

ประสิทธิภาพของการใช้ยาเซปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวเปรียบเทียบกับขนาด
100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในขณะทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี
แบบไม่รบกวนของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางสาว สุวรา โสมะบุตร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF 80 U/KG IN COMPARISON WITH 100 U/KG OF UNFRACTIONATED
HEPARIN DURING ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION
IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL



Miss Suwara Somabutr

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2006

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิภาพของการใช้ยาเซปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
เปรียบเทียบกับขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในขณะทำการหัตถการกับ
หลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รบกวนของผู้ป่วยในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์

โดย

นางสาว สุวรา โสมะบุตร

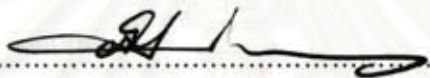
สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)



อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข)



กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุชนา สอนกระต่าย)



กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ)

สุรรา โสมะบุตร : ประสิทธิภาพของการใช้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวเปรียบเทียบกับขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในขณะทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (EFFICACY OF 80 U/KG IN COMPARISON WITH 100 U/KG OF UNFRACTIONATED HEPARIN DURING ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. สุรพันธ์ สิทธิสุข : 64 หน้า.

ที่มา เฮปารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่นิยมนำมาใช้ในการทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจเพื่อป้องกันการเกิดการตีบตันซ้ำของหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศ[1]ที่ผ่านมาพบว่าขนาดของยาเฮปารินที่แนะนำคือ 70 - 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวเพื่อให้ได้ค่าเอซีทีที่เหมาะสมคือ > 300 วินาที และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติพบ 8% โดยขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ และในประเทศไทยยังไม่เคยมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาและภาวะแทรกซ้อนมาก่อน ซึ่งจากการสังเกตการทำการหัตถการนี้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี 2548 พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนประมาณ 14 %

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวกับขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่มาทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยที่มาทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 306 คน และแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกให้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว และกลุ่มที่ 2 ให้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว หลังจากนั้นจะมีการเจาะเลือดเพื่อดูค่าเอซีทีที่ทั้งก่อนและหลังการให้ยาเฮปารินที่ 5 นาที และมีการเฝ้าติดตามดูภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเกิดผลลัพธ์รวมทางคลินิกและค่าเอซีที โดยมีค่าเอซีทีเฉลี่ย 358 วินาที และ 338 วินาที ในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 และ 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวตามลำดับ ซึ่งมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p=0.061$)และการประสบความสำเร็จต่อการทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นพบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p=0.001$)

สรุปผลการศึกษา การใช้ยาเฮปารินในขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่มาทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แบบไม่รีบด่วน ซึ่งยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวอาจจะจะเป็นขนาดยาที่เหมาะสมกับคนไทยในอนาคต

ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต
 สาขาวิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
 ปีการศึกษา2549..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4874812330 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEY WORD : UNFRACTIONATED HEPARIN, ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

SUWARA SOMABUTR : EFFICACY OF 80 U/KG IN COMPARISON WITH 100 U/KG OF UNFRACTIONATED HEPARIN DURING ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. SURAPUN SITTHISOOK, M.D. 64 p.

Background Unfractionated heparin (UFH) is the primary anticoagulant administered prior to percutaneous coronary intervention (PCI) to prevent the generation of thrombin at the site of balloon-induced arterial injury. Previous studies mostly from abroad found that the use of UFH in the dose range of 70-100 u/kg resulted in activated clotting time (ACT) > 300 seconds. The hemorrhagic complications was found to be in the range of 8%[1]. This seem to be dose related. The efficacy and complications of UFH usage had not been reported in Thai population.

The purpose of this study was to evaluate efficacy and complication of the group receiving UFH 100 U/Kg in comparison with 80 U/Kg.

Methods The study population consisted of 306 patients who underwent elective PCI, of which 153 patients in each group treated with UFH 100 u/kg and 80 u/kg. Blood specimen were collected at 0, 5 mins after UFH administration.

Results The median ACT after usage UFH at 5 min were 358 and 338 seconds respectively and the results were no statistically significant (p = 0.061). But the complications in UFH 100 u/kg and 80 u/kg were significantly different (p = 0.001).

Conclusion The finding suggested that patients who underwent elective percutaneous coronary intervention receiving UFH 80 u/kg had achieved the same efficacy as the group receiving UFH 100 u/kg and less complications were found in the group of UFH 80 u/kg. In future the optimal dose of UFH in elective percutaneous coronary intervention could probably be 80 u/kg in Thai population.

Department.....Medicine..... Student's signature
Field of studyMedicine..... Advisor's signature.....
Academic year2006..... Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์นี้ได้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข, อาจารย์นายแพทย์ วศิน พุทธาวี, รองศาสตราจารย์นายแพทย์ สุพจน์ ศรีมหาโชตะ, อาจารย์นายแพทย์ จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์, อาจารย์นายแพทย์ วสันต์ อุทัยเฉลิม ซึ่งได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ในงานวิจัยนี้ด้วยดีตลอดมา และขอขอบคุณในความร่วมมืออย่างดียิ่งของแพทย์ประจำบ้านต่อยอดภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะพยาบาล ตลอดจนเจ้าหน้าที่ทุกระดับของห้องสวนหัวใจและหลอดเลือด หอผู้ป่วยซีซียู ไอซีซียูของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ช่วยประสานงาน, การเก็บตัวอย่างเลือด, ดูแลผู้ป่วยก่อนและหลังการทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจจนกลับบ้านด้วยดีมาตลอด และเจ้าหน้าที่ทุกระดับของหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่กราบขอบพระคุณอาจารย์นายแพทย์ ฉลาด โสมะบุตร ซึ่งเป็นบิดาและมารดาที่ได้ช่วยให้กำลังใจและให้คำแนะนำแก่ผู้วิจัยด้วยดีเสมอมาจนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย.....	1
คำถามของการวิจัย.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
สมมุติฐาน.....	2
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	2
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	5
2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	26
ประชากรและตัวอย่าง.....	26
เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรเข้ามาทำการศึกษา.....	26
เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา.....	26
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	27
ขนาดตัวอย่าง.....	27
ขั้นตอนดำเนินการวิจัย.....	28
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	29
4 ผลการวิจัย.....	31
ข้อมูลพื้นฐานของประชากร.....	31

บทที่	หน้า
การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่กับการให้ยาเฮปารินทั้งสองขนาด.....	38
เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจกับ ขนาดของยาเฮปารินที่ได้รับ.....	42
ความสัมพันธ์ของการประสบความสำเร็จของการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจใน ผู้ป่วยที่ได้ยาเฮปารินแต่ละขนาด.....	43
5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	45
ประสิทธิภาพของการใช้ยาเฮปารินกับค่าเฉลี่ยที่.....	45
ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับขนาดของยาเฮปารินทั้งสองกลุ่ม.....	47
ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ดังนี้...	48
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	49
รายการอ้างอิง.....	50
ภาคผนวก.....	54
ภาคผนวก ก ตารางขนาดของยาเฮปารินตามน้ำหนักตัว.....	55
ภาคผนวก ข ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	58
ภาคผนวก ค หนังสือแสดงความยินยอม เข้าร่วมการศึกษาวิจัย.....	60
ภาคผนวก ง แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล.....	61
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	64

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม.....	31
2 ตารางแสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามเพศกับขนาดของยาเฮปารินแต่ละขนาด.....	33
3 แสดงค่ามัธยฐานของค่าเอซีทีที่ก่อนและหลังได้รับยาเฮปารินเปรียบเทียบกันระหว่างยา สองขนาด.....	41
4 ตารางแสดงการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าเอซีทีหลังได้รับยาเฮปารินที่ 5 นาที ที่ ได้ระดับมาตรฐานการรักษากับขนาดของยาเฮปารินทั้งสองกลุ่ม.....	42
5 แสดงจำนวนภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม.....	43
6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการประสบความสำเร็จกับขนาดของยาเฮปารินที่ให้.....	44



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1A แสดงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของยาเฮปาริน.....	16
1B ปฏิกริยาระหว่างเฮปาริน, antithrombin III และ activated clotting factors.....	17
2 รูปเครื่องตรวจนับระยะเวลาการแข็งตัวของเลือดและหลอดบรรจุเลือดที่ใช้ในการศึกษา.....	22
3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเครื่องตรวจเลือดอัตโนมัติของ Actalyke, Hemochron, Hemotec.....	22
4 เปรียบเทียบอายุของผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮปารินแต่ละขนาด.....	32
5 เปรียบเทียบเพศในผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮปารินแต่ละขนาด.....	33
6 แสดงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม.....	34
7 แสดงค่าครีเอตินีนในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม.....	35
8 เปรียบเทียบชนิดของเส้นเลือดหัวใจที่ตีตันของผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮปารินแต่ละขนาด.	37
9 แสดงค่าเอซีทีของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาเฮปารินในแต่ละกลุ่ม.....	39
10 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเอซีทีหลังได้รับยาเฮปารินที่ 5 นาที กับขนาดของยาเฮปารินแต่ละขนาด.....	41

คำย่อ

UFH	Unfractionated heparin
ICCU	Intermediate coronary care unit
CCU	Coronary care unit
ACT	Activated clotting time
CAD	Coronary artery disease
PCI	Percutaneous coronary intervention
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
ECG	Electrocardiogram
CAG	Coronary angiography
AT III	Antithrombin III
U/kg	Unit/kilogram
CABG	Coronary artery bypass graft
APTT	Activated partial thromboplastin time
SVD	Single vessel disease
DVD	Double vessel disease
TVD	Triple vessel disease
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตัน (coronary artery disease) ด้วยการทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (percutaneous coronary intervention) ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปัจจุบันจะต้องมีการใช้ยาเฮปารินชนิด unfractionated เพื่อช่วยลดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดในช่วงระหว่างการทำการหัตถการซึ่งจะช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนให้น้อยลงได้

ในปัจจุบันการทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ นิยมใช้ยา unfractionated heparin โดยขนาดของยาที่ใช้คำนวณจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วยคือประมาณ 100 U/kg เป็นขนาดมาตรฐานซึ่งอ้างอิงจากข้อมูลที่เคยศึกษาในต่างประเทศ ส่วนการปรับยาโดยดูจากค่า activated clotting time (ACT) หรือ activated partial thromboplastin time (APTT) ก็ยังไม่เคยมีการเจาะเลือดศึกษากันอย่างจริงจัง

การทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีจากการศึกษาที่ผ่านมาของต่างประเทศ[2-5] มีแนวโน้มประสบความสำเร็จได้สูงถึง 90-95 % แต่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น 8 % และจากข้อมูลของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตั้งแต่ในช่วง กุมภาพันธ์ 2548 ถึง มกราคม 2549 มีทั้งหมด 415 คน และเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด 58 คน คิดเป็น 14% ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ puncture site complication เช่น bleeding, hematoma, echymosis มีทั้งหมด 51 คน คิดเป็น 88% ของภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด

จากปัญหาที่พบนี้ทำให้เกิดแนวความคิดที่ว่าขนาดของยา Unfractionated heparin ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะเป็นขนาดยาที่เหมาะสมจริงหรือไม่ และไม่เคยมีการทำการศึกษานี้มาก่อนในคนไทย ซึ่งผลการศึกษานี้อาจจะนำมาประยุกต์ใช้เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับคนไทยต่อไป และประโยชน์ที่น่าจะได้รับคือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ลดน้อยลง, จำนวนขนาดยาที่ต้องใช้น้อยลง ค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ลดลง เป็นต้น

คำถามของการวิจัย (research question)

คำถามหลัก (primary research question)

ประสิทธิภาพของการใช้ยา unfractionated heparin ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานเดิมของผู้ป่วยที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยดูจากระดับของเอซีที่ไม่แตกต่างกัน

คำถามรอง (secondary research question)

ผู้ป่วยที่ใช้ยา unfractionated heparin ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานเดิมจะมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติแตกต่างกันหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา unfractionated heparin ขนาดต่ำในคนไทยเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานเดิม
2. เพื่อศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา unfractionated heparin ขนาดต่ำในคนไทยเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานเดิม

สมมติฐาน (hypothesis)

การใช้ยา unfractionated heparin ขนาดต่ำจะมีประสิทธิภาพในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาขนาดมาตรฐานเดิม และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาขนาดต่ำมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดมาตรฐานเดิม

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefits and application)

ถ้าสมมติฐานที่กำหนดไว้เป็นจริงก็จะได้ ขนาดของยา unfractionated heparin ที่เหมาะสมเพื่อนำมาใช้ในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนสำหรับคนไทยในอนาคต ซึ่งผลที่จะได้ตามมาจากการใช้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวคือ อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยเฉพาะภาวะการเกิดเลือดออกผิดปกติจะน้อยลง, ค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ลดน้อยลง, ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลลดน้อยลง

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา unfractionated heparin เฉพาะผู้ป่วยที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่านั้น, ผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมการศึกษานี้จะต้องไม่มีข้อห้ามต่อการใช้ยา, ต้องไม่เป็นผู้ป่วยโรคไตวายที่มีค่าครีเอตินินมากกว่า 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ต้องไม่ใช่ผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันภายใน 24 ชั่วโมง และต้องไม่ได้รับยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดมาก่อน

คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (operational definition)

การขยายหลอดเลือด (percutaneous coronary intervention, PCI)

คือการการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีไม่ว่าจะเป็นการถ่างขยายหลอดเลือดด้วยลูกโป่ง (percutaneous transluminal coronary angioplasty) หรือการใส่ขดลวด (coronary stent) เพื่อให้ขนาดของหลอดเลือดใหญ่ขึ้นและมีปริมาณของเลือดไหลผ่านได้มากขึ้น

ค่าเอซีที (activated clotting time, ACT)

เป็นค่าที่ได้จากเครื่องตรวจนับระยะเวลาการแข็งตัวของเลือดมีหน่วยเป็นวินาที ซึ่งการศึกษานี้ใช้เครื่องมือที่มีชื่อทางการค้าว่า Actalyke[®] (โดยค่าที่ได้จากเครื่องมือนี้มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับเครื่อง Hemochron[®] ที่นิยมใช้กันในประเทศ) ซึ่งระดับของค่าเอซีทีที่เหมาะสมต่อการทำให้หัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนที่ 5 นาที คือมากกว่า 300 วินาที[6]

โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตันแบบไม่เฉียบพลัน (stable coronary artery disease)

คือการตีบตันของแขนงหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี $\geq 70\%$ อย่างน้อยหนึ่งแห่งหรือ แขนง Left main ตีบตัน $\geq 50\%$ ที่นานกว่าอย่างน้อย 24 ชั่วโมง[7,8]

การทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วน (elective PCI)

คือการทำการถ่างขยายด้วยลูกโป่งหรือการใส่ขดลวดในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในผู้ป่วยที่เป็นโรคเส้นเลือดหัวใจตีบตันมานานแล้วอย่างน้อยมากกว่า 24 ชั่วโมง

การประสบความสำเร็จในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (success PCI)

คือการทำการหัตถการการหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้วยการขยายหลอดเลือด หรือ การใส่ขดลวดแล้วผลลัพธ์สุดท้ายมีการตีบตันของหลอดเลือดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20%, ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ร่วมกับมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดดีขึ้น [7,8]

การเกิดภาวะแทรกซ้อน (complication)

1. ภาวะเลือดออกผิดปกติ (bleeding complication)

1.1 ภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) คือการเกิดเลือดออกที่บริเวณของการแทงปลอกหุ้มสายสวนหัวใจเช่น เกิดก้อนเลือดออกใต้ผิวหนัง (hematoma) โดยมีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 เซนติเมตร, เกิดจุดจ้ำเลือด (Echymosis) ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 เซนติเมตร หรือมีระดับของฮีโมโกลบินต่ำลงมากกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตรโดยไม่เห็นบริเวณที่มีเลือดออกที่ชัดเจน

1.2 ภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง (major bleeding) คือการเกิดเลือดออกผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- เลือดออกมากจนเสียชีวิต
- เลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ เช่นในสมอง (intracranial), ลูกตา (intraocular), ระบบทางเดินปัสสาวะ (gross hematuria) เป็นต้น
- ระดับของฮีโมโกลบินลดต่ำลงมากกว่า 5 กรัมต่อเดซิลิตร หรือต้องได้รับเลือดทดแทน (blood transfusion)
- เกิดก้อนเลือดที่บริเวณที่ถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจจนเกิดรอยต่อระหว่างหลอดเลือดดำและแดง (arteriovenous fistula), เกิดเส้นเลือดโป่งพองแบบไม่แท้จริง (pseudoaneurysm) และต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดซ่อมแซมหลอดเลือด

2. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (ischemic complication)

- ผู้ป่วยมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโดยมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือต้องได้รับการรักษาด้วยยาขยายหลอดเลือด

- การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโดยมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ ST segment ยกขึ้น หรือมีการเปลี่ยนแปลงของเลือดที่แสดงถึงกล้ามเนื้อหัวใจตาย (cardiac enzyme)
- การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่ทำให้หัตถการจำเป็นต้องได้รับการทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำภายใน 48 ชั่วโมง (repeat PCI)

ข้อตกลงเบื้องต้น

การเจาะเลือดเพื่อตรวจหาค่าเอซีทีในผู้ป่วยทุกรายให้ทำการเจาะเลือดด้วยวิธี double syringe technique เพื่อช่วยลดปัญหาที่อาจเกิดจาก tissue factors ที่จะทำให้การแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นเร็วกว่าปกติ

การตรวจหาค่าเอซีทีจะใช้เครื่องตรวจเลือดอัตโนมัติซึ่งมีชื่อทางการค้าว่า Actalyke Clotting Time Test System โดยใช้ ACT test tube ของ Actalyke ซึ่งเป็นหลอดแก้วที่บรรจุ clot-promoting reagents (celite, Kaolin or glass beads) โดยวิธีการทำงานของเครื่องมือนี้คือ หลังจากใส่เลือดลงไป ใน test tube 2 cc. แล้วนำไปใส่ในเครื่องซึ่งหลอดแก้วจะถูกหมุนและถูกอุ่นด้วยอุณหภูมิ 37 °C และมีนาฬิกาจับเวลา จนกระทั่งเกิด Fibrin clot เครื่องจะมีเสียงร้องเตือนและจะหยุดทำงานซึ่งจะแสดงผลออกมาเป็นวินาที

ประวัติการสูบบุหรี่: ถ้าระยะเวลาการหยุดสูบบุหรี่ไม่เกิน 5 ปี ให้ถือว่ายังสูบบุหรี่อยู่ เนื่องจากยังมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดอยู่

หลอดเลือดหัวใจที่ตีบตันเมื่อมีการตีบตันมากกว่า 70% ของหลอดเลือดหัวใจข้างซ้ายและขวา หรือมากกว่า 50% ของ left main

ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation)

เนื่องจากการทำการศึกษาวิจัยนี้มีขอบเขตจำกัดเฉพาะผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตันที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่านั้น และมีระยะเวลาจำกัดเพียง 9 เดือน ทำให้เกิดข้อจำกัดในการทำการศึกษาวิจัยตามลำดับดังนี้

- จำนวนของประชากรตัวอย่างและกลุ่มตัวอย่าง บางครั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตันมักจะมีโรคไตวายที่มีค่าครีเอตินีนมากกว่า 2 ซึ่งพบเป็นจำนวนมากทำให้ต้องตัดกลุ่มประชากรนี้ออกจากการศึกษา

- เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจเลือดบางครั้งมีความผิดพลาด เช่นบางครั้งเครื่องตรวจนับระยะเวลาการแข็งตัวของเลือดแสดงผลออกมาว่า “error”, บางครั้งมีการลืมนการเก็บตัวอย่างเลือดตามระยะเวลาที่กำหนด ทำให้ต้องตัดประชากรตัวอย่างออกจากการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (review of related literature)

โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดยังคงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของทั้งเพศชายและหญิงที่พบมากที่สุดในประเทศที่พัฒนาแล้ว และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดมีดังต่อไปนี้

1. สูบบุหรี่
2. ความดันโลหิตสูง (BP \geq 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือ รับประทานยาลดความดันโลหิตอยู่)
3. ไชมันเฮชดีแอล (HDL) ต่ำ ($<$ 1.0 มิลลิโมล/ลิตร, $<$ 40 มิลลิกรัม/วัน)
4. เบาหวาน
5. ประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันสมควรหรือเป็นโรคไขมันอุดตันหลอดเลือดอื่น ๆ
 - : โรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ชาย 1st degree relative $<$ 55 ปี
 - : โรคหลอดเลือดหัวใจในผู้หญิง 1st degree relative $<$ 65 ปี
6. อายุ : ผู้ชาย \geq 45 ปี
 - : ผู้หญิง \geq 55 ปี หรือ หมดประจำเดือนก่อนวัยอันควรโดยไม่ได้รับยา estrogen
7. วิถีทางของการดำเนินชีวิตที่เป็นปัจจัยเสี่ยง (lifestyle risk factors)
 - : โรคอ้วน (BMI \geq 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร)
 - : ขาดการออกกำลังกาย
 - : รับประทานอาหารไขมันสูง
8. ปัจจัยเสี่ยงร่วม (emerging risk factors)
 - : Lipoprotein : Homocysteine
 - : Prothrombotic factors : Proinflammatory factors
 - : Impaired fasting glucose : Subclinical atherogenesis

โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดจะมีอาการเมื่อมีการตีบแคบของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายหรือ ด้านขวาที่มากกว่า 70% หรือ มีการตีบแคบของ left main ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 %

ในปัจจุบันการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (percutaneous coronary intervention, PCI) เป็นวิธีหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตัน (coronary artery disease, CAD) มีจุดประสงค์เพื่อเพิ่มพื้นที่การไหลของเลือดในหลอดเลือดหัวใจ ด้วยวิธีการใส่สายสวนผ่านเข้าไปในแขนงหลอดเลือดหัวใจที่ตีบตันและทำการขยายส่วนที่ตีบตันด้วยลูกโป่งทำให้หลอดเลือดส่วนที่ตีบมีการขยายขนาดใหญ่ขึ้น โดยอาศัยกลไกดังนี้

1. Plaque compression กดอัดแผ่นไขมันให้แบนราบลง
2. Plaque fracture ทำให้เกิดการปริแยกของแผ่นไขมันและหลอดเลือดชั้น tunica intima และอาจลึกลงไปถึงชั้น tunica media ทำให้หลอดเลือดส่วนที่ตีบมีขนาดใหญ่ขึ้น[9]
3. Stretching of the plaque free wall segment in eccentric lesions
4. Stretching of the vessel wall without plaque compression โดยทำให้หลอดเลือดบริเวณใกล้เคียงหลอดเลือดส่วนที่ตีบ ซึ่งยังมีคุณสมบัติยืดหยุ่นอยู่ โดยอาจจะเป็นหลอดเลือดส่วนที่ยังปกติหรือมี atherosclerotic plaque น้อย ถูกยืดออกตามแรงดันจากลูกโป่ง ทำให้หลอดเลือดส่วนที่ตีบมีขนาดใหญ่ขึ้น[10,11] แต่ก็อาจจะมีการกลับมาตีบซ้ำใหม่ จาก coronary dissection หรือจาก elastic recoil ของหลอดเลือดโคโรนารีเอง จึงอาจจะต้องมีการใส่ท่อโลหะฝังไว้ที่ผนังหลอดเลือดโคโรนารี เพื่อป้องกันไม่ให้หลอดเลือดโคโรนารีหดตัวกลับมาตีบตันซ้ำใหม่ได้
5. Medial dissection

การทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีได้เริ่มทำครั้งแรกในมนุษย์โดย Andreas Gruentzig เมื่อ 16 กันยายน 2520 (ค.ศ. 1977) โดยทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous transluminal coronary angiography, PTCA) ที่ Zurich ในผู้ป่วยชายอายุ 37 ปี ที่มีอาการเจ็บหน้าอกแบบรุนแรงและมีการตีบตันที่ส่วนต้นของหลอดเลือดหัวใจข้างซ้าย (proximal left anterior descending coronary artery)

ประวัติการวิวัฒนาการของการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจมีดังต่อไปนี้

- ปี ค.ศ. 1844 เบอ์นาร์ต (Claude Bernard) ได้เริ่มทำการสวนหัวใจเป็นครั้งแรกในสัตว์ทดลอง คือ ม้า โดยทำการสวนหัวใจทางหลอดเลือดแดงคาโรติก (Carotid artery) และหลอดเลือดดำที่คอด้านใน (internal jugular vein)
- ปี ค.ศ. 1929 ฟอ์สแมน (Werner Frossman) ได้ทำการสวนหัวใจในคนเป็นครั้งแรกโดยการสวนหัวใจในตัวเองโดยใช้สายยางสอดเข้าไปทางหลอดเลือดดำที่ข้อพับแขนแล้วใส่เข้าไปในหัวใจห้องบนขวาแล้วเดินไปเอกซ์เรย์เองเพื่อบอกให้ผู้อื่นทราบ

- ปี ค.ศ. 1930 ไคลน์ (Klein) ได้ทำการสวนหัวใจเพื่อประเมินปริมาณเลือดในหัวใจห้องล่าง (Ventricle)
- ปี ค.ศ. 1947 เด็กซ์เตอร์ (Dexter) ได้ทำการสวนหัวใจไปยังหลอดเลือดแดงที่ปอด (Pulmonary artery)
- ปี ค.ศ. 1953 เซลดิ้งเจอร์ (Seldinger) ได้พัฒนาวิธีการทำสวนหัวใจเข้าทางผิวหนัง
- ปี ค.ศ. 1953 โรสและโคป (Ross and Cope) ได้ทำการสวนหัวใจโดยผ่านผนังกั้นห้องหัวใจได้สำเร็จ
- ปี ค.ศ. 1970 สวานและแกรนซ์ (Swan and Granz) ได้ทำการสวนหัวใจโดยการใส่สายสวนหัวใจที่มีลูกโป่งที่ปลายสาย
- ปี ค.ศ. 1977 แอนเดรส (Andreas R Gruentzig) ได้ทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทางผิวหนัง (Percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) ในมนุษย์เป็นครั้งแรก
- ปี ค.ศ. 1990 ได้เริ่มมีการนำขดลวดมาใส่ในหลอดเลือดหัวใจและตัดแผ่นคราบไขมันในหลอดเลือดออกเพื่อถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย

ซึ่งการทำหัตถการนี้ในช่วงระยะแรกจะจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตันบริเวณส่วนต้น ๆ (proximal) ไม่มีหินปูนมาเกาะ (noncalcified) และตีบไม่มาก แต่ในภายหลังได้มีการพัฒนาเครื่องมือ อุปกรณ์ และเทคนิคการทำเพื่อให้สามารถรักษารอยตีบของหลอดเลือดที่เป็นหลายตำแหน่งที่ซับซ้อนกว่าเดิม และบริเวณส่วนปลาย ๆ ของหลอดเลือดได้

ซึ่งกลไกการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันด้วยวิธีการทำหัตถการนี้จะทำให้เกิดการปริแยกของแผ่นไขมันและลึกลงไปในชั้นผนังของหลอดเลือด ดังนั้นในบางครั้งการปริแยกที่เกิดอย่างรุนแรงอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันได้ เช่น มีเลือดไหลเข้าเข้าไปในแผ่นไขมันและในผนังของหลอดเลือดอย่างมาก ทำให้เกิดแรงดันสูงในแผ่นไขมันและผนังหลอดเลือดจนทำให้ช่องว่างในหลอดเลือดถูกเบียดโดยแผ่นไขมันและผนังหลอดเลือดส่วนในสุด และบ่อยครั้งที่มีการปริแตกจะทำให้เกิดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งเกร็ดเลือดจะปล่อยสารบางชนิดออกมาทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวและก่อให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้อย่างรวดเร็ว จึงต้องมีการใช้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในระหว่างการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ เช่น ยาเฮปาริน เป็นต้น

การเตรียมตัวก่อนการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ

การทดสอบสมรรถภาพของหัวใจด้วยวิธีที่ไม่รุกราน (noninvasive testing for ischemia)

1. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, ECG) เพื่อดูว่าหัวใจมีการขาดเลือดในขณะที่พักหรือเคยมีกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อนหรือไม่
2. การทดสอบโดยการกระตุ้นให้หัวใจขาดเลือดด้วยการออกกำลังกายหรือการใช้ยา (exercise stress with or without perfusion imaging or echocardiography) เช่น
 - Exercise stress test
 - MIBI (exercise, pharmacologic)
 - Echocardiography (rest, stress)
3. การถ่ายภาพหลอดเลือดหัวใจโดยการสวนหัวใจ (coronary angiography)

การเตรียมตัวก่อนการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ (PCI)

- 1) การเตรียมผู้ป่วย
 - การให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ
 - การให้ยา
 - การยินยอมให้ทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจจากผู้ป่วยและญาติ
- 2) การให้ความรู้และคำแนะนำกับผู้ป่วยและญาติ
 - วิธีการทำ
 - ผลการรักษา
 - ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ
- 3) ปรีกษาศัลยแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและมีหลอดเลือดหัวใจตีบหลายเส้น (multivessel disease) หรือมีการลดลงของการทำงานของหัวใจ (LV function)
- 4) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ตรวจเลือดเพื่อตรวจกลุ่มเลือดและจางเลือดไว้ (type and crossmatch blood), Complete blood cell (CBC) and platelet counts, ค่าการแข็งตัวของเลือด (prothrombin time, partial thromboplastin time, INR), ค่าเกลือแร่ (electrolytes), ค่าการทำงานของไต (blood urea nitrogen, creatinine)
- 5) การเตรียมผู้ป่วยในห้องสวนหัวใจ
 - ECG
 - ทำความสะอาดผิวหนังบริเวณขาหนีบหรือที่ข้อมือที่จะทำหัตถการ

- เตรียมเครื่องกระตุ้นหัวใจแบบชั่วคราว, เครื่องกรอ, เครื่องมือดูดก้อนเลือด
- ยาแอสไพริน (Aspirin) 325 มิลลิกรัม, Clopidogrel ทางปาก

ความสำเร็จหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ[7,8]

1. Angiographic success คือการถ่างขยายของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โดยในสมัยก่อนได้นิยามว่าการประสบความสำเร็จต่อการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจเมื่อมีหลอดเลือดหัวใจตีบตันน้อยกว่าร้อยละ 50 และมีการไหลของเลือดปกติ (TIMI 3) แต่ในปัจจุบันได้มีการเปลี่ยนคำนิยามใหม่ว่าการจะประสบความสำเร็จของการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีเมื่อหลอดเลือดหัวใจที่ทำหัตถการมีการตีบตันน้อยกว่าร้อยละ 20
2. Procedural success คือหลังจากการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแล้วประสบความสำเร็จจากการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจทำให้มีขนาดของหลอดเลือดใหญ่ขึ้น โดยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก เช่น การเสียชีวิต, การที่จะต้องทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจแบบรีบด่วน (emergency coronary artery bypass surgery) ในช่วงระหว่างอยู่โรงพยาบาล
3. Clinical success
 - ในระยะสั้น: ประสบความสำเร็จในด้านของขนาดของหลอดเลือดหัวใจที่ขยายใหญ่ขึ้นร่วมกับอาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดดีขึ้น
 - ในระยะยาว: ไม่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการเกิดการตีบตันซ้ำของหลอดเลือดหัวใจ (restenosis) เป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังจากการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ

ภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ[7,8]

1. Bleeding complication คือภาวะการเกิดเลือดออกผิดปกติซึ่งมี 2 ชนิดคือ
 - 1) ภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding)
 - คือการเกิดเลือดออกที่บริเวณของการแทงปลอกหุ้มสายสวนหัวใจเช่น เกิดก้อนเลือดออกใต้ผิวหนัง (hematoma) โดยมีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 เซนติเมตร, เกิดจุดจ้ำเลือด (Echymosis) ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 เซนติเมตร หรือมี

ระดับของฮีโมโกลบินต่ำลงมากกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตรโดยไม่เห็นบริเวณที่มีเลือดออกที่ชัดเจน

2) ภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง (major bleeding)

คือการเกิดเลือดออกผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- เลือดออกมากจนเสียชีวิต
- เลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ เช่นในสมอง (intracranial), ลูกตา (intraocular), ระบบทางเดินปัสสาวะ (gross hematuria) เป็นต้น
- ระดับของฮีโมโกลบินลดต่ำลงมากกว่า 5 กรัมต่อเดซิลิตร หรือต้องได้รับเลือดทดแทน (blood transfusion)
- เกิดก้อนเลือดที่บริเวณที่ถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจจนเกิดรอยต่อระหว่างหลอดเลือดดำและแดง (arteriovenous fistula), เกิดเส้นเลือดโป่งพองแบบไม่แท้จริง (pseudoaneurysm) และต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดซ่อมแซมหลอดเลือด

2. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (ischemic complication)

- ผู้ป่วยมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโดยมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือต้องได้รับการรักษาด้วยยาขยายหลอดเลือด
- การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโดยมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ ST segment ยกขึ้น หรือมีการเปลี่ยนแปลงของเลือดที่แสดงถึงกล้ามเนื้อหัวใจตาย (cardiac enzyme)
- การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่ทำหัตถการจนต้องได้รับการทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำภายใน 48 ชั่วโมง (repeat PCI)

ปรากฏการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด

ระบบการแข็งตัวของเลือดเริ่มเกิดขึ้นเมื่อผนังหลอดเลือดมีการฉีกขาดจนเกิดรูรั่วขึ้น

ร่างกายจะมีการตอบสนองโดยมีกลไกการห้ามเลือด 3 ระยะดังนี้

1. Primary hemostasis เกิดในช่วงเวลาเป็นวินาทีถึงนาที ส่วนใหญ่เป็นการทำงานของเกร็ดเลือด เมื่อหลอดเลือดฉีกขาดจะมี exposure ของ subendothelium ซึ่งจะกระตุ้นเกร็ดเลือดให้ยึดติด (platelet adhesion) โดยมี von Willebrand factor (vWF) เป็นตัวเชื่อมระหว่าง subendothelium และ ตัวรับ (receptor) บนผิวเกร็ดเลือดคือ glycoprotein Ib (GpIb) เกร็ดเลือด

จะหลั่งสารต่าง ๆ ที่อยู่ใน granule เช่น ADP, thromboxane A₂ จาก Arachidonic acid โดยเอนไซม์ cyclooxygenase สารเหล่านี้จะมากกระตุ้นเกร็ดเลือดตัวต่ออื่น ๆ ให้มาบริเวณนี้มากขึ้นทำให้เกร็ดเลือดมาจับกลุ่มกัน (platelet aggregation) เป็นก้อนโตขึ้นเรื่อย ๆ จนเกิดเป็น platelet plug การจับกลุ่มของเกร็ดเลือดอาศัย fibrinogen เป็นตัวเชื่อมตัวรับบนผิวเกร็ดเลือดที่ชื่อ Gp IIb/IIIa

2. Secondary hemostasis เกิดในช่วงเวลาเป็นนาทีถึงชั่วโมง มีการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตามลำดับขั้น จนเกิดเส้นใยไฟบริล (fibrin) มาสานต่อและทับถมกันเป็นลิ่มเลือด โดยมีสารต้านการแข็งตัวของเลือด (natural anticoagulants) ช่วยจำกัดปฏิกิริยาให้อยู่เฉพาะที่แผลและไม่ลุกลามเกินความจำเป็น เส้นใยไฟบริลจะสร้างความแข็งแรงให้ platelet plug ซึ่งจะแตกทำลายไปในเวลาเป็นชั่วโมงถ้าไม่มีไฟบริลที่มากพามาเสริม

3. Tertiary hemostasis เกิดในช่วงเวลาเป็นชั่วโมงถึงเป็นวัน มีการดึงรั้งของลิ่มเลือด (clot retraction) ดึงขอบแผลเข้ามาหากัน ซึ่งต้องอาศัยโปรตีนที่ทำหน้าที่หดตัวในเกร็ดเลือด (platelet contractile protein)

ยาที่ใช้ในช่วงระหว่างการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ (adjunctive pharmacologic treatment)

การทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีต้องใช้ ยาต้านเกร็ดเลือด (antiplatelet agent) มากกว่า 1 ชนิดขึ้นไป เช่น Aspirin, Clopidogrel, Glycoprotein IIb/IIIa ร่วมกับ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (thrombin inhibitor) เช่น unfractionated heparin (UFH), low-molecular weight heparin (LMWH), Bivalirudin ซึ่งจำเป็นต้องใช้เพื่อป้องกันการเกิดการสะสมของลิ่มเลือด (thrombin formation) ซึ่งยาเหล่านี้มีผลต่อกลไกการสลายลิ่มเลือดในหลอดเลือดได้

unfractionated heparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่นิยมใช้กันมากที่สุดในช่วงการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีและได้รับการศึกษาและพิสูจน์มาก่อนหน้านี้[3,8,12-13] แล้วว่าการใช้ยาเฮปารินนี้จะสามารถป้องกันการตีบตันซ้ำของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีได้โดยมีการเฝ้าดูและติดตามค่า ACT เพื่อปรับขนาดของยา unfractionated heparin

เฮปาริน (Heparin)[14-15]

Heparin เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ มีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดทั้งในร่างกายและในหลอดทดลอง ซึ่งเฮปารินเป็น highly sulfated glycosaminoglycan ที่พบในสัตว์ทุกชนิด โดยในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมักจะพบอยู่ใน mast cell

ดังนั้นเราจึงพบได้ในอวัยวะหลายประเภท เช่น ตับ หัวใจ ปอด ไต และลำไส้ เป็นต้น สารนี้พบครั้งแรกโดย McLean ในปี 1916 เนื่องจากเขาพบสารนี้ในตับจึงเรียกว่า heparin สำหรับอวัยวะที่นำมาสกัด heparin ในปัจจุบันมักเป็นปอดของวัวหรือลำไส้หมู และในปี 1939 Brinkhous ได้แสดงให้เห็นว่าเฮปารินออกฤทธิ์โดยผ่าน cofactor ในพลาสมาซึ่งเรียกว่า heparin cofactor หรือ antithrombin III (AT III)

กลไกการออกฤทธิ์

เฮปารินจะออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้จะต้องมี AT III (ดังแสดงรูปที่ 1 A, 1B) จะเห็นว่า ในภาวะปกติ thrombin (หรือ active clotting factors อื่น) จะทำปฏิกิริยากับ AT III ได้ไม่ค่อยดี แต่เมื่อเฮปารินมาจับกับ AT III ตรงตำแหน่ง lysine แล้ว AT III (ตรงตำแหน่ง arginine) จะทำปฏิกิริยากับ thrombin (ตรงตำแหน่ง serine) ได้เร็วขึ้น 1,000 เท่า นอกจากนี้เฮปารินที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่เมื่อจับกับ AT III แล้วยังสามารถทำให้ hemostatic enzymes อยู่ชิดกับ AT III มากขึ้น (approximation effect) ทำให้ฤทธิ์ของ AT III มีมากขึ้น AT III เป็นตัวห้ามที่สำคัญในการห้ามหรือทำให้ activated clotting factors ของ intrinsic pathway ในพลาสมาซึ่งประกอบด้วย F IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa หมดฤทธิ์ไป โดยฤทธิ์ต่อ F IIa, Xa, IXa และ XIa จะเรียงลำดับจากมากไปหาน้อย สำหรับ F XIIa นั้น C₁ inhibitor ก็มีความสำคัญเช่นกัน ส่วน F XI นั้น high-molecular weight kininogen (HMWK) จะช่วย approximation effect ซึ่งผลอันนี้มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ heparan sulfate ใน endothelial cell ของหลอดเลือด สำหรับผลของ heparin-AT III complex ต่อ extrinsic coagulation system พบว่ามีน้อย หลังจากที่ AT III จับกับ hemostatic enzyme แล้ว เฮปารินจะหลุดออกจาก AT III และสามารถไปจับ AT III ตัวใหม่ได้อีก โดย 1 โมเลกุลของเฮปารินสามารถเร่งปฏิกิริยา AT III ได้ถึง 50 โมเลกุล การที่เฮปารินหลุดออกจาก AT III ที่ form complex กับ activated clotting factors แล้วเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างเฮปารินกับ free AT III จะเป็น 100 – 1,000 เท่าของปฏิกิริยาระหว่าง เฮปารินกับ AT III hemostatic enzyme complexes

ฤทธิ์อื่น ๆ (nonanticoagulant) ของเฮปาริน มีดังนี้ คือ

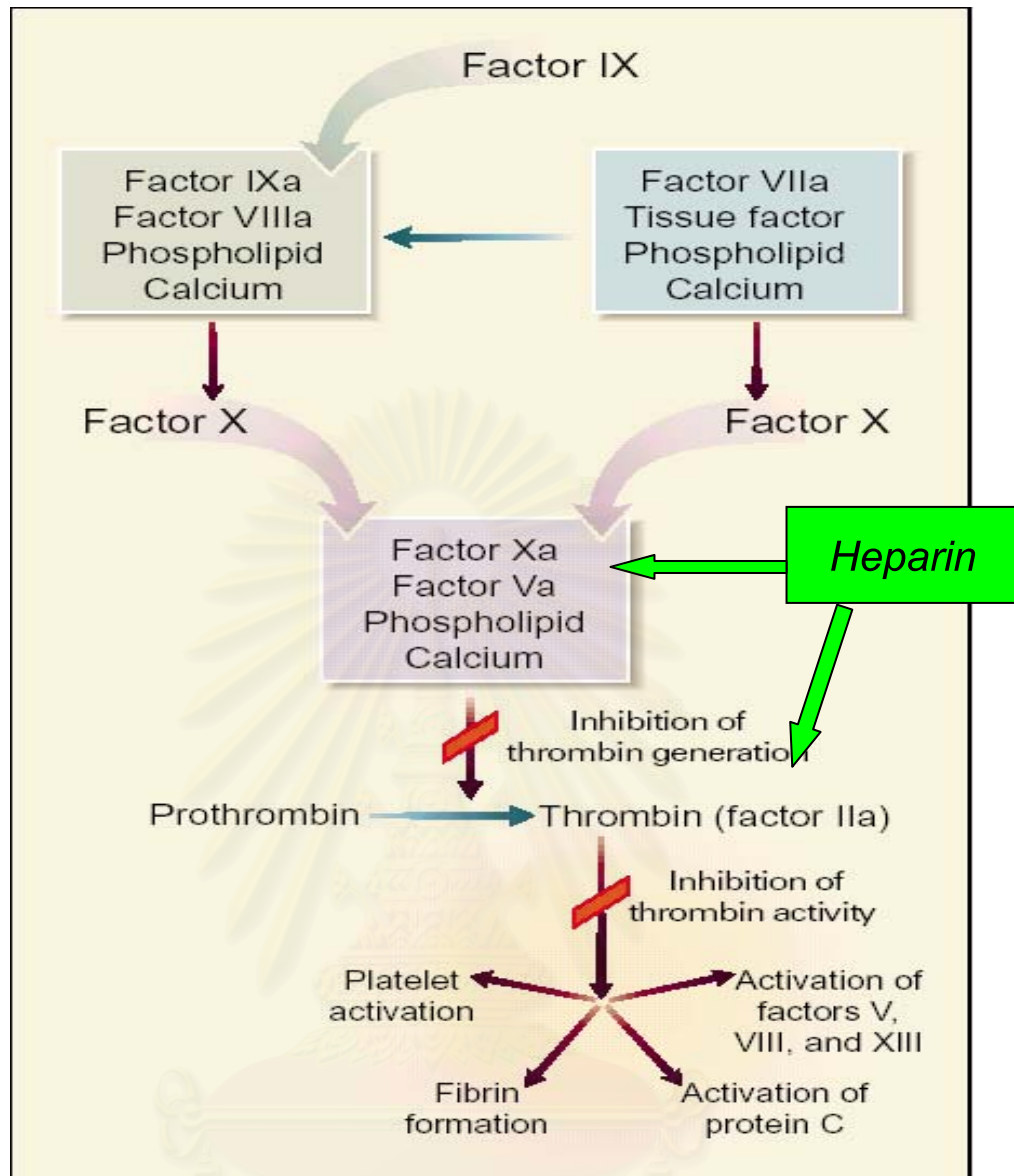
1. มีปฏิกิริยา (interaction) กับ endothelial growth factor
2. ห้ามการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ
3. กระตุ้นเอนไซม์ lipoprotein lipase ทำให้ไขมันในเลือดสูงขึ้นหลังได้รับยาและอาจทำให้หัวใจเต้นผิดปกติได้
4. ห้ามมิให้ฮอร์โมน aldosterone หลั่งออกมา

5. ทำให้เกิดการจับตัวกันของเกร็ดเลือดโดยเฉพาะพวกที่มีน้ำหนักร้อยละสูง

ผลรวมของการเปลี่ยนแปลงทางเคมี (metabolism)

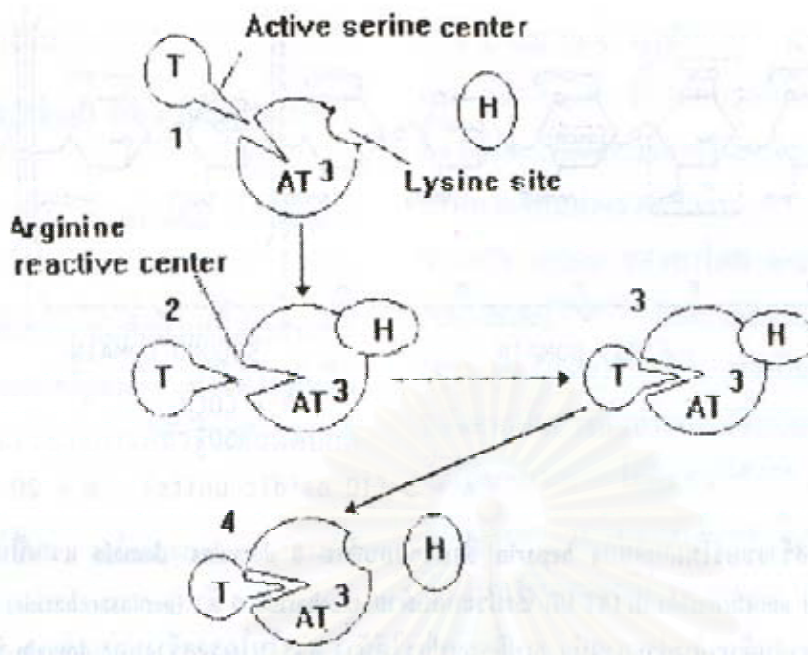
ค่าครึ่งชีวิต (half life, $T_{1/2}$) ของเฮปารินแตกต่างกันมากในแต่ละคน หลังจากฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ ยาจะหายไปอย่างรวดเร็วในระยะแรกโดย saturable clearance mechanism ต่อไปการขับถ่ายของยาจะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไปโดยมีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 60 นาที พบว่าเวลาของการกำจัด (plasma clearance time) ของยาเฮปารินขึ้นโดยตรงกับขนาดของยาที่ให้เข้าไป ยิ่งให้เข้าไปปริมาณมากระดับของยาในกระแสเลือดจะอยู่ได้นานขึ้น ยาที่หายไปอย่างรวดเร็วใน 10 – 15 นาทีแรก เป็นผลมาจากการ uptake ของยาโดยเซลล์เยื่อ (endothelial cell) และ mononuclear phagocytic cell ซึ่งเป็นขบวนการที่อิมมิตัวได้ หลังจากนั้นการขับถ่ายของยานี้จะขึ้นกับหน้าที่ของไตโดยตรงซึ่งเป็นขบวนการที่ไม่อิมมิตัว

เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ ฤทธิ์การห้ามการแข็งตัวของเลือดจะเกิดขึ้นได้ทันที และฤทธิ์นี้จะอยู่ได้นาน 2 – 6 ชั่วโมง โดยขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ แต่เมื่อให้ยาทางใต้ผิวหนังระดับสูงสุดของยาในเลือดจะได้หลังจากฉีดยาไปแล้ว 3 – 4 ชั่วโมง และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 12 ชั่วโมง ถ้าให้ในขนาดที่สูงพอ



รูปที่ 1A แสดงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของยาเฮปาริน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 B ปฏิกริยาระหว่างเฮปาริน (H), antithrombin III (AT³) และ activated clotting factors (thrombin หรือ T)

1. ในภาวะปกติ AT³ จะทำปฏิกริยากับ T ได้ช้ามาก
2. เมื่อ H ไปเกาะติดกับ AT³ แล้ว จะทำให้รูปร่างของ AT³ เปลี่ยนไป ปฏิกริยา AT³ และ T จึงเกิดไปได้ด้วยดี
3. ปฏิกริยาระหว่าง AT³ และ T เป็นแบบ irreversible และ T จะถูกทำลายไปในที่สุด
4. H จะหลุดออกไปจาก AT³-T complex เพื่อไปทำปฏิกริยากับ AT³ ตัวต่อไป เช่น ที่กล่าวแล้วข้างต้น

ข้อห้ามใช้

1. ห้ามแบบเด็ดขาด (absolute contraindication)

ได้แก่ คนที่มีภาวะความเสี่ยงสูงที่จะมีเลือดออกได้มาก ๆ เช่น กำลังมีเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง เพิ่งมีเลือดออกในสมอง มีความดันโลหิตสูงมากและยังควบคุมไม่ได้ มีปัญหาเลือดออกง่าย เช่น ฮีโมฟีเลีย (hemophilia) เป็นต้น

2. ใช้ได้แต่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างสูง (relative contraindication)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่อาจมีปัญหาเลือดออกง่ายจากยาได้บ้าง แต่เมื่อเทียบกับผลดีของการรักษาแล้วพบว่าน้อยกว่า เช่น ผู้ป่วยหลังผ่าตัดและเกิดมีปัญหามีการอุดตัน (thrombosis) ของหลอดเลือดขนาดใหญ่ ซึ่งมีความจำเป็นจะต้องรีบให้ยาเฮปารินรักษาโดยเร็ว เป็นต้น

ผลข้างเคียงของยา

- ภาวะเลือดออกง่าย เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุดของยา โดยภาวะนี้จะเกิดมากหรือน้อยขึ้นกับ

1. ขนาดของยาเฮปารินที่ผู้ป่วยได้รับ โดยขนาด ระยะเวลา และวิธีการให้ยา มีผลต่อระดับของยาในกระแสเลือดซึ่งมีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้โดยตรง ดังนั้นการเจาะเลือดเพื่อทำการเปลี่ยนแปลงในด้านการแข็งตัวของเลือดหลังให้ยาจึงมีความสำคัญในการช่วยลดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายเป็นพื้นฐานอยู่แล้ว
2. ตัวผู้ป่วยเอง: เพศหญิง ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่เจ็บหนัก มีประวัติดื่มสุราจัด มักจะเกิดปัญหาเลือดออกชั้นรุนแรงได้มากขึ้นในช่วงระหว่างได้รับยาเฮปาริน
3. ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกง่ายอยู่แล้ว
4. ยาอื่นที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด เช่น aspirin เป็นต้น
5. ผู้ป่วยหลังผ่าตัดหรือได้รับอุบัติเหตุมาก่อนหน้านี้ไม่นาน

- เกร็ดเลือดต่ำ (heparin induced thrombocytopenia, HIT) ลักษณะที่พบทางคลินิกคือผู้ป่วยมีเกร็ดเลือดต่ำหลังจากได้รับยาเฮปารินไปแล้ว 8 – 12 วัน เกร็ดเลือดมักต่ำไม่มาก (50,000 – 100,000/ลบ.มม.) ถ้าทราบแล้วรีบหยุดยาเกร็ดเลือดมักกลับมาเป็นปกติได้ภายใน 2 – 3 วัน โดยการเกิด HIT ขึ้นกับชนิด (ถ้าทำมาจากวัวจะพบได้มากกว่าหมู), ขนาดของยา (full dose จะพบได้มากกว่า low dose)

- กระดูกพรุน (osteoporosis) พบได้ไม่บ่อยมักพบในผู้ป่วยที่ได้ยามากกว่า 15,000 – 20,000 หน่วย/วัน เป็นเวลานานกว่า 6 เดือน

- Hyperkalemia เป็นผลมาจากการสร้าง Aldosterone โดย adrenal gland ลดลง

- แพ้ยา พบได้ไม่บ่อย แต่ที่พบบ่อยคือมีผื่นขึ้น

ข้อควรระวังเวลาให้ยา

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่าย เช่น มีโรคตับ หรือได้รับยาอื่นที่อาจทำให้เลือดออกง่ายขึ้น เช่น Aspirin ร่วมอยู่ด้วย
2. มีโรคไต เพราะยาอาจค้างคั่งค้างอยู่ได้นานกว่าปกติ
3. มีประวัติ recent bleeding or injury โดยเฉพาะบริเวณสมอง
4. ความดันเลือดสูงมาก

5. ในเด็กเกิดใหม่หรืออายุมากกว่า 60 ปี โดยเฉพาะผู้หญิง
6. เพื่อผสมยาเฮปาริน กับยาตัวอื่นต้องดูก่อนว่ามันอาจจะมีปฏิกิริยาต่อกันหรือไม่ เมื่อทำให้เจือจางด้วย NSS ไม่ต่ำกว่า 24 ชั่วโมง เมื่อเอาเฮปาริน ผสมกับ erythromycin, gentamicin, kanamycin, tetracycline และ oxytetracycline อาจจะมีการตกตะกอนเกิดขึ้น
7. ควรติดตามดูแลให้เจาะเลือด CBC, platelet count เป็นระยะ ๆ จะได้ทราบก่อนที่จะเกิดมีภาวะ HIT ขึ้น

ยาด้าน (antidote)

ได้แก่ protamine ซึ่งเป็นเปปไทด์ ที่ได้จากเชื้อสูกิจของปลาแซลมอล protamine มีประจุบวกในขณะที่เฮปารินมีประจุลบ protamine จะออกฤทธิ์โดยเข้าไปแทนที่เฮปารินใน heparin-AT III complex ขนาดของ protamine ที่ต้องการใช้ในการต้านฤทธิ์ (neutralize) เฮปาริน คือ 1 มิลลิกรัมต่อ 100 ยูนิต หรือ 1.6 มิลลิกรัมของ protamine 1 มิลลิกรัมของเฮปาริน เวลาใช้ต้องให้ protamine ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ไม่ต่ำกว่า 10 นาที เพื่อป้องกันความดันเลือดตกจาก idiosyncratic pulmonary vasoconstriction หลังจากฉีดยาแล้วให้เจาะเลือดดูว่า ค่าเอพีที (APTT) หรือ ทีที (TT) กลับมาเป็นปกติหรือไม่เนื่องจากร่างกายขจัด protamine ได้เร็วกว่าเฮปาริน จึงอาจจะต้องให้ยาซ้ำอีก

เอซีที (activated clotting time, ACT)[16]

ในปี 1966 Hattersley เป็นผู้คิดค้นเป็นคนแรกเกี่ยวกับค่าเอซีที โดยวิธีการคิดค้นประกอบด้วย การเจาะเลือดและเก็บตัวอย่างเลือดใส่ในหลอดแก้วที่ถูกอุ่นและบรรจุ diatomaceous earth ซึ่งเป็นสารกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด (clotting activator) แล้วเขย่าหลอดแก้วด้วยมือหลังจากนั้นคอยเฝ้าสังเกตจนกระทั่งพบลิ่มเลือดเกิดขึ้น

ในปี 1975 Bull และคณะ ได้เป็นผู้แนะนำเกี่ยวกับการใช้ค่าเอซีทีเพื่อเสนอเป็นแนวทางปฏิบัติในการใช้ยาเฮปารินในช่วงระหว่างการทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (cardiopulmonary bypass) โดยค่าเอซีทีที่น้อยสุดและมีความปลอดภัยเท่ากับ 300 วินาที ซึ่งค่าเอซีทีที่ระดับนี้พบลิ่มเลือดขนาดเล็กแต่ไม่เกิดขึ้นใน extracorporeal circuit

ในปี 1977 Verska ได้เป็นผู้รายงานถึงการริเริ่มใช้เครื่องมือในการประเมินการแข็งตัวของเลือดที่เรียกว่า automated ACT measurement

หลังจากนั้นได้มีการคิดค้นและพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการวัดค่าเอซีที จนกระทั่งในปัจจุบันได้มีเครื่องมือที่ใช้ในการวัดค่าเอซีทีอยู่ 2 ระบบ คือ

1. Medtronic Hemotec ACT (Medtronic Hemotec, Inc.; Englewood, Colorado, USA)
2. Hemochron (International Technidyne Corporation; Edison, New Jersey, USA)

Hemotec machine

เป็นเครื่องมือที่ใช้ระบบของเครื่องจุ่ม (mechanical plunger) ซึ่งเครื่องมือนี้จะมีการจุ่มเข้าและออก (dipped in and out) ในตัวอย่างเลือดที่อยู่ในหลอดแก้วที่มีสารกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่ชื่อ kaolin ค่าการแข็งตัวของเลือดที่วัดจากเครื่องมือนี้คือเวลาที่เครื่องจุ่มไม่สามารถเคลื่อนผ่านเข้าไปในตัวอย่างเลือดได้

Hemochron machine

เป็นเครื่องมือที่มีแม่เหล็ก (magnet) อยู่ภายในหลอดแก้วที่ใช้บรรจุตัวอย่างเลือดซึ่งภายในหลอดแก้วยังมีสารกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดด้วย หลังจากบรรจุเลือดในหลอดแก้วแล้วจึงนำหลอดแก้วใส่เข้าไปในเครื่องมือแล้วจึงมีการหมุน โดยค่าการแข็งตัวของเลือดที่วัดได้จากเครื่องมือนี้คือเมื่อเกิดการแข็งตัวของเลือดขึ้นจะทำให้แผ่นแม่เหล็กมีการเคลื่อนที่ห่างออกจากเครื่องมือตรวจจับ

จากการศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมา[1,6,17] ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของค่า ACT กับ ผลทางคลินิกในช่วงระหว่างการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (coronary bypass surgery, CABG) ซึ่งค่า ACT ที่จะทำให้เกิดความปลอดภัยและได้ผลดีที่สุดคือ 250-300 วินาที ถ้าใช้เครื่องตรวจค่า ACT ของ Hemotec[®] หรือ 300-350 วินาที เมื่อใช้เครื่องตรวจค่า ACT ของ Hemochron[®]

จากการศึกษาของ Ferguson และคณะ[18] ได้ทำการศึกษาเรื่องการเปรียบเทียบค่าเอซีทีระหว่างเครื่องตรวจเลือดอัตโนมัติ 2 ชนิด คือ Hemochron และ Hemotec ในผู้ป่วยที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โดยอ้างอิงค่าเอซีทีที่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานการรักษาคือค่าเอซีทีที่มากกว่า 300 วินาที ซึ่งได้มีการเจาะเลือดหาค่าเอซีทีก่อนการให้ยาเฮปารินมีจำนวน 83 คู่ของตัวอย่างเลือดและค่าเอซีทีหลังจากให้ยาเฮปารินขนาด 10,000 – 15,000 หน่วย ทางหลอดเลือดดำจำนวน 228 คู่ จำนวนรวมทั้งหมดเท่ากับ 311 คู่ โดยเก็บตัวอย่างเลือดจากปลอกสายสวนหัวใจ (arterial sheath) หรือ จากสายสวนหัวใจ (coronary guiding catheter) พบว่าความแตกต่างกันของค่าเอซีทีระหว่างเครื่องตรวจเลือดอัตโนมัติเมื่อนำมาวิเคราะห์จะพบว่าเครื่อง Hemochron และ Hemotec ไม่สามารถนำมาใช้แทนกันได้และเมื่อนำค่าความสัมพันธ์ดังกล่าว

จะสามารถนำมาหาสมการความสัมพันธ์ได้คือ $\text{HemoTec ACT} = 48.67 + 0.63 \times \text{Hemochron ACT}$ และค่าความแตกต่างเฉลี่ยเท่ากับ 76 ± 84 วินาที ($28 \pm 29\%$)

	Mean HemoTec (s)	Mean Hemochron (s)	Mean difference (s)	Mean difference (%)
Before heparin (n = 83)	114 ± 23	125 ± 25	11 ± 23	12 ± 20
After heparin (n = 228)	314 ± 86	414 ± 114	99 ± 86	34 ± 29
Total (n = 311)	262 ± 116	338 ± 161	76 ± 84	28 ± 29

ในการศึกษานี้เนื่องจากเครื่องตรวจเลือดอัตโนมัติในการตรวจหาค่าเอซีทีที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีแต่เครื่องตรวจเลือดอัตโนมัติซึ่งมีชื่อทางการค้าว่า Actalyke Clotting Time Test System โดยใช้ ACT test tube ของ Actalyke ซึ่งเป็นหลอดแก้วที่บรรจุ clot-promoting reagents (celite, kaolin or glass beads) โดยวิธีการทำงานของเครื่องมือนี้คือหลังจากใส่เลือดลงไปใน test tube 2 cc. แล้วนำไปใส่ในเครื่องซึ่งหลอดแก้วจะถูกหมุนและถูกอุ่นด้วยอุณหภูมิ 37°C และมีนาฬิกาจับเวลา จนกระทั่งเกิด fibrin clot เครื่องจะมีเสียงร้องเตือนและจะหยุดทำงานซึ่งจะแสดงผลออกมาเป็นวินาที และค่าที่ได้จากเครื่องตรวจนับระยะเวลาการแข็งตัวของเลือดมีหน่วยเป็นวินาที ซึ่งการศึกษานี้ใช้เครื่องมือที่มีชื่อทางการค้าว่า Actalyke[®] ดังแสดงในรูปที่ 2 โดยค่าที่ได้จากเครื่องมือนี้มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับเครื่อง Hemochron[®] ที่นิยมใช้กันในต่างประเทศ ดังแสดงในรูปที่ 3

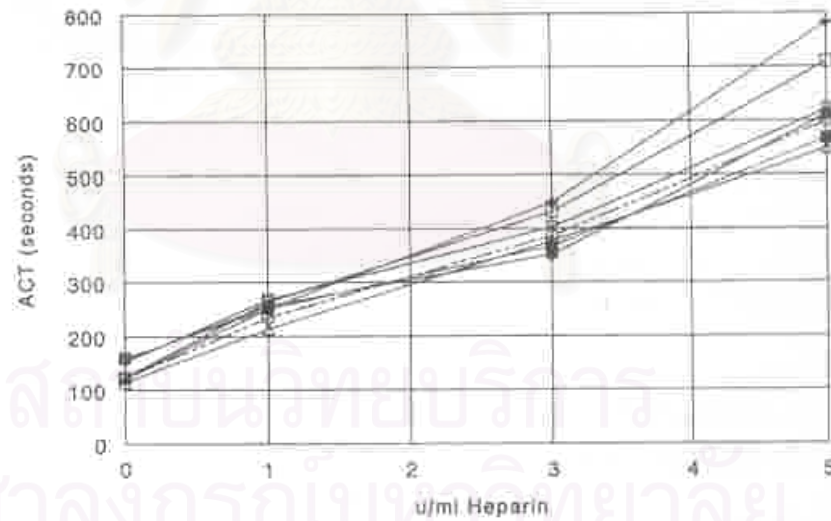
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



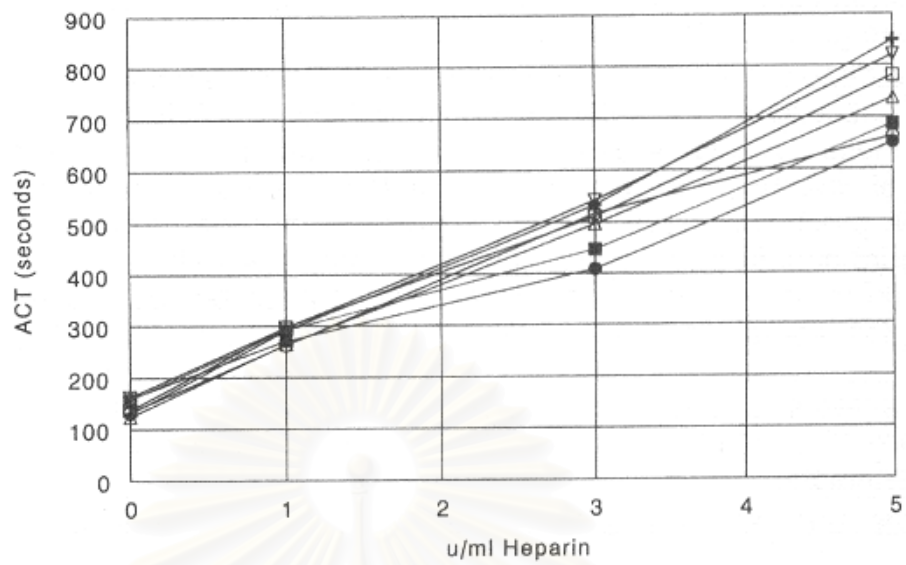
รูปที่ 2 รูปเครื่องตรวจนับระยะเวลาการแข็งตัวของเลือดและหลอดบรรจุเลือดที่ใช้ในการศึกษา

Heparin Sensitivity

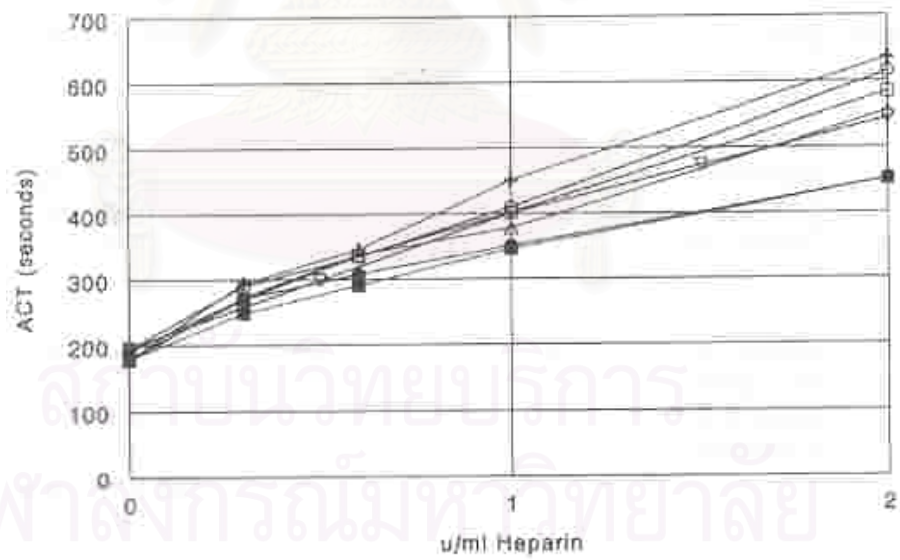
Celite Response to Heparin



Kaolin Response to Heparin



Glass Beads Response to Heparin



Key to Graphs



Instrument/Tube

A-A*	=	Actalyke /Actalyke
M-A*	=	MINI /Actalyke
XL-A*	=	Actalyke XL /Actalyke
H-H	=	Hemochron /Hemochron
H-A	=	Hemochron /Actalyke
A-H	=	Actalyke /Hemochron
A-A	=	Actalyke /Actalyke

*run with different set of donors

รูปที่ 3 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างเครื่องตรวจเลือดอัตโนมัติของ Actalyke, Hemochron และ Hemotec

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาเฮปารินในผู้ป่วยที่ทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ

จากการศึกษาของ Sirikharin C.[41] ได้ศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยาเฮปารินโมเลกุลต่ำปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดเปรียบเทียบกับเฮปารินปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มาขยายหลอดเลือดจำนวน 120 คน และมีการเจาะเลือดเพื่อดูความสัมพันธ์ของค่าเอซีทีและระดับ anti-FXa activity ด้วย พบว่าการใช้ยาเฮปารินโมเลกุลต่ำมีแนวโน้มของการเกิดผลลัพธ์รวมทางคลินิกคืออาการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และการเสียชีวิตรวมทั้งการเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการใช้ยาเฮปาริน และในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินมีค่าเอซีทีที่น้อยกว่า 300 วินาที ถึงร้อยละ 45 ซึ่งเมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าเอซีทีที่น้อยกว่า 300 วินาทีกับระดับของ anti-FXa activity พบว่าร้อยละ 98 ที่มีค่าเอซีทีที่น้อยกว่า 300 วินาทีจะมีค่า anti-FXa activity สูงกว่ามาตรฐานคือ 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

จากการศึกษาของ Micheal S. และคณะ[19] เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาเฮปารินขนาด 70 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน จำนวน 130 คน เป็นกลุ่มควบคุมกับยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน จำนวน 81 คน เป็นกลุ่มทดลอง แล้วมีการเจาะเลือดเพื่อดูค่าเอซีทีที่ 3 นาที พบว่า ในกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวาน และได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวจะสามารถได้ค่าเอซีทีที่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานการ

รักษาคือค่าเฉลี่ยที่มากกว่า 300 วินาที ได้ 36 คน คิดเป็นร้อยละ 44 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานและได้ยาเฮปารินขนาดน้อยกว่า



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

1. ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตันที่จะทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รื้อดาวน์ (Elective percutaneous coronary intervention) ตั้งแต่ มิถุนายน 2549 – กุมภาพันธ์ 2550
2. ประชากรตัวอย่าง (Sample) คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตันที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รื้อดาวน์ที่ รพ.จุฬาลงกรณ์

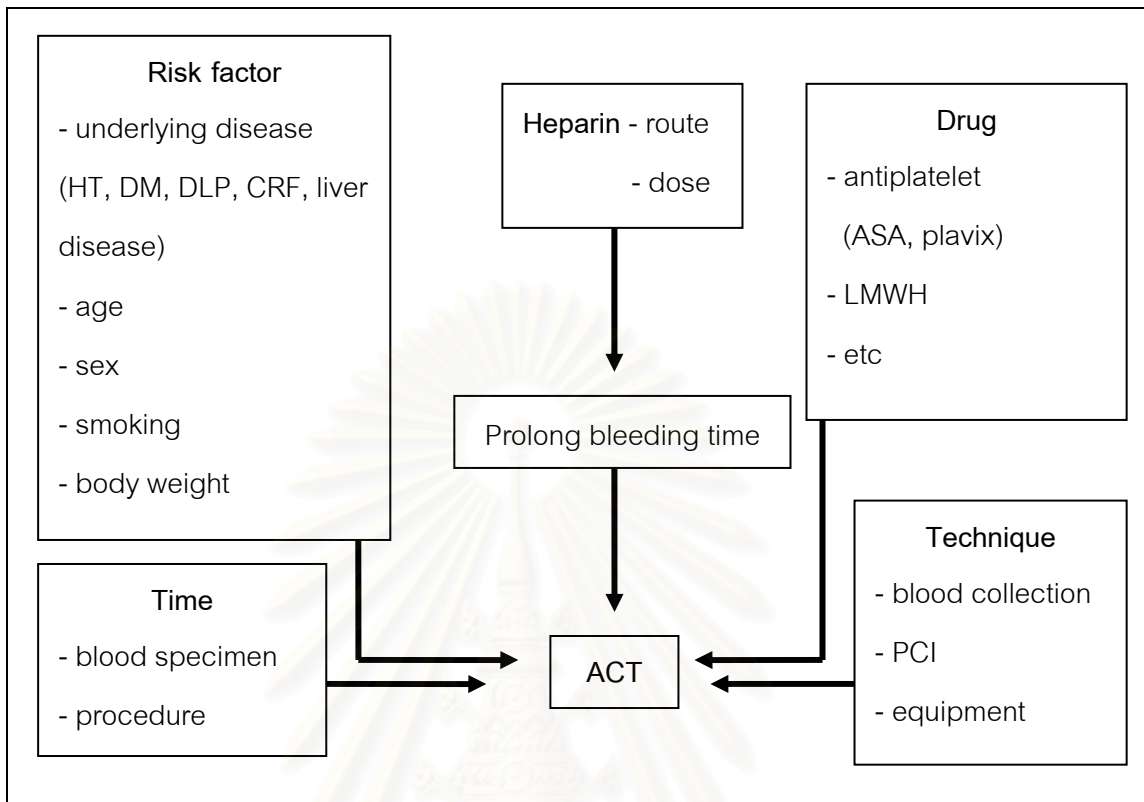
เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรเข้ามามีการศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบตัน $\geq 70\%$ อย่างน้อยหนึ่งแห่งหรือมีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี Left main ตีบตัน $\geq 50\%$ ที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รื้อดาวน์ที่รพ.จุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ เดือน มิถุนายน 2549 – กุมภาพันธ์ 2550

เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีประวัติการได้รับยา anticoagulant ชนิดอื่น ๆ หรือ Thrombolytic therapy ภายใน 7 วันก่อนมาโรงพยาบาล
2. มีภาวะเลือดออกแบบรุนแรง (active bleeding) โดยมีระดับ Hct $\leq 20\%$ หรือต้องให้เลือด ≥ 2 ถุงใน 24 ชั่วโมง หรือมีเลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ
3. มีโรคของหลอดเลือดสมองแตก (hemorrhagic stroke)
4. มีประวัติของ heparin induce thrombocytopenia
5. มีประวัติแพ้ยา เฮปาริน
6. มีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด (Coagulopathy) โดยค่า INR > 1.4
7. มี plan atherectomy
8. โรคประจำตัวอื่น ๆ เช่น โรคไตวายที่มีค่าครีเอตินีน > 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ตับแข็ง
9. มีความผิดพลาดในการเก็บรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ เช่น เครื่องมือตรวจนับระยะเวลาการแข็งตัวมีความผิดพลาด, ไม่ได้มีการเจาะเลือดตามระยะเวลาที่กำหนดไว้

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

$$N/\text{กลุ่ม} = \frac{2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \bar{P} \bar{Q}}{(P_1 - P_2)^2}$$

จากการศึกษาที่ผ่านมา[19] พบว่าการให้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว จะมีค่าเอซีทีที่ 5 นาที > 300 วินาที เท่ากับ 44 % และจากข้อมูลนำร่อง (pilot study) พบว่าการให้ยาขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว จะมีค่าเอซีทีที่ 5 นาที > 300 วินาที เท่ากับ 60%

$$\alpha = 0.05 ; Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$\text{อำนาจการทดสอบที่ 80 \% : } \beta = 0.2 ; Z_{\beta} = 0.84$$

$$P_1 = 60\% [19]$$

$$P_2 = 44\%$$

$$\bar{P} = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{0.6 + 0.44}{2} = 0.285$$

$$\bar{Q} = 1 - \bar{P} = 1 - 0.285 = 0.715$$

$$N / \text{กลุ่ม} = \frac{2 (1.96 + 0.84)^2 (0.285)(0.715)}{(0.6 - 0.44)^2}$$

$$= 153 \text{ คน}$$

จากข้อมูลนำร่อง ก่อนเริ่มทำการศึกษาวิจัยนี้ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 30 คน โดยได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ได้ให้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว และกลุ่มที่ 2 ให้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว และมีการเจาะเลือดเพื่อดูค่าเอซีทีที่ 0, 5, 15, 30 นาที พบว่า

- ค่าเอซีทีที่ 5 นาที และมากกว่า 300 วินาทีในกลุ่มที่ 1 พบว่ามี 18 คน คิดเป็นร้อยละ 60 และในกลุ่มที่ 2 มี 13 คน คิดเป็นร้อยละ 43
- ค่าเอซีทีที่สูงที่สุดในแต่ละกลุ่มและแต่ละช่วงเวลาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันคือ ในแต่ละช่วงเวลาจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าเอซีทีสูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ามีค่าใกล้เคียงกันไม่แตกต่างกัน

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

- ศึกษาถึงขั้นตอนและวิธีการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนขอโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ศึกษาข้อมูลของยา Unfractionated heparin ที่ใช้ในการทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี
- ศึกษาและเตรียมการสำหรับการตรวจเลือดหาค่า ACT
- ศึกษาและจัดทำตารางขนาดของยา Unfractionated heparin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย
- จัดทำฉลากสำหรับการสู่มการให้ขนาดยา Unfractionated heparin
- สร้างแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลและแบบฟอร์มการยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
- ชี้แจงวิธีการทำการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล กับแพทย์, พยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องฉีดสีสวนหัวใจของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ หอผู้ป่วย CCU, ICCU
- ชี้แจงและทำความเข้าใจกับผู้ป่วยและญาติถึงจุดประสงค์และขั้นตอนการทำการวิจัย พร้อมทั้งขอความร่วมมือในการเข้าร่วมโครงการวิจัยและวิธีการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ, ผลการรักษา, ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ

- เจาะเลือดพื้นฐานตามที่ระบุไว้ก่อนการทำหัตถการในผู้ป่วยทุกราย
- คัดเลือกผู้ป่วยที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจและเข้าเกณฑ์การศึกษาวิจัย
- แบ่งผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาวิจัยเป็น 2 กลุ่มโดยทำการสุ่มการให้ขนาดยา Unfractionated heparin ด้วยการจับฉลาก
- ให้ยา UFH โดยคำนวณตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยตามตารางที่ 1 ที่กำหนดไว้และขนาดของยาที่ให้จากการสุ่มจับฉลากและให้ยาทางหลอดเลือดแดง
- ทำการตรวจและบันทึกผลการตรวจเลือดหาค่า ACT ตามระยะเวลาที่กำหนด (ก่อนให้ยา UFH, หลังให้ยา UFH 5 นาที)
- ผู้ป่วยที่ทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจนานเกิน 60 นาที จะได้รับยา UFH เพิ่ม 2,000 – 3,000 หน่วย ทางหลอดเลือดแดงตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา
- ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการถอดปลอกเข็มที่ใช้สวนหัวใจ (vascular sheath) บริเวณขาหนีบโดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เวลา 4 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเฮปารินครั้งสุดท้าย ส่วนผู้ป่วยที่ทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจบริเวณข้อมือ จะได้รับการถอดปลอกเข็มที่ใช้สวนหัวใจทันทีหลังทำหัตถการเสร็จและจะรัดแผลด้วยสายรัดข้อมือต่อเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ภายหลังครบกำหนดเวลาจะค่อย ๆ คลายสายรัดข้อมือทุก ๆ 15 นาทีและปิดแผลตามปกติ
- ติดตามผลการรักษาในโรงพยาบาลโดยดูผลลัพธ์ทางคลินิกคือ การเจ็บหน้าอกซ้ำ, การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติระหว่างที่ผู้ป่วยยังนอนอยู่ในโรงพยาบาล 24 ชั่วโมง
- การติดตามและบันทึกผลการรักษา, ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น กระทำโดยพยาบาลที่ประจำหอผู้ป่วย CCU และ ICCU
- บันทึกผลและเก็บข้อมูลต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำวิจัยทั้งหมดลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลที่จัดทำไว้
- หลังจากติดตามผู้ป่วยภายใน 24 ชั่วโมงหรือเมื่อผู้ป่วยที่ออกจากโรงพยาบาลแล้วจะได้รับการตรวจและรักษาตามปกติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลที่เป็นตัวแปรแบบต่อเนื่องที่ต้องการเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูลใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด ตัวแปรดังกล่าวเช่น อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ดัชนีมวลกาย, ค่าความเข้มข้นของเลือด, ค่าครีเอตินิน

เป็นต้น การเปรียบเทียบกันระหว่างสองกลุ่มใช้ Independent student T test ในการวิเคราะห์

2. ข้อมูลที่เป็นจำนวนเช่นการประสบความสำเร็จในการทำหัตถการ, โรคประจำตัว, ประวัติการสูบบุหรี่, อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน, ตำแหน่งของหลอดเลือดที่ตีบตัน, การประสบความสำเร็จในการทำหัตถการ เป็นต้น จะแสดงค่าเป็นจำนวน (ร้อยละ) และการเปรียบเทียบกันระหว่างสองกลุ่มใช้ Chi square หรือ Fisher exact test ในการวิเคราะห์
3. ข้อมูลที่เป็นตัวแปรแบบต่อเนื่องเช่นค่าเอซีทีที่ใช้การวิเคราะห์ค่ากลางของข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (Median) เนื่องจากข้อมูลมีการเบ้ไปทางซ้าย และการเปรียบเทียบกันระหว่างสองกลุ่มใช้ Chi square test
4. ผลการวิเคราะห์ที่มีค่า P value < 0.05 ให้ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

การศึกษานี้ได้รวบรวมผู้ป่วยในช่วงระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2549 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550 ที่มาทำการฉีดสีและทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 785 คน โดยมีผู้ป่วยที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนทั้งหมด 483 คน และผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษานี้และให้ความสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัยมีทั้งหมด 306 คน โดยในผู้ป่วยจำนวนนี้ที่ต้องถูกตัดออกจากการศึกษานี้มี 177 คน เนื่องจากขาดคุณสมบัติตามที่กำหนดไว้และมีความผิดพลาดในการเก็บรวบรวมข้อมูลจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษานี้มี 306 คนได้ถูกจัดแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธีการสุ่มจับฉลากดังนี้คือ

- กลุ่มที่ 1 มีจำนวนผู้ป่วย 153 คน จะได้รับยา unfractionated heparin ขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
- กลุ่มที่ 2 มีจำนวนผู้ป่วย 153 คน จะได้รับยา unfractionated heparin ขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

สำหรับรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีดังต่อไปนี้ดังแสดงในตารางที่ 1

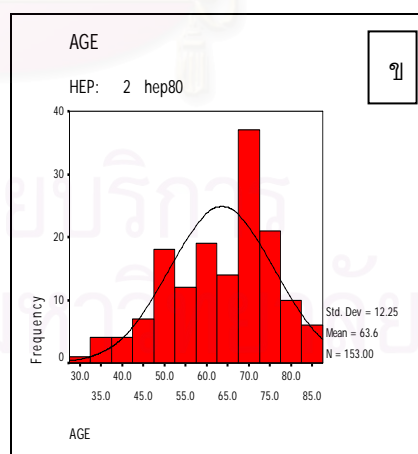
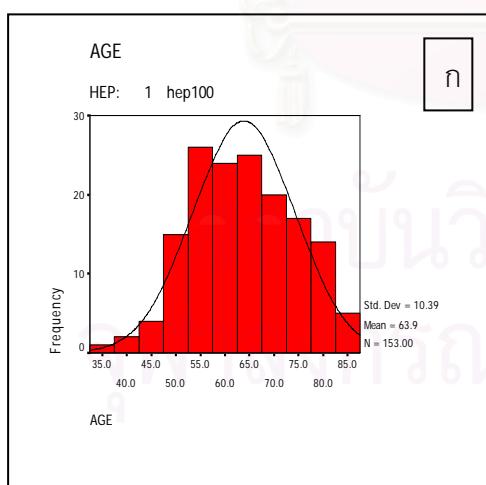
ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	Heparin 100 U/kg	Heparin 80 U/Kg	p value
จำนวนผู้ป่วย (คน)	153	153	
อายุ (ปี)	63.86±10.39	63.63±12.25	0.856
เพศ: ชาย (%)	112 (73.2%)	101 (66%)	0.173
หญิง (%)	41 (26.8%)	52 (34%)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	66.13±12.60	67.21±11.76	0.436
เบาหวาน (%)	51 (33.3%)	58 (37.9%)	0.405
ความดันโลหิตสูง (%)	112 (73.2%)	110 (71.9%)	0.799

ไขมันในเส้นเลือด(%)	108 (70.6%)	105 (68.6%)	0.71
สูบบุหรี่ (%)	37 (24.2%)	38 (24.8%)	0.895
ประวัติเคยทำหัตถการ (%)	48 (31.4%)	39 (25.5%)	0.255
ค่าครีตินิน	1.04±0.30	1.03±0.315	0.742
เส้นเลือดหัวใจตีบ 1 เส้น	53 (34.6%)	67 (43.8%)	0.053
เส้นเลือดหัวใจตีบ 2 เส้น	47 (30.7%)	47 (30.7%)	
เส้นเลือดหัวใจตีบ 3 เส้น	53 (34.6%)	39 (25.5%)	
Left main	5 (3.3%)	4 (2.6%)	0.736
RCA	98 (64.1%)	82 (53.6%)	0.063
LAD	122 (79.7%)	119 (77.8%)	0.676
LCX	89 (58.2%)	76 (49.7%)	0.137

1.อายุ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีอายุเฉลี่ยเท่า ๆ กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว โดยในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีอายุเฉลี่ย 63.86 ± 10.39 ปี ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีค่าอายุเฉลี่ย 63.63 ± 12.25 ปี ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของอายุในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 4



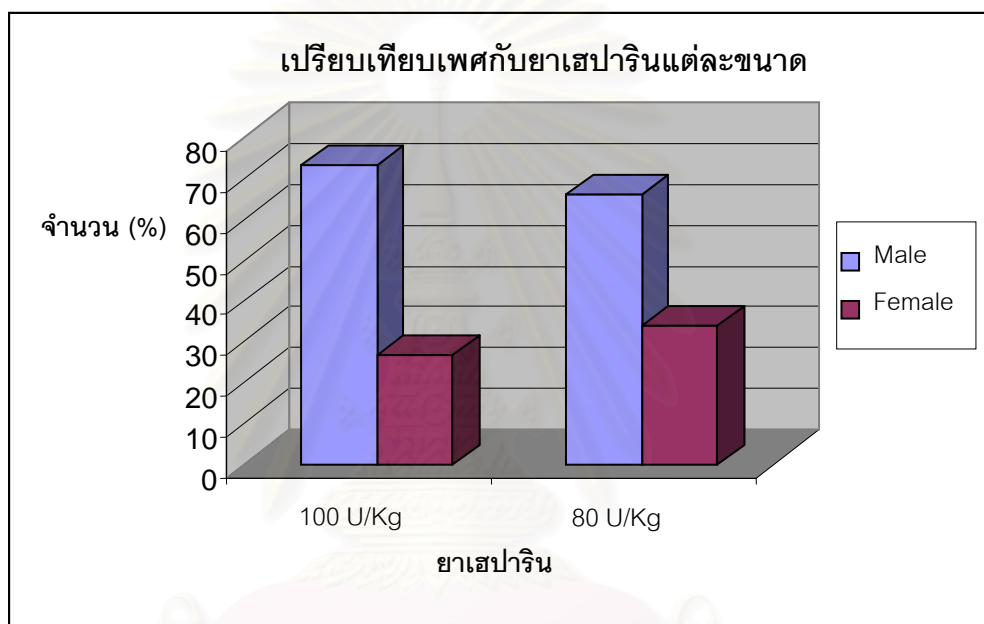
รูปที่ 4 เปรียบเทียบอายุของผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮปารินแต่ละขนาด

(ก) ขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

(ข) ขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

2.เพศ

จำนวนของผู้ป่วยชายและหญิงในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันโดยพบว่า ผู้ป่วยชายในกลุ่มที่ได้เฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีจำนวน 112 คน คิดเป็นร้อยละ 73.2 ส่วนกลุ่มที่ได้เฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีจำนวน 101 คน คิดเป็นร้อยละ 66 และในผู้ป่วยหญิงกลุ่มที่ได้เฮปาริน 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีจำนวน 41 คน คิดเป็นร้อยละ 26.8 ส่วนในกลุ่มที่ได้เฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีจำนวน 52 คน คิดเป็นร้อยละ 34 ดังแสดงในรูปที่ 5



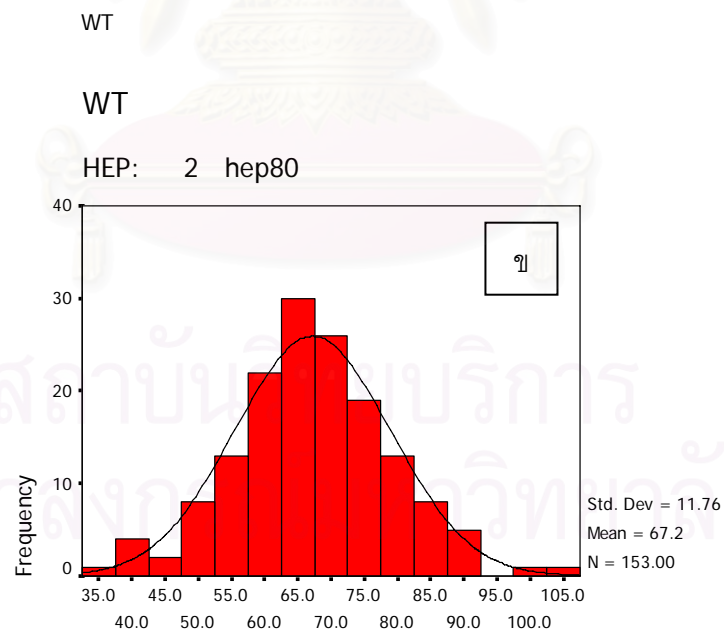
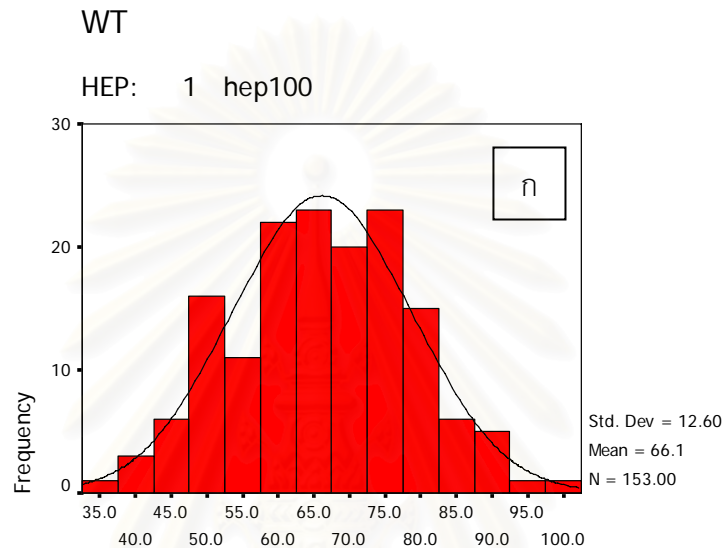
รูปที่ 5 เปรียบเทียบเพศในผู้ป่วยที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 และ 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

ตารางที่ 2 ตารางแสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามเพศกับขนาดของยาเฮปารินแต่ละขนาด

	เฮปาริน 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว	เฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
เพศชาย (%)	112 (73.2)	101 (66)
เพศหญิง (%)	41 (26.8)	52 (34)

3. น้ำหนักตัว

น้ำหนักตัวเฉลี่ยระหว่างสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยกลุ่มที่ได้ยาเฮปาริน 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเท่ากับ 66.13 ± 12.60 กิโลกรัม และในกลุ่มที่ได้ยาเฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว เท่ากับ 67.21 ± 11.76 กิโลกรัม ดังแสดงในรูปที่ 6



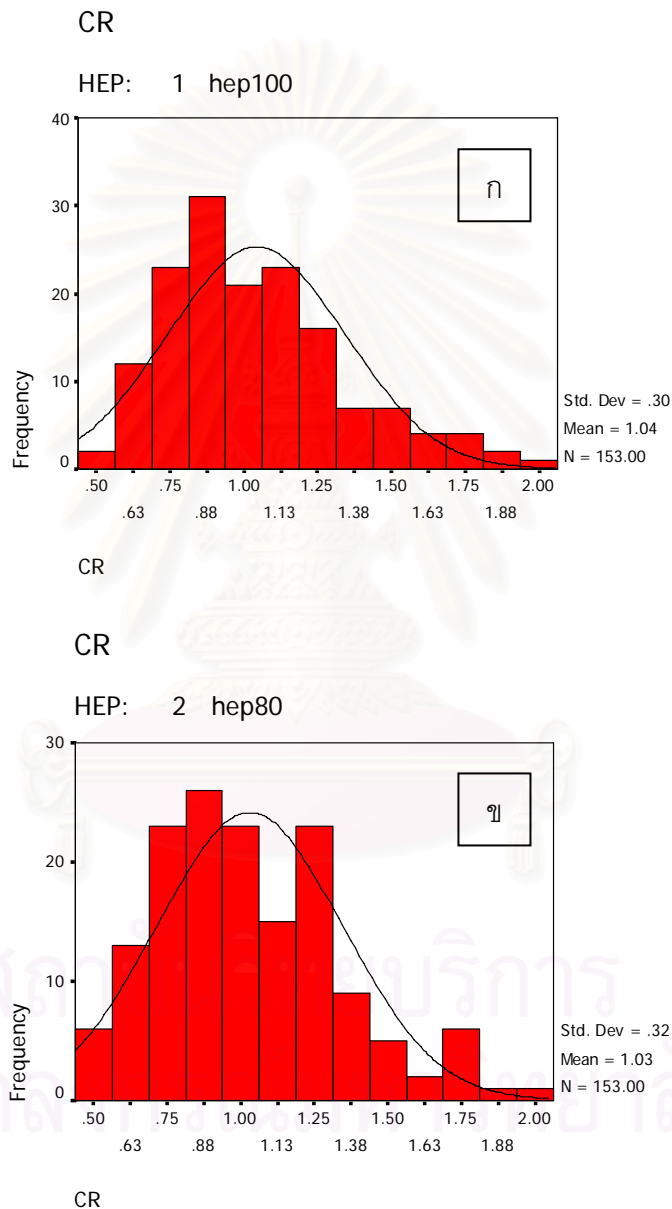
WT

รูปที่ 6 แสดงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

- ก. แสดงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้เฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
- ข. แสดงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้เฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

4. ค่าครีเอตินีน

ค่าครีเอตินีนเฉลี่ยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 1.04 ± 0.30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ 1.03 ± 0.315 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 และ 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 แสดงค่าครีเอตินีนในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

- ก. แสดงค่าครีเอตินีนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้เฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
- ข. แสดงค่าครีเอตินีนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้เฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

5.โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันซึ่ง การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด 109 คน คิดเป็นร้อยละ 35.62 โดยผู้ป่วยทั้งสอง กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วย ต่อน้ำหนักตัวมีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวาน 51 คน คิดเป็นร้อยละ 33.3 และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวนผู้ป่วย 58 คน คิดเป็นร้อยละ 37.9

6.โรคไขมันในเส้นเลือดสูง

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูงทั้งหมด 213 คน คิดเป็นร้อยละ 69.61 ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 108 คน คิดเป็น ร้อยละ 70.6 และ 105 คน คิดเป็นร้อยละ 68.6 ในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อ น้ำหนักตัว และ ขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวตามลำดับ

7.โรคความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงมีทั้งหมด 222 คน คิดเป็นร้อยละ 72.55 โดยในกลุ่มที่ได้ ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวน 112 คน คิดเป็นร้อยละ 73.2 และกลุ่มที่ได้ยา เฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวน 110 คน คิดเป็นร้อยละ 71.9 ซึ่งไม่มีความ แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

8.ประวัติการสูบบุหรี่

ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่อยู่หรือเคยสูบบุหรี่แต่หยุดสูบบุหรี่มาแล้วไม่เกิน 5 ปี จะยังถือว่ามี ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันโดยการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ยังมีประวัติการสูบบุหรี่ อยู่ประมาณหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีจำนวนผู้ที่ยังสูบบุหรี่อยู่ 37 คน คิดเป็นร้อยละ 24.2 และกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อ น้ำหนักตัวมีจำนวน 38 คน คิดเป็นร้อยละ 24.8

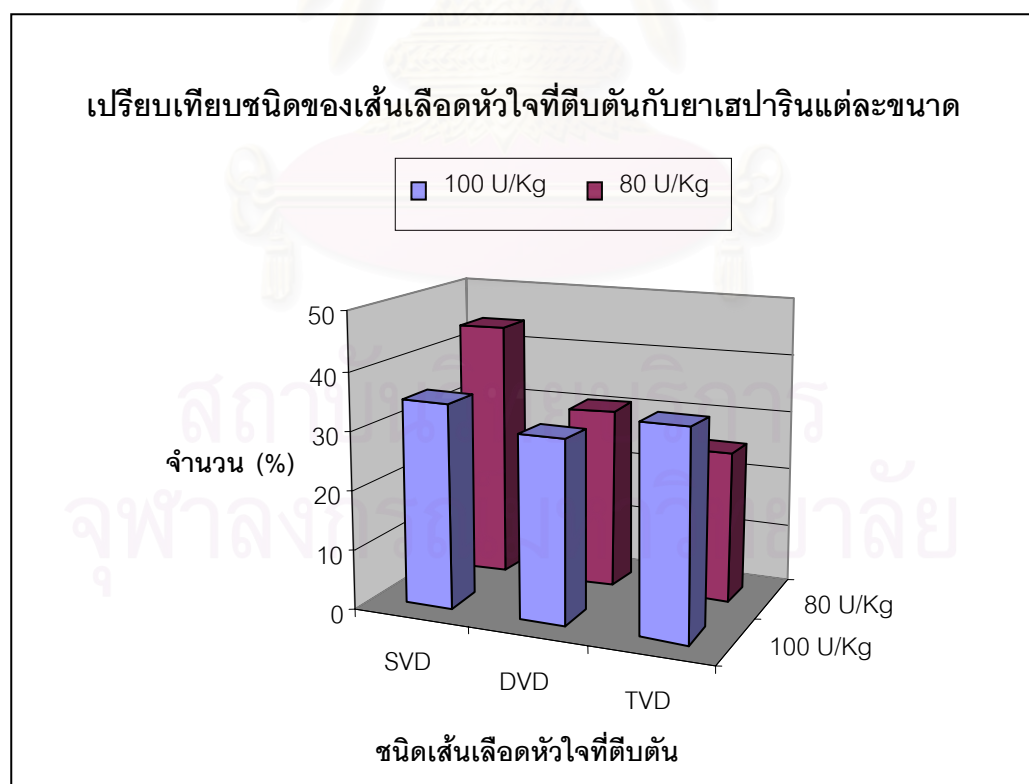
9. ชนิดของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน

ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน 1 เส้น (Single vessel disease, SVD) มีจำนวนทั้งหมด 120 คน คิดเป็นร้อยละ 39.22 โดยในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินในขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวนผู้ป่วย 53 คน คิดเป็นร้อยละ 34.6 ส่วนกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีผู้ป่วยจำนวน 67 คน คิดเป็นร้อยละ 43.8

ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน 2 เส้น (Double vessel disease, DVD) มีจำนวนทั้งหมด 94 คน คิดเป็นร้อยละ 30.72 โดยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 และ 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 47 คน คิดเป็นร้อยละ 30.7 ซึ่งมีจำนวนเท่ากันทั้งสองกลุ่ม

ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน 3 เส้น (Triple vessel disease, TVD) มีจำนวน 92 คน คิดเป็นร้อยละ 30.07 โดยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมี 53 คน คิดเป็นร้อยละ 34.6 ส่วนกลุ่มที่ได้เฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมี 39 คน คิดเป็นร้อยละ 25.5

ชนิดของหลอดเลือดหัวใจตีบตันแต่ละชนิดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 8



รูปที่ 8 เปรียบเทียบชนิดของเส้นเลือดหัวใจที่ตีบตันของผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮปารินแต่ละขนาด

10. ประวัติเคยทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีจำนวน 306 คน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 87 คน คิดเป็นร้อยละ 28.43 ที่เคยทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจมาก่อน โดยเมื่อเปรียบเทียบกันในระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 48 คน คิดเป็นร้อยละ 31.4 และ 39 คน คิดเป็นร้อยละ 25.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว และ 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวตามลำดับ

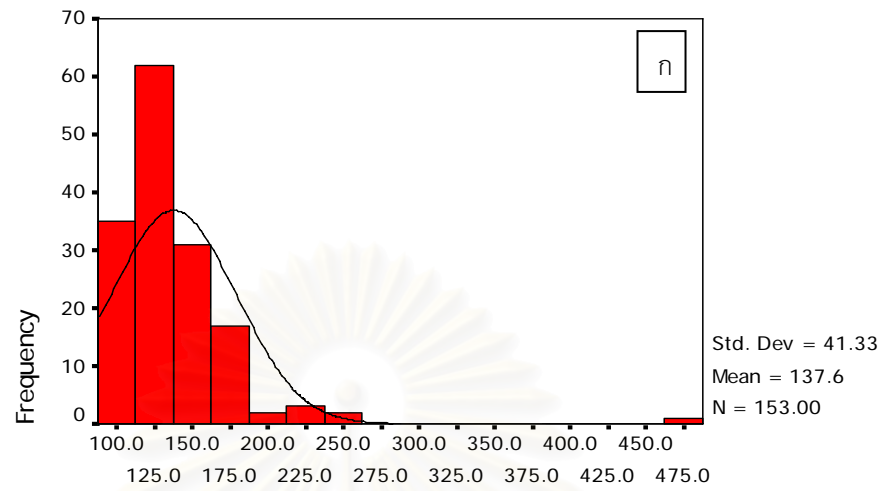
ตอนที่ 2 การเปรียบเทียบค่าเอซีทีระหว่างการใช้ยาเฮปารินแต่ละขนาด

ผู้ป่วยทุกรายที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รื้อส่วนจะต้องเจาะเลือดจากหลอดเลือดแดงเพื่อวัดค่าระยะเวลาของการแข็งตัวของเลือดโดยวัดค่าเอซีที (ACT) ก่อนการให้ยา เฮปาริน และหลังให้ยาเฮปารินไปแล้วประมาณ 5 นาที ซึ่งในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 373 คน และมีการสุ่มให้ยาเฮปารินสองขนาดด้วยวิธีการจับสลากซึ่งขนาดยาที่ใช้มีสองขนาดคือขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว กับ 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว และนำค่าเอซีทีที่ได้มาวิเคราะห์ พบว่า

- ค่าเฉลี่ยของค่าเอซีทีที่ต้องใช้ค่ามัธยฐาน (Median) แทนค่าเฉลี่ย (Mean) เนื่องจากข้อมูลของค่าเอซีทีมีการเบ้ไปทางซ้ายดังรูปที่ 9
- ค่ามัธยฐานของเอซีทีก่อนให้ยาเฮปารินเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างขนาดยาสองกลุ่มพบว่าในกลุ่ม 100 U/Kg และ 80 U/Kg มีค่ามัธยฐานของเอซีทีเท่ากับ 128 และ 132 วินาที ตามลำดับโดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 3
- ค่ามัธยฐานของเอซีทีหลังได้รับยาเฮปารินไปแล้วประมาณ 5 นาทีที่มีค่า 358 และ 338 วินาทีในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 และ 80 U/Kg ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างขนาดยาสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 3
- ค่าเอซีทีหลังได้รับยาเฮปารินไปแล้วประมาณ 5 นาทีที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 300 วินาทีในกลุ่มที่ได้เฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว มีจำนวน 108 คน คิดเป็นร้อยละ 70.6 และในกลุ่มที่ได้เฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวน 85 คน คิดเป็นร้อยละ 55.6 ดังแสดงในรูปที่ 10 และ ตารางที่ 4

ACT1

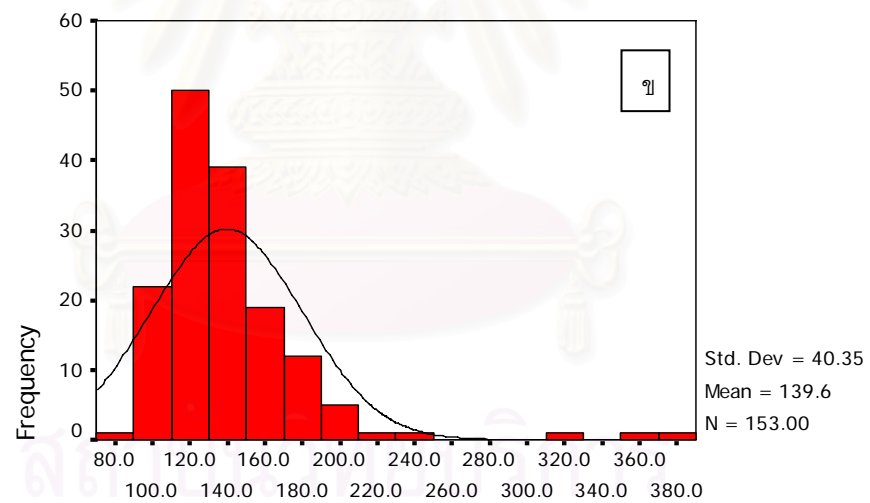
HEP: 1 hep100



ACT1

ACT1

HEP: 2 hep80

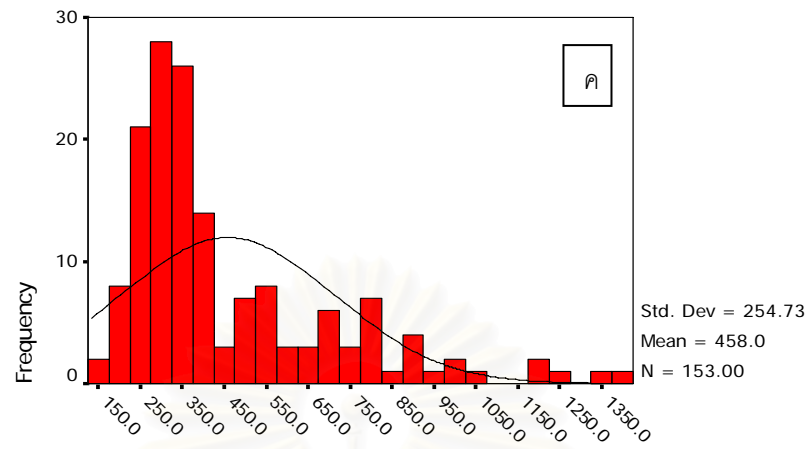


ACT1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACT2

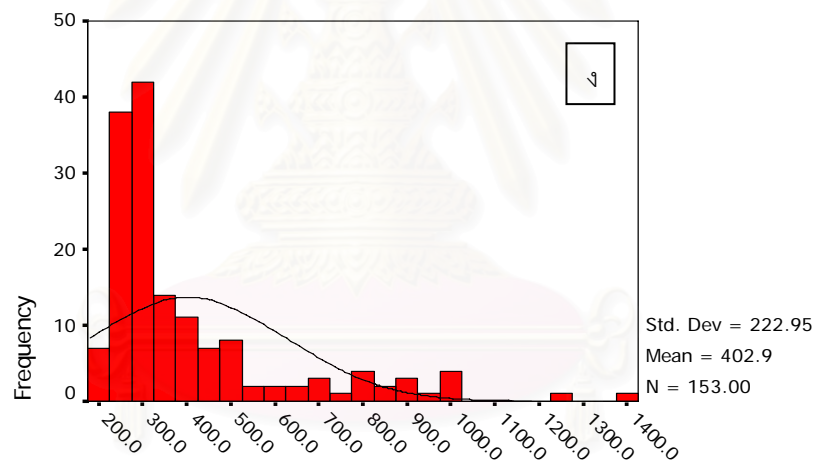
HEP: 1 hep100



ACT2

ACT2

HEP: 2 hep80



ACT2

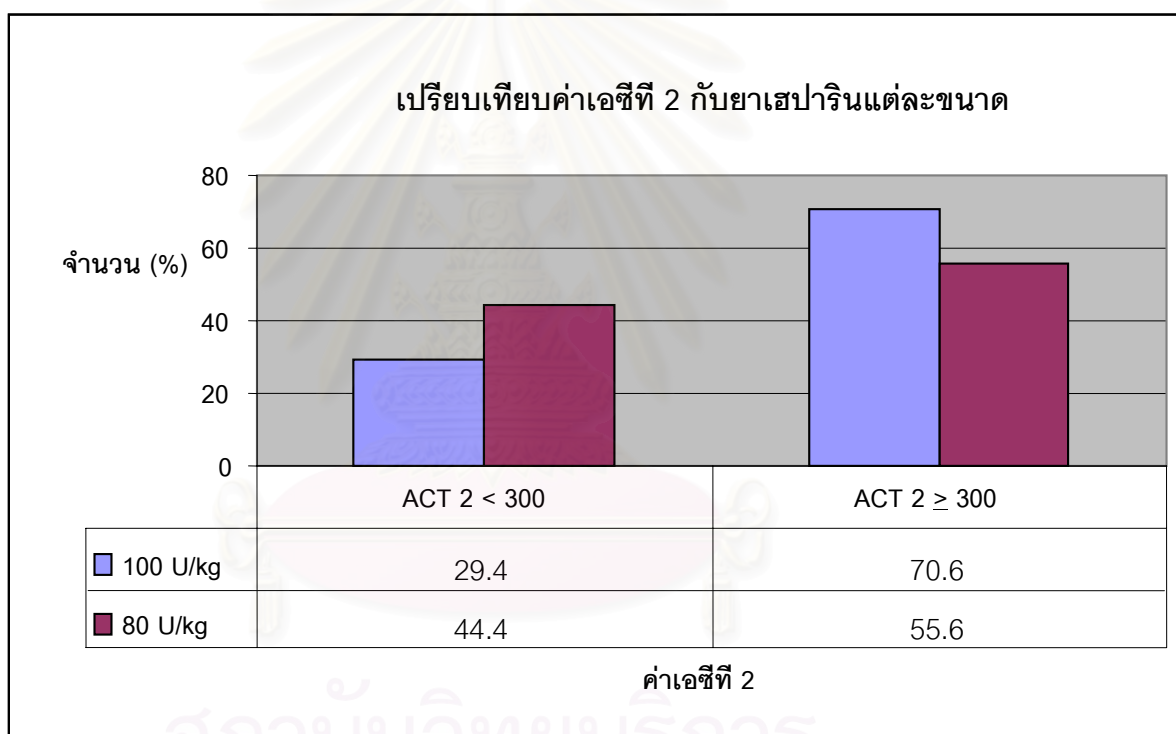
รูปที่ 9- แสดงค่าเอซีทีในผู้ป่วยก่อนที่ได้รับยาเฮปารินแต่ละกลุ่ม

- ก. แสดงค่าเอซีทีในผู้ป่วยก่อนที่ได้รับยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
- ข. แสดงค่าเอซีทีในผู้ป่วยก่อนที่ได้รับยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
- แสดงค่าเอซีทีในผู้ป่วยหลังได้รับยาเฮปารินแต่ละกลุ่ม
- ค. แสดงค่าเอซีทีในผู้ป่วยหลังได้รับยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว
- ง. แสดงค่าเอซีทีในผู้ป่วยหลังได้รับยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

ตารางที่ 2 แสดงค่ามัธยฐานของค่าเอซีทีที่ก่อนและหลังได้รับยาเฮปารินเปรียบเทียบกันระหว่างยา

สองขนาด

	เฮปาริน 100 หน่วย/น้ำหนักตัว	เฮปาริน 80 หน่วย/น้ำหนักตัว	p value
เอซีทีที่ก่อนให้ยา (วินาที)	128	132	0.658
เอซีทีที่หลังให้ยา (วินาที)	358	338	0.061



รูปที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเอซีทีที่หลังได้รับยาเฮปารินที่ 5 นาทีกับขนาดของยาเฮปารินแต่ละขนาด (ACT2=ค่าเอซีทีหลังได้ยาเฮปารินที่ 5 นาที)

ตารางที่ 4 ตารางแสดงการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าเอซีทีหลังได้รับยาเฮปารินที่ 5 นาทีที่ได้ระดับมาตรฐานการรักษากับขนาดยาเฮปารินสองกลุ่ม

	เฮปาริน 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว	เฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว	p value
เอซีทีที่ 5 นาที < 300 วินาที	45 (29.4%)	68 (44.4%)	0.061
เอซีทีที่ 5 นาที ≥ 300 วินาที	108 (70.6%)	85 (55.6%)	0.061

ตอนที่ 3 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจกับขนาดของยาเฮปารินที่ได้รับ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยทุกรายในกลุ่มที่มีการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจผ่านทางข้อมือจะได้รับการเอาปลอกเข็มออกในทันทีที่ทำหัตถการเสร็จและจะมีตัวกด (Clamp) ที่ข้อมือเป็นเวลา 2 ชั่วโมงหลังจากนั้นจะค่อย ๆ คลายตัวกดทีละน้อยจนหมดแล้วปิดแผลตามปกติ ส่วนในกลุ่มที่ทำหัตถการผ่านทางขาหนีบจะได้รับการเอาปลอกเข็มออกที่ 4 ชั่วโมงนับตั้งแต่ได้รับยาเฮปารินครั้งสุดท้ายโดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคหัวใจจะกดแผลต่อประมาณ 15 นาทีจนเลือดหยุดไหลและจะปิดแผลตามปกติ หลังจากนั้นจะมีพยาบาลประจำเตียงที่มีหน้าที่ดูแลผู้ป่วยจะเป็นผู้ดูแลและคอยสังเกตภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นและบันทึกอาการไว้ ซึ่งจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 306 คน พบว่า

- ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวพบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น 45 คน คิดเป็นร้อยละ 23.8
- ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวพบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น 20 คน คิดเป็นร้อยละ 10.6
- ในการศึกษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นมีแต่ภาวะเลือดออกผิดปกติจากตำแหน่งที่ถอดปลอกเข็มแบบไม่รุนแรง ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกแบบรุนแรง, การเจ็บแน่นหน้าอกซ้ำ, การต้องทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจซ้ำแบบรีบด่วน, การเสียชีวิต ไม่พบในการศึกษานี้

- เมื่อเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงจำนวนภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

	เฮปาริน 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว	เฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว	p value
ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น (%)	45 (23.8%)	20 (10.6%)	0.001

ตอนที่ 4 ความสัมพันธ์ของการประสบความสำเร็จ (Success result) ของการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยที่ได้ยาเฮปารินแต่ละขนาด

การศึกษานี้ได้พิจารณาการประสบความสำเร็จจากการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจมีเกณฑ์การพิจารณา 2 อย่างคือ

1. ความสามารถในการขยายขนาดของหลอดเลือดหลังจากทำหัตถการเสร็จจะเหลือการตีบตันของหลอดเลือดน้อยกว่าร้อยละ 20
2. ไม่พบภาวะแทรกซ้อนชนิดรุนแรงที่เกิดขึ้นหลังจากทำหัตถการเสร็จเช่น การเสียชีวิต, การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย, มีการเกิดอาการเจ็บหน้าอกซ้ำจนต้องทำหัตถการซ้ำหรือต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินระหว่างอยู่โรงพยาบาล

การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 306 คน และผลสำเร็จจากการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวเท่ากับ 150 คน คิดเป็นร้อยละ 98 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวน 149 คน คิดเป็นร้อยละ 97.4 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าจะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการประสบความสำเร็จจากการทำหัตถการกับหลอดเลือด
หัวใจกับขนาดของยาเฮปารินแต่ละกลุ่ม

	เฮปาริน 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว	เฮปาริน 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว	p value
การประสบความสำเร็จ (%)	150 (98%)	149 (97.4%)	0.703



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังจากการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รื้อปอดโดยใช้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวกับยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว ซึ่งยาเฮปารินเป็นยาที่นิยมใช้กันในระหว่างการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจเนื่องจากในช่วงระหว่างการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจจะมีการเกิดอันตรายกับหลอดเลือดหัวใจหรือเกิดการฉีกขาดของผนังหลอดเลือดหัวใจขึ้นเป็นผลให้เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดหัวใจซึ่งจะทำให้หลอดเลือดหัวใจกลับมาตีบตันซ้ำได้จึงจำเป็นต้องใช้ยาเฮปารินนี้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่แต่การให้ยาเฮปารินนี้ไม่ได้มีผลไปละลายลิ่มเลือดที่มีอยู่เดิม และยาเฮปารินจะออกฤทธิ์ได้ทันทีที่เข้าสู่กระแสเลือดและมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 4 – 6 ชั่วโมง และการให้ยาเฮปารินในช่วงระหว่างการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจได้มีการทำการศึกษากันมาก่อนหน้านี้ในต่างประเทศ[7-8]ถึงขนาดของยาเฮปารินที่เหมาะสมคือ 60 – 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว โดยมีการเจาะเลือดเพื่อดูระดับของยาเฮปารินที่ให้ในขณะทำการหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รื้อปอดว่าจะประสบความสำเร็จหรือมีภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นให้น้อยที่สุด ซึ่งค่าเอซีทีที่แนะนำว่าเป็นค่าที่เหมาะสมที่สุดคือ มากกว่า 300 วินาที

ประสิทธิภาพของการใช้ยาเฮปารินกับค่าเอซีที

ในปัจจุบันการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รื้อปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ใช้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว โดยที่ไม่เคยมีการเจาะเลือดเพื่อดูระดับของค่าเอซีทีมาก่อนและการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแม้จะมีอัตราการประสบความสำเร็จสูงแต่ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติพบมากกว่าการศึกษาในต่างประเทศคือประมาณ 14% จึงเกิดแนวความคิดขึ้นมาว่าการใช้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวจะเป็นขนาดที่เหมาะสมในคนไทยจริงหรือไม่ จึงได้ทำการศึกษานี้โดยเปรียบเทียบค่าเอซีทีกับขนาดของยาเฮปารินที่ให้ในผู้ป่วยสองกลุ่ม คือกลุ่มแรกจะได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่สองจะได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวเป็นกลุ่มทดลอง ซึ่งการแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มทำโดยการสุ่มด้วยการจับฉลากเพื่อลดอคติต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้น

จากผลการศึกษานี้พบว่าค่าเอซีทีที่ทั้งก่อนการให้ยาและหลังการให้ยาเฮปารินที่ 5 นาทีเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวกับกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวพบว่าค่าเอซีทีก่อนให้ยาเฮปารินของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มซึ่งเป็นค่าพื้นฐานพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.658) และค่าเอซีทีหลังได้รับยาเฮปารินที่ 5 นาทีก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหมือนกัน (p value = 0.061) จึงสรุปว่าการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนน่าจะใช้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวได้ซึ่งอาจจะเป็นขนาดที่เหมาะสมที่สามารถนำมาใช้ได้ของคนไทย แทนขนาดยาเฮปารินที่ใช้อยู่เดิม

ระดับของค่าเอซีทีหลังจากได้รับยาเฮปารินที่ 5 นาทีจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีค่าเอซีทีที่มากกว่า 300 วินาที เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.061) ทำให้ได้ข้อสรุปจากการศึกษานี้ว่าการใช้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนให้ประสิทธิภาพในการรักษาได้เทียบเท่ากับการให้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

และจากการสังเกตผลการศึกษานี้พบว่าค่าเอซีทีที่มากกว่า 300 วินาทีหลังจากที่ได้รับยาเฮปารินไปแล้วที่ 5 นาทีในกลุ่มที่ได้ขนาดยา 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวมีจำนวนผู้ป่วยถึงร้อยละ 70.6 ซึ่งมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวคือร้อยละ 55.6 ซึ่งถ้าดูแล้วค่าตัวเลขค่อนข้างจะแตกต่างกันมากแตเมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติจะพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งขนาดของยาเฮปารินที่เหมาะสมจริง ๆ อาจอยู่ในช่วงระหว่าง 80 – 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวก็ได้ ซึ่งค่าของข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ อาจเนื่องมาจาก

1. ระยะเวลาที่เจาะเลือดหลังให้ยาเฮปาริน: เป็นที่ทราบกันดีว่ายาเฮปารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ได้ทันทีที่เข้าสู่กระแสเลือดและมีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 1 ชั่วโมงและมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 4 – 6 ชั่วโมง เพราะฉะนั้นค่าเอซีทีที่ 5 นาทีที่ได้จากการศึกษานี้ อาจจะไม่ใช่ว่าค่าสูงสุดของระดับยาในกระแสเลือด (peak of action) จริง ๆ ก็ได้

2. น้ำหนักตัวของผู้ป่วย: จากทฤษฎีที่ว่ายาเฮปารินจะมีระยะเวลาการกำจัดยาออกจากร่างกายขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยคนไทยซึ่งมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยน้อยกว่าของคนต่างประเทศทำให้ขนาดของยาเฮปารินที่ใช้จึงน้อยกว่า ซึ่งทำให้ค่าของข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้มีตัวเลขที่ค่อนข้างแตกต่างกันมากได้

3. จากทฤษฎีที่เกี่ยวกับยาเฮปารินเป็นที่ทราบกันดีว่ายาเฮปารินจะออกฤทธิ์ได้ทันทีเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดและมีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 1 ชั่วโมงและมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 4 – 6 ชั่วโมง เพราะฉะนั้นค่าเอซีทีที่ 5 นาทีที่ได้จากการศึกษานี้ อาจจะไม่ใช่ว่าค่าสูงสุดของระดับยาในเลือด (peak

of action) ก็ได้ โดยในช่วงแรกของการศึกษานี้ได้ทดลองเก็บข้อมูลนำร่องก่อนโดยการเจาะเลือดดูค่าเอซีทีทีที่ 0 นาที, 5 นาที, 15 นาที, 30 นาที พบว่าค่าเอซีทีทีเมื่อเปรียบเทียบกับในระหว่างสองกลุ่มของขนาดยาเฮปารินที่ให้และในแต่ละช่วงเวลาทำการเจาะเลือดพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน และเนื่องจากได้มีการทำการศึกษาในต่างประเทศมาก่อนหน้านี้แล้วโดยใช้เวลาที่ 5 นาที และเวลาในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าในผู้ป่วยบางคนใช้เวลาการทำหัตถการนี้สั้นมากคือ ประมาณ 5 นาที จึงได้เลือกเวลาในการเจาะเลือดหลังการให้ยาเฮปารินในการศึกษานี้ที่ 5 นาทีเพื่อสะดวกต่อการเก็บข้อมูล

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับขนาดของยาเฮปารินทั้งสองกลุ่ม

จากการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศพบว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาเฮปารินมีความสัมพันธ์กับขนาดของยาเฮปารินที่ใช้ด้วย โดยถ้ายิ่งใช้ขนาดยาเฮปารินที่มากขึ้นก็จะทำให้ภาวะแทรกซ้อนเกิดได้มากขึ้นด้วย

จากการศึกษานี้พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นมีแต่ภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงคือภาวะเลือดออกผิดปกติที่ตำแหน่งของปลอกเข็มซึ่งการรักษาที่ใช้กับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นนี้โดยวิธีการกดแผลเพื่อให้เลือดหยุด, ประคบความเย็น, นอนพัก หลังจากนั้นก็เฝ้าสังเกตอาการต่อจนกระทั่งผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นก็ค่อย ๆ ดีขึ้นจนหายเป็นปกติได้เอง และผู้เฝ้าสังเกตอาการหลังทำหัตถการเสร็จจะเป็นแพทย์ที่อยู่ประจำหอผู้ป่วยและพยาบาลประจำหอผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้ที่ไม่ทราบข้อมูลของการให้ยาเฮปารินทำให้ลดอคติในการศึกษานี้ได้

จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการศึกษานี้พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ได้รับยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวพบที่เกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวประมาณสองเท่า คือ ร้อยละ 23.8 กับ ร้อยละ 10.6 ตามลำดับ

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัวจะเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติได้มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัว ซึ่งเป็นไปตามทฤษฎีและผลจากการศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมา โดยภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้พบแต่ภาวะเลือดออกผิดปกติแบบไม่รุนแรงตรงตำแหน่งของปลอกเข็ม ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก

1. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ถูกคัดกรองไปแล้วค่อนข้างมากโดยผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคไตวายเรื้อรังที่มีค่าครีเอตินินมากกว่า 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, โรคตับ, เคยมี

- ประวัติโรคเลือดออกผิดปกติ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน จึงทำให้ภาวะแทรกซ้อนที่พบในการศึกษานี้เป็นภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรง
2. จากการศึกษาที่ผ่านมาและทฤษฎีที่ว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาเฮปารินขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ ซึ่งผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยคนไทยที่มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยน้อยกว่าคนต่างประเทศ ขนาดของยาเฮปารินที่ให้จึงน้อยกว่าทำให้ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจึงมีแต่แบบไม่รุนแรง
 3. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษากลับมาจึงทำให้ผู้ป่วยที่ได้เป็นผู้ป่วยที่มีการตีบตันของเส้นเลือดที่แก้ไขได้ไม่ยากทำให้เวลาของการทำหัตถการใช้เวลาไม่นาน (น้อยกว่า 1 ชั่วโมง) จึงไม่ต้องมีการเพิ่มขนาดของการใช้ยาทำให้ภาวะแทรกซ้อนที่พบจากการศึกษานี้เป็นแบบชนิดที่ไม่รุนแรง

จากการศึกษานี้สรุปโดยรวมได้ว่าการใช้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนน่าจะเป็นขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้โดยผลการรักษาได้ประสิทธิภาพอยู่ในเกณฑ์การรักษาตามมาตรฐานและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นก็น้อยกว่าอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อน้ำหนักตัว

ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ (Clinical application)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำในประเทศไทย ซึ่งผลการศึกษาที่ได้นี้ทำให้ได้ขนาดของยาเฮปารินสำหรับคนไทยที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในระหว่างการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วน และผลจากการใช้ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวนี้สามารถทำให้ค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ลดลงจากการใช้น้อยลง, ค่ารักษาจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ น้อยลง, ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลน้อยลงจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่น้อยลง ฯลฯ โดยที่ประสิทธิภาพในการรักษาอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน และอาจจะเป็นจุดเริ่มต้นสำหรับทำการศึกษาต่อไปในอนาคตได้ โดยอาจจะทำการศึกษาถึงขนาดหรือระยะเวลาที่เหมาะสมที่ต้องให้ยาเฮปารินเพิ่มเติมถ้าระยะเวลาการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจนานเกิน 1 ชั่วโมง หรือ ยาเฮปารินขนาด 80 หน่วยต่อน้ำหนักตัวจะเป็นขนาดยาที่เหมาะสมจริงหรือไม่ในผู้ป่วยที่มีการตีบตันของหลอดเลือดหัวใจที่ทำหัตถการยาก

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. เกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเลือกประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้มีค่อนข้างมากทำให้ได้กลุ่มประชากรที่มีลักษณะของหลอดเลือดหัวใจตีบตันที่จะมาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่ยากทำให้ระยะเวลาของการทำหัตถการ (procedure time) กับหลอดเลือดหัวใจส่วนมากใช้เวลาไม่นานคือไม่เกิน 60 นาที จึงทำให้ไม่ต้องการเพิ่มขนาดของยาเฮปารินและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้จึงมีค่อนข้างน้อยและเป็นภาวะแทรกซ้อนแบบไม่รุนแรง
2. เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจเลือดหาค่าเอซีทีทีที่ใช้ในการศึกษาวิจัยนี้ใช้เครื่องมือที่มีชื่อทางการค้าว่า Actalyke ซึ่งเป็นเครื่องมือชนิดเดียวที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. การเก็บข้อมูลในการศึกษาวิจัยนี้มีขอบเขตจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่มาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียวเท่านั้น ซึ่งจากผลการศึกษาวิจัยนี้อาจจะไม่สามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยในโรงพยาบาลอื่นได้ เนื่องจากแพทย์ผู้ทำหัตถการจะมีเทคนิคและความชำนาญในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแตกต่างกัน
4. เนื่องจากการศึกษานี้แพทย์ผู้ทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจไม่ได้สนใจรับรู้ค่าเอซีทีทีซึ่งในปัจจุบันการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ไม่เคยมีการเจาะเลือดดูค่าเอซีทีทีมาก่อน แต่มักจะดูจากผลการทำหัตถการว่าประสบความสำเร็จหรือไม่หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือไม่

รายการอ้างอิง

- [1] Derck P. Chew, MMBS; Deepak L. Bhatt, A. Michael Lincoff, David J. Molitemo, Sorin J. Brener, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: Aggregate results from 6 randomized, controlled trials. **Circulation** 2001;103:961-6.
- [2] Detre K, Holubkov R, Kelsey S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The national heart, lung and blood institute registry. **N Engl J Med** 1988;318:265-70.
- [3] Borries M, Heins M, Fischer Y, Stiegler H, Peters A, Reinauer H, et al. Changes of hemostasis, Endogeneous fibrinolysis, Platelet activation and Endothelins after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable angina. **J Am Coll Cardiol** 1999; 34:486-93.
- [4] Landanu C, Lange RA, Hillis LD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. **N Engl J Med** 1994;330:1981-3.
- [5] de Feyter PJ, de Jaegere PP, Murphy ES, Serruys PW. Abrupt coronary artery occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Am Heart J** 1992;123:1633-42.
- [6] Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Marsh KC, Leachman DR. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **J Am Coll Cardiol** 1994;23(5):1061-5.
- [7] Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American Heart Association Web Site. Available at: <http://www.americanheart.org>. Accessed November 14, 2005.
- [8] Silvia G, Garcia MAA, Deckers J, Burgos EF, Blanc JJ, Budaj A, et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. **Eur Heart J** 2005;26:804-47.

- [9] Block PC, Myler RK, Sterzer S, et al. Morphology after transluminal angioplasty in human beings. **N Engl J Med** 1981; 305:382-5.
- [10] Faxon DP, Sanborn TA, Haudenschild CC. Mechanism of angioplasty and its relation to restenosis. **Am J Cardiol** 1987; 60:5B-9B.
- [11] Waller BF. Coronary luminal shape and the arc of disease-free wall: morphologic observations and clinical relevance. **J Am Coll Cardiol** 1985; 6:1100-1.
- [12] Narins CR, Hillegass WB, Nelson CL, Tchong JE, Harrington RA, Phillips HR, et al. Relationship between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. **Circulation** 1996;93:667-71.
- [13] Frierson JH, Dimas AP, Simpfendorfer CC, Pearce G, Miller M, Franco I. Is aggressive heparinization necessary for elective PTCA? **Cathet Cardiovasc Diagn** 1993;28:279-82.
- [14] Engelberg H. Heparin: Metabolism, Physiology and Clinical Application. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1963.
- [15] Hirsh J. Heparin. **N Engl J Med** 1991;324:1565-74.
- [16] John B, James J F. Use of the Activated Clotting Time in Anticoagulation Monitoring of Intravascular Procedures. **Texas Heart J** 1993;20:258-63.
- [17] William B. Hillegass, MPH, Brigitta C. Brott, Gregory D. Chapman, Harry R. Phillips, Richard S. Stack. Relationship between activated clotting time during percutaneous intervention and subsequent bleeding complication. **Am Heart J** 2002;144:501-7.
- [18] Avendano A, Ferguson JJ. Comparison of HemoChron and HemoTec activated coagulation time target values during percutaneous transluminal coronary angioplasty. **J Am Coll Cardiol** 1994;23(4):907-10.
- [19] Michael S. Lee, Salvatore Rametta, Joseph Aragon, Aslan Khan, James Wilentz, Varinder Singh, Howard Levitt, Amit Kamra, Gregory Valania, Raj Makkar. New heparin dosing regimen for diabetics undergoing percutaneous coronary intervention. **J Invas Cardiol** 2005;17:248-50.
- [20] Boccara A, Benamer H, Juliard J-M, Aubry P, Goy P, Himbert D, et al. A randomized trial of a fixed high dose versus a weight-adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. **Eur Heart J** 1997;18:631-

5.

- [21] Vainer J, Fleisch M, Gunnes P, Ramamurthy S, Garachemani A, Kaufmann UP, et al. Low dose heparin for routine coronary angioplasty and stenting. **Am J Cardiol** 1996;78:964-6.
- [22] Ragosta M, Karve M, Brezynski D, et al. Effectiveness of heparin in preventing thrombin generation and thrombin activity in patients undergoing coronary intervention. **Am Heart J** 1999;137:250-257.
- [23] Hillegass WB, Brott BC, Chapman GD, et al. Relationship between activated clotting time during percutaneous intervention and subsequent bleeding complications. **Am Heart J** 2002;144:501-507.
- [24] Bittl JA, Ahmed WH. Relation between abrupt vessel closure and the anticoagulant response to heparin or bivalirudin during coronary angioplasty. **Am J Cardiol** 1998;82:50P-56P.
- [25] Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: Aggregate results from 6 randomized, controlled trials. **Circulation** 2001;103:961-6.
- [26] Popma JJ, Ohman EM, Weitz J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Chest** 2001;111:321S-336S.
- [27] Lee MS, Singh V, Nero T, et al. Diabetics achieve lower ACTs when given the same dose of heparin as non-diabetics during percutaneous coronary intervention (abstract). **J Am Coll Cardiol** 2003;41:12A.
- [28] Haltersley PG. Activated coagulation time of whole blood. **JAMA** 1966;196:436-40.
- [29] Rath B, Bennet DH. Monitoring the effect of heparin by measurement of activated clotting time during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Br Heart J** 1990;63:18-21.
- [30] Popma JJ, Prpic R, Lansky AJ, Piana R. Heparin dosing in patients undergoing coronary interventions. **Am J Cardiol** 1998;82:19P-24P.
- [31] Tolleson TR, O'Shea JC, Bittle JA, et al. Relationship between heparin anticoagulation and clinical outcomes in coronary stent intervention:

- Observations from the ESPRIT trial. **J Am Coll Cardiol** 2003;41:386-93.
- [32] McGarry TF Jr, Gottlieb RS, Morganroth J, et al. The relationship of anticoagulation level and complications after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Am Heart J** 1992;123:1445-51.
- [33] Avendano A, Ferguson JJ. Comparison of HemoChron and HemoTec activated coagulation time target values during percutaneous transluminal coronary angioplasty. **J Am Coll Cardiol** 1994;23:907-10.
- [34] Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. **Lancet** 2000;356:2037-44.
- [35] O'shea JC, Madan M, Cantor WJ, et al. Design and methodology of the ESPRIT trial: evaluating a novel dosing regimen eptifibatide in percutaneous coronary intervention. **Am Heart J** 2000;140:834-9.
- [36] Walker AM, Jick H. Predictors of bleeding during heparin therapy. **JAMA** 1980;244:1209-12.
- [37] Aster RH. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. **N Engl J Med** 1995;332:1374-6.
- [38] Boneu B, Caranobe C, Cadroy Y, et al. Pharmacokinetic studies of standard unfractionated heparin, and low molecular weight heparins in the rabbit. **Semin Thromb Hemost** 1988;14:18-27.
- [39] Koch KT , Piek JJ, de Winter RJ, David GK, Mulder K, Tijssen JGP, et al. Safety of low dose heparin in elective coronary angioplasty. **Heart** 1997;77:517-22.
- [40] Kaluski E, Krakover R, Cotter G, Handler A, Zyssman I, Milovanov O, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty: how much heparin is really warranted? **Am J Cardiol** 2000;85:953-6.
- [41] Sirikharin C. Efficacy of intravenous weight adjusted dose low molecular weight heparin compare with intravenous weight adjust dose unfractionated heparin in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ตารางขนาดการให้ยาตามน้ำหนักตัว

ตาราง ขนาดของการให้ยาเฮปารินปรับตามน้ำหนักตัว

น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	UFH 100 u/kg	UFH 80 u/kg
40	4000	3200
41	4100	3100
42	4200	3400
43	4300	3400
44	4400	3500
45	4500	3600
46	4600	3700
47	4700	3800
48	4800	3800
49	4900	3900
50	5000	4000
51	5100	4100
52	5200	4200
53	5300	4200
54	5400	4300
55	5500	4400
56	5600	4500
57	5700	4600
58	5800	4600
59	5900	4700
60	6000	4800
61	6100	4900
62	6200	5000
63	6300	5000

น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	UFH 100 u/kg	UFH 80 u/kg
64	6400	5100
65	6500	5200
66	6600	5300
67	6700	5400
68	6800	5400
69	6900	5500
70	7000	5600
71	7100	5700
72	7200	5800
73	7300	5800
74	7400	5900
75	7500	6000
76	7600	6100
77	7700	6200
78	7800	6200
79	7900	6300
80	8000	6400
81	8100	6500
82	8200	6600
83	8300	6600
84	8400	6700
85	8500	6800
86	8600	6900
87	8700	7000
88	8800	7000
89	8900	7100
90	9000	7200
91	9100	7300
92	9200	7400

น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	UFH 100 u/kg	UFH 80 u/kg
93	9300	7400
94	9400	7500
95	9500	7600
96	9600	7700
97	9700	7800
98	9800	7800
99	9900	7900
100	10000	8000
101	10100	8100



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

“การใช้ยาเฮปารินขนาดต่ำเปรียบเทียบกับการใช้ยาขนาดมาตรฐานเดิมในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วนโดยระดับเอซีทีของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์”

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วน

ในปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันได้เพิ่มมากขึ้นทุกปี ซึ่งวิธีการรักษาในปัจจุบันมีหลายวิธีซึ่งการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจแบบไม่รีบด่วน (Elective PCI) เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ในการรักษา โดยระหว่างการทำหัตถการนี้จะต้องมีการใช้ยาเฮปารินเพื่อช่วยลดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ลดลง แต่ปริมาณของยาเฮปารินขนาดมาตรฐานที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันได้พบภาวะแทรกซ้อน เช่นภาวะเลือดออก (Bleeding or Hematoma) มากขึ้น ดังนั้นการใช้ยาเฮปารินขนาดต่ำจะสามารถใช้ได้ในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนเพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น และขนาดของยาเฮปารินขนาดต่ำอาจจะใช้เป็นขนาดมาตรฐานการรักษาในอนาคตได้

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวก่อน และ หลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย แพทย์จะซักถามประวัติ, ตรวจร่างกายและอธิบายถึงขั้นตอนการศึกษาวิจัย ข้อดี และ ข้อเสียของการใช้ยาเฮปารินขนาดต่ำในการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วน โดยท่านเป็นผู้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันและได้เข้ารับการรักษาทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รีบด่วนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ วัตถุประสงค์ของโครงการศึกษาวิจัยครั้งนี้คือ

1. เพื่อศึกษาระดับของเอซีทีในผู้ป่วยที่มาทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจโดยเปรียบเทียบการใช้ Unfractionated heparin ทั้งสองขนาดว่าจะถึงระดับมาตรฐานหรือไม่
2. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา Unfractionated heparin ขนาดต่ำของคนไทยเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานเดิม
3. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการใช้ยา Unfractionated heparin ในขนาดต่ำเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานเดิม

4. เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา Unfractionated heparin ขนาดต่ำ เปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานเดิม

ผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยจะมี 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันที่ทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยใช้ยาเฮปารินในขนาดมาตรฐาน กลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันที่ทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยใช้ยาเฮปารินในขนาดต่ำ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มจากการสุ่มการใช้ขนาดของยาเฮปาริน โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อดูระดับเอซีทีในระหว่างการทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รับด่วนตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ ผู้วิจัยจะรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ ทั้งก่อนทำ, ระหว่างทำ และหลังทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทั้งหมดมาวิเคราะห์และประมวลผล ท่านจะได้รับการตรวจเลือดโดยดูระดับของค่าเอซีทีในระหว่างการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รับด่วนโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือดเอซีที

3. ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันที่มาทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รับด่วนทั้งสองกลุ่มการศึกษาท่านจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อดูระดับของเอซีทีในระหว่างการทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่มีอันตราย ไม่ต้องเจ็บปวดจากการเจาะเลือด เพราะจะใช้เลือดจากสายที่ใส่ในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในระหว่างการทำหัตถการ และขนาดของยาเฮปารินขนาดต่ำที่ใช้ในการศึกษานี้ได้เคยมีการใช้ในการศึกษาแล้วในต่างประเทศจึงมีความปลอดภัย ซึ่งจะสามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้ เช่นภาวะเลือดออกที่พบได้บ่อยหลังจากการทำหัตถการนี้ (Bleeding, Hematoma) และขนาดของยาเฮปารินขนาดต่ำที่ใช้ในการศึกษานี้อาจจะใช้เป็นขนาดยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาในอนาคตได้

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของท่าน

เนื่องจากการศึกษานี้จะได้รับการรวบรวมเพื่อนำไปใช้ในการศึกษาวิจัยและการรักษาของหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนั้นท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนของการตรวจแต่อย่างใด นอกจากนี้ท่านมีสิทธิปฏิเสธการรักษาวิธีนี้ และถอนตัวจากการศึกษาโดยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ได้ตามปกติ

ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

วันที่ให้ความยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.25.....

ก่อนที่ข้าพเจ้าจะลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ ข้าพเจ้า.....ได้อ่านเอกสารคำอธิบาย/คำชี้แจงแก่ผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยโดยละเอียดจนเป็นที่เข้าใจดีถึงวัตถุประสงค์ และขั้นตอนที่ผู้วิจัยจะดำเนินการ ตลอดจนผลประโยชน์ และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นแก่ข้าพเจ้า และผู้วิจัยได้ให้โอกาสแก่ข้าพเจ้าในการซักถามข้อสงสัยต่างๆ โดยไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนเป็นที่เข้าใจดีแล้วทั้งนี้ ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว ด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับ หรือให้อามิสสินจ้างใด ๆ

ลงนาม.....ผู้ให้ความยินยอม
(.....)

ลงนาม.....พยาน
(.....)

ลงนาม.....ผู้วิจัย
(แพทย์หญิงสุวรา โสมะบุตร)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

การใช้ยาเฮปารินขนาดต่ำเปรียบเทียบกับการใช้ยาขนาดมาตรฐานเดิมในการทำหัตถการ
กับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแบบไม่รื้อบด่วนโดยดูระดับเอซีทีของผู้ป่วยในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์

วันที่

1. HN. AN
2. อายุ ปี
3. เพศ () ชาย () หญิง
4. น้ำหนัก กิโลกรัม ส่วนสูง เซนติเมตร
5. อาชีพ
6. โรคประจำตัว () เบาหวาน
 - () โรคไตวาย Creatinine
 - () โรคไขมันในเส้นเลือดสูง
 - () โรคความดันโลหิตสูง
 - () โรคเลือด
 - () โรคหลอดเลือดสมอง
 - () อื่น ๆ
7. ประวัติยาที่กินอยู่เป็นประจำ
8. ประวัติแพ้ยาและอาหาร () มี ระบุ () ไม่มี
9. สูบบุหรี่ () สูบ () ไม่สูบ () เคยสูบ

จำนวน/ วัน เป็นเวลาปี หยุดมานาน ปี
10. ดื่มสุรา () ดื่ม () ไม่ดื่ม () เคยดื่ม

ปริมาณ/ วัน เป็นเวลาปี หยุดมานาน ปี
11. ประวัติได้รับการฉีดสีย้อมหัวใจ () เคย เมื่อ () ไม่เคย

12. ประวัติการทำหัตถการกับหลอดเลือดหัวใจ

() เคย

() ไม่เคย

13. ชนิดของหลอดเลือดหัวใจที่ตีบตันในครั้งนี้

() Single vessel disease

() Double vessel disease

() Triple vessel disease

14. Unfractionated heparin ที่ได้ () 100 U/kg () 80 U/kg

15.

	เวลา	ACT
ก่อนให้ Heparin		
เวลาที่ให้ Heparin	-	-
5 นาทีหลังให้ Heparin		
15 นาทีหลังให้ Heparin		
60 นาทีหลังให้ Heparin		
Add Heparin		-
เวลาที่เอา Sheath ออก		-

ตำแหน่งของ Sheath () Groin () Arm

16.

ตำแหน่งที่ทำหัตถการ	ก่อนทำตีบ (%)	หลังทำตีบ (%)

17. ผลแทรกซ้อนหลังการทำหัตถการกับหลอดเลือดโคโรนารี

- Puncture site complication () มี..... () ไม่มี

- ภาวะเลือดออกอวัยวะอื่น () มี () ไม่มี

- Repeat PCI ภายใน 24 ชั่วโมง () มี () ไม่มี

- เสียชีวิต () ใช่ สาเหตุ () ไม่ใช่

- Emergency surgerys after PCI () มีสาเหตุ.....
() ไม่มี

- ภาวะติดเชื้ () มี () ไม่มี

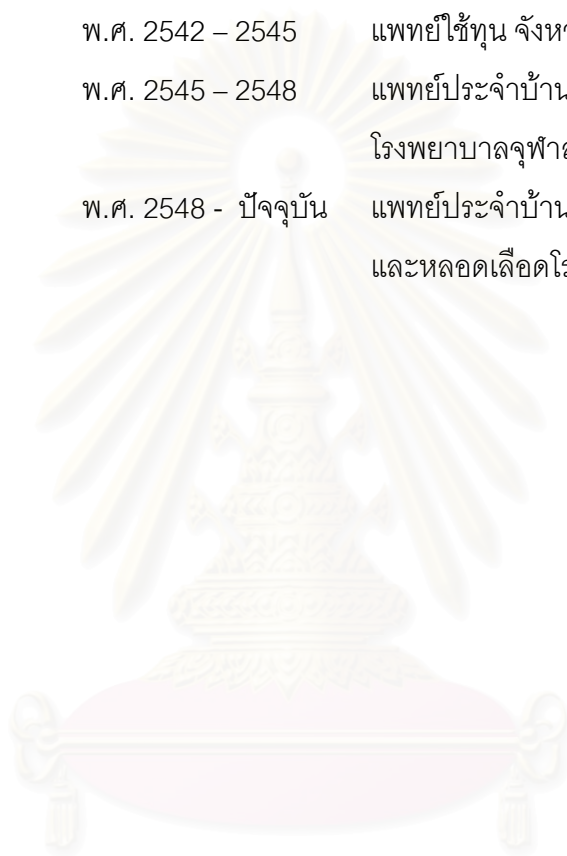
- อื่น ๆ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล	แพทย์หญิงสุวรา โสมะบุตร	
วันเดือนปีเกิด	30 สิงหาคม 2516	
ภูมิลำเนา	กรุงเทพฯ ฯ	
ประวัติการศึกษา	พ.ศ. 2534 – 2539	แพทยศาสตร์บัณฑิตมหาวิทยาลัยรังสิต
	พ.ศ. 2542 – 2545	แพทย์ใช้ทุน จังหวัดสระบุรี
	พ.ศ. 2545 – 2548	แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
	พ.ศ. 2548 - ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคหัวใจ และหลอดเลือดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย