The Journal of Chulabhorn Royal Academy
eISSN : 3027-7418 (Online)

Research article

การศึกษาการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจด้วยยา metoprolol เทียบกับยา metoprolol ร่วมกับ ivabradine ในขณะตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ

Heart rate reduction during Coronary computed tomography angiography: A randomized comparison of metoprolol alone vs metoprolol plus ivabradine

สิริลักษณ์ ยิ้มเจริญ[1*], บุศดี ศรีลาวงษ์[2], พัชราภรณ์ เสาร์แดน[2]
Sirilak Yimcharoen[1*], Busadee Srilawong[2], Patcharaporn Sao-dan[2]

[1]หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มงานอายุรกรรม
[1]Division of Cardiology, Department of Medicine, Uttaradit Hospital
[2]กลุ่มการพยาบาล โรงพยาบาลอุตรดิตถ์
[2]Nursing Service Organization, Uttaradit Hospital

*Corresponding Author, e-mail: sirilak0145@gmail.com

Received: 2 July 2024; Revised: 25 April 2025; Accepted: 9 May 2025

บทคัดย่อ

หลักการ: การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ เป็นวิธีที่สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ ก่อนทำมีความจำเป็นที่ต้องควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงด้วยยา beta blocker และ ยา ivabradine เพื่อให้ได้คุณภาพของภาพที่ดี **วัตถุประสงค์:** ศึกษาถึงการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ได้รับยา metoprolol 200 มิลลิกรัม และ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine ขนาด 2.5 มิลลิกรัม และ ขนาด 5 มิลลิกรัม เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ก่อนทำการเอกซเรย์ รวมทั้งศึกษาคุณภาพของภาพรังสี **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาในรูปแบบของ Randomized Control Trial ในผู้เข้าร่วมการวิจัยที่คาดว่ามีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ เก็บข้อมูลอัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตขณะมาถึงห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หลังกินยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง และหลังจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไปแล้ว 30 นาที **ผลการศึกษา:** ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 72 คน แต่ละกลุ่มมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 24 คน เมื่อทำการวัดอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับยาไป 1 ชั่วโมง พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่ต่ำกว่า 65 ครั้งต่อนาที มากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม คิดเป็นร้อยละ 95.83 และพบว่าอัตราการลดลงของการเต้นของหัวใจ ลดได้สูงถึง 22.21±7.06 ครั้ง/นาที ในกลุ่มที่ได้ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 2.5 มิลลิกรัม อัตราการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 20.38±6.66 ครั้ง/นาที และ กลุ่มที่ได้ metoprolol 200 มิลลิกรัม พบอัตราการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 17.63±6.48 ครั้ง/นาที แต่ทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.067) สำหรับคุณภาพของภาพในกลุ่มที่ได้ metoprolol 200 มิลลิกรัมร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม พบการเกิด artifact น้อยกว่ากลุ่มอื่น **สรุป:** metoprolol ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม หลังรับประทานยา 1 ชั่วโมง สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้มากที่สุด และคุณภาพของภาพรังสีดีที่สุด

คำสำคัญ: เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ, ivabradine, metoprolol

Abstract

Background: Coronary CT angiography (CCTA) is a first line investigation in patients with suspected coronary artery disease. Heart rate control using beta blockers and ivabradine improves the image quality and diagnostic accuracy of CCTA. **Objective:** To establish the efficacy of Metoprolol vs Metoprolol plus Ivabradine one hour before CCTA for the heart rate reduction and thus improving CCTA quality. **Methods:** Patients undergoing CCTA meeting inclusion criteria were randomized into three groups. Arm I was administered

© Chulabhorn Royal Academy. Terms and conditions of Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY NC ND 4.0) apply

metoprolol 200 mg., Arm II was administered metoprolol 200 mg. plus ivabradine 2.5 mg. while Arm III was administered metoprolol 200 mg plus ivabradine 5 mg. one hour before scan. Blood pressure, heart rate before, during and after scan were recorded. **Results:** A total of 72 patients were included in the study, 24 patients in each group. Target heart rate of ≤ 65 bpm was achieved in 95.8% of Arm III. Heart rate reduction in Arm I was 17.63±6.48, in Arm II was 20.38±6.66 and in Arm III was 22.21±7.06 (p=0.06). CCTA image quality with Arm III had high diagnostically coronary segments imaging compared to Arm I and II. **Conclusion:** Metoprolol and ivabradine 5 mg. are an established effective heart rate reducing agent and good image quality in patients undergoing CCTA.

Key words: Coronary CT angiography, ivabradine, metoprolol

บทนำ (Introduction)

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Coronary artery disease, CAD) เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต โดยอัตราการเสียชีวิตทั่วโลกจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบคิดเป็นร้อยละ 31[1,2] ในปัจจุบันวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบคือการสวนหัวใจ แต่เนื่องจากเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงสูง จึงได้มีการนำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ (Coronary computed tomography angiography, CCTA) ซึ่งเป็นการตรวจที่ไม่ลุกล้ำมาใช้ทดแทนการสวนหัวใจ[3] โดยพบว่าการทำ CCTA มีความไวในการวินิจฉัยหลอดโรคเลือดหัวใจตีบ (sensitivity) อยู่ที่ร้อยละ 95 และความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ร้อยละ 96[4,5]

หลักการสำคัญในการตรวจ CCTA เพื่อให้สามารถวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้อย่างแม่นยำ ขึ้นอยู่กับเทคนิคและผู้รับการตรวจ โดยการเต้นของหัวใจควรมีความสม่ำเสมอและอัตราการเต้นของหัวใจที่เหมาะสมควรต่ำกว่า 65 ครั้งต่อนาที[6,7] ซึ่งพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่ช้าจะทำให้ได้คุณภาพของภาพที่ดี ดังนั้นถ้าพบว่าผู้รับการตรวจมีอัตราการเต้นของหัวใจที่เร็วกว่า 65 ครั้งต่อนาที จะมีการให้ยาในการควบคุมการเต้นของหัวใจ โดยประกอบไปด้วย

Beta-blocker เป็นยากลุ่มแรกที่ใช้ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในการทำ CCTA ซึ่งส่งผลให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง และทำให้แรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเบาลง โดยส่วนมากที่ใช้คือ metoprolol[9,10] ในรูปแบบรับประทานเนื่องจากปลอดภัยและราคาไม่แพง ข้อควรระวังคือยากลุ่มนี้สามารถทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงได้

ยากลุ่มที่ 2 คือ Ivabradine[11–13] เป็นยากลุ่มใหม่ที่สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจเพียงอย่างเดียว โดยไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ ไม่ส่งผลต่อการบีบตัวของหัวใจ มีระดับยาสูงสุดในเลือดหลังรับประทานยาประมาณ 1 ชั่วโมง

ในปัจจุบันมีการนำ metoprolol และ ivabradine มาลดอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการทำ CCTA อยู่หลายการศึกษาซึ่งมักจะเป็นการให้ก่อนการทำ CCTA ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ 1-5 วัน การให้ยาก่อนทำ CCTA มีการศึกษาไม่มาก ขนาดของ metoprolol และ ivabradine ที่ได้มักมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา [14–16]

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีความตั้งใจที่จะศึกษาถึงการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ที่ได้รับยา metoprolol และ metoprolol ร่วมกับ ivabradine ในขนาดต่าง ๆ ก่อนที่จะได้รับการทำ CCTA เป็นเวลา 1 ชั่วโมง รวมทั้งศึกษาถึงคุณภาพของภาพรังสีที่ได้จากการทำ CCTA

วิธีการศึกษา (Method)

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาชนิดสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (Randomized Control Trial, RCT) ชนิด double blind โดยแบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาที่จะได้รับยาก่อนได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจที่โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ (CCTA) ออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 ได้รับยา metoprolol 200 มิลลิกรัม (M), กลุ่มที่ 2 ได้รับยา metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับยา ivabradine 2.5 มิลลิกรัม(M+IV2.5) และกลุ่มที่ 3 ได้รับยา metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับยา ivabradine 5 มิลลิกรัม(M+IV5) ด้วยวิธี block randomization โดยมีการเก็บข้อมูลของอัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตตั้งแต่ผู้เข้าร่วมวิจัยมาถึงห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หลังจากรับประทานยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง และหลังจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ (CCTA) เสร็จแล้ว 30 นาที รวมทั้งเก็บภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ ในช่วงระหว่างวันที่ 10 เมษายน 2566 ถึงวันที่ 29 เมษายน 2567 การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยและผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ เลขที่โครงการวิจัย 9/2566

ประชากรศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยคือผู้ที่เข้ารับการตรวจที่อายุมากกว่า 18 ปีที่มีอาการแน่นหน้าอก เหนื่อย หรือใจสั่น ที่สงสัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ (sinus rhythm) ร่วมกับมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 70 ครั้งต่อนาที และความดันโลหิตมากกว่า 110/70 มิลลิเมตรปรอท ขณะถึงห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไฟฟ้าสำหรับเกณฑ์ในการคัดออกคือ ผู้เข้ารับการตรวจที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ มีภาวะไตเสื่อม (Glomerular Filtration Rate, GFR < 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร), มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ มีประวัติการใส่ขดลวดหัวใจหรือ การผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือด

มีประวัติการใส่ขดลวดหัวใจหรือ การผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดหัวใจมาก่อน มีประวัติแพ้สารทึบรังสีไอโอดีน มีการใช้ยาประจำในกลุ่ม beta blocker, ivabradine หรือ calcium channel blocker ชนิดที่ลดอัตราการเต้นของหัวใจได้

เทคนิคเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ(CCTA)และการแปลผลคุณภาพของภาพรังสี

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่อง 128-slice, Siemens medical systems, Germany ตัดความหนา 0.6 เซนติเมตรต่อสไลด์, ค่าความต่างศักย์ของหลอดเอกซเรย์ 120 กิโลโวลต์ ค่ากระแสไฟฟ้าของหลอดเอกซเรย์ 700-900 eff. mAs. หลังจากทำ non-contrast AP scout image แล้วใช้ ECG gating ร่วมกับ test-bolus technique โดยใช้ความเร็วในการฉีดสารทึบรังสี 5 มิลลิตร/วินาที ปริมาณสารทึบรังสี 50-80 มิลลิตร ทำการเก็บภาพหลอดเลือดหัวใจ 4 เส้น ประกอบไปด้วย Left main coronary artery (LM), Left anterior descending (LAD), Left circumflex (LCX), Right coronary artery (RCA) โดยการแปลผลคุณภาพของภาพรังสี จะแบ่งออกเป็น 1. ไม่มี artifact 2. artifact เล็กน้อย คือ หลอดเลือดมีความเบลอเล็กน้อย แต่ยังเห็นขอบหลอดเลือดได้ชัดเจน 3. ภาพที่ไม่สามารถแปลผลได้ (unreadable) คือ หลอดเลือดมีความเบลอมาก เห็นขอบหลอดเลือดไม่ชัดเจน หรือ หลอดเลือดหัวใจไม่ต่อเนื่องเป็นเส้นเดียวกัน โดยกลุ่ม 1 และ 2 ไม่ส่งผลต่อคุณภาพการอ่านภาพรังสี

ความปลอดภัย

มีการติดตามอาการของผู้เข้ารับการตรวจหลังจากออกจากห้องตรวจนานประมาณ 30 นาที โดยมีการสอบถามอาการเวียนศีรษะ หน้ามืด และวัดความดันโลหิต วัดอัตราการเต้นของหัวใจ ทุก 15 นาที ถ้าพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 50 ครั้งต่อนาที และหรือความดันโลหิตต่ำกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอท จะนำผู้เข้ารับการตรวจมานอนพักที่เตียง ให้สารน้ำ และดูแลต่อเนื่อง

ขนาดตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรม และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ตามการศึกษาของ A.I. Guaricci et al. ใน Heart rate control with oral ivabradine in computed tomography coronary angiography: A randomized comparison of 7.5 mg vs 5 mg regimen[15] พบว่าค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจในขณะเข้ารับการตรวจ CCTA ในกลุ่มที่ได้รับ beta blocker อยู่ที่ 61.1 ครั้งต่อนาที กลุ่มที่ได้รับ betablocker และ ivabradine 5 mg อยู่ที่ 56.4 ครั้งต่อนาที การประมาณการขนาดตัวอย่างได้ใช้วิธี The output of the sample size calculation from n4Studies : For a randomized controlled trial with continuous outcome
Mean in a treatment group = 56.40, SD. in a treatment group = 5.50
Mean in a control group = 61.10, SD. in a control group = 6.30
Ratio (control/treatment) = 1.00
Alpha (α) = 0.05, Z alpha/2 = 1.645
Beta (β) = 0.20, Z(0.800) = 0.841621
Sample size: Treatments = 22, Controls = 22 , estimate total sample size = 66 (รวม drop out กลุ่มละ 10%)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ลักษณะทางประชากร ลักษณะทางคลินิก โดยแสดงค่าเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติ paired Student's t-test, 1 way ANOVA สำหรับศึกษาความแตกต่างระหว่างกลุ่มข้อมูล ค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อค่า $p<0.05$ โปรแกรมที่ใช้วิเคราะห์ทางสถิติคือ Spss version 25

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการส่งมาทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจมีทั้งหมด 168 คน ไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้เนื่องจากหัวใจเต้นช้ากว่า 60 ครั้งต่อนาที หรือความดันโลหิตต่ำกว่า 110/70 มิลลิเมตรปรอท จำนวน 34 คน ได้รับยา beta blocker, ivabradine หรือ calcium channel blocker มาก่อน จำนวน 62 คน ทำให้เหลือผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 72 คน ซึ่งได้รับการสุ่มเพื่อเข้าร่วมวิจัยออกเป็น 3 กลุ่ม ด้วยวิธี block randomization เป็นชนิด block of 6 โดยพบว่าแต่ละกลุ่มจะมีผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มละ 24 คน ลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา

	M (n=24)	M+ IV 2.5 mg (n=24)	M+ IV 5 mg (n=24)	P-value
อายุ (ปี), mean (±SD)	61.75±7.37	63.17±13.16	61.21±12.31	0.824
เพศ (n, ร้อยละ)				
ชาย	7(29.2)	7(29.2)	11(45.8)	0.375
หญิง	17(70.8)	17(70.8)	13(54.2)	
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	26.01±4.37	25.39±4.53	26.26±5.29	0.413
เบาหวาน (n, ร้อยละ)	8(33.3)	13(54.2)	7(29.2)	0.163
ความดันโลหิตสูง (n, ร้อยละ)	17(70.8)	17(70.8)	17(70.8)	1.000
ไขมันในเลือด (n, ร้อยละ)	13(54.2)	16(66.7)	17(70.8)	0.457
สูบบุหรี่ (n, ร้อยละ)	0(100)	0(100)	0(100)	1.000

ผู้ร่วมการวิจัยทั้งหมดได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ ได้รับการวัดอัตราการเต้นของหัวใจและวัดความดันโลหิต 3 ช่วงระยะเวลาคือ เมื่อมาถึงห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หลังจากได้รับประทานยา 1 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเวลาที่นำผู้เข้าร่วมวิจัยเข้ารับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และหลังจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แล้ว 30 นาที พบว่าไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยรายใดที่มีอาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสี ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2: ความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ

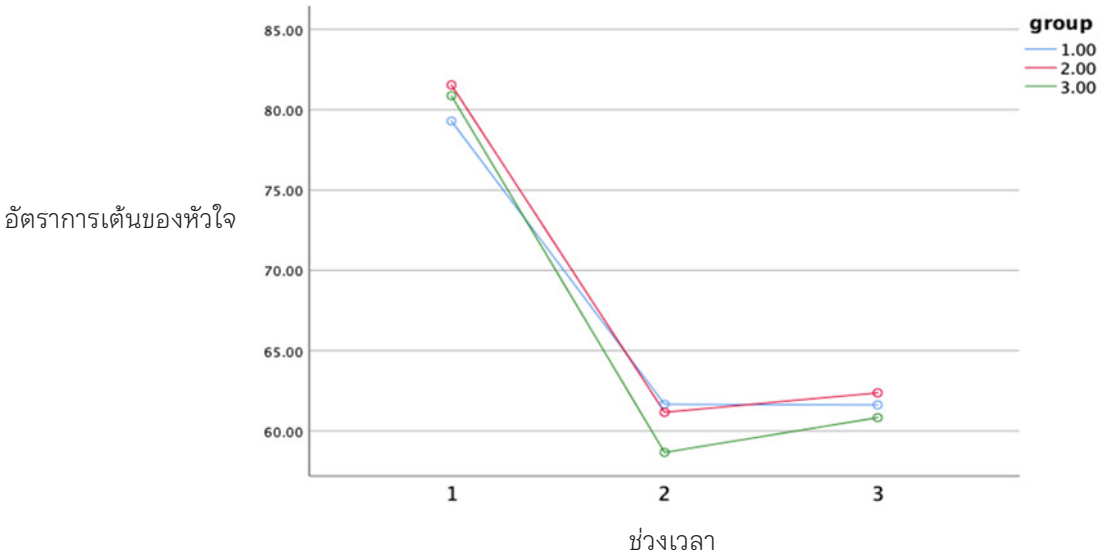
	M (n=24)	M+ IV 2.5 mg (n=24)	M+ IV 5 mg (n=24)	P-value
ความดันเลือดสูงสุดขณะหัวใจบีบตัว ที่ T1 (mean ± SD)	152.63±20.92	163.38±22.81	155.79±23.79	0.244
ความดันเลือดสูงสุดขณะหัวใจบีบตัว ที่ T2 (mean ± SD)	134.50±19.04	140.33±23.59	133.96±136.26	0.488
ความดันเลือดสูงสุดขณะหัวใจบีบตัว ที่ T3 (mean ± SD)	131.25±20.32	134.04±20.02	135.21±19.42	0.779
อัตราการเต้นของหัวใจ ที่ T1 (mean ± SD)	79.29±8.32	81.54±7.59	80.88±7.26	0.588
อัตราการเต้นของหัวใจ ที่ T2 (mean ± SD)	61.67±4.66	61.17±5.27	58.67±5.04	0.091
อัตราการเต้นของหัวใจ ที่ T3 (mean ± SD)	61.63±5.95	62.38±8.33	60.83±5.96	0.738
การลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ(mean ± SD)	17.63±6.48	20.38±6.66	22.21±7.07	0.067
ร้อยละของการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ	21.82±6.21	24.67±6.68	27.12±6.93	0.027

T1= เวลาที่ผู้ป่วยมาถึงห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์, T2= เวลาหลังยาผู้ป่วยรับประทานยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง, T3= เวลาหลังจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แล้ว 30 นาที

จากการศึกษาพบว่าเมื่อวัดอัตราการเต้นของหัวใจหลังจากผู้ร่วมการวิจัยได้รับยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง (ขณะทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์) กลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ต่ำกว่า 65 ครั้งต่อนาที ได้สูงถึง 95.83% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับแค่ metoprolol อยู่ที่ 83.33% และกลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 2.5 มิลลิกรัม ลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ต่ำกว่า 65 ครั้งต่อนาทีได้ 79.16%

นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม ลดได้สูงถึง 22.21±7.06 ครั้ง/นาที แต่ทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.067) ถ้านำข้อมูลมาทำการเปรียบเทียบเฉพาะกลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม จะพบว่าการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p-value 0.021) ในขณะที่เทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 2.5 มิลลิกรัม และกลุ่ม metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม จะพบว่าการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p-value 0.39)

เมื่อทำการเปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจ 3 ช่วงเวลาคือขณะมาถึงห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (ก่อนได้รับยา) ได้รับยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง และหลังจากได้รับการตรวจเอกซเรย์แล้ว 30 นาที โดยเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่มพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจทั้ง 3 ช่วงเวลาในทั้ง 3 กลุ่ม มีความแตกต่างกัน (p-value 0.02) และจากการทำ post hoc analysis พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจหลังจากได้รับยาไปแล้ว 1 ชั่วโมงในแต่ละกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (p-value 0.041, t2.079) แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ดังแสดงในรูปที่ 1

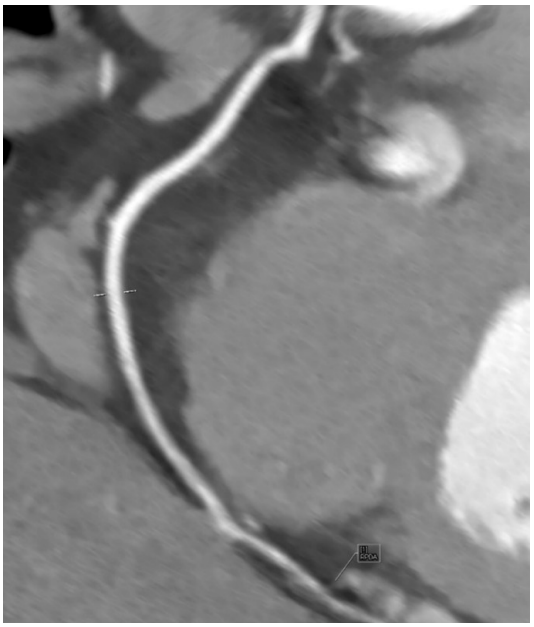


รูปที่ 1: อัตราการเต้นของหัวใจใน 3 กลุ่มการศึกษา และ 3 ช่วงเวลา (1=ขณะมาถึงห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์, 2= ได้รับยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง และ 3=หลังจากได้รับการตรวจเอกซเรย์แล้ว 30 นาที)

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับคุณภาพของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบว่า คุณภาพของภาพรังสีที่สามารถวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยเกิด artifact น้อยที่สุด ผู้รับการตรวจควรมีอัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 65 ครั้งต่อนาที ซึ่งในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม เป็นกลุ่มที่มีผู้รับการตรวจที่อัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 65 ครั้งต่อนาที สูงถึง 95.83% และสูงที่สุดใน 3 กลุ่ม ทำให้ในกลุ่มนี้ได้ภาพรังสีที่มี artifact น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ดังนี้คือ กลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม ไม่พบ artifact ที่ LM, proximal part of LAD และ proximal part of LCX เลย ร้อยละ 100 ส่วนในตำแหน่งอื่นไม่พบ artifact สูงถึงร้อยละ 91.7-95.8 กลุ่มที่ได้รับ metopolol ร่วมกับ ivabradine 2.5 มิลลิกรัม ไม่พบ artifact ในหลอดเลือดอยู่ระหว่างร้อยละ 95.8-83.3 และพบว่ากลุ่มที่ได้เพียงแค่ metoprolol เป็นกลุ่มที่พบ artifact ในหลอดเลือดมากที่สุด ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: ร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ภาพหลอดเลือดหัวใจไม่มี artifact

artery	LM(%)	LAD (%)			LCX(%)		RCA(%)		
group		Proximal	Mid	Distal	Proximal	Mid	Proximal	Mid	Distal
M	95.8	91.7	87.5	87.5	87.5	91.7	83.3	70.8	91.7
M+I V2.5	95.8	91.7	91.7	91.7	91.7	91.7	83.3	83.3	91.7
M+ IV5	100	100	91.7	91.7	100	91.7	95.8	91.7	91.7



ตัวอย่างภาพที่ไม่มี artifact



ตัวอย่างภาพที่มี artifact



ตัวอย่างภาพที่ไม่สามารถแปลผลได้

รูปที่ 2: แสดงตัวอย่างภาพที่ไม่มี artifact, มี artifact เล็กน้อย และภาพที่ไม่สามารถแปลผลได้

อภิปรายผล

การศึกษานี้ต้องการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาต่ออัตราการเต้นของหัวใจขณะทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อให้ได้คุณภาพของภาพที่ดี จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าทุกกลุ่มสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้แต่กลุ่มที่ได้รับ ivabradine ร่วมด้วยจะสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้มากกว่า กลุ่มที่ได้รับเฉพาะ metoprolol ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Guaricci et al.[16], Ansari et al.[14,] Tuyyab et al.[17]

จากการศึกษานี้พบว่า กลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ 27.12% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ ivabradine 2.5 มิลลิกรัม สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้ 24.67% ซึ่งไม่ต่างกับการศึกษาของ Guaricci et al.[16] ที่พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา beta blocker ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม และ 7.5 มิลลิกรัม สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ที่ 22.8% และ 28.9% ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มมากขึ้นตามปริมาณของยาที่ได้รับ เมื่อศึกษาเฉพาะแค่กลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม พบว่าหลังให้ยาไปแล้ว 1 ชั่วโมงอัตราการลดลงของการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 22.2 ± 7.06 ในการศึกษาของ Ansari et al.[14] พบว่ากลุ่มที่ได้รับ metoprolol 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม อัตราการลดลงของการเต้นของหัวใจหลังได้รับยา 1 ชั่วโมง อยู่ที่ 25.03 ± 2.74 จากสองการศึกษา พบว่าอัตราการลดลงของการเต้นของหัวใจไม่แตกต่างกันมากนัก ซึ่งอาจทำให้สามารถนำมาปรับใช้ในอนาคตได้ว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่มีความจำเป็นต้องได้รับยา metoprolol ถึงขนาด 200 มิลลิกรัม เมื่อได้รับร่วมกับยา ivabradine เพื่อลดความเสี่ยงในการทำให้ความดันสูงสุดขณะหัวใจบีบตัวต่ำกว่าที่ต้องการ

ในแง่ของระยะเวลาที่เหมาะสมในการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไฟฟ้าหลังได้รับยา เมื่อทำการเปรียบเทียบเฉพาะการได้รับ metoprolol ใน 3 การศึกษาประกอบด้วย การศึกษาของ Pichler et al.[18] กลุ่มที่ได้รับ metoprolol 50 มิลลิกรัม นาน 2 ชั่วโมงก่อนทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 60 ± 8 ครั้งต่อนาที สำหรับการศึกษาของ Adile et al.[19] พบว่ากลุ่มที่ได้รับ metoprolol 50 มิลลิกรัม ก่อนทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นเวลา 2 วัน พบอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 63.2 ± 1.4 ครั้งต่อนาที สำหรับการศึกษานี้พบว่า กลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม นาน 1 ชั่วโมง อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 61.67 ± 6.5 ครั้งต่อนาที พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย แสดงให้เห็นว่า ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องให้ยาผู้เข้ารับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์กลับไปกินก่อน แต่สามารถให้วันที่ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้เลย แต่ต้องได้รับปริมาณยาที่เหมาะสมเพื่อให้อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ในเกณฑ์ที่ดี

เมื่อศึกษาถึงระยะเวลาหลังจากได้รับ ivabradine พบว่าจากการศึกษาของ Muster et al. [20] กลุ่มที่ได้รับ bisoplol 10 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ bisopolol 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 7.5 มิลลิกรัม เมื่อติดตามอัตราการลดลงของการเต้นของหัวใจที่ 1 ชั่วโมงพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน ซึ่งเหมือนกับการศึกษานี้ที่วัดอัตราการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจที่ 1 ชั่วโมง พบว่าทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน p-value = 0.067 แต่อย่างไรก็ตามอัตราการเต้นของหัวใจในการศึกษานี้พบว่าอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมคือน้อยกว่า 65 ครั้งต่อนาที สูงถึง ร้อยละ 95.83 ในกลุ่มที่ได้รับ ivabradine 5 มิลลิกรัม ร่วมด้วย ซึ่งสูงกว่าอีก 2 กลุ่ม

เป็นเหตุผลที่ทำให้กลุ่มที่ได้รับ ivabradine 5 มิลลิกรัม สามารถประเมินหลอดเลือดหัวใจตีบได้ดีกว่ากลุ่มอื่น นอกจากนี้ยังสามารถกำหนดช่วงเวลาในการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังกินยาว่าสามารถนำผู้เข้าร่วมวิจัยมาตรวจหลังกินยาไปแล้ว 1 ชั่วโมงได้เลย ไม่มีความจำเป็นต้องรอต่ออีก จนถึง 2 ชั่วโมง เหมือนที่กล่าวในการศึกษาของ Muster et al. [20]และ Pichler et al.[18] เพื่อลดอัตราการรอคอยของผู้เข้าร่วมวิจัย

คุณภาพของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม มีคุณภาพของภาพดีที่สุดเนื่องจาก อัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มนี้อยู่ที่ 58.67±5.04 ครั้งต่อนาที ซึ่งต่ำกว่าทุกกลุ่มการศึกษา คล้ายกับการศึกษาของ Patel et al.[21] ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ivabradine อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 60±4 คุณภาพของภาพดีกว่ากลุ่มอื่น นอกจากนี้จะพบว่าจุดสำคัญที่อาจแปลผลได้ไม่ถูกต้องเมื่อหัวใจเต้นเร็วคือ middle RCA ดังแสดงในการศึกษานี้และการศึกษาของ Patel et al.[21]

ในด้านความปลอดภัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับ metoprolol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ ivabradine 5 มิลลิกรัม มีผู้เข้าร่วมการวิจัย 2 คนที่อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 48 ครั้งต่อนาที ซึ่งต่ำกว่า 50 ครั้งต่อนาที แต่ไม่พบว่ามีความดันสูงสุดขณะหัวใจบีบตัวที่ต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท และไม่พบความผิดปกติอื่น ๆ เช่น อาการเวียนศีรษะ อาการผิดปกติทางสายตา

ดังนั้นในการศึกษานี้แสดงให้เห็นกว่าการลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ต่ำลง จะทำให้ได้ภาพเอกซเรย์ที่สามารถแปลผลได้อย่างชัดเจน โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้ ivabradine ร่วมด้วย เนื่องจากสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้มากที่สุด

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนไม่มาก ทำให้พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยเพียงแค่ 2 ราย ที่มีผลข้างเคียงจากยา ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในครั้งหน้าเพื่อติดตามผลข้างเคียงที่เหมาะสมต่อไป และในการศึกษานี้ผู้เข้าร่วมคือกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา beta blocker และ ivabradine มาก่อน ในอนาคต ควรมีการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยา betablocker เป็นประจำแล้วให้ ivabradine ปริมาณที่แตกต่างกันเข้าไปเพื่อศึกษาถึงการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ และนำผลมาปรับใช้ให้เหมาะสมก่อนมาทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

บทสรุป

ทั้งสามกลุ่มการศึกษาพบว่าสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจขณะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ลงได้ และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ivabradine 5 มิลลิกรัม ร่วมด้วย สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้มากที่สุด ส่งผลให้ได้คุณภาพของภาพรังสีที่ดี สามารถประเมินการตีบของหลอดเลือดแดงได้ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Madonna R, Balistreri CR, De Rosa S, et al. Impact of sex differences and diabetes on coronary atherosclerosis and ischemic heart disease. *J Clin Med.* 2019;8(1). doi:10.3390/jcm8010098
2. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(8):849-860. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.074
3. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1724-1732. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031
4. Vanhoenacker PK, Heijenbrok-Kal MH, Van Heste R, et al. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology.* 2007;244(2):419-428. doi:10.1148/radiol.2442061218
5. Groothuis JGJ, Beek AM, Meijerink MR, et al. Positive predictive value of computed tomography coronary angiography in clinical practice. *Int J Cardiol.* 2012;156(3):315-319. doi:10.1016/j.ijcard.2010.11.008
6. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by

the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). J *Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):435-449. doi:10.1016/j.jcct.2016.10.002

7. Groen JM, Greuter MJW, van Ooijen PMA, Willems TP, Oudkerk M. Initial results on visualization of coronary artery stents at multiple heart rates on a moving heart phantom using 64-MDCT. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(5):812-817. doi:10.1097/01.rct.0000226398.43235.6f
8. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA.* 2009;301(5):500-507. doi:10.1001/jama.2009.54
9. Hendriksen LC, Omes-Smit G, Koch BCP, Ikram MA, Stricker BH, Visser LE. Sex-based difference in the effect of metoprolol on heart rate and bradycardia in a population-based setting. *J Pers Med.* 2022;12(6):870. doi:10.3390/jpm12060870
10. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs.* 1986;31(5):376-429.
11. Ferrari R. The ivabradine journey: Table 1. *Eur Heart J Suppl.* 2015;17(suppl G):G1-G9. doi:10.1093/eurheartj/suv059
12. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1777-1784. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.038
13. Simko F, Baka T. Ivabradine and blood pressure reduction: Underlying pleiotropic mechanisms and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:607998. doi:10.3389/fcvm.2021.607998
14. Ansari MM, Ali SS, Mumtaz MH, Ahmad F, Naeem A, Ahmad H. The efficacy of ivabradine alone, metoprolol alone and combination of ivabradine and metoprolol in reducing heart rate among patients undergoing computed tomography coronary angiography. *J Med.* Published online 2018.
15. Qiu S, Shi S, Ping H, Zhou S, Wang H, Yang B. Efficacy of ivabradine versus β-blockers for heart rate reduction during computed tomography coronary angiography: A meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiology. 2016;135(3):133-140. doi:10.1159/000447236
16. Guaricci AI, Maffei E, Brunetti ND, et al. Heart rate control with oral ivabradine in computed tomography coronary angiography: a randomized comparison of 7.5 mg vs 5 mg regimen. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):362-368. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.041
17. Tuyyab F, Khadim R, Farhan S, Siddique AH, Munir F, Iqbal T. EFFICACY OF IVABRADINE, METOPROLOL ALONE VS IVABRADINE PLUS METOPROLOL (COMBINATION) FOR HEART RATE REDUCTION AND HEART RATE VARIABILITY DURING COMPUTED TOMOGRAPHY CORONARY ANGIOGRAPHY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Pak Armed Forces Med J.* 2018;68:S1-4.
18. Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M, et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol.* 2012;109(2):169-173. doi:10.1016/j.amjcard.2011.08.025
19. Adile KK, Kapoor A, Jain SK, et al. Safety and efficacy of oral ivabradine as a heart rate-reducing agent in patients undergoing CT coronary angiography. *Br J Radiol.* 2012;85(1016):e424-8. doi:10.1259/bjr/22102914
20. Muster V, Wallner M, Schmidt A, et al. Heart rate-reducing therapy with add-on ivabradine and bisoprolol before coronary computed tomographic angiography in a fast-track ambulatory setting. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2249-2257. doi:10.1177/0300060518761302
21. Patel N, Sakhi P, Jain S, Jain S, Patel K, Soni K. Ivabradine: A novel drug to control heart of patients undergoing CT coronary angiography. *Scholars J Appl Med Sci.* 2014;2:171-175

การอ้างอิง

สิริลักษณ์ ยิ้มเจริญ, บุศดี ศรีลาวงษ์ และพัชราภรณ์ เสาร์แดน. การศึกษาการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจด้วยยา metoprolol เทียบกับยา metoprolol ร่วมกับ ivabradine ในขณะตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจ.*วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*.2568; 7(2): 157-166. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/269995

Yimcharoen S., Srilawong B., Sao-dan P. Heart rate reduction during Coronary computed tomography angiography: A randomized comparison of metoprolol alone vs metoprolol plus ivabradine. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2025; 7(2): 157-166. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/269995

Online Access

https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/269995