

ผลของยาอะโทรวาสเตตินขนาดสูงต่อระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในพลาสมาของผู้ป่วย  
ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดอันสเตรเบิล แองไจนา



นาย สุเทพ เทอดอุดมธรรม

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

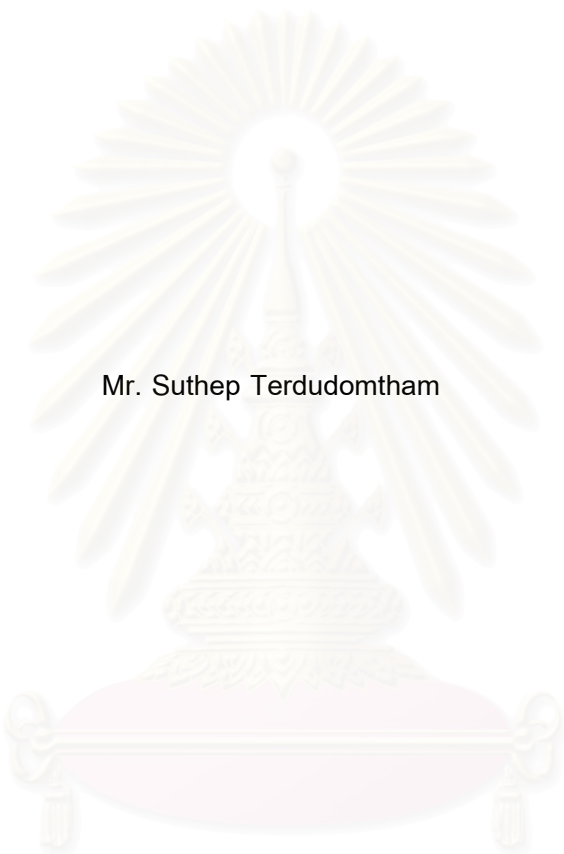
ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-1638-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF HIGH DOSE ATORVASTATIN ON PLASMA CONCENTRATION  
OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

Mr. Suthep Terdudomtham



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2001

ISBN 974-03-1638-7

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาอะโทรวาสเตดินขนาดสูงต่อระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนใน  
พลาสมาของผู้ป่วยที่มีสภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด  
อันสเตรเบิล แองไจนา

โดย นาย สุเทพ เทอดอุดมธรรม

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ นายแพทย์ วศิน พุทธารี่

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นวพรรณ จานูรักษ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(อาจารย์ นายแพทย์ วศิน พุทธารี่)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นวพรรณ จานูรักษ์)

..... กรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

สุเทพ เทอดอุดมธรรม : ผลของยาอะโทรวาสเตตินขนาดสูงต่อระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในพลาสมาของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดอันสเทเบิล แองไจนา (EFFECT OF HIGH DOSE ATORVASTATIN ON PLASMA CONCENTRATION OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. วศิน พุทธิาริ, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. นวพรรณ จารุรักษ์; 49 หน้า. ISBN 974-03-1638-7.

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาถึงผลของยาอะโทรวาสเตตินขนาดสูงต่อระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในพลาสมาของผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดอันสเทเบิล แองไจนาในช่วงเวลา 30 วันแรก

**วิธีการวิจัย** ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดอันสเทเบิล แองไจนาที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกนานกว่า 20 นาที และมีคลื่นหัวใจเปลี่ยนแปลงเป็นลักษณะของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและ/หรือมีระดับโทรโพนินที่สูงกว่า 0.1 นก./ดล. โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานการรักษาของโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หลังจากนั้นจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการสุ่ม โดยกลุ่มหนึ่งจะได้ยาอะโทรวาสเตติน 40 มก./วัน อีกกลุ่มหนึ่งได้ยาหลอก ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับ ซีอาร์พี ในวันที่ 1, 3, 7 และ 30 ของการแสดงอาการ เพื่อดูแนวโน้มของค่าซีอาร์พีของทั้งสองกลุ่มแล้วเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าซีอาร์พีในวันที่ 30 ของกลุ่มที่ได้ยาอะโทรวาสเตตินกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกรวมทั้งติดตามดูอาการของผู้ป่วยเป็นเวลา 30 วันว่ามี การตาย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ และการได้รับการรักษาโดยการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน หรือผ่าตัดต่อหลอดเลือด

**ผลการวิจัย** การวิจัยประกอบด้วยผู้ป่วย 51 คน ได้รับยาอะโทรวาสเตติน 27 คนได้รับยาหลอก 24 คนเป็นผู้ชาย 32 คนและผู้หญิง 19 คน โดยมีผู้ป่วย 35 คนที่ได้รับการตรวจค่าซีอาร์พีครบทั้งในวันที่ 1 และ 30 พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าซีอาร์พีในวันที่ 1 ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ค่าเฉลี่ยของค่าซีอาร์พีในวันที่ 30 ของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้ยาอะโทรวาสเตตินจะมีค่าเฉลี่ยของค่าซีอาร์พีในวันที่ 30 (0.28 มก./ดล.) น้อยกว่าค่าเฉลี่ยซีอาร์พีของกลุ่มยาหลอก ( 0.73 มก./ดล.) และกลุ่มที่ได้ยาอะโทรวาสเตตินจะมีค่าเฉลี่ยของค่าซีอาร์พีที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p= 0.039$ ) ส่วนการติดตามดูอาการผู้ป่วยในเวลา 30 วัน พบว่าการตาย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ และการได้รับการรักษาโดยการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน หรือผ่าตัดต่อหลอดเลือดทั้งสองกลุ่มพบว่าใกล้เคียงกัน

**สรุป** การให้ยาอะโทรวาสเตตินขนาด 40 มก./วันในผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดอันสเทเบิล แองไจนา มีผลทำให้ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในพลาสมาในวันที่ 30 ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาควิชา..... อายูรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
สาขาวิชา..... อายูรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ปีการศึกษา..... 2544..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

# # 4375269330 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY )

KEYWORD : ATORVASTATIN / C-REACTIVE PROTEIN / UNSTABLE ANGINA

SUTHEP TERDUDOMTHAM : EFFECT OF HIGH DOSE ATORVASTATIN ON PLASMA CONCENTRATION OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA.

THESIS ADVISOR : WACIN BUDDHARI, M.D., THESIS COADVISER : ASSOC. PROF. NAVAPUN CHARURUKS, M.D.; 49 pp. ISBN 974- 03-1638-7.

**Objective:** The study is to examine the anti-inflammatory effect, determined by the change in the level of CRP, of early administration of atorvastatin 40 mg/d to the patients with unstable angina, as compared with placebo.

**Method:** Patients with unstable angina, defined as patients with chest pain longer than 20 minutes, together with either ischemic ECG change or elevated cardiac troponin-T, were randomized to received atorvastatin 40 mg/d or placebo, in addition to conventional treatment. Blood sample for CRP essay were collected on day 1, 3, 7, and 30. Primary endpoint is the difference in mean CRP level at day 30 between atorvastatin group and placebo group.

**Results:** There were 51 patients enrolled into the study, 32 men and 19 women, mean age of 62.4 years, 27 patients were randomized to receive atorvastatin. Thirty-five patients had CRP essay completed both on day 1 and day 30. Mean CRP level at day 1 were not different between the two group (1.67 mg/dl in atorvastatin group and 1.47 mg/dl in placebo group,  $p = 0.76$ ). At day 30, mean CRP in atorvastatin group was 0.28 mg/dl (83.26% reduction from day 1,  $p = 0.03$ ) and in placebo group was 0.73 mg/dl (50.25 % reduction from day 1,  $p = 0.06$ ) The mean CRP level at day 30 were statistically difference between atorvastatin and placebo group (0.28 vs 0.73 mg/dl,  $p = 0.039$ ).

**Conclusions:** Serum level of CRP in patients with unstable angina decreased over the first 30 days period. The level of CRP in patients who received early high-dose atorvastatin has decreased to a greater extent at day 30 and statistically lower than that of the placebo group.

Department .....Medicine..... Student's signature.....  
Field of study .....Medicine..... Advisor's signature.....  
Academic year.....2001..... Co-advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยความสามารถ และความช่วยเหลือจากหลายฝ่ายด้วยกัน ผู้วิจัยขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์วศิน พุทธารี ที่ให้คำแนะนำปรึกษาและสนับสนุนการวิจัยอย่างดีมาโดยตลอด, รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนพวรรณ จารุรักษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่ได้ให้การสนับสนุน และแนะนำเรื่องการตรวจค่าCRP รวมทั้งขอขอบคุณบริษัทไฟเซอร์อินเตอร์เนชันแนลจำกัด ที่ได้ให้การสนับสนุน ยาAtorvastatin และเม็ดยา placebo



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญกราฟ.....	ญ
คำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
3. วิธีการวิจัย.....	17
4. ผลการวิจัย.....	22
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	35
6. สรุปผลการวิจัย.....	38
รายการอ้างอิง.....	39
ภาคผนวก.....	44
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	47

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. เปรียบเทียบแสดงค่าเฉลี่ย (mean) ของอายุในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin.....	23
2. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของค่าความดันชนิด systolic และความดันชนิด diastolic ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin.....	23
3. แสดงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของระดับ total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, Triglyceride ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin.....	24
4. แสดงการแจกแจงเปรียบเทียบเพศหญิงและเพศชายในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin.....	25
5. แสดงการแจกแจงการสูบบุหรี่, เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้ว, ไม่เคยสูบบุหรี่ ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin.....	25
6. แสดงการแจกแจงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ (risk factor) ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin.....	26
7. แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 1 (วันที่แรกที่ได้รับการรักษา) .....	27
8. แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 3 ของการรับเข้ารับรักษา.....	28
9. แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 7 ของการรับเข้ารับรักษา.....	28
10. แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 30 หลังการรับเข้ารับรักษา.....	29
11. แสดงค่าเฉลี่ยของค่าแตกต่างของ CRP ในวันที่ 1 กับวันที่ 30 ของกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin .....	31
12. แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของค่า Troponin T ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin	31



สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
13.	แสดงการแจกแจงยาที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ได้รับ ในขณะเข้าศึกษาวิจัย.....	32
14.	แสดงการแจกแจงการได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจ (CAG), การขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (PCI), ผู้ป่วยที่รอการทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (CABG), จำนวนเส้นหลอดเลือดที่ตีบ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin.....	33
15.	แสดงการแจกแจง การตาย (death), การเจ็บหน้าอกหรือมีกล้ามเนื้อหัวใจขาด เลือดซ้ำ (reinfarction (MI,unstable angina)), การได้รับการรักษาโดยการขยาย บอลลูน (PCI) และผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (CABG).....	34

## สารบัญกราฟ

กราฟที่		หน้า
1.	แสดงแนวโน้มและการเปรียบเทียบแสดงค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้รับยา หลอกและกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin ในวันที่ 1,3,7 และ 30 หลังการรับเข้า รักษา .....	30



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำย่อ

BUN	Blood urea nitrogen
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CBC	Complete Blood Count
Cr	Creatinin
CRP	C Reactive Protein
CCU	Coronary Care Unit
CPK	Creatine Phosphokinase
CPK-MB	Creatine Phosphokinase MB isoenzyme
CXR	Chest X- ray
EKG	Electrocardiogram
Hct	Hematocrit
HDL	High Density Lipoprotein
IABP	Intraaortic Balloon Pump
ICCU	Intermediate Coronary Care Unit
ICU	Intensive Care Unit
LDL	Low Density Lipoprotein
MI	Myocardial Infarction
OPD	Out Patient Department
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PTCA	Percutaneous Tranluminal Coronary Angioplasty
TG	Triglyceride
UA	Unstable Angina
มก.	มิลลิกรัม
ดล.	เดซิลิตร
นก.	นาโนกรัม

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย (Background and Rationale)

เป็นที่ทราบกันดีว่าภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเกิดจากลิ่มเลือด (thrombus) อุดตันหลอดเลือดที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (coronary artery) อาจอุดตันโดยสมบูรณ์ (total occlusion) ทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) หรืออุดตันบางส่วน (partial occlusion) ทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน เกิดอาการเจ็บหน้าอก (unstable angina) ทั้งหมดนี้เกิดการแตกของ atherosclerotic plaque ทำให้ tissue activator ต่าง ๆ สัมผัสกับเกร็ดเลือด เกิดการกระตุ้นเกร็ดเลือดทำให้เกิดการรวมกลุ่มของเกร็ดเลือดแล้วหลั่งสารต่าง ๆ ออกมากระตุ้น coagulation factor ทำให้เกิดเป็น thrombus แล้วอุดตันหลอดเลือดหัวใจ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการแตกของ atherosclerotic plaque ยังไม่ทราบแน่นอน

เชื่อว่าการอักเสบ (inflammation) เป็นหนึ่งในกลไกสำคัญที่นำไปสู่การแตกของ atherosclerotic plaque การที่มี inflammation ของ atherosclerotic plaque ที่กลายเป็น stable plaque ไปเป็น unstable plaque การแตกของ plaque และการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจเกิด ischemia หรือ infarction ล้วนมีผลทำให้ C-reactive protein ซึ่งเป็นหนึ่งใน marker ของ inflammation ใน plasma สูงขึ้น, ระดับของ C-reactive protein ใน plasma จะเป็นตัวใช้ในการบอกระดับความรุนแรงของโรคและคาดคะเนแนวโน้มของผลแทรกซ้อนที่จะเกิดตามมาในอนาคต โดยกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมากจะมี C-reactive protein สูงกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคน้อย และกลุ่มที่มี C-reactive protein สูงจะมีผลแทรกซ้อนของโรคมากกว่า

Atherosclerotic plaque มีส่วนประกอบคือ fibrous cap ปกคลุมอยู่ส่วนบนและส่วน core มี macrophage ที่มีไขมันอยู่ในเซลล์จำนวนมาก, วิธีการ stabilization plaque เพื่อให้ plaque แข็งแรงขึ้น ซึ่งจะช่วยให้เกิดการแตกของ plaque ลดลงโดยทำให้ plaque มีขนาดเล็กลงหรือไม่ขยายโตขึ้นที่ได้รับการพิสูจน์ยอมรับกันแล้วคือการลดไขมันชนิด LDL ในเลือด เพิ่มไขมันชนิด HDL โดยการให้ยาลดไขมันในระยะยาว ซึ่งพบว่าจะมีผลให้ลดอัตราการตาย, การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดที่

เฉียบพลันเนื้อหัวใจได้ (acute coronary event) ซึ่ง imply ว่าสามารถลดการแตกตัวของ plaque (stabilization) และขณะเดียวกันพบว่า C-reactive protein ในเลือดลดลงไปด้วย

ยาลดไขมันชนิด HMG CoA reductase inhibitor พบว่ามีฤทธิ์ที่สำคัญคือลดระดับ cholesterol ชนิด LDL ช่วยเพิ่ม cholesterol ชนิด HDL นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ (antiinflammation) ของ atherosclerosis plaque โดยไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการลดระดับไขมันในเลือด ดังนั้นการใช้ระดับ C-reactive protein ใน plasma ของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina หลังจากได้รับยา atorvastatin ขนาดสูงในระยะสั้น อาจช่วยบ่งบอกถึงความสามารถของยาในการ stabilization plaque ได้ โดยผ่านกลไกของการลดการอักเสบ (inflammation) ของ atherosclerotic plaque

### คำถามของการวิจัย (Research Questions)

คำถามหลัก การให้ high dose atorvastatin ในผู้ป่วย unstable angina มีผลทำให้ระดับ C-reactive protein ใน plasma ที่ 30 วันลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา atorvastatin หรือไม่

คำถามรอง การเปลี่ยนแปลงของระดับ C-reactive protein ในช่วง acute phase (Day 3, 7 และ 30) ในผู้ป่วย unstable angina ที่ได้ standard treatment (กลุ่ม control) เป็นอย่างไร

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาถึงผลของยา atorvastatin ขนาดสูงในการลดระดับ C-reactive protein ใน plasma ของผู้ป่วย unstable angina ว่าลดได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ standard treatment อย่างเดียวหรือไม่
2. เพื่อศึกษาถึงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของ C-reactive protein ในผู้ป่วย unstable angina ที่ได้ standard treatment (กลุ่ม control)
3. เพื่อศึกษาว่าผลของยา atorvastatin ขนาดสูงต่อ clinical outcome ในผู้ป่วย unstable angina เปรียบเทียบกับ standard treatment (กลุ่ม control)

## สมมติฐาน (Hypothesis)

ยา atorvastatin ขนาดสูงในระยะเวลา 30 วันสามารถลดระดับของ C Reactive protein ใน plasma ของผู้ป่วย unstable angina ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก

## ข้อตกลงเบื้องต้น

ขนาดของยา atorvastatin ที่ใช้ในการศึกษานี้เท่ากับ 40 มก./วัน โดยให้ตั้งแต่ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

## คำสำคัญ (Key Words)

Atorvastatin

C-reactive Protein

Unstable Angina

## การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

Unstable Angina

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกขณะพักมากกว่า 20 นาที และมี

1. คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงของ ST segment หรือ T wave (dynamic ST-T change หรือ symmetrical T wave inversion) และ/หรือ

2. ค่า Cardiac Troponin T มากกว่า 0.1 นก./ดล.

### ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

เป็นการศึกษาวิจัยแบบเชิงทดลอง (Experimental) ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มล้วนได้รับการรักษา standard treatment อยู่แล้ว ส่วนกลุ่ม control ที่มีไขมันในเลือดสูงจะชะลอการได้ยาลดไขมันในเลือดออกไปก่อน หลังจากจบการศึกษาค่อยเริ่มรักษาด้วยยาลดไขมันยกเว้นกลุ่มที่มี Total Cholesterol > 240 มก./ดล. และ LDL > 130 มก./ดล. หลังการศึกษารวันที่ 7 พิจารณาให้ lipid lowering agent กลุ่มอื่น, ส่วนในกลุ่ม experimental ที่ไม่มีไขมันในเลือดสูงก็ยังคงให้ยา atorvastatin ขนาดยา 40 มก./วัน เหมือนคนที่มีไขมันในเลือดสูงเพื่อดูผลของยาในแง่ของการลดค่า CRP (ซึ่งบ่งถึง plaque stabilization) โดยไม่เกี่ยวข้องกับค่าไขมันในเลือด, การให้ยาลดไขมันในเลือดแก่ผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดไม่สูงยังไม่มีข้อมูลว่าจะเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย

### ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

ทราบถึงแนวโน้มการลดลงของค่า CRP ในผู้ป่วย unstable angina ที่ได้รับการรักษาแบบ standard treatment และศึกษาดูว่ายยา HMG coA reductase inhibitor มีผลต่อการลดลงของ CRP ที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาหรือไม่ ซึ่งอาจแปลว่ายยาในกลุ่มนี้สามารถ stabilize plaque โดยผ่านกลไกของการลดการอักเสบและอาจสามารถลดอัตราการตายและอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำได้

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### Acute Coronary Syndrome

**Coronary artery disease** หมายถึง โรคที่เกิดจากหลอดเลือดหัวใจตีบหรืออุดตัน ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย มีสาเหตุเบื้องต้นมาจากภาวะแข็งตัวของหลอดเลือดแดงของหลอดเลือดหัวใจ (coronary atherosclerosis) อาจแยกตามลักษณะทางคลินิกเป็นสองกลุ่มใหญ่ คือ

1. **Stable angina** เป็นกลุ่มที่เกิดจากความเสื่อมของหลอดเลือดหัวใจ ทำให้เกิดการตีบของหลอดเลือด (coronary stenosis) ถ้าการตีบเป็นมากจะทำให้เกิดการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจ มีอาการเจ็บหน้าอกเมื่อหัวใจทำงานเพิ่มขึ้น เช่น เวลาออกกำลังกาย (angina pectoris)

2. **Acute coronary syndrome** หลอดเลือดหัวใจที่มีสภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง อาจตามด้วยการเกิดภาวะผนังหลอดเลือดแดงแตก (plaque ruptured) มีการรวมตัวกันของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) บริเวณที่ผนังหลอดเลือดแดงแตก ตามด้วยการเกิดลิ่มเลือด (thrombus formation) ในบริเวณดังกล่าว ถ้าลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นไม่มากถึงกับอุดตันเพียงแต่ทำให้มีการขาดเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจก็จะมีอาการเจ็บหน้าอก มีลักษณะทางคลินิกเป็น unstable angina แต่ถ้ามีการอุดตันของหลอดเลือดจะทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)<sup>(1)</sup>

#### กลไกการเกิด atherosclerotic plaque

ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวร่วมกันทำให้ผนังหลอดเลือดแดงเสื่อมลงอย่างช้า ๆ ตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น ความเสื่อมที่เกิดขึ้นเชื่อว่าเป็นผลจากการทำงานของ endothelium ที่ผิดปกติไปเป็นสาเหตุหลัก เริ่มต้นด้วยการที่ผนัง endothelium ผลิตสารให้เม็ดเลือดขาวชนิด Monocyte<sup>(2)</sup> หรือ T-lymphocyte มาเกาะติดอยู่กับผนัง endothelium ตามด้วยการแทรกตัวผ่านรอยต่อระหว่าง endothelium cell เข้ามาในชั้น subendothelium จากนั้นจะเปลี่ยนรูปร่างเป็น macrophage<sup>(3)</sup> ขณะเดียวกันไขมันใน



กระแสเลือดชนิด low density lipoprotein (LDL- cholesterol) ซึมผ่านไปอยู่ในชั้น subendothelium ซึ่งจะถูกรีดออกก่อนที่จะถูกกินโดย macrophage macrophage ที่กิน oxidized-LDL เข้าไปจำนวนมากจะเปลี่ยนรูปร่างเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ มี vacuole ที่บรรจุ oxidized LDL-cholesterol อยู่เต็มไปหมดเรียกว่า foam cell <sup>(4)</sup> นอกจากนั้น endothelium ยังปล่อยสารสำคัญอีกหลายตัวที่มีผลกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ต่าง ๆ หลายชนิด (endothelium derived growth factor, EDGF) ร่วมกับสารที่ได้จาก foam cell ให้มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของ smooth muscle cell, fibroblast และกระตุ้นให้ smooth muscle cell, fibroblast เคลื่อนย้ายตัวเองมาอยู่ในชั้น subendothelium <sup>(5)</sup>

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งใช้เวลาในการเกิดค่อนข้างนานนับสิบปี แต่พยาธิวิทยาอาจแบ่งความรุนแรงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นระยะต่าง ๆ ได้ดังนี้ <sup>(6,7)</sup>

1. **Fatty streak** เป็นระยะเริ่มต้นที่มีการสะสมของ macrophage ที่กินสารพวก oxidized-LDL เข้าไปอยู่ร่วมกับ T- lymphocyte ในชั้น intima ลักษณะดังกล่าวนี้พบได้ใน coronary artery ของเด็กอายุระหว่าง 10 – 14 ปี

2. **Intermediate lesion** เป็นระยะกลางซึ่งจะมีการสะสมมากขึ้นของ macrophage และ LDL-cholesterol รวมทั้งมีการเคลื่อน (migrate) ของ smooth muscle cell เข้ามาในชั้น intima

3. **Fibrous plaque** จะเป็นระยะที่รอยโรคมีขนาดใหญ่ยื่นเข้าไปใน lumen ทำให้การไหลของเลือดถูกขัดขวาง ลักษณะทางเนื้อเยื่อจะมี fibrous cap ซึ่งเป็น fibrous tissue ร่วมกับ smooth muscle cell ที่ขยายจำนวนอยู่ด้านนอก โดยมี lipid และ necrotic debris อยู่ด้านใน นอกจากนั้นก็จะมี macrophage และ T-lymphocyte อยู่จำนวนมาก ปัจจุบันทราบกันแล้วว่าสาเหตุของการเกิด acute myocardial infarction และ sudden cardiac death เกิดจากการแตกหรือการแยกตัวของ fibrous cap โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณขอบด้านข้างของรอยโรคซึ่งมี macrophage อยู่จำนวนมาก ทำให้มีเลือดแตก (hemorrhage) เข้ามาใน plaque มีการกระตุ้นการเกิด thrombus ตามมาด้วยการอุดตันอย่างเฉียบพลันของหลอดเลือด coronary

## การเกิดภาวะ acute coronary syndrome

สาเหตุส่วนใหญ่ของหลอดเลือดที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจอุดตันเกิดจากการที่มีลิ่มเลือด (clot, thrombus) เกิดขึ้นบนรอยโรค (plaque) ในหลอดเลือดนั้น รอยโรคดังกล่าวเกิดจากภาวะแข็งตัวของหลอดเลือด (coronary atherosclerosis) ส่วนสาเหตุอื่น ๆ ของการอุดตันที่อาจพบได้แต่ไม่มากนัก เช่น การหดตัวของหลอดเลือด (spasm), spontaneous dissection, และ embolism การเกิดลิ่มเลือดบนหลอดเลือดที่แข็งตัว (atherosclerotic plaques) มี 2 ลักษณะคือ ประมาณ 1 ใน 4 เกิดจากที่บริเวณผิวของรอยโรค (plaque) มีการฉีกขาดของ endothelium ที่ปกคลุมอยู่ ซึ่งลักษณะแบบนี้มักจะเกิดกับรอยโรค (plaque) ที่ทำให้เกิดการตีบของหลอดเลือดมากและมีการลดลงของปริมาณเลือดที่ไหลผ่าน (flow limitation) ส่วนการเกิดลิ่มเลือดอีกชนิดหนึ่งเกิดจากการแตก (disruption) ของรอยโรค (plaque) เกิด deep intimal injury ซึ่งลักษณะแบบนี้มักจะเกิดกับรอยโรคที่ไม่มีการตีบของหลอดเลือดอย่างสำคัญ จึงไม่มีการลดลงของเลือดที่ไหลผ่าน (flow limitation) แต่มักจะมีไขมันที่เป็นสัดส่วนค่อนข้างสูง (large lipid core plaque) ซึ่งรอยโรคแบบนี้จะมีปริมาณของ tissue factor สูง เมื่อมีการแตกลิ่มเลือดอาจจะเกิดขึ้นภายในรอยโรคแล้วทำให้รอยโรคนั้นขยายใหญ่ขึ้นทำให้มีการตีบของหลอดเลือดมากขึ้น หรือลิ่มเลือดนั้นอาจจะขยายเข้าไปใน lumen ของหลอดเลือดทำให้เกิดการอุดตันต่อไป ลักษณะรอยโรคชนิดนี้มักจะตรวจไม่พบจากการฉีดสีก่อนที่จะมีการแตกของรอยโรค

หลอดเลือดที่เกิดการอุดตันอย่างเฉียบพลันนั้น ส่วนมากมีการเสื่อมของผนังหลอดเลือดแบบ atherosclerosis เพียงปานกลาง<sup>(10)</sup> คือ มีการตีบของหลอดเลือดแดงอยู่ประมาณร้อยละ 40 – 50 (diameter stenosis) เท่านั้น แต่ผนังที่ตีบเพียงร้อยละ 40 – 50<sup>(11, 12)</sup> นี้มีการปริแตกของผนังหลอดเลือดแดงส่วนที่มี atherosclerosis (plaque ruptured) ทำให้สารที่อยู่ใต้ subendothelial ออกมากระตุ้นการรวมตัวของเกร็ดเลือดและกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือด (coagulation) ตามมา เป็นเหตุให้เกิดการอุดตัน

## กลไกการเกิด plaque rupture

อาจแบ่งพยาธิกำเนิด (pathophysiology) ของการเกิด plaque rupture<sup>(8,9)</sup> ออกเป็น 4 ขั้นตอนคือ

1. การเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดจากปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

2. การเปลี่ยนแปลงของ plaque เป็นชนิดที่พร้อมจะเกิดการปริแตก (vulnerable plaque formation)
3. การกระตุ้นหรือปัจจัยที่ทำให้เกิดการปริแตกของ plaque (triggering of plaque rupture)
4. การรวมตัวกันของเกร็ดเลือดและการเกิดลิ่มเลือด (platelets aggregation and coagulation)

กลไกที่ทำให้ plaque พร้อมจะปริแตกกลไกหนึ่งก็คือ inflammation

### ภาวะ inflammation กัยการเกิด Acute coronary syndrome

การอักเสบเป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งของ atherosclerosis และการเกิด acute coronary syndrome, การติดเชื้อ Chlamydia pneumoniae พบว่าเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิด diffuse inflammation ในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี<sup>(13,14)</sup> หลักฐานที่ได้จากการศึกษาทาง histology<sup>(13,14)</sup> และการทดลองรักษาขั้นแรก<sup>(15,16)</sup> บ่งชี้ว่าการติดเชื้อ Chlamydia pneumoniae อาจเป็นสาเหตุสำคัญของ acute coronary syndrome

ในปี 1989 Davies และคณะ<sup>(17)</sup> ได้ทำการศึกษาหาปริมาณของ collagen matrix, elastin, LDL-cholesterol, smooth muscle cell และ monocytes เปรียบเทียบใน plaque ชนิดที่มีรอยปริแตก (ulcerated) และ ชนิดที่ไม่มี พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด, โดยจะพบว่า plaque ที่มีรอยปริแตกมีปริมาณ collagen matrix และ smooth muscle cell ในปริมาณที่ต่ำ ทำให้มีความแข็งแรงของ plaque น้อย แต่ lipid content (LDL- cholesterol) ในปริมาณมากทำให้ plaque มีลักษณะนุ่ม และมี monocyte จำนวนมากซึ่งแสดงถึงการมี acute inflammatory process อยู่

### C-reactive protein

Acute phase reactants (APRs) เป็นกลุ่มของโปรตีนซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น APRs แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ positive APRs เช่น CRP, serum amyloid A protein, ceruloplasmin, alpha one-antitrypsin ซึ่งเมื่อมีการอักเสบจะมีระดับสูงขึ้น ตรงข้ามกับ negative APRs อันได้แก่ albumin, prealbumin, transferrin เป็นต้น<sup>(19)</sup>

ซีรีแอกทีฟโปรตีน ถูกค้นพบในครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1930 ซึ่งขณะนั้นพบว่าซีรัมของผู้ที่ติดเชื้อ pneumococcus สามารถทำปฏิกิริยาตกตะกอนกับส่วน polysaccharide ของผนังเซลล์ของ pneumococcus ได้ ส่วนซีรัมของคนปกติไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาดังกล่าว ต่อมาจึงพบว่าปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดจากสารที่อยู่ในซีรัม ซึ่งต่อมาเรียกว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนนั่นเอง<sup>(22)</sup> ซีรีแอกทีฟโปรตีนเป็น pentaxin (pentraxin) ซึ่งก็คือกลุ่มของโปรตีนที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยซึ่งเป็น polypeptide 5 หน่วยที่เหมือนกัน มาต่อกันเป็นรูปโดมหรือห้าเหลี่ยม เชื่อมกันแบบ noncovalent<sup>(19,20,21)</sup> ซีรีแอกทีฟโปรตีนมีคุณสมบัติเป็น heat labile protein ซึ่งไม่คงทนต่อความร้อน มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 11,500 ถึง 140,000 สร้างจากตับ การสร้างถูกควบคุมโดยยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่หนึ่ง<sup>(20)</sup> โดย IL-6 มีผลกระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้น เมื่อทำ serum electrophoresis จะพบแถบของซีรีแอกทีฟโปรตีน อยู่บริเวณ slow gamma ถึง mid beta region<sup>(19,21)</sup> หน้าที่ซีรีแอกทีฟโปรตีนจะคล้ายกับ immunoglobulin แต่จะเกี่ยวกับ nonspecific immune response<sup>(19)</sup> เช่น

1. opsonization<sup>(20, 22)</sup>
2. กระตุ้น complement system เฉพาะ classical pathway<sup>(19,20)</sup> แต่จะยับยั้ง alternative pathway<sup>(20)</sup>
3. immune modulator<sup>(19)</sup> กระตุ้น macrophage, PMN, NK cell ในส่วนของ macrophage จะกระตุ้นให้มีการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย
4. กำจัดเซลล์ที่ตายแล้ว<sup>(20)</sup> เซลล์แปลกปลอม ตลอดจนสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ ปกติระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจะน้อยกว่า 0.8 mg/dl เมื่อมีการอักเสบ ระดับอาจสูงขึ้นเป็น 1,000 เท่าภายใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง<sup>(20)</sup> การวัดซีรีแอกทีฟโปรตีน อาจวัดแบบ qualitative ด้วยวิธี latex agglutination test ซึ่งมีผลบวกหลงได้จาก prozone-type phenomenon ส่วนการวัดแบบ quantitative สามารถวัดได้หลายวิธีเช่น radial immunodiffusion (RID) ซึ่งต้องใช้เวลานาน หรือ nephelometry ซึ่งใช้เวลา น้อยกว่าวิธีแรก นอกจากนี้ยังมี enzyme multiplied immunoassay techniques (EMIT) และ fluorescence polarization assay (FPA) เป็นต้น ได้มีการศึกษาระดับ ซีรีแอกทีฟโปรตีนใน ประชากรที่มาบริจาคเลือด พบว่าค่าของซีรีแอกทีฟโปรตีน ไม่ได้มีการกระจายแบบโค้งปกติ<sup>(23)</sup>

### C-reactive protein กับโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease)

เนื่องจากซีรีแอกทีฟโปรตีน เป็นตัวบ่งชี้ถึงการมีการอักเสบได้ค่อนข้างดีแม้จะไม่จำเพาะก็ตาม การวัดก็ไม่ยุ่งยากมากนัก จึงได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน กับ

coronary heart disease เพื่อที่จะได้นำมาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง โดยอาจแบ่งการวิจัยออกเป็นข้อ ๆ ดังนี้

1. การศึกษาในประชากรเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน กับ coronary heart disease ซึ่งมีการวิจัยทั้งแบบ retrospective cross-section และ prospective ได้แก่

1.1 Bradford C และคณะ<sup>(18)</sup> ทำการศึกษาระดับ C Reactive protein ในเลือดของผู้ป่วย unstable angina, stable angina และ nonischemic heartdisease พบว่าระดับของ C reactive protein ในเลือดของกลุ่ม unstable angina สูงกว่าของอีกสองกลุ่มชัดเจน (โดยไม่มีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) เชื่อว่า C reactive protein ที่สูงขึ้นเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ macrophage activity ที่อยู่รอบ ๆ coronary atherosclerotic lesion ที่มีการอุดตันหรือ myocardial ischemia ทำให้เกิด myocardial inflammation

1.2 Ridker PM และคณะ<sup>(24)</sup> ได้ทำการศึกษาแพทย์เพศชายที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 543 คน ซึ่งอยู่ใน Physicians' Health Study โดยได้เจาะเลือดเก็บไว้ตั้งแต่เริ่มการวิจัยแล้วติดตามจนพบว่าเกิด myocardial infarction, stroke หรือ venous thrombosis พบว่าค่าซีรีแอกทีฟโปรตีน ในเลือดที่เจาะไว้ตั้งแต่แรกของคนต่อมาเกิด myocardial infarction หรือ ischemic stroke จะสูงกว่าคนที่ไม่เกิดอย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าการใช้แอสไพริน สามารถลดการเกิด myocardial infarction ได้อย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่มีซีรีแอกทีฟโปรตีนอยู่ใน quartile สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มต่ำสุด

1.3 Haverkate F และคณะ<sup>(25)</sup> ได้วัดระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน และ serum amyloid protein ในผู้ป่วยนอกที่มีอาการเจ็บหน้าอกรวม 2,121 คน โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ unstable angina, stable angina และ rest atypical angina ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเป็นส่วนหนึ่งของ European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study ผู้วิจัยได้ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี พบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ที่เจาะตั้งแต่เริ่มการวิจัยมีความสัมพันธ์กับการเกิด coronary event ในผู้ป่วยที่เป็น stable หรือ unstable angina โดยผู้ที่มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนอยู่ใน quintile ที่ห้าจะเกิด coronary event มากกว่ากลุ่มที่เหลือทั้งหมด 2 เท่า นอกจากนี้ซีรีแอกทีฟโปรตีนยังมีความสัมพันธ์ในทางบวกกับอายุ การสูบบุหรี่ body mass index (BMI) ระดับ triglyceride การตีบของหลอดเลือดแดงโคโรนารี ประวัติ myocardial infarction มาก่อน และ ejection fraction ต่ำ

1.4 Mendall MA และคณะ<sup>(26)</sup> ได้ทำการทดสอบสมมติฐานที่ว่า การมีการอักเสบเล็กน้อยแต่เรื้อรังเช่นการสูบบุหรี่ หลอดลมอักเสบเรื้อรัง การติดเชื้อ Chlamydia pneumoniae และ Helicobacter pylori จะทำให้ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงขึ้นแต่ไม่เกินค่าปกติ และมีความสัมพันธ์กับ

chronic coronary heart disease โดยได้สุ่มตัวอย่างจากประชากรเพศชายอายุ 50 – 69 ปี จำนวน 388 คน มาเจาะหาระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ด้วยวิธี ELISA และดูว่ามี coronary heart disease เป็นจำนวนเท่าไรโดยใช้ Rose angina questionnaire ร่วมกับ Minnesota coded electrocardiogram พบว่าอายุที่มากขึ้น การสูบบุหรี่ หลอดลมอักเสบเรื้อรัง การติดเชื้ทั้งสองชนิดและ BMI มีความสัมพันธ์กับระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนที่สูงขึ้น ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนก็มีความสัมพันธ์กับ fibrinogen cholesterol triglyceride น้ำตาลในเลือด และ apolipoprotein B ที่สูงขึ้นด้วย ตรงข้ามกับ HDL นอกจากนี้ ซีรีแอกทีฟโปรตีนยังมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับ coronary heart disease

1.5 Ridker PM และคณะ<sup>(27)</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ที่เข้าร่วมใน Cholesterol and Recurrent Events (CARE) จำนวน 391 คนพบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนมีระดับสูงในกลุ่มที่มี recurrent nonfatal myocardial infarction หรือ fatal coronary event มากกว่าในกลุ่มที่ไม่มี อย่างมีนัยสำคัญ

1.6 Heinrich J และคณะ<sup>(28)</sup> พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน, fibrinogen, d-dimer, plasminogen มีระดับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสัมพันธ์กับความรุนแรงของ coronary heart disease ในผู้ป่วยชายที่อยู่ใน coronary rehabilitation unit

1.7 Mori T และคณะ<sup>(29)</sup> ได้พิสูจน์ว่ามีความสัมพันธ์ทางบวกระหว่าง glycoprotein ซึ่งได้แก่ alpha one-antitrypsin, alpha 1-acid glycoprotein, alpha 2-macroglobulin, ceruloplasmin, haptoglobin, fibrinogen, C4b binding protein, lipoprotein (a) และซีรีแอกทีฟโปรตีน กับความรุนแรงของ coronary atherosclerosis จากการทำการฉีดสีเข้าหลอดเลือดแดงโคโรนารี ในผู้ป่วยชาย 133 คน และหญิง 92 คน

1.8 Kuller LH และคณะ<sup>(30)</sup> ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน, alpha 1-acid glycoprotein และ albumin ซึ่งเป็น acute phase protein กับการเกิด myocardial infarction และ coronary heart disease ในผู้ที่ร่วมในการศึกษา Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) โดยได้ติดตามเป็นเวลา 17 ปี สำหรับการตายและ 6 – 7 ปีสำหรับ myocardial infarction พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน และการตายจาก coronary heart disease โดยในกลุ่มที่สูบบุหรี่มีความเสี่ยงต่อการตายจาก coronary heart disease เท่ากับ 4.3 (95 % CE 1.74 – 10.8) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีซีรีแอกทีฟโปรตีนใน quartile ที่ 4 กับ quartile ที่ 1

1.9 Danesh J และคณะ<sup>(31)</sup> ได้ทำ meta-analysis ของการศึกษาทางระบาดวิทยาที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและมีการหาความสัมพันธ์ระหว่าง fibrinogen, CRP, albumin และ leucocyte count กับความเสี่ยงต่อการเกิด coronary heart disease ในเวลาต่อมา พบว่าในส่วน

ของซีรีแอกทีฟโปรตีนเองมี combined risk ratio 1.7 (95% CI 1.4 – 2.1) ซึ่งสัมพันธ์กับความแตกต่างของซีรีแอกทีฟโปรตีนที่ 1.4 mg/L (2.4 กับ 1.0 mg/L) อย่างมีนัยสำคัญ

2. การศึกษาทางพยาธิวิทยา พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีความสัมพันธ์กับ coronary atherosclerosis โดยมีรายงานดังนี้

2.1 Torzeaski J และคณะ<sup>(32)</sup> ได้ทำการตรวจ atherosclerotic lesion พบว่ามีซีรีแอกทีฟโปรตีนร่วมกับ complement complex กระจายอยู่ทั่วไปใน fibroelastic และ fibromuscular layer และยังพบซีรีแอกทีฟโปรตีนใน foam cell ด้วย

2.2 Reynolds GD และคณะ<sup>(33)</sup> ได้นำ aorta ที่ได้จากการตรวจศพ มาศึกษาพบว่า มีซีรีแอกทีฟโปรตีนอยู่ตามบริเวณต่าง ๆ ดังนี้ บริเวณที่ดูปกติ 3.3 %, fatty streak 75 %, atheromatous plaque 90.2 % และ fibrous plaque 64.6 %

2.3 Vlaicu R และคณะ<sup>(34)</sup> พบว่าบริเวณที่มี atherosclerosis ของ aorta ส่วนที่เป็น fibrous plaque มี immunoglobulin complement รวมถึงซีรีแอกทีฟโปรตีนเป็นปริมาณสูงกว่าบริเวณที่เป็น fatty streak

2.4 Lagrand WK<sup>(35)</sup> ได้ทดสอบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนมีส่วนในการเกิดการอักเสบเฉพาะที่บริเวณ jeopardized myocardium หรือไม่ จึงได้ตรวจชิ้นเนื้อหัวใจจากผู้ป่วย 17 คน ที่ตายจาก acute myocardial infarction พบว่ามีซีรีแอกทีฟโปรตีนอยู่บริเวณที่เป็น infarct โดยไม่พบในบริเวณที่ดูปกติ และยังพบ C4 C3 activation fragment อยู่ด้วย

3. การศึกษาใน acute coronary syndrome

3.1 Mach F และคณะ<sup>(35)</sup> ได้ทำการทดสอบสมมติฐานว่า ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการเจ็บหน้าอก สามารถเป็นเครื่องชี้บ่งของโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้ โดยศึกษาในผู้ป่วย 110 คน ที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกและไม่มี CK-MB สูงในช่วงแรก ต่อมาได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ตามการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้าย พบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มที่เป็น acute myocardial infarction มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงขึ้น 59 % ส่วนในกลุ่ม unstable angina มีซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงขึ้นเพียง 5 % ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

3.2 Beranek JT และคณะ<sup>(37)</sup> ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีนและการตายใน acute myocardial infarction ในแง่ของการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย acute myocardial infarction 188 คน ที่ได้ thrombolytic therapy ติดตามเป็นเวลา 24 เดือน พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนมีค่าสูงสุดในวันที่ 2 – 4 และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มที่มีชีวิตจนถึงสิ้นสุดการวิจัย กับกลุ่มที่เสียชีวิตในเดือนที่ 3, 3 – 6, 6 – 12 และ 12 – 24 เดือน มีค่าเท่ากับ

65 (95 % CI 58 –71), 166 (95 % CI 139 – 194), 136 (95 % CI 88 –184), 85 (95 % CI 52 – 119) และ 74 (95 % CI 38 –11) ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ตายใน 3 และ 3 – 6 เดือน กับกลุ่มที่มีชีวิตอยู่ถึง 24 เดือน

3.3 Ueda S และคณะ<sup>(38)</sup> พบว่าในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่มี cardiac rupture จะมีซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงขึ้นอย่างมากและรวดเร็ว โดยสูงมากกว่า 20 mg/dl ในวันที่ที่สอง และระดับยังคงสูงอยู่นานกว่ากลุ่มที่ไม่มี cardiac rupture

3.4 Kazmierczak M และคณะ<sup>(39)</sup> ได้ทำการเจาะเลือดเพื่อหาระดับ acute phase protein เช่น ซีรีแอกทีฟโปรตีน, alpha 1-acid glycoprotein, alpha 1-antichymotrypsin ในผู้ป่วยที่เป็น acute myocardial infarction ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม แยกโดยการมีหรือไม่มี acute heart failure พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มี heart failure เมื่อเปรียบเทียบกับการที่ไม่มี

3.5 Oltrona L และคณะ<sup>(40)</sup> รายงานว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนไม่ได้บอถึงการเกิดผลร้ายหรือภาวะแทรกซ้อนใน 72 ชั่วโมงแรก หลังจากเกิด unstable angina การศึกษานี้ใช้ผู้ป่วย 140 คน พบว่า 33 คน มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงตั้งแต่แรก และ 33 คน เกิด myocardial infarction หรือ refractory angina เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Kaplan-Meier analysis ไม่พบว่า cardiac event แตกต่างกันไม่ว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน จะแตกต่างกันหรือไม่ก็ตาม

3.6 Toss H และคณะ<sup>(41)</sup> ได้ทำการศึกษาว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน และ fibrinogen สามารถพยากรณ์โรคใน acute coronary syndrome (unstable angina หรือ non Q-wave myocardial infarction) ได้หรือไม่ ผู้ป่วยที่ศึกษามีทั้งหมด 965 คน และถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้ low molecular weight heparin (LMWH) อีกกลุ่มได้ยาหลอก เป็นเวลา 5 สัปดาห์ เท่ากัน และติดตามเป็นเวลา 5 เดือน พบว่าที่ระดับ C-reactive ต่างกัน คือน้อยกว่า 2 ตั้งแต่ 2 – 10 และมากกว่า 10 mg/L จะมีโอกาสตายเท่ากับ 2.2 %, 3.6 % และ 7.5 % ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อทำ logistic multiple regression analysis พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับการตายโดยมี  $P = 0.012$

3.7 Berk BC และคณะ<sup>(42)</sup> พบว่าในผู้ป่วยที่เข้าอยู่โรงพยาบาลด้วย unstable angina, nonischemic illness และ stable coronary artery disease มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญเท่ากับ 90 % 20 % และ 13 % ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มที่เป็น unstable angina เมื่อเปรียบเทียบกับอีก 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

3.8 De Beer FC และคณะ<sup>(43)</sup> ได้ตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน ในผู้ป่วย 4 กลุ่ม คือ myocardial infarction unstable angina หลังทำการฉีดสีหลอดเลือดแดงโคโรนารี และ



noncardiac chest pain ใน myocardial infarction ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจะขึ้นสูงสุดประมาณ 50 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก จากนั้นจะลดลงสู่ค่าปกติใน 7 วัน ถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อน แต่ถ้ามีภาวะแทรกซ้อนระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน จะยังคงสูงอยู่ ส่วนกลุ่ม angina หรือหลังทำการฉีดสีหลอดเลือดแดงโคโรนารี ไม่พบการเพิ่มขึ้นของซีรีแอกทีฟโปรตีน

3.9 Pietila K และคณะ<sup>(44)</sup> พบว่าในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่ไม่ได้รับ thrombolytic agent จะมีความสัมพันธ์ระหว่าง infarct size ซึ่งวัดจาก CK-MB และ thallium-201 isotope emission tomography กับซีรีแอกทีฟโปรตีนเป็นเส้นตรง โดยมี correlation coefficient ระหว่าง concentration-time integral ของ CK-MB และ CRP เท่ากับ 0.96 ในกรณีที่ได้ thrombolytic agent ความสัมพันธ์จะขึ้นกับความสำเร็จในการเปิดเส้นเลือดที่ตีบ ในผู้ป่วยที่ยาได้ผลพบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีค่าประมาณ 20 % เมื่อเทียบกับไม่ได้ยาหรือยาไม่ได้ผล

3.10 Morrow DA<sup>(45)</sup> ได้ใช้ CRP และ cardiac troponin T (cTnT) เพื่อทำนายการตายใน 14 วัน ในผู้ป่วย unstable angina หรือ non-Q wave myocardial infarction ที่ได้ enoxaparin ซึ่งเป็น LMWH การวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของ Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI 11A) พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะมีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ความน่าจะเป็นที่จะพบ cTnT ให้ผลบวกจะเพิ่มขึ้นตามระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนที่สูงขึ้น ในกลุ่มที่ cTnT ให้ผลลบถ้ามีซีรีแอกทีฟโปรตีนมากกว่าหรือเท่ากับ 1.55 mg/dl จะมีอัตราตายสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่มีอัตราตายสูงที่สุดคือกลุ่มที่ cTnT ให้ผลบวกและมีซีรีแอกทีฟโปรตีนสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.55 mg/dl

3.11 มีการศึกษา<sup>(46)</sup> ระดับ C-reactive protein, total cholesterol และ total cholesterol : HDL (ratio) ในคนที่ยังไม่มี cardiovascular disease ติดตามไปเป็นเวลา 9 ปีทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ univariate (แต่ละปัจจัยแยกกัน) พบว่าระดับของ C-reactive protein, total cholesterol และ total cholesterol : HDL ต่างก็สัมพันธ์กับการเกิด myocardial infarction ในอนาคตโดยถ้าแต่ละปัจจัยมีระดับสูงโอกาสเกิด myocardial infarction จะมากขึ้น เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์แบบรวมกัน (multivariate) พบว่าค่าของ C-reactive protein และระดับไขมันจะคาดคะเน (predict) การเกิด myocardial infarction ในอนาคตได้ดีกว่าการใช้ค่า C-reactive protein หรือระดับไขมันแยกกัน (univariate) จากการศึกษาทำให้สรุปว่าระดับของ C-reactive protein เป็นตัวใช้ทำนายการเกิด coronary event ในอนาคตได้

มีการศึกษาหลายชิ้นที่สนับสนุนแล้วว่าในคนที่มีระดับไขมันในเลือดสูงการใช้ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor จะช่วยลดหรือป้องกันการเกิด coronary event ได้ทั้งในคนที่เคยหรือไม่

เคยมี cardiovascular disease ซึ่งเชื่อว่าผลเกิดจากการลดไขมันในกระแสเลือดโดยตรงทำให้ไขมันที่อยู่ใน atherosclerotic plaque ละลายเข้ากระแสเลือดทำให้กลายเป็น atherosclerotic plaque ที่ stable ขึ้น และเชื่อว่าเนื่องจากฤทธิ์ในการลด inflammation ของตัวยาเองด้วย

### ยากลุ่ม statin กับการลดภาวะ inflammation

การศึกษาลดไขมันกลุ่ม statin กับฤทธิ์ในการลดการอักเสบ

Williams และคณะ<sup>(47)</sup> ได้ทดลองศึกษาใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin ชื่อ pravastatin ในลิงที่มี atherosclerotic plaque พบว่าสามารถลดจำนวน macrophage ใน atherosclerotic plaque ได้รวมทั้งลดการขยายแบ่งตัวของ intimal vasa vasorum โดยผลของการศึกษาอันนี้ไม่ขึ้นกับระดับความเข้มข้นของไขมันในเลือดหรือขนาดของ plaque ซึ่งจำนวน inflammatory cell ใน plaque หรือการขยายแบ่งตัวของ intimal vasa vasorum จะมีผลต่อการแตกของ plaque

Shiomi และคณะ<sup>(48)</sup> ได้ศึกษาในกระต่ายที่ไม่มี LDL receptor พบว่าผลยากลุ่ม statin ชื่อ pravastatin ต่อ atherosclerotic plaque พบว่ายา pravastatin สามารถลดจำนวน macrophage และไขมัน ในบริเวณ atherosclerotic plaque ได้แต่กลับเพิ่มจำนวน smooth muscle cell

Bustos และคณะ<sup>(49)</sup> ศึกษาในกระต่ายที่ให้ทาน cholesterol เมื่อให้ยา atorvastatin พบว่านอกจากลดระดับไขมันแล้วยังลดสามารถขนาด atherosclerotic plaque ,ลด intimal monocyte chemoattractant protein และลดจำนวน macrophage ใน atherosclerotic plaque

Weber และคณะ<sup>(50)</sup> ได้ศึกษาให้ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงโดยให้ทานยา statin ชื่อ lovastatin หรือยา simvastatin พบว่าสามารถลดระดับ CD11b expression(monocyte surface receptor) และลด monocyte adhesion ต่อ endothelium

### การศึกษา statin กับ coronary artery disease

จากการศึกษา CARE study<sup>(46)</sup> ในผู้ป่วย 4,159 คน ที่เคยมีประวัติ myocardial infarction นำมาเจาะหาระดับ C-reactive protein, cholesterol และแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยให้ pravastatin กับ placebo ติดตามเป็นเวลา 5 ปี แล้วเอาข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่มี recurrent coronary

event และติดตามครบ 5 ปี ซึ่งมีจำนวน 477 คนมาวิเคราะห์พบว่าในกลุ่ม placebo จะมีแนวโน้มของ C-reactive protein เพิ่มขึ้น ส่วนกลุ่มที่ได้ pravastatin จะมี C-reactive protein ลดลง โดยการลดลงของระดับ C-reactive protein ไม่เกี่ยวข้องกับระดับ cholesterol จึงทำให้เชื่อว่าการลดลงของ C-reactive protein เกิดจากฤทธิ์ anti-inflammation ของตัวยา pravastatin



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยโดยการทดลอง (Experimental Research) แบ่งตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี randomization (Double blind, placebo-controlled)

กลุ่มที่ 1 ได้รับการ treatment แบบ standard treatment ของ unstable angina และ placebo (control group)

กลุ่มที่ 2 ได้รับการ treatment แบบ standard treatment และได้รับยา atorvastatin 40 มก. ต่อวัน (experimental group)

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

ประชากรเป้าหมาย (target population) คือ ผู้ป่วย unstable angina

ตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วย unstable angina ที่ได้รับไว้เป็นผู้ป่วยในของแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในหอผู้ป่วยต่อไปนี้

- Coronary Care Unit (CCU)
- Intermediate Coronary Care Unit (ICCU)
- Intensive Care Unit 1 (ICU1)
- Intensive Care Unit 2 (ICU2)

โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกดังต่อไปนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วย อายุ 20-75 ปี
2. ผู้ป่วยที่เป็น unstable angina ชนิด intermediate ถึง high risk group ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกขณะพักมากกว่า 20 นาทีร่วมกับ

2.1 คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงของ ST segment หรือ T wave (dynamic ST-T change หรือ symmetrical Twave inversion) และ/หรือ

2.2 ค่า Cardiac Troponin T มากกว่า 0.1 นก./ดล.

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอาการไม่คงที่ ยังเจ็บหน้าอกหลังได้รับ standard treatment หรือมี cardiogenic shock หรือ heart failure ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการใส่ Intraaortic Balloon Pump (IABP) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีโอกาสเสียชีวิตภายใน 30 วันสูง
2. ได้รับการรักษาด้วยยา HMGCoA reductase inhibitor หรือ lipid lowering agent กลุ่มอื่น ๆ อยู่ก่อนแล้วภายในระยะเวลา 3 เดือนก่อน ซึ่งอาจจะมีผลต่อระดับ CRP ได้
3. เคยทำ revascularization ด้วยวิธี บอลลูนขยายหลอดเลือดหรือการผ่าตัดบายพาส ภายใน 6 เดือน
4. มีภาวะหรือโรคประจำตัวที่ทำให้ C reactive protein ขึ้นสูงในเลือดได้ เช่น มะเร็ง, ภาวะการติดเชื้อ, inflammatory disease, ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ
5. คลื่นไฟฟ้าหัวใจมี ST elevation
6. ภาวะการทำงานของไตลดลง (Cr>3 mg/dl)
7. ภาวะโลหิตจาง (Hct < 25%) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุในการเกิด unstable angina ได้
8. ภาวะที่มีความผิดปกติของตับ (SGOT, SGPT ขึ้นสูงมากกว่าค่าปกติ 2 เท่า) ซึ่งเป็นข้อห้ามในการให้ยา
9. มีประวัติแพ้ยาลดไขมันที่เป็นกลุ่มยา HMGCo A reductase inhibitor

## วิธีการ

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น unstable angina ตามเกณฑ์การคัดเลือกที่ให้ไว้ข้างต้น จะได้รับการรักษาแรกเริ่มตาม standard treatment คือให้ aspirin, nitroglycerin, heparin (หรือ Low molecular Weight heparin) แล้ว รับไว้ในหอผู้ป่วย CCU, ICCU, ICU1 หรือ ICU2

- สํารวจผู้ป่วยว่ามีหลักเกณฑ์ตาม inclusion และ exclusion criteria หรือไม่
- แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มโดยวิธี randomization (หยิบลูกทิมที่มีเบอร์ 1 ถึง 60) โดยแพทย์เจ้าของไข้หรือแพทย์เวร ผู้ป่วยที่ได้ฉลากเบอร์ใด จะได้รับชองยาตามหมายเลขนั้น

- ยาหลอกและยาจริงจะมีขนาด,รูปร่าง,สีและกลิ่นของเม็ดยาเหมือนกัน บรรจุในซองห่อที่เหมือนกัน และจะได้รับ randomization บรรจุห่อตามหมายเลข 1 ถึง 60 (โดยยาหลอกมีจำนวน 30 ห่อ และยาจริงมีจำนวน 30 ห่อ) ห่อละ 60 เม็ด
- ยาจริงจะเป็นยา atorvastatin ขนาด 20 มก.ต่อเม็ดทานครั้งละ 1 เม็ดสองเวลา(40 มก.ต่อวัน)
- โดยซองยาที่มีหมายเลขกำกับอยู่จะไม่มีผู้ใดทราบว่าเป็นเม็ดยาหลอก(placebo)หรือยาจริง (atorvastatin) โดยรายชื่อหมายเลขใดเป็นยาหลอกหรือยาจริงจะถูกเก็บไว้ในซองจดหมาย และจะเปิดดูเมื่อสิ้นสุดการศึกษา
- ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการเจาะเลือดตรวจดู ความเข้มข้นของเลือดและจำนวนเกร็ดเลือด(CBC), หน้าที่การทำงานของไต (BUN, Cr), ระดับเกลือแร่ในเลือด (Electrolyte), ระดับเอ็นไซม์ที่มาจากเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ (TroponinT, CPK, CPK-MB),ระดับเอ็นไซม์ที่บ่งบอกความผิดปกติของตับ (SGOT, SGPT), ระดับไขมันในเลือด (HDL cholesterol, LDL cholesterol,Triglyceride), และ C-Reactive protein ทั้งนี้รวมทั้งการตรวจตามปกติ เอ็กซเรย์ปอด (CXR), การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG)
- ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาตามมาตรฐานการรักษา unstable anginaภายใต้การดูแลและการตัดสินใจของแพทย์เจ้าของไข้
- ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะนัดมาตรวจติดตามอาการที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก ในวันที่ 30 หลังจากเข้ารับการรักษาและเจาะเลือดเพื่อวัดระดับ CRP

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

แนวโน้มของระดับ C Reactive protein ใน plasma ในผู้ป่วย unstable angina ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย standard treatment พบว่าจะมี level สูงขึ้นใน 2-3 วันแรก แล้วลดลงสู่ระดับใกล้เคียงพื้นฐานแรกเริ่มในวันที่ 5-7 ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีการอุดตันของหลอดเลือดเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ พบว่า จะมีระดับของ C Reactive protein สูงขึ้นเรื่อย ๆ ในช่วง 5-7 วันแรก แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงระดับ CRP ภายหลังจากการเกิด unstable anginaภายใน 1 อาทิตย์ หรือ 1 เดือน ที่บอกค่า CRP ที่ชัดเจนว่าแตกต่างจากค่า CRP ของภาวะพื้นฐานแรกเริ่มที่เกิด unstable angina เท่าใด, รวมทั้งผลของ HMGCoA reductase inhibitor ในระยะสั้นต่อการลดลงของ CRP จึงทำให้ไม่สามารถคำนวณจำนวนประชากรได้

ดังนั้นผู้ทำการศึกษาค้นคว้าจึงตัดสินใจใช้ผู้ป่วยจำนวนกลุ่มละ 30 คน

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการเฝ้าติดตามผู้ป่วย ดังนั้นเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยจึงประกอบด้วย

1. ชุดน้ำยาสำหรับตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน ชนิด highly sensitive CRP, ซึ่งผลิตโดยบริษัท Roche น้ำยา lot number 157834-01
2. เครื่อง automate สำหรับทำการตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน ในการวิจัยนี้ใช้เครื่องที่ห้องปฏิบัติการตึก ภปร ชั้น 1 รุ่น Integra 400
3. ตู้ปรับอุณหภูมิเย็นที่ใช้แช่ serum (- 20 องศาเซลเซียส)

### การวัด (measurement)

ตัวแปรในการวิจัยนี้คือระดับของ CRP หน่วยเป็น มก./มล. เรียกว่า highly sensitive C Reactive protein (hs-CRP) โดยรวบรวมเลือดของผู้ป่วยแล้วใส่หลอดทดลองตั้งทิ้งไว้เพื่อแยกเอาซีรัมนำมาปั่น แล้วเก็บไว้ในตู้ปรับอุณหภูมิที่ -20 องศาเซลเซียส เมื่อรวบรวมได้จำนวนมากพอแล้ว ก็จะมาตรวจกับชุดน้ำยาตรวจ CRP ซึ่ง 1 ชุดตรวจได้ 300 ตัวอย่าง โดยถ้าเปิดน้ำยาตรวจแล้วต้องใช้ตรวจภายใน 1 เดือน โดยใช้เครื่องตรวจ automate (Cobas integra 400) ด้วยวิธี immunoturbidimetric

### การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)

1. การซักประวัติรวมถึงข้อมูลพื้นฐานและตรวจร่างกายเพื่อการวินิจฉัยโรคตามปกติโดยแพทย์เวชและแพทย์ประจำตัวของผู้ป่วย
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - 2.1 การตรวจตามปกติได้แก่ การตรวจเลือดโดยเจาะเลือดตั้งแต่แรกรับเพื่อหา CBC, BUN, creatinine, Troponin T, CPK, CPK-MB, SGOT, SGPT, Cholesterol, Triglyceride, HDL

ที่ห้องปฏิบัติกลาง, การตรวจภาพรังสีทรวงอกโดยเจ้าหน้าที่ x-ray และการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) โดยพยาบาลประจำห้องฉุกเฉินหรือหอผู้ป่วยที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษายู่ (CCU, ICCU, ICU1, ICU2)

2.2 การตรวจซีทีสแกนที่ฟิโพรตีน ทำโดยเจาะเลือดครั้งแรกรับทันทีที่ admit พร้อมกับ การตรวจเลือดอื่นๆ แล้วใส่หลอดทดลองตั้งทิ้งไว้แยกเอาซีรัม จากนั้นเก็บไว้ในตู้ปรับอุณหภูมิที่  $-20$  องศาเซลเซียส เพื่อรอตรวจพร้อมกัน และวันที่ 30 ของการศึกษา

2.3 การติดตามผู้ป่วยโดยดูอาการ การเจ็บหน้าอกหรือมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ, การทำบอลลูนขยายหลอดเลือด (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) หรือ การผ่าตัดต่อหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Artery Bypass Graft), การเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำด้วยโรคหัวใจ การเสียชีวิตภายใน 30 วัน โดยจะนัดผู้ป่วยมาตรวจ ณ.วันที่ 30 ของการศึกษา

#### การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยข้อมูลที่เป็นจำนวนนับ (category data) จะแสดงในรูปของจำนวนนับและร้อยละ (percent) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chisquare test ส่วนข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous data) จะแสดงด้วยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  SD) ส่วนการเปรียบเทียบกันจะใช้ student T test โดยนำเสนอข้อมูลดิบโดยใช้ตาราง โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$

วิเคราะห์ระดับของ CRP ในวันแรก, วันที่ 3, 7 และวันที่ 30 ของการศึกษาโดยใช้ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  SD) สถิติที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐานใช้ paired student T test นำเสนอข้อมูลดิบโดยใช้กราฟเส้นตรง, ตาราง, โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$

วิเคราะห์ผลการประเมินอาการผู้ป่วยในวันที่ 30 จะแสดงในรูปของจำนวนนับและร้อยละ (percent) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chisquare test นำเสนอข้อมูลดิบโดยตาราง, โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

มีผู้ป่วยที่ได้รับเข้าศึกษาวิจัยมีจำนวนทั้งสิ้น 51 คน โดยมีผู้ป่วยเพศชายจำนวน 32 คน, ผู้ป่วยเพศหญิงจำนวน 19 คน ได้รับการแบ่งเป็นแบบสุ่มสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีจำนวน 24 คน (เป็นชาย 15 คน, หญิง 9 คน), กลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin มีจำนวน 27 คน (เป็นชาย 17 คน, หญิง 10 คน)

กลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผู้ป่วย 3 รายที่ไม่ได้มาเจาะเลือดในวันที่ 30 เนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 3 รายไม่ได้มาตามกำหนดนัด 30 วัน โดยเมื่อติดต่อกับผู้ป่วยทั้ง 3 รายพบว่าผู้ป่วยได้มารับการตรวจในสัปดาห์ถัดไปพบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 รายไม่มีภาวะแทรกซ้อนแต่อย่างใด, มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 2 คน โดยรายแรกเสียชีวิตในวันที่ 3 ของการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (upper GI bleeding), ส่วนรายที่สองเสียชีวิตในโรงพยาบาลในวันที่ 9 จากหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ventricular arrhythmia), มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำพบมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจ แล้วทำการรักษาโดยวิธีผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจในวันที่ 14 ของการศึกษา, ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีการติดตามครบ 30 วัน และสามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจ CRP ในวันที่ 30 ได้ มีจำนวน 18 ราย (เป็นชาย 11 ราย, เป็นหญิง 7 ราย)

กลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวน 27 ราย มีผู้ป่วย 7 รายที่ไม่ได้มาเจาะเลือดในวันที่ 30 เนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 7 รายไม่ได้มาตามกำหนดนัด 30 วันโดยเมื่อติดต่อกับผู้ป่วยทั้ง 7 รายพบว่าผู้ป่วยได้มารับการตรวจในสัปดาห์ถัดไป พบว่าผู้ป่วยทั้ง 7 รายไม่มีอาการแทรกซ้อนแต่อย่างใด และมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามได้ 2 ราย, เสียชีวิต 1 รายในวันที่ 3 ของการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากมีเลือดออกในทางเดินในทางเดินอาหารส่วนบน (upper GI bleeding), มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำพบมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจแล้วทำการรักษาโดยวิธีผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจในวันที่ 7 ของการศึกษา, ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีการติดตามครบ 30 วัน และสามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจ CRP ในวันที่ 30 มีจำนวน 17 ราย (เป็นชาย 10 ราย, หญิง 7 ราย)

การวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบค่า CRP จึงได้ใช้ข้อมูลจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 18 รายและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin จำนวน 17 ราย

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบแสดงค่าเฉลี่ย (mean) ของอายุในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin

	Placebo N=18 (mean $\pm$ SD)	Atorvastatin N=17 (mean $\pm$ SD)	P
Age (years)	62.9 $\pm$ 10.7	60.41 $\pm$ 9.55	0.474

จากตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของอายุในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งมีค่าอายุเฉลี่ย 62.9 ปี และกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่าอายุเฉลี่ย 60.4 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p = 0.474$ )

**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของค่าความดันชนิด systolic และความดันชนิด diastolic ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

	Placebo N=18 (mean $\pm$ SD)	Atorvastatin N=17 (mean $\pm$ SD)	P
Blood Pressure			
Systolic (mmHg)	131.9 $\pm$ 18.8	129.9 $\pm$ 24.6	0.784
Diastolic (mmHg)	80.0 $\pm$ 9.07	79.9 $\pm$ 13.9	0.977

จากตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบพบว่าค่าของความดันโลหิตชนิด systolic ของกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่า 131.9 mmHg กับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่า 129.9 mmHg ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.78$ ) และค่าของความดันโลหิตชนิด diastolic ของกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่า 80.0 mmHg กับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่า 79.9 mmHg ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.97$ )

**ตารางที่ 3** แสดงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของระดับ total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, Triglyceride ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

	Placebo N=18(mean $\pm$ SD)	Atorvastatin N=17(mean $\pm$ SD)	P
Total cholesterol (mg/dl)	214.6 $\pm$ 41.4	220.8 $\pm$ 72.4	0.76
LDL-cholesterol (mg/dl)	146.0 $\pm$ 33.2	148.4 $\pm$ 59.4	0.88
HDL-cholesterol (mg/dl)	35.9 $\pm$ 7.34	39.4 $\pm$ 12.0	0.32
Triglyceride (mg/dl)	163.9 $\pm$ 80.5	165.5 $\pm$ 91.6	0.95

จากตารางที่ 3 พบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของ total cholesterol = 214.6 mg/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้ ยา atorvastatin มีค่าเฉลี่ยของ total cholesterol = 220.8 mg/dl ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.76), ค่า LDL cholesterol พบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของ LDL cholesterol = 146.0 mg/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้ ยา atorvastatin มีค่าเฉลี่ยของ LDL cholesterol = 148.4 mg/dl ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.88), ค่า HDL cholesterol พบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของ HDL cholesterol = 35.9 mg/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้ ยา atorvastatin มีค่าเฉลี่ยของ HDL cholesterol = 39.4 mg/dl ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.32), ค่า Triglyceride พบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของ Triglyceride = 163.9 mg/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้ ยา atorvastatin มีค่าเฉลี่ยของ Triglyceride = 165.5 mg/dl ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.95)

จากผลของระดับไขมันในเลือดทั้งสองกลุ่มทำให้แปลผลได้ว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของความรุนแรงของความผิดปกติของไขมันในเลือด ซึ่งถ้ามีความแตกต่างกันอาจมีผลต่อผลการรักษาได้

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4** แสดงการแจกแจงเปรียบเทียบเพศหญิงและเพศชายในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

เพศ	Placebo n=18	Atorvastatin n=17	p-value
เพศชาย (ราย) (%)	11 (61.1%)	10 (58.8%)	0.752
เพศหญิง (ราย) (%)	7 (38.9%)	7 (41.2%)	

จากตารางที่ 4 พบว่าเพศหญิงและเพศชายในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกมีเพศชายจำนวน 11 ราย คิดเป็น 61.1% และเพศหญิงจำนวน 7 ราย คิดเป็น 38.9% ส่วนกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีเพศชายจำนวน 10 ราย คิดเป็น 58.8% และเพศหญิง 7 ราย คิดเป็น 41.2% ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบว่าไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.752$ )

**ตารางที่ 5** แสดงการแจกแจงการสูบบุหรี่, เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้ว, ไม่เคยสูบบุหรี่ ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

บุหรี่	Placebo n=18	Atorvastatin n=17	p-value
ไม่เคยสูบ (ราย) (%)	7 (38.9%)	7 (41.2%)	0.882
เคยสูบบุหรี่ แต่เลิกแล้ว (ราย) (%)	6 (33.3%)	6 (35.3%)	
สูบบุหรี่ (ราย) (%)	5 (27.8%)	4 (23.5%)	

จากตารางที่ 5 พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มยาหลอกที่ไม่เคยสูบบุหรี่เลยมีจำนวน 7 ราย คิดเป็น 38.9 % , ผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้วมีจำนวน 6 ราย คิดเป็น 33.3 % และผู้ที่กำลังสูบบุหรี่อยู่มีจำนวน 5 ราย คิดเป็น 27.8 % , ส่วนในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ที่ไม่เคยสูบบุหรี่เลยมีจำนวน 7 ราย คิดเป็น 41.2 % , ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่แต่เลิกแล้วมีจำนวน 6 ราย คิดเป็น 35.3 % และผู้ป่วยที่กำลังสูบบุหรี่มีจำนวน 4 ราย คิดเป็น 23.5 % ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบว่าไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.882$ )

**ตารางที่ 6** แสดงการแจกแจงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ (risk factor) ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

	Placebo n=18	Atorvastatin n=17	p-value
เบาหวาน (ราย) (%)	9 (50%)	9 (52.9%)	0.724
ความดันโลหิตสูง (ราย) (%)	8 (44.4%)	7 (41.2%)	0.705
โรคหลอดเลือดในสมอง (ราย) (%)	2 (11.1%)	3 (17.6%)	0.002
โรคหลอดเลือดหัวใจในครอบครัว(ราย) (%)	0 (0%)	2 (11.8%)	0.107
เคยมีประวัติหัวใจล้มเหลว (ราย) (%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0.705
รับประทานยา aspirin เป็นประจำ (ราย) (%)	4 (22.2%)	5 (29.4%)	0.465
มีประวัติการใช้ยาลดไขมัน (ราย) (%)	3 (16.7%)	2 (11.8%)	0.480
มีอาการหัวใจล้มเหลวในวันแรกเข้าโรงพยาบาล (ราย) (%)	6 (33.3%)	4 (23.5%)	0.299

ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบว่า มีผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 9 ราย คิดเป็น 50 % , โรคความดันโลหิตสูง 8 ราย คิดเป็น 44.4 % , โรคหลอดเลือดในสมอง 2 ราย คิดเป็น 11.1 % , เคยมี , รับประทานยา aspirin เป็นประจำ 4 ราย คิดเป็น 22.2 % , มีประวัติการใช้ยาลดไขมัน 3 ราย คิดเป็น 16.7 % , มีอาการหัวใจล้มเหลวในวันแรกที่เข้าโรงพยาบาล 6 รายคิดเป็น 33.3 % และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เคยมีประวัติหัวใจล้มเหลวหรือโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดในครอบครัว

ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบว่ามีผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 9 ราย คิดเป็น 52.9 % ,โรคความดันโลหิตสูง 7 ราย คิดเป็น 41.2 % , โรคหลอดเลือดในสมอง 3 ราย คิดเป็น 17.6 % , เคยมีประวัติหัวใจล้มเหลว 1 ราย คิดเป็น 5.9 % , มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดในครอบครัว 2 รายคิดเป็น 11.8 % , , รับประทานยา aspirin เป็นประจำ 5 รายคิดเป็น 29.4 % , มีประวัติการใช้ยาลดไขมัน 2 ราย คิดเป็น 11.8 % และมีอาการหัวใจล้มเหลวในวันแรกที่เข้าโรงพยาบาล 4 รายคิดเป็น 23.5 % ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆระหว่างกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatinพบว่า โรคเบาหวาน,โรคความดันโลหิตสูง,เคยมีประวัติหัวใจล้มเหลว,มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดในครอบครัว,รับประทานยา aspirin เป็นประจำ,มีประวัติการใช้ยาลดไขมัน และมีอาการหัวใจล้มเหลวในวันแรกที่เข้าโรงพยาบาลพบว่าไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัย

สำคัญทางสถิติ ส่วนโรคหลอดเลือดในสมองพบว่ามี ความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.002$ )แต่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย

**ตารางที่ 7** แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 1 (วันแรกที่เข้ารับการรักษา)

	CRP on D1(mg/ml)
Placebo group (mean $\pm$ SD)	1.47 $\pm$ 1.44
Atorvastatin group (mean $\pm$ SD)	1.67 $\pm$ 2.43
Difference, %	13.61
	P=0.764

จากตารางที่ 7 พบว่าค่าเฉลี่ยของ CRP ในวันที่หนึ่งของการศึกษาในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเท่ากับ 1.47 mg/dl, ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่าเท่ากับ 1.67 mg/dl ซึ่งค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เท่ากับ 13.61 และค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $P=0.764$ )

**ตารางที่ 8** แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 3 ของการรับเข้ารักษา

	CRP on D3 (mg/ml)
Placebo group (mean $\pm$ SD)	2.42 $\pm$ 4.62
Atorvastatin group (mean $\pm$ SD)	2.09 $\pm$ 2.27
Difference, %	-13.64 P=0.789

จากตารางที่ 8 พบว่าค่าเฉลี่ยของ CRP ในวันที่สามของการศึกษาในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเท่ากับ 2.42 mg/dl, ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่าเท่ากับ 2.09 mg/dl ซึ่งค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างกันคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เท่ากับ 13.64 และค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(P=0.789)

**ตารางที่ 9** แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 7 ของการรับเข้ารักษา

	CRP on D7 (mg/ml)
Placebo group (mean $\pm$ SD)	1.23 $\pm$ 2.93
Atorvastatin group (mean $\pm$ SD)	0.82 $\pm$ 0.73
Difference, %	-33.33 P=0.579

จากตารางที่ 9 พบว่าค่าเฉลี่ยของ CRP ในวันที่เจ็ดของการศึกษาในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเท่ากับ 1.23 mg/dl, ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่าเท่ากับ 0.82 mg/dl ซึ่งค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างกันคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เท่ากับ 33.33 และค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(P=0.579)

**ตารางที่ 10** แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 30 หลังการรับเข้ารักษา

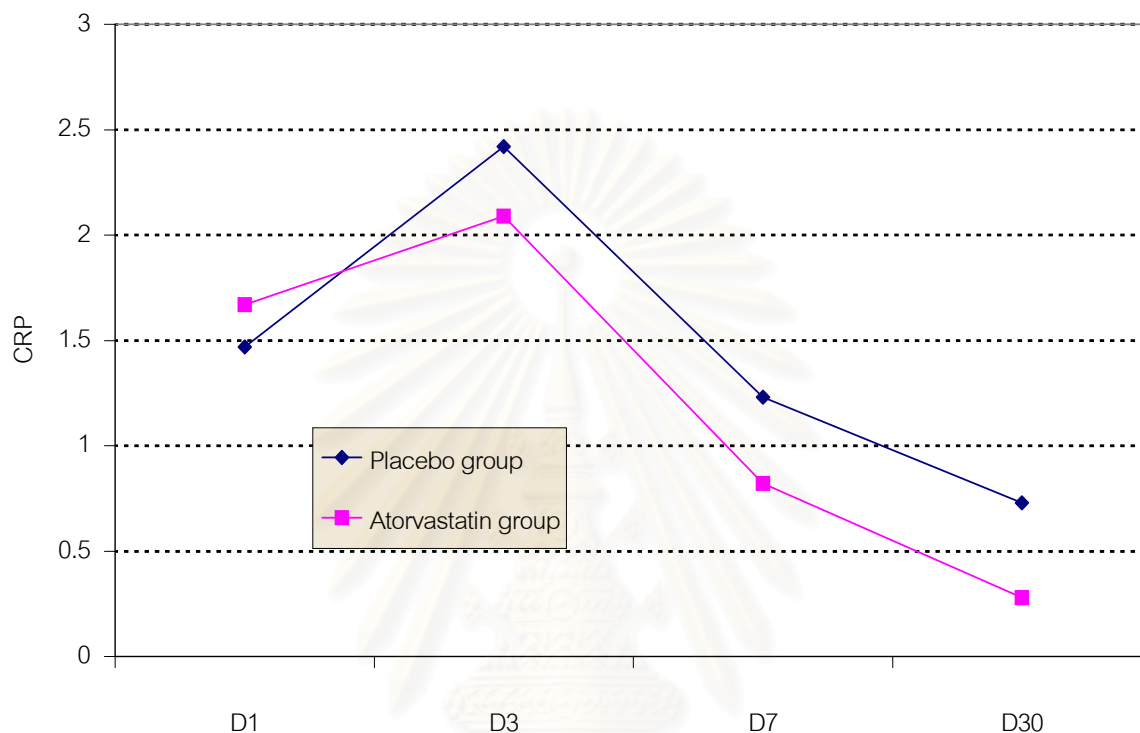
	CRP on D30 (mg/ml)
Placebo group (mean $\pm$ SD)	0.73 $\pm$ 0.79
Atorvastatin group (mean $\pm$ SD)	0.28 $\pm$ 0.36
Difference, %	-61.64 P=0.039

จากตารางที่ 10 พบว่าค่าเฉลี่ยของ CRP ในวันที่สามสิบของการศึกษาในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเท่ากับ 0.73 mg/dl, ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่าเท่ากับ 0.28 mg/dl ซึ่งค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างกันคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เท่ากับ 61.64 และค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.039)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



**กราฟที่ 1** แสดงแนวโน้มและการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ในวันที่ 1,3,7 และ 30 หลังการรับเข้ารักษา



จากกราฟที่ 1 และตารางที่ 7-10 จะพบว่าค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกในวันที่ 1 มีค่าน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.764$ ), ค่าเฉลี่ยของ CRP ของทั้งสองกลุ่มพบว่ามีค่ามากที่สุดในวันที่ 3 โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของ CRP ของกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin กลับมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.789$ ), ในวันที่ 7 และ 30 ค่าเฉลี่ยของ CRP มีแนวโน้มมีค่าลดลงในทั้งสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก, โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของ CRP ทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 30 ( $p=0.039$ )

จากผลของค่า CRP ดังกล่าวอาจทำให้สรุปได้ว่าค่า CRP ในผู้ป่วย unstable angina สูงสุดประมาณวันที่ 3 แล้วลดลงได้เองตั้งแต่วันที่ 7 เป็นต้นไปโดยพบว่ายา atorvastatin ขนาด 40 มก. ต่อวันมีผลทำให้ค่า CRP ลดลงในผู้ป่วย unstable angina ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาโดยเฉพาะในวันที่ 30 ที่ลดลงได้อย่างชัดเจน

**ตารางแสดงที่ 11** ค่าแตกต่างของค่าเฉลี่ยของ CRP ในวันที่ 1 กับวันที่ 30 ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

	CRP on D1(mg/ml)	CRP on D30(mg/ml)	Difference, %	P
Placebo (mean $\pm$ SD)	1.47 $\pm$ 1.44	0.73 $\pm$ 0.79	-50.34	0.068
Atorvastatin(mean $\pm$ SD)	1.67 $\pm$ 2.43	0.28 $\pm$ 0.36	-83.23	0.033

จากตารางที่ 11 พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบว่าค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในวันที่หนึ่งมีค่าเท่ากับ 1.47 mg/dl และวันที่สามสิบมีค่าเท่ากับ 0.73 mg/dl ซึ่งมีค่าลดลงคิดเป็นเปอร์เซ็นต์มีค่าเท่ากับ 50.34 % เมื่อเทียบค่าเฉลี่ยในวันที่หนึ่งกับวันที่สามสิบพบว่าลดลงแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p=0.068), ส่วนกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบว่าค่าเฉลี่ยของค่า CRP ในวันที่หนึ่งมีค่าเท่ากับ 1.67 mg/dl และวันที่สามสิบมีค่าเท่ากับ 0.28 mg/dl ซึ่งมีค่าลดลงคิดเป็นเปอร์เซ็นต์มีค่าเท่ากับ 83.23% เมื่อเทียบค่าเฉลี่ยในวันที่หนึ่งกับวันที่สามสิบพบว่าลดลงแบบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.033)

**ตารางที่ 12** แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของค่า Troponin T ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอก กับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

	Placebo n=18 (mean $\pm$ SD)	Atorvastatin n=17 (mean $\pm$ SD)	P
Tropanin T(ng/dl)	0.42 $\pm$ 0.70	1.15 $\pm$ 2.09	0.185

จากตารางที่ 12 พบว่าค่า Troponin T ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.42 mg/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบมีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่ามีค่าเท่ากับ 1.15 mg/dl แต่ไม่แตกต่างกับแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.185)

จากค่า Troponin T ที่ไม่แตกต่างกันแต่ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่ามากกว่าซึ่งสัมพันธ์กับค่า CRP ซึ่งกลุ่มที่ได้ atorvastatin มีค่ามากกว่าเช่นกัน ซึ่งบ่งบอกได้ว่ากลุ่มที่ได้ยา

atorvastatin มีความรุนแรงของโรคมากกว่า แต่ผลการวัดค่า CRP ในวันที่ 3,7 และ 30 กลับมีค่าลดลงมากกว่าของกลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งมีความรุนแรงของโรคที่น้อยกว่า

**ตารางที่ 13** แสดงการแจกแจงยาที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ได้รับในขณะเข้าศึกษาวิจัย

	Placebo N=18	Atorvastatin N=17	p-value
B-blocker (ราย) (%)	10 (55.6%)	9 (52.9%)	0.739
Aspirin (ราย) (%)	18 (100.0%)	17 (100.0%)	1.0
ACEI (ราย) (%)	11 (61.1%)	9 (52.9%)	0.450
Diuretic (ราย) (%)	6 (33.3%)	4 (23.5%)	0.299
Nitrate (ราย) (%)	15 (83.3%)	15 (88.2%)	0.480
LMWH (ราย) (%)	18 (100%)	17 (100%)	1.0

จากตารางที่ 13 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าได้รับยา B blocker จำนวน 10 ราย (55.6%), ได้รับยา aspirin จำนวน 18 ราย (100%), ได้รับยา ACEI จำนวน 11 ราย (61.1%), ได้รับยา diuretic จำนวน 6 ราย (33.3%), ได้รับยา nitrate จำนวน 15 ราย (83.3%) และได้รับยา heparin (LMWH) จำนวน 18 ราย (100%). ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin พบว่าได้รับยา B blocker จำนวน 9 ราย (52.9%), ได้รับยา aspirin จำนวน 17 ราย (100%), ได้รับยา ACEI จำนวน 9 ราย (52.9%), ได้รับยา diuretic จำนวน 4 ราย (23.5%), ได้รับยา nitrate จำนวน 15 ราย (88.2%) และได้รับยา heparin (LMWH) จำนวน 17 ราย (100%). ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาต่างๆ ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบว่าไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 13)

การที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาด้วยยาที่ไม่แตกต่างกัน ทำให้แปลผลได้ว่ายาที่ให้การรักษาไม่มีผลต่อผลแทรกซ้อนต่อกลุ่มหนึ่งกลุ่มใดมากกว่ากัน

**ตารางที่ 14** แสดงการแจกแจงการได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจ (CAG), การขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (PCI), ผู้ป่วยที่รอการทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (CABG), จำนวนเส้นหลอดเลือดที่ตีบ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกกับกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin

	Placebo n=21	Atorvastatin n=19	p-value
CAG	42.8%(9)	63.2%(12)	0.038
SVD	0% (0)	41.6%(5)	
DVD	66.7%(6)	16.6%(2)	
TVD	33.3%(3)	41.6%(5)	
PCI	23.8%(5)	31.6%(6)	0.354
CABG (หลัง 30วัน)	14.3%(3)	26.3%(5)	0.780
CABG (ภายใน 30 วัน)	4.8%(1)	5.3%(1)	0.163

จากตารางที่ 14 พบว่าการได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจ (CAG) ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีจำนวน 9 ราย (42.8%), ส่วนในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวน 12 ราย (63.2%) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันพบว่ามี ความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.038$ ), ส่วนการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (PCI) ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีจำนวน 5 ราย (23.8%), ส่วนในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวน 6 ราย (31.6%) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันพบว่าจะไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.354$ ), ผู้ป่วยที่รอทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (CABG) หลัง 30 วันในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีจำนวน 3 ราย (14.3%), ส่วนในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวน 5 ราย (26.3%) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันพบว่าจะไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.780$ ), ส่วนผู้ป่วยที่ทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (CABG) ภายใน 30 วันในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีจำนวน 1 ราย (4.8%), ส่วนในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวน 1 ราย (5.3%) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันพบว่าจะไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.163$ )

**ตารางที่ 15** แสดงการแจกแจง การตาย (death), การเจ็บหน้าอกหรือมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (reinfarction (MI, unstable angina)), การได้รับการรักษาโดยการขยายบอลลูน (PCI) และ ผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (CABG)

	Placebo n=21	Atorvastatin n=19	p value
Death	2	1	
Reinfarction –MI	1	1	
-UA	1	0	
PCI	5	6	
CABG	1	1	
รวม (ราย) (%)	10 (47.7%)	9 (47.4%)	0.646

จากตารางที่ 15 พบว่าเมื่อเปรียบเทียบผลรวมของการเกิดการตาย (death), การเจ็บหน้าอกหรือมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ(reinfarction หรือ recurrent angina), การได้รับการรักษาโดยการขยายบอลลูน (PCI) และ ผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (CABG)ในกลุ่มที่ได้หลอกมีจำนวน 10 ราย (47.7%)และในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวน 9 ราย(47.4%) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.646)

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในการวิจัยนี้มีอายุเฉลี่ย 60 ปี ซึ่งค่อนข้างมากและส่วนใหญ่เป็นเพศชายซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลทางระบาดวิทยา, ปัจจัยเสี่ยงพบว่ามีโรคเบาหวานมากที่สุดพบถึง 50 % รองลงมาคือโรคความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่พบว่ามีประวัติการสูบบุหรี่ประมาณ 60 %

ข้อมูลพื้นฐานที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอันได้แก่ อายุ เพศ ประวัติโรคประจำตัว เช่นเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดในสมอง พบว่าทั้งสองกลุ่มมีจำนวนไม่แตกต่างกัน ส่วนปัจจัยที่อาจมีผลต่อระดับ CRP อันได้แก่ประวัติการสูบบุหรี่ การใช้ยา aspirin รวมทั้งประวัติการใช้ยาลดไขมันในเลือด พบว่าไม่แตกต่างกัน

ส่วนระดับไขมันในเลือดอันได้แก่ total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol พบว่าในคนไข้ทั้งสองกลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกัน แต่แนวโน้มจะพบว่ามีค่า LDL สูงกว่าค่ามาตรฐานสำหรับคนไข้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและค่า HDL cholesterol มีค่าต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานสำหรับคนไข้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งเป็นระดับที่ควรควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับไขมัน เช่น การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย modify lifestyle รวมทั้งการใช้ยาลดไขมัน

ผู้ป่วยที่เป็น unstable angina จะมีค่า CRP สูงขึ้นในช่วงแรก ต่อมาจะค่อย ๆ ลดลงจนสู่ค่า baseline ถ้าไม่มีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต บ่งบอกว่าการมีอาการเจ็บหน้าอกหรือ unstable angina pain แต่ครั้งหนึ่งทำให้มีค่า CRP เพิ่มขึ้น โดยค่า CRP จะสัมพันธ์กับ inflammatory process อันเกิดจากการที่มี myocardial ischemia หรือ inflammation ของ atherosclerotic plaque

วันแรกของการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ CRP ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกจะมีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ซึ่งสอดคล้องกับค่า troponin T ที่พบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่า troponin T น้อยกว่า

กลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ซึ่งบ่งบอกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาหลอกอาจมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า แต่ค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยของ CRP ในวันที่ 3 และวันที่ 7 ของกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก ทั้ง ๆ ที่วันเริ่มแรกมีค่า CRP ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin สูงกว่า ซึ่งบ่งบอกว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่า CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกแม้จะไม่มีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า CRP มีค่าลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin โดยเทียบค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มในวันที่ 30 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเทียบค่าเฉลี่ยของค่าแตกต่างของ CRP ในวันที่ 30 กับวันที่ 1 พบว่ากลุ่ม atorvastatin ลดลงมากกว่าและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษารลดค่า CRP ได้มากกว่าแสดงถึงว่ายา atorvastatin มีฤทธิ์ในการลดภาวะ inflammation ได้ ซึ่งอาจบ่งบอกว่าทำให้ inflammation ของ vulnerable plaque ลดลงแล้วกลายเป็น plaque ที่ stable มากขึ้นซึ่งจะนำไปสู่การรักษาที่ได้ผลทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดซ้ำ (Recurrent angina, recurrent ischemia)

ค่า CRP เริ่มต้นของการศึกษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในวันที่ 1 มีค่าที่ไม่สูงมากนักซึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา (โดยมีค่า CRP ที่มากกว่า 1.5 มก./มล. ไม่มากนัก) บ่งถึงความรุนแรงของโรคไม่มาก จึงอาจเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้มีภาวะ inflammation มากนัก ซึ่งผลที่ได้อาจจะแตกต่างจากผู้ป่วยที่มีค่า CRP สูงตอนแรกหรือมีความรุนแรงของโรคมากกว่าหรือไม่ยังเป็นปัญหาที่ต้องศึกษาต่อไป

จากผลของ troponin T ที่สอดคล้องกับผลของ CRP ในวันแรกที่เข้ารับการรักษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีค่ามากกว่าซึ่งอาจบ่งบอกว่าความรุนแรงของโรคในกลุ่ม atorvastatin มีมากกว่า แต่จากลักษณะอาการที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลพบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกจะมีอาการหัวใจล้มเหลวมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin (6 รายในกลุ่มได้ยาหลอก, 4 ราย ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin) อาจพิจารณาได้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin อาจจะมาโรงพยาบาลช้าไป (เจ็บหน้าอกนานกว่า) ทำให้การเจาะเลือดของกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ช้ากว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่เมื่อพิจารณาจากค่าเฉลี่ย CRP ในวันที่ 3 และวันที่ 7 พบว่า peak ของ CRP อยู่ในวันที่ 3 ทั้งสองกลุ่ม ซึ่งอาจบ่งบอกว่าการเจาะเลือดทั้งสองกลุ่มเจาะในเวลาใกล้เคียงกันได้ การที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีหัวใจล้มเหลวมากกว่า อาจเป็นเพราะผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมี underlying heart disease ที่มี LVEF ที่ไม่ดีอยู่เก่า เช่น hypertension, ischemic heart disease, previous CHF แต่ข้อมูลทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน

เมื่อดูการรักษาด้วย intervention พบว่ากลุ่ม atorvastatin จะมีคนไข้ที่ต้องทำ PCI และ รว  
ทำ CABG มากกว่า รวมทั้งผลการฉีดสีพบว่า triple vessel disease มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก  
เป็นตัวยืนยันทางอ้อมว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา atorvastatin มี severity มากกว่า กลุ่มที่ได้ยาหลอก การ  
ทำ CAG พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งการทำ CAG  
อย่างเดียวโดยไม่ได้ทำ PCI จะไม่มีผลต่อระดับ CRP เมื่อติดตามผลการรักษาวันที่ 30 พบว่าจำนวน  
ผู้ป่วยที่เสียชีวิต, การเจ็บหน้าอกซ้ำหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำในกลุ่มที่ได้ยาหลอกจะมีแนว  
โน้มมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ส่วนการทำผ่าตัดตัดต่อหลอดเลือดหัวใจ (CABG) ภายใน 30  
วัน ของการรักษาพบว่าเท่ากัน, แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ PCI ในกลุ่มที่ได้ atorvastatin มีจำนวนมาก  
กว่าทำให้พิจารณาได้ว่าจากการที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ซึ่งมีความรุนแรงของโรคมาก  
กว่าและมีค่า CRP มากกว่า แต่ผลกลับพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิต, ผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกซ้ำหรือกล้ามเนื้อ  
หัวใจขาดเลือดซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกรวมทั้งค่า CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกด้วย  
ซึ่งอาจเป็นผลมาจากยา atorvastatin หรือการทำ PCI ซึ่งกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีการทำ PCI  
มากกว่าโดยการทำ PCI ทำหลังวันที่ 7 ของการศึกษา แต่เมื่อพิจารณาค่า CRP ของวันที่ 3 และวันที่  
7 พบว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin พบมีค่า CRP ลดลงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก แม้จะไม่ต่างกัน  
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ทำให้พิจารณาได้ว่าผลของ CRP ที่ลดลงเป็นผลจากยา  
atorvastatin โดยตรง ส่วนวันที่ 30 ซึ่งค่า CRP ลดต่ำลงมากกว่าในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin เป็นผล  
จากยา atorvastatin โดยตรง ส่วนการทำ PCI ในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่  
ได้ยาหลอกแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่น่าจะมีผลต่อค่า CRP ที่แตกต่างกัน

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกพบว่าค่าเฉลี่ย CRP สูงขึ้นในวันที่ 3 ต่อมาในวันที่ 7 จะมีค่าเฉลี่ย  
ต่ำลงกว่าวันแรกที่เข้ารับการศึกษ และต่ำลงที่สุดในวันที่ 30 ซึ่งอาจพิจารณาได้ว่าค่า CRP ที่สูงขึ้น  
ในช่วงแรก และลดลงมาเรื่อย ๆ อาจจะมีองค์ประกอบ inflammation ของ myocardial ischemia ที่  
ค่อย ๆ ดีขึ้น



## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัย

1. ค่า C reactive protein ในผู้ป่วย unstable angina ที่ได้ยา atorvastatin จะมีค่า C reactive protein ลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ได้ยาหลอกตั้งแต่วันที่ 30 ของการศึกษา โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งบ่งบอกว่ายา atorvastatin สามารถลดค่า C recative protein ได้หลังจากได้ยาไม่นาน
2. ค่า C reactive protein ในผู้ป่วย unstable angina ทั้งที่ได้ยาหลอกหรือยา atorvastatin จะมีค่าเพิ่มขึ้นมากที่สุดในวันที่ 3 ต่อมาจะมีค่าลดลงในวันที่ 7 และวันที่ 30 ของการศึกษา
3. จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ, การทำ PCI รวมทั้งการทำผ่าตัดตัดต่อหลอดเลือดหัวใจ พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. นิธิ มหานนท์ ,ปิยะมิตร ศรีธรา ,สรณ บุญใบชัยพฤกษ์. **กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตายเฉียบพลัน**. กรุงเทพมหานคร : โอ.เอส.พรีนติ้งเฮ้าส์,2543
2. Nelken N, Coughlin S, Gordon D, Wilcox J. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991;88:1121-7.
3. Raines E, Rosenfield M, Ross R, The role of the macrophage. In: Atherosclerosis and coronary artery disease. Fuster V, Ross R, Topol E (eds). New York, Lippincott-Raven 1996:539-68.
4. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 1983;52:233-61.
5. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(S4):s1-14.
6. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Blood vessels. Pathologic basis of disease. 3<sup>rd</sup> Ed. Japan, WB Saunders Company 1984;502-46.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
9. Libby P. The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
10. Davies MJ, Brand JM, Hangartner JRW, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203-8.
11. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:56-62.

12. Giroud D, Li JM, Urban P, et al. Relationship of site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-32.
13. Linnamaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993;87:1130-4.
14. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;2:983-6.
15. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B, for the ROXIS Study Group. Randomised trial of roxithromycin in non-Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997;350:404-7.
16. Gupta S, Leathan EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-7.
17. Nelken N, Coughlin S, Gordon D, Wilcox J. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991;88:1121-7
18. Bradford C, William S and Alexander R. Elevation of C-Reactive Protein in Active Coronary Artery Disease. *Am J Cardiology* 1990;65:168-72.
19. Lee-lewandrowski E and Lewandrowski K. The plasma protein . In:McClatchey KD, editor. *Clinical laboratory medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins 1994:242-3, 251, 1545, 1560.
20. Duane R, Schulthz and Praticia I, Arnold. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha one-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1990;20(3):129-47.
21. Burtis CA and Asheood ER, editor. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders 1994:713-4.
22. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653-7.

23. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43(1):52-8.
24. Ridker PM, Cushman M, Strampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *NEJM* 1997;336(14):973-9.
25. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349(9050):462-6.
26. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312(7038):1061-5.
27. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98(9):839-44.
28. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995;73(3):374-9.
29. Mori T, Sasaki J, Kawaguchi H, Handa K, Takada Y, Matsunaga A, et al. Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;129(2):234-8.
30. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Mewilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):537-47.
31. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279(18):1477-82.

32. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein Frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(9):1386-92.
33. Reynolds GD, Vance RP. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111(3):265-9.
34. Vlaicu R, Rus HG, Niculescu F, Cristea A. Immunoglobulins and complement components in human aortic atherosclerotic intima. *Atherosclerosis* 1985;55(1):35-50.
35. Legrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95(1):97-103.
36. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, Unger PF, Bouillie M, Urban P, et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1997;18(12):1897-902.
37. Beranek JT. C-reactive protein and component in myocardial infarction and postinfarction heart failure. *Eur Heart J* 1997;18(11):1834-6.
38. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, Takahashi M, Nishinaga M, Nago N, et al. C-reactive protein as a predictor of myocardial cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131(5):857-60.
39. Kazmierczak M, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wysocki H. Changes of acute phase proteins glycosylation profile as a possible prognostic marker in myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1995;49(3):201-7.
40. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Sponola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1002-6.
41. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96(12):4204-10.

42. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. **Am J Cardiol** 1990;65(3):168-72.
43. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. **Br Heart J** 1982;47(3):230-43.
44. Pietila K, Harmoinen A, Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. **Br Heart J** 1987;58(3):225-9.
45. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. **J Am Coll Cardiol** 1998;31(7):1460-5.
46. Paul M, Nader Rifai, Marc A, Frank Sacks and Eugene Braunwald. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators, Long Term Effects of Pravastatin on Plasma Concentration of C-Reactive Protein. **Circulation** 1999;100:230-5.
47. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. **J Am Coll Cardiol** 1998;31:684-91.
48. Shiomi M, Ito T, Tsukada T, et al. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques: effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1995;15:1938-44
49. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG Co A reductase inhibition by atorvastatin reduces intimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. **J Am Coll Cardiol** 1998;32:2057-64.
50. Weber C, Erl W, Weber KS, et al. HMG Co A reductase inhibitors decrease CD 11b expression and CD 11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. **J Am Coll Cardiol** 1997;30:1212-7



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบยินยอมเข้ารับการรักษา

### 1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่เป็น

ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด จะมีอาการเจ็บหน้าอกหรือเหนื่อยง่ายร่วมด้วย ซึ่งเกิดจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพออันเกิดจากหลอดเลือดที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบ ซึ่งมักมีสาเหตุเกิดจากการมี plaque ที่ผนังหลอดเลือดหัวใจหนาตัวขึ้น, บางครั้งการอักเสบของ plaque รอบๆหลอดเลือดทำให้มีการแตกตัวของ plaque แล้วมีการอุดตันหลอดเลือดตามมา ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาจะทำให้โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเป็นมากขึ้นซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิตหรือทำให้มีอาการเหนื่อยง่าย(หัวใจล้มเหลว) หรือเจ็บหน้าอกบ่อยๆและรุนแรงได้ การรักษาที่สำคัญคือการให้ยาป้องกันการอุดตันของหลอดเลือด(ยาป้องกันการเกาะกันของเกร็ดเลือด, ยาป้องกันการจับกันเป็นลิ่มเลือด), ยาขยายหลอดเลือด, ยาที่ทำให้ plaque แข็งแรงขึ้นไม่แตกตัวได้ง่าย (ยาลดไขมันในเลือด ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการทดสอบถึงประสิทธิภาพในการวิจัยครั้งนี้) รวมทั้งการฉีดสตีดูหลอดเลือดหัวใจในช่วงเวลาที่เหมาะสม ซึ่งอาจจะมีการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนหรือผ่าตัดต่อเส้นเลือดเลี้ยงหัวใจ

### 2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ และการปฏิบัติตัวก่อนและหลังการรักษา

หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลแล้ว แพทย์จะทำการรักษาภาวะฉุกเฉินตามมาตรฐานการรักษาทั่วไปของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด แล้วจัดให้ผู้ป่วยได้ทานยาตามมาตรฐานทั่วไปของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด แล้วทำการจัดกลุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มเพื่อให้ยาหลอกหรือยาที่ต้องการทดสอบถึงประสิทธิภาพในการลดการอักเสบของ plaque ทำให้ plaque แข็งแรงและลดการแตกตัวของ plaque, จะเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจ สารที่บ่งบอกถึงการอักเสบของหลอดเลือด (plaque) ณ. วันแรกที่เข้านอนในโรงพยาบาล, วันที่ 3,7 ของการนอนโรงพยาบาล และจะนัดมาตรวจดูอาการและเจาะเลือดอีกครั้ง ณ วันที่ 30 หลังมีอาการ

### 3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ยาที่ให้จะมีฤทธิ์ในการลดไขมันไปในตัวซึ่งจะมีผลดีต่อโรคในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง

### 4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

เนื่องจากยาที่ผู้ป่วยจะได้รับ เป็นสิ่งที่ไม่มียาอันตรายแต่อาจจะมีผลข้างเคียงของยาซึ่งพบได้น้อยอันได้แก่ภาวะตับอักเสบ, ผื่นแพ้ ซึ่งถ้าปรากฏผลข้างเคียงดังกล่าวผู้ป่วยก็จะได้รับการรักษาแก้ไขอาการและให้หยุดยาแล้วออกจากศึกษาครั้งนี้, ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ จะได้รวบรวม เพื่อนำไปใช้ในงานวิจัย ของหน่วยโรคหัวใจ ภาควิชา อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และอาจเป็น



ประโยชน์ต่อแนวทางการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดต่อไปในอนาคต ดังนั้นผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจ และยาที่ใช้ในการศึกษา ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะขอออกจากการศึกษา ณ เวลาใดเวลาหนึ่งก็ได้ ตามที่ต้องการ

#### 5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า ..... ได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ และข้าพเจ้าเข้าใจดีว่า ข้าพเจ้าสามารถออกจากการวิจัยนี้ได้ตามความสมัครใจ

วันที่.....

ลงชื่อ..... (ผู้ยินยอม)

(.....)

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

..... (พยาน)

(.....)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียน

นาย สุเทพ เทอดอุดมธรรม เกิดวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2512 ที่จังหวัดสุราษฎร์ธานี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปี 2535 หลังจากนั้นได้เข้ารับราชการเป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีเป็นเวลา 3 ปี แล้วได้ลาศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2539 ถึง 2542 จนสอบได้วุฒิปดตรีผู้มีความรู้ความชำนาญทางวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป หลังจากนั้นได้เป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีเป็นเวลา 2 ปี และได้เข้ารับการศึกษาต่อในหลักสูตรวุฒิปดตรีอายุรศาสตร์โรคหัวใจ ณ. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จนการศึกษาในปี พ.ศ. 2545



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย