



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

จากที่ได้กล่าวมาในบทต้นๆถึงผลของ aldosterone ที่มีต่อภาวะหัวใจวายเรื้อรังซึ่งนอกจากจะทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือแร่โซเดียมแล้ว ยังมีผลต่อการเกิด myocardial fibrosis ด้วยมีผลทำให้เกิดการคลายตัวของหัวใจผิดปกติ ซึ่งความผิดปกตินี้ถ้าเป็นชนิด restrictive pattern สามารถบอกถึงอัตราตายที่เพิ่มขึ้นได้¹³

การศึกษาก่อนหน้าที่ผ่านมา⁵ พบว่าการให้ angiotensin converting enzyme inhibitor ซึ่งมีผลต่อระบบ renin angiotensin system โดยทำให้ angiotensin II ลดลง ในคนไข้ hypertensive heart disease ซึ่งมีการบีบตัวของหัวใจปกติ (left ventricular ejection fraction เฉลี่ย 78%) สามารถลดการเกิด myocardial fibrosis ได้โดยการวัดโดยตรงดูระดับ collagen volume fraction และ ระดับของ hydroxyproline concentration นอกจากนี้ยังใช้การตรวจ echocardiogram วัดโดยอ้อมดูการเปลี่ยนแปลงของ diastolic function พบว่า parameter ต่างๆดีขึ้นจาก abnormal relaxation เป็น normal pattern

การศึกษานิตศึกษาย้อนหลัง ก่อนหน้านี้⁷⁵ โดยใช้ echocardiogram ในการประเมินการพยากรณ์โรค ในคนไข้หัวใจวายเรื้อรังที่อายุมากกว่า 67 ปี พบว่า isovolumic relaxation time มากกว่า 30 millisecond มีการพยากรณ์โรคที่ต่ำกว่ากลุ่มที่มี isovolumic relaxation น้อยกว่า 30 millisecond ณ เวลา 3 ปี

ยังไม่มีการศึกษาใดๆ ที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้าซึ่งประเมิน diastolic function และ diastolic pattern ในคนไข้หัวใจวายที่มีการบีบตัวของหัวใจที่ผิดปกติ (systolic dysfunction) รวมทั้งการให้ยาที่น่าจะมีผลต่อ diastolic function ร่วมไปด้วย

การศึกษาวิจัยชิ้นนี้ซึ่งเป็นการวัดผลของยา spironolactone ในคนไข้หัวใจวายระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง (functional class III-IV) ที่มีการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ โดยใช้ การตรวจ echocardiogram วัดผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ณ เวลา 6 เดือน ซึ่งเป็นเวลาที่นานเพียงพอที่ทำให้ยา spironolactone กำจัดเนื้อเยื่อ collagen ส่วนเกินออกไปได้⁷⁶

ผลการวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า ยา spironolactone สามารถทำให้ diastolic function มีแนวโน้มดีขึ้นกว่า กลุ่มที่ไม่ได้ยา spironolactone หรือ กลุ่มควบคุม ในคนไข้หัวใจวายระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง ที่มี systolic dysfunction (ejection fraction < 40%) โดยผลต่อค่า EA ratio ลดลงมากกว่าแต่ไม่มีนัยทางสำคัญทางสถิติ ,ค่า deceleration time เพิ่มขึ้นมากกว่า และ ค่า

isovolumic relaxation time เพิ่มขึ้นมากกว่า ซึ่งเป็นการแสดงถึง pattern การคลายตัวของหัวใจที่เป็น restrictive น้อยลง ผลที่เกิดขึ้นนี้ได้ถูกยืนยันด้วย diastolic pattern ที่เปลี่ยนไปในทางดีขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่ได้ยา spironolactone แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุผลน่าจะเกิดจากจำนวนตัวอย่างในการศึกษานี้น้อยเกินไป

ผลการศึกษานี้ไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ Pitt B, et al¹⁰ ที่ได้เคยกล่าวไว้แล้วนั้น ช่วยยืนยันประโยชน์ของยา spironolactone ในคนไข้หัวใจวายเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจช่องล่างซ้ายผิดปกติได้ และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมซึ่งได้ยา ACE-inhibitor ร่วมด้วยนั้นไม่พบว่ามี diastolic pattern ดีขึ้นเลย อาจเป็นการบอกว่ายา ACE inhibitors ไม่อาจทดการสร้าง aldosterone ได้โดยสมบูรณ์⁷⁷

ข้อสังเกตในการใช้ยา beta blockers ซึ่งเป็นยาที่ทำให้ diastolic function ดีขึ้นได้เช่นกัน จากผลการลดอัตราการเต้นของหัวใจ ในการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มควบคุมไม่พบการใช้ยาเลย ขณะที่พบ 2 ใน 7 รายของคนไข้ในกลุ่มที่ได้ spironolactone ผลความแตกต่างอันนี้ทำให้เป็นไปได้ว่า diastolic function ที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้ spironolactone อาจเกิดจากผลร่วมกันของยาทั้งสอง⁷⁸

ผลข้างเคียงของยา spironolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน ในเรื่องไปแต่สเทียมในเลือดสูง ไม่พบเลยตลอดการศึกษาและค่าเฉลี่ยของระดับไปแต่สเทียมในเลือดก็ไม่แตกต่างกับค่าเฉลี่ยไปแต่สเทียมของกลุ่มควบคุม ซึ่งผลข้างเคียงนี้จะพบได้บ่อยขึ้นถ้าให้ยา spironolactone ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อวัน⁷⁹ ส่วนค่าเฉลี่ยไปแต่สเทียมที่ 16 สัปดาห์ซึ่งพบว่าในกลุ่มได้ยา spironolactone มีค่าต่ำกว่าในกลุ่มควบคุม อาจเกิดจาก คนไข้ทานอาหารไม่ได้ , ไม่ได้กินยาตามแพทย์สั่ง , ท้องเสีย

ในส่วนของระดับครีอะตินินในเลือดซึ่งอาจเป็นข้างเคียงจากยา spironolactone ก็ไม่พบว่ามีค่าสูงขึ้นจนผิดปกติตลอดการศึกษา และค่าเฉลี่ยของครีอะตินินในทั้ง 2 กลุ่มไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด

ผลการวิจัยนี้ แสดงว่าในคนไข้ congestive heart failure ที่มี systolic dysfunction หลังจากได้รับยา Spironolactone แล้ว ยานี้อาจช่วยทำให้การทำงานของหัวใจช่วงคลายตัวดีขึ้น อันเป็นผลจากการลด myocardial fibrosis ซึ่งอาจนำการตรวจ echocardiography ซึ่งเป็น non-invasive test มาประยุกต์ใช้ในการทำนายพยากรณ์โรคในคนไข้กลุ่มนี้ได้ โดยในคนไข้ congestive heart failure ที่มี diastolic function แบบ restrictive pattern หรืออีกนัยหนึ่งคือ มี myocardial fibrosis มากจะมีอัตราการตายสูงกว่าในคนที่มี diastolic function ที่รุนแรงน้อยกว่า

การป้องกันการศึกษา bias ในการศึกษานี้ทำโดยให้ผู้ป่วยรับยา spironolactone จากผู้ช่วยพยาบาลตามการสุ่มตัวอย่าง , ผู้ป่วยที่มารับการตรวจ echocardiography ให้นำเฉพาะใบนัดมาเท่านั้น, ผู้วิจัยไม่ถามถึงเรื่องยาที่ผู้ป่วยได้

ข้อจำกัดในการศึกษานี้มีหลายประการ เช่น

1. จำนวนประชากรน้อยเกินไปซึ่งเกิดจากข้อจำกัดในเรื่องของเวลาหรือจากเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาอาจจะเข้มงวดเกินไป

2. การประเมิน diastolic function ด้วยการทำ echocardiogram โดยผู้ทำเพียงคนเดียว อาจมีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นได้ ทั้งจากตัวผู้ทำเอง (intraobserver variation), และจากปัจจัยอื่นๆที่อาจมีผลต่อการวัด diastolic parameter ต่างๆดังได้เคยกล่าวไว้ในช่วงต้นแล้ว

3. การศึกษานี้ทำขึ้นก่อนที่จะมีการแนะนำให้ใช้ยา spironolactone เป็น standard ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจวาย NYHA Class IV ตาม ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult (November 8, 2001) ทำให้การศึกษาคือในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นการกระทำที่ผิดจริยธรรมทางการแพทย์

วิธีแก้ไขอาจทำได้โดย

1. ลดเวลาในการติดตามการรักษาให้เหมาะสม

2. กำหนดเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาให้เหมาะสมโดยไม่รวมผู้ป่วยหัวใจวาย NYHA Class IV เพื่อไม่ให้ผิดจริยธรรมทางการแพทย์

3. มีการประเมินผล parameter ของ diastolic function โดยผู้ทำ echocardiogram หลายคน หรือทำเป็นแบบ team approach เพื่อลด variations และ bias

ข้อเสนอแนะ

แนวทางการศึกษาต่อไปในอนาคต การวัด diastolic function ในผู้ป่วยหัวใจวาย ควรต้องทำในรายที่มี NYHA Class I-III เพื่อไม่ให้ผิดจริยธรรมทางการแพทย์ และควรทำการตรวจ echocardiography ในผู้ป่วยทุกรายก่อนทำการศึกษา เพื่อที่จะได้ทราบถึงระดับความรุนแรงของ systolic dysfunction ก่อน เพื่อการติดตาม, การเฝ้าระวัง และการรักษาที่เหมาะสม โดยไม่ให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยอันเนื่องมาจากการศึกษา

หลังการให้ spironolactone แก่ผู้ป่วย ควรต้องมีการเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนเรื่องโปแตสเซียมในเลือดสูง และภาวะไตทำงานบกพร่องด้วย ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะไม่แสดงถึงผลข้างเคียงดังกล่าวก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีจำนวนน้อย

โดยสรุป ในผู้ป่วยโรคหัวใจวายเรื้อรังที่มีการบีบตัวผิดปกติและมีระดับความรุนแรงของอาการเหนื่อยปานกลางถึงรุนแรง การให้ยา spironolactone อาจทำให้การทำงานของหัวใจช่วงคลายตัวดีขึ้น