

บทที่ 1

บทนำ



โรคหัวใจขาดเลือด เป็นกลุ่มโรคหัวใจที่เป็นสาเหตุการตายสูงสุดในผู้ป่วยโรคหัวใจ และเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ของสาเหตุการตายในผู้ใหญ่ในประเทศไทยมีผู้ป่วยในโรคนี้น่าจะมากขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการที่คนไทยมีการปฏิบัติตนคล้ายชาวตะวันตกมากขึ้น โดยเฉพาะการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูงขึ้น, การออกกำลังกายที่ลดลง, การมีชีวิตรุนแรงมากขึ้นจนถึงวัยชรา สาเหตุสำคัญของการเกิดโรคนี้อีกคือ มีการอุดตันของไขมันในหลอดเลือดแดงโคโรนารี ซึ่งทำหน้าที่นำสารอาหารและออกซิเจนมาเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของกล้ามเนื้อหัวใจ

โดยปกติแล้วหลอดเลือดแดงโคโรนารีเป็นหลอดเลือดที่มีขนาดกลาง มีแขนงใหญ่ 3 แขนง ก่อนที่จะแยกออกเป็นแขนงเล็ก ๆ และกระจายออกเป็นหลอดเลือดฝอย (capillary) จำนวนมากแผ่ออกไปเลี้ยงกล้ามเนื้อทุกส่วนของหัวใจ ทำให้หัวใจมีพลังงานในการสูบฉีดโลหิตไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายต่อไป

ถ้าเกิดการอุดตันในแขนงเส้นเลือดหลักของหัวใจ โดยเฉพาะถ้ามีการอุดตันมากกว่า 70% ขึ้นไปในหลอดเลือด จะทำให้เลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลง มีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดขึ้น ในภาวะปกติการควบคุมปริมาณเลือดในหลอดเลือดแดงโคโรนารีขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่

1. Anatomical factor
2. Collaterals vessle
3. Perfusion pressure
4. Factor extrinsic to the vascular bed

ผลจากการควบคุมเหล่านี้จะกำหนดปริมาณเลือดที่จะเข้าไปเลี้ยงหัวใจขณะเดียวกันในอีกด้านหนึ่ง ความต้องการออกซิเจนของหัวใจก็จะเป็นตัวกำหนด

ว่าหัวใจต้องการเลือดจากหลอดเลือดแดงโคโรนารีเท่าไร ถ้าเกิดความไม่สมดุลย์ขึ้น โดยมีความต้องการออกซิเจนมากกว่าความสามารถในการจัดส่งออกซิเจนไปเลี้ยง ก็จะเป็นภาวะที่เรียกว่า ภาวะหัวใจขาดเลือดขึ้น

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ได้แก่

1. มีการตีบตันในหลอดเลือดแดง โดยเฉพาะถ้ามีการอุดตันมากกว่า 70% ในหลอดเลือด Left anterior descending, Left circumflex, หรือ Right coronary artery หรืออุดตันมากกว่า 50% ของหลอดเลือด Left main coronary artery และในแขนงอื่นซึ่งเป็นแขนงย่อย ๆ ของหลอดเลือดพวกนี้ ซึ่งการอุดตันอาจจะเกิดมากกว่าหนึ่งเส้นก็ได้
2. มีการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary spasm) ซึ่งมักจะเป็นเพียงชั่วคราว แต่ก็อาจจะทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดขึ้นได้ ถ้ามีการหดเกร็งนานพอ
3. เกิดการแตกของ atherosclerosis plaques ซึ่งมีส่วนประกอบของไขมันเป็นส่วนใหญ่ ทำให้เกิดภาวะอุดตันและกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือด (Thrombosis) ขึ้น และเกิดการอุดตันของหลอดเลือดตามมา

ซึ่งทั้ง 3 สภาวะนี้จะก่อให้เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ ในสภาวะนี้หัวใจจะมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับ

1. ขาดออกซิเจนเป็นปริมาณมากหรือน้อย
2. การเกิดภาวะนี้เกิดขึ้นทันที หรือค่อย ๆ เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ
3. พื้นที่ของกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดมีปริมาณเท่าไร
4. มีเลือดจากเส้นเลือดอื่น ๆ ที่ปกติมาช่วยเหลือได้มากเพียงไร

การเปลี่ยนแปลงในส่วนของกล้ามเนื้อหัวใจก็จะเริ่มตั้งแต่การที่สาร ATP มีปริมาณลดลง, ความผิดปกติในเมตาโบลิซึมของคาร์โบไฮเดรต, เกิดการคั่งของสารแลคติกและอื่น ๆ ตามมา ผลที่ตามมาคือ การทำงานของหัวใจผิดปกติ การบีบตัวในช่วงซิสโตลิก และการคลายตัวในช่วงไดแอสโตลิกจะผิดปกติ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram) จะผิดปกติ ซึ่งแสดงถึงภาวะขาด

เลือดของกล้ามเนื้อหัวใจ ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บหน้าอก (angina pectoris) เกิดขึ้น และอาจเกิดผลแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามมา ถ้าไม่ได้รับการแก้ไขที่เพียงพอ ในโรคหัวใจขาดเลือดนี้ ได้แบ่งกลุ่มของอาการออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ ตามความรุนแรงของโรค ได้แก่

1. Chronic stable angina
2. Unstable angina
3. Acute myocardial infraction

ในผู้ป่วยกลุ่ม chronic stable angina มักจะมีสาเหตุมาจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงโคโรนารีจาก atherosclerosis ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บหน้าอกเกิดขึ้น ลักษณะของการเจ็บหน้าอกนี้จะมีลักษณะเฉพาะเจาะจง คือ มักจะเจ็บบริเวณกลางหน้าอก หรือด้านซ้ายเจ็บแน่น ๆ, อึดอัด, ไม่ค่อยสบาย, อาจจะเหมือนมีอาการขัดกันหน้าอกและอาจมีการปวดร้าวไปที่แขนหรือคอ ในขณะที่บางคนจะหายใจอึดอัด, หายใจเร็ว, เหนื่อย ซึ่งลักษณะเหล่านี้จะจำเพาะต่อผู้ป่วยแต่ละคนไป

การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้นอกจากจะอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจก็จะช่วยในการวินิจฉัยโรค โดยที่ผู้ป่วยอาจจะมีคลื่นหัวใจในภาวะพักมีลักษณะปกติได้ถึง 30% ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้ในสภาวะที่ต้องออกกำลังกายอาจจะแสดงความผิดปกติขึ้นได้ ความผิดปกติส่วนใหญ่คลื่นหัวใจมักเป็น non specific ST-T changes หรืออาจมีหลักฐานของการเกิด myocardial infraction มาแล้ว ในคนไข้บางกลุ่มที่มีอาการไม่เด่นชัด สามารถใช้วิธีการทดลองและทดสอบอย่างอื่นเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค ได้แก่

1. Exercise stress test
2. Radionuclide imaging เช่น stress Thallium-201 myocardial perfusion imaging
3. Echocardiography
4. Chest X-ray
5. Coronary angiography

การทำ Exercise stress test (EST) จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคหัวใจขาดเลือดออกจากโรคในกลุ่มอื่นที่มีอาการคล้ายคลึงกัน โดยผู้ป่วยที่มาทำการทดลองนี้ เมื่อได้ทำการออกกำลังกายกระตุ้นให้หัวใจต้องทำงานมากขึ้น ซึ่งทำให้ต้องการออกซิเจนมากขึ้น ถ้าเลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอก็จะเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดขึ้น โดยที่ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บหน้าอกซึ่งมีลักษณะเฉพาะเจาะจงและร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในลักษณะที่บ่งถึงภาวะหัวใจขาดเลือด โดยสามารถทำได้ในเหตุการณ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกและคลื่นไฟฟ้าหัวใจในขณะพักปกติ การทำ EST จะช่วยวินิจฉัยโรคได้มากขึ้น
2. การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจขณะที่มีอาการเจ็บหน้าอกจะบ่งถึงการมีภาวะอุดตันของเส้นเลือดว่ามีหนึ่งเส้นหรือมากกว่าหนึ่งเส้น ถ้าคลื่นไฟฟ้าหัวใจแสดงถึง ST-segment depression ในลักษณะ horizontal หรือ downsloping มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิเมตร จะมีความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัยโรคหัวใจขาดเลือด 70% และถ้ามี depression มากกว่า หรือเท่ากับ 2 มิลลิเมตร จะมีความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคหัวใจขาดเลือดถึง 90%
3. ถ้ามีภาวะตอบสนองแบบ hypotensive response ในขณะทำ EST จะมีความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคหัวใจขาดเลือด 80%
4. ถ้ามีภาวะ Exercise-induced bundle branch block จะบ่งถึงโอกาสที่จะเกิดการอุดตันของ proximal left anterior descending artery

ในการทำ EST นี้ผู้ป่วยจะได้รับการเพิ่ม cardiac workload มากขึ้นตามลำดับขั้น ซึ่งในแต่ละลำดับขั้นจะใช้เวลาในการทดสอบเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการอุดตันน้อย และสภาพร่างกายดีพอสมควร จะมีอาการเจ็บหน้าอก ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หลังจากใช้เวลาในการทำ EST มากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า หรือมีการอุดตันที่มากกว่า ดังนั้นการทำ EST จึงสามารถนำมาประเมินภาวะอุดตันของเส้นเลือดหัวใจได้ นอกจากนี้ยังสามารถ

นำมาเปรียบเทียบผลของการรักษาได้ โดยทั่ว ๆ ไปแล้ว หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดแล้ว ถ้าผลการรักษาได้ผลดี ผู้ป่วยก็จะทำการทดสอบ EST ระยะเวลาได้นานขึ้น ผลการทดสอบที่เคยเป็นผลบวก อาจจะเป็นผลลบได้

#### การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มโรคหัวใจขาดเลือด ได้แก่

1. การเปลี่ยน Life style ของผู้ป่วย ได้แก่ การลดภาวะเครียดของจิตใจ, ลดนิสัยบางอย่าง เช่น ใจร้อน เร่งรีบ การออกกำลังกายให้มากขึ้น การงดสูบบุหรี่ การลดอาหารที่มีไขมันสูง

2. การรักษาโดยให้ยาในกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่

2.1 Antiplatelets เช่น aspirin dipyridomole

2.2 Nitrates

2.3 Beta-adrenoreceptor blocking agents

2.4 Calcium antagonists

2.5 ยาอื่น ๆ เช่น Coenzyme Q10

3. การทำ Intervention เช่น

3.1 Percutaneous transluminal coronary angioplasty

3.2 Stents implantation

3.3 Laser angioplasty

3.4 Coronary atherectomy

4. การผ่าตัด Coronary artery bypass graft (CABG)

โดยใช้ vein graft หรือใช้ Internal mamary artery

การรักษาโรคขาดเลือดมักจะเริ่มต้นด้วยยาก่อน โดยเลือกยาในกลุ่ม antiplatelets และยากุ่ม Nitrate หลังจากนั้นจึงเลือกยาเพิ่มขึ้น ถ้าผู้ป่วยยังคงมีอาการมาก โดยเพิ่มยาในกลุ่มของ Beta Blockers หรือ Calcium Blockers ต่อไป ยาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีข้อดีและข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยโรค

หัวใจขาดเลือดแตกต่างกัน ดังนั้นการเลือกยาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถทนต่อยาได้ดี

ส่วนการรักษาโดยวิธีผ่าตัดหรือทำ Percutaneous transluminal coronary angioplasty ก็เป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการซึ่งอาจจะมากหรือน้อยก็ได้ ซึ่งขึ้นอยู่กับความต้องการของผู้ป่วยและทัศนคติของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วย

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยโรคในกลุ่มนี้ได้พัฒนาขึ้นอย่างมาก และในช่วงสิบปีที่ผ่านมาได้มีการประดิษฐ์คิดค้นเครื่องมือต่าง ๆ ตลอดจนบทวิจัยต่าง ๆ ออกมาสนับสนุนวิธีการรักษา ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอัตราการตายที่ลดลง และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

**ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย**

#### หลักการและเหตุผล

ในผู้ป่วยที่เป็น ischemic heart disease (IHD) ที่อยู่ในกลุ่ม stable angina มักจะได้อย่า control symptom อยู่หลายชนิด เมื่อมีอาการมากขึ้นก็จะได้รับการปรับยาให้มีขนาดสูงขึ้น หรือได้รับยาชนิดอื่นมากขึ้น โดยทั่วไปยากลุ่มแรกที่คนไข้ได้รับคือยานากลุ่มของ Isosorbide dinitrate และยา antiplatelets เมื่อคนไข้มีอาการมากขึ้นก็จะพิจารณาเลือกยานากลุ่มอื่นต่อไป ซึ่งอาจจะอยู่ในกลุ่มของ Beta-Blocker หรือ Calcium antagonist ต่อไป ยา Nisoldipine เป็นยาตัวใหม่ที่อยู่ในกลุ่มของ Calcium channel blocker ซึ่งมีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเส้นเลือดโคโรนารีมากขึ้น และยังสามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง

ซึ่งในขณะนี้ก็มีข้อมูลว่า ยา Nisoldipine นี้มีประโยชน์ต่อการรักษา Ischemic heart disease แต่ยังไม่มียังข้อมูลที่บ่งว่ายา Nisoldipine นี้มีประโยชน์ในกรณีที่เป็นยาลำดับที่ 2 ที่ให้เพิ่มเข้าไปในกลุ่มของคนไข้ที่เป็น Stable angina ที่ได้รับยา Isosorbide dinitrate อยู่แล้ว ยา



Isosorbide dinitrate จะมีฤทธิ์ขยายเส้นเลือด Coronary artery และยา Nisoldipine จะขยายเส้นเลือด Coronary artery ดังนั้นยาทั้งสองตัวน่าจะเสริมฤทธิ์กันในการบรรเทาอาการเจ็บหน้าอกในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การศึกษาวิจัยนี้มีจุดหมายที่เปรียบเทียบผลของการให้ยา Nisoldipine เพิ่มเป็นยาตัวที่ 2 ในคนไข้ stable angina IHD ที่ได้รับยานกลุ่มของ Isosorbide dinitrate อยู่แล้ว โดยจะพิจารณาในแง่ของการลดจำนวนครั้งของการเจ็บหน้าอก และผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายโดยการทำ Exercise Stress Test ได้ระยะเวลาานมากขึ้นหรือไม่

#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ในผู้ป่วยที่เป็น IHD กลุ่ม Stable angina ที่ได้รับยา Aspirin และ Isosorbide dinitrate แล้ว ถ้าได้รับยา Nisoldipine ขนาด 5 mg ต่อวันเพิ่มขึ้น จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรือไม่ โดยพิจารณาถึง

1. เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ Nisoldipine ร่วมกับ Isosorbide dinitrate ว่าจะมีผลดีกว่าการใช้ Isorbide dinitrate เพียงอย่างเดียวหรือไม่
2. ศึกษาถึงผลดีและผลเสียของการให้ยา Nisoldipine ร่วมกับ Isosorbide dinitrate

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ยา Nisoldipine จะมีผลทำให้ผู้ที่เป็น Ischemic heart disease ที่ได้รับยา Isosorbide dinitrate มีคุณภาพชีวิตดีขึ้น และมีผลทำให้เลือกเป็นยาตัวที่สอง เมื่อต้องการเพิ่มยานการรักษาคนไข้กลุ่มนี้

## ระเบียบวิธีการศึกษา

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบการทดสอบ (Experimental study)

Randomized Double-blind clinical trials crossover design

โดยใช้ตัวอย่างจำนวน 24 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรม

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย