มขนาดใหญ่โดยมีกลุ่มควบคุม⁶⁸ โดยมีผู้ป่วยโรคเอสแอลอี 35 รายจากทั้งหมด 203 ราย เป็นการเปรียบเทียบการสูดดม iloprost หกถึงเก้าครั้งกับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงหรือภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอดเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ iloprost มีความสามารถในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้น อาการและ PVR ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก

■ Treprostinil³

Treprostinil สามารถใช้ได้ทั้งฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การสูดดม และการรับประทาน treprostinil ฉีดเข้าใต้ผิวหนังช่วยลดอาการของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย และการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุด คือ ความเจ็บปวดบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งเป็นสาเหตุของการหยุดการรักษาถึงร้อยละ 8⁶⁹

Treprostinil ทางการสูดดมช่วยลด NT-proBNP เพิ่มระยะทางการเดิน 6 นาทีและเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วย bosentan หรือ sildenafil⁷⁰ อย่างไรก็ตาม treprostinil ชนิดสูดดมยังไม่ได้รับการอนุมัติในยุโรป

Treprostinil ชนิดรับประทานได้รับการประเมินในการศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมสองการศึกษา^{71, 72} ซึ่งทำในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ได้รับการรักษา bosentan และ/หรือ sildenafil มาก่อน ทั้งสองการศึกษาพบว่าระยะทางการเดิน 6 นาทีซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามอีกการศึกษาหนึ่งทำในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาอื่นมาก่อน⁷³ ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ชนิดรับประทาน มีระยะทางการเดิน 6 นาทีดีขึ้น การศึกษาโดย White RJ และคณะ⁷⁴ พบว่ายา treprostinil ชนิดรับประทาน ลดความเสี่ยงในการเกิดลักษณะ

ทางคลินิกที่แย่ลง (clinical worsening) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ERAs หรือ PDE5 inhibitors มาก่อน treprostinil ชนิดรับประทานยังไม่ได้รับการอนุมัติในยุโรปเช่นกัน

- Beraprost³

Beraprost เป็น prostacyclin analogue ที่มีความเสถียรทางเคมีและออกฤทธิ์ทางการรับประทาน การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมสองการศึกษา^{75, 76} แสดงให้เห็นว่ายานี้มีผลให้ความสามารถในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง อย่างไรก็ตาม beraprost ไม่เพิ่มการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด หรือมีประโยชน์ในระยะยาว ยานี้ไม่ได้รับการอนุมัติในยุโรป

- Selexipag³

Selexipag เป็น prostacyclin receptor agonist ชนิดรับประทาน ซึ่งมีความแตกต่างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์จากยา prostacyclin analogues อื่น ๆ ในการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม โดยมีกลุ่มควบคุมขนาดเล็ก⁷⁷ ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ได้รับการรักษาด้วย ERA และ/หรือ PDE5 inhibitors มาก่อน selexipag สามารถลดค่า PVR ได้หลังจากใช้ยานี้ไป 17 สัปดาห์ อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม⁷⁸ ในผู้ป่วย 1156 รายแสดงให้เห็นว่าการให้ยา selexipag ตัวเดียวหรือให้ร่วมกับ ERA และ/หรือ PDE5 inhibitors แบบสองหรือสามขนาน ลดความเสี่ยงในการเกิดลักษณะทางคลินิกที่แย่ลงและการเสียชีวิตรวมกันร้อยละ 40 สำหรับผู้ป่วยโรคเอสแอลอีจำนวน 84 รายที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ได้รับยา 200–1600 ไมโครกรัมวันละสองครั้ง สามารถชะลอการดำเนินของโรคได้⁷⁹ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ปวดหัว ท้องเสีย คลื่นไส้ และปวดกราม

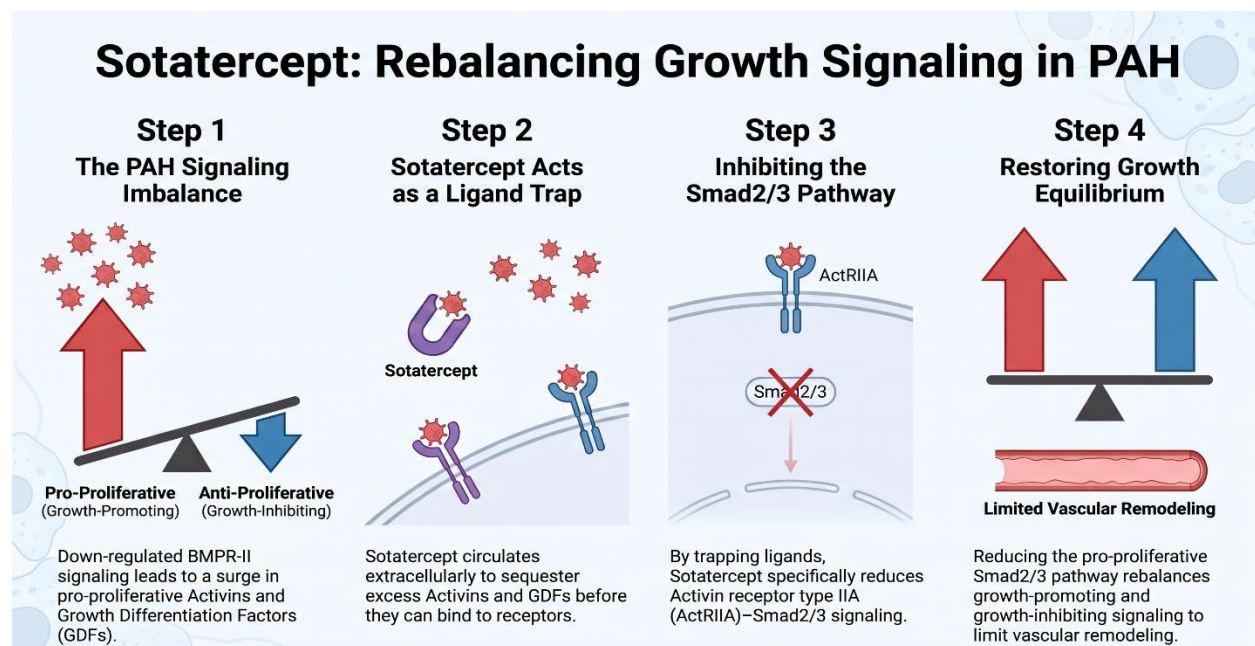
ตารางที่ 11 แสดงรายชื่อยาในกลุ่ม prostacyclin analogues ซึ่งแบ่งย่อยออกเป็น 4 กลุ่มตามชนิดและการบริหารยา อ้างอิงจาก Humbert M และคณะ³ และ Picken C และคณะ⁸⁰

ยา	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดที่ต้องการ	ผลข้างเคียง
Prostacyclin analogues (ชนิดรับประทาน)			
Beraprost sodium	20 ไมโครกรัม วันละสามเวลา	40 ไมโครกรัม วันละสามเวลา	ปวดศีรษะ หน้าแดง ปวดกล้ามเนื้อ และท้องเสีย
Beraprost extended release	60 ไมโครกรัม วันละสองเวลา	180 ไมโครกรัม วันละสองเวลา	ปวดศีรษะ หน้าแดง ปวดกล้ามเนื้อ และท้องเสีย
Treprostinil	0.25 มก. วันละสองเวลา หรือ 0.125 มก. วันละสามเวลา	ขนาดสูงสุดที่จะทนได้	ปวดศีรษะ หน้าแดง ปวดกล้ามเนื้อ และท้องเสีย
Prostacyclin receptor agonist (ชนิดรับประทาน)			
Selexipag	200 ไมโครกรัม วันละสองเวลา	สูงสุด 1600 ไมโครกรัม วันละสองเวลา	ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเสีย
Prostacyclin analogues (ชนิดสูดดม (inhaled))			
Iloprost	2.5 ไมโครกรัม 6-9 ครั้งต่อวัน	5 ไมโครกรัม 6-9 ครั้งต่อวัน	ระคายเคืองคอ ปวด ศีรษะ หน้าแดง วูบวาบ
Treprostinil	18 ไมโครกรัม 4 ครั้งต่อวัน	54-72 ไมโครกรัม 4 ครั้งต่อวัน	ปวดตำแหน่งที่ฉีด
Prostacyclin analogues (ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำหรือใต้ผิวหนัง (IV or SC))			
Epoprostenol IV	2 นาโนกรัม/กก./นาที	ปรับตามความสามารถในการ ทนต่อยาและประสิทธิภาพของ ยาที่ 1 ปี 16-30 นาโนกรัม/กก./ นาที	ร้อนวูบวาบ ปวด ขากรรไกร ปวด กล้ามเนื้อ คลื่นไส้ ท้องเสีย
Treprostinil SC or IV	1.25 นาโนกรัม/กก./นาที	ปรับตามความสามารถในการ ทนต่อยาและประสิทธิภาพของ ยาที่ 1 ปี 25-60 นาโนกรัม/กก./ นาที	เจ็บตำแหน่งฉีด ติดเชื้อ

- ยากลุ่ม Activin signaling inhibitor หรือ Activin/Bone morphogenetic protein (BMP) pathway

หนึ่งในกลไกการเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงที่ได้รับความสนใจในช่วงหลายปีที่ผ่านมา คือ ความไม่สมดุลของสัญญาณภายใน transforming growth factor-beta (TGF- β) superfamily ซึ่งประกอบด้วย

สองส่วนสำคัญ ได้แก่ BMP receptor type 2 (BMPR2)-Smad1/5/8 pathway และ Activin/TGF- β -Smad2/3 pathway ในภาวะปกติการส่งสัญญาณผ่าน BMPR2 มีบทบาทยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดและช่วยรักษาสมดุลของหลอดเลือดปอด อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง พบว่าการทำงานของ BMPR2 pathway ลดลง ไม่ว่าจะเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน BMPR2 หรือการลดลงของการส่งสัญญาณในระดับเซลล์ ส่งผลให้สูญเสียกลไกป้องกันการเพิ่มจำนวนของเซลล์ ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่มีภาวะนี้พบการเพิ่มขึ้นของ activin A, activin B, growth differentiation factor-8 (GDF-8) และ growth differentiation factor-11 (GDF-11) ซึ่งกระตุ้นการส่งสัญญาณผ่าน Smad2/3 pathway ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ การหนาตัวของผนังหลอดเลือด และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือดปอดอย่างต่อเนื่อง^{81, 82}



ภาพที่ 9 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยา Sotatercept (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ⁸¹)

Sotatercept เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration (FDA)) ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ chez ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูงกลุ่มที่ 1 เมื่อปี พ.ศ. 2567 ยานี้เป็น recombinant fusion protein ที่ประกอบด้วย extracellular domain ของ activin receptor type IIA เชื่อมต่อกับ Fc fragment ของ human IgG1 ทำหน้าที่โดยแย่งจับกับ activins และ GDFs ที่หมุนเวียนอยู่ใน

กระแสเลือด ส่งผลให้ลดการกระตุ้น Smad2/3 pathway และฟื้นฟูสมดุลระหว่างการส่งสัญญาณผ่านทาง activin และ BMPR2 ผลลัพธ์คือการลดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหลอดเลือดปอด ลด PVR และลดภาระการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา จากกลไกนี้ sotatercept จึงแตกต่างจากยารักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงกลุ่มอื่น ซึ่งออกฤทธิ์หลักผ่านการขยายหลอดเลือด ขณะที่ sotatercept ออกฤทธิ์ต่อกลไกการเกิดโรค และสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างหลอดเลือดได้ (reverse remodeling) จึงถูกจัดเป็นยาที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying therapy) ตัวแรกของการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง⁸¹⁻⁸³

การศึกษา PULSAR ซึ่งเป็นการศึกษา phase 2 แสดงให้เห็นว่า sotatercept สามารถลด PVR ได้ อย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่ได้รับยาในขนาด 0.7 มก./กก. มีการลดลงของ PVR เฉลี่ย $234 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของระยะทางการเดิน 6 นาทีเฉลี่ย 50 เมตร และการลดลงของ NT-proBNP อย่างมีนัยสำคัญ ต่อมาการศึกษา STELLAR⁸⁴ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม phase 3 ทำในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง จำนวน 323 ราย ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของยา โดยพบว่าที่สัปดาห์ที่ 24 ผู้ป่วยที่ได้รับ sotatercept มีการเพิ่มขึ้นของระยะทางการเดิน 6 นาทีเฉลี่ย 40.8 เมตร เมื่อเทียบกับยาหลอก อีกทั้งยังพบการลดลงของ PVR และ NT-proBNP รวมถึงทำให้ WHO-FC ดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังลดความเสี่ยงของการเกิดลักษณะทางคลินิกที่แย่ลงหรือการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 84 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง ZENITH⁸⁵ เป็นการศึกษาที่สำคัญ ซึ่งทำในผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มีความเสี่ยงสูงและยังมีการแพ้ได้รับการรักษาภาวะนี้กลุ่มอื่น ด้วยขนาดที่สูงแล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาสองหรือสามขนานร่วมกันมาก่อน มากกว่าครึ่งได้รับยากลุ่ม prostacyclin แบบฉีดแล้ว ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า sotatercept สามารถลดความเสี่ยงของผลลัพธ์รวม ซึ่งประกอบด้วยอัตราการเสียชีวิตรวม (all-cause mortality) การผ่าตัดเปลี่ยนปอด (lung transplantation) และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่แย่ลงได้ประมาณร้อยละ 76 เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมี hazard ratio 0.24 ผลลัพธ์ดังกล่าวมีความโดดเด่นจนคณะกรรมการติดตามข้อมูลความปลอดภัยแนะนำให้ยุติการศึกษาก่อนกำหนด เนื่องจากประโยชน์ของยามีความชัดเจนอย่างมาก ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอยู่ 48 รายจากทั้งหมด 172 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.9 แม้ว่าการศึกษาไม่ได้ออกแบบมาเพื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

โดยเฉพาะ แต่กลไกการออกฤทธิ์ และประโยชน์ที่พบอย่างชัดเจนสนับสนุนว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอี หรือโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ ที่มีภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูง น่าจะได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยยา sotatercept เช่นเดียวกัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ยังอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงแม้ได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกันหลายขนานอย่างเต็มที่แล้ว

ตารางที่ 12 แสดงรายชื่อยากลุ่ม Activin signaling inhibitor อ้างอิงจาก Hoeper MM และคณะ⁸⁴, Humbert M และคณะ⁸⁵ และ Manasrah A และคณะ⁸³

ยา	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดที่ต้องการ	ผลข้างเคียง
Sotatercept	0.3 มิลลิกรัม/กก. ทุก 3 สัปดาห์	0.7 มิลลิกรัม/กก. ทุก 3 สัปดาห์	ปวดศีรษะ เลือดกำเดาไหล ผื่นหลอดเลือด ฝอยขยาย เม็ดเลือดแดงสูงผิดปกติ เกล็ดเลือดต่ำ เลือดออกรุนแรง (โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดและยากลุ่ม prostacyclin)

2.2 การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy)

ยากดภูมิคุ้มกันมีบทบาทในการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี โดยยากดภูมิที่มีข้อมูลสนับสนุนมาก คือ cyclophosphamide⁸⁶⁻⁹⁰ ซึ่งให้ร่วมกับยากดภูมิโคคอร์ติคอยด์ พบว่าสามารถช่วยลดความดันในหลอดเลือดปอดของผู้ป่วย ลด WHO-FC และเพิ่มระยะทางการเดิน 6 นาที รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 13

นอกจากนี้จากการศึกษาวิเคราะห์อภิมานของ Yufang Ding และคณะ⁹¹ ที่รวบรวม 9 งานวิจัยที่มีการเก็บข้อมูลของยากดภูมิคุ้มกันหลายกลุ่ม ทั้งใช้ร่วมกับยารักษาความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงและใช้เป็นยาเดี่ยว พบว่ายากดภูมิทั้งกลุ่โคคอร์ติคอยด์ cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, tacrolimus และ cyclosporin A นั้นมีประโยชน์ช่วยลดค่าแรงดันหลอดเลือดปอดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวร่างกาย

ตารางที่ 13 แสดงการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยากดภูมิรักษาผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง

อ้างอิง	ชนิดของการศึกษา	จำนวน	SLEDAI	ชนิดยากดภูมิคุ้มกัน	กลุ่มควบคุม	ผลลัพธ์การรักษา
Bruera S และคณะ ⁹²	Systematic review	3 การศึกษา	N/A	cyclophosphamide	N/A	hemodynamic ดีขึ้น
Ding Y และคณะ ⁹¹	Systematic review	9 การศึกษา	N/A	immunosuppression	N/A	hemodynamic, WHO-FC, 6MWD ดีขึ้น ลดอัตราการเสียชีวิต
Gonzalez-Lopez L และคณะ ⁸⁶	Randomized control trial	34 คน	3 (range 0-10)	cyclophosphamide	enalapril	Hemodynamic, WHO-FC ดีขึ้น
Kommireddy S และคณะ ⁸⁷	Single-arm observational	24 คน	14.6 (SD ± 8.7)	cyclophosphamide, glucocorticoids	N/A	hemodynamic, WHO-FC, 6MWD ดีขึ้น
Qian J และคณะ ⁹³	Single-arm observational	310 คน	6.1 (SD ± 5.5)	glucocorticoids และ immunosuppression อื่น	N/A	ลดอัตราการเสียชีวิต
Sanchez O และคณะ ⁸⁸	Single-arm observational	28 คน	N/A	cyclophosphamide, glucocorticoids	N/A	hemodynamic, WHO-FC ดีขึ้น
Miyamichi-Yamamoto S และคณะ ⁹⁰	Single-arm observational	8 คน	N/A	cyclophosphamide, glucocorticoids	N/A	hemodynamic ดีขึ้น
Jais X และคณะ ⁸⁹	Single-arm observational	13 คน	N/A	cyclophosphamide, glucocorticoids	N/A	hemodynamic, WHO-FC ดีขึ้น
Hennigan S และคณะ ⁹⁴	Case report	1 คน	N/A	rituximab	N/A	hemodynamic, WHO-FC ดีขึ้น

แนวทางการเลือกยาและการติดตามผู้ป่วย

สำหรับการติดตามการรักษานั้น ให้หลายเกณฑ์ร่วมกัน⁹⁵ เพื่อประเมินอาการของผู้ป่วย โดยเมื่อเริ่ม

การรักษาจะประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยตามแนวทางของ ESC และ ERS ปี พ.ศ. 2565 ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มเสี่ยง ได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ ความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงสูง ดังแสดงในตารางที่ 14 โดย

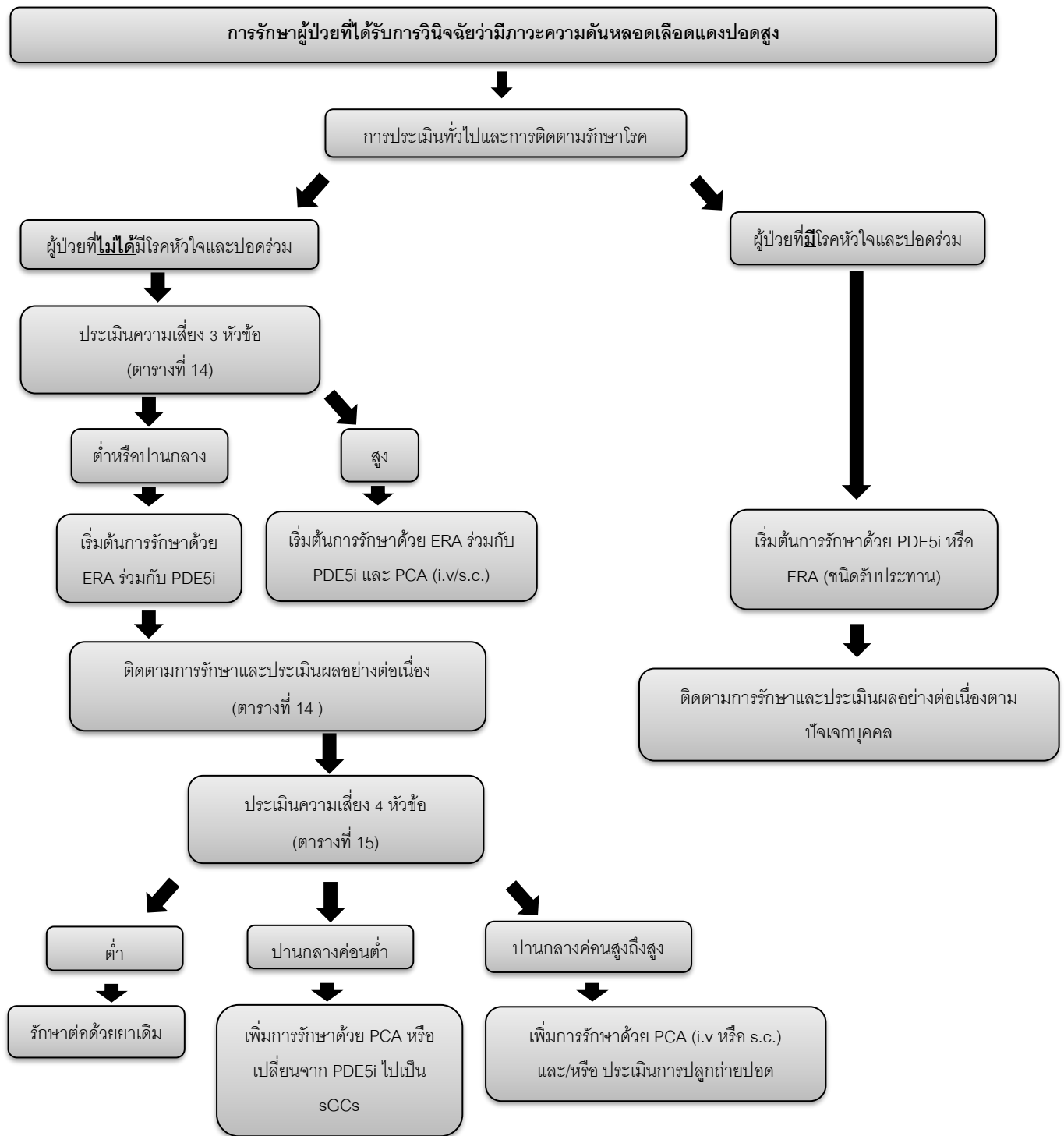
- กรณีเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ หรือปานกลางแนะนำให้เริ่มการรักษาโดยการให้ ERA ร่วมกับ PDE5 inhibitors
 - กรณีที่เป็นกลุ่มความเสี่ยงสูงแนะนำให้เริ่มยากกลุ่ม ERA ร่วมกับ PDE5 inhibitors และ prostacyclin analogues แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือเข้าใต้ผิวหนัง
- โดยการเลือกยาในการรักษาแสดงในภาพที่ 9

ตารางที่ 14 การประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)) (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³⁾)

ปัจจัยกำหนดพยากรณ์โรค (อัตราการเสียชีวิต คาดการณ์ใน 1 ปี)	ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงสูง
ลักษณะทางคลินิกและตัวแปรที่สามารถปรับเปลี่ยนได้			
อาการของหัวใจห้องขวา ล้มเหลว	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ปรากฏ
การลุกลามของอาการและ อาการแสดง	ไม่ปรากฏ	เกิดขึ้นช้า ๆ	เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว
วูบหน้ามืด	ไม่ปรากฏ	ภาวะหมดสติเป็นครั้งคราว	ภาวะหมดสติเกิดขึ้นซ้ำ ๆ
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD	>440 เมตร	165-440 เมตร	<165 เมตร
CPET	Peak VO ₂ >15 มล./นาที/ กก. (>65% predicted) VE/VCO ₂ slope < 36	Peak VO ₂ 11-15 มล./นาที/ กก. (35-65% predicted) VE/VCO ₂ slope 36-44	Peak VO ₂ <11 มล./นาที/ กก. <35% predicted) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarker: BNP or NT- proBNP	BNP <50 นาโนกรัม/ลิตร NT-proBNP <300 นาโน กรัม/ลิตร	BNP 50-800 นาโนกรัม/ ลิตร NT-proBNP 300-1100 นา โนกรัม/ลิตร	BNP >800 นาโนกรัม/ลิตร NT-proBNP >1100 นาโน กรัม/ลิตร

ปัจจัยกำหนดพยากรณ์โรค (อัตราการเสียชีวิต คาดการณ์ใน 1 ปี)	ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงสูง
Echocardiography	RA area <18 ซม. ² TRPSE/sPAP >0.32 มม./ มม.ปรอท ไม่พบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ	RA area 18-26 ซม. ² TRPSE/sPAP 0.19-0.32 มม./มม.ปรอท พบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ เล็กน้อย	RA area >26 ซม. ² TRPSE/sPAP <0.19 มม./ มม.ปรอท พบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจปาน กลางถึงมาก
การตรวจหัวใจด้วยคลื่น แม่เหล็กไฟฟ้า	RVEF >54% SVI >40 มล./เมตร ² RVESVI <42 มล./เมตร ²	RVEF 37-54% SVI 26-40 มล./เมตร ² RVESVI 42-54 มล./เมตร ²	RVEF <37% SVI <26 มล./เมตร ² RVESVI >54 มล./เมตร ²
hemodynamics	RAP <8 มม.ปรอท CI ≥2.5 ลิตร/นาที/เมตร ² SVI >38 มล./เมตร ² SvO ₂ >65 %	RAP 8-14 มม.ปรอท CI 2.0-2.4 ลิตร/นาที/เมตร ² SVI 31-38 มล./เมตร ² SvO ₂ 60-65 %	RAP >14 มม.ปรอท CI <2.0 ลิตร/นาที/เมตร ² SVI <31 มล./เมตร ² SvO ₂ <60 %

คำอธิบายสัญลักษณ์: 6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; pred., predicted; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO₂, ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂, oxygen uptake; WHO-FC, World Health Organization functional class



ภาพที่ 10 แนวทางการรักษา (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

คำอธิบายสัญลักษณ์: ERA, endothelin receptor antagonist; PDE5i, phosphodiesterase 5 Inhibitors; PCA, prostacyclin analogue; i.v., intravenous; s.c., subcutaneous; sGCs, soluble guanylate cyclase stimulator

ตารางที่ 15 แสดงการประเมินและติดตามผลการรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง (ดัดแปลงจาก Humbert M และคณะ³)

	แรกเริ่ม	3-6 เดือนหลัง เปลี่ยนแปลงรักษา	3-6 เดือนหลัง การรักษาคงที่	กรณีที่มี อาการ แย่ลง
WHO-FC				
6MWT				
Blood test (เช่น NT-proBNP) ^a				
ECG				
ตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง หรือ การตรวจหัวใจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า(cMRI)				
Arterial blood gas หรือออกซิเจนปลายนิ้ว				
คุณภาพชีวิต (HR-QoL)				
การทดสอบการออกกำลังกายทางหัวใจและปอด (CPET)				
การตรวจสวนหัวใจห้องขวา (RHC)				

คำอธิบายสัญลักษณ์: 6MWT, 6-minute walking test; BNP, brain natriuretic peptide, NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide); cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; ECG, electrocardiogram; HR-QoL, health-related quality of life; RHC, right heart catheterization; WHO-FC, World Health Organization functional class.

สีเขียว: แนะนำ; สีเหลือง: ควรพิจารณา; orange: อาจพิจารณา

a = การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ได้แก่ การตรวจค่าเม็ดเลือด ค่าการทำงานของไต ค่าการทำงานของตับ ค่าโซเดียม โปแตสเซียม และ BNP/NT-proBNP

เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์ตามตารางที่ 14 แล้ว ควรประเมินและจัดแบ่งผู้ป่วยว่าอยู่กลุ่มใด³ กล่าวคือ

- กลุ่มที่ 1 คือผู้ป่วยที่มีอาการคงที่และดีขึ้น และเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มพยากรณ์โรคดี ควรให้ยาจำเพาะต่อภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงอย่างต่อเนื่องและติดตามการรักษาต่อไป
- กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มพยากรณ์โรคไม่ดี และอาการไม่ดีขึ้น หลังการรักษาควรได้รับการประเมินซ้ำและพิจารณาให้ยาเพิ่ม โดยเพิ่มยากลุ่ม PCA หรือ เปลี่ยนจาก PDE5i ไปเป็น sGCs

- กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่มีอาการทรุดลง เช่น functional class เพิ่มขึ้นหรือยังคงอยู่ใน functional class IV หลังการได้รับการรักษา ควรพิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม prostacyclin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือได้ผิวหนัง หรือ พิจารณาการผ่าตัดปลูกถ่ายปอด
- อย่างไรก็ตามในการประชุมวิชาการระดับโลกด้านภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ครั้งที่ 7⁴³ ได้เพิ่มการใช้ยาในกลุ่ม Activin signaling inhibitor ในกรณีที่ติดตามการรักษาไปแล้วผู้ป่วยยังอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางหรือสูง รวมไปถึงสามารถใช้ยารักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง 4 ขนานได้ (ERA, prostacyclin, PDE5 inhibitors หรือ sGCs และ activin signaling inhibitor) ถ้ายังอยู่กลุ่มเสี่ยงสูง

แนะนำให้หยุดยาเมื่อผลการประเมินทุก 3 เดือนมีอาการทรุดลงอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 รอบการประเมินเกณฑ์อาการทรุดลงหมายถึง⁹⁶ การตรวจพบอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้ คือ

1. ตรวจร่างกายมีอาการแสดงของ progressive heart failure
2. WHO functional classification เพิ่มขึ้นกว่าเดิม
3. 6MWD ลดลงกว่าเดิม ร้อยละ 25
4. echocardiography พบลักษณะที่บ่งชี้ว่าอาการทรุดลง เช่น right atrium และ right ventricle ที่โตขึ้นกว่าเดิม RVSP สูงขึ้นกว่าเดิม RV dysfunction TAPSE<1.5 ซม. RAP >15 มม. ปริมาตร CI<2 ลิตร/นาที/เมตร² หรือมี pericardial effusion

พยากรณ์โรค

แม้อัตราการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี มีความแตกต่างกันระหว่างทวีปยุโรป สหรัฐอเมริกาและทวีปเอเชีย อย่างไรก็ตามสำหรับพยากรณ์โรคของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีในแต่ละเชื้อชาติมีข้อมูลที่สอดคล้องกัน

จากการศึกษาในประเทศเกาหลี⁹⁷ ที่เก็บข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538-2556 โดยรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอสแอลอีและมีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจากการทำการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหรือการตรวจสวนหัวใจห้องขวาจำนวน 154 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ถึง 3.1 เท่า (adjusted mortality hazard ratio) ปัจจัยที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากงานวิจัยนี้ คือ การมีภาวะไตอักเสบและค่า C3 ต่ำ

การศึกษาในประเทศจีน^{๑๑}ระหว่างปี พ.ศ. 2549-2554 ได้รวบรวมผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูง จากการตรวจสอบหัวใจห้องขวาจำนวน 129 ราย ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคเอสแอลอี ที่ 1 และ 3 ปี อยู่ที่ร้อยละ 92 และร้อยละ 80 ตามลำดับ การเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูงและไม่มีภาวะนี้ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในฝรั่งเศส^{๑๒}ที่ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี 51 รายที่มีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูงพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 และ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 89.4 และ 83.9 ตามลำดับ โดยการมีแอนติบอดีต่อ U1-RNP เชื่อมโยงกับพยากรณ์โรคที่ดี

การศึกษาต่าง ๆ เหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการมีภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูงในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง การตรวจพบปัจจัยเสี่ยงและให้การรักษาที่เหมาะสมและทัน่วงที่สามารถช่วยให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้นได้

สรุป

โรคเอสแอลอีเป็นโรคแพ้ภูมิตนเองที่มีอาการแสดงได้หลายระบบในร่างกายรวมถึงภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูงซึ่งแม้จะพบได้น้อย แต่ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น ดังนั้นจึงมีความสำคัญมากที่แพทย์ผู้รักษาระหนักถึงภาวะนี้ และสืบค้นเมื่อผู้ป่วยมีอาการสงสัย ทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยได้ในระยะเริ่มแรกและให้การรักษาที่เหมาะสม ส่งผลให้พยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

To cite: Sirichotti K., O-Charoen P.

Thai J Rheum. 2026;3(2):1-55. Available from: <https://he04.tci-thaijo.org/index.php/tjr>

เอกสารอ้างอิง

1. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022;14(10):e30330.
2. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):227–34.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–731.
4. Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:854941.
5. Anderson JJ, Lau EM. Pulmonary Hypertension Definition, Classification, and Epidemiology in Asia. *JACC Asia*. 2022;2(5):538–46.
6. Xia YK, Tu SH, Hu YH, Wang Y, Chen Z, Day HT, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1211–7.
7. Lv TT, Wang P, Guan SY, Li HM, Li XM, Wang B, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018;187(3):723–30.
8. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383–94.
9. Weng CT, Tsai YS, Hsu CH, Lee CH, Roan JN, Liu MF, et al. High occurrence of antiphospholipid antibody-associated thromboembolism in systemic lupus erythematosus with significant pulmonary hypertension: A monocentric retrospective study in southern taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2026;125(6):697–704.
10. Cansu DU, Korkmaz C. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2601–10.

11. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(2):151–7.
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
13. Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian Z, Guo X, Wang H, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: A cohort study in China. *Int J Cardiol*. 2017;236:432–7.
14. Jeon CH, Chai JY, Seo YI, Jun JB, Koh EM, Lee SK. Pulmonary hypertension associated with rheumatic diseases: baseline characteristics from the Korean registry. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(5):e80–9.
15. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: links, risks, and management strategies. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:1–9.
16. Lun X, Yang J, Liu Y, Zhao F, Wei Z, Sun Y, et al. Risk factors of systemic lupus erythematosus patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(51):e36654.
17. Huang C, Li M, Liu Y, Wang Q, Guo X, Zhao J, et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e2761.
18. Lian F, Chen D, Wang Y, Ye Y, Wang X, Zhan Z, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1727–31.
19. Li M, Wang Q, Zhao J, Li Z, Ye Z, Li C, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(10):1085–91.

20. Atsumi T, Bae SC, Gu H, Huang WN, Li M, Nikpour M, et al. Risk Factors for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Expert Consensus. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(12):663–76.
21. Broncano J, Bhalla S, Gutierrez FR, Vargas D, Williamson EE, Makan M, et al. Cardiac MRI in Pulmonary Hypertension: From Magnet to Bedside. *Radiographics.* 2020;40(4):982–1002.
22. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol.* 2019;10:941.
23. Parperis K, Velidakis N, Khattab E, Gkougkoudi E, Kadoglou NPE. Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6).
24. Santacruz JC, Mantilla MJ, Pulido S, Agudelo C, Naranjo JA, Vergara OV, et al. Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Current Evidence and Future Directions. *Cureus.* 2025;17(11):e97863.
25. Yao M, Zhang C, Gao C, Wang Q, Dai M, Yue R, et al. Exploration of the Shared Gene Signatures and Molecular Mechanisms Between Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Arterial Hypertension: Evidence From Transcriptome Data. *Front Immunol.* 2021;12:658341.
26. George PM, Oliver E, Dorfmueller P, Dubois OD, Reed DM, Kirkby NS, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014;114(4):677–88.
27. Li M, Wang Q, Zhao J, Li Z, Ye Z, Li C, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23(10):1085–91.
28. Luo YF, Robbins IM, Karatas M, Brixey AG, Rice TW, Light RW. Frequency of pleural effusions in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Chest.* 2011;140(1):42–7.

29. Sun F, Lei Y, Wu W, Guo L, Wang K, Chen Z, et al. Two distinct clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):148–50.
30. Kim KJ, Baek IW, Park YJ, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(5):524–32.
31. Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, Kamali S, Gul A, Ocal L, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int.* 2011;31(2):183–9.
32. Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwege V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):576–86.
33. Guo L, Li M, Chen Y, Wang Q, Tian Z, Pan S, et al. Anti-Endothelin Receptor Type A Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2394–402.
34. Qu J, Li M, Wang Y, Duan X, Luo H, Zhao C, et al. Predicting the Risk of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: A Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1847–55.
35. Kamel SR, Omar GM, Darwish AF, Asklany HT, Ellabban AS. Asymptomatic pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:77–86.
36. Chow SL, Chandran V, Fazelzad R, Johnson SR. Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus.* 2012;21(4):353–64.
37. Gussin HA, Ignat GP, Varga J, Teodorescu M. Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(2):376–83.

38. Hu C, Li M, Liu J, Qian J, Xu D, Zhang S, et al. Anti-SmD1 antibodies are associated with renal disorder, seizures, and pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with active SLE. *Sci Rep*. 2017;7(1):7617.
39. Mizus M, Li J, Goldman D, Petri MA. Autoantibody clustering of lupus-associated pulmonary hypertension. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000356.
40. Castillo-Martinez D, Marroquin-Fabian E, Lozada-Navarro AC, Mora-Ramirez M, Juarez M, Sanchez-Munoz F, et al. Levels of uric acid may predict the future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study. *Lupus*. 2016;25(1):61–6.
41. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168706.
42. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1096–103.
43. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4).
44. Durongpisitkul K, Sompradeekul S, Nanagara R, Jakrapanichakul D, Wanitkun S, Limsuwan A, et al. Executive Summary Thai Pulmonary Hypertension Guidelines 2020. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2021;104(4):679–94.
45. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903–75.
46. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2284–95.
47. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1650–7.
48. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):461–88.
49. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemanse J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(3):113–8.
50. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:199–227.
51. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896–903.
52. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010–9.
53. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(2):338–44.
54. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809–18.
55. Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13453.

56. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2417–22.
57. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148–57.
58. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894–903.
59. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(4):567–76.
60. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263–73.
61. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):422–6.
62. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.
63. Lindegaard Pedersen M, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. The prostacyclin analogue treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(1):32–42.
64. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296–301.
65. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;112(7):485–91.

66. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425–34.
67. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest.* 2000;117(1):14–8.
68. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322–9.
69. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800–4.
70. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1915–22.
71. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2013;144(3):952–8.
72. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012;142(6):1383–90.
73. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013;127(5):624–33.

74. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, Pulido T, Sepulveda P, Wang KY, et al. Combination Therapy with Oral Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension. A Double-Blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):707–17.
75. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2119–25.
76. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. 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(9):1496–502.
77. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874–80.
78. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522–33.
79. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
80. Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(4).
81. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1204–15.
82. Cascino TM, Sahay S, Moles VM, McLaughlin VV. A new day has come: Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2025;44(1):1–10.
83. Manasrah A, Shehada W, Saad Rakab M, Naamani AER, Nazir A, Alqudah M, et al. Sotatercept for pulmonary arterial hypertension on background therapy: a systematic

- review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2025;38(6):893–906.
84. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1478–90.
85. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med*. 2025;392(20):1987–2000.
86. Gonzalez-Lopez L, Cardona-Muñoz EG, Celis A, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(2):105–12.
87. Kommireddy S, Bhyravavajhala S, Kurimeti K, Chennareddy S, Kanchinadham S, Rajendra Vara Prasad I, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1673–9.
88. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130(1):182–9.
89. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchéakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):521–31.
90. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011;75(11):2668–74.

91. Ding Y, Qian J, Zhang S, Xu D, Leng X, Zhao J, et al. Immunosuppressive therapy in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(9):982–90.
92. Bruera S, Sreedhar A, Agarwal SK, Muthukumar V, Geng Y, Lopez-Olivo MA. Immunosuppression for the treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(6):1022–8.
93. Qian J, Li M, Zhang X, Wang Q, Zhao J, Tian Z, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Eur Respir J.* 2019;53(2).
94. Hennigan S, Channick RN, Silverman GJ. Rituximab treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus.* 2008;17(8):754–6.
95. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175–81.
96. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
97. Min HK, Lee JH, Jung SM, Lee J, Kang KY, Kwok SK, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival. *Korean J Intern Med.* 2015;30(2):232–41.
98. Hao YJ, Jiang X, Zhou W, Wang Y, Gao L, Wang Y, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J.* 2014;44(4):963–72.
99. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest.* 2018;153(1):143–51.