

## 4

## Acute Coronary Syndrome

จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์

### นิยาม

Acute coronary syndrome (ACS) คือ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างรุนแรง และฉับพลัน โดยมีสาเหตุจากการ rupture ของ atheromatous plaque เป็นผลให้เกิดการอุดตัน หรือการไหลเวียนลดลงอย่างรุนแรงใน coronary artery นั้น โดยมีลักษณะทางคลินิกเป็น

1. Unstable angina
2. Non Q-wave myocardial infarction
3. Q-wave myocardial infarction (MI)

### พยาธิกำเนิด (pathogenesis)

การรักษาโรค ACS ต้องอาศัยความรู้และความเข้าใจในการเกิด thrombus formation และ coronary plaque pathobiology ในผู้ป่วยที่มี coronary atherosclerosis จะมีลักษณะ clinical syndrome ตามความรุนแรงของการอุดตันใน coronary artery ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตามมาในขอบเขตของเส้นเลือด

โดยทั่วไปแล้ว ACS เกิดจากการการแตกของ lipid-laden plaque<sup>1</sup> ที่มี thin cap ส่วนมากแล้ว plaque เหล่านี้ก่อนที่จะแตก และเกิดปัญหาขึ้น จะเป็น plaque ที่ไม่มีผลต่อ hemodynamic ของ coronary artery<sup>2</sup> เมื่อเกิด inflammation ขึ้นที่บริเวณ subendothelial area จะมีผลทำให้ plaque อ่อนแอลง และชักนำไปสู่การแตก หรือปริตามมา กระแส turbulence และ velocity ของ blood flow ร่วมกับลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือด จะมีผลให้กระแสเลือดเกิดแรงกระแทก และ shearing force กระทำต่อผนังหลอดเลือด มีผลให้หลอดเลือดปริหรือแตกตามมา

Superficial erosion ของ plaque ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด ACS ได้มากขึ้น โดยพบว่า 25% ของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ systemic marker ของ inflammation<sup>3</sup> จะเกิดเหตุการณ์นี้ขึ้นได้ ความรุนแรง

และระยะเวลาของการอุดตัน ร่วมกับการที่มี หรือไม่มี collateral circulation จะเป็นตัวกำหนดลักษณะทางคลินิกของ acute coronary syndrome

เมื่อ plaque เกิด rupture หรือ erosion จะมีผลให้เกิดเลือดมาเกาะกับบริเวณส่วนของ plaque ที่ rupture (platelet adhesion) และเกิด platelet aggregation ตามมา เกร็ดเลือดที่ถูกระตุ้นจะกระตุ้นระบบ coagulation system ทำงานผ่าน fibrinogen cross-links และ thrombin จนเกิด thrombus และก่อให้เกิดการอุดตันบางส่วนของ coronary artery ซึ่งจะมีผลทำให้เกิดภาวะ myocardial ischemia โดยผู้ป่วยจะมีอาการ myocardial ischemia ที่ยาวนานกว่าปกติ หรือเกิดขณะพัก ในระยะนี้จะสังเกตว่า thrombus ที่เกิดขึ้นจะเป็น platelet-rich thrombus ดังนั้น การให้ยา antiplatelet เช่น aspirin และ GP IIb/IIIa receptor inhibitors จะได้ผลดีที่สุด การรักษาโดยให้ fibrinolytic therapy จะไม่ได้ประโยชน์ และอาจจะเกิดภาวะการเร่งการอุดตันของ หลอดเลือดผ่านทางกลไกของ release clot-bound thrombin ซึ่งจะย้อนกลับมากกระตุ้นเกร็ดเลือดมากขึ้น<sup>4,5</sup>

### การอุดตันของ thrombus ต่อ coronary artery จะมี 2 ลักษณะคือ

1. กรณีที่ thrombus อุดตันหลอดเลือดแบบเป็นๆ หายๆ (Intermittent) อาจจะทำให้เกิดการ necrosis ของ myocyte ที่ได้รับเลือดเลี้ยงจากหลอดเลือดที่อุดตัน และจะเกิดภาวะ non-Q-wave MI ขึ้น ถ้า clot เหล่านั้นมีขนาดใหญ่ขึ้น thrombus ก็อาจจะทำให้เกิด microemboli หลุดไปใน microvasculature ของ coronary artery มีผลทำให้เกิด myocyte necrosis มีผลทำให้ระดับ cardiac troponin เพิ่มขึ้นจนสามารถตรวจได้ ความผิดปกติของ microvascular<sup>6,7</sup> ที่เกิดขึ้น จะทำให้เกิด myocardial dysfunction ขึ้นได้ ภาวะอื่นที่ทำให้ myocardial ischemia และ minimal necrosis ได้แก่ การเกิด intermittent dynamic occlusion และภาวะ spasm บริเวณตำแหน่งที่เกิด thrombus<sup>8</sup>

2. ถ้า thrombus อุดตัน coronary artery เป็นระยะเวลานานขึ้น ก็จะมีผลทำให้เกิดการทำลายของกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น จนเกิด Q-wave MI ลักษณะของ clot ที่ทำให้เกิด Q-wave MI นี้ จะแตกต่างจากการเกิด non-Q-wave MI โดยที่将有ส่วนประกอบของ thrombin และ fibrin มากขึ้น<sup>8</sup> ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การให้ fibrinolysis หรือทำ percutaneous coronary intervention (PCI) ในระยะเวลาที่เร็วพอ ก็จะสามารถลดขนาดของ myocardial infarct ได้

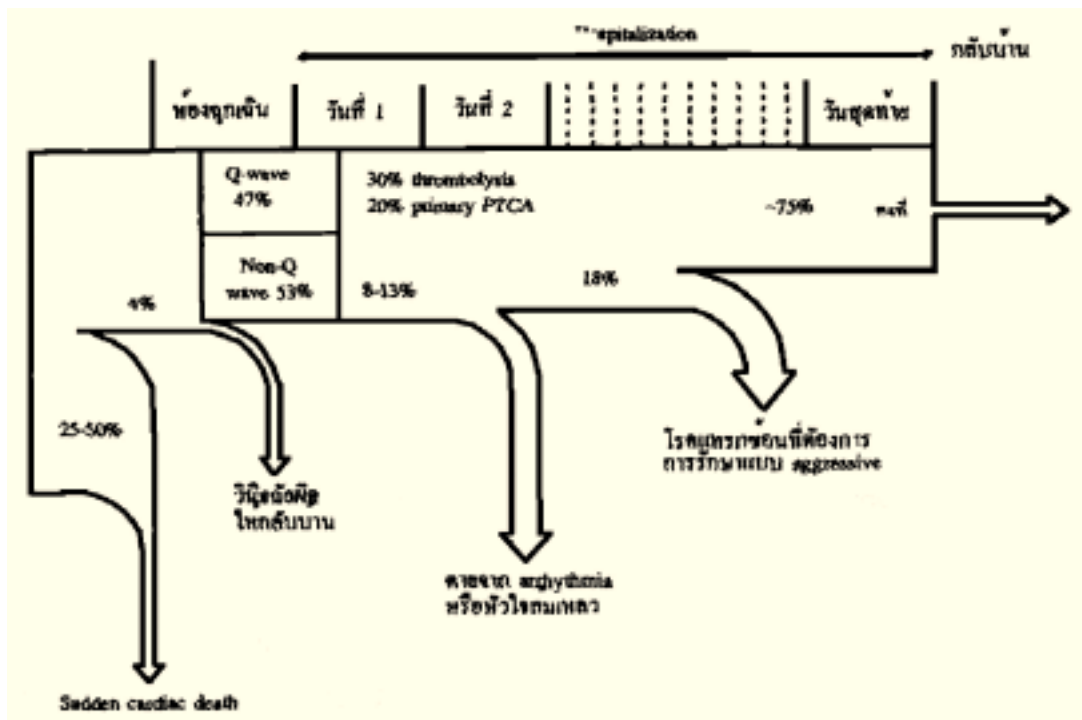
### อาการ และอาการแสดง (symptoms and signs)

ผู้ป่วยที่เกิด acute coronary syndrome ส่วนใหญ่แล้วจะเกิด ischemic chest pain ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือ อาการเจ็บแน่นบริเวณกึ่งกลางหน้าอก หลังกระดูก sternum และอาจจะเจ็บร้าวไปที่คอ, หลัง หรือแขนข้างใดข้างหนึ่ง หรือสองข้าง ลักษณะของการปวดจะเป็นนาน, ปวดตลอดเวลา และมักจะไม่หายจากการให้ nitrate อด ผู้ป่วยมักจะมีอาการร่วมอย่างอื่นด้วยคือ เหงื่อแตก, คลื่นไส้, อ่อนเพลีย, ใจสั่น, กลัว อาการเจ็บหน้าอกจะค่อยๆ เจ็บมากขึ้น จนเจ็บที่สุดในเวลาหลายนาที ในผู้ป่วยที่เคยมีอาการของ angina pectoris มาก่อน ลักษณะของการเจ็บจะเหมือนกัน แต่อาจจะมีการรุนแรงมากกว่า และเป็นอยู่นานกว่า

ผู้ป่วย acute MI ประมาณ 20% จะไม่มีอาการเจ็บหน้าอก หรือมีลักษณะของการเจ็บหน้าอกไม่เฉพาะเจาะจง ในผู้ป่วยที่สูงอายุหรือเป็นโรคเบาหวาน, ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดใหม่ๆ อาจจะเป็น กลุ่มที่ไม่มี chest pain ได้ และมาด้วยอาการอื่นได้แก่ เหนื่อยหอบ, หัวใจล้มเหลว, peripheral embolization, new mitral regurgitation, syncope, heart block หรืออื่นๆ<sup>9</sup>

ในผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็จะมาด้วยอาการ cardiac arrest จาก ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation (VT/VF) ซึ่งอาจจะเกิดขณะก่อนถึงโรงพยาบาล หรือในโรงพยาบาล ความเสี่ยงจะเกิด VT/VF จะมากที่สุดในช่วง 4 ชั่วโมงแรกของการเกิดอาการ

ดังนั้นในการ resuscitation ผู้ป่วยที่หมดสติ และคลำชีพจรไม่ได้ ต้องคิดอยู่เสมอว่าอาจจะเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม ACS และพร้อมที่จะทำ early defibrillation ทันที (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 อาการนำ, ภาวะแทรกซ้อน และการรักษา acute myocardial infarction (MI)

### การประเมินภาวะ chest pain

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มี ACS มาที่ห้องฉุกเฉิน และมีบางส่วนเกิดอาการขณะอยู่ในโรงพยาบาล อาการที่นำก็คือ chest pain ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของแพทย์ที่จะแยกอาการ chest pain จากโรคหัวใจโคโรนารีนี้ออกจากอาการ chest pain จากสาเหตุอื่น โดยอาศัยการซักประวัติ และการตรวจ ECG ทำให้สามารถบ่งถึงความน่าจะเป็นโรคหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease, CAD) ได้ (ตารางที่ 1)

เมื่อประเมินได้แล้วว่าผู้ป่วยมีความน่าจะเป็น CAD มากน้อยเพียงใดแล้ว ก็ต้องดูต่อไปถึงความรุนแรงของ chest pain ว่ามีความรุนแรง และอาจก่อให้เกิดถึงแก่กรรมหรือ non fatal MI มากเพียงใด (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 1** การแบ่งผู้ป่วยที่มาด้วย chest pain ตามปัจจัยเสี่ยงถึงความเป็นโรคหัวใจโคโรนารี (CAD) ตามลักษณะทางคลินิก และ ECG แรกๆ

High Risk (>1 ข้อต่อไปนี้)	Intermediate Risk (ไม่มี High-Risk Features ร่วมกับ 1 ข้อต่อไปนี้)	Low Risk (ไม่มี High หรือ Intermediate-Features ร่วมกับ 1 ข้อต่อไปนี้)
เคยเป็น MI หรือ life-threatening arrhythmia episode เคยเป็น CAD	อาการ angina ชัดเจนในผู้ป่วยอายุน้อย	Possible angina
อาการ angina ชัดเจน	Probable angina ในผู้ป่วยสูงอายุ	1 risk factor, ที่ไม่ใช่เบาหวาน
Dynamic ST-segment change ร่วมกับอาการแน่นหน้าอก	Possible angina เบาหวาน risk factors อื่นๆ 3 อย่าง	T-wave inversion < 1 มม.
Marked T-wave changes ใน anterior precordial leads	ST-segment depression < 1 มม T-wave inversion > 1 มม (leads ที่มี dominant R waves)	ECG ปกติ

**ตารางที่ 2** ปัจจัยเสี่ยงต่อการตาย และ nonfatal MI ในผู้ป่วยที่มี chest pain สงสัย ischemia

High Risk (>1 ข้อต่อไปนี้)	Intermediate Risk (ไม่มี High-Risk Features ร่วมกับ 1 ข้อต่อไปนี้)	Low Risk (ไม่มี High หรือ Intermediate-Features ร่วมกับ 1 ข้อต่อไปนี้)
1. อาการ pain คงอยู่นานกว่า 20 นาที ไม่หายไปเมื่อพัก 2. Pulmonary edema สาเหตุจาก ischemia 3. S3 หรือ rales 4. Hypotension ร่วมกับ angina 5. Angina ร่วมกับ dynamic ST-segment changes > 1 มม 6. Serum troponin T หรือ I สูง	1. อาการ pain คงอยู่นานกว่า 20 นาที แต่หายไปขณะประหม่น 2. Rest angina > 20 นาที หายได้ด้วย nitroglycerin 3. อายุ > 65 ปี 4. Dynamic T-wave changes และ angina 5. Pathological Q waves หรือ ST-segment depression < 1 มม ในหลาย lead groups	1. Angina เพิ่มมากขึ้นในความบ่อย, ความรุนแรง และระยะเวลา 2. Lower activity threshold ก่อนเกิด angina 3. 1 risk factor, ไม่ใช่โรคเบาหวาน 4. New-onset angina > 2 สัปดาห์ถึง 2 เดือนก่อนมา 5. ECG ปกติ หรือไม่เปลี่ยนแปลง

### Risk stratification จากการตรวจ ECG ครั้งแรก

แพทย์ที่ได้ดูแลผู้ป่วยในระยะแรก จะไม่สามารถบอกได้ว่า ในผู้ป่วยที่มาด้วย ACS จะเป็น unstable angina หรือ myocardial infarction ชนิด Q-wave หรือ non-Q-wave MI ดังนั้นการตัดสินใจที่สำคัญคือ การพิจารณาให้ reperfusion therapy จะขึ้นกับ ECG ที่ตรวจพบในระยะแรกว่าเป็นแบบ ST-segment elevation, ST-segment depression, non diagnostic ST-segment และ T-wave abnormality

### Initial general measures

ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็น ACS สมควรจะได้รับ การ monitor ทันท่วงทีและต่อเนื่อง ขณะเดียวกันจะต้องอาศัย ความรวดเร็วในการเก็บข้อมูลเบื้องต้นเพื่อการตัดสินใจที่รวดเร็วเพื่อให้ทันกับการรักษาที่ทันเวลาที่การรักษาเบื้องต้น เพื่อบรรเทาอาการผู้ป่วยก็เป็นสิ่งที่จำเป็นเช่นเดียวกัน โดยอาศัย (ตารางที่ 3 และแผนภูมิที่ 1) จะช่วยในแนวทางการปฏิบัติชัดเจนมากขึ้น

### ตารางที่ 3 Assessment and Treatment to Consider for Patients Who Present with ACS

#### การประเมินขั้นต้น

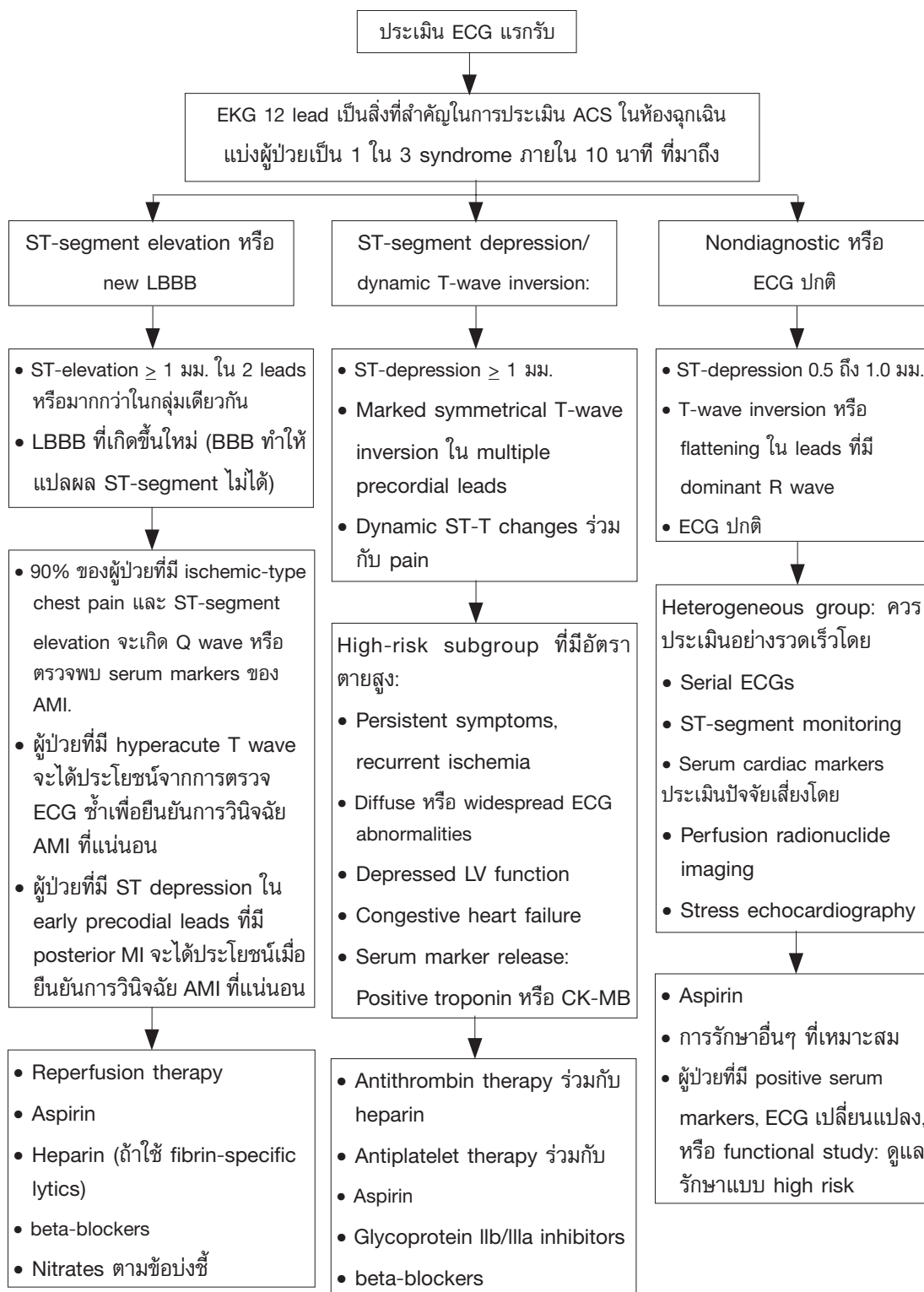
- ประวัติรวมทั้ง AMI inclusions และ fibrinolytic exclusions
- Vital signs และการตรวจร่างกายที่สำคัญของโรคหลอดเลือดหัวใจ
- 12-lead ECG, serial ECGs ตามข้อบ่งชี้ (เพื่อประเมิน ST-segment resolution และเมื่อมี recurrent discomfort)
- ภาพรังสีทรวงอก (ควรเป็นท่า upright)
- ECG monitoring

#### การดูแลรักษาเบื้องต้น (รหัสช่วยจำ “MONA”)

- Morphine, 2 ถึง 4 มก ให้ซ้ำได้ทุก 5-10 นาที เพื่อให้ลดอาการปวดได้พอเพียง
- ออกซิเจน, 4 ลิตร/นาที; และให้ต่อเนื่องถ้า arterial oxygen saturation < 90%
- Nitroglycerin, sublingual หรือ spray, ตามด้วย IV สำหรับ persistent หรือ recurrent discomfort
- Aspirin, 160 ถึง 325 มก. (เคี้ยว หรือกลืน)

#### การรักษาแบบจำเพาะ

- ระยะเวลาเป้าหมายสำหรับ reperfusion therapy
  - Fibrinolytic agents: ระยะเวลามาถึงห้องฉุกเฉินจนกระทั่งได้รับยา < 30 นาที
  - Primary PCI: ระยะเวลามาถึงห้องฉุกเฉินจนกระทั่งเวลาที่ dilate balloon < 90±30 นาที
  - Conjunctive therapy (ร่วมกับ fibrinolytic agents)
  - Aspirin, clopidogrel (optional)
  - Heparin (LMWH) (โดยเฉพาะร่วมกับ fibrin-specific lytics)
- Adjunctive therapies
  - Beta-blocker ถ้าไม่มีข้อห้าม
  - IV nitroglycerin (สำหรับ recurrent ischemia, large anterior MI, heart failure, antihypertensive effects)
- ACE inhibitor (โดยเฉพาะ large anterior wall MI, heart failure ที่มี hypotension ความดัน systolic ต่ำกว่า 100 มม.ปรอท เคยเป็น MI) ให้หลัง 24 ชม.



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย acute coronary syndrome ตามอาการประเมิน ECG แรกครับ

### จุดมุ่งหมายหลักในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่ม ACS นี้คือ

1. ลดขนาดของ myocardial necrosis ในผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในภาวะ myocardial infarction
2. ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้แก่ การตาย, nonfatal MI, need for urgent revascularization
3. ทำ rapid defibrillation เมื่อเกิด ventricular fibrillation

#### **Oxygen**

ให้ในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการ ischemic type, chest discomfort และผู้ป่วยที่สงสัยจะเป็น ACS มีหลักฐานพบว่า การให้ oxygen จะสามารถจะลด ischemic myocardial injury, ลด ST-segment elevation, ลด morbidity หรือ mortality ในผู้ป่วย acute MI, ลด infarct size ในรายที่มีปัญหา oxygen saturation ต่ำมาก และหรือ muscle fatigue ให้พิจารณา early intubation และ assisted mechanical ventilation<sup>10,11</sup>

#### **Nitroglycerin**

ยาในกลุ่ม nitrate เป็น endothelium-independent vasodilators จะมีฤทธิ์ที่สำคัญคือ analgesic สำหรับ ischemic-type chest discomfort และยังมีผลติดต่อ hemodynamic effect โดยจะขยาย coronary arteries, peripheral arterial bed และ venous capacitance vessels คุณสมบัติเหล่านี้จะทำให้เพิ่ม myocardial blood flow จาก coronary vasodilatation และลด myocardial oxygen demand ทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะ myocardial ischemia มีอาการดีขึ้น การที่ได้รับ coronary blood supply ที่ดีขึ้นเป็นผลให้ systolic และ diastolic function ของหัวใจทำงานได้ดีขึ้น และยังได้ผลของการลด ventricular filling pressure, wall stress และ oxygen consumption ร่วมด้วย

ดังนั้นควรให้ในผู้ป่วยทุกรายที่มี ischemic type chest pain ยกเว้นแต่ว่า SBP < 90 mmHg โดยเริ่มจากการให้ใน form ของ sublingual หรือ aerosol nitroglycerin ห่างกัน 5 นาที เป็นจำนวน 2 ครั้ง จนอาการ pain ดีขึ้น หรือ blood pressure ลดลง ถ้ายังไม่ดีขึ้นให้เปลี่ยนวิธีการให้เป็นทางหลอดเลือดดำแทน ในขนาดยาที่ใช้คือ เริ่มให้ยาในขนาดที่ต่ำ 5 ug/min และเพิ่มครั้งละ 5 ug/min ทุก 3-5 นาที ถ้าให้ในขนาดถึง 20 ug/min แล้วยังไม่ตอบสนองดีให้ปรับยาเพิ่มเป็นครั้งละ 10 ug/min ขนาดสูงสุดที่ให้คือ 200 ug/min โดยปรับยาทุก 5 นาทีจนผู้ป่วยหายเจ็บหน้าอกหรือความดันลดลง

ยาในกลุ่มนี้จะมีหลายรูปแบบ ได้แก่ oral form, sublingual form, intravenous form, subcutaneous form การเลือกใช้ก็ขึ้นกับภาวะของผู้ป่วย ถึงแม้รูปแบบการให้จะแตกต่างกันแต่ผลทาง hemodynamic จะคล้ายคลึงกัน ความแตกต่างของการตอบสนองจะขึ้นกับขนาดที่ผู้ป่วยดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเข้าสู่กระแสโลหิต

#### **Morphine**

Morphine มีคุณสมบัติลดความเจ็บปวดได้เป็นอย่างดีโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น myocardial infarction ในผู้ป่วย ACS ที่ได้ nitrate แล้วยังมี pain เหลืออยู่ ควรได้รับ morphine นอกจากนี้ morphine ยังมีคุณสมบัติลด vascular congestion ในผู้ป่วย AMI โดยลด ventricular preload และความต้องการ oxygen ผ่านทางกลไก venodilation ดังนั้นจึงไม่ควรให้ morphine ในผู้ป่วยที่มี hypovolemia หรือ hypotension

### **Aspirin**

ในผู้ป่วย ACS ควรได้รับ aspirin<sup>12</sup> ทุกราย ยกเว้นแต่จะมีภาวะภูมิแพ้ต่อ aspirin ในขนาด 160 ถึง 325 mg. ทันที ซึ่งจะสามารถออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วในการยับยั้งการสร้าง thromboxane A2 ซึ่งจะลดการเกิด coronary reocclusion และลด recurrent events หลังจากได้ fibrinolytic therapy ในผู้ป่วยที่เป็น unstable angina ก็จะได้ประโยชน์จาก aspirin เช่นเดียวกัน การให้ aspirin ใน form เคี้ยวแล้วกลืนจะได้ผลเร็วกว่าการกลืนปกติ ในกรณีที่มี intravenous form ก็อาจเลือกให้ได้ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนได้ การให้ aspirin suppositories ก็สามารถให้ได้อย่างปลอดภัย

### **ST-segment elevation MI**

ผู้ป่วย ST-segment elevation MI ทุกรายจะต้องได้รับการประเมินอย่างรวดเร็วว่าเหมาะสมต่อการให้ reperfusion therapy หรือไม่ ซึ่งปัจจุบันนี้ได้แบ่งวิธีการรักษาออกเป็น 2 กลุ่มคือ การให้ fibrinolytic, PCI ขณะเดียวกันก็ให้การรักษาอื่นร่วมด้วย โดยมีจุดมุ่งหมาย 4 อย่างคือ

1. relief of ischemic pain โดยให้ oxygen, nitroglycerin, intravenous morphine
2. stabilization of hemodynamic โดยใช้การประเมิน volume status ของผู้ป่วย และ left ventricular systolic function
3. reduction of myocardial oxygen demand โดยให้ sedation, ลด pain, ลด heart rate โดย beta-blocker
4. maintenance or increase to myocardial perfusion โดยให้ aspirin และหรือ heparin (5,000-10,000 U bolus)

### **Fibrinolytic therapy**

แพทย์จะให้ fibrinolytic agents ต่อผู้ป่วยต้องพิจารณา indications, contraindications, benefits และ major risks (ตารางที่ 4) ก่อนที่จะให้ โดยยึดหลักว่า ผู้ป่วยแต่ละคนได้ประโยชน์สูงสุด ในขณะที่การให้ fibrinolytic therapy ถือเป็น standard treatment ในผู้ป่วย ST-segment elevation MI โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อลด mortality rate ในระยะแรก และลด infarct size ซึ่งจะเป็นผลดีในระยะยาว, ในขณะที่การให้ fibrinolytic agents ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิด bleeding ซึ่งอาจจะเกิด minor bleeding เช่น hematoma ที่บริเวณ access site ไปจนถึง fatal intracerebral hemorrhage แต่มีโอกาสดังกล่าวไม่มากนัก

สิ่งสำคัญที่สุดอีกจุดหนึ่งคือ ระยะเวลาที่จะเริ่มให้ fibrinolytic therapy โดยมีหลักว่า จะต้องให้ fibrinolytic agents ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะสามารถให้ได้ (ตารางที่ 5) โดยเฉพาะในช่วง 3 ชั่วโมงแรกจะได้ผลดีที่สุด ยิ่งระยะเวลาเริ่มให้การรักษาช้าเพียงใด ผลประโยชน์ที่ได้รับก็จะยิ่งลดลง และโอกาสที่จะสามารถเปิดหลอดเลือดที่อุดตันเป็นผลสำเร็จก็จะลดลงตามมา ดังนั้นจึงขอเสนอแนะว่า

1. ในผู้ป่วยทุกรายที่มี ischemic chest pain และ ECG มีลักษณะ ST-segment elevation MI ในระยะเวลาไม่เกิน 6 ชั่วโมง หลังจากเริ่มเจ็บหน้าอก ควรให้ทุกรายถ้าไม่มีข้อห้าม

## ตารางที่ 4 Fibrinolytic therapy

<p><b>ข้อบ่งชี้</b></p> <p>Ongoing Q-wave infarction &gt;30 นาที และ &lt;12 ชม. มี ST-segment elevation &gt;1 mV ใน &gt;2 ECG leads</p> <p>Chest pain และ ST depression ใน anterior precordial leads ร่วมกับ imaging test แสดงถึง posterior LV wall motion abnormality</p> <p>ผู้ป่วยสมัครใจรักษา</p> <p>ไม่มีข้อห้ามชนิด absolute</p> <p><b>ข้อห้ามใช้</b></p> <p>ก. Absolute</p> <p>มีภาวะเลือดออก</p> <p>ได้รับการผ่าตัดใหญ่ ภายใน 6 สัปดาห์ หรือได้รับ arterial puncture ใน noncompressible area หรือ เพิ่งได้รับอุบัติเหตุ</p> <p>มีประวัติโรค cerebrovascular disease ที่มีอาการหรือมีพยาธิสภาพในสมอง</p> <p>ข. Relative</p> <p>มีประวัติแผล peptic ulcer ที่ยัง active</p> <p>เคยได้รับยา streptokinase ในระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา (เฉพาะ streptokinase และ activated plasminogen streptokinase activator complex)</p> <p>Cardiogenic shock (ยกเว้นไม่มี urgent angioplasty)</p> <p>ประวัติเคยมีเลือดออกง่าย</p> <p>Cardiopulmonary resuscitation (ขึ้นกับเวลา)</p>
---

## ตารางที่ 5 เปรียบเทียบ fibrinolytic therapy กับการรักษามาตรฐาน

เวลาที่เริ่มยา Fibrinolytics	จำนวนผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้น ต่อผู้ป่วย 1000 รายที่รักษา
ในชั่วโมงแรก	65
ในชั่วโมงที่ 2	37
ในชั่วโมงที่ 3	29
ระหว่างชั่วโมงที่ 3-6	26
ระหว่างชั่วโมงที่ 6-12	18
ระหว่างชั่วโมงที่ 12-24	9

2. ในช่วงเวลา 6-12 ชั่วโมง ถ้าผู้ป่วยยังมี chest pain ใน และ ST-segment elevation ร่วมด้วย ก็จะมีประโยชน์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่มี chest pain แล้ว และหรือร่วมกับ ECG มีการเปลี่ยนแปลงของ ST-segment ลดลงมากเกือบปกติ และเริ่มมี Q wave ปรากฏให้เป็นชัดเจนเป็นลักษณะ complete infarction แล้ว ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป เพราะอาจจะไม่ได้ประโยชน์เท่าที่ควร จะต้องพิจารณา risk-benefit ให้ดีก่อนที่จะตัดสินใจให้การรักษา

3. ในรายที่มี chest pain มากกว่า 12 ชั่วโมงไปแล้ว ถ้ายังมี chest pain เหลืออยู่และ ECG ยังมีการเปลี่ยนแปลง จะต้องพิจารณาอย่างรอบคอบว่า chest pain นั้นจะเป็น ischemic chest pain หรือไม่ ถ้าใช่ก็จะพิจารณาให้แต่สิ่งที่ต้องจำไว้คือ ในทุกๆ ไปแล้ว จะไม่แนะนำ fibrinolytic therapy ในผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 12 ชั่วโมงไปแล้ว

### **ชนิดของ fibrinolytic therapy**

fibrinolytic ตัวแรกที่มีการใช้อย่างแพร่หลายคือ streptokinase หลังจากนั้นจึงมี tissue plasminogen activator (TPA) ซึ่งเป็น fibrinolytic ตัวที่สองออกมาจำหน่าย ขณะนี้ในประเทศไทยมีเพียง 2 ชนิดเท่านั้น ที่มีจำหน่าย fibrinolytic ทั้งสองตัวมีคุณสมบัติแตกต่างกัน เช่น clot specific, half-life ดังนั้นวิธีการให้ยาจึงมีความแตกต่างกัน ซึ่งต้องศึกษารายละเอียดอย่างดีก่อนที่จะให้

มีการวิจัยหลายครั้งเมื่อเปรียบเทียบผลระหว่างยาทั้ง 2 ตัวนี้ เช่น GISSI, ISIS-3, GUSTO-1 พบว่า TPA สามารถเปิดหลอดเลือดได้เร็วกว่า และดีกว่าในแง่ mortality rate ในระยะเวลา 1 เดือนอัตราตายจะน้อยกว่า streptokinase ประมาณ 1% ในขณะที่ TPA อาจจะมี risk ของ intracranial bleeding สูงกว่า streptokinase เล็กน้อย ดังนั้นในการเลือกให้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ ควรพิจารณาถึงในแง่ risk-benefit และ cost effectiveness ร่วมด้วย<sup>13,14,15</sup>

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายา fibrinolytic ชนิดใหม่ออกจำหน่าย และทำการวิจัยในต่างประเทศอีกหลายชนิด โดยที่ยาชนิดใหม่จะมีคุณสมบัติในการเกิด immunogenicity น้อยกว่า ออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น, วิธีการบริหารอย่างง่ายขึ้น, dose ที่ให้ไม่ต้องคำนวณมาก และยังมีฤทธิ์ fibrin specific มากขึ้น ตัวอย่างของ fibrinolytic ชนิดใหม่ๆ ได้แก่ Reteplase (rPA), Saruplase, Tenecteplase, Lanoteplase (nPA), Staphylokinase ซึ่งในอนาคตอันใกล้นี้ ยาชนิดใหม่เหล่านี้จะมีจำหน่ายในประเทศไทย และอาจมาทดแทนยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน

### **Heparin and fibrinolytic therapy**

Fibrinolytic drug ที่มีในประเทศไทยและเป็นที่ยอมรับคือ Streptokinase และ TPA ยา TPA จะมี half life ของยาลั้นดังนั้นจึงจะต้องให้ heparin ร่วมด้วยต่อไปอย่างต่ำ 3 วัน ส่วน streptokinase จะมีค่า half-life ของยายาวกว่า ในระยะแรกนั้นยังไม่มีหลักฐานว่าการให้ heparin ร่วมด้วยจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากขึ้น แต่เมื่อมีการศึกษาเพิ่มขึ้น ทำให้พบว่า การให้ heparin จะลดโอกาสเกิด reinfarction และ reocclusion ของเส้นเลือดที่เปิดได้ดีแล้วในโรงพยาบาลลงได้ ดังนั้นจึงสมควรที่จะให้ heparin ร่วมด้วยอย่างต่ำ 5 วันหลังได้ streptokinase

การให้ low molecular weight heparin ก็จะสามารถให้ทดแทน unfractionated heparin ได้เช่น

กัน ในการศึกษา The Safety and Efficacy of Subcutaneous Enoxaparin and Streptokinase in Patients presenting Acute Myocardial Infarction (AMI-SK) ที่ได้ศึกษาถึงการให้ enoxaparin ร่วมไป streptokinase ในผู้ป่วยที่เป็น acute ST elevation MI โดยให้ loading dose ของ enoxaparin พร้อมกับ streptokinase และให้ต่ออีก 5-8 วัน ก็สนับสนุนข้อความข้างบน ดังนั้นจึงขอแนะนำให้ heparin ร่วมด้วยในการให้ fibrinolytic therapy โดยให้ทันทีและให้ต่ออย่างน้อย 5 วัน

### **Percutaneous coronary intervention in acute MI (PCI)**

PCI เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม ST-segment elevation MI โดยมีหลักฐานชัดเจนว่าได้ผลดีกว่า fibrinolytic therapy ในการเปิดหลอดเลือด, การลด reocclusion, postinfarction ischemia, short term mortality rate, stroke rate (GUSTO-IIb)<sup>16,17</sup> ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงขณะแรกเริ่ม (Killip class 3-4) การทำ PCI ประโยชน์มากกว่า fibrinolytic therapy ในขณะที่ผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงมาก (Killip class 1-2) ประโยชน์ในแง่ mortality จะไม่ชัดเจน ในกรณีที่ผู้ป่วยมาด้วย cardiogenic shock ควรจะรีบทำ PCI เพราะจะมีประโยชน์ในแง่ลด mortality rate ได้อย่างชัดเจน

ปัญหาของ PCI ในปัจจุบันก็คือ จะต้องมียุทธศาสตร์ที่มีเครื่อง cardiac catheterization และทีมแพทย์และพยาบาลที่ชำนาญในด้านนี้ และจะต้องสามารถให้บริการ PCI ได้อย่างรวดเร็วทันที เมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล โดยมีระยะเวลา Door-to-Balloon time น้อยกว่า 90 นาที ซึ่งในการทำจริงๆ นั้น โรงพยาบาลที่ไม่สามารถจัดทีมแพทย์ และพยาบาล standby ไว้ตลอด 24 ชั่วโมง อาจจะเป็นปัญหาได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาความเหมาะสม โดยเฉพาะทางด้านเวลาที่เรากำลังต้องการระยะเวลาให้สั้นที่สุด

### **Combination therapy**

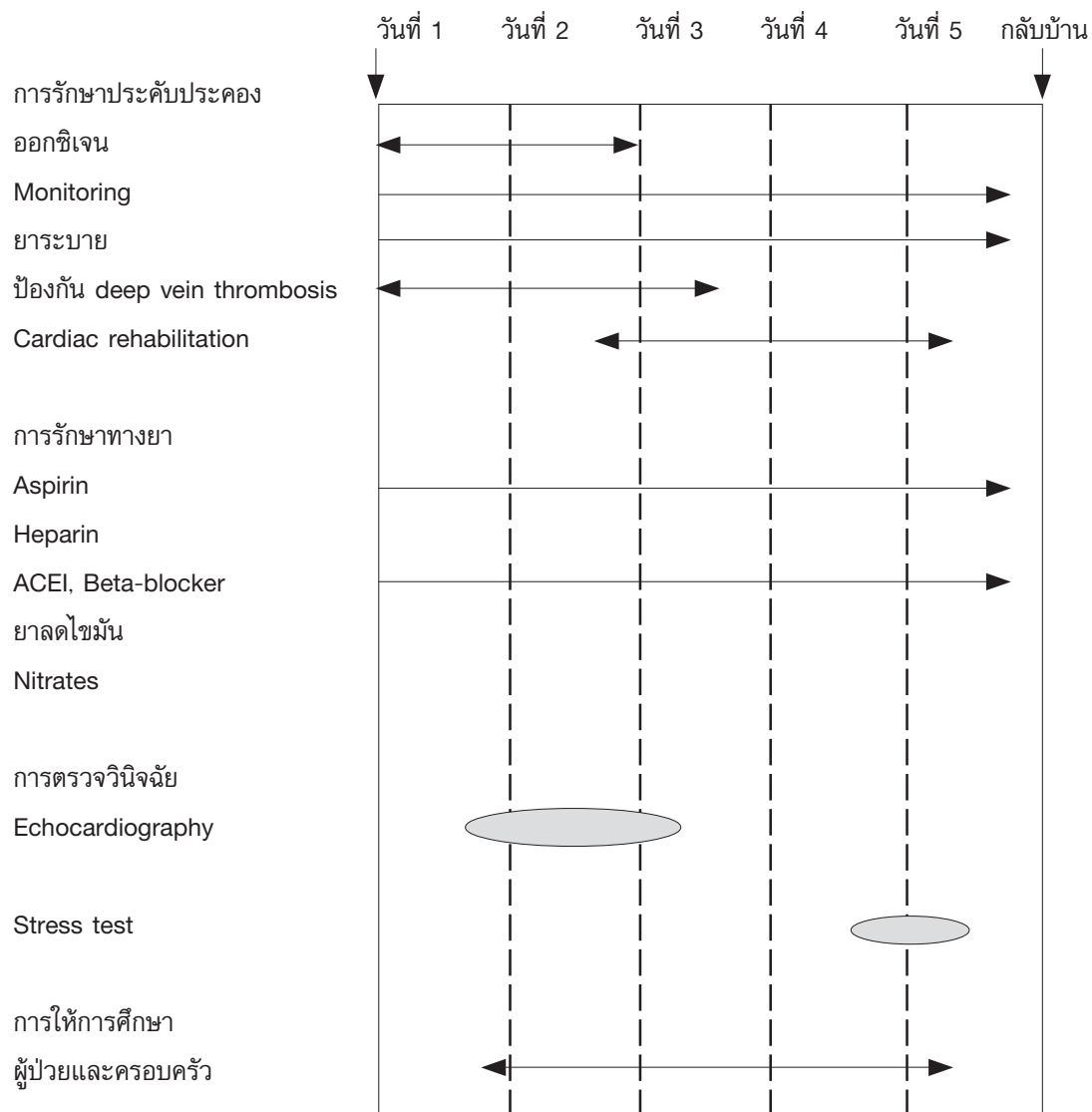
จากเหตุผลที่พบว่าหลอดเลือดที่อุดตันระยะแรกนั้น จะประกอบด้วย thrombus ที่มีส่วนประกอบของ platelet เป็นจำนวนมาก การให้ fibrinolytic มีผลทำให้ platelet และ thrombin สัมผัสกับส่วนประกอบของโลหิตในกระแสโลหิตมากขึ้น ซึ่งจะเป็นวงจรที่กระตุ้นให้ activation platelet และเกิด platelet deposition มากขึ้น ดังนั้นยาในกลุ่ม antiplatelet ซึ่งมีความจำเป็นมากเพื่อขัดขวางกลไกนี้

ยา antiplatelet กลุ่มใหม่ที่นอกเหนือไปจาก aspirin อาจจะเป็นอีกทางเลือกใหม่ที่จะทำให้กลไกการขัดขวางการทำงานของ platelet ได้ดีขึ้น โดยบริหารร่วมกับ aspirin เพื่อให้ฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ platelet สมบูรณ์มากขึ้น ยาในกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors เช่น abciximab,<sup>18</sup> tirofiban, eptifibatid อาจจะนำมาให้ร่วมกับ fibrinolytic โดยจะต้องปรับ dose ให้เหมาะสมเพื่อไม่ให้อุบัติการณ์ของ bleeding เพิ่มขึ้น ขณะนี้ได้มีการวิจัยถึงการให้ fibrinolytic ร่วมกับยาในกลุ่ม GP IIb/IIIa receptor inhibitor อยู่ ซึ่งมีข้อมูลทั้งที่คัดค้านและสนับสนุน ดังนั้นผลสรุปชัดเจนคงจะต้องพิจารณาให้ดี

**ตารางที่ 6** การประเมินและรักษาตั้งแต่วันที่ 2 จนกระทั่งกลับบ้านในรายที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน

การประเมิน	การรักษา
Noninvasive	การรักษาแบบประคับประคอง
LV function assessment	Monitoring, งดอาหาร, ออกซิเจน
ระดับไขมัน	ป้องกัน deep vein thrombosis
Stress testing	ยาระบาย, ยาคลายเครียด, rehabilitation
ในบางราย	ยา
coronary angiography	aspirin, heparin, $\beta$ -blocker ACE inhibitor, ยาลดไขมัน, nitroglycerin

**แผนภูมิที่ 3** การประเมินและรักษาในผู้ป่วย *post-myocardial infarction* ขณะอยู่ในโรงพยาบาล (ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน)



### ST-segment Depression : Non-Q-Wave MI/High-risk Unstable Angina

ผู้ป่วยที่เป็น non-Q-wave MI และ unstable angina ที่มี ST-segment depression จะมีความรุนแรงของ pathological process อยู่ระหว่าง Q-wave MI และ chronic stable angina ในผู้ป่วยที่มี ACS และ ST-segment depression ในระยะแรกเราจะยังไม่สามารถแยกได้ว่าจะเปลี่ยนแปลงเป็นกลุ่ม non-Q-wave MI หรือจะเป็น unstable angina high risk<sup>19</sup> จะต้องใช้เวลาของผลของ cardiac marker การ CK-MB, Troponin T กลับมาก่อนถึงจะแยกจากกันได้ชัดเจน แต่ยังมีลักษณะทางคลินิกบางอย่างช่วยแยกได้ เช่น ระยะเวลากการเจ็บหน้าอกมากกว่า 60 นาที, ST-segment depression ที่เป็นอยู่นานๆ จน admission แล้วยังมี depression อยู่ การเปลี่ยนแปลง ECG ที่มี deep inverted T wave ตามมา อาจบ่งบ่งว่าน่าจะเป็น non-Q-wave MI มากขึ้น

การรักษาในระยะแรกเริ่มจะเหมือนกันทั้ง 2 กลุ่มคือ การให้ antiplatelet และ antithrombin เพื่อยับยั้งการเกิด platelet aggregation และ thrombus formation จะเป็นขั้นตอนแรกที่สำคัญที่สุด ตามมาด้วย nitrate ถ้าผู้ป่วยยังมี chest pain เหลืออยู่, ผู้ป่วยทุกรายควรจะได้รับ beta-blocker ในขนาดที่เหมาะสมทุกราย เพื่อลด O<sub>2</sub> demand ในรายที่ได้รับ beta-blocker ในขนาดที่เพียงพอแล้ว หรือไม่สามารถทน side effect ได้ ควรพิจารณาให้ calcium antagonist ร่วมด้วย ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม high risk หรือ recurrent chest pain ต้องพิจารณารับทำ coronary angiography และเมื่อจะทำ revascularization ต่อไป (ตารางที่ 7)

ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ medical treatment ได้ดี และอาการคงที่ที่จะต้องพิจารณา risk stratification ด้วย stress test ที่เหมาะสมในระยะเวลาที่เหมาะสม เพื่อที่จะแยกกลุ่มที่เป็น high risk ออกมา เพื่อที่จะทำ coronary angiography ต่อไป

การให้ fibrinolytic ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ มีหลักฐานจากการวิจัยเชื่อว่าไม่มีประโยชน์ และอาจจะทำให้เกิด thrombosis มากขึ้น จึงไม่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น non-Q-wave MI เมื่ออาการ stable แล้วควรพิจารณาทำ coronary angiography หรือ risk stratification ให้เหมาะสมก่อนที่จะให้ผู้ป่วยกลับบ้าน เพราะผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีโอกาสที่จะเกิด recurrent ischemia สูง

จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันสนับสนุนการทำ invasive strategy โดยรับทำ coronary angiography และ

#### ตารางที่ 7 ปัจจัยเสี่ยงสูงใน non-ST-segment elevation coronary syndrome<sup>29</sup>

สูงอายุ, prior myocardial infarction, เบาหวาน
Hemodynamic compromise (shock, congestive heart failure)
Persistent ST-segment depression หรือ dynamic ST depression > 2 มม. troponin I or T levels สูง
CK-MB สูง
Reduced left ventricular function by imaging test
Anterior wall involvement
Complex lesion with thrombosis
Positive pre-discharge noninvasive test
Recurrent chest pain

**การประเมินและดูแลรักษาในผู้ป่วยที่มี ST-segment Depression, Dynamic T-wave changes:  
Non-Q-Wave infarction-Unstable angina**

ในการรักษาทั้ง

- Antithrombin (heparin) และ
- Antiplatelet agent (aspirin)



Antithrombin (heparin) และ  
Antiplatelet (aspirin)



ปรับการรักษา ถ้าผู้ป่วยเป็นกลุ่ม high risk

High-risk subgroup ที่มีอัตราตายสูง:

- Persistent symptoms, recurrent ischemia
- Diffuse หรือ widespread ECG abnormalities
- Depressed LV function
- Congestive heart failure
- Serum marker release: Positive troponin หรือ CK-MB

ถ้าผู้ป่วยเป็นกลุ่ม high-risk criteria ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย

- Aspirin และ
- GP IIb/IIIa inhibitors และ
- Low-molecular-weight heparin



Antithrombin (heparin) ร่วมกับ unfractionated heparin หรือ Antiplatelet (aspirin) ร่วมกับ Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor

ผู้ป่วยทุกรายที่ไม่มีข้อห้าม

ควรจะได้รับ



**beta-blockers**

ผู้ป่วยที่มี recurrent angina

ควรจะได้รับ



**Nitrates**

เป็นยาตัวเลือกตัวที่ 3 ใน

Refractory angina หรือผู้ป่วยที่มีข้อห้าม



**Calcium channel blockers**

ในการให้ beta-blockers

**แผนภูมิที่ 4** ข้อเสนอแนะการดูแลรักษาในผู้ป่วยที่มี ST-segment depression, dynamic T-wave changes, non-Q-wave infarction และ unstable angina

revascularization ก่อนที่จะให้ผู้ป่วยกลับบ้าน ในผู้ป่วยที่เป็น intermediate to high risk unstable angina หรือ non ST elevation MI มากกว่าที่จะรอจนผู้ป่วยอาการปกติแล้วจึงทำ non-invasive test เพื่อ risk stratification ก่อนที่จะตัดสินใจทำ coronary angiography

## Adjunctive Therapy for ACS

### Heparin

แนะนำให้ heparin ในผู้ป่วย ACS ทุกราย ตาม guideline ดังนี้ (ตามตารางที่ 8)

ในผู้ป่วยที่ได้ non-selective fibrinolytic agents (streptokinase, APSAC) การให้ heparin ยังมีผล equivocal result จึงไม่ได้แนะนำให้ในทุกๆราย มีการวิจัยหลายอย่างพบว่าให้ผลดี โดยเฉพาะในการลด reinfarction rate และก็จะเพิ่ม risk ของ bleeding อีกเล็กน้อย ดังนั้นการพิจารณาควรขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อายุของผู้ป่วย, ขนาดของ infarct, การเกิด large anterior wall infarction, LV dysfunction, AF (ตารางที่ 8, 9)

Low molecular weight heparin ได้ผลดีเทียบเท่า หรือเหนือกว่า unfractionated heparin โดยที่ลดการเกิด bleeding ได้มากกว่า และลดความยุ่งยากในการ monitor ลงได้<sup>20,21</sup>

และต้องระลึกอยู่เสมอว่า จะต้องให้ loading dose ของ heparin เสมอในกลุ่มผู้ป่วย acute coronary syndrome

### ตารางที่ 8 ข้อบ่งชี้ในการทำ coronary angiography และ revascularization ใน unstable coronary artery disease

- Refractory symptoms (ได้แก่ recurrent episodes ของ angina ทั้งที่ได้รับยา beta-blockers, nitrate, aspirin และ heparin)
- Refractory episodes ของ ischemia ทั้งที่ได้รับยา beta-blockade, nitrate, aspirin และ heparin
- ST depression ตรวจพบใน ECG ขณะพัก
- Cardiac markers มีค่าสูง เช่น troponin
- Signs ของ severe ischemia ในการทำ stress test ในผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน
  - low maximal exercise tolerance โดยไม่มีข้ออธิบายอื่น นอกจาก ischemia
  - ST depression และ low work load ในหลาย leads หรือความดันโลหิตต่ำลงในระหว่างออกกำลังกาย
  - severe arrhythmia ระหว่างออกกำลังกาย
  - widespread หรือ multiple reversible defects at perfusion scintigraphy ระหว่างออกกำลังกาย
- Poor left ventricular function จาก echocardiography
- Clinical indicators of high risk
  - ประวัติ angina นาน (มากกว่า 30 นาที)
  - previous myocardial infarction

**ตารางที่ 9** Heparin และ ST-segment elevation MI

- Class I (definitive evidence): ผู้ป่วยทุกรายที่จะทำ PCI
- Class IIa (evidence strong supports use): IV heparin ในผู้ป่วยที่ได้รับ selective fibrinolytic agent (alteplase, reteplase, tenecteplase); และ nonselective fibrinolytic agents (streptokinase, APSAC) ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ systemic emboli (large anterior MI, atrial fibrillation, known LV thrombus, หรือ previous embolic event)
- Class IIb (สนับสนุนโดยหลักฐานที่ไม่ชัดเจน): subcutaneously (7500 U วันละ 2 ครั้ง) สำหรับ pulmonary embolism prophylaxis จนกระทั่ง ambulatory ได้โดยเฉพาะ ถ้ามีภาวะหัวใจล้มเหลว
- Class III (ไม่ได้ประโยชน์ อาจมีโทษ) : routine IV heparin ภายใน 6 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ได้รับ nonselective fibrinolytic agent (streptokinase, APSAC) ผู้ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ systemic emboli

**ตารางที่ 10** Heparin และ ST-segment Depression และ non-Q-wave MI/Unstable angina

- Second หรือ third-degree heart block\* Severe LV failure และ pulmonary edema
- Bradycardia (heart rate < 60 ครั้ง/นาที)
- Hypotension (ความดันโลหิต systolic ต่ำกว่า 100 มม.ปรอท)
- Signs ของ poor peripheral perfusion
- Second หรือ third-degree heart block

**Beta Adrenergic Receptor Blockers**

Beta-blocker จะช่วยลดขนาดของ infarct ได้ และยังลดการเกิด ventricular ectopy และ fibrillation ได้, ในผู้ป่วยที่ได้รับ fibrinolytic b-blocker จะลด postinfarction ischemia และ nonfatal MI และลดอัตราการตายได้<sup>22</sup>

ดังนั้นในผู้ป่วยทุกรายควรได้ beta blocker ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ หรือถ้าสามารถให้ทันทีในรูปแบบ intravenous ที่ห้องฉุกเฉินได้ก็เป็นการดี ข้อห้ามของการให้ beta-blocker (ตารางที่ 11)

**ตารางที่ 11** ข้อห้ามในการใช้  $\beta$ -blocker

- IV heparin เป็นเวลา 3-5 วัน ในผู้ป่วย high-risk และ intermediate-risk บางราย The ACC/AHA Practice Guidelines แนะนำการรักษาเป็นเวลา 48 ชั่วโมง แล้วพิจารณาเป็นรายๆ ไป
- LMWH สามารถใช้ทดแทน IV UFH LMWH นิยมใช้มากกว่า UFH
- สามารถใช้ UFH หรือ LMWH ร่วมกับ GP IIb/IIIa inhibitors โดยจะมีประสิทธิภาพมากขึ้นหรือเทียบเท่า
- ผู้ป่วย unstable angina ทุกราย ควรได้รับ aspirin 325 มก.ต่อวัน

### **Nitroglycerin**

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด ACS การให้ยาในกลุ่ม nitrate จะมีประโยชน์ โดยจะสามารถลด ischemic pain ได้ ในผู้ป่วยที่มี recurrent chest pain ในระยะเวลา 24-48 ชั่วโมงแรก การให้ยาในกลุ่มนี้จะสามารถลด pain ได้ ในผู้ป่วยที่มี hypertension, CHF, large anterior wall MI ก็อาจมีประโยชน์ โดยจะช่วยคุมอาการได้ดีขึ้น สิ่งที่ต้องระวังก็คือ การเกิด hypotension ในผู้ป่วยที่มี RV infarction หรือให้ร่วมกับยา  $\beta$ -blocker หรือ ACEI

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ fibrinolytic therapy มีผลจากการวิจัย ในสมัยที่ยังไม่มี fibrinolytic ว่า การให้ intravenous nitrate สามารถลด infarct size ได้ โดยเฉพาะกลุ่มที่มี large anterior wall MI<sup>22,23,24,25</sup>

### **Calcium channel blockers**

calcium channel blockers อาจจะมีใช้ในกลุ่ม non-Q-wave MI ซึ่งมีผลการวิจัยหลายฉบับว่า การให้ diltiazem จะช่วยลด reinfarction และ post infarction angina ได้<sup>26</sup>

โดยทั่วไป และไม่แนะนำให้ยาในกลุ่ม nifedipine ในกลุ่ม acute MI เพราะอาจจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากขึ้น ส่วน verapamil เองยังไม่มี evidence ว่าจะลด mortality rate ลงได้ แต่อาจจะลด major cardiac event อื่นลงได้บ้าง

ดังนั้นโดยทั่วไป และจะให้ calcium channel blocker เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้  $\beta$ -blocker ได้ หรือให้จนถึง maximum dose แล้วยังคงมีอาการอยู่ และ calcium channel blocker ที่ให้ ควรเป็น diltiazem หรือ verapamil เท่านั้น

### **Clopidogrel**

จากการศึกษา Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic event (CURE) study ที่ได้ให้ยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin ในผู้ป่วยที่เป็น acute coronary syndrome ตั้งแต่ใน 24 ชั่วโมงแรกที่มีอาการและต่อเนื่องไปจนครบ 1 ปี พบว่าสามารถลดการเกิด ischemic event ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ จากข้อมูลนี้ทำให้เกิดคำแนะนำให้ยา Clopidogrel ร่วมกับ aspirin ในผู้ป่วยที่เป็น unstable angina และ non ST elevation MI โดยให้ loading dose ของ clopidogrel ก่อนแล้วจึงให้ต่อเนื่องต่อไป ส่วนจะให้ไปนานแค่ไหน จำเป็นจะต้องให้ไปจนครบ 1 ปีหรือไม่ นั้น คงจะไม่มีคำตอบแน่ชัด ในการปฏิบัติจริงผู้เขียนจะให้อย่างน้อย 2 อาทิตย์ และมักจะไม่เกิน 4 อาทิตย์

### **ACEI therapy**

การให้ ACEI ในผู้ป่วย AMI จะมีประโยชน์ในแง่ลด mortality rate ลงได้ โดยอาจจะอาศัยกลไกดังนี้ คือ ลด infarct expansion, ลดการเกิด remodeling, ลดผลของ neurohormal ต่อหัวใจ, และเพิ่ม collateral flow ไปยัง peri-infarct ischemia area<sup>27</sup>

ปัจจุบันได้มีการวิจัยขนาดใหญ่หลายชิ้นที่ได้ผลสนับสนุนการให้ ACEI ในผู้ป่วย MI ที่มี LV dysfunction โดยเฉพาะเริ่มให้ในวันแรกๆ เร็วที่สุดหลังจากที่ผู้ป่วยมี hemodynamic คงที่แล้ว ส่วนในผู้ป่วย AMI ที่มี left

ventricular function อยู่ในเกณฑ์ที่ดี การให้ ACEI จะมีประโยชน์หรือไม่ยังไม่มีความชัดเจน แต่มีแนวโน้มว่า อาจจะมีประโยชน์

ในเรื่องระยะเวลาที่จะให้ก็ยังไม่มีความชัดเจน โดยทั่วไปในรายที่มี LV dysfunction จะให้ ACEI ไปตลอดไป ส่วนในผู้ป่วยที่มี LV function ปกติอาจจะให้ไปในช่วงระยะเวลาที่ไม่นานมากนักอาจจะเป็นระยะ 3-6 เดือนเป็นอย่างต่ำ ในส่วนของขนาดยาที่จะให้ก็จะให้ขนาดที่สูงที่สุดที่ผู้ป่วยจะทนยาได้โดยไม่เกิดภาวะข้างเคียง ดังนั้นในการให้ยาจึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบ หรือรอผลการวิจัยที่จะตามมาต่อไป

### Future trends in ACS management

การรักษาโรคในกลุ่ม ACS มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาอย่างรวดเร็ว ในขณะที่มีการวิจัยจำนวนมากเพื่อที่จะหาวิธีการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ให้ได้ผลดีที่สุด การวิจัยเหล่านี้บางฉบับอาจจะมี sample size ขนาดเล็ก และบางฉบับยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบมากพอที่จะทำให้สรุปเป็นการรักษามาตรฐานได้ ดังนั้นจึงขอเสนอถึงแนวโน้มที่อาจจะเปลี่ยนแปลงไปในระยะเวลา 2-3 ปีนี้ เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยต่อไป ตลอดจนจะต้องติดตามถึงผลของการศึกษาเหล่านี้เพิ่มเติม

#### 1. Facilitated PCI (Pharmacoinvasive strategy)

เป็นการร่วมกันรักษาผู้ป่วย ST-elevation MI โดยการให้ fibrinolytic therapy ร่วมกับการทำ primary PCI การให้ fibrinolytic therapy ก่อนจะมีข้อดีคือ สามารถให้ได้อย่างรวดเร็วและให้ได้ทุกโรงพยาบาล และทำการส่งผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ primary PCI เพื่อทำ coronary angiography ในกรณีที่ไม่สามารถรักษาด้วย fibrinolytic แล้วยังไม่ได้ผล ก็จะได้สามารถทำ primary PCI ต่อไปเลย การทำเช่นนี้จะทำให้ได้ผลในการรักษาผู้ป่วยโดยจะเปิดเส้นเลือดที่อุดตันได้ดีขึ้น เพราะการที่จะทำ primary PCI อย่างเดียวในบางครั้งจะเสียเวลามากในการส่งผู้ป่วย หรือ door-to-balloon time ในขณะที่รอทีมของ cardiac cath lab จะนานมาก ทำให้เสียเวลาที่สำคัญที่สุดไป มีผลทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น และลด complication ของการทำ PCI ลงได้

#### 2. การให้ Lipid lowering drug ใน ACS

อาจจะให้เร็วขึ้น โดยอาจจะให้ทันที หรือใน 2-3 วันแรกที่ผู้ป่วยเกิด ACS เพื่อเป็น secondary prevention ต่อไป ยาที่มักเลือกให้ก็คือ กลุ่ม HMG CoA reductase inhibitor หรือกลุ่ม statin นั้นเอง ในปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนการให้ยาในกลุ่มนี้ แต่คงจะต้องติดตามต่อไปว่าจะจะเป็น standard treatment หรือไม่

#### 3. Clopidogrel in unstable angina and acute MI

clopidogrel เป็น oral antiplatelet ที่มีคุณสมบัติหลายอย่างที่ดี เช่น ออกเร็วได้เร็ว, potency สูง ปัจจุบันมีที่ใช้มากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย ACS โดยอาจจะมาให้ร่วมกับ aspirin หรืออาจจะทดแทน GP IIb/IIIa inhibitors ได้

ในกรณี acute ST-elevation MI clopidogrel ก็น่าจะมีประโยชน์เช่นกัน ซึ่งคงจะต้องรอผลการรักษาต่อไป

4. GP IIb/IIIa inhibitor and fibrinolytic in acute ST-elevation MI อาจจะมาแทนที่ fibrinolytic อย่างเดียว ซึ่งมีข้อมูลทั้งสนับสนุนว่ามีประโยชน์ หรือ ไม่แตกต่างกัน

5. การมาแทนที่ unfractionated heparin โดย low molecular weight heparin ในผู้ป่วยกลุ่ม ACS
6. การให้ร่วมกันระหว่าง low molecular weight heparin และ GP IIb/IIIa inhibitor ในกลุ่มผู้ป่วย unstable angina และ ST-segment elevation MI
7. การใช้ angiotensin II receptor blockage ในผู้ป่วย acute MI ว่าจะแทนที่ ACEI ได้หรือไม่
8. การทำ primary angioplasty ในผู้ป่วย acute ST-elevation MI ว่าจะมีความก้าวหน้าทาง technique ที่ดีขึ้นจนได้ความปลอดภัยและมาทดแทน fibrinolytic therapy ได้หรือไม่

## สรุป

ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม ACS สิ่งที่สำคัญที่สุดก็คือ การบริหารเวลา และการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง ซึ่งต้องอาศัยความชำนาญ และการตัดสินใจที่ดี ผู้ปฏิบัติต้องถามตัวเองตลอดเวลาว่า จะอย่างไรถึงจะทำให้เวลาในการเริ่มการรักษาผู้ป่วยใช้เวลาน้อยที่สุดซึ่งจะต้องเริ่มตั้งแต่การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยถึงอาการสำคัญของโรคในกลุ่มนี้ตลอดจนจัดเตรียมอุปกรณ์ และยาไว้ให้พร้อมที่สุดจะสามารถนำไปใช้ได้ทันทีที่ผู้ป่วยมาถึงห้องฉุกเฉิน

ในอนาคตหลักการรักษา reperfusion จะต้องครอบคลุมกว้างขึ้น โดยเพิ่มจากการดูที่ระดับ epicardial vessel ไปยังระดับ microcirculation เพื่อที่จะรักษากล้ามเนื้อหัวใจให้ได้มากที่สุด ดังนั้นจึงจะต้องติดตามถึงความรู้ใหม่ๆ ที่จะมาเปลี่ยนแปลงการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน

## เอกสารอ้างอิง

1. Chesbro JH, Rauch U, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenesis of thrombosis in coronary artery disease. *Haemostasis* 1997; 27(suppl 1): 12-18
2. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Hoft JI, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, Fuster V. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1233-8
3. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 35-41
4. Fibrinolytic Trialists collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic therapy trialists (FTT) collaborative group (published erratum appears in *Lancet*. 1994; 343: 742) *Lancet* 1994; 343: 311-22
5. TIMI investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia* (see comments.) *Circulation* 1994; 89:1545-56
6. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndrome. *Heart* 2000; 83: 361-66
7. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization: its role in acute coronary syndromes and interventions. *Herz* 1999; 24: 558-75
8. Sinapius D. Relationship between coronary-artery thrombosis and myocardial infarction [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1972; 97: 443-8
9. Bayer AJ, Chadha J, Farag RR, Pathy MS. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:263-6
10. Madias JE, Madias NE, Hood WB Jr. Precordial ST-segment mapping II: effects of oxygen inhalation on ischemic injury in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1976; 53: 411-7

11. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation* 1975; 52: 360-8
12. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60
13. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico, GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus on heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71
14. ISIS-2 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70
15. The GUSTO investigators. An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82
16. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-8
17. The Global Use of Strategies to Open Occluded coronary Arteries in Acute Coronary syndrome (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A Clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8
18. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Cousement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2720-32
19. Cannon CP, Thompson B, McCabe CH, Mueller HS, Kirshenbaum JM, Herson S, Nasmith JB, Chaitman BR, Braunwald E. Predictors of non-Q-wave acute myocardial infarction in patients with acute ischemic syndromes: an analysis from the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III trials. [see comments]. *Am J Cardiol* 1995; 75: 977-81
20. Cohe M, Demers C, Gurfinks EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave coronary Events study. Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52
21. Ragmin F, Wallentin L, Swahn E, Kontny F, Husted S, Lagerqvist B, et al. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC III prospective randomized multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in coronary artery disease investigators. *Lancet* 1999; 354: 701-7
22. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1988; 1: 921-3
23. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complications: effect of timing, dosage, and infarct location [published erratum appears in *Circulation*. 1989; 79: 1151]. *Circulation* 1988; 78: 906-19
24. Yusuf S, MacMahon S, Collins R, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92
25. ISIS-4 (Fourth International study of infarct survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction [see comments]. *Lancet* 1995; 345: 669-85
26. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Staeky IR, Carlier MF, Julain DG, Whitehead A, Bertrand ME, Coll JJ, Pedersen OL, Lie KI, Santoni JP, Fox KM. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomized placebo-controlled trial. Incomplete infarction. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751-6
27. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials [see comments]. *Circulation* 1998; 97: 2202-12
28. Reader GS, Gersh BJ. Acute myocardial infarction. In: Stein JH, editor, *Stein's internal Medicine*, St Louis Mosby - year book 1994. 169-89
29. Zaack SM, Leibson PR, Calvin JE, Parrilo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 107-18