

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลกระทบของภาวะโลหิตจางต่อผลลัพธ์การรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

อิศรา อนงค์จรรยา¹ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา¹ อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์¹ เอกรัฐ รัชฎาธิ์ธำรง¹ ชาทรี ชัยอดิศักดิ์โสภา¹
ธนาวัฒน์¹ รัตนธรรมเมธิ¹ และ อรินทยา พรหมนิธิกุล²

¹หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ²หน่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ความเป็นมา ภาวะโลหิตจางเป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ซึ่งอาจทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง แย่ลงได้ วัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาผลกระทบของภาวะโลหิตจางต่อผลลัพธ์รวมในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ได้แก่ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเสียชีวิต **วิธีการวิจัย** เป็นการศึกษา case-control แบบไปข้างหน้าของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โดยแบ่งผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะโลหิตจาง และติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจะได้รับการหาสาเหตุและให้การรักษาหากทำได้ **ผลการศึกษา** ในผู้ป่วยจำนวน 100 คนที่ทำการศึกษา พบว่า 49 คนมีภาวะโลหิตจาง และ 51 คน ไม่มีภาวะโลหิตจาง ค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีโลหิตจางคือ 68 ปี และ 58 ปี ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะโลหิตจางคือ 10.4 (7.1-12.8) กรัมต่อเดซิลิตร และ 13.7 (12.0-16.8) กรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ($p < 0.001$) ค่า ejection fraction ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (ร้อยละ 33.2 กับ ร้อยละ 31.9, $p = 0.65$) สาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 79.5) เกิดจาก underproductive anemia โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดคือ บั๊จจัยหลายอย่างรวมกันทั้งอายุ โรคร่วมอื่นรวมกับไตวายเรื้อรัง (ร้อยละ 40.9) พบว่า 1-year event free survival (EFS) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง คือร้อยละ 34.7 กับร้อยละ 66.7 ($p = 0.02$) ตามลำดับ จาก cox regression analysis พบว่าบั๊จจัยที่มีผลต่อ EFS คือภาวะโลหิตจาง (hazard ratio [HR] 2.01, 95%CI: 1.09-3.77, $p = 0.018$) และระดับ NYHA 3-4 (HR 1.76, 95%CI: 1.01-3.31, $p = 0.044$) **สรุป** ภาวะโลหิตจางสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่แย่กว่าทั้งการเข้านอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง จึงควรให้ความสำคัญในการหาสาเหตุและแก้ไขภาวะโลหิตจาง

คำสำคัญ : ● Anemia ● Chronic heart failure ● CHF ● Underproductive anemia ● Renal anemia

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2562;29:47-54.

ได้รับต้นฉบับ 22 สิงหาคม 2561 แก้ไขบทความ 31 สิงหาคม 2561 รับลงตีพิมพ์ 14 กุมภาพันธ์ 2562

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ถนนห้วยแก้ว ตำบลสุเทพ อำเภอเมืองเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50200 E-mail: Lalita.n@cmu.ac.th

Original Article

Effects of anemia on clinical outcomes among patients with chronic heart failure

Itsara Anongjanya¹, Lalita Norasetthada¹, Adisak Tantiworawit¹, Ekarat Rattarittamrong¹, Chatree Chai-Adisaksopha¹, Thanawat Rattanathammethee¹ and Arintaya Phrommintikul²

¹Division of Hematology; ²Division of Cardiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract:

Background: Anemia is frequently observed among patients with chronic heart failure (CHF) and may cause adverse effects. The primary objective was to study the effects of anemia on the composite endpoint (hospitalization and mortality) among patients with CHF. **Methods:** This was a prospective case control study recruiting patients with a CHF diagnosis and followed up in the heart failure clinic. The patients were classified in 2 groups using the WHO criteria of anemia and followed up for 12 months. For anemic patients, the causes of anemia were evaluated and corrected whenever possible. **Results:** The study enrolled 100 patients with CHF, 49 patients with anemia, and 51 patients with normal hemoglobin (Hb). The median ages among anemic and non-anemic patients were 68 and 58 years, respectively. Mean Hb among patients with and without anemia were 10.4 (7.1-12.8) g/dL and 13.7 (12.0-16.8) g/dL, respectively ($p < 0.001$). Mean ejection fraction between the 2 groups were comparable (33.2 vs. 31.9%, $p = 0.65$). The majority of patients (79.5%) had underproductive anemia, commonly from multifactorial factors (40.9%). The 1-year event-free survival (EFS) rates among anemic and non-anemic patients were 34.7% and 66.7%, respectively ($p = 0.02$). From Cox-regression analysis, the anemia (hazard ratio [HR] 2.01, 95%CI: 1.09-3.77, $p = 0.018$) and NYHA 3-4 (HR 1.76, 95%CI: 1.01-3.31, $p = 0.044$) were associated with poor EFS. **Conclusion:** Anemia adversely affected outcomes including hospitalization and survival among patients with CHF. Therefore, the causes of anemia should be investigated and corrected.

Keywords : ● Anemia ● Chronic heart failure ● CHF ● Underproductive anemia ● Renal anemia

J Hematol Transfus Med. 2019;29:47-54.

บทนำ

การดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับในอดีตไม่ว่าจะเป็นการดูแลในแง่ของการใช้ยาในการรักษา การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การทำ cardiac rehabilitation การดูแลเรื่องภาวะโภชนาการที่เหมาะสม ตลอดจนการดูแลรักษาโรคร่วม เพื่อหวังที่จะเพิ่มคุณภาพชีวิต การทนต่อการออกกำลังกายได้มากขึ้น ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการตาย แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังก็ยังคงมีการจำกัดกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวัน และความทนต่อการออกกำลังกายแม้จะได้รับการรักษาตามมาตรฐานแล้วก็ตาม โดยปัจจัยส่งเสริมที่สำคัญคือระดับความรุนแรงของโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง นอกจากนั้นภาวะโลหิตจางยังอาจจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งเสริมให้ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังมีการจำกัดกิจกรรมในชีวิตประจำวัน และความทนต่อการออกกำลังกายอีกด้วย^{1,2} ซึ่งภาวะโลหิตจาง เป็นปัญหาที่สำคัญและพบได้บ่อยอย่างหนึ่งในการให้การดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ซึ่งความชุกของภาวะโลหิตจางนั้นค่อนข้างจะแตกต่างกันไปตามการศึกษา ซึ่งพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 4-61¹ ซึ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่พบได้บ่อยได้แก่ iron deficiency anemia³ chronic renal insufficiency hemodilution⁴ ผลข้างเคียงจากการใช้ยาต่างๆ⁵ การลดลงของการสร้าง erythropoietin⁶ และ anemia of chronic disease (ACD)⁷ ในแง่ของ ACD นั้นแม้ว่าเดิมจะไม่ได้กล่าวถึงว่าการมีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเป็นสาเหตุของการเกิด ACD แต่ก็มีการศึกษาสนับสนุนว่าการมีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cytokines ต่างๆ ได้แก่ TNF-alpha⁸ และโดยเฉพาะ interleukin-6¹ รวมไปถึงการเกิด liver congestion⁹ พบว่าทำให้มีระดับ hepcidin สูงมากขึ้น⁸ และทราบกันดีว่าสาร hepcidin เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิด anemia of chronic disease ซึ่งมีการศึกษาสนับสนุนว่าการที่มีภาวะโลหิตจางจะส่งผลกระทบต่อผลของการดูแลรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ทั้งในแง่ของ functional class ความสามารถในการออกกำลังกาย การนอนโรงพยาบาล และอาจจะรวมไปถึงอัตราการเสียชีวิต¹⁰⁻¹² จากการศึกษาติดตามผู้ป่วยในช่วง 6 เดือนถึง 5 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยจะมีอัตราการตายมากกว่าคนที่ไม่มีภาวะโลหิตจางมากถึง 1.96 เท่า¹³ แต่ในบางการศึกษานั้น พบว่าการมีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังไม่ได้ส่งผลกระทบต่ออัตราการตายแต่อย่างใด¹⁴ ได้มีการพยายามหาข้ออธิบายถึงปัจจัยที่ทำให้ภาวะโลหิตจางส่งผลกระทบต่อการทำงานของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากหลายกลไกได้แก่ การมีภาวะโลหิตจางจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลง

ความสามารถในการจับตัวของเม็ดเลือดแดงต่อออกซิเจน หรือ มีการเปลี่ยนแปลงของ oxygen dissociation curve ซึ่งส่งผลจะทำให้มีการจับกันของเม็ดเลือดแดงและออกซิเจนแย่ง มีการเพิ่มขึ้นของ 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) ซึ่งส่งผลทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นลงด้วย¹⁵ อีกทั้งภาวะโลหิตจาง จะทำให้มีการลดลงของ systemic vascular resistance (SVR) โดยผ่านทางกระบวนการของ nitric oxide ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง จนนำมาซึ่งการกระตุ้นของ neurohormonal cascade ผ่าน renin-angiotension system และมีการกระตุ้น sympathetic system ผลรวมทั้งหมดจะมีการลดลงของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงที่ไต (renal blood flow) และหลอดเลือดฝอยที่ไต (glomerular filtration rate) ทำให้มีการคั่งของสารน้ำ (salt and water retention) ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน หรือ hemodynamic load และ volume overload ได้ นอกจากนั้นยังอาจจะส่งผลกระทบยาวได้แก่การมี LV remodeling จนอาจจะนำไปสู่การแย่งลงของอาการหัวใจล้มเหลวในที่สุด^{1,16} ในการศึกษาที่ผ่านมา มีการรายงานเรื่องของความชุกของภาวะโลหิตจาง สาเหตุของโลหิตจางในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตลอดจนผลกระทบที่ค่อนข้างหลากหลายและแตกต่างกัน ส่วนหนึ่งคือระดับ hemoglobin ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางที่แตกต่างกัน พื้นที่ที่ทำการศึกษา และประชากรที่เป็นเป้าหมายในการศึกษาที่แตกต่างกัน รวมไปถึงข้อมูลในแง่ของผลกระทบของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวของประชากรในคนไทยมีน้อยมาก จึงเป็นที่มาที่ต้องการทำการศึกษานี้เพื่อศึกษาถึงผลกระทบของภาวะโลหิตจางต่อผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง เพื่อหวังว่าจะเป็นในการเก็บรวบรวมข้อมูลและอาจจะเป็นการพัฒนาการดูแลการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาผลกระทบของภาวะโลหิตจางต่อผลลัพธ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ได้แก่ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเสียชีวิต

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาถึงสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

วัสดุและวิธีการ

ประชากร

ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่คลินิกหัวใจเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2558 โดยมี inclusion criteria คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค

หัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และสามารถติดตามการรักษาได้ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี ส่วน exclusion criteria คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องหรือไม่สามารถให้การยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยตนเองได้

วิธีการ

การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) โดยรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ วันเกิด เพศ New York heart association class (NYHA) ejection fraction สาเหตุของโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โรคร่วมอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันสูง โรคไตวายเรื้อรัง ตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) ปี 2013 โรคข้อเรื้อรัง โรคตับแข็ง และประวัติการเข้ารับการผ่าตัดหัวใจในอดีต ระดับ creatinine เพื่อนำไปคำนวณเป็น estimate glomerular filtration rate (GFR) ตามสูตรของ The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ระดับ albumin และยารักษาเฉพาะของหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย จะมีการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อเป็นการประเมินและค้นหาสาเหตุของภาวะโลหิตจาง ได้แก่ การตรวจนับความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) รวมไปถึง iron study, reticulocyte count, serum protein electrophoresis, thyroid function test และ stool occult blood หากพบสาเหตุของภาวะโลหิตจาง ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางนั้นตามมาตรฐานการรักษา โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการจะได้รับการติดตามผลลัพธ์ของภาวะโรคหัวใจล้มเหลวเป็นระยะเวลา 1 ปี

นิยาม

ภาวะโลหิตจาง หมายถึงระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 13.0 กรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย หรือต่ำกว่า 12.0 กรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง ตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางขององค์การอนามัยโลก Underproductive anemia หมายถึง ภาวะโลหิตจางจากการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ลดลง เมื่อระดับ corrected reticulocyte count ที่น้อยกว่าร้อยละ 2 หรือค่า absolute reticulocyte count น้อยกว่า 75×10^3 ต่อลิตร Event หมายถึง การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือการเสียชีวิต Event free survival (EFS) หมายถึง ระยะเวลาจากวันที่เริ่มเข้าโครงการ ถึงวันที่มีชีวิตอยู่ ณ วันที่ติดตามครั้งสุดท้าย หรือวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต

Cardiac event free survival (EFS) หมายถึงระยะเวลาจากวันที่เริ่มเข้าโครงการ ถึงวันที่มีชีวิตอยู่ ณ วันที่ติดตามครั้งสุดท้าย หรือวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตอัน

เนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลว

ขนาดของประชากร

จำนวนประชากรกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา ที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 80% beta error 0.2 และ alpha error 0.05 อัตราส่วนระหว่าง case และ control เท่ากับ 1:1 ได้จำนวนกลุ่มประชากรกลุ่มละ 44 คน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์ตามลักษณะของข้อมูลที่ได้ ได้แก่ ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous variable) ที่มีการกระจายของข้อมูลปกติ (normal distribution) ใช้รายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) โดยใช้การวิเคราะห์เปรียบเทียบด้วย student t test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายของข้อมูลไม่ปกติ จะรายงานเป็นค่ามัธยฐาน (median) และใช้สถิติวิเคราะห์เปรียบเทียบด้วย nonparametric test ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical variable) รายงานเป็นร้อยละ (%) โดยใช้ Chi-square หรือ Fisher's exact test ส่วน survival curve แสดงด้วย Kaplan-Meier method และวิเคราะห์เปรียบเทียบด้วย log-rank test โดยข้อมูลที่มี p -value < 0.1 จะถูกนำมาวิเคราะห์ต่อเป็น multivariate analysis ด้วยสถิติ Cox regression

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 100 ราย มีผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจำนวน 49 คน และไม่มีภาวะโลหิตจาง 51 คน (Table 1) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโลหิตจางมีค่ามัธยฐานของอายุมากกว่าคือ 67 (30-94) ปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีโลหิตจางคือ 56 (18-85) ปี ($p = 0.002$) สัดส่วนของเพศชายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะโลหิตจางคือ ร้อยละ 59.2 และ ร้อยละ 74.5 ตามลำดับ ($p = 0.10$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโลหิตจาง ค่าเฉลี่ยของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะโลหิตจางคือ 10.4 กับ 13.7 กรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.001$) กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางมีแนวโน้มที่จะพบผู้ป่วยที่มีค่า NYHA class 3-4 ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 30.6 กับ 15.7, $p = 0.076$) ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ ejection fraction ใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 33.2 กับ ร้อยละ 31.9, $p = 0.65$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโลหิตจางร่วม มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีสาเหตุสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่า คือ ร้อยละ 67.3 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโลหิตจางคือร้อยละ 45.1 ($p = 0.025$) ทำให้มีอัตราการใช้ยา nitrates มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง คือร้อยละ 49.0 เมื่อเทียบกับร้อยละ 25.5 ในผู้ป่วยที่ไม่มีโลหิตจาง ($p = 0.015$) และสัดส่วนของผู้ที่ได้รับ

Table 1 Clinical Characteristics of patients

Characteristics	Non-anemia (n = 51)	Anemia (n = 49)	p-value
Age (median), year	56 (18-85)	67 (30-94)	0.001
Male gender, %	74.5	59.2	0.103
Hemoglobin (mean), g/dL	13.7 (12.0-16.8)	10.4 (7.1-12.8)	< 0.001
WBC (mean), $\times 10^9/L$	7.8 (3.7-16.8)	6.5 (2.2-10.3)	0.006
Platelet (mean), $\times 10^9/L$	212 (82-353)	197 (69-362)	0.282
NYHA class 3-4, %	15.7	30.6	0.076
Ejection fraction (mean), %	31.9 (9-75)	33.24 (12-77)	0.651
Cardiac cause of heart failure, %	45.1	67.3	0.025
Heart failure drugs, %			
Beta blockers	92.2	100	0.118
ACEIs/ ARBs	86.3	71.4	0.068
Spironolactone	94.1	73.5	0.005
Diuresis	92.2	98.0	0.363
Hydralazine	21.6	28.6	0.419
Nitrates	25.5	49.0	0.015
Digoxin	33.3	14.3	0.026
Underlying disease, %			
Hypertension	62.7	61.2	0.876
Diabetics	41.2	36.7	0.640
Dyslipidemia	58.8	40.8	0.072
Chronic kidney disease stage ≥ 3	21.6	46.9	0.005
Cirrhosis	2.0	8.2	0.200
Previous cardiac surgery	15.7	24.5	0.271

spironolactone ในกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางจะน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่มีโลหิตจาง (ร้อยละ 73.5 กับ ร้อยละ 94.1, $p = 0.005$) โรคไตวายเรื้อรังตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไปพบมากกว่าในผู้ป่วยที่มีโลหิตจางคือร้อยละ 46.9 แต่พบเพียงร้อยละ 21.6 ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ($p = 0.007$)

สาเหตุของโลหิตจางในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 49 คนที่มีภาวะโลหิตจางได้รับการสืบค้นสาเหตุของภาวะโลหิตจางจำนวน 44 คน (Table 2) พบว่าสาเหตุของภาวะโลหิตจางส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79.5) เกิดจาก underproductive anemia ($n = 35$) ส่วนน้อยของผู้ป่วยมีโลหิตจางจากภาวะเลือดออกหรือเม็ดเลือดแดงแตก (occult bleeding or hemolysis) จำนวน 9 คน (ร้อยละ 20.4) มีผู้ป่วยจำนวน 5 คนที่ไม่มีข้อมูลของ reticulocyte count สาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่พบได้บ่อยที่สุดคือภาวะโลหิตจาง

Table 2 Cause of anemia in patients with chronic heart failure

Cause of anemia	n (%)
Occult bleeding or hemolysis	9 (20.4)
Underproductive anemia	35 (79.5)
Renal anemia	8 (18.1)
Iron deficiency anemia	5 (11.3)
Functional iron deficiency anemia	4 (9.1)
Multifactorial	18 (40.9)

เนื่องจากโรคไตวายเรื้อรัง (renal anemia) พบได้ในผู้ป่วย 8 คน (ร้อยละ 18.1) ภาวะการขาดธาตุเหล็ก 5 คน (ร้อยละ 11.3) และภาวะ functional iron deficiency anemia 4 คน (ร้อยละ 9.1) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ 18 คน (ร้อยละ 40.9) เกิดจากสาเหตุหลายประการร่วมกัน ได้แก่ ไตวายเรื้อรัง โรคร่วมและสูงอายุ

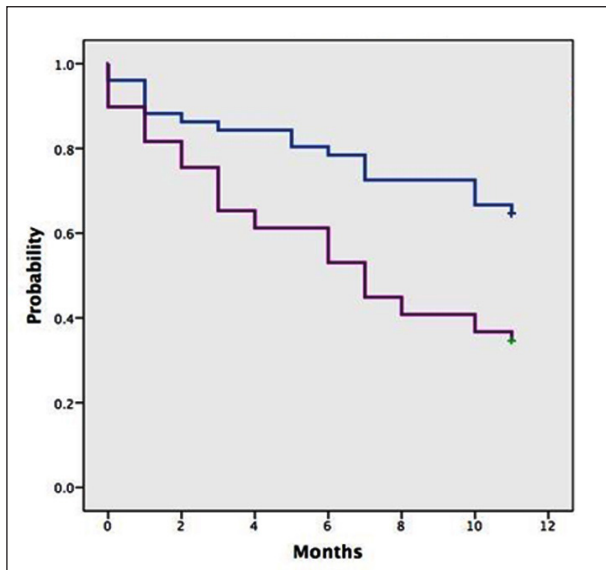


Figure 1 1-year EFS according to anemic status (purple line indicated anemic group; blue line indicated non-anemic group)

ผลของภาวะโลหิตจางต่อผลลัพธ์ของหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ในผู้ป่วยที่มีโลหิตจางจะมี EFS เมื่อติดตามผู้ป่วย 1 ปี ร้อยละ 34.7 เมื่อเทียบกับร้อยละ 66.7 ในผู้ป่วยที่ไม่มีโลหิตจาง ($p = 0.028$) (Figure 1) เมื่อวิเคราะห์ความเกี่ยวข้องเฉพาะการนอนโรงพยาบาลหรือการเสียชีวิตเฉพาะสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจ (cardiac event) ยังคงพบว่าผู้ป่วยโลหิตจางมี cardiac EFS ที่ 1 ปี ร้อยละ 48.4 เมื่อเทียบกับ ร้อยละ 72.1 ในผู้ป่วยที่ไม่มีโลหิตจาง ($p = 0.022$) (Figure 2)

จาก univariate analysis ปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ ระดับ NYHA (Table 3) แต่อายุ เพศ ejection fraction สาเหตุของหัวใจล้มเหลว ชนิดของยาควบคุมหัวใจล้มเหลว หรือโรคประจำตัว ไม่มีผลต่อภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อนำปัจจัยที่มี p -value < 0.1 มาทำการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis โดยใช้ cox regression พบว่าภาวะโลหิตจาง (HR 2.01, 95%CI: 1.09-3.77, $p = 0.018$) กับระดับ NYHA 3-4 (HR 1.76, 95%CI: 1.01-3.31, $p = 0.044$) เป็นปัจจัยอิสระที่ส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ที่ไม่ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงผลกระทบในด้านลบของภาวะโลหิตจางต่อผลลัพธ์ของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง กล่าวคือผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางมีอัตราการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิต

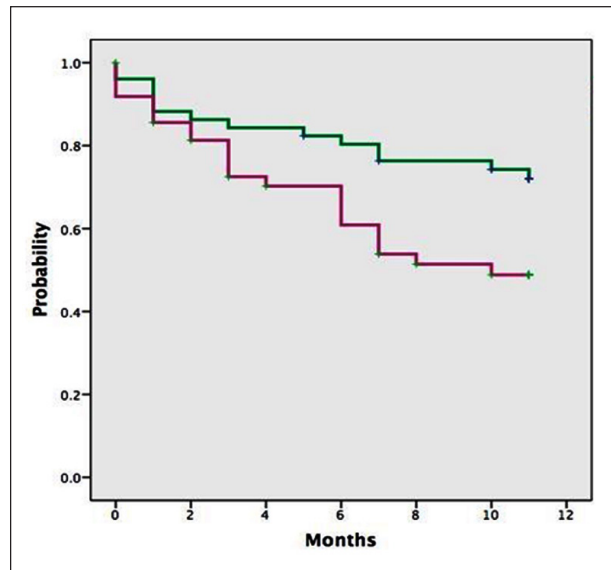


Figure 2 1-year cardiac EFS according to anemic status (red line indicated anemic group; green line indicated non-anemic group)

ชีวิตที่มากกว่า ทำให้มี EFS ที่ 1 ปีต่ำกว่าคือ ร้อยละ 34.7 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโลหิตจางคือร้อยละ 66.7 และภาวะโลหิตจางเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระของ EFS ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่เคยมีรายงานถึงผลกระทบในด้านลบของการมีโลหิตจางในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง¹⁷⁻²¹ โดยเฉพาะในการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยคนไทย ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective cross-sectional study²² ซึ่งให้พบผลกระทบในด้านลบของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเช่นเดียวกัน ได้มีความพยายามอธิบายถึงกลไกที่ภาวะโลหิตจางทำให้เกิดผลการรักษาที่แย่ลงในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังไว้หลายประการ ที่สำคัญคือภาวะโลหิตจางทำให้เกิด vasodilatation ทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal blood flow) ลดลง เกิดการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin system จนทำให้เกิดการคั่งของเกลือและสารน้ำ ทำให้เพิ่ม preload ของหัวใจจนนำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่ลงได้ การค้นหาสาเหตุของโลหิตจางในการศึกษานี้พบว่า เป็น underproductive anemia เป็นส่วนใหญ่ คือร้อยละ 79.5 ซึ่งสาเหตุที่พบได้บ่อยคือ ภาวะโลหิตจางเนื่องมาจากโรคไตวายเรื้อรังซึ่งพบได้ร้อยละ 18.1 แต่ผู้ป่วยร้อยละ 40.9 ที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดหรือมีสาเหตุร่วมกันหลายปัจจัย ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cytokines โดยเฉพาะ TNF α และ IL-6¹ ซึ่งอาจจะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ hepcidin⁸ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิด anemia of inflammation ได้

Table 3 Univariate analysis of factor predicting EFS

	Odd-ratio (95%CI)	p-value
Age	0.82 (0.67-1.004)	0.055
Male sex	1.09 (0.47-2.52)	0.832
Anemia	3.45 (1.51-7.85)	0.003
NYHA	2.57 (1.40-4.70)	0.002
Ejection fraction	0.99 (0.96-1.02)	0.625
Ischemic cause of heart failure	0.72 (0.32-1.59)	0.421
Heart failure medications		
Beta blockers	3.12 (0.31-31.14)	0.331
ACEIs/ARBs	1.12 (0.43-2.95)	0.806
Spironolactone	1.00 (0.34-2.91)	1.000
Diuresis	0.65 (0.10-4.08)	0.648
Hydralazine	0.72 (0.29-1.80)	0.489
Nitrate	1.53 (0.67-3.48)	0.302
Digoxin	0.51 (0.20-1.31)	0.164
Underlying disease		
Hypertension	1.40 (0.62-3.16)	0.411
Diabetes	1.28 (0.57-2.88)	0.539
Dyslipidemia	1.17 (0.53-2.57)	0.689
Chronic kidney disease stage ≥ 3	1.00 (0.43-2.28)	1.000
Cirrhosis	4.26 (0.45-39.54)	0.202
Previous cardiac surgery	0.77 (0.29-2.08)	0.618

ข้อจำกัดที่สำคัญในการทำการศึกษานี้คือระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาที่ค่อนข้างสั้น ทำให้ไม่สามารถตอบคำถามเพิ่มเติมว่าหากผู้ป่วยได้รับการรักษาจนไม่มีภาวะโลหิตจางแล้ว จะยังมีผลกระทบต่อที่เปลี่ยนแปลงไปหรือไม่ และผลกระทบต่อภาวะหัวใจล้มเหลวจะยังคงอยู่หรือไม่ อีกทั้งการศึกษานี้ไม่ได้ทำ match pair analysis จึงทำให้ baseline patient characteristic ระหว่างสองกลุ่มนั้นมีความแตกต่างกันโดยเฉพาะปัจจัยที่อาจจะส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวได้แก่ สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวและระดับ NYHA แต่อย่างไรก็ดีผู้จัดทำได้พยายามลดข้อจำกัดในด้านนี้ด้วยการทำ multivariate analysis เพื่อแสดงให้เห็นว่าโลหิตจางเป็นปัจจัยอิสระที่ส่งผลกระทบต่อภาวะหัวใจล้มเหลวจริงๆ

สรุป

ภาวะโลหิตจางทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังมีผลลัพธ์รวมของการเข้านอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตที่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง จึงควรเล็งเห็นความสำคัญในการสืบค้นสาเหตุของภาวะโลหิตจางและพิจารณาแก้ไขและให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Tang, Y.D. and S.D. Katz. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113:2454-61.
2. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
3. Divakaran V, Mehta S, Yao D, Hassan S, Simpson S, Wiegerinck E, et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol*. 2011;86:107-9.
4. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007;28:166-71.
5. Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2009;15:87-92.
6. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2232-7.

7. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223-5.
8. Martínez-Ruiz A, Tomel-Orsio PL, Sánchez-Más J, Pérez-Fornieles J, Vilchez JA, Martínez-Hernández P, et al. Soluble TNFalpha receptor type I and hepcidin as determinants of development of anemia in the long-term follow-up of heart failure patients. *Clin Biochem*. 2012;45:1455-8.
9. Ohno Y, Hanawa H, Jiao S, Hayashi Y, Yoshida K, Suzuki T, et al. Liver congestion in heart failure contributes to inappropriately increased serum hepcidin despite anemia. *Tohoku J Exp Med*. 2015;235:69-79.
10. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:423-9.
11. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;90:303-8.
12. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
13. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
14. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med*. 2005;165:2237-44.
15. Oski FA, Marshall BE, Cohen PJ, Sugerman HJ and Miller LD. The role of the left-shifted or right-shifted oxygen-hemoglobin equilibrium curve. *Ann Intern Med*. 1971;74:44-6.
16. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol*. 2004;17:749-61.
17. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107:226-9.
18. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1933-9.
19. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92:625-8.
20. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Cardiol Fail*. 2005;11:91-8.
21. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhyya B, Wesley-Farrington D, et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol*. 2004;93:1055-7.