



อภิปรายผลการวิจัย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากส่วนข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยที่เข้าทำการทดลองเป็นผู้ป่วยที่เพิ่งจะได้รับการวินิจฉัยใหม่ว่าเป็นโรคหัวใจขาดเลือด 63 เปอร์เซ็นต์ และเป็นผู้ป่วยเก่าที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจขาดเลือด หรือเคยมีประวัติโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย 37 เปอร์เซ็นต์ สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะเป็นการตรวจและคัดเลือกผู้ป่วยที่แผนกผู้ป่วยนอก ไม่ได้นำผู้ป่วยที่เป็นผู้ป่วยในที่มีอาการมากมาทำการวิจัย นอกจากนี้การส่งต่อผู้ป่วยจากแพทย์รายอื่นในแผนกอายุรกรรมก็มักจะเป็นผู้ป่วยที่เพิ่งจะเริ่มทำการวินิจฉัย หรือยังไม่สามารถวินิจฉัยแน่ชัดว่าเป็นผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด เป็นผลให้ผู้ป่วยที่เข้าทำการวิจัยเป็นผู้ป่วยใหม่เป็นส่วนใหญ่

จากข้อมูลที่พบว่าผู้ป่วยมีประวัติโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย 2 ราย คิดเป็น 8.3 เปอร์เซ็นต์ และไม่เคยเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย 91.7 เปอร์เซ็นต์ โดยที่ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตายเป็นกลุ่ม Old inferior wall Myocardial infarction มีพื้นที่ที่ตายไปเพียงเล็กน้อย ทำให้ไม่มีอาการของภาวะหัวใจวายร่วมกับได้รับยาจำนวนน้อย และไม่ได้ยาในกลุ่มของ Beta blocker และยาในกลุ่มของ Angiotensin converting enzyme inhibitor ทำให้สามารถนำมารวมในการวิจัยได้

เพศของผู้ป่วยพบว่าเป็น เพศชาย 75 เปอร์เซ็นต์ และเป็นเพศหญิง 25 เปอร์เซ็นต์ อายุตั้งแต่ 46 ปี จนถึง 68 ปี ค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 57.3 ปี ซึ่งสัมพันธ์กับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด ส่วนใหญ่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คือ เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง และมีอายุอยู่ในช่วง 50 ปีขึ้นไป ในส่วนนี้จะสัมพันธ์กับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดของโรงพยาบาลอื่น ๆ ด้วย ในการคัดเลือก

ผู้ป่วยในส่วนนี้ผู้ป่วยต้องสามารถทำ Exercise stress test ได้ โดยทำผ่าน Bruce protocol ซึ่งมีการเดินที่ความเร็ว และความชันของสายพานมากกว่า protocol ในระดับต่ำกว่า ทำให้ได้ผู้ป่วยที่มีความแข็งแรงพอสมควร และไม่มีโรคเรื้อรังอื่น ๆ ที่จะมีผลต่อสุขภาพ และการทำ Exercise stress test

จำนวนยา Isosorbide dinitrate ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้วพบว่ามีขนาดตั้งแต่ 30 ถึง 60 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่าเฉลี่ย 35 มิลลิกรัมต่อวัน แสดงว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มิมีอาการเจ็บหน้าอกไม่มาก จัดว่าเป็นกลุ่มที่อาการไม่รุนแรง หรือเพิ่งจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจขาดเลือดมานาน ซึ่งในส่วนนี้จะสัมพันธ์กับประวัติการเป็นผู้ป่วยเก่าหรือใหม่ จากตารางที่ 3.1 ในส่วนของยา Aspirin ขนาด 325 มิลลิกรัมต่อวัน ที่ผู้ป่วยทุกคนได้รับเท่ากัน ก็จัดว่าเป็นขนาดของมาตรฐานที่นิยมใช้กันทั่วไปในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มโรคหัวใจขาดเลือด

ลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วย (ตารางที่ 3.6) พบว่ามีลักษณะปกติ 42 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งใกล้เคียงกับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดทั่วไปที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติประมาณหนึ่งในสาม ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ non-specific ST-T change 29 เปอร์เซ็นต์ มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ ST-depression ซึ่งบ่งถึงมี Myocardial ischemia อยู่ 21 เปอร์เซ็นต์ และมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจบ่งว่าเป็น Old inferior wall MI โดยมี Q wave ใน lead 2, 3, aVF อยู่ 2 ราย ในคนไข้ที่มีลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ หรือ non-specific ST-T change จะเป็นกลุ่มคนไข้ที่เป็นคนไข้ใหม่ มักจะไม่ได้รับการวินิจฉัยชัดเจนว่าเป็นโรคหัวใจขาดเลือด แต่ได้ถูกส่งต่อมาเพื่อทำการตรวจ Exercise stress test เพื่อช่วยในการวินิจฉัย และมักจะได้นำ Isosorbide dinitrate ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นการรักษาเริ่มต้นร่วมไปกับ Aspirin 325 มิลลิกรัมต่อวัน

## ส่วนที่ 2 ผลจากการทำ Exercise stress test

เมื่อได้ผู้ป่วยตาม criteria ที่ต้องการแล้ว ผู้ป่วยได้ทำ Exercise stress test โดยเดินบนสายพานตามวิธีของ Bruce protocol ปรากฏว่า ค่า Base line ก่อนทำการทดลองของ Total Exercise time เฉลี่ยเท่ากับ 4.42 นาที (4 นาที 25 วินาที) ซึ่งจะอยู่ตรงกลาง stage 2 ของ Bruce protocol โดยที่ผู้ป่วย 92 เปอร์เซ็นต์ของทั้งหมดจะเดินได้ใน stage 2 นี้ ในขณะที่จะมีเพียง 3 เปอร์เซ็นต์ ที่เดินได้เพียง stage 1 และอีก 3 เปอร์เซ็นต์ เดินได้ถึง stage 3 อัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดของผู้ป่วยขณะทำ EST ก่อนทำการทดลองมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 121 ครั้งต่อนาที ความดันสูงสุดในช่วง Systolic ขณะทำ EST มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 187.75 มิลลิเมตรปรอท สาเหตุที่หยุด EST ก็เนื่องมาจากผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอก และมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงบ่งถึง มีภาวะหัวใจขาดเลือดเกิดขึ้น รวมทั้งสิ้น 24 คน คิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์

หลังจากผู้ป่วยได้ยา Nisoldipine 5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ Placebo ไปเป็นเวลา 2 สัปดาห์ และมาทำ Exercise stress test ซ้ำ โดยใช้ protocol เดียวกัน ปรากฏว่า ในทั้ง 2 กลุ่มขณะที่ได้ Nisoldipine จะมีค่าเฉลี่ยของเวลา EST ดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.89 นาที (5 นาที 53 วินาที) เทียบกับค่า Base line เท่ากับ 4.42 นาที (4 นาที 25 วินาที) โดยดีขึ้น 33 เปอร์เซ็นต์ ส่วนในระหว่างรับยา Placebo ของทั้ง 2 กลุ่มก็มีค่าเฉลี่ยเวลา EST ดีขึ้นเช่นเดียวกัน คือ มีค่า 4.66 นาที (4 นาที 40 วินาที) ดีกว่าค่า Base line เดิม 5 เปอร์เซ็นต์

เมื่อทำการเปรียบเทียบก่อนหลังได้ Nisoldipine หรือ Placebo โดยใช้วิธี Paired t-test ปรากฏว่า ค่า EST หลังได้ Nisoldipine มีค่าที่ดีขึ้น แตกต่างกับค่า Base line ก่อนทำการทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < .001$ ) ในขณะที่ค่า EST หลังได้ Placebo ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > .05$ ) และเมื่อเทียบในช่วงหลังได้รับ Nisoldipine

และหลังได้รับ Placebo เทียบกันโดยตรงแบบ cross over design พบว่า หลังได้รับ Nisoldipine มีค่าเวลา EST ตีกว่า ขณะที่ได้รับ Placebo อย่างชัดเจน โดยมี difference mean 1.2275 นาที มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < .001$ )

ในส่วนของการเต้นของหัวใจสูงสุดขณะทำ EST ก็เช่นเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยสามารถทนการทำ Exercise ได้ดีขึ้นที่อัตราการเต้นหัวใจที่สูงขึ้น โดยที่ค่าเฉลี่ยของการเต้นของหัวใจที่ Base line ก่อนทำเท่ากับ 121.5 ครั้งต่อนาที ขณะที่ได้รับ Nisoldipine เท่ากับ 130.87 ครั้งต่อนาที และขณะที่ได้รับ Placebo เท่ากับ 123.75 ครั้งต่อนาที และเมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ Paired t-test ก็พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจก่อนทำการทดลอง, หลังได้รับ Nisoldipine และหลังได้รับ Placebo ทั้ง 3 ค่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < .001$ )

ในส่วนของระดับความดันสูงสุดค่า Systolic ขณะทำ EST พบว่าค่า Base line ก่อนทำการทดลองเท่ากับ 187.95 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่หลังได้รับ Nisoldipine และหลังได้รับ Placebo เท่ากับ 188.97 และ 187.33 มิลลิเมตร ตามลำดับ เมื่อนำมาเปรียบเทียบกันพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > .05$ )

จากการเปรียบเทียบของค่า EST และค่าอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดจะสรุปได้ว่า Nisoldipine เพิ่มความสามารถในการทนต่อการทำ Exercise stress test ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด โดยจะทำให้ผู้ป่วยทนต่ออัตราการเต้นของหัวใจได้มากขึ้น ซึ่งมีผลทำให้ทำ EST ได้นานขึ้น (Total EST TIME) สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้ยา Isosorbide dinitrate ในขนาดน้อยอยู่แล้ว ซึ่งไม่ใช่ Full dose ของยา ขนาดของ coronary artery ขณะนั้นขยายไม่มากนัก ไม่ถึงขนาดที่จะขยายได้เต็มที่ เมื่อได้รับ Nisoldipine ซึ่งเป็น selective calcium channel blocker ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อการขยาย coronary artery จึงมีผลทำให้ coronary blood flow เพิ่มขึ้นอย่างมาก มีผลทำให้ออกซิเจนและสารอาหารต่าง ๆ สามารถไปเลี้ยง

กล้ามเนื้อหัวใจได้มากขึ้นอย่างมาก ทำให้คนไข้สามารถทนภาวะ Myocardial ischemia ได้สูงขึ้นที่ระดับการเต้นหัวใจที่สูงขึ้น ผลก็คือ ทำให้ทำ EST ได้เวลานานขึ้นตามมา โดยเพิ่มขึ้นถึง 33 เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับ Base line ก่อนทำ และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ M. Schartl และคณะ ที่ให้ Nisoldipine ทางหลอดเลือดดำ 25 ug ในสุนัข และวัด Hemodynamic parameter ทันที พบว่า Nisoldipine สามารถเพิ่มการเต้นของหัวใจ 12 เปอร์เซ็นต์ เพิ่ม cardiac output 18 เปอร์เซ็นต์ ลด aortic pressure 3 เปอร์เซ็นต์, coronary vascular resistance ลดลง 63 เปอร์เซ็นต์ และเพิ่ม Myocardial blood flow 163 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งการวัดในคนโดยตรงนั้นยังไม่มีในขณะนี้ ดังนั้นจึงเชื่อว่าผลดังกล่าวนี้น่าจะอธิบายการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในกรณีศึกษา และเป็นสาเหตุของการเพิ่ม Total EST TIME ได้

ส่วนในเรื่องของความดันสูงสุดในช่วง Systolic ซึ่งจากการทดลอง พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างค่า Base line หลังได้ Nisoldipine และได้ Placebo ก็อธิบายจากที่ Nisoldipine มีผลต่อ peripheral resistance น้อย อาจจะลด peripheral resistance บ้างแต่ไม่มาก ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยทำ EST ได้เวลานานขึ้นหลังได้ Nisoldipine ความดันโลหิตในช่วง systolic จึงไม่เพิ่มขึ้นมาก จนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ส่วนที่ 3 อาการเจ็บหน้าอก

เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนครั้งที่เจ็บหน้าอกที่เกิดขึ้นใน 2 สัปดาห์ที่ได้ Nisoldipine และได้ Placebo พบว่าจำนวนครั้งที่เจ็บหน้าอกขณะได้ Nisoldipine ของผู้ป่วยแต่ละรายมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.167 ครั้ง/2 สัปดาห์ ในขณะที่ Placebo เท่ากับ 2.5 ครั้ง/2 สัปดาห์ พบว่าค่าทั้ง 2 กลุ่มมีค่าต่าง 2 ค่า เป็นเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าทำการวิจัยเป็นกลุ่มที่มีอาการไม่มาก ทำให้ได้ยาเฉพาะ Isosorbide dinitrate ปริมาณน้อยเท่านั้น และเมื่อเปรียบเทียบค่า

ทั้ง 2 ในแบบ pre-post exposure paired t-test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < .001$ ) ซึ่งต้องคำนึงว่าในช่วงของที่คนไข้ได้ Placebo อยู่ นั้น ถ้าเป็นกลุ่มที่เคยได้ Nisoldipine มาก่อน ก็จะมีช่วงหนึ่งอยู่ใน washout period ด้วย ซึ่งจะกินเวลาประมาณ 3-4 วัน

ในส่วนของระยะเวลารวมทั้งเจ็บหน้าอกขณะได้ Nisoldipine มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.79 นาที/ราย ในขณะที่ Placebo มีค่าเฉลี่ย 141.25 นาที/ราย ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบแบบ pair t-test พบว่าไม่มีความสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $P > 0.05$  แต่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่  $P < .096$  ซึ่งอธิบายได้จากส่วนหนึ่งของช่วงของ Placebo ในกลุ่มคนไข้ที่ได้ Nisoldipine มาก่อน ยังมี period ของ washout period อยู่ ทำให้ไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน

#### ส่วนที่ 4

ในเรื่องของ side effect พบว่าในช่วงที่ได้ Nisoldipine ไม่มี side effect เกิดขึ้นเลย (ตารางที่ 3.15) แต่ในช่วงของการได้ Placebo มี side effect เกิดเพียง 2 ราย คือ มีอาการ Dizziness 1 ราย และเกิด Palpitation 1 ราย ทั้ง 2 รายเป็นกลุ่มที่ได้ Placebo ก่อนจะได้ Nisoldipine ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า Nisoldipine ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่ก่อให้เกิด side effect ที่ชัดเจน การที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่เข้ามาทำการทดลองมีอาการของโรคหัวใจขาดเลือดไม่มาก, ไม่มีโรคเรื้อรังอื่น ๆ, สุขภาพทั่ว ๆ ไปดีพอสมควร สามารถเดิน Bruce protocol ในการทำ EST ได้ ไม่มียาอื่นนอกจาก Isosorbide dinitrate และ aspirin มาเสริมทำให้เกิด side effect และสุดท้ายก็คือ Nisoldipine ที่ใช้ทดลองเป็นขนาด Low dose เท่านั้น

## ส่วนที่ 5

ในการวิเคราะห์ที่กลุ่มย่อยทั้ง 2 กลุ่ม โดยที่กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้ Nisoldipine ก่อน Placebo และกลุ่มที่ 2 ได้ Placebo ก่อนได้ Nisoldipine พบว่า สอดคล้องกับการวิเคราะห์เมื่อได้ผลวิเคราะห์รวมทั้งในส่วนขอระยะเวลาที่ท่า EST, อัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดขณะท่า EST, จำนวนครั้งที่เกิดอาการเจ็บหน้าอก และระยะเวลารวมทั้งเจ็บหน้าอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > .05$ ) ระหว่างขณะที่ได้ Nisoldipine และ Placebo ซึ่งสามารถอธิบายได้จาก washout period ของยา Nisoldipine ยังมีผลอยู่ในช่วงระยะเวลานั้น



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย