

วิเคราะห์ผลการทดลอง (Analysis)

ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียได้เป็นที่ศึกษากันมาเป็นเวลานานแล้ว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามแล้ว พบว่าในผู้ป่วยเหล่านี้เมื่อเวลาผ่านไปหลังการตัดม้ามจะมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น อาทิจำนวนเกร็ดเลือดมีมากขึ้น^{(6),(15)} มีภาวะ hypoxemia⁽²⁾ ภาวะ right ventricular dysfunction จากการที่มี pulmonary hypertension⁽⁶⁾ หรือการพบ pulmonary artery thrombosis ในศพผู้ป่วยที่เสียชีวิต^{(1) . (9)} ทำให้เกิดแนวความคิดว่าภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวล้วนเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยมีจำนวนและการทำงานของเกร็ดเลือดมากขึ้น⁽⁷⁾ ได้มีการศึกษาให้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยผู้ใหญ่ พบว่าสามารถลดภาวะ hypoxemia ได้⁽²⁾

ด้วยวิทยาการทางด้านการทำ echocardiogram ในการประเมินการทำงานของหัวใจทั้งในด้านของ anatomy และ function ทำให้สามารถนำเอาวิทยาการนี้มาใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจโดยผู้ป่วยไม่ได้รับความเจ็บปวด จากการศึกษาพบว่าสามารถนำมาวัดค่าความดันภายในเส้นเลือดแดงปอดได้แม่นยำใกล้เคียงกับการวัดด้วยการสวนหัวใจ⁽³⁾ และการประเมินภาวะความดันภายในเส้นเลือดแดงปอดเป็นการประเมินภาวะแทรกซ้อนในระยะเริ่มแรกได้ดีกว่าการประเมินภาวะ hypoxemia หรือการประเมินการทำงานของปอด (pulmonary function test) ดังนั้นการศึกษานี้จึงนำเอาความดันเส้นเลือดแดงมาเป็นปัจจัยศึกษา

จากการศึกษารวบรวมข้อมูล โดยการสุ่มเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเด็กเบต้าธาลัสซีเมียที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคเลือดเด็ก แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยการเก็บรวบรวมข้อมูลเรียงตามลำดับหมายเลขเรียกเข้าตรวจเพื่อลดความลำเอียงในการเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษา และคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามแล้วและได้รับเลือดครั้งสุดท้ายนานเกินกว่า 3 สัปดาห์เพื่อลดปัจจัยของการให้เลือดต่อการทำงานของหัวใจและความดันในเส้นเลือด กำหนดประชากรที่มีระดับ Hct อยู่ในช่วง 18 - 24 % เพื่อคัดผู้ป่วยที่มีภาวะ severe anemia (Hct < 18 %) ออกไป เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภาวะซีดมีผลต่อการทำงานของหัวใจและภาวะ arterial hypoxemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸⁾ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเลือดออกง่าย เป็นโรคกระเพาะอาหารก่อนการศึกษา มีประวัติแพ้ยาแอสไพริน และมีประวัติหรืออาการของโรคหัวใจวายถูกคัดออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการอธิบายถึงขั้นตอนการศึกษา ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นของยาและเซ็นซียอนยอมร่วมในการศึกษา จากนั้นจึงนำผู้ป่วยเหล่านี้มาตรวจวัดหาค่า mean pulmonary artery pressure (MAP) ด้วย M mode และ Doppler echocardiogram เพื่อคัดเฉพาะผู้ป่วยที่มี pulmonary hypertension ตามค่าจำกัดความคือมากกว่า 20 มม.ปรอทเข้ามาศึกษาจนครบจำนวนทั้งหมด 12 คน โดยการวัดทั้งหมดเป็นการวัดโดยแพทย์ฝึกหัดต่อยอดปีที่ 2 สาขาโรคหัวใจเด็กเพียงคนเดียวเพื่อลดความผิดพลาดเนื่องจากวิธีการวัดที่แตกต่างกัน จัดให้วัดในท่านอนราบเหมือนกัน วัดทั้งหมดเป็นจำนวน 5 ครั้งต่อการวัดค่า MAP 1 ครั้ง แล้วนำค่าที่วัดได้ทั้งหมดมาหาค่าเฉลี่ยเพื่อลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการวัด แต่อย่างไรก็ตามการเกิด bias ของการวัดก็เกิดขึ้นได้เนื่องจากแพทย์ผู้วัดทราบว่าเด็กที่มารับการวัดหาค่า MAP นั้นทุกคนได้รับยาแอสไพรินทุกคน จึงเป็นจุดด้อยของการศึกษานี้

ความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างที่ทำการศึกษา อาทิเช่น การรับประทานยาที่ไม่สม่ำเสมอหรือการซื้อยารับประทานอื่นๆ ซึ่งอาจเป็นยาแอสไพรินหรือยาในกลุ่มเดียวกัน สามารถป้องกันได้โดยการคำนวณให้การบริหารยาได้สะดวกที่สุด ในขนาดที่อยู่ในช่วง 3-5 มก./กก./วัน ให้ข้อมูลเกี่ยวกับยา เน้นให้เห็นถึงความสำคัญ และความจำเป็นในการกินยาสม่ำเสมอ การซักถามถึงอาการอันเป็นผลข้างเคียงของยาตลอดจนการตรวจและนับจำนวนยาที่เหลือเมื่อมาติดตามการรักษา ก็จะสามารถลดความผิดพลาดลงได้

จากการรวบรวมข้อมูลได้ผู้ป่วยทั้งหมด 18 คน อายุส่วนใหญ่ไม่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 ปี (15 ใน 18 คน) อายุโดยเฉลี่ยเท่ากับ 7.16 ± 2 ปี น้ำหนักตัวเริ่มศึกษาเท่ากับ 16.71 ± 3.46 กก. Hct เริ่มต้นเท่ากับ 20.5 ± 1.5 % ระยะเวลาหลังตัดม้ามเท่ากับ 2.68 ± 1.14 ปี ความดันเฉลี่ยเส้นเลือดแดงปอดเริ่มต้นเท่ากับ 34.68 ± 16.66 มม.ปรอท เป็นผู้ป่วยที่มีความดันเส้นเลือดแดงปอดสูง 12 คนจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 18 คน (66.67 %) เมื่อนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันเส้นเลือดแดงปอดสูง และกลุ่มที่ไม่มีความดันเส้นเลือดแดงปอดสูงแล้วจะพบว่าปัจจัยทางด้านน้ำหนักตัว , Hct เริ่มต้น และจำนวนเกร็ดเลือดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ (ตารางที่ 2) โดยเฉพาะจำนวนเกล็ดเลือดเริ่มต้นนั้นเป็นปัจจัยที่พบที่มีความแตกต่างกันมากที่สุด ($p = 0.003$) จึงอาจจะกล่าวได้ว่าจำนวนเกร็ดเลือดหลังการผ่าตัดเป็นปัจจัยที่สำคัญปัจจัยหนึ่งในการเกิดภาวะ pulmonary hypertention แต่สาเหตุของจำนวนเกล็ดเลือดที่แตก

ต่างกันในทั้ง 2 กลุ่มนั้นยังต้องหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อไป ส่วนประเภทของโรคธาลัสซีเมีย นั้นพบว่าค่า MAP ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 4)

เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มที่มีความดันเส้นเลือดแดงปอดสูง 12 คน พบว่าส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีความดันเฉลี่ยเส้นเลือดแดงปอดเริ่มต้นน้อยกว่า 50 มม.ปรอท (10 ใน 12 คน = 83.33 %) และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามมาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ปี (10 ใน 12 คน = 83.33 %) และพบว่าระยะเวลาหลังการตัดม้ามมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรงกับความดันเฉลี่ยเส้นเลือดแดงปอด ($R = 0.95$, $p = 0.000002$) นั่นคือพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงในปอดนั้นมีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปภายหลังจากการตัดม้าม ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ก็พบว่าจำนวนเกร็ดเลือดหลังการตัดม้ามจะมีจำนวนมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ⁽¹⁵⁾ แต่ไม่มีรายงานการศึกษาถึงพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปตามระยะเวลาภายหลังจากการตัดม้าม จึงอธิบายได้ว่าผู้ป่วยที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่ได้รับการตัดม้ามมาไม่นานจึงมีค่าความดันเฉลี่ยเส้นเลือดแดงปอดเริ่มต้นไม่สูงนักและอาจจะเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เห็นผลการรักษาได้ชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความดันเฉลี่ยเส้นเลือดแดงปอดเริ่มต้นไม่สูงนักจึงทำให้ยังไม่สามารถแสดงผลการศึกษาที่ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันเฉลี่ยเส้นเลือดแดงปอดเริ่มต้นสูงๆ และยังเป็นการศึกษาที่ยังต่อทำการทดลองต่อไป

ผู้ป่วยทุกคนให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี โดยจากการซักถามและนับจำนวนยาที่เหลือเมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษา พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้รับประทานยาได้อย่างสม่ำเสมอและขนาดของยาแอสไพรินที่ให้นั้นพบว่ามีความปลอดภัยเพียงพอที่จะนำมาใช้เนื่องจากไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยาเลยในผู้ป่วยทั้งหมดที่นำมาศึกษา (ผู้ป่วย 2 รายสุดท้ายไม่ได้มาติดตามการรักษาภายหลังได้ยา 5 เดือนนานเกินกว่า 2 สัปดาห์)

จากการศึกษาพบว่า การให้ยา aspirin ในขนาด 3-5 มก./กก./วัน สามารถลดความดันของเส้นเลือดแดงในปอดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 7.29 \times 10^{-6}$) ตั้งแต่ภายหลังจากที่ได้รับยาเป็นเวลา 1 เดือนและพบว่าสามารถลดความดันเส้นเลือดแดงในปอดได้อีกเมื่อให้ยาติดต่อกันไปอีกเมื่อเวลา 3 เดือน และ 5 เดือน นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อเปรียบเทียบความดันของเส้นเลือดแดงในปอดภายหลังจากการได้ยา 1 เดือนกับความดันของเส้นเลือดแดงในปอดภายหลังจากการได้ยา 3 เดือน และเปรียบเทียบความดันของเส้นเลือดแดงในปอดภายหลังจากการได้ยา 3 เดือนกับความดันของเส้นเลือดแดงในปอดภายหลังจากการได้ยา 5 เดือน ก็พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ($p = 3.6 \times 10^{-5}$ และ $p = 2.82 \times 10^{-6}$ ตามลำดับ) จากการศึกษาในก่อนหน้านี้นั้นพบว่าปัจจัยที่เปลี่ยนไปในผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามคือการที่มีจำนวนและการทำงานของเกร็ด

เลือดมากขึ้นและพบลิ่มเลือดในเส้นเลือดแดงปอดในศพผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายหลังจากการตัดม้าม ดังนั้นจากการศึกษานี้ก็สนับสนุนว่าการทำงานของเกร็ดเลือดที่มากขึ้นน่าจะเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการเกิดภาวะความดันเส้นเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้าม

พบว่าอัตราการลดลงของความดันในเส้นเลือดแดงปอด เมื่อให้ยา aspirin มีแนวโน้มว่าจะช้าลงเมื่อเวลาผ่านไปและเริ่มมีแนวโน้มจะคงที่เมื่อให้ยาเป็นเวลานานกว่า 5 เดือนและมีแนวโน้มว่าไม่สามารถลดลงมาได้จนเป็นปกติ (< 20 มม.ปรอท) ทำให้สรุปได้ว่าควรจะมีปัจจัยอื่นอีกที่มีผลต่อความดันในเส้นเลือดแดงปอดของผู้ป่วยและไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยยา aspirin ที่ให้ เช่น การเปลี่ยนแปลงของผนังเส้นเลือดเองที่หนาขึ้นจากการที่มีภาวะ pulmonary hypertension อยู่เป็นเวลานานๆ เป็นต้น

ความรู้จากการศึกษานี้ อาจสามารถที่จะนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยเด็ก thalassemia ที่ตัดม้ามแล้วเพื่อลดอัตราการตายจากภาวะหัวใจวายเนื่องจากภาวะ pulmonary hypertension และลดอาการแทรกซ้อนของภาวะ chronic hypoxemia อันจะทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นอกจากนี้ความรู้ในการศึกษานี้ อาจเป็นพื้นฐานของการศึกษาการใช้ยาตัวอื่นๆ ที่มีการออกฤทธิ์ที่ดีกว่าและผลข้างเคียงที่น้อยกว่า aspirin ทั้งในปัจจุบันและอนาคตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย