

# บทที่ 1

## บทนำ



### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rational)

ภาวะหัวใจล้มเหลว หมายถึงภาวะที่หัวใจไม่สามารถบีบเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อได้เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทางคลินิก เกิดจากสาเหตุหลายอย่าง ทั้งจากความผิดปกติของหัวใจเอง หรือจากสาเหตุอื่น เป็นผลให้เกิดการทำงานของหัวใจผิดปกติไป ปัญหาที่เกิดขึ้น นอกจากอาจจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนเวลาอันควร ทำให้ผู้ป่วยทนทุกข์ทรมาน จากอาการเหนื่อยหอบ, ประสิทธิภาพในการทำงานแย่งลง, เสี่ยงสุขภาพจิตทั้งตัวของผู้ป่วยเองและญาติ, สูญเสียงบประมาณในการรักษาพยาบาลเป็นอันมาก

กลไกการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง เกิดจากกลไกหลักๆ 2 อย่างคือการบีบตัวผิดปกติ (systolic dysfunction) และการคลายตัวผิดปกติ (diastolic dysfunction) อาการและอาการแสดงทางคลินิกได้แก่ อาการเนื่องจากเลือดออกจากหัวใจไม่พอ (low cardiac output) ทำให้ชีพจรเร็วขึ้น และเส้นเลือดส่วนปลายหดตัว<sup>1</sup> อย่างไรก็ตามในคนไข้หัวใจล้มเหลวยังมีอาการเหนื่อยขณะพักหรือเวลาออกกำลังกายเนื่องจากการคั่งของเลือดในปอดซึ่งเกิดเนื่องจากการคลายตัวของหัวใจผิดปกติร่วมด้วย

กลไกในทำให้เกิดการคลายตัวผิดปกติของหัวใจช่องล่างซ้าย มีหลายกลไก(mechanism)<sup>2</sup> เช่นกล้ามเนื้อคลายตัวช้าและไม่สมบูรณ์(slowed and incomplete myocardial relaxation), ภาวะที่เลือดไหลกลับเข้าหัวใจไม่ดี (impaired left ventricular filling), การเปลี่ยนแปลงในคุณสมบัติการคืนตัวของหัวใจ (altered passive elastic property of left ventricle) ทำให้เกิดการตึงตัวมากขึ้น (increased stiffness)

สาเหตุของการคลายตัวผิดปกติของหัวใจช่องล่างซ้าย อาจเกิดจากสาเหตุต่างๆดังต่อไปนี้

1. การหนาตัวมากขึ้นของผนังกล้ามเนื้อหัวใจ (hypertrophy) พบใน ความดันโลหิตสูง
2. การมีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแทรกอยู่ในชั้นกล้ามเนื้อ (fibrosis) พบในภาวะที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตายแล้วถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน
3. โรคที่มีสารแปลกปลอมไปแทรกซึมในกล้ามเนื้อหัวใจ (infiltrative disease) เช่น amyloidosis
4. โรคที่เยื่อหุ้มหัวใจบีบรัด (pericardial constriction) เช่น constrictive pericarditis

จะเห็นว่าสาเหตุส่วนหนึ่งเกิดเนื่องจากการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (myocyte loss) และมีเนื้อเยื่อพังผืด (myocardial fibrosis) เกิดขึ้นแทนที่ ทำให้การทำงานของหัวใจช่วงคลายตัวผิดปกติ<sup>3-5</sup> ซึ่งสามารถวัดการเกิด myocardial fibrosis ได้หลายวิธี เช่น การวัดโดยตรงดูระดับ collagen volume fraction และ ระดับ hydroxyproline concentration<sup>6</sup> หรือวัดโดยอ้อมโดยใช้ echocardiogram ประเมินดูการคลายตัวของหัวใจ (diastolic function)<sup>7-9</sup>

จากการศึกษาก่อนหน้าของ Pitt B et al. ในคนไข้ที่มีหัวใจวายระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง (moderately severe or severe) พบว่าอัตราการตายจากสาเหตุใดๆ ลดลง 30% ในคนไข้ที่ได้ยา spironolactone (ร่วมกับยา ACE inhibitor และ ยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretic) เมื่อเทียบกับคนไข้ที่ได้ placebo.<sup>10</sup> นอกจากนี้ยังมีการลดลงของอัตราการตายอย่างกะทันหัน (sudden death) จากสาเหตุทางหัวใจ, อัตราตายจากหัวใจวาย และ อัตราการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจวาย. ซึ่งผลอันนี้เชื่อว่าเกิดจากผลของ spironolactone ในการลด myocardial fibrosis<sup>11</sup> นอกจากนี้มีหลักฐานพบว่า ระดับ serum propeptide ของ type III procollagen ที่สูงขึ้น (marker ของ collagen synthesis) เป็นตัวทำนายอัตราการตายในผู้ป่วย ischemic หรือ idiopathic dilated cardiomyopathy ได้<sup>12</sup>

เราแบ่ง Diastolic function ที่ผิดปกติของหัวใจได้ 3 แบบตามความรุนแรงจากน้อยไปมาก คือ abnormal relaxation, pseudonormal และ restrictive pattern และมีหลักฐานพบว่า ในผู้ป่วยหัวใจวายที่มีการเปลี่ยนแปลงแบบ restrictive pattern มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่มากขึ้น<sup>13</sup>

เพราะฉะนั้นการรักษาโรคหัวใจวายเรื้อรัง (congestive heart failure) ด้วยยาที่มีคุณสมบัติในการลดการเกิด fibrosis ได้ เช่น spironolactone ผลการรักษาที่น่าจะทำให้ diastolic function of ventricle ดีขึ้นได้

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาดูว่าการให้ spironolactone ในผู้ป่วย congestive heart failure ที่มีอาการเหนื่อยปานกลางถึงรุนแรง (functional class III - IV) และมี LV systolic dysfunction ระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง จะมี แบบแผนของ LV diastolic function เปลี่ยนแปลงอย่างไร

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว หมายถึงผู้ป่วยที่มีอาการ และอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) วินิจฉัยโดย Framingham criteria<sup>14</sup> ดังนี้

#### Major criteria

1. paroxysmal nocturnal dyspnea or orthopnea

2. neck vein engorgement
3. rales
4. cardiomegaly
5. acute pulmonary edema
6. S3 gallop
7. Increased venous pressure  $> 16$  cm H<sub>2</sub>O
8. Circulation time  $> 25$  second
9. Hepatojugular reflux

Minor criteria

1. ankle edema
2. night cough
3. dyspnea on exertion
4. hepatomegaly
5. pleural effusion
6. vital capacity decrease 1/3 from baseline
7. tachycardia (rate  $> 120$ /min)

ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวาย (definite diagnosis) ชาติัย 2 majors or 1 major และ 2 minor criteria

2. การประเมินความรุนแรงของอาการทาง Cardiovascular system ถึชตาม New York Heart Association Functional Classification ดังนี้

Class I - No limitations of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea, or angina pain

Class II- Slight limitations of physical activity. Ordinary physical activity result in fatigue, palpitation, dyspnea, or angina pain

Class III - Marked limitations of physical activity. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or angina pain

Class IV - Inability to carry on any activity without discomfort. Symptom may be present at rest.

ระดับความรุนแรงของ congestive heart failure ตาม New York Heart Association ในการศึกษานี้กำหนดให้ผู้ป่วยที่อาการรุนแรง ได้แก่ผู้ป่วยที่อยู่ใน Functional Class II-III

3. การประเมินระดับความรุนแรงของ left ventricular systolic dysfunction วัดโดยใช้ echocardiogram ดังนี้

LV Ejection fraction

57 - 76 %	=	normal <sup>15</sup>
40 - 56 %	=	mild impaired
< 40 %	=	moderate to severe impaired

ระดับความรุนแรงของ diastolic function วัดโดยใช้ echocardiogram และ doppler study

Classification of diastolic function <sup>16</sup>

Normal filling

มีลักษณะ doppler echocardiogram ดังนี้

1. Ratio of peak mitral flow velocities during early filling and atrial contraction (E/A) 1 - 2
2. Deceleration time (DT) 160 - 240 msec.
3. Isovolumic relaxation time (IVRT) 70 - 90 msec.

Impaired (or abnormal) relaxation

มีลักษณะ doppler echocardiogram ที่ผิดปกติ ดังนี้

1. Ratio of peak mitral flow velocities during early filling and atrial contraction (E/A) < 1.0
2. Deceleration time (DT) > 240 msec.
3. Isovolumic relaxation time (IVRT) > 90 msec.

Pseudonormalized pattern

มีลักษณะ doppler echocardiogram ที่ผิดปกติ ดังนี้

1. Ratio of peak mitral flow velocities during early filling and atrial contraction (E/A) 1 - 1.5
2. Deceleration time (DT) 160 - 240 msec.
3. Isovolumic relaxation time (IVRT) 70 - 90 msec.

### Restrictive pattern

มีลักษณะ doppler echocardiogram ที่ผิดปกติ ดังนี้

1. Ratio of peak mitral flow velocities during early filling and atrial contraction (E/A) > 1.5
2. Deceleration time (DT) < 160 msec.
3. Isovolumic relaxation time (IVRT) < 70 msec.

### หมายเหตุ

1. ในการจะพิจารณาว่า ผู้ป่วยมี diastolic function pattern เป็นแบบไหน จะดูว่าค่า parameter ที่วัดได้ เข้ากับ pattern ไหนมากที่สุด
2. กรณีที่ไม่สามารถจัดแบ่ง diastolic function เป็น pattern ที่แน่ชัดได้ ก็พิจารณาให้เป็น incomplete data
3. ในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ จะมีการคลายตัวของหัวใจผิดปกติร่วมด้วยเสมอ<sup>16 17</sup>

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ผลการวิจัยทำให้ได้ทราบเกี่ยวกับ pattern ของ LV diastolic function ในคนไข้ congestive heart failure ที่มี systolic dysfunction หลังได้รับยา Spironolactone ว่ายานี้อาจช่วยเพิ่มการทำงานของหัวใจช่วงคลายตัว จากผลในการลด myocardial fibrosis ซึ่งอาจนำมาใช้ในการทำนายพยากรณ์โรคในคนไข้กลุ่มนี้ได้
2. ทำให้สามารถวางแผนการรักษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจวาย ได้ดียิ่งขึ้น