

การศึกษาอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วยล้มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมากและรุนแรงปานกลางที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงระยะเวลา 10 ปี



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR) เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2558  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

30 DAYS MORTALITY OF ACUTE MASSIVE AND SUBMASSIVE PULMONARY EMBOLISM  
TREATED WITH THROMBOLYTIC AGENT AT KING CHULALONGKORN  
MEMORIAL HOSPITAL: A 10 YEARS RETROSPECTIVE STUDY

Miss Sariyah Udae



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์               | การศึกษาอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วยลิ้มเลือด<br>อุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมากและรุนแรงปาน<br>กลางที่ได้รับยาละลายลิ้มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<br>ช่วงระยะเวลา 10 ปี |
| โดย                             | นางสาวซาริยะห์ อุแด  |
| สาขาวิชา                        | อายุรศาสตร์  |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุพจน์ ศรีมหาโชคตะ   |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม | นายแพทย์ จิราณัติ ชลธิ์ศุภชัย  |

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุพจน์ ศรีมหาโชคตะ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(นายแพทย์ จิราณัติ ชลธิ์ศุภชัย)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ นายแพทย์ เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉลาด โสมะบุตร)

ชาริยะห์ อูแด : การศึกษาอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมากและรุนแรงปานกลางที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงระยะเวลา 10 ปี (30 DAYS MORTALITY OF ACUTE MASSIVE AND SUBMASSIVE PULMONARY EMBOLISM TREATED WITH THROMBOLYTIC AGENT AT KING CHULALONGKORNMEMORIAL HOSPITAL: A 10 YEARS RETROSPECTIVE STUDY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. สุพจน์ ศรีมหาโชค, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: นพ. จิราณัติ ชลธิศุภชัย, 45 หน้า.

ที่มา: ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรง (Acute massive and submassive pulmonary embolism) เป็นภาวะที่มีอัตราตายสูง. การรักษาประกอบด้วย การให้ยาละลายลิ่มเลือดและการผ่าตัด. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัด การให้ยาละลายลิ่มเลือดสามารถลดการอุดตัน แก้ไขการไหลเวียนเลือดล้มเหลวได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งการให้ยาละลายลิ่มเลือดสามารถให้ได้ 2 วิธีคือทางเส้นดำและทางเส้นเลือดแดงปอดโดยตรง แต่ข้อมูลมีค่อนข้างจำกัด. การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทั้ง 2 ทางต่อการลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรง

วิธีการวิจัย: การศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทั้งทางเส้นเลือดดำและทางเส้นเลือดแดงปอดจำนวน 65 คน โดยศึกษาอัตราการตายใน 30 วันของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมดและจำแนกออกเป็นวิธีที่ได้รับยา นอกจากนี้ยังศึกษาการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้ยา และการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดซ้ำใน 3 เดือน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 65 คน (อายุ 56 ปี), 56.9% วินิจฉัยเป็น massive pulmonary embolism. ผู้ป่วย 52.3% ได้รับการรักษาโดย intrapulmonary thrombolysis. ผู้ป่วย acute pulmonary embolism มีอัตราการตายใน 30 วันเท่ากับ 26.2% โดยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดดำ มีอัตราตายเท่ากับ 41.9% และ 11.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับทางเส้นเลือดแดงปอด ( $P=0.006$ ). ความดันก่อนการรักษาเท่ากับ  $101.9 \pm 24.2$  mmHg ( $97.6 \pm 25.9$  mmHg ในกลุ่ม systemic thrombolysis,  $105.3 \pm 22.4$  mmHg ในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis,  $P=0.21$ ). ความดันในปอดก่อนการรักษา (RVSP) เท่ากับ  $41.06 \pm 16.66$  mmHg ( $58.4 \pm 18.8$  mmHg ในกลุ่ม systemic thrombolysis,  $55.7 \pm 16.2$  mmHg ในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis,  $P=0.58$ ) ผู้ป่วยจำนวน 6 คน (9.2%) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมี major bleeding โดยทั้งหมดได้รับทางเส้นเลือดดำ (systemic thrombolysis). อัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำในระยะเวลา 3 เดือนเท่ากับ 1.5%

สรุป: โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันยังถือเป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง. การให้ยาละลายลิ่มเลือดถือเป็นการรักษาที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิต. การให้ยาทางเส้นเลือดแดงปอดโดยตรง (intrapulmonary thrombolysis) มีประสิทธิภาพในแง่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังมีความปลอดภัยในแง่การเกิดเลือดออกน้อย.

ที่มา: ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรง (Acute massive and submassive pulmonary embolism) เป็นภาวะที่มีอัตราตายสูง. การรักษาประกอบด้วย การให้ยาละลายลิ่มเลือดและการผ่าตัด. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัด การให้ยาละลายลิ่มเลือดสามารถลดการอุดตัน แก้ไขการไหลเวียนเลือดล้มเหลวได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งการให้ยาละลายลิ่มเลือดสามารถให้ได้ 2 วิธีคือทางเส้นดำและทางเส้นเลือดแดงปอดโดยตรง แต่ข้อมูลมีค่อนข้างจำกัด. การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทั้ง 2 ทางต่อการลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรง

วิธีการวิจัย: การศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทั้งทางเส้นเลือดดำและทางเส้นเลือดแดงปอดจำนวน 65 คน โดยศึกษาอัตราการตายใน 30 วันของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมดและจำแนกออกเป็นวิธีที่ได้รับยา นอกจากนี้ยังศึกษาการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้ยา และการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดซ้ำใน 3 เดือน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 65 คน (อายุ 56 ปี), 56.9% วินิจฉัยเป็น massive pulmonary embolism. ผู้ป่วย 52.3% ได้รับการรักษาโดย intrapulmonary thrombolysis. ผู้ป่วย acute pulmonary embolism มีอัตราการตายใน 30 วันเท่ากับ 26.2% โดยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดดำ มีอัตราตายเท่ากับ 41.9% และ 11.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับทางเส้นเลือดแดงปอด ( $P=0.006$ ). ความดันก่อนการรักษาเท่ากับ  $101.9 \pm 24.2$  mmHg ( $97.6 \pm 25.9$  mmHg ในกลุ่ม systemic thrombolysis,  $105.3 \pm 22.4$  mmHg ในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis,  $P=0.21$ ). ความดันในปอดก่อนการรักษา (RVSP) เท่ากับ  $41.06 \pm 16.66$  mmHg ( $58.4 \pm 18.8$  mmHg ในกลุ่ม systemic thrombolysis,  $55.7 \pm 16.2$  mmHg ในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis,  $P=0.58$ ) ผู้ป่วยจำนวน 6 คน (9.2%) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมี major bleeding โดยทั้งหมดได้รับทางเส้นเลือดดำ (systemic thrombolysis). อัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำในระยะเวลา 3 เดือนเท่ากับ 1.5%

สรุป: โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันยังถือเป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง. การให้ยาละลายลิ่มเลือดถือเป็นการรักษาที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิต. การให้ยาทางเส้นเลือดแดงปอดโดยตรง (intrapulmonary thrombolysis) มีประสิทธิภาพในแง่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังมีความปลอดภัยในแง่การเกิดเลือดออกน้อย.

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 5774019230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: MASSIVE PULMONARY EMBOLISM / / SUBMASSIVE PULMONARY EMBOLISM / INTRAPULMONARY THROMBOLYSIS / CATHETER-DIRECTED THROMBOLYSIS

SARIYAH UDAE: 30 DAYS MORTALITY OF ACUTE MASSIVE AND SUBMASSIVE PULMONARY EMBOLISM TREATED WITH THROMBOLYTIC AGENT AT KING CHULALONGKORNMEMORIAL HOSPITAL: A 10 YEARS RETROSPECTIVE STUDY. ADVISOR: ASSOC. PROF. SUPHOT SRIMAHACHOTA, M.D., CO-ADVISOR: JIRANUT CHOLTEESUPACHAI, M.D., 45 pp.

Background: Acute massive pulmonary embolism (PE) is a serious life-threatening condition. In patients who is contraindicated for surgical embolectomy. Medical reperfusion by systemic thrombolysis or intrapulmonary artery thrombolysis are options for treatment. However, the data are still limited.

Objective: To assess mortality and complications of patients with acute PE treated with systemic or intrapulmonary thrombolysis.

Method: A retrospective study of consecutive patients with acute PE treated with systemic thrombolysis (systemic group) or intrapulmonary thrombolysis (intraPA group) at King Chulalongkorn Memorial hospital. Demographics, hemodynamics data, complications and mortality were gathered from medical records. Mean and median were used. Chi-square and T-tests were used for compared subgroup.

Results: Sixty five patients were included (mean age 56 years, 56.9% were diagnosed as massive PE, 52.3% were received intraPA thrombolysis). Thirty-day mortality was 26.2% in all PE combine. The 30-day mortality rate was higher in systemic group compared to intraPA group (41.9% and 11.7% in systemic and intraPA group, respectively,  $P= 0.006$ ). Pre-treatment blood pressure (SBP) was  $101.9 \pm 24.2$  mmHg ( $97.6 \pm 25.9$  mmHg in systemic thrombolysis group,  $105.3 \pm 22.4$  mmHg in intrapulmonary thrombolysis group,  $P= 0.21$ ), Right ventricular systolic pressure was  $41.06 \pm 16.66$  mmHg ( $58.4 \pm 18.8$  mmHg in systemic thrombolysis group,  $55.7 \pm 16.2$  mmHg in intrapulmonary thrombolysis group,  $P= 0.58$ ). Six patients (9.2%) had major bleeding, all of them were on systemic thrombolysis group.

Conclusions: Pulmonary embolism is associated with high mortality rate. The role of intrapulmonary thrombolysis in high risk PE is promising. All-cause mortality and bleeding complication is significantly lower in these group compared to the one who received systemic thrombolysis. A larger, controlled study is needed to prove the efficacy of the intrapulmonary thrombolysis in acute PE.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2015

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

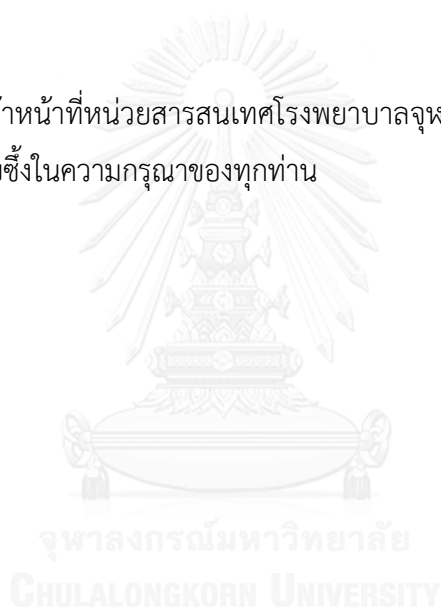
## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือ เป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ และนายแพทย์จิราณีติ ชลธิ์ ศุภชัย

ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ตามลำดับ ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่าดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้

ณ โอกาสนี้

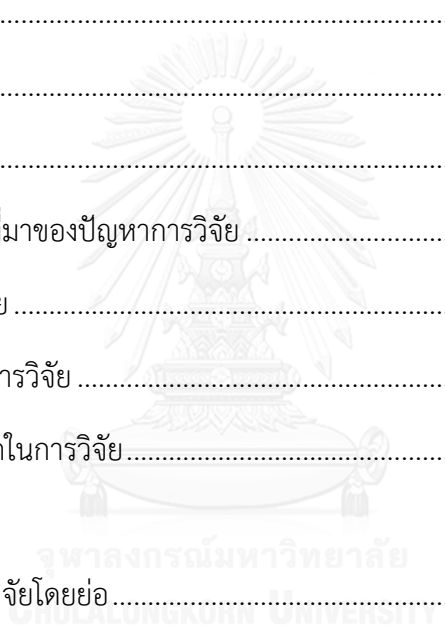
ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยสารสนเทศโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้ความร่วมมือในการ ขอข้อมูล ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่าน



สารบัญ

หน้า

|   |    |
|---|----|
| บทคัดย่อภาษาไทย.....  | ง  |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....   | จ  |
| กิตติกรรมประกาศ.....  | ฉ  |
| สารบัญ.....   | ช  |
| สารบัญภาพ .....   | ฌ  |
| สารบัญตาราง.....  | ญ  |
| สารบัญแผนภูมิ.....  | ฎ  |
| บทที่ 1 บทนำ .....  | 1  |
| 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย .....  | 1  |
| 1.2 คำถามของการวิจัย .....  | 4  |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....   | 5  |
| 1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....   | 6  |
| 6   |    |
| 1.5 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....  | 6  |
| 1.6 ปัญหาทางจริยธรรม .....  | 6  |
| 1.7 ข้อจำกัดการวิจัย.....   | 7  |
| 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย .....  | 7  |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....   | 9  |
| 2.1 โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน (Acute pulmonary embolism).....                            | 9  |
| การวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน.....  | 11 |
| การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มการวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดมีดังนี้ <sup>(6)</sup> ..... | 13 |
| การจำแนกความรุนแรงของลิ้มเลือดอุดตันในปอด.....  | 14 |



|   |    |
|---|----|
| 2.2 การรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด .....                                       | 16 |
| บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....   | 26 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย .....  | 26 |
| 3.2 ระเบียบการวิจัย.....  | 26 |
| 3.3 เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง .....   | 27 |
| 3.4 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย .....                         | 28 |
| 3.5 วิธีการดำเนินการวิจัย.....  | 29 |
| 3.6 การรวบรวมข้อมูล.....  | 29 |
| 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล .....  | 31 |
| บทที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูล .....  | 32 |
| 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด.....   | 32 |
| 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแต่ละวิธี..... | 34 |
| 4.3 ผลการศึกษา .....  | 36 |
| 4.4 ปัจจัยต่อการเกิดการเสียชีวิต (Factors associated 30 days mortality) .....   | 40 |
| 4.5 ปัจจัยต่อการเกิดการเลือดออก (Factors associated bleeding) .....             | 41 |
| บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยอภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....                             | 42 |
| 5.1 สรุปผลการวิจัย .....  | 42 |
| 5.2 อภิปรายผลการศึกษา .....   | 43 |
| 5.3 ข้อเสนอแนะ .....  | 45 |
| รายการอ้างอิง .....   | 1  |
| รายการอ้างอิง .....   | 5  |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....  | 7  |



## สารบัญภาพ

|   |    |
|---|----|
| ภาพที่ 1 แสดงการเกิดภาวะการฉีกขาดของหลอดเลือดจากpulmonary embolism <sup>(6)</sup> ..... | 11 |
|---|----|



## สารบัญตาราง

|  |    |
|--|----|
| ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยนำ (predisposing factors) ในการเกิด venous thromboembolism <sup>(5)</sup> .....                   | 11 |
| ตารางที่ 2 แสดงอาการของผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด <sup>(6)</sup> .....   | 12 |
| ตารางที่ 3 แสดงการให้คะแนนความเป็นไปได้ในการเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด <sup>(6)</sup> .....                           | 13 |
| ตารางที่ 4 แสดงการจำแนกความรุนแรงของโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด.....   | 14 |
| ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยบ่งบอกความรุนแรงของโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด <sup>(5)</sup> .....                                   | 15 |
| ตารางที่ 6 แสดงชื่อยาและขนาดยาละลายลิ่มเลือดที่ได้รับ approve ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอด <sup>(6)</sup> .....       | 18 |
| ตารางที่ 7 แสดงข้อห้ามของการใช้ยาละลายลิ่มเลือด <sup>(5)</sup> .....   | 18 |
| ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด .....  | 33 |
| ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดวิธีที่แตกต่างกัน .....                        | 36 |
| ตารางที่ 10 แสดงอัตราการตายที่ 30 วันของผู้ป่วย pulmonary embolism ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด.....                      | 36 |
| ตารางที่ 11 แสดงสาเหตุของการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วย Massive pulmonary embolism .....                                   | 37 |
| ตารางที่ 12 แสดงผลการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด .....  | 38 |
| ตารางที่ 13 แสดงผลการรักษาเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาด้วยวิธีการแตกต่างกัน .....                                | 39 |
| ตารางที่ 14 แสดงการเกิด recurrent ของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด .....  | 39 |
| ตารางที่ 15 แสดงการเกิด adverse events ของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด .....                                       | 40 |
| ตารางที่ 16 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต (Multivariate analysis factors associated 30 days mortality) .....        | 41 |
| ตารางที่ 17 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออก (Multivariate analysis factors associated bleeding complications)..... | 41 |

## สารบัญแผนภูมิ

|  |    |
|--|----|
| แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของลิ่มเลือดอุดตันและวิธีการให้ยา....   | 34 |
| แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบอัตราการตายที่ 30 วันในผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดวิธีที่แตกต่าง<br>กัน.....                               | 37 |
| แผนภูมิที่ 3 แสดงสาเหตุการเสียชีวิตกลุ่มผู้ป่วย Massive pulmonary embolism ที่ได้รับ<br>systemic และintrapulmonary thrombolysis..... | 38 |
| แผนภูมิที่ 4 แสดงอัตราการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด.....   | 40 |



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรง (Acute massive or submassive pulmonary embolism) เป็นภาวะที่มีอัตราการตายสูงและมีผลต่อภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวโดย International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) พบว่าอัตราการตายในระยะเวลา 90 วัน ประมาณ 17.5%<sup>(1)</sup>. ส่วน Germany-based Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry (MAPPET) พบว่าอัตราการตายในโรงพยาบาลในระยะเวลา 7 วัน ประมาณ 8% ในผู้ป่วยที่สัญญาณชีพคงที่และอัตราการตายประมาณ 25% ในผู้ป่วยที่สัญญาณชีพจรไม่คงที่และอัตราการตาย 65% ในผู้ป่วยที่ได้รับการช่วยชีวิต (Cardiopulmonary resuscitation)<sup>(2)</sup>. ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม massive และ submassive pulmonary embolism นั้นจัดว่ามีการอุดตันของเส้นแดงใหญ่ปอดที่รุนแรงมาก ดังนั้นการทำการฟื้นคืนการไหลเวียนเลือดผ่านปอดได้อย่างรวดเร็วจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทั้งในระยะสั้นและระยะยาวได้ การให้สารละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) นั้นจะมีช่วยสลายลิ่มเลือดอย่างรวดเร็วช่วยฟื้นคืนภาวะการหายใจและหัวใจล้มเหลวได้รวดเร็ว ลดความเสียหายของหัวใจห้องขวา (right ventricle) ลดความดันในปอด (pulmonary pressure) และลดโอกาสการเกิดเป็นซ้ำของลิ่มเลือดอุดตันในปอด (recurrent pulmonary embolism)<sup>(3)</sup>

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันในปัจจุบัน จำเป็นต้องพิจารณา ลักษณะและความรุนแรงของการอุดตันในปอด เพื่อจะมาพิจารณาเลือกการรักษาที่เหมาะสมไม่ว่าจะเป็นการรักษาโดยการให้ยาหรือการทำ intervention.

แนวทางการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดได้มีการเปลี่ยนแปลงมาหลายครั้งในช่วง 10 ปีทั้งในส่วนของ American heart association (AHA) และ European society of cardiology (ESC) ซึ่งสามารถสรุปแนวทางการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดดังนี้

#### 1. Treatment recommendation of pulmonary embolism : ESC 2000 <sup>(4)</sup>

- Thrombolysis therapy is indicated in patient with massive PE, as shown by shock and/or hypotension
- Thrombolytic therapy should be based on objective diagnostic test

- The use of thrombolytic therapy in patient with submassive PE is controversial
- Thrombolytic therapy is not indicated in patient without right ventricular overload

2. ตามแนวทางการให้การรักษของ ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2008<sup>(5)</sup>

| Recommendations: acute treatment   | Class <sup>a</sup> |
|--|--------------------|
| <b>High-risk pulmonary embolism</b>  |                    |
| • Anticoagulation with unfractionated heparin should be initiated without delay in patients with high-risk PE  | I                  |
| • Systemic hypotension should be corrected to prevent progression of RV failure and death due to PE  | I                  |
| • Vasopressive drugs are recommended for hypotensive patients with PE  | I                  |
| • Dobutamine and dopamine may be used in patients with PE, low cardiac output and normal blood pressure  | IIa                |
| • Aggressive fluid challenge is not recommended  | III                |
| • Oxygen should be administered in patients with hypoxaemia  | I                  |
| • Thrombolytic therapy should be used in patients with high-risk PE presenting with cardiogenic shock and/or persistent arterial hypotension   | I                  |
| • Surgical pulmonary embolectomy is a recommended therapeutic alternative in patients with high-risk PE in whom thrombolysis is absolutely contraindicated or has failed   | I                  |
| • Catheter embolectomy or fragmentation of proximal pulmonary arterial clots may be considered as an alternative to surgical treatment in high-risk patients when thrombolysis is absolutely contraindicated or has failed | IIb                |



3. ตามแนวทางการให้การรักษของ AHA 2011<sup>(3)</sup>

Recommendations for Fibrinolysis for Acute PE

1. Fibrinolysis is reasonable for patients with massive acute PE and acceptable risk of bleeding complications (Class IIa; Level of Evidence B).

2. Fibrinolysis may be considered for patients with submassive acute PE judged to have clinical evidence of adverse prognosis (new hemodynamic instability, worsening respiratory insufficiency, severe RV dysfunction, or major myocardial necrosis) and low risk of bleeding complications (Class IIb; Level of Evidence C).

3. Fibrinolysis is not recommended for patients with low-risk PE (Class III; Level of Evidence B) or submassive acute PE with minor RV dysfunction, minor myocardial necrosis, and no clinical worsening (Class III; Level of Evidence B).
4. Fibrinolysis is not recommended for undifferentiated cardiac arrest (Class III; Level of Evidence B)

4. ตามแนวทางการให้การรักษของ ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2014 ให้แนวทางการรักษาดังนี้
- (6)

Class I ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยอย่างมากหรือวินิจฉัยว่าเป็น acute pulmonary embolism แนะนำให้ Heparin ทางเส้นเลือดดำอย่างไม่รอช้า

Class I ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น acute massive pulmonary embolism แนะนำให้ สารละลายลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent)

Class I ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น acute massive pulmonary embolism แนะนำให้ ทำ surgical embolectomy เมื่อมีข้อห้ามในการให้ สารละลายลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent)

Class IIa ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น acute massive pulmonary embolism แนะนำให้ ทำ catheter directed treatment หากมีข้อห้ามให้การทำ surgical embolectomy

Class I ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น acute submassive pulmonary embolism แนะนำให้ทำการดูแลอย่างใกล้ชิด หากมีสัญญาณชีพที่แย่งลง ให้ทำการ reperfusion therapy

Class IIa ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น acute submassive pulmonary embolism แนะนำให้สารละลายลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent) เมื่อไม่มีข้อห้าม

Class IIa ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น acute submassive pulmonary embolism แนะนำให้ทำ surgical embolectomy เมื่อมีข้อห้ามในการให้ สารละลายลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent)

จึงเป็นที่มาของการศึกษา ในการศึกษาผู้ป่วยที่วินิจฉัย acute massive and

submassive pulmonary embolism ที่ได้รับการรักษาโดยการให้สารละลายลิ่มเลือดมีผลการรักษาที่ลดอัตราการเสียชีวิตในระยะเวลา 30 วัน เป็นอย่างไรและมีอัตราการเกิดเลือดออกเท่าไร

MAPPET study ได้ศึกษา mortality ของผู้ป่วยที่เป็น acute massive pulmonary embolism ที่ได้รับ thrombolysis และพบว่า mortality ประมาณ 4.7%<sup>(17)</sup>.

จากการศึกษาของ C.Marti และคณะก็พบว่า การให้สารละลายลิ่มเลือดลด overall mortality (OR; 0.59, 95% CI: 0.36–0.96) ลด pulmonary embolism related mortality (OR: 0.29; 95% CI: 0.14–0.60) และลดการกลับเป็นซ้ำของ pulmonary embolism (OR: 0.50; 95% CI: 0.27–0.94) นอกจากนั้นการให้สารละลายลิ่มเลือดยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกอีกเช่นกัน โดยพบว่ามีโอกาสเกิดเลือดออกรุนแรง (major bleed) ประมาณ 9.9% และเลือดออกในสมอง (intracranial bleeding) ประมาณ 1.7%<sup>(7)</sup>.

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ในการศึกษาผู้ป่วยที่วินิจฉัย acute massive and submassive pulmonary embolism ที่ได้รับการรักษาโดยการให้สารละลายลิ่มเลือดมีผลการรักษาที่ลดอัตราการเสียชีวิตในระยะเวลา 30 วัน เป็นอย่างไรและมีอัตราการเกิดเลือดออกเท่าไร

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### **คำถามหลักของการวิจัย (primary research question)**

อัตราการเสียชีวิตรวม (All cause mortality) ในระยะเวลา 30 วันของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (massive) และรุนแรงปานกลาง (submassive) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) เท่ากับเท่าไร

### **คำถามรองของการวิจัย (secondary research question)**

1. อัตราการเสียชีวิตรวม (All cause mortality) ในระยะเวลา 30 วันของผู้ป่วย และรุนแรงปานกลาง (Submassive) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด (intrapulmonary) เป็นเท่าไร
2. ระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) และ ผลลัพธ์ทางคลินิก (Clinical outcome) ของผู้ป่วย ลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (massive) และรุนแรงปานกลาง (Submassive) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด (intrapulmonary) เป็นอย่างไร

3. อัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดซ้ำ (Recurrent pulmonary embolism) ในระยะเวลา 3 เดือนเป็นเท่าไร
4. อัตราการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (massive) และรุนแรงปานกลาง(Submassive)ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent) เป็นเท่าไร
5. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตและการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดคืออะไร

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

#### วัตถุประสงค์หลัก

ศึกษาอัตราการเสียชีวิตรวม (All cause mortality) ในระยะเวลา 30 วัน ของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (massive) และรุนแรงปานกลาง (Submassive) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent)

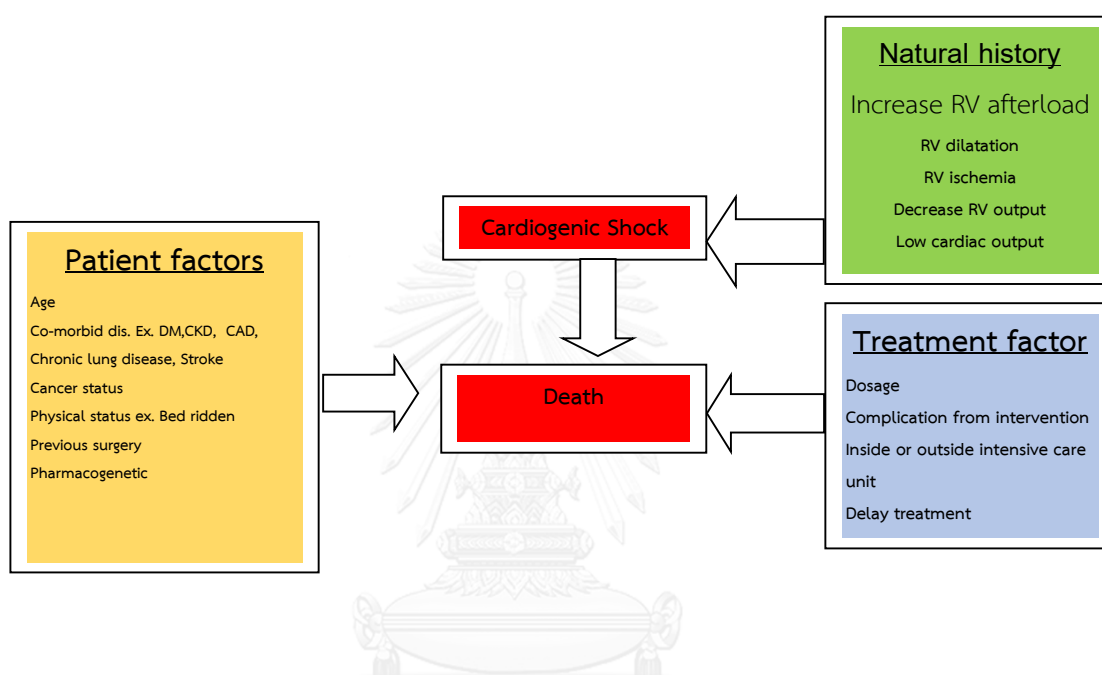
#### วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาอัตราการเสียชีวิตรวม (All cause mortality) ในระยะเวลา 30 วันของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (Massive) และรุนแรงปานกลาง (Submassive) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด(Thrombolytic agent)ทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด(Intrapulmonary)
2. ศึกษาระบบไหลเวียนโลหิต(Hemodynamic) และ ผลลัพธ์ทางคลินิก(Clinical outcome) ของผู้ป่วย ลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (Massive) และรุนแรงปานกลาง(Submassive) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด(Intrapulmonary)
3. ศึกษาอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดซ้ำ ในระยะเวลา 3 เดือน
4. ศึกษาอัตราการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (Massive) และรุนแรงปานกลาง(Submassive)ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent)



5. ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดการเสียชีวิตและการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับละลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent)

#### 1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



#### 1.5 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รูปแบบการวิจัยแบบเชิงพรรณนา (Descriptive study) รวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนทั้งจากแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วง 10 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2557 โดยใช้ electronic database ในการค้นหาผู้ป่วย โดยวิธีการค้นหาคือใช้ ICD10 I26.0-I26.9 (pulmonary embolism) และ ICD9 99.10 (injection or infusion of thrombolytic agent) เก็บข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ค่าผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ และผลการศึกษาหลักคือ อัตราการเสียชีวิตรวม (All cause mortality) ของผู้ป่วยที่ได้รับ Thrombolytic agent ในเวลา 30 วัน

#### 1.6 ปัญหาทางจริยธรรม

1. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยทำการทบทวนเวชระเบียน เก็บข้อมูลผู้ป่วยเป็นความลับ ไม่มีการระบุตัวบุคคล ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลของผู้ป่วย และรายงานผลเป็นภาพรวม

2. การวิจัยนี้ได้ทำตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

**หลักความเคารพในบุคคล** โดยการขอความยินยอมจากผู้ป่วย แต่การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเวชระเบียน ไม่มีการติดต่อเพื่อเก็บข้อมูลโดยตรงจากผู้ป่วย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วย โดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย.

**หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย** ผู้ป่วยจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ อาจมีความเสี่ยงกับผู้ป่วยเพียงเล็กน้อย

**หลักความยุติธรรม** คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกชัดเจน เมื่อพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อตัวผู้ป่วยและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากผลวิจัย ผู้วิจัยจะขอยกเว้นการขอความยินยอมโดยตรงจากผู้ป่วย ทั้งนี้ผู้วิจัยจะขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อใช้เวชระเบียนของผู้ป่วยในการวิจัย

3. การวิจัยนี้จะเริ่มทำการเก็บข้อมูลหลังจากผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมแล้ว

#### 1.7 ข้อจำกัดการวิจัย

1. จำนวนผู้ป่วยมีจำนวนน้อย อาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่าความแตกต่างของสองกลุ่มอาจคลาดเคลื่อนได้
2. เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลังโดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและ discharge summary อาจได้รับข้อมูลไม่ครบถ้วนจากการบันทึกที่ไม่ครบถ้วนสมบูรณ์
3. การศึกษานี้เป็น single center study อาจทำให้ข้อมูลผู้ป่วยมีความกระจายตัวน้อยและอาจไม่ได้หมายรวมถึง ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทยหรือโดยทั่วไป

#### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ทราบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive or submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent)
2. ได้ทราบถึงผลของการรักษาที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ทางหลอดเลือดดำ และฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด (intrapulmonary)
3. ได้ทราบความปลอดภัยของการรักษาที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ทางหลอดเลือดดำ และฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด (intrapulmonary)

4. ได้ทราบอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดซ้ำ (recurrent pulmonary embolism) ในระยะเวลา 3 เดือนหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent)

5. ได้ทราบถึงปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive or submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) เกิดภาวะเลือดออก



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน (Acute pulmonary embolism)

การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดส่วนใหญ่มาจากการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำส่วนขา (deep vein thrombosis) และหลุดเข้าไปในหัวใจห้องขวาไปสู่เส้นเลือดแดงปอด ซึ่งกลไกการเกิดลิ่มเลือดนั้นเกิดจาก 3 ปัจจัย ดังนี้<sup>(3)</sup>

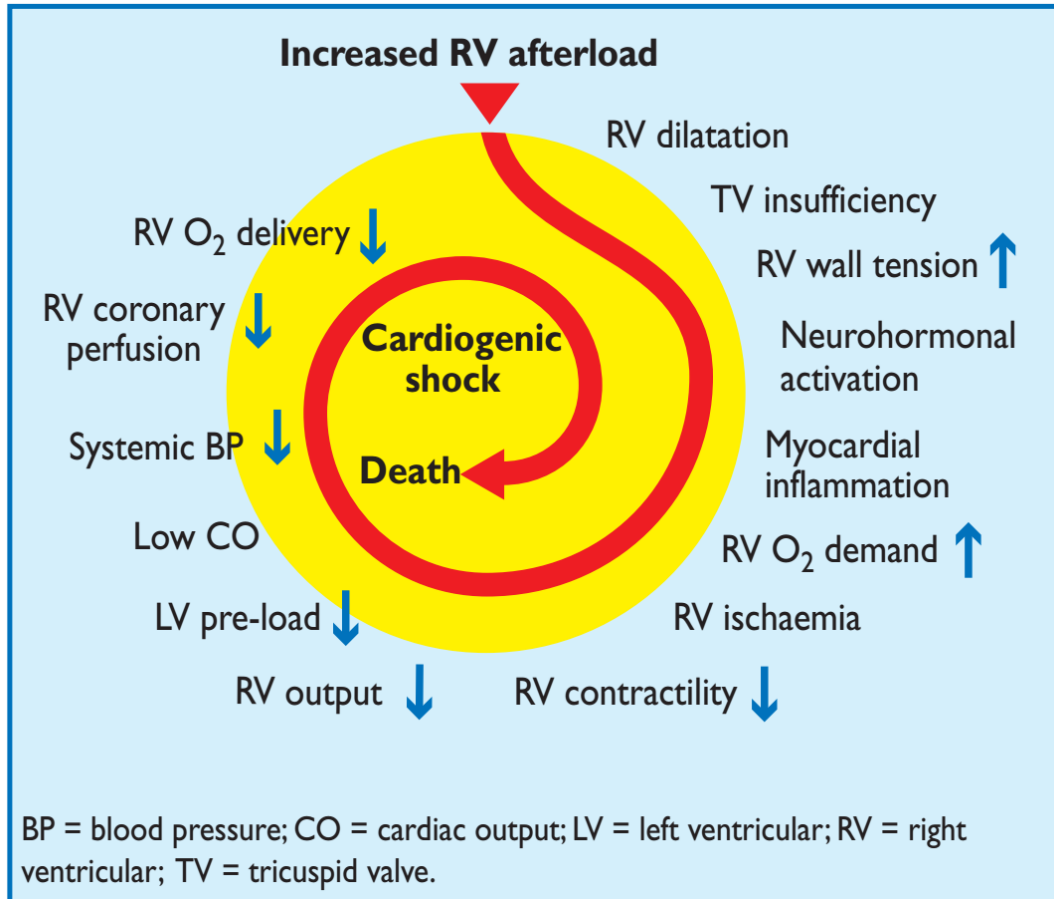
1. มีการบาดเจ็บหรือเสียหายของผนังหลอดเลือด (Endothelial injury)
2. การไหลเวียนของเลือดที่ผิดปกติ (Stasis or turbulence flow)
3. มีการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติของเลือด (blood hypercoagulability)

ผู้ป่วยที่เป็นลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) และ/หรือมี deep vein thrombosis ร่วมด้วยจะมีปัจจัยนำ (predisposing factor) เดียวกัน ปัจจัยนำของการเกิด pulmonary embolism และ deep vein thrombosis หรือที่เรียกเป็นกลุ่มใหญ่คือ venous thromboembolism แสดงไว้ในตาราง

ผลสำคัญตามมาหลังจากมีการอุดตันของลิ่มเลือดในเส้นเลือดแดงปอดคือก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของชีพจรจนกระทั่งเกิดภาวะการไหลเวียนเลือดล้มเหลว เมื่อมีการอุดตันมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ของขนาดหลอดเลือดแดงปอด. เมื่อมีการอุดตันของลิ่มเลือดขนาดใหญ่หรือมีการอุดตันหลายตำแหน่งในหลอดเลือดแดงปอดจะส่งผลต่อการไหลเวียนเลือด เนื่องจากแรงดันของหลอดเลือดจะมากขึ้นจาก 2 กรณี คือ กรณีแรกจากการที่ลิ่มเลือดอุดตันอยู่ กรณีที่สองเกิดจากหดตัวของเส้นเลือดแดงในปอดที่มีมากกว่าภาวะปกติจากการกระตุ้น sympathetic nervous system ซึ่งผลจาก 2 กรณีดังกล่าวนี้จะช่วยกันเพิ่ม after load ของหัวใจห้องขวา (right ventricle) ที่พยายามเพิ่มแรงบีบเลือดออกจากหัวใจห้องขวาให้มากขึ้นจนกระทั่งเกิดการล้มเหลวของหัวใจห้องขวา (right ventricle) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดอาการเหนื่อยหอบที่ออกแรงเพียงเล็กน้อยเนื่องจากเลือดเลี้ยงส่วนของร่างกายไม่เพียงพอ มากกว่านั้นผู้ป่วยบางรายจะมีอาการเป็นลมจากเลือดไหลเวียนสู่สมองได้ไม่เพียงพอเช่นกัน จนเมื่อมีหัวใจล้มเหลวรุนแรง ผู้ป่วยจะมาด้วยการเสียชีวิตฉับพลัน (Sudden cardiac dead)<sup>(5)</sup>

| <b>Predisposing factor</b>                                   | <b>Patient-related</b> | <b>Setting-related</b> |
|--|------------------------|------------------------|
| <b>Strong predisposing factors (odds ratio &gt;10)</b>       |                        |                        |
| Fracture (hip or leg)  |                        | ✓                      |
| Hip or knee replacement                                      |                        | ✓                      |
| Major general surgery  |                        | ✓                      |
| Major trauma   |                        | ✓                      |
| Spinal cord injury   |                        | ✓                      |
| <b>Moderate predisposing factors (odds ratio 2–9)</b>        |                        |                        |
| Arthroscopic knee surgery                                    |                        | ✓                      |
| Central venous lines   |                        | ✓                      |
| Chemotherapy   |                        | ✓                      |
| Chronic heart or respiratory failure                         | ✓                      |                        |
| Hormone replacement therapy                                  | ✓                      |                        |
| Malignancy   | ✓                      |                        |
| Oral contraceptive therapy                                   | ✓                      |                        |
| Paralytic stroke   | ✓                      |                        |
| Pregnancy/postpartum   |                        | ✓                      |
| Previous VTE   | ✓                      |                        |
| Thrombophilia  | ✓                      |                        |
| <b>Weak predisposing factors (odds ratio &lt;2)</b>          |                        |                        |
| Bed rest >3 days   |                        | ✓                      |
| Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel) |                        | ✓                      |
| Increasing age   | ✓                      |                        |
| Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)                  |                        | ✓                      |
| Obesity  | ✓                      |                        |
| Pregnancy/antepartum   | ✓                      |                        |
| Varicose veins   | ✓                      |                        |

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยนำ (predisposing factors) ในการเกิด venous thromboembolism<sup>(5)</sup>



ภาพที่ 1 แสดงการเกิดภาวะการมีไหลเวียนล้มเหลวจากpulmonary embolism<sup>(6)</sup>

CHULALONGKORN UNIVERSITY

### การวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน

เนื่องจากโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันเป็นโรคที่มีความรุนแรงและมีโอกาสเสียชีวิตสูง ดังนั้นจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็ว อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันนั้นเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ ได้แก่ เหนื่อย แน่นหน้าอก หรือเป็นลม ดังนั้นจำเป็นต้องนึกถึงโรคนี้อเสมอ อาการแสดงที่สำคัญคือปริมาณ oxygen ในเลือดต่ำโดยไม่สาเหตุอื่นอธิบาย เมื่อผู้ป่วยมาด้วยอาการและอาการแสดงข้างต้นจำเป็นต้องทำการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง ตารางข้างล่างได้แสดงอาการของผู้ป่วยที่สงสัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน

| Feature                                      | PE confirmed<br>(n = 1880) | PE not confirmed<br>(n = 528) |
|--|----------------------------|-------------------------------|
| Dyspnoea                                     | 50%                        | 51%                           |
| Pleuritic chest pain                         | 39%                        | 28%                           |
| Cough  | 23%                        | 23%                           |
| Substernal chest pain                        | 15%                        | 17%                           |
| Fever  | 10%                        | 10%                           |
| Haemoptysis                                  | 8%                         | 4%                            |
| Syncope                                      | 6%                         | 6%                            |
| Unilateral leg pain                          | 6%                         | 5%                            |
| Signs of DVT (unilateral extremity swelling) | 24%                        | 18%                           |

ตารางที่ 2 แสดงอาการของผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด<sup>(6)</sup>

นอกจากนั้นได้มีการพัฒนาการให้คะแนน(scoring system) เพื่อการวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ได้ดียิ่งขึ้น

| Items  | Clinical decision rule points        |   |
|--|--------------------------------------|---|
|  | Original version <sup>95</sup>       | Simplified version <sup>107</sup>       |
| <b>Wells rule</b>  |                                      |   |
| Previous PE or DVT   | 1.5                                  | 1                                       |
| Heart rate $\geq 100$ b.p.m.                                   | 1.5                                  | 1                                       |
| Surgery or immobilization within the past four weeks           | 1.5                                  | 1                                       |
| Haemoptysis  | 1                                    | 1                                       |
| Active cancer  | 1                                    | 1                                       |
| Clinical signs of DVT  | 3                                    | 1                                       |
| Alternative diagnosis less likely than PE                      | 3                                    | 1                                       |
| <b>Clinical probability</b>                                    |                                      |   |
| Three-level score  |                                      |   |
| Low  | 0–1                                  | N/A                                     |
| Intermediate   | 2–6                                  | N/A                                     |
| High   | $\geq 7$                             | N/A                                     |
| Two-level score  |                                      |   |
| PE unlikely  | 0–4                                  | 0–1                                     |
| PE likely  | $\geq 5$                             | $\geq 2$                                |
| <b>Revised Geneva score</b>                                    | <b>Original version<sup>93</sup></b> | <b>Simplified version<sup>108</sup></b> |
| Previous PE or DVT   | 3                                    | 1                                       |
| Heart rate<br>75–94 b.p.m.<br>$\geq 95$ b.p.m.                 | 3<br>5                               | 1<br>2                                  |
| Surgery or fracture within the past month                      | 2                                    | 1                                       |
| Haemoptysis  | 2                                    | 1                                       |
| Active cancer  | 2                                    | 1                                       |
| Unilateral lower limb pain                                     | 3                                    | 1                                       |
| Pain on lower limb deep venous palpation and unilateral oedema | 4                                    | 1                                       |
| Age $>65$ years  | 1                                    | 1                                       |
| <b>Clinical probability</b>                                    |                                      |   |
| Three-level score  |                                      |   |
| Low  | 0–3                                  | 0–1                                     |
| Intermediate   | 4–10                                 | 2–4                                     |
| High   | $\geq 11$                            | $\geq 5$                                |
| Two-level score  |                                      |   |
| PE unlikely  | 0–5                                  | 0–2                                     |
| PE likely  | $\geq 6$                             | $\geq 3$                                |

ตารางที่ 3 แสดงการให้คะแนนความเป็นไปได้ในการเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด<sup>(6)</sup>

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มการวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดมีดังนี้<sup>(6)</sup>

1. Computed tomographic pulmonary angiography (CTPA)
2. Ventilation–perfusion scintigraphy (V/Q scan)



3. Pulmonary angiography
4. Magnetic resonance angiography (MRA)
5. Echocardiography

### การจำแนกความรุนแรงของลิ่มเลือดอุดตันในปอด

มีความจำเป็นที่จะต้องจำแนกความรุนแรงของผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน เนื่องจากความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยเหล่านี้แตกต่างกัน (In-hospital and 30 day mortality) ซึ่งนอกจากขนาดและตำแหน่งของการอุดตันแล้ว สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงมากกว่าคือ ภาวะ shock หรือความดันต่ำ การทำงานของหัวใจห้องขวาที่ลดลง (right ventricular dysfunction) และผลเลือดที่แสดงหลักฐานของกล้ามเนื้อหัวใจที่มีความเสียหาย (myocardial injury) เมื่อประกอบเข้าด้วยกันแล้วจะสามารถจำแนกผู้ป่วยออกเป็นผู้ป่วยที่ความเสี่ยงที่แตกต่างกัน ซึ่งจะนำไปสู่การเลือกการดูแลรักษาที่เหมาะสม ดังตาราง<sup>(6)</sup>

| PE-related early MORTALITY RISK | RISK MARKERS                    |                        |                        | Potential treatment implications         |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|--|
|                                 | CLINICAL (shock or hypotension) | RV dysfunction         | Myocardial injury      |  |
| <b>HIGH</b><br>>15%             | <b>+</b>                        | <b>(+)<sup>a</sup></b> | <b>(+)<sup>a</sup></b> | <b>Thrombolysis or embolectomy</b>       |
| <b>NON HIGH</b>                 | <b>Inter mediate</b><br>3–15%   | <b>+</b>               | <b>+</b>               | <b>Hospital admission</b>                |
|                                 |                                 | <b>+</b>               | <b>-</b>               |  |
|                                 |                                 | <b>-</b>               | <b>+</b>               |  |
| <b>Low</b><br><1%               | <b>-</b>                        | <b>-</b>               | <b>-</b>               | <b>Early discharge or home treatment</b> |

ตารางที่ 4 แสดงการจำแนกความรุนแรงของโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด

โดยรายละเอียดของปัจจัยต่างๆ ที่เป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของโรคลิ่มเลือดอุดตันนั้นได้จำแนกออกเป็น 3 กลุ่ม คือ อาการของผู้ป่วย การทำงานของหัวใจห้องขวา และสารเคมีในเลือดที่เกิดจากหัวใจทำงานผิดปกติ ซึ่งปัจจัยทั้ง 3 กลุ่มนี้ได้จำแนกรายละเอียดในตารางข้างล่าง

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Clinical markers             | Shock<br>Hypotension <sup>a</sup>  |
| Markers of RV dysfunction    | RV dilatation, hypokinesis or pressure overload on echocardiography<br>RV dilatation on spiral computed tomography<br>BNP or NT-proBNP elevation<br>Elevated right heart pressure at RHC |
| Markers of myocardial injury | Cardiac troponin T or I positive <sup>b</sup>  |

BNP = brain natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal proBNP;  
RHC = right heart catheterization; RV = right ventricle.  
<sup>a</sup>Defined as a systolic blood pressure <90 mmHg or a pressure drop of ≥40 mmHg for >15 min if not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia or sepsis.  
<sup>b</sup>Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) is an emerging marker in this category, but still requires confirmation.

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยบ่งบอกความรุนแรงของโรคกล้ามเนื้ออุดตันในปอด<sup>(5)</sup>

เมื่อมีการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออุดตันในปอดแล้วจำเป็นต้องประเมินพยากรณ์โรคที่เป็นสิ่งคู่กัน เนื่องจากการรักษาและอัตราการเสียชีวิตแตกต่างกัน ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะผู้ป่วยที่วินิจฉัยกล้ามเนื้ออุดตันในปอดที่มีความรุนแรง ซึ่งจะแบ่งความรุนแรงเป็นรุนแรงมากกับรุนแรงปานกลาง ตามความบกพร่องของการไหลเวียนเลือด

### 2.1.1 โรคกล้ามเนื้ออุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (massive pulmonary embolism)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยกล้ามเนื้ออุดตันในปอดที่ความบกพร่องของระบบไหลเวียนเลือดในร่างกาย ทำให้มีความดันตกหรือมีภาวะช็อค โดยที่ค่าความดัน systolic ต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือค่าความดัน systolic ต่ำกว่าค่าความดันเดิม มากกว่า 40 มิลลิเมตรปรอทนานกว่า 15 นาที โดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย (เช่น ภาวะขาดน้ำ เสียเลือด หรือติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น) ซึ่งในกรณีนี้ถือเป็นภาวะฉุกเฉินเร่งด่วน เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูงมาก

หลักเกณฑ์การวินิจฉัยกล้ามเนื้ออุดตันในปอดชนิดรุนแรงมาก ดังนี้<sup>(3)</sup>

- A) Acute pulmonary embolism
- B) Sustained hypotension (SBP < 90 mmHg at least 15 min or required inotropic drug or decrease SBP > 40 mmHg เทียบกับ baseline)
- C) Right ventricular dysfunction in echocardiogram at least 1 criteria
  - Right ventricular dilatation : RV/LV > 0.9
  - Right ventricular systolic dysfunction
- D) Elevate cardiac biomarker (Trop-I > 0.4 ng/ml, Trop-T > 0.1 ng/ml, BNP > 90 pg/ml, NT proBNP > 500 pg/ml )

### 2.1.2 โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงปานกลาง (submassive pulmonary embolism)

ผู้ป่วยที่เป็นลิ่มเลือดอุดตันในปอดที่มีความรุนแรง คือมีหลักฐานที่บ่งชี้ว่า มีการทำงานของหัวใจห้องขวาผิดปกติ มีสารเคมีของหัวใจที่ได้รับความเสียหายออกมาในกระแสเลือด แต่ไม่มีความบกพร่องของระบบไหลเวียนเลือด ความดันเลือดยังคงอยู่ในระดับปกติ คือ ค่าความดัน systolic มากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท<sup>(3)</sup>

- A) Acute pulmonary embolism
- B) Stable blood pressure
- C) Right ventricular dysfunction in echocardiogram at least 1 criteria
  - Right ventricular dilatation : RV/LV > 0.9
  - Right ventricular systolic dysfunction
- D) Elevate cardiac biomarker (Trop-I > 0.4 ng/ml, Trop-T > 0.1 ng/ml, BNP > 90 pg/ml, NT proBNP > 500 pg/ml)

### 2.2 การรักษารโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด

ผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรง สาเหตุหลักของการเสียชีวิตคือหัวใจห้องขวาล้มเหลว ทำให้ไม่สามารถบีบเลือดออกสู่กระแสเลือดไปเลี้ยงอวัยวะได้ การรักษาที่จำเป็น คือการสลายการอุดตันเพื่อให้เลือดสามารถไหลเวียนได้ตามเดิม แต่สิ่งที่จำเป็นเทียบเท่ากับการรักษาที่จำเพาะคือ การรักษาประคับประคอง

ในกรณีที่ความดันตก การให้เพิ่มความดันเลือด เช่น vasopressor drug โดยเฉพาะ norepinephrine จะทำให้ผู้ป่วยมีความดันที่เพียงพอในการเลี้ยงอวัยวะ นอกจากนั้นก็มีหลักฐานเชื่อว่า ยาสามารถกระตุ้นการทำงานของหัวใจห้องขวามากขึ้น ลดโอกาสการเสียชีวิตเฉียบพลันได้.

ผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันรุนแรง จะมี oxygen ในร่างกายในปริมาณต่ำมาก ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยหอบเนื่องจากความไม่เพียงพอของ oxygen ดังนั้นจำเป็นที่จะต้องให้ oxygen ที่เพียงพอ ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถหายใจเองอย่างเพียงพอ จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องพุงการหายใจ (ventilator) จะทำให้ผู้ป่วยได้รับ oxygen ที่เพียงพอขึ้นในการส่งต่อไปยังอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย

### 2.2.1 การรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรงมาก

การรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรงมากตามแนวทางการรักษาของ European society of cardiology (ESC) 2014<sup>(6)</sup> ดังนี้

| Recommendations   | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> | Ref <sup>c</sup> |
|---|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>PE with shock or hypotension (high-risk)</b>   |                    |                    |                  |
| It is recommended that intravenous anticoagulation with UFH be initiated without delay in patients with high-risk PE.   | I                  | C                  |                  |
| Thrombolytic therapy is recommended.  | I                  | B                  | 168              |
| Surgical pulmonary embolectomy is recommended for patients in whom thrombolysis is contraindicated or has failed. <sup>d</sup>  | I                  | C                  | 313              |
| Percutaneous catheter-directed treatment should be considered as an alternative to surgical pulmonary embolectomy for patients in whom full-dose systemic thrombolysis is contraindicated or has failed. <sup>d</sup> | IIa                | C                  |                  |

การให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy) จะให้การอุดตันของหลอดเลือดปอดดีขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับการ anticoagulant อย่างเดียว ช่วยฟื้นคืนการไหลเวียนเลือดและลดโอกาสการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรงมาก (acute massive pulmonary embolism) ได้อย่างมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ยาละลายลิ่มเลือด

ยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิด ซึ่งแต่ละชนิดมีขนาดของการใช้แตกต่างกัน ประสิทธิภาพของยาละลายลิ่มเลือดและผลข้างเคียงโดยเฉพาะการเกิดเลือดออก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ยาละลายลิ่มเลือดที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรง ดังแสดงในตาราง

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Streptokinase</b> | 250 000 IU as a loading dose over 30 minutes, followed by 100 000 IU/h over 12–24 hours    |
|                      | Accelerated regimen: 1.5 million IU over 2 hours   |
| <b>Urokinase</b>     | 4400 IU/kg as a loading dose over 10 min, followed by 4400 IU/kg per hour over 12–24 hours |
|                      | Accelerated regimen: 3 million IU over 2 hours   |
| <b>rtPA</b>          | 100 mg over 2 hours; or  |
|                      | 0.6 mg/kg over 15 minutes (maximum dose 50 mg)   |

ตารางที่ 6 แสดงชื่อยาและขนาดยาละลายลิ่มเลือดที่ได้รับ approve ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอด<sup>(6)</sup>

สำหรับข้อห้ามของการใช้ยา ตามตารางที่แสดงข้างล่าง

#### Absolute contraindications<sup>a</sup>

- Haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin at any time
- Ischaemic stroke in preceding 6 months
- Central nervous system damage or neoplasms
- Recent major trauma/surgery/head injury (within preceding 3 weeks)
- Gastrointestinal bleeding within the last month
- Known bleeding

#### Relative contraindications

- Transient ischaemic attack in preceding 6 months
- Oral anticoagulant therapy
- Pregnancy or within 1 week post partum
- Non-compressible punctures
- Traumatic resuscitation
- Refractory hypertension (systolic blood pressure >180 mmHg)
- Advanced liver disease
- Infective endocarditis
- Active peptic ulcer

ตารางที่ 7 แสดงข้อห้ามของการใช้ยาละลายลิ่มเลือด<sup>(5)</sup>

มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่ศึกษาผลการรักษาของการให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolysis) ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอด ซึ่งทุกการศึกษาพบว่า การให้ยาละลายลิ่มเลือดมีประสิทธิภาพที่ดี สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดที่รุนแรงเป็นสำคัญ นอกจากนี้การให้ยาละลายลิ่มเลือดยังสามารถเพิ่ม functional capacity ช่วยให้หัวใจห้องขวาฟื้นการทำงานตามปกติหรือใกล้เคียงปกติ ลดโอกาสการที่ผู้ป่วยจะมีภาวะความดันในปอดสูง (pulmonary hypertension) และอัตราการเกิดซ้ำของลิ่มเลือดในปอดได้

S. Wan และคณะได้ทำ Meta-analysis ของการศึกษาที่เป็น randomized trial 11 trial โดยมีผู้ป่วยจำนวน 750 คนที่วินิจฉัย acute pulmonary embolism เป็นการเปรียบเทียบการรักษาระหว่างการให้ systemic thrombolysis คู่กับ heparin เทียบกับการให้ heparin อย่างเดียว พบว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเกิด recurrent pulmonary embolism or death (6.7% versus 9.6%; OR 0.67, 95% CI 0.40 to 1.12, P for heterogeneity = 0.48), ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเกิด major bleeding (9.1% versus 6.1%; OR 1.42, 95% CI 0.81 to 2.46). การให้ systemic thrombolysis คู่กับ heparin พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการลดการเกิด recurrent pulmonary embolism or death ในผู้ป่วยที่เป็น Massive pulmonary embolism (9.4% versus 19.0%; OR 0.45, 95% CI 0.22 to 0.92; number needed to treat = 10)<sup>(8)</sup>

C. Marti และคณะได้ทำ systematic review and meta-analysis เปรียบเทียบ systemic thrombolytic therapy plus anticoagulation with anticoagulation อย่างเดียว ในผู้ป่วย acute pulmonary embolism โดยประกอบด้วย 15 การศึกษารวมผู้ป่วย 2057 คน พบว่า Systemic thrombolysis สามารถลด overall mortality อย่างมีนัยสำคัญ (OR: 0.59, 95% CI: 0.36–0.96). นอกจากนี้ Thrombolytic therapy สามารถลด combined endpoint of death or treatment escalation (OR: 0.34, 95% CI: 0.22–0.53) และ PE-related mortality (OR: 0.29; 95% CI: 0.14–0.60) and PE recurrence (OR: 0.50; 95% CI: 0.27–0.94). ในส่วนของ Major hemorrhage ก็พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้ thrombolysis (OR: 2.91, 95% CI: 1.95–4.36) และ intracranial bleeding (OR: 3.18, 95% CI: 1.25–8.11) เช่นกัน<sup>(7)</sup>.

J. Bhuvaneshwaran และคณะ<sup>(9)</sup> ได้ทำการศึกษาผลของ systemic thrombolysis (tenecteplase) คู่กับ heparin ในผู้ป่วย high risk pulmonary embolism ในแง่ของการ improve clinical outcome พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ systemic thrombolysis สามารถฟื้นคืนความดันโลหิตสู่ภาวะปกติ เพิ่มค่า oxygen ในปอด และช่วยฟื้นคืนการทำงานของ right ventricle อย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางด้านล่าง

| Parameter                            | Pretreatment       | At discharge            |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Number of patients                   | 41                 | 40                      |
| Dyspnoea                             | 41/41              | 0/40 <sup>@</sup>       |
| Hemoptysis                           | 5/41               | 0/41 <sup>NS</sup>      |
| Heart rate (min) [Mean $\pm$ SD]     | 123.34 $\pm$ 22.10 | 82.94 $\pm$ 7.73*       |
| SaO <sub>2</sub> (%) [Mean $\pm$ SD] | 87.64 $\pm$ 12.12  | 97.7 $\pm$ 2.5*         |
| RSVP (mmHg) [Mean $\pm$ SD]          | 58.90 $\pm$ 10.57  | 27.27 $\pm$ 13.89*      |
| Patients with RVH                    | 4 (9.76%)          | 1 (2.44%) <sup>NS</sup> |
| Patients with RBBB                   | 7 (17.07%)         | 0 <sup>#</sup>          |

<sup>@</sup>  $P < 0.0001$  using Fisher exact test

\*  $P < 0.0001$  using unpaired t test

#  $P = 0.0117$  using Fisher exact test

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาของ N. Meneveau และคณะ ได้ทำการศึกษาผลของการให้ systemic thrombolysis 2 ตัวเปรียบเทียบกับกันได้แก่ alteplase และ streptokinase ในผู้ป่วยจำนวน 66 คน โดยวิธีการให้ยาแบบ infusion ใน 2 ชั่วโมงในยาทั้ง 2 ตัว การศึกษานี้จะศึกษาผลของ improvement ของ hemodynamic คือ การลดลงของ heart rate การลด Pulmonary pressure การเพิ่ม cardiac output และภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับ systemic thrombolysis นั้นคือภาวะเลือดออก (major bleeding and intracranial bleeding) พบว่าทั้ง alteplase และ streptokinase สามารถลด mean pulmonary pressure (mPAP) ลง 12 mmHg ในเวลา 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่ม infusion และพบว่าลด heart rate หลังจากทำการ infusion อย่างชัดเจน นอกจากนี้พบว่า In hospital major bleeding 20% ในกลุ่มของ alteplase และ 16% ในกลุ่มของ streptokinase. In hospital recurrent pulmonary embolism พบ 2 รายในกลุ่มของ alteplase และ 1 รายในกลุ่มของ streptokinase. นอกจากนี้ยังได้ทำการติดตามต่อเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า มี recurrent pulmonary embolism เกิดขึ้น 2 รายในผู้ป่วยที่ได้รับ streptokinase<sup>(10)</sup>.

### 2.2.2 การรักษาโรคลิ้มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรงปานกลาง

การรักษาลิ้มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรงปานกลาง (submassive pulmonary embolism) แตกต่างจากกลุ่มชนิดรุนแรงมาก (acute massive pulmonary embolism) โดยกลุ่มรุนแรงปานกลางนี้ภาวะความดันเลือดยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ อัตราการเสียชีวิตไม่สูงเท่ากับกลุ่มที่รุนแรงมาก ดังนั้นความเร่งด่วนในการลดการอุดตันของเส้นเลือดปอดยังไม่มากไม่เท่ากับกลุ่ม

รุนแรงมาก(acute massive pulmonary embolism) การรักษาหลักในกลุ่มนี้สามารถให้ anticoagulant อย่างเดียวและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด (intensive monitor) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถมีการอุดตันเพิ่มขึ้นจนสามารถมีภาวะความดันเลือดตกได้เช่นกัน<sup>(11)</sup>

การรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรงปานกลางตามแนวทางการรักษาของ European society of cardiology (ESC) 2014<sup>(6)</sup> ดังนี้

| Recommendations   | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> | Ref <sup>c</sup>   |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>PE without shock or hypotension (intermediate-or low-risk)<sup>d</sup></b>   |                    |                    |                    |
| <b>Anticoagulation: combination of parenteral treatment with VKA</b>  |                    |                    |                    |
| Initiation of parenteral anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic work-up is in progress. | I                  | C                  | 352                |
| LMWH or fondaparinux is the recommended form of acute phase parenteral anticoagulation for most patients.   | I                  | A                  | 273, 274, 281, 353 |
| In parallel to parenteral anticoagulation, treatment with a VKA is recommended, targeting an INR of 2.5 (range 2.0–3.0).  | I                  | B                  | 352, 354           |

ผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดในปอดที่ภาวะความดันโลหิตยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ การให้ยาละลายลิ่มเลือดยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ การศึกษาที่ใหญ่ที่สุดสำหรับผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรงปานกลาง คือ PEITHO trial เป็น multicenter, randomized, double-blind trial โดย G. Meyer และคณะ<sup>(12)</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่เป็น Acute submassive pulmonary embolism จำนวน 1005 คน เปรียบเทียบ tenecteplase plus heparin with placebo plus heparin โดยมี primary outcome คือ death หรือ hemodynamic decompensation (or collapse) ภายใน 7 วันหลังจากทำการ randomization และ main safety outcomes คือ major extracranial bleeding and ischemic or hemorrhagic stroke ภายใน 7 วัน ผลการศึกษาพบว่า Death or hemodynamic decompensation เกิดขึ้น 13 รายใน 506 ราย (2.6%) ใน tenecteplase group เทียบกับ 28 รายใน 499 ราย (5.6%) ใน placebo group (odds ratio, 0.44; 95% confidence interval, 0.23 to 0.87; P = 0.02). สำหรับ Extracranial bleeding เกิดขึ้น 32 ราย (6.3%) ใน tenecteplase group และ 6 ราย (1.2%) ใน placebo group



( $P < 0.001$ ). ดังนั้นการให้ยาละลายลิ่มเลือดใน PEITHO trial สามารถลดโอกาสการเกิดภาวะความดันโลหิตตกอย่างชัดเจน อาการเหนื่อยดีขึ้น (functional capacity) เมื่อตามต่อไป 3 เดือน แต่ในแง่ของอัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกัน

Guideline การรักษา acute pulmonary embolism คือไม่แนะนำให้ให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดชนิดรุนแรงปานกลางทุกราย แต่แนะนำให้ในผู้ป่วยที่เมื่อติดตามอาการแล้วมีโอกาสที่ความดันโลหิตตก หรือผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะมีภาวะการไหลเวียนเลือดที่บกพร่องต่อมาได้<sup>(6)</sup>

| Reperfusion treatment  |     |   |          |
|--|-----|---|----------|
| Routine use of primary systemic thrombolysis is not recommended in patients not suffering from shock or hypotension.   | III | B | 253      |
| Close monitoring is recommended in patients with intermediate-high risk PE to permit early detection of haemodynamic decompensation and timely initiation of 'rescue' reperfusion therapy. | I   | B | 253      |
| Thrombolytic therapy should be considered for patients with intermediate-high-risk PE and clinical signs of haemodynamic decompensation.   | IIa | B | 252, 253 |
| Surgical pulmonary embolectomy may be considered in intermediate-high-risk patients if the anticipated risk of bleeding under thrombolytic treatment is high. <sup>8</sup>                 | IIb | C |          |
| Percutaneous catheter-directed treatment may be considered in intermediate-high-risk patients if the anticipated risk of bleeding under thrombolytic treatment is high. <sup>8</sup>       | IIb | B | 336      |

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดนอกจากให้ทางเส้นเลือดดำซึ่งเป็นการรักษาตามมาตรฐานแล้ว ยังมีการรักษาอีกวิธีหนึ่งคือ catheter intervention<sup>(13)</sup>

Catheter intervention<sup>(14-17)</sup> ยังเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการทำ surgical embolectomy และมีความเสี่ยงในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดดำ (systemic thrombolysis) ซึ่ง catheter intervention ประกอบด้วย 6 categories ได้แก่ thrombus

fragmentation, rheolytic thrombectomy<sup>(18, 19)</sup>, suction thrombectomy<sup>(20)</sup>, rotational thrombectomy, conventional catheter-directed thrombolysis<sup>(21, 22)</sup> และ pharmaco-mechanical thrombolysis<sup>(21, 23)</sup> ซึ่งน่าจะมีความปลอดภัยกว่าการได้ systemic thrombolysis เนื่องจากปริมาณของ thrombolytic agent ที่ใช้มีปริมาณน้อยกว่าแต่ข้อมูลที่มีค่อนข้างจำกัด และยังไม่มี Randomized controlled trial ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพ (efficacy)และความปลอดภัย (safety).

Kenneth V และคณะ<sup>(23)</sup>ได้ทำการศึกษา Efficacy of low dose, locally administrated thrombolysis (Streptokinase) ในผู้ป่วย 7 คนที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Acute massive pulmonary embolism ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ไม่ข้อห้ามทั้ง systemic และ surgical embolectomy โดยให้ streptokinase, 10,000-20,000 units/hour ทาง left or right pulmonary arteryเป็นเวลา 9 to 24 hours. โดยได้ทำการศึกษาผลของการได้ local thrombolysis ต่อการลดลงของ angiographic index of severity และการเพิ่มขึ้นของ oxygenation พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ local thrombolysis มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ angiographic index of severity เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ จาก  $16 \pm 1$  to  $9 \pm 4$  ( $p < .01$ ). มีการเพิ่มขึ้นของ oxygenation อย่างมีนัยสำคัญ

ต่อมา J. Ramon และคณะ<sup>(24)</sup>ได้ศึกษาผลของ Low Intrapulmonary Dosages of Urokinase ต่อ hemodynamic outcome โดยได้ทำการ bolus 500,000 IU of urokinase ตามด้วย continuous infusion of 1,000,000 IU เข้าไปใน right auricle เป็นเวลา 12 h ทำการศึกษาได้ผู้ป่วย 17 คนที่ได้รับการวินิจฉัย acute massive pulmonary embolism ที่ไม่มีข้อห้ามในการให้ systemic thrombolysis และ surgical embolectomy การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ Low Intrapulmonary Dosages of Urokinase มี angiographic index -The Miller index ลดลงจาก  $22.9 \pm 5.9$  to  $9.8 \pm 3.3$  ( $p < 0.001$ ) โดยมี mean improvement ประมาณ 57.2% และผู้ป่วยที่ได้รับ Low Intrapulmonary Dosages of Urokinase มีค่า hemodynamic parameter ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า systolic pulmonary pressure (SPP) ลดลงเฉลี่ยจาก 50.5 mmHg เป็น 33.8 mmHg ( $P < 0.001$ ), diastolic pulmonary pressure (DPP) ลดลงเฉลี่ยจาก 27 mmHg เป็น 18 mmHg ( $P < 0.001$ ) และ mean pulmonary pressure (MPP) ลดลงเฉลี่ยจาก 35 mmHg เป็น 24 mmHg ( $P < 0.001$ ) และผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีค่า oxygenation improvement อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน .

H. Akin และคณะ<sup>(25)</sup>ก็ยังสามารถศึกษาเช่นเดียวกันในการที่ต้องการดูถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น High risk pulmonary embolism โดยได้ enrolled ผู้ป่วยทั้ง massive PE และ submassive PE จำนวน 17 คน ที่ไม่มีข้อห้ามทั้งการให้

systemic thrombolysis และการทำ surgical embolectomy โดยได้ทำการศึกษา Pre- and post-interventional pulmonary artery pressures (PAPs), cardiac biomarkers, tricuspid regurgitation, right ventricular (RV) dilatation และ systolic function ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม massive PE (MPE) นั้น มีจำนวน 5 ราย SPE จำนวน 12 ราย ระยะเวลาในการให้ยา rt-PA อยู่ระหว่าง 10min to 19 hr. Mean doses rt-PA 44 mg and 26 mg ใน MPE and SPE ตามลำดับ และพบว่า PAP ลดลง 11 mmHg (45 mmHg เป็น 34 mmHg) ใน 24 ชั่วโมง อีกทั้งยัง improve RV dilatation และ RV function 76% และ normalized RV dilatation และ RV function 26%. ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม submassive PE (SPE) ในการศึกษานี้ก็ยังสามารถได้ประโยชน์ในแง่ improve hemodynamic โดยพบว่าสามารถลด PAP เทียบก่อนและหลังให้ 14mmHg และยังสามารถ improve RV function อีกเช่นกัน และพบว่ามี bleeding เพียง 1 รายซึ่งเป็น minor bleeding.

W. Kou และคณะ<sup>(26)</sup> มีความคิดที่ว่า standard treatment ในการรักษา acute massive pulmonary embolism คือ systemic thrombolysis แต่ก็ยังมีการทำ catheter directed intervention ใน clinical practice ในผู้ป่วยที่เป็น life threatening pulmonary embolism ซึ่งไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงประสิทธิภาพของการรักษาวิธีนี้ จึงได้ทำ retrospective review ในผู้ป่วย 70 คน ที่วินิจฉัย acute massive pulmonary embolism ในช่วง 10 ปี (from 1997 to 2006) ที่ได้รับการรักษาด้วย catheter directed intervention (CDI) โดย CDI involved suction embolectomy and fragmentation with or without catheter thrombolysis. ผลการศึกษาพบว่า 12 คน ได้รับการรักษาโดย CDI, 7 คน (58%) ได้รับการรักษาโดย CDI หลังจาก fail treatment จาก systemic thrombolysis (100 mg of tissue plasminogen activator), 5 คน (42%) มีข้อห้ามในการให้ systemic thrombolysis Catheter-directed fragmentation and embolectomy ทำในผู้ป่วยทุกราย (100%) catheter-guided thrombolysis ทำในผู้ป่วย 8 ราย (67%). Technical success หมดทุกราย (100%), 10 ใน 12 ราย (83%) อาการคงที่จนถึงวันกลับบ้าน ดังนั้นข้อสรุปของการศึกษานี้คือ ในภาวะที่เป็น Acute massive pulmonary embolism (unstable hemodynamic), CDI ยังเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีข้อห้ามหรือไม่สามารถทนทานการให้ systemic thrombolysis ได้

W. Kou และคณะ<sup>(27)</sup> ได้ทำการรวบรวมข้อมูล Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques ตีพิมพ์ใน J vasc intervention radiology 2009 ได้ โดยได้รวบรวม 35 studies (6 prospective, 29 retrospective) มีผู้ป่วยจำนวน 594 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่วินิจฉัย

acute massive pulmonary embolism และได้รับการรักษาโดย modern technique ของ catheter directed intervention อันได้แก่ mechanical fragmentation and/or aspiration of emboli including rheolytic thrombectomy, and intraclot thrombolytic injection ผลการศึกษาพบว่า pooled clinical success rate from CDT was 86.5% (95% confidence interval [CI]: 82.1%, 90.2%). Pooled risks of minor and major procedural complications were 7.9% (95% CI: 5.0%, 11.3%) and 2.4% (95% CI: 1.9%, 4.3%) ตามลำดับ

M. Verstraete และคณะ<sup>(16)</sup> ได้ทำการเปรียบเทียบ Intravenous and intrapulmonary rt-PA ในการรักษาผู้ป่วย acute massive pulmonary embolism ใน 8 center มีผู้ป่วยจำนวน 34 คน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ intravenous heparin bolus of 5000 IU ตามด้วย 1000 LU/hr. ส่วน thrombolytic agent นั้นใช้ rt-PA ขนาด 100mg ซึ่งแบ่ง bolus 10 mg ต่อด้วย continuous 20 mg/hr over the first 2 hour (dose 50 mg) ทั้งใน systemic และ intrapulmonary หลังจาก 2 ชั่วโมงจะมีการประเมิน clinical improvement และ pulmonary angiographic severity index (Miller index) และจะทำการให้ rt-PA continuous infusion ต่อ 50mg ใน 5 ชั่วโมง โดยตัวแปรที่ศึกษาคือ hemodynamic outcome (systemic blood pressure และ pulmonary pressure) จากผลการศึกษาพบว่า 50 mg rt-PA ให้ใน 2 hours นั้น พบว่า angiographic severity index ลดลง 12% ในกลุ่ม intrapulmonary drug group ( $p < 0.005$ ) และลดลง 15% ในกลุ่ม intravenous drug group ( $p < 0.005$ ); mean pulmonary arterial pressure ลดลงจาก  $31 \pm 7$  to  $22 \pm 6$  mm Hg ( $p < 0.005$ ) ในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis และลดลงจาก  $31 \pm 12$  to  $21 \pm 9$  mm Hg ( $p < 0.005$ ) ในกลุ่ม systemic thrombolysis ตามลำดับ. หลังจากให้ยา 50 mg drip 5 hours angiographic severity index ลดลง 38% จาก baseline ในกลุ่ม intrapulmonary drug group และลดลง 38% ในกลุ่ม intravenous drug group. The mean pulmonary arterial pressure ยังลดลงไปถึง  $18 \pm 7$  ในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis และ  $12 \pm 5$  mm Hg ในกลุ่ม systemic thrombolysis.

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

Descriptive study

#### 3.2 ระเบียบการวิจัย

##### 3.2.1 ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive or submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

##### 3.2.2 ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

กลุ่มผู้ป่วยวินิจฉัยลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive or submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดในแผนกผู้ป่วยฉุกเฉิน แผนกอายุรกรรม และนอกแผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือน มกราคม 2549 ถึงเดือน ธันวาคม 2558 รวมระยะเวลาการศึกษา 10 ปี

##### 3.2.3 หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเพื่อเข้าการศึกษา

###### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion criteria)

1. อายุ  $\geq 18$  ปี
2. ผู้ป่วยมีหลักฐานของลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive and submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. มีหลักฐานของการบ่งชี้ความรุนแรง อย่างน้อย 1 ข้อ ดังนี้
  - a. Echocardiography: ระบุ Right ventricular dysfunction หรือ dilatation
  - b. Blood chemistry : การเพิ่มขึ้นของ troponin-I หรือ troponin-T หรือ BNP หรือ NT-proBNP เป็นต้น

### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยลิ่มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive or submassive pulmonary embolism) ที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent)
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยลิ่มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive or submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ และฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด (intrapulmonary) ในคราวเดียวกัน
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยลิ่มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง (acute massive or submassive pulmonary embolism) ที่ต้องไปทำ ผ่าตัดเอาก้อนเลือดออก (surgical embolectomy) หรือ catheter thrombectomy หลังจากได้ thrombolysis agent

#### 3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

สูตรสำหรับการคำนวณประชากรกลุ่มเดียว ชนิดข้อมูลชนิดนับ

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 pq}{e^2}$$

กำหนดค่า P คืออัตราการตาย จากการศึกษาของ MAPPET(28) เท่ากับ 4.7 % ใน

30 วัน

กำหนดค่า Z คือค่ามาตรฐานใต้โค้งปกติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%(2-tail) เท่ากับ

1.96

กำหนดค่า e คือค่าความคลาดเคลื่อน กำหนดให้เท่ากับ 0.05

N ที่คำนวณได้เท่ากับ  $1.96^2 \times 0.047 \times 0.953 / 0.05^2 = 68$  คน

#### 3.3 เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

สุ่มตัวอย่างโดย Consecutive technique

### 3.4 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย

- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงมาก (**Massive pulmonary embolism**)

**Definition** : โดยการวินิจฉัยนั้นต้องมีข้อ A+B+ C or D

A) Acute pulmonary embolism

B) Sustained hypotension (SBP < 90 mmHg at least 15 min or required inotropic drug or decrease SBP > 40 mmHg เทียบกับ baseline)

C) Right ventricular dysfunction in echocardiogram at least 1 criteria

- Right ventricular dilatation : RV/LV > 0.9

- Right ventricular systolic dysfunction

D) Elevate cardiac biomarker (Trop-I > 0.4 ng/ml, Trop-T > 0.1 ng/ml, BNP > 90 pg/ml, NT proBNP > 500 pg/ml )

- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรงปานกลาง (**Submassive pulmonary embolism**)

**Definition** : โดยการวินิจฉัยต้องมีข้อ 1 + 2 + 3

C) Acute pulmonary embolism

D) Stable blood pressure

E) ข้อ C or D ใน Massive PE

- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง (**Non massive or low risk pulmonary embolism**)

**Definition** : Acute pulmonary embolism and absence of clinical marker as define in massive and submassive PE

- Stroke

definition was an episode of acute neurological dysfunction

presumed to be caused by ischemia or hemorrhage, persisting  $\geq 24$

hours or until death

- Bleeding definition <sup>(29)</sup>

○ Major :

- Any intracranial bleeding (excluding microhemorrhages 10 mm evident only on gradient-echo MRI)
  - Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of 5 g/dL
  - Fatal bleeding (bleeding that directly results in death within 7 days)
- Minor : Clinically overt (including imaging), resulting in hemoglobin drop of 3 to 5 g/dL
- Minimal : Any overt bleeding event that does not meet the criteria above

### 3.5 วิธีการดำเนินการวิจัย

1. ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนทั้งจากแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 10 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2549 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2558 โดยใช้ electronic database ในการค้นหาผู้ป่วย โดยวิธีการค้นหาคือใช้ ICD10 I26(pulmonary embolism) (I26.0-I26.9) และมีรหัส ICD9CM คือ 99.10 เพื่อยืนยันการได้ยา thrombolysis agent จริงตามที่ลงรหัสหรือในบางรายไม่ลงรหัสแต่ได้รับยา thrombolysis agent ผู้ทำการวิจัยจะทำการค้นหาเพื่อยืนยันการได้ thrombolytic agent ใน summary note ในผู้ป่วยทุกรายและทำการคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ thrombolytic agent เท่านั้น
2. คัดผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับการผ่าตัดลิ่มเลือดออก คัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดเท่านั้น
3. เก็บข้อมูลโดยบันทึกลงในแบบฟอร์ม case record form (CRF)
4. วิเคราะห์ข้อมูล

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล

- รวบรวมข้อมูลจากประวัติในช่วงระยะเวลาที่กำหนด ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลดังนี้



1. ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, clinical diagnosis of acute pulmonary embolism, อัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันโลหิต, Oxygen saturation, ยาที่ผู้ป่วยได้รับในระยะแรก
2. ลักษณะการอุดตันของลิ้มเลือดจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computer tomography pulmonary artery(CTPA)หรือการตรวจระบบทางเดินหายใจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (lung scan)
3. ผลการศึกษาหลัก (primary outcome) คืออัตราการเสียชีวิตรวม (All cause mortality) ในระยะเวลา 30 วันของผู้ป่วยลิ้มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากและปานกลาง(Acute massive and submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ้มเลือด (thrombolytic agent) โดยเก็บข้อมูลจากข้อมูลในเวชระเบียนและทะเบียนราษฎร์ที่ลงบันทึกการเสียชีวิต
4. ผลการศึกษารอง (secondary outcome) คือ
  - 4.1 อัตราการศึกษาอัตราการเสียชีวิตรวม (All cause mortality) ในระยะเวลา 30 วันของผู้ป่วยลิ้มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากและปานกลาง (Acute massive and submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ้มเลือด(thrombolytic agent) ทางหลอดเลือดดำ และฉีดทางหลอดเลือดแดงไปปอด (intrapulmonary
  - 4.2 อัตราการเกิดลิ้มเลือดอุดตันในปอดซ้ำ(recurrent pulmonary embolism) ในระยะเวลา 3 เดือน
  - 4.3 อัตราการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยลิ้มเลือดอุดตันในปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากและปานกลาง (Acute massive and submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ้มเลือด (thrombolytic agent)ทางหลอดเลือดดำ และฉีดทางหลอดเลือด

แดงไปปอด(intrapulmonary) โดยแบ่งระดับความรุนแรงของ เลือดออกเป็น รุนแรง(severe), ปานกลาง(moderate) และ เล็กน้อย(mild)

4.4 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันใน ปอดฉับพลันชนิดรุนแรงมากและปานกลาง (Acute massive and submassive pulmonary embolism) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent)

- ผู้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล คือ ผู้วิจัย

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการแสดงข้อมูลพื้นฐาน
- ตัวแปรแบบต่อเนื่อง(continuous variables)ที่เป็นการกระจายแบบปกติ ใช้ ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD)
- ตัวแปรแบบไม่ต่อเนื่อง(categorical variables)ใช้ number และ percentage
- ใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ในการเปรียบเทียบกลุ่ม 2 กลุ่มเปรียบเทียบกันด้วย คือ chi-square test หรือ fisher's Exact test
- ใช้สถิติในการหาตัวแปรที่มีผลต่อผลการศึกษา
  - F) Binary logistic regression เมื่อมีตัวแปรอิสระเป็นข้อมูลแบบ binary
  - G) Multivariate analysis เมื่อมีตัวแปรอิสระมีมากกว่า 1 ตัว โดยวิเคราะห์แบบ 2 ทาง (2-tails) โดยกำหนดค่า p-value <0.05

## บทที่ 4

### การวิเคราะห์ข้อมูล

จากการค้นหาข้อมูลด้วย electronic database มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์เข้าการศึกษาทั้งหมด 65 คน วิจัยเป็น massive pulmonary embolism จำนวน 37 ราย และ submassive pulmonary embolism จำนวน 28 ราย.

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

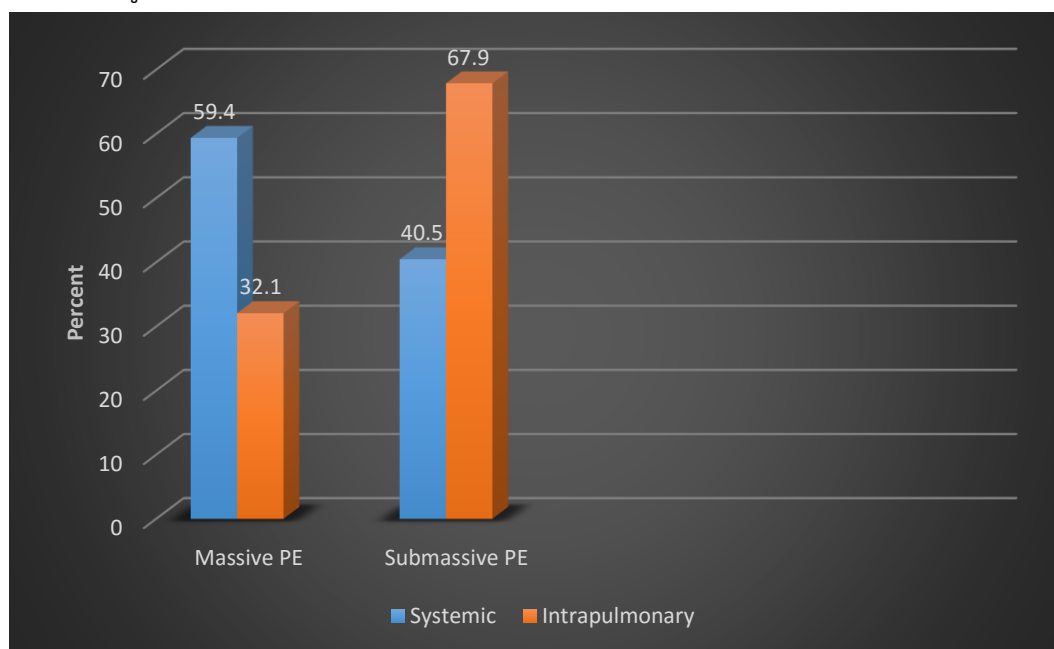
ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาและร่วมวิจัยทั้งหมด 65 ราย โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด ได้แก่ ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยอายุ 57 ปี เป็นเพศชาย 40% เป็นเพศหญิง 60% มีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน 7.7% , ความดันโลหิตสูง 35.4% , ไตวายเรื้อรัง 3.1% , มะเร็ง 7.7% , ภาวะผู้ป่วยหลังการผ่าตัด 1.5% , ผู้ป่วยในสภาวะนอนติดเตียง 1.5% . วิจัยเป็น massive pulmonary embolism 56.9%, submassive pulmonary embolism 43% , ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดดำ (systemic thrombolysis) 47.7% และทางเส้นเลือดแดงในปอด (intrapulmonary thrombolysis) 52.3% . ค่า oxygen saturation เฉลี่ยก่อนรักษาเท่ากับ  $84.37 \pm 8.6\%$  ค่าความดันโลหิตก่อนรักษาเฉลี่ย 101/62 mmHg, RV size ก่อนรักษา  $33.54 \pm 5.8$  mm, TAPSE ก่อนรักษา  $13.25 \pm 2.9$  mm, RVSP ก่อนรักษา  $56.92 \pm 17.26$  mmHg, mean PAP ก่อนรักษา  $34.9 \pm 8.3$  mmHg. ส่วนหลังการรักษาพบว่าความดันเฉลี่ย 125/72 mmHg ค่า oxygen saturation เฉลี่ย  $93.7 \pm 3.8\%$ , RV size เฉลี่ย  $31.04 \pm 6.96$  mm, TAPSE เฉลี่ย  $17.78 \pm 3.1$  mm, RVSP เฉลี่ย  $41.1 \pm 16.7$  mmHg และ mean PAP เฉลี่ย  $23.21 \pm 6.7$  mmHg

| ข้อมูล  | ค่าเฉลี่ย |
|---|-----------|
| อายุ (ปี)   | 57        |
| เพศ   |           |
| <input type="checkbox"/> หญิง (คน)                              | 60% (39)  |
| <input type="checkbox"/> ชาย (คน)                               | 40% (26)  |
| โรคประจำตัว   |           |
| <input type="checkbox"/> เบาหวาน (Diabetes)                     | 7.7%      |
| <input type="checkbox"/> ความดันโลหิตสูง (Hypertension)         | 35.4%     |
| <input type="checkbox"/> ไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease) | 3.1%      |

|  |                 |
|--|-----------------|
| <input type="checkbox"/> มะเร็ง (Cancer)                           | 7.7%            |
| <input type="checkbox"/> ภาวะหลังการผ่าตัด (Post operation)        | 1.5%            |
| <input type="checkbox"/> ภาวะติดเตียง (Bedridden)                  | 1.5%            |
| วินิจฉัย   |                 |
| <input type="checkbox"/> Massive pulmonary embolism                | 56.9% (37)      |
| <input type="checkbox"/> Submassive pulmonary embolism             | 43.0% (28)      |
| Route of thrombolysis  |                 |
| <input type="checkbox"/> Systemic thrombolysis                     | 47.7% (31)      |
| <input type="checkbox"/> Intrapulmonary thrombolysis               | 52.3% (34)      |
| O2 saturation ก่อนการรักษา   | 84.37 ± 8.6     |
| ความดันโลหิตตัวบน (Systolic blood pressure) (mmHg) ก่อนการรักษา    | 101.85 ± 24.17  |
| ความดันโลหิตตัวล่าง (Diastolic blood pressure) (mmHg) ก่อนการรักษา | 62.00 ± 14.77   |
| ค่าการทำงานของหัวใจก่อนรักษา                                       |                 |
| <input type="checkbox"/> RV Size                                   | 33.54 ± 5.80    |
| <input type="checkbox"/> TAPSE                                     | 13.25 ± 2.90    |
| <input type="checkbox"/> RVSP                                      | 56.92 ± 17.26   |
| <input type="checkbox"/> Mean PAP                                  | 34.90 ± 8.32    |
| O2 saturation หลังการรักษา   | 93.70 ± 3.79    |
| ความดันโลหิตตัวบน (Systolic blood pressure) (mmHg) หลังการรักษา    | 125.58 ± 10.23  |
| ความดันโลหิตตัวล่าง (Diastolic blood pressure) (mmHg) หลังการรักษา | 72.98 ± 10.59   |
| ค่าการทำงานของหัวใจหลังรักษา                                       |                 |
| <input type="checkbox"/> RV Size                                   | 31.04 ± 6.96    |
| <input type="checkbox"/> TAPSE                                     | 17.78 ± 3.10    |
| <input type="checkbox"/> RVSP                                      | 41.06 ± 16.66   |
| <input type="checkbox"/> Mean PAP                                  | 23.21 ± 6.70    |
| Treatment of Massive PE  |                 |
| <input type="checkbox"/> Systemic                                  | 59.4% (22)      |
| <input type="checkbox"/> Intrapulmonary                            | 40.5% (15)      |
| Treatment of Submassive PE   |                 |
| <input type="checkbox"/> Systemic                                  | 32.1% (9)       |
| <input type="checkbox"/> Intrapulmonary                            | 67.9% (19)      |
| Dose of thrombolysis   |                 |
| <input type="checkbox"/> Systemic                                  |                 |
| - Alteplase  | 100 mg          |
| - Streptokinase  | 2.5 millionUnit |
| <input type="checkbox"/> Intrapulmonary                            |                 |
| - Alteplase  | 27.5 mg         |

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

สำหรับผู้ป่วยที่วินิจฉัย massive pulmonary embolism จำนวน 37 รายนั้น ได้รับการรักษาด้วย systemic thrombolysis และ intrapulmonary thrombolysis จำนวน 22 และ 15 รายตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย submassive pulmonary embolism จำนวน 28 ราย ได้รับการรักษาด้วย systemic thrombolysis 9 รายและ intrapulmonary thrombolysis 19 ราย ดังแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของลิ่มเลือดอุดตันและวิธีการให้ยา

#### 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแต่ละวิธี

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยจากวิธีการให้ยาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นดำ (systemic thrombolysis) และกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดโดยตรงทางเส้นเลือดแดงปอด (intrapulmonary thrombolysis) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นดำ (systemic thrombolysis) มีผู้ป่วยทั้งหมด 31 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดแดงปอด (intrapulmonary thrombolysis) มีผู้ป่วยทั้งหมด 34 คน เมื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 2 กลุ่ม พบว่า อายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน กลุ่มแรกเท่ากับ 55 ปี กลุ่มหลังเท่ากับ 58 ปี ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.51$ ) โรคประจำตัว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เบาหวาน (9.7% และ 5.9%,  $P=0.56$ ) ความดันโลหิตสูง (41.9% และ 29.4%,  $P=0.29$ ) ไตวายเรื้อรัง (0 และ 5.9%,  $P=0.17$ ) มะเร็ง (6.5% และ

8.8%, P= 0.33) ภาวะหลังการผ่าตัด (0 และ 2.9%, P= 0.33) ภาวะติดเตียง (0 และ 2.9%, P= 0.34)

การวินิจฉัยในกลุ่มที่ systemic thrombolysis นั้นเป็น massive pulmonary embolism มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (71% และ 44.1%, P= 0.02) และกลุ่มที่ได้ intrapulmonary thrombolysis วินิจฉัยเป็น submassive pulmonary embolism มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นกัน สำหรับชนิดของยาละลายลิ่มเลือดนั้น กลุ่มที่ได้เป็น systemic thrombolysis จะได้ทั้ง streptokinase และ alteplase แต่ในกลุ่มที่ได้ intrapulmonary thrombolysis จะได้เฉพาะ alteplase เท่านั้น มีความแตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.007)

ค่าชีพจรก่อนการรักษาของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ได้แก่ ความดันโลหิต (98/60 mmHg และ 105/63 mmHg) ค่า oxygen saturation (82.4% และ 85.9%, P= 0.11) ส่วนค่าการทำงานของหัวใจก่อนการรักษานั้น มีเพียงขนาดหัวใจห้องขวาเวนทริเคิล (RV size) และการทำงานของหัวใจห้องขวา (TAPSE) ที่มีความแตกต่างใน 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ คือ RV size (31.8 mm และ 36.2 mm, P= 0.05) และ TAPSE ( 11.8 mm และ 14.5 mm, P= 0.01) ส่วนค่าความดันในปอดได้แก่ RVSP และ mean PAP ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 9

| ข้อมูล  | Systemic thrombolysis | Intrapulmonary thrombolysis | P- value |
|---|-----------------------|-----------------------------|----------|
| อายุ (ปี)   | 55 ± 16               | 58 ± 17                     | 0.51     |
| โรคประจำตัว   |                       |                             |          |
| <input type="checkbox"/> เบาหวาน (Diabetes)                     | 9.7% (3)              | 5.9% (2)                    | 0.56     |
| <input type="checkbox"/> ความดันโลหิตสูง (Hypertension)         | 41.9% (13)            | 29.4% (10)                  | 0.29     |
| <input type="checkbox"/> ไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease) | -                     | 5.9% (2)                    | 0.17     |
| <input type="checkbox"/> มะเร็ง (Cancer)                        | 6.5% (2)              | 8.8% (3)                    | 0.72     |
| <input type="checkbox"/> ภาวะหลังการผ่าตัด (Post operation)     | -                     | 2.9% (1)                    | 0.33     |
| <input type="checkbox"/> ภาวะติดเตียง (Bedridden)               | -                     | 2.9% (1)                    | 0.34     |
| วินิจฉัย  |                       |                             | 0.02     |
| <input type="checkbox"/> Massive pulmonary embolism             | 59.4% (22)            | 40.5% (15)                  |          |
| <input type="checkbox"/> Submassive pulmonary embolism          | 32.1% (9)             | 67.9% (19)                  |          |
| Thrombolysis  |                       |                             | 0.007    |
| <input type="checkbox"/> Streptokinase                          | 19.4% (6)             | -                           |          |
| <input type="checkbox"/> Alteplase                              | 80.6% (25)            | 100% (34)                   |          |
| Dose of thrombolytic agents                                     |                       |                             |          |
| <input type="checkbox"/> Streptokinase (millionUnit)            | 2.5                   | -                           |          |

|   |             |              |      |
|---|-------------|--------------|------|
| □ Alteplase (mg)                                      | 100         | 27.5         |      |
| O <sub>2</sub> saturation – (%O <sub>2</sub> )        | 82.4 ± 10.0 | 85.9 ± 7.1   | 0.11 |
| ความดันโลหิตตัวบน (Systolic blood pressure) – mmHg    | 97.6 ± 25.9 | 105.3 ± 22.4 | 0.21 |
| ความดันโลหิตตัวล่าง (Diastolic blood pressure) – mmHg | 59.8 ± 15.2 | 63.8 ± 14.3  | 0.28 |
| ค่าการทำงานของหัวใจก่อนรักษา                          |             |              |      |
| □ RV Size – mmHg                                      | 31.8 ± 5.4  | 36.2 ± 5.5   | 0.05 |
| □ TAPSE – mmHg  | 11.8 ± 2.8  | 14.5 ± 2.4   | 0.01 |
| □ RVSP – mmHg   | 58.4 ± 18.8 | 55.7 ± 16.2  | 0.58 |
| □ mean PAP – mmHg                                     | 36.7 ± 7.2  | 34.2 ± 8.7   | 0.39 |

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดวิธีที่แตกต่างกัน

#### 4.3 ผลการศึกษา

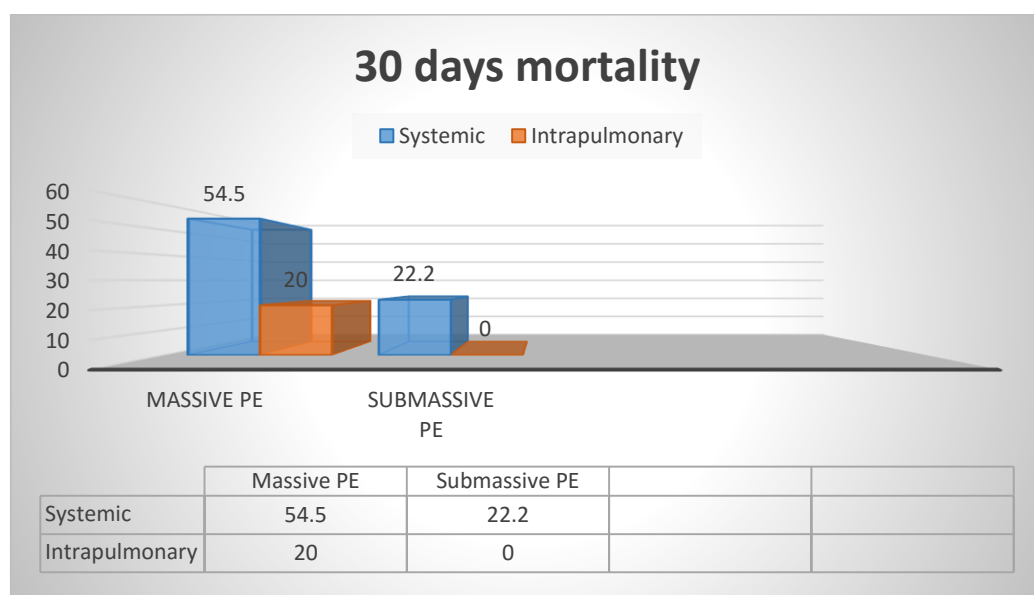
ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็น massive pulmonary embolism และ submassive pulmonary embolism ที่ได้รับ thrombolysis ทั้งหมดจำนวน 65 คน มีผู้ป่วย loss follow up ที่ 3 เดือน จำนวน 5 คน ผลการศึกษาหลัก (primary outcomes) คือ อัตราการตายที่ 30 วันหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด เท่ากับ 26.2% ทั้งนี้ได้จำแนกผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของ pulmonary embolism ที่แตกต่างกันและศึกษาต่ออัตราการตายที่ 30 วันหลังจากที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Thrombolysis) พบว่า กลุ่มที่เป็น massive pulmonary embolism มีอัตราการตายที่ 30 วันหลังจากได้ยาละลายลิ่มเลือด เท่ากับ 40.5% ส่วนกลุ่ม submassive pulmonary embolism ที่ได้รับละลายลิ่มเลือดมีอัตราการตายที่ 30 วันเท่ากับ 7.1% ดังแสดงในตารางที่ 10

| Diagnosis                      | 30 day mortality<br>(N=65) |
|--------------------------------|----------------------------|
| All pulmonary embolism<br>(PE) | 26.2% (17)                 |
| □ Massive PE                   | 40.5% (15)                 |
| □ Submassive PE                | 7.1% (2)                   |

ตารางที่ 10 แสดงอัตราการตายที่ 30 วันของผู้ป่วย pulmonary embolism ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามความรุนแรงของ pulmonary embolism และอัตราการตายที่ 30 วันในกลุ่มเดียวกันแต่ได้ยาละลายลิ่มเลือดโดยวิธีที่แตกต่างกัน กลุ่มผู้ป่วย massive pulmonary embolism ที่ได้รับ systemic thrombolysis มีอัตราการตายที่ 30 วันเท่ากับ 54.5% ส่วนที่ได้รับ

intrapulmonary thrombolysis มีอัตราการตายที่ 30 วันเท่ากับ 20.0% มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.045$ ). กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น submassive pulmonary embolism ที่ได้รับ systemic thrombolysis มีอัตราการตายที่ 30 วันเท่ากับ 22.2% ส่วนกลุ่มเดียวกันที่ได้รับ intrapulmonary thrombolysis มีอัตราการตายที่ 30 วันเท่ากับ 0% แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.299$ ) ตามแสดงในแผนภูมิที่ 2



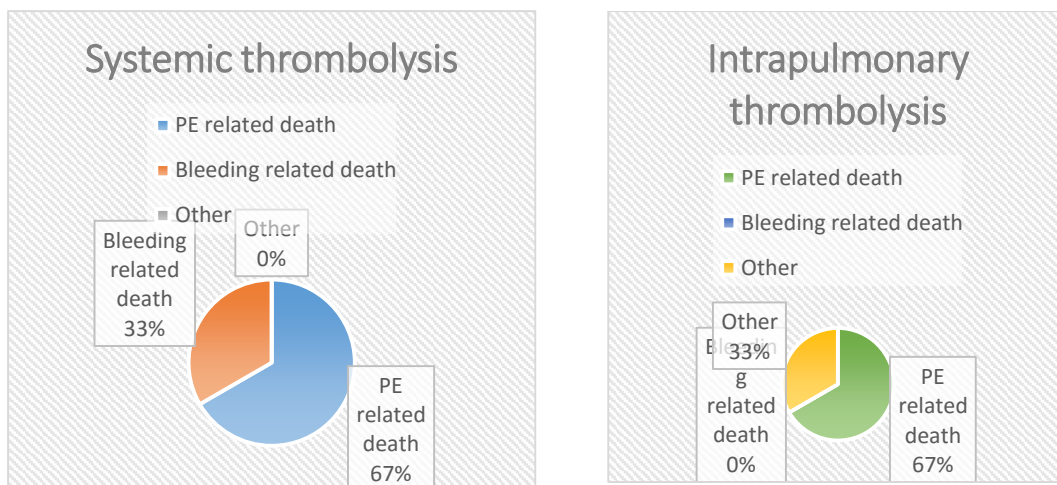
แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบอัตราการตายที่ 30 วันในผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดวิธีที่แตกต่างกัน

เมื่อวิเคราะห์การเสียชีวิตในแต่ละกลุ่มที่ได้ thrombolytic therapy แล้ว กลุ่มที่วินิจฉัยเป็น Massive pulmonary embolism ที่ได้รับ ทั้ง systemic thrombolysis และ intrapulmonary thrombolysis สามารถแจกแจงสาเหตุการเสียชีวิตดังตารางที่ 11 และแผนภูมิที่ 3

| Massive PE death<br>(N= 15)   | Cause of death |           |           |
|-------------------------------|----------------|-----------|-----------|
|                               | PE related     | Bleeding  | Other     |
| Systemic thrombolysis (N= 12) | 66.7% (8)      | 33.3% (4) | 0         |
| Intra-PA thrombolysis (N= 3)  | 66.7% (2)      | 0         | 33.3% (1) |

ตารางที่ 11 แสดงสาเหตุของการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วย Massive pulmonary embolism





แผนภูมิที่ 3 แสดงสาเหตุการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วย Massive pulmonary embolism ที่ได้รับ systemic และ intrapulmonary thrombolysis

ในส่วนการเสียชีวิตในกลุ่มที่วินิจฉัยเป็น submassive PE จำนวน 2 รายนั้น ผู้ป่วยได้รับ systemic thrombolysis และเสียชีวิตจาก intracranial bleeding 1 ราย และเสียชีวิตจาก retroperitoneal bleeding 1 ราย.

ผลการศึกษารอง (secondary outcomes) คือ อัตราการตายในโรงพยาบาล (In-hospital mortality) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด เท่ากับ 24.6% อัตราการเกิดเลือดออกรุนแรง (major bleeding) เท่ากับ 9.2% เป็นเลือดออกในสมอง 3.1% และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ เท่ากับ 1.5% ดังแสดงในตารางที่ 12

| Events                | N = 65 |
|-----------------------|--------|
| In-hospital mortality | 24.6 % |
| Major bleeding        | 9.2 %  |
| Recurrent             | 1.5 %  |

ตารางที่ 12 แสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

เมื่อพิจารณาตามวิธีการให้ยาละลายลิ่มเลือด การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดดำ (systemic thrombolysis) และการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดแดงในปอดโดยตรง (intrapulmonary thrombolysis) มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (In-hospital mortality) ที่แตกต่างกัน (41.93% และ 8.8% ตามลำดับ P= 0.002) อัตราการตายที่ 30 วัน เท่ากับ 41.9%

และ 11.7% ตามลำดับ (P= 0.006) อัตราการเกิดเลือดออกรุนแรง (major bleeding) เกิดในกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางเส้นเลือดดำ (systemic thrombolysis) 19.35% และไม่พบเลือดออกรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยาทางเส้นเลือดแดงปอดโดยตรง (intrapulmonary thrombolysis) สำหรับอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ (recurrent PE) นั้นพบว่าเกิด 1.54% ในกลุ่มที่ได้รับ intrapulmonary thrombolysis แต่ไม่มีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=1.000) ดังแสดงในตารางที่ 13

|                       | Systemic | Intrapulmonary | P-value |
|-----------------------|----------|----------------|---------|
| In hospital mortality | 41.9 %   | 8.8 %          | 0.002   |
| 30 days mortality     | 41.9 %   | 11.7 %         | 0.006   |
| Major bleeding        | 19.3 %   | 0              | 0.009   |
| Recurrent PE          | 0        | 1.5 %          | 1.000   |

ตารางที่ 13 แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาด้วยวิธีการแตกต่างกัน

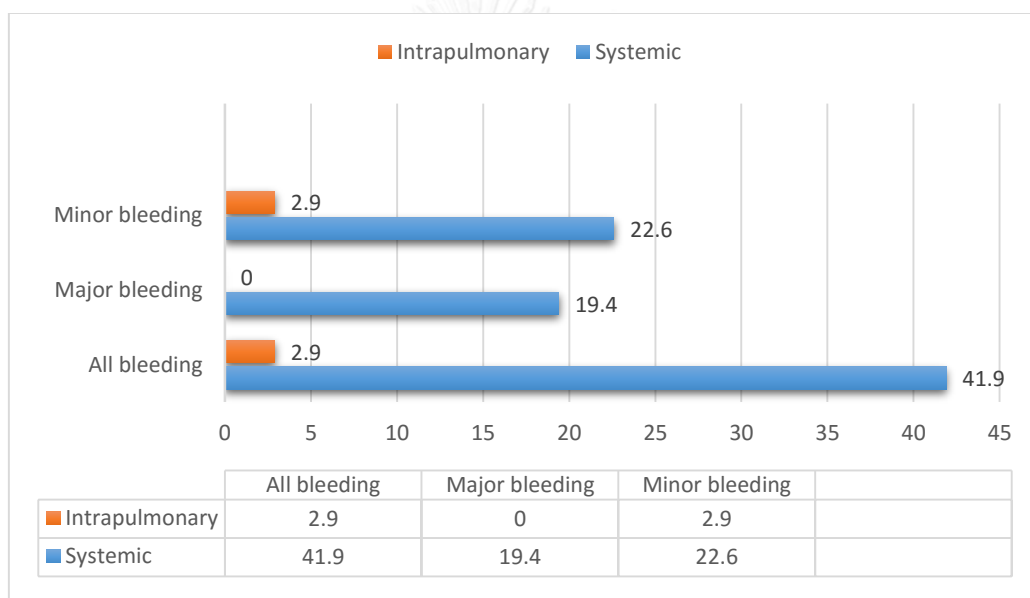
|                               | Recurrent PE          |                             |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                               | Systemic thrombolysis | Intrapulmonary thrombolysis |
| Massive pulmonary embolism    | 0                     | 1.54%                       |
| Submassive pulmonary embolism | 0                     | 0                           |

ตารางที่ 14 แสดงการเกิด recurrent ของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

เมื่อพิจารณาการเกิดการเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด พบว่าอัตราการเกิดการเลือดออกทั้งหมดเกิดในกลุ่มที่ได้ systemic thrombolysis มากกว่ากลุ่มที่ได้ intrapulmonary thrombolysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (41.9% และ 2.9% ตามลำดับ P=0.001) และเมื่อดูตามความรุนแรงของการเกิดเลือดออก พบว่ากลุ่มที่ได้ systemic thrombolysis เกิด major bleeding 19.4% แต่ไม่พบการเกิด major bleeding ในกลุ่มที่ได้ intrapulmonary thrombolysis ตามตารางที่ 15 และแผนภูมิที่ 4

|                  | Systemic | Intrapulmonary | P value |
|------------------|----------|----------------|---------|
| All bleeding     | 41.9%    | 2.9%           | 0.001   |
| □ Major Bleeding | 19.4%    | 0%             | 0.009   |
| □ Minor Bleeding | 22.6%    | 2.9%           |         |

ตารางที่ 15 แสดงการเกิด adverse events ของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด สาเหตุของการเกิดการเลือดออกนั้น ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (upper GI bleed) จำนวน 2 ราย, เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนล่าง (lower GI bleed) จำนวน 1 ราย, retroperitoneal bleed จำนวน 2 ราย และเลือดออกในสมอง (intracranial bleed) จำนวน 1 ราย



แผนภูมิที่ 4 แสดงอัตราการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

#### 4.4 ปัจจัยต่อการเกิดการเสียชีวิต (Factors associated 30 days mortality)

เมื่อนำปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยต่างๆ มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (Multivariate analysis) กับอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงให้เห็นว่า การให้วิธีการให้ยาโดยเฉพาะการให้ยาทาง intrapulmonary thrombolysis ไม่เพิ่มโอกาสการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วย acute pulmonary embolism ดังแสดงในตารางที่ 16

| Factors                                | 30 days mortality |        |       | P value |
|--|-------------------|--------|-------|---------|
|  | OR                | 95% CI |       |         |
| Age                                    | 1.03              | 0.98   | 1.09  | 0.24    |
| Hypertension                           | 2.90              | 0.58   | 14.40 | 0.19    |
| Route :<br>Intrapulmonary thrombolysis | 0.15              | 0.04   | 0.63  | 0.01    |

ตารางที่ 16 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต (Multivariate analysis factors associated 30 days mortality)

#### 4.5 ปัจจัยต่อการเกิดการเลือดออก (Factors associated bleeding)

เมื่อนำปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยต่างๆ มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (Multivariate analysis) กับอัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงให้เห็นว่า การให้วิธีการให้ยาโดยเฉพาะการให้ยาทาง systemic thrombolysis เพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออก (OR= 38.29, P value= 0.002) ของผู้ป่วย acute pulmonary embolism ที่ได้ thrombolytic agents ดังแสดงในตารางที่ 17

| Factors               | Bleeding complication |        |        | P value |
|-----------------------|-----------------------|--------|--------|---------|
|                       | OR                    | 95% CI |        |         |
| Age                   | 1.05                  | 0.97   | 1.13   | 0.23    |
| Hypertension          | 3.77                  | 0.49   | 28.89  | 0.20    |
| Route of thrombolysis | 38.29                 | 2.68   | 398.84 | 0.002   |

ตารางที่ 17 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออก (Multivariate analysis factors associated bleeding complications)

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยอภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

ในผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Acute pulmonary embolism) การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agents) โดยทางเส้นเลือดดำ (systemic thrombolysis) และทางเส้นเลือดแดงปอดโดยตรง (intrapulmonary thrombolysis) มีอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันเท่ากับ 26.2%. เมื่อแยกพิจารณาตามความรุนแรงของโรคแล้วพบว่ากลุ่ม Massive pulmonary embolism มีอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันเท่ากับ 40.5% และกลุ่ม Submassive pulmonary embolism มีอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันเท่ากับ 7.1%. เมื่อแยกพิจารณาตามวิธีการให้ยานั้นพบว่ากลุ่มที่เป็น Massive PE แล้วได้ยา systemic thrombolysis มีอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันเท่ากับ 54.5% และ 20% ในการได้รับยาทาง intrapulmonary thrombolysis ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.045$ ). ในส่วนของกลุ่มผู้ป่วย Submassive PE ที่ได้รับยาทาง systemic thrombolysis มีอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันเท่ากับ 22.2% และ 0% ในกลุ่มที่ได้รับยาทาง intrapulmonary thrombolysis ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย Massive PE ที่ได้รับ systemic thrombolysis พบว่า 67% เสียชีวิตจากโรคลิ่มเลือดอุดตัน (PE related death) และ 33% เสียชีวิตจากเลือดออก (Major bleeding) และผู้ป่วยที่ได้รับ intrapulmonary thrombolysis เสียชีวิตจากตัวโรคทั้งหมด (PE related death).

อัตราการเกิดเลือดออกพบว่าเกิด Major bleeding 9.2% เมื่อแยกตามวิธีการให้ยานั้นพบว่า Systemic thrombolysis มี major bleeding 19.4% และกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis มี major bleeding 0% และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.009$ ). อัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำใน 3 เดือน (recurrent PE) พบว่าเกิด 5.4% ในกลุ่ม massive PE ที่ได้ intrapulmonary thrombolysis แต่ไม่เกิด recurrent PE เลยในกลุ่ม systemic thrombolysis. สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกคือวิธีการให้ thrombolysis พบว่า systemic thrombolysis เพิ่มการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ.

## 5.2 อภิปรายผลการศึกษา

การรักษา Acute pulmonary embolism ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะพบว่ามีให้ทั้ง systemic thrombolysis และ intrapulmonary thrombolysis ในสัดส่วนใกล้เคียงกันแต่เมื่อพิจารณาแยกตามความรุนแรงของตัวโรคแล้วพบว่ากลุ่ม Massive PE จะได้ systemic thrombolysis มากกว่า intrapulmonary thrombolysis และกลุ่ม Submassive PE ก็ได้ intrapulmonary thrombolysis มากกว่า ดังนั้น systemic thrombolysis ก็ยังให้เป็นการรักษาหลักในกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมกกว่า. เมื่อดูข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่ได้รับยาแตกต่างกันพบว่ากลุ่มที่ได้รับ intrapulmonary thrombolysis จะเป็นกลุ่มที่มีอายุมากกว่าอีกกลุ่ม เป็นผู้ป่วยหลังการผ่าตัดและเป็นผู้ป่วยที่ติดเตียง ล้วนแล้วแต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก.

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลและภายใน 30 วันในผู้ป่วย Acute pulmonary embolism ที่ได้รับ thrombolysis agents แล้วยังพบว่าสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังของ ICOPER และ MAPPET study อาจเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรคมกกว่าและจากข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจากเลือดออกถึงหนึ่งในสามของการเสียชีวิตทั้งหมด.

อัตราการตายใน 30 วันของผู้ป่วยที่ได้รับยา thrombolytic agent เมื่อพิจารณาตามวิธีการให้คือ systemic thrombolysis และ intrapulmonary thrombolysis จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ systemic thrombolysis มีอัตราการตายใน 30 วันมากกว่ากลุ่ม intrapulmonary thrombolysis แต่เมื่อแยกมาดูลักษณะของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้ systemic thrombolysis มีจำนวนผู้ป่วย massive PE ในสัดส่วนที่มากกว่า ซึ่งผู้ป่วย massive PE มีความรุนแรงของโรคที่ค่อนข้างมาก ดังนั้นอัตราการตายค่อนข้างสูงด้วยความรุนแรงของตัวโรคเอง. กลุ่ม intrapulmonary thrombolysis นั้นมีอัตราการใน 30 วันที่น้อยกว่า เนื่องจากกลุ่มนี้มีผู้ป่วย Submassive PE ในสัดส่วนที่มากกว่าอย่างชัดเจน ซึ่ง submassive PE มีอัตราการตายไม่สูงเท่า massive PE จึงส่งผลให้ดูเหมือนมี outcomes ที่ดีกว่าอีกกลุ่ม.

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วย massive PE แล้วดูผลลัพธ์ระหว่างการให้ systemic thrombolysis กับ intrapulmonary thrombolysis ก็จะเห็นว่า กลุ่ม systemic thrombolysis มีอัตราการตายใน 30 วันที่สูงกว่ากลุ่ม intrapulmonary thrombolysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเกิดจากสาเหตุการเสียชีวิตหนึ่งในสามของกลุ่ม systemic thrombolysis นั้นเกิดจากเลือดออก (gastrointestinal bleeding และ intracranial bleeding) และสองในสามเสียชีวิตจากการดำเนินของโรคที่แย่งลง ส่วนในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis นั้นทั้งหมดเสียชีวิตจาก

การดำเนินของโรคที่แยลงอย่างเดี่ยว. เมื่อมาดูข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งในกลุ่ม systemic thrombolysis และ intrapulmonary thrombolysis แล้วพบว่าลักษณะของผู้ป่วยที่เสียชีวิตในกลุ่ม systemic thrombolysis มีความรุนแรงของโรคมกกว่าอีกกลุ่ม.

ผลอัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยที่ได้รับ thrombolytic agents มี major bleeding และเลือดออกในสมอง 9.2%, 3.1% ตามลำดับ ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ C. Marti และคณะที่พบว่ามี major bleeding 10% และเลือดออกในสมอง 1.7%.

เมื่อเปรียบเทียบผลอัตราการเกิดเลือดออกของกลุ่มที่ได้ systemic thrombolysis กับ intrapulmonary thrombolysis พบว่ากลุ่ม intrapulmonary thrombolysis มีอัตราการเกิดเลือดออกที่น้อยกว่าทั้ง Major bleeding (19.4% กับ 0% ตามลำดับ) และ minor bleeding (22.6% กับ 2.9% ตามลำดับ) อาจเนื่องจากปริมาณของยาที่ให้ในกลุ่ม intrapulmonary thrombolysis น้อยกว่ากลุ่ม systemic thrombolysis ประมาณ 2-3 เท่า และรูปแบบการให้ intrapulmonary thrombolysis นั้นเป็นการให้เฉพาะที่ในปริมาณยาที่น้อยกว่า ส่งผลกับผลการรักษาที่ได้.

การเกิดซ้ำของลิ่มเลือดอุดตัน (recurrent pulmonary embolism) เท่ากับ 1.5% ซึ่งใกล้เคียงกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ การเกิด recurrent PE ในการศึกษานี้เกิดในผู้ป่วย massive PE ที่ได้รับ intrapulmonary thrombolysis อาจเนื่องจากความรุนแรงของโรคนั้นค่อนข้างมากและการที่ได้ยาเฉพาะที่อาจไม่เพียงพอ.

การวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันพบว่ารูปแบบการให้ยาลดลิ่มเลือดมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วย acute pulmonary embolism โดยการให้การรักษาโดย intrapulmonary thrombolysis ลดอัตราการเสียชีวิตใน 30 วัน (OR 0.15, 95% CI : 0.04-0.63) เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เสียชีวิตเสียชีวิตจากการเกิดเลือดออกรุนแรง ดังนั้นการเกิดเลือดออกเป็นตัวแปรที่สำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย.

การวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสเกิดเลือดออก พบว่ารูปแบบการให้ยาเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออก การให้ intrapulmonary thrombolysis ลดการเกิดเลือดออกเนื่องจากการให้โดยตรงเฉพาะที่และขนาดของยาที่ให้น้อยกว่าขนาดของยาที่ให้ในรูปแบบของ systemic thrombolysis.

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาแบบย้อนหลัง การเก็บข้อมูลได้ไม่ครบถ้วนค่อนข้างมาก ทำให้การประเมินผลการศึกษามีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง และเมื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม มีจำนวนต่างกัน ร่วมกับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีบางปัจจัยที่มีความแตกต่างกันมาก ทำให้เกิด selection bias และการศึกษานี้ทำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียวจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาไม่มากนัก อันส่งผลต่อการศึกษานี้เช่นกัน

การศึกษานี้ อาจเป็นเพียงพื้นฐานข้อมูลของการเลือกรูปแบบการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในปอดระดับรุนแรง (acute pulmonary embolism) ของแพทย์ที่ทำการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อเป็นแนวทางในการปรับปรุงการรักษา เลือกการรักษาที่เหมาะสม ได้ประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย ในอนาคตหากมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า และสามารถเปรียบเทียบกันทั้งสองกลุ่มแบบสุ่ม จะสามารถให้ข้อมูลในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาได้ดีขึ้น เพื่อที่แพทย์ได้นำข้อมูลมาเป็นทางเลือกในการรักษาได้เหมาะสมมากขึ้น



## รายการอ้างอิง

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
2. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1165-71.
3. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
4. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2000;21(16):1301-36.
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2008;29(18):2276-315.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2014;35(43):3033-73.
7. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2014.

8. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744-9.
9. Bhuvaneshwaran JS, Premchand RK, Iyengar SS, Rajeev K, Chabra CB, Padmanabhan TN, et al. Tenecteplase in the treatment of acute pulmonary thrombo-embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011;31(4):445-8.
10. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(5):1057-63.
11. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(4):459-68.
12. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1402-11.
13. Pelliccia F, Schiariti M, Terzano C, Keylani AM, D'Agostino DC, Speziale G, et al. Treatment of acute pulmonary embolism: update on newer pharmacologic and interventional strategies. *BioMed research international*. 2014;2014:410341.
14. Almeida JP, Galas FR, Kalil Filho R, Nakamura RE, Nagaoka D, Hajjar LA. Thrombolysis treatment for submassive pulmonary thromboembolism in patients with cancer: a safe therapeutic tool. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2011;66(7):1283-6.
15. Banovac F, Buckley DC, Kuo WT, Lough DM, Martin LG, Millward SF, et al. Reporting standards for endovascular treatment of pulmonary embolism. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2010;21(1):44-53.
16. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorff G, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation*. 1988;77(2):353-60.

17. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479-86.
18. Zeni PT, Jr., Blank BG, Peeler DW. Use of rheolytic thrombectomy in treatment of acute massive pulmonary embolism. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2003;14(12):1511-5.
19. Chechi T, Vecchio S, Spaziani G, Giuliani G, Giannotti F, Arcangeli C, et al. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2009;73(4):506-13.
20. Cuculi F, Kobza R, Bergner M, Erne P. Usefulness of aspiration of pulmonary emboli and prolonged local thrombolysis to treat pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2012;110(12):1841-5.
21. Goel S, Nath R, Pandit N. Pharmaco-mechanical management of acute massive pulmonary embolism in a postpartum female. *Indian Heart J*. 2014;66(3):378-81.
22. Chang R, Cannon RO, 3rd, Chen CC, Doppman JL, Shawker TH, Mayo DJ, et al. Daily catheter-directed single dosing of t-PA in treatment of acute deep venous thrombosis of the lower extremity. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2001;12(2):247-52.
23. Leeper KV, Jr., Popovich J, Jr., Lesser BA, Adams D, Froelich JW, Burke MW, et al. Treatment of massive acute pulmonary embolism. The use of low doses of intrapulmonary arterial streptokinase combined with full doses of systemic heparin. *Chest*. 1988;93(2):234-40.
24. McCotter CJ, Chiang KS, Fearington EL. Intrapulmonary artery infusion of urokinase for treatment of massive pulmonary embolism: a review of 26 patients with and without contraindications to systemic thrombolytic therapy. *Clinical cardiology*. 1999;22(10):661-4.

25. Akin H, Al-Jubouri M, Assi Z, Acino R, Sepanski D, Comerota AJ. Catheter-directed thrombolytic intervention is effective for patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Annals of vascular surgery*. 2014;28(7):1589-94.
26. Kuo WT, van den Bosch MA, Hofmann LV, Louie JD, Kothary N, Sze DY. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest*. 2008;134(2):250-4.
27. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2009;20(11):1431-40.
28. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96(3):882-8.
29. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(1):202-4.

รายการอ้างอิง





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ ซาริยะห์ นามสกุล อุแด

วัน-เดือน-ปีเกิด 11 เมษายน 2525 อายุ 34 ปี

ภูมิลำเนา : จังหวัด ยะลา

ที่อยู่ปัจจุบัน : เลขที่ 46 ม.3 ต.พร่อน อ.เมือง จ.ยะลา 95000 เบอร์โทรศัพท์มือถือ  
080-907-9444

E-mail : usarie.ya@gmail.com

ประวัติการศึกษา

ระดับอนุบาล : โรงเรียนอนุบาลยะลา

ระดับประถม : โรงเรียนอนุบาลยะลา

ระดับมัธยมศึกษา : โรงเรียนสาธิต มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ระดับอุดมศึกษา (2543-2549) : คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
เกียรตินิยมอันดับ 1

ระดับประกาศนียบัตรชั้นสูง (2552-2555) : อายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการทำงาน

ปี 2549 แพทย์เพิ่มพูนทักษะโรงพยาบาลศูนย์ยะลา

ปี 2550-2552 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลกบัง จังหวัดยะลา

ปี 2552-2555 แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ปี 2557-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคหัวใจ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกียรติประวัติ

- นักกีฬาโรงเรียนในการแข่งขันวอลเลย์บอลประถมศึกษาและมัธยมศึกษา
- ได้รับเกียรติบัตรเรียนดีเยี่ยม ระดับมัธยมศึกษาตอนต้นและตอนปลาย
- ผลการเรียนเฉลี่ยเฉลี่ยสูงสุด 1 ของโรงเรียนศึกษาศาสตร์ปีที่ 1 เกรด 3.85

