

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้งหมด

ผู้ป่วยที่เข้าการเกณฑ์การศึกษามีจำนวน 16 คนแบ่งเป็น 2 กลุ่มๆละ 8 คน ตัดออกจากการศึกษา 2 คนเนื่องจากไม่มารับตามนัดเนื่องขอไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน เหลือเข้าการศึกษา 14 คน แบ่งกลุ่มตามการสุ่มได้กลุ่มละ 7 คน เป็นเพศชาย 4 คนและเพศหญิง 3 คนเหมือนกัน ในทั้ง 2 กลุ่ม

อายุผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมอยู่ในช่วง 25-70ปี อายุเฉลี่ย 56 ± 16.7 ปี ซึ่งมากกว่ากลุ่มรักษาเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่กลุ่มรักษา (ด้วยยา spironolactone) มีอายุอยู่ในช่วง 16-64 ปี อายุเฉลี่ย 51.8 ± 16.2 ปี

สัดส่วนของผู้ป่วยมีค่าใกล้เคียงกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยกลุ่มควบคุม มีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักน้อยกว่า แต่มีค่าเฉลี่ยของส่วนสูงมากกว่า และมีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) น้อยกว่าในกลุ่มรักษาแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาจากค่าสัญญาณชีพก็ไม่แตกต่าง โดยระดับความดันโลหิตทั้งค่าความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) และค่าความดันโลหิตตัวล่าง (diastolic blood pressure) มีค่าใกล้เคียงกัน และค่อนข้างต่ำปกติ เหมือนกันในทั้ง 2 กลุ่ม เช่นเดียวกับค่าชีพจรโดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 82.5 ± 9.9 ครั้งต่อนาทีในกลุ่มควบคุม และ 83.7 ± 10.2 ครั้งต่อนาทีในกลุ่มรักษา

ระดับความรุนแรงของอาการเหนื่อย (New York Heart Association; NYHA) มีค่าเหมือนกันในทั้ง 2 กลุ่มคือ ส่วนใหญ่ 6 ใน 7 รายอยู่ใน functional class III อีก 1 รายอยู่ใน functional class IV

สาเหตุของโรคหัวใจซึ่งดูจากประวัติในใบตรวจโรค (OPD card) หรือในบางรายดูจากหลักฐานอื่นๆทางคลินิก เช่น ผลสรุป echocardiography, coronary angiography พบว่าส่วนใหญ่มีสาเหตุจากโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) 6 ใน 7 ราย (86% ของทั้งหมดแต่ละกลุ่ม)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจวายก็มีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกันในทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยทุกคนที่เข้าเกณฑ์การศึกษา ได้ยา ACE-inhibitor และ diuretics ยาอื่นๆที่พบ เช่น digitalis ซึ่งใช้ในการ control ventricular rate และ improved symptoms, aspirin พบ 4 ใน 7 ราย เหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม, ยากันเบต้าซึ่งเป็นยาที่ควรให้ในผู้ป่วยทุกรายที่ไม่มีอาการบวมหน้าหรือไม่มี pulmonary congestion จากฟิล์ม chest x-ray แต่กลับพบได้น้อย โดยในกลุ่มควบคุมไม่พบการใช้ ยากันเบต้าเลย ขณะที่พบเพียง 2 ใน 7 รายในกลุ่มรักษา แต่ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ

ค่าความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ ซึ่งวัดเป็นค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) มีค่าเฉลี่ยในกลุ่มควบคุม $24.7 \pm 4.4\%$ และในกลุ่มรักษามีค่าเฉลี่ย $26.6 \pm 7.8\%$ ขนาดของเอเตรียมซ้ายมีค่าเฉลี่ยใกล้เคียงกัน โดยในกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าเล็กน้อย ขนาดของ left ventricle ทั้งในช่วงบีบตัวและช่วงการคลายตัวก็ใกล้เคียงกัน

โดยสรุปจากลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโดยรวมแล้วมีค่าทางใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย *

Patients' characteristic	Control group (n = 7)	Spiroinolactone group (n = 7)	P value
Age – yrs	56.0 ± 16.7	51.8 ± 16.2	ns
Sex – no. (%)			
Male	4 (57)	4 (57)	ns
Female	3 (43)	3 (43)	ns
Weight – Kg	54.9 ± 6.9	55.2 ± 6.6	ns
Height – cm.	160.5 ± 3.5	158.0 ± 8.1	ns
BMI	21.3 ± 2.7	22.1 ± 2.2	ns
Blood pressure - mmHg			
Systolic	107.1 ± 7.5	102.8 ± 4.8	ns
Diastolic	63.5 ± 4.7	66.4 ± 7.4	ns
Heart rate – beats /min	82.5 ± 9.9	83.7 ± 10.2	ns
New York Heart Association – no. (%)			
III	6 (86)	6 (86)	ns
IV	1 (14)	1 (14)	ns

Patients' characteristic	Control group (n = 7)	Spironolactone group (n = 7)	P value
Cause of heart failure – no. (%) #			
Ischemic	6 (86)	1 (14)	ns
Non-ischemic	6 (86)	1 (14)	ns
Risk factor – no. (%)			
Diabetes	3 (43)	3 (43)	ns
Hypertension	5 (71)	3 (43)	ns
Dyslipidemia	4 (57)	3 (43)	ns
Smoking	2 (28)	2 (28)	ns
Family history of CAD	0 (0)	1 (14)	ns
Medications – no. (%)			
Diuretics	7 (100)	7 (100)	ns
ACE inhibitors	7 (100)	7 (100)	ns
Digitalis	3 (43)	2 (28)	ns
Aspirin	4 (57)	4 (57)	ns
Beta blockers	0 (0)	2 (28)	ns
Left ventricular ejection fraction - % **	24.7 ± 4.4	26.61 ± 7.8	ns
EA ratio	2.69 ± 1.25	2.08 ± 0.88	ns
DT-msec.	124.00 ± 28.82	132.14 ± 36.15	ns
IVRT-msec.	88.71 ± 8.08	92.86 ± 26.16	ns
Left atrium diameter – cm.	3.9 ± 0.3	4.2 ± 0.5	ns
LVEDD – cm.	6.2 ± 0.4	6.1 ± 0.4	ns
LVESD – cm.	5.4 ± 0.4	5.3 ± 0.5	ns

ns - non significant

* ± หมายถึง ค่า means ± standard deviation

** วัดจากการตรวจ echocardiography

The cause of heart failure ดูจากประวัติ, ตรวจร่างกาย, การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, การตรวจคลื่นสะท้อนเสียง, จากการตรวจ coronary angiogram หรือ ทั้งสองอย่าง

CAD – Coronary artery disease

LVEDD – Left ventricular end diastolic diameter

LVESD – Left ventricular end systolic diameter

ในแง่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าระดับโปแตสเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้ง 2 กลุ่มตลอดการศึกษา ไม่พบว่าในกลุ่มรักษาที่ได้ยา spironolactone มีระดับโปแตสเซียมสูงผิดปกติแต่อย่างใด เช่นเดียวกับระดับครีอะตินีนในเลือดก็อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดการศึกษาในทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในคนไข้หัวใจวายทั้งสองกลุ่ม *

	Control group	Spironolactone group	P value #
Serum potassium – mmol/l			
At baseline	4.30 ± 0.44	4.75 ± 0.55	0.116
At 8 week	4.05 ± 0.33	4.11 ± 0.24	0.724
At 16 week	4.62 ± 0.35	4.08 ± 0.43	0.024
At 24 week	4.31 ± 0.44	3.95 ± 0.36	0.128
Serum creatinine – mg/dl			
At baseline	1.15 ± 0.18	0.98 ± 0.21	0.137
At 8 week	1.27 ± 0.25	1.05 ± 0.18	0.091
At 16 week	1.17 ± 0.25	1.14 ± 0.17	0.811
At 24 week	1.17 ± 0.25	1.04 ± 0.15	0.267

* data are expressed as means ± standard deviation

compare between groups

ตอนที่ 2 ผลการวัด

ในด้านผลการตรวจ echocardiogram ณ เวลา ก่อนเข้าการศึกษา พบว่า ค่า parameter ต่างๆ ของ diastolic function ได้แก่ EA ratio , deceleration time , และ isovolumic relaxation time, มีค่าไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) แต่ในกลุ่มควบคุมมีลักษณะของ restrictive pattern มากกว่าเล็กน้อย

ผลการตรวจ echocardiography ณ เวลา เริ่มต้น กับ ณ เวลา 6 เดือนหลังการศึกษา พบว่า มีผู้ป่วยบางรายไม่สามารถวัดค่า A velocity เนื่องจากมี atrial fibrillation (ทำให้ไม่มี A wave) บางราย A wave เข้าไปรวมกับ E wave (ทำให้ไม่เห็น peak A wave) ทำให้คำนวณหาค่า EA ratio ไม่ได้จึงจัดเป็น incomplete data (ตารางที่ 8,9)

จากตารางที่ 3 ข้อมูลที่ได้ ในกลุ่ม control ณ เวลา 6 เดือน มีค่า EA ratio ลดลงจาก 2.69 ± 1.25 เป็น 2.45 ± 0.99 , ค่า DT เพิ่มขึ้นจาก 124.00 ± 28.82 เป็น 131.57 ± 31.45 msec. , ค่า IVRT เพิ่มขึ้นจาก 88.71 ± 8.08 เป็น 94.29 ± 18.17 msec. แสดงถึงมีลักษณะของ diastolic pattern เป็น restrictive pattern น้อยลงหรือ การคลายตัวของ left ventricle ดีขึ้น แต่ไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ในกลุ่ม spironolactone ค่า EA ratio มีการเปลี่ยนแปลงลดลงจาก 2.08 ± 0.88 เป็น 1.09 ± 0.64 , ค่า DT มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นจาก 132.14 ± 36.15 เป็น 153.86 ± 53.63 msec. , ค่า IVRT มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นจาก 92.86 ± 26.16 เป็น 103.86 ± 25.40 msec. แสดงถึงมีลักษณะเป็น restrictive pattern น้อยลง หรือ การคลายตัวของ left ventricle ดีขึ้น โดยมีค่า EA ratio เปลี่ยนแปลงลดลง ส่วนค่า DT และ IVRT มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

การเปลี่ยนแปลงของ left ventricular ejection function (LVEF) พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม control มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 24.71 ± 4.4 % เป็น 25.57 ± 3.45 % ส่วนในกลุ่ม spironolactone มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 26.61 ± 7.88 % เป็น 27.07 ± 8.81 % แต่การเปลี่ยนแปลงทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) ซึ่งแสดงถึง การเปลี่ยนแปลงในการคลายตัวของ left ventricle ในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้มีผลเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงในการบีบตัวของ left ventricle

ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจ Echocardiography *

Echo parameter	Control group (n = 7)		Spironolactone group (n=7)	
	Baseline	6 months	Baseline	6 months
EF (%)	24.71 ± 4.4	25.57 ± 3.45	26.61 ± 7.88	27.07 ± 8.81
EA ratio	2.69 ± 1.25	2.45 ± 0.99	2.08 ± 0.88	1.09 ± 0.64
DT -msec.	124.00 ± 28.82	131.57 ± 31.45	132.14 ± 36.15	153.86 ± 53.63
IVRT -msec.	88.71 ± 8.08	94.29 ± 18.17	92.86 ± 26.16	103.86 ± 25.40

* data expressed as means ± standard deviation

EF Ejection fraction ของ left ventricle

EA ratio อัตราส่วนระหว่าง peak early filling velocity ต่อกับ late filling velocity

DT deceleration time ของ the early filling curve ของ left ventricle

IVRT isovolumic relaxation time

ตารางที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ parameter ต่างๆของ diastolic function ที่เวลา เริ่มต้นและที่เวลา 6 เดือน *

Aldactone		EF at 6m - EF at 0 m	EA ration at 6m- EA ratio at 0 m	DT at 6m - DT at 0 m	IVRT at 6m - IVRT at 0m
No	Z	-0.845	-1.753	-1.778	-1.016
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.398	.080	.075	.310
Yes	Z	-1.183	-.730	-1.524	-.734
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.237	.465	.128	.463

* Wilcoxon signed ranks tests : Test statistics

a Based on negative ranks.

b Based on positive ranks.

c Wilcoxon Signed Ranks Test

EF Ejection fraction ของ left ventricle

EA ratio อัตราส่วนระหว่าง peak early filling velocity ต่อ late filling velocity

DT deceleration time ของ the early filling curve ของ left ventricle

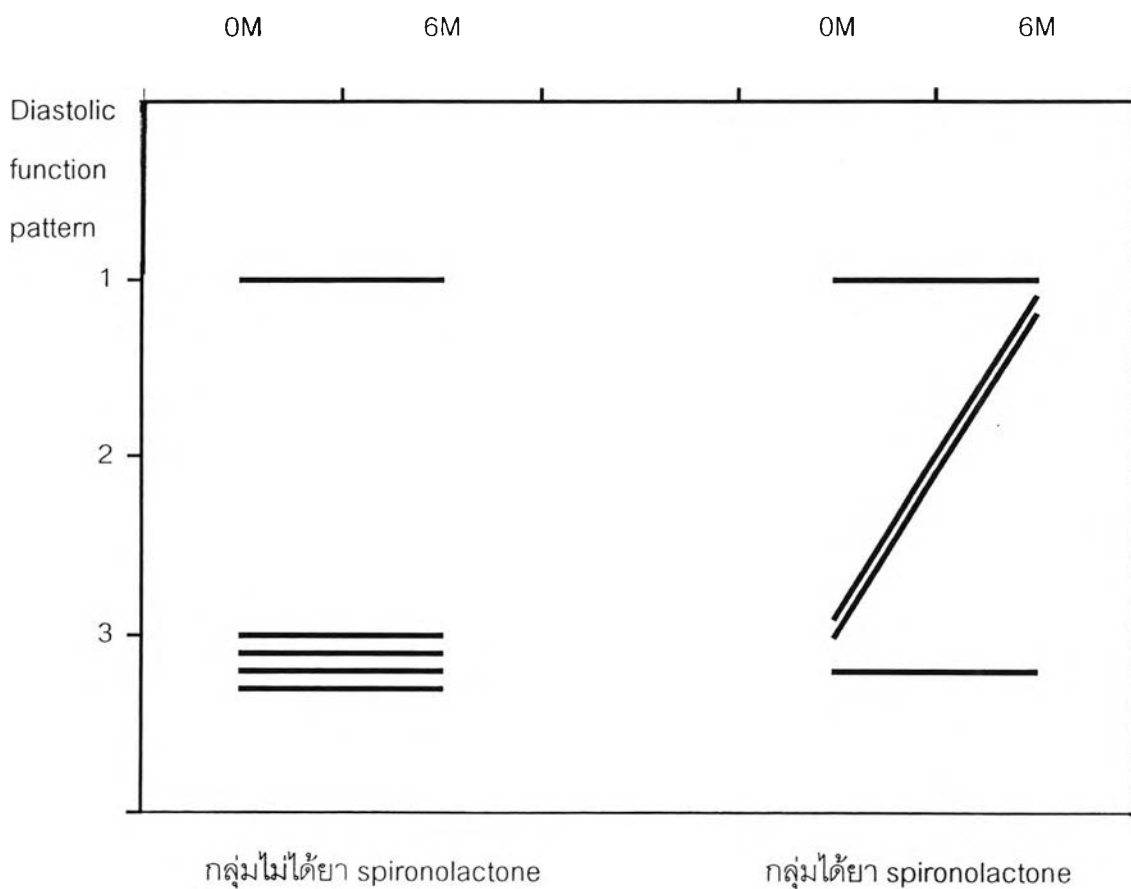
IVRT isovolumic relaxation time

0m, 6m ที่เวลาเริ่มต้น, ที่เวลา 6เดือน

เมื่อดูการเปรียบเทียบว่า ยา spironolactone ทำให้การคลายตัวของ left ventricle ดีขึ้นกว่า กลุ่มควบคุมหรือไม่ โดยใช้ parameter ต่างๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปที่ เวลา 6 เดือนหลังการศึกษาโดยใช้ การปรับค่าทางสถิติให้มีค่าbaseline ใกล้เคียงกัน ไม่สามารถเปรียบเทียบได้เนื่องจากจำนวนตัว อย่างมีน้อยเกินไป

ค่า diastolic function pattern ที่เปลี่ยนไปพบว่า ในกลุ่มควบคุม ไม่มีรายใดที่มี diastolic function pattern ดีขึ้นเลย ขณะที่กลุ่มที่ได้ยามี diastolic function pattern ดีขึ้น 2 ใน 4 รายคิดเป็น 50 % ไม่ดีขึ้น 2 ใน 4 รายคิดเป็น 50 % (แผนภูมิที่ 1)

แผนภูมิที่ 1 แสดงลักษณะของ Diastolic function pattern ในผู้ป่วยแต่ละคน ที่เวลา 0 และ 6 เดือน



- 1 Abnormal relaxation pattern
- 2 Pseudonormal pattern
- 3 Restrictive pattern
- 0M ที่เวลาเริ่มต้น
- 6M ที่เวลา 6 เดือน

แต่การเปลี่ยนแปลงของ diastolic function pattern โดยใช้ค่า Chi square ชนิด Fisher exact test (เนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อยกว่า 5) พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มรักษาด้วย spironolactone อาจมี diastolic function ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดง Diastolic function pattern *

		Spironolactone N (%)	Control N (%)
Diastolic pattern Improvement	Yes	2 (50)	0 (0.00)
	No	2 (50)	5 (100)
Total		4	5

Incomplete data in spironolactone = 3 , in control = 2

* Fisher exact was used because of expected value < 5

Fisher exact; P-value = 0.167