

## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อทั่ว ๆ ไปจะต้องอาศัย calcium ions โดย calcium จะผ่านเข้าเซลล์ทาง specific ions channel ส่วนใหญ่จะผ่าน slow calcium channel ของเซลล์เมมเบรน ทำให้เกิดความต่างศักย์ไฟฟ้าขึ้น และกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ<sup>1,2</sup>

ยาในกลุ่มของ calcium channel blocker เริ่มพัฒนาตั้งแต่ ค.ศ. 1960 ยาตัวแรกคือ prenylamine<sup>3</sup> ซึ่งมีฤทธิ์ coronary vasodilator และกดการทำงานของหัวใจ ส่วนยา verapamil ก็เกิดฤทธิ์ negative<sup>4</sup> inotropic ต่อกลิ้ามเนื้อหัวใจ และมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ต่อมายังพบอีกว่า verapamil ยังมีฤทธิ์ antiarrhythmic ด้วย ต่อมาก็มียา Diltiazem, Nifedipine และยาตัวใหม่อื่น ๆ เช่น Amlodipine, Felodipine Nisoldipine เกิดขึ้นตามมา

ยาในกลุ่มนี้จะมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ซึ่งจะแยกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีฤทธิ์ cardiovascular effect และ non vascular effect คุณสมบัติที่แตกต่างกันที่สำคัญของยาแต่ละชนิดได้แก่<sup>1</sup>

1. ฤทธิ์ต่ออัตราการเต้นของหัวใจ
2. การ conduction ของกระแสไฟฟ้าผ่าน SA node และ AV node
3. Myocardial contractility
4. Peripheral vasodilatation
5. Cardiac output
6. Coronary blood flow

## 7. Myocardial O<sub>2</sub> demand

ความแตกต่างตามคุณสมบัติเหล่านี้ทำให้ยาในกลุ่มนี้มีที่ใช้แตกต่างกันหลายกรณี ได้แก่ ในโรคหัวใจขาดเลือด, cardiac arrhythmia systemic hypertension, Hypertrophic cardiomyopathy congestive heart failure, primary pulmonary hypertension, cerebral arterial spasm and stroke, migrain, dementia

ในกลุ่มของโรคหัวใจขาดเลือดนั้น ยากลุ่มนี้มีที่ใช้ในแต่ละระยะของโรคดังตัวอย่างนี้

1. Angina Pectoris ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์หลายอย่างร่วมกัน ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจได้ออกซิเจนมากขึ้น ในขณะที่เดียวกันก็ลดการใช้ออกซิเจนลง โดยยาจะออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดง coronary, ในขณะที่เดียวกันก็จะขยาย peripheral vessels ลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ, ลดอัตราการเต้นของหัวใจ<sup>5-7</sup> โดยมีการทดลองแบบ double-blind placebo-controlled ยืนยันถึงคุณสมบัติของยา diltiazem nifedipine, amlodipine, nicardipine, verapamil, bepridil และ nisoldipine โดยจะลดจำนวนครั้งที่เจ็บหน้าอก, ลดจำนวน nitroglycerin ที่ใช้, และเพิ่มความสามารถในการทำ exercise tolerance test<sup>8-10</sup> เมื่อเทียบกับการให้ Beta blocker หรือ nitrate แบบ Monotherapy พบว่ามียา calcium channel blocker มีคุณสมบัติเท่าเทียมกัน<sup>11</sup>

2. Angina at rest อาการในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันตั้งแต่ variant angina ไปจนถึง unstable angina สาเหตุการเกิดอาจมาจากภาวะ coronary spasm หรือ Thrombosis ซึ่งยา calcium channel blocker สามารถหยุดการเกิดการหดเกร็งของเส้นเลือด ทำให้สามารถลดอาการลงได้ ในการทำ comparative efficacy study ของ verapamil และ propranolol พบว่ายา verapamil จะได้ผลโดยจะลดอาการเจ็บหน้าอก และ asymptomatic episodes of ischemia ในขณะที่ยา propranolol จะไม่ลดอาการ แต่จะทำให้มีอาการมีมากขึ้น<sup>12</sup>

ในการศึกษา comparative efficacy ของ verapamil และ nifedipine พบว่าทั้ง 2 ตัวที่ effective เท่ากัน, ไม่มียาตัวใด depress ventricular function ทั้งขณะพักและออกกำลังกาย ดังนั้นการเลือกใช้ยาใดจึงขึ้นกับว่าคนไข้จะทนยาตัวใดได้ดีกว่ากัน<sup>13</sup>

3. Myocardial infarction มีการทดสอบพบว่า nifedipine verapamil และ diltiazem สามารถลดขนาดของ myocardial necrosis<sup>14</sup> ภาวะ ischemia จะทำให้เกิดการลดของ ATP มีผลทำให้การทำงานของ sodium และ calcium ion pump ลดลง ทำให้มี calcium ใน cell เพิ่มขึ้น มีการ overload เกิดขึ้นใน cytoplasm และ mitochondria ยา calcium channel blocker จะลดความต้องการออกซิเจนของหัวใจลง และลดภาวะ influx ของ calcium ions สู่ Myofibril ทำให้ความเสียหายต่อ myocardial cell ลดลง<sup>15</sup>

ในการศึกษาเปรียบเทียบกับ Beta blockers ในการลดอัตราการตายหลังการเกิดภาวะ Myocardial infarction ปรากฏว่าการใช้ calcium channel blocker (diltiazem, lidoflazine, nifedipine, verapamil) ไม่ได้ผลดีเท่ากับ Beta blockers<sup>16</sup> ซึ่งอัตราการตายนี้อาจจะเป็นจากการไม่สามารถลดขนาด infarct size และการเกิด reinfarction ขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ calcium channel blocker<sup>17</sup> และในการศึกษาถึง Diltiazem ในคนไข้กลุ่มหลังเป็น Non-Q wave infarction พบว่าสามารถลดการเกิด recurrent Myocardial infarction แต่ไม่สามารถลดอัตราการตายลงได้<sup>18</sup> อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มที่มีการบีบตัวของหัวใจ Diltiazem จะให้ผลได้ดีในคนไข้กลุ่มนี้ ส่วน Verapamil ก็จะไม่ดีผลดีในคนไข้ post myocardial infarction ที่มี impair left ventricular function<sup>17</sup>

ส่วนในกรณีหลังจากการเกิด Q wave myocardial infarction ยาในกลุ่ม calcium channel blocker ก็ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรก ยกเว้นจะมีข้อบ่งเฉพาะ อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยไม่สามารถใช้ Beta

blocker ก็ได้ verapamil หรือ Diltiazem ก็อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในกลุ่มคนไข้ที่มี ventricular function ที่ดี<sup>19</sup>

Nisoldipine เป็นยาในกลุ่ม Calcium channel antagonist ซึ่งได้รับการพัฒนาขึ้นมาใหม่ จัดว่าเป็น second generation<sup>24, 30</sup> ของยาในกลุ่มนี้ ข้อแตกต่างที่สำคัญของยานี้เมื่อเทียบกับ calcium channel antagonist ตัวอื่นคือ Nisoldipine จะมีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ Coronary artery มากขึ้น, ไม่มีฤทธิ์ negative inotropic ต่อการบีบตัวของหัวใจ<sup>22</sup> ในขนาดที่ขยายหลอดเลือดหัวใจ, จะยับยั้งการเกิด coronary spasm มีฤทธิ์ natriuretic และ diuretic effect ในการศึกษาในระยะยาวยังพบว่า Nisoldipine จะลดระดับของ atrial natriuretic peptides ใน plasma Nisoldipine<sup>24</sup> สามารถลดการเกิด ventricular hypertrophy และสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีปัญหา Congestive heart failure<sup>22</sup> และหลังเกิด Myocardial infarction<sup>23</sup> นอกจากนั้นยังเพิ่ม Myocardia function ได้อีกด้วย<sup>26</sup>

เมื่อเปรียบเทียบกับ Nifedipine ที่มีคุณสมบัติคล้ายกันจะพบว่า Nisoldipine สามารถจับ dihydropyridine receptor ได้มากกว่า ทำให้มันมีคุณสมบัติที่เหนือกว่า Nifedipine ในการ block calcium channel<sup>21, 24</sup>

Nisoldipine หลังจากถูกกินเข้าไปแล้วจะถูกดูดซึมที่ small intestine และ large intestine โดยจะถูก absorb อย่างสมบูรณ์เกือบ 100 % ระดับของยาใน plasma จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (Fmax ประมาณ 1-2 ชั่วโมง) อาหารจะไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ยาจะถูก metabolite ที่ตับให้เป็น active form และจะถูกขับออกทาง urine 70-80 % ที่เหลือจะถูกขับออกทาง faeces 10-20 %<sup>24, 25</sup>

การนำมาใช้กับผู้ป่วยในทาง clinical ของยา Nisoldipine ที่ผ่านมามีการทํา clinical trial จำนวนมากเพื่อพิสูจน์ยาดังนี้ ดังเช่น

1. multicentre randomised double-blind placebo controlled ในกลุ่มผู้ป่วยนอก 185 คน ที่เป็นโรค stable angina pectoris ได้รับ Nisoldipine ในขนาด 2.5, 5, 10 mg. ทางปาก 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 4 อาทิตย์ พบว่าหลังได้ยาแล้วผู้ป่วยสามารถทำการทดสอบ Treadmill exercise tolerance ได้นานมากขึ้น และ ST depression ของ ECG ขณะทำ exercise ก็ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การบริหารยา Nisoldipine 1 dose จะออกฤทธิ์ได้นานถึง 10-14 ชั่วโมง ในขณะที่ side effect ใกล้เคียงกับ placebo<sup>29</sup>

2. Efficacy and Tolerability ของยา Nisoldipine จากการทดลองพบว่า จำนวน angina attacks และ จำนวนยา nitrate ที่ใช้ต่อสัปดาห์มีจำนวนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วย angina pectoris ที่ได้รับยา Nisoldipine (baseline 10 และ 9.2 เทียบกับหลังได้รับยา 0.8 และ 0.7) adverse effects จากยาพบเท่ากับ 18.4% ของผู้ป่วยทั้งหมด เมื่อคิดตามขนาดยาที่ได้รับจะได้ค่าเท่ากับ 4.2% เมื่อได้ยา 2.5 mg ต่อวัน, 13.4% เมื่อได้ยา 5.0 mg ต่อวัน, 18.8% เมื่อได้ยา 10 mg ต่อวัน<sup>32</sup>

3. ในการเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง Nisoldipine 10 mg. วันละครั้ง เทียบกับ Isosorbide mononitrate 50 mg. sustained form วันละครั้ง ในผู้ป่วย stable angina pectoris พบว่า Nisoldipine ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าโดยที่สามารถลดอาการ angina attacks จาก 8.3 ครั้งต่อสัปดาห์ ลงเหลือ 1.8 ครั้งต่อสัปดาห์ ในขณะที่ยา Isosorbide mononitrate ลดลงจาก 7.4 ครั้งต่อสัปดาห์เหลือ 4.1 ครั้งต่อสัปดาห์<sup>24, 32</sup>

4. Efficacy of Nisoldipine in Chronic stable angina in Patients taking Beta-Blockers พบว่า Nisoldipine ในขนาด 5-10 mg ต่อวัน จะเพิ่ม Exercise duration ในผู้ป่วยที่ทานยา Beta Blockers ขนาดเต็มที่อยู่แล้ว โดยเพิ่มจาก  $419 \pm 146$  วินาที เป็น  $454 \pm 158$  วินาที ( $P < .02$ ) และลดจำนวนครั้งที่เจ็บหน้าอก จาก  $21 \pm 22$  ครั้ง เป็น  $15 \pm 19$  ครั้ง ( $P < .001$ )<sup>24</sup>