

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### คำถามของการวิจัย (Research Question)

ในผู้ป่วย congestive heart failure ที่อาการปานกลางถึงรุนแรง (functional class III - IV) และมี left ventricular (LV) systolic dysfunction ระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง (Left ventricular ejection fraction < 40%) หลังได้รับยา spironolactone จะทำให้แบบแผน ของ LV diastolic function เปลี่ยนแปลงอย่างไร

#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาว่าผู้ป่วย congestive heart failure ที่อาการปานกลางถึงรุนแรง (functional class III - IV) และมี LV systolic dysfunction ระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง (Left ventricular ejection fraction < 40%) ที่ได้รับ spironolactone จะมี แบบแผน ของ LV diastolic function เปลี่ยนแปลงหรือไม่ อย่างไร

2. เพื่อแสดงว่าในคนไข้ congestive heart failure ที่มี systolic dysfunction หลังจากได้รับยา Spironolactone แล้ว ถ้ายานี้ทำให้การทำงานของหัวใจช่วงคลายตัวดีขึ้น อันเป็นผลจากการลด myocardial fibrosis อาจนำข้อมูลนี้มาใช้ในการทำนายพยากรณ์โรคในคนไข้กลุ่มนี้ได้โดยในคนไข้ congestive heart failure ที่มี diastolic function แบบ restrictive pattern หรืออีกนัยหนึ่งคือ มี myocardial fibrosis มากจะมีอัตราการตายสูงกว่าในคนที่มี diastolic function ที่รุนแรงน้อยกว่า

3. เพื่อดูว่าผลของยา spironolactone ในคนไทยจะมีความแตกต่างกับในชาวต่างประเทศหรือไม่ เนื่องจากผลของยา spironolactone ต่อภาวะ chronic heart failure ที่มีรายงานในการศึกษาต่างๆเป็นการศึกษาในชาวต่างประเทศทั้งหมด

#### สมมติฐาน (Hypothesis)

ผู้ป่วย congestive heart failure ที่อาการปานกลางถึงรุนแรง ( functional class III - IV) และมี LV systolic dysfunction ระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง (Left ventricular ejection fraction < 40%) หลังได้ยา spironolactone จะมี diastolic function เปลี่ยนแปลงดีขึ้นกว่าเดิม โดยเปลี่ยนจาก pattern ที่รุนแรงมากกว่า ไปยัง pattern ที่รุนแรงน้อยกว่า

### กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

การรักษาผู้ป่วย congestive heart failure ที่อาการปานกลางถึงรุนแรง (functional class III - IV) และมี LV systolic dysfunction ระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง (Left ventricular ejection fraction < 40%) ด้วยยา spironolactone ทำให้ fibrosis ลดลง ผลที่ตามมาทำให้ diastolic function ดีขึ้น ซึ่งสามารถวัดการเปลี่ยนแปลงนี้โดยใช้ echocardiogram เป็นเครื่องมือในการประเมิน

### รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาแบบ Randomized prospective control study, single blind study เพื่อศึกษาค่าผลของ Spironolactone ในการรักษา moderate to severe CHF ที่มี systolic dysfunction ระดับปานกลางถึงรุนแรง เปรียบเทียบกับ การรักษา moderate to severe CHF ที่มี systolic dysfunction ระดับปานกลางถึงรุนแรงแต่ไม่ได้ Spironolactone

แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาใดที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้าซึ่งประเมิน diastolic function และ diastolic pattern ในคนไข้หัวใจวายที่มีการบีบตัวของหัวใจที่ผิดปกติ (systolic dysfunction) รวมทั้งการให้ยาที่น่าจะมีผลต่อ diastolic function ร่วมไปด้วย จึงยังไม่มีข้อมูลเบื้องต้นมาก่อน ทำให้คำนวณ sample size ไม่ได้ จึงจะทำเป็น pilot study โดยประเมิน population size เบื้องต้นไว้กลุ่มละ 10 คน รวมเป็น 20 คน

การศึกษานี้ทำเป็น Randomized prospective control study เนื่องจาก ในการศึกษานี้มีการให้ยา spironolactone จึงต้องมีการตรวจเลือดหาผลแทรกซ้อนของยาดังนี้ เพราะฉะนั้นในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา spironolactone จึงอาจไม่ต้องตรวจเลือดก็ได้

### ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

#### Population

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา (Inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลซึ่ง

- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น congestive heart failure ตาม Framingham criteria โดยเป็น irreversible heart disease ได้แก่ dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy เพื่อไม่ให้รวมผู้ป่วยที่เป็น acute reversible heart failure เข้าไปด้วย ทำให้ข้อมูลผิดพลาดได้

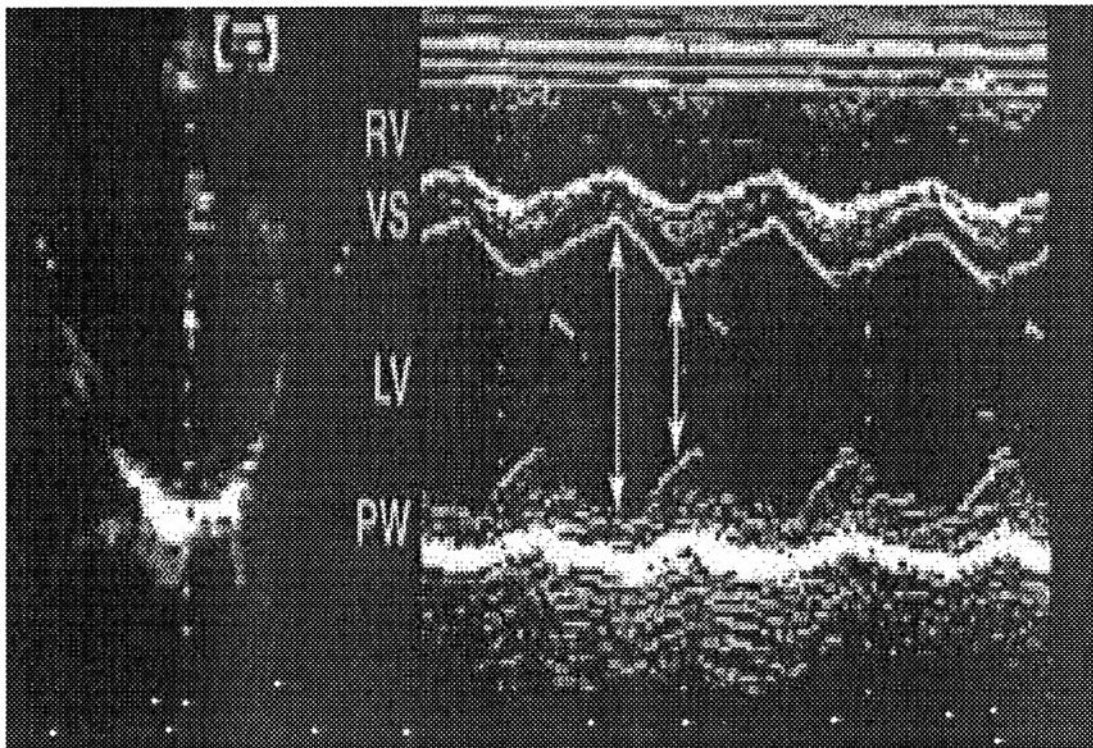
- New York Heart Association (NYHA) class IV ภายใน 6 เดือนก่อนการศึกษา หรือ NYHA class III or IV ณ เวลาที่ทำการศึกษา เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ไม่ใช่ reversible heart disease
- กำลังได้รับการรักษาด้วย ACE inhibitor and diuretic and /or digitalis, vasodilators, beta adrenergic blockers เพื่อเป็นไปตามมาตรฐานการรักษา chronic heart failure ในขณะนี้
- มี LVEF < 40% (by Echocardiogram) ภายใน 6 เดือน ก่อนการศึกษาโดยไม่มี intercurrent events ที่มี clinical significant เช่น acute ischemic events, severe disease ที่เป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เป็นต้น เพื่อตัดปัญหาที่ผู้ป่วยอาจมี LVEF ที่ต่ำกว่าความจริงออกไป

ผู้ป่วยที่ถูกคัดออก ( Exclusion criteria ) ได้แก่

- มีประวัติแพ้ยา spironolactone
- LV EF  $\geq$  40% at the time of enrollment
- Primary operable valvular heart diseases (other than mitral or tricuspid regurgitation with clinical symptoms due to LV systolic heart failure)
- Congenital heart disease
- Acute coronary syndrome
- Any other life threatening diseases (other than heart failure)
- Patients who had undergone heart transplantation or were awaiting.
- Serum Creatinine > 2.5 mg / dl
- Serum potassium > 5 mmol /l

หลังจากคนไข้ได้รับคัดเลือกแล้ว คนไข้แต่ละคนจะได้รับการตรวจด้วย echocardiogram โดยใช้เครื่อง echocardiogram Aloka รุ่น Prosound SSD-5500 และมีการบันทึกไว้ใน video เพื่อประเมิน

1. LV systolic function เพื่อหาค่า ejection fraction โดยวัดในท่า parasternal long axis view โดยใช้ 2D-guided M-mode echocardiogram ที่ระดับ papillary muscle (รูปที่ 6) แต่ถ้ามี significant regional wall motion abnormality จะวัดค่า ejection fraction ในท่า 4-chamber view โดยวิธี modified Simpson method or disk summation method โดย จะทำการวัด 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย



รูปที่ 6 ภาพแสดงการตรวจ Left ventricular ejection fraction โดยใช้ 2-dimensional guided M-mode echocardiogram at the papillary muscle

Long arrow Left ventricular diastolic internal dimension

Short arrow Left ventricular systolic internal dimension

$$\text{LV ejection fraction (LVEF)} = \frac{\text{End diastolic volume} - \text{End systolic volume}}{\text{End diastolic volume}} \cdot 100 \%$$

(คำนวณจาก standard built in function ของเครื่อง echocardiogram)

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

2. LV diastolic function ซึ่งจะ evaluate จาก

- ratio of peak mitral flow velocities during early filling and atrial contraction (E/A)
- isovolumic relaxation time (IVRT)
- deceleration time (DT) (รูปที่ 3-5)

โดย parameter ต่างๆ จะมีการวัดจาก pulse-wave doppler echocardiogram ในท่า apical four chamber view โดยใช้ high sweep speed และ ใช้ simultaneous ECG monitoring เป็นตัวช่วยดังนี้

- Peak mitral flow velocity of the early rapid filling wave (E wave), Peak velocity of the late filling wave due to atrial relaxation (A wave) and E/A ratio วัดโดยให้ sample volume อยู่ที่ tip of mitral valve leaflets in apical four chamber view (E, A หน่วยเป็น metre/sec.)
- Isovolumic relaxation time (IVRT) เป็นระยะเวลา (msec) วัดจาก aortic valve closure to mitral valve opening วัดโดย M-mode ในท่า apical 4 -chamber view
- Deceleration time (DT) เป็นระยะเวลา (msec) วัดจาก peak ของ E velocity ถึง extrapolation to baseline
- Mitral A duration เป็นระยะเวลา (msec) วัดจากจุดเริ่มต้นของ A-wave ถึงจุดสิ้นสุดของ A wave
- Pulmonary vein flow velocity for atrial reversal flow (Pva ) วัดโดยให้ sample volume อยู่ที่ 1-2 cm. into the right upper pulmonary vein จากนั้นวัด Pva duration ซึ่งเป็นระยะเวลา (msec) วัดจากจุดเริ่มต้นถึงจุดสิ้นสุดของ PVA wave

โดย parameter ต่างๆ จะมีการบันทึกไว้ 3 ครั้งๆ ละ 5 cycle โดยแต่ละครั้งจะตัดค่าสูงสุดและค่าต่ำสุดออกไป แล้วคิดหาค่าเฉลี่ยของ ทั้ง 3 cycle ที่เหลือ แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยของทั้ง 3 ครั้งอีกทีหนึ่ง ทั้งหมดวัดโดยผู้วิจัยคนเดียวทุกครั้ง

ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับการคัดเลือก จะได้รับการสุ่มโดยวิธีสุ่มแบบกลุ่ม (random by allocation) โดยผู้ช่วย แล้วทำเครื่องหมายไว้ใน OPD card เพื่อแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ spironolactone 25 mg วันละครั้ง และกลุ่มที่ไม่ได้ spironolactone โดยให้ผู้ช่วยเป็นผู้จ่ายยาแทนผู้วิจัย ทั้ง 2 ขั้นตอนนี้ก็เพื่อเป็นการ blind ผู้ทำวิจัยและลด bias ที่เกิดจากผู้ทำวิจัย

หลังจากนั้นผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการ Follow up, evaluation and laboratory measurements ตามนัดโดยผู้วิจัย ดังนี้

- ติดตามอาการและอาการแสดงทางคลินิก ทุก 8 สัปดาห์ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงว่าดีขึ้นหรือแย่ลง

- ตรวจวัดระดับ serum potassium, creatinine ทุก 8 สัปดาห์ เพื่อคอยเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนของยา spironolactone ที่สำคัญคือ renal insufficiency
- คนไข้ทุกคนที่มีภาวะดังนี้
  - serious hyperkalemia ( Serum K > 6 mmol /liter)
  - serum creatinine > 4 mg/dl
 ก็จะให้ผู้ช่วยเป็นผู้ตรวจสอบดู ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ spironolactone อยู่จะพิจารณาให้หยุดยาทันที
- หลังจากนั้น 6 เดือน คนไข้ทุกคนจะได้รับการ evaluate อีกครั้งด้วย echocardiogram
- ในระหว่างการติดตามการรักษา ถ้ามี hyperkalemia เกิดขึ้นเมื่อใด (serum potassium > 5.5 mg/dl ) ก็จะให้ผู้ช่วยเป็นผู้ตรวจสอบดู ถ้าเป็นผู้ที่ได้ยา spironolactone ขนาดของยา spironolactone สามารถลดลงได้เป็น 25 mg วันเว้นวัน หลังจากนั้นจะตรวจระดับโปแตสเซียมอีกครั้ง ที่ 1 สัปดาห์ถ้าระดับโปแตสเซียม > 5.5 mg/dl, สามารถลดลงได้เป็น 12.5mg วันเว้นวัน หลังจากนั้นจะตรวจระดับโปแตสเซียมอีกครั้ง ที่ 1 สัปดาห์ ถ้าระดับโปแตสเซียม > 5.5 mg/dl สามารถลดลงได้เป็น 12.5 mg วันเว้น 2 วัน
- ถ้าคนไข้มี signs or symptoms of progression of heart failure ก็จะได้รับ การ adjust doses of concomitant medication ก่อน

### การรวบรวมข้อมูลและสถิติที่ใช้

- การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้ unpaired student's t-test
- การวิเคราะห์ค่า parameter ต่างๆของ diastolic function ที่วัดจาก pulse-wave doppler echocardiogram คือ E/A ratio , IVRT ( หน่วยเป็น msec) ,DT (หน่วยเป็น msec) ใช้สถิติดังนี้
- Wilcoxon signed ranks tests สำหรับการเปลี่ยนแปลงภายในกลุ่มเดียวกัน
  - Chi square test สำหรับการเปรียบเทียบ diastolic function pattern

### ข้อจำกัดของการวิจัย

ข้อจำกัดของการวิจัยเกิดจากสาเหตุดังต่อไปนี้

1. การเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคของ Diastolic function ในคนไข้ที่เป็น systolic heart failure ไม่ได้ขึ้นอยู่กับ การได้รับยา spironolactone เพียงอย่างเดียว แต่ยังมีปัจจัยอื่นๆอีกมากมายที่เป็นตัวแปร เช่น ภาวะขาดน้ำ, ภาวะน้ำเกิน , การรับประทานยาสม่่าเสมอ, การเกิดโรคแทรกซ้อนทั้งจากโรคหัวใจเอง และจากโรคอื่นที่อาจมีผลต่อ diastolic function ด้วย ซึ่งบางอย่างสามารถควบคุมได้เช่น ภาวะน้ำขาดแก้ไขโดยให้ดื่มน้ำมากขึ้น, ภาวะน้ำเกินแก้ไขโดยปรับยาขับปัสสาวะ, การรับ

รับประทานยาสม่ำเสมอหรือไม่แก้ไขโดยการนับจำนวนเม็ดยาที่เหลืออยู่เวลาผู้ป่วยมาติดตามการรักษา, การเกิดโรคแทรกซ้อนทั้งจากโรคหัวใจเอง และจากโรคอื่นที่อาจมีผลต่อ diastolic function ก็พิจารณาเป็นรายๆไป

2. ในการ evaluate diastolic dysfunction โดยใช้ echocardiogram ค่าที่ได้ขึ้นอยู่กับ operator ที่ทำการตรวจและวิธีวัดด้วย ดังนั้นค่าที่วัดได้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้

3. ข้อจำกัดในเรื่องเวลาในการติดตามการรักษาที่นาน อาจทำให้ผู้ป่วยบางส่วนขาดการต่อเนื่องในการรักษาได้

4. ในระหว่างทำการศึกษานี้ ทาง American college of cardiology and American heart association ได้ตีพิมพ์ Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult ซึ่งกล่าวถึงการรักษาภาวะ chronic heart failure, stage IV ควรได้รับยา spironolactone ด้วย ทำให้การศึกษานี้ต้องหยุดลง เพื่อไม่ให้ผิดจริยธรรมทางการแพทย์ และเป็นเหตุให้ได้จำนวนผู้ป่วยไม่ถึงเกณฑ์ที่กำหนด