

การศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำต่อความเหนื่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effects of salt and fluid restriction on dyspnea in patients with acute decompensated heart failure



Miss Nitinan Chimparlee

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำต่อความเหนียวในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน
โดย	น.ส.นิธินันท์ ฉิมพาลี
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์เอกราช อริยะชัยพาณิชย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ธนิษฐ์ อัสวีเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์เอกราช อริยะชัยพาณิชย์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงปณิสนิ ลวสุต)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์วิชัย เส้นทอง)

นิตินันท์ จิมพาลี : การศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำต่อความเหนื่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน. (Effects of salt and fluid restriction on dyspnea in patients with acute decompensated heart failure) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. นพ.เอกราช อริยะชัยพาณิชย์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับความเหนื่อยของผู้ป่วยโดยใช้ visual analog scale (VAS) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ซึ่งได้รับปริมาณเกลือและน้ำแตกต่างกัน วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจะถูกสุ่มเพื่อได้รับการจำกัดเกลือและน้ำ ดังนี้ กลุ่ม A ได้รับอาหารที่มีเกลือ 1.5 กรัมและจำกัดน้ำดื่มไม่เกิน 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ขณะที่กลุ่ม B ได้รับอาหารที่มีเกลือ 3 กรัมและจำกัดน้ำดื่มไม่เกิน 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน ทั้งนี้การรักษาอื่นเป็นไปตามแนวทางเวชปฏิบัติของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน ณ ชั่วโมงที่ 0, 24, 48 ของการศึกษา ผลการศึกษาหลักคือ การเปลี่ยนแปลงระดับความเหนื่อยของผู้ป่วยที่ 0 และ 48 ชั่วโมงของการศึกษา โดยวิธีประเมินด้วย VAS วิเคราะห์ผลการศึกษาใช้วิธี Mann-Whitney U test ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 35 ราย โดยอายุเฉลี่ย 69.5 ± 15.7 ปีและเป็นเพศชายร้อยละ 45.7 ผลการศึกษากลับนี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของผลการศึกษาหลัก อันได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของระดับความเหนื่อยจาก VAS ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม A และ B (-2.5 (6.5) เซนติเมตร เปรียบเทียบกับ -0.7 (3.5) เซนติเมตร (median (interquartile range)) ตามลำดับ; $p=0.68$). นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของผลการศึกษารอง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวผู้ป่วย, NTproBNP, creatinine, ระดับโซเดียมในปัสสาวะ, ปริมาณการใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide และระยะเวลาการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ตลอดจนอัตราการเกิดภาวะล้มเหลวของการรักษา และภาวะ cardiorenal syndrome สรุปผลการศึกษา: การจำกัดเกลือและน้ำไม่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6074067030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: salt and fluid restriction, acute heart failure

Nitinan Chimparlee : Effects of salt and fluid restriction on dyspnea in patients with acute decompensated heart failure. Advisor: Aekarach Ariyachaipanich, M.D.

Background: In patients with acute heart failure (HF), lung congestion and fluid retention lead to dyspnea. Apart from adequate diuretics, salt and fluid restriction may reduce dyspnea more effectively but appropriate amount of salt and fluid intake for the patients are still unknown. Objective: To compare difference change of dyspnea score in patients with acute HF between different salt and fluid restriction by using visual analog scale (VAS). Methods: Since November 2018, hospitalized patients with acute HF were randomized and assigned to received sodium 1.5 g and fluid 1,000 ml per day restriction (Group A) and sodium 3 g and fluid 2,000 ml per day restriction (Group B). Other treatments depended on physician as guided by guideline-directed therapy. Each patient was evaluated at 0, 24, 48 hours of the study. Primary outcome, difference change of dyspnea at 0 and 48 hours, was done to compare two groups by using VAS. Mann-Whitney U test was used for statistical analysis. Results: A total of 35 patients with acute HF (mean age 69.5 ± 15.7 years, 45.7% male) were participated in this trial. There was no significant difference of VAS change between Group A and B (-2.5 (6.5) cm versus -0.7 (3.5) cm, respectively (median (interquartile range); $p=0.68$). All secondary outcomes also had no significant differences including change of body weight, NTproBNP, serum creatinine, urine sodium, total furosemide and length of stay. Besides, incidence of treatment failure and incidence of cardiorenal syndrome had no clinical significance. Conclusion: Salt and fluid restriction did not affect the treatment outcomes for patients with acute HF.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดี อาจารย์นายแพทย์ เอกราช อริยะชัยพาณิชย์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ท่านได้ให้ความอนุเคราะห์ให้ความอนุเคราะห์ให้คำแนะนำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณหน่วยโภชนาการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ หอผู้ป่วยหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ และผู้ป่วยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้กราบขอบพระคุณบิดามารดาและครอบครัวที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจที่ดียิ่งตลอดมา



นิธินันท์ ฉิมพาลี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	5
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	7
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	7
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	7
1.10 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น	7
1.11 ข้อจำกัดของการศึกษา	8
1.12 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	15

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย	15
3.2 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)	26
3.3 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (DATA ANALYSIS AND STATISTICS)	26
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	27
4.1 ผลการศึกษา (หลัก)	31
4.2 ผลการศึกษา (รอง).....	33
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	35
5.1 อภิปรายผล.....	35
5.2 สรุปผลการวิจัย	37
5.3 ข้อเสนอแนะ	37
บรรณานุกรม	38
ประวัติผู้เขียน	42

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	ตารางแสดงผลการศึกษาเกี่ยวกับการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน	10
ตารางที่ 2	ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานและการได้รับยาอื่นจากการศึกษาของ TRAVERS และคณะ.....	11
ตารางที่ 3	ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานและการได้รับยาอื่นจากการศึกษาของ ALITI และคณะ	12
ตารางที่ 4	ตารางแสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน.....	16
ตารางที่ 5	ตารางแสดงวิธีการปรับยาขับปัสสาวะของผู้ป่วย	20
ตารางที่ 6	ตารางแสดงขั้นตอนการติดตามผลการศึกษาวิจัย.....	23
ตารางที่ 7	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน	30
ตารางที่ 8	ตารางแสดงผล INTERIM ANALYSIS	31
ตารางที่ 9	ผลการศึกษาหลักจากการสุ่มการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยกลุ่ม A และ B	32
ตารางที่ 10	ผลการศึกษาหลักจากการสุ่มการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยกลุ่ม A และ B	33
ตารางที่ 11	ผลการศึกษารองจากการสุ่มการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยกลุ่ม A และ B	34

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6
รูปภาพที่ 2 ภาพแสดงแบบทดสอบระดับความเหนื่อย (VISUAL ANALOG SCALE)	18
รูปภาพที่ 3 ภาพแสดงขั้นตอนการให้ INTERVENTION แก่ผู้ป่วย	22
รูปภาพที่ 4 การคัดกรอง การสุ่มและการตรวจติดตามผู้ป่วย	28



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ภาวะหัวใจวาย (heart failure; HF) เป็นปัญหาที่สำคัญของระบบสาธารณสุข สุขทั่วโลก เนื่องจากพบได้บ่อย ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 1 – 2 ในประชากรผู้ใหญ่ของประเทศกำลังพัฒนา และพบมากขึ้นในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน (acute heart failure; AHF) มีอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 17.4 ต่อปี และยังมีโอกาสเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 43.9 ต่อปี (1-5) สำหรับประเทศไทย จากฐานข้อมูลของ Thai Acute Decompensated Heart Failure National Registry (THAI ADHERE) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันมีอัตราการเสียชีวิตขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยละ 5.5 (6) สาเหตุสำคัญของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ภาวะคั่งน้ำ ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย ขาววมและระบบหายใจล้มเหลวตามมา (5, 7, 8)

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย เมื่อแบ่งตามร้อยละการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction; LVEF) จะแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ที่มี LVEF ต่ำ (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF), LVEF ปานกลาง (heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF) และ LVEF ปกติ (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) อย่างไรก็ตามเมื่อมีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจะมีอาการเหนื่อยจากภาวะคั่งน้ำ เช่นเดียวกัน (4)

วิธีการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลันมีหลายวิธี ทั้งการใช้ยา การดูแลตัวเองของผู้ป่วย การใช้เครื่องพุงการทำงานของหัวใจ และการปลูกถ่ายหัวใจ (3, 4, 9) สำหรับการดูแลตัวเองของผู้ป่วยนั้น ประกอบด้วย การให้ความรู้เกี่ยวกับภาวะหัวใจวายแก่ผู้ป่วย การสังเกตอาการ การชั่งน้ำหนักตัว และการจำกัดปริมาณเกลือและน้ำ (1, 4, 9) ปัจจุบันยังไม่มีเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรังนั้น เวชปฏิบัติเรื่องการรักษาภาวะหัวใจวายของสมาคมแพทย์โรคหัวใจอเมริกา (American heart association; AHA) ระบุว่า ผู้ป่วยควรจำกัดเกลือโซเดียมน้อยกว่า 1.5 และ 3 กรัมต่อวันในผู้ป่วยหัวใจวายที่ยังไม่มีอาการ (stage A, B) และมีอาการ (stage C, D) ตามลำดับ เพื่อลดการเกิดอาการหัวใจวาย(3) สมาคมแพทย์โรคหัวใจยุโรป (European society of cardiology; ESC) ระบุว่า ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานเกลือเกิน 6 กรัมต่อวันและไม่ควรดื่มน้ำมากเกินไป ส่วนการจำกัดน้ำ 1.5 – 2 ลิตรต่อวัน

อาจแนะนำในผู้ป่วยมีอาการรุนแรง (4) สำหรับสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ระบุว่าควรรับประทานเกลือ 2-3 กรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ในกรณีที่มีอาการปานกลางหรือรุนแรงควรรับประทานเกลือน้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และควรจำกัดน้ำ 2 ลิตรต่อวันในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (ระดับโซเดียมในซีรัมน้อยกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร) หรือมีภาวะคั่งน้ำในร่างกายแม้ว่าจะได้รับยาขับปัสสาวะขนาดสูงและจำกัดการรับประทานเกลือแล้ว (10) เนื่องจากมีความเชื่อว่าการจำกัดเกลือและน้ำจะทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันอาการดีขึ้นเร็วขึ้น ดังนั้นในทางปฏิบัติแพทย์เจ้าของไข้จึงมักจำกัดเกลือน้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และจำกัดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ลิตรต่อวัน

กลไกการเกิดภาวะคั่งน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายนั้นยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด โดยเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยรับประทานเกลือและคั่งน้ำเพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการสะสมของสารน้ำในร่างกายมากขึ้น และเกิดจากการกระจายตัวของสารน้ำในร่างกายที่ผิดปกติ โดยสารน้ำไปสะสมที่บริเวณปอดมากขึ้น รวมทั้งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบฮอร์โมน renin-angiotensin-aldosterone ตลอดจนความผิดปกติสมดุลของน้ำและเกลือในร่างกาย ทั้งนี้เมื่อมีการคั่งน้ำที่บริเวณปอด จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยและระบบหายใจล้มเหลวตามมา โดยภาวะดังกล่าวถือว่าเป็นภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน (11-14)

1.2 คำถามของการวิจัย

1.2.1 คำถาม (หลัก) การจำกัดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลให้ระดับความเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันลดลงแตกต่างกันอย่างน้อย 30 มิลลิเมตรของ VAS ในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับการจำกัดเกลือ 3 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2 คำถาม (รอง)

1.2.2.1 การจำกัดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่อร้อยละการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับการจำกัดเกลือ 3 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2.2 การจำกัดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่อร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ NTproBNP ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

ในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกำกัลดเกลือ 3 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2.3 การกำกัลดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่อร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ Cr ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกำกัลดเกลือ 3 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2.4 การกำกัลดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่อร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับโซเดียมในปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกำกัลดเกลือ 3 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2.5 การกำกัลดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่อปริมาณยาขับปัสสาวะ Furosemide ที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกำกัลดเกลือ 3 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2.6 การกำกัลดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่ออัตราการเกิดการล้มเหลวของการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกำกัลดเกลือ 3 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2.7 การกำกัลดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่ออัตราการเกิดภาวะ cardio-renal syndrome ของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกำกัลดเกลือ 3 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน หรือไม่

1.2.2.8 การกำกัลดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่งผลต่อระยะเวลาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันเมื่อเปรียบเทียบกับกำกัลดเกลือ 3 กรัมต่อวันและกำกัลดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 วัตถุประสงค์ (หลัก)

เพื่อศึกษาผลของการจำกัดเกลือ 1.5 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน เปรียบเทียบกับการจำกัดเกลือ 3 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน ต่อการลดลงของระดับความเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันซึ่งประเมินโดยใช้ VAS ในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2 วัตถุประสงค์ (รอง)

1.3.2.1 เพื่อศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำกับร้อยละการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2.2 เพื่อศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำกับร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ NTproBNP ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2.3 เพื่อศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำกับร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ Cr ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2.4 เพื่อศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำกับร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับโซเดียมในปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2.5 เพื่อศึกษาปริมาณยาขับปัสสาวะ Furosemide ที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2.6 เพื่อศึกษาอัตราการเกิดการล้มเหลวของการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2.7 เพื่อศึกษาอัตราการเกิดภาวะ cardio-renal syndrome ของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา

1.3.2.8 เพื่อศึกษาระยะเวลาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

1.4 สมมติฐาน

การจำกัดเกลือและน้ำมาก นำส่งผลให้ระดับความเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันลดลงมากกว่ากลุ่มที่จำกัดเกลือและน้ำน้อย

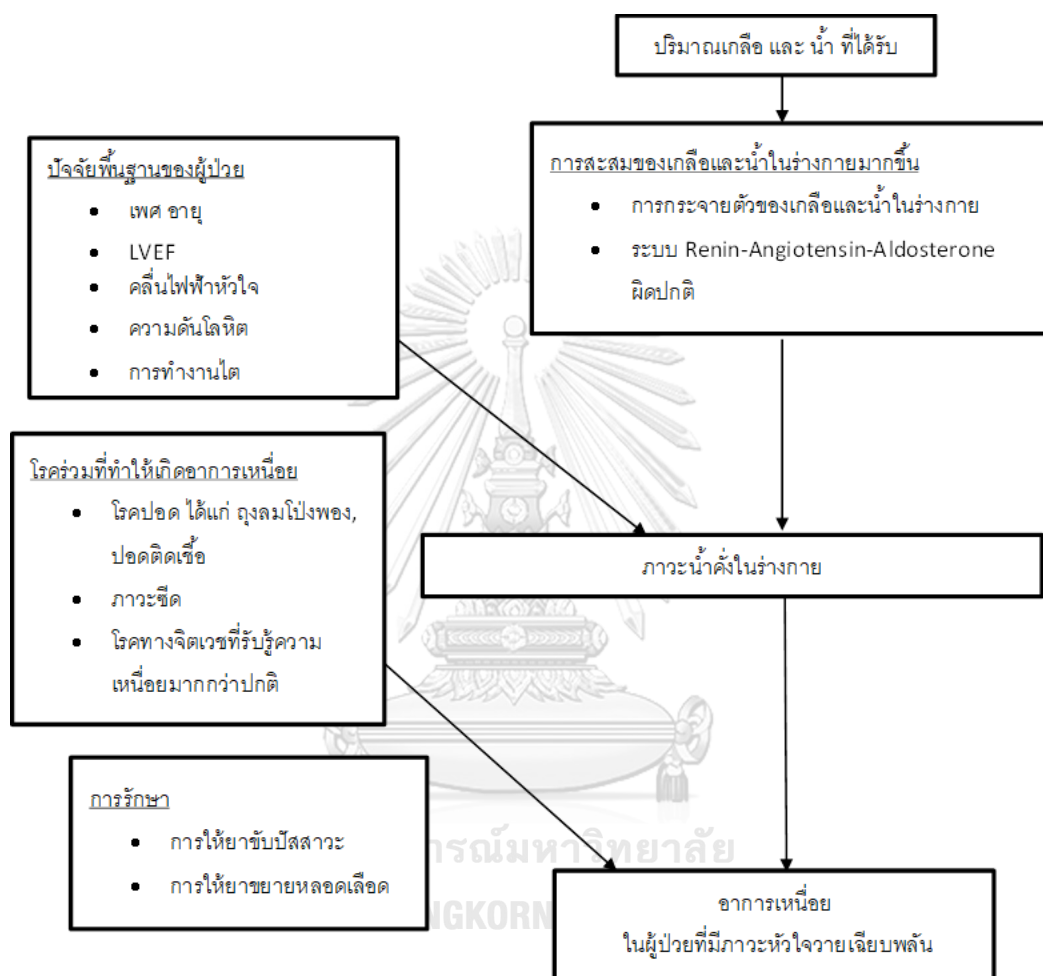
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

นอกจากการจำกัดเกลือและน้ำผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตามที่ผู้วิจัยกำหนด ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาอย่างอื่นตามเวชปฏิบัติอย่างเท่าเทียมกัน



1.6. กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.7 คำนียามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1.7.1 ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน กลุ่มอาการซึ่งเกิดจากการทำงานผิดปกติของหัวใจทำให้ไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกาย หรือไม่สามารถรับเลือดของผู้หัวใจได้ตามปกติอย่างเฉียบพลัน ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะคั่งน้ำ มีอาการเหนื่อยและบวมของร่างกายตามมา

1.7.2 Visual analog scale (VAS) ประเมินระดับความเหนื่อย โดยใช้กระดาษซึ่งมีเส้นสีดำแนวตั้งสูง 10 เซนติเมตร ตั้งแต่ 0 คือไม่เหนื่อย จนถึง 100 คือเหนื่อยจนหายใจไม่ออก

1.8 รูปแบบการวิจัย

Single center randomized controlled trial

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ผลการศึกษานี้จะช่วยพัฒนาแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในแง่ของการจำกัดเกลือและน้ำ เพื่อให้การรักษากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

1.10 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น

เนื่องด้วยการศึกษานี้เป็น prospective study อาจทำให้มีอุปสรรคในการหาจำนวนตัวอย่างให้ครบตามที่กำหนดไว้ แนวทางการแก้ไขคือ ผู้วิจัยจะประสานงานกับแพทย์เจ้าของไข้อย่างต่อเนื่อง เพื่อให้ทราบเวลาที่มีผู้ป่วยรายใหม่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

นอกจากนี้ในกลุ่มจำกัดน้ำและเกลือ มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะรับประทานอาหารและดื่มน้ำ นอกเหนือจากที่ผู้วิจัยจัดให้ จึงต้องมีการทำความเข้าใจกับผู้ป่วย ญาติและทีมการรักษาหลักเป็นระยะในช่วงการศึกษาวิจัย

1.11 ข้อจำกัดของการศึกษา

1.11.1 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ unblind

1.11.2 เนื่องจากการจำกัดเกลือและน้ำเป็นการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของผู้ป่วย ดังนั้นจึงต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเพื่อให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามที่กำหนดไว้

1.11.3 การเปลี่ยนแปลงของความเหนื่อยในช่วง 48 ชั่วโมงแรก อาจไม่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

1.11.4 การให้ยาขยายหลอดเลือด nitroglycerin และการพิจารณาให้ยารักษาภาวะหัวใจวายอื่น ได้แก่ ACE inhibitors, beta-blockers, spironolactone, digoxin จำเป็นต้องปรับตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับภาวะหัวใจเดิมของผู้ป่วย และอาการของภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ในขณะนั้น ทำให้ไม่สามารถระบุให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับขนาดเดียวกันทั้งหมดได้ อย่างไรก็ตามผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลร้อยละการได้รับยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และวิเคราะห์ผลว่า ร้อยละการได้รับยาดังกล่าวของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

1.12 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

โดยวิเคราะห์ตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ดังนี้

1.12.1. หลักความเคารพในบุคคล โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

1.12.2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลทางแบบบันทึกข้อมูลและข้อมูลที่ได้จะเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อไปในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในอนาคต โดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีการระบุใดๆ ถึงตัวอาสาสมัครและไม่มีการเปิดเผยชื่อของอาสาสมัคร โดยทีมผู้วิจัยจะเก็บชื่อ และ hospital number (HN) เพื่อติดตามระหว่างทำการศึกษาเท่านั้น และเนื่องจากการเก็บข้อมูลงานวิจัยเป็นการเก็บในรูปแบบแบบบันทึกข้อมูล รวมทั้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ นั้น อาสาสมัครจะได้รับการตรวจในเวชปฏิบัติพื้นฐานเดิม อาสาสมัครจึงจะไม่ได้รับผลเสียใดๆ ต่อการเข้างานวิจัยนี้ เพียงแค่อาจเสียเวลาเล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งอาสาสมัครมีสิทธิที่จะปฏิเสธการเข้าร่วมงานวิจัยได้

1.12.3. หลักความยุติธรรม คือมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกชัดเจน

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาเรื่องผลของการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันก่อนหน้า นี้ ประกอบด้วย (ตารางเปรียบเทียบผลการรักษาที่ผ่านมา รายละเอียดตามตารางที่ 1)

การศึกษาขณะผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ของ Travers และคณะ โดยเปรียบเทียบ การจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน กับการไม่จำกัดน้ำในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วย ภาวะหัวใจวายเฉียบพลันอายุมากกว่า 18 ปี และมีระดับ creatinine ไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ โดย กลุ่มจำกัดน้ำมีการดื่มน้ำ $1,074.36 \pm 319.2$ มิลลิลิตรต่อวัน ซึ่งแตกต่างกับกลุ่มไม่จำกัดน้ำที่มีการ ดื่มน้ำ $1,466.6 \pm 607.3$ มิลลิลิตรต่อวันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.001$) อย่างไรก็ตามช่วงทำการรักษา ผู้วิจัยไม่ได้กำหนดวิธีรักษาผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มว่า ผู้ป่วยแต่ละรายต้องใช้ยาขับปัสสาวะ และยาอื่น สำหรับภาวะหัวใจวาย (ได้แก่ ACE inhibitors/ ARB, beta-blocker, nitrate, statin) ขนาดเท่าใด แต่ ในรายงานผลการรักษาได้ระบุว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มใช้ขนาดยาขับปัสสาวะแตกต่างกันหรือไม่ ตลอดจนมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นแต่ละกลุ่มทั้งสิ้นกี่ราย แต่ไม่ได้ระบุขนาดยาอื่นที่แต่ละกลุ่มใช้ การศึกษานี้วัดผลการรักษาโดยใช้ระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยจนมีอาการคงที่ ได้แก่ ไม่มีอาการ ของภาวะคั่งน้ำ น้ำหนักตัวเปลี่ยนแปลงไม่เกิน 1 กิโลกรัมภายใน 48 ชั่วโมง ไม่มีการใช้ยารักษา ภาวะภาวะหัวใจวายเฉียบพลันทางหลอดเลือดและไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ ภายใน 48 ชั่วโมง ผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มใช้ระยะเวลาในการรักษาจนมีอาการคงที่ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (8.3 ± 6.3 วัน เปรียบเทียบกับ 7 ± 6 วัน, $p=0.17$) โดยมีการใช้ ปริมาณยาขับปัสสาวะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ : ยาขับปัสสาวะแบบฉีด (73.6 ± 30.4 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับ 75.9 ± 18.0 มิลลิกรัม, $p=0.22$) และยาขับปัสสาวะแบบรับประทาน (52.7 ± 23.2 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับ 61.8 ± 27.1 มิลลิกรัม, $p=0.24$) ส่วนยาอื่นนั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ ได้รับยาอื่นแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2) (15)

ตารางที่ 1 ตารางแสดงผลการศึกษาเกี่ยวกับการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย
เฉียบพลัน

ชื่อการศึกษา	วิธีศึกษา	ประชากรเป้าหมาย	กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ	ตัวชี้วัดหลัก	ผลการศึกษา
การศึกษาขณะผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล						
Travel B และคณะ (2007) (n=67)	RCT	ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะ AHF	จำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน	ไม่จำกัดน้ำ	ระยะเวลาที่อาการคงที่	ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ
Aliti GB และคณะ (2007) (n=75)	RCT	ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะ AHF	จำกัดน้ำ 800 มิลลิลิตรต่อวัน และจำกัดเกลือ 800 มิลลิกรัมต่อวัน	ดื่มน้ำอย่างน้อย 2,500 มิลลิลิตรต่อวันและรับประทานเกลือ 3-5 กรัมต่อวัน	การลดลงของน้ำหนักและอาการของผู้ป่วยที่วันที่ 3	ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ
การศึกษาในผู้ป่วยนอก						
Paterna S และคณะ (2009) (n=205)	RCT	ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะ AHF ภายใน 30 วัน	แบ่งผู้ป่วยเป็น 8 กลุ่ม ตามการจำกัดน้ำ (1,000 และ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน) การจำกัดเกลือ (โซเดียม 80 และ 120 มิลลิโมลต่อวัน) และขนาดยา Furosemide (250 และ 500 มิลลิกรัมต่อวัน)	ไม่จำกัดน้ำ	การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำภายใน 180 วัน	ผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณเกลือปกติ (โซเดียม 120 มิลลิโมลต่อวัน เท่ากับเกลือ 2.4 กรัมต่อวัน) ดื่มน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวันและได้รับยาขับปัสสาวะ Furosemide ขนาดสูง (500 มิลลิกรัมต่อวัน) มีโอกาสเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำภายใน 180 วัน น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001)
Albert NM และคณะ (2013) (n=46)	RCT	ผู้ป่วยที่กลับบ้านหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะ AHF และมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ (≤ 137 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	จำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน	ไม่จำกัดน้ำ	คุณภาพชีวิต ณ วันที่ 60 หลังกลับบ้าน	กลุ่มจำกัดน้ำมีคุณภาพชีวิตดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.018)
Arcand J และคณะ (2011) (n=123)	Cohort	ผู้ป่วยภาวะหัวใจวายที่เข้ารับการรักษา ตรวจติดตามที่แผนกผู้ป่วยนอก	ติดตามปริมาณเกลือที่รับประทานต่อวัน		อัตราการเกิดภาวะ AHF ภายใน 3 ปี	ผู้ป่วยที่รับประทานเกลือ ≥ 2.8 กรัมต่อวันมีโอกาสดังกล่าว AHF มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001)

ตารางที่ 2 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานและการได้รับยาอื่นจากการศึกษาของ Travers และคณะ

	Free Fluid	Fluid Restricted
Baseline Characteristics	n (%) / Mean \pm SD	
n	33	34
Age (y)	73 \pm 13	75 \pm 11
Gender: Male	16 (49)	20 (59)
Weight (kg)	72.1 \pm 20.5	76.2 \pm 16.2
Etiology		
Ischemic	19 (59)	25 (76)
EF: < 45%	19 (61)	20 (67)
Mean EF	40.2 \pm 14.8	37.4 \pm 11.8
Diabetic	7 (21)	8 (23)
Raised cholesterol	10 (30)	16 (47)
Hypertensive	14 (42)	5 (15)
Pulmonary disease	6 (18)	4 (12)
Medications		
ACE inhibitor/ARB	23 (70)	23 (68)
β -Blocker	8 (24)	10 (29)
Diuretic	6 (18)	2 (6)
Nitrate	22 (67)	20 (59)
Statin	12 (36)	12 (35)

EF, ejection fraction; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker.

การศึกษาของ Aliti และคณะ พบว่าการจำกัดเกลือ 800 มิลลิกรัมต่อวันและน้ำ 800 มิลลิลิตรต่อวัน เปรียบเทียบกับการรับประทานเกลือ 3-5 กรัมต่อวันและดื่มน้ำอย่างน้อย 2,500 มิลลิลิตรต่อวัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันและมี LVEF น้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 45 สำหรับช่วงที่ทำการศึกษาผู้วิจัยไม่ได้กำหนดว่าผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้ยาขับปัสสาวะและยาอื่นสำหรับภาวะหัวใจวายขนาดเท่าใด แต่ในรายงานผลการรักษาจะระบุร้อยละจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ได้รับยาอื่นชนิดต่างๆ โดยวัดผลการรักษาเป็นภาวะคั่งน้ำ ซึ่งประกอบด้วย การประเมินประวัติอาการเหนื่อยแบบ orthopnea และแบบ paroxysmal nocturnal dyspnea การประเมินสมรรถภาพของผู้ป่วยด้วย New York Heart Association (NYHA) functional class รวมทั้งการตรวจร่างกายของผู้ป่วยว่า มีเสียงปอดผิดปกติ (rales) เสียงหัวใจที่ 3 (third heart sound) หลอดเลือดดำคอโป่ง (jugular venous distension) อาการบวม หรือ hepatjugular reflux หรือไม่ ผลการศึกษานี้พบว่า การจำกัดเกลือและน้ำ ไม่ทำให้ผลการรักษาภาวะคั่งน้ำและการลดลงของน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในช่วงสามวันแรกทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับทำให้ผู้ป่วยรู้สึกกระหายน้ำแทน โดยปริมาณยาขับปัสสาวะที่ทั้งสองกลุ่มได้รับ ไม่แตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญ (84.7 ± 40.7 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับ 79.1 ± 31.0 มิลลิกรัมต่อวัน, $p = 0.50$) ส่วนร้อยละการได้รับยาอื่น รายละเอียดตามตารางที่ 3 (16)

ตารางที่ 3 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานและการได้รับยาอื่นจากการศึกษาของ Aliti และคณะ

Characteristic	No. (%)			P Value
	Overall (N = 75)	IG (n = 38)	CG (n = 37)	
Sociodemographic data				
Age, mean (SD), y	60 (11.0)	60.6 (10.5)	59.3 (12.2)	.59 ^a
Male sex	52 (69)	28 (74)	24 (65)	.56 ^b
White ethnicity	63 (84)	33 (87)	30 (81)	.37 ^b
Clinical data				
Duration of heart failure, median (IQR), y	2 (0.5-7.0)	3.5 (1.0-7.2)	1 (0.1-5.7)	.08 ^c
Ischemic source	17 (23)	8 (21)	9 (24)	.95 ^b
Nonischemic source	58 (77)	30 (79)	28 (76)	.78 ^b
Left ventricular ejection fraction, mean (SD), %	26.0 (8.7)	27.4 (8.9)	24.6 (8.4)	.16 ^a
Boston score, points, mean (SD)	11.9 (1.8)	11.9 (1.8)	12 (2.2)	.86 ^a
Endogenous creatinine clearance, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	71.4 (28.0)	69.7 (29.1)	73.2 (27.1)	.58 ^a
NYHA class III	35 (47)	18 (47)	17 (46)	.67 ^b
NYHA class IV	34 (45)	16 (42)	18 (49)	.67
Current medications				
β-Blockers				
Metoprolol tartrate	42 (56)	23 (61)	19 (51)	.63
Carvedilol	2 (3)	0	2 (5)	.23
Angiotensin-converting enzyme inhibitors				
Captopril	36 (48)	19 (50)	17 (46)	.82
Enalapril maleate	22 (29)	13 (34)	9 (24)	.45
Angiotensin receptor blockers				
Spirolactone	8 (11)	4 (11)	4 (11)	>.99
Hydralazine	38 (51)	20 (53)	18 (49)	>.99
Furosemide	22 (29)	11 (29)	11 (30)	>.99
Furosemide	61 (81)	31 (82)	30 (81)	>.99
Hydrochlorothiazide	9 (12)	7 (18)	2 (5)	.15

Abbreviations: CG, control group; IG, intervention group; IQR, interquartile range; NYHA, New York Heart Association (functional classification: III, dyspnea on minor exertion; IV, dyspnea at rest).

SI conversion factor: To convert creatinine clearance to milliliters per second per meters squared, multiply by 0.0167.

^aDetermined using unpaired, 2-tailed *t* test for between-group comparisons.

^bDetermined using Fisher exact test.

^cDetermined using Mann-Whitney test.

การศึกษาในผู้ป่วยนอก

การศึกษาของ Paterna S และคณะ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายแบบ HF+EF ที่กลับบ้านหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันภายใน 30 วัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณเกลือปกติ (โซเดียม 120 มิลลิโมลต่อวัน เท่ากับเกลือ 2.4 กรัมต่อวัน) ดื่มน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวันและได้รับยาขับปัสสาวะ Furosemide ขนาดสูง (500 มิลลิกรัมต่อวัน) มีโอกาสเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำภายใน 180 วันน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ($p=0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่มีการจำกัดเกลือ (โซเดียม 80 มิลลิโมลต่อวัน เท่ากับเกลือ 1.8 กรัมต่อวัน) จะมีระดับ plasma renin activity (PRA) และ aldosterone มากขึ้น และกลุ่มที่จำกัดน้ำร่วมกับได้ยาขับปัสสาวะขนาดสูงมีโอกาสทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของไตลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่น ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยร่วมทำให้ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันซ้ำมากขึ้น (17)

อย่างไรก็ตามการศึกษา SALT-HF ซึ่งเป็นการศึกษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันแบบ LVEF ต่ำและมีภาวะโซเดียมต่ำน้อยกว่า 137 มิลลิโมลต่อลิตร

ในผู้ป่วยช่วง 60 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบกลุ่มจำกัดน้ำกับกลุ่มรักษาแบบทั่วไป ดังนี้ กลุ่มจำกัดน้ำจะดื่มน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน (ปฏิบัติตามแผนการศึกษาร้อยละ 60 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้) ขณะที่กลุ่มการรักษาทั่วไป อันประกอบด้วย ผู้ป่วยที่ดื่มน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน ร้อยละ 50 ผู้ป่วยไม่บันทึกปริมาณน้ำดื่มร้อยละ 46 และผู้ป่วยจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ร้อยละ 3.8 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่จำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มรักษาแบบทั่วไปจะมีระดับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.018$) (18)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Arcand และคณะ ซึ่งเป็นการตรวจติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรังแบบผู้ป่วยนอกโดยมีระยะเวลาตรวจติดตามเฉลี่ย 3 ปี พบว่า การรับประทานเกลือที่มากกว่า 2,800 มิลลิกรัมต่อวัน อาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันและการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น (19)

จากการศึกษาเกี่ยวกับการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันก่อนหน้านี้ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะคั่งน้ำ อายุมากกว่า 18 ปี และ LVEF ต่ำ โดยมีทั้งทำการศึกษาตั้งแต่ช่วงแรกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ไปจนถึงการติดตามผลหลังจากออกจากโรงพยาบาล

สำหรับผลการจำกัดเกลือ พบว่า การรับประทานเกลือมากเกินไป มากกว่า 3 กรัมต่อวันเพิ่มโอกาสในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันซ้ำ (17, 19)

ผลการจำกัดน้ำ พบว่า การจำกัดน้ำในช่วงแรกของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันตั้งแต่ 800 มิลลิลิตรต่อวัน ถึง 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ไม่ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยแตกต่างกับกลุ่มที่ไม่จำกัดน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่จำกัดน้ำในปริมาณที่เหมาะสมมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจวายเฉียบพลันซ้ำและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าผู้ที่ไม่ได้จำกัดน้ำ (15, 17, 18) แต่ผลการศึกษาของการจำกัดเกลือพร้อมกับการจำกัดน้ำในช่วงสามวันแรกของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่า ผลการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลันไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (16)

เมื่อผู้ป่วยมีการสะสมของน้ำภายในร่างกาย จะทำให้เกิดการคั่งน้ำและภาวะหัวใจวายเฉียบพลันตามมา ร่วมกับมีการกระตุ้นระบบฮอร์โมน renin-angiotensin-aldosterone ทำให้เกิดภาวะคั่งเกลือและน้ำในร่างกายของผู้ป่วยมากขึ้น ดังนั้นการได้รับปริมาณเกลือและน้ำมากเกินไป ช่วงเวลาดังกล่าว จะเป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้มีอาการคั่งน้ำของผู้ป่วยแย่ลง โดยการจำกัดเกลือและน้ำควรส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยหัวใจวายเฉียบพลันช่วงแรกซึ่งเป็นช่วงมีภาวะคั่งน้ำรุนแรงที่สุดดีขึ้น แต่ผลการศึกษาก่อนหน้านี้กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามแต่ละการศึกษาก่อนหน้านี้ มีการเลือกปริมาณเกลือและน้ำที่จำกัดอย่างหลากหลาย ทำให้ยังไม่มีข้อมูลโดยสรุปว่า

ปริมาณน้ำและเกลือที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยหัวใจวายเฉียบพลันเป็นเท่าใดและทีมการรักษายังควรจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยหัวใจวายเฉียบพลันหรือไม่ นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาผลของการจำกัดเกลือและน้ำต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันโดยตรง จึงควรมีการศึกษาประเด็นนี้ในรายละเอียดเพิ่มเติม

ประกอบกับเมื่อผู้ป่วยหัวใจวายเฉียบพลันมีภาวะคั่งน้ำในปอดจะมีอาการเหนื่อยเป็นอาการสำคัญ การศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่จึงเลือกประเมินผลการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลันโดยใช้ความเปลี่ยนแปลงของอาการเหนื่อย สำหรับการให้ visual analog scale (VAS) เพื่อประเมินความเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน Ander DS และคณะทำการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันจะรับรู้ว่าการเหนื่อยแตกต่างกันระหว่างก่อนและหลังรักษา เมื่อ VAS เปลี่ยนแปลงเฉลี่ย 21.1 มิลลิเมตร จากคะแนนเต็ม 100 มิลลิเมตร (20)

ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาปริมาณการจำกัดเกลือและน้ำที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน เพื่อให้ผู้ป่วยหายจากอาการเหนื่อยโดยเร็วที่สุด และไม่เกิดผลข้างเคียงจากการจำกัดเกลือและน้ำดังกล่าว โดยใช้การประเมินผลการรักษาจากการลดลงของอาการเหนื่อยที่ประเมินโดยใช้ VAS

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

3.1.1 ประชากร

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

3.1.2 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม 2561 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2562

3.1.3 ประชากรกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันที่มีการจำกัดเกลือ 3 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน

3.1.4 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันจะได้รับการคัดกรองโดยทีมผู้วิจัย ภายใน 24 ชั่วโมงนับจากเวลาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลว่าสามารถเข้าเกณฑ์การร่วมโครงการวิจัยหรือไม่ โดยทีมผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอธิบาย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ ตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย หากผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้ากับภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน แต่ยังไม่มียา NTproBNP ทางทีมผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากผู้ป่วยเพื่อตรวจค่า NTproBNP เพิ่มเติม

3.1.5 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

3.1.5.1 ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน โดยวินิจฉัยจาก Framingham criteria (ตารางที่ 4) โดยมี 2 เกณฑ์หลัก หรือ 1 เกณฑ์หลักและ 2 เกณฑ์ย่อย (7)

ตารางที่ 4 ตารางแสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

MAJOR CRITERIA
Paroxysmal nocturnal dyspnea or orthopnea
Neck-vein distention
Rales
Cardiomegaly
Acute pulmonary edema
S ₃ gallop
Increased venous pressure ->16 cm of water
Circulation time \geq 25 sec
Hepatojugular reflux
MINOR CRITERIA
Ankle edema
Night cough
Dyspnea on exertion
Hepatomegaly
Pleural effusion
Vital capacity \downarrow $\frac{1}{3}$ from maximum
Tachycardia (rate of \geq 120/min)
MAJOR OR MINOR CRITERION
Weight loss \geq 4.5 kg in 5 days in response to treatment

*For establishing a definite diagnosis of congestive heart failure in this study, 2 major or 1 major & 2 minor criteria had to be present concurrently.

- 3.1.5.2 อายุ 18-75 ปี
- 3.1.5.3 เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจวาย
- 3.1.5.4 ผู้ป่วยที่มีระดับ NTproBNP มากกว่า 450 พิโคกรัมต่อมิลลิเมตร
- 3.1.5.5 เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันภายใน 24 ชั่วโมง
- 3.1.5.6 ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
- 3.1.6 เกณฑ์การคัดเลือกอสาสมัครออกจากโครงการวิจัย
- 3.1.6.1 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากด้วยตัวเองได้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้สายยางให้อาหาร ผู้ป่วยที่งดน้ำและอาหาร ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ
- 3.1.6.2 ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้อื่นในการจำกัดเกลือ
- 3.1.6.3 ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้อื่นในการจำกัดน้ำ
- 3.1.6.4 ผู้ป่วยที่มีภาวะ cardiogenic shock
- 3.1.6.5 ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตซิสโตลิก < 90 มิลลิเมตรปรอท

- 3.1.6.6 มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งทำให้สัญญาณชีพผิดปกติ
- 3.1.6.7 มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเฉียบพลัน (active myocarditis)
- 3.1.6.8 มีภาวะ hypertrophic obstructive cardiomyopathy
- 3.1.6.9 มีภาวะ restrictive หรือ constrictive cardiomyopathy
- 3.1.6.10 มีภาวะ constrictive pericarditis
- 3.1.6.11 มีภาวะลิ้นหัวใจตีบผิดปกติแบบรุนแรง
- 3.1.6.12 มีภาวะหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดแบบซับซ้อน
- 3.1.6.13 ผู้ป่วยที่มีค่า Cr > 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ ได้รับการล้างไต
- 3.1.6.14 มีภาวะน้ำท่วมปอดจากสาเหตุที่ไม่ใช่หัวใจ
- 3.1.6.15 มีภาวะพิษจากยา digoxin
- 3.1.6.16 มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด
- 3.1.6.17 ได้รับการใส่เครื่องพยุงการทำงานของหัวใจ
- 3.1.6.18 เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้ายนอกเหนือจากภาวะหัวใจวายที่คาดการณ์ว่ามีอายุขัยน้อยกว่า 1 ปี
- 3.1.6.19 ผู้ป่วยตั้งครุฑ
- 3.1.6.20 ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
- 3.1.6.21 ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยอื่น หรือเคยได้รับผลข้างเคียงจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยอื่น

3.1.7 กระบวนการขอความยินยอม

แพทย์ผู้ทำวิจัยและทีมผู้วิจัยจะอธิบายข้อมูลให้กับอาสาสมัคร เรื่อง ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ ตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

3.1.8 วิธีการวิจัย/ วิธีดำเนินการวิจัย

- 3.1.8.1 เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ดังนี้
 - 3.1.8.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคหัวใจเดิม โรคร่วมเกี่ยวกับโรคหัวใจที่ผู้ป่วยได้รับ สัญญาณชีพ ร้อยละออกซิเจนในกระแสเลือด น้ำหนักตัว การตรวจร่างกายพบเสียงปอดผิดปกติแบบ rales และ LVEF

10.8.1.2 ประเมินระดับความเหนื่อยด้วย VAS (รูปภาพที่ 2) ตั้งแต่ 0 คือไม่เหนื่อย จนถึง 100 คือเหนื่อยจนหายใจไม่ออก (20, 21) ซึ่งจะมีความสูง 10 เซนติเมตร ผู้วิจัยจะอธิบายวิธีใช้แก่ผู้ป่วย และให้ผู้ป่วยเป็นผู้กำหนดจุดระดับความเหนื่อยด้วยตนเอง

รูปภาพที่ 2 ภาพแสดงแบบทดสอบระดับความเหนื่อย (Visual analog scale)

Site Number: ___ Patient Number: ___-___-___
 Assessment Date: __ (day)/__ (month) ___ (year) Time: __: __

Please draw a line on the scale to show how your breathing feels right now. The number "0" equals the worst your breathing has ever felt and the number "100" equals the best your breathing has ever felt.

100 = I am not breathless at all

= I am as breathless as I have ever been

3.1.8.1.3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่า NTproBNP, Cr, โซเดียมในปัสสาวะ

3.1.8.2 สุ่มผู้ป่วย อัตราส่วน 1:1 ด้วยวิธี block of 4

3.1.8.3 ขั้นตอนการทดลอง (รูปภาพที่ 3)

กลุ่ม A จะได้รับประทานเกลือโซเดียม 1.5 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำดื่ม 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน

กลุ่ม B จะได้รับประทานเกลือ โซเดียม 3 กรัมต่อวันและจำกัดน้ำดื่ม 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน

3.1.8.3.1 ผู้วิจัยจะแจ้งแพทย์เจ้าของไข้และทีมที่ดูแลผู้ป่วยถึงขั้นตอนการศึกษาวิจัยและสูตรการจำกัดเกลือและน้ำที่ผู้ป่วยจะได้รับ โดยแพทย์เจ้าของไข้จะเป็นผู้ตั้งปริมาณเกลือและน้ำตามที่กำหนด และจะเริ่มนับเวลาเริ่มต้นงานวิจัยหลังจากส่งการรักษาเรียบร้อยแล้ว ตลอดช่วงที่ทำการศึกษา (48 ชั่วโมง) ผู้ป่วยจะรับประทานอาหารและดื่มน้ำที่ทางผู้วิจัยจัดเตรียมให้เท่านั้น โดยมีรายละเอียดดังนี้

3.1.8.3.2 อาหารของผู้ป่วย จะได้รับการจัดเตรียมโดยแผนกโภชนาการของโรงพยาบาล ระบุปริมาณเกลือ โซเดียมที่แต่ละกลุ่มได้รับ ส่วนสารอาหารอื่นผู้ป่วยจะได้รับตามสูตรของทางโรงพยาบาลอย่างเท่าเทียมกัน ดังนี้

กลุ่ม A ได้รับอาหารสูตรไม่ปรุงรส (มีปริมาณเกลือ โซเดียมจากวัตถุดิบเฉลี่ย 0.5 กรัมต่อวัน) และได้รับเกลือปรุงรส 1 ชองต่อวัน (มีปริมาณเกลือ โซเดียม 1 กรัมต่อชอง) ดังนั้นจึงได้รับปริมาณเกลือ โซเดียมรวม 1.5 กรัมต่อวัน

กลุ่ม B ได้รับอาหารสูตรเกลือ น้อย (มีปริมาณเกลือ โซเดียมจากวัตถุดิบเฉลี่ย 2 กรัมต่อวัน) และได้รับเกลือปรุงรส 1 ชองต่อวัน (มีปริมาณเกลือ โซเดียม 1 กรัมต่อชอง) ดังนั้นจึงได้รับปริมาณเกลือ โซเดียมรวม 3 กรัมต่อวัน

ทั้งนี้สูตรการจำกัดเกลือและน้ำข้างต้น ทางแผนกโภชนาการและหอผู้ป่วยสามารถเตรียมได้จริงในทางปฏิบัติ

3.1.8.3.2 น้ำดื่มของผู้ป่วย ผู้ป่วยจะดื่มน้ำจากขวดน้ำดื่มของโรงพยาบาลเท่านั้น ซึ่งที่ขวดจะมีขีดแสดงปริมาณน้ำชัดเจน และบรรจุน้ำเท่ากับปริมาณน้ำที่ผู้ป่วยจำกัดในแต่ละวัน

3.1.8.3.3 ผู้ป่วย ญาติ และทีมการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการแจ้งให้ทราบว่าต้องรับประทานอาหารและดื่มน้ำที่ทางผู้วิจัยจัดให้เท่านั้น ในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการศึกษา และมีแผ่นป้ายระบุให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารและดื่มน้ำที่จัดให้เท่านั้นที่เตียงและแฟ้มประวัติของผู้ป่วย

3.1.8.3.4 ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษาอย่างอื่นตามเวชปฏิบัติอย่างเท่าเทียมกัน ได้แก่ การได้รับยาขับปัสสาวะ ยาขยายหลอดเลือด ตลอดจนการให้ออกซิเจนตามข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม (3, 4, 9, 10) โดยมีรายละเอียดเพิ่มเติมดังนี้ (22)

3.1.8.3.4.1 การให้ขนาดยาขับปัสสาวะที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

3.1.8.3.4.2 ประเมินการปรับขนาดยาขับปัสสาวะผู้ป่วยที่ชั่วโมงที่ 0, 24, 48 ตามตารางที่ 5

ปัสสาวะออกมากกว่า 5 ลิตร/วัน ให้ลดระดับยา 1 ชั้น

ปัสสาวะออก 3-5 ลิตร/วัน ให้ยาขนาดเดิม

ปัสสาวะออกน้อยกว่า 3 ลิตร/วัน เพิ่มขนาดยา 1 ชั้น

อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยต้องเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะจะถือว่าเกิดการล้มเหลวของการรักษา

ตารางที่ 5 ตารางแสดงวิธีการปรับยาขับปัสสาวะของผู้ป่วย

ชั้นที่	ขนาดยาปัจจุบัน	ขนาดยาแนะนำ	
	Furosemide (มิลลิกรัม/วัน)	Furosemide (มิลลิกรัม/วัน)	Hydrochlorothiazide (HCTZ) (มิลลิกรัม/วัน)
A	≤ 80	40 mg IV bolus + 5 mg/hr	0
B	81-160	80 mg IV bolus + 10 mg/hr	HCTZ(25) 1 tab oral OD
C	161-240	80 mg IV bolus + 20 mg/hr	HCTZ 1 tab oral bid
D	> 240	80 mg IV bolus + 30 mg/hr	HCTZ 1 tab oral bid

3.1.8.3.4.3 การให้ยาขยายหลอดเลือด nitroglycerin เมื่อความดันซิสโตลิก > 120 มิลลิเมตรปรอท และมีภาวะหัวใจวายรุนแรง แต่ไม่มีอาการของภาวะความดันโลหิตต่ำ

3.1.8.3.4.4 การพิจารณาให้ยารักษาภาวะหัวใจวายอื่น ได้แก่ ACE inhibitors, beta-blockers, spironolactone, digoxin ปรึ บตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

3.1.8.3.4.5 การให้ออกซิเจน เมื่อระดับออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 90

3.1.8.4. เก็บรวบรวมข้อมูลและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยตามวัตถุประสงค์ที่ระบุไว้ข้างต้นช่วงแรกรับผู้ป่วย และ 48 ชั่วโมงหลังจากนั้น ดังนี้

3.1.8.4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ สัญญาณชีพ ร้อยละออกซิเจนในกระแสเลือด น้ำหนักตัว ปริมาณยา Furosemide ที่ใช้ การเกิดภาวะ cardio-renal syndrome และผลข้างเคียงจากการวิจัยอื่น

3.1.8.4.2 ประเมินระดับความเหนื่อยด้วย VAS ตั้งแต่ 0 คือไม่เหนื่อยจนถึง 100 คือเหนื่อยจนหายใจไม่ออก

3.1.8.4.3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่า NTproBNP, Cr, โซเดียมในปัสสาวะ

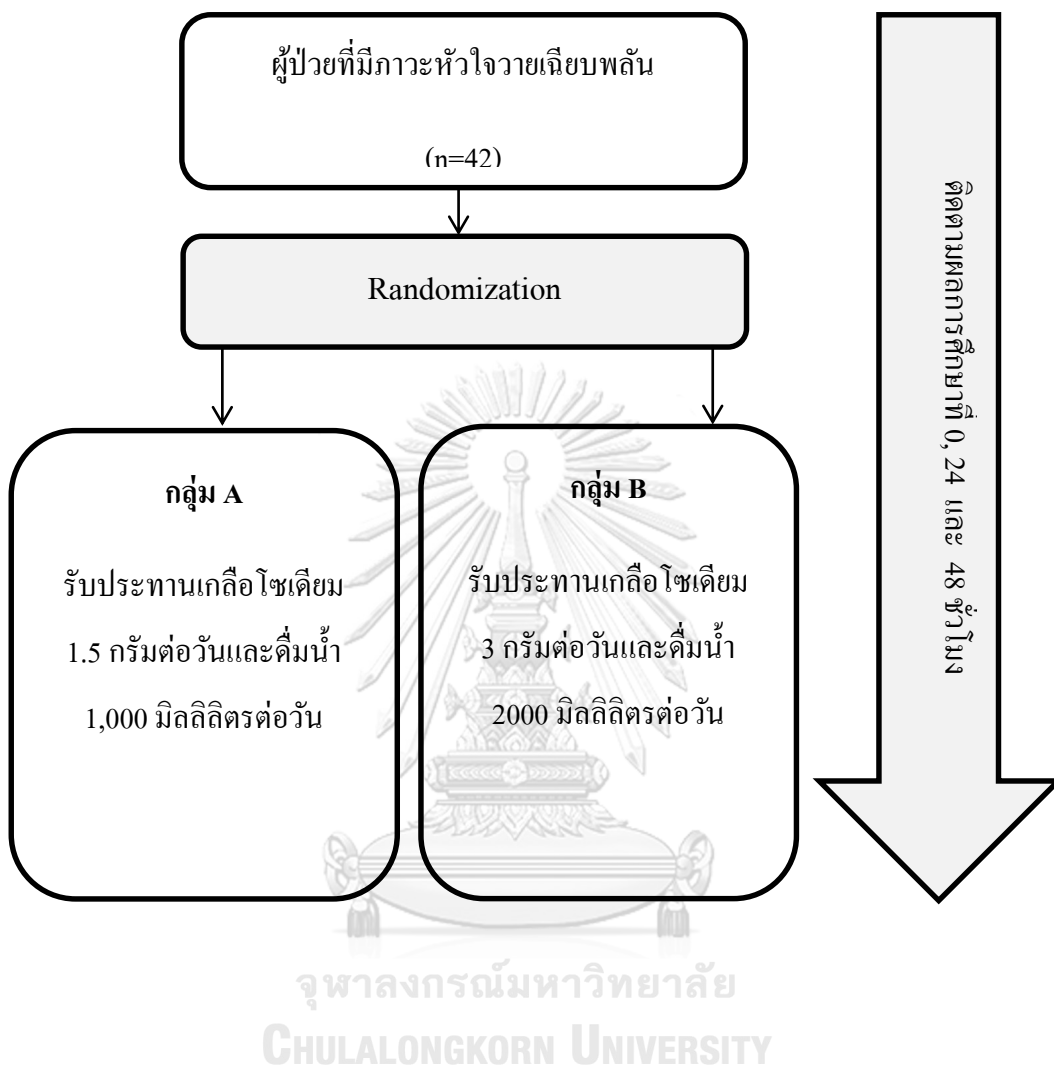
3.1.8.5 หลังจาก 48 ชั่วโมงของงานวิจัย การรักษาผู้ป่วยจะขึ้นกับแพทย์เจ้าของไข้ พิจารณาตามความเหมาะสม

ขั้นตอนการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในแต่ละช่วงเวลาจะแสดงในตารางที่ 6

3.1.9 วิเคราะห์ผลแบบ intention-to-treat analysis โดยใช้โปรแกรม SPSS และสรุปผล

3.1.10 ตีพิมพ์ผลงาน

รูปภาพที่ 3 ภาพแสดงขั้นตอนการให้ intervention แก่ผู้ป่วย



ตารางที่ 6 ตารางแสดงขั้นตอนการติดตามผลการศึกษาวิจัย

	การคัดกรอง	ชั่วโมงที่ 0	ชั่วโมงที่ 24	ชั่วโมงที่ 48
ประวัติและตรวจร่างกาย	X	X	X	X
NTproBNP	X	X		X
Inform consent	X			
สัญญาฉันท		X	X	X
ร้อยละออกซิเจนในกระแสเลือด		X	X	X
น้ำหนักตัว		X	X	X
ประเมินความเหนื่อยด้วย VAS		X		X
Cr, โซเดียมในปัสสาวะ		X		X
ปริมาณยา Furosemide ที่ใช้		X	X	X
ผลข้างเคียงจากการวิจัย		X	X	X
ระยะเวลาเข้ารับการรักษาน โรงพยาบาล				X

3.1.11 ขนาดตัวอย่าง และการคำนวณ

ขนาดตัวอย่าง 42 ราย โดยแบ่งกลุ่มละ 21 ราย ซึ่งคำนวณจากสูตรดังนี้

$$n/gr = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * \sigma^2}{d^2}$$

โดย n/gr = ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม

$$\alpha = 0.05; Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$\beta = 0.1; Z_{\beta} = 1.28$$

$$\sigma^2 = \frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{(n_1+n_2-2)}$$

$$d^2 = \text{minimal clinical difference}$$

การศึกษาเรื่องการประเมินความเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน โดยใช้ visual analog scale (VAS) ก่อนหน้านี้นี้พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันจะรับรู้ว่าการเหนื่อยแตกต่างกันเมื่อ VAS เปลี่ยนแปลงเฉลี่ย 21.1 มิลลิเมตร (20) ดังนั้น

ผู้วิจัยจึงกำหนด minimal clinical difference ของโครงการวิจัยนี้เป็น 30 มิลลิเมตร ซึ่งมี ความใกล้เคียงกับผลการศึกษาก่อนหน้า

$$d^2 = \text{minimal clinical difference} = 30^2$$

เนื่องจากผู้วิจัยอ้างอิงการคำนวณ sample size จากการศึกษาเดี่ยว (20) จึงกำหนด

$$n_1 = n_2$$

$$SD_1 = SD_2$$

$$n_1 = 74$$

$$SD_1 = 29.9$$

$$\sigma^2 = \frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{(n_1+n_2-2)} = SD_1^2 = 29.9^2$$

ดังนั้น

$$n/gr = \frac{2(1.96+1.28)^2 * 29.9^2}{30^2} = 20.85$$

จึงกำหนดจำนวนผู้ป่วยเป็น 21 รายต่อกลุ่ม

3.1.12 การวัดผลการศึกษา

3.1.12.1 ผลการศึกษา (หลัก)

ประเมินความเหนื่อยของผู้ป่วยโดยใช้ visual analog scale ที่ 0 และ 48 ชั่วโมงของการศึกษา เพื่อประเมินการลดลงของระดับความเหนื่อย

3.1.12.2 ผลการศึกษา (รอง)

3.1.12.2.1 น้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ 0 และ 48 ชั่วโมงของการศึกษาเพื่อ ประเมินร้อยละการเปลี่ยนแปลง

3.1.12.2.2 วัดระดับ NTproBNP ที่ 0 และ 48 ชั่วโมงของการศึกษาเพื่อ ประเมินร้อยละการเปลี่ยนแปลง

3.1.12.2.3 วัดระดับ Cr ที่ 0 และ 48 ชั่วโมงของการศึกษาเพื่อประเมินร้อยละ การเปลี่ยนแปลง

3.1.12.2.4 วัดระดับโซเดียมในปัสสาวะ ที่ 0 และ 48 ชั่วโมงของการศึกษา เพื่อประเมินร้อยละการเปลี่ยนแปลง

3.1.12.2.5 เก็บข้อมูลปริมาณยาขับปัสสาวะ Furosemide ที่ใช้ใน ช่วง 48 ชั่วโมงของการศึกษา โดยไม่นับการให้ Furosemide ก่อนเข้าร่วม การศึกษา

3.1.12.2.6 เก็บข้อมูลการเกิดภาวะ cardio-renal syndrome ของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน โดยวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยมีค่า Cr เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรภายในช่วง 48 ชั่วโมงของการศึกษา

3.1.12.2.7 เก็บข้อมูลการเกิดการล้มเหลวของการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน โดยกำหนดว่า ผู้ป่วยมีการล้มเหลวของการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน เมื่อมีอย่างน้อย 1 ใน 4 ข้อ ดังนี้

3.1.12.2.7.1 เกิดภาวะ cardio-renal syndrome

3.1.12.2.7.2 มีอาการหัวใจล้มเหลวรุนแรงมากขึ้น ได้แก่ ต้องได้รับยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ (inotropes) การล้างไต หรือได้รับการใส่เครื่องพยุงการทำงานของหัวใจในช่วง 48 ชั่วโมงของการศึกษา

3.1.12.2.7.3 มีหลักฐานของการให้ยาขับปัสสาวะมากเกินไปที่ต้องได้รับการรักษา เช่น การให้สารน้ำทางกระแสเลือด เป็นต้น

3.1.12.2.7.4 ต้องเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะอย่างน้อย 1 ชั้นในช่วง 48 ชั่วโมงของการศึกษา

3.1.12.2.7.5 เก็บข้อมูลระยะเวลาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ทั้งนี้หากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า 30 วัน จะนับว่าระยะเวลาการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็น 30 วัน

3.1.12.2.7.6 เก็บข้อมูลผลข้างเคียงจากการวิจัยอื่น โดยกำหนดว่าผลข้างเคียง คือ อาการหรืออาการแสดงที่เกิดขึ้นระหว่างทำการศึกษา หากอาการดังกล่าวเกิดขึ้นก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัยไม่ถือเป็นผลข้างเคียง ยกเว้นอาการนั้นรุนแรงขึ้นเมื่อระหว่างที่ทำการศึกษา รายละเอียดเกี่ยวกับผลข้างเคียงทั้งหมด รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติที่สำคัญ จะบันทึกไว้ในแบบบันทึกข้อมูล ส่วนผลข้างเคียงรุนแรงได้แก่ ผลข้างเคียงที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ผลข้างเคียงที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเป็นอันตรายต่อชีวิต ผลข้างเคียงที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการเข้ารับการรักษาด้านในโรงพยาบาลนานขึ้น หรือต้องเข้ารับการรักษาด่วนหลังกลับบ้าน ผลข้างเคียงที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพ

แบบถาวรผลข้างเคียงที่ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม มิฉะนั้นจะเกิดภาวะทุพพลภาพแบบถาวร และผลข้างเคียงที่ส่งผลให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด

3.2 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)

ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูลเอง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลฉุกเฉิน โดยจะเริ่มดำเนินการขั้นตอนรวบรวมข้อมูลหลังจากโครงการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยฯ แล้ว ถึง 30 กุมภาพันธ์ 2562 ทั้งนี้จะมีทีมตรวจติดตามความปลอดภัยเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในช่วงที่ทำการศึกษาวินิจฉัยจะถูกบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (DATA ANALYSIS AND STATISTICS)

3.3.1 Intention-to-treat analysis แต่เนื่องจากเก็บจำนวนผู้ป่วยไม่ครบตามที่คำนวณไว้ ทางผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ per protocol analysis ร่วมด้วย

3.3.2 Continuous variables แสดงค่าเป็น mean ร่วมกับ standard deviation และวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Student's t-test

3.3.3 Category variables แสดงค่าเป็น จำนวน, ร้อยละ และวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Chi-square test

3.3.4 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับความเหนื่อย, NTproBNP และ Cr วิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Mann-Whitney U test

3.3.5 ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

3.3.6 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS

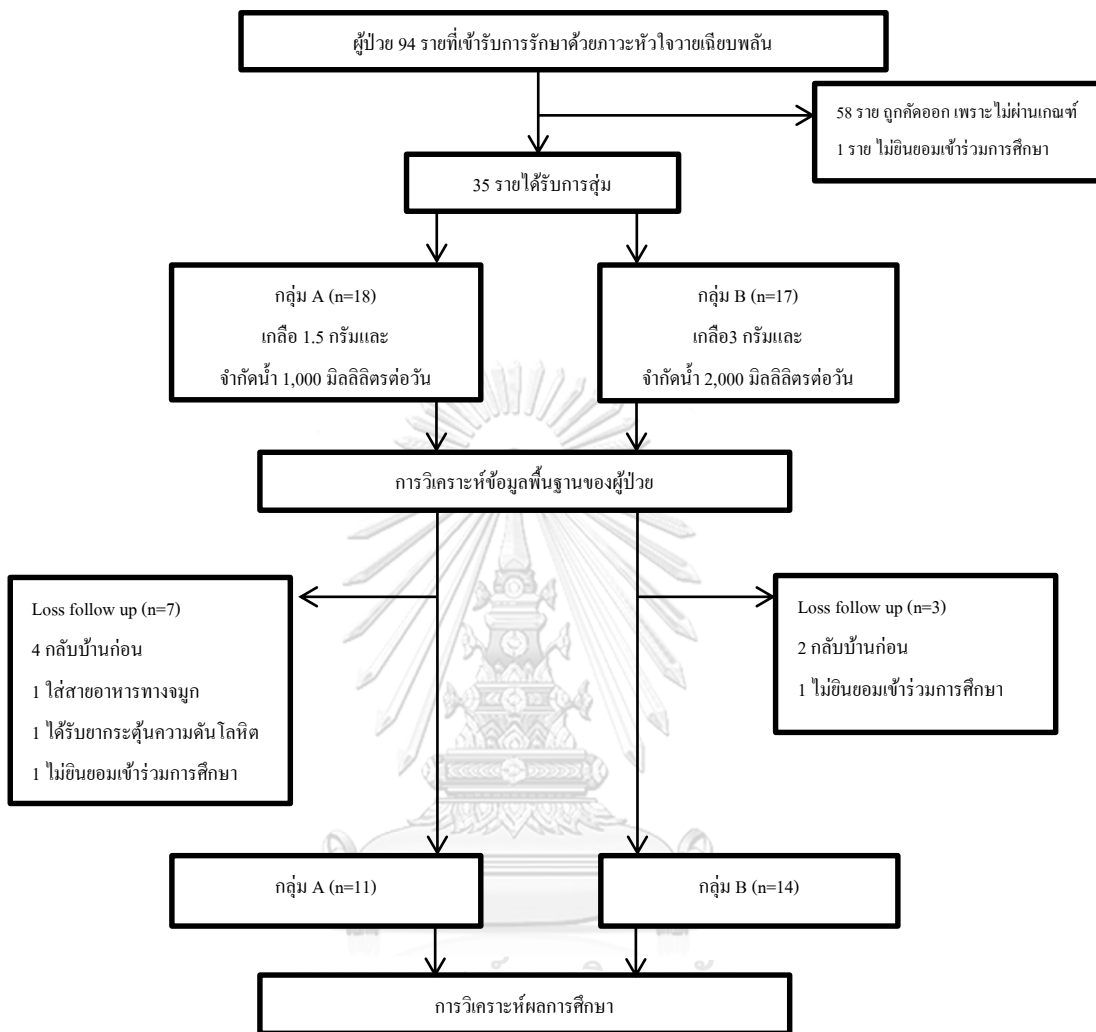
3.3.7 ทั้งนี้ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์ผลแบบ interim analysis ช่วงระหว่างการศึกษา เมื่อเก็บผู้ป่วยได้ร้อยละ 25 ของจำนวน sample size เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาและความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยกำหนด $p < 0.01$ สำหรับ interim analysis

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษาจากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันภายใน 24 ชั่วโมง พบว่า ตั้งแต่พฤศจิกายน 2561 ถึง กุมภาพันธ์ 2562 มีผู้ป่วยได้รับการคัดกรองเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย 94 ราย หลังจากผ่านการพิจารณาเกณฑ์การคัดเข้า การคัดออก มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ 36 ราย แต่มีผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย 1 ราย ขณะที่ผู้ป่วย 48 ราย ถูกคัดออก ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ อาทิ ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ มีภาวะคลื่นหัวใจตีบรุนแรง หรือได้รับการล้างไต ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ทั้งสิ้น 35 ราย อย่างไรก็ตามในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 10 รายเข้าร่วมงานวิจัยไม่ครบ 48 ชั่วโมงของการศึกษา สาเหตุส่วนใหญ่มาจากภาวะหัวใจวายเฉียบพลันของผู้ป่วยดีขึ้นก่อน จึงกลับบ้านก่อนชั่วโมงที่ 48 ของการศึกษา รองลงมาคือได้รับการใส่สายอาหารทางจมูก ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตหลังได้รับการสุ่มแต่ก่อนเริ่มการจำกัดเกลือและน้ำ และปฏิเสธที่จะเข้าร่วมงานวิจัยภายหลัง (รูปภาพที่ 4)

รูปภาพที่ 4 การคัดกรอง การสุ่มและการติดตามผู้ป่วย



ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันที่เข้าร่วมการศึกษา แสดงในตารางที่ 7 : ซึ่งในจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 35 รายใน มีอายุเฉลี่ย 69.5 ± 15.7 ปี (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน; mean \pm SD) และเป็นเพศชายร้อยละ 45.7 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดมาก่อน (กลุ่ม A ร้อยละ 50 เปรียบเทียบกับกลุ่ม B ร้อยละ 64.7 ตามลำดับ) ร้อยละ 22.9 ของผู้ป่วยทั้งหมดมีภาวะหัวใจห้องบนต้นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) โรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และการสูบบุหรี่มีความใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยทุกรายมีระดับ NHYA FC III-IV โดยมี LVEF เฉลี่ยร้อยละ 50.9 ± 21.4 ในกลุ่ม A เปรียบเทียบกับร้อยละ 44.4 ± 19.7 ในกลุ่ม B อย่างไรก็ตามในส่วนของยาที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลใน แต่และกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งยาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน เช่น as angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor blocker (ARB), mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), beta-blocker and digoxin อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยที่ใช้ angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) และผู้ป่วยบางส่วนได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide มาก่อนเข้าร่วมการศึกษา คิดเป็นร้อยละ 35.3 และได้รับขนาดยาเฉลี่ย 17.8 ± 30.6 มิลลิกรัมต่อวัน ในกลุ่ม A ขณะนี้กลุ่ม B ร้อยละ 58.2% และได้รับขนาดยาเฉลี่ย 77.1 ± 134 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้การใช้ cardiovascular implantable devices (CIEDs) 2, 4 รายในกลุ่ม A และ B ตามลำดับ

ตารางที่ 7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

ตัวแปร	กลุ่ม A	กลุ่ม B	P value
	(n=18)	(n=17)	
เพศชาย - จำนวน(ร้อยละ)	6 (33.3)	10 (58.8)	0.13
อายุ (ปี) - ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	71.9 (16)	66.9 (15.4)	0.2
โรคร่วม			
Ischemic cardiomyopathy - จำนวน(ร้อยละ)	9 (50)	11 (64.7)	0.38
Atrial fibrillation - จำนวน(ร้อยละ)	4 (22.2)	4 (23.5)	0.93
Diabetes mellitus - จำนวน(ร้อยละ)	12 (66.7)	6 (35.3)	0.06
Hypertension - จำนวน(ร้อยละ)	14 (73.7)	15 (88.2)	0.41
Dyslipidemia - จำนวน(ร้อยละ)	13 (72.2)	13 (76.5)	0.77
Smoking - จำนวน(ร้อยละ)	6 (33.3)	6 (35.3)	0.9
LVEF (ร้อยละ)- ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	50.9 (21.6)	44.4 (19.6)	0.5
NYHA class at presentation - จำนวน(ร้อยละ)			
III	3 (16.7)	3 (17.7)	0.94
IV	15 (83.3)	14 (82.3)	
Previous medications			
Furosemide - จำนวน(ร้อยละ)	6 (35.3)	10 (58.8)	0.17
Furosemide (มิลลิกรัมต่อวัน) - ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	17.2 (30.6)	77.1 (134.1)	0.48
MRA - จำนวน(ร้อยละ)	1 (5.6)	2 (11.7)	0.51
Antiplatelets - จำนวน(ร้อยละ)	10 (55.6)	10 (58.8)	0.85
Anticoagulants - จำนวน(ร้อยละ)	5 (27.9)	7 (41.2)	0.4
ACEI - จำนวน(ร้อยละ)	3 (16.7)	6 (35.3)	0.21
ARB- จำนวน(ร้อยละ)	4 (22.2)	1 (5.9)	0.17
Beta-blocker - จำนวน(ร้อยละ)	9 (50)	9 (52.9)	0.86
Digoxin - จำนวน(ร้อยละ)	0 (0)	2 (11.8)	0.13
Hydralazine - จำนวน(ร้อยละ)	5 (27.8)	2 (11.8)	0.24
Nitrate - จำนวน(ร้อยละ)	3 (16.7)	2 (11.8)	0.68
Calcium channel blocker - จำนวน(ร้อยละ)	6 (33.3)	7 (41.2)	0.63
Statin - จำนวน(ร้อยละ)	12 (66.7)	12 (70.6)	0.8
Cardiovascular implantable electronic device - จำนวน(ร้อยละ)			
Permanent pacemaker- - จำนวน(ร้อยละ)	1 (5.6)	2 (11.8)	0.51
Implantable cardioverter defibrillator- จำนวน(ร้อยละ)	1 (5.6)	2 (11.8)	0.51
Cardiac resynchronization therapy – defibrillator - จำนวน(ร้อยละ)	0 (0)	2 (17)	0.13

ในแง่ของประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยด้วยการจำกัดเกลือและน้ำ ตลอดจนความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยได้ทำ interim analysis โดยกำหนด $p < 0.01$ เท่ากับมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการวิเคราะห์พบว่า ผลการศึกษาหลักและผลการศึกษารองในผู้ป่วยทั้งกลุ่ม A และ B ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดจนไม่มีผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัย (ตารางที่ 8) ทางผู้วิจัยจึงได้ดำเนินการศึกษาวินิจฉัยต่อ

ตารางที่ 8 ตารางแสดงผล Interim analysis

ผลการศึกษา	กลุ่ม				p-value
	A(n=5)		B(n=5)		
	Range	Median	Range	Median	
การเปลี่ยนแปลง VAS (cm)	(-2.6) to 2	-0.6	(-3.5) to 1.4	-1	0.465
การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว (kg)	(-2) to 0	0	(-5.7) to 2.1	-1.3	0.576
การเปลี่ยนแปลง NTproBNP (pg/ml)	(-4563) to 955	7.6	(-7003) to 460	-6183	0.347
การเปลี่ยนแปลง Creatinine (mg/dl)	(-0.03) to 0.22	0.14	(-0.09) to 0.51	0.12	0.600
การเปลี่ยนแปลง Urine Na (mEq/L)	(-25) to 31	-11	(-110) to (-16)	-45	0.076
ปริมาณ Furosemide ที่ใช้ (mg)	60 to 2000	80	0 to 1000	700	0.528
ระยะเวลาอนโรงพยาบาล (วัน)	4 to 14	7	3 to 15	4	0.338
การล้มเหลวของการรักษา - no./total no. (%)	1/5 (20)		1/5 (20)		1
Cardiorenal syndrome - no./total no. (%)	0/5 (0)		1/5 (20)		0.5

สำหรับการวิเคราะห์การศึกษาวินิจฉัยขั้นสุดท้ายนั้น ผู้วิจัยกำหนด $p < 0.05$ เท่ากับมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีผลการวิเคราะห์ดังนี้

4.1 ผลการศึกษา (หลัก)

การศึกษาวินิจฉัยนี้ใช้การประเมิน VAS ในการวัดระดับความเหนื่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน มีระดับ 0 ถึง 100 โดย 0 คือไม่เหนื่อย จนถึง 100 คือเหนื่อยจนหายใจไม่ออก อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยได้รับการจำกัดเกลือและน้ำไม่ครบ 48 ชั่วโมง (loss follow up) จำนวนทั้งสิ้น

10 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.6 ดังนั้นผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ผลการศึกษา 2 วิธีคือ intention-to-treat analysis และ per protocol analysis ดังนี้

สำหรับการวิเคราะห์ผลแบบ intention-to-treat analysis นั้น เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาไม่ครบ 48 ชั่วโมง มีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากอาการเหนื่อยดีขึ้นจึงกลับบ้านก่อน ขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นที่ออกจากการศึกษาไม่มีรายใดที่มีอาการเหนื่อยมากขึ้น ดังนั้น จึงกำหนดให้ VAS ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ณ ชั่วโมงที่ 0 เท่ากับ 5.5 เซนติเมตร ซึ่งเท่ากับค่าเฉลี่ยของ VAS ณ ชั่วโมงที่ 0 ของผู้ป่วยทั้งหมด และกำหนด VAS ณ ชั่วโมงที่ 48 เท่ากับ 0 คือไม่เหนื่อย ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของ VAS ในผู้ป่วย loss follow up จึงเท่ากับ -5.5 เซนติเมตร ผลการศึกษาเป็นดังนี้ ระดับ VAS ชั่วโมงที่ 0 ของกลุ่ม A ใกล้เคียงกับกลุ่ม B (กลุ่ม A 5.5 (2.2) เซนติเมตร เปรียบเทียบกับกลุ่ม B 5.5 (3.3) เซนติเมตร (median (interquartile range; IQR)) ($p=0.08$) หลังจากได้รับการจำกัดเกลือและน้ำระยะเวลา 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน VAS ซ้ำ ทั้งนี้การเปลี่ยนแปลงของระดับ VAS ใน การศึกษานี้ จะแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงความเหนื่อยของผู้ป่วย ผลการวิเคราะห์พบว่า VAS ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มลดลง แต่ยังไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม A และ B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-2.5 (6.5) เซนติเมตร เปรียบเทียบกับ -0.7 (3.5) เซนติเมตร) ($p=0.68$) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ผลการศึกษาหลักจากการสุ่มการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยกลุ่ม A และ B (วิเคราะห์ผลโดยใช้ intention-to-treat analysis) (n=35)

ผลการศึกษาร	กลุ่ม		p-value
	A(n=18)	B(n=17)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
VAS ณ ชั่วโมงที่ 0 (cm)	5.5 (2.2)	5.5 (3.3)	0.08
VAS ณ ชั่วโมงที่ 48 (cm)	0.95 (2)	0.6 (1.6)	0.95
การเปลี่ยนแปลง VAS (cm)	(-2.5) (6.5)	(-0.7) (3.5)	0.68

ส่วนการวิเคราะห์ผลแบบ per protocol analysis จะวิเคราะห์ผลเฉพาะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจนครบ 48 ชั่วโมงนั้น (ตารางที่ 10) พบว่า ระดับ VAS ชั่วโมงที่ 0 ของกลุ่ม B มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่ม A เล็กน้อย (กลุ่ม A 4.2 (3.5) เซนติเมตร เปรียบเทียบกับกลุ่ม B 6.7 (4) เซนติเมตร) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.6$) หลังจากประเมิน VAS ซ้ำที่ 48 ชั่วโมง ไม่พบความแตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญของระดับ VAS ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (0 (2.5) เซนติเมตร เปรียบเทียบกับ -0.6 (2.75) เซนติเมตร) ($p=0.23$)

ตารางที่ 10 ผลการศึกษาหลักจากการสุ่มการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยกลุ่ม A และ B (วิเคราะห์ผลโดยใช้ per protocol analysis) ($n=25$)

ผลการศึกษา	กลุ่ม		p-value (<0.05)
	A(n=11)	B(n=14)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
VAS ณ ชั่วโมงที่ 0 (cm)	4.2 (3.5)	6.7 (4)	0.6
VAS ณ ชั่วโมงที่ 48 (cm)	1.6 (2)	1 (1.5)	0.14
การเปลี่ยนแปลง VAS (cm)	0 (2.5)	(-0.6) (2.75)	0.23

4.2 ผลการศึกษา (รอง)

ผลการศึกษารองของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ทั้งหมด ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม A และ B (ตารางที่ 11) โดยมีรายละเอียด ดังนี้ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวผู้ป่วย กลุ่ม A เปลี่ยนแปลง -0.2 (1.2) กิโลกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่ม B -1.5 (1.3) กิโลกรัม; $p=0.07$ การเปลี่ยนของค่าทางห้องปฏิบัติการ NTproBNP (-2.4 (2462.3) พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร เปรียบเทียบกับ -1062.5 (5164.9) พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร; $p=0.13$), Cr (0.1 (0.2) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เปรียบเทียบกับ 0.1 (0.3) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร; $p=0.98$) และระดับโซเดียมในปัสสาวะ (-11 (38) mEq/L เปรียบเทียบกับ -19 (30.5) mEq/L; $p=0.41$) ปริมาณการใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide ในช่วง 48 ชั่วโมงของการศึกษาทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกัน (80 (600) มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ 110 (710) มิลลิกรัม; $p=0.72$) อย่างไรก็ตามระยะเวลาเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยกลุ่ม A มีแนวโน้มนานกว่ากลุ่ม B แต่ยังไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (6.5 (9) วัน เปรียบเทียบกับ 4.5 (1) วัน; $p=0.06$). นอกจากนี้การตรวจติดตามภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นในช่วง 48 ชั่วโมงของการจำกัดเกลือและน้ำ ยังอยู่ในเกณฑ์ที่รับได้ พบว่า มีอัตราการเกิดการรักษาล้มเหลวร้อยละ 18.2 ในกลุ่ม A ร้อยละ 7.7 ในกลุ่ม B ($p=0.41$) และอัตราการเกิดภาวะ cardiorenal syndrome ซึ่งไม่พบในกลุ่ม A เลย แต่พบร้อยละ 16.7 ($p=0.3$) ในกลุ่ม B

ตารางที่ 11 ผลการศึกษารองจากการสุ่มการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยกลุ่ม A และ B (วิเคราะห์ผลโดยใช้ per protocol analysis) (n=25)

ผลการศึกษา	กลุ่ม		p-value
	A(n=11) Median (IQR)	B(n=14) Median (IQR)	
การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว (kg)	(-0.2) (1.2)	(-1.5) (1.3)	0.07
การเปลี่ยนแปลง NTproBNP (pg/ml)	(-2.4) (2462.3)	(-1062.5) (5164.9)	0.13
การเปลี่ยนแปลง Creatinine (mg/dl)	0.1 (0.2)	0.1 (0.3)	0.98
การเปลี่ยนแปลง Urine Na (mEq/L)	(-11) (38)	(-19) (30.5)	0.41
ปริมาณ Furosemide ที่ใช้ (mg)	80 (600)	110 (710)	0.72
ระยะเวลาอนโรพยาบาล (วัน)	6.5 (9)	4.5 (1)	0.06
การล้มเหลวของการรักษา - no./total no. (%)	2/11 (18.2)	1/13 (7.7)	0.41
Cardiorenal syndrome - no./total no. (%)	0/11 (0)	2/12 (16.7)	0.3

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ใช้การจำกัดเกลือและน้ำในระดับที่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งผู้ป่วยกลุ่ม A จะได้รับเกลือ 1.5 กรัมและจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ขณะที่กลุ่ม B จะได้รับเกลือ 3 กรัมและจำกัดน้ำ 2,000 มิลลิลิตรต่อวัน จากนั้นจึงประเมินระดับความเหนื่อยของผู้ป่วย ณ ชั่วโมงที่ 0, 48 ของการศึกษาด้วย VAS ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเปลี่ยนแปลงระดับความเหนื่อยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ผลการศึกษารองทั้งหมดยังให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน คือ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งประกอบด้วยตัวแปร คือ การเปลี่ยนแปลงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว NTproBNP Cr ระดับโซเดียมในปัสสาวะ ปริมาณการใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide ในช่วง 48 ชั่วโมงของการศึกษา ระยะเวลาเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล อัตราการเกิดการรักษาล้มเหลว และอัตราการเกิดภาวะ cardiorenal syndrome

ถึงแม้ว่าผลจากการศึกษานี้พบว่า การจำกัดเกลือและน้ำที่มากขึ้น ไม่ช่วยให้อาการเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันดีขึ้น น้ำหนักตัว NTproBNP Cr หรือระดับโซเดียมในปัสสาวะลดลง หรือระยะเวลาอนโรงพยาบาลสั้นลง แต่ก็ไม่ได้ทำให้เกิดผลภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วย เช่น การเกิดภาวะ cardiorenal syndrome อย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อพิจารณาการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ดังนี้ การศึกษาแรกเป็นการศึกษาการจำกัดน้ำ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน เปรียบเทียบกับการไม่จำกัดน้ำเลยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันซึ่งมี NYHA FC IV ในช่วง 48 ชั่วโมงของการนอนโรงพยาบาล พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระยะเวลาในการรักษาจนมีอาการคงที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (8.3 ± 6.3 วัน เปรียบเทียบกับ 7 ± 6 วัน, $p=0.17$) โดยมีการใช้ปริมาณยาขับปัสสาวะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ : ยาขับปัสสาวะแบบฉีด (73.6 ± 30.4 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับ 75.9 ± 18.0 มิลลิกรัม, $p=0.22$) และยาขับปัสสาวะแบบรับประทาน (52.7 ± 23.2 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับ 61.8 ± 27.1 มิลลิกรัม, $p=0.24$) ส่วนยาอื่นนั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน (15). ส่วนการศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ซึ่งมี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับ

ร้อยละ 45 โดยเปรียบเทียบการจำกัดเกลือ 800 มิลลิกรัมต่อวันและน้ำ 800 มิลลิลิตรต่อวัน เปรียบเทียบกับการรับประทานเกลือ 3-5 กรัมต่อวันและดื่มน้ำอย่างน้อย 2,500 มิลลิลิตรต่อวัน โดยวัดผลการรักษาเป็นภาวะคั่งน้ำ ซึ่งประกอบด้วย การประเมินประวัติอาการเหนื่อยแบบ orthopnea และแบบ paroxysmal nocturnal dyspnea การประเมินสมรรถภาพของผู้ป่วยด้วย New York Heart Association (NYHA) functional class รวมทั้งการตรวจร่างกายของผู้ป่วยว่า มีเสียงปอดผิดปกติ (rales) เสียงหัวใจที่ 3 (third heart sound) หลอดเลือดดำคอโป่ง (jugular venous distension) อาการบวม หรือ hepatojugular reflux หรือไม่ ผลการศึกษานี้พบว่า การจำกัดเกลือและน้ำ ไม่ทำให้ผลการรักษาภาวะคั่งน้ำและการลดลงของน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในช่วงสามวันแรกทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (16)

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกของการศึกษาการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ซึ่งใช้ VAS การประเมินความเหนื่อยของผู้ป่วย ข้อดีของ VAS คือ ทำได้ง่าย และสามารถใช้ในเวชปฏิบัติได้จริง อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติแพทย์เจ้าไข้บางส่วนยังมีแนวโน้มที่จะจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้เป็นการยืนยันผลการศึกษาของงานวิจัยที่ผ่านมาว่า การจำกัดเกลือและน้ำไม่ช่วยให้ผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดของการศึกษา คือ ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษานี้ไม่ครบ 48 ชั่วโมง ร้อยละ 28.6 โดยร้อยละ 60 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากอาการเหนื่อยดีขึ้นจึงออกจากโรงพยาบาลก่อน นอกจากนี้การจำกัดเกลือและน้ำในการศึกษานี้เป็นการสั่งสูตรการจำกัดน้ำในแก่ผู้ป่วย ดังนั้นการรับประทานเกลือและปริมาณน้ำที่ดื่มขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตามเมื่อประเมินปริมาณเกลือที่ผู้ป่วยรับประทานทางอ้อมจากระดับโซเดียมในปัสสาวะ พบว่าระดับโซเดียมในปัสสาวะมีแนวโน้มลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และบันทึกปริมาณน้ำที่ผู้ป่วยดื่มจากแฟ้มประวัติไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใด ดื่มน้ำเกินกว่าที่กำหนด แสดงว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการจำกัดเกลือและน้ำเป็นอย่างดี ประกอบกับมีระยะเวลาทำการศึกษากำหนด ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วยซึ่งเข้าร่วมการศึกษาดำเนินการจริง 35 ราย ซึ่งน้อยกว่าขนาดตัวอย่างที่กำหนดไว้คือ 42 ราย ดังนั้น power ของผลการศึกษานี้จึงน้อยกว่าที่กำหนดไว้คือ ร้อยละ 90 ทั้งนี้หากคำนวณ power จากผู้ป่วย 35 ราย จะได้ power เท่ากับร้อยละ 80

5.2 สรุปผลการวิจัย

การจำกัดเกลือและน้ำไม่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันทั้งในแง่การลดลงของระดับความเหนื่อย น้ำหนักตัว ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วย

5.3 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการจำกัดเกลือและน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลันในอนาคต ควรวัดปริมาณเกลือและน้ำที่ผู้ป่วยได้รับจริง รวมทั้งเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย ตลอดจนประเมินผลต่อผู้ป่วยในระยะยาว เป็นต้น



บรรณานุกรม

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. The New England journal of medicine. 2003;348(20):2007-18.
2. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European journal of heart failure. 2013;15(7):808-17.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128(16):e240-327.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016;37(27):2129-200.
5. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nature reviews Cardiology. 2016;13(6):368-78.
6. Moleerergpoom W, Hengrussamee K, Piyayotai D, Jintapakorn W, Sukhum P, Kunjara-Na-Ayudhya R, et al. Predictors of in-hospital mortality in acute decompensated heart failure (Thai ADHERE). Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2013;96(2):157-64.
7. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. The New England journal of medicine. 1971;285(26):1441-6.
8. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. Circulation. 1988;77(3):607-12.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.

10. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ช. แนวทางการปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัยและ การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว 2014.
11. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure--re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *European journal of heart failure*. 2008;10(2):165-9.
12. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart failure*. 2014;2(3):298-305.
13. Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circulation Heart failure*. 2016;9(8):e002922.
14. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nature reviews Cardiology*. 2016;13(1):28-35.
15. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(2):128-32.
16. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2013;173(12):1058-64.
17. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. *The American journal of cardiology*. 2009;103(1):93-102.
18. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *Journal of cardiac failure*. 2013;19(1):1-9.
19. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(2):332-7.

20. Ander DS, Aisiku IP, Ratcliff JJ, Todd KH, Gotsch K. Measuring the dyspnea of decompensated heart failure with a visual analog scale: how much improvement is meaningful? *Congestive heart failure* (Greenwich, Conn). 2004;10(4):188-91.
21. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *The New England journal of medicine*. 2011;364(9):797-805.
22. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *The New England journal of medicine*. 2012;367(24):2296-304.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นิธินันท์ ฉิมพาลี
วัน เดือน ปี เกิด	9 ตุลาคม 2530
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	2554 แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เกียรตินิยมอันดับ 2) 2560 วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
ที่อยู่ปัจจุบัน	360 ซอยบางแค 7 แขวงบางแค เขตบางแค กรุงเทพมหานคร 10160



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY