

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

ในการศึกษาผลการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ดูแลผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจวาย ผู้วิจัยได้ทบทวนเอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. พยาธิสรีระวิทยาของหัวใจ
  - 1.1 การไหลเวียนเลือดในภาวะปกติ
  - 1.2 การไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์
  - 1.3 การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดภายหลังคลอด
2. ภาวะหัวใจวาย
  - 2.1 พยาธิวิทยาของภาวะหัวใจวาย
  - 2.2 กลไกการปรับชดเชยเมื่อเกิดภาวะหัวใจวาย
  - 2.3 กลไกที่เกี่ยวข้องกับระบบ neurohormone
3. ภาวะหัวใจวายในเด็ก
  - 3.1 สาเหตุของภาวะหัวใจวายในเด็ก
  - 3.2 อาการและอาการแสดง
  - 3.3 การรักษา
4. โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด
5. ภาวะทพโภชนาการ
6. การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคหัวใจวาย
  - 6.1 ผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่
  - 6.2 ผู้ป่วยเด็ก
7. การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยเด็ก
8. การประเมินความรุนแรงของภาวะหัวใจวายในเด็ก

# 1. พยาธิสรีระวิทยาของหัวใจ

## 1.1 การไหลเวียนเลือดในภาวะปกติ

หัวใจห้องบนขวาได้รับเลือดดำจากหลอดเลือดดำ vena cava และผ่านห้องบนขวาของหัวใจลงสู่ห้องล่างขวา จากนั้นเลือดดำจะถูกบีบไล่ออกจากหัวใจผ่านทาง pulmonary artery สู่อุดทั้งสองข้าง เพื่อแลกเปลี่ยนคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดกับออกซิเจนในอากาศที่หายใจเข้าไป เลือดที่ผ่านปอดแล้วเป็นเลือดที่มีปริมาณออกซิเจนอยู่มาก ซึ่งจะไหลกลับสู่หัวใจห้องบนซ้ายทางหลอดเลือด pulmonary vein แล้วผ่านสู่ห้องล่างซ้ายของหัวใจ จากนั้นเลือดแดงจะถูกบีบไล่ออกจากหัวใจผ่านหลอดเลือด aorta และแขนงต่างๆของหลอดเลือดนี้ เพื่อไปเลี้ยงเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายรวมทั้งหัวใจด้วย เลือดที่ผ่านเนื้อเยื่อดังกล่าวแล้วจะมีสีคล้ำลง เนื่องจากถ่ายเทออกซิเจนให้แก่เนื้อเยื่อไปและรับคาร์บอนไดออกไซด์ไว้ กลายเป็นเลือดดำซึ่งไหลเวียนกลับทางหลอดเลือดดำเข้าสู่ห้องบนขวาของหัวใจ แล้วไหลเวียนต่อไปเช่นวงจรเดิม (ภูเก็ต วาจานนท์, 2534)

### ลิ้นหัวใจ

ที่หัวใจมีลิ้นหัวใจทำหน้าที่กำกับให้เลือดผ่านไปทางเดียว (ภูเก็ต วาจานนท์, 2534) ได้แก่

1. tricuspid valve ตรงช่องทางระหว่างหัวใจห้องบนขวากับห้องล่างขวา กำกับให้เลือดผ่านจากหัวใจห้องบนขวาสู่ห้องล่างขวา
2. pulmonary valve ตรงโคนหลอดเลือด pulmonary artery กำกับให้เลือดผ่านจากหัวใจห้องล่างขวาเข้าหลอดเลือด pulmonary artery ไปสู่อุด
3. mitral valve ตรงช่องทางระหว่างหัวใจห้องบนซ้ายกับห้องล่างซ้าย กำกับให้เลือดผ่านจากหัวใจห้องบนซ้ายสู่ห้องล่างซ้าย
4. aortic valve ตรงโคนหลอดเลือด aorta กำกับให้เลือดจากหัวใจห้องล่างซ้ายเข้าสู่หลอดเลือด aorta เพื่อกระจายตามแขนงต่างๆสู่เนื้อเยื่อทั่วร่างกาย

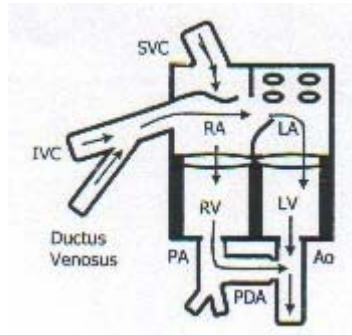
ความผิดปกติหรือความบกพร่องของลิ้นหัวใจ ย่อมมีผลต่อการไหลเวียนเลือดและ ต่อการทำงานที่ของหัวใจ

## 1.2 การไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์ (Normal fetal circulation)

หัวใจมนุษย์เริ่มก่อตัวขึ้นจากเนื้อเยื่อของร่างกายตั้งแต่ตัวอ่อนในครรภ์อายุได้ 3 สัปดาห์แล้วมีการเจริญเปลี่ยนแปลงและเติบโตตามลำดับในกระบวนการปรับเปลี่ยนรูปทรงพื้นฐาน และเสริมสร้างองค์ประกอบสำคัญต่าง ๆ จนครบใช้เวลา 5 สัปดาห์ ดังนั้นในช่วงเวลา 3-8 สัปดาห์ของอายุครรภ์ จึงเป็นช่วงเวลาวิกฤตของการกำเนิดหัวใจ หากมีปัจจัยเสี่ยงจากมารดา หรือของ ตัวอ่อนในครรภ์เองมากระทบในช่วงนี้ จะทำให้หัวใจพิการแต่กำเนิดได้ง่าย (ภูเก็ต วาจานนท์, 2534)

การไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์ แตกต่างจากการไหลเวียนเลือดหลังคลอดออกมาแล้ว เนื่องจากในระยะในครรภ์นั้นทารกยังไม่ได้ใช้ปอดในการแลกเปลี่ยนแก๊ส รกเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่เสมือนปอดในการแลกเปลี่ยนออกซิเจนและของเสียระหว่างมารดาและทารกในครรภ์ เลือดที่มีปริมาณออกซิเจนสูงจาก umbilical vein จะผ่าน ductus venosus เข้าสู่ inferior vena cava และลัดจากหัวใจห้องบนขวาเข้าสู่ห้องบนซ้าย โดยผ่านช่องทางติดต่อกันระหว่าง ห้องบนขวา กับ ห้องบนซ้าย เรียกว่า foramen ovale จากนั้นผ่านออกทาง ascending aorta ซึ่งจะนำส่งเลือดไปยังระบบไหลเวียนเลือดที่สมองและหัวใจ (cerebral and coronary circulations) (ภูเก็ต วาจานนท์, 2534; Cohen, 2001)

เลือดดำจากอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายที่ไหลเวียนกลับสู่หัวใจทาง inferior และ superior vena cava รวมทั้งเลือดดำจาก coronary sinus เข้าสู่หัวใจห้องบนขวา ผ่าน tricuspid valve เข้าสู่ห้องล่างขวา เนื่องจากแรงต้านทานของหลอดเลือดที่ปอด (pulmonary vascular resistance) ของทารกขณะอยู่ในครรภ์มีค่าสูง และทารกไม่ได้ใช้ปอดในการแลกเปลี่ยนออกซิเจน จึงมีเลือดปริมาณเพียงเล็กน้อยที่ไหลเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดที่ปอด (pulmonary circulation) ดังนั้นเลือดดำหรือเลือดที่มีปริมาณออกซิเจนน้อยส่วนใหญ่จะผ่านออกจากหัวใจห้องล่างขวา เข้าสู่ pulmonary artery จากนั้นมีทางลัดนำเลือดเข้าสู่ descending aorta โดยทางติดต่อกันที่เรียกว่า ductus arteriosus เพื่อนำส่งออกซิเจนไปยังอวัยวะที่ต้องการออกซิเจนปริมาณน้อย เช่น ลำไส้ ไต และอวัยวะส่วนล่าง (lower extremities) เลือดส่วนที่เหลือจะไหลกลับไปยังรกโดยผ่าน umbilical arteries เพื่อทำการแลกเปลี่ยนออกซิเจนต่อไป (Cohen, 2001; Park and Troxler, 2002) ดังภาพประกอบที่ 1



ภาพประกอบที่ 1 การไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์

SVC = superior vena cava; IVC = inferior vena cava; RA = right atrium; RV = right Ventricle; LA = left atrium; LV = left ventricle; PA = pulmonary artery; Ao = aorta และ PDA = patent ductus arteriosus

ที่มา: Cohen, 2001

### 1.3 การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดภายหลังคลอด (Changes in circulation after birth)

ภายหลังคลอดร่างกายจะมีการปรับเปลี่ยนการไหลเวียนเลือดจากการไหลเวียนของทารกในครรภ์ ไปสู่การไหลเวียนเลือดแบบผู้ใหญ่ที่มีปอดทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยนออกซิเจน

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายหลังคลอดมีดังนี้ (สุนทร ม่วงมิ่งสุขและคณะ, 2544; Park and Troxler, 2002)

1. ภายหลังจากตัดสายสะดือ จะเกิดผลต่อไปนี้ตามมา

1.1 ขณะทารกอยู่ในครรภ์ ใช้รกในการแลกเปลี่ยนออกซิเจนระหว่างทารกกับมารดา และพบว่ารกมีแรงต้านทานน้อยที่สุด (lowest vascular resistance) แต่ภายหลังจากตัดสายสะดือและรกออกแล้ว พบว่า systemic vascular resistance ของทารกจะเพิ่มขึ้น

1.2 มีการปิดของ ductus venosus เนื่องจากไม่มีเลือดที่กลับมาจากการแลกเปลี่ยนออกซิเจนที่รก

## 2. มีการขยายตัวของปอด และทำให้เกิดผลดังนี้

2.1 แรงต้านทานของหลอดเลือดที่ปอดและ แรงดันใน pulmonary artery ลดลง

เลือดจะไหลเวียนเข้าสู่ pulmonary blood flow มากขึ้น

2.2 มีการปิดของ foramen ovale ซึ่งเป็นผลจากการที่ภายในหัวใจห้องบนซ้ายมี แรงดันสูงขึ้น เนื่องจากมีปริมาณเลือดที่ไหลไปปอดเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลกลับจาก pulmonary vein เข้าสู่หัวใจห้องบนซ้ายเพิ่มขึ้น ร่วมกับมีการปิดของ ductus venosus ทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่ inferior vena cava ลดลง ทำให้แรงดันภายในหัวใจห้องบนซ้ายสูงกว่าในห้องบนขวาจึงเกิดการปิดของ foramen ovale

2.3 มีการปิดของ patent ductus arteriosus (PDA) เนื่องจากร่างกายมี oxygen tension สูงขึ้น และระดับ prostaglandins ลดลง ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อใน ductus arteriosus เมื่อทารกอายุประมาณ 10-15 ชั่วโมงจะเกิดการปิดของ ductus arteriosus ที่ไม่สมบูรณ์ (functional closure) และทำให้เกิดภาวะ hypoxia ในชั้นกล้ามเนื้อของ ductus arteriosus เกิดการตายของเซลล์และเกิดการปิดของ ductus อย่างถาวรภายใน 1 สัปดาห์หลังคลอด

## 3. มีการเปลี่ยนแปลงในหัวใจห้องล่าง โดยภายหลังคลอดความต้านทานของหลอดเลือดแดงในปอดลดลง ทำให้ความหนาของกล้ามเนื้อในหัวใจห้องล่างขวาลดลง ความยืดหยุ่น (compliance) ของหัวใจห้องล่างขวาเพิ่มขึ้น และ end-diastolic pressure ลดลง ส่วนกล้ามเนื้อของหัวใจห้องล่างซ้ายจะมีความหนาเพิ่มขึ้นจากการที่ต้องสูบน้ำเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายที่มีความต้านทานสูง

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายหลังคลอดนี้มีผลต่อทั้งอาการแสดงทางคลินิก ช่วงเวลาที่เกิดอาการ และแนวทางในการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยทารกที่มีความผิดปกติในหัวใจและหลอดเลือด

## 2. ภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure)

ภาวะหัวใจวาย เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นเนื่องจากหัวใจไม่สามารถสูบน้ำเลือด และนำออกซิเจนไปเลี้ยงอวัยวะและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายได้เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ทั้ง ๆ ที่ได้มีการปรับตัวอย่างเต็มที่ของระบบต่าง ๆ ในร่างกายแล้ว (Qureshi, 2002; Park and Troxler, 2002; พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและวิโรจน์ สืบหลินวงศ์, 2539)

## 2.1 พยาธิวิทยาของภาวะหัวใจวาย

ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจในแต่ละนาที หรือ cardiac output (CO) นั้น มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเต้นของหัวใจใน 1 นาที (heart rate; HR) และปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจในแต่ละครั้งของการบีบตัว (stroke volume; SV) (เดือนฉาย ชยานนท์, 2541; Johnson *et al.*, 2002)

$$CO = HR \times SV$$

โดยอัตราการเต้นของหัวใจถูกควบคุมโดยระบบประสาทอัตโนมัติ และ stroke volume จะเกี่ยวข้องกับปัจจัย 3 อย่าง คือ

1. จำนวนเลือดที่ไหลกลับเข้าสู่หัวใจ (venous return หรือ preload)
2. แรงต้านการไหลของเลือดขณะหัวใจบีบตัว (vascular resistance หรือ afterload)
3. ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ (contractility)

ตามกฎของ Frank-Starling ได้กล่าวว่า ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจจะขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเลือดที่ไหลกลับสู่หัวใจ (preload) นั่นคือ ปริมาณเลือดใน ventricle หรือ left ventricular end diastolic volume มีความสัมพันธ์กับ preload โดยตรง เมื่อ myocardial sarcomere มีการยืดยาวออกหรือมีความยาวเพิ่มขึ้น จะทำให้ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น

ปัจจัยทั้งหมดดังกล่าวจะมีการปรับตัวตลอดเวลา เพื่อให้มี cardiac output เพียงพอ กับความต้องการของร่างกายซึ่งจะมีการแปรเปลี่ยนไปตามสภาวะต่างๆของร่างกาย ในสภาพเช่นนี้ร่างกายจะยังคงเป็นปกติ ผู้ป่วยจะไม่มีอาการของหัวใจวาย ถือเป็น compensated state

การที่หัวใจต้องทำงานหนักขึ้นเนื่องจากการเพิ่ม work load ของหัวใจจากสาเหตุต่าง ๆ การปรับชดเชยของร่างกาย (compensatory mechanism) เพื่อคงปริมาณเลือดที่จะไปเลี้ยง ส่วนต่างๆของร่างกายได้เพียงพอจะเกิดขึ้นด้วยกลไกที่จะกล่าวถึงต่อไป ซึ่งกลไกดังกล่าวจะเกิดขึ้นในเกณฑ์พอเหมาะ แต่ถ้าการปรับตัวยังไม่สามารถทำให้มีปริมาณเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆของ ร่างกายได้เพียงพอจะเกิดการกระตุ้นระบบต่าง ๆ เพิ่มขึ้นไปอีก จนเกิดภาวะ decompensated state ทำให้การทำงานของหัวใจยิ่งเลวลงกว่าเดิม และหากเกิดติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดอาการหัวใจวายขึ้น (เดือนฉาย ชยานนท์, 2541)

## 2.2 กลไกการปรับชดเชยเมื่อมีภาวะหัวใจวาย (Compensatory mechanism)

เมื่อเกิดความผิดปกติในหน้าที่การทำงานของหัวใจจนทำให้ cardiac output ลดลง ร่างกายจะมีกลไกการปรับชดเชยโดยให้มี cardiac output มากขึ้น เพื่อให้ร่างกายมีเลือดไปเลี้ยงอย่างเพียงพอ โดยกลไกนี้ถ้ามีมากเกินไปจะเป็นผลเสียต่อร่างกายในระยะยาว กลไกการปรับชดเชยที่สำคัญ (Johnson *et al.*, 2002) คือ

1. การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ โดยเกิดผ่านการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic (sympathetic nervous system; SNS)
  2. ปฏิกิริยา Frank-Starling โดยเพิ่ม preload มีผลให้ stroke volume เพิ่มขึ้น
  3. การหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction)
  4. การเกิดภาวะ ventricular hypertrophy และ remodeling
- ผลดีและผลเสียของการเกิดกลไกการปรับชดเชย สรุปไว้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลดีและผลเสียของการเกิดกลไกการปรับชดเชยของร่างกาย

| การตอบสนองต่อกลไกการปรับชดเชย                                  | ผลดีของกลไกการปรับชดเชย   | ผลเสียของกลไกการปรับชดเชย   |
|--|---|---|
| เพิ่ม preload (โดยการทำให้มีการคั่งของ Na <sup>+</sup> และน้ำ) | เพิ่ม stroke volume ตามกฎของ Frank-Starling   | - เกิดภาวะ pulmonary congestion และ systemic congestion รวมถึงการเกิด pulmonary และ systemic edema<br>- ความต้องการใช้ออกซิเจนของหัวใจเพิ่มขึ้น |
| การหดตัวของหลอดเลือด   | - รักษาระดับความดันโลหิตให้คงเดิม จากการที่มี cardiac output ลดลง<br>- เพิ่มปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปที่สมองและหัวใจ | - ความต้องการใช้ออกซิเจนของหัวใจเพิ่มขึ้น<br>- แรงต้านทานภายในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น<br>- stroke volume ลดลง และกระตุ้นกลไกการปรับชดเชยของร่างกาย   |

|  |                                  |   |
|--|----------------------------------|---|
| อัตราการเต้นของหัวใจและความแรงในการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น (เนื่องจากมีการกระตุ้นระบบ SNS) | ช่วยรักษาระดับของ cardiac output | - ความต้องการใช้ออกซิเจนของหัวใจเพิ่มขึ้น<br>- ช่วง diastolic filling time สั้นลง<br>- $\beta$ 1-receptor มีจำนวนลดลงและความไวของ receptor ลดลง |
|--|----------------------------------|---|

ตารางที่ 1 (ต่อ)

| การตอบสนองต่อกลไกการปรับชดเชย                           | ผลดีของกลไกการปรับชดเชย  | ผลเสียของกลไกการปรับชดเชย   |
|---|--|---|
| เกิด ventricular hypertrophy และ ventricular remodeling | - ช่วยรักษาระดับของ cardiac output<br>- myocardial wall stress ลดลง-<br>- ความต้องการใช้ออกซิเจนของหัวใจลดลง | - อาจทำให้เกิด ventricular arrhythmias (?)<br>- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย<br>- เกิด diastolic dysfunction และ systolic dysfunction<br>- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย<br>- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด<br>- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด arrhythmia |

คำย่อ: SNS = sympathetic nervous system;  $MVO_2$  = myocardial oxygen demand.

ที่มา: Johnson *et al.*, 2002

การเกิดเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและเพิ่มการบีบตัวของหัวใจโดยเกิดผ่านการกระตุ้นระบบประสาท SNS



เมื่อปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง ระบบประสาท sympathetic จะถูกกระตุ้น โดยอัตโนมัติ เนื่องจากการหลั่งของ norepinephrine (NE) มากขึ้น ทำให้เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และการบีบตัวของหัวใจ มีผลให้ cardiac output เพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้ยังทำให้เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดเพื่อควบคุมให้มีเลือดไปเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญได้เพียงพอ โดยเฉพาะสมองและหัวใจ การหดตัวของหลอดเลือดกลับมีผลเสียต่อหัวใจ เพราะการเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดเป็นการเพิ่ม afterload ให้หัวใจมากขึ้น ส่งผลให้ stroke volume กลับลดลง (อนันต์ชัย อัสวเมจิน, 2544; Johnson *et al.*, 2002)

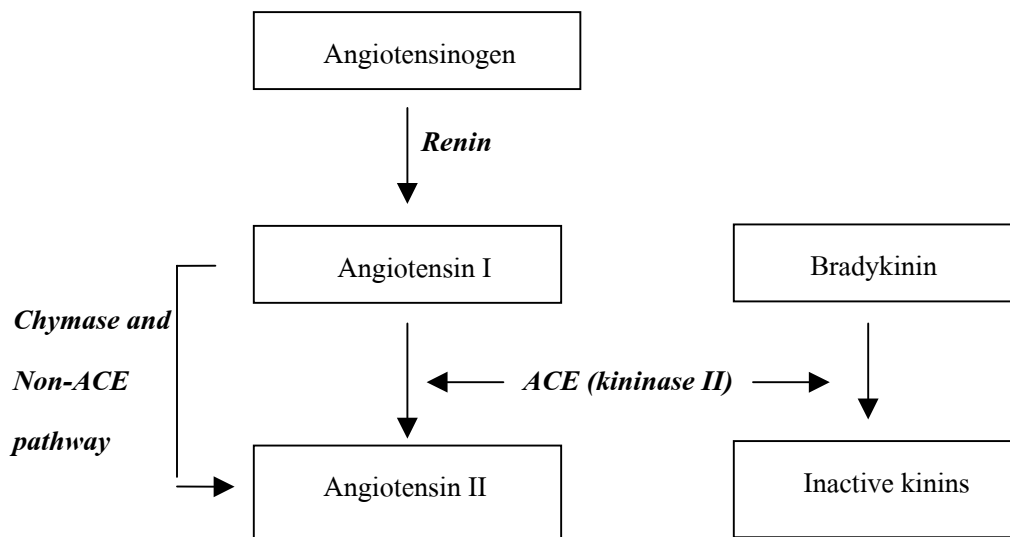
การเพิ่มขึ้นของ cardiac output พบว่าไม่ได้มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ เนื่องจากพบว่าแต่ละรอบของการบีบและคลายตัวของหัวใจนั้นจะมีช่วงเวลาของการคลายตัวของหัวใจ (diastolic filling time) สั้นลง ขณะที่ระยะห่างของการบีบตัวของหัวใจแต่ละครั้ง (systolic time interval) มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย เมื่อเทียบกับ การเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ ในระยะแรกของการปรับชดเชยพบว่า cardiac output จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้น จนกระทั่งเมื่อ diastolic filling มีความผิดปกติหรือบกพร่องทำให้ preload ลดลงพร้อมกับอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลง จากนั้นก็จะไม่มีผลเพิ่ม cardiac output อีกต่อไป

ในขณะที่หัวใจคลายตัว calcium ion จะถูกขับออกนอกเซลล์ ดังนั้นเมื่อมีระยะการคลายตัวของหัวใจสั้นลง จะทำให้ระดับ calcium ion ในเซลล์ขณะที่หัวใจคลายตัวโดยเฉลี่ยสูงขึ้น ส่งผลให้การยึดคลายตัวของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจลดลง (reduce lusitropy) ในทางกลับกันจะทำให้แรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (tension) เพิ่มขึ้นขณะหัวใจบีบตัว เนื่องจากปริมาณ calcium ion ในเซลล์ที่สูงขึ้นนั่นเอง ผลที่เกิดขึ้นจากการที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น คือ ทำให้ความต้องการใช้ออกซิเจนและพลังงานของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น อาจมีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด (ischemia) ได้ และผลของการกระตุ้น  $\beta_1$ -receptor ที่มากเกินไปอย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิด down regulation ของ  $\beta_1$ -receptor (decrease number of functioning  $\beta_1$ -receptor) มีผลให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง และการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย NE น้อยลง (Packer, 1992; Johnson *et al.*, 2002)

### การเพิ่มขึ้นของ preload

กลไกการปรับชดเชยของร่างกายโดยการเพิ่ม preload จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อมี cardiac output ลดลง เมื่อเกิดภาวะหัวใจวายจะทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปที่ไต (renal perfusion) ลดลง

ซึ่งไตจะแปลความหมายว่าสาเหตุเกิดจากปริมาณเลือดที่ไหลเวียนในร่างกาย ไม่เพียงพอ ร่างกายจะพยายามสงวนน้ำไว้เพื่อเป็นการเพิ่ม venous return และ preload ให้มากขึ้น โดยไตจะจับเกลือและน้ำออกน้อยลง รวมทั้งกระตุ้นระบบประสาท sympathetic และกระตุ้นให้มีการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cells มีผลทำให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำ และเกิดการเปลี่ยนแปลง (อนันต์ชัย อัสวเมทิน, 2544; Johnson *et al.*, 2002) ดังภาพประกอบที่ 2

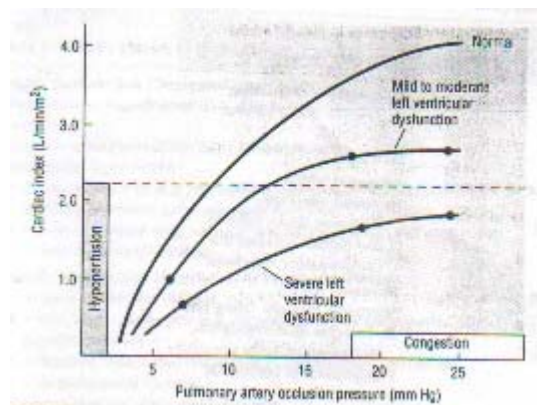


ภาพประกอบที่ 2 การทำงานของ angiotensin converting enzyme (ACE)

ที่มา: Johnson *et al.*, 2002

renin จะทำให้ angiotensinogen เปลี่ยนเป็น angiotensin I และ angiotensin I เปลี่ยนเป็น angiotensin II โดย angiotensin converting enzyme (ACE) angiotensin II เองยังมีผลกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไต ทำให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำที่ไตมาก ยิ่งขึ้น ซึ่งเป็น การเพิ่มปริมาตรเลือดในหลอดเลือด การเพิ่ม preload จะทำให้เส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจยืดออกมากขึ้น

ในช่วงหัวใจคลายตัว มีผลให้หดตัวแรงขึ้นตามกฎของ Frank-Starling การปรับตัวในสภาพนี้จะมีขีดจำกัด เมื่อถึงจุดหนึ่งไม่ว่าเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจจะยืดยาวออกไปเท่าใด ก็จะไม่สามารถเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจได้อีกต่อไป การเพิ่มขึ้นของ stroke volume และ cardiac output เมื่อถึงระดับหนึ่ง หากยังคงมีการเพิ่มของ preload ต่อไป จะทำให้เกิดภาวะเลือดคั่งที่ปอดหรือเลือดคั่งทั่วร่างกาย (อนันต์ชัย อัสวเมฉิน, 2544; Johnson *et al.*, 2002) ดังภาพประกอบที่ 3 และจะเห็นว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (left ventricular dysfunction) เมื่อ preload เพิ่มขึ้นจะทำให้ stroke volume เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานปกติ



ภาพประกอบที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง cardiac output (แสดงเป็นค่า cardiac index ซึ่งคำนวณจาก CO/BSA) และ preload (แสดงเป็นค่า pulmonary artery occlusion pressure) ที่มา: Johnson *et al.*, 2002

นอกจากการเพิ่มขึ้นของ preload ทำให้เกิดภาวะเลือดคั่งแล้ว ยังมีผลทำให้ afterload เพิ่มขึ้นด้วย เพราะการที่หัวใจห้องล่างซ้ายขยายขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้เพิ่มแรงต้านทานที่ผนังหัวใจ (wall tension)

การเพิ่มขึ้นของ preload จะทำให้เส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจยืดออก ทำให้เกิด chamber dilatation ซึ่งถ้าเกิดมากเกินไปจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ muscle bundle, fiber และ fibrils รวมทั้ง actin-myosin ส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจวายในที่สุด (อนันต์ชัย อัสวเมฉิน, 2544)

#### การหดตัวของหลอดเลือด

ร่างกายจะปรับตัวโดยการทำให้หลอดเลือดหดตัวเพื่อลดการกระจายของเลือด ควบคุมให้เลือดไปเลี้ยงสมองและหัวใจซึ่งเป็นอวัยวะที่สำคัญได้เพียงพอ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว เกี่ยวข้องกับ neurohormone หลายชนิดที่มีผลให้หลอดเลือดหดตัว เช่น NE, angiotensin II, endothelin-1 และ arginine vasopressin (AVP) เป็นผลให้ปริมาณเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจลดลง เพราะแรงต้านทานในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้ cardiac output ลดลง และจะกระตุ้นกลไกการชดเชยของร่างกายเพิ่มมากขึ้น (อนันต์ชัย อัสวเมธิน, 2544; Johnson *et al.*, 2002)

### **การเกิดภาวะ ventricular hypertrophy และ remodeling**

การปรับตัวของกล้ามเนื้อหัวใจจากการเพิ่มขึ้นของ cardiac load ทำให้มีการกระตุ้นของ neurohormonal/autocrine-paracrine signaling จะทำให้เกิด remodeling เพื่อเพิ่ม contractile element (myofibrils) ในการรองรับ work load และช่วยลดแรงต้านทานที่ผนังหัวใจ ด้วยการเกิด hypertrophy

การเกิด ventricular hypertrophy และ remodeling เป็นการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรคในระยะยาวของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย

**ventricular hypertrophy** เป็นการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหัวใจโดยทำให้ ventricular muscle mass เพิ่มขึ้น เพื่อลดแรงต้านทานที่ผนังหัวใจและภาระการทำหน้าที่ของหัวใจ หรือความต้องการใช้พลังงานของหัวใจ การเกิด ventricular hypertrophy มี 2 ชนิด (Ollivier *et al.*, 1992; อนันต์ชัย อัสวเมธิน, 2544; Johnson *et al.*, 2002) คือ

1. concentric hypertrophy หมายถึง ผนังกล้ามเนื้อหัวใจหนาขึ้นโดยไม่มี chamber enlargement มีกลไกการปรับตัวที่เกี่ยวกับการมีแรงดันมากขึ้น (pressure overload) หรือ การเพิ่มแรงดันที่ผนังหัวใจ

2. eccentric hypertrophy หมายถึง ผนังกล้ามเนื้อหัวใจหนาขึ้นเพียงเล็กน้อย โดยมี chamber dilatation มีกลไกการปรับตัวที่เกี่ยวกับการมีปริมาตรของเลือดเพิ่มมากขึ้น (volume overload) หรือเพิ่ม diastolic wall tension กระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อขยายตัวยาวขึ้น

การเกิด hypertrophy ของกล้ามเนื้อหัวใจเกิดจากการเพิ่ม work load เป็นส่วนใหญ่ แต่ยังมีสาเหตุอื่นๆที่ทำให้เกิด hypertrophy ได้ เช่น growth hormone, thyroid hormone, cortisol, angiotensin, NE และ growth factor ต่างๆ

**cardiac remodeling** เป็นภาวะที่เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและในของเหลวที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular matrix) มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งขนาด รูปร่าง ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงหัวใจ และการทำหน้าที่ของหัวใจ และยังพบว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับยีน

เป็นที่ทราบกันดีว่า angiotensin II, NE, endothelin, aldosterone และ cytokines มีบทบาทสำคัญในการเกิด ventricular remodeling (Balaguru et al., 2000; Johnson et al., 2002)

เมื่อกลไกการปรับขนาดเซย์ยังคงดำเนินต่อไป พบว่าที่บริเวณของหลอดเลือดอยู่นอกเซลล์ จะเกิด collagen degradation, fibroblast proliferation, fibrillar collagen synthesis ทำให้เกิด fibrosis และผนังหัวใจขาดความยืดหยุ่น และเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของหัวใจจากรูปวงรี (elliptical shape) เป็นรูปวงกลม (spherical shape) (Ollivier et al., 1992; Eichhorn et al., 1996; Mann, 1999; Johnson et al., 2002)

การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวจากภาวะ hypertrophy ประกอบกับมีการเปลี่ยนแปลงใน extracellular matrix ทำให้การทำหน้าที่ของหัวใจลดลง เกิด ventricular remodeling

### 2.3 กลไกที่เกี่ยวข้องกับระบบ neurohormone

ปัจจุบันได้มีการนำ neurohormone model มาใช้ในการอธิบายถึงการดำเนินโรคของภาวะหัวใจวาย ทำให้มีความเข้าใจโรคมมากขึ้น และเกิดแนวคิดในการหาวิธีชะลอการดำเนินของโรค

มีการศึกษาซึ่งพบว่านอกเหนือจาก neurohormonal system แล้ว ยังมีปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และทำให้เกิดกลไกการปรับขนาดเซย์แบบ local compensatory mechanisms อาจถือว่าเป็น subclinical pathophysiologic process ที่หัวใจหลอดเลือด และที่ไต คือ autocrine (action on own cells) และ paracrine (action on adjacent tissues) system ได้แก่ angiotensin, endothelin, peptide growth factors, endothelium-derived relaxing factor (EDRF) , atrial natriuretic peptide (ANP) และ prostacyclin ซึ่งมีการสร้างที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ mesenchymal cells และ microvascular cells ได้เช่นกัน ทำให้เกิด cardiac และ vascular remodeling บทบาทและหน้าที่ของสารแต่ละชนิดสรุปไว้ดังตารางที่ 2 (Dzau, 1992)

ตารางที่ 2 บทบาทและหน้าที่ของสารที่เกี่ยวข้อง

| Constrictor / Progrowth                | Dilator / Antigrowth |
|--|----------------------|
| <b>Neuroendocrine</b>                  |                      |
| Renin-angiotensin                      | ANP                  |
| Sympathetic-adrenal Vasopressin        |                      |
| <b>Local (autocrine and paracrine)</b> |                      |

Angiotensin

EDRF

Endothelin

PGI2 / PGE2

---

ANP = atrial natriuretic peptide; EDRF = endothelium-derived relaxing factor; PGE2 = prostaglandin E2; PGI2 = prostacyclin.

---

ที่มา: Dzau, 1992

ในภาวะปกติจะเกิดสมดุลซึ่งเป็นผลรวมของ local และ systemic factors ระหว่าง constrictors และ dilators เพื่อควบคุม vascular tone สมดุลระหว่าง positive และ negative inotropic factors เพื่อควบคุมการบีบตัวของหัวใจ และสมดุลระหว่าง endogenous growth promoters และ inhibitors ในการควบคุม cardiovascular structure เช่น ANP จะยับยั้งการหลั่งและการออกฤทธิ์ของ NE, renin และ vasopressin EDRF จะลดผลของ endothelin (Packer, 1992) หากเกิดภาวะไม่สมดุลขึ้นจะทำให้เกิด microvascular constriction เกิด inotropic state เพิ่มขึ้น และ cardiac hypertrophy ซึ่งทำให้เพิ่ม myocardial oxygen consumption และเกิดภาวะหัวใจวายในที่สุด จึงอาจกล่าวได้ว่าสมดุลระหว่าง local and systemic positive inotropic factors และ negative inotropic factors (Balance of forces) เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด remodeling (Dzau, 1992)

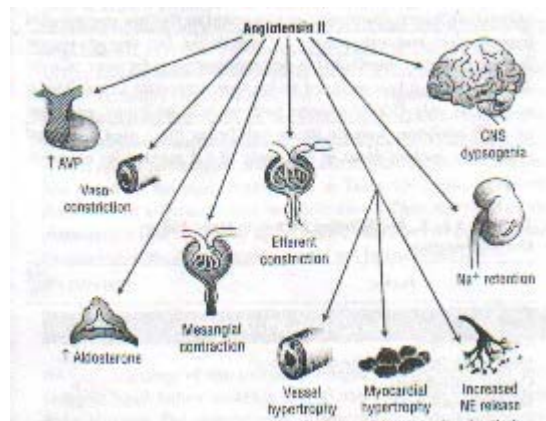
ในระยะแรกของการเกิดกลไกการปรับชดเชยของร่างกายเมื่อ cardiac output ลดลง ระบบ neurohormone จะยังไม่ถูกกระตุ้น จนกว่าเมื่อเกิด myocardial injury จึงจะเริ่มมีการกระตุ้นระบบ neurohormone (ANP, renin-angiotensin system, and vasopressin) เมื่อร่างกายสามารถปรับชดเชยได้เพียงพอ neurohormone จะกลับสู่ภาวะปกติ ดังนั้นในภาวะที่เป็น compensated phase (สามารถชดเชยได้เพียงพอ) จึงพบว่ามีระดับของ neurohormone สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย จนกระทั่งเมื่อเริ่มเกิดภาวะหัวใจวายขั้นรุนแรง ระบบ neurohormone จึงถูกกระตุ้นอีกครั้ง นั่นคือในช่วงแรกของการเกิดกลไกการปรับชดเชย (initial injury, hemodynamic compensation) และช่วงเริ่มเข้าสู่ภาวะหัวใจวาย จึงเกิดการเปลี่ยนแปลงในลักษณะ subclinical pathophysiologic process (local compensatory mechanism) โดย autocrine/paracrine factors มีบทบาทสำคัญ และไม่เกี่ยวข้องกับการปรับชดเชย (Dzau, 1992)

การดำเนินโรคของภาวะหัวใจวายเป็นผลจากสารชีวโมเลกุล (biologically active molecule) ที่ออกฤทธิ์มากเกินไป ทำให้เกิดผลเสียโดยตรงต่อหัวใจและระบบไหลเวียนเลือด สารดังกล่าว ได้แก่ angiotensin II, norepinephrine, endothelin, aldosterone, cytokines

## Angiotensin II

Angiotensin II เป็นทั้ง neurohormone และ autocrine/paracrine factors ถูกสร้างขึ้นโดย angiotensin converting enzyme (ACE) ทั้งใน systemic และ local myocardial tissue พบ ACE ได้มาก ใน endothelium ของหลอดเลือด โดยเฉพาะที่ aorta , arteries , microvasculature รวมทั้งใน capillary และยังพบที่ผนังหัวใจ และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจด้วย เชื่อว่าการบีบออกของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ จาก การเกิด cardiac dilatation เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการหลั่งของ angiotensin II

Angiotensin II มีฤทธิ์เป็น direct potent vasoconstrictor peptide ทำให้แรงต้านทานใน หลอดเลือดเพิ่มขึ้น ดังภาพประกอบที่ 4 และมีผลทำให้เกิดการหลั่งของ arginine vasopressin และ endothelin I ซึ่งทำให้หลอดเลือดหดตัวเช่นกันนอกจากนี้ยังกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร NE จึง กระตุ้นระบบประสาท sympathetic ให้ทำงานมากขึ้น angiotensin II มีผลทำให้เกิดการคั่งของเกลือ ซึ่งเป็นผลจากการออกฤทธิ์โดยตรงต่อท่อไต และโดยการกระตุ้นให้มีการหลั่งของ aldosterone ร่วม ด้วย (Johnson, 2002; Dzau, 1992) นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการคั่งของน้ำโดยเพิ่ม water intake (กระตุ้น ผ่าน cerebral thirst centre) และลดการขับออกของน้ำ (โดยเพิ่มการหลั่งของ vasopressin จาก pituitary gland) การเกิดการคั่งของน้ำและเกลือเป็นผลจากการกระตุ้น renal sympathetic nerve (ในผู้ป่วยที่เริ่มมีภาวะหัวใจวาย) และ การลดลงของ renal blood flow (ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายระยะ หลัง) (Packer, 1992)



ภาพประกอบที่ 4 บทบาทและการออกฤทธิ์ของ angiotensin II

คำย่อ : AVP = arginine vasopressin; NE = norepinephrine

ที่มา: Johnson *et al.*, 2002

การทำให้เกิด hypertrophy พบว่า angiotensin II มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมกระตุ้นให้เกิด interstitial cell growth, fibroblast proliferation, เพิ่มการสะสม collagen และทำให้ผนังหัวใจ มีความยืดหยุ่นลดลง สำหรับการเกิด cardiac remodeling จะเกี่ยวข้องกับยีน โดยมีผลทำให้มีระดับของ ACE mRNA สูงขึ้น ซึ่งเป็นผลจากแรงต้านทานที่ผนังหัวใจเพิ่มขึ้นจากการที่มี pressure overload ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ contractile state เกิด remodeling และเกิดภาวะหัวใจวายต่อมา (Talner *et al.*, 2000; Dzau, 1992)

นอกจากนี้ angiotensin II ยังมีผลร้ายต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง ทำให้เกิด cellular necrosis และ fibrosis (Ollivier *et al.*, 1992; Packer, 1992)

ผลในการทำให้หลอดเลือด efferent glomerular arteriole หดตัว ให้ผลดีในการทำให้มีปริมาณเลือดไหลเวียนที่ได้อย่างเพียงพอในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายขั้นรุนแรงหรือมีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง การให้ยาในกลุ่ม ACE inhibitor หรือ angiotensin II receptor blocker ทำให้ efferent arteriole คลายตัว จึงทำให้ perfusion pressure และ glomerular filtration ลดลง จึงเป็นเหตุผลในการอธิบายถึงการเกิด renal impairment จากการให้ยา 2 กลุ่มดังกล่าว

ผลของ angiotensin II และสาร neurohormone อื่น ๆ ที่ถูกกระตุ้นโดย angiotensin II มีบทบาทสำคัญต่อการเกิด ventricular hypertrophy และ remodeling นั่นคือหากสามารถลดผล ที่เกิดขึ้นดังกล่าวโดยให้ ACE inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายจะช่วยทำให้ยืดชีวิตผู้ป่วยได้

### **Aldosterone**

Aldosterone เป็นฮอร์โมนที่ถูกสร้างจาก adrenal cortex มีฤทธิ์ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือโซเดียม และเพิ่มการขับออกของโปแตสเซียม จึงเป็นการเพิ่มปริมาณเลือดในร่างกาย นอกจากนี้ aldosterone ยังมีผลต่อการเกิด cardiac fibrosis โดยทำให้เกิดการสร้างและสะสมของ collagen ในของเหลวที่อยู่นอกเซลล์หัวใจ ทำให้อัตราส่วนระหว่าง myocyte และ nonmyocyte ของ กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างเปลี่ยนแปลง และมีความยืดหยุ่นของผนังกล้ามเนื้อหัวใจลดลง ผลจากการเกิด cardiac fibrosis ทำให้ประสิทธิภาพในการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลด (Balaguru *et al.*, 2000; Qureshi, 2002; Johnson *et al.*, 2002)

Aldosterone ยังมีผลเกี่ยวข้องกับการเกิด ventricular arrhythmia ได้จากหลายกลไก (Johnson *et al.*, 2002) ได้แก่

- การเกิด reentrant circuits ซึ่งเป็นผลจากการที่มี fibrosis
- การยับยั้ง cardiac norepinephrine reuptake



- ทำให้เกิด impairment of parasympathetic traffic

การใช้ยาที่เป็น aldosterone antagonist เพื่อขัดขวางฤทธิ์ของ aldosterone จะช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายได้

### **Norepinephrine**

NE มีผลกระตุ้นการทำงานของระบบประสาท sympathetic ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น เกิดการหดตัวของหลอดเลือด และเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย จะมีปริมาณของ NE ในเลือดสูงขึ้น และพบว่าระดับ NE ในเลือดที่สูงขึ้นนั้น มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะหัวใจวาย และใช้สำหรับพยากรณ์โรคได้ (Johnson *et al.*, 2002)

การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ที่มากเกินไปทำให้เกิดการ down regulation ของ  $\beta$ -receptors พร้อมกับการลดความไวของ receptor และยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด arrhythmia ด้วย NE มีผลเสียโดยตรงต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยทำให้เกิด calcium overload และยับยั้งการสังเคราะห์ contractile protein ทำให้ปริมาณเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจลดลง เพิ่มการเกิด necrosis และ apoptosis นอกจากนี้ NE ยังมีผลทำให้เกิด ventricular hypertrophy และ remodeling ได้เช่นกัน การให้ยา  $\beta$ -blockers, ACE-inhibitor และ digoxin จะช่วยลดการกระตุ้นระบบประสาท และเป็นผลดีต่อภาวะหัวใจวาย (Talner *et al.*, 2000; Johnson *et al.*, 2002)

**necrosis** เป็นกลไกที่เกิดแบบ passive process โดยทำให้เกิดการบวมและการอักเสบของเซลล์ (Balaguru *et al.*, 2000)

**apoptosis** เป็นกลไกที่เกิดแบบ active process โดยเปลี่ยนแปลงรหัสของยีน (gene coding) และทำให้เกิดการตายของเซลล์ การเกิด apoptosis จะถูกกระตุ้นเมื่อเกิด vascular remodeling ภาวะความดันเลือดสูง การขาดเลือดไปเลี้ยง และการเกิด ventricular remodeling (Balaguru *et al.*, 2000)

## Endothelin

Endothelin peptide ถูกสร้างที่ vascular endothelium มี 3 ชนิด ได้แก่ endothelin-1 (ET-1), endothelin-2 (ET-2) และ endothelin-3 (ET-3) ซึ่งจะต้องไปจับกับ G-protein coupled receptors ที่แตกต่างกัน 2 ชนิด คือ endothelin-A (ET<sub>A</sub>) และ endothelin-B (ET<sub>B</sub>) พบว่า ET-1 เป็น vasoconstrictor ที่มีความแรงมากที่สุด จัดว่าเป็น potent vasoconstrictor ซึ่งออกฤทธิ์ที่ blood vessel of microvasculature และที่ epicardial arteries มีผลทำให้ systemic vascular resistance และ mean arterial pressure สูงขึ้น นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์เป็น potent inotropic agent และ growth-promoting factor เช่นกัน (Dzau, 1992) ผลในการทำให้หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำหดตัว ทำให้ afterload และ preload เพิ่มขึ้น และผลจากการทำให้ efferent และ afferent renal arteries หดตัว จะทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปที่ไตลดลง ทำให้เกิดการกั่งของโซเดียม (Johnson *et al.*, 2002)

ET-1 ทำให้เกิดผลเสียต่อหัวใจเนื่องจากเป็น potent stimulator ในการเกิด cardiac myocyte hypertrophy การเกิด arrhythmia และยังมีผลเป็น positive inotrope ซึ่งในระยะยาว ทำให้เกิดอันตรายได้เพราะทำให้เพิ่มความต้องการใช้พลังงานของหัวใจ นอกจากนี้ ET-1 ยังมีผลต่อ neurohormone อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหัวใจวาย รวมทั้ง angiotensin II, aldosterone และ NE ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายจะตรวจพบว่ามีระดับของ ET-1 สูงขึ้น ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วย (Dzau, 1992; Johnson *et al.*, 2002)

Endothelin มีผลกระตุ้นให้มีการหลั่งของ renin, aldosterone และการเปลี่ยนจาก angiotensin I ไปเป็น angiotensin II ด้วย และพบว่ามีผลต่อการเกิด remodeling ของระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยกระตุ้นการเกิด proliferation ของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด และที่ fibroblasts (Dzau, 1992)

## Endothelium-derived relaxing factor

EDRF เป็น autocrine/paracrine factors ที่สร้างขึ้นใน microvasculature ที่หัวใจ มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว และยับยั้ง cell growth จึงต้านฤทธิ์ของ angiotensin II และ endothelin ในภาวะหัวใจวาย ปริมาณ EDRF ทั้งใน systemic และ local blood vessel จะลดลง จึงไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ angiotensin II และ endothelin ที่สูงขึ้นได้ ทำให้ microvascular flow ลดลง และเกิด cardiac remodeling มากขึ้น (Dzau, 1992)

## Natriuretic peptides

Natriuretic peptide จะมีปริมาณสูงขึ้นในภาวะหัวใจวาย มีความสัมพันธ์กับ atrial pressure หรือ pulmonary pressure

Natriuretic peptide แบ่งเป็นชนิดย่อยๆ ได้ 3 ชนิด (Johnson *et al.*, 2002) ได้แก่

1. atrial natriuretic peptide (ANP)
2. brain natriuretic peptide (BNP)
3. C-type natriuretic peptide (CNP)

โดย ANP จะพบมากที่ right atrium เมื่อเกิด atrial distension หรือ atrial pressure เพิ่มขึ้น จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง ANP ออกมามากขึ้น ANP ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดเพิ่มการจับโซเดียม ออกทางปัสสาวะเมื่ออยู่ในระบบไหลเวียน นอกจากนี้ยังทำให้เกิด negative inotropic และ growth inhibitor (Dzau, 1992) ขณะที่ BNP พบมากที่ ventricle ส่วน CNP พบมากที่สมองและมีปริมาณน้อยในเลือด ทั้ง ANP และ BNP จะหลั่งออกมามากขึ้นเมื่อมี pressure และ volume overload และมีบทบาทในการปรับสมดุลจากผลของการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), SNS และ AVP โดยทำให้เพิ่มการจับเกลือโซเดียม เพิ่มการจับปัสสาวะ หลอดเลือดคลายตัว ลดปริมาณการหลั่งของ aldosterone, vasopressin และ endothelin, ลดการเกิด hypertrophy และยับยั้งการทำงานของ SNS และ RAAS (Fyhrquist, 1988; Talner *et al.*, 2000; Johnson *et al.*, 2002)

การศึกษาของ Yoshimura และคณะ (1991) ศึกษาผลของการให้ BNP infusion ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายโดยศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้ป่วยเป็นโรคหัวใจ พบว่าที่ baseline ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะหัวใจวายจะมีระดับ ANP, BNP ในพลาสมา, ค่า pulmonary capillary wedge pressure และ right atrial pressure สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.01$ ) ค่า systemic vascular resistance ในกลุ่มที่เกิดหัวใจวายจะมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) สำหรับ cardiac index และ stroke volume index ในกลุ่มที่มีภาวะหัวใจวายจะมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) ภายหลังจากให้ BNP infusion พบว่า pulmonary capillary wedge pressure, right atrial pressure และ systemic vascular resistance ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ( $p < 0.05$  และ  $p < 0.01$  ตามลำดับ) ค่า cardiac index มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายหลังให้ BNP infusion ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ( $p < 0.05$  และ  $p < 0.01$  ตามลำดับ) สำหรับ stroke volume index จะมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มทดลอง ( $p < 0.01$ )

ผลตอบสนองต่อไตภายหลังจากให้ BNP infusion พบว่าปริมาณปัสสาวะ ปริมาณของโซเดียมและคลอไรด์ที่ขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่ม ( $p < 0.01$ )

แต่ปริมาณของโซเดียมและคลอไรด์ที่ขับออกจะเพิ่มขึ้นในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) แสดงให้เห็นว่า BNP มีผลเพิ่ม left ventricular function ในผู้ป่วยหัวใจวาย โดยผลที่ทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัวและการเพิ่มการขับออกของโซเดียมทางปัสสาวะ

### **Arginine vasopressin**

AVP เป็น nonapeptide ถูกสร้างขึ้นที่สมองส่วน hypothalamus มีฤทธิ์เป็น potent vasoconstrictor ทำให้ vascular resistance เพิ่มขึ้น afterload เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลเป็น antidiuretic hormone (ADH) โดยทำให้เพิ่มการดูดน้ำกลับ ส่งผลให้ venous blood volume , preload และ pulmonary capillary wedge pressure เพิ่มขึ้น ผลต่อหัวใจพบว่า AVP ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโครงสร้าง โดยการกระตุ้นให้เกิด myocardial cell hypertrophy และ collagen deposition การกระตุ้นการทำงานของ SNS, RAAS, angiotensin II และ Endothelin-1 ทำให้เกิดการสร้างและหลั่ง AVP ออกมามากขึ้น เมื่อเกิดภาวะหัวใจวายจะพบว่ามี ระดับ AVP ในเลือดสูงขึ้น (Talner *et al.*, 2000; Qureshi, 2002; Lee *et al.*, 2003)

### **Proinflammatory cytokines**

นอกจาก neurohormone จะมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดภาวะหัวใจวายแล้ว พบว่า proinflammatory cytokines หลายชนิดมีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจวายเช่นกัน ได้แก่ Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$  หรือ cachectin) , interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) , interleukin-2 (IL-2) , interleukin-6 (IL-6) , และ interferon- $\gamma$  ซึ่งจะมีปริมาณสูงขึ้นในภาวะหัวใจวาย และมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะหัวใจวาย แต่มีข้อมูลการศึกษาของ TNF- $\alpha$  มากที่สุด (Johnson *et al.*, 2002)

กระบวนการเกิดการอักเสบ มีบทบาทสำคัญในการเกิดหัวใจวายทั้งต่อผนังหัวใจโดยตรง หรือมีผลต่อ endothelial cell เป็นที่ทราบกันดีว่าเมื่อเกิด post-ischemic reperfusion จะมีการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้เข้ามาที่ผนังหัวใจ แล้วหลั่งสาร superoxide free radicals ซึ่งจะมีผลทำลายผนังหัวใจ นอกจากนี้ยังหลั่งสาร cytokines ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของผนังหัวใจ (Dzau, 1992)

**ผลของ TNF- $\alpha$  ต่อการเปลี่ยนแปลงของหัวใจและหลอดเลือด** (Packer, 1992; Dzau, 1992; Johnson *et al.*, 2002; Murray and Freeman, 2003)

- TNF- $\alpha$  มีผลเป็น negative inotropic effects ที่กล้ามเนื้อหัวใจ
- ทำให้หัวใจตอบสนองต่อ catecholamines เพิ่มขึ้น
- ทำให้ peripheral vascular ลดการตอบสนองต่อ endothelium-mediated vasodilators

- เพิ่ม capillary permeability และทำให้เกิดการบวมขึ้น
- มีผลกระตุ้นการเกิด apoptosis ของเซลล์กล้ามเนื้อของผนังหัวใจ และ เพิ่มการสร้าง free radicals
- ลดประสิทธิภาพของ contractile function
- มีความสำคัญในการเกิด remodeling โดยส่งเสริมให้เกิด hypertrophy ในกล้ามเนื้อหัวใจ และกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในของเหลวที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular matrix degradation) เกิด rearrangement (slippage) ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิด ventricular dilation ในเวลาต่อมา และเกิด systolic and diastolic dysfunction (Packer, 1992; Dzau, 1992; Johnson *et al.*, 2002)

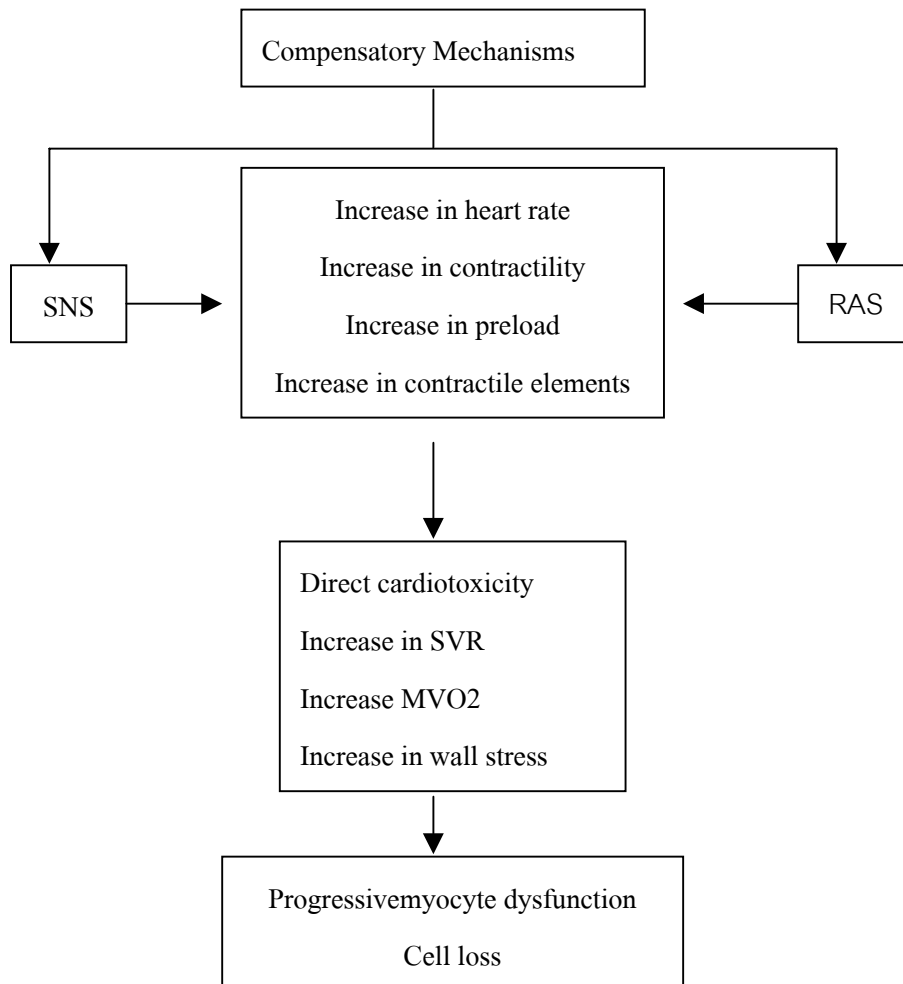
ในผู้ป่วยที่เกิดหัวใจวายพบว่าปริมาณของ TNF- $\alpha$  สูงขึ้น และสัมพันธ์กับการถูกกระตุ้นของระบบ RAAS TNF- $\alpha$  ยังมีผลทำให้น้ำหนักลดลง ทำให้สมดุลของโปรตีนเสียไปและอาจเป็นสาเหตุทำให้มีอาการเบื่ออาหารและเกิดภาวะขาดสารอาหารในผู้ป่วยหัวใจวายขั้นรุนแรงด้วย

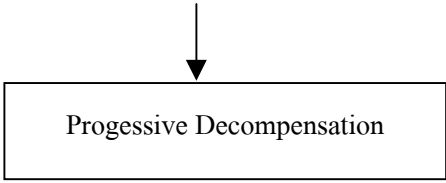
การศึกษาของ Oral และคณะ (2003) พบว่าในผู้ป่วยที่มี mitral regurgitation จะมีระดับของ TNF- $\alpha$  ในผนังหัวใจและพลาสมาในปริมาณมาก แต่ภายหลังจากผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติแล้วพบว่าระดับของ TNF- $\alpha$  ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ( $p=0.02$ ) และพบความสัมพันธ์ระหว่าง TNF- $\alpha$  กับการเกิด left ventricular remodeling

จึงเห็นได้ว่าเมื่อมีการกระตุ้นกลไกการปรับขนาดของร่างกาย ซึ่งเป็นผลจาก cardiac output ที่ลดลง จะทำให้ร่างกายได้รับเลือดไปเลี้ยงอย่างเพียงพอในระยะหนึ่งเท่านั้น หากกลไกดังกล่าวถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง จะก่อให้เกิดผลเสียดังนี้ (Balaguru *et al.*, 2000)

1. เป็นการเพิ่มความต้องการใช้ออกซิเจนของหัวใจ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ การบีบตัวของหัวใจและแรงต้านทานที่ผนังหัวใจ จึงทำให้ความต้องการใช้ออกซิเจนมากกว่าปริมาณออกซิเจนที่ได้รับ
2. มี collagen สะสมเพิ่มขึ้นเป็นผลให้ capillary density ลดลง ในขณะที่เดียวกัน oxygen diffusion distance เพิ่มขึ้นด้วย
3. การกระตุ้นให้เกิด hypertrophy ทำให้ functioning contractile element มีจำนวนเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน และการเปลี่ยนแปลงของ contractile protein ทำให้กล้ามเนื้อหดตัวได้ไม่ดี
4. ทำให้เกิดผลเสียต่อหัวใจโดยตรง โดยเกิดความเสียหายกับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ผ่านกลไกของ necrosis และ apoptosis

5. การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ที่มากเกินไปและเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง จะส่งผลให้ myocyte ไม่ตอบสนองต่อ  $\beta$ -adrenergic receptor ( $\beta$ AR) agonists และยังพบว่ามี การลดจำนวนของ  $\beta$ -adrenergic receptor molecules (down regulation) ร่วมด้วย



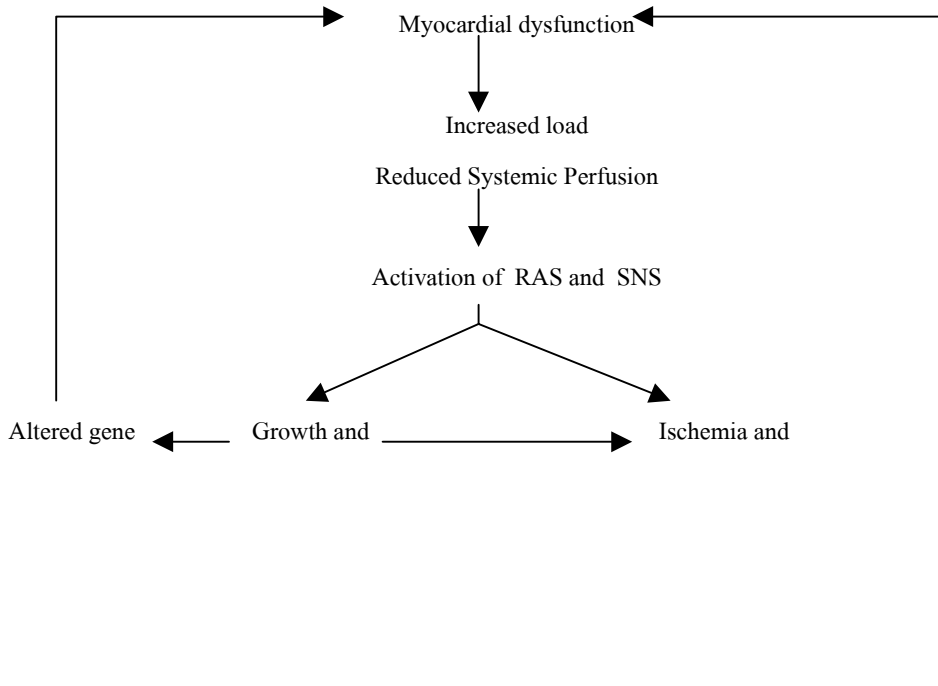


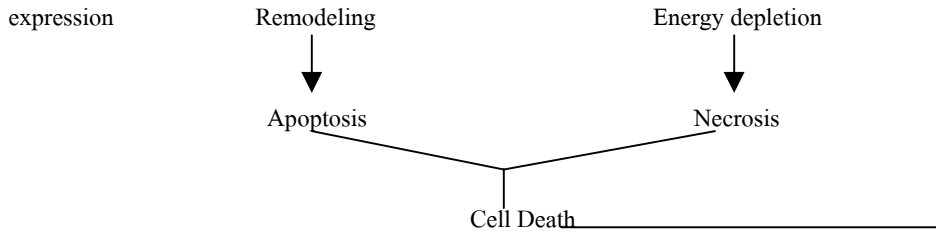
ภาพประกอบที่ 5 กลไกการปรับชดเชยของร่างกาย เมื่อมีการกระตุ้นต่อไปอย่างต่อเนื่องจะทำให้เกิดภาวะ decompensation

คำย่อ: MVO<sub>2</sub> = myocardial oxygen consumption; RAS = renin-angiotensin system; SNS = sympathetic nervous system; SVR = systemic vascular resistance

ที่มา : Balaguru *et al.*, 2000

เมื่อ cardiac output ลดลง จะมีการกระตุ้นให้เกิดกลไกการปรับชดเชยของร่างกาย เพื่อให้มีเลือดไหลเวียนที่อวัยวะสำคัญอย่างเพียงพอ จากกลไกการปรับชดเชยดังกล่าวทำให้มี activity ของ SNS และ renin-angiotensin system (RAS) เพิ่มขึ้น และยังเป็นกระตุ้น neurohormonal activity ทำให้หลอดเลือดหดตัว หัวใจบีบตัวมากขึ้น และ เกิดการคั่งของน้ำและเกลือเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพื่อควบคุมความดันเลือดให้คงเดิม จึงทำให้เกิดภาวะสมดุลใหม่ของร่างกายที่มีการทำงานของ SNS และ RAS เพิ่มขึ้นจากภาวะปกติ เมื่อ cardiac output ลดลงอย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเช่นนี้อย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และเกิดความผิดปกติทางด้าน hemodynamic ดังภาพประกอบที่ 5 และ 6





ภาพประกอบที่ 6 ผลของการกระตุ้น neurohormone และทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจลดลงเนื่องมาจาก apoptosis , necrosis และการเปลี่ยนแปลงของยีน

ที่มา: Eichhorn *et al.*, 1996

### 3. ภาวะหัวใจวายในเด็ก

#### 3.1 สาเหตุของภาวะหัวใจวายในเด็ก

สาเหตุของภาวะหัวใจวายในเด็กอาจแบ่งเป็น 4 ประการใหญ่ๆ (พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ และวิโรจน์ สืบหลินวงศ์, 2539; พงษ์ศักดิ์ ใคว์สถิตย์, 2540; เฉลิมเกียรติ ตันตระกูล, 2545) คือ

1. ความผิดปกติทางกายวิภาค (Anatomical defect) อาจเกิดขึ้นเนื่องจากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ทั้งชนิดไม่เขียว (acyanotic) และชนิดเขียว (cyanotic) หรือโรคหัวใจที่เกิดขึ้น ภายหลัง (acquired heart disease) ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดภาวะหัวใจวายในเด็ก อาจแบ่งชนิดตามผลที่เกิดขึ้นต่อหัวใจได้เป็น 2 กลุ่มคือ

1.1 Preload หรือ volume overload ในกลุ่มนี้ workload ของหัวใจที่มากขึ้นจะเป็นเรื่องของปริมาณเลือดที่ต้องสูบฉีดเพิ่มขึ้น แบ่งเป็น 2 พวกคือ

1.1.1 พวกที่มี left to right shunt เช่น PDA (patent ductus arteriosus) , VSD (ventricular septal defect) , ASD (atrial septal defect) เป็นต้น

1.1.2 พวกที่มีลิ้นหัวใจรั่ว ได้แก่ mitral regurgitation และ aortic regurgitation ในโรค rheumatic heart disease เป็นต้น

1.2 Afterload หรือ pressure overload ในกลุ่มนี้ workload ที่เพิ่มขึ้นของหัวใจจะเป็นเรื่องของ pressure ที่สูงขึ้นใน ventricle อาจแบ่งได้เป็น 2 พวกคือ



1.2.1 พวกที่มี obstruction

หัวใจซีกซ้าย ได้แก่ severe aortic stenosis และ coarctation of aorta

หัวใจซีกขวา ได้แก่ pulmonary valve stenosis

1.2.2 พวกที่มีความดันเลือดสูง ได้แก่ systemic hypertension และ primary pulmonary hypertension

จะเห็นว่าในกลุ่มนี้จะมี ventricular pressure สูงขึ้นกว่าปกติ ซึ่งอาจสูงขึ้นเนื่องจากเกิดการอุดกั้นหรือภาวะความดันเลือดที่สูงขึ้นก็ได้ และส่งผลให้เกิด pressure overload ต่อหัวใจ

2. ความผิดปกติที่กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial factor) แบ่งได้เป็น

2.1 กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เช่น จากเชื้อไวรัส (viral myocarditis) หรือเกิดจาก toxin ของเชื้อคอตีบ (diphtherial myocarditis) เป็นต้น

2.2 โรคกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น endocardial fibroelastosis (EFE) หรือ endomyocardial fibrosis (EMF) เป็นต้น

3. จังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ (Dysrhythmia)

3.1 เต้นเร็วเกินไป เช่น supraventricular tachycardia (SVT), atrial flutter และ atrial fibrillation เป็นต้น

3.2 เต้นช้าเกินไป เช่น complete atrioventricular block เป็นต้น

4. สาเหตุอื่นๆ

4.1 ภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรง สามารถทำให้เกิด high output (volume overload) failure ได้

4.2 Metabolic abnormalities เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือ ภาวะที่มีแคลเซียมในเลือดต่ำ เป็นต้น

4.3 Cardiac beriberi เนื่องจากขาดวิตามินบีหนึ่ง

4.4 Hypervolemia เนื่องจากภาวะไตวาย, acute glomerulonephritis หรือจากการให้ IV fluid หรือ blood component ในปริมาณมากเกินไป หรือ เร็วเกินไป

### 3.2 อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงโดยทั่วไป (พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและวิโรจน์ สืบหลินวงศ์, 2539)

- เด็กจะมีการเจริญเติบโตช้าและขาดอาหาร ในเด็กเล็กจะเหนื่อยเวลาคุณแม่ ดูนมได้ช้า และน้อย ในเด็กโตจะเบื่ออาหาร
- หายใจหอบ เร็ว
- มีประวัติป่วยบ่อย มักเป็นโรคเกี่ยวกับทางเดินหายใจ โดยเฉพาะพวกที่มี left ventricular failure เนื่องจากมี pulmonary venous congestion
- ปัสสาวะน้อย
- ชีพจรเบา เร็ว
- มือเท้าเย็น เนื่องจากหลอดเลือดหดตัว
- เหงื่อออกมาก เนื่องจาก sympathetic activity เพิ่มขึ้น
- pitting edema ที่ขา มักพบในเด็กโต

จากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะหัวใจวาย และกลไกการปรับขนาดของร่างกายโดยวิธีการต่างๆจะทำให้ preload เพิ่มขึ้นอย่างมากในขณะที่หัวใจไม่สามารถบีบตัวได้เพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้เกิดการคั่งของเลือดทั่วร่างกาย ในผู้ป่วยที่มี right ventricular failure และ/หรือเกิดการคั่งของเลือดที่ปอดในรายที่มี left ventricular failure รายละเอียดสรุปดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจวาย

| <b>Symptoms</b>                      | <b>Signs</b>              |
|--------------------------------------|---------------------------|
| <b>Right Ventricular Dysfunction</b> |                           |
| Anorexia                             | Jugular venous distension |
| Abdominal pain                       | Peripheral edema          |
| Nausea                               | Hepatomegaly              |
| Bloating                             |                           |
| Ascites                              |                           |
| <b>Left Ventricular Dysfunction</b>  |                           |
| Tachypnea                            | Rales                     |
| Dyspnea on exertion                  | Pleural effusion          |
| Retraction                           | Pulmonary edema           |
| Nasal flaring                        |                           |
| Cough                                |                           |
| <b>Low cardiac output</b>            |                           |
| Fatigue                              | Tachycardia               |
| Exercise intolerance                 | Cardiomegaly              |
| Sweating                             | Pallor                    |
| Cold extremities                     |                           |
| Syncope                              |                           |

ดัดแปลงจาก: เฉลิมเกียรติ ดันตระกูล, 2545 และ Johnson *et al.*, 2002

### 3.3 การรักษา

การดูแลรักษาภาวะหัวใจวาย จะคำนึงถึง 2 หัวข้อใหญ่ๆ (พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและ  
 วิโรจน์ สืบหลินวงศ์, 2539) คือ

1. หาสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจวาย และแก้ไขสาเหตุนั้น (ถ้าทำได้) สาเหตุของภาวะ  
 หัวใจวายในเด็ก ส่วนใหญ่เป็นเรื่องของความบกพร่องทางกายวิภาค เช่น Patent Ductus Arteriosus  
 (PDA) , Ventricular Septal Defect (VSD) หรือ Atrial Septal Defect (ASD) เป็นต้น สาเหตุดังกล่าว  
 สามารถแก้ไขได้โดยการผ่าตัด โดยในระยะแรกอาจให้ยาควบคุมอาการหัวใจวายก่อน แล้วทำการผ่าตัด

เมื่อถึงเวลาที่เหมาะสมในแต่ละโรค ซึ่งภายหลังจากแก้ไขความบกพร่องให้เป็นปกติแล้วอาการหัวใจวายจะดีขึ้น

สำหรับภาวะหัวใจวายที่เกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ความบกพร่องทางกายวิภาค บางโรค อาการจะดีขึ้นภายหลังแก้ไขสาเหตุดังกล่าวแล้ว เช่น

- การให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางที่รุนแรง
- การให้ vitamin B1 เพื่อรักษาโรค cardiac beriberi เป็นต้น

## 2. การรักษาภาวะหัวใจวาย อาจแบ่งได้เป็น

### 2.1 การดูแลทั่วไปได้แก่

2.1.1 ลดความต้องการใช้ออกซิเจน โดยให้นอนพักบนเตียง เพื่อลดการทำงานของหัวใจในขณะที่เดียวกันถ้ามีการติดเชื้อและมีไข้ ควรรักษาภาวะการติดเชื้อและให้ยาลดไข้ ซึ่งจะเป็นการช่วยลดความต้องการใช้ออกซิเจนอีกทางหนึ่งด้วย

2.1.2 เพิ่ม oxygen supply โดยให้ humidified oxygen ตามความเหมาะสม

2.1.3 แก้ไขภาวะ metabolic abnormalities (ถ้ามี) เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือภาวะที่ร่างกายเป็นกรด เป็นต้น

2.1.4 ควรจำกัดน้ำและเกลือให้อยู่ในปริมาณที่พอเหมาะ และให้เด็กได้อาหารที่มีแคลอรีที่เพียงพอเท่าที่สามารถจะทำได้

### 2.2 การให้ยารักษาอาการหัวใจวาย

## การรักษาอาการหัวใจวายด้วยยา (Management of heart failure)

คงได้กล่าวมาแล้วถึงบทบาทของ neurohormone ที่มีต่อการทำงานของหัวใจ และการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจวาย การรักษาอาการหัวใจวายแบบระยะยาวในปัจจุบันจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะลดหรือแก้ไขความผิดปกติที่เกิดจาก neurohormone เนื่องจากมีหลายการศึกษา ที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาที่มุ่งเน้นที่จะแก้ไขความผิดปกติของ neurohormone จะให้ผลดีต่อการรักษาอาการหัวใจวาย ยาที่ถือว่าเป็นมาตรฐานในการรักษา ได้แก่ ACE-I ,  $\beta$ - blockers , diuretics และ digoxin (O'laughlin, 1999; Shaddy, 2001; Kay *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2002)

### เป้าหมายในการรักษาภาวะหัวใจวาย (Johnson *et al.*, 2002)

1. เพื่อลดอาการหัวใจวาย
2. ลดความถี่ของการเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาล
3. ชะลอการดำเนินของโรค

#### 4. ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น และมีอายุยืนยาวขึ้น

การใช้ยาในการรักษาจะทำให้เกิดผลตามเป้าหมายดังกล่าวอย่างน้อย 1 ประการ  
ยาที่ใช้ในการรักษาอาการหัวใจวายสำหรับเด็กในปัจจุบัน

##### 1. Diuretics

จากกลไกการปรับขนาดของร่างกายโดยการเพิ่มการคั่งของเกลือโซเดียมและน้ำ มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดคั่งที่ปอดและเลือดคั่งทั่วร่างกาย จึงนำ diuretic มาใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการคั่งของน้ำ (Johnson *et al.*, 2002)

Diuretics จะมีผลต่อทั้ง hemodynamic และ symptomatic improvement โดยเพิ่มการขับออกของน้ำและเกลือโซเดียม และมีผลทำให้หลอดเลือดส่วนปลายเพิ่มการตอบสนองต่อ inotropes, vasodilators และ ACE-I การที่สามารถลด preload ได้ จะช่วยให้แรงต้านทานที่ผนังหัวใจลดลง ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญในการทำให้เกิด myocardial remodeling นอกจากนี้ยังลด peripheral และ pulmonary edema ด้วย (O'Laughlin, 1999) จึงแนะนำให้ใช้ diuretics ในผู้ป่วยหัวใจวายทุกคนที่มีปัญหาเกิดการคั่งของน้ำ อย่างไรก็ตามไม่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดคั่ง และเชื่อว่า diuretic จะช่วยลดผลที่เกิดจากการกระตุ้นระบบ neurohormone (Balaguru *et al.*, 2000)

ยาขับปัสสาวะที่ใช้ในการรักษาอาการหัวใจวายในเด็กมี 3 กลุ่ม คือ

##### 1.1 Loop diuretic

มีการนำมาใช้มากที่สุด ออกฤทธิ์ที่ ascending limb of the loop of Henle นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังมีผลกระตุ้น prostaglandin ทำให้เพิ่มปริมาณเลือดไหลเวียนที่ไต และเพิ่มฤทธิ์ในการขับปัสสาวะด้วย ได้แก่ furosemide

##### 1.2 Thiazides

ออกฤทธิ์ขับปัสสาวะที่ distal tubule มีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะน้อยกว่า loop diuretic มักจะไม่นำมาใช้เดี่ยวๆในการรักษาหัวใจวาย

##### 1.3 Potassium sparing diuretic

เช่น spironolactone เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในส่วน of distal tubule เช่นกัน ยานี้ยังมีผลในการลดการเกิด myocardial fibrosis โดยยับยั้งที่ aldosterone receptors ที่อยู่ใน fibroblast ที่เนื้อเยื่อหัวใจ จัดว่า spironolactone เป็น weak diuretics และอาจให้ร่วมกับยา loop diuretic หรือ thiazide เพื่อป้องกัน

การสูญเสียโปแตสเซียม และควรระมัดระวังการให้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACE-I เพราะจะทำให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงได้

### หลักการให้ยาขับปัสสาวะ

ควรเริ่มต้นด้วยยาในกลุ่ม loop diuretic ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาอาจให้ thiazides ร่วมกับ loop diuretic แต่การให้ยาร่วมกันเช่นนี้มีข้อเสีย ก็อาจทำให้เกิดภาวะโซเดียมต่ำตามมา ที่หลังได้ หากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน ควรให้ thiazide ก่อน loop diuretic ประมาณ 30-60 นาที เพื่อให้ thiazides ออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ก่อนที่จะถูกขับออกพร้อมสารอื่นๆ (Balaguru *et al.*, 2000) ขนาดและวิธีการให้ยาแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ยาขับปัสสาวะและขนาดยาที่ใช้ในเด็ก

| ยา                  | วิธีการให้ยา | ขนาดยา  |
|---------------------|--------------|---|
| Furosemide          | IV, PO       | 1-2 mg/kg/dose <sup>1</sup>                       |
| Hydrochlorothiazide | PO           | 2-4 mg/kg/day in 2 divided doses <sup>1,2,3</sup> |
| Spironolactone      | PO           | 1.5-3 mg/kg/day in 2-3 divided doses <sup>1</sup> |

ที่มา: 1. พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและวิโรจน์ สืบหลินวงศ์, 2539.

2. Merle, 2001.

3. Park and Troxler, 2002.

ยา furosemide เป็นยาขับปัสสาวะที่ใช้บ่อยที่สุดในเด็ก

### รูปแบบยาเตรียม

ยาเม็ดขนาด 40 มิลลิกรัม

### ปัญหาที่อาจเกิดขึ้น

ไม่มีรูปแบบยาน้ำจำหน่าย ดังนั้นจึงต้องเตรียมยาในรูปแบบยาน้ำให้สำหรับผู้ป่วยเด็กเล็ก โดยสูตรยาเตรียมได้มาจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ซึ่งได้ศึกษาอายุของยาที่ผลิต พบว่ามีความคงตัวได้นาน เพียง 5 เดือน

### ตัวแปรที่ต้องติดตาม

ระดับ electrolyte ในซีรัม ค่าตรวจการทำงานของไต ได้แก่ Blood Urea Nitrogen (BUN) และ ปริมาณ creatinine ในซีรัม ระดับความดันเลือด การได้ยิน (Taketomo, *et al.*, 1999)

## คำแนะนำสำหรับผู้ดูแลผู้ป่วย

คำแนะนำที่ผู้ดูแลผู้ป่วยควรทราบมีดังนี้ (Benefield, *et al.*, 1994)

- รับประทานยาตามขนาดที่แพทย์สั่งอย่างสม่ำเสมอ
- หากลิ้มรับประทานยาให้รับประทานทันทีที่นึกได้ แต่ไม่ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า
- รับประทานผลไม้ประเภทกล้วย ส้ม สับปะรด เสริมเพื่อป้องกันภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ

## 2. Neurohormonal modulation

ภาวะหัวใจวายทำให้มีการทำงานเพิ่มขึ้นของ SNS, RAAS และ autocrine - paracrine mediators ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิด myocardial remodeling การเพิ่มขึ้นของ sympathetic activity ที่มากเกินไปและเกิดอย่างต่อเนื่อง จะมีผลทำให้เกิด downregulation และเกิด desensitization ของ  $\beta$ -adrenergic receptor ที่หัวใจ และทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทำงานบกพร่อง อาจเป็นปัจจัยนำไปสู่การเกิด ventricular arrhythmia ได้ จึงอาจกล่าวได้ว่าการเพิ่มขึ้นของ sympathetic activity หรือ การเพิ่มขึ้นของ NE ในพลาสมา และการเกิด  $\beta$ -receptor downregulation มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของหัวใจ

การกระตุ้น neurohormonal system อย่างต่อเนื่องในการเกิดหัวใจวายนั้น พบว่าเกิดภาวะไม่สมดุลกันระหว่างสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและคลายตัว (เช่น NO และ ANP) โดยจะพบว่าทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดมากกว่า แม้ว่ากลไกการปรับขนาดของร่างกายอาจลดปัญหาเกี่ยวกับ circulatory dynamics แต่ขณะเดียวกันในร่างกายยังคงมีการกระตุ้น autocrine และ paracrine system อย่างต่อเนื่อง จึงทำให้เกิด cardiac and myocellular hypertrophy, necrosis, apoptosis และ fibrosis นั่นคือกระบวนการเกิดหัวใจวายยังคงดำเนินต่อไป

เมื่อเกิดความเข้าใจในกลไกระดับเซลล์และโมเลกุลของการเกิดภาวะหัวใจวาย การรักษาภาวะหัวใจวายในปัจจุบันจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะทำให้เกิดการ re-setting ของ neurohormonal, autocrine และ paracrine imbalance ซึ่งยาที่จะทำให้เกิดผลดังกล่าวได้แก่ ACE-I, digoxin,  $\beta$ -blockers และ aldosterone antagonists

### 2.1 Digoxin

ในผู้ใหญ่พบว่าการรักษาด้วย digoxin จะช่วยลดอาการหัวใจวายและเพิ่มความสามารถ

ในการออกกำลังกาย นอกจากนี้ digoxin ยังช่วยลดปัญหาทางด้าน hemodynamic จากการเกิดภาวะหัวใจวาย โดยทำให้ systolic function เพิ่มขึ้น เนื่องจาก digoxin ออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ sodium-potassium pump โดยยับยั้งที่ Na, K-ATPase จึงทำให้โซเดียมออกนอกเซลล์ได้น้อยลง ระดับของโซเดียมภายในเซลล์จึงสูงขึ้น การเพิ่มขึ้นของโซเดียมในเซลล์จะไปมีผลเปลี่ยนแปลงต่อ  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  exchange ทำให้ลดปริมาณแคลเซียมที่ออกนอกเซลล์ส่งผลให้ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้น ผลของการมีระดับของแคลเซียมในเซลล์ที่สูงขึ้นจึงทำให้ digoxin มีผลเป็น positive inotropic effect (Balaguru *et al.*, 2000; Johnson *et al.*, 2002)

Digoxin ยังมีผลโดยตรงต่อ neurohormonal system ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับผลการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic และจะเกิดผลในขนาดยาต่ำ ๆ จึงเกิดก่อนผลในการเพิ่ม inotropic effect โดย cardiac glycosides จะเพิ่มการทำงานของระบบประสาท parasympathetic ที่หัวใจ และกระตุ้น arterial baroreceptor discharge ทำให้ลด central sympathetic outflow เนื่องจากในผู้ป่วยหัวใจวายจะมีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เพิ่มขึ้น หรือมีการยับยั้งระบบประสาท parasympathetic (vagal) เพิ่มขึ้นนั่นเอง การที่ digoxin มีผลเพิ่มการทำงานของระบบประสาท parasympathetic ส่งผลให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงและทำให้ diastolic filling เพิ่มขึ้น เนื่องจากทำให้ชะลอการเกิด conduction และการเกิด AV node refractoriness ใช้เวลานานขึ้น จึงมีผลลดการเกิด atrial fibrillation, ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ลดอาการหึ่งออกมาก และลดอาการหัวใจวายได้ การรักษาอาการหัวใจวายในผู้ใหญ่จึงแนะนำให้ใช้ digoxin ในผู้ที่มีอาการหัวใจวาย (O'Laughlin, 1999; Talner *et al.*, 2000; Kay *et al.*, 2001; Shaddy, 2001; Johnson *et al.*, 2002)

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลทางด้าน neurohormonal effect ของ digoxin ในเด็ก แต่การรักษาภาวะหัวใจวายด้วย digoxin ในเด็กที่มี L-R shunt โดยที่การบีบตัวของหัวใจเป็นปกตินั้นพบว่าให้ผลดี ดังนั้นจึงน่าจะเกิดผล neurohormonal modulation ของ digoxin ในเด็กเช่นเดียวกัน

### **ขนาดและวิธีใช้ Digoxin ในเด็ก**

Digoxin สามารถให้ได้ทั้งทางปาก นิดเข้ากล้ามเนื้อ หรือนิดเข้าหลอดเลือดดำ การให้ทางปากยาจะถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 80 ขนาดของ digoxin ที่ใช้ในเด็กนั้น คิดตาม Total Digitalizing Dose (TDD) โดยคิด TDD ตามอายุ แสดงในตารางที่ 5 ดังนี้

ตารางที่ 5 ขนาดยา digoxin ที่ให้โดยการรับประทาน



| Age       | TDD (mcg / kg) | Maintenance (mcg / kg)<br>Divided Twice a Day |
|-----------|----------------|---|
| Premature | 20             | 5   |
| Newborn   | 30             | 8   |
| Under 2 y | 40 – 50        | 10 – 12                                       |
| Over 2 y  | 30 - 40        | 8 - 10  |

ที่มา: พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและวิโรจน์ สืบหลินวงศ์, 2539; Merle, 2001 และ Park and Troxler, 2002  
 ขนาด TDD ที่แสดงเป็นรูปแบบยารับประทาน ถ้าฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะ  
 ให้เพียงร้อยละ 75 ของขนาดยารับประทาน วิธีการให้จะเริ่ม TDD ก่อน โดยให้ ½ ของ TDD และตาม  
 ด้วย ¼ ของ TDD ใน 6-8 ชั่วโมงต่อมา และอีก ¼ ของ TDD ในอีก 6-8 ชั่วโมงต่อมา  
 ทำให้ได้ครบ TDD ภายใน 16 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะให้ maintenance dose โดยให้ maintenance dose  
 เท่ากับร้อยละ 25-30 ของ TDD ต่อวัน แบ่งให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง (พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและ  
 วิโรจน์ สืบหลินวงศ์, 2539)

#### ตัวแปรที่ต้องติดตาม

อัตราการเต้นของหัวใจ ระดับของโปแตสเซียม แมกนีเซียมและแคลเซียมในเลือด ค่า  
 ตรวจการทำงานของไต ได้แก่ BUN และระดับ creatinine ในซีรัม (Takemoto, *et al.*, 1998)

#### อาการพิษจากยา digoxin (signs of toxicity)

ในทารกและเด็กเล็กนั้นประเมินได้ยาก เนื่องจากระดับยา digoxin ในเลือดไม่มีความแน่นอน  
 และอาการเบื้องต้นที่อาจสงสัยว่าเกิดพิษจากยา คือ อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย  
 การเต้นของหัวใจผิดปกติ การมองเห็นผิดปกติ (พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและวิโรจน์ สืบหลินวงศ์;  
 Houston, 1998; Takemoto, *et al.*, 1999; Calligaro and Burman, 2001)

#### คำแนะนำสำหรับผู้ดูแลผู้ป่วย

คำแนะนำสำหรับผู้ดูแลผู้ป่วยควรทราบมีดังนี้ (Benefield, *et al.*, 1994; Takemoto *et al.*, 1999)

- รับประทานยาตามขนาดที่แพทย์สั่ง ไม่ปรับขนาดยาเอง
- ควรรับประทานยาในเวลาเดียวกันทุกวัน
- หากนึกได้ภายหลังว่าลืมรับประทานยา ให้งดยามื้อที่ลืม และรับประทานยาใน มื้อ  
 ต่อไปตามเวลาปกติ ไม่ต้องเพิ่มยาเป็น 2 เท่า

- หากผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย การมองเห็นผิดปกติ ควรแจ้งให้แพทย์ทราบ
- หากมียาอื่นที่รับประทานนอกจากยาที่แพทย์สั่ง ควรแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบ เนื่องจากการใช้ยาบางชนิดร่วมกับยา digoxin อาจมีผลลดประสิทธิภาพของยาหรือเพิ่มโอกาสในการเกิดพิษจากยาได้

### รูปแบบยา

ยาเม็ดรับประทานขนาด 0.0625 มิลลิกรัม และ 0.25 มิลลิกรัม

ยาน้ำรับประทาน (digoxin elixir) ขนาด 0.05 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

### ปัญหาที่อาจเกิดขึ้น

ปัญหาในขั้นตอนของการเตรียมยา ได้แก่ การแบ่งเม็ดยา การตวงยาโดยใช้กระบอกฉีดยา อาจทำให้ปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับคลาดเคลื่อนได้

## 2.2 Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I)

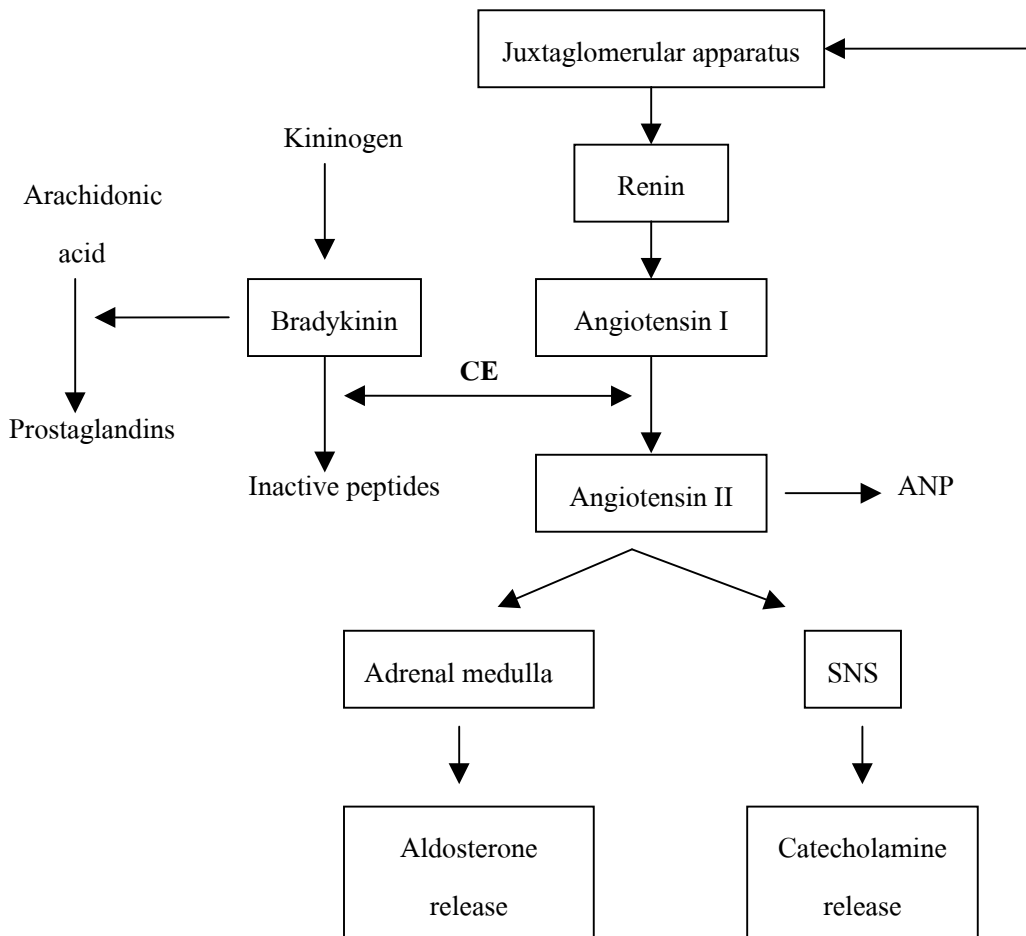
ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ จึงมีผลลดทั้ง preload และ afterload และลดผลของ neurohormonal system การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า ACE-I จะมีผลลดอาการหัวใจวาย ชะลอการดำเนินของโรค และลดอัตราการตาย

จากกลไกการปรับขนาดของร่างกายจะเห็นได้ว่า RAAS มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงด้าน neurohormone และนำไปสู่การเกิดหัวใจวายในที่สุด โดยมีการกระตุ้นให้เกิด การหลั่งของ renin จาก juxtaglomerular apparatus ดังภาพประกอบที่ 7 ผลของการเกิดกระบวนการดังกล่าว ทำให้มี angiotensin II เพิ่มขึ้น จึงทำให้หลอดเลือดหดตัวและกระตุ้นให้มีการหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไตเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการคั่งของเกลือโซเดียม นอกจากนี้ angiotensin II ยังมีผลกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง catecholamine จาก sympathetic nerve ending และกระตุ้นที่ renal juxtaglomerular apparatus ให้มีการหลั่ง renin ต่อไป (Balaguru *et al.*, 2000)

ACE-I ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆโดยเกิดผ่านกลไก 3 ชนิด (Balaguru *et al.*, 2000) คือ

1. ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ซึ่งทำให้ angiotensin I เปลี่ยนเป็น angiotensin II จึงลดการเกิด hypertrophy และ remodeling ได้
2. ยับยั้งไม่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ bradykinin ซึ่งจะมีผลทำให้ prostaglandins เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดหลอดเลือดคลายตัว และลด afterload
3. ยับยั้งการหลั่ง NE จาก sympathetic nerve endings

ในการเกิด cardiac remodeling จากกลไกการปรับขนาดของร่างกาย ซึ่งทำให้เกิดการเจริญของ myocyte และ collagen นั้น พบว่า angiotensin II, NE ร่วมกับการมีแรงดันเพิ่มขึ้นที่หัวใจ (ทั้งจาก pressure และ volume overload) เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีผลต่อการเจริญของ nonmyocyte ด้วย จึงทำให้เกิดการสะสมของ fibroblast และ collagen โดยพบว่า angiotensin II และ aldosterone มีความสำคัญในการเกิดการสร้าง fibroblast และ collagen (Balaguru *et al.*, 2000)



ภาพประกอบที่ 7 บทบาทของ neurohormonal mechanism ในกระบวนการเกิดหัวใจวาย

ANP = Atrial natriuretic peptide; CE = converting enzyme; SNS = sympathetic nervous system

ที่มา: Balaguru *et al.*, 2000

ACE-I จะช่วยป้องกันการเกิดและทำให้มี reverse ของการเกิด fibroblast ผลของ ACE-I ต่อกระบวนการเกิด remodeling จึงทำให้ยาในกลุ่มนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการรักษาภาวะหัวใจวาย ปัจจุบันยาที่นำมาใช้ในทารกและในเด็กเล็ก คือ captopril และ enalapril ส่วน ramipril และ lisinopril มีการนำมาใช้รักษาในเด็กโต ซึ่งยาแต่ละชนิดนั้นพบว่าให้ผลการรักษาทางคลินิกไม่แตกต่างกัน (Balaguru *et al.*, 2000)

กลไกที่ยาในกลุ่ม ACE-I มีผลในการทำให้มี fibrosis ลดลงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกิดจากสมมติฐานดังต่อไปนี้ (Ollivier *et al.*, 1992)

- ผลในการที่ทำให้ afterload ลดลง
- ผลในการยับยั้งการออกฤทธิ์ของ angiotensin II
- ผลโดยตรงต่อปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง collagen
- ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ collagenase inhibitors

#### หลักการให้ยา ACE-I

ควรเริ่มต้นการให้ยาในขนาดต่ำแล้วค่อย ๆ ปรับขนาดยาจนถึงขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะความเลือดต่ำได้เมื่อเริ่มให้ยาโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำหรือผู้ที่มีระดับ renin ในร่างกายมาก การให้ ACE-I จะทำให้เกิดผลทางด้าน hemodynamic ก่อน สำหรับผลด้าน cardiovascular remodeling จะเกิดขึ้นช้ากว่า

มีการศึกษาการใช้ enalapril ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจวาย อายุตั้งแต่ 1.8-11.2 ปี (Eronen *et al.*, 1991) ให้รับประทาน enalapril ในขนาดยาเริ่มต้น 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนถึง 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน รับประทานวันละ 1 ครั้ง และติดตามผล การรักษาเป็นเวลา 6-14 เดือน (เฉลี่ย 12.6 เดือน) พบว่า mean systolic blood pressure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

อยู่ที่ 93 มิลลิเมตรปรอท ( $p = 0.04$ ) แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการของความดันเลือดต่ำ ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี และไม่มีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงจากยา หัวใจและตับมีขนาดลดลง ( $p = 0.01$  และ  $0.005$  ตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่า enalapril สามารถลด left ventricular end diastolic pressure และลด preload ได้ดี

การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ enalapril ในเด็กยังมีจำกัด จากการศึกษาที่สรุปได้ว่าสามารถใช้ enalapril ในเด็กได้ และการให้ยาวันละ 1 ครั้ง (เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาว) จะช่วยเพิ่มความร่วมมือ ในการใช้ยาของผู้ป่วยด้วย

Shaw และคณะ (1988) ศึกษาการใช้ captopril ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี ที่มีภาวะ หัวใจวาย โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วย digoxin และ diuretics แต่ควบคุมอาการได้ไม่ดี ขนาดยาที่ให้ตั้งแต่ 0.88–2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ระยะเวลาที่ให้ยา ตั้งแต่ 1-8 เดือน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 48 กรัมต่อสัปดาห์ เป็น 102 กรัมต่อสัปดาห์ ( $p < 0.02$ ) อัตราการหายใจโดยเฉลี่ยลดลงจาก 68 ครั้งต่อนาที เป็น 60 ครั้งต่อนาที ( $p < 0.05$ ) ผู้ป่วย 4 รายเกิดปัญหาจากการใช้ยา (เกิดภาวะความดันเลือดต่ำโดยไม่แสดงอาการ 2 ราย , เกิดภาวะไตบกพร่อง 1 ราย และเกิดไตวายเฉียบพลันทำให้ต้องหยุดยา 1 ราย) จึงแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา captopril มีผลควบคุมอาการหัวใจวายได้ดี สามารถลดการเกิด L-R shunt ได้ จากการศึกษาที่มีผลลดแรงต้านทานในหลอดเลือดส่วนปลาย ทำให้ systemic resistance ลดลง ขนาดยา captopril และ enalapril ที่ใช้ในเด็กแสดงในตารางที่ 6

### ขนาดยาที่ใช้ในเด็ก

ตารางที่ 6 ขนาดยา captopril และ enalapril ที่ใช้ในเด็ก

| ยา        | วิธีให้ | ขนาดยา   |
|-----------|---------|--|
| Captopril | PO      | <u>ในทารกแรกเกิด</u><br>0.1 – 0.5 mg/kg/dose ทุก 8-12 ชั่วโมง<br>maximum 4 mg/kg/day |
|           | PO      | <u>ในทารกและเด็กโต</u><br>0.1 – 2.0 mg/kg/dose ทุก 6 – 12 ชั่วโมง                    |

| ยา        | วิธีให้ | ขนาดยา  |
|-----------|---------|---|
|           |         | maximum 6 mg/kg/day   |
|           | PO      | <u>ในวัยรุ่น</u><br>6.25 – 25 mg/kg/dose ทุก 8 – 12 ชั่วโมง<br>maximum 50 – 75 mg/day |
| Enalapril | PO      | 0.1 – 0.2 mg/kg/day ทุก 12 หรือ 24 ชั่วโมง  |

ที่มา: พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญและวิโรจน์ สืบหลินวงศ์

### ตัวแปรที่ต้องติดตาม

ความดันโลหิต ค่าการทำงานของไต ได้แก่ BUN ระดับ creatinine ในซีรัม ระดับโปแตสเซียมในเลือด (Takemoto *et al.*, 1999; Lacy, *et al.*, 2001)

### อาการพิษจากยา

ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นผิดปกติ (Lacy *et al.*, 2001)

### 2.2.1 ยา captopril

#### รูปแบบยา

ยาเม็ดรับประทานขนาด 12.5 มิลลิกรัม (มีเฉพาะโรงพยาบาลยะลา) และ 25 มิลลิกรัม

#### ปัญหาที่อาจเกิดขึ้น

ไม่มีรูปแบบยาน้ำจำหน่าย ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กเล็กซึ่งต้องการขนาดยาค่า ๆ เช่น 2.5 มิลลิกรัม จึงไม่สามารถแบ่งยาเม็ดเพื่อให้ได้ปริมาณตามต้องการได้ ดังนั้นวิธีการแก้ปัญหา คือ การเตรียมยาน้ำขึ้นใช้เอง ขอยกตัวอย่างวิธีการเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลปัตตานี ซึ่งมียาเพียงหนึ่งความแรง คือ ขนาด 25 มิลลิกรัม โดยเภสัชกรอธิบายวิธีการเตรียมยาแก่ผู้ดูแลผู้ป่วยดังนี้

- ใช้มีดบาง ๆ กดเม็ดยาตรงรอยขีดแบ่งของเม็ดยาให้ได้ขนาด เศษหนึ่งส่วนสี่ของเม็ด
- บดเม็ดยาให้เป็นผงละเอียด

- ใช้กระบอกฉีดยาคุณน้ำตัมสุกที่เย็นแล้วจำนวน 5 ซีซี นำมาละลายผงยาที่เตรียมไว้ คนผงยาให้ละลาย
- คุดสารละลายยาจำนวน 2 ซีซี ให้ผู้ป่วยรับประทาน ผู้ป่วยจะได้รับปริมาณยาเท่ากับ 2.5 มิลลิกรัม

ในขั้นตอนการเตรียมยาอาจเกิดปัญหาความไม่สะดวกในการใช้ยา ความถูกต้องในการเตรียมยา ปัญหาเกี่ยวกับความแม่นยำในการใช้อุปกรณ์เตรียมยา ซึ่งมีผลต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และการให้ความร่วมมือใช้ยา

### ความคงตัว

ยา captopril ไม่คงตัวในรูปแบบสารละลาย ภายหลังจากเตรียมยาในรูปแบบสารละลาย ควรใช้ภายใน 10 นาที และทิ้งสารละลายที่เหลือไป (Lacy, *et al.*, 2001)

### คำแนะนำสำหรับผู้ดูแลผู้ป่วย

คำแนะนำสำหรับผู้ดูแลผู้ป่วยควรทราบมีดังนี้ (Benefield, *et al.*, 1994)

- รับประทานยาสม่ำเสมอตามขนาดที่แพทย์สั่ง
- ควรรับประทานยาขณะท้องว่าง คือ รับประทานก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรืออย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังอาหาร เนื่องจากอาหารทำให้การดูดซึมยาลดลง 30-40% (Lacy *et al.*, 2001)
- หากลืมรับประทานยา ให้รับประทานทันทีที่นึกได้ แต่ห้ามเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า
- หากผู้ป่วยเกิดอาการผื่นคัน ภูมิแพ้ เป็นลม ใจติดต่อกัน ขาบวม ใบหน้า ปาก และลิ้นบวม หยุดยาแล้วรีบมาพบแพทย์

## 2.2.2 ยา enalapril

### รูปแบบยา

ยาเม็ดรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัม

### ปัญหาที่อาจเกิดขึ้น

ไม่มีรูปแบบยาน้ำจำหน่าย แต่แพทย์มักไม่ค่อยสั่งใช้ยา enalapril ในเด็กเล็ก การสั่งใช้ยาในเด็กโตจึงสามารถรับประทานในรูปแบบยาเม็ดได้

### คำแนะนำสำหรับผู้ดูแลผู้ป่วย

คำแนะนำสำหรับผู้ดูแลผู้ป่วยควรทราบมีดังนี้ (Benefield *et al.*, 1994)

- รับประทานยาสม่ำเสมอตามขนาดที่แพทย์สั่ง

- หากลิ้มรับประทานยา ให้รับประทานทันทีที่นึกได้ แต่ห้ามเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า
- หากผู้ป่วยเกิดอาการผื่นคัน หายใจลำบาก วูบ เป็นลม มีไข้ ไอติดต่อกัน ขาบวม ใบหน้า ปาก และลิ้นบวม หยุดยาแล้วรีบมาพบแพทย์

### 2.3 $\beta$ - blockers

ในอดีตยาในกลุ่ม  $\beta$ - blockers จัดเป็นยาที่ห้ามใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวาย เนื่องจากเชื่อว่าเมื่อเกิดหัวใจวายจะมีกลไกในการเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic เพื่อปรับชดเชยปัญหาทางด้าน hemodynamic และเพิ่ม cardiac output จึงไม่มีเหตุผลในการนำยาในกลุ่ม  $\beta$ - blockers มาใช้ ซึ่งมีผลเป็น negative inotropic drugs และลดผลของ catecholamines ต่ออัตรา การเต้นของหัวใจ และการบีบตัวของหัวใจ

หลังจากที่มีการศึกษาทางด้านพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะหัวใจวาย จึงทำให้เกิดแนวคิดใหม่ในการควบคุมภาวะหัวใจวาย โดยมุ่งไปในทิศทางของการควบคุมการเปลี่ยนแปลงระบบ neurohormone ในร่างกาย จึงได้นำ  $\beta$ - blockers มาใช้ในการรักษาหัวใจวายในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่แล้ว โดยไปรบกวน endogenous hormonal system และยับยั้งระบบประสาท SNS

**ประโยชน์ของ  $\beta$ - blockers** (O'Laughlin, 1999; Balaguru *et al.*, 2000; Talner *et al.*, 2000)

1. ทำให้การบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น หลังจากการใช้ยาประมาณ 1 เดือน ซึ่งเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเอง โดยไม่เกี่ยวข้องกับผลทางเภสัชวิทยาของตัวยา
2. ทำให้ left ventricular ejection fraction เพิ่มขึ้นหลังจากการใช้ยาประมาณ 1 เดือน
3. ช่วยลด ventricular volume หลังจากการใช้ยาประมาณ 3 เดือน
4. ช่วยลดการเกิด ventricular hypertrophy ผลในการลด myocardial remodeling ไม่ได้เกี่ยวข้องกับผลจากการยับยั้งที่  $\beta$ - adrenergic receptor แต่อาจเกิดจากกลไกอื่นๆ เช่น การยับยั้ง RAAS , ยับยั้งการหลั่ง endothelin และลด ventricular wall stress การเริ่มต้นใช้  $\beta$ - blockers อาจทำให้อาการเลวลง เนื่องจากผลของการทำให้เป็น negative inotropic effect
5. ทำให้เกิดการ up-regulate  $\beta$ -receptors หรือเพิ่มจำนวน receptors ที่ผิวเซลล์

#### **หลักการใช้ $\beta$ - blockers**

ควรเริ่มต้นการใช้ด้วยขนาดยาดำๆ และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ สามารถให้ยา



กลุ่มนี้กับผู้ป่วยที่ได้รับ ACE-I , diuretics หรือ digoxin และผู้ป่วยที่มีอาการคงที่แล้ว ในปัจจุบันยังมี ข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่มนี้ในการรักษาภาวะหัวใจวายในเด็ก

การศึกษาการใช้ propranolol ในผู้ป่วยทารกอายุตั้งแต่ 4-9 สัปดาห์ จำนวน 6 คน ซึ่งมี large L-R shunts และทำให้เกิดภาวะหัวใจวายขั้นรุนแรง (Buchhorn *et al.*, 1998) โดยผู้ป่วย ทั้งหมดได้รับการรักษาด้วย digoxin ร่วมกับ diuretic แต่ควบคุมอาการหัวใจวายได้ไม่ดี จึงศึกษาโดยให้ผู้ป่วยรับประทาน propranolol เริ่มที่ขนาดยา 1 มิลลิกรัม ต่อด้วยขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง แล้วค่อยๆเพิ่มขนาดยาจนถึง 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในระยะเวลา 2-3 สัปดาห์ ผลพบว่า heart failure score, respiratory rate และ heart rate ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.0001$ )

ผลทางด้าน neurohormone พบว่าปริมาณ renin, aldosterone และ norepinephrine ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ไม่มีรายงานการเกิดหัวใจเต้นช้ากว่าปกติขั้นรุนแรง อาการหัวใจวายแยลง และการเกิดการอุดตันที่ปอด แสดงให้เห็นว่าการให้ยา propranolol จะทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการหัวใจวายที่มีสาเหตุจาก severe L-R shunts ได้ดี เนื่องจากยาไปมีผลลดการกระตุ้น neurohormonal system

การศึกษาของ Laer และคณะ (2002) พบว่าการให้ carvedilol ในขนาดยาเริ่มต้น 0.09 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และค่อย ๆเพิ่มขนาดยาจนถึง 0.7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจวายและ dilated cardiomyopathy อายุตั้งแต่ 6 สัปดาห์ ถึง 19 ปี และตอบสนองต่อการรักษาด้วย digoxin, ACE-I หรือ diuretics ไม่ดี หลังจากให้ยาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าค่า ejection fraction เพิ่มขึ้นและผลตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ผู้ป่วยทุกรายทนต่อยาได้ดี และไม่มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง

#### **ตัวแปรที่ต้องติดตาม**

ความดันโลหิต คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Takemoto *et al.*, 1999)

#### **อาการไม่พึงประสงค์จากยา**

ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (bradycardia) เกิดอาการหัวใจวาย (Takemoto *et al.*, 1999)

#### **ข้อมูลในปัจจุบัน**

ยังมีการใช้ในเด็กน้อยมาก และในการศึกษาครั้งนี้ไม่มีการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวาย

## ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดอาการหัวใจวาย (Ghali *et al.*, 1988; Cohn, 1996; Simpson *et al.*

2000; Johnson *et al.*, 2002)

1. การไม่ให้ความร่วมมือใช้ยา และทางด้านโภชนาการ
2. การได้รับการดูแลรักษาไม่เหมาะสมเพียงพอ
3. ยาและขนาดยาที่ได้รับไม่เหมาะสม
4. ปัจจัยทางด้านอารมณ์
5. ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม

## 4. โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (Congenital heart disease)

### ชนิดของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

การจำแนกชนิดของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด อาจแบ่งตามลักษณะทางคลินิกเป็น 2 กลุ่ม (พงษ์ศักดิ์ โคว์สถิตย์, 2540; Houston, 1998) คือ

1. กลุ่มที่ไม่มีอาการเขียว (Acyanotic congenital heart disease) ได้แก่

- 1.1 พวกที่มี left to right shunt เช่น ventricular septal defect (VSD) , atrial septal defect (ASD) หรือ patent ductus arteriosus (PDA)

- 1.2 พวกที่มีการตีบแคบ (Stenotic lesion) เช่น pulmonary stenosis (PS) หรือ aortic stenosis (AS) เป็นต้น

2. กลุ่มที่มีอาการเขียว (Cyanotic congenital heart disease) แบ่งตามปริมาณเลือดที่ไปปอดได้เป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

- 2.1 มีเลือดไปปอดน้อยลง เช่น Tetralogy of Fallot (TOF) , pulmonary atresia (PA)

- 2.2 มีเลือดไปปอดมากขึ้น เช่น transposition of great arteries (TGA) , total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC)

#### **Left to right shunt lesions** (L-R shunts , systemic to pulmonary)

ลักษณะพยาธิสภาพแบบ left to right shunt หมายถึง พยาธิสภาพของหัวใจและหลอดเลือด ที่ทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลไปปอดมากกว่าปริมาณเลือดที่ไหลไปเลี้ยงร่างกาย เกิดขึ้นจากการที่มีการไหลของเลือดจากระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดที่ปอด ปกติความดันเลือดด้านขวาของหัวใจจะต่ำกว่าด้านซ้าย เมื่อมีช่องติดต่อกันระหว่างระบบไหลเวียนของร่างกาย (ซ้าย) และระบบไหลเวียนที่ปอด (ขวา) เลือดจะไหลจากซ้ายไปขวา การเปลี่ยนแปลงของความต้านทานในหลอดเลือดที่ปอด

เป็นปัจจัยที่กำหนดเวลาของการเกิด (timing) และความรุนแรงของอาการ ที่เกิดจากการไหลเวียนของเลือดไปที่ปอดมากเกินไปรวมทั้งการเกิดภาวะหัวใจวาย โรคที่พบบ่อย ได้แก่ ASD, VSD และ PDA

การที่มีปริมาณเลือดไหลไปที่ปอดมากเกินไปทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจเร็วเพราะ lung compliance ลดลง ทำให้รับประทันได้น้อยลงเกิดภาวะทพโภชนาการและเกิดการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจบ่อย ปริมาณเลือดที่ไหลขึ้นอยู่กับความแตกต่างของแรงต้านทานระหว่างระบบไหลเวียนของร่างกายและระบบไหลเวียนที่ปอด เมื่อมีปริมาณเลือดไหลไปที่ปอดมากเกินไป ความต้านทานในหลอดเลือดที่ปอดจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด pulmonary hypertension นานเข้าความดันในหลอดเลือดแดงที่ปอดสูงเกินความดันของร่างกาย ทำให้เกิด reversal ของ shunt ที่เรียกว่า Eisenmenger's Syndrome (สุนทร ม่วงมิ่งและคณะ, 2544; Balaguru *et al.*, 2000)

#### **Right to left shunt lesions (R-L shunts, pulmonary to systemic)**

ลักษณะพยาธิสภาพแบบ Right to left shunt หมายถึง พยาธิสภาพที่ทำให้มีปริมาณ oxygen saturation ของเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกายลดลงต่ำกว่าปกติ เกิดจากการที่มีปริมาณเลือดที่ไหลไปปอดมีปริมาณน้อยกว่าปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกาย หรือเกิดจากการที่มีเลือดจาก systemic veins ไหลมารวมกับเลือดจาก pulmonary veins ที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งของหัวใจ และ/หรือหลอดเลือด โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีอาการตัวเขียว และอาจมีภาวะหัวใจวายร่วมด้วย ความรุนแรงของการอุดกั้นการไหลของเลือดไปปอด และตำแหน่งของช่องทางติดต่อระหว่างระบบไหลเวียนของร่างกายและระบบไหลเวียนที่ปอด เป็นปัจจัยที่กำหนดอาการแสดงทางคลินิกของ R-L shunt โรคที่พบบ่อย เช่น tricuspid stenosis (TS), PA, TOF, severe mitral stenosis เป็นต้น (สุนทร ม่วงมิ่งและคณะ, 2544; Balaguru *et al.*, 2000)

#### **Obstructive lesions**

การเกิดภาวะอุดกั้นที่ตำแหน่งลิ้นหัวใจ อาจเกิดขึ้นร่วมกับความบกพร่องชนิดอื่น มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic เช่น การเกิด PS, tricuspid atresia (TA), coarctation of the aorta เป็นต้น จะทำให้ส่วนของหัวใจที่อยู่ต้นต่อการอุดกั้นทำงานมากขึ้น จนอาจเกิดภาวะหัวใจวายของส่วนนั้นๆได้ ถ้าเกิดภาวะอุดกั้นร่วมกับการรั่วของผนังลิ้นหัวใจ ที่พบบ่อยคือ VSD

ร่วมกับ PS จะทำให้การไหลของเลือดผิดไปจากปกติ ซึ่งถ้าตีบมากจนความดันเลือดในหัวใจห้องล่างขวาเท่ากับห้องล่างซ้าย มีผลให้ปริมาณเลือดที่ไหลไปปอดลดลงจะทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า TOF ซึ่งเป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดตัวเขียวที่พบบ่อยที่สุด (Balaguru *et al.*, 2000)

### Regurgitant lesions

การเกิดลิ้นหัวใจรั่ว จะทำให้การไหลของเลือดในทิศทางไปข้างหน้าลดลง ซึ่งจะมีผลต่อ hemodynamic 2 ประการ คือ

1. ทำให้ volume load เพิ่มขึ้น
2. ทำให้ cardiac output ลดลง

ถ้ามีการรั่วของ AV valve (tricuspid และ mitral regurgitation) จะส่งผลให้เกิดการขยายตัวของหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้ายขึ้นกับตำแหน่งของลิ้นหัวใจที่รั่ว เมื่อหัวใจห้องล่างบีบตัวทำให้เลือดไหลย้อนขึ้นไปในหัวใจห้องบน มีผลให้ปริมาณเลือดที่บีบออกจากหัวใจห้องล่างลดลง

ถ้ามีการรั่วของ aortic หรือ pulmonary valve (aortic or pulmonary regurgitation) จะทำให้เกิด volume overload ในหัวใจห้องล่างขวาหรือห้องล่างซ้าย ต่อมาจึงเกิด ventricular dilatation และ ventricular dysfunction ในที่สุด (Balaguru *et al.*, 2000)

## โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่พบบ่อย

### 1. Atrial septal defect

Defect จะมีลักษณะเป็นรูรั่วที่ atrial septum โดยมาก septal defect มีขนาดใหญ่จนความดันเลือดในหัวใจห้องบนทั้งสองเท่ากันเสมือนหนึ่งว่าเป็นหนึ่งเดียว หัวใจห้องล่างขวามีแรงต้านทานน้อยกว่าห้องล่างซ้าย ดังนั้นเลือดจากห้องบนขวาจะผ่านลงสู่หัวใจห้องล่างขวาง่ายกว่า ทำให้เกิด L-R shunt ขึ้น หัวใจห้องล่างขวาจึงรับเลือดและส่งไปสู่ปอดมากขึ้น (จรรยา มะโนทัย, 2524) ทำให้มี volume load ของหัวใจห้องบนขวา ห้องล่างขวาและ หลอดเลือด pulmonary artery รวมทั้ง หลอดเลือดอื่น ๆ ที่ปอด แต่ไม่มี volume load ในหัวใจห้องบนซ้ายเนื่องจากเลือดที่ไหล มาจากที่ปอดกลับเข้าสู่หัวใจห้องบนซ้ายนั้น จะไหลผ่าน ASD ทันทิโดยไม่พักที่หัวใจห้องบนซ้ายเลย (คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2530) ปกติจะไม่มีอาการจนกว่าจะเกิดภาวะ right ventricular failure (Park and Troxler, 2002)

### 2. Ventricular Septal Defect

Defect จะมีลักษณะเป็นรูรั่วที่ ventricular septum เนื่องจากความดันเลือดในหัวใจด้านซ้ายสูงกว่าด้านขวา เมื่อหัวใจบีบตัวทำให้เลือดจากหัวใจห้องล่างซ้าย ผ่าน VSD เข้าสู่หัวใจห้องล่างขวา และเข้าสู่หลอดเลือด pulmonary artery มากขึ้น หรือเกิด L-R shunt เลือดที่กลับจากปอดเข้าสู่หัวใจห้องบนซ้าย และห้องล่างซ้ายจึงมีปริมาณเท่ากัน ทำให้มี volume load ของ pulmonary circuit, หัวใจห้องบนซ้ายและหัวใจห้องล่างซ้าย (จรรยา มะโนทัย, 2524; คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2530)

หัวใจห้องล่างซ้ายจะเกิด volume overload ทำให้มีขนาดใหญ่มากขึ้น แต่ไม่ทำให้หัวใจห้องล่างขวามีขนาดใหญ่มาก เพราะ shunt ที่เกิดขึ้นใน VSD จะเกิดขึ้นในขณะที่หัวใจบีบตัวโดยหัวใจห้องล่างขวาก็บีบตัวเช่นกัน และขณะนั้น pulmonary valve เปิดแล้ว เลือดจากห้องล่างซ้ายจึงไหลเข้าหลอดเลือด pulmonary artery โดยตรงมากกว่าที่จะพักในห้องล่างขวา จึงไม่เกิด volume overload ของหัวใจห้องล่างขวาจึงยังคงมีขนาดปกติ ความแตกต่างระหว่าง VSD และ ASD คือการมีขนาดของหัวใจห้องบนซ้ายใหญ่ขึ้นซึ่งใน ASD จะไม่เกิดขึ้น

ถ้า VSD มีขนาดใหญ่มากขึ้นจะมีผลให้หัวใจห้องล่างขวามีขนาดใหญ่มากขึ้นด้วย ภาพถ่ายรังสีจะเห็นว่าหัวใจห้องล่างทั้งซีกขวาและซ้ายมีขนาดใหญ่มากขึ้น หัวใจห้องบนซ้ายมีขนาดใหญ่มากขึ้นและเห็นหลอดเลือดที่ปอดชัดขึ้น ในกรณีของ VSD ขนาดใหญ่และไม่ได้รับการรักษา จะเกิดผลในทางตรงกันข้าม (Reversal of flow) เนื่องจากแรงต้านทานภายในหลอดเลือดที่ปอดสูงขึ้น เกิด pulmonary hypertension ทำให้ L-R shunt เกิดน้อยลง หัวใจห้องล่างซ้ายและห้องบนซ้ายมีขนาดเล็กลงแต่จะเกิด right ventricular hypertrophy เพิ่มขึ้น (Park and Troxler, 2002)

### 3. Patent Ductus Arteriosus

ความผิดปกติชนิดนี้เกิดเพราะ ductus arteriosus ไม่ปิดหลังจากคลอด ทำให้มี patent connection ระหว่าง thoracic aorta และ left pulmonary artery การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ของ PDA มีลักษณะคล้ายกับ VSD คือมี left to right shunt เกิดขึ้น จึงมีเลือดผ่านจากหลอดเลือด aorta เข้า pulmonary artery ตลอด cardiac cycle ทั้งขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัว เพราะความดันเลือดที่สูงกว่ากันตลอด เลือดปริมาณมากกลับเข้าหัวใจห้องบนซ้ายลงสู่ห้องล่างซ้าย ออกทางหลอดเลือด aorta ใหม่ หัวใจด้านซ้ายจึงทำงานมากขึ้น ดังนั้นการเกิดหัวใจวายจึงมีลักษณะคล้ายการเกิดภาวะหัวใจวายใน VSD ภาพถ่ายรังสีจะเห็นว่าหัวใจห้องบนซ้ายและห้องล่างซ้าย, ascending aorta และ pulmonary artery มีขนาดใหญ่มากขึ้น เห็นหลอดเลือดที่ปอดชัดเจน

PDA ที่มีขนาดเล็ก จะทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายมีขนาดใหญ่มากขึ้นเพียงเล็กน้อย ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและภาพถ่ายรังสีจึงใกล้เคียงปกติ PDA ที่มีขนาดใหญ่มากจะทำให้มี volume overload

ที่หัวใจห้องล่างซ้ายและห้องบนซ้าย และเกิด left ventricular hypertrophy หรือบางครั้งเกิด left atrial hypertrophy ร่วมด้วย หากมีปริมาณเลือดที่ไหลผ่านหลอดเลือด aorta ไปยัง pulmonary artery ในปริมาณมาก จะส่งผลให้เกิด pulmonary hypertension และ right ventricular hypertension ได้ ทำให้เกิด right ventricular hypertrophy ตามมา ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ จึงเห็น combined ventricular hypertrophy และ left arterial hypertrophy เช่นเดียวกับใน VSD ใน PDA ที่มีขนาดใหญ่และไม่ได้รับการรักษาจะทำให้เกิด pulmonary vascular obstructive disease ทำให้เกิด bidirectional shunt (ทั้ง left to right shunt และ right to left shunt) ทำให้เกิดตัวเขียวในร่างกายส่วนล่าง (lower half of the body) (Park and Troxler, 2002)

#### 4. Pulmonary Stenosis

Pulmonary stenosis อาจเกิดที่ลิ้นหัวใจ (valvular) กล้ามเนื้อใต้ลิ้นหัวใจ (infundibular) หรือที่เหนือลิ้นหัวใจ (supravalvular) เพราะมีเนื้อเยื่อใน pulmonary artery หากมีการตีบมากหัวใจห้องล่างขวาจะทำงานหนักเนื่องจากต้องบีบตัวเพื่อให้เลือดผ่านช่องตีบดังกล่าว หัวใจตอบสนองต่อ pressure load โดย right ventricular hypertrophy ตามความรุนแรงของการตีบ เมื่อเป็นมากขึ้นหัวใจห้องล่างขวาและห้องบนขวาจะขยายตัวเกิด right atrial hypertrophy และ right ventricular hypertrophy และทำให้เกิดภาวะหัวใจวายในเวลาต่อมา (คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2530)

#### 5. Aortic stenosis

AS อาจเกิดที่ตำแหน่งของลิ้นหัวใจ หรือที่กล้ามเนื้อใต้ลิ้นหัวใจ (subvalvular) หรือที่เหนือลิ้นหัวใจ (supravalvular) หากตีบมากหัวใจตอบสนองต่อ pressure load โดยเกิด left ventricular hypertrophy เพื่อเพิ่มแรงในการบีบให้เลือดไหลผ่านช่องตีบดังกล่าว (Park and Troxler, 2002)

#### 6. Valvular regurgitation lesions

ความผิดปกติชนิดนี้ที่พบบ่อยคือ aortic regurgitation (AR) และ mitral regurgitation (MR) โดยทั่วไปหากการเกิดลิ้นหัวใจรั่วในระดับรุนแรง จะมีผลทำให้ chamber ที่อยู่ส่วนต้นและปลายของตำแหน่งลิ้นหัวใจที่รั่วเกิดการขยายตัว เนื่องจากมี volume overload ใน chamber นั้น เช่น ใน mitral regurgitation จะพบว่าทั้งหัวใจห้องบนซ้ายและห้องล่างซ้ายจะเกิดการขยายตัว หรือใน aortic regurgitation จะมีการขยายตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายและ หลอดเลือด aorta เป็นต้น (Park and Troxler, 2002)

##### 6.1 Mitral Regurgitation (MR)

ความผิดปกติที่เกิดขึ้นใน MR คือ การที่มี volume overload ในหัวใจห้องบนซ้าย

และห้องล่างซ้ายเป็นผลให้ทั้งสอง chamber มีขนาดใหญ่ขึ้น ซึ่งจะเห็นได้จากภาพถ่ายรังสี และ ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะพบว่ามี left atrial hypertrophy และ left ventricular hypertrophy

## 6.2 Aortic Regurgitation (AR)

ความผิดปกติที่เกิดขึ้น คือ มี volume overload เกิดขึ้นในหัวใจห้องล่างซ้าย เนื่องจากมีเลือดจำนวนหนึ่งไหลย้อนจากหลอดเลือด aorta กลับเข้ามาในหัวใจห้องล่างซ้าย ภาพถ่ายรังสีจะเห็นว่าหัวใจห้องล่างซ้ายมีขนาดใหญ่ขึ้น และเห็นว่ามี left ventricular hypertrophy ได้จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในหลอดเลือด aorta ก็จะเกิดการขยายตัวเช่นกัน

## 5. ภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition)

ผู้ป่วยเด็กโรคเรื้อรังมักมีปัญหาทุพโภชนาการ ซึ่งจะมีผลกระทบต่อการเจริญเติบโต สมอง และพัฒนาการ การเจ็บป่วย การตาย ตลอดจนผลกระทบต่อด้านอารมณ์และจิตใจของผู้ป่วย (สังคม จงพิพัฒน์วิชย์, 2544)

สาเหตุและกลไกที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการ อาจเนื่องจาก

1. ภาวะเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยกว่าความต้องการของร่างกาย
2. ภาวะวิกฤตของโรค ทำให้ผู้ป่วยมี basal metabolic rate สูงขึ้น จึงมีความต้องการพลังงาน โปรตีนและสารอาหารบางชนิดมากกว่าภาวะปกติ
3. พยาธิสภาพของโรค เช่น โรคตับวาย หัวใจวาย ทำให้มีความผิดปกติในการย่อยและการดูดซึมอาหารทางระบบทางเดินอาหาร

การประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วย (สังคม จงพิพัฒน์วิชย์, 2544) สามารถทำได้โดย

1. การซักประวัติ ได้แก่ ประวัติการรับประทานอาหาร (dietary assessment) ประวัติ

ถึงคุณ นิสัยการรับประทานอาหาร เสริมฐานะของครอบครัว ประวัติความเจ็บป่วย เพื่อนำมาประเมินปริมาณพลังงานและอาหารที่เด็กได้รับว่ามากน้อยเพียงใด และมีสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เด็กมีปัญหาภาวะทุพโภชนาการหรือไม่

2. การวัดส่วนต่างๆของร่างกาย (anthropometric measurements) ได้แก่ การชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดรอบศีรษะ รอบอก รอบแขน ความหนาของไขมันใต้ผิวหนัง (skin fold thickness)

การวัดส่วนต่างๆของร่างกายสามารถใช้ประเมินภาวะโภชนาการได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการขาดโปรตีนและพลังงาน ในทางปฏิบัติการชั่งน้ำหนักและส่วนสูงเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากวัดง่ายสะดวก และผิดพลาดได้น้อย เนื่องจากน้ำหนักเปลี่ยนแปลงเร็วเมื่อขาดอาหาร จึงบ่งชี้ถึงภาวะขาดอาหารเฉียบพลัน (acute malnutrition) ส่วนความสูงจะใช้ในการวินิจฉัยภาวะขาดอาหารเรื้อรัง (chronic malnutrition) สามารถจำแนกความรุนแรงของโรคขาดโปรตีนและพลังงานออกเป็น 3 ระดับคือ ระดับที่ 1 รุนแรงน้อย ระดับที่ 2 รุนแรงปานกลาง ระดับที่ 3 รุนแรงมาก โดยการเทียบหาร้อยละของน้ำหนักที่ควรจะเป็นต่ออายุ (percentage of expected weight for age) ร้อยละของความสูงที่ควรจะเป็นต่ออายุ (percentage of expected height for age) หรือร้อยละของน้ำหนักที่ควรจะเป็นต่อความสูง (percentage of expected weight for height)

$$\% \text{ ของน้ำหนักที่ควรเป็นต่ออายุ} = \frac{\text{น้ำหนักของผู้ป่วย} \times 100}{\text{น้ำหนักเฉลี่ยของเด็กทั่วไปที่อายุเท่ากัน}}$$

$$\% \text{ ของความสูงที่ควรจะเป็นต่ออายุ} = \frac{\text{ความสูงของผู้ป่วย} \times 100}{\text{ความสูงเฉลี่ยของเด็กทั่วไปที่อายุเท่ากัน}}$$

$$\% \text{ ของน้ำหนักที่ควรจะเป็นต่อความสูง} = \frac{\text{น้ำหนักของผู้ป่วย} \times 100}{\text{น้ำหนักเฉลี่ยของเด็กทั่วไปที่ความสูงเท่ากัน}}$$

หากผู้ป่วยมีร้อยละของน้ำหนักต่ออายุหรือร้อยละของน้ำหนักต่อความสูงน้อยกว่าปกติจะเรียกว่า ผอม (wasting) ซึ่งจะบ่งบอกถึงภาวะทุพโภชนาการเฉียบพลัน ส่วนผู้ป่วยที่มีร้อยละของความสูงต่ออายุน้อยกว่าปกติจะเรียกว่า เตี้ย (stunting) ซึ่งจะบ่งบอกถึงภาวะทุพโภชนาการเรื้อรังของผู้ป่วย



ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทั้งพอมและเตี้ยก็จะบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะการขาดอาหาร ทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 7 (Needlman, 1996)

ตารางที่ 7 การจำแนกระดับความรุนแรงของโรคขาดโปรตีนและพลังงาน

| ระดับความรุนแรงของโรค | คิดจากร้อยละของ         |                           |                   |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
|                       | น้ำหนัก / อายุ<br>(พอม) | ส่วนสูง / อายุ<br>(เตี้ย) | น้ำหนัก / ส่วนสูง |
| ระดับปกติ             | > 90                    | > 95                      | > 90              |
| ระดับที่ 1 (น้อย)     | 75 – 90                 | 90 – 95                   | 81 – 90           |
| ระดับที่ 2 (ปานกลาง)  | 60 – 74                 | 85 – 89                   | 70 – 80           |
| ระดับที่ 3 (รุนแรง)   | < 60                    | < 85                      | < 70              |

ที่มา: Needlman, 1996

3. การตรวจร่างกายทางคลินิก เพื่อตรวจหาอาการแสดงของการขาดอาหาร ขึ้นกับระดับความรุนแรงและระยะเวลาของการขาดอาหาร

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ช่วยในการหาสาเหตุของการขาดอาหารและช่วยในการวัดระดับของสารอาหารชนิดต่างๆในเลือดและเนื้อเยื่อ ในทางปฏิบัติผลตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วยวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยตามความจำเป็น

ปัญหาทุพโภชนาการเป็นเรื่องที่พบได้ในผู้ป่วยเด็กที่มีเป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (Forchielli *et al.*, 1994) เกิดขึ้นเนื่องจากปริมาณพลังงานที่ได้รับลดลง สาเหตุจากเด็กเบื่ออาหาร หรือรับประทานอาหารได้น้อย เพราะมีเลือดคั่งบริเวณทางเดินอาหาร ในขณะที่เลือดไปเลี้ยง ช่องท้องน้อย ทำให้การดูดซึมสารอาหารลดลง ปริมาณสารอาหารที่ได้รับไม่เพียงพอกับความต้องการ ใช้พลังงานที่เพิ่มขึ้นจากการหายใจที่เร็วกว่าปกติ และมี metabolism เพิ่มขึ้น ทำให้เด็กมีการเจริญเติบโตที่ช้ากว่าเด็กปกติ

การรักษาส่วนใหญ่มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตเพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับเด็กปกติมากที่สุด (Talner *et al.*, 2000) โดยการให้สารอาหารโปรตีน และสารอาหารอื่น ๆ ที่ให้พลังงานเสริม ปัจจุบันยังไม่มีแนวทาง เกี่ยวกับปริมาณพลังงานที่ผู้ป่วยควรได้รับ แต่มีหลายกลวิธีเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณพลังงานเพิ่มขึ้น โดยยึดหลักเกณฑ์ดังนี้ (Forchielli *et al.*, 1994)

- ให้รับประทานอาหารที่ให้พลังงานสูง

- หลีกเลี่ยงการให้สารน้ำปริมาณมากในครั้งเดียว
- จำกัดปริมาณเกลือโซเดียม
- ติดตามระดับ electrolytes ในร่างกาย

ในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารได้ตามปกติ ไม่ควรให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีความเข้มข้นของสารอาหารมาก โดยการลดปริมาณน้ำในอาหาร และเพิ่มปริมาณโปรตีน คาร์โบไฮเดรต หรือไขมัน เพราะการลดปริมาณน้ำ และเพิ่มโปรตีนในอาหารจะทำให้เกิดภาวะ solute overload ซึ่งจะทำให้การทำงานของไตลดลงได้ ดังนั้นอาจเปลี่ยนแปลงโดยการให้สารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต หรือไขมันทดแทน เนื่องจากไขมันเป็นสารอาหารประเภทให้พลังงานสูง ดังนั้นอาจให้ในปริมาณเพียงเล็กน้อย หากผู้ป่วยได้รับสารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตเสริมแล้ว

นอกจากนี้เด็กที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ยังต้องการสารอาหารอื่น ๆ เสริมด้วย เช่น กรดโฟลิก ธาตุเหล็ก แมกนีเซียม และแคลเซียม จึงควรให้จำพวกวิตามินเสริมด้วย

การศึกษาของ Baum และคณะ (1980) ศึกษาโดยเปรียบเทียบการเจริญเติบโตของเด็กที่มีภาวะหัวใจวาย กับเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดแต่ไม่มีอาการใด ๆ พบว่ากลุ่มที่มีภาวะหัวใจวายส่วนใหญ่มีการเจริญเติบโตทั้งส่วนสูงและน้ำหนักต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 สำหรับกลุ่มที่ไม่มีอาการส่วนใหญ่จะอยู่ระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 แต่ในกลุ่มนี้ทั้งหมดอยู่ระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10-90 ซึ่งการเจริญเติบโตจะใกล้เคียงเด็กปกติ นอกจากนี้พบว่าเด็กที่มีภาวะหัวใจวายจะมีปริมาณไขมันรวมในร่างกายและปริมาณไขมันที่สะสมในเซลล์ไขมันน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีอาการอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $p < 0.001$  และ  $0.006$  ตามลำดับ เห็นได้ชัดเจนเมื่ออายุมากกว่า 3 ปี และมีผลให้เด็กที่มีภาวะหัวใจวายมีส่วนสูงและน้ำหนักน้อยกว่าเด็กปกติ ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อความต้องการใช้พลังงานในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเพิ่มขึ้น หัวใจต้องทำงานหนักมากขึ้น ในขณะที่สารอาหารที่ได้รับมีปริมาณน้อย จึงทำให้ปริมาณไขมันที่สะสมมีอย่างจำกัด

การศึกษาแบบย้อนหลัง เพื่อศึกษาถึงการเกิดภาวะทูปโภชนาการชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการผิดปกติของหัวใจ (Cameron *et al.*, 1995) โดยที่ภาวะทูปโภชนาการเฉียบพลันประเมินจากร้อยละของน้ำหนักที่ควรจะเป็นต่อความสูง และภาวะทูปโภชนาการเรื้อรังประเมินจากร้อยละของความสูงที่ควรจะเป็นต่ออายุ พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจซึ่งเกิดจาก L-R intracardiac shunt จะมีภาวะทูปโภชนาการมากที่สุดถึงร้อยละ 65 (11/17) โดยเกิดภาวะทูปโภชนาการในปัจจุบันเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) ผู้ป่วยทั้งที่มีภาวะทูปโภชนาการเฉียบพลันและเรื้อรังส่วนใหญ่จะมีภาวะหัวใจวาย หรือภาวะตัวเขียว หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน โดยพบร้อยละ 80 และ 83 ตามลำดับ

หากพิจารณาตามอายุผู้ป่วยพบว่า วัยทารก (อายุตั้งแต่ 29 วันถึง 1 ปี) จะเกิดภาวะ ทุพ โภชนาการเฉียบพลันมากที่สุด โดยพบถึงร้อยละ 79 (30/38) ของทารกทั้งหมด ส่วนผู้ป่วยในช่วงอายุ อื่น ๆพบร้อยละ 30 แต่สำหรับภาวะทุพโภชนาการเรื้อรังพบมากที่สุดในเด็กอายุช่วง 1-3 ปี พบถึงร้อย ละ 84 (16/19) รองลงมาคือ วัยทารก (29 วันถึง 1 ปี) พบร้อยละ 82 (31/38) นอกจากนี้ยังพบมากใน เด็กวัยก่อนเข้าเรียน (3-5 ปี) วัยเรียน (5-15 ปี) และวัยรุ่นด้วยโดยพบร้อยละ 61

จึงเห็นได้ว่าเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โดยเฉพาะหากมีภาวะหัวใจวายร่วมด้วยส่วน ใหญ่จะมีปัญหาทุพโภชนาการร่วมด้วยเสมอ โดยสามารถประเมินได้จากน้ำหนักตัว และความสูง ซึ่ง เมื่อเทียบกับการเจริญเติบโตของเด็กปกติ จะเห็นได้ชัดว่ามีการเจริญเติบโตที่ช้ากว่า

## 6. การศึกษาการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคหัวใจวาย

### 6.1 ผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่

การศึกษาการประเมินผลการจัดให้มีโปรแกรมการให้บริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วย หัวใจวายที่มีอายุมากกว่า 65 ปี (Varma *et al.*, 1999) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A เป็น ผู้ป่วยที่ เข้าร่วมในโปรแกรมที่จัดขึ้น จำนวน 42 คน และกลุ่ม B เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการบริการ ตามปกติ จำนวน 41 คน ผู้ป่วยในกลุ่ม A จะได้รับความรู้จากเภสัชกรเกี่ยวกับภาวะหัวใจวาย รายละเอียดเกี่ยวกับยาที่ได้รับ และวิธีปฏิบัติเมื่อเกิดอาการหัวใจวาย นอกจากนี้ยังได้รับหนังสือ คู่มือโรคหัวใจวาย ซึ่งมีรายละเอียดเกี่ยวกับโรค อาการแสดง จุดประสงค์ในการรักษาภาวะหัวใจวาย ยาที่ใช้ในการรักษา รวมทั้งอาการข้างเคียงจากยา วิธีปฏิบัติเมื่อล้มกินยา อาหารและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เภสัชกรจะ ประเมินผลที่ระยะเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม A มีความรู้ในเรื่องหัวใจวายและให้ความร่วมมือในการใช้ยาดีกว่ากลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.0026$  และ  $0.039$  ตามลำดับ) และยังพบว่าคุณภาพชีวิตในด้าน physical function, vitality, social functioning และ mental health ของผู้ป่วยในกลุ่ม A ดีกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) นอกจากนี้ความถี่ของการนอนรักษาในแผนกผู้ป่วยในของ ผู้ป่วยในกลุ่ม A น้อยกว่ากลุ่ม B อย่างมีนัย สำคัญ ( $p = 0.006$ )

Gattis และคณะ (1999) ทำการศึกษาในผู้ป่วย 181 คนที่มีภาวะหัวใจวาย และมี left ventricular dysfunction (LVEF < 45) แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มทดลอง 90 คน และกลุ่มควบคุม 91 คน โดย เภสัชกรจะปรึกษาแพทย์เกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มทดลอง เน้นให้มีการเพิ่มขนาดยา ของ ACE-I จนถึงขนาดสูงสุด หรือการให้ยาขยายหลอดเลือดชนิดอื่นในผู้ป่วยที่ทนต่อ ผลข้างเคียง

ของ ACE-I ไม่ได้ การหลีกเลี่ยงการเกิดพิษจากยา digoxin รวมทั้งพิจารณาถึงข้อห้ามใช้ และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา นอกจากนี้เภสัชกรจะอธิบายผู้ป่วยเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับตั้งแต่ประโยชน์และความสำคัญของยาแต่ละชนิด วิธีใช้ยา ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจเกิดขึ้น พร้อมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยซักถาม หลังจากนั้นจะโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 2, 12 และ 24 โดยติดตามปัญหาจากการใช้ยาและอาการของผู้ป่วย เภสัชกรจะนำปัญหาไปปรึกษาแพทย์เพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขต่อไป สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้รับการบริการตามปกติและได้รับการติดตามที่สัปดาห์ที่ 12 และ 24 เพื่อติดตามอาการของผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับยา ACE-I ในขนาดสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้อัตราการตาย และการเกิดอาการหัวใจวายเกิดขึ้นน้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.005$ ) เหตุผลอาจเกิดจากผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ทำให้พบและแก้ปัญหาได้ อีกปัจจัยหนึ่งคือ การได้รับยา ACE-I ในขนาดที่สูงกว่า

Rainville (1999) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยในอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจวาย และสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 17 คน ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้รับการบริการตามปกติ ต่างกับกลุ่มทดลองซึ่งนอกจากจะได้รับการบริการตามปกติแล้ว ยังได้รับความรู้เพิ่มเติมจากพยาบาลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในการเข้ารับรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยใน และจากเภสัชกร โดยอธิบายผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรค การรักษาภาวะหัวใจวาย การติดตามน้ำหนัก ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะหัวใจวายและโรคหลอดเลือดโคโรนารี อุปกรณ์ที่ใช้ได้แก่ แผ่นพับ วิดีโอ เทป หนังสือคู่มือ และเภสัชกรจะพิจารณาความเหมาะสมของยาที่แพทย์สั่งจ่าย โดยคำนึงถึงผลการรักษา การให้ความร่วมมือใช้ยาของผู้ป่วย และลดค่าใช้จ่าย เภสัชกรจะโทรศัพท์ติดตามผลภายใน 3 วัน และที่ 7 วันหลังกลับจากโรงพยาบาล จากนั้นจะติดตามข้อมูลที่ 30 วัน 90 วัน และ 12 เดือน โดยติดตามผลการให้คำปรึกษา เน้นย้ำข้อมูลที่เคยให้คำแนะนำผู้ป่วย สอบถามการกลับมาอนรักษัตัวในแผนกผู้ป่วยใน ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะได้รับการติดตามที่ 30 วัน 90 วัน และ 12 เดือน ภายหลังจากกลับจากโรงพยาบาล เพื่อสอบถามถึงการกลับเข้ามารักษัตัวในแผนกผู้ป่วยใน พบว่ากลุ่มทดลองกลับมาอนรักษัตัวในแผนกผู้ป่วยในน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) และระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยกลับจากโรงพยาบาลจนถึงกลับมาอนรักษัตัวในแผนกผู้ป่วยในด้วยอาการหัวใจวายจะนานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ )

ในประเทศไทยมีการศึกษาของ สมสกุล ศิริไชย และคณะ (2544) ซึ่งศึกษาผลของการให้ความรู้และคำปรึกษาแก่ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะหัวใจวายโดยเภสัชกร ในผู้ป่วยจำนวน 61 คน ที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรัง ejection fraction มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 45 และมีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป โดยการสุ่มตัว

อย่างผู้ป่วยแบ่งออกเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการบริการตามปกติ และกลุ่มทดลองซึ่งได้รับความรู้เกี่ยวกับภาวะหัวใจวายและการรักษาในลักษณะเป็นกลุ่มย่อย หลังจากนั้นจะได้รับคำปรึกษาเรื่องยาเป็นรายบุคคลโดยเภสัชกร ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีคะแนนความรู้เกี่ยวกับการรักษาภาวะหัวใจวาย ความร่วมมือในการใช้ยา และคะแนนคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพจิตมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ )

จะเห็นได้ว่าบทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย จะเกี่ยวข้องกับทำให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยในเรื่องโรคหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้น จุดประสงค์ของการรักษาแนวทางการรักษา รายละเอียดของยาที่ได้รับทั้งประโยชน์และความสำคัญของยาที่ได้รับ วิธีใช้ยา รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจเกิดขึ้น ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วย มีความเข้าใจและเห็นความสำคัญของการรักษา อันจะช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา นอกจากนี้ยังให้ข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลทางด้านโภชนาการ รวมทั้งการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม อุปกรณ์ช่วย ในการให้ข้อมูลผู้ป่วยได้แก่ แผ่นพับ หนังสือคู่มือ หรือ วิดีโอเทป

## 6.2 ผู้ป่วยเด็ก

จากการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล Medline (ปี1980-ปัจจุบัน) International Pharmaceutical Abstracts (IPA) (ปี 1970-2000) Sciencedirect (ปี 1980-ปัจจุบัน) ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ในประเทศไทยในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2534-2542) มหาวิทยาลัยมหิดล (พ.ศ.2530-2541) และมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (พ.ศ.2530-2539) ไม่พบว่ามีผู้ทำการศึกษาการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคหัวใจวายที่เป็นผู้ป่วยเด็ก

## 7. การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วยเด็กเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่สมควรจะได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมอย่างยิ่ง ทั้งนี้เนื่องจาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาการใช้ยาที่มีลักษณะคล้ายกับในผู้สูงอายุ กล่าวคือ มีการใช้ยาหลายชนิด ในคราวเดียวกันทั้งจากยาที่แพทย์สั่งหรือยาที่จัดหารับประทานเอง รวมทั้งอาหารเสริมชนิดต่าง ๆ นอกจากนี้ผู้ป่วยเด็กยังมีโอกาสเกิดปัญหาจากการใช้ยาได้ เช่น การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ขนาดยาหรือวิธีการให้ยาที่ไม่เหมาะสม การขาดรูปแบบยาเตรียมที่เหมาะสมในเด็ก ข้อมูลยาที่มีอย่างจำกัดเกี่ยวกับขนาดยาในเด็ก เป็นต้น (Munzenberger, 1976; Zenk, 1994; Dundee *et al.*, 2002)

แม้ว่าผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่จะใช้ยาเพื่อรักษาอาการเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นแบบเฉียบพลัน แต่ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนไม่น้อยซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาสำหรับรักษาอาการเจ็บป่วยชนิดเรื้อรัง ซึ่งต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เช่น โรคหืด เบาหวาน หรือโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังตารางที่ 8 และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคเรื้อรังมีแนวโน้มที่จะไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยามากกว่า (Dundee *et al.*, 2002)

ตารางที่ 8 ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคเรื้อรังและต้องใช้อย่างต่อเนื่อง

| Condition                     | Estimated No. of affected children in the United States |
|-------------------------------|---|
| Asthma                        | 4,400,000   |
| Autism                        | 100,000   |
| Cancer                        | 8,600   |
| Cardiovascular conditions     | 500,000   |
| Cystic fibrosis               | 30,000  |
| Epilepsy                      | 300,000   |
| Juvenile rheumatoid arthritis | 70,000  |
| Type 1 diabetes               | 120,000   |

ที่มา: Dundee *et al.*, 2002

ผู้ป่วยเด็กมีความเสี่ยงในการเกิดอันตรายจากการใช้ยามากกว่าผู้ใหญ่ โดยเฉพาะในเด็กแรกคลอดและทารก เนื่องจากอวัยวะต่างๆยังมีการเจริญเติบโตไม่เต็มที่ และทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์ จึงมีผลต่อยาตั้งแต่ขั้นตอนการดูดซึมยา (absorption) การกระจายยา (distribution) การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism) และการขับถ่ายยา (excretion) การเข้าใจถึงความแตกต่างของปัจจัยดังกล่าวเป็นสิ่งสำคัญสำหรับเภสัชกรในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็ก (Milsap *et al.*, 1986, Dundee *et al.*, 2002)

การกำหนดขนาดยาที่ถูกต้องเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก การกำหนดขนาดยาที่ดีที่สุด ควรพิจารณาจากทั้งอายุและน้ำหนักของผู้ป่วย ปัญหาที่พบบ่อยส่วนใหญ่จะเป็นการให้ยาในขนาดที่น้อยเกินไป เนื่องจากมีความกังวลเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือการเกิดพิษจากยา

## 7.1 กลวิธีการให้คำปรึกษาผู้ป่วยเด็ก

การให้คำปรึกษาผู้ป่วยเด็กควรพิจารณาถึงความสามารถในการเรียนรู้ของเด็กในวัยต่างๆ และสถานะทางด้านจิตใจของเด็ก (Dundee *et al.*, 2002) ดังนี้

7.1.1.1 เด็กเล็กอายุตั้งแต่แรกคลอดถึง 5 ปี ควรให้คำปรึกษากับผู้ปกครองหรือผู้ดูแลผู้ป่วยโดยตรง

7.1.1.2 เด็กอายุตั้งแต่ 6 – 12 ปี เด็กในวัยนี้สามารถเรียนรู้และรู้จักใช้ความคิดมากขึ้น การให้คำปรึกษาสามารถให้ทั้งผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยไปพร้อมๆกัน โดยใช้คำอธิบายง่ายๆ อาจมีอุปกรณ์ช่วยสอน ได้แก่ ภาพสี รูปการ์ตูน ตุ๊กตา วิดีโอเทปที่น่าสนใจ

7.1.1.3 เด็กอายุตั้งแต่ 13 ปีจนถึงเริ่มเข้าสู่วัยรุ่นผู้ใหญ่ เป้าหมายการให้คำปรึกษาจะอยู่ที่ตัวผู้ป่วยเป็นหลัก ทั้งข้อมูลเกี่ยวกับยาและการดูแลตนเอง

## 7.2 การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคชนิดเรื้อรัง

ผู้ป่วยที่เป็นโรคชนิดเรื้อรังเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยาเป็นประจำทุกวันอย่าง ต่อเนื่องและสม่ำเสมอ บทบาทของเภสัชกรจะเน้นไปในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสมในเด็ก สอนทักษะการดูแลตนเอง แนะนำให้ผู้ป่วยมาตามแพทย์นัด และมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องเพื่อติดตามการให้ความร่วมมือในการใช้ยา การตอบสนองต่อการรักษา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Munzenberger, 1976; Wagner, 2000; Dundee *et al.*, 2002) ดังตัวอย่างต่อไปนี้

### 7.2.1 ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหืด

เภสัชกรจะให้คำปรึกษาต่อทั้งผู้ดูแลผู้ป่วยและตัวผู้ป่วยเอง โดยให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและแนวทางการรักษา รายละเอียดเกี่ยวกับยาที่ได้รับรวมถึงวิธีการใช้ยาที่ถูกต้อง ส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม และสอนเทคนิควิธีการใช้ยาพ่น

### 7.2.2 ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคเบาหวาน

บทบาทของเภสัชกรจะเน้นเกี่ยวกับการดูแลให้มีการใช้ยาอย่างเหมาะสม และถูกต้องกับชนิดของโรคเบาหวานในผู้ป่วยเด็กทั้งเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2

### 7.3 การศึกษาถึงผลการศึกษาให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยเด็ก

Chan และคณะ (2001) ได้ทำการศึกษาตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 1997 จนถึง เดือนมกราคม ปี ค.ศ. 1999 เริ่มต้นตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยเด็กจำนวน 107 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด จะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคปอดร่วมกับกุมารแพทย์ ทั้งผู้ป่วยและครอบครัวจะได้รับความรู้เกี่ยวกับแนวทางการรักษาโรคและเป้าหมายในการรักษาจากเภสัชกรและพยาบาลซึ่งผ่านการฝึกฝนทางด้านโรคหืด ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 79 คนที่มารับการตรวจรักษาต่อในแผนกผู้ป่วยนอก และได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรโดยเภสัชกรให้ความรู้เกี่ยวกับโรคหืด อธิบายเป้าหมายในการรักษา ประเมินผลความร่วมมือในการใช้ยาและเทคนิคการใช้ยา พร้อมทั้งให้คำแนะนำการใช้ยา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 71 คน (ร้อยละ 90) ไม่ต้องกลับมารักษาในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลในระยะเวลา 2 ปี ในปี ค.ศ. 1998 และ 1999 พบว่าจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในเนื่องจากโรคหืดลดลงเมื่อเทียบกับปี ค.ศ. 1997 โดยปี ค.ศ. 1997 มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในในอัตรา 3.2 ครั้งต่อผู้ป่วย 1,000 คน ลดลงเป็น 2.1 ครั้งต่อผู้ป่วย 1,000 คน ( $p < 0.01$ ) และ 1.9 ครั้งต่อผู้ป่วย 1,000 คน ( $p < 0.01$ ) ตามลำดับ

การศึกษาโดย Malik และ Hampton (2002) ศึกษาผลของการให้การดูแลผู้ป่วยโรคหืดตั้งแต่เดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 1999 จนถึงเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2001 โดยเภสัชกรเป็นผู้ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเด็กพร้อมผู้ดูแลผู้ป่วยในขณะที่รักษาตัวในแผนกผู้ป่วยใน เกี่ยวกับสาเหตุของการเกิดโรค การใช้ยา ผลของยาต่อโรค และสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดโรค อุปกรณ์ช่วยสอนได้แก่ วิดีโอเทป แผ่นพับซึ่งอธิบายเกี่ยวกับโรค แผนการรักษา คำแนะนำวิธีการใช้อุปกรณ์พ่นยา การออกกำลังกายที่เหมาะสมและการควบคุมปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดโรค หลังจากนั้นก็มีพยาบาลและ respiratory therapist แนะนำเรื่องการดูแลผู้ป่วย จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีทั้งสิ้น 69 คน พบว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีความถี่ของการมารักษาที่แผนกฉุกเฉิน และรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยในลดลงจาก 106 ครั้งเป็น 51 ครั้งเมื่อเทียบกับก่อนให้คำแนะนำ

Munzenberger และคณะ (2002) ศึกษาถึงผลของการให้การดูแลรักษาโรคหืดอย่างใกล้ชิดและเหมาะสมในผู้ป่วยเด็กโดยแพทย์ซึ่งยึดตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหืด ร่วมกับการให้ความรู้แก่ผู้ดูแลผู้ป่วยอย่างละเอียดโดยเภสัชกร ความรู้ที่ได้ได้แก่ การอธิบายความหมายของโรค ปัจจัยที่มีผลกระตุ้นการเกิดโรค อาการเตือน แนวทางการรักษาโรค ความรู้เกี่ยวกับยาและการใช้ยา การเฝ้าระวังและติดตามประเมินอาการของผู้ป่วยที่บ้าน และการใช้ peak flow meter นอกจากนี้เภสัชกรยังมีหน้าที่สอนผู้ป่วยพร้อมผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับเทคนิควิธีการใช้อุปกรณ์พ่นยาด้วย ในการติดตามผู้



ป่วยครั้งต่อไป เกสซ์กรจะประเมินเทคนิคการใช้ยาของผู้ป่วยพร้อมแนะนำวิธีการใช้ยาที่ถูกต้อง และกระตุ้นให้ผู้ป่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กจำนวน 29 คน อายุตั้งแต่ 7 - 17 ปี ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปี มีผู้ป่วยจำนวน 20 คนจาก 29 คน ที่ติดตามครบตลอดการศึกษา ผลการศึกษาพบว่าคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโดยรวม และเมื่อแยกเป็นมิติต่าง ๆ ได้แก่ มิติทางด้านการทำกิจกรรม มิติทางด้านอาการ และมิติทางด้านอารมณ์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) ผลการประเมินความเข้าใจของผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับโรคและการรักษาโรค ความถี่ของการเกิด nocturnal asthma และจำนวนวันที่เกิดอาการ ให้ผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) ความถี่ของการเข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ส่วนความถี่ของการเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลพบว่าลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นกับความเข้าใจของผู้ดูแลผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น การลดลงของการเกิด nocturnal asthma และจำนวนวันที่เกิดอาการ

การศึกษาของ Matter และคณะ (1975) ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มารับการรักษาโรคหุ้ชั้นกลางอักเสบและได้รับยาคลับไปรับประทานที่บ้าน พบว่าผู้ดูแลผู้ป่วยไม่มีความรู้หรือมีความเข้าใจที่คลาดเคลื่อน เกี่ยวกับยาที่ได้รับ โดยมักจะให้ยาที่บรรเทาอาการ ได้อย่างชัดเจนมากกว่ายาปฏิชีวนะซึ่งไม่เห็นผลการรักษาทันทีทันใด ทำให้หยุดใช้ยาปฏิชีวนะเมื่ออาการของผู้ป่วยดีขึ้น ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีเพียงร้อยละ 8.5 เท่านั้นที่ได้รับยาปฏิชีวนะครบตามระยะเวลาการรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งผู้ดูแลผู้ป่วยได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรเกี่ยวกับวิธีใช้ยาอย่างละเอียด โดยการอธิบายและแจกคำแนะนำ ที่มีรายละเอียดวิธีใช้ยา การใช้อุปกรณ์त्वยาจะได้รับยาปฏิชีวนะครบตามระยะเวลาการรักษาถึงร้อยละ 51 และมักเห็นความสำคัญของการใช้ยา และ ให้ความร่วมมือใช้ยาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับคำแนะนำตามปกติ

สำหรับการศึกษาของ McMahon และคณะ (1997) ซึ่งศึกษาในผู้ดูแลผู้ป่วยจำนวน 90 คน แสดงให้เห็นว่าการให้ความรู้แก่ผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้อุปกรณ์त्वยาอย่างละเอียด จะสามารถ ลดความผิดพลาดจากการตวงยาน้ำได้ โดยเภสัชกรอธิบายวิธีการใช้กระบอกฉีดยา และขีดเส้นเครื่องหมายที่ระดับยาที่ต้องการ จะทำให้ผู้ดูแลผู้ป่วยทุกรายสามารถตวงยาน้ำได้ถูกต้องและทราบจำนวนมือที่ต้องให้ยาในหนึ่งวัน ในขณะที่กลุ่มซึ่งได้รับคำแนะนำโดยการอธิบายเพียงอย่างเดียวแต่ไม่ได้ชี้ให้เห็นถึงระดับยาที่ต้องการสามารถตวงยาโดยใช้กระบอกฉีดยาได้ถูกต้องเพียงร้อยละ 60 เท่านั้น

จึงเห็นได้ว่าบทบาทของเภสัชกรในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยเด็กนั้น จะเน้นแก่ผู้ดูแลผู้ป่วยเป็นหลัก หรืออาจให้รวมไปกับผู้ป่วยหากเป็นเด็กโต โดยบทบาทของเภสัชกรจะเป็นผู้ให้ความรู้ ได้แก่ ความรู้ในเรื่องโรค สาเหตุและปัจจัยที่มีผลต่อโรค แนวทางการรักษา เป้าหมายของการรักษา ความรู้เกี่ยวกับยาและวิธีการใช้ยาอย่างละเอียด การเลือกใช้อุปกรณ์त्वยาที่มีมาตรฐาน

ฐานและวิธีการตรวจหา ซึ่งผลการศึกษาที่ผ่านมามีแนวโน้มว่าจะช่วยเพิ่มความร่วมมือ ในการใช้ยาและเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

### การประเมินความรุนแรงของภาวะหัวใจวายในเด็ก (Assessment of the severity of heart failure in pediatric patients)

เนื่องจากการเกิดภาวะหัวใจวายในเด็กมีสาเหตุที่แตกต่างจากในผู้ใหญ่ และการประเมินภาวะหัวใจวายในผู้ใหญ่โดยใช้ The New York Heart Association Classification (NYHA classification) นั้น เป็นการประเมิน functional capacity แต่ไม่ได้ประเมินความรุนแรงของภาวะหัวใจวาย ซึ่งการประเมิน functional capacity จะประเมินได้ยากในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากไม่สามารถบอกอาการต่างๆได้

Connolly และคณะ (2001) จึงได้จัดทำเกณฑ์ที่ใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะหัวใจวาย ในเด็ก (NYU PHFI) ซึ่งสามารถนำไปใช้ได้กับเด็กทุกช่วงอายุ โดยพิจารณาจาก อาการแสดง ความผิดปกติที่ตรวจพบ และยาที่ใช้รักษา และรวบรวมคะแนนตามที่ได้กำหนดไว้ โดยคะแนน จะเริ่มตั้งแต่ 0 (ไม่มีอาการหัวใจวาย) จนถึง 30 (อาการหัวใจวายขั้นรุนแรง) เกณฑ์ดังกล่าวได้ผ่านการทดสอบทั้ง ความตรงและความเที่ยง ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 The New York University Pediatric Heart Failure Index

| Score | Signs and symptoms   |
|-------|--|
| +2    | Abnormal ventricular function by echocardiogram or gallop        |
| +2    | Dependent edema or pleural effusion or ascites                   |
| +2    | Failure to thrive or cachexia                                    |
| +1    | Marked cardiomegaly by x-ray or by physical examination          |
| +1    | Reported physical activity intolerance or prolonged feeding time |
| +2    | Poor perfusion by physical examination                           |
| +1    | Pulmonary edema by x-ray or by auscultation                      |
| +2    | Resting sinus tachycardia  |
| +2    | Retractions  |
|       | Hepatomegaly   |
| +1    | < 4 cm below costal margin                                       |
| +2    | > 4 cm below costal margin                                       |
|       | Observed tachypnea or dyspnea                                    |

|                    |   |
|--------------------|---|
| +1                 | Mild to moderate  |
| +2                 | Moderate to severe  |
| <b>Medications</b> |   |
| +1                 | Digoxin   |
|                    | Diuretics   |
| +1                 | Low to moderate dose  |
| +2                 | High dose or more than 1 diuretic   |
| +1                 | ACE inhibitors or non-ACE inhibitor vasodilators or angiotensin receptor blockers |
| +1                 | $\beta$ -blockers   |
| +2                 | Anticoagulants not related to prosthetic valve                                    |
| +2                 | Anti-arrhythmic agents or ICD   |
| <b>Physiology</b>  |   |
| +2                 | Single ventricle  |

คำย่อ: ACE, Angiotensin-converting enzyme; ICD, implantable cardiac defibrillator.

ที่มา : Connolly *et al.*, 2001