โครงการภาระและระบบการดูแลโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (ต่อเนื่องปีที่ 2)

โดย ศ.ดร.นพ.กิตติพันธุ์ ฤกษ์เกษม

ตุลาคม 2559

สัญญาเลขที่ สวรส. 59-003

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการภาระและระบบการดูแลโรคหลอดเลือดส่วนปลาย
(ต่อเนื่องปีที่ 2)

ศ.ดร.นพ.กิตติพันธุ์ ฤกษ์เกษม
ศูนย์วิจัยวิทยาศาสตร์ประยุกต์ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ และภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สนับสนุนโดยสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข
และสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

Project Code : สวรส. 59-003
(รหัสโครงการ)

Project Title : ภาระและระบบการดูแลโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (ต่อเนื่องปีที่ 2)
(ชื่อโครงการ)

Investigator : **ชื่อนักวิจัย และสถาบัน**
(ชื่อนักวิจัย)

1. หัวหน้าโครงการ
   ศ.ดร.นพ.กิตติพันธุ์ ฤกษ์เกษม
   ศูนย์วิจัยวิทยาศาสตร์ประยุกต์ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ
   มหาวิทยาลัยเชียงใหม่และหน่วยศัลยศาสตร์หลอดเลือด ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2. ผู้ร่วมงานวิจัย
   2.1 รศ.พญ.อัมพิกา มังคละพฤกษ์
   หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
   2.2 ศ.นพ.ปิยะมิตร ศรีธรา
   สาขาโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
   2.3 รศ.นพ.ณัฐพงศ์ โฆษชุณหนันท์
   หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่
   2.4 รศ.พญ.อรินทยา พรหมินธิกุล
   หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
   2.5 พญ.กิเริ่น โซนี่
   หน่วยต่อมไร้ท่อ หน่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย
   2.6 นางชลลิสา จริยาเลิศศักดิ์
   กลุ่มงานควบคุมโรค สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่
   2.7 นพ.นิมิตร อินปั๋นแก้ว
   โรงพยาบาลลำพูน จังหวัดลำพูน
   2.8 นางอันธิกา วงศ์ธานี
   หน่วยงาน Data Management Unit สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

E-mail Address : rerkase@gmail.com

Project Period : 16 ตุลาคม 2558 ถึง 15 ตุลาคม 2559

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	1
บทคัดย่อภาษาไทย	2
Abstract	3
บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ	4
การวางแผนเพื่อนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์จริง	5
1. บทนำ	6
2. วิธีการศึกษา	6
3. ผลการศึกษา	10
4. บทวิจารณ์	31
5. ข้อจำกัดการศึกษา	34
6. สรุปผลการศึกษา	34
เอกสารอ้างอิง	35
Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุน	36
ภาคผนวก	37

กิตติกรรมประกาศ

กลุ่มวิจัยขอขอบคุณ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่สนับสนุนทุนในการศึกษานี้

ขอขอบคุณ พยาบาล แพทย์ เจ้าหน้าที่ในห้องตรวจผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลลำพูน และโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ที่ให้การสนับสนุนในการทำการศึกษาเป็นอย่างดี

สุดท้ายขอขอบคุณผู้ป่วยทุกคนที่ร่วมในการศึกษานี้

บทคัดย่อภาษาไทย

จุดประสงค์: จากการศึกษาของกลุ่มวิจัยในอดีตพบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงที่ขาตีบตันหรือโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral artery disease-PAD) มีโอกาสเสียชีวิตสูงมากถึง 56.5% ในระยะเวลา 3 ปี กลุ่มวิจัยจึงมีความประสงค์ค้นหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นเวลา 3 ปี ในรายงานฉบับนี้เป็นรายงานผลการศึกษาปีที่ 2 (ติดตามผู้ป่วย 18 เดือน) ซึ่งมุ่งเน้นการแสดงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและการเกิด myocardial infarction, stroke และภาวะหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่แย่ลง รวมถึงศึกษานี้จะได้ประเมินการดูแลปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นสาเหตุของ PAD ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 500 คนที่เป็นโรค PAD จากโรงพยาบาลใน 3 จังหวัด โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลลำพูนและโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ได้รับการติดตามตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2557- กรกฎาคม 2559 เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดรุนแรงและการเสียชีวิต (major adverse cardiovascular event-MACE) ซึ่งประกอบด้วยการเสียชีวิตและการเกิด myocardial infarction, stroke และภาวะหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่แย่ลง โดยรายงานจะแสดงอุบัติการณ์เป็นร้อยละและได้ศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงโดยใช้สถิติ Cox regression การศึกษานี้ได้ประเมินการรักษาในด้านอัตราการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดลือดแข็ง ได้วิเคราะห์เทียบกับเป้าหมายที่แนะนำโดยเกณฑ์ของ American Heart Association (AHA) และราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยโดยแสดงเป็นร้อยละ

ผลการศึกษา: ได้ตรวจผู้ป่วยทั้งหมด 500 คนใน 3 โรงพยาบาล พบว่าอุบัติการณ์ของ MACE คือ 95 เหตุการณ์ (19%) จากการติดตามมา 18 เดือน โดยอุบัติการณ์ MACE นี้สัมพันธ์กับผู้ป่วยมีประวัติโรคไตเรื้อรัง (Hazard ratio (HR) 2.32, 95% confidence interval (95% CI) 1.41-3.80) ประวัติ gangrene หรือแผลเรื้อรังที่ขา (HR 3.03, 95%CI 1.82-5.06) ประวัติได้รับการผ่าตัด aorta (HR 24.07, 95%CI 5.28-109.71) ประวัติได้รับยา clopidogrel (HR 2.16, 95%CI 1.13-4.12), ประวัติได้รับยา warfarin (HR 3.24, 95%CI 1.50-7.02) และ ประวัติการได้ยา sulfonylurea (HR 0.44, 95%CI 0.24-0.83) แต่สังเกตว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแข็งที่ 18 เดือนพบอัตราการควบคุมเกินครึ่งมีเพียง diastolic blood pressure (73.10%) กับการหยุดสูบบุหรี่ (91.83%)

สรุป: อุบัติการณ์การเกิด MACE ในระยะเวลา 18 เดือนพบ 19% โดย MACE จะเกิดบ่อยสัมพันธ์กับประวัติผู้ป่วยมี gangrene, chronic ulcer มีประวัติไตวายเรื้อรังและได้รับยา clopidogrel และ warfarin แพทย์พยาบาลควรใส่ใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในการรักษาด้านการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดแดงแข็งอย่างเข้มข้น

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมอง อัตราการเสียชีวิต โรคเบาหวาน

Abstract

Objectives: Peripheral arterial disease (PAD) in diabetic patients is associated with high morbidity and mortality. The mortality rate in such patients is 56.5% in 3 years follow up period in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Chiang Mai University. Therefore the incidence and predictive factors to determine the mortality, myocardial infarction, stroke and worsening PAD is of paramount important. Researchers aimed to explore these outcomes in our population.

Method: 500 diabetic patients with being diagnosed as PAD between June 2014 to July 2016, were followed up in 18 months follow up period. Primary end point was major adverse cardiovascular event (MACE), which composed of non fatal myocardial infarction, non fatal stroke, worsening PAD and death. The potential clinical predictors were entered into a Cox proportional hazard model with backward stepwise regression was performed. Researchers also evaluated the adequacy of treatment by assessing the risk factor control for atherosclerosis. The target of the risk factor control for atherosclerosis has been using the criteria of American Heart Association (AHA) and the Royal College of Physicians of Thailand.

Result: During a mean follow-up of 18 months period, 95 MACE events occurred, corresponding to the incidence of 19.0%. The number of death was 43 patients. The predictive factors, that were significantly associated with MACE, were history of chronic kidney disease (hazard ratio (HR) 2.32, 95% confidence interval (95% CI) 1.41-3.80), gangrene or chronic ulcer (HR 3.03, 95%CI 1.82-5.06), history of aortic surgery (HR 24.07, 95%CI 5.28-109.71), patients with history of taking clopidogrel (HR 2.16, 95%CI 1.13-4.12), patients with history of taking warfarin (HR 3.24, 95%CI 1.50-7.02), patients with history of taking sulfonylureas (HR 0.44, 95%CI 0.24-0.83). In terms of risk factor for atherosclerosis management, patients had reach the target in majority (>50%) in the control of diastolic blood pressure (73.10%) and stop smoking (91.83%).

Conclusion: The incidence of MACE was 19%. The predictive factors for high MACE in the first 18 months in diabetic patients with PAD was chronic kidney disease, gangrene or chronic ulcer, history of having aortic surgery, patients with history of taking clopidogrel, patients with history of taking warfarin. This may be used to identify high-risk patients for MACE to assist optimize medical treatment and intensive risk factor control for atherosclerosis to increase life expectancy and to decrease vascular event.

Key word: peripheral arterial disease, coronary artery disease, cerebrovascular disease, mortality, diabetes

บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ

โรคหลอดเลือดส่วนปลายหรือโรคที่หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงขาและเท้ามีการตีบตัน โรคนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานเพราะโรคเบาหวานทำให้หลอดเลือดแดงตีบได้ง่าย ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายมีอาการเดินเมื่อยน่องปวดเท้า เท้าเน่าหรือมีแผลเรื้อรัง ซึ่งนำไปสู่การตัดขา จากการศึกษาของทีมวิจัย พบว่าเมื่อผู้ป่วยแผลที่เท้าเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานมีโอกาสเสียขาร้อยละ 14.1 อันที่จริงผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคหลอดเลือดส่วนปลายมักไม่มีอาการนำมาก่อน มีเพียงร้อยละ 17.5 เท่านั้นที่มีอาการนำมาก่อน ส่วนมากผู้ป่วยมักมีผิวหนังเน่าที่เท้าหรือเกิดอุบัติเหตุเล็กน้อย ทิ้งไว้เป็นแผลเรื้อรังแล้วก็มาช้าจนต้องถูกตัดขา ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานทุกคนควรจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการผิดปกติที่ขาหรือเท้า เช่น อาการเดินเมื่อยน่องปวดเท้า เท้าเน่าหรือมีแผลเรื้อรังหรือมาหาแพทย์แม้จะมีแผลขนาดเล็กก็ตาม รวมถึงผู้ป่วยทุกคนที่เป็นเบาหวานควรได้รับการตรวจหลอดเลือดตีบตันอย่างน้อยปีละครั้ง

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคที่หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงขาและเท้ามีการตีบตัน มักมีอัตราเสียชีวิตสูงมากจากโรคหัวใจ จากการศึกษาของทีมวิจัยในอดีต พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายรุนแรงจนเกิดแผลเรื้อรังหรือนิ้วเท้าดำเน่ามีโอกาสเสียชีวิตใน 3 ปีพบได้ร้อยละ 56.5% โดยเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือดทั้งหมด จากการวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยเบาหวานและมีหลอดเลือดแดงตีบตันที่ขาจะมีโอกาสการกำเริบของโรคหัวใจ โรคสมองขาดเลือด หรืออาการขาขาดเลือดแย่ลง รวมถึงเสียชีวิต 19% ใน 2 ปี โดยมักเกิดในผู้ป่วยที่มีประวัติขาเน่าหรือมีแผลเรื้อรัง มีโรคไตเรื้อรังมาก่อน ได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดแดงใหญ่ รวมถึงมีประวัติการได้รับยาต้านเกร็ดเลือดชื่อโคพิโอเกิลหรือต้านการแข็งตัวของเลือดชื่อวาฟาริน

การรักษาขาขาดเลือดหลักสามารถทำได้โดยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดแดงแข็งอย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวคือ การควบคุมความดัน เบาหวาน ไขมันในเลือดอย่างมีประสิทธิภาพและหยุดสูบบุหรี่ แต่จากการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่ควบคุมได้ดี (คุมได้เกินครึ่ง) มีเพียงการควบคุมความดันตัวล่าง (diastolic) (73.10%) กับการหยุดสูบบุหรี่ (91.83%)

จากงานวิจัยในอดีตของกลุ่มวิจัย ผู้ป่วยเบาหวานสามารถลดการตัดขาอย่างมากได้โดยเพียงการดูแลเท้าตนเองอย่างดี โดยปฏิบัติตาม บัญญัติ 10 ประการดังนี้

1. ให้ล้างเท้าตนเองทุกวัน
2. ให้ตรวจเท้าตนเองทุกวัน
3. ให้ทาครีมหรือน้ำมันมะกอกที่เท้าเป็นประจำ
4. แนะนำการดูแลผิวหนังและตัดเล็บให้ถูกต้อง
5. ให้ใส่ถุงเท้าก่อนใส่รองเท้าทุกครั้ง
6. ให้ใส่รองเท้าตลอดเวลาแม้จะอยู่ในบ้าน
7. ให้ตรวจภายในรองเท้าก่อนสวม
8. แนะนำการใช้รองเท้าที่ถูกต้อง
9. หลีกเลี่ยงการแช่เท้าในน้ำหรือสารที่จะมีปฏิกิริยากับผิวหนัง
10. ให้ออกกำลังที่เท้าเพื่อให้เท้าแข็งแรงสม่ำเสมอ โดยการฝึกใช้เท้าขยำหนังสือพิมพ์

การวางแผนเพื่อนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์จริง

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงที่ขาตีบตัน หรือโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral artery disease-PAD) มีโอกาสถูกตัดขามีได้สูงและเสียชีวิตได้สูง การศึกษากลุ่มวิจัยในอดีตพบว่าเมื่อผู้ป่วยเบาหวานมีแผลเรื้อรังที่เท้าโอกาสตัดขาใต้เข่า (below knee amputation) หรือเหนือเข่า (above knee amputation) พบได้ 14.1% และจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจะมีอาการกำเริบของโรคหัวใจ โรคสมองขาดเลือด อาการหลอดเลือดขาแย่ลงและเสียชีวิตในระยะเวลา 18 เดือนที่ติดตามพบได้ถึง 19% ซึ่งภาวะทั้งสองสามารถลดอุบัติการณ์ได้จากการรักษาที่เหมาะสม ได้แก่การรักษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งได้ดี ซึ่งโรคหลอดเลือดแดงแข็งล้วนแล้วแต่เป็นสาเหตุของโรคดังกล่าวทั้งสิ้น ดังนั้นเพื่อทำให้การรักษาที่ดีขึ้นกลุ่มวิจัยมีข้อแนะนำดังนี้

1. เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานที่มี PAD จะมีอาการเพียง 17.5% (จากผลการศึกษาในปีที่ 1) ที่เหลือไม่มีอาการมาก่อน ดังนั้นเพื่อให้การค้นหาโรคเป็นได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสม ผู้ป่วยทุกคนที่เป็นเบาหวานควรได้รับการตรวจสมรรถภาพหลอดเลือด (ankle brachial index-ABI) ปีละ 1 ครั้ง ถ้ามีค่าน้อยกว่า 0.9 ควรได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PAD และต้องได้รับการดูแลปัจจัยเสี่ยงอย่างใกล้ชิด
2. ในผู้ป่วยเบาหวานที่มี PAD ควรคุมปัจจัยเสี่ยงให้ถึงเกณฑ์ดังต่อไปนี้ให้ได้ทุกคน
   - systolic blood preesure < 130 mmHg
   - diastolic blood preesure < 80 mmHg
   - HbA1c < 7%
   - LDL < 70 mmHg
   - ทุกคนต้องงดบุหรี่
3. จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการคุมปัจจัยเสี่ยงได้ตามเป้าหมายมีได้ต่ำในการติดตาม 18 เดือนในหลายด้าน พบว่าผู้ป่วยมีการอัตราที่เป็นตามเป้ามาตรฐาน AHA และราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยของการดูแลด้านความดันโลหิต systolic 31.33% การคุมเบาหวาน (HbA1C) 32.41% การคุมไขมัน LDL 23.48% มีเพียงการงดการสูบบุหรี่พบในอัตรา 91.83% และความดันโลหิต diastolic 73.10% ที่ทำได้ดีบุหรี่ ดังนั้นนโยบายทางด้านการคุมปัจจัยเสี่ยงต้องเข้มงวดมากกว่านี้และต้องทำความเข้าใจกับแพทย์ว่าภาวะที่เป้าหมายการคุมปัจจัยเสี่ยงในโรคดังกล่าวมีระดับที่ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติหรือเกณฑ์ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เป็น PAD โดยกลุ่มที่ต้องทำอย่างเข้มข้นคือผู้ป่วยที่มีประวัติผู้ป่วยมีนิ้วเท้าเน่า (gangrene), แผลเรื้อรัง (chronic ulcer) มีประวัติไตวายเรื้อรังและได้รับยา clopidogrel และ warfarin
4. จากประสบการณ์ของทีมวิจัย พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานคนใดที่มีความรู้ในการดูแลเท้าตนเองอย่างดีจะสามารถลดการตัดขาจาก 14.1% เหลือเพียง 3.6% เพียงการดูแลเท้าตนเองทุกวันตามบัญญัติ 10 ประการ (ข้างต้น) ดังนั้นบุคคลกรทางการแพทย์ต้องได้รับการศึกษาการดูแลเท้าตนเองในผู้ป่วยเบาหวานและทำเป็นประจำ

1. บทนำ

1.1 โรคหลอดเลือดส่วนปลายและอัตราการเสียชีวิต

จากการศึกษากลุ่มวิจัยของเรา พบว่าอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral arterial disease-PAD) สูงมาก การศึกษานี้พบว่าในคนเบาหวานที่มีแผลที่เท้าและเป็นโรคขาขาดเลือดติดตามไปช่วงประมาณเพียง 3 ปี พบว่าอัตราเสียชีวิต 56.6% ทุกคนเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือด (coronary artery disease-CAD)[1] ดังนั้นการศึกษาตรวจค้นหา PAD ในผู้ป่วยเบาหวานจึงมีความสำคัญจำเป็นเร่งด่วนเพื่อให้ได้รับการรักษาและการป้องกันเป็นสิ่งที่ดีที่สุด ลดการสูญเสียทรัพยากรของประเทศไทยทั้งทางด้านทรัพยากรมนุษย์และการสูญเสียเศรษฐกิจของประเทศชาติ

1.2 การรักษาปัจจัยเสี่ยงเพื่อลดการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง

โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เป็นภาวะนำไปสู่การเกิด cardiovascular morbidity/mortality ได้แก่ MI, stroke, gangrene[2] ในผู้ป่วยเบาหวาน ดังนั้นจุดมุ่งหมายหลักของการรักษาคือ การทำการป้องกันไม่ให้เกิดการกำเริ่บของโรคหลอดเลือดและการเสียชีวิต (cardiovascular morbidity/mortality) ซึ่งได้แก่ การควบคุมภาวะความดัน เบาหวาน ไขมันโลหิตสูงและหยุดสูบบุหรี่ ซึ่งในด้าน PAD จาก guideline ของสมาคม American Heart Association[3] และสมาคมวิชาชีพต่างๆในประเทศไทยโดยมีราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยเป็นหลักก็กำหนดเช่นเดียวกัน[4] โดยมีเป้าหมายไว้ดังนี้

ความดันโลหิต (BP) < 140/80 mmHg

Low density lipoprotein (LDL) < 100 mg/dL

HbA1c<7.0%

หยุดสูบบุหรี่

จากข้อมูลดังกล่าวกลุ่มวิจัยจึงมีประสงค์ศึกษาเพื่อทราบอุบัติการณ์ cardiovascular morbidity/mortality เช่น myocardial infarction (MI), stroke หรือ อาการ PAD ที่แย่ลง (foot gangrene มากขึ้น) เป็นต้น จากการติดตามในระยะเวลา 3 ปี (จุดประสงค์ที่ 1) ซึ่งในรายงานฉบับนี้การติดตามใน 18 เดือนแรกของการศึกษา และเมื่อเกิด cardiovascular morbidity/mortality ในกลุ่มนี้ กลุ่มวิจัยจะสามารถหาปัจจัยเสี่ยง (จุดประสงค์ที่ 2) และการศึกษานี้จะได้โอกาสศึกษาการรักษาในเวชปฏิบัติปัจจุบันว่ามีความเหมาะสมเพียงใดในการดูแลระดับเบื้องต้น ในด้านการรักษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis (จุดประสงค์ที่ 3)

2. วิธีการศึกษา

2.1 รูปแบบการศึกษาวิจัย

เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า ทำในหลายสถานที่วิจัย ไม่มีการเปรียบเทียบ (non-comparative) และไม่มีการใช้ยาหรือการรักษาอื่น (non-interventional)

2.2 ประชากรกลุ่มที่ต้องการศึกษา

ประชากรที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคเบาหวานที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปี ขึ้นไป

2.3 แหล่งที่มาของกลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ได้ติดตามผู้ป่วยเบาหวานที่เป็น PAD จำนวน 500 คน โดยได้จากการ screening นี้ ผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 2247 คน โดยการวัด ankle brachial index ได้จำนวน 277 คน และได้จำนวนผู้ป่วยที่เป็น PAD ประมาณ 223 คน รวมกลุ่มที่เป็นอาการขาขาดเลือดขั้นรุนแรง (critical limb ischemia) ที่มาจากหน่วยศัลยศาสตร์หลอดเลือด ภาควิชาศัลยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ รวมได้ 500 คน

2.4 ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาติดตามผู้ป่วยจำนวน 500 คน ที่เป็น PAD ในผู้ป่วยเบาหวาน โดยติดตามจนสิ้นสุดภายใน 3 ปี เพื่อประเมินหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของ cardiovascular morbidity/mortality โดยในรายงานฉบับนี้จะรายงานผลตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาจนถึงเดือนที่ 18 (จุดประสงค์ที่ 1 และ 2) ร่วมกับรายงานการรักษาในเวชปฏิบัติปัจจุบันว่ามีความเหมาะสมเพียงใด (จุดประสงค์ที่ 3)

2.5 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria):

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 45 ปีร่วมกับมีเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 หรือมีภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ (impaired fasting glucose) และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PAD (รายละเอียดนิยามอยู่ภายหลัง)

2.6. เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ที่มีได้รับการวินิจฉัยหรือมีอาการหรืออาการแสดงของโรคหลอดเลือดสมองหรือหลอดเลือดหัวใจแบบเฉียบพลันภายในระยะเวลา 3 เดือน
2. ผู้ที่อยู่ในโครงการวิจัยที่มีการปกปิดการรักษา
3. ผู้ที่คาดว่าจะมีโอกาสเสียชีวิตภายในระยะเวลา 3 ปีจากโรคอื่นๆ เช่นมะเร็ง เอดส์ซึ่งดูจากบันทึกประวัติผู้ป่วย
4. ผู้ป่วยที่มี Aneurysm ขนาดใหญ่และมีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด
5. ผู้ที่ไม่สามารถติดตามการรักษาได้
6. ผู้ที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

หมายเหตุ : ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดได้มาจากการศึกษาจากเวชระเบียนตามมาตรฐานการรักษาผู้ป่วย โดยไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

2.7. การประเมินในการนัดพบแพทย์ในครั้งแรก อาสาสมัครได้รับการประเมินดังต่อไปนี้:

- ประวัติการเจ็บป่วย/ปัจจัยเสี่ยง
- ประวัติการเกิดภาวะ cardiovascular events
- ยาที่เคยได้รับ/ยาที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน
- การตรวจวินิจฉัยโรคหัวใจและหลอดเลือด
- การรักษาของโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น การขยายหลอดเลือด
- การเกิด cardiovascular events และการรักษา
- การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม
- ติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- การตรวจ ABI. arterial stiffness ด้วยเครื่อง CAVI

- ประเมินการทำหน้าที่ของไต โดยนำผล Serum creatinine มาคำนวณโดยใช้วิธีคำนวณแบบ MDRD ตาม http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi

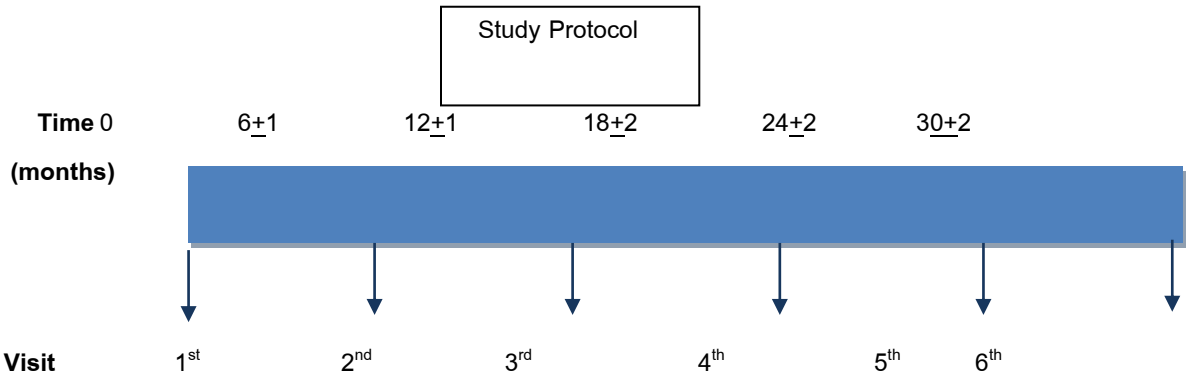
2.8 การวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็น PAD มีเกณฑ์ดังนี้

มีการตรวจ Ankle Brachial Index < 0.9 โดยเครื่อง Collin VP 1500 หรือมีประวัติ intermittent claudication, rest pain, gangrene, ulcer หรือ เคยได้รับการทำ intervention มาก่อน[3] (เช่น angioplasty, Vascular bypass graft หรือ amputation) ในกรณีที่ ABI > 0.9 แล้วผู้วิจัยสงสัยว่าเป็น PAD แต่มี ABI > 0.9 จาก false elevation อันเป็นผลจากการที่มีแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดจนผ้ารัดขาไม่สามารถกดหลอดเลือดแดงได้ ได้รับการยืนยันโดยการศึกษาอย่างอื่นเช่น duplex scan หรือ angiography เป็นต้น

2.9. การติดตามการรักษา

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PAD ตามเกณฑ์ 2.8 จะได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่อง โดยก่อนเก็บข้อมูลได้ต้องอธิบายและแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยและให้ผู้ป่วยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย มีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ ดังนี้

V1 – ครั้งที่ 1 เมื่ออาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ
V2 – ครั้งที่ 2 หลังจากอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการเป็นเวลา 6 เดือน
V3 – ครั้งที่ 3 หลังจากอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการเป็นเวลา 12 เดือน
V4 – ครั้งที่ 4 หลังจากอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการเป็นเวลา 18 เดือน
V5 – ครั้งที่ 5 หลังจากอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการเป็นเวลา 24 เดือน
V6 – ครั้งที่ 6 หลังจากอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการเป็นเวลา 30 เดือน



แต่ละ visit ได้เก็บข้อมูลดังนี้ :

- History : Cardiovascular event
- Physical Examination : Body weight, Waist circumference, Blood pressure และ Heart rate
- Laboratory : HbA1C (Fasting blood sugar, Random blood sugar), Lipid profile,
- ABI และ CAVI
- Treatment : medications, intervention

Outcome ที่เก็บรวบรวมคือ

- การเสียชีวิต
- Nonfatal MI
- Nonfatal stroke
- โรค PAD ที่แย่ลง (worsening PAD)
- การเสียชีวิต
- การนอนโรงพยาบาลจากโรค cardiovascular disease
- การได้รับ intervention ใดๆ จาก cardiovascular disease

โดย outcome ที่ใช้ในการศึกษานี้ใช้ composite outcome ที่เรียกว่า major adverse cardiovascular event (MACE) ประกอบด้วย

- การเสียชีวิต
- Nonfatal MI
- Nonfatal stroke
- โรค PAD ที่แย่ลง (worsening PAD)

ในผู้ป่วยทุกรายที่อยู่ในการศึกษาผู้วิจัยจะขอที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ของผู้ที่เกี่ยวข้องใกล้ชิดอีก 2 คน นอกจากผู้ป่วย ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มาติดตามที่โรงพยาบาล ทุกครั้งเจ้าหน้าที่โครงการจะโทรศัพท์ติดตามให้ได้ใน 1 ในบุคคลทั้งสามเพื่อหาสาเหตุและเก็บข้อมูล ในกรณีที่ติดต่อไม่ได้เลยทั้งสามคนเลยกลุ่มวิจัยจะมีฟอร์มต่างหากชื่อ missing form เพื่อมีบันทึกการติดตามที่ทำไป

2.10 วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติ

การประมวลข้อมูลส่วนกลาง (Central data processing) ได้ดำเนินการโดยหน่วย Data Management Unit สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ ภายใต้หน่วย Data Management Unit และผู้ร่วมวิจัยโครงการนี้

ข้อมูลพื้นฐานในเชิงพรรณาได้ถูกรวบรวมและนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ย (means), ค่ามัธยฐาน (median), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และค่าพิสัย (range) สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง ตัวแปรที่เป็นหัวข้อได้ถูกบันทึกเป็นจำนวนครั้ง (count) และร้อยละ (percentage) การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดได้วิเคราะห์โดยการวิเคราะห์แบบสองหางที่ระดับนัยสำคัญ 5%

วิธีการวิเคราะห์ที่ได้ทำตามวัตถุประสงค์ เป็นดังนี้

ข้อมูลการเกิด MACE ในอาสาสมัครในการศึกษานี้ได้แสดงเป็นร้อยละ นำเสนออุบัติการณ์ (Incidence Rate) (จุดประสงค์ 1) และการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงการเกิด MACE ได้วิเคราะห์ใช้ Cox Regression ในการวิเคราะห์ ปัจจัยในการคำนวณ univariate analysis มี P > 0.15 หรือ ไม่มีหลักฐานยืนยันความสัมพันธ์ทางคลินิคมาก่อน ได้ถูกกำจัดก่อนการเข้า model ใน Cox regression (จุดประสงค์ 2) และได้แสดง Kaplan-Meier Curve ในการแสดง survival

กลุ่มวิจัยได้เก็บข้อมูลตามการรักษาที่ปฏิบัติจริงทางด้านการรักษาปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว ได้การวิเคราะห์เชิงพรรณนา (Descriptive analyses) โดยเป้าหมายของการรักษาตาม AHA guideline[3] และราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย[3] เป็นร้อยละ (จุดประสงค์ 3) การวินิจฉัยว่าผู้ป่วย

ได้รับการดูแลปัจจัยเสียงอย่างดี คือผู้ที่ได้รับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงเป็นไปตามเป้าหมาย ดังกล่าว 3-5 เป้าหมาย (good control)

โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ STATA for Windows version 13.0, P value < 0.05 ถือว่ามี statistical significant

3. ผลการศึกษา

ผลการศึกษานี้เป็นการรายงานผลการศึกษาปีที่ 2 (18 เดือนจากการเริ่มศึกษา) ดังนั้นจึงมีผลของการศึกษาเฉพาะ V1- V4 จากการติดตามทุก 6 เดือน

3.1 ผลการศึกษาข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

อาสาสมัครมีจำนวนทั้งหมดตอนเริ่มต้นการศึกษา 500 คน โดยเป็นเพศชาย 208 คน (41.6%) เป็นเพศหญิง 292 (58.4%) อายุเฉลี่ย 66.57 ± 10.03 (standard deviation) ปี อายุมากกว่า 75 ปี คิดเป็น 21.8%% เป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ 377 ราย โรงพยาบาลลำพูน 89 ราย โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ 34 ราย อาสาสมัคร 30.24% มีโรคไตวายเรื้อรัง 7.38% ยังสูบบุหรี่มีประวัติอยู่ 60.65% มีประวัติมีแผลเรื้อรังที่เท้า (ตารางที่ 1) 7.16% มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือด (Myocardial infarction) และ 6.68% มีโรคสมองขาดเลือดร่วม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงและ underlying disease ตอนแรกเข้าในการศึกษา (V1)

Characteristics	%
Cardiovascular risk factors	
A. Atherosclerotic risk factors	
1. Hypertension	86.2
2. Chronic kidney disease stage I-V	29.6
3. Dyslipidemia or currently treated with lipid modifying agent	79.8
4. Smoking	
Never	67.0
Former	24.8
Current (≤ 1 cigarette / day)	2.2
Current (> 1 cigarette / day)	6.0
5. Family history of premature atherosclerosis	6.4
6. เพศ	
ชาย	41.8
หญิง	58.2
7. สิทธิการรักษา	
ประกันสุขภาพแห่งชาติ	43.8
ประกันสังคม	8.0
เบิกข้าราชการ / วิสาหกิจ	45.0
ประกันสุขภาพเอกชน	0.2
ชำระเงินเอง	1.6
อื่นๆ (พระภิกษุ ผู้พิการ)	1.4
8. การศึกษา	
ประถมศึกษา	59.5
มัธยมศึกษา	18.3
อนุปริญญา	7.6
อุดมศึกษา	9.0
ไม่ได้ศึกษา	5.6
9. BMI (kg/m^2)	
< 19	10.7
19 - < 23	28.4
≥ 23	60.9
10. Diastolic BP (mmHg)	
< 80	58.9
≥ 80	41.1

Characteristics	%
11. Urine protein	
No	64.8
Yes, trace = 0	18.2
Yes, trace = 1	7.0
Yes, trace = 2	4.0
Yes, trace = 3	3.2
Yes, trace = 4	2.8
B. Previous history of cardiovascular events	
1. Chronic stable angina	3.8
2. Myocardial infarction	11.2
3. Unstable angina	3.4
4. Stroke (ischemic)	8.6
5. Transient ischemic attack	0.8
6. Peripheral arterial disease	37.4
6.1 intermittent claudication	45.4
ระยะที่เดินได้ก่อนปวดขา (เมตร)	
6.2 rest pain	27.5
6.3 gangrene	29.9
6.4 chronic ulcer	58.4
7. Chronic heart failure	4.0
8. History of arrhythmia	3.6
C. Previous history of cardiovascular intervention	
1. Percutaneous coronary intervention	6.0
2. Coronary artery bypass graft	6.2
3. Aortic surgery	0.4
4. Peripheral artery angioplasty	2.6
5. Peripheral artery bypass surgery	5.8
6. Amputation of ischemic limbs	11.8
7. Carotid stenting	0.2
8. Carotid endarterectomy	0.0

Characteristics	%
Current medications	
1. Antithrombotic/anti-platelet (%)	71.2
- Aspirin	63.4
- Ticlopidine	0.6
- Clopidogrel	10.0
- Warfarin	3.6
- Ticagrelor	0.4
- Prasugrel	0.0
- Dabigatran	0.0
- Other	4.0
2. Beta - blockers	34.7
3. Angiotensin converting enzyme inhibitors	27.6
4. Angiotensin receptor blockers	26.2
5. Calcium channel blockers	43.4
6. Nitrates	10.8
7. Diuretics	36.8
8. Lipid management agents	74.4
- Statin	67.8
- Fibrates	8.4
- Nincin	0.6
- Others	2.6
9. Antidibetic agents	81.2
- Insulin	32.4
- Sulfonylureas	41.8
- Biguanides	42.6
- Thiazolidinediones	13.0
- DDP4-intibitors	5.4
- Others	3.2
10. Antiarrhythmic agents	0.8
- Class I (NA+) channel blocker	0.2
- Class III (K+) channel blocker	0.0
- Others	0.4
11. others	19.2

3.2 ผลการศึกษาการเกิด MACE ใน visit 1-4 (ติดตาม 18 เดือนแรก)

ดังตารางที่ 2 จากการศึกษา 2 ปี สามารถติดตามการรักษาได้ในระยะเวลา 18 เดือน (appendix 1) ต่อมาพบว่ามีผู้เสียชีวิต 43 คน และมี 15 non fatal myocardial infarction, 7 non fatal strokeและ 50 คนมีอาการของโรค PAD ที่แย่ลง (worsening PAD) เมื่อรวมแล้วพบ MACE 95 ครั้ง (ตารางที่ 2-4)

ตารางที่ 2 แสดง Clinical outcomes ในช่วง 18 เดือนที่ผ่านมาด้าน การเสียชีวิต Myocardial infarction, Stroke และ PAD โดยการแจกแจง

Clinical outcomes	Composite severe = Yes		
	Month 6	**Month 12**	**Month 18**
1. Is the subject dead?	**19 (34.6)**	**15 (65.2)**	**9 (52.9)**
Cause of death			
Myocardial infraction	0	1 (7.1)	0
Stroke	1 (6.7)	0	0
Other CV death	0	2 (14.3)	0
Sudden cardiac death	3 (20.0)	0	1 (16.7)
Non-cardiovascular death	11 (73.3)	11 (78.6)	5 (83.3)
- Cancer		*1*	
- DKA		*1*	
- Sepsis	*3*	*5*	*1*
- ปอดติดเชื้อ/ติดเชื้อในปอด		*2*	
- หายใจเหนื่อย		*1*	
- เลือดคั่งในสมอง		*1*	
- Sepsis, AFDS, ARF Fram infected grac	*1*		
- Ischemic stroke	*1*		
- Heart failure	*2*		
- Septic shock	*1*		
- Sepsis from osteomyelitis (S/P Rt.BK amputation)	*1*		
- Unknown cause	*2*		*1*
- หลับตาย			*1*
- น้ำท่วมปอด			*1*
- CKD			*1*
Not specified	4	1	3
2. Non-fatal myocardial infarction?	**7 (12.7)**	**5 (21.7)**	**3 (17.6)**
3. Non-fatal stroke?	**3 (5.4)**	**1 (4.4)**	**3 (1.7.6)**
Ischemic	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
Hemorhagic	0	0	1 (33.3)
4. Peripheral arterial disease?	**40 (72.8)**	**7 (30.4)**	**3 (17.6)**
Worsening	31 (56.4)	7 (30.4)	3 (17.6)
New diag.	9 (16.4)	0	0

ตารางที่ 3 แสดงรายละเอียดการเกิด MACE ที่เกิดขึ้นในการศึกษาและใช้ในการคำนวณ Cox modelling

1. Death	2. Non-fatal MI	3. Non-fatal stroke	4. PAD		Month 6	Month 12	Month 18	Total
			New diag.	Worsening				
No	No	No	No	Yes	19	3	3	25
No	No	No	Yes	Yes	8	0	0	8
No	No	Yes	No	No	2	0	2	4
No	Yes	No	No	No	5	3	2	10
No	Yes	No	No	Yes	2	2	0	4
No	Yes	Yes	No	No	0	0	1	1
Yes	.	.	No	No	1	0	0	1
Yes	No	No	No	No	15	12	9	36
Yes	No	No	No	Yes	1	2	0	3
Yes	No	No	Yes	Yes	1	0	0	1
Yes	No	Yes	No	No	1	1	0	2
Total					**55**	**23**	**17**	**95**

Composite severe outcome = any positive of subject dead ***or*** non-fatal myocardial infarction ***or*** non-fatal stroke ***or*** peripheral arterial disease (new diagnosis ***or*** worsening of claudication related to PAD) past 6 months.

ตารางที่ 4 แสดง Clinical outcomes ในช่วง 18 เดือนที่ผ่านมาด้าน Cardiovascular intervention

Clinical outcomes	Composite severe		
	Month 6	Month 12	Month 18
1. Percutaneous coronary intervention (PCI)			
1 time	1	1	0
2. Coronary artery bypass graft (CABG)			
1 time	0	0	0
3. Aortic surgery			
1 time	0	0	0
4. Peripheral artery angioplasty	2	0	0
1 time	2	0	0
2 times	0	0	0
5. Peripheral artery bypass surgery	13	1	0
1 time	12	1	0
2 times	1	0	0
3 times	0	0	0
6. Amputation of ischemic limbs	22	0	0
1 time	20	0	0
2 times	2	0	0
7. Carotid stenting			
1 time	0	0	0
8. Carotid endarterectomy			
1 time	0	0	0
9. Renal replacement (Hemodialysis/Peritoneal dialysis)	1	0	1
1 time	1	0	0
2 times	0	0	1
3 times	0	0	0
10. Kidney transplantation			
Yes	0	1	0

Time = ครั้ง

3.3 ผลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์ต่อการเกิด MACE ในระหว่าง visit 1-4 (ติดตาม 18 เดือนแรก)

จากการติดตามปัจจัยเสี่ยงช่วง 18 เดือนจะพบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในระดับ multivariate analysis กับการเกิด MACE สูงคือ การที่ผู้ป่วยมีอาการขาเน่าหรือ gangrene, โรคไตวายเรื้อรัง ได้รับการผ่าตัด aortic surgery มาก่อน รวมถึงการได้ยา warfarin, clopidogrel แต่นับว่า aortic surgery มีความสัมพันธ์แต่ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวเกิดเพียง 2 ราย ส่วนประวัติการได้รับ sulfonylurea กลับทำให้เกิด MACE ลดลง โดยการมีประวัติหัวใจวายเรื้อรัง มีความสัมพันธ์แบบ marginal significant (P = 0.06) (ตารางที่ 5-8, รูปที่ 1-7)

ตารางที่ 5 แสดงการวิเคราะห์ predictive factor ต่อ MACE ทั้งแบบ univariate และ multivariate analysis

Baseline characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	RR	**95% CI**	***p - value***	**HR**	**95% CI**	***p - value***
เพศ						
ชาย	1.46	0.98 – 2.18	**0.063**			
หญิง	Ref.					
สิทธิการรักษา						
ประกันสุขภาพแห่งชาติ	2.54	0.92 – 7.02	0.063			
ประกันสังคม	Ref.					
เบิกข้าราชการ / วิสาหกิจ	1.54	0.55 – 4.35	0.408			
ประกันสุขภาพเอกชน	29.45	3.29–263.45	**0.000**			
ชำระเงินเอง	2.73	0.50 – 14.92	0.226			
อื่นๆ (พระภิกษุ ผู้พิการ)	3.36	0.62 – 18.37	0.136			
การศึกษา						
ประถมศึกษา	1.32	0.52 – 3.34	0.555			
มัธยมศึกษา	1.14	0.40 – 3.27	0.811			
อนุปริญญา	2.16	0.71 – 6.61	0.165			
อุดมศึกษา	Ref.					
ไม่ได้ศึกษา	2.45	0.78 – 7.71	0.114			
ไม่มีข้อมูล	4.33	1.64 – 11.45	**0.001**			

Ref = reference

ตารางที่ 6 แสดงการวิเคราะห์ potential predictive factor ต่อ MACE ทั้งแบบ univariate และ multivariate analysis (ต่อ)

Baseline characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	RR	**95% CI**	***p - value***	**HR**	**95% CI**	***p - value***
Cardiovascular risk factors						
A. Atherosclerotic risk factors						
1. Chronic kidney disease stage I-V						
No	Ref.					
Yes	1.84	1.22 – 2.76	**0.003**	**2.32**	**1.41 – 3.80**	**0.001**
2. Smoking						
Never	Ref.					
Former	1.28	0.81 – 2.02	0.283			
Current (≤ 1 cigarette / day)	3.06	1.23 – 7.62	**0.012**			
Current (> 1 cigarette / day)	0.75	0.27 – 2.07	0.580			
B. Previous history of cardio-vascular events						
1. Myocardial infarction						
No	Ref.					
Yes	1.50	0.86 – 2.60	0.149			
2. Peripheral arterial disease						
No	Ref.					
Yes	4.10	2.67 – 6.30	**0.000**	**3.03**	**1.82 – 5.06**	**0.000**
3. Chronic heart failure						
No	Ref.					
Yes	1.67	0.73 – 3.81	0.220	2.74	0.96 – 7.83	0.060
4. History of arrhythmia						
No	Ref.					
Yes	2.42	1.12 – 5.23	0.020			

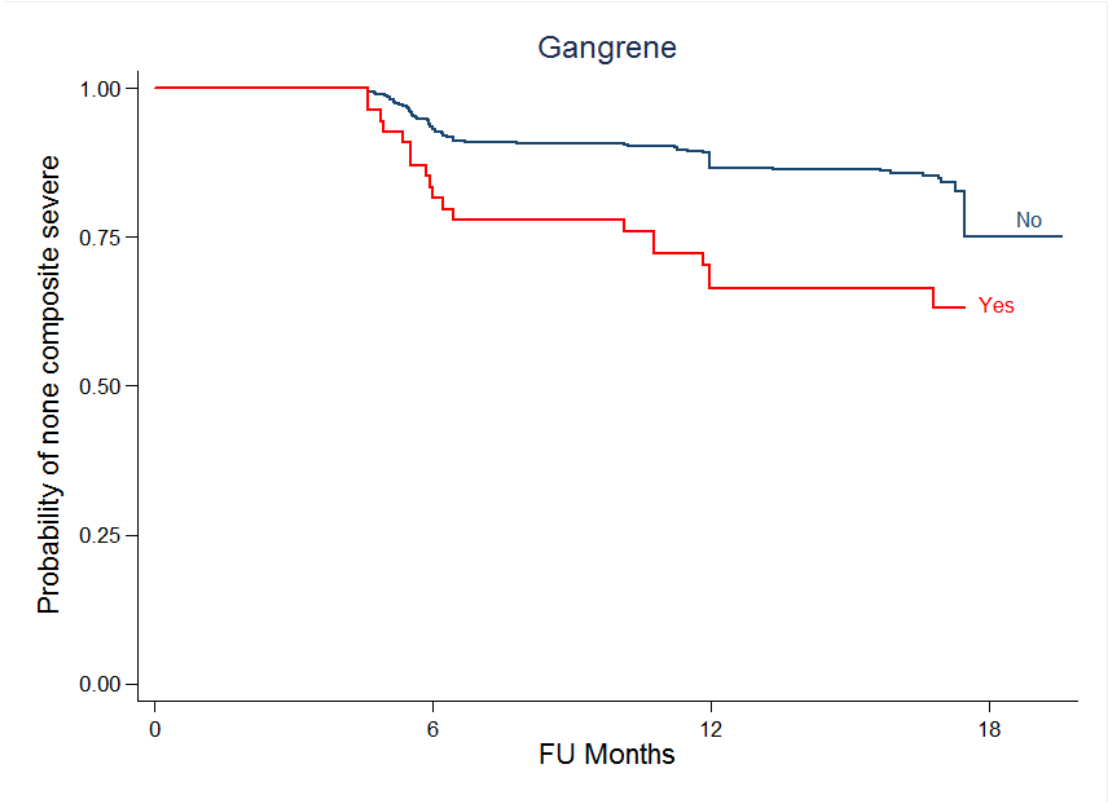
ตารางที่ 7 แสดงการวิเคราะห์ potential predictive factor ต่อ MACE ทั้งแบบ univariate และ multivariate analysis (ต่อ)

Baseline characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	RR	**95% CI**	***p - value***	**HR**	**95% CI**	***p - value***
C. Previous history of cardio-vascular intervention						
1. Aortic surgery						
No	Ref.					
Yes	8.80	2.17 – 35.71	**0.0002**	**24.07**	**5.28 – 109.71**	**0.000**
2. Carotid stenting						
No	Ref.					
Yes	4.44	0.62 – 31.88	0.104			
D. <u>History and physical exam.</u>						
1. BMI (kg/m^2)						
<19	2.89	1.54 – 5.43	**0.001**	**1.33**	**0.67 – 2.67**	**0.414**
19 - < 23	1.66	0.97 – 2.84	**0.063**	**1.32**	**0.74 – 2.34**	**0.343**
≥ 23	Ref.			**Ref.**		
2.Diastolic BP (mmHg)	0.984	0.968–1.001	0.067			
< 80 mmHg	Ref.		Ref.			
≥ 80 mmHg	0.85	0.56 – 1.29	0.454			
3. Heart rate (bpm)	0.983	0.968–0.998	0.030	0.98	0.96 – 1.00	0.057
Triglyceride (mg/dl)	0.996	0.990–1.001	0.085			
HDL-C (mg/dl)	0.969	0.945–0.993	**0.012**			
Serum Creatinine (mg/dl)	1.142	1.048–1.244	**0.002**			
Urine protein						
No	Ref.					
Yes, trace = 0	0.93	0.52 – 1.64	0.792			
Yes, trace = 1	2.02	1.06 – 3.86	0.030			
Yes, trace = 2	1.14	0.41 – 3.14	0.803			
Yes, trace = 3	2.04	0.82 – 5.10	0.118			
Yes, trace = 4	1.76	0.64 – 4.84	0.271			

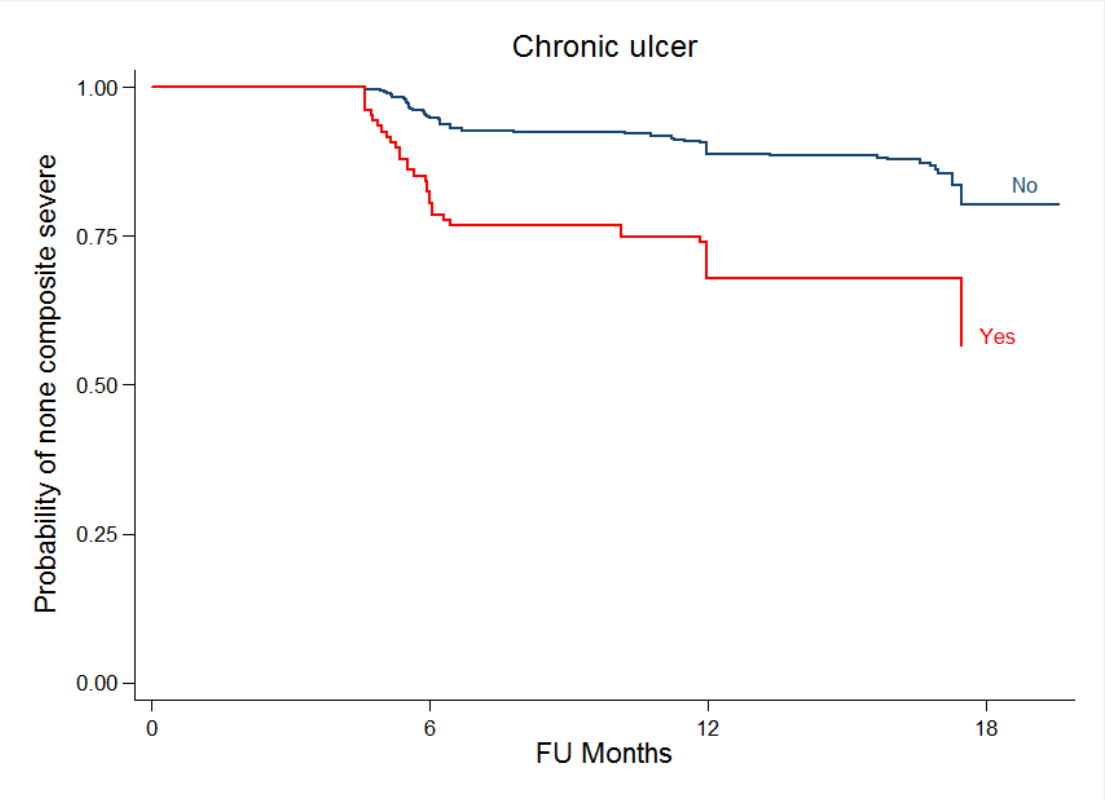
ตารางที่ 8 แสดงการวิเคราะห์ potential predictive factor ต่อ MACE ทั้งแบบ univariate และ multivariate analysis (ต่อ)

Baseline characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	RR	**95% CI**	***p - value***	**HR**	**95% CI**	***p - value***
Medication drugs						
12. Antithrombotic/anti-platelet						
Clopidogrel						
No	Ref.					
Yes	1.84	1.07 – 3.14	0.024	2.16	1.13 – 4.12	0.020
13. Warfarin						
No	Ref.					
Yes	3.43	1.73 – 6.82	**0.0002**	**3.24**	**1.50 – 7.02**	**0.003**
14. Angiotensin receptor blockers						
No	Ref.					
Yes	0.42	0.23 – 0.75	0.002			
15. Lipid management agents						
Statin						
No	Ref.					
Yes	0.65	0.43 – 0.98	**0.040**			
16. Antidibetic agents						
Sulfonylureas						
No	Ref.					
Yes	0.46	0.29 – 0.73	0.0006	0.44	0.24 – 0.83	0.011
Biguanides						
No	Ref.					
Yes	0.44	0.28 – 0.70	0.0004			
Thiazolidinediones						
No	Ref.					
Yes	0.26	0.10 – 0.72	0.005			
6. Antiarrhythmic agents						
No	Ref.					
Yes	3.17	0.78 – 12.86	0.088	3.70	0.82 – 16.57	0.088

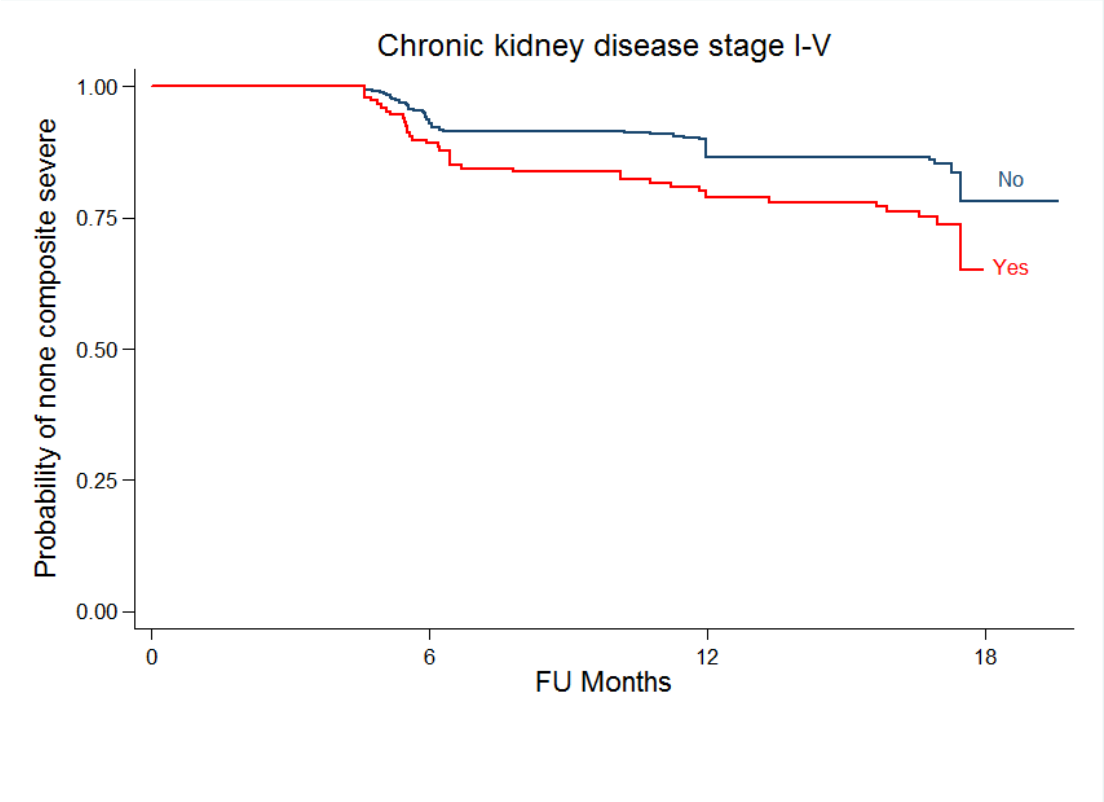
รูปที่ 1 แสดง Kaplan-Meier Survival Plot แสดงโอกาสการปราศจาก MACE ระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีขา gangrene



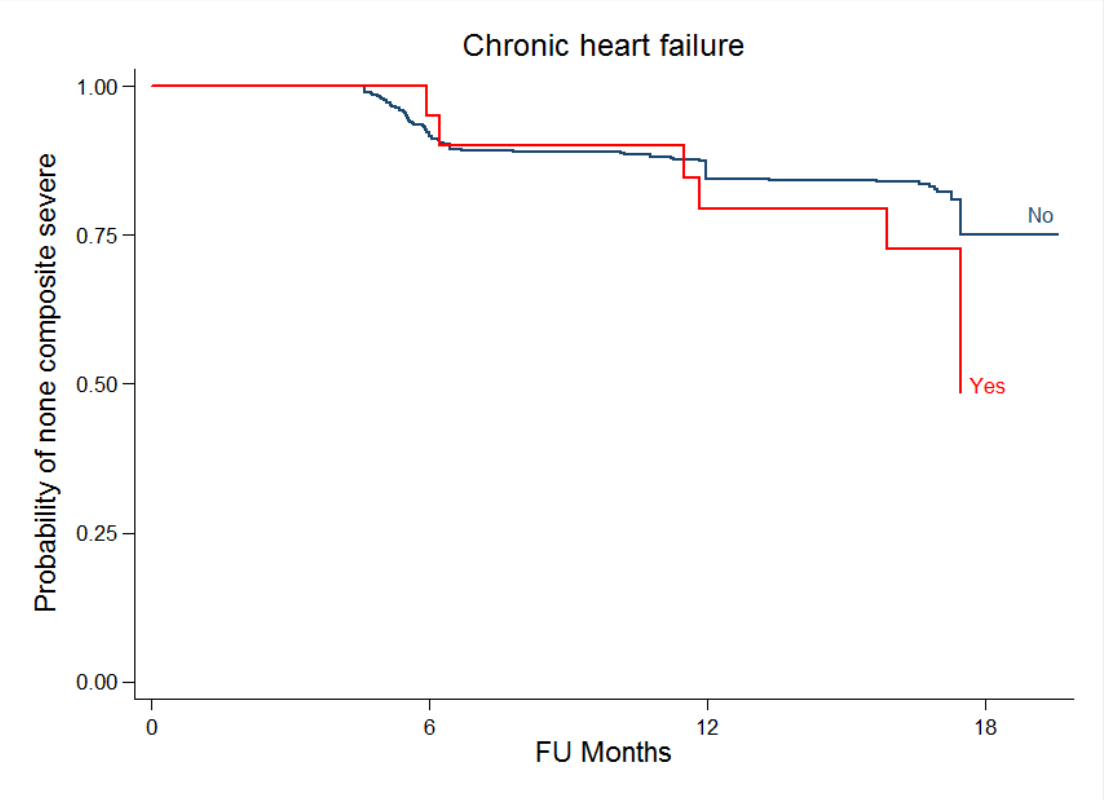
รูปที่ 2 แสดง Kaplan-Meier Survival Plot แสดงโอกาสการปราศจาก MACE ระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีแผลเรื้อรังที่ขา (chronic leg ulcer)



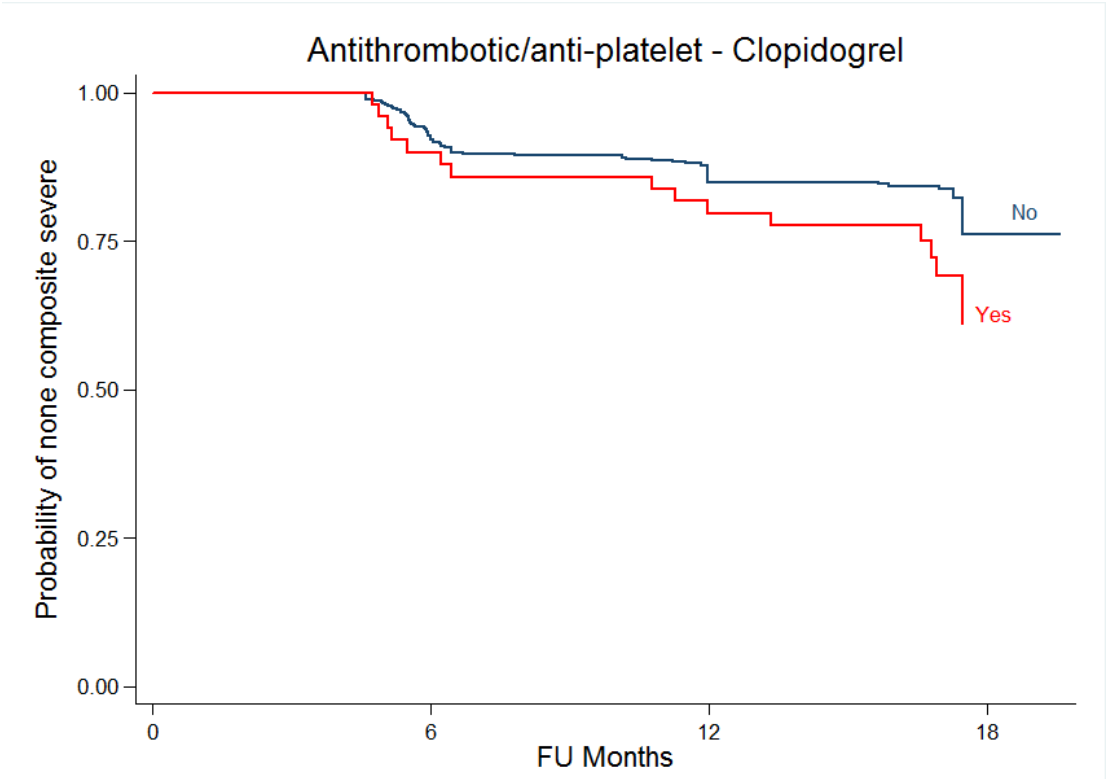
รูปที่ 3 แสดง Kaplan-Meier Survival Plot แสดงโอกาสการปราศจาก MACE ระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีโรคไตเรื้อรัง



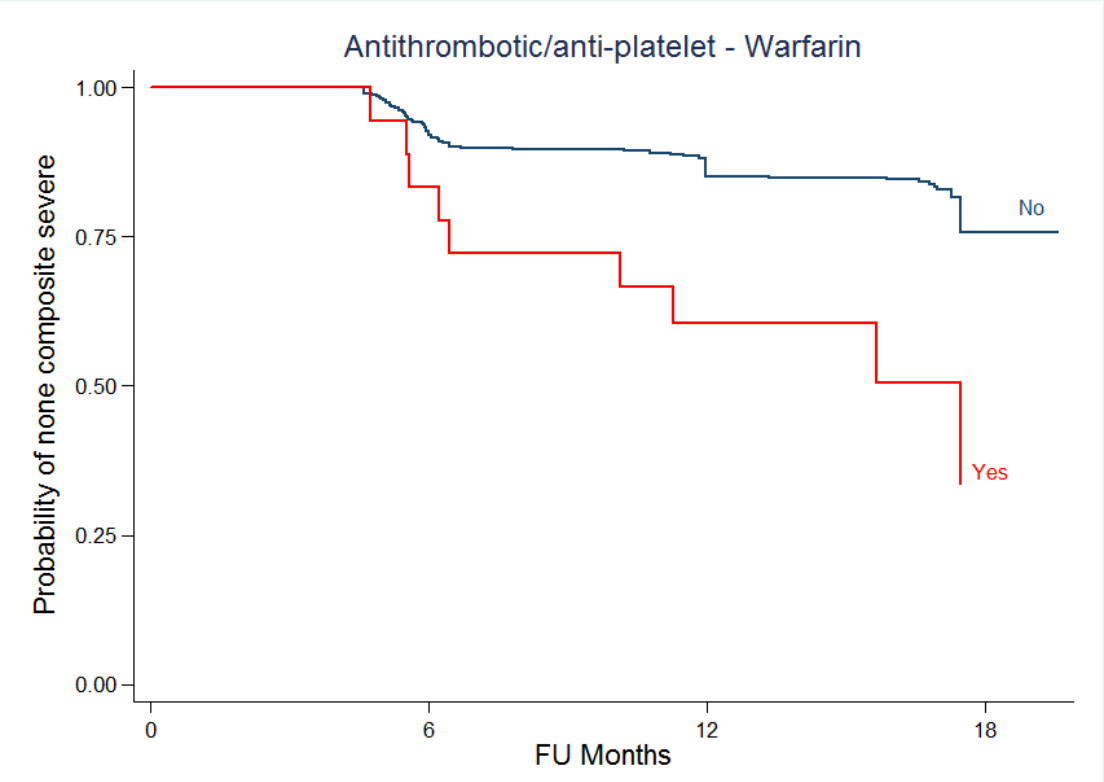
รูปที่ 4 แสดง Kaplan-Meier Survival Plot แสดงโอกาสการปราศจาก MACE ระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีโรคหัวใจวายเรื้อรัง



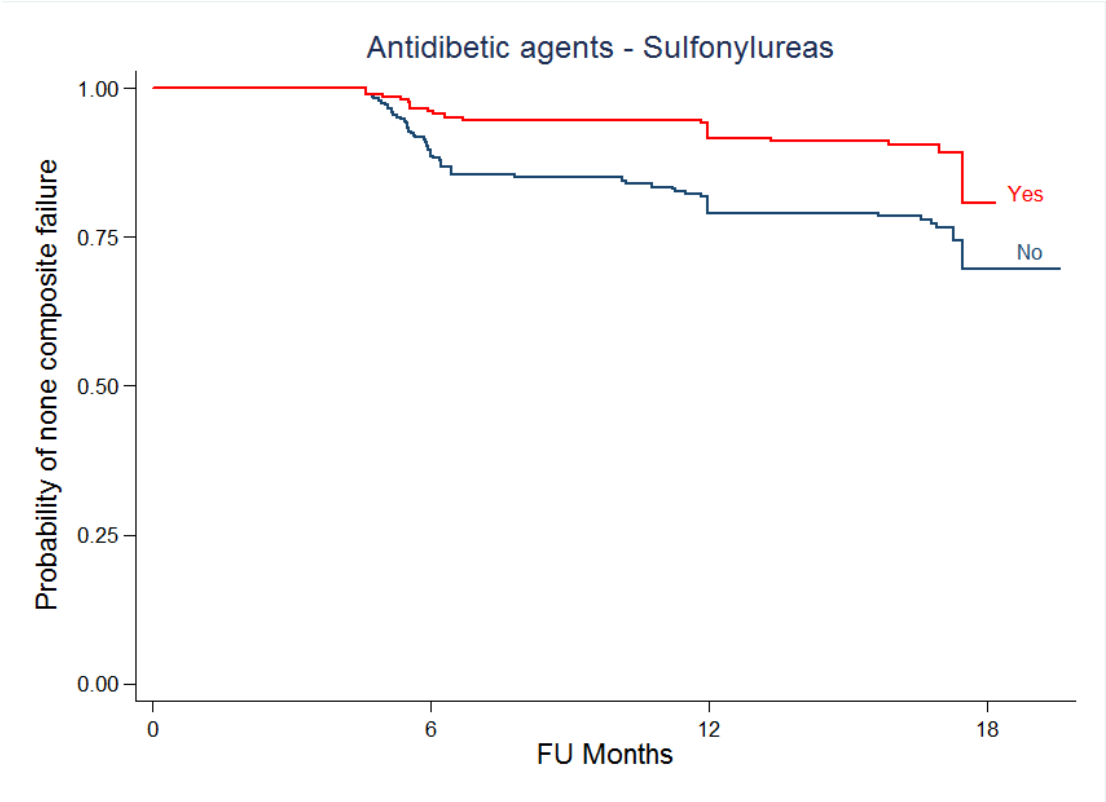
รูปที่ 5 แสดง Kaplan-Meier Survival Plot แสดงโอกาสการปราศจาก MACE ระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีประวัติได้รับยา Clopidogrel



รูปที่ 6 แสดง Kaplan-Meier Survival Plot แสดงโอกาสการปราศจาก MACE ระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีประวัติได้รับยา warfarin



รูปที่ 7 แสดง Kaplan-Meier Survival Plot แสดงโอกาสการปราศจาก MACE ระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีประวัติได้รับยา Sulfonylurea



3.4 ผลการศึกษาการควบคุมปัจจัยเสี่ยง

การควบคุม 5 ปัจจัยเสี่ยงหลักต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งเมื่อนำเกณฑ์ดังกล่าวมาพิจารณาว่าในการศึกษาของผู้วิจัยว่า PAD ในผู้ป่วยเบาหวานได้รับการดูแลให้เป็นตามเป้าหมายตามเกณฑ์ AHA และเกณฑ์ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์เท่าใด (ตารางที่ 9) พบว่าใน V4 เดือนที่ 18 การควบคุมปัจจัยเสี่ยงทำได้น้อยกว่าครึ่งหนึ่ง (50%) ทั้งหมดยกเว้นการสูบบุหรี่ที่ควบคุมกับ diastolic blood pressure ทำได้ดีเช่น 23.48% ของอาสาสมัครมีระดับ LDL level อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย และ 91.83% ของอาสาสมัครที่เลิกสูบบุหรี่ เมื่อประมวลในภาพรวมของการคุมปัจจัยเสี่ยงได้ตั้งเกณฑ์ว่าถ้าคุมได้ 3 ใน 5 ปัจจัย ถือว่า good control พบว่า 63.44% ของอาสาสมัครที่สามารถคุมในเกณฑ์ good control ได้ (รูป 8-13)

เมื่อเปรียบเทียบในแต่ละ visit จาก V1 - V4 พบว่า V4 มีอัตราการควบคุม diastolic blood pressure ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ V1 จาก 58.92% เป็น 73.10% ส่วนปัจจัยอื่นไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และที่น่าสนใจอีกประการเมื่อมองตามเกณฑ์ good control ก็พบว่า V4 ดีกว่า V1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 56.11 เป็น 63.44%

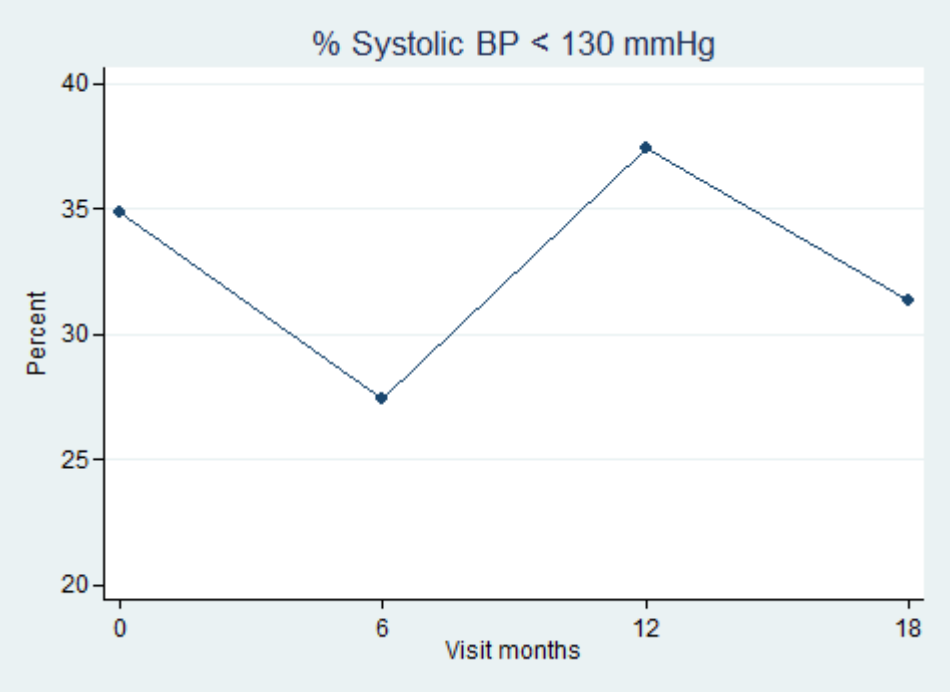
ตารางที่ 9 แสดงอัตราการแสดงการควบคุมปัจจัยเสี่ยงให้ได้ตามเป้าหมาย (%) ที่สามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงตามเกณฑ์ American Heart Association (AHA)[3] และอัตรา good control ในระหว่าง Baseline (V1), 6 เดือน (V2), 12 เดือน (V3), 18 เดือน (V4) การวิเคราะห์ทางสถิติเป็นการวิเคราะห์โดยใช่ V1 เป็น reference

Items	Baseline	Mon.6	Mon.12	Mon.18
Blood pressure (BP)				
Systolic BP < 130 mmHg* (%)	174 (34.87)	118 (27.44)	132 (37.39)	99 (31.33)
Systolic BP ≥ 130 mmHg (%)	325 (65.13)	312 (72.56)	221 (62.61)	217 (68.67)
OR	Ref.	0.70	1.12	0.88
95% CI		0.54 – 0.89	0.87 – 1.44	0.67 – 1.16
p-value		0.004	0.384	0.372
Blood pressure (BP)				
Diastolic BP < 80 mmHg* (%)	294 (58.92)	238 (55.35)	253 (71.47)	231 (73.10)
Diastolic BP ≥ 80 mmHg (%)	205 (41.08)	192 (44.65)	101 (28.53)	85 (26.90)
OR	Ref.	0.88	1.82	2.06
95% CI		0.70 – 1.10	1.40 – 2.37	1.54 – 2.75
p-value		0.251	0.000	0.000
LDL				
< 70 mg/dL* (%)	54 (21.69)	35 (23.18)	36 (26.47)	27 (23.48)
≥ 70 mg/dL (%)	195 (78.31)	116 (76.82)	100 (73.53)	88 (76.52)
OR	Ref.	1.09	1.43	1.26
95% CI		0.70 – 1.69	0.3 – 2.22	0.80 – 2.01
p-value		0.716	0.106	0.320
HbA1C				
< 7 %* (%)	78 (31.97)	61 (30.96)	69 (36.51)	47 (32.41)
≥ 7 % (%)	166 (68.03)	136 (69.04)	120 (63.49)	98 (67.59)
OR	Ref.	1.00	1.29	1.08
95% CI		0.73 – 1.36	0.96 – 1.75	0.78 – 1.49
p-value		0.996	0.095	0.660
Smoking**				
Never/Former* (%)	459 (91.80)	459 (91.80)	443 (91.72)	427 (91.83)
Current (%)	41 (8.20)	41 (8.20)	40 (8.28)	38 (8.17)
Good control				
Poor (%)	140 (43.89)	118 (49.58)	79 (34.50)	68 (35.56)
Good (%)	179 (56.11)	120 (50.42)	150 (65.50)	118 (63.44)
OR	Ref.	0.81	1.48	1.51
95% CI		0.62 – 1.04	1.10 – 1.98	1.11 – 2.06
p-value		0.103	0.009	0.008

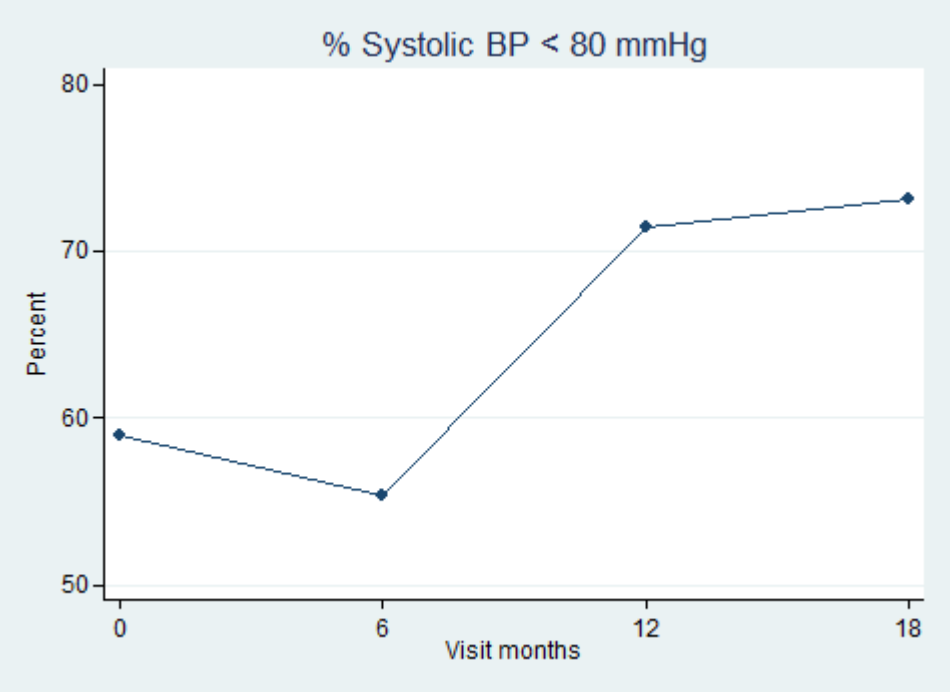
* These classified as “controlled” according to AHA guideline, PAD = peripheral arterial disease, BP = blood pressure, LDL = low density lipoprotein, good control นิยามคือการมีอัตราการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอยู่ตามเป้าหมาย AHA อย่างน้อย 3 ด้านใน 5 ด้าน

**Assumed that smoking habit not change during follow-up visit Analyzed by using Generalized Estimating Equation (GEE) regression

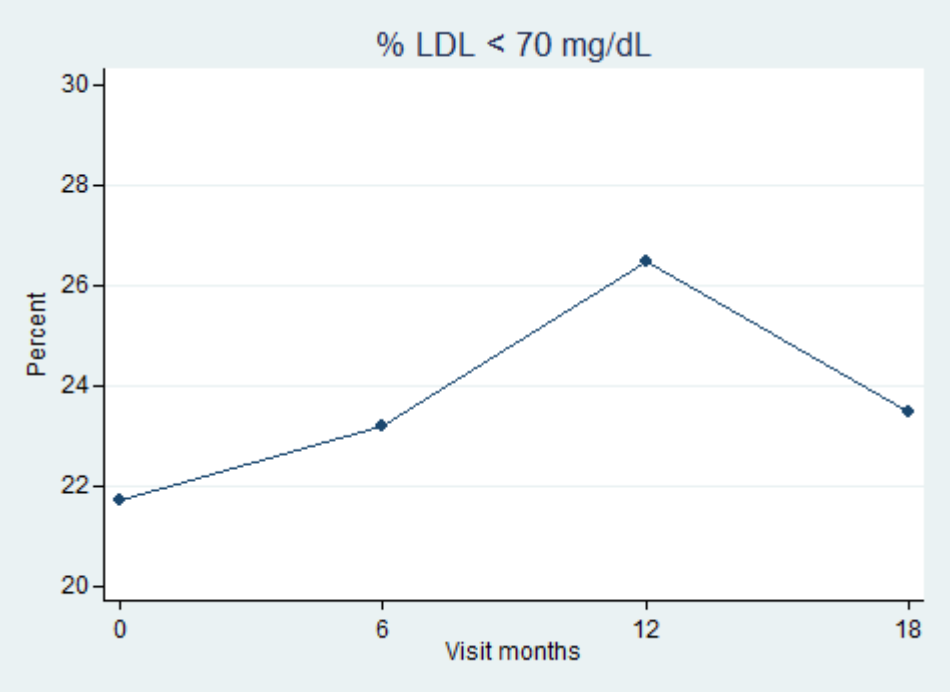
รูปที่ 8 แสดงอัตราการบรรลุเป้าหมายควบคุมปัจจัยเสี่ยง systolic blood pressure ตามเกณฑ์ระหว่าง baseline (V1), 6 เดือน (V2), 12 เดือน (V3), 18 เดือน (V4)



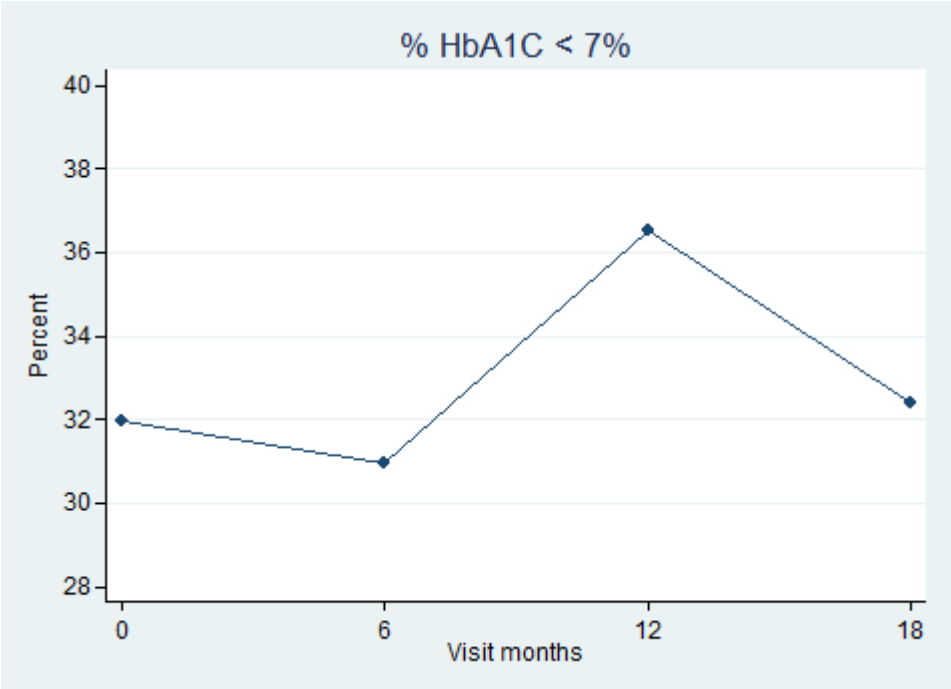
รูปที่ 9 แสดงอัตราการบรรลุเป้าหมายควบคุมปัจจัยเสี่ยง diastolic blood pressure ตามเกณฑ์ AHA guideline ระหว่าง baseline (V1), 6 เดือน (V2), 12 เดือน (V3), 18 เดือน (V4)



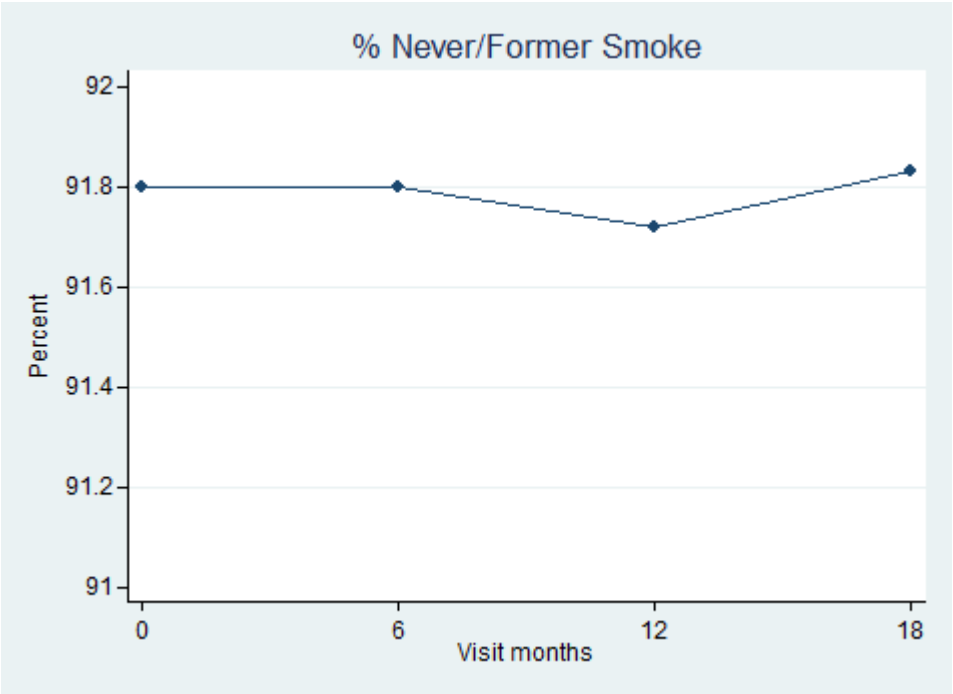
รูปที่ 10 แสดงอัตราการบรรลุเป้าหมายควบคุมปัจจัยเสี่ยง LDL ตามเกณฑ์ระหว่าง baseline (V1), 6 เดือน (V2), 12 เดือน (V3), 18 เดือน (V4)



รูปที่ 11 แสดงอัตราการบรรลุเป้าหมายควบคุมปัจจัยเสี่ยง HbA1C ตามเกณฑ์ระหว่าง baseline (V1), 6 เดือน (V2), 12 เดือน (V3), 18 เดือน (V4)



รูปที่ 12 แสดงอัตราการบรรลุเป้าหมายควบคุมปัจจัยเสี่ยงการหยุดสูบบุหรี่ ตามเกณฑ์ระหว่าง baseline (V1), 6 เดือน (V2), 12 เดือน (V3), 18 เดือน (V4)



รูปที่ 13 แสดงอัตราการบรรลุเป้าหมายควบคุมปัจจัยเสี่ยงตามเกณฑ์ good control ระหว่าง baseline (V1), 6 เดือน (V2), 12 เดือน (V3), 18 เดือน (V4)

4. บทวิจารณ์

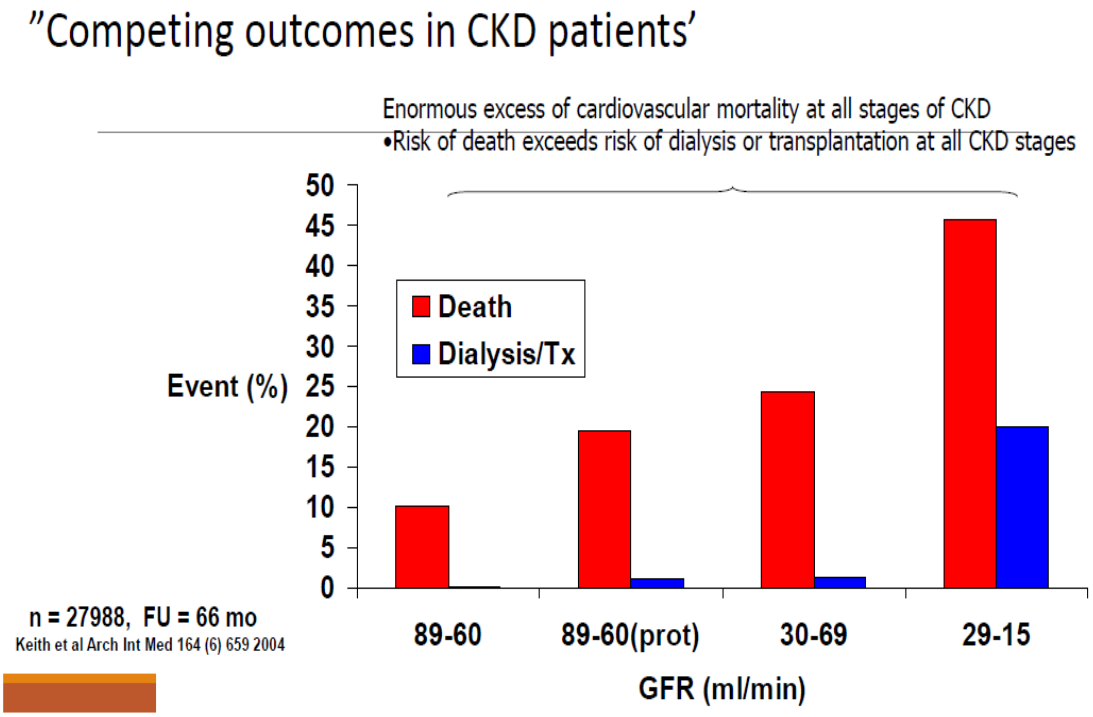
ตามจุดประสงค์ที่ 1 พบว่าการศึกษาจากการติดตามผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานที่เป็น PAD จำนวน 500 คนในระยะเวลาติดตาม 18 เดือนพบว่ามีอัตราการเสียชีวิต 43 คน (8.6%) และเมื่อรวมเป็น MACE พบ 95 คน (19%) โดยปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของเหตุการณ์ MACE (จุดประสงค์ที่ 2) คือการมีประวัติ gangrene, chronic leg ulcer, การมีประวัติโรคไตเรื้อรัง, การมีประวัติได้รับการผ่าตัด aortic surgery, รวมถึงการได้ยา warfarin, clopidrogrel แต่นับว่า aortic surgery มีความสัมพันธ์เป็นปัจจัยเสี่ยงจริงแต่ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวเกิดเพียง 2 รายดังจะเห็นว่า confidence interval กว้างมาก ส่วนประวัติการได้รับ sulfonylurea กลับทำให้เกิด MACE ลดลง หรือกว่าอีกประการว่าการได้รับยา sulfonylurea เป็น protective effect และการมีประวัติหัวใจวายเรื้อรัง ความสัมพันธ์แบบ marginal significant กับการเพิ่มของ MACE (P = 0.06)

อัตราการเสียชีวิตในการศึกษานี้พบ 8.6% ในการศึกษานี้ในระยะการศึกษา 18 เดือน แต่จากการศึกษาในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ในอดีตของกลุ่มวิจัยพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มนี้เสียชีวิตถึง 56.5%[1] ในระยะเวลา 3 ปีที่ติดตาม ถึงแม้ว่าระยะเวลาการศึกษาจะไม่เท่ากัน แต่คงเป็นการยากที่อัตราการเสียชีวิตในการศึกษาปัจจุบันจะมาใกล้เคียงหรือสูงกว่าการศึกษาในอดีตเมื่อศึกษาครบ 3 ปีจากแนวโน้มที่ผ่านมา ที่เป็นเช่นนี้น่าจะอธิบายเพราะผู้ป่วยในการศึกษาในอดีตเป็นผู้ป่วยเบาหวานมีแผลจากการขาดเลือดรุนแรงทุกคน (critical limb ischemia) ซึ่งกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตอยู่แล้ว ตามการศึกษาของสหรัฐจะพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเสียชีวิตปีราว 20% ต่อปี[3] แต่ในการศึกษาปัจจุบันทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานและขาขาดเลือดรุนแรง (critical limb ischemia) เพียง 36.6% (183 คน) จึงน่าจะอธิบายได้ว่าเหตุใดจึงมีอุบัติการณ์การเสียชีวิตต่ำในกลุ่มนี้

จากข้อมูลจะพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการเท้า gangrene หรือ chronic ulcer จะมีการเกิด MACE ได้ถึง 25% ในระยะเวลา 1 ปีสิ่งนี้สอดคล้องกับการค้นพบในข้อมูลทางตะวันตกที่พบว่ากลุ่มที่มีขา gangrene หรือ chronic ulcer มีโอกาสเสียชีวิตปีละ 20% (AHA guideline)[5] นอกจากนั้นพบว่าจาก REACH registry ก็พบว่าถ้าเทียบกันระหว่างค่าใช้จ่ายหลังการเกิด MI, stroke และ PAD[6] จะเห็นว่าในกลุ่ม PAD ผู้ป่วยจะเป็นกลุ่มที่ใช้เงินในการรักษาพยาบาลสูงที่สุด เพราะจะต้องกลับมานอนโรงพยาบาลบ่อยครั้งนอกจากเรื่องปัญหาที่ขา ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีโรคร่วมสูงได้แก่โรคหัวใจกับโรคสมองเกิดบ่อย ดังนั้นการพบว่าผู้ป่วยมีขาเน่าหรือมีแผลเรื้อรังที่ขาร่วมกับ เบาหวานต้องป้องกันปัญหาเหล่านี้อย่างเข้มข้น การป้องกันที่ดีที่สุดคือการควบคุมปัจจัยเสี่ยง (จะกล่าวรายละเอียดภายหลัง)

ปัจจัยด้านไตวายเรื้อรังนับว่าเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับ MACE สูงในกลุ่มนี้ มีการศึกษามากมายพบว่าผู้ป่วยโรคไตจะเสียชีวิตได้สูง โดยมีหลักฐานจากการศึกษาที่ California ประเทศสหรัฐอเมริก[7] (รูปที่ 14) พบว่า 27988 คน พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ไป (cohort study) โดยแบ่งแยกกันตามในระดับ Glomerular Filtration Rate (GFR) ที่ต่างกันจะพบว่าสัดส่วนโอกาสของผู้การเสียชีวิต (graph สีแดง) จะมากกว่าผู้ที่ได้รับการทำ renal replacement therapy (graph สีน้ำเงิน) (renal transplantation หรือ peritoneal dialysis หรือ hemodialysis) สาเหตุเสียชีวิตส่วนมากก็มาจากโรคหัวใจและ stroke โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานจากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาในผู้ป่วยเบาหวาน 6251 คนพบอัตราการเป็นโรคไต 26-28%[8] ซึ่งถือว่าพบบ่อย

รูปที่ 14 แสดงพยากรณ์ของผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง ในแง่โอกาสการเสียชีวิตและโอกาสการได้ทำ renal replacement therapy



ผู้ป่วยที่ได้รับยาบางอย่างจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด MACE ได้แก่ clopidrogrel, warfarin นักวิจัยวิเคราะห์เบื้องต้นอาจคิดว่าโดยปกติผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงมักจะได้ Aspirin gr1 แต่ในกรณีที่มี complex atherosclerosis หรือ resistant ต่อ ASA จึงจะได้ clopidrogrel หรือ warfarin เช่นเคยได้ aspirin แต่ยังเกิดอาการอยู่จึงได้ยา 2 ตัวนี้ ดังนั้นเมื่อ complex atherosclerosis เช่นนี้น่าจะมีรอยโรคของหลอดเลือดแข็งตัวแบบที่อันตราย (unstable plaque) เกิดหลอดเลือดตีบตันง่าย จึงทำให้เกิดอุบัติการณ์ MACE สูงในกลุ่มนี้ แต่เมื่อมาวิเคราะห์ร่วมกับภาวะประวัติที่เป็นโรคหัวใจหรือโรคสมองขาดเลือด (history of unstable plaque) ในการวิเคราะห์ทั้งระดับ univariate และ multivariate analysis กับไม่พบความสัมพันธ์ใด ดังนั้นประวัติการทานยาทั้งสองเป็น independent predictive factor ในการวิเคราะห์ Cox regression model ส่วนเหตุผลที่อธิบายว่าเหตุใดยาทั้งสองจึงมักเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด MACE นักวิจัยสันนิษฐาน 3 ประการคือ ประการที่ 1 ผู้ป่วยที่มี PAD ที่มาขอรับการผ่าตัดที่มีโรคหัวใจหรือโรคสมองที่รุนแรงได้รับยาทั้งสองอย่างมาในขั้นตอนการให้คำปรึกษาความเสี่ยงและประโยชน์จากการผ่าตัด พบว่ากว่าครึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะปฏิเสธการรักษาเพราะพบว่าความเสี่ยงภาวะแทรกซ้อนช่วงหลังผ่าตัดจะสูง (post-operative complication) จึงทำให้เกิดอุบัติการณ์ของ worsening PAD สูงในกลุ่มนี้ ประการที่ 2 ผู้ป่วยที่มี PAD ที่จะมารับการผ่าตัด และรับยา dual antiplatelet ที่บ่อยคือ ASA ร่วมกับ clopidrogrel จากการทำ coronary intervention (ในรายใส่ coronary stent) ศัลยแพทย์มักจะไม่สามารถทำการผ่าตัดใด ๆ ได้เลย ตราบใดที่มี clopidrogrel เพราะการหยุดยานี้จะทำได้ในอีก 6 เดือนหลังใส่ stent ทำให้เกิด worsening PAD ได้ และประการสุดท้ายผู้ป่วยที่ได้ clopidrogrel หรือ warfarin ว่าเกิดจากภาวะแทรกซ้อนด้าน hemorrhagic complication เช่น เลือดคั่งในสมองเป็นต้น ได้สูงขึ้นซึ่งก็จะเพิ่มอุบัติการณ์เกิด MACE เช่นกัน

ส่วนการมีประวัติรับประทาน sulfonylurea แล้วเป็น protective ต่อการเกิด MACE สิ่งนี้นักวิจัยค่อนข้างประหลาดใจเพราะสวนทางกับหลักฐานทางการแพทย์ที่พบว่า การได้ sulfonylurea จะทำให้เสียชีวิตมากขึ้น จากการศึกษา systematic review ของ 31 randomised controlled trial พบว่าการได้ยา sulfonylurea ร่วมกับ metformin จะเพิ่ม mortality (odd ratio 1.432 (1.068-1.918))[9] จากการศึกษาลึกลงถึงประเภทของ sulfonylurea พบว่ามีหลายประเภทบางประเภทกลับลด mortality บางประเภทเพิ่ม mortality ในการศึกษา systematic review ศึกษาระหว่าง sulfonylurea 4 ประเภทขอยาดังกล่าวกับความเสี่ยงต่อ cardiovascular event ดังนี้[10] ตัวที่มีความเสี่ยงต่อ cardiovascular event อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Glimepiride (odd ratio=1.37, p=0.06) สำหรับ Gliclazide และ Glibenclamide มี odd ratio 0.81และ 0.95 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.49, 0.75 ตามลำดับ) ส่วน Glipizide มี odd ratio= 1.28, p=0.54 ซึ่งสรุปว่า Sulfonylurea ตัวที่มีผลต่อ cardiovascular event มากที่สุดคือ Glimepiride จากการวิเคราะห์ในการศึกษานี้สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ sulfonylurea คือ Glipizide เป็น 46.15%, Glibenclamide เป็น 20.87%, Gliclazide เป็น 25.38%, Glimepiride เป็น 7.69% จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นว่า sulfonylurea ที่อันตรายในการศึกษานี้มีทานอยู่เพียง 7.69% สิ่งนี้ทำให้เข้าใจว่าผลการศึกษา sulfonylurea ไม่ทำให้ MACE เพิ่มขึ้นในการศึกษานี้

เนื่องจาก PAD มีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) การรักษาที่สำคัญคือการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ดังนั้นภาวะดังกล่าวทำได้โดยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดเป็นสิ่งสำคัญและเป็นจุดประสงค์หนึ่งในการศึกษานี้ (วัตถุประสงค์ที่ 3) สมาคมต่างๆ ทั่วโลก รวม American Heart Association (AHA) และราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยได้ตั้งเป้าหมายการควบคุมปัจจัยเสี่ยงในผู้ที่เป็น PAD ในผู้ป่วยเบาหวานไว้ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น (ในหัวข้อ 1.2) การศึกษานี้พบว่าการคุมปัจจัยเสี่ยงในช่วง 18 เดือนที่ผ่านมาพบว่าการควบคุมปัจจัยเสี่ยงทำได้น้อยกว่า 50% ยกเว้นเรื่องการสูบบุหรี่ที่ควบคุมได้ดีกับ diastolic blood pressure ยกตัวอย่างเช่น มีเพียง 23.48 % ของผู้ป่วยมีระดับ LDL level อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย อย่างไรก็ตามมี 91.83% ของผู้ป่วย PAD ที่เลิกสูบบุหรี่ ซึ่งสามารถการควบคุมได้ไม่เต็มที่อาจเกิดจากได้หลายสาเหตุ ได้แก่ ผู้ป่วยจำไม่ได้ หรือไม่ให้ความสำคัญว่าตัวเองเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD) ไม่ทราบว่าโรค PAD ร่วมกับการเป็นเบาหวานต้องคุมปัจจัยเสี่ยงอย่างเข้มข้น ซึ่งถ้าเป็น PAD เกณฑ์เป้าหมายในการคุมปัจจัยเสี่ยงจะเข้มข้นกว่าในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เป็น PAD และอีกกลไกที่ทำให้การคุมปัจจัยเสี่ยงไม่ดีแพทย์สับสนระหว่าง normal range ในใบผลแล็ป ก็เพียงพอในการดูแลผู้ป่วย เช่น LDL < 100 mg/dL ถือว่าปกติแต่อันที่จริงในผู้ป่วยกลุ่ม PAD ในผู้ป่วยเบาหวานต้องมี LDL < 70 mg/dL เป็นต้น นอกจากนั้นรวมถึง compliance ของผู้ป่วยที่จะร่วมมือในการดูแลปัจจัยเสี่ยงตัวเองโดยเฉพาะการรับประทานอาหาร แต่ถึงอย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบในแต่ละ visit จาก V1-V4 เมื่อเทียบระหว่าง V1-V4 พบว่า V4 มีอัตราการควบคุม diastolic blood pressure ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ V1 จาก 58.92% เป็น 73.10% ส่วนปัจจัยอื่นไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และที่น่าสนใจเมื่อมองตามเกณฑ์ good control ก็พบว่า V4 ดีกว่า V1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 56.11 เป็น 63.44% นับได้ว่าการคุมปัจจัยเสี่ยงมีเนวโน้มที่ดีขึ้น

5. ข้อจำกัดการศึกษา

- การศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างจำนวน 500 คนซึ่งไม่ได้มาจากการคำนวณ (sample size calculation) ถึงแม้เป็นปริมาณที่ไม่เคยมีการศึกษาใน subset ขนาดใหญ่เช่นนี้มาก่อน ดังนั้นข้อมูลผลการศึกษาอาจไม่เป็นข้อมูลของประชากรทั้งหมด แต่จะเป็นข้อมูลของอาสาสมัครในโครงการวิจัยเฉพาะ 500 คน ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญอาจเกิดขึ้นโดยบังเอิญ (by chance)

- การศึกษานี้ทำในศูนย์การแพทย์ tertiary care เช่นคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของระบบสุขภาพในประเทศไทยทั้งระบบได้ เช่นการศึกษานี้มีความชุกของ PAD ในการศึกษานี้ในปีที่ 1 พบว่าผู้ป่วยเบาหวาน ความชุกของโรค PAD 12.7% โดยในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลลำพูน และโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ คือ 16.2% (154/947) 10.7% (98/914) และ 8.8% (34/386) ตามลำดับ จะเห็นว่าในการศึกษาที่ทำที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยความชุกสูงมากกว่าโรงพยาบาลชุมชน ตัวเลขดังกล่าวน่าจะสะท้อนว่าในศูนย์การแพทย์จะพบโรคซับซ้อนและพบ PAD ได้บ่อยกว่า แต่ด้วยข้อจำกัดนี้กลุ่มวิจัยจึงได้ไปร่วมมือทำการศึกษากับ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ และโรงพยาบาลลำพูนเช่นเดิมในด้านการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด MACE และปัจจัยเสี่ยง เพื่อให้ข้อมูลที่มาจากระบบสุขภาพที่ระดับต่างๆ กัน ผลสรุปการศึกษาน่าจะเป็นตัวแทนในแนวกว้างขึ้นกว่าข้อสรุปของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

6. สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้อุบัติการณ์การเกิด MACE ในระยะเวลา 18 เดือน ของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานที่มี PAD พบ 19% โดยมักจะเกิดในคนที่เป็นขาขาดเลือดแบบมี gangrene, chronic ulcer มีประวัติไตวายและได้รับยา clopidrogrel และ warfarin แพทย์และพยาบาลควรใส่ใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในการดูแลปัจจัยเสี่ยงอย่างเข้มข้น แต่ในการศึกษานี้พบว่าการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดแข็งทำได้ไม่ตรงตามเป้าหมายจำนวนมาก และเนื่องจากข้อมูลที่จะมาวิเคราะห์ risk factor ต่อการเกิด cardiovascular morbidity/ mortality ยังมีไม่มากพอในการวิเคราะห์โดยเฉพาะการเสียชีวิต การศึกษานี้ต้องการสนับสนุนในการทำต่อไปในปีที่ 3 ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Junrungsee S, Kosachunhanun N, Wongthanee A, Rerkasem K. History of foot ulcers increases mortality among patients with diabetes in Northern Thailand. Diabetic Med. 2011;28:608-11.

2. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg. 2000;31:S1-s296.

3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1239-312.

4. Thai Medical Council TRCoPoT. Guideline for tertiary care in arterial disease prevention Bangkok: 2011.

5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006;113:e463-654,

6. Smolderen KG, Bell A, Lei Y, Cohen EA, Steg PG, Bhatt DL, et al. One-year costs associated with cardiovascular disease in Canada: Insights from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Can J Cardiol. 2010;26:297-305.

7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164:659-63.

8. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. JAMA. 2016;316:602-10.

9. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2011;13:221-8.

10. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15:938-53.

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุน

1. ผลการตีพิมพ์ผลการวิจัยในวารสารระดับชาติและระดับนานาชาติ
   1.1 ผลงานตีพิมพ์ผลการวิจัยในวารสารนานาชาติ Annals of Vascular Disease (ดังเอกสารแนบ 1.1)
   1.2 รับรองการตีพิมพ์บทความในวารสารระดับชาติ The Thai Journal of Surgery (ดังเอกสารแนบ 1.2)
2. ผลการเสนอผลงานวิจัยลงในที่ประชุมระดับชาติหรือนานาชาติ
   2.1 เสนอผลงานวิจัยเรื่อง “ภาวะโภชนาการและลักษณะการบริโภคอาหารของผู้ป่วยแผลเรื้อรังที่เท้าจากขาดเลือด” ในงานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 1 ของสมาคมแผลไหม้และสมานแผล (แห่งประเทศไทย) (ดังเอกสารแนบ 2.1)
   2.2 เสนอผลงานวิจัยในงาน “มหกรรมงานวิจัยแห่งชาติ 2559 (Thailand Research Expo 2016)” (ดังเอกสารแนบ 2.2)
3. ผลการจัดอบรมโรคเท้า PAD-DM ในเครือข่ายจังหวัดภาคเหนือ (ดังเอกสารแนบ 3)
4. ผลการออกรายการวิทยุ เล่าขานงานวิจัยเรื่องการดูแลเท้าในผู้ป่วยเบาหวานและขาขาดเลือด
   4.1 ออกรายการวิทยุ เล่าขานงานวิจัยเรื่อง ชะตากรรมของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงตีบตันที่ขาในผู้ป่วยเท้าเบาหวาน (ปีที่ 2) (ดังเอกสารแนบ 4.1)
   4.2 ออกรายการวิทยุ เล่าขานงานวิจัยเรื่อง เบาหวานขั้นเทพ (ดังเอกสารแนบ 4.2)
5. ตัวอย่างเอกสารเผยแพร่ความรู้เรื่อง โรคเท้าเบาหวาน ลงในสารที่ปรึกษาชุมชนของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ (ดังเอกสารแนบ 5)
6. ผลการนำข้อมูลจากการค้นพบในปีที่ 1 ในด้านการค้นหา PAD ในผู้ป่วยเบาหวานลงให้บริการตรวจคนในชุมชนอำเภอแม่แจ่ม จังหวัดเชียงใหม่ (ดังเอกสารแนบ 6)
7. ผลการเสนอผลงานวิจัยในปีที่ 2 กับ NCD board ของสำนักงานสาธารณสุข จังหวัดเชียงใหม่ (ดังเอกสารแนบ 7)
8. ผลการอบรมพยาบาลผู้ชำนาญการด้านแผล (ดังเอกสารแนบ 8)

ภาคผนวก

แสดงระยะเวลาการเก็บข้อมูล ในแต่ละ visit

ปีที่ 1 ระยะเวลาดำเนินโครงการ 1 มิถุนายน 2557 – 31 พฤษภาคม 2558

Visit 1	- เก็บข้อมูลตามระยะเวลาใน proposal	เดือนมิถุนายน – พฤศจิกายน 2557
	- เก็บข้อมูลจริง	ประมาณ 15 พฤษภาคม 2557 – 20 กุมภาพันธ์ 2558
Visit 2	- เก็บข้อมูลตามระยะเวลาใน proposal	เดือนธันวาคม 2557 – กุมภาพันธ์ 2558
	- เก็บข้อมูลจริง	ประมาณ 16 ตุลาคม 2557 – 2 สิงหาคม 2558

ปีที่ 2 ระยะเวลาดำเนินโครงการ 16 ตุลาคม 2558 – 15 ตุลาคม 2559

Visit 3	- เก็บข้อมูลตามระยะเวลาใน proposal	เดือนตุลาคม 2558 – มกราคม 2559
	- เก็บข้อมูลจริง	ประมาณ 26 มีนาคม 2558 – 25 กุมภาพันธ์ 2559
Visit 4	- เก็บข้อมูลตามระยะเวลาใน proposal	เดือนเมษายน - กรกฎาคม 2559
	- เก็บข้อมูลจริง	ประมาณ 02 ตุลาคม 2558 – 28 มิถุนายน 2559