

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการที่เราเข้าใจกลไกการเกิด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ทั้งจาก ใน สัตว์ทดลอง, จากผู้ป่วยที่เสียชีวิตไปแล้ว¹⁸ (Postmortem study) และจากการฉีดสารที่รังสีดูหลอดเลือดหัวใจขณะเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (emergency coronary angiogram) ทำให้เราเข้าใจพยาธิสภาพ และ กลไกการเกิดโรคว่าเกิดจากการอุดตันเฉียบพลันจากลิ่มเลือด โดยส่วนใหญ่จะมีภาวะหลอดเลือดหัวใจแข็งตัวเป็นภาวะที่นำมาก่อน เมื่อมีการอุดตันของหลอดเลือด ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และ สารอาหาร เมื่อเวลาผ่านไปจะค่อย ๆ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตาย โดยการตายจะเริ่มจากชั้นใน (Subendocardium) ออกมายังชั้นข้างนอก (subepicardium) และ จากส่วนกลาง (mid-zone) ออกไปรอบนอก (periphery) ถ้าไม่มีเลือดมาเลี้ยงหัวใจอย่างต่อเนื่อง ก็จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตายตลอดทั้งความหนา 3 ชั้น และ สูญเสียการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนนั้นไป ซึ่งในปี 1977 Reimer KA และ คณะ¹⁹ ได้ทำการศึกษาโดย การผูกเส้นเลือดหัวใจของ สุนัข และ ดูการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิในช่วงเวลาต่างๆ พบว่าหากหัวใจขาดเลือดมาเลี้ยงเพียง ประมาณ 20 ถึง 60 นาที ก็เริ่มมีผลทำลายกล้ามเนื้อหัวใจอย่างถาวรได้ กล้ามเนื้อหัวใจจะตาย ชัดเจนหลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเลี้ยงประมาณ 3 ชั่วโมง พบความแตกต่างของปริมาณ กล้ามเนื้อหัวใจตายหลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 3 ชั่วโมง เท่ากับ $57 \pm 7\%$ เทียบกับ $38 \pm 4\%$ หลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 40 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ และ พบความแตกต่าง เมื่อเปรียบเทียบหลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 24 ชั่วโมง เท่ากับ $85 \pm 3\%$ เทียบกับ $71 \pm 7\%$ หลัง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 6 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ ดังแสดงในแผนภาพที่ 2

ดังนั้นหากเราสามารถทำให้เลือดกลับเข้าไปเลี้ยงหัวใจได้ก่อนที่กล้ามเนื้อหัวใจทั้งหมดจะ ตาย ก็น่าจะสามารถทำกล้ามเนื้อหัวใจที่เหลือสามารถกลับมาทำงานได้อีก ซึ่งนี่เองเป็นจุดเริ่มต้น ของการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจด้วยการทำให้หลอดเลือดหายอุดตัน (Reperfusion therapy) และ ทฤษฎีเปิดหลอดเลือด (Early open artery theory)

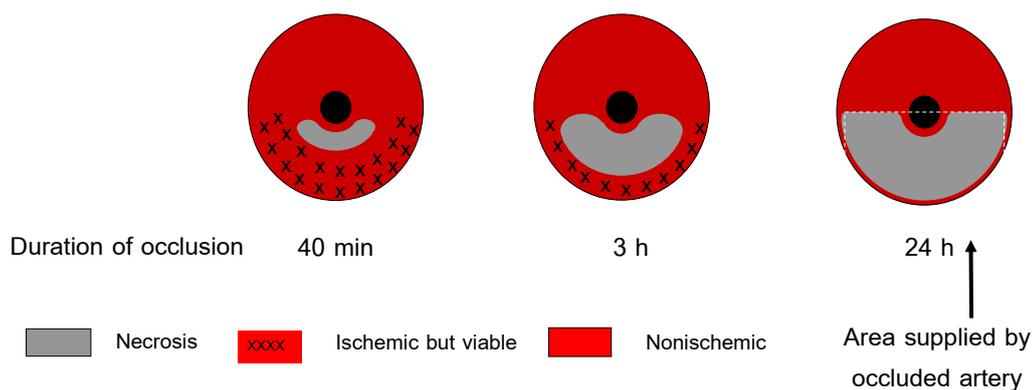
การทำให้หลอดเลือดหายอุดตัน (Reperfusion therapy)

ถ้าหลอดเลือดที่มีลิ้มเลือดอุดตันมีเลือดกลับมาผ่านได้ใหม่จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราเสียชีวิตลดลงมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่หลอดเลือดอุดตันอย่างถาวร ก่อนเริ่มมีการใช้ยาละลายลิ้มเลือด อัตราตายของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ 30 วัน อยู่ที่ประมาณ 13 %^{2, 3} แต่ในปัจจุบันหลังจากมียาละลายลิ้มเลือดที่มีประสิทธิภาพขึ้น และ ปรับปรุงวิธีการให้ยาละลายลิ้มเลือดให้เร็วขึ้น ตั้งแต่ผู้ป่วยอยู่ที่บ้าน หรือ อยู่ในรพพยาบาล²⁰ พบว่าอัตราตายที่ 30 วันลดลงอย่างมากเหลือเพียงประมาณ 6.3 %

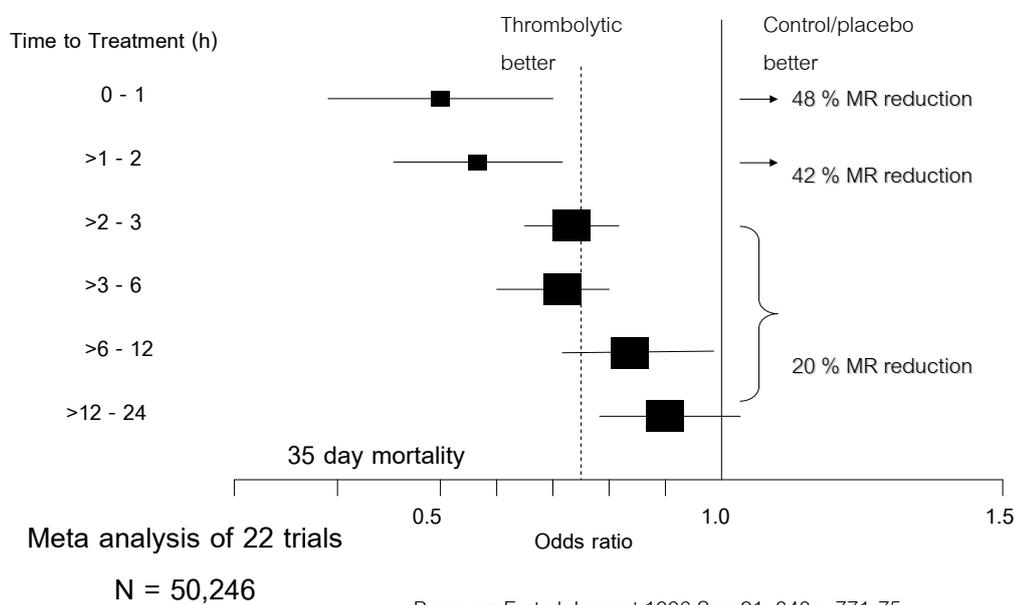
จากการศึกษา Meta-analysis พบว่าระยะเวลาที่หลอดเลือดเปิดมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับระยะเวลาที่ให้ยาละลายลิ้มเลือด ถ้าเลือดมาเลี้ยงหัวใจได้เร็ว พื้นที่ที่กล้ามเนื้อหัวใจตายก็จะมีขนาดเล็กลง การทำงานของหัวใจก็ไม่เสียไปมาก ดังนั้นผู้ป่วยจึงมีโอกาสรอดชีวิตสูง⁶ ดังแสดงในภาพที่ 3 ซึ่งนอกจากการให้ยาละลายลิ้มเลือดแล้ว การขยายหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันด้วยบอลลูน ก็เป็นวิธีการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันอีกวิธีหนึ่ง ซึ่งในระยะหลังพบว่ามีความประสิทธิภาพดีกว่าการให้ยาละลายลิ้มเลือด โดยเฉพาะหากทำในสถานที่ที่มีประสบการณ์เพียงพอ

Time Dependence of Reperfusion Therapy: “Wavefront” Phenomenon of Necrosis in Dogs

Cross-sections of left ventricle after experimental coronary artery occlusion



ภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลา และ ปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจตาย หลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

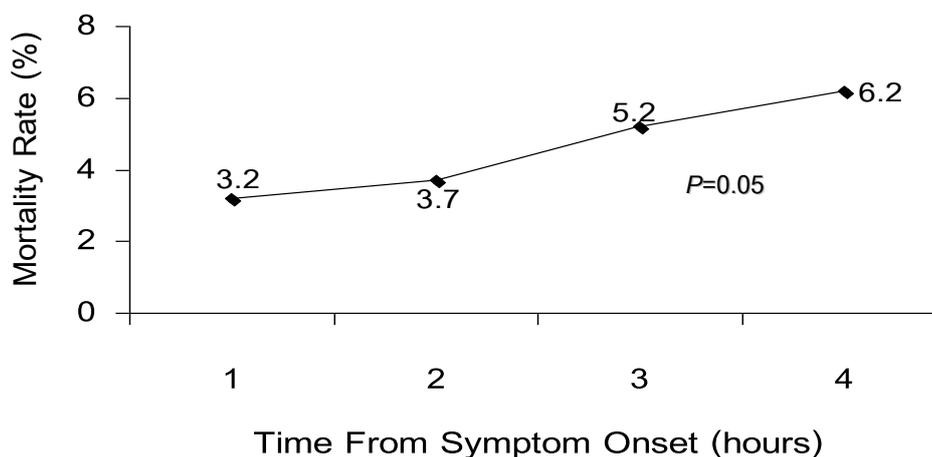


ภาพที่ 3 ข้อมูล Meta-analysis แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายที่ 35 วัน กับระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือด

ทฤษฎีเปิดหลอดเลือด (Early open artery theory)

ทฤษฎีหลอดเลือดเปิด (Open artery) นี้ตั้งอยู่บนความเข้าใจที่ว่าผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเมื่อได้รับยาละลายลิ่มเลือดแล้ว จะมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น²¹ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง, การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดหัวใจ และ จากการศึกษาโดยจากการฉีดสารทึบรังสีดูหลอดเลือดหัวใจผู้ป่วยหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด ยืนยันว่าเมื่อหลอดเลือดเปิดออกได้ผู้ป่วยจะมีอัตราการตายลดลง มีการศึกษา TIMI study group เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยาละลายลิ่มเลือด กับอัตราการไหลผ่านของเลือดในหลอดเลือดที่เคยอุดตัน (TIMI flow)²² พบว่าผู้ป่วยที่มีการไหลผ่านของเลือดปกติ (TIMI flow ระดับ 2 หรือ 3) ที่ 90 นาทีจะมีอัตราการตายต่ำสุด คือ 3.6 % เทียบกับผู้ป่วยที่มี TIMI flow ระดับ 0 หรือ 1 จะมีอัตราการตาย 9.5 % (p < 0.00001)²³ ส่วนผู้ป่วยที่มี TIMI flow ระดับ 2 คือมีการไหลผ่านของเลือดกลับมาแต่ยังช้ากว่าปกติ จะมีอัตราการตายอยู่ระหว่างกลาง คือประมาณ 6.6 % แต่ยังคงดีกว่าผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดที่อุดตันอยู่ (TIMI flow ระดับ 0) ดังแสดงในภาพที่ 3 และข้อมูลนี้ได้รับการยืนยันจากรายงานของ GUSTO ที่ว่าผู้ป่วยที่มีเลือดกลับมาเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้เป็นปกติหรือใกล้เคียงปกติโดยเร็วจะมีอัตราการตายต่ำสุด

TIMI 2: 6-Week Mortality



ภาพที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายที่ 6 สัปดาห์ กับเวลาที่ใช้ในการรักษา

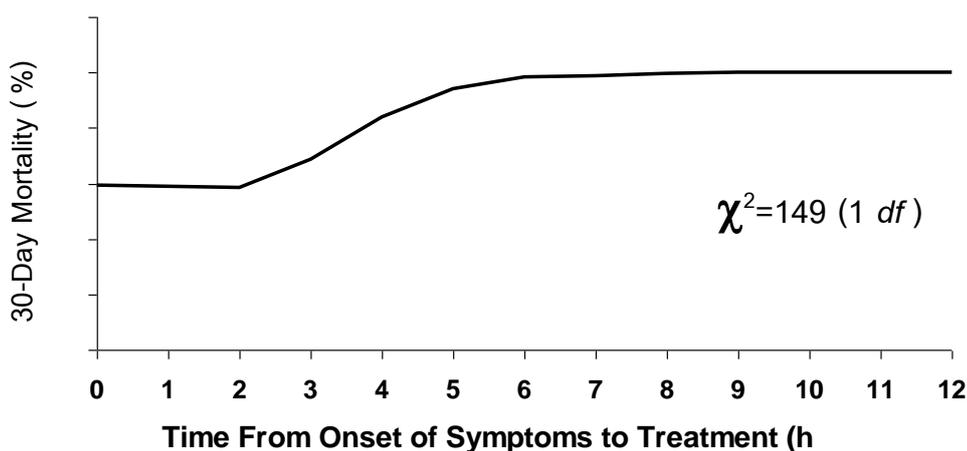
ในระยะหลังจึงได้มีผู้พยายามปรับการให้ยาละลายลิ่มเลือดและหาละลายลิ่มเลือดที่มีประสิทธิภาพสูงในการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันให้เร็วที่สุด เพื่อลดอัตราการตายของผู้ป่วย ในการศึกษา TIMI-1 ซึ่งใช้ t-PA เป็นยาละลายลิ่มเลือดพบว่าที่ 90 นาที t-PA มีผลให้หลอดเลือดเปิดออกมากกว่ายาละลายลิ่มเลือด Streptokinase²² อย่างไรก็ตามก็จากการศึกษา GISSI² และ การศึกษา ISIS-3²⁴ กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการตายระหว่างผู้ที่ได้รับยา t-PA และ Streptokinase ซึ่งอาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยที่ได้รับยา t-PA ในสองการศึกษาหลังนี้ไม่ได้รับ heparin ต่อจึงทำให้ไม่สามารถรักษาหลอดเลือดที่ตีบ การเปิดออกมาไว้ให้เปิดออกมาไว้ให้เปิดออกมาไว้ให้เปิดอยู่ได้นาน ต่อมาจึงได้มีการศึกษาการให้ยา t-PA ร่วมกับ heparin (GUSTO-1 และ TIMI-4)^{20,25} ซึ่งพบว่าการให้ heparin ทำให้หลอดเลือดเปิดออกได้ดีขึ้น

จากรายงานต่าง ๆ ยืนยันและสนับสนุนว่า การที่หลอดเลือดเปิด และ มีการไหลของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจในระดับปกติในระยะเวลาก่อนสั้น มีผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตสูง การให้ front-loaded – t-PA²⁶ ร่วมกับการให้ยา heparin ทางหลอดเลือดและ aspirin มีผลให้โอกาสเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันที่เวลา 90 นาที เพิ่มขึ้น จึงทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงตามไปด้วย นอกจากนี้การให้ยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาต้าน platelet ชนิด IIb/IIIa platelet antagonist²⁷ จะทำให้หลอดเลือดหัวใจที่อุดตันมีโอกาสเปิดเพิ่มขึ้น

ความสำคัญของเวลาในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจ

วัตถุประสงค์สำคัญในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน คือการทำให้หลอดเลือดที่อุดตันหายอุดตัน และ กลับมีเลือดไหลผ่านได้เป็นการรักษาวิธีหนึ่งที่จะทำให้หลอดเลือดนั้นเปิดออกได้คือ การให้ยาละลายลิ่มเลือดโดยเร็ว ดังนั้นการให้ยาละลายลิ่มเลือดโดยเร็วจึงมีความสำคัญมาก²⁸ ซึ่งความสำคัญของความรวดเร็วในการรักษาผู้ป่วยนี้ถูกตั้งเกณฑ์เป็นครั้งแรกจากการศึกษา GISSI-1 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ streptokinase มีอัตราการตายลดลงร้อยละ 29 เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo)² โดยผู้ที่ได้ยาละลายลิ่มเลือดภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการแน่นหน้าอกจะมีอัตราการตายลดลงถึงร้อยละ 50² จากรายงาน TIMI2 ยังพบอีกว่าถ้าผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดเร็ว

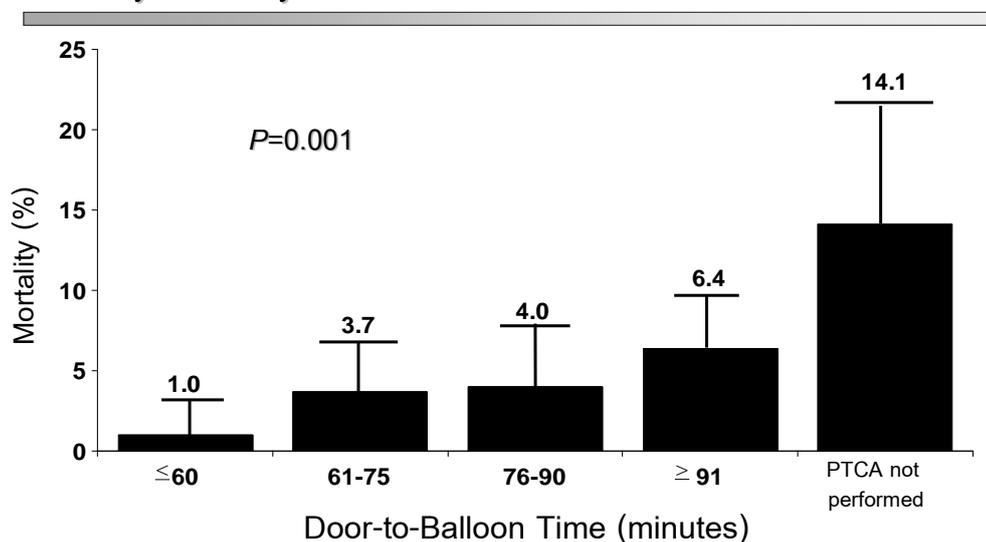
Importance of Time-to-Treatment: Results of GUSTO-I



Adapted from Lee KL, et al. *Circulation*. 1995;91:1659-1668.

ภาพที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการรักษา กับอัตราการตายที่ 30 วัน

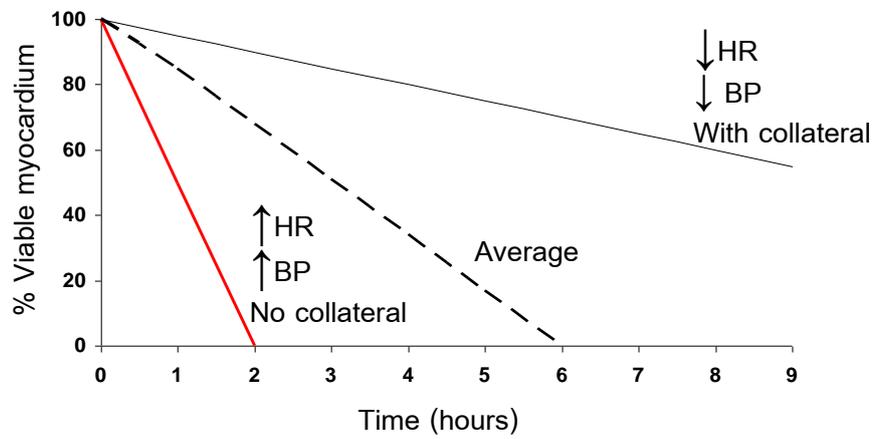
Importance of Door-to-Balloon Time: 30-Day Mortality in the GUSTO-IIb Cohort



ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง door to balloon time กับอัตราตายที่ 30 วัน

ขึ้นอัตราตาย (absolute mortality) จะลดลง 1 % ถ้ารักษาเร็วขึ้น 1 ชั่วโมง²³ ซึ่งหมายถึงสามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ 10 ราย ถ้าสามารถลดความล่าช้าในการรักษาผู้ป่วย 1,000 ราย ซึ่งตรงกับข้อมูลการรักษาผู้ป่วยด้วยยาละลายลิ่มเลือดใน GUSTO-1 (ภาพที่ 5) และ ข้อมูลการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีขยายหลอดเลือดหัวใจบอลลูน ใน GUSTO-IIb ซึ่งประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เร็วขึ้นอธิบายได้จากทฤษฎีเปิดหลอดเลือดเปิด (Open artery) โดยผู้ที่ได้รับการรักษาเร็วจะมีกล้ามเนื้อหัวใจตายเป็นบริเวณแคบกว่า และมีการทำงานของหัวใจดีกว่าผู้ที่ได้รับการรักษาช้า⁴ ดังนั้นทฤษฎีหลอดเลือดเปิด Open artery⁶ จึงสนับสนุนว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเร็วไม่ว่าจะเป็นโดยยาละลายลิ่มเลือด หรือขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน มีโอกาสรอดชีวิตสูงกว่าผู้ที่ได้รับการรักษาช้า ซึ่งจะนานแค่ไหนนั้นขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่กล้ามเนื้อหัวใจตายจนหมด หลังกล้ามเนื้อหัวใจเริ่มขาดเลือดมาเลี้ยง ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาที่กล้ามเนื้อหัวใจตายจนหมด ขึ้นอยู่กับความต้องการใช้ออกซิเจนและ ปริมาณ collateral ที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ เฉลี่ยจะอยู่ที่ประมาณ 6 ชั่วโมง ดังแสดงใน ภาพที่ 7

Myocardial infarction rate after Acute MI



Adapted from Gibson CM. *Ann Intern Med.* 1999;130:841-847.

ภาพที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจตายกับระยะเวลาที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด