

RETURN OF THE SPIRONOLACTONE

Oranee Tangphao

Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA 94305-5130, USA

ABSTRACT

Spironolactone has been a well-known diuretic of choice in treatment of ascites. It has also been used in the treatment of edema and hypertension. Recent data supported the evidence of aldosterone escape in patients with heart failure after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. This partial escape of renin angiotensin aldosterone blockade leads to the additional potential therapeutic effect of spironolactone. As an aldosterone receptor blocker, spironolactone may exhibit a therapeutic effect in patients with aldosterone escape phenomenon. Several clinical studies have been conducted to explore this new approach in patients with congestive heart failure and other cardiovascular diseases/disorders. Preliminary data supported the possible benefit in several groups of patients including heart failure, hypertension, acute myocardial infarction. At the present time, these data are limited to certain clinical conditions and may not be able to apply in all general clinical settings. The available publications are extensively reviewed in this paper. Further clinical efficacy evaluation should be conducted to support the use of spironolactone for its new indications. In conclusion, spironolactone, as an aldosterone blocker, is being investigated as an adjunctive drug of choice in patients with aldosterone escape phenomenon.

Key words: aldosterone, aldosterone escape, spironolactone, heart failure

Address correspondence and reprint requests to: Oranee Tangphao, MD. Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA 94305-5130, USA

บทนำ

เมื่อกล่าวถึง spironolactone นอกจากจะเป็นยาที่รู้จักและใช้กันมานาน ยานี้ยังเป็น ยาดัชนแบบ ของยาขับปัสสาวะ ในกลุ่ม potassium sparing spironolactone ออกฤทธิ์เป็น aldosterone antagonist (หรือเรียกอีกชื่อในปัจจุบันว่า mineralocorticoid antagonist หรือ MR) spironolactone ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ mineralocorticoid receptor แบบ competitive โดยที่ไม่กระตุ้นให้เกิด signal transduction ดังนั้น spironolactone จึงออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ endogenous aldosterone นั้นเอง

ฤทธิ์ที่สำคัญและรู้จักกันดีของ aldosterone คือฤทธิ์ที่ไต โดยที่ aldosterone จะถูกนำเข้าสู่ เซลล์เยื่อบุ โดยผ่านทาง basolateral membrane และจะเข้าไปจับที่ MR และเกิดเป็น MR-aldosterone complex ซึ่งจะเข้าสู่ นิวเคลียสของเซลล์และออกฤทธิ์ที่ DNA ชนิดที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนนี้ และควบคุม expression ของ aldosterone-induced proteins (AIPs)¹ aldosterone receptor จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกับ steroid hormones, thyroid hormones, vitamin D และ retinoids¹

AIPs มีหน้าที่หลายอย่างในร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งออกฤทธิ์ต่อ Na⁺ channel ผลของการมี AIPs เพิ่มขึ้นนั้นจะทำให้มีการเคลื่อนไหวยของ Na⁺ มากขึ้นที่เยื่อผิวของท่อไต (luminal membrane) และเพิ่มการทำงานของ Na⁺ pump ซึ่งทำให้มีการส่งผ่าน NaCl ผ่านเซลล์เยื่อบุมากขึ้น ผลโดยรวมทางคลินิกของ aldosterone จะทำให้เกิดการคั่งของโซเดียม โปแตสเซียมในเลือดต่ำ และ

ความดันโลหิตสูงได้ ภายหลังมีการศึกษาฤทธิ์อื่นๆของ aldosterone อีกหลายอย่าง และพบว่า aldosterone เกี่ยวข้องกับการเกิด ventricular arrhythmia โดยอาจเกี่ยวข้องกับการสูญเสียแมกนีเซียม หรือ เกี่ยวข้องกับการควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติ หรือ อาจเกิดมาจากการที่ aldosterone ทำให้เกิด myocardial ischemia หรือ fibrosis^{2,3} และเป็นที่ยอมรับกันว่าการเกิด ventricular arrhythmia อาจมีส่วนเกี่ยวข้องโดยตรงกับอัตราการตายของผู้ป่วย ดังนั้นการที่มี aldosterone มากกว่าปรกติจึงไม่น่าจะเป็นผลดีต่อผู้ป่วยที่มีโรคของหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อน การที่ aldosterone มีฤทธิ์เป็น arrhythmogenic substance⁴ จึงเป็นที่มาของแนวทางการรักษาที่ว่า การหาวิธียับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone น่าจะเป็นผลดีต่อผู้ป่วยหัวใจวายหรือความดันโลหิตสูง

ในปัจจุบันมีการศึกษาฤทธิ์ของ aldosterone มากขึ้นเรื่อยๆและพบว่า ฤทธิ์ของ aldosterone ที่อวัยวะอื่นๆนอกเหนือจากไตอาจมีบทบาทในการควบคุมภาวะปรกติของร่างกายและอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคต่างๆ การศึกษาวิจัยระยะหลังพบว่า MR ไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะที่ไตแต่กระจายอยู่ในหลายระบบรวมทั้งระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาทส่วนกลางซึ่งเป็นที่สนใจกันมากขึ้นเรื่อยๆ อย่างไรก็ตามข้อมูลทางคลินิกในระบบอื่นๆนอกจากไตก็ยังมีไม่มากนัก ในการทดลองทางห้องปฏิบัติการพบว่า หลอดเลือดสามารถสร้าง aldosterone ได้ และ aldosterone ที่สร้างขึ้นก็สามารถออกฤทธิ์ได้ที่หลอดเลือดและหัวใจ⁵ ฤทธิ์ของ aldosterone ที่หัวใจและหลอดเลือดเป็นที่

สนใจกันมากในแง่การเกิดความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจวาย และการทำงานผิดปกติของ หัวใจทั้งในแง่การบีบตัวและจังหวะการเต้น ข้อมูลในห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับฤทธิ์ของ aldosterone ต่อทั้ง เซลล์บุหลอดเลือด และ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และ การที่ เซลล์บุ หลอดเลือด และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ^{5,6} สามารถสร้าง aldosterone ได้นั้นได้รับความ สนใจเป็นอันมากและมีข้อมูลสนับสนุนหลัก ฐานดังกล่าวมากขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งในแง่ฤทธิ์ของ aldosterone เอง และการที่ aldosterone ทำให้ angiotensin II มีผลต่อระบบหัวใจและ หลอดเลือดมากขึ้น⁷ ผลสรุปโดยรวมในแง่ ฤทธิ์ของ aldosterone ไม่เป็นผลดีต่อระบบ หัวใจและหลอดเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วยหัว ใจวาย นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับ aldosterone มีความสัมพันธ์กับ left ventri- cular mass เช่นเดียวกับหน้าที่โดยรวมของ angiotensin converting enzyme⁸ ในการศึกษา นี้ได้ศึกษาในอาสาสมัครปกติทั้งที่มี และไม่มี ความดันโลหิตสูง

ในแง่ของการสร้าง aldosterone ปัจจุบันพบว่า angiotensin เป็นเพียงหนึ่งใน ปัจจัยหลายประการที่สามารถกระตุ้นการ หลั่ง aldosterone ได้ ปัจจัยอื่นๆได้แก่ ระดับโปแตสเซียมในเลือด endothelin, catecholamine, histamine, acetylcholine และ prostaglandin เป็นต้น^{9,10} นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยบางประการที่เกี่ยวข้องกับการ ยับยั้งการสร้างและการหลั่ง aldosterone ได้ แก่ heparin, atrial natriuretic peptide (ANP) เป็นต้น^{9,10} ปัจจัยต่างๆเหล่านี้ ทำงานร่วมกันในการรักษาสมดุลย์ของระดับ

aldosterone ในร่างกายทั้งที่สร้างจากต่อม หมวกไตและที่อื่น ๆ

Aldosterone escape phenomenon

ตั้งแต่ปี 1981 Staessen et al. ได้ ติดตามศึกษาระดับของ angiotensin II, renin และ aldosterone ในพลาสมาของผู้ ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาด้วย angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) เป็นเวลานานถึง 1 ปี¹¹ พบว่า ระดับ angiotensin II ลดลงหลังจากได้รับ ยา ACEI ในขณะที่ระดับ renin เพิ่มขึ้น แต่ สิ่งที่เป็นที่น่าสังเกต คือ ระดับของ aldosterone ในเลือดลดลงอย่างชัดเจนใน ระยะแรกแต่กลับสู่ระดับปกติหรือสูงกว่า ปกติในเวลาต่อมา ปรากฏการณ์ rebound นี้เกิดขึ้นหลังได้รับ ACEI แม้ว่าจะเพิ่มขนาด ACEI ขึ้นก็ตาม ต่อมาได้มีการศึกษาอีก หลายครั้งในกลุ่มที่แตกต่างกันไป พบว่า ปรากฏการณ์นี้เกิดขึ้นจริงในผู้ป่วยที่ได้รับ ACEI ระยะเวลานานและเรียกปรากฏการณ์ นี้ว่า aldosterone escape¹¹ ปรากฏการณ์นี้ พบทั้งในผู้ป่วยหัวใจวาย¹²⁻¹⁴ ผู้ป่วยกล้ามเนื้อ หัวใจตายเฉียบพลัน¹⁵ และผู้ป่วยที่กล้ามเนื้อ หัวใจทำงานไม่ปกติ (left ventricular dysfunction)¹⁶

ตามที่ได้อธิบายมาแล้วว่า aldo- sterone ไม่ได้ให้ผลที่ดีต่อผู้ป่วยโรคหัวใจ และหลอดเลือด และจากฤทธิ์ที่เป็น arrhythmogenic อาจเกี่ยวข้องโดยตรงกับ อัตราการป่วยและตายของผู้ป่วยโรคหัวใจ และหลอดเลือด เมื่อเกิด aldosterone escape phenomenon ขึ้นจึงไม่น่าจะเป็นผลดี ต่อผู้ป่วย แนวทางการรักษาจึงมุ่งเน้นไปที่

aldosterone antagonist เพื่อขัดขวางฤทธิ์ของ aldosterone โดยตรง นอกจากฤทธิ์ที่กระตุ้นให้การเต้นของหัวใจผิดปกติแล้ว aldosterone ยังเกี่ยวข้องกับการสร้าง collagen และการเกิด remodeling ของหัวใจอีกด้วย^{17,18} ซึ่งก็ไม่น่าจะเป็นผลดีในผู้ป่วยหัวใจวายหรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจไม่ปกติอยู่ก่อน

กลไกการเกิด aldosterone escape มีสมมติฐานหลายประการที่พยายามอธิบายการที่ aldosterone กลับเพิ่มขึ้นอีกหลังจากที่ลดลงเมื่อได้รับ ACEI อาจเกิดเนื่องจากการสร้าง aldosterone ถูกกระตุ้นโดยปัจจัยหลายประการ ได้แก่ adrenocorticotrophic hormone, hyperkalemia, hypermagnesemia, angiotensin II, และ endothelin หรืออาจเกิดเนื่องมาจากการที่ clearance ของ aldosterone ลดลงเมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะหัวใจวายซึ่งทำให้มีเลือดไปเลี้ยงที่ตับลดลง^{11,19,20}

คำถามต่อมาคงเป็นว่า แม้ปรากฏการณ์นี้จะเกิดขึ้นจริง และมักเกิดเมื่อผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วระยะหนึ่ง บางรายงานกล่าวว่า อาจเกิดขึ้นหลังได้รับยาไปแล้วเพียง 12 สัปดาห์ ปรากฏการณ์นี้มีความสำคัญทางคลินิกมากน้อยเพียงไร และการที่ aldosterone เพิ่มขึ้นเป็นผลเนื่องจากการที่ระดับโปแตสเซียมในเลือดลดลงทำให้ร่างกายตอบสนองโดยการกระตุ้นใน aldosterone หลังมากขึ้น หรือเป็นปรากฏการณ์ที่ยาไม่สามารถกด renin-angiotensin-aldosterone ได้อย่างสมบูรณ์แบบทำให้มี aldosterone ออกมาในระยะ

หลังและมีผลต่อการเกิดหรือการดำเนินโรคในระยะต่อมา

อะไรคือบทบาทใหม่ของ spironolactone?

จากการศึกษาในระยะหลังสนับสนุนว่า aldosterone มีบทบาทในการควบคุมสมดุลโซเดียมทั้งในภาวะปกติและการเกิดโรคหัวใจวาย โดยทั่วไปการรักษาสมดุลของน้ำและโซเดียมนั้นต้องอาศัยระบบ neurohormonal หลายระบบร่วมกัน การที่ระบบ angiotensin II และ aldosterone ถูกกระตุ้นเป็นระยะเวลานานอาจมีส่วนทำให้กล้ามเนื้อหัวใจทำงานล้มเหลวได้^{9,16,20,21}

จากฤทธิ์ของ aldosterone เองและตลอดจนหลักฐานทางคลินิกที่สนับสนุนว่าการที่มี aldosterone สูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีหัวใจวายอยู่ด้วยนั้นเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของโรคและเป็นเหตุให้มีอัตราการตายสูงขึ้น จึงทำให้มีแนวทางในการรักษาภาวะหัวใจวายที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะในกรณีที่ได้รับ ACEI ไประยะหนึ่งแล้วอาการกลับเลวลงหรือไม่ดีขึ้น โดยการนำ spironolactone มาใช้ร่วมไปกับการรักษาที่ให้อยู่ก่อนก็อาจเป็นทางออกสำหรับผู้ป่วยที่มี aldosterone สูงกว่าปกติ ซึ่ง spironolactone หรือยาที่ออกฤทธิ์ขัดขวาง aldosterone จะช่วยรักษาระดับโปแตสเซียมและแมกนีเซียม ขณะเดียวกันจะช่วยลดการกระตุ้นให้เกิดการเต้นผิดปกติของหัวใจ และน่าจะมีฤทธิ์ cardioprotective effect ร่วมด้วย เนื่องจากสามารถป้องกัน myocardial fibrosis ได้^{2,3,18} ฤทธิ์ของ spironolactone ที่ยับยั้งการเกิด myocardial fibrosis^{22,23} นั้นอาจเกี่ยวข้องกับการที่ยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone

ที่ไปกระตุ้นให้เกิด upregulation ของ angiotensin II receptor subtype 1 ที่หัวใจ⁷

การศึกษาทางคลินิกจนถึงปัจจุบัน

โรคหัวใจวาย เป็นปัญหาที่สำคัญทางคลินิกที่ทำให้ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมีอัตราการตายและอัตราการป่วยสูงและเป็นปัญหาทางการรักษา ปัจจุบันนี้เชื่อกันว่า renin angiotensin aldosterone system มีบทบาทอย่างมากในการเกิดหัวใจวาย และยังมีผลเกี่ยวเนื่องกับการรักษาด้วยยาหลายชนิด โดยในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า ACEI เป็นยาที่สำคัญที่สุดในการรักษา เนื่องจากสามารถลดและป้องกันหัวใจห้องล่างซ้ายโต²⁴ ช่วยให้หัวใจทำงานมีประสิทธิภาพดีขึ้นและลดระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล และที่สำคัญที่สุดคือเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วย (CONSENSUS)²⁴⁻²⁶ โดยทั่วไปการใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยโรคหัวใจวายมักใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการบวม น้ำท่วมด้วย อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วยยาขับปัสสาวะจะกระตุ้นระบบ renin angiotensin system เป็นผลให้ renin และ angiotensin เพิ่มขึ้น¹⁹ ทำให้หลอดเลือดตีบตัว (vasoconstriction) และมีการคั่งของน้ำซึ่งไม่เป็นผลดีกับภาวะต่างๆที่ทำให้เกิดหัวใจวาย โดยทั่วไปจึงไม่แนะนำให้ยาขับปัสสาวะเพียงตัวเดียวแต่จะให้ยาขับปัสสาวะคู่ไปกับ ACEI เพื่อลดการกระตุ้นของ renin angiotensin system อย่างไรก็ตาม ACEI ก็ไม่สามารถจะยับยั้งการกระตุ้นของ renin angiotensin ได้ทั้งหมดตามที่ได้อธิบายไว้ในหัวข้อ aldosterone escape

จากการศึกษาในผู้ป่วยหัวใจวายที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาขับปัสสาวะและ

digoxin พบว่าในกลุ่มที่มีระดับ aldosterone สูงจะมีโอกาสรอดชีวิตได้ต่ำที่สุด¹³ ถึงแม้ข้อมูลส่วนมากที่มีในปัจจุบันจะได้มาจากผู้ป่วยที่ได้รับ ACEI อยู่ด้วยเนื่องจาก ACEI เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยหัวใจวาย ข้อมูลระยะหลัง ๆ เริ่มสนับสนุนฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ของ aldosterone ในผู้ป่วยหัวใจวาย แม้จะไม่ได้ได้รับการรักษาด้วย ACEI ก็ตาม การยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดจึงอาจเป็นผลดีไม่ว่าในกรณีที่ได้รับ ACEI ร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม ในทางคลินิกผู้ป่วยหัวใจวายที่มี aldosterone มากกว่าปกติมักมีอาการแสดงหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ไปถึงฤทธิ์ของ aldosterone ได้แก่ การที่มีโซเดียมและน้ำคั่งในขณะที่มีแมกนีเซียมและโปแตสเซียมต่ำร่วมไปกับการที่มี myocardial hypertrophy หรือ fibrosis มีหลอดเลือดตีบตัวโดยที่ baroreflex ถูกยับยั้ง²⁰

มีข้อมูลที่สนับสนุนผลดีของการให้ spironolactone ในผู้ป่วยหัวใจวายคือ Berdellou et al ได้ทำการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยด้วย spironolactone เปรียบเทียบกับ captopril ซึ่งเป็น ACEI ที่ได้รับการศึกษายืนยันว่าใช้ได้ผล การศึกษาในประเทศฝรั่งเศสทำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายจำนวน 676 คน²⁷ และเป็นการศึกษาแบบสหสถาบัน (multicenter trial) ที่มีการสุ่มแต่เป็น open study ที่มี parallel group โดยเปรียบเทียบการให้ spironolactone 75 มก./วัน กับ captopril 67.5 มก./วัน พบว่าในผู้ป่วยหัวใจวายที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง เมื่อได้รับยาทั้ง 2 ชนิดในระยะสั้นผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกัน จึงพอ

สรุปได้ว่า spironolactone ให้ผลการรักษา กับผู้ป่วยหัวใจวายในระยะสั้นไม่ด้อยไปกว่า captopril นอกจากนั้นการใช้ spironolactone ยังมีข้อดีกว่า captopril ในแง่ความดันโลหิต เนื่องจาก captopril ทำให้ความดันโลหิตลดลงจนอาจเป็นอันตรายในผู้ป่วยหัวใจวายได้ ซึ่งอาการข้างเคียงนี้ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ spironolactone การวิจัยในระยะต้นจะใช้ spironolactone ในขนาดที่ค่อนข้างสูง โดยมากจะอยู่ในระหว่าง 100-120 มก./วัน อย่างไรก็ตามในเวลาต่อมาได้มีการปรับขนาดที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยหัวใจวายของ spironolactone ลงเหลือ 25 มก./วัน ตามผลงานการศึกษาวิจัยของ RALES²⁸ นอกจากนั้นยังแนะนำให้ใช้ ACEI ร่วมกับ spironolactone เพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้นโดยมีอาการข้างเคียงน้อยลง²⁹⁻³⁰ การให้ spironolactone นอกจากจะมีผลดีต่อภาวะหัวใจวายแล้วยังมีผลดีในแง่การเต้นของหัวใจ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ spironolactone มี premature ventricular contraction ลดลง และก็น่าจะเป็นผลดีที่จะทำให้อัตราการตายลดลง^{4,30}

ในการวิจัยสำหรับภาวะที่มีความดันโลหิตสูงพบว่า spironolactone สามารถลดความดันโลหิตได้แต่ต้องใช้ขนาดสูง (100-150 มก./วัน) โดยเฉพาะเมื่อใช้ตัวเดียว³¹ นอกจากจะลดความดันโลหิตแล้ว spironolactone ยังมีผลดีอื่นๆในแง่ของการทำงานของหัวใจ และการเกิดหัวใจโตหรือ fibrosis สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยมีหัวใจห้องล่างทำงานผิดปกติไปแล้วก็พบว่า การให้ spironolactone สามารถแก้ไขภาวะดังกล่าวได้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในระยะแรก^{22,29,30}

โดย spironolactone จะช่วยทั้งในแง่ การทำงานของหัวใจห้องล่าง, ลดการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (เป็นผลเนื่องจากการรักษาสมดุลของแมกนีเซียมร่วมกับลดการกระตุ้นจาก catecholamine) และยังช่วยลดอาการแทรกซ้อนที่เกิดจาก myocardial fibrosis²² นอกจากนั้นการศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบว่าการให้ spironolactone ในหนูที่มีความดันโลหิตสูงยังช่วยป้องกันการเกิด aortic fibrosis ได้อีกด้วย²³ และผลการป้องกันนี้ดีกว่าการให้ ACEI เพียงอย่างเดียว

ผลการศึกษาที่เป็นที่อ้างอิงมากในเรื่องของ spironolactone กับภาวะหัวใจวาย ก็คงจะไม่พ้นโครงการวิจัยที่เรียกว่า RALES หรือ The Randomized Aldactone Evaluation Study²⁷ การศึกษานี้เป็นการศึกษา cardioprotective effect ของ spironolactone ในผู้ป่วยหัวใจวายจำนวน 1,663 ราย โดยให้ยาในขนาดต่างๆกัน เริ่มต้นที่ 12.5 มก./วัน ร่วมกับการรักษาตามปกติ ผลปรากฏว่าฤทธิ์ของ spironolactone ให้ผลดีแม้ในขนาดที่ต่ำที่สุด อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวถึงอัตราการตายในระยะยาวใช้ยาขนาด 25 มก./วัน เป็นหลัก พบว่า มีผลดีต่อหัวใจโดยมี cardioprotective effect และมีอาการข้างเคียงน้อยมาก³² และในขนาดที่ใช้สามารถให้รวมไปกับ ACEI ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ผลการลดอัตราการตายของผู้ป่วยหัวใจวายนี้เสริมกับผลการลดอัตราการตายของ ACEI

แนวทางการใช้ spironolactone ในโรคหัวใจวายในปัจจุบัน

แนวทางการรักษาโรคหัวใจวายแบบเรื้อรัง (chronic heart failure) โดยเฉพาะกรณีที่รุนแรง ซึ่งจัดทำขึ้นโดยกลุ่มผู้เชี่ยวชาญเมื่อปี 1999 นั้น แนะนำให้พิจารณาใช้ spironolactone ขนาดต่ำ 25 มก./วัน²⁴ ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่มีอาการหนักมาก แม้จะไม่ได้จัด spironolactone ไว้ในกลุ่มที่แนะนำให้ใช้ทั่วไปก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจาก spironolactone ลดอัตราการตายในผู้ป่วยหัวใจวายเรื้อรังอย่างชัดเจน

อภิปราย

จากข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า aldosterone เป็น neurohormonal mediator อีกตัวหนึ่งที่มีส่วนเกี่ยวข้องและสัมพันธ์กับการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด การควบคุมการสร้างและการหลั่ง Aldosterone อาจเกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับระบบ renin angiotensin system Aldosterone สามารถสร้างจากหลายอวัยวะ นอกจากต่อมหมวกไตและสามารถออกฤทธิ์ทั้งที่ไตและที่ระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง อย่างไรก็ตามฤทธิ์ของ aldosterone ในภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่นั้นไม่เป็นผลดีต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วย เนื่องจาก aldosterone ทำให้เกิดการทำลายของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) และเกิดพังผืดตามมา นอกจากนั้นยังเป็นผลให้เกิดความดันโลหิตสูงและเกลือแร่ไม่สมดุลซึ่งนำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติได้

aldosterone escape phenomenon เป็นปรากฏการณ์ที่ยอมรับกันดีในปัจจุบันว่า การใช้ ACEI ไม่สามารถยับยั้ง aldosterone ได้ตลอดไป การยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone จึงน่าจะมีผลดีในการรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะในกรณีของหัวใจวายและความดันโลหิตสูง ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับ ACEI ร่วมอยู่ด้วยหรือไม่ spironolactone ออกฤทธิ์เป็น aldosterone antagonist จึงน่าจะมีบทบาทในการรักษา อย่างไรก็ตามการดีผลการรักษาทางคลินิกยังขึ้นกับปัจจัยอีกหลายประการ เช่น อาการข้างเคียงของยา และภาวะของ endogenous aldosterone ในผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งอาจขึ้นกับความรุนแรงและภาวะโรคหัวใจของผู้ป่วย

ในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูง การใช้ spironolactone ยังไม่มีหลักฐานว่าทำให้อัตราการตายลดลงเมื่อเทียบกับการให้ยาขับปัสสาวะอื่นๆหรือการให้ ACEI ดังนั้นจึงไม่ได้แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยทุกราย ในการใช้เป็นยาตัวเดียวในการรักษามักต้องให้ในขนาดสูงจึงมีโอกาสดังกล่าวข้างเคียงได้มาก ในกรณีที่ใช้ร่วมกับยาอื่น อาจมีผลดีจากการยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone ทำให้ลดอาการข้างเคียงของความดันโลหิตสูงที่เกี่ยวข้องกับ aldosterone

สำหรับในกลุ่มของผู้ป่วยหัวใจวายคงต้องแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง การให้ spironolactone เสริมเข้าไปจากการรักษาที่ให้อยู่ หรือแม้แต่ให้ spironolactone เพียงตัวเดียวในกลุ่มที่อาการไม่มากมีแนวโน้มว่าจะได้ประโยชน์ทางคลินิกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของการที่มี

aldosterone มากเกินไปแม้จะยังไม่มีหลักฐานการศึกษาในระยะยาวมายืนยันก็ตาม การศึกษาที่สนับสนุนการใช้ spironolactone ในกลุ่มแรกนี้มักเป็นการศึกษาทางคลินิกที่เป็น open trial สำหรับกลุ่มที่สองคือกลุ่มที่มีอาการมากควรให้ spironolactone ร่วมไปกับการรักษาที่ได้รับอยู่เนื่องจากมีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้จาก RALES study

บทสรุป

โดยสรุป บทบาทของ spironolactone ในการรักษาโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดในฐานะที่เป็น aldosterone antagonist เป็นที่น่าจะจับตามอง แนวโน้มของผลงานวิจัยบ่งชี้ไปในทางเดียวกันว่า aldosterone เป็น neurohormonal mediator อีกตัวหนึ่งที่มีบทบาทในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การให้ ACEI เพียงอย่าง

เดียวอาจไม่เพียงพอในการควบคุม aldosterone เนื่องจาก aldosterone สามารถถูกกระตุ้นจากปัจจัยอื่นนอกเหนือจาก renin angiotensin system การยับยั้ง aldosterone ให้ผลดีในทางคลินิกในภาวะความดันโลหิตสูงและหัวใจวาย อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่หัวใจวายรุนแรงแบบเรื้อรัง การให้ spironolactone เสริมกับการรักษาที่ได้รับอยู่น่าจะเป็นทางเลือกอีกทางในการรักษา โดยมีการศึกษายืนยันว่า การให้ spironolactone เสริมไปนี้จะช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วยในกลุ่มนี้

นอกจากนี้การศึกษาการให้ spironolactone ร่วมกับ ACEI ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจวายเรื้อรังร่วมกับ diabetic nephropathy ก็เป็นเรื่องหนึ่งที่น่าสนใจ เพราะการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium sparinging ร่วมกับ ACEI รักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงร่วมกับ diabetic nephropathy จะทำให้มีระดับโปตัสเซียมในเลือดสูงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Jackson EK. Diuretics in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th edition. 1996 by Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE. McGraw-Hill, New York (USA), pp706-709
2. Sun Y, Raines FJA, Weber KT. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 138-147.
3. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865.
4. Kohya T, Suzuki K, Kaji T, et al. Effects of the aldosterone antagonist spironolactone on ventricular arrhythmias and serum electrolyte levels in congestive heart failure. *Clin Drug Invest* 1995; 10: 264-275.
5. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, et al. Vascular aldosterone: biosynthesis and a link to angiotensin II induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 24316-24320.
6. Silvestre J-S, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *J Biol Chem* 1998; 273: 4883-4891.
7. Robert V, Heymes C, Silvestre J-S, et al. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt induced fibrosis. *Hypertension* 1999; 33: 981-986.
8. Schunkert H, Hense H-W, Muscholl M, et al. Association between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Heart* 1997; 77: 24-31.

9. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
10. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
11. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457-465.
12. Cleland JGF, Dargie HJ, Hodsman GP, et al. Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984; 52: 530-535.
13. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Effect of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS study group. *Am J Cardiol* 1990; 66: 40D-44D.
14. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in Chronic Heart Failure. *J Cardiac Failure* 1996; 2: 47-54.
15. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, et al. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockage in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 40-55.
16. Pitt B "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 145-149.
17. Robert V, Thien NV, Cheav SL, et al. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 30-36.
18. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30-34.
19. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22.
20. Zannad F. Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl N): 98-102.
21. Swedberg K, Kjekshus J. Effect of enalapril on mortality in congestive heart failure. Survival data from the CONSENSUS trial. *Drugs* 1990; 39: 49-52.
22. Robledo GA and Charria DJ. Role of spironolactone in the management of hypertension: its impact on diastolic left ventricular function and cardiac structure. *Realites Cardiologiques* 1996; 99: 1-5.
23. Benetos A, Lacolley P, Safar ME. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneous hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1152-1156.
24. Packer M, Cohn JN, Abraham WT, et al. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 26A.
25. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
26. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 1991: 293-302.
27. Berdellou T, Guirchowski A, Thomas MF, et al. Comparative study of the effectiveness and tolerance of captopril and spironolactone in the outpatient treatment of cardiac insufficiency. *L'Information Cardiologique* 1990; 19: 207-211.
28. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. (The Randomized Aldactone Evaluation Study). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.
29. Han Y-L, Tong M, Jing Q-M, et al. Combined therapy of captopril and spironolactone for refractory congestive heart failure. *Chinese Med J* 1994; 107: 688-692.
30. Barr CS, Lang CC, Hanson J, et al. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-1265.

31. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 753-755.
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.