

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง



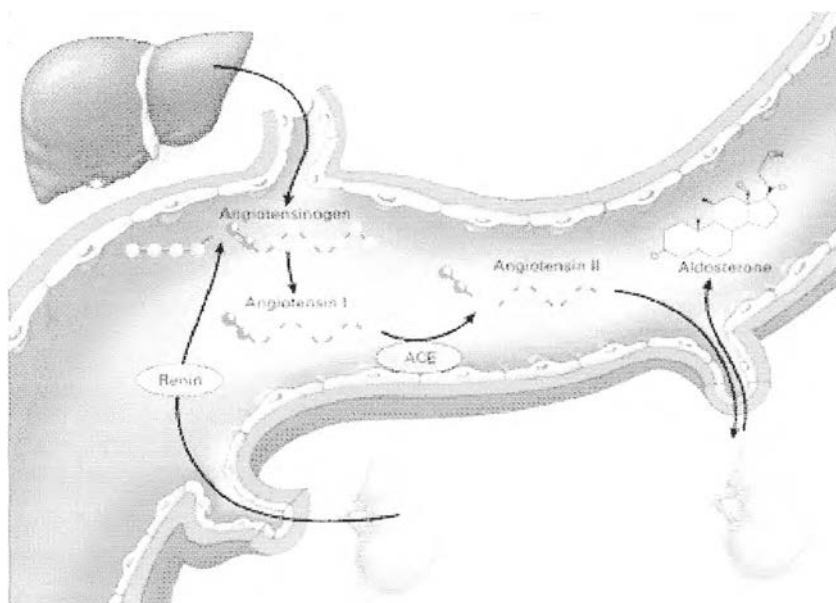
แนวคิดและทฤษฎี

The Renin–Angiotensin–Aldosterone System

ไตมีบทบาทสำคัญในการปรับสมดุลของเกลือแร่และน้ำ^{18 19} โดยการดูดซึมกลับของเกลือแร่และน้ำ ในขณะที่ร่างกายขาด และขับส่วนเกินออกเมื่อร่างกายได้รับเกลือแร่และน้ำมากเกินไป โดยอาศัยกลไกการทำงาน concentrating, diluting mechanism.

การทำงานของไตที่ปกติต้องได้รับเลือดจากหัวใจที่เพียงพอ (ประมาณ 25% ของ cardiac output). ดังนั้นในคนไข้ heart failure ซึ่งมี cardiac output ลดลงจึงมีการทำงานของไตที่ผิดปกติ เช่น มีการลดลงของการขับเกลือแร่และน้ำ ทำให้เกิดการบวมน้ำ.

การปรับสมดุลของเกลือแร่และน้ำในภาวะปกติ อาศัยกลไกหลายอย่าง รวมทั้งฮอร์โมน เช่น renin ซึ่งสร้างจาก juxtaglomerular cells ของ afferent renal arterioles และ macula densa cells ของ distal tubule²⁰⁻²²; aldosterone จาก ต่อม adrenal (รูปที่ 1).



รูปที่ 1 แสดงระบบ The Renin–Angiotensin–Aldosterone System

(ดัดแปลงจาก Karl T. Weber, M.D., N Engl J Med: 345:23: 1690)

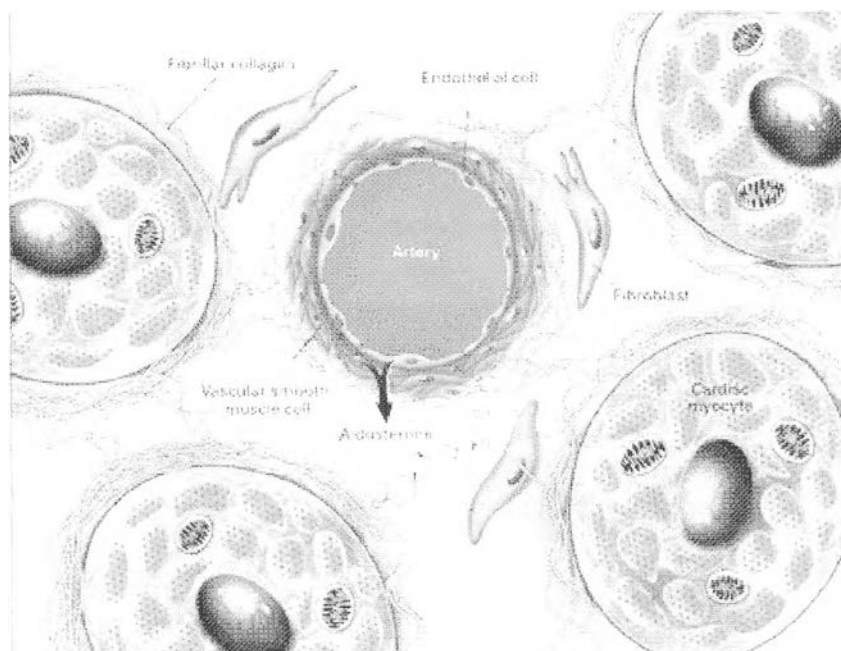
Renin จะเปลี่ยน angiotensinogen ในกระแสเลือด ซึ่งสร้างจากตับให้กลายเป็น angiotensin I และถูก Angiotensin-converting enzyme ซึ่งอยู่ที่ plasma membrane ของ endothelial cells เปลี่ยนให้เป็น angiotensin II ในที่สุด.

Angiotensin II มีฤทธิ์ที่สำคัญหลายอย่าง เช่น ทำให้เกิด vasoconstriction ของ arterioles และการดูดซึ่มกลับของโซเดียมที่ proximal segments ของไต. นอกจากนี้ยังกระตุ้น adrenal cortex บริเวณ zona glomerulosa ให้หลั่ง aldosterone ทำให้เกิดการดูดซึ่มกลับของโซเดียม และการขับโปแตสเซียม โดย epithelial cells ในไต, ลำไส้, ต่อมเหงื่อและต่อมน้ำลาย. ฮอรโมนนี้มีผลต่อการคั่งของเกลือโซเดียมในคนไข้โรคหัวใจวาย, โรคตับแข็งและโรคไตชนิด nephrotic syndrome²³⁻²⁵

นอกจาก angiotensin II และ aldosterone จะมีบทบาทในการรักษาสมดุลของเกลือแร่และน้ำแล้ว ยังมีผลด้านอื่นต่อการรักษาสมดุลของระบบไหลเวียนโลหิตได้แก่ ระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulation of blood) โดยทำให้มีการเพิ่มการสร้างของ plasminogen-activator inhibitor type 1 และกระตุ้นเกล็ดเลือดให้เกาะกลุ่มที่ตำแหน่งของ bleeding²⁶; ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด arterioles เวลาที่มี contraction of intravascular volume²⁷; และยังกระตุ้นให้มีการกระหายน้ำด้วย.²¹

Angiotensin II และ aldosterone ยังมีบทบาทในกลไกการอักเสบและซ่อมแซมเนื้อเยื่อเวลา มีภัยอันตรายต่อเนื้อเยื่อ (regulating inflammatory และ reparative processes).^{28 29} โดยกระตุ้นการสร้าง cytokine , ชักนำเซลล์อักเสบมายังบริเวณอักเสบ (chemotaxis), กระตุ้น macrophages³⁰ และกระตุ้น growth ของ fibroblasts และการสร้าง type I และ III fibrillar collagens ทำให้มีการสร้าง scar tissue.³¹

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า มี aldosterone synthase messenger RNA (mRNA) และการสร้าง aldosterone โดย endothelial cells และ vascular smooth-muscle cells ในหัวใจและหลอดเลือด (รูปที่ 2).³²⁻³⁴



รูปที่ 2 แสดงการสร้าง aldosterone โดย Endothelial cells และ vascular smooth-muscle cells ในเส้นเลือด Intramyocardial Coronary Artery.

(ดัดแปลงจาก Karl T. Weber, M.D., N Engl J Med: 345:23: 1692)

การสร้าง aldosterone เฉพาะที่ โดยหัวใจถูกควบคุมโดย angiotensin II. บทบาทของ aldosterone ที่สร้างนี้ ยังไม่ทราบแน่ชัด , แต่จากหลักฐานเบื้องต้นพบว่าอาจมีต่อ tissue repair หลังจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (myocardial infarction).³⁵

Aldosterone และกลไกการเกิดหัวใจวาย

จากหลักฐานพบว่า ในระยะแรกของหัวใจวายจะมีการเพิ่มขึ้นของ intravascular volume และ extravascular volume expansion ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และเกิดการบวมน้ำ. ผลการศึกษาทาง renal hemodynamics พบว่า มีลดลงของ renal blood flow และ glomerular filtration³⁶⁻³⁹ มีการคั่งของโซเดียม พบได้ทั้งในปัสสาวะ, อุจจาระ, เหงื่อและน้ำลาย โดยเป็นผลจาก aldosterone.⁴⁰ โดยปริมาณของ aldosterone ในปัสสาวะและในพลาสมาที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการคั่งของโซเดียมและน้ำทั้งที่ renal และ extrarenal sites.

ในคนปกติที่มีการบริโภคอาหารที่มีปริมาณเกลือปกติ จะมีการหลั่ง aldosterone ประมาณ 100 -175 μg (277 to 485 nmol) ต่อวัน แต่ในคนไข้หัวใจวาย, การหลั่ง aldosterone อาจสูงถึง 400- 500 μg (1100 to 1400 nmol) ต่อวัน.⁴¹ ค่า plasma aldosterone ปกติเท่ากับ 5- 15 ng per

deciliter (139 - 416 pmol per liter) แต่อาจสูงถึง 300 ng per deciliter (8322 pmol per liter) ในคนไข้หัวใจวาย

การหลั่ง Aldosterone ในคนไข้หัวใจวายถูกควบคุมโดยปัจจัยหลายอย่างเช่น angiotensin II, การเพิ่มขึ้นของ serum ไปแดงเซียม, ระดับของ plasma corticotropin ซึ่งพบว่าจะสูงขึ้นด้วยในคนไข้หัวใจวาย.⁴² ปัจจัยอื่นๆ เช่น circulating catecholamines, endothelins, arginine vasopressin, การลดลงของ metabolic clearance ของ aldosterone โดยตบเนื่องจากการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงตับ ก็ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ plasma aldosterone ในคนไข้หัวใจวายด้วยเช่นกัน. ความสำคัญของ aldosterone ต่อกลไกการเกิดหัวใจวาย และภาวะบวมอื่นๆ นั้นมีข้อมูลพบว่าการให้ยาที่มีฤทธิ์เป็น aldosterone-receptor-antagonist สามารถลดการบวมน้ำลงได้.⁴³⁻⁴⁵

aldosterone ยังมีผลต่อ coronary remodeling, renovascular remodeling, endothelial-cell และ baroreceptor dysfunction, inhibition of myocardial norepinephrine uptake รวมทั้ง reduced heart-rate variability.⁴⁶⁻⁴⁸

ในหนูทดลองที่ถูกตัดไตออก 1 ข้าง และ ให้อยา deoxycorticosterone or aldosterone ร่วมกับการให้เกลือ พบว่าเกิดความดันโลหิตสูง, nephrosclerosis และ perivascular fibrosis ของหลอดเลือด small arteries และ arterioles ของหัวใจและอวัยวะอื่นๆ.^{49 50} ผลการศึกษาชี้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง aldosterone กับการเกิด vascular remodeling โดย fibrous tissue ซึ่งเกิดหลังจากมีเซลล์อักเสบและ fibroblasts เข้าไปอยู่ใน perivascular space ของ เส้นเลือด. ผลการเปลี่ยนแปลงทางรูปร่างที่เกิดขึ้นนี้ เหมือนกับที่เกิดในภาวะหัวใจวายของคน และ มีผลเสียอย่างมากต่อการทำงานของหัวใจทั้งด้าน electrical และ mechanical function รวมทั้ง การขยายตัวของหลอดเลือด coronary (vasodilator reserve).⁵¹⁻⁵³

จากการศึกษาอื่นๆ พบว่า การเพิ่มขึ้นของ mineralocorticoid อย่างเรื้อรัง ร่วมกับการได้ salt loading ทำให้เกิด fibrosis ในเอเตรียมและเวนทริเคิล, ไนไต และ อวัยวะอื่นๆ ทั้งในคนและในสัตว์ทดลอง.⁵⁴⁻⁶⁴ ดังนั้น aldosterone อาจมีส่วนในการเกิด remodeling ของอวัยวะต่างๆ organs และ การเกิด fibrosis. โดยทั่วไปฮอร์โมนในระบบ renin-angiotensin-aldosterone สามารถเป็นเหตุให้เกิด vascular remodeling ได้.^{65 66}

ความสำคัญของ aldosterone ต่อการเกิด vascular remodeling ได้ถูกศึกษามากขึ้นโดยให้อยา spironolactone ซึ่งเป็น aldosterone antagonist. ในหนูทดลองที่ถูกตัดไตออก 1 ข้างและ ให้อยา aldosterone และ salt พบว่าการให้ spironolactone สามารถป้องกัน cardiac fibrosis ได้ แม้ว่าจะให้ในขนาดต่ำซึ่งจะไม่สามารถป้องกันการเกิดความดันโลหิตสูง หรือ กล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายโต (left ventricular hypertrophy).

ภาวะหัวใจวาย

ในคนไข้หัวใจวาย, มีการทำงานเพิ่มขึ้นของระบบ renin-angiotensin-aldosterone ที่ไม่เหมาะสมเนื่องจากไม่มีภาวะขาดเกลือหรือขาดน้ำ ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ intravascular และ extravascular volumes และ fibrosis ของหัวใจ, ไตและ อวัยวะอื่นๆ. ทำให้การดำเนินโรคของหัวใจวายแย่ลงเรื่อยๆ เกิดอาการของหัวใจวาย และ ตายจากโรคหัวใจ.

หัวใจวาย เริ่มจากการทำงานของ ventricle ผิดปกติ, ตามมาด้วยการคั่งของเกลือโซเดียมและน้ำ.^{67 68} คนไข้ที่มีการบีบตัวของหัวใจลดลง (reduced ejection fraction) ที่ยังปรับตัวได้ (compensated heart failure) จะมีอาการเหนื่อย เจาะเวลาออกแรงหนัก โดยไม่มีอาการและอาการแสดงของการบวมน้ำ. เมื่อคนไข้มีอาการเหนื่อยขณะพักหรือขณะออกแรงเพียงเล็กน้อย, แสดงว่าเข้าสู่ภาวะที่ปรับตัวไม่ได้ (decompensated heart failure).

ในคนไข้หัวใจวายที่ปรับตัวได้ จะมีอัตราส่วนของของโซเดียมต่อโปแตสเซียมในปัสสาวะมากกว่า 1.0 เนื่องจากการหลั่ง natriuretic peptides จากเอเดรียลและเวนทริเคิลที่ขยายตัว หัวใจวายที่ปรับตัวไม่ได้ เกิดเมื่อมีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไตอย่างปานกลางถึงอย่างมาก มีระดับของ Plasma renin activity เพิ่มขึ้น และ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ angiotensin II และ aldosterone. อัตราส่วนของของโซเดียมต่อโปแตสเซียมในปัสสาวะน้อยกว่าและ มีการเพิ่มขึ้นของ intravascular และ extravascular volumes.

จากการศึกษาของ Pitt B et. al. ในคนไข้ 1660 คน ที่มีหัวใจวายระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง (moderately severe or severe) พบว่าอัตราตายจากสาเหตุใดๆ ลดลง 30% ในคนไข้ที่ได้ยา spironolactone 25 mgต่อวัน (ร่วมกับยา ACE inhibitor และ ยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretic) เมื่อเทียบกับคนไข้ที่ได้ placebo.¹⁰ นอกจากนี้ยังมีการลดลงของอัตราตายอย่างกะทันหัน (sudden death) จากสาเหตุทางหัวใจ, อัตราตายจากหัวใจวาย และ อัตราการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจวาย. คนไข้ในการศึกษานี้มีระดับ base-line serum creatinine น้อยกว่า 2.5 mg per deciliter (221 nmol per liter); ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง เกิดขึ้นน้อยกว่า 2% ในคนไข้ที่ได้ spironolactone.

ถ้าพิจารณาบทบาทของ aldosterone ในการเกิด organ fibrosis โดยดูจากผลการศึกษา กลุ่มย่อย (substudy) ของ RALES พบว่า serum markers ของ การสร้าง collagen ในคนไข้ 261 คน.¹¹ (Markers of collagen synthesis มีความสัมพันธ์กับ morphologic evidence of cardiac fibrosis ในคนและในหนู.⁶⁹⁻⁷² โดยวัดระดับของ Serum N-terminal propeptide of type III procollagen เพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับอัตราตาย และ อัตราการนอนโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น. ซึ่งตรงกับผลการศึกษาที่พบว่า ระดับ propeptide เป็น independent predictor ต่ออัตรา

การตายในคนไข้ที่มี ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.¹² เมื่อดูที่เวลา 6 เดือน, ในคนไข้ที่ได้ placebo ,จะมีระดับของ propeptide และ markers อื่นๆ ของ collagen synthesis อยู่ในระดับเดียวกันหรือสูงกว่าที่ระดับ base-line. ผลของการลดอัตราการตายในคนไข้ ที่ได้รับ spironolactone พบว่าสัมพันธ์กับการลดลงของ serum propeptide. จากผลการศึกษานี้ช่วยยืนยันความสำคัญของ tissue collagen turnover และ fibrosis ในภาวะหัวใจวาย และ บ่งชี้ว่า spironolactone อาจช่วยในการลด fibrosis ดังกล่าว.

การประเมินการคลายตัวของหัวใจโดยใช้คลื่นสะท้อนเสียงดอปเปลอร์

การตรวจและการแปลผลการคลายตัวของหัวใจ ก่อนหน้านี้ต้องใช้วิธี invasive เช่น ใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดและหัวใจ วัดความดันเลือด ปริมาณเลือด ความหนาและ wall stress แล้วจึงนำมาคำนวณหา diastolic function ของหัวใจ วิธีนี้ไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ทันทีทางคลินิก ในปัจจุบันใช้ Doppler echocardiogram ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวก, non-invasive และสามารถตรวจหาได้ทันทีทางคลินิก

ปัจจุบันพบว่า ช่วง diastole ของหัวใจเป็น active process และต้องใช้พลังงานจาก adenosine triphosphate มาก จึงไม่ใช่ passive process อย่างที่เคยเข้าใจ

ปัจจัยที่มีผลต่อช่วงคลายตัวของหัวใจ (Diastole)

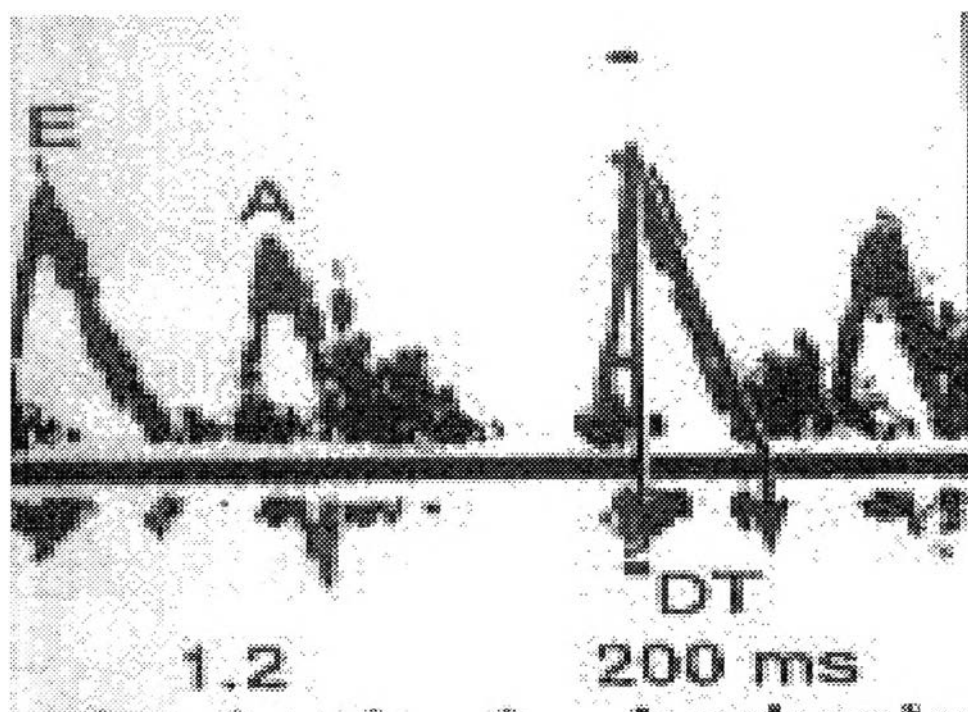
1. Left ventricular pressure-volume relationship ขึ้นอยู่กับความสมดุลของแรงดันจากภายนอก (ผลจากหัวใจอีกห้องรวมทั้งปอดและเยื่อหุ้มหัวใจ) และจากภายในกล้ามเนื้อหัวใจ (elastic force) นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับความดันใน LV, ขนาดของ LV และความหนาของกล้ามเนื้อของ LV ด้วย
2. อัตราและช่วงเวลาของการคลายตัวของ left ventricle โดยอัตราดังกล่าวมีผลต่อ early diastolic filling ส่วนขนาด (extent) ของการคลายตัวมีผลต่อ late diastolic filling ซึ่งถ้ามีการคลายตัวที่สมบูรณ์โดยที่ไม่มีเลือดเข้าไปบรรจุอีกจะผลให้ความดันลดลงต่ำถึง -13 ถึง -28 มิลลิเมตรปรอทได้เรียกว่ามี diastolic suction
3. Diastolic suction ตรงจุดสิ้นสุดของช่วง systole พบว่าเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจจะสั้นกว่าความยาวปกติ มีผลให้เก็บพลังงานเป็น elastic energy โดยที่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาตรเพียงเล็กน้อย มีผลให้เกิด recoil force มาก (เป็น negative pressure)
4. Mechanical interaction ระหว่าง left ventricle กับ right ventricle เกิดในช่วง

diastole ซึ่งมีความดันต่ำ ดังนั้นปริมาณเลือด ความดัน และความหนาของกล้ามเนื้อ ventricle ข้างหนึ่ง จะมีผลต่อ ventricle อีกข้างได้

5. เยื่อหุ้มหัวใจ กรณีที่เยื่อหุ้มหัวใจบีบรัด จะมีผลให้ ventricle ข้างหนึ่งข้างใดเพิ่มขนาด และ shift pressure volume curve ของ ventricle อีกข้างได้
6. Pulmonary cardiac pressure เช่น การใช้ positive end expiratory pressure สามารถลดความดันเลือดและ cardiac output ถ้าใช้มากกว่า 10 cmH₂O (8 mmHg) จะลดขนาดของ right ventricle และ left ventricle ในช่วง diastole ได้ด้วย
7. Visco-elastic properties เป็นแรงดัน (stress) ที่เกี่ยวข้องกับ การขยายตัวอย่างรวดเร็ว แม้จะมีผลน้อย แต่ในขณะที่มีอัตราการไหลของเลือดจาก left atrium เข้า left ventricle มาก โดยเฉพาะช่วง late diastole
8. Engorged coronary vasculature มีผลทำให้ผนังของ Left ventricle แข็งตั้งขึ้น และ อาจทำให้ End diastolic pressure ของ Left ventricle สูงถึง 18 mmHg ได้

Basic doppler approach

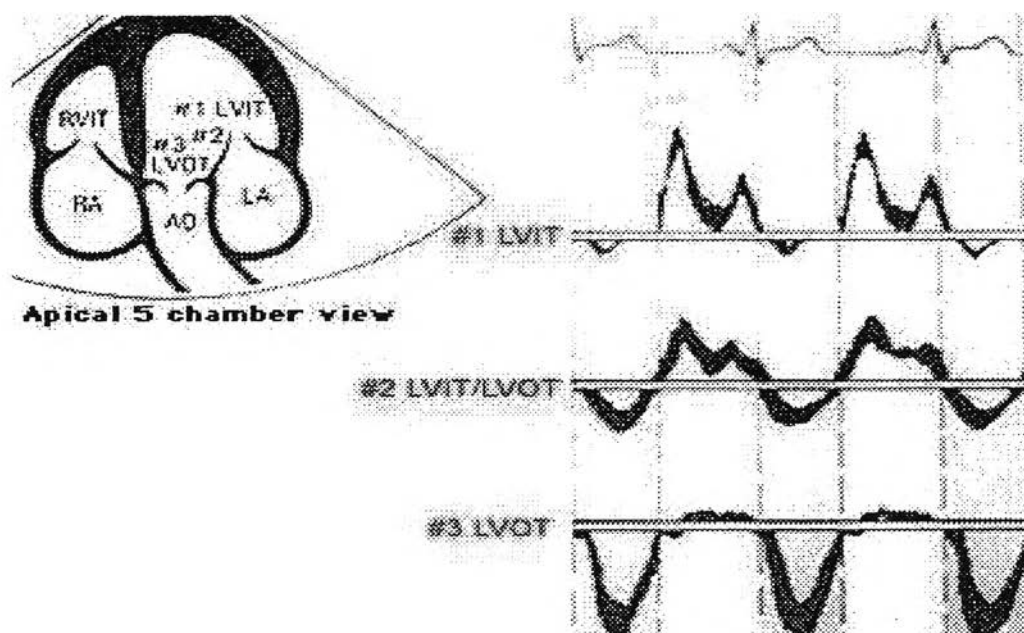
1. นิยมใช้ pulse wave doppler เพื่อวัดช่วง diastole โดยได้ค่าต่างๆ เช่น peak velocities (ค่า E , A) และ deceleration time (DT) (รูปที่ 3)
2. ตำแหน่งที่ตรวจ ใช้ sample volume อยู่ที่ tip ของ mitral valve leaflet ในท่าที่วัด flow ได้มากที่สุด อาจใช้ color flow imaging ชี้นำ
3. วัด isovolumic relaxation time (IVRT) โดยอาจใช้ continuous wave doppler ผ่านที่ระหว่าง left ventricular outflow tract (LVOT) และ left ventricular inflow tract (LVIT) ในท่า apical long axis view เพื่อวัดช่วงระหว่าง aortic closing click กับเริ่มต้นของการไหลของเลือดที่ผ่าน mitral valve (รูปที่ 4 และ 5)



รูปที่ 3 แสดงการตรวจ doppler echocardiography เมื่อวาง sample volume ไว้ที่ LV inflow tract between the tips of the mitral leaflets

- E Early rapid filling diastolic velocity
- A Late filling velocity due to atrial contraction
- DT Deceleration time , the interval from the peak of the E velocity to its extrapolation to baseline

(ดัดแปลงจาก Schiller NB, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. UpToDate 10.1)



รูปที่ 4 แสดงการตรวจ doppler echocardiography โดยวาง sample volume ไว้ที่ตำแหน่งต่างๆ

1 LVIT Left ventricular inflow tract

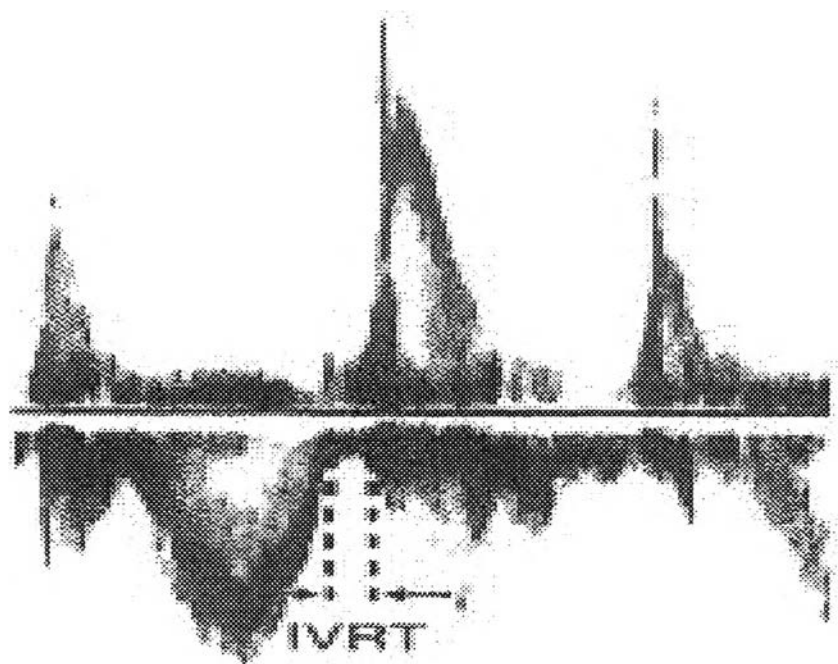
2 Between LVIT and LVOT

3 LVOT Left ventricular outflow tract

ตำแหน่งที่ 1 ใช้ในการวัดค่า E velocity, A velocity, EA ratio, deceleration time (DT)

ตำแหน่งที่ 2 ใช้ในการวัดค่า isovolumic relaxation time (IVRT)

(ดัดแปลงจาก Schiller NB, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. UpToDate 10.1)



รูปที่ 5 แสดงการตรวจ doppler echocardiography เมื่อวาง sample volume ไว้ที่ between LVIT and LVOT

IVRT Isovolumic relaxation time ;
interval from aortic valve closure to mitral valve opening

(ดัดแปลงจาก Schiller NB, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. UpToDate 10.1)

การคลายตัวของหัวใจช่องล่างซ้าย (left ventricle) ที่วัดโดยการตรวจคลื่นสะท้อนเสียงดอปเปลอร์ (Doppler echocardiogram) ประกอบด้วย

- Isovolumic (active) relaxation and rapid early filling ซึ่งต้องอาศัยพลังงาน ATP (Adenosine triphosphate)
- Diastasis เป็นช่วงที่มีการไหลกลับของเลือดเข้ามาในหัวใจช่องล่างซ้ายขึ้นอยู่กับความสามารถในยืดหยุ่นของหัวใจ (left ventricular compliance)
- Active filling during atrial contraction เป็นช่วงที่ขึ้นกับความดันในหัวใจช่องล่างซ้ายในช่วงคลายตัว และการบีบตัวของเอเตรียม

จากที่ได้กล่าวมาแล้ว การคลายตัวของหัวใจและการไหลกลับของเลือดเข้ามาในหัวใจช่องล่างซ้ายยังขึ้นอยู่กับ preload, afterload, จังหวะการเต้นของหัวใจ (heart rate), และการบีบตัวของหัวใจ (contractility) ในช่วงการคลายตัวปกติของหัวใจช่องล่างซ้ายสามารถรับการไหลกลับของเลือดได้โดยไม่ทำให้มีการเพิ่มความดันในช่องหัวใจ. ในคนที่หัวใจช่องล่างซ้ายปกติจะมีเลือดไหลกลับมากเกือบทั้งหมดในช่วงแรกของการคลายตัวแล้วมีการบีบตัวของเอเตรียมช่วยในช่วงท้ายของการคลายตัว.

การประเมินการคลายตัวของหัวใจช่องล่างซ้าย โดยใช้วิธีการวัด left ventricular transmitral inflow เป็นวิธีที่เชื่อถือได้และให้ข้อมูลทางคลินิกมากที่สุด. ข้อมูลที่ได้จากการวัดโดยวิธีนี้ได้แก่ อัตราส่วนระหว่าง peak early filling velocity ต่อ late filling velocity (E/A ratio), deceleration time ของ early filling curve (DT), และ isovolumic relaxation time (IVRT). ความสัมพันธ์ระหว่าง peak velocity และ deceleration ในช่วง early diastole กับ late diastolic velocities ที่เกิดจากการบีบตัวของเอเตรียม (atrial contraction) มีการเปลี่ยนแปลงไปในภาวะที่มีการคลายตัวของหัวใจช่องล่างซ้ายผิดปกติ⁷⁻⁹.

ลักษณะที่พบในการคลายตัวของหัวใจช่องล่างซ้ายผิดปกติ ได้แก่ impaired left ventricular relaxation, decreased left ventricular compliance และ pseudonormal pattern

- Impaired left ventricular relaxation หมายถึง มีการลดลงของ mitral flow velocity ในช่วง early diastole ซึ่งจะตรวจพบ low E wave velocity , และมีการเพิ่มขึ้นของ late diastolic filling, ซึ่งจะตรวจพบ increased A. wave velocity. E/A ratio <1 (ปกติ E/A ratio \geq 1) นอกจากนี้ยังตรวจพบ prolongation of the deceleration time และ the isovolumic relaxation times. ตัวอย่างภาวะที่พบการเปลี่ยนแปลงแบบนี้ ได้แก่ โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ, ความดันโลหิตสูงและคนสูงอายุ

- Diminished left ventricular compliance หรือ restrictive pattern ตรวจพบมี increased E/A ratio และ isovolumic relaxation time สั้นลง , deceleration time สั้นลง. ตัวอย่างภาวะที่การเปลี่ยนแปลงแบบนี้ได้แก่ restrictive cardiomyopathies เช่น amyloid heart disease. ในคนไข้หัวใจวายที่มีการเปลี่ยนแปลงแบบ restrictive pattern มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่มากขึ้น¹³.

- Pseudonormal pattern ตรวจพบมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ระหว่าง 2 ภาวะดังกล่าว

อย่างไรก็ตาม diastolic filling pattern ยังขึ้นกับภาวะอื่นๆอีก เช่น

- การเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ early diastolic filling velocity (E wave velocity)⁷³.

- การเพิ่มขึ้นของความดันในห้องเอเตรียมซ้าย (left atrial pressure) เนื่องจากภาวะขาดเลือดทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ early diastolic filling velocities. เช่น pseudonormalization⁷⁴.

- ภาวะขาดน้ำ (hypovolemia) หรือ ได้ยาชนิดที่ลด preload (เช่น nitrates) อาจทำให้มีการลดลงของ early filling velocity ทำให้ดูคล้ายกับ impaired relaxation ได้

Spironolactone: Drug information⁸⁰

เป็นยาในกลุ่ม potassium sparing diuretic ที่ออกฤทธิ์เป็น aldosterone antagonists

ข้อบ่งใช้ (Indications)

1. รักษาภาวะบวมน้ำที่เกี่ยวเนื่องกับ excessive aldosterone excretion
2. โรคความดันโลหิตสูง (hypertension)
3. primary hyperaldosteronism
4. hypokalemia
5. รักษาภาวะ hirsutism
6. โรคตับแข็ง (cirrhosis of liver) ที่มีภาวะบวมน้ำ (edema) และท้องมาน (ascites)

ผลต่อภาวะตั้งครรภ์, การให้นมเด็ก

- FDA pregnancy categories – D (หมายถึง มีหลักฐานของ human fetal risk)
- ผลต่อเด็กในครรภ์ : อาจทำให้เกิดปากแหว่งได้



- โดยทั่วไปการใช้ยาขับปัสสาวะในคนตั้งครรภ์ควรหลีกเลี่ยงถ้าไม่จำเป็นเนื่องจากทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงรกลดลง (decreased placental perfusion)
- ยามาน้ำนมได้ แต่สามารถให้ได้

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

1. ภาวะ Hypersensitivity ต่อยา spironolactone หรือ ส่วนประกอบอื่นๆของยา
2. การทำงาน anuria; acute renal insufficiency; significant impairment of renal excretory function
3. ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)
4. ภาวะตั้งครรภ์ (pregnancy)

ข้อควรระวัง (Precaution)

ระมัดระวังการเกิด hyperkalemia จาการให้ potassium supplements, อาหารที่มีโปแตสเซียมสูง เช่นผักใบเขียว, หรือยาที่อาจทำให้เกิด hyperkalemia เช่น angiotensin converting enzyme inhibitor. ควรติดตามการเปลี่ยนแปลงของ fluid และ electrolyte imbalances. ภาวะ Gynecomastia มีความสัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาในการรักษา นอกจากนี้การใช้ยาขับปัสสาวะควรต้องระมัดระวังในคนไข้โรคตับขั้นรุนแรง (severe hepatic dysfunction) เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ electrolyte และ fluid shifts อาจกระตุ้นให้เกิด encephalopathy ได้

อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse reactions)

Cardiovascular อาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำ (Edema) ได้

Central nervous system อาจทำให้เกิด drowsiness, lethargy, headache, mental confusion, drug fever, ataxia, fatigue

Dermatologic อาจทำให้เกิดผื่นผิวหนังชนิด maculopapular, erythematous cutaneous eruptions, urticaria ได้ นอกจากนี้อาจพบ hirsutism, eosinophilia

Endocrine และ metabolic อาจทำให้เกิด gynecomastia (พบในผู้ชาย 9%), breast pain (พบในผู้ชายได้ 2%), serious hyperkalemia (พบได้ 2%), hyponatremia, dehydration, hyperchloremic metabolic acidosis in decompensated hepatic cirrhosis, erectile dysfunction, ประจำเดือนผิดปกติ

Gastrointestinal อาจทำให้เกิด เบื่ออาหาร, คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, เลือดออกใน

กระเพาะอาหาร (gastric bleeding), แผลในกระเพาะในอาหาร (gastric ulcer), กระเพาะอาหารอักเสบ(gastritis)

Hematologic อาจทำให้เกิด agranulocytosis

Hepatic อาจทำให้เกิด cholestatic และ/หรือ hepatocellular toxicity

Renal อาจทำให้ระดับ blood urea nitrogen สูงขึ้น

Miscellaneous อาจทำให้เกิด anaphylactic reaction, breast cancer

ภาวะยาเกินขนาดหรือพิษจากยา (Overdosage or toxicology)

อาการเนื่องจากยาเกินขนาด ได้แก่ drowsiness, confusion, clinical signs of dehydration และ electrolyte imbalance. การรับประทานยา potassium-sparing diuretics เกินขนาดอาจทำให้เกิดภาวะ life-threatening hyperkalemia ซึ่งสามารถรักษาโดยการให้ intravenous glucose ร่วมกับ regular insulin, sodium bicarbonate, Kayexalate ในรูป oral form หรือ rectal solutions in sorbitol.

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น (Drug interactions)

Angiotensin-converting enzyme inhibitors อาจทำให้เกิด hyperkalemia โดยเฉพาะในผู้ป่วย renal impairment, potassium-rich diets, หรือทานยาอื่นที่ทำให้เกิด hyperkalemia ด้วย

Cholestyramine อาจทำให้เกิด hyperchloremic acidosis in cirrhotic patients.

Digoxin อาจทำให้ผล positive inotropic effect ของ digoxin ลดลง, ระดับ serum digoxin อาจเพิ่มขึ้น

Potassium supplements อาจทำให้เกิด hyperkalemia

Salicylates อาจทำให้เกิดการรบกวนต่อ natriuretic action ของ spironolactone.

ปฏิกิริยาอื่น ๆ

อาหาร: ทำให้การดูดซึมยา spironolactone เพิ่มขึ้น

หลีกเลี่ยงการทานกระเทียม เนื่องจากมี mineralocorticoid activity

การคงตัวของยา (Stability)

ควรเก็บไม่ให้ถูกแสง (light)

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

แย่งที่ aldosterone ในการจับกับ receptor sites ที่ distal renal tubules ทำให้เพิ่มการขับ sodium chloride และ water ขณะเดียวกันก็จะดูดกลับ potassium และ hydrogen ions นอกจากนี้อาจขัดขวางผลของ aldosterone ต่อ arteriolar smooth muscle ด้วย

Pharmacodynamics and pharmacokinetics

การจับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 91-98%

Metabolism ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในตับได้ metabolite products หลายชนิดรวมถึง canrenone ซึ่งเป็น active metabolite

Half-life ประมาณ 78-84 นาที

Time to peak serum concentration เกิดขึ้นภายใน 1-3 ชั่วโมง

การขับถ่ายออกจากร่างกายออกทางปัสสาวะ และขับถ่ายออกทางน้ำดี

ขนาดและวิธีใช้ (Usual dosage)

การบริหารยาพร้อมกับการรับประทานอาหารทำให้เพิ่มการดูดซึมยามากขึ้น การทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นทำได้โดยการ loading ด้วยขนาด 2 หรือ 3 เท่าของขนาดที่ใช้ต่อวันในวันแรกของการรักษา

การบริหารยาในผู้ใหญ่

ภาวะบวมน้ำ (Edema), ความดันโลหิตสูง (hypertension), ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ให้ขนาด 25-200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 1-2 ครั้งต่อวัน

การวินิจฉัย primary aldosteronism ให้ขนาด 100-400 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 1-2 ครั้งต่อวัน

ภาวะ Hirsutism ในผู้หญิง ให้ขนาด 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 1-2 ครั้งต่อวัน

ภาวะ Congestive heart failure (ใช้ร่วมกับ Angiotensin converting enzyme inhibitor และยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretic และ/หรือ digoxin) ให้ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน, การเพิ่มหรือลดขนาดยาขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย และผลข้างเคียงเรื่องโปแตสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)

ผู้สูงอายุ ควรเริ่มในขนาด 25-50 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 1-2 ครั้งต่อวัน, สามารถเพิ่มขนาดได้ 25-50 มิลลิกรัม ทุก 5 วันตามความจำเป็น

ขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตทำงานบกพร่อง (renal impairment)

ระดับ Creatinine clearance 10-50 ml per minute: บริหารยาทุก 12-24 ชั่วโมง

ระดับ Creatinine clearance <10 ml per minute: ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้

การติดตามผลของยา (Monitoring parameters)

ระดับความดันโลหิต (Blood pressure), serum electrolytes (potassium, sodium), การทำงานของไต (renal function), การชั่งน้ำหนักผู้ป่วยในระหว่างการรักษา

การให้ข้อมูลเรื่องยาต่อผู้ป่วย (Patient information)

- ควรรับประทานยาพร้อมอาหารหรือนม
- ยาขับปัสสาวะนี้ไม่ค่อยทำให้เกิด potassium loss แต่ควรหลีกเลี่ยงการได้รับ excessive potassium intake เช่น salt substitutes, กัลวีย, ถั่ว (nuts)
- ชั่งน้ำหนักตนเองทุกสัปดาห์ ที่เวลาเดียวกัน, เลือเสื้อผ้าชุดเดิม, และแจ้งต่อแพทย์ถ้าน้ำหนักลดลงมากกว่า 5 ปอนด์ต่อสัปดาห์
- หลังรับประทานยาอาจมีอาการเวียนศีรษะ(dizziness), ง่วงนอน (drowsiness), ปวดศีรษะ (headache)ได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเมื่อต้องขับรถหรืองานที่ต้องอาศัยสมาธิและความตื่นตัว (alertness)
- ยาอาจทำให้ความต้องการทางเพศลดลง (decreased sexual ability) ซึ่งหายไปได้โดยการหยุดยา ควรแจ้งแพทย์ถ้ามีอาการสับสน (mental confusion), อ่อนเพลียตลอดเวลา(persistent fatigue), หนาวสั่น (chills), ชา (numbness), หรือ กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness), อาการท้องเสียเฉียบพลันและเป็นตลอด (acute persistent diarrhea), อาการเจ็บบริเวณเต้านม (breast tenderness), ขนขึ้นมากผิดปกติในผู้หญิง (hirsutism), เต้านมมีขนาดใหญ่ขึ้นหรืออวัยวะเพศไม่แข็งตัวในผู้ชาย
- ไม่ควรตั้งครุฑเมื่อทานยานี้, ควรคุมกำเนิด
- ผลของการขับปัสสาวะอาจต้องใช้เวลา 2-3 วัน และผลต่อความดันโลหิตอาจต้องใช้เวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับประทานยา

ผลต่อ Dental health

- ไม่มีรายงานผลแทรกซ้อน

ผลต่อ Mental health

- อาจทำให้เกิด drowsiness, dizziness, nervousness, or confusion
- ใช้ในการรักษา lithium-related edema ได้

รูปแบบของยา (Dosage forms)

Tablet ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อเม็ด