

การศึกษาคุณภาพและความปลอดภัยของขดลวดMagnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel (Propulxar I) และเคลือบยาPaclitaxel plus Sirolimus (Propulxar II) เพื่อเปรียบเทียบกับ Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมู



นางสาวขวัญศิริ นราจันทรณ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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.

STUDY OF FEASIBILITY AND SAFETY OF A SINGLE AND DUAL DRUG ELUTING
BIOABSORBABLE MAGNESIUM ALLOY STENT COMPARE WITH COBALT CHROMIUM
SIROLIMUS ELUTING STENT IN PORCINE CORONARY ARTERIES

Miss Khuansiri Narajeenron



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาคุณสมบัติทางกลและความปลอดภัยของขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel (Propulxar I) และเคลือบยา Paclitaxel plus Sirolimus (Propulxar II) เพื่อเปรียบเทียบกับ Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมู

โดย

นางสาวขวัญศิริ นราจันทร

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์พิงพล จรุงรัตน์

นายแพทย์จิราณัติ ชลธิ์ศุภชัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวิตร อัครานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์พิงพล จรุงรัตน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(นายแพทย์จิราณัติ ชลธิ์ศุภชัย)

..... กรรมการ

(นายแพทย์ยงเกษม วรเศรษฐกรกิจ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉลาด โสมะบุตร)

ขวัญศิริ นราจันทร : การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel (Propulxar I) และเคลือบยา Paclitaxel plus Sirolimus (Propulxar II) เพื่อเปรียบเทียบกับ Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมู. (STUDY OF FEASIBILITY AND SAFETY OF A SINGLE AND DUAL DRUG ELUTING BIOABSORBABLE MAGNESIUM ALLOY STENT COMPARE WITH COBALT CHROMIUM SIROLIMUS ELUTING STENT IN PORCINE CORONARY ARTERIES) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ.สุพจน์ ศรีมหาโชค, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. นสพ.พิงพล จรุงรัตน์ , นพ.จิราณัติ ชลธิศุภชัย, 114 หน้า.

ที่มานงานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของขดลวดแมกนีเซียมชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 1 ชนิดคือ Paclitaxel (Propulxar I) และเคลือบยา 2 ชนิด คือ Paclitaxel และ Sirolimus (Propulxar II) เพื่อเปรียบเทียบกับขดลวด Cobalt Chromium ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ และเคลือบยา 1 ชนิดคือ Sirolimus (ProNOVA XR) ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมู

วิธีการศึกษา หมูขุน อายุ 3-4 เดือน จำนวน 10 ตัวนำมาสวนหลอดเลือดหัวใจ โดยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกใส่ ขดลวดแมกนีเซียมชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 1 ชนิดคือ Paclitaxel (Propulxar I) เปรียบเทียบกับขดลวด Cobalt Chromium ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ และเคลือบยา 1 ชนิดคือ Sirolimus (ProNOVA XR) ในหมู 5 ตัว และกลุ่มที่สอง ใส่ ขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 2 ชนิดคือ Paclitaxel และ sirolimus (Propulxar II) เปรียบเทียบกับ ProNOVA XR ในหมูอีก 5 ตัว โดยหมู ทุกตัวจะได้รับ แอสไพริน 300 มิลลิกรัม และ Clopidogrel 75 มิลลิกรัมทุกวันตลอดการศึกษา หลังจากนั้นนำมาสวนดูหลอดเลือดหัวใจและตรวจวัดด้วยการถ่ายภาพตัดขวางโดยใช้คุณสมบัติโคฮีเรนซ์ของแสง optical coherence tomography (OCT) จากนั้นนำหัวใจหมูมาศึกษาทางพยาธิวิทยา ที่ 1, 2 หรือ 3 เดือนตามลำดับ

ผลการศึกษาจากการศึกษาพบว่าขดลวดแมกนีเซียมชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 1 ชนิด (Propulxar I) และเคลือบยา 2 ชนิด (Propulxar II) มี Feasibility ที่ดี คือมี Overall of Stent Performance ที่ดีเยี่ยมทั้งในแง่ของการใส่ขดลวดในหลอดเลือด การรักษาสภาพและโครงสร้างของหลอดเลือด อีกทั้งประสบความสำเร็จในการใส่ขดลวดในหมูทุกตัวโดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนภายใน 24 ชั่วโมงหลังทำการหัตถการ จากการศึกษาพบว่า ขดลวดทุกชนิด (Propulxar I, Propulxar II และ ProNOVA XR) มี Endothelialization ที่สมบูรณ์ ที่ 2 เดือน โดยที่ 1 เดือนพบมี endothelialization 95-100% อีกทั้งไม่พบภาวะ stent thrombosis ในขดลวดทุกชนิด และพบว่าขดลวดแมกนีเซียมชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 1 ชนิดคือ paclitaxel (Propulxar I) มีการสลายตัวได้มากกว่าขดลวดแมกนีเซียมชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 2 ชนิดคือ paclitaxel และ sirolimus (Propulxar II) เล็กน้อยโดยที่เริ่มเห็นการสลายตัวไปบางส่วน (น้อยกว่า 50%) ที่เวลาผ่านไป 3 เดือน แต่โดยภาพรวม ขดลวดแมกนีเซียมชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 2 ชนิด (Propulxar II) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากกว่าขดลวดแมกนีเซียมชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 1 ชนิด (Propulxar I) โดย Propulxar II ไม่พบการทำให้เกิด myocardial infarction ในขณะที่ Propulxar I พบภาวะ myocardial infarction 20% และ Propulxar II ยังพบมีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดจากการวัดด้วย OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดไปนาน 3 เดือนสูงกว่า Propulxar I โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 36 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่ Propulxar I มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 59 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ Propulxar II ยังพบมีการอักเสบและการบาดเจ็บของหลอดเลือดน้อยกว่า Propulxar I อีกด้วย อย่างไรก็ตาม พบว่า Propulxar II มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับขดลวด Cobalt Chromium, ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้และเคลือบยา 1 ชนิดคือ Sirolimus (ProNOVA XR) โดย ProNOVA XR ไม่พบการทำให้เกิด myocardial infarction และพบมีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดจากการวัดด้วย OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดไปนาน 3 เดือน เฉลี่ยอยู่ที่ 39 เปอร์เซ็นต์

สรุปการศึกษา ขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา 2 ชนิดคือ paclitaxel และ sirolimus (Propulxar II) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากกว่าขดลวดที่เคลือบยาหนึ่งชนิดคือ paclitaxel (Propulxar I) โดยที่มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ ขดลวด Cobalt Chromium, ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้และเคลือบยา 1 ชนิดคือ Sirolimus (ProNOVA XR)

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

5574112730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: BIOABSORBABLE STENT / MAGNESIUM ALLOY STENT / BIODEGRADABLE / PORCINE CORONARY ARTERY / DRUG ELUTING STENT / OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY / STENT THROMBOSIS

KHUANSIRI NARAJEENRON: STUDY OF FEASIBILITY AND SAFETY OF A SINGLE AND DUAL DRUG ELUTING BIOABSORBABLE MAGNESIUM ALLOY STENT COMPARE WITH COBALT CHROMIUM SIROLIMUS ELUTING STENT IN PORCINE CORONARY ARTERIES. ADVISOR: ASSOC. PROF. M.D.SUPHOT SRIMAHACHOTA, ASST. PROF. D.V.M.PHINGPHOL CHAROONRUT, M.D.JIRANUT CHOLTEESUPACHAI, 114 pp.

Background : This experimental nonrandomized prospective self-control study in the animal model was designed to assess the feasibility and safety of single (paclitaxel) and dual drug eluting (paclitaxel and sirolimus) bioabsorbable magnesium alloy stents compared with a single drug eluting (sirolimus), non-bioabsorbable, cobalt chromium stent in porcine coronary arteries.

Method : Ten healthy pigs were divided into two groups. Both groups underwent stent implantation in coronary arteries. One group had a single drug eluting (paclitaxel) bioabsorbable, magnesium alloy stent (Propulxar I) compared with a single drug eluting (sirolimus), non-bioabsorbable, cobalt chromium stent (ProNOVA XR) and the other group had dual drug eluting (paclitaxel plus sirolimus) bioabsorbable, magnesium alloy stent (Propulxar II) compared with ProNOVA XR stent. Aspirin 300 mg/day and clopidogrel 75 mg/day were administered after stenting. The groups were then followed up at 1, 2 and 3 months by coronary angiogram and optical coherence tomography (OCT). Histopathological evaluation was also done after the animals were euthanized by a lethal dose of KCL under general anesthesia at 1, 2 or 3 months.

Results : All stents were excellent in overall performance (deliverability, vessel-preserved curvature, inflation and deflation technique). Angiographic success without procedure-related complications within 24 hours was noted in all cases. Endothelialization of all stents were nearly complete at 1 month and complete endothelialization was found at 2 months. No stent thrombosis was found. Additionally, partial degradation (less than 50%) was obviously found after 3 months. Propulxar II stents were safer and more efficacious when compared to Propulxar I stents in terms of myocardial infarction (0% vs 20%), inflammation score of vessels, injury score of vessels and percent stenosis of vessels (36% vs 59%) and comparable with single drug eluting (sirolimus), non-bioabsorbable, cobalt chromium stents (ProNOVA XR) in terms of myocardial infarction (0% vs 0%) and percent stenosis of vessels (36% vs 39%).

Conclusion: In healthy porcine coronary arteries, the feasibility, efficacy and safety of dual drug eluting (paclitaxel and sirolimus) bioabsorbable, magnesium alloy stents (Propulxar II) seem to be better than single drug eluting (paclitaxel) bioabsorbable, magnesium alloy stents (Propulxar I) and comparable to single drug eluting (sirolimus), non-bioabsorbable, cobalt chromium stents (ProNOVA XR).

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2013

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย
หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุพจน์ ศรีมหาโชตะอาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ รอง
ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พรเทพ เลิศเจริญทรัพย์อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์

อาจารย์ นายแพทย์ จิราณัติ ชลธิศุภชัยอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์

อาจารย์ นายแพทย์ วรฤทธิ์ เลิศสุวรรณเสรีอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปุณยวิชช์ จันทรานูวัฒน์ อาจารย์พยาธิที่ให้ยืมสถานที่และ
อุปกรณ์ รวมถึงให้ความช่วยเหลือและให้คำปรึกษาในผลงานวิจัยส่วนพยาธิวิทยาเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ ภาควิชาพยาธิวิทยา ประเทศสิงคโปร์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการตัดชิ้นเนื้อ
ส่วนของหลอดเลือดที่มีขดลวดอยู่ และดูพยาธิวิทยาให้

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกคนที่โรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
คุณ ศิริพงษ์ เจริญธรรม ผู้เลี้ยงดูหมูที่สมบูรณ์ฟาร์มตลอดการทดลอง รวมถึงอาจารย์นายสัตวแพทย์
พิงพล จรุงรัตน์ ที่ให้ความร่วมมือทั้งสถานที่และอุปกรณ์ในการทำวิจัย รวมถึงความช่วยเหลือ
เกี่ยวกับสัตว์ทดลองเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องสวนหัวใจและหลอดเลือด นางสาว เบญจวรรณ ต้นท่ง
เย็น และ นางสาว สุพรรณิ อาจกล้า ที่ช่วยเหลือในการเตรียมอุปกรณ์สวนหัวใจและหลอดเลือด เป็น
อย่างดี

ขอขอบคุณทบวงมหาวิทยาลัยที่มอบเงินทุนอุดหนุนส่งเสริมวิทยานิพนธ์ระดับปริญญาโท-
เอก และขอขอบพระคุณ คุณ สุธรรมา กิมทรง และ คุณ คาซึราแมน จายาราแมน ที่ให้ทุนวิจัยหลัก
และขอบคุณ บริษัท Vascular innovations, Thailand ที่ได้ให้โอกาสนำขดลวดที่บริษัทคิดค้นขึ้น
ใหม่ มาวิจัยในสัตว์ทดลองครั้งนี้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
หน้า.....	ฎ
สารบัญภาพ.....	ฏ
สารบัญแผนภูมิ.....	ถ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ต
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale).....	1
คำถามของการวิจัย(Research question).....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective).....	4
สมมติฐาน (Hypothesis).....	4
กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	5
ขอบเขตของการวิจัย.....	5
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	6
ข้อจำกัดการวิจัย (Limitation).....	7
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย(Operational Definition).....	8
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application).....	9
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures).....	11
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	25
รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	25
ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	25
ประชากร (population).....	25
เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria).....	25
เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	26

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง.....	26
ขนาดตัวอย่าง.....	26
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	27
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	28
การรวบรวมข้อมูล (Data Collection).....	34
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	34
ปัญหาทางจริยธรรม(Ethical Considerations).....	37
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle).....	37
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	52
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	52
1.Feasibility.....	52
2.Safety	54
3.Degradability.....	57
4.Efficacy.....	62
บทที่ 5	85
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	85
สรุปผลการวิจัย	85
อภิปรายผลการวิจัย	88
ข้อเสนอแนะ	90
รายการอ้างอิง.....	96
การดูแลสัตว์ทดลอง (animal care).....	98
Case Record Form.....	102
PERFORMANCE EVALUATION FORM.....	111
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	114

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1	แสดงเปอร์เซ็นต์การเกิดภาวะหลอดเลือดตีบซ้ำภายหลังจากการทำบอลลูนขยายหลอดเลือด.....	11
ตารางที่ 2.2	แสดงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะstent thrombosis.....	14
ตารางที่ 2.3	ตารางแสดงการทดลองใช้ยาเคลือบสองชนิดบนขดลวดที่ผ่านมา	18
ตารางที่ 2.4	แสดงลักษณะและคุณสมบัติของขดลวดที่ดี	21
ตารางที่ 2.5	แสดงคุณสมบัติเปรียบเทียบของขดลวดชนิดต่างๆ	21
ตารางที่ 3.1	แสดงชนิดเส้นเลือดหัวใจที่กำหนดไว้ก่อนใส่ขดลวดชนิดทดลองและชนิดควบคุมในหมู่อัตละตัว	30
ตารางที่ 3.2	แสดงลำดับหมู่ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าว่าจะนำมาติดตามผลการทดลองที่ระยะเวลาต่างๆ	31
ตารางที่ 3.3	การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration & Time Schedule).....	39
ตารางที่ 3.4	งบประมาณ (Budget)	41
ตารางที่ 4.1	ตารางแสดงผลสรุปความสามารถในการนำไปใช้ของขดลวดชนิดต่างๆซึ่งได้ความเห็นมาจากการ ตอบแบบสอบถามของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด 2 ท่าน.....	53
ตารางที่ 4.2	ตารางแสดงผลเปอร์เซ็นต์การตรวจพบพยาธิสภาพการตายจากการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจ หมู่อซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิดต่างๆในหลอดเลือดหัวใจ	54
ตารางที่ 4.3	แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการ ประเมินภาพ cardiac artery angiogram ด้วยสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา3เดือน	63
ตารางที่ 4.4	แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของค่าพื้นที่ความหนาตัวเพิ่มขึ้นของผนังหลอดเลือดด้านใน ต่อขดลวดซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็น ระยะเวลา3เดือน.....	65
ตารางที่ 4.5	ตารางแสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการ ประเมินภาพ OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา3เดือน	66
ตารางที่ 4.6	แสดงพื้นที่หน้าตัดของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดเมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจาก ใส่ขดลวดทั้ง3ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT	68
ตารางที่ 4.7	แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของค่าเส้นผ่าศูนย์กลางของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ ตีบแคบที่สุดซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็น ระยะเวลา3เดือน.....	69

ตารางที่ 4.8 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการวัดจาก ชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา(Histopathology)ภายหลังใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา3 เดือน.....	72
ตารางที่ 4.9 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของคะแนนการอักเสบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการวัด จากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา(Histopathology)ภายหลังใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็น ระยะเวลา3เดือน.....	74
ตารางที่ 4.10 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของคะแนนการบาดเจ็บของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการวัด จากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา(Histopathology)ภายหลังใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็น ระยะเวลา3เดือนโดยมีหลักการให้คะแนนดังนี้.....	76
ตารางที่ 4.11 แสดงเปอร์เซ็นต์การเกิดstent malappositionและ stent over inflationเมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจาก ใส่ขดลวดทั้ง3ชนิด โดยใช้การประเมินจากภาพชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา.....	79
ตารางที่ 4.12 ตารางแสดงเปอร์เซ็นต์Endothelialization เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง3ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา(vessel morphometry)	80
ตารางที่ 5.1 แสดงกลไกการตีบซ้ำของหลอดเลือด[33]	89

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1.1 แสดงการสลายตัวของขดลวดชนิดแมกนีเซียม.....	2
ภาพที่ 1.2 แสดงการสลายตัวของ PLGA polymer.....	2
ภาพที่ 1.3 ขดลวดที่ใช้การทดลอง unexpanded (ภาพซ้ายมือ)และ expanded (ภาพขวามือ) ...	3
ภาพที่ 2.1แสดงการสลายตัวของMagnesium stent และขนาดของ Magnesium stent ในการ ทดลองอื่นที่มีมาก่อนหน้านี้	17
ภาพที่ 2.2แสดงการวิวัฒนาการของขดลวดรวมถึงการใช้Dual-drug eluting stents (DDES)	17
ภาพที่ 2.3แสดงภาวะแทรกซ้อนชนิดต่างๆที่เกิดขึ้นจากการใส่ขดลวด.....	23
ภาพที่ 2.4แสดงแนวทางการใช้vascular imaging เพื่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการใส่ ขดลวด.....	23
ภาพที่ 3.1แสดงวิธีการวัดหาค่าpercent area stenosis (IEL= intimal elastic lamina)และ แสดง วิธีการวัดหลอดเลือดชั้นต่างๆผ่านกล้องจุลทรรศน์	36
ภาพที่ 3.2แสดงอุปกรณ์ในการวัด Optical Coherence Tomography (OCT) ;รุ่น ILUMIE ของ บริษัท ST. Jude Medical	42
ภาพที่ 3.3แสดงสภาพห้องทำผ่าตัดทำหัตถการที่ปราศจากเชื้อและอุปกรณ์.....	42
ภาพที่ 3.4แสดงเครื่อง Fluoroscopeรุ่น Libra ของบริษัท Philips.....	43
ภาพที่ 3.5แสดงการโกนขนและทำความสะอาดบริเวณขาหนีบหมูด้วยBetadine Scrub ในห้อง ผ่าตัดที่จะทำหัตถการ โดยทำด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อโรค(Sterile technique)	43
ภาพที่ 3.6แสดงการการทำหัตถการภายใต้ยาดมสลบ และใส่ท่อช่วยหายใจโดยเปิดเส้นเลือดดำที่ ใบหูเพื่อให้น้ำเกลือซึ่งต่อกับ Infusion pump	44
ภาพที่ 3.7เครื่องและจอแสดงผลวัดค่าชีพจร คลื่นไฟฟ้าหัวใจ อัตราการหายใจเปอร์เซ็นต์ ออกซิเจน ค่าETCO2 รุ่นPM-9000vet (Veterinary Patient Monitor) ของบริษัท Mindray.....	44
ภาพที่ 3.8ตลอดการทำหัตถการจะมีสัตวแพทย์คอยสังเกตอาการหมูใกล้ชิด.....	45

ภาพที่ 3.9 ภาพถ่ายภาพมือแสดง การหาหลอดเลือด Femoral ด้วยวิธีการSurgical Cutdown ส่วน ภาพขวามือแสดงการเปิดหาเส้นเลือดด้วยวิธีการPuncture	45
ภาพที่ 3.10 แสดงภาพFluoroscope ภายหลังจาก Engage left coronary system ได้แล้วทำการ ฉีดสีเพื่อดูว่ากายวิภาคเส้นเลือดหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือไม่	46
ภาพที่ 3.11 แสดงภาพ Fluoroscope ภายหลังจาก deploy และ Inflate stent เสร็จเรียบร้อยแล้ว.....	46
ภาพที่ 3.12 แสดงภาพ Fluoroscope กางstent แล้วทำการฉีดสีดูเส้นเลือดหัวใจซ้ำ	47
ภาพที่ 3.13 ภาพถ่ายภาพมือแสดง การเย็บปิดแผล Surgical Cutdown ด้วยวิธีเย็บSubcutaneous Technique ส่วนภาพขวามือแสดงการปิดเส้นเลือดด้วยวิธีการใช้ Angio-Seal หรือ vascular Closure Device.	47
ภาพที่ 3.14 แสดงสถานที่เลี้ยงและดูสังเกตอาการภายหลังทำหัตถการ 1 อาทิตย์ ซึ่งเลี้ยงแยกเป็น คอกเดี่ยวและอยู่ภายในโรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล	48
ภาพที่ 3.15 แสดงสถานที่เลี้ยงและดูสังเกตอาการต่อภายหลังทำหัตถการไปแล้ว 1 อาทิตย์หมูทั้ง 10 ตัว ซึ่งเลี้ยงแยกเป็นคอกเดี่ยว อยู่ที่สมบุญรณฟาร์ม โดยแต่ละตัวจะทำคลิปที่ใบหูเพื่อ Identificationว่าเป็นหมูตัวที่เท่าไร	48
ภาพที่ 3.16 แสดงชนิดและปริมาณยาต้านเกร็ดเลือดที่จะให้หมูกินโดยที่ใช้บดผสมลง	49
ภาพที่ 3.17 แสดงภาชนะใส่หัวใจหมูซึ่งแช่น้ำยา 10% Formaline	49
ภาพที่ 3.18 แสดงแนวทางการตัดเลาะเส้นเลือดส่วนที่มีstentเพื่อนำส่งตัดย้อมและวิเคราะห์ที่ ประเทศสิงคโปร์	50
ภาพที่ 3.19 แสดงการเย็บขึ้นเนื้อส่วนproximal part ด้วยไหมไม่ละลาย เพื่อระบุส่วนต้นของเส้น เลือดไว้ก่อนนำไปบรรจุขวดแช่น้ำยา 10% Formaline	50
ภาพที่ 3.20 แสดงขวดที่ใช้บรรจุขึ้นเนื้อส่วนที่มีขดลวดอยู่ภายในหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งได้ทำการ ระบุหมายเลขหมูทดลอง ชื่อเส้นเลือด และ stent ที่ทดลอง ในฉลากกำกับ	51
ภาพที่ 3.21 แสดงการวัดเปอร์เซ็นต์ พื้นที่หน้าตัดที่มีการตีบแคบลงผ่านการวัดOCT โดยนำเอา พื้นที่ของขดลวดลบกับพื้นที่ของรูหลอดเลือดที่เหลืออยู่	51

ภาพที่ 4.1 แสดงภาพความทึบแสงรังสีของหลอดเลือดPronovaXR, PropulxarI และ Propulxar II ตามลำดับ ภายหลังจากใส่หลอดเลือดในหลอดเลือดหัวใจหมูไปเป็นระยะเวลา 1 เดือน.....	53
ภาพที่ 4.2Gross pathologyหัวใจของหมูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่หลอดเลือดชนิดProNOVA XR ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วนlateral posterior wall ขาดเลือด	55
ภาพที่ 4.3 Micro pathology (โดยขยายด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100 เท่า) ของหมูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่หลอดเลือดชนิดProNOVA XR ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วนlateral posterior wall ขาดเลือด.....	55
ภาพที่ 4.4 Gross pathology หัวใจของหมูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่หลอดเลือดชนิดPropulxar I ไว้ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วนlateral posterior wall ขาดเลือด	56
ภาพที่ 4.5 Micro pathology (โดยขยายด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100 เท่า) ของหมูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่หลอดเลือดชนิดPropulxar I ไว้ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วนlateral posterior wall ขาดเลือด.....	56
ภาพที่ 4.6แสดงภาพตัดขวางของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่หลอดเลือดชนิดPropulxar IIโดยติดตามหลังใส่หลอดเลือดที่1,2และ3 เดือนตามลำดับ โดยแสดงแนวโน้มการสลายตัวของหลอดเลือด การหนาตัวของผนังหลอดเลือด(Neointimal hyperplasia).....	58
ภาพที่ 4.7แสดงภาพตัดขวางของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่หลอดเลือดชนิดPronovaXRโดยติดตามหลังใส่หลอดเลือดที่1,2และ3 เดือนตามลำดับ โดยแสดงแนวโน้มการสลายตัวของหลอดเลือด การหนาตัวของผนังหลอดเลือด(Neointimal hyperplasia).....	59
ภาพที่ 4.8การตรวจคุณภาพการสลายไปของหลอดเลือดในหลอดเลือดหัวใจหมูด้วยวิธีการถ่ายภาพ ...	60

ภาพที่ 4.9 แสดงภาพการถ่ายภาพรังสีfluoroscope (FD15 cm) ของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่ขดลวดชนิด Propulxari โดยติดตามหลังใส่ขดลวดที่ 1, 2 และ 3 เดือนตามลำดับ เพื่อแสดง Radiopacity of stent marker	61
ภาพที่ 4.10 แสดงภาพการถ่ายภาพรังสีfluoroscope (FD15 cm) ของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่ขดลวด ชนิด Propulxari โดยติดตามหลังใส่ขดลวดที่ 1, 2 และ 3 เดือนตามลำดับ	62
ภาพที่ 4.11 แสดงวิธีการวัดดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจจากภาพOCTภายหลังจากการใส่ขดลวด Propulxari II , Propulxari I และ PronovaXR ตามลำดับโดยติดตามหลังใส่ขดลวดไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน	71
ภาพที่ 4.12 แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery angiogram) Left coronary system ของหมู่อตัวที่ 11 โดย แสดงภาพของเส้นเลือดปรกติก่อนที่จะใส่ขดลวด	76
ภาพที่ 4.13 แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery angiogram) Left coronary system ของหมู่อตัวที่ 11 แสดงภาพเส้นเลือดขณะที่กำลัง Inflate balloon เพื่อใส่ขดลวด ลงบน proximal part of circumflex artery ซึ่งคาดว่า overinflate คือ ถ่างขยายหลอดเลือดมากเกินไป	77
ภาพที่ 4.14 แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery angiogram) Left coronary system ของหมู่อตัวที่ 11 แสดงภาพขนาดหลอดเลือดภาพหลังการใส่ขดลวดแล้ว ซึ่งจะสังเกตเห็นว่าส่วนที่ใส่ขดลวดมีขนาดเส้นเลือดที่ใหญ่กว่าของเดิม	77
ภาพที่ 4.15 แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery angiogram) Left coronary system ของหมู่อตัวที่ 11 โดยแสดงภาพการฉีดสีซ้ำภายหลังจากเวลาผ่านไปนาน 3 เดือน ซึ่งพบว่า มีการอุดตันของเส้นเลือด 100 เปอร์เซ็นต์ในตำแหน่งเดียวกับที่ใส่ขดลวด	78
ภาพที่ 4.16 แสดงลักษณะพื้นผิวด้านในของหลอดเลือดหมู่อที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิด Propulxari I นาน 3 เดือน ซึ่งถูกตัดตามแนวยาวและถ่ายเป็นภาพขยายด้วยกำลังขยาย 18-80 เท่าผ่านกล้อง Electron microscope	82

ภาพที่ 4.17 แสดงลักษณะพื้นผิวด้านในของหลอดเลือดหมูที่ได้รับการใส่ชุดลดชนิดPropulxar II
 มานาน 3 เดือน ซึ่งถูกตัดตามแนวยาวและถ่ายเป็นภาพขยายด้วยกำลังขยาย18-50
 เท่าผ่านกล้องElectron microscope..... 83

ภาพที่ 4.18 แสดงลักษณะพื้นผิวด้านในของหลอดเลือดหมูที่ได้รับการใส่ชุดลดชนิดPronova XR
 มานาน 3 เดือน ซึ่งถูกตัดตามแนวยาวและถ่ายเป็นภาพขยายด้วยกำลังขยาย18-50
 เท่าผ่านกล้องElectron microscope..... 84



สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1.1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	5
แผนภูมิที่ 2.1 แสดงความสามารถของยา Sirolimus ที่สามารถลดการเกิด restenosis	13
แผนภูมิที่ 2.2 ภาพแผนภูมิเส้นที่แสดงให้เห็นการเกิด stent thrombosis ที่เพิ่มสูงมากขึ้นตาม กาลเวลาซึ่งเกิดขึ้นทั้งใน sirolimus eluting stent (SES) และ Paclitaxel eluting stent (PES).....	14
แผนภูมิที่ 2.3 แสดงการเปอร์เซ็นต์การปล่อยตัวยา paclitaxel และยา sirolimus จากขดลวด stainless steel ที่เคลือบด้วย polymer PLGA/ACP (ภาพซ้ายมือคือทดลองในหลอด ทดลอง ภาพขวามือคือการทดลองในหนู)	19
แผนภูมิที่ 2.4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาเพื่อป้องกันการตีบซ้ำของหลอดเลือด.....	20
แผนภูมิที่ 2.5 แสดงนวัตกรรมของ DES ที่ผลิตออกมา.....	22
แผนภูมิที่ 3.1 แสดงการแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่มและแนวทางการติดตามเมื่อเวลาผ่านไป	27
แผนภูมิที่ 4.1 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่ง ใช้วิธีการประเมินภาพ cardiac artery angiogram ด้วยสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือดภายหลังใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด ในหลอดเลือดหัวใจไป เป็นระยะเวลา 3 เดือน.....	63
แผนภูมิที่ 4.2 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของค่าพื้นที่ความหนาตัวเพิ่มขึ้นของผนัง หลอดเลือดด้านในต่อขดลวดซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ OCT ภายหลังใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน	64
แผนภูมิที่ 4.3 แสดงเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจาก ใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT	65
แผนภูมิที่ 4.4 แสดงพื้นที่หน้าตัดของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดเมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT.....	67
แผนภูมิที่ 4.5 แสดงค่าเส้นผ่าศูนย์กลางของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดเมื่อเวลา ผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT	68

แผนภูมิที่ 4.6 แสดงเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจโดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา (Histopathology) ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง๓ชนิดไปเป็นระยะเวลา๓เดือน	72
แผนภูมิที่ 4.7 แสดงปริมาณการอักเสบของหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดชนิดต่างๆ โดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา.....	73
แผนภูมิที่ 4.8 แสดงปริมาณการบาดเจ็บของหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง๓ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา โดยมีหลักการให้คะแนนดังนี้	75
แผนภูมิที่ 4.9 แสดงเปอร์เซ็นต์Endothelialization เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง๓ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา.....	80

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Mg	Magnesium
OCT	Optical Coherence Tomography
a.	Artery
DES	Drug eluting stent
Propulxar I	metallicbioabsorbable stent ที่ทำจากโลหะMagnesium ผสมกับ cobalt chromiumทำเป็นโครงร่างstentเคลือบด้วยยาPaclitaxel
Propulxar II	metallicbioabsorbable stent ที่ทำจากโลหะMagnesium ผสมกับ cobalt chromiumทำเป็นโครงร่างstentเคลือบด้วยยาPaclitaxel plus sirolimus
ProNOVA XR	Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent

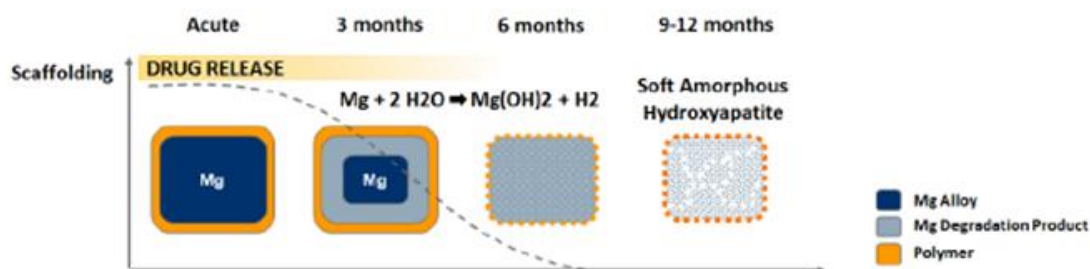
บทที่ 1

บทนำ

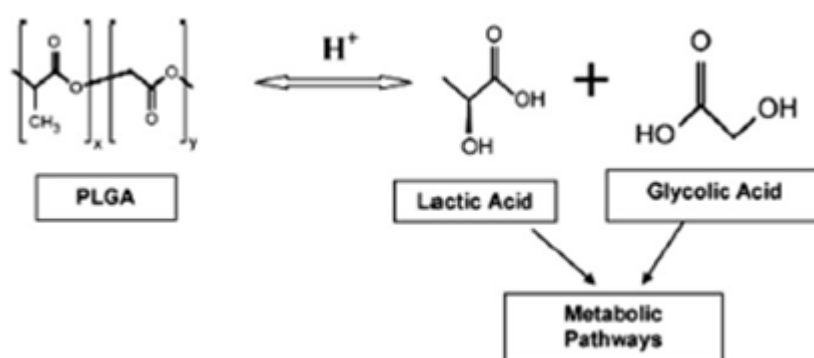
ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

การใส่ขดลวด(stent)ในหลอดเลือดหัวใจถือเป็นมาตรฐานของการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเพื่อเป็นโครงร่างป้องกันไม่ให้หลอดเลือดหดคืนตัว(recoil)ซึ่งมักเกิดขึ้นภายในไม่กี่วันภายหลังจากการสวนหลอดเลือดหัวใจอย่างไรก็ตาม หลังจากการใส่ขดลวดผู้ป่วยยังมีโอกาสที่จะมีการตีบซ้ำของรอยโรคบริเวณนั้นได้ 20-30%[1]จึงมีการนำยาที่ป้องกันการตีบซ้ำของหลอดเลือดมาเคลือบบนขดลวด (drug eluting stent) โดยขดลวดคอยนำส่ง anti-proliferative drugs อันได้แก่ sirolimus หรือ paclitaxel เพื่อลดการเกิดrestenosisจากการเพิ่มจำนวนของ smooth muscle cell ซึ่งเกิดขึ้นภายหลังจากการสวนหลอดเลือดหัวใจ2-3 สัปดาห์จึงทำให้โอกาสการตีบซ้ำของรอยโรคลดลงเหลือประมาณ 5% แต่พบว่าผู้ป่วยอาจจะมีโอกาสที่จะเกิดหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลันได้จากภาวะที่เรียกว่า late stent thrombosis ขึ้น (อุบัติการณ์ประมาณ 0.5%ต่อปี) [2]อันเนื่องมาจากการที่ไม่มีเซลล์เนื้อเยื่อมาปกคลุมขดลวดเหล่านี้เอาไว้ (endothelialization) หรือการเกิดภาวะ malappositionจึงมีผู้ที่พยายามค้นคิดว่า ถ้าสามารถทำให้ ขดลวดเหล่านี้สลายไปได้ การเกิด late stent thrombosisหรือการเกิดภาวะmalappositionก็จะไม่เกิดขึ้น นอกจากนี้พบว่าการทำงานของหลอดเลือดหัวใจน่าจะดีกว่าการที่มีสิ่งแปลกปลอมอยู่ในหลอดเลือดหัวใจจึงเป็นที่มา ของการนำ bioabsorbable drug eluting stent มาใช้

ทางบริษัท Vascular innovation ได้คิดค้นและผลิต ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่มีแกนของขดลวดผลิตจาก metallic bioabsorbable stent ที่ทำจากโลหะ Magnesium[3]ทำเป็นโครงร่าง stent นำมาเคลือบด้วยยาเพื่อป้องกันการเกิดRestenosisซึ่งหากเคลือบด้วยยา Paclitaxelและ PLGA (Polylactic-co-glycolic acid) biodegradable polymers[4] ขึ้นเดี่ยวให้ชื่อเรียกขดลวดนี้ว่าPropulzar I.



ภาพที่ 1.1 แสดงการสลายตัวของขดลวดชนิดแมกนีเซียม



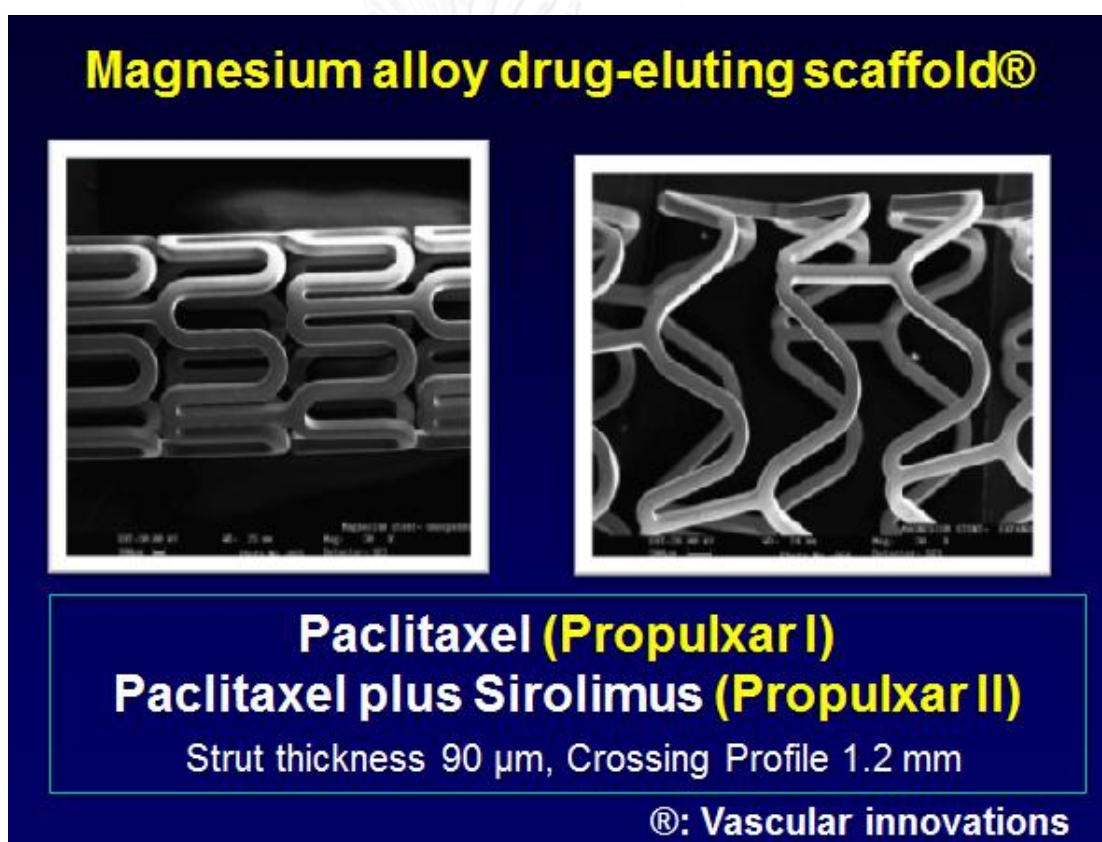
ภาพที่ 1.2 แสดงการสลายตัวของ PLGA polymer

และหากเคลือบด้วยยา 2 ชั้นชั้นแรก ประกอบด้วย Paclitaxel และ PLGA polymer ส่วนชั้นที่สองประกอบด้วย Sirolimus และ PLLA polymer (biodegradable poly(L-lactide))[5] ให้ชื่อเรียกขดลวดนี้ว่า Propulxar II (ยังไม่เคยมีการศึกษาที่ใช้ Sirolimus และ paclitaxel เคลือบ magnesium alloy stent อย่างในการศึกษานี้ มาก่อน)

โดยออกแบบลักษณะโครงร่าง stent แบบ Interconnected width segmental rings คล้ายคลึงกับแบบ ProZETA design ที่ใช้กันในปัจจุบัน ซึ่งการออกแบบลักษณะนี้เหมือนกับขดลวด ProLink ที่มีการศึกษาหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ ว่าสามารถใช้ได้ดี และให้ผลทางคลินิกที่น่าพอใจ ดังภาพที่ 1.3 โดยทางบริษัท vascular innovation ได้ลองทำการทดลอง in vitro ที่เท่ากับอุณหภูมิร่างกายมนุษย์พบว่าโครงร่างขดลวดสามารถสลายไปได้เองที่ 6 เดือน จึงเป็นที่มาของ clinical trial นี้ ซึ่งจะทำการทดลองใส่ bioabsorbable stent ใน Coronary artery ของหมู เพื่อศึกษา feasibility and safety ในการคงอยู่และสลายไปของขดลวดในหลอดเลือดหัวใจหมูโดย

เปรียบเทียบกับ Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถ
สลายตัวได้ และได้รับการทดสอบแล้วว่ามีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดี [6] ทั้งนี้เพื่อเป็นพื้น
ฐานข้อมูลเกี่ยวกับ stent profile and composition; eg radial strength, thickness of struts,
dose of sirolimus/mm, drug release profile ก่อนที่จะนำมาศึกษาทดลองใช้ในมนุษย์ต่อไป

The Experimental Device



ภาพที่.1.3 ขดลวดที่ใช้การทดลอง unexpanded (ภาพซ้ายมือ)และ expanded (ภาพขวามือ)

คำถามของการวิจัย(Research question)

คำถามหลัก (primary research question)

ขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel

(Propulxar I) และเคลือบยาPaclitaxel plus Sirolimus (Propulxar II)มีความสามารถในการนำไปใช้และความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับCobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ เมื่อนำมาใช้ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมู และติดตามไปที่3 เดือน ใชหรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

ขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel(Propulxar I)และเคลือบยาPaclitaxel plus Sirolimus (Propulxar II)มีความสามารถในการสลายตัวดีกว่าและมีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับCobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ เมื่อนำมาใช้ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมูและติดตามไปที่3 เดือน ใชหรือไม่

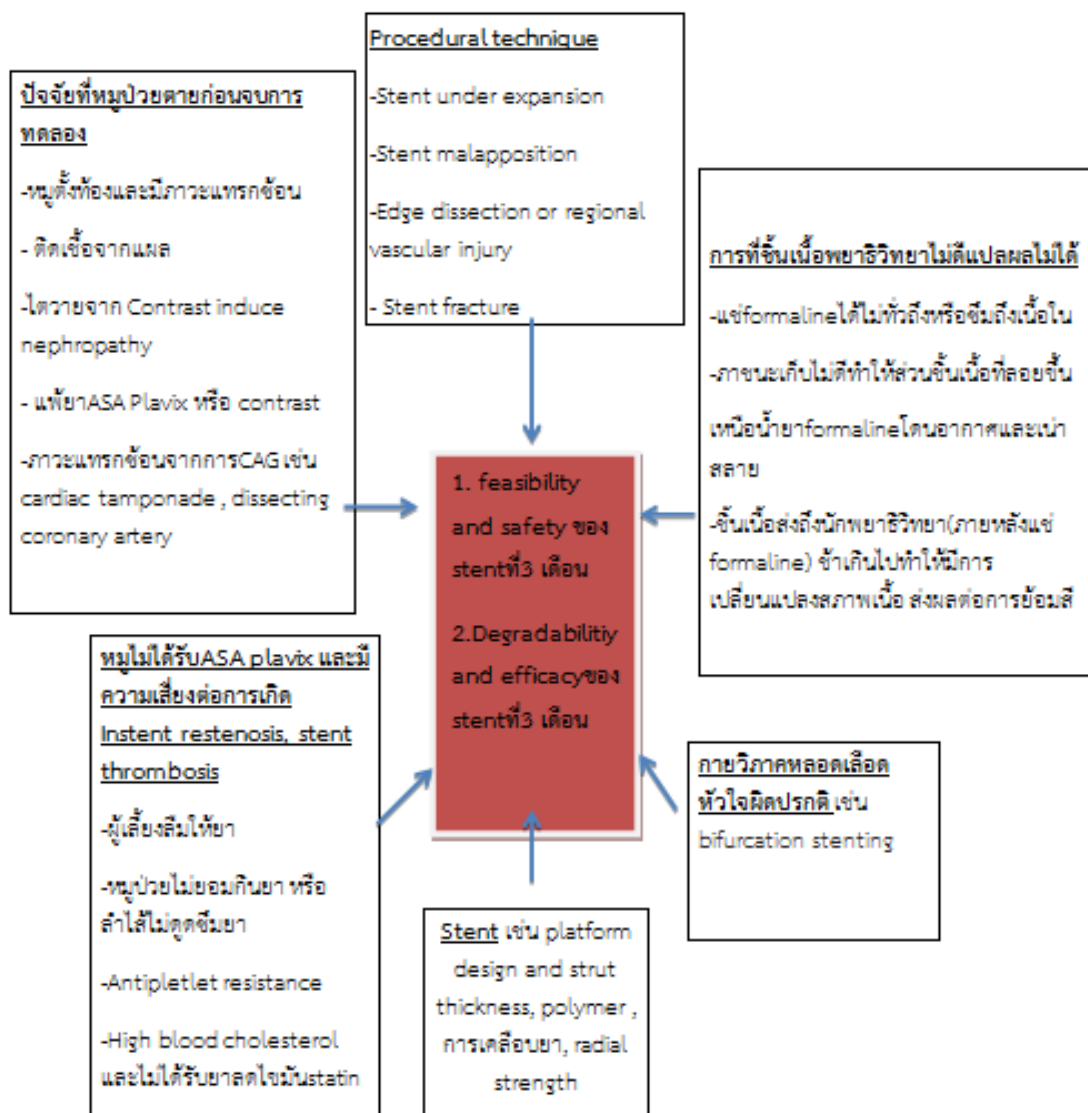
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อประเมินความสามารถในการนำไปใช้ ความปลอดภัย ความสามารถในการสลายตัว และประสิทธิภาพ ของ ขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel (Propulxar I) และเคลือบยาPaclitaxel plus Sirolimus (Propulxar II)เมื่อเปรียบเทียบกับCobalt ChromiumSirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ เมื่อนำมาใช้ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมูที่3 เดือน

สมมติฐาน (Hypothesis)

ขดลวดMagnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel(Propulxar I) และเคลือบยาPaclitaxel plus Sirolimus (Propulxar II)มีความสามารถในการสลายตัวได้ดีกว่า อีกทั้งยังมีความสามารถในการนำไปใช้ มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับCobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ เมื่อนำมาใช้ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมู และติดตามไปนาน3 เดือน

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



แผนภูมิที่ 1.1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

ขอบเขตของการวิจัย

Target population หมายถึง หมูขุน สายพันธุ์ (*Sus scrofa Domestica*) อายุ 3-4 เดือน น้ำหนัก 35-40 กิโลกรัม จากสมบรูณ์ฟาร์ม โดยมีสัตวแพทย์ของโรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลเป็นผู้คัดเลือกหมูที่มีสุขภาพแข็งแรง

Sample population หมายถึง หมูขุน สายพันธุ์ (*Sus scrofa Domestica*) อายุ 3-4 เดือน น้ำหนัก 35-40 กิโลกรัม จากสมบรูณ์ฟาร์ม โดยมีสัตวแพทย์ของโรงพยาบาลสัตว์ คณะ

สัตว์แพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลเป็นผู้คัดเลือกหมูที่มีสุขภาพแข็งแรงและถูกสุ่มตามจำนวน ขนาดตัวอย่างเป็นจำนวน 10 ตัว

ตัวแปรอิสระ หมายถึง การได้ใส่ขดลวด Magnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัว ได้ซึ่งเคลือบยา Paclitaxel (Propulzar I) และเคลือบยา Paclitaxel plus Sirolimus (Propulzar II) ในหลอดเลือดแดงหัวใจ

ตัวแปรควบคุม หมายถึง การได้ใส่ขดลวด Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมูตัวเดียวกัน (Self control)

ตัวแปรตาม หมายถึง ความสามารถในการนำไปใช้ ความปลอดภัย ความสามารถในการ สลายตัว และประสิทธิภาพ ของ ขดลวดแสดงข้อมูลเป็น descriptive data

เครื่องมือที่ใช้ในการวัด ได้แก่ 1.แบบสอบถามความสามารถในการนำไปใช้สำหรับแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด 2.การตรวจพยาธิสภาพการตายจากการขาดเลือด ของกล้ามเนื้อหัวใจหมู การตรวจดูพยาธิสภาพการสลายไปของขดลวดในหลอดเลือดหัวใจหมู รวมไปถึงการอักเสบของหลอดเลือด การตีบของหลอดเลือด ดู Endothelialization และแนวโน้ม การสลายตัวของขดลวดโดยพยาธิแพทย์ 3. การตรวจ Optical Coherence Tomography (OCT) เพื่อดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดความหนาตัวของผนังเส้นเลือดและการเกิดลิ้มเลือดอุดตัน

การทดสอบ reliability ของเครื่องมือที่ใช้วัดทางพยาธิวิทยาและการอ่านผล OCT ใช้เป็น intra-observer reliability ในการแปรผล เนื่องจากมีพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจ

ในสถาบันเพียงคนเดียว โดยทำเป็น repeatability test ในชิ้นเนื้อเดียวกันแต่ต่างเวลา ส่วน แบบสอบถามความสามารถในการนำไปใช้สำหรับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด นั้นใช้วิธี inter-observer reliability ในการแปรผล คือใช้การตอบแบบสอบถามของแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 2 ท่าน

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. หมูที่ใช้ในการวิจัยเป็นหมูสายพันธุ์เดียวกัน ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ อายุ

น้ำหนักตัว และไม่มีพยาธิสภาพ หรือ ความผิดปกติของหลอดเลือดแดงหัวใจตั้งแต่ก่อน
เริ่มต้นการศึกษา

2. หมูที่ใช้ในการวิจัยได้รับการเลี้ยงดูในสภาพแวดล้อม อาหารและยา ที่เหมือนกันโดย
เจ้าหน้าที่ประจำโรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ข้อจำกัดการวิจัย (Limitation)

1. ข้อมูลที่ได้ในการวิจัยอาจไม่สามารถขยายผลไปยังคนที่มีพยาธิสภาพของหลอดเลือด
หัวใจได้ ต้องทำการศึกษาต่อเนืองในคนเพื่อทดสอบผลงานวิจัยต่อไป

2. มีปัญหาไม่สามารถทำทดลองเพื่อดูการสลายตัว (degradability) ของขดลวดต่อ
จนถึง 6 เดือนได้เหมือนการทดลองดูการสลายตัวของขดลวดในหลอดทดลองเนื่องจากหมูจะโตขึ้น
จนน้ำหนักประมาณ 80-100 กิโล ซึ่งการเลี้ยงดูและจัดการ ทำได้ลำบากรวมทั้งหลอดเลือดหัวใจจะ
ขยายตามตัวแต่ขนาด stent ยังเท่าเดิมทำให้ดูเสมือนหรือคล้ายกับว่าหลอดเลือดตีบได้จึงเลือกจบ
การทดลองที่ 3 เดือน

3. หมูไม่สามารถนอนพักและขยับตัวตรง หลังการทำหัตถการเป็นเวลานาน 6 ชั่วโมง
ได้เหมือนคน คือเมื่อตื่นแล้วก็มียืนเดินวิ่ง ซึ่งอาจทำให้แผลฉีกหรืออักเสบเลือดออกได้ง่ายยิ่งขึ้น
จึงมีแนวทางการแก้ไขและป้องกันโดยให้ antibiotic prophylaxis (Cephalexin) และทำการ
offsheath และเย็บและด้วยไหมละลายไม่ต้องตัดไหมไว้ส่วนในตัวที่สามารถแทง

sheath ได้ จะทำการ off sheath แล้วกดห้ามเลือดเป็นเวลานาน 15-20 นาที หรือบางตัว off sheath
ด้วย angioseal ซึ่งเป็น Vascular closure device ให้ทันทีหลังทำหัตถการเสร็จและหมอยังสลบอยู่
ซึ่งหมูจะฟื้นสติกลับมาเดินได้เต็มที่ในภายหลังจาก offsheath และเวลาผ่านไปอย่างน้อย 4-6
ชั่วโมงแล้ว

4. เนื่องจากผู้วิจัยไม่มีประสบการณ์ด้านการทดลองในสัตว์มาก่อน จึงได้เรียนเชิญ
ผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์เข้ามาช่วยงานวิจัยด้วย ได้แก่ อ.น.สพ. พิงพล จรุงรัตน์ อาจารย์
สัตวแพทย์ จากคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ภาควิชาเวชศาสตร์คลินิกและการ
สาธารณสุข และ อาจารย์ นพ. จิราณัติ ชลธิ์ศุภชัย (intervention cardiologist) ซึ่งเคยมี

ประสบการณ์ทำการทดลองในหมู่มาก่อนมาให้คำปรึกษา

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย(Operational Definition)

1. Optical Coherence Tomography (OCT) คือเครื่องมือที่ใช้ถ่ายภาพภายในหลอดเลือดโดยใช้แสงอินฟราเรด(infrared)
2. Drug eluting stent (DES) คือขดลวดซึ่งทำจากวัสดุชนิดที่ไม่สามารถสลายตัวได้ และเคลือบยาเพื่อป้องกันหลอดเลือดตีบซ้ำ
3. Bioabsorbable vascular stent คือขดลวดซึ่งทำจากวัสดุชนิดที่สามารถสลายตัวได้
4. Degradability คือความสามารถในการสลายตัว
5. Propulzar I คือ metallic bioabsorbable stent ที่ทำจากโลหะMagnesium ผสมกับ cobalt chromium ทำเป็นโครงร่างstentเคลือบด้วยยาPaclitaxel (1ชนิด)
6. Propulzar II คือ metallic bioabsorbable stent ที่ทำจากโลหะMagnesium ผสมกับ cobalt chromium ทำเป็นโครงร่างstentเคลือบด้วยยาPaclitaxel plus sirolimus (2 ชนิด)
7. ProNOVA XR คือ Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent
8. Angio-seal คือ อุปกรณ์ที่ใช้สำหรับปิดรูรอยแผลของหลอดเลือด (vascular closure device)
9. antibiotic prophylaxis คือการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันก่อนที่จะมีการติดเชื้อเกิดขึ้น
10. Late stent malapposition คือภาวะที่ขดลวดไม่แนบกับผนังด้านในหลอดเลือดซึ่งเกิดขึ้นในภายหลัง โดยในช่วงแรกที่ใส่ขดลวดในหลอดเลือดนั้นขดลวดมีการแนบกับผนังด้านในของหลอดเลือดเป็นอย่างดี
11. Coronary artery restenosis คือภาวะที่เส้นเลือดแดงหัวใจมีการตีบซ้ำ
12. Coronary artery aneurysm คือภาวะที่เส้นเลือดแดงหัวใจมีการโป่งพอง
13. Stent fracture คือ ภาวะที่โครงสร้างขดลวดมีการแตกหัก
14. Feasibility คือ ความสามารถที่จะนำไปใช้ได้หรือเป็นไปได้
15. Myocardial infarction คือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย
16. Endothelialization คือการที่มีเซลล์ผนังชั้นในสุดของหลอดเลือดมาปกคลุม

ผนังหลอดเลือดไว้

17. Stent thrombosis เกณฑ์การวินิจฉัย ตามที่ Academic Research Consortium (ARC)

ได้ให้ไว้เมื่อปี 2007 ดังนี้[2]

1. ถูกต้องแน่นอน (definite) เมื่อตรวจพบทางพยาธิวิทยาว่ามีหลักฐานของ stent thrombosis หรือจากการฉีดสีหัวใจและหลอดเลือดพบ stent thrombosis ประกอบกับมีหลักฐานของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 48 ชั่วโมง

2. น่าจะเป็นไปได้ (Probable) เมื่อมีการเสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุภายหลังจากใส่ stent ไปภายใน 30 วัน หรือพบมีกล้ามเนื้อหัวใจตายในบริเวณที่ถูกเลี้ยงด้วยเส้นเลือดที่ใส่ขดลวดนั้น

3. อาจเป็นไปได้ (Possible) เมื่อมีการเสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุภายหลังจากใส่ stent ไปนานมากกว่า 30 วัน

โดยแบ่งประเภท stent thrombosis ตามระยะเวลาที่เริ่มเกิดดังต่อไปนี้

1. acute stent thrombosis เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงภายหลังจากใส่ขดลวด
2. subacute stent thrombosis เกิดขึ้นระหว่าง 24 ชั่วโมงไปถึง 30 วัน ภายหลังจากใส่ขดลวด
3. late stent thrombosis เกิดขึ้นระหว่าง 30 วัน ไปถึง 1 ปี ภายหลังจากใส่ขดลวด
4. very late stent thrombosis เกิดขึ้นภายหลังจากใส่ขดลวด นานมากกว่า 1 ปี

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

1. เพื่อเป็นการศึกษาต่อจากที่เคยศึกษาการสลายตัวของขดลวดในหลอดทดลอง ก่อนหน้านี้ทั้งนี้เพื่อเป็นการศึกษานำร่องพื้นฐานหรือการศึกษาทดลองในสัตว์เพื่อดูความเป็นไปได้ในการใช้งาน ความปลอดภัย ความสามารถในการสลายตัวของขดลวด ประสิทธิภาพของขดลวด รวมไปถึงการศึกษาดูพยาธิสภาพและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดหัวใจหมู่มาก่อนที่จะนำไปสู่การศึกษาวินิจฉัยขั้นต่อยอดในอนาคต

2. นวัตกรรมและองค์ความรู้ใหม่คือเป็นขดลวดในอุดมคติซึ่งสามารถลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก DES อันได้แก่ late stent thrombosis, Late stent malapposition, Coronary restenosis, Coronary aneurysm, Stent fractureซึ่งทำให้ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด(coronary artery disease)มีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีอายุยืนยาวได้มากยิ่งขึ้น
3. สามารถตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารระดับนานาชาติได้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

วิวัฒนาการของการสวนหลอดเลือดจากในอดีตถึงปัจจุบันแบ่งได้เป็น 4 ยุค โดยใน ยุคแรก ปี ค.ศ. 1977 Andreas Gruntzig ได้ทำการถ่างขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน (intervention of balloon angioplasty) เพื่อรักษาคนไข้หลอดเลือดแดงหัวใจอุดตันเป็นคนแรกของ โลกแต่พบการเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตันใหม่ ที่รอยโรคเดิม (restenosis) ซึ่งพบได้สูงถึง 30-40% ใน 6 เดือนแรก [7, 8] ดังรูปที่ 1 สาเหตุเชื่อว่ามาจากการที่เส้นเลือดหดตัว (constrictive remodelling) และมีการคืนตัว (elastic recoil) ร่วมกับมี neointimal hyperplasia healing response [9, 10]

Reported restenosis rates, together with the angiographic definition(s) applied, the number of patients studied, and the time interval between PTCA and follow-up angiography

Study	Year	Patients	FU angiography (%)	Interval PTCA-FU (months)	Restenosis criterion	% restenosis
M. Nobuyoshi ³⁰	1987	137	100	Next day	≥50% loss of gain	5.1
				1	≥50% loss of gain	12.0
				3	≥50% loss of gain	36.4
M. Kaltenbach ¹⁸	1985	356	94	5.6	Ds <20% below pre-PTCA Ds	12
T. Corcos ³¹	1985	92	100	8.2	≥70% Ds at FU	18.5
J. Meyer ³²	1983	70	90	6	>85% area stenosis ^A	20
R. Uebis ³³	1986	100	89	5.9	≥50% loss of gain	24.8
P. de Feyter ²²	1985	56 ^B	82	2.3	<50% to >50% Ds at FU	28
P.P. Leimgruber ²⁰	1986	1758	57	7	>50% Ds at FU	30.3
M.A. Thornton ³⁴	1984	248	72	6-9	≥50% loss of gain	31
M.E. Bertrand ³⁵	1986	3198	Not reported	7	≥50% loss of gain	32
D.R. Holmes ¹⁷	1984	665	84	6.2	≥30% Ds increase or ≥50% loss of gain	33.6
S. Levine ³⁶	1985	100	92	6	≥50% loss of gain	40
E. Fleck ³⁷	1984	51	100	6	>1 mm ² stenosis area	42
A.R. Zaidi ³⁸	1985	184	100	Not reported	Not reported	48

The percent restenosis varies considerably. Likewise, the definition(s) used, rate and timing of repeat catheterization, and method of assessment of the arteriograms are far from uniform, making a critical comparison extremely difficult. The authors cited were selected primarily for the purpose of pointing out the variability in rates and definitions, rather than in an attempt to cover all literature on restenosis to date.

Ds = diameter stenosis; FU = follow-up.

^APercent stenosis of cross-sectional area.

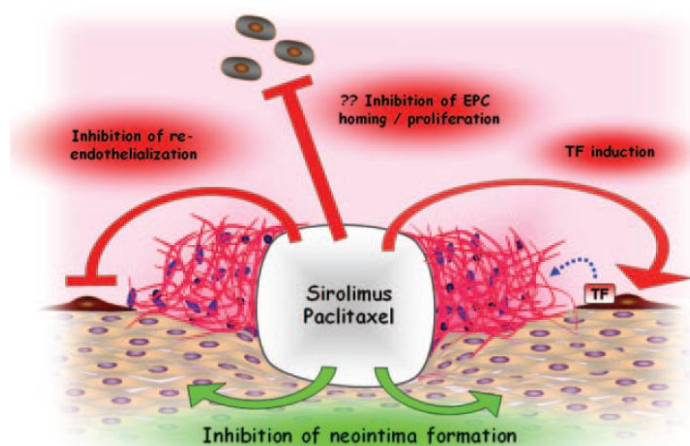
^BPatients with unstable angina.

ตารางที่ 2.1 แสดงเปอร์เซ็นต์การเกิดภาวะหลอดเลือดตีบซ้ำภายหลังจากการทำบอลลูนขยายหลอดเลือด

ในยุคที่สองเป็นยุคของ BMS (bare metalstent) ซึ่งได้แก้ปัญหาภาวะหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลันจากหลอดเลือดฉีกภายหลังการทำบอลลูนถ่างขยายหลอดเลือด (sealing the dissection flap) และแก้ปัญหา ภาวะหลอดเลือดหดตัวและคืนตัว (constrictive remodeling) ทำให้หลอดเลือดคงตัวและขยายตัวได้มากกว่า balloon angioplasty เพียงอย่างเดียว โดยใน

การศึกษา landmark study คือ BENESTENT [11] และ STRESS trials [12] พบการตีบตันซ้ำของหลอดเลือดเส้นเดิม vessel restenosis >50% of diameter ที่ 7 เดือนภายหลังจากใส่ bare metal stent เมื่อเทียบกับ balloon angioplasty ลดลงจาก 32 % เหลือ 22% และพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันใน stent (in-stent restenosis) แทน

ยุคที่สามเป็นยุคของ metallic DES เพื่อแก้ปัญหา in-stent restenosis ได้มีการทดลองนำ sirolimus (rapamycin) ซึ่งออกฤทธิ์ inhibits the proliferation (cell-cycle arrest in the late G1-phase) of lymphocytes and smooth-muscle cells ดังรูปที่ 2 [13] มาเปรียบเทียบกับ standard coronary stent พบว่า sirolimus-eluting stent สามารถป้องกัน neointimal proliferation และภาวะ restenosis ได้ (ดังรูปที่ 3)



ภาพที่ 2.1 แสดงการออกฤทธิ์ของยา Sirolimus และ Paclitaxel

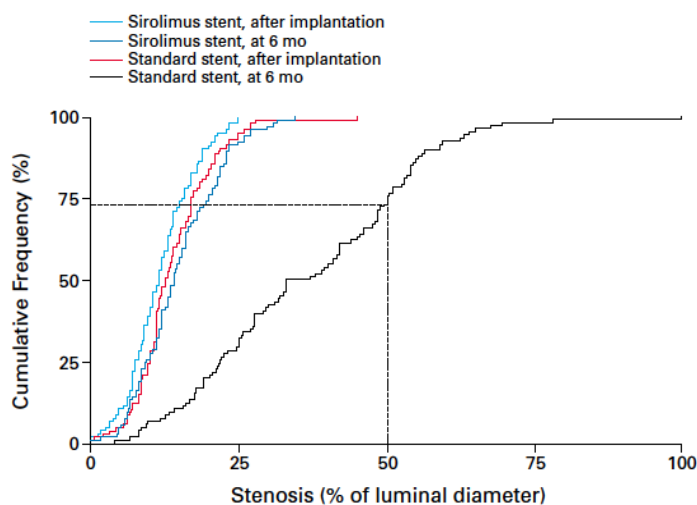


Figure 1. Cumulative Frequency of Stenosis Immediately after Stenting and at Six Months in Patients Who Received Sirolimus-Eluting Stents and in Those Who Received Standard Stents. The broken lines indicate the percentage of lesions with restenosis (above the line, 22.9 percent) and without restenosis (below the line, 77.1 percent) according to the study definition.

แผนภูมิที่ 2.1 แสดงความสามารถของยา Sirolimus ที่สามารถลดการเกิด restenosis

นอกจากนี้ยังสามารถลด MACE (major adverse cardiac event) ลงได้จาก 28.8% เหลือ 5.8% เมื่อติดตามไป 1 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [14] อย่างไรก็ตามพบว่า drug eluting stent ยังมีปัญหา late และ very late stent thrombosis อยู่ โดยจะมีอัตราการเกิดภาวะ late stent thrombosis 1.3% ต่อปี และจะสะสมเพิ่มขึ้นจนเป็น 2.5-3.2% ใน 3-4 ปี โดยไม่สามารถคาดเดาได้ว่าจะเกิดขึ้นเมื่อไหร่ แม้ว่าผู้ป่วยจะรับประทาน antiplatelet อยู่ก็ตามดังรูปที่ 4 [6] และยังพบว่าในคนไข้ denovo multivessel disease หากนำมาใส่ sirolimus eluting stent จะสามารถพบ late stent thrombosis ได้เพิ่มขึ้นอีกเป็น 1.5% ที่ 30 วัน, 3.1% ที่ 1 ปี, 4.4% ที่ 2 ปี, 6.4% ที่ 3 ปี และ 9.4% ที่ 5 ปี อันนำไปสู่การเกิด MACE (major adverse cardiac event) ได้สูงถึง 37.5% ภายหลังจากใส่ stent ไปนาน 5 ปี [15]

กลไกเชื่อว่าเกิดจาก DES ไปทำให้การทำงานของผนังด้านในเส้นเลือด (local endothelium-dependent vasomotor response) ผิดปรกติไป (endothelial dysfunction) [5]. และยังตรวจพบจากพยาธิวิทยาว่าเส้นเลือดที่ใส่ DES จะมี delayed healing และ endothelialization ได้น้อยกว่า BMS [16] นอกจากนี้ต้องเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรับประทานยา ด้านเกร็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet) เป็นเวลานาน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ

stent restenosis อีกด้วย[17]

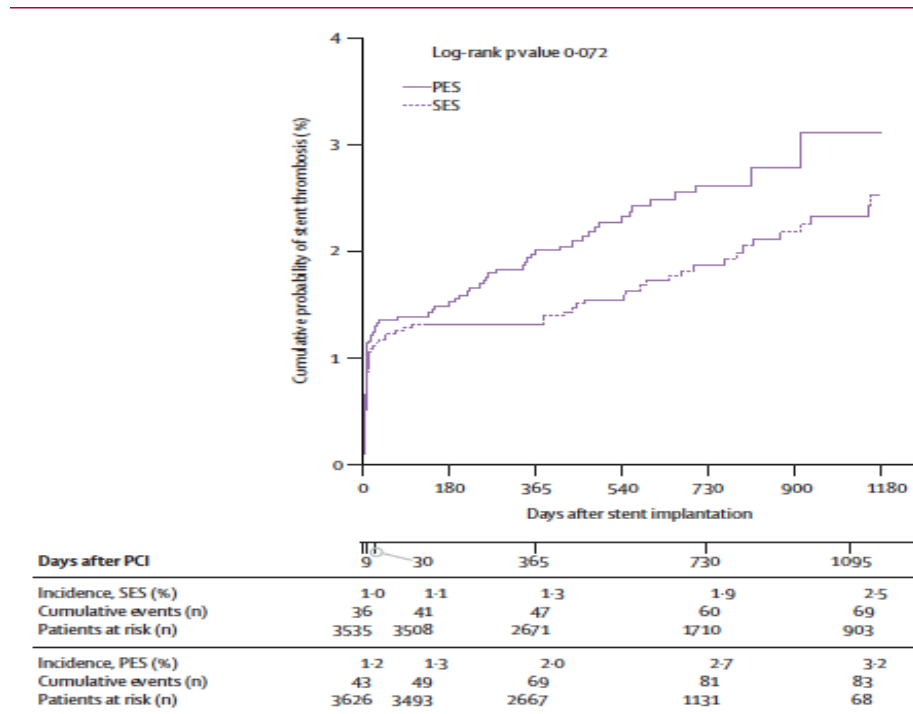


Figure 5: Kaplan Meier survival curves showing cumulative incidence of stent thrombosis stratified by type of drug-eluting stent

แผนภูมิที่ 2.2 ภาพแผนภูมิเส้นที่แสดงให้เห็นการเกิด stent thrombosis ที่เพิ่มสูงมากขึ้นตามกาลเวลาซึ่งเกิดขึ้นทั้งใน sirolimus eluting stent (SES) และ Paclitaxel eluting stent (PES)

TABLE 3: Predictors of stent thrombosis.

Patient characteristics	Lesion characteristics	Procedural characteristics
Diabetes mellitus	Long segment of disease	Stent underexpansion
Chronic kidney disease	Small diameter vessel	Stent malapposition
Acute presentation	Saphenous venous graft	Edge dissection
Current smoker	Chronic total occlusion	Strut fracture
Reduced left ventricular function	Bifurcation lesion	Multiple stent implantation and stent overlap
Cancer		Geographic miss and residual stenosis
DAPT non-responsiveness		Reduced TIMI flow after procedure
Premature cessation of DAPT		
Advanced age		
Thrombocytopenia		
Hypersensitivity to polymer or drug		

DAPT: dual antiplatelet therapy; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

ตารางที่ 2.2 แสดงปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อการเกิดภาวะ stent thrombosis

ยุคที่ 4 เป็นยุคของ bioabsorbable stent จุดประสงค์ขดลวดชนิดนี้เพื่อลด stent thrombosis และหลีกเลี่ยงการมีสิ่งแปลกปลอมอยู่ภายในหลอดเลือดซึ่งอาจทำให้เกิด

ภาวะแทรกซ้อนตามมาได้แก่ขดลวดหัก (stent fracture) หลอดเลือดเดิมตีบตันซ้ำ (coronary restenosis) หลอดเลือดเดิมมีลิ่มเลือดอุดตัน (stent thrombosis) หลอดเลือดโป่งพอง (coronary aneurysm) ขดลวดเคลื่อนตัวทำให้ไม่แนบกับผนังหลอดเลือด (late stent malapposition) โดยในการศึกษาแรกๆพบว่าระหว่างการสลายตัวของpolymer เกิดขบวนการอักเสบจนทำให้มีการหนาตัวของผนังเส้นเลือด และหลอดเลือดอุดตัน ต่อมาได้มีการคิดค้น polymer ยกตัวอย่างเช่น PLLA(poly-levo-lactic acid). โดยการศึกษาแรกที่นำbioabsorbable มาใช้ในมนุษย์ทำโดยชาวญี่ปุ่นTamai and coworkers โดยนำ PLLA stent มาใช้พบว่ายังมีปัญหาด้านความหนาของโครงร่างขดลวดและlower radial strength ปัญหาคือการที่ stentไม่สามารถขยายตัวได้

ภายหลังจากการถ่างขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน ต้องใช้ความม้วนช่วยทำให้เป็นอันตรายต่อผนังเส้นเลือด ล่าสุดในขณะนี้Bioabsorbable polymer stent (everolimus-eluting) ชื่อBVS (การศึกษา ABSORB Cohort A, B [18]) ซึ่งผลิตโดยบริษัทABBOTT และเป็นที่เป็นที่ยอมรับและถูกนำมาใช้กันในปัจจุบัน เนื่องจากพบว่ามีความ clinical และ imaging outcome ไม่ต่างจากDES (Xience V)[10]และยังสามารถdegradeไปได้ที่2ปีแต่ยังพบข้อเสียคือstrut thickness ที่ยังหนาถึง 156 micron และ Crossing Profile ซึ่งยังใหญ่1.4 mm ทำให้ต้องใช้เวลาในการเตรียมเส้นเลือดก่อนที่จะวางขดลวดบนหลอดเลือดได้และaccess lesion ที่ตีบมากและมีความซับซ้อน ได้ยาก โดยเฉพาะรอยโรคที่มีหินปูนเกาะจำนวนมาก(calcified lesion) และยังมีปัญหาในการนำไปใช้กับรอยโรคที่ค่อนข้างอันตรายและซับซ้อนสูงเช่นBifurcation lesion หรือ Left main lesion

นอกจากนี้การที่ขดลวดมียังอาจมี strut thickness ที่หนาอาจส่งผลต่อการเพิ่มอัตราการตีบซ้ำของหลอดเลือดมากกว่าstrut thickness ที่บางกว่าอีกด้วย[19]

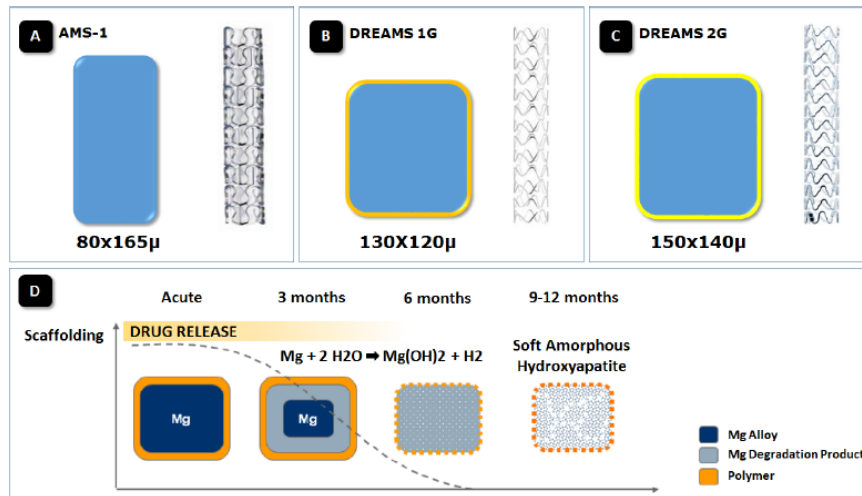
Magnesium Alloy ซึ่งเป็นโลหะที่สามารถสลายได้เองในร่างกายมนุษย์ นำมาผลิตเป็นขดลวด โดยที่ Magnesium เป็นแร่ธาตุประจำตัวลำดับที่ 4 ในร่างกายมนุษย์ และเป็นแร่ธาตุจำเป็นที่สำคัญในกระบวนการสร้างเอนไซม์ต่างๆ ในร่างกายกว่า 300 ชนิด ซึ่งข้อดีของ Magnesium alloy คือ การสลายได้เร็วกว่า PLLA โดย magnesiumใช้เวลาประมาณ4เดือนแต่

PLLA ใช้เวลา 2 ปี นอกจากนี้ยังมีความแข็งแรง (radial strength) เทียบเท่ากับ stainless steel stents. [20]

มีการศึกษาใน bioabsorbable magnesium coronary stent ในหมู่มนุษย์ [21, 22] และติดตามดู angiographic data, IVUS และ Histopathology ที่ 10, 35 และ 56 วัน พบว่ามีความปลอดภัย ไม่มี stent particle embolization, stent thrombosis หรือ Myocardial infarction เลย และพบว่าโครงสร้างเริ่มเสื่อมสลายไปที่ 28-35 วัน [22] และ หายไปที่ 98 วัน นอกจากนี้ยังมีความสามารถในการ antithrombotic, antiarrhythmic, antiproliferative (less neointimal formation) และ ยังพบว่า Magnesium สามารถป้องกัน endothelin induced vasoconstriction โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการผลิต endothelin-1 อีกด้วย [21].

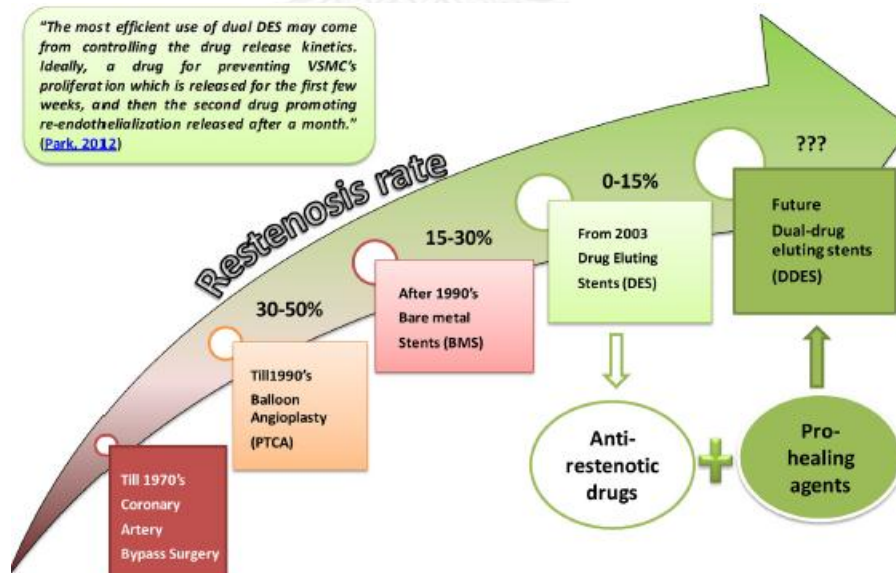
การศึกษาแรกในมนุษย์ ของ AMS (Absorbable Metallic Stent) ซึ่งเป็น magnesium ชนิดที่ยังไม่มียาเคลือบ (without drug-eluting) คือ PROGRESS-AMS study [8] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective, multicenter, consecutive, nonrandomized Study ทำในผู้ป่วย 63 คน ในหลอดเลือดหัวใจรอยโรคใหม่ ผลพบว่าไม่มี การเสียชีวิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ stent thrombosis เลย เมื่อติดตามไป 1 ปี และ ขดลวดสลายหมดไปภายในเวลา 4 เดือน แต่กลับพบว่ามีผลเสียคือ ทำให้เกิด Major adverse cardiac event มากกว่า DES และ BMS สาเหตุเกิดจากการหนาตัวของผนังหลอดเลือดภายหลังการใส่ขดลวดที่สูง คือมี target lesion revascularization ที่ระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 26.7 เปอร์เซ็นต์^[23] ผลการศึกษาจึงยังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก

ต่อมา มีการศึกษาในมนุษย์ชื่อ Bisolve I [14] โดยมีการขดลวดแมกนีเซียมมาเคลือบยา paclitaxel โดยนำคนไข้ 46 คน ที่มีหลอดเลือดในหัวใจตีบชนิดที่มีรอยโรคธรรมดา เช่นยังไม่เคยได้รับการสวนหัวใจและใส่ขดลวดมาก่อน และมีความยาวของรอยโรคไม่เกิน 12 mm จากนั้นติดตามไปนาน 12 เดือน พบว่าไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต และไม่มีภาวะ stent thrombosis เกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพในการทำให้เกิด luminal gain โดย late luminal loss ที่ระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 0.52 มิลลิเมตร target lesion revascularization ที่ระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 4.7 เปอร์เซ็นต์ ขดลวดสามารถสลายไปภายในเวลาประมาณ 12 เดือน [14]



ภาพที่ 2.1 แสดงการสลายตัวของ Magnesium stent และขนาดของ Magnesium stent ในการทดลองอื่นที่มีมาก่อนหน้านี้

นอกจากการพัฒนาโครงสร้างplatformของขดลวดแล้วยังมีการพัฒนาที่ใช้เคลือบบนขดลวดโดยมีแนวคิดที่จะใช้ยาเคลือบ2ชนิดที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน เพื่อให้ป้องกันการเกิดการเพิ่มจำนวนของvascular smooth muscle cell ในช่วงสัปดาห์แรกๆ และส่งเสริมการเกิดการซ่อมแซมหรือre-endothelialization [24]ของผนังหลอดเลือดดังภาพที่2.5 และตารางที่2.3



ภาพที่ 2.2 แสดงการวิวัฒนาการของขดลวดรวมไปถึงการใช้ Dual-drug eluting stents (DDES)

List of polymers, stent platform and drugs used in combination in DES.

Drugs	Therapeutic effects	Platform	Polymers	Remarks	Reference
Recombinant-PDG- hirudin and iloprost	Anti-thrombotic agents with anti-proliferative effects	Stainless steel	PLA (biodegradable aliphatic polyester co-polymer)	Suggested the use of local dual-drug delivery to reduce restenosis	Alt et al. (2000)
Sirolimus-estradiol	Anti-proliferative and re-endothelialization promoter	Stainless steel	Polymer free	No salutary effect was seen with dual-DES eluting sirolimus and estradiol	Adriaenssens et al. (2007)
Paclitaxel-pimecrolimus	Anti-proliferative and anti-inflammatory	Cobalt-chromium	Poly(lactide-co-glycolic acid)	Proof of concept of a dual-DES was established showing both safety and efficacy	Berg et al. (2007)
α -Lipoic acid (ALA)-abciximab	Anti-inflammatory, anti-proliferative, anti-oxidant and platelet aggregation inhibitor	Stainless steel	Plasma polymerization product of 1,2-DACH	Grafting pattern affected the loading efficiency and drug release. Dual-DES has shown improved blood compatibility.	Song et al. (2009a)
Sirolimus-probucol	Anti-proliferative, and anti-oxidant	Microporous stainless steel	Shellac (resin based polymer)	Dual-DES found superior to polymer based Zotanolimus eluting stents	Byrne et al. (2009)
Sirolimus-trifluaz	Anti-proliferative and anti-thrombotic	Cobalt-chromium	PLGA (biodegradable aliphatic polyester co-polymer)	Marked decrease in restenosis was associated with reduced thrombus formation recommending the role of dual-DES	Huang et al. (2010)
Sirolimus-paclitaxel	Inhibit ISR through independent pathways	Stainless steel	Poly (D,L-lactide co-glycolide)/amorphous calcium phosphate	Results indicated that combination of sirolimus and paclitaxel did not alter individual release kinetics suggesting that two drugs can be combined pharmacokinetically in a dual-DES	Ma et al. (2011)
Paclitaxel-cilostazol	Anti-proliferative, and platelet aggregation inhibitor	Cobalt-chromium	Combination of cellulose acetate butyrate amorphous sorbable resomer	In-stent restenosis rate was significantly lower in the Cilostax stent group (DL vs. 10.9%, p= 0.027) compared to Taxus Liberté stent	Lee et al. (2011)
Paclitaxel5-fluorouracil	Inhibits tumor cell proliferation	Simple films	PCL (biodegradable aliphatic polyester)	The in vivo and in vitro drug release from the dual drug PCL films were highly complementary indicating the scope for unidirectional and rate-tunable drug release from multi-layered PCL films for stent based therapies	Rong et al. (2012)
Resveratrol (R)-quercetin (Q)	Synergistically inhibit VSMC proliferation and macrophage activation	Stainless steel	Poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene) (polyolefin triblock polymer)	Stents with higher proportion of R:Q (150:75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) accelerated re-endothelialization by 50% compared with BMS suggesting their potential for use in dual-DES	Kleiniedler et al. (2011, 2012)
Sirolimus-succinobucol	Anti-proliferative and antioxidant, anti-inflammatory	Microporous stainless steel	Polymer free	Surprisingly stent based delivery of succinobucol increased neointimal formation and inflammation	Watt et al. (2013)
Sirolimus-anti-CD34 antibody	Anti-proliferative and re-endothelialization promoter	Stainless steel	Polymer free	With dual-DES, delayed arterial healing was minimal and no increase in inflammation was found at 28 days compared with SES suggesting the use of dual-DES	Zhang et al. (2013)
Paclitaxel-VEGF gene	Anti-proliferative and re-endothelialization promoter	Microporous stainless steel	PLGA (biodegradable aliphatic polyester co-polymer)	VEGF/PTX nanoparticle coated stents have shown complete re-endothelialization and significantly suppressed in stent restenosis after 1 month compared to marketed DES TAXUS [®]	Yang et al. (2013a)

ตารางที่ 2.3 ตารางแสดงการทดลองใช้ยาเคลือบสองชนิดบนขดลวดที่ผ่านมา

ยาตัวอย่างเช่นเคยมีการศึกษาที่ใช้ยา 2 ชนิดเคลือบที่ขดลวดคือการศึกษาชื่อ

GENESIS[25] โดยเป็นการศึกษาทดลองชนิด Randomized, Multicenter เปรียบเทียบระหว่าง Pimecrolimus-Eluting and Pimecrolimus plus Paclitaxel-Eluting Coronary cobalt chromium Stent ในหลอดเลือดตีบใหม่ของผู้ป่วย โดยคาดหวังว่า Pimecrolimus ซึ่งเป็นยาทาผิวหนึ่งซึ่งใช้ในการรักษาโรค atopical dermatitis โดยออกฤทธิ์ ยับยั้ง การกระตุ้น T cell ผ่าน calcineurin pathway อีกทั้งยับยั้งการหลั่งของ inflammatory cytokines อีกหลายชนิดซึ่งอาจไปกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และการหนาตัวของผนังหลอดเลือดภายหลังจากการใส่ขดลวด อย่างไรก็ตามตัวยานี้ไม่ได้มีฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้งแบ่งตัวหรือการเพิ่มจำนวนเซลล์ (antiproliferative) ดังนั้นผลการศึกษาก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจนักเมื่อเทียบกับ paclitaxel-eluting stents

เคยมีการศึกษาที่ใช้ Sirolimus และ paclitaxel แต่เคลือบลงบนขดลวดชนิด stainless steel (nondegradable) และ polymers ชนิดสลายตัวได้คือ poly (D,L-Lactide co glycolide)/amorphous calcium phosphate โดยเป็นการทดลองในหลอดเลือดทดลองและการทดลองในสัตว์ (ใช้หลอดเลือด abdominal aorta ของหนู) ผลการศึกษาพบว่ายาทั้งสองสามารถให้

ร่วมกันโดยยาทั้งสองจะค่อยๆถูกปล่อยออกมาสลายไปเกือบหมดภายใน 21 วันโดยไม่มีผลกระทบต่อ การปล่อยยาของแต่ละตัว pharmacokinetic [26] ดังแสดงในภาพที่ 2.6

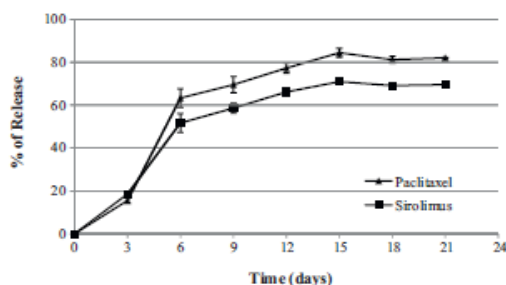


Fig. 1. In vitro release profile of paclitaxel and sirolimus from PLGA/ACP coated stents in DPBS.

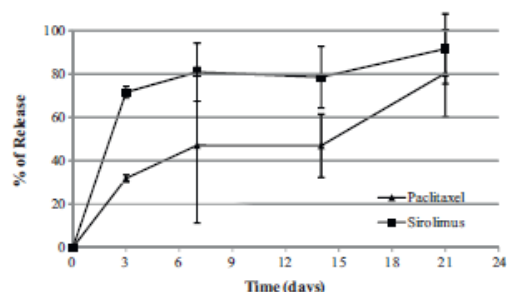
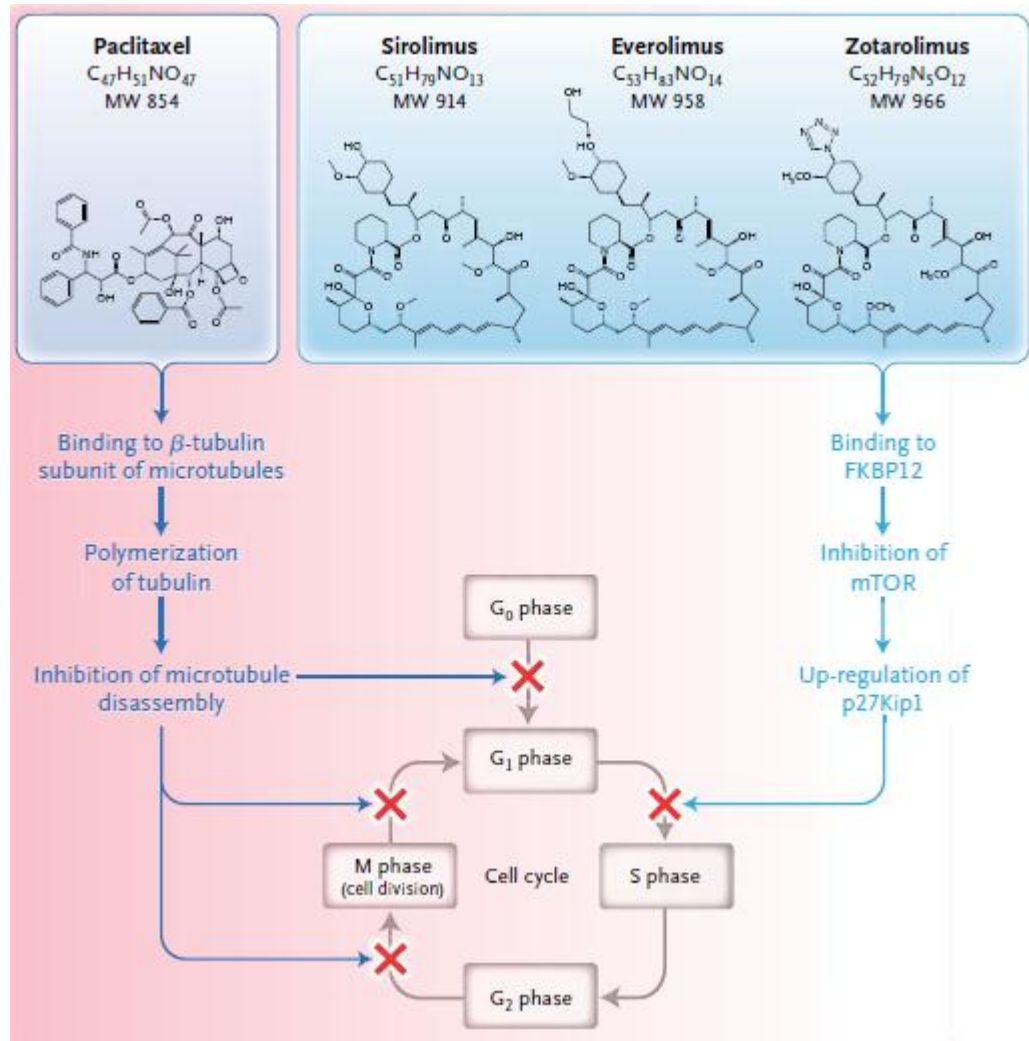


Fig. 2. In vivo release profile of paclitaxel and sirolimus from PLGA/ACP coated stents in rats.

แผนภูมิที่ 2.3 แสดงการเปอร์เซ็นต์การปล่อยตัวยา paclitaxel และยา sirolimus จากขดลวด stainless steel ที่เคลือบด้วย polymer PLGA/ACP (ภาพซ้ายมือคือ ทดลองในหลอดทดลอง ภาพขวามือคือ การทดลองในหนู)

ยังไม่เคยมีการศึกษาที่ใช้ Sirolimus และ paclitaxel เคลือบ magnesium alloy stent (degradable stent) และ degradable polymer อย่างในการศึกษานี้มาก่อน ทางทีมผู้วิจัย สมมุติฐานว่าการนำยาทั้ง 2 ชนิดซึ่งออกฤทธิ์ ในการยับยั้งการแบ่งเซลล์และเพิ่มจำนวนเซลล์ แตกต่างกันมาใช้ร่วมกันในการเคลือบขดลวด ที่ใช้สว่นหลอดเลือดหัวใจ น่าจะมีประสิทธิภาพที่ดี ยิ่งขึ้นในการยับยั้ง Intimal hyperplasia ในการป้องกัน in-stent restenosis โดย Sirolimus (rapamycin) ออกฤทธิ์ ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (cytostatic) ไว้ที่ Go phase โดยผ่านการ block mTOR โดยไม่ทำลายเซลล์ (cytotoxic) นอกจากนี้ยังยับยั้งการกระตุ้น T and B cells อีกด้วย [24, 27] ส่วน Paclitaxel ทำลายเซลล์ (cytotoxic) โดยยับยั้งการแบ่งเซลล์ที่ระยะ G2-M phase [24, 28] [29, 30]



แผนภูมิที่ 2.4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาเพื่อป้องกันการติบซ้ำของหลอดเลือด

ปัจจุบันยังคงมีการทดลองออกมาอย่างต่อเนื่อง ดังตารางที่ 2 [20, 23] เพื่อค้นหา stent ในอุดมคติ ดังตารางที่ 2.3 [25]

Table 3. Ideal Stent Characteristics

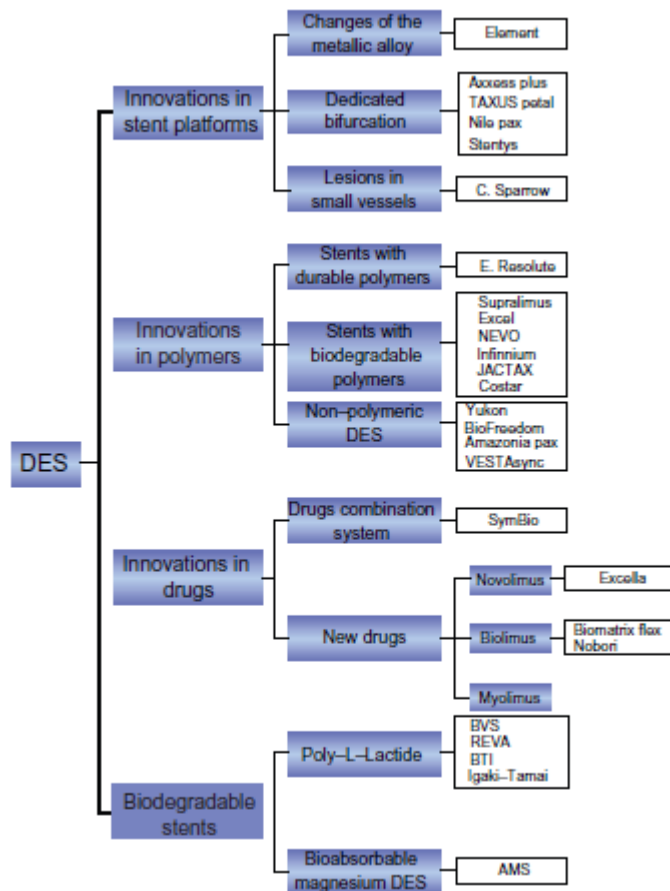
• Biocompatible
• Should not generate inflammatory response
• Easy to deploy
• Minimal or no recoil to prevent lumen loss
• Allow adequate endothelialization
• Obviate the need for long term antiplatelet therapy
• No restenosis due to neo intimal proliferation - early and late
• Restore vasoreactivity with normal physiological response of stented segment
• Compatible with non invasive imaging modalities like coronary CT, cardiac MRI

ตารางที่ 2.4 แสดงลักษณะและคุณสมบัติของขดลวดที่ดี

Table. A Comparison of the Properties of 5 Absorbable Stents and 2 Permanent DES Systems⁴⁵

Stent	Strut Material	Coating Material	Design	Absorption Products	Drug Elution	Stent Radio-Opacity	Deployment	Total Strut Thickness (Strut+Coating), μm	Crossing Profile, mm	Stent-to-Artery Coverage, %	Duration Radial Support	Absorption Time
Igaki-Tamai	Polymer-poly-L-lactic acid	Nil	Zig-zag helical coils with straight bridges	Lactic acid, CO ₂ , and H ₂ O	Nil	Gold markers	Self expanding and heated balloon	170	?	24	6 mo	2 y
Bioabsorbable magnesium alloy	Metal-magnesium alloy	Nil	Sinusoidal in-phase hoops linked by straight bridges	Not applicable	Nil	Nil	Balloon	165	1.2	10	Days or weeks	<4 mo
BVS bioabsorbable vascular solutions	Polymer-poly-L-lactide	Poly-D,L-lactide	Cohort A: out-of-phase sinusoidal hoops with straight and direct links; cohort B: in-phase hoops with straight links	Lactic acid, CO ₂ , and H ₂ O	Everolimus	Platinum markers	Balloon	156	1.4	25	Cohort A: weeks; cohort B: 3 mo	2 y
REVA	Polymer-tyrosine-derived polycarbonate polymer	Nil	Side and lock	Amino acids, ethanol, CO ₂	Nil	Iodine impregnated	Balloon	200	1.7	55	3 to 6 mo	2 y
BTI bioabsorbable therapeutics incorporated	Polymer salicylate+linker	Salicylate+ different linker	Tube with laser-cut voids	Salicylate, CO ₂ , and H ₂ O	Sirolimus salicylate	Nil	Balloon	200	2.0	65	3 mo	6 mo
Xience V metallic drug-eluting stent	Metal-cobalt chromium	Fluoropolymer	In-phase sinusoidal hoops with curved bridges	Nil	Everolimus	Yes	Balloon	96.2	1.085	10.7	Permanent	Permanent
Cypher metallic drug-eluting stent	Metal-stainless steel	Polyethylene-co-vinyl acetate + poly(n-butyl methacrylate)	Out-of-phase sinusoidal hoops with curved bridges	Nil	Sirolimus	Yes	Balloon	165.2	1.220	12.9	Permanent	Permanent

ตารางที่ 2.5 แสดงคุณสมบัติเปรียบเทียบของขดลวดชนิดต่างๆ



แผนภูมิที่ 2.5 แสดงนวัตกรรมของ DES ที่ผลิตออกมา

Intravascular ultrasound (IVUS)

เป็นเครื่องมือที่นับว่ามีประโยชน์เพื่อใช้ในการวินิจฉัยเพิ่มเติมไปจากการฉีดสีดูหลอดเลือดหัวใจเพียงอย่างเดียวโดยสามารถวัดขนาดหลอดเลือด ปริมาณและลักษณะของของหินปูน (coronary vessel lumen, dimensions, plaque burden, and characteristics) แต่โดยหลักที่ทางแพทย์เฉพาะทางด้าน coronary interventionist นำไปใช้ประโยชน์ในทางคลินิก

คือเพื่อดูว่าเมื่อปล่อยขดลวดแล้วสามารถขยายได้พอดีกับหลอดเลือดแดงหัวใจหรือไม่ (optimal stent deployment). เนื่องจาก ไม่ต้องการพบกับภาวะ underexpansion, incomplete stent apposition, edge dissection, geographic miss (ดังภาพที่ 2.5) ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ stent thrombosis[23]

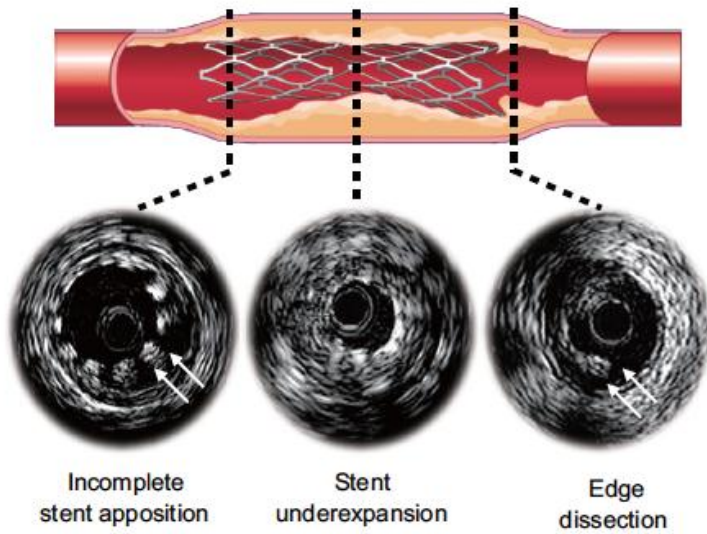


Figure 2. Stent-related complications after stent deployment.

ภาพที่ 2.3 แสดงภาวะแทรกซ้อนชนิดต่างๆที่เกิดขึ้นจากการใส่ขดลวด

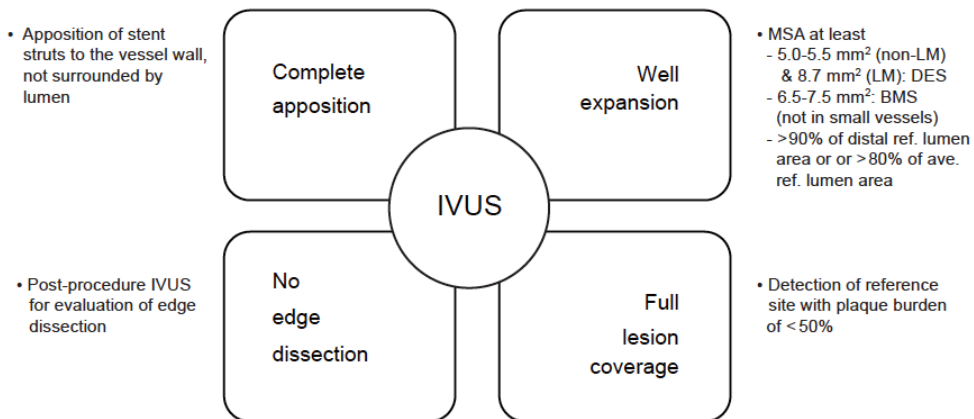


Figure 5. The possible intravascular ultrasound criteria for optimal stent deployment. LM, left main; DES, drug-eluting stent; BMS, bare metal stent.

ภาพที่ 2.4 แสดงแนวทางการใช้vascular imaging เพื่อดูการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการใส่ขดลวด

Optical Coherence Tomography (OCT)

คือเครื่องมือที่ใช้ถ่ายภาพภายในหลอดเลือดโดยใช้แสงอินฟราเรด(infrared)แต่มีข้อดีที่เหนือกว่า IVUS คือได้ภาพที่resolution ดีกว่าโดยเฉพาะการดูstent coverage and apposition ซึ่งเป็นวัตถุที่อยู่ใกล้ มี sensitivity และ specificity ต่อlipid, calcium, fiber, thrombusส่วนข้อที่ด้อยกว่า

IVUS คือสามารถดูภาพได้เฉพาะระยะใกล้ภายใน 2 mm และการตรวจต้องใช้contrast เพิ่มมากขึ้นแต่เนื่องจากการศึกษาที่ต้องการดู stent degradability ด้วยดังนั้นOCTน่าจะเหมาะสมมากกว่า การศึกษานี้จึงเลือกใช้OCT[7, 31]

Stent Measurements.

The following measurements at cross-sectional level are commonly reported with OCT in stented coronary arteries[31]

- *Stent MLA*: the minimal area bounded by the stent border.
- *Stent MLD*: the minimal diameter bounded by the stent border.
- *NIH area*: the area bounded by the stent—the area bounded by the neointima.
- *Percent stent area obstruction*: $(\text{stent area} - \text{lumen area}) \div \text{stent area} \times 100$.

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความสามารถในการนำไปใช้ ความปลอดภัย ความสามารถในการสลายตัวและประสิทธิภาพ ของ ขดลวดMagnesium alloy ชนิดที่สามารถย่อยสลายตัวได้ซึ่งเคลือบยาPaclitaxel (Propulzar I) และเคลือบยาPaclitaxel plus Sirolimus (Propulzar II)เมื่อเปรียบเทียบกับCobalt ChromiumSirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ซึ่งไม่สามารถสลายตัวได้ เมื่อนำมาใช้ในหลอดเลือดแดงหัวใจหมูที่3 เดือนโดยรูปแบบการวิจัยเป็นการวิจัยเชิงทดลอง(Experimental nonrandomized prospective self-control study in animal model)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (population)

เหตุผลที่เลือกหมูเป็นสัตว์ทดลองเนื่องจากหลอดเลือดหัวใจของหมูมีความคล้ายคลึงกับของมนุษย์อย่างมาก[32]

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. หมูขุน สายพันธุ์ (*Sus scrofa Domestica*)อายุ3-4เดือนที่มีน้ำหนัก 35-40กิโลกรัม
2. ผ่านการตรวจจากสัตวแพทย์ว่าแข็งแรง ไม่เคยมีประวัติเจ็บป่วย
3. ภาพ coronary angiographyปกติ รวมทั้ง heart rate และ heart rhythm อยู่ในเกณฑ์ปกติ
4. ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการทดลองในสัตว์

เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

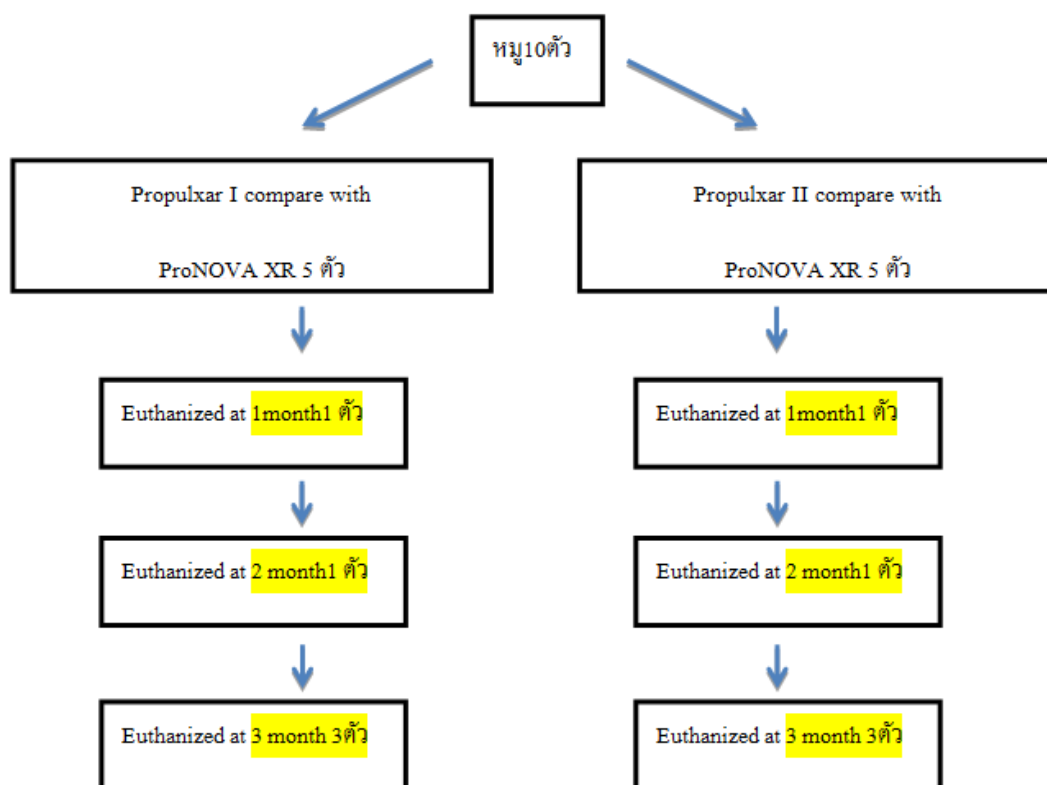
1. หมูเจ็บป่วยด้วยโรคอื่นจนเสียชีวิต
2. มีประวัติหัวใจเต้นผิดจังหวะ
3. มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ
4. เคยมีประวัติติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

สุ่มคัดเลือก หมูขุนอายุ3-4เดือนที่มีน้ำหนัก35-40กิโลกรัม แข็งแรง ที่เลี้ยงที่คณะสัตวแพทย์
ศาลายา มหาวิทยาลัยมหิดล (simple sampling)

ขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากไม่เคยมีการศึกษาในลักษณะนี้มาก่อน จึงต้องทำการศึกษานำร่อง(pilot study)
เป็นจำนวน10ตัว กลุ่มละ 5 ตัว(2กลุ่ม)เนื่องจากสัตว์ทดลองอาจเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ด้วยโรค
อื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด (drop out rate) คาดประมาณว่าไม่เกิน 20
เปอร์เซ็นต์ จึง ให้ขนาดตัวอย่างโดยรวมเท่ากับ10 ตัวตั้งแผนภูมิที่3.1



แผนภูมิที่ 3.1แสดงการแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น2 กลุ่มและแนวทางการติดตามเมื่อเวลาผ่านไป

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลของการวิจัย
2. อุปกรณ์ในการวัด Optical Coherence Tomography (OCT) รุ่น ILUMIE ของบริษัท ST. Jude Medical
3. เครื่อง Fluoroscope รุ่น Libra ของบริษัท Philips
4. อุปกรณ์และยาที่ใช้สำหรับให้ดมสลบ และใส่ท่อช่วยหายใจ
5. เครื่อง Infusion pump สำหรับให้น้ำเกลือ
6. เครื่องและจอแสดงผลวัดค่าชีพจร คลื่นไฟฟ้าหัวใจ อัตราการหายใจ เปอร์เซนต์ออกซิเจน ค่าETCO2 รุ่นPM-9000vet (Veterinary Patient Monitor) ของบริษัท Mindray
7. Angio-Seal หรือ vascular Closure Device รวมถึงไหมละลายที่ใช้เย็บปิดแผล

8. 10% Formaline รวมถึงขวดที่ใช้บรรจุขึ้นเนื้อพยาธิวิทยา 10 ขวด

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการทดลองในสัตว์
2. สุ่มคัดเลือก หมูขุนอายุ3-4เดือนที่มีน้ำหนัก35-40กิโลกรัม แข็งแรง เพศใดก็ได้ที่เลี้ยงที่ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล (simple sampling) เป็นจำนวน10ตัว
3. ผ่านการตรวจจากสัตวแพทย์เบื้องต้นว่าแข็งแรง ไม่เคยมีประวัติเจ็บป่วย
4. ทำเครื่องหมายโดยทำรอยคลิบไว้ที่ใบหูเป็นสัญลักษณ์เลข1ถึง10เพื่อบอก identification
5. ในอาหารมื้อเย็นคืนก่อนวันทำการทดลองใส่ขวดลด ให้หมูกินยาASA (300) 1 tab และ Plavix (75) 4 tab เพื่อเป็น antiplatelet loading dose
6. ให้ยาแก้ปวด Carprofen 4 mg/kg SC และยานอนหลับ Stresnil 2 mg/kg IM ทำด้วยความนุ่มนวลระหว่างที่ทำ
7. เมื่อหมูหลับแล้วทำการ General Anesthesia โดยให้ยานำสลบ Zoletil(tiletamine/Zolazepam)5mg/kg IM และAtropine 0.04mg/kgIM เพื่อลด secretion ตรวจสอบการหายไปของ withdrawal reflex เพื่อดูว่าให้ยานำสลบเพียงพอหรือไม่ จากนั้นใส่ ETtube No.6.5-7 แล้วต่อกับยาดมสลบIsoflurane 3% กับoxygen 3 liter / minute
8. ติด Limb-lead electrocardiography ,continuous pulse oximetry and heart rate monitoring,Endtidal CO2 continousmonitoring และเปิดเส้น intravenousที่หลังใบหู หมูด้วยเข็มเบอร์ 21 ต่อกับ Acetar IV rate 10cc/kg
9. ให้ยาฆ่าเชื้อcephalexin20mg/kg IVเป็น antibiotic prophylaxis
10. โกงขนและทำความสะอาดบริเวณขาหนีบขวาด้วย 2%Chlorhexidineที่ห้องผ่าตัด ที่จะทำoperationทุกอย่างจะทำด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อโรค(Sterile technique)
11. ใช้วิธีpuncture technique ก่อนถ้าไม่สำเร็จค่อย ลง incision บริเวณขาหนีบขวา โดยลงตามskin crease เพื่อหาเส้นเลือดfemoral artery (surgical cutdown technique)ใน

กรณีที่ต้องการหาเส้นเลือดด้วยวิธีarterial puncture

ไม่สำเร็จ

12. เมื่อเจอเส้นเลือดแล้วแทงเส้นด้วยเข็มNo.21 จากนั้นใช้ guide wire นำเพื่อสอดใส่ introducer sheath ในfemoral artery
13. ให้single dose of heparin (50 U/kg) IV จากนั้นวาง guiding catheter ที่ left coronary ostium
14. ฉีดสีcontrast (Ultravist)ทางหลอดเลือดแดงหัวใจหมูcoronary angiography ภายใต้ fluoroscopic guidance เพื่อคัดเลือกหมูที่มี ความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ โดยสังเกตคุณภาพภายหลังฉีดสี หรือมีความผิดปกติของheart structural and heart rate และrhythm ออก
15. เก็บภาพเส้นเลือดในช่วงแรกเริ่มก่อนที่จะทำการใส่ขดลวดต่อไป coronary angiography cinefilm (Phillips Cardiodiagnost, Shelton, CT)predeployment บันทึกลงในแผ่น CD
16. ใส่bioabsorbable coronary stent (Propulxar I) compare with Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR)ในหมู5 ตัว และ ใส่bioabsorbable coronary stent (Propulxar II) compare with Cobalt Chromium Sirolimus Eluting Stent (ProNOVA XR) ในหมู่อีก5 ตัวดังตารางที่3.1โดยเลือกตำแหน่ง ขนาดหลอดเลือดที่เหมาะสมกับขนาดของstent (3.5 x 18 mm)มากที่สุด
17. เก็บภาพcinefilmหลังการใส่ bioabsorbable coronary stent (postdeployment)ลงแผ่น CD เพื่อนำไปทำการประเมินเปอร์เซ็นต์หลอดเลือดที่ตีบในภายหลัง

Location of stent in coronary vss.			Location of stent in coronary vss.		
Pig number	Propulxar I	ProNOVA XR	Pig number	Propulxar II	ProNOVA XR
1	LAD	LCX	2	LAD	LCX
3	LAD	LCX	4	LAD	LCX
5	LAD	LCX	6	LAD	LCX
7	LCX	LAD	8	LCX	LAD
9	LCX	LAD	10	LCX	LAD

ตารางที่ 3.1 แสดงชนิดเส้นเลือดหัวใจที่กำหนดไว้ก่อนใส่ขดลวดชนิดทดลองและชนิดควบคุมในหมูแต่ละตัว

18. ให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด (intervention cardiologist) 2 คน ที่ได้ทำหัตถการใส่ขดลวดลงในหลอดเลือดหัวใจหมูไปแล้ว ทำการประเมินแบบสอบถามเกี่ยวกับ feasibility ช่วงขณะที่ทำหัตถการใส่ขดลวดไปในหลอดเลือดหัวใจหมู โดยที่แต่ละท่านจะไม่ทราบผลการประเมินของอีกท่าน (independent observer blind) ให้ลงความเห็นอย่างเป็นอิสระซึ่งกันและกัน โดยให้ประเมินทันทีหลังจากทำหัตถการในหมูแต่ละตัวเสร็จ หลังจากนั้นจึงนำเอาข้อมูลมาศึกษาวิเคราะห์ต่อไป
19. Off sheath กดแผลเพื่อหยุดห้ามเลือดและเย็บแผลด้วยไหมละลาย Vicril 2-0,3-0 ด้วย subcutaneous technique (ไม่ต้องตัดไหม) ทายา betadine และปิดแผลด้วย gauze
20. ภายหลังจากที่ทำหัตถการทั้งหมดเสร็จสิ้นจะนำหมูไปสังเกตอาการใกล้ชิดพร้อมทั้งดูแลแผลไม่ให้ติดเชื้อ เป็นระยะเวลา 1 อาทิตย์ที่สถานที่เลี้ยงที่อยู่ในคณะสัตวแพทย์ ม.มหิดล ซึ่งแยกเลี้ยงในคอกเลี้ยงเดี่ยว
21. ให้หมูกิน aspirin 300 mg และ clopidogrel 75 mg อย่างละ 1 เม็ด ทุกวันเพื่อป้องกันภาวะ acute stent thrombosis หลังจากใส่ขดลวด (ระหว่างที่รอ full endothelialization)
22. เมื่อสังเกตอาการครบ 1 อาทิตย์และสัตวแพทย์ประเมินแล้วว่าหมูแข็งแรงดีจะนำหมูไป

เลี้ยงที่ฟาร์มสมบุญ จ.นครปฐมซึ่งเป็นที่ไว้สำหรับเลี้ยงหมูของศาลายา ซึ่งจัดคอกที่เลี้ยงไว้อย่างสะอาด ไม่คับแคบแออัดโดยให้หมูอยู่คอกละ1ตัวและมีผู้เลี้ยงคอยดูแลให้อาหารและยา (ASA, plavix) ทำความสะอาด และมีสัตวแพทย์ร่วมสังเกตอาการตลอดระยะเวลาที่เลี้ยง

23. หมูแต่ละตัว จะได้รับการประเมินติดตามน้ำหนักตัวพร้อมเก็บภาพcineผลการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจซ้ำอีกตัวละ1ครั้ง ที่ถ.เวลา1,2หรือ3 เดือน ภายหลังจากใส่stent ตามกำหนดไว้ดังตารางที่3.2ภายใต้การดมยาสลบและยาแก้ปวดเช่นเดียวกับที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น โดยจะมีเฉพาะในกลุ่มที่ติดตามที่3 เดือน(6 ตัว) เท่านั้นที่มีการใช้OCT ร่วมติดตามและประเมินสภาพหลอดเลือดด้วย

เดือนที่	F/U pig number	
1	1	2
2	3	4
3	5,7,9	6,8,10

ตารางที่ 3.2แสดงลำดับหมูที่กำหนดไว้ล่วงหน้าว่าจะนำมาติดตามผลการทดลองที่ระยะเวลาต่างๆ

24. จากนั้นจะทำการการุณยฆาต(euthanized) หมูภายหลังจากฉีดสีประเมินที่แต่ละช่วงเวลาดังกล่าวในตารางที่3.2ด้วยวิธีที่นิยมวลคือ ใช้ a lethal dose of KCLภายใต้การดมยาสลบและยาแก้ปวดเพื่อนำหัวใจและหลอดเลือดหัวใจหมูมาดูพยาธิวิทยาต่อไป
25. ผ่าช่วงอกเพื่อนำหัวใจมาแช่น้ำยาformaline10%ในภาชนะพลาสติกที่มีฝาปิด พร้อมระบุหมายเลขหมูที่ข้างภาชนะฝาปิดและที่หัวใจหมู(โดยใช้เชือกผูกกระดาษแข็งระบุเบอร์ไว้ที่หัวใจห้องซ้ายบน ให้ตรงกับหมูตัวที่ทดลองส่วนร่างที่เหลือจะนำไปทำพิธีเผาต่อไป
26. ส่งหัวใจไปส่งตรวจที่ภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ภายใน7 วันเพื่อให้ รศ.นพ. ปุญชวิษุ์จันทรานุกวัฒน์ศึกษาวิเคราะห์ดู Histopathology myocardium partและ gross anatomy and epicardial surface of stent area
27. ขั้นตอนของHistopathology myocardium part ได้แก่
- 22.1 ตัดหัวใจห้อง left ventricleบริเวณกึ่งกลางระหว่าง aortic valveและ apexโดยห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยา ผ่านผิว epicardiumและชั้นเนื้อ มีความหนา 2 mm

แบ่งตัวอย่างเป็น 5 ส่วน (anterior, lateral, posterior, anteroseptal, posterolateral part)

22.2 ชิ้นเนื้อผ่าน process formaline fixed และ paraffin embedded tissue.

22.3 ตัด section ทั้ง 5 ส่วนด้วย Rotary myotome (RM 2245 ; LEICA) ให้มีความหนา 7 micron

22.4 specimen ที่เตรียมไว้ทั้งหมดจะถูกย้อมด้วย hematoxylin-eosin

22.5 ดูด้วย light microscope exam (4X-100X) เพื่อหา pathological evidence of myocardial infarction

28. เลาะนำหลอดเลือดเฉพาะส่วนที่มี stent ของ coronary artery vessel (LAD และ LCX) แช่ formaline 10%

29. นำชิ้นเนื้อส่วนหลอดเลือดดังกล่าวไปถ่ายดู remnant of stent under fluoroscopic (15 frame rate per minute)

30. จากนั้นนำชิ้นเนื้อส่วนหลอดเลือดดังกล่าวส่งภาควิชาพยาธิวิทยา ประเทศสิงคโปร์ Histopathology coronary artery vessel part ว่ามี vessel area (mm²), Neointimal hyperplasia area (mm²), percent area stenosis, in-stent thrombosis, inflammation score with or without eosinophil, injury score ที่ 1, 2 และ 3 เดือน หลังใส่ขดลวด โดยเหตุผลที่ต้องส่งชิ้นเนื้อไปวิเคราะห์ที่สิงคโปร์เนื่องจากผู้วิจัยได้ลงติดต่อหน่วยพยาธิวิทยา และหน่วยวิจัยในหลายสถาบันที่มีชื่อเสียงของประเทศไทยแล้ว ปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือและประสบการณ์ในการตัดชิ้นเนื้อขนาด 4 mm ที่มีโลหะเป็นองค์ประกอบด้วยได้

31. ขั้นตอนของ Histopathology coronary artery vessel part ได้แก่

21.1 ตัดเพื่อเอาส่วนหลอดเลือดแดงหัวใจบริเวณที่ใส่ stent โดยห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยา ประเทศสิงคโปร์ Mr. Winston Shim, Phd chief scientific officer: Innoheart Pte Ltd at Singapore เป็นผู้อ่านผลทั้งหมด โดยผู้อ่านทำการทดสอบพบมีค่า intraobserver variable อยู่ที่น้อยกว่า อยู่ที่น้อยกว่า 3% เพื่อทำการตัด ย้อม และวิเคราะห์ ชิ้นเนื้อ vessel morphometry

21.2 นำชิ้นเนื้อผ่าน process 10% formaline fixed และ embedded in methyl Methacrylate (MMA). หมายเหตุ ระบบที่ใช้วิเคราะห์ vessel morphology คือ LEICA M205C stereomicroscope และ Leica Application Suite software version 3.3.

ซึ่งได้ดูแลและรักษาให้คงประสิทธิภาพเดิม โดยได้ verified และ calibrated เป็นประจำทุกเดือน.

21.3 ตัด section แบ่งเป็น 5 ส่วน (proximal, middle, and distal part of stent และส่วน ต้น กับปลายอีก 5mm ต่อ stent ซึ่งไม่มี stent อีก 2 ส่วน) ด้วย diamond band saw (ซึ่งสามารถตัดโลหะได้) และขัดด้วย Diamond grits ให้มีความหนา 100-150 micron

21.4 specimen ที่เตรียมไว้ทั้งหมดจะถูกย้อมด้วย Methylene Blue for nuclear stain และ ย้อมด้วย alcoholic eosin Y for cytoplasmic stain

21.5 ดูด้วย LEICA stereomicroscope ซึ่งตั้งกำลังขยายของ objective lens = 1X หรือ 2X และกำลังขยายของ eye piece magnification lens = 0.78X-16X

32. นำ CD ภาพ coronary angiography ทั้งหมด (ทั้ง 3 ช่วงเวลา ได้แก่ predeployment, postdeployment และ before sacrifice) ไปทำการ ประเมิน % diameter stenosis at angiographic follow up โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจและหลอดเลือด (intervention cardiologist) 2 คน ทำการประเมินภาพด้วยวิธี visual estimation โดยที่แต่ละท่านจะไม่ทราบผลการประเมินของอีกท่าน (independent observer blind) และวัดโดยและไม่ทราบว่า เป็นภาพ angiography ช่วงเวลาไหน และใช้ stent ชนิดใด โดยวิธีวัดจะเลือกใช้ภาพ angiography ช่วง end diastole หลังจากถึงความเห็นอย่างเป็นอิสระซึ่งกันและกัน หลังจากนั้นจึงนำเอาข้อมูลมาศึกษาวิเคราะห์ต่อไป

33. ส่งภาพ OCT ที่ได้ให้ ClinFact The Expert core Lab ซึ่งเป็น core lab center ของประเทศ Netherlands ในการอ่านภาพ OCT ช่วยร่วมวิเคราะห์ผล โดยระบุข้อมูลที่ ต้องการได้แก่

1. Stent MLA: the minimal area bounded by the stent border.

2. Stent MLD: the minimal diameter bounded by the stent border.
3. NIH area: the area bounded by the stent—the area bounded by the neointima.
4. Percent stent area obstruction: $(\text{stent area} - \text{lumen area}) \div \text{stent area} \times 100$.

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

มีการเก็บและบันทึกข้อมูลทั้งหมดรวมถึงการวิเคราะห์ข้อมูล โดยผู้ดำเนินการวิจัย(พญ.ขวัญศิริ นราจันทรณ)

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป SPSS Version 17.0 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา(descriptive statistics) ได้แก่ร้อยละ, ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (mean \pm SE) เพื่อแสดงผลของข้อมูลได้แก่

1. Feasibility

1.1 แบบสอบถามความสามารถในการนำไปใช้ของขดลวดสำหรับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด (Technique to deploy the stent : Operator opinion test by questionnaire)

1.2 เปอร์เซ็นต์การประสบความสำเร็จระหว่างทำการสวนหัวใจและหลอดเลือดโดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนภายใน24 ชั่วโมงหลังทำการหัตถการ (Procedural success : angiographic success without procedural related complication with in 24 hr)

2. Safety : MACE (Major adverse cardiac event) อันได้แก่

2.1) เปอร์เซ็นต์การตรวจพบพยาธิสภาพการตายจากการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจหมู (Fatal and nonfatal MI by Histopathology)

2.2)เปอร์เซ็นต์การประสบความสำเร็จระหว่างทำการสวนหัวใจและหลอดเลือดโดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังทำการหัตถการ (Procedural related death eg. Bleeding, Cardiac

tamponade)

3. Degradability

3.1 การตรวจดูพยาธิสภาพเปอร์เซ็นต์การสลายไปของขดลวดในหลอดเลือดหัวใจหมูเมื่อเวลาผ่านไป 1,2,3 เดือน (Degradability by histopathology : percent(%) remnant of material bioabsorbable stent area (per one stut ; mm²) follow up at 1,2,3 months)

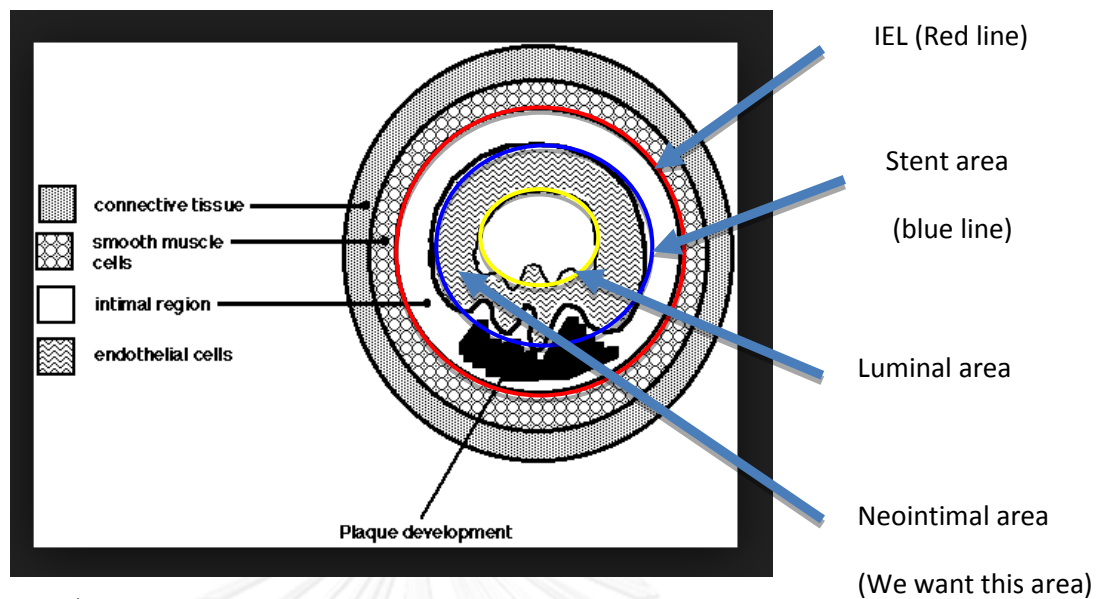
3.2 การตรวจดูภาพการสลายไปของขดลวดในหลอดเลือดหัวใจหมูด้วยวิธีการถ่ายภาพด้วยกล้อง Fluoroscope เมื่อเวลาผ่านไป 1,2,3 เดือน (Remnant of stent under fluoroscopic : (15 frame rate per minute) follow up at 1,2,3 months)

4. Efficacy

4.1 การตรวจ Optical Coherence Tomography (OCT) เพื่อดู เปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือด ความหนาตัวของผนังเส้นเลือด พื้นที่และเส้นผ่าศูนย์กลางของส่วนที่ตีบแคบที่สุดของหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือน

4.2 การดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจภายหลังจากการใส่ขดลวดด้วยการกะประเมณทางสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเวลาผ่านไป 1,2,3 เดือน โดยให้นิยามการตีบที่มีนัยสำคัญคือการตีบที่มากกว่า 50%[33]

4.3 การดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจภายหลังจากการใส่ขดลวดด้วยการวัดหลอดเลือด (Vessel morphometry) จากชิ้นเนื้อพยาธิ โดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะรวมถึง การศึกษาดูความหนาตัวของหลอดเลือด การมีลิ้มเลือดอุดตัน และการอักเสบของหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 1,2,3 เดือน



ภาพที่ 3.1 แสดงวิธีการวัดหาค่า percent area stenosis (IEL= intimal elastic lamina)

และ แสดงวิธีการวัดหลอดเลือดชั้นต่างๆผ่านกล้องจุลทรรศน์

Reference percent area stenosis formula from Schwartz et al 1992 [13]

- Intimal hyperplasia area (mm²)
- Luminal area (mm²)
- Percent area stenosis = $\frac{\text{Stent area} - \text{Luminal area}}{\text{Stent area}}$

Stent area

- inflammation score with or with out eosinophil
- Instent thrombosis
- Endothelialization

ปัญหาทางจริยธรรม(Ethical Considerations)

ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการทดลองในสัตว์ ของคณะสัตวแพทย มหาวิทยาลัยมหิดลและหมุ่ทุกคนจะได้รับการดูแลตามหลักของจรรยาบรรณการใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์สภาวิจัยแห่งชาติ และ“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, 1996)

1. ผู้ใช้สัตว์ต้องตระหนักถึงคุณค่าของชีวิตสัตว์
2. ผู้ใช้สัตว์ต้องตระหนักถึงความแม่นยำของผลงานโดยใช้สัตว์จำนวนน้อยที่สุด
3. การใช้สัตว์ป่าต้องไม่ขัดต่อกฎหมายและนโยบายการอนุรักษ์สัตว์ป่า
4. ผู้ใช้สัตว์ต้องตระหนักว่าสัตว์เป็นสิ่งมีชีวิตเช่นเดียวกับกับมนุษย์
5. ผู้ใช้สัตว์ต้องบันทึกข้อมูลการปฏิบัติต่อสัตว์ไว้เป็นหลักฐานอย่างครบถ้วน

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. เนื่องจากผู้ดำเนินการวิจัยกับสถานที่เลี้ยงสัตว์ทดลอง อยู่ไกลจากกัน (กรุงเทพมหานคร) จึงวางแผนไปเยี่ยมดูอาการสัตว์ทดลอง เป็นครั้งคราว ที่ 1,2,3เดือน ตามลำดับ และใช้การโทรศัพท์กับทีมผู้เลี้ยงสัตว์และสัตวแพทย์เพื่อติดตามดูอาการและแก้ไขปัญหาเป็นระยะ

2. เนื่องจากสัตว์ทดลองอาจเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ด้วยโรคอื่นที่ไม่เกี่ยวข้อง

กับโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเฉพาะในช่วงที่เริ่มทำการทดลองนี้(มกราคม2556)มีโรคมือเท้า

ปากเปื่อยระบาดในสัตว์ แต่หมุ่กลุ่มนี้ได้รับการฉีดวัคซีน และเลี้ยงแยกทำให้ต้องคาดประมาณว่า

อาจมีเหตุตายจากโรคไม่เกิน 20 เปอร์เซ็นต์ จึง ให้ขนาดตัวอย่าง เป็น 10 ตัว

3. การที่ส่งชิ้นเนื้อที่มีส่วนประกอบโลหะ(stent)ด้วยทำให้ ชิ้นเนื้อผ่านprocess formaline fixedและparaffin embedded tissue และตัดsectionด้วย Rotary myotome (RM 2245 ; LEICA)ธรรมดาให้ขาดไม่ได้จึงต้องใช้ methyl methacrylate(MMA) embedded tissue และตัด sectionด้วย and cut by diamond band saw (ซึ่งสามารถตัดโลหะได้) ซึ่งมีที่ภาควิชาพยาธิวิทยา ประเทศสิงคโปร์ (Innoheart Pte Ltd).

4 .การที่ชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาไม่ดีแปลผลไม่ได้จากสาเหตุดังต่อไปนี้ เช่นแช่formalineได้ไม่ทั่วถึงหรือซึมถึงเนื้อในภาชนะเก็บไม่ดีทำให้ส่วนชิ้นเนื้อที่ลอยเหนือน้ำยาformalineโดนอากาศและเน่าสลายหรือกรณีที่ชิ้นเนื้อถึงมือพยาธิวิทยา(ภายหลังแช่formaline)ช้าเกิน7วัน ทำให้ยอม immunohistochemistryไม่ติดendothelial cellทางผู้วิจัยจึงได้วางแผนป้องกันปัญหาโดยการ จัดหาภาชนะที่ขนาดเหมาะสมมีฝาปิด กริดเปิด left atrium ก่อนวางแช่ในภาชนะที่มีน้ำยา 10%formalineบีบนวด heart เพื่อให้ น้ำยาเข้าไปในห้องหัวใจด้านในและใช้หนังสือพิมพ์กดหัวใจ เพื่อให้แน่ใจว่าส่วนบนจะไม่ลอยขึ้นเหนือน้ำยาformalineจากนั้นนำส่งห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยาโดยเร็วภายในไม่เกิน7วัน

กิจกรรม	พ.ศ .2555				พ.ศ .2556												พ.ศ .2557			
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1. ศึกษาเตรียมงาน	X	X	X	X																
2. รวบรวมข้อมูล					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
3. วิเคราะห์ข้อมูล														X	X	X				
4. รายงานผลการวิจัย																	X	X	X	

ตารางที่ 3.3 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration & Time Schedule)

หมวดค่าใช้จ่าย	ราคาต่อหน่วย(บาท)	จำนวน	ราคารวม(บาท)
ค่าหมูตัวละ	5,000	10	50,000
ค่าสถานที่อาหารและคนเลี้ยงหมูต่อเดือน	10,000	3เดือน	30,000
ค่าrasin embeded	3,000/ชิ้น	10	30,000
ค่าตอบแทนผู้ที่sacrifyหมูและนำหัวใจมาส่งตรวจ	1000	10	10,000

ค่าตอบแทนสัตว์แพทย์	10,000	1	10,000
ค่าตอบแทนหัตถการสวนหลอดเลือดแพทย์	1,000	10	10,000
ค่านักสถิติ	1,000	1	1,000
ค่ายาASA 300 mg: หมู10ตัวกินทุกวัน (2ตัวกิน1เดือน, 2ตัวกิน2เดือน, 6ตัวกิน3เดือน) รวมloadingdose 1 เม็ดกินวันก่อนทำหัตถการ	0.5/เม็ด	730วัน(หมู10ตัว)	365
Clopidogrel (Apolet) 75 mg: หมู10ตัวกินทุกวัน (2ตัวกิน1เดือน, 2ตัวกิน2เดือน, 6ตัวกิน3เดือน) รวมloading dose 4 เม็ดกินวันก่อนทำหัตถการ	27.5/เม็ด	760วัน(หมู10ตัว)	20,900
KCL (20mEq/amp)	7.5/amp	10	75
Heparin (25,000 unit/amp)	196/amp	3	588
2% chlorhexidine 60 cc/ขวด	45/ขวด	20	900
ค่าสวนและเอกซเรย์หลอดเลือดหัวใจ(coronary angiography)	15,000/ครั้ง	10	300,000

ค่าขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนเส้นแรก (PTCA)	50,000/ครั้ง	10	500,000
ค่าเดินทางพร้อมรถขนอุปกรณ์	500/รอบ	8รอบ	4,000
ค่าวัสดุสำนักงานค่าโทรศัพท์และค่าถ่ายเอกสาร	1,000	1	1,000
			968,828

ตารางที่ 3.4 งบประมาณ (Budget)

Sponser : Vascular innovations, Thailand



ภาพที่ 3.2แสดงอุปกรณ์ในการวัด Optical Coherence Tomography (OCT) ;รุ่น ILUMIE ของบริษัท ST. Jude Medical



ภาพที่ 3.3แสดงสภาพห้องทำผ่าตัดทำหัตถการที่ปราศจากเชื้อและอุปกรณ์หลักที่ใช้ประกอบในการทดลอง



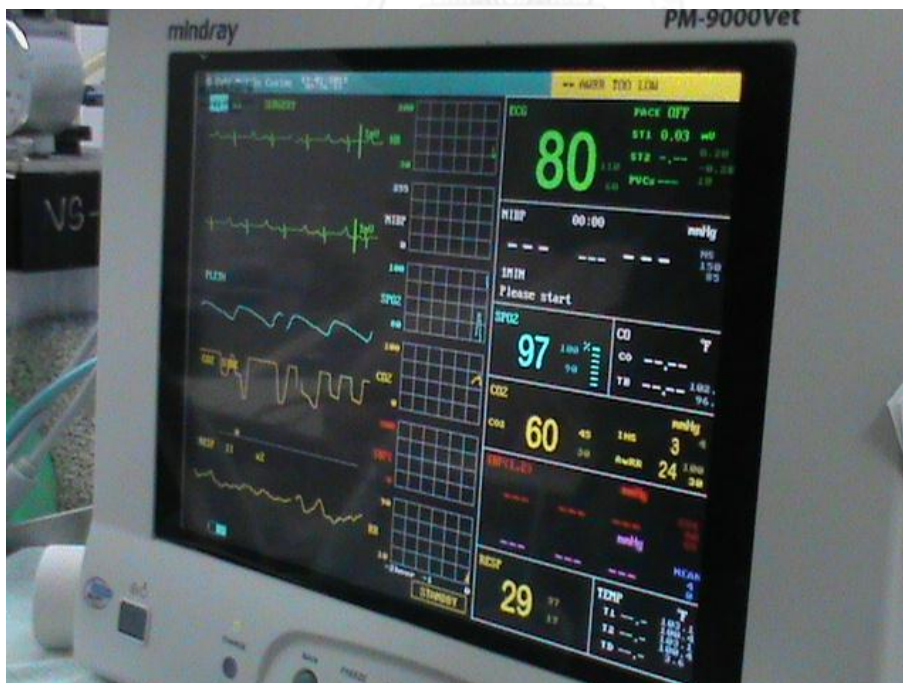
ภาพที่ 3.4 แสดงเครื่อง Fluoroscope รุ่น Libra ของบริษัท Philips



ภาพที่ 3.5 แสดงการโกนขนและทำความสะอาดบริเวณขาหนีบหมูด้วย Betadine Scrub ในห้องผ่าตัดที่จะทำหัตถการ โดยทำด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อโรค (Sterile technique)



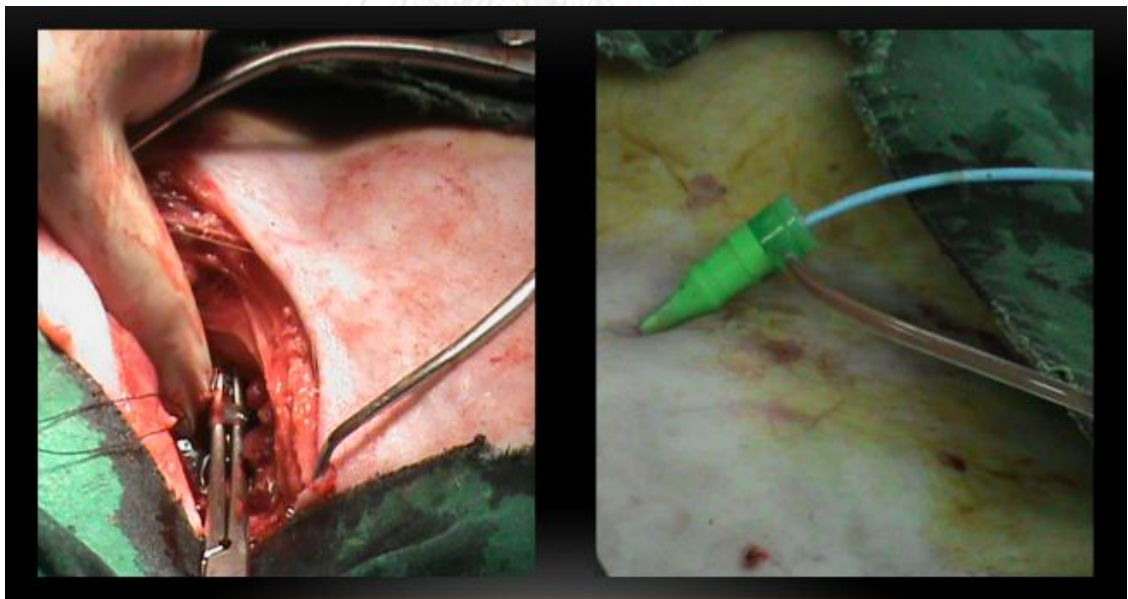
ภาพที่ 3.6 แสดงการทำการทำหัตถการภายใต้ยาคดมสลบ และใส่ท่อช่วยหายใจโดยเปิดเส้นเลือดดำที่
ใบหูเพื่อให้น้ำเกลือซึ่งต่อกับ Infusion pump



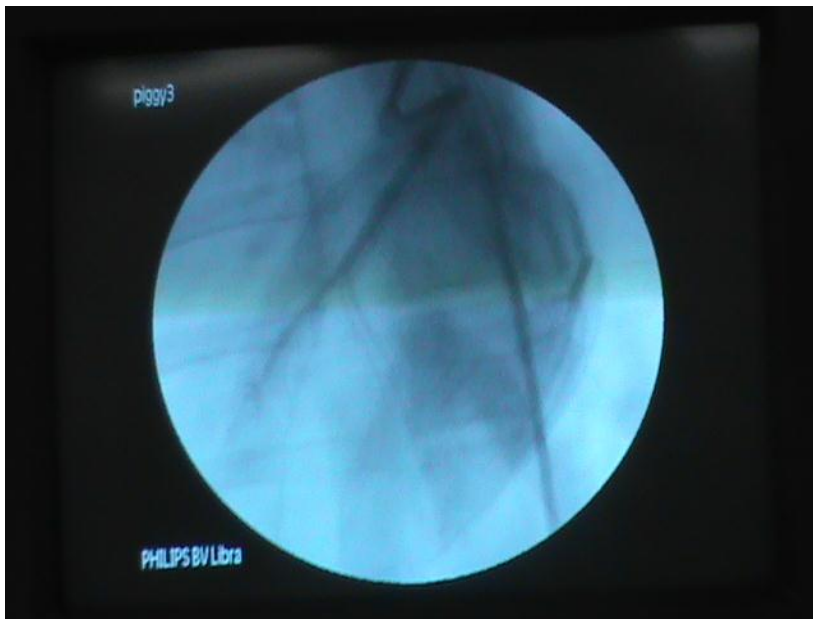
ภาพที่ 3.7 เครื่องและจอแสดงผลวัดค่าชีพจร คลื่นไฟฟ้าหัวใจ อัตราการหายใจเปอร์เซ็นต์
ออกซิเจน ค่าETCO2 รุ่นPM-9000vet (Veterinary Patient Monitor) ของบริษัท Mindray



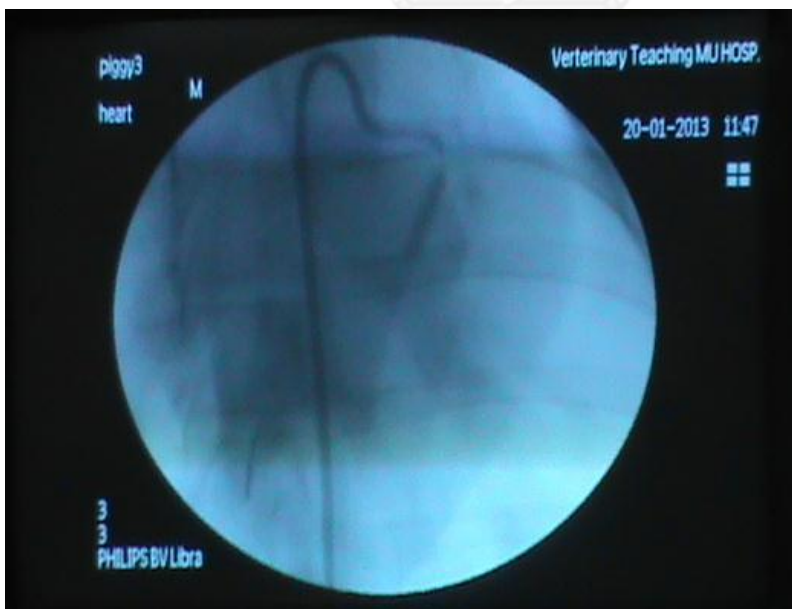
ภาพที่ 3.8ตลอดการทำหัตถการจะมีสัตวแพทย์คอยสังเกตอาการหมูใกล้ขีด



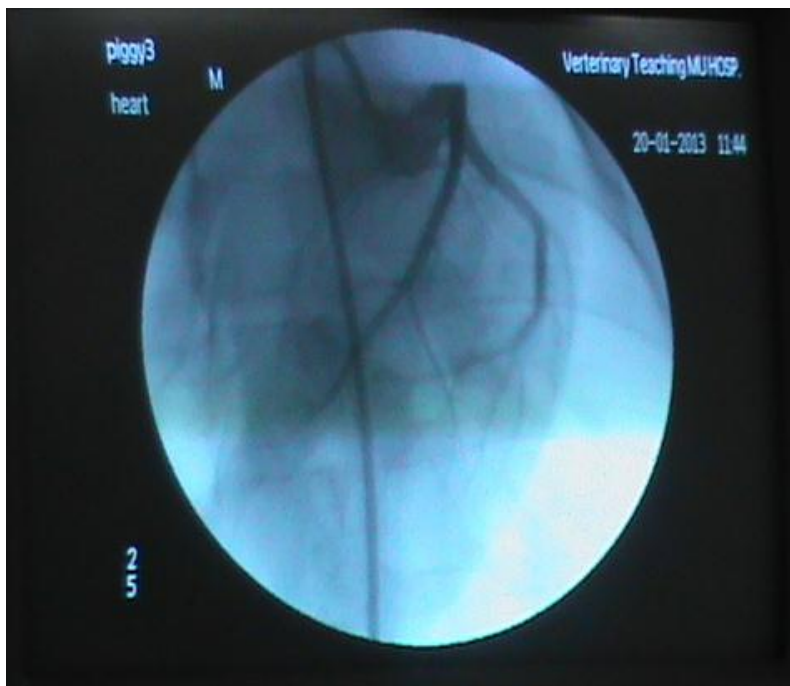
ภาพที่ 3.9ภาพซ้ายมือแสดง การหาหลอดเลือด Femoral ด้วยวิธีการSurgical Cutdown ส่วน
ภาพขวามือแสดงการเปิดหาเส้นเลือดด้วยวิธีการPuncture



ภาพที่ 3.10 แสดงภาพ Fluoroscope ภายหลังจาก Engage left coronary system ได้แล้วทำการฉีดสี เพื่อดูว่ากายวิภาคเส้นเลือดหัวใจหมูอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือไม่



ภาพที่ 3.11 แสดงภาพ Fluoroscope ภายหลังจาก deploy และ Inflate stent เสร็จเรียบร้อย



ภาพที่ 3.12 แสดงภาพ Fluoroscope กางstent แล้วทำการฉีดสีดูเส้นเลือดหัวใจซ้าย





ภาพที่ 3.13 ภาพซ้ายมือแสดง การเย็บปิดแผล Surgical Cutdown ด้วยวิธีเย็บSubcutaneous Technique ส่วนภาพขวามือแสดงการปิดเส้นเลือดด้วยวิธีการใช้ Angio-Seal หรือ vascular Closure Device.



ภาพที่ 3.14 แสดงสถานที่เลี้ยงและดูสังเกตอาการภายหลังทำหัตถการ 1 อาทิตย์ ซึ่งเลี้ยงแยกเป็นคอกเดี่ยวและอยู่ในโรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล



ภาพที่ 3.15 แสดงสถานที่เลี้ยงและดูสังเกตอาการต่อภายหลังทำหัตถการไปแล้ว 1 อาทิตย์ หมูทั้ง 10 ตัว ซึ่งเลี้ยงแยกเป็นคอกเดี่ยว อยู่ที่สมบุญฟาร์ม โดยแต่ละตัวจะทำคลิปที่ใบหูเพื่อ identification ว่าเป็นหมูตัวที่เท่าไร

Drug (dose)	Loading dose	Maintenance dose
	1 tablet	1 tablet
	4 tablet	1 tablet

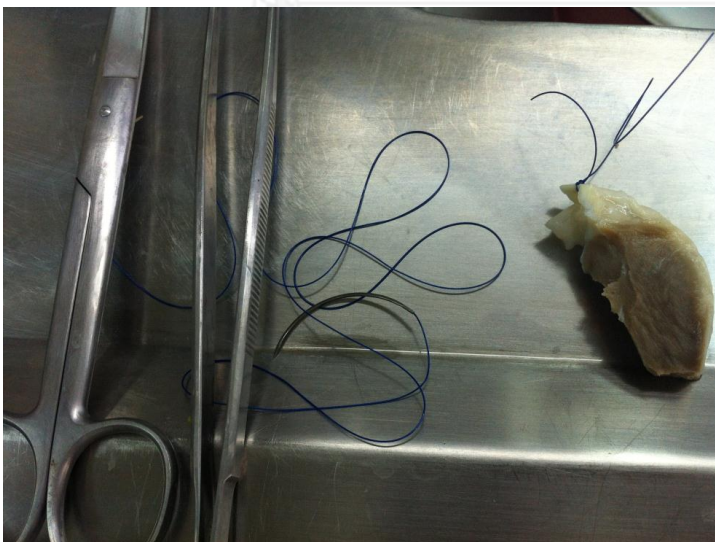
ภาพที่ 3.16 แสดงชนิดและปริมาณยาต้านเกร็ดเลือดที่จะให้หมูกินโดยที่เข็บผสมลงในอาหารทุกวันตลอดการทดลอง



ภาพที่ 3.17 แสดงภาชนะใส่หัวใจหมูซึ่งแช่น้ำยา 10% Formaline



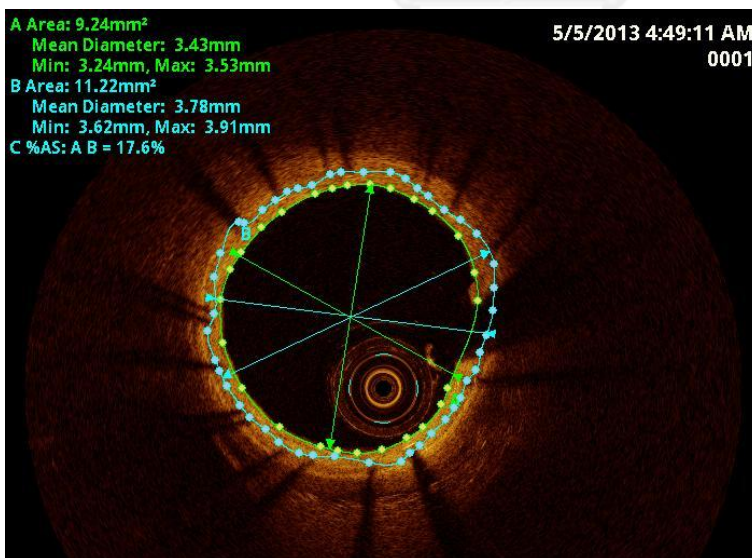
ภาพที่ 3.18 แสดงแนวทางการตัดเลาะเส้นเลือดส่วนที่มีstentเพื่อนำส่งตัดย้อมและวิเคราะห์ที่ประเทศสิงคโปร์



ภาพที่ 3.19 แสดงการเย็บชิ้นเนื้อส่วนproximal part ด้วยไหมไม่ละลาย เพื่อระบุส่วนต้นของเส้นเลือดไว้ก่อนนำไปบรรจุขวดแช่น้ำยา10%Formaline



ภาพที่ 3.20 แสดงขวดที่ใช้บรรจุชิ้นเนื้อส่วนที่มีขดลวดอยู่ภายในหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งได้ทำการระบุหมายเลขหมุดทดลอง ชื่อเส้นเลือด และ stent ที่ทดลอง ในฉลากกำกับ



ภาพที่ 3.21 แสดงการวัดเปอร์เซ็นต์ พื้นที่หน้าตัดที่มีการตีบแคบลงผ่านการวัดOCT โดยนำเอาพื้นที่ของขดลวดลบกับพื้นที่ของรูหลอดเลือดที่เหลืออยู่

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป SPSS Version 17.0 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา(descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ, ค่ามัธยฐาน (median), ค่าต่ำสุด(minimum), ค่าสูงสุด (maximum) เพื่อแสดงผลของข้อมูล และนำเสนอข้อมูลด้วยกราฟ Box plot ได้แก่

1. Feasibility

1.1 จากผลตอบแบบสอบถามความสามารถในการนำไปใช้ของขดลวดสำหรับแพทย์

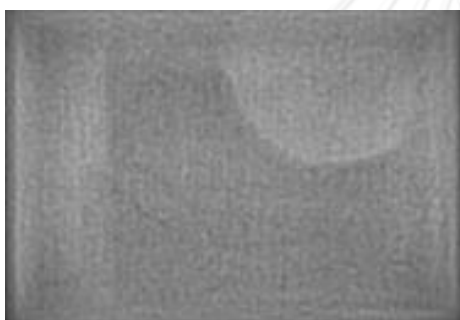
ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด (Technique to deploy the stent : Operator opinion test by questionnaire)2ท่าน

	Propulxar I	Propulxar II	PronovarXR
1. Deliverability of Stent	Excellent	Excellent	Excellent
2. Ability to ACCESS AND CROSS the lesion:	Couldn't be evaluated because coronary artery were normal		
3. Stent Conformability and vessel preserved curvature:	Excellent	Excellent	Excellent
4. Stent Inflation and Deflation Techniques	Excellent	Excellent	Excellent
5. Radiopacity of Stent Marker	Good	Good	Excellent
6. Overall of Stent Performance	Excellent	Excellent	Excellent

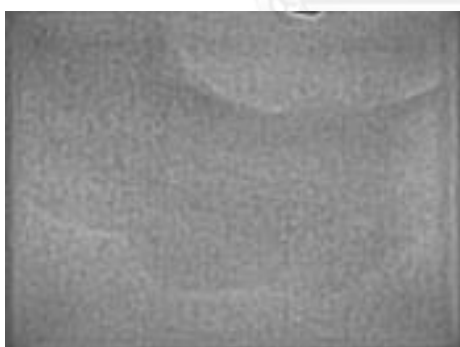
ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงผลสรุปความสามารถในการนำไปใช้ของขดลวดชนิดต่างๆซึ่งได้
 ความเห็นมาจากการตอบแบบสอบถามของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด 2 ท่าน



Pronova XR Radiopacity of
 stent marker at 1 month



Prppulxar I Radiopacity of stent
 marker at 1 month



Prppulxar II Radiopacity of
 stent marker at 1 month

ภาพที่ 4.1 แสดงภาพความทึบแสงรังสีของขดลวดPronovaXR, PropulxarI และ Propulxar II
 ตามลำดับ ภายหลังจากใส่ขดลวดในหลอดเลือดหัวใจหมู่ไปเป็นระยะเวลา 1 เดือน

สรุปว่าขดลวดทั้ง3ชนิด ได้แก่ Propulxar I, Propulxar II, Pronova XR มีOverall of Stent

Performance ที่ดีเยี่ยมทั้งในแง่ของการนำใส่ขดลวดในหลอดเลือด การรักษาสภาพและโครงสร้างของหลอดเลือด ยกเว้น Radiopacity of Stent Marker ของ Propulxar I, Propulxar II ซึ่งดูดีน้อยกว่า Pronova XR ดังภาพแสดงข้างต้น

1.2 พบว่ามีเปอร์เซ็นต์การประสบความสำเร็จระหว่างทำการสวนหัวใจและหลอดเลือดโดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนภายใน 24 ชั่วโมงหลังทำการหัตถการ)Procedural success : angiographic success without procedural related complication with in 24 hr)100 เปอร์เซ็นต์

2.Safety : MACE (Major adverse cardiac event) อันได้แก่

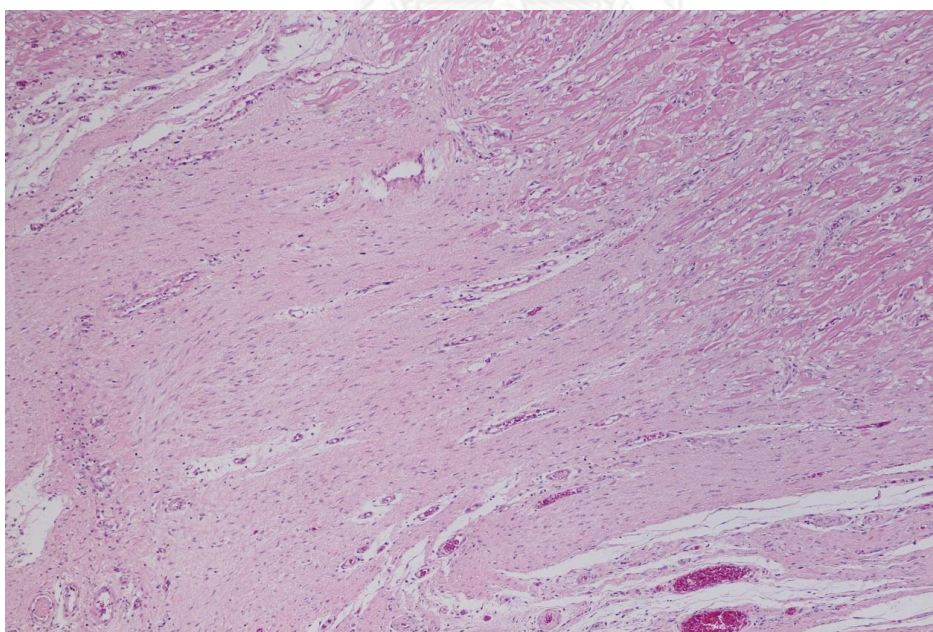
2.1) พบเปอร์เซ็นต์การตรวจพบพยาธิสภาพการตายจากการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจหมู่ (Fatal and nonfatal MI by Histopathology)แสดงผลดังตารางที่ 4.2

			Type of stent			Total
			PropulxarI	PropulxarII	PronovaXR	
MI no	Count	4	5	9	18	
	% within Type of stent	80%	100.0%	90%	90%	
MI yes	Count	1	0	1	2	
	% within Type of stent	20%	0%	10%	10%	
Total	Count	5	5	10	20	
	% within Type of stent	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

ตารางที่ 4.2 ตารางแสดงผลเปอร์เซ็นต์การตรวจพบพยาธิสภาพการตายจากการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจหมู่ ซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิดต่างๆในหลอดเลือดหัวใจ



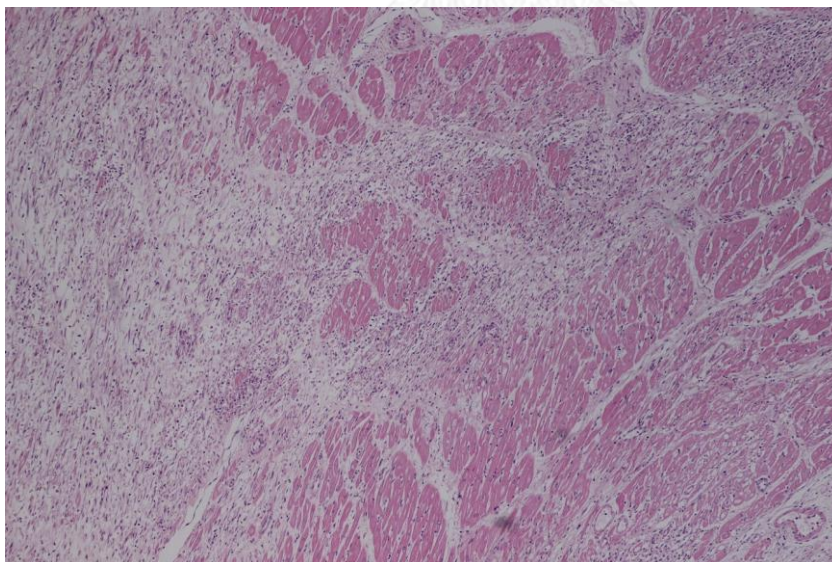
ภาพที่ 4.2 Gross pathology หัวใจของหนูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิด ProNOVA XR ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วน lateral posterior wall ขาดเลือด



ภาพที่ 4.3 Micro pathology (โดยขยายด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100 เท่า) ของหนูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิด ProNOVA XR ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วน lateral posterior wall ขาดเลือด



ภาพที่ 4.4 Gross pathology หัวใจของหมูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิดPropulxar I ไว้ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วนlateral posterior wall ขาดเลือด



ภาพที่ 4.5 Micro pathology (โดยขยายด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100 เท่า) ของหมูที่ทำการศึกษา (ซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิดPropulxar I ไว้ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) แสดงให้เห็นภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วนlateral posterior wall ขาดเลือด

2.2) เปอร์เซ็นต์การประสบความสำเร็จระหว่างทำการสวนหัวใจและหลอดเลือดโดยที่ไม่เกิดภาวะ

แทรกซ้อนหลังทำหัตถการ (Procedural related death eg. Bleeding, Cardiac tamponade)

เท่ากับ 100 เปอร์เซ็นต์ ในขดลวดทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ Propulxar I, Propulxar II, Pronova XR

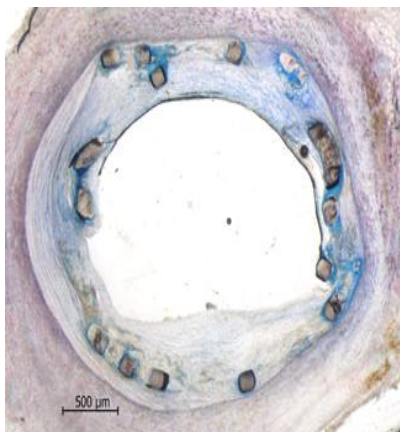
สรุปคือ stent ชนิด Propulxar II ประสบความสำเร็จระหว่างทำการสวนหัวใจและหลอดเลือด โดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังทำหัตถการ 100% และไม่พบการทำให้เกิด myocardial infarction เลย ในขณะที่ Propulxar I พบ myocardial infarction 20% และ Pronova XR พบ myocardial infarction 10 %

3. Degradability

3.1 การตรวจดูพยาธิสภาพการสลายไปของขดลวดในหลอดเลือดหัวใจหมู่มื่อเวลา

ผ่านไป 1, 2, 3 เดือน (Degradability by histopathology : by estimate remnant of material bioabsorbable stent area (per one strut) follow up at 1, 2, 3 months)

ภาพที่ 4.9, 4.10 และ 4.11 แสดงภาพตัดขวางของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่ขดลวดชนิด Propulxar I โดยติดตามหลังใส่ขดลวดที่ 1, 2 และ 3 เดือนตามลำดับ โดยแสดงแนวโน้มการสลายตัวของขดลวด การหนาตัวของผนังหลอดเลือด (Neointimal hyperplasia) และการเกิดการบาดเจ็บต่อเส้นเลือด คือมีการทะลุของขดลวดออกไปด้านนอกต่อแนว intimal elastic lamina



4.6.1 Follow up Propulxar I at 1 month

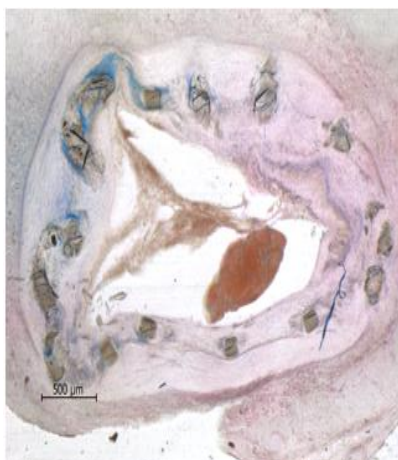


4.6.2 Follow up Propulxar I at 2 month

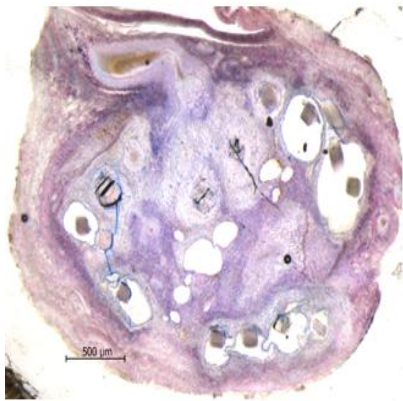


4.6.3 Follow up Propulxar I at 3 month

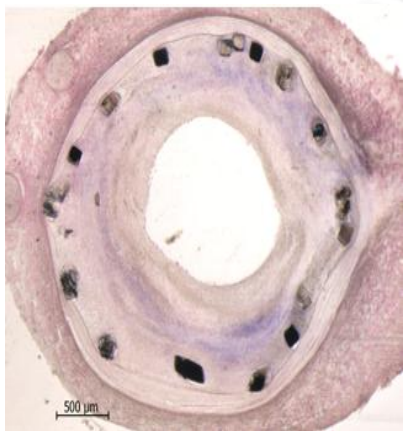
ภาพที่ 4.6 แสดงภาพตัดขวางของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่ขดลวดชนิด Propulxar II โดยติดตามหลังใส่ขดลวดที่ 1, 2 และ 3 เดือนตามลำดับ โดยแสดงแนวโน้มการสลายตัวของขดลวด การหนาตัวของผนังหลอดเลือด (Neointimal hyperplasia)



4.7.1 Follow up Propulxar II at 1 month

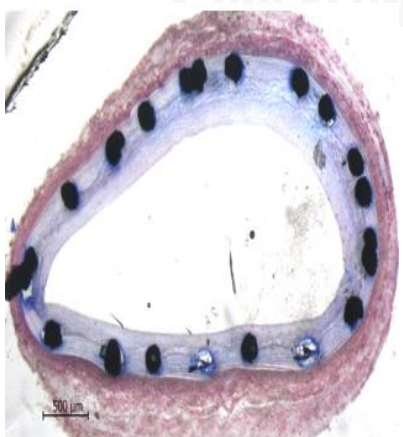


4.7.2 Follow up Propulzar II at 2 month

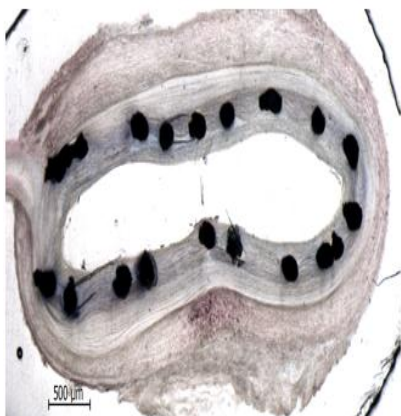


4.7.3 Follow up Propulzar II at 3 month

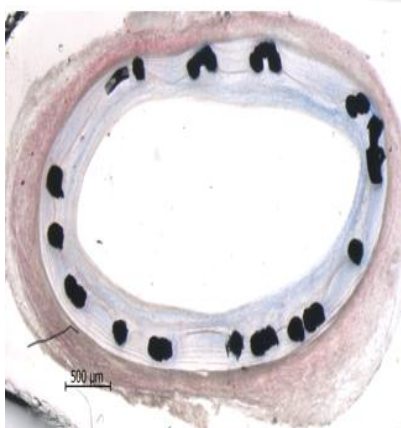
ภาพที่ 4.7 แสดงภาพตัดขวางของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่ขดลวดชนิด PronovaXR โดยติดตามหลังใส่ขดลวดที่ 1, 2 และ 3 เดือนตามลำดับ โดยแสดงแนวโน้มการสลายตัวของขดลวด การหนาตัวของผนังหลอดเลือด (Neointimal hyperplasia)



4.8.1 Follow up Pronova XR at 1 month

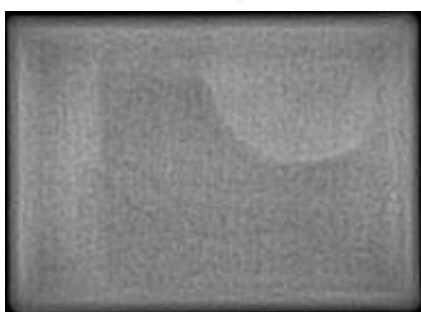


4.8.2 Follow up Pronova XR at 2 month

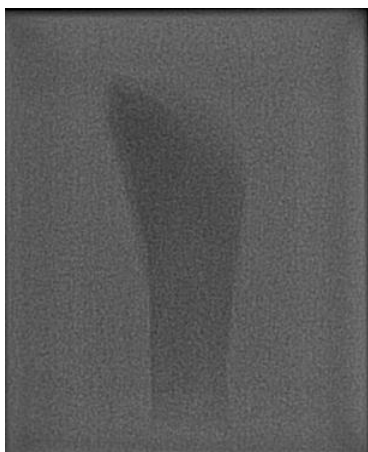


4.8.3 Follow up Pronova XR at 3 month

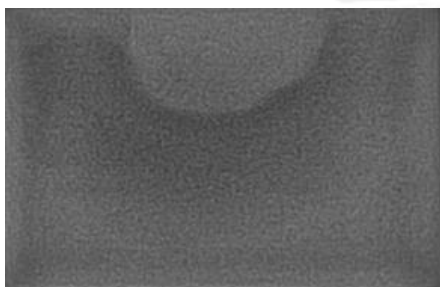
ภาพที่ 4.8 การตรวจดูภาพการสลายไปของขดลวดในหลอดเลือดหัวใจหนูด้วยวิธีการถ่ายภาพด้วยกล้องFluoroscope เมื่อเวลาผ่านไป 1,2,3 เดือน (Remnant of stent under fluoroscopic : (15 frame rate per minute) follow up at 1,2,3 months)



4.9.1 Follow up Propulxar I at 1 month

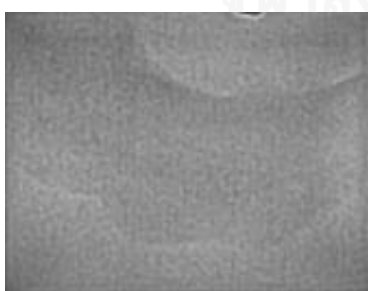


4.9.2 Follow up Propulxar I at 2 month

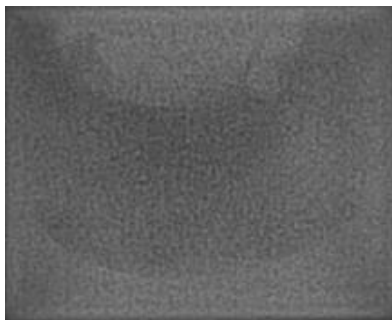


4.9.3 Follow up Propulxar I at 3 month

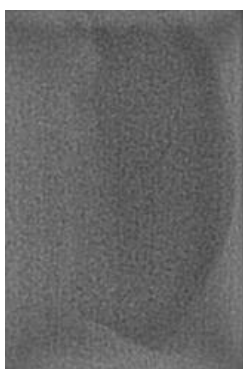
ภาพที่ 4.9 แสดงภาพการถ่ายภาพรังสีfluoroscope (FD15 cm) ของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่ขดลวดชนิด Propulxar I โดยติดตามหลังใส่ขดลวดที่ 1, 2 และ 3 เดือนตามลำดับ เพื่อแสดง Radiopacity of stent marker



4.10.1 Follow up Propulxar II at 1 month



4.10.2 Follow up Propulxar II at 2 month



4.10.3 Follow up Propulxar II at 3 month

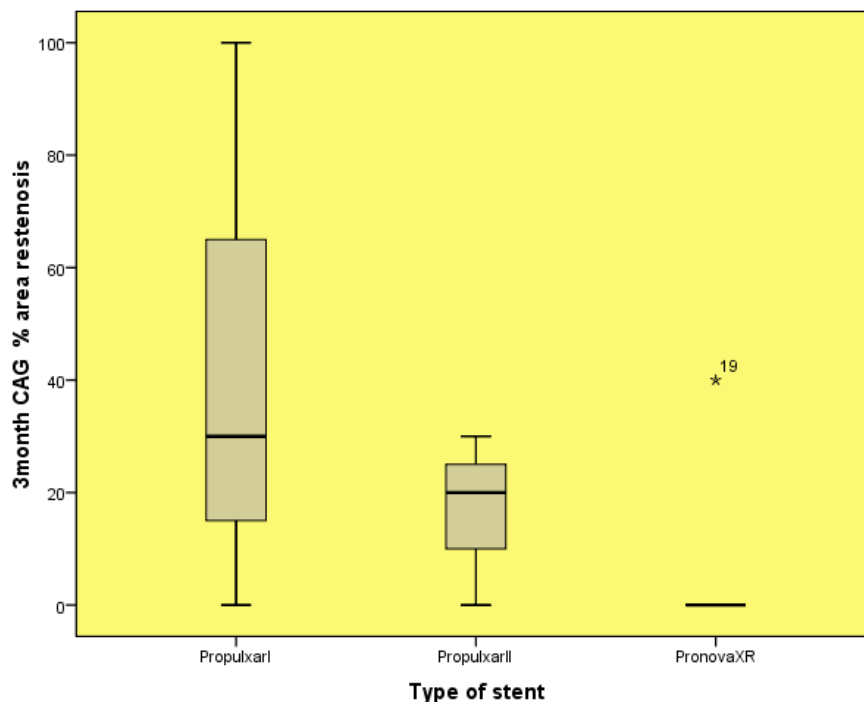
ภาพที่ 4.10 แสดงภาพการถ่ายภาพรังสีfluoroscope (FD15 cm) ของหลอดเลือดหัวใจที่ใส่ขดลวดชนิด PropulxarII โดยติดตามหลังใส่ขดลวดที่ 1,2 และ 3 เดือนตามลำดับ

สรุปคือเมื่อติดตามไป 3 เดือน พบว่า Propulxar Iพบมีการสลายตัวได้มากกว่า Propulxar II โดยที่เริ่มเห็นการสลายตัวไปที่เวลาผ่านไป 2 เดือน

4.Efficacy

4.1 การดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจภายหลังจากการใส่ขดลวดด้วยการประเมินทางสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือน

แผนภูมิที่ 4.1 แสดงเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการประเมินภาพ cardiac artery angiogram ด้วยสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือด



แผนภูมิที่ 4.1 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ cardiac artery angiogram ด้วยสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือดภายหลังใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน

3month percent stenosis from CAG

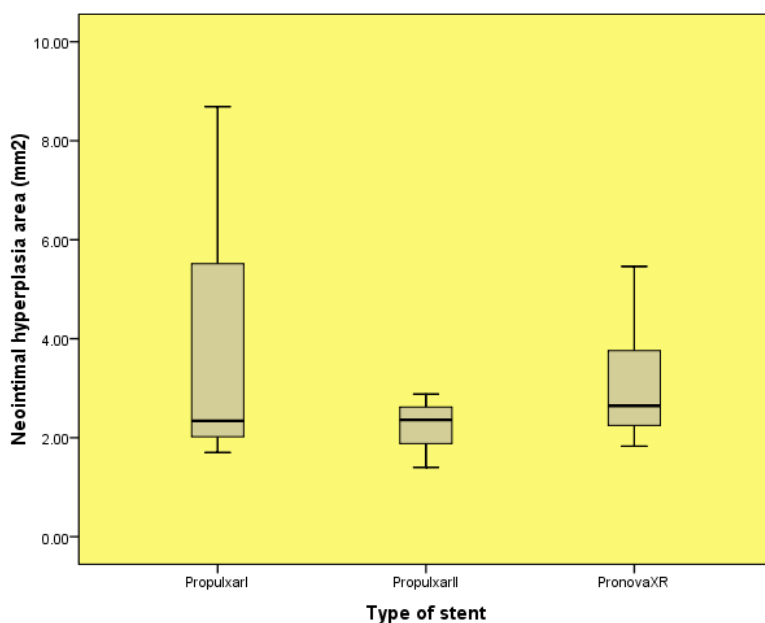
Typestent	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Propulxari	3	43.33	51.32	0	100
PropulxarII	3	16.67	15.28	0	30
PronovaXR	6	6.67	16.33	0	40
Total	12	18.33	29.80	0	100

ตารางที่ 4.3 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ cardiac artery angiogram ด้วยสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือดภายหลังใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน

สรุปคือเมื่อใช้วิธีการประเมินภาพ cardiac artery angiogram ด้วยสายตาของแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือดเพื่อติดตามภายหลังจากการใส่ขดลวดไปนาน 3 เดือน พบว่า ขดลวด Propulxar II มีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจโดยเฉลี่ยน้อยกว่า Propulxar I และดูไม่แตกต่างจาก ProNOVAXR

4.2 การดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจภายหลังจากการใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด ด้วยการวัดภาพ OCT เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือน

แผนภูมิที่ 4.2 แสดงพื้นที่ความหนาตัวเพิ่มขึ้นของผนังหลอดเลือดด้านในต่อขดลวด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT

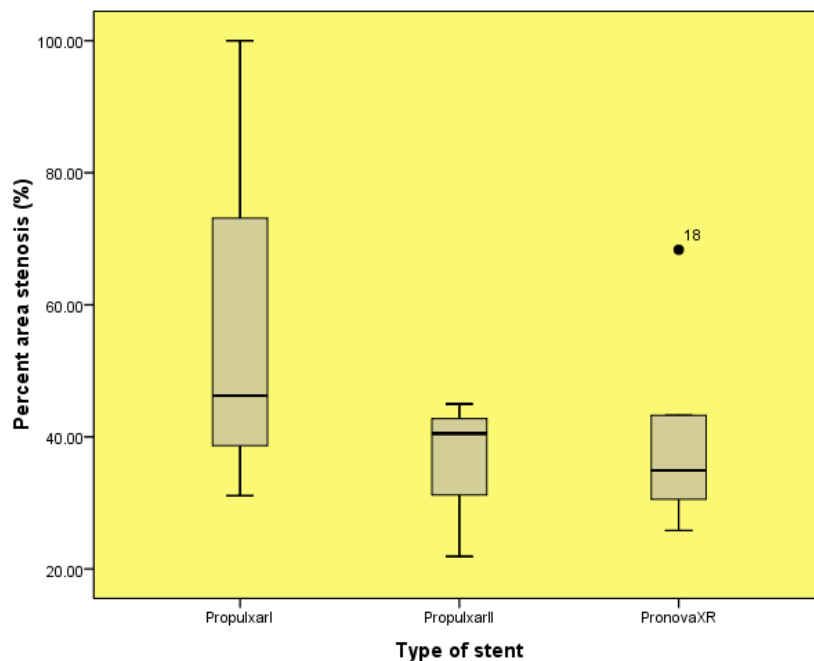


แผนภูมิที่ 4.2 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของค่าพื้นที่ความหนาตัวเพิ่มขึ้นของผนังหลอดเลือดด้านในต่อขดลวดซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด ในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน

Neointimal hyperplasia area (mm²)

Typestent	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Propulxarl	3	4.2433	3.86420	1.70	8.69
Propulxarll	3	2.2133	.75082	1.40	2.88
PronovaXR	6	3.0983	1.32323	1.83	5.46
Total	12	3.1633	2.04447	1.40	8.69

ตารางที่ 4.4 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของค่าพื้นที่ความหนาตัวเพิ่มขึ้นของผนังหลอดเลือดด้านในต่อหลอดเลือดซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ OCT ภายหลังใส่ขดลวดทั้งชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน



แผนภูมิที่ 4.3 แสดงเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้งชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT

Percent area obstruction by OCT follow up at 3 months

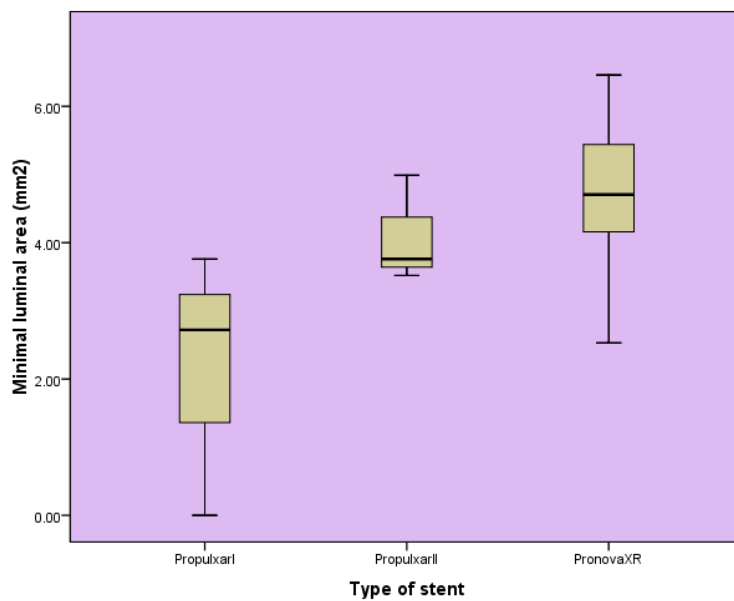
Type/agent	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
PropulxarI	3	59.1133	36.20904	31.10	100.00
PropulxarII	3	35.8000	12.24622	21.90	45.00
PronovaXR	6	39.6350	15.26348	25.83	68.34
Total	12	43.5458	21.50222	21.90	100.00

ตารางที่ 4.5 ตารางแสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน

Factor	Propulxar II	Pronova XR	P-value
	Mean(+SD)	Mean(+SD)	
Percent area obstruction by OCT follow up at 3 months	35.8 (12.2)	39.6(15.2)	0.719

Factor	Propulxar I	Pronova XR	P-value
	Mean(+SD)	Mean(+SD)	
Percent area obstruction by OCT follow up at 3 months	59.1 (36.2)	39.6(15.2)	0.302

Factor	Propulxar I	PropulxarII	P-value
	Mean(+SD)	Mean(+SD)	
Percent area obstruction by OCT follow up at 3 months	59.1 (36.2)	35.8 (12.2)	0.275

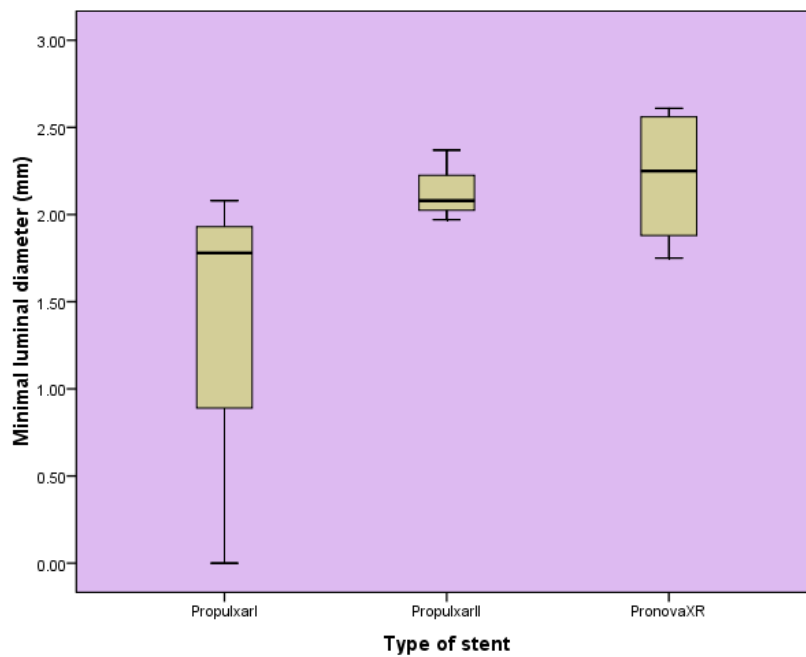


แผนภูมิที่ 4.4 แสดงพื้นที่หน้าตัดของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดเมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT

Minimal luminal area (mm²)

Typestent	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Propulxarl	3	2.1600	1.94155	.00	3.76
Propulxarll	3	4.0900	.78861	3.52	4.99
PronovaXR	6	4.6667	1.32214	2.53	6.46
Total	12	3.8958	1.65806	.00	6.46

ตารางที่ 4.6 แสดงพื้นที่หน้าตัดของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดเมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้งชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT



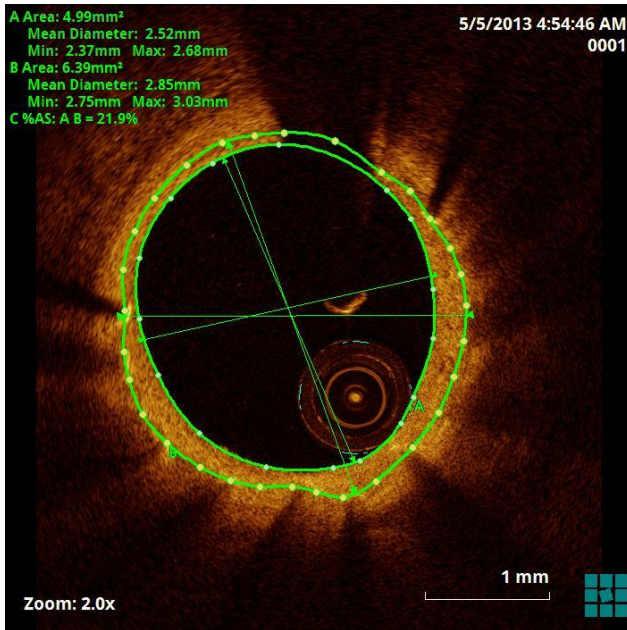
แผนภูมิที่ 4.5 แสดงค่าเส้นผ่าศูนย์กลางของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดเมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้งชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากภาพ OCT

Minimal luminal diameter (mm)

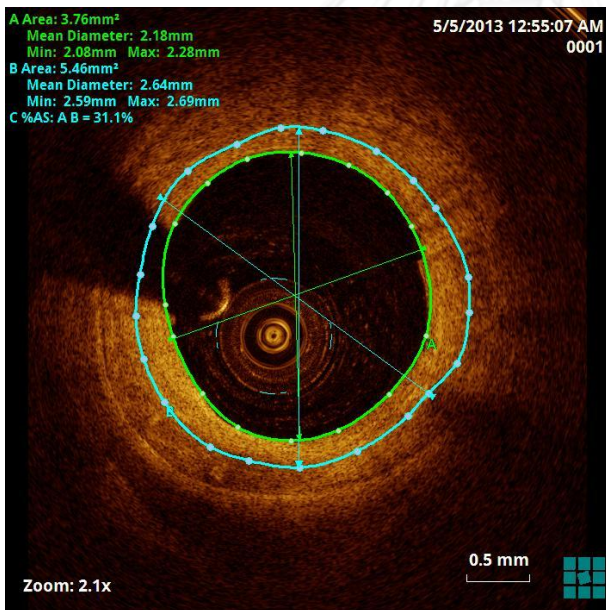
Type/segment	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
PropulxarI	3	1.2867	1.12434	.00	2.08
PropulxarII	3	2.1400	.20664	1.97	2.37
PronovaXR	6	2.2167	.34864	1.75	2.61
Total	12	1.9650	.67915	.00	2.61

ตารางที่ 4.7 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของค่าเส้นผ่าศูนย์กลางของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดซึ่งใช้วิธีการประเมินภาพ OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด ในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน

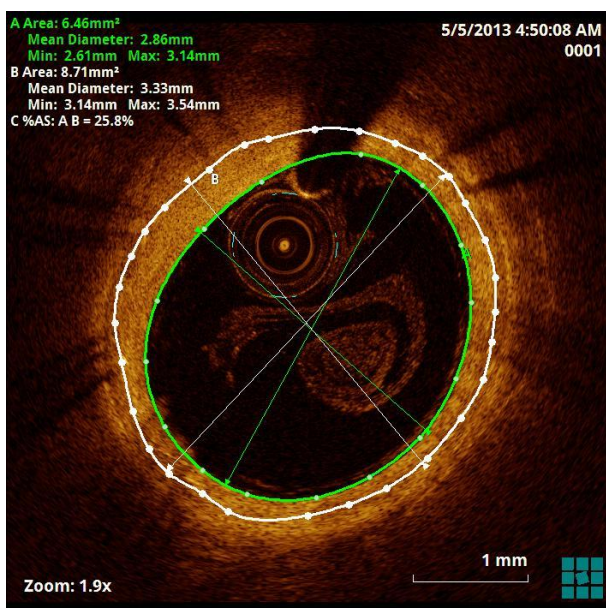
สรุปคือเมื่อใช้วิธีการประเมินภาพ OCT เพื่อติดตามภายหลังจากใส่ขดลวดไปนาน 3 เดือนพบว่า ขดลวด PropulxarII มีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจโดยเฉลี่ยน้อยที่สุดคือน้อยกว่า PropulxarI และน้อยกว่า PronovaXR โดย PropulxarII มีค่าที่ต่ำที่สุดของการตีบอยู่ที่ 22 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ PropulxarII ยังมีค่าพื้นที่ความหนาตัวเพิ่มขึ้นของผนังหลอดเลือดด้านในต่อขดลวด, ค่าพื้นที่หน้าตัดของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุด และค่าเส้นผ่าศูนย์กลางของรูของหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ตีบแคบที่สุดในเกณฑ์ที่ดีกว่า PropulxarI แต่ไม่แตกต่างจาก Pronova XR



Follow up Propulxar II at 3 month



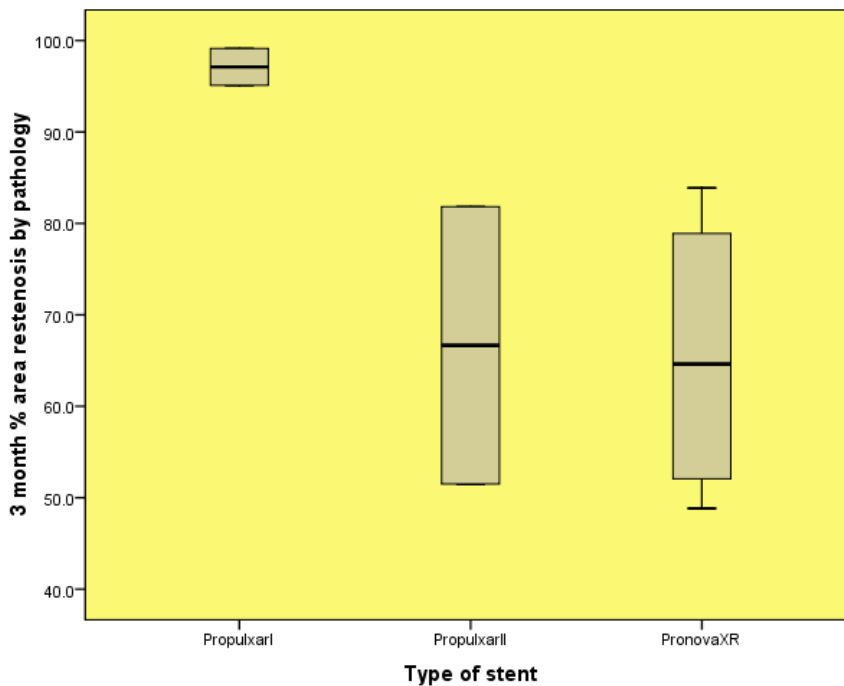
Follow up Propulxar I at 3 month



Follow up PronovaXR at 3 month

ภาพที่ 4.11 แสดงวิธีการวัดดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจจากภาพOCTภายหลังจากการใส่ขดลวดPropulxarII ,Propulxar I และ PronovaXR ตามลำดับโดยติดตามหลังใส่ขดลวดไปเป็นระยะเวลานาน 3 เดือน

4.3 การดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจภายหลังจากการใส่ขดลวดด้วยการวัดหลอดเลือด (Vessel morphometry) จากชิ้นเนื้อพยาธิ โดยพยาธิแพทย์ที่เชี่ยวชาญเฉพาะ รวมไปถึงการศึกษาความหนาตัวของหลอดเลือด การมีลิ้มเลือดอุดตัน และการอักเสบของหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือน



แผนภูมิที่ 4.6 แสดงเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจโดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา (Histopathology) ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดไปเป็นระยะเวลา3เดือน

3 month percent stenosis from patho

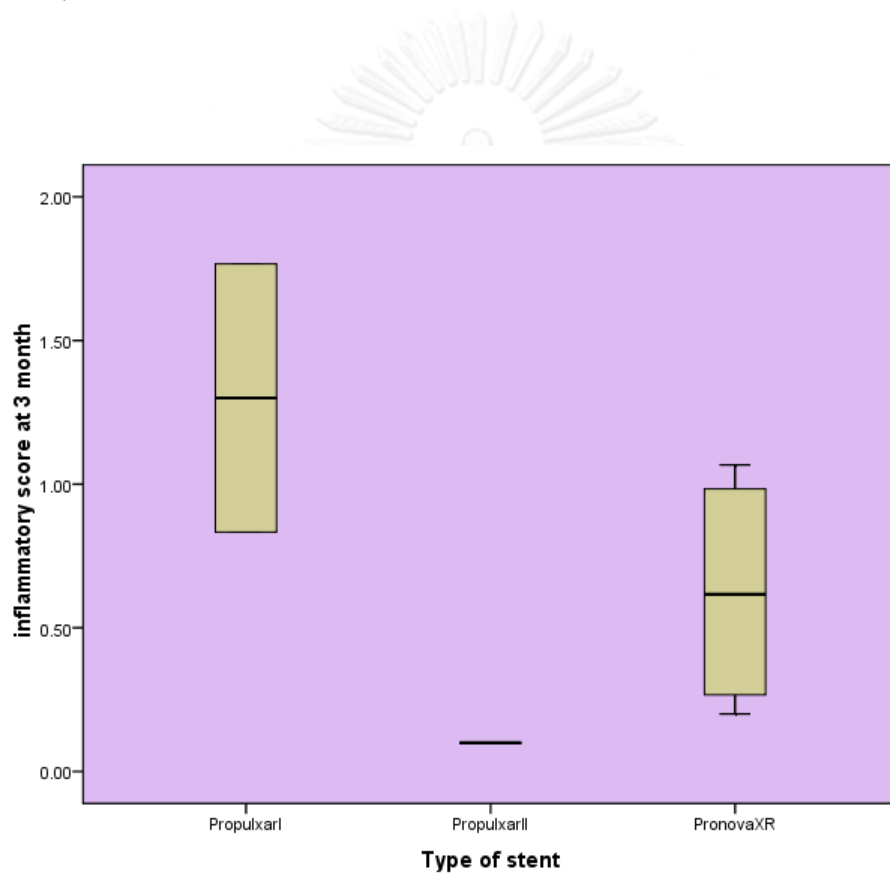
Type of stent	N	Minimum	Maximum	Median
Propulxar I	2	95.1	99.1	97.117
Propulxar II	2	51.5	81.8	66.667
Pronova XR	4	48.8	83.9	64.617
Total	8	48.8	99.1	77.867

ตารางที่ 4.8 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา(Histopathology)ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา3เดือน

หมายเหตุ เนื่องจากมีหมู2ตัว รวมเส้นเลือด4เส้นที่ถูกนำไปตัดชิ้นเนื้อของหลอดเลือดหัวใจส่วนที่เคยใส่ขดลวดไว้เพื่อประเมินคุณภาพหลอดเลือดผ่านกล้อง Electron microscope ดังนั้นจึงมี

จำนวนรวมของตาราง 3month percent stenosis from patho เพียง8เส้นเท่านั้น

สรุปคือเมื่อใช้วิธีดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจด้วยวิธีการวัดหลอดเลือด (Vessel morphometry) จากชิ้นเนื้อพยาธิ(Histopathology) เพื่อติดตามภายหลังจากการใส่ขดลวดไปนาน3เดือน พบว่า ขดลวดPropulxarII มีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจโดยเฉลี่ยน้อยกว่ากว่าPropulxarI แต่ไม่แตกต่างจากPronava XR



แผนภูมิที่ 4.7 แสดงปริมาณการอักเสบของหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดชนิดต่างๆ โดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา

Inflammation was scored at each stent strut using a scale from 0 to 5 (with 0 for 0 to 25 surrounding inflammatory cells, 1 for 25 to 50, 2 for 50 to 100, 3 for 100 to 150, 4 for 150 to 200, and 5 for >_200 surrounding inflammatory cells).

3 month vascular inflammation score

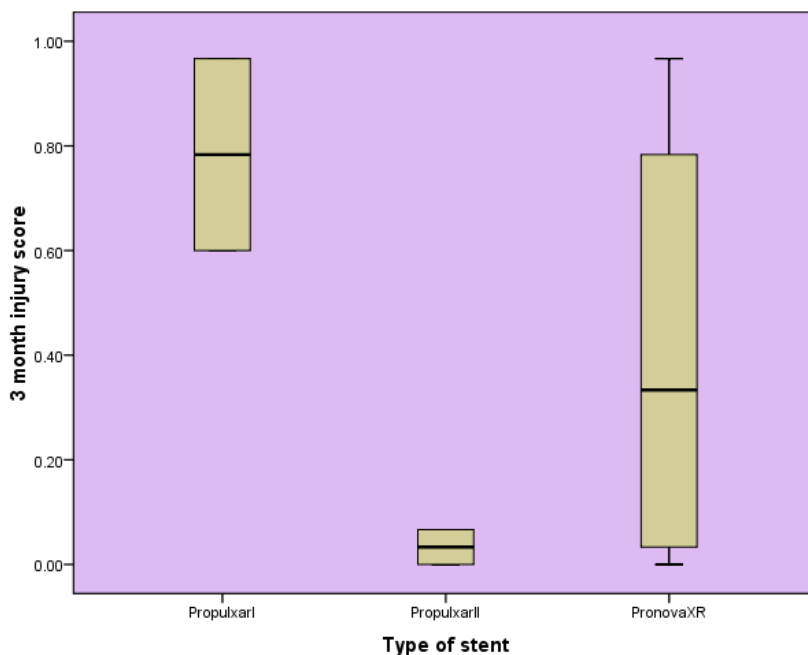
Type of stent	N	Minimum	Maximum	Median
Propulxar I	2	.83	1.77	1.3000
Propulxar II	1	.10	.10	.1000
Pronova XR	4	.20	1.07	.6167
Total	7	.10	1.77	.8333

ตารางที่ 4.9 แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของคะแนนการอักเสบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา(Histopathology) ภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด ในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา 3 เดือน

Inflammation was scored at each stent strut using a scale from 0 to 5 (with 0 for 0 to 25 surrounding inflammatory cells, 1 for 25 to 50, 2 for 50 to 100, 3 for 100 to 150, 4 for 150 to 200, and 5 for >_200 surrounding inflammatory cells).

หมายเหตุ เนื่องจากมีหมู่มว 2 ตัว รวมเส้นเลือด 4 เส้นที่ถูกนำไปตัดชิ้นเนื้อของหลอดเลือดหัวใจส่วนที่เคยใส่ขดลวดไว้เพื่อประเมินคุณภาพหลอดเลือดผ่านกล้อง Electron microscope และมีปัญหาการย้อมสีอยู่หนึ่งเส้น ดังนั้นจึงมีจำนวน N รวมของตาราง 3 month vascular inflammation from patho เพียง 7 เส้นเท่านั้น

โดยเซลล์ที่พบในการอักเสบส่วนใหญ่เป็น neutrophil และไม่พบเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นเช่น eosinophil เลย โดยสรุปพบการอักเสบของหลอดเลือดที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิด Propulxar II น้อยกว่า Propulxar I และ Pronova XR ซึ่งสอดคล้องไปกับเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจ



แผนภูมิที่ 4.8 แสดงปริมาณการบาดเจ็บของหลอดเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา โดยมีหลักการให้คะแนนดังนี้

The vessel injury score was determined by the method used by Schwartz et al.. In brief, the degree of injury at each wire site was assessed as: Grade 0 .IEL intact with mediacompressed; Grade 1 .IEL lacerated with mediacompressed; Grade 2 .IEL and media lacerated with the EEL intact; or Grade 3 .EEL lacerated. A mean injury score and morphometric parameters were calculated for each stented arterial segment

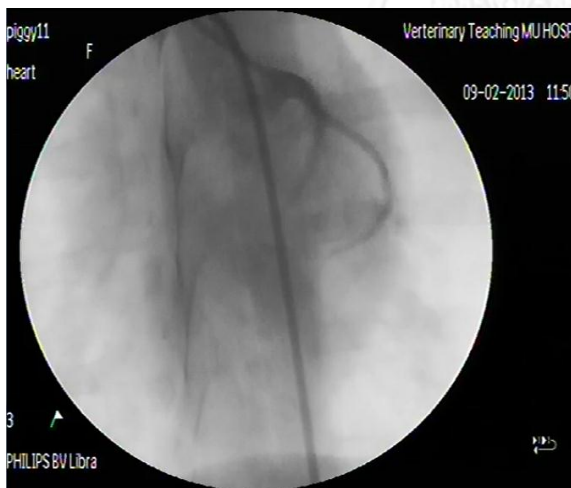
3 month vascular injury score

Type of stent	N	Minimum	Maximum	Median
Propulxar I	2	.60	.97	.7833
Propulxar II	2	.00	.07	.0333
Pronova XR	4	.00	.97	.3333
Total	8	.00	.97	.3333

ตารางที่ 4.10แสดงผลค่าต่ำสุด สูงสุด และค่ากลางของคะแนนการบาดเจ็บของหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งใช้วิธีการวัดจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา(Histopathology)ภายหลังใส่ขดลวดทั้ง3ชนิดในหลอดเลือดหัวใจไปเป็นระยะเวลา3เดือนโดยมีหลักการให้คะแนนดังนี้

The vessel injury score was determined by the method used by Schwartz et al.. โดยแนวทางการให้คะแนน degree of injury มีดังต่อไปนี้: Grade 0 .IEL intact with mediacompressed; Grade 1 .IEL lacerated with mediacompressed; Grade 2 .IEL and media lacerated with the EEL intact; or Grade 3 .EEL lacerated. A mean injury score and morphometric parameters were calculated for each stented arterial segment

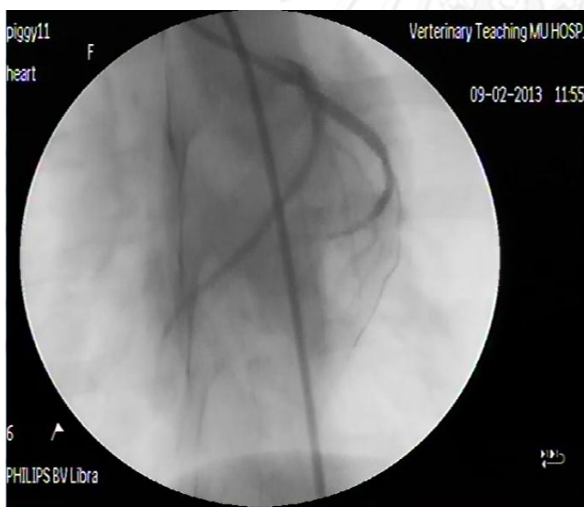
หมายเหตุ เนื่องจากมีหมู2ตัว รวมเส้นเลือด4เส้นที่ถูกนำไปตัดชิ้นเนื้อของหลอดเลือดหัวใจส่วนที่เคยใส่ขดลวดไว้เพื่อประเมินคุณภาพหลอดเลือดผ่านกล้อง Electron microscope ดังนั้นจึงมีจำนวนรวมของตาราง 3month vascular injury score from patho เพียง8เส้นเท่านั้น



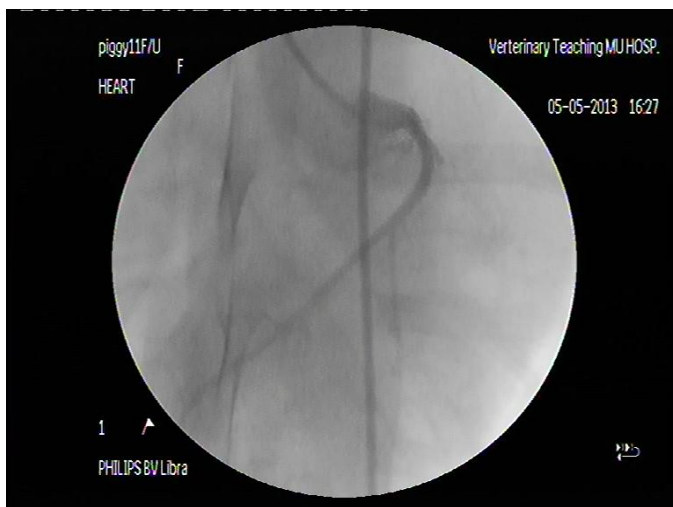
ภาพที่ 4.12แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ(coronary artery angiogram)Left coronary system ของหมูตัวที่11 โดย แสดงภาพของเส้นเลือดปรกติก่อนที่จะใส่ขดลวด



ภาพที่ 4.13 แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery angiogram) Left coronary system ของหมูตัวที่ 11 แสดงภาพเส้นเลือดขณะที่กำลัง Inflate balloon เพื่อใส่ขดลวดลงบน proximal part of circumflex artery ซึ่งคาดว่า overinflate คือถ่างขยายหลอดเลือดมากเกินไป



ภาพที่ 4.14 แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery angiogram) Left coronary system ของหมูตัวที่ 11 แสดงภาพขนาดหลอดเลือดภาพหลังการใส่ขดลวดแล้ว ซึ่งจะสังเกตเห็นว่า ส่วนที่ใส่ขดลวดมีขนาดเส้นเลือดที่ใหญ่กว่าของเดิม



ภาพที่ 4.15 แสดงภาพการฉีดสีเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery angiogram) Left coronary system ของหมูตัวที่ 11 โดยแสดงภาพการฉีดสีซ้ำภายหลังจากเวลาผ่านไปนาน 3 เดือน ซึ่งพบว่า มีการอุดตันของเส้นเลือด 100 เปอร์เซ็นต์ในตำแหน่งเดียวกับที่ใส่ขดลวด

ดังนั้นจึงสามารถอธิบายได้ว่า การที่พบมีภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วน lateral posterior wall ขาดเลือดนั้นไม่ได้เกิดจากปัจจัยของชนิดขดลวด แต่เกิดจาก Procedural related (overinflate balloon) ทำให้ vascular injury, vascular inflammation และเกิด stent thrombosis ขึ้น

โดยสรุป พบการอุดตันของหลอดเลือดที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิด

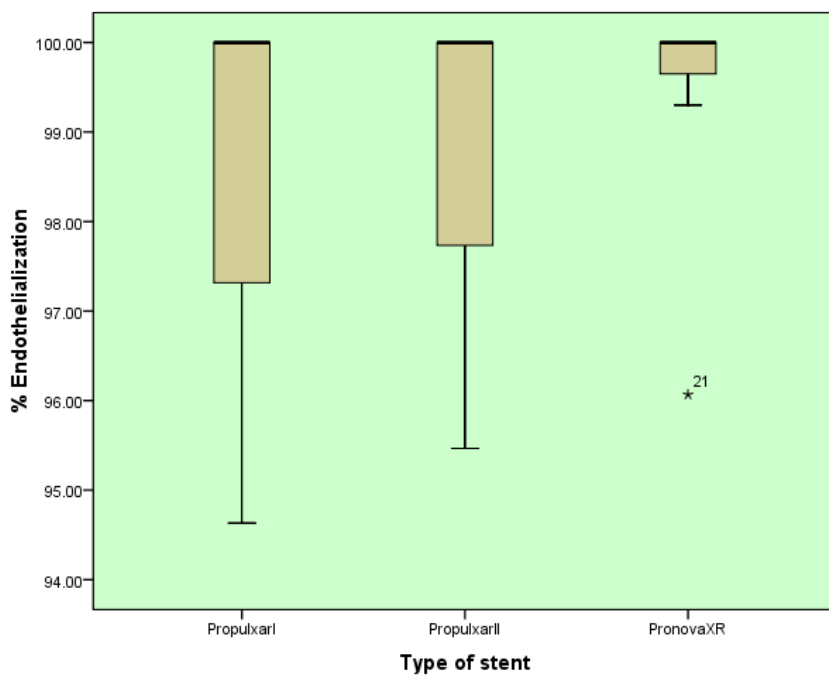
Propulxar II น้อยกว่า Propulxar I และ Pronova XR ซึ่งสอดคล้องไปกับเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจ อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนหมูที่ทดลองอาจน้อยเกินไปนอกจากนี้อาจเป็นไปได้ว่าที่ Propulxar I พบมีการอักเสบ และบาดเจ็บของเส้นเลือดมากกว่าชนิดขดลวดชนิดอื่นๆ

เนื่องจาก Procedural related ได้แก่พบเปอร์เซ็นต์ stent malapposition มากกว่าและ ยังพบมี balloon angiography over inflation ซึ่งสอดคล้องไปกับภาพพยาธิวิทยาที่มีการทะลุของขดลวด ออกไปนอกชั้น intimal elastic lamina ของหมูที่ทำการศึกษาดัวที่ 11 (ซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิด Propulxar I ไว้ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) และพบมีภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วน lateral posterior wall ขาดเลือด

		Typestent			Total
		PropulxarI	PropulxarII	PronovaXR	
malapposition	Count	2	2	4	8
	% within Typestent	33.3%	33.3%	33.3%	33.3%
No	Count	0	3	8	11
	% within Typestent	.0%	50.0%	66.7%	45.8%
Yes	Count	2	1	0	3
	% within Typestent	33.3%	16.7%	.0%	12.5%
Over inflate	Count	2	0	0	2
	% within Typestent	33.3%	.0%	.0%	8.3%
Total	Count	6	6	12	24
	% within Typestent	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

ตารางที่ 4.11 แสดงเปอร์เซ็นต์การเกิดstent malapposition และ stent over inflation เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้การประเมินจากภาพชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา

โดยสรุปจากตารางดังกล่าวพบว่า เปอร์เซ็นต์การเกิดstent malapposition และ stent over inflation พบใน PropulxarI สูงกว่าใน PropulxarII และ PronovaXR



แผนภูมิที่ 4.9 แสดงเปอร์เซ็นต์ Endothelialization เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากชั้นเนื้อพลาอิวิทียา

(vessel morphometry) by tracing the perimeter of the lumen (i.e. edge of the neointimal) and compared to the total length of all uncovered stent struts.

Mean endothelialization

Type of stent	N	Minimum	Maximum	Median
Propulxar I	4	94.6	100.0	100.000
Propulxar II	3	95.5	100.0	100.000
Pronova XR	8	96.1	100.0	100.000
Total	15	94.6	100.0	100.000

ตารางที่ 4.12 ตารางแสดงเปอร์เซ็นต์ Endothelialization เมื่อเวลาผ่านไป 3 เดือนภายหลังจากใส่ขดลวดทั้ง 3 ชนิด โดยใช้วิธีการวัดจากชั้นเนื้อพลาอิวิทียา (vessel morphometry)

หมายเหตุ เนื่องจากมีหมู2ตัว รวมเส้นเลือด4เส้นที่ถูกนำไปตัดชิ้นเนื้อของหลอดเลือดหัวใจส่วนที่
เคยใส่ขดลวดไว้เพื่อประเมินคุณภาพหลอดเลือดผ่านกล้อง Electron microscope และมีเส้นเลือด
หนึ่งเส้นที่มีปัญหาการร่อบดงนั้นจึงมีจำนวนNรวมของตาราง mean endothelialization from
patho เพียง15 จาก20เส้นเท่านั้น

โดยสรุปพบ 100% Endothelializationในขดลวดทุกชนิดที่ 2 เดือน
โดยที่ 1 เดือนพบมี95-100% endothelializationในขดลวดทุกชนิด(Propulsar I , Propulsar II
และ Pronova XR)และไม่พบหลักฐานของ stent thrombosis ในขดลวดทุกชนิด

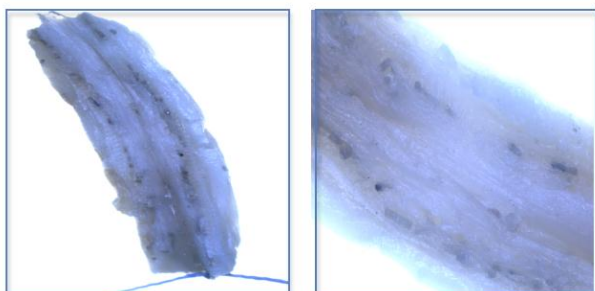
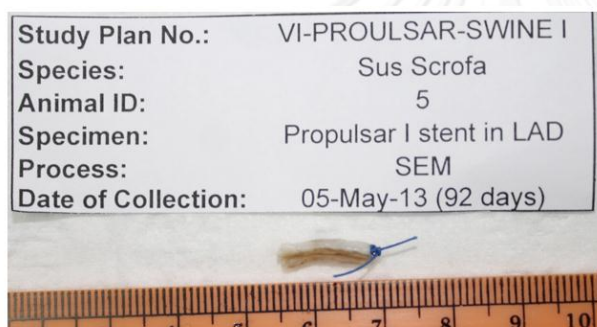


Figure 1A. Gross images of longitudinally cut Propulsar I stented porcine left anterior descending coronary artery.

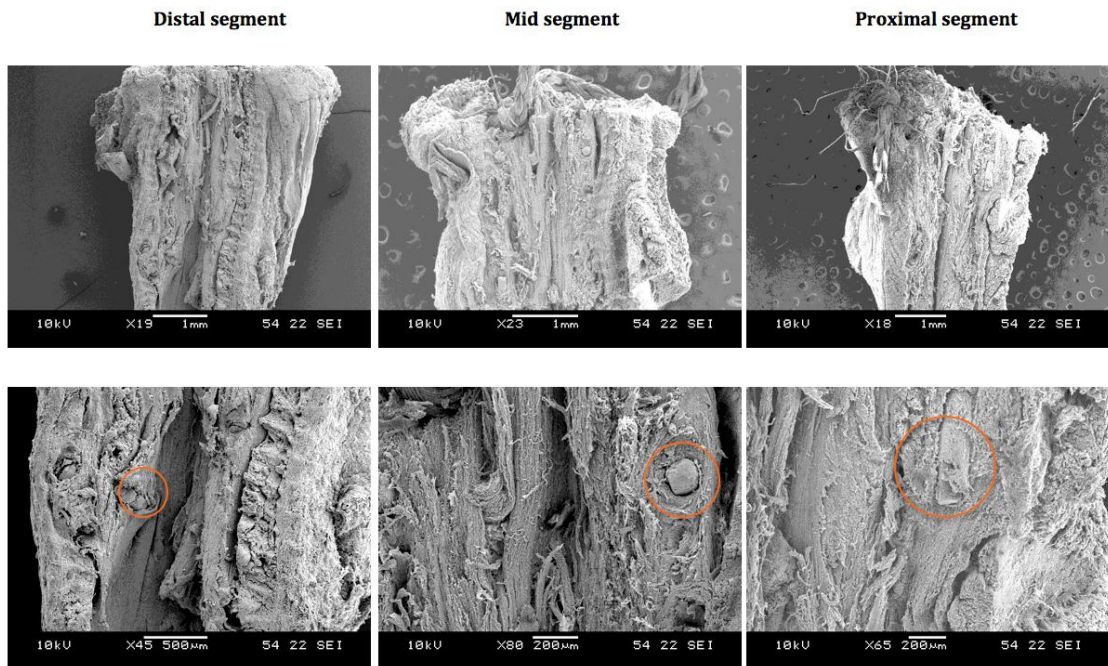


Figure 1B. Scanning electron microscopy images of Propulsar I stented vessel. Putative stent wires highlighted with rough and uneven luminal surface of vessel.

ภาพที่ 4.16 แสดงลักษณะพื้นผิวด้านในของหลอดเลือดหมูที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิด Propulsar I มานาน 3 เดือน ซึ่งถูกตัดตามแนวยาวและถ่ายเป็นภาพขยายด้วยกำลังขยาย 18-80 เท่าผ่านกล้อง Electron microscope

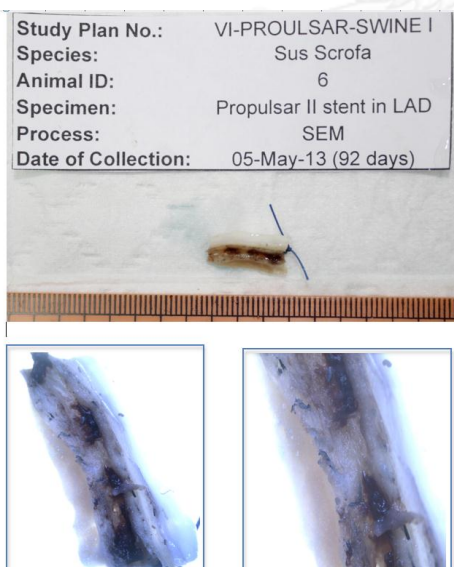


Figure 3A. Gross images of longitudinally cut Propulsar II stented porcine left anterior descending coronary artery.

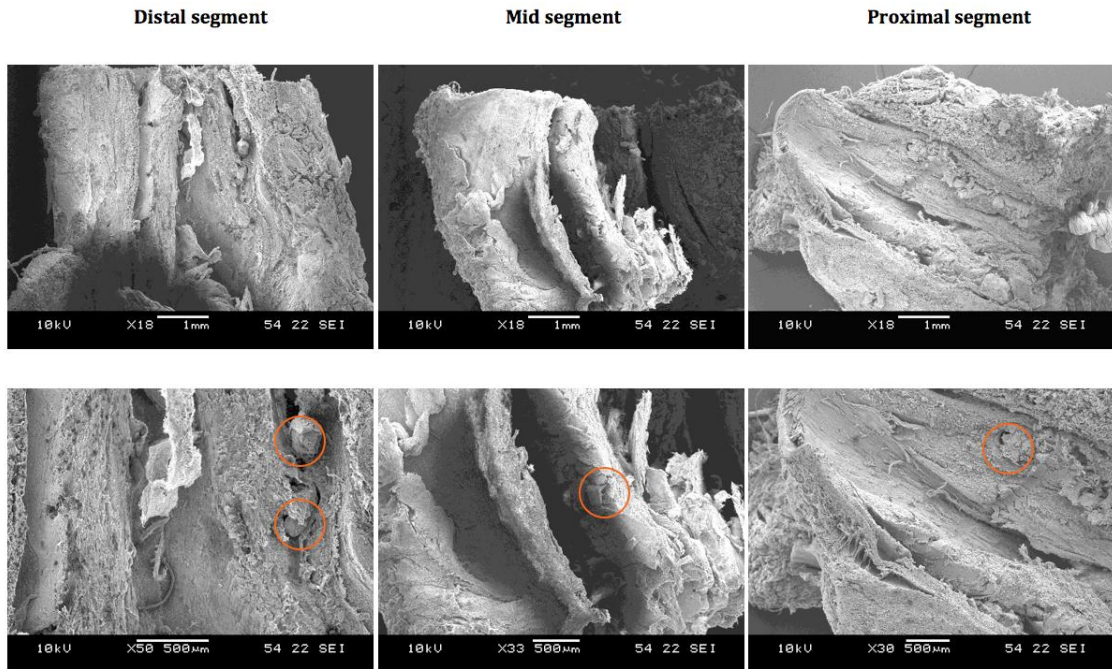


Figure 3B. Scanning electron microscopy images of Propulsar II stented vessel. Putative stent wires highlighted with rough and uneven luminal surface of vessel.

ภาพที่ 4.17 แสดงลักษณะพื้นผิวด้านในของหลอดเลือดหมูที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิด Propulsar II มานาน 3 เดือน ซึ่งถูกตัดตามแนวยาวและถ่ายเป็นภาพขยายด้วยกำลังขยาย 18-50 เท่าผ่านกล้อง Electron microscope

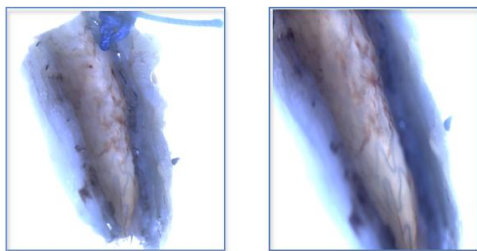
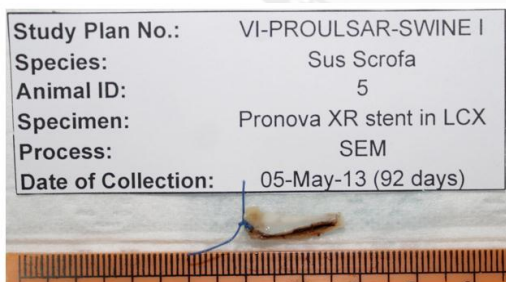


Figure 2A. Gross images of longitudinally cut Pronova XR stented porcine left circumflex coronary artery.

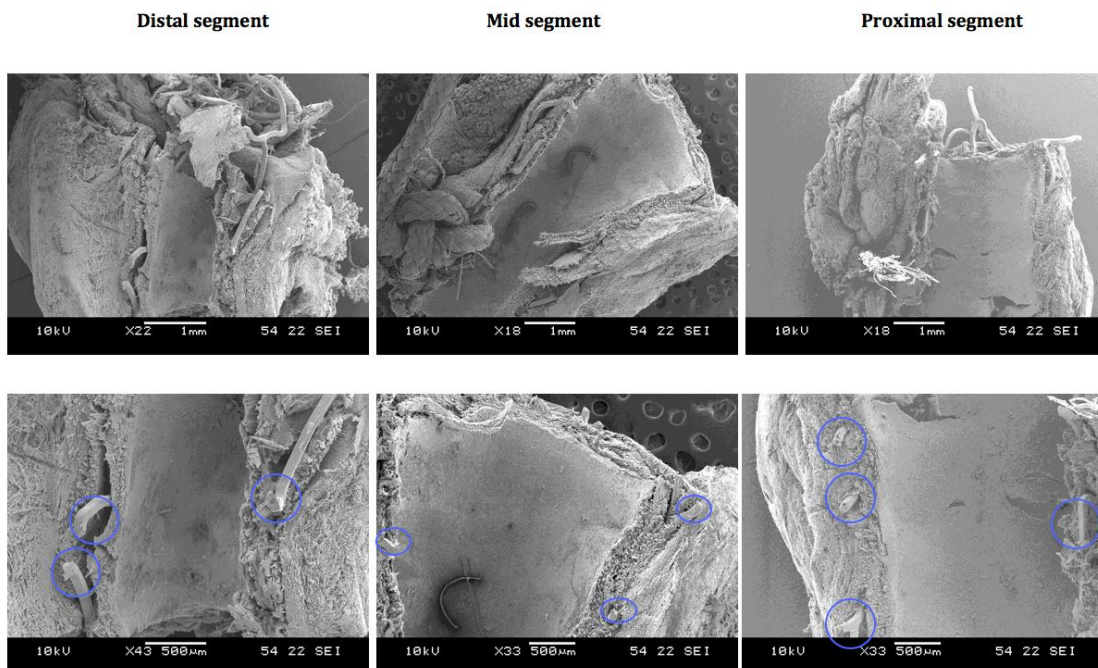


Figure 2B. Scanning electron microscopy images of Pronova XR stented vessel. Stent wires highlighted beneath a smooth and evenly endothelialized luminal surface.

ภาพที่ 4.18 แสดงลักษณะพื้นผิวด้านในของหลอดเลือดหมูที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิด Pronova XR มานาน 3 เดือน ซึ่งถูกตัดตามแนวยาวและถ่ายเป็นภาพขยายด้วยกำลังขยาย 18-50 เท่าผ่านกล้อง Electron microscope

จะเห็นว่าพื้นผิวของเส้นเลือดทั้งชนิดที่ใส่ Propulzar I , Propulzar II และ Pronava XR มี Full Endothelialization มาปกคลุมขดลวดอยู่ทั้งหมดที่เวลา 3 เดือน แต่พบว่า Propulzar I มีพื้นผิวที่ขรุขระมากกว่า Propulzar II และ Pronava XR ตามลำดับ ซึ่งเกิดมาจากมี neointimal hyperplasia ที่มากกว่านั่นเอง อย่างไรก็ตามเนื่องจากทำการตัดด้านแนวยาว จึงไม่สามารถประเมินเปอร์เซ็นต์ตัวเลขของการตีบหลอดเลือดของหมูตัวนี้ได้

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่าขดลวดทั้ง3ชนิด ได้แก่ Propulxar I, Propulxar II, Pronova XR มี Feasibility ที่ดีคือมี Overall of Stent Performance ที่ดีเยี่ยมทั้งในแง่ของการนำใส่ขดลวดในหลอดเลือด การรักษาสภาพและโครงสร้างของหลอดเลือด ยกเว้น Radiopacity of Stent Marker ของ Propulxar I, Propulxar II ซึ่งดูต่ำกว่า Pronova XR และยังพบว่าขดลวดทั้ง3ชนิด ได้แก่ Propulxar I, Propulxar II, Pronova XR มีเปอร์เซ็นต์การประสบความสำเร็จระหว่างทำการสวนหัวใจและหลอดเลือดโดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนภายใน24 ชั่วโมงหลังทำการหัตถการ สูงถึง100 เปอร์เซ็นต์

ส่วนในเรื่องของความปลอดภัย(Safety)นั้นสรุปคือขดลวดทั้ง3ชนิดประสบความสำเร็จในการทำการสวนหัวใจและหลอดเลือดโดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังทำการหัตถการ24 ชั่วโมงเลย นอกจากนี้ยังไม่พบfatal myocardial infarctionเลยในขดลวดทั้ง3ชนิด และไม่พบ nonfatal myocardial infarction จาก ขดลวดPropulxar II อีกด้วย ในขณะที่ Propulxar I พบ nonfatal myocardial infarction 20% (เส้นเลือด1เส้นจากทั้งหมด5 เส้น ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าสาเหตุอาจเกิดจาก procedural technique) ส่วนในกลุ่ม Pronova XR พบ nonfatal myocardial infarction 10 % (เส้นเลือด1เส้นจากทั้งหมด10 เส้น) ดังนั้นโดยสรุปPropulxar II จึงดูเหมือนว่าจะมีความปลอดภัยมากกว่าPropulxar I และProNOVAXR

ส่วนในเรื่องของความสามารถในการสลายตัวของขดลวดนั้นเมื่อติดตามไป 3 เดือน พบว่า Propulxar I และ Propulxar II เริ่มเห็นการสลายตัวที่เวลาผ่านไป 2 เดือน

ส่วนในเรื่องของประสิทธิภาพของขดลวดนั้นสรุปคือเมื่อใช้วิธีการประเมินภาพ coronary artery angiogram ด้วยสายตาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการสวนหัวใจและหลอดเลือดเพื่อติดตามภายหลังจากใส่ขดลวดไปนาน3เดือน พบว่า ขดลวดPropulxar II ไม่พบมีการตีบหลอดเลือด

เลือดหัวใจมากกว่า50%เลย ในขณะที่PropulxarI พบมี2 ใน 5 เส้นที่พบมีการตีบหลอดเลือดหัวใจมากกว่า50%ภายหลังจากเวลาผ่านไป3เดือน อย่างไรก็ตามการกะประมาณด้วยสายตามีข้อเสียคือไม่แม่นยำและคลาดเคลื่อนมาก และเป็นการวัดเปรียบเทียบขนาดlumen (luminogram) ใน2 มิติ ไม่สามารถวัดความหนาผนังหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น(Intimal hyperplasia)ได้

แต่ถ้าหากใช้วิธีการประเมินภาพOCTเพื่อติดตามภายหลังจากการใส่ขดลวดไปนาน3เดือนพบว่า ขดลวดPropulxarII มีค่ามัธยฐานเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจ น้อยที่สุดคือ35% ซึ่งน้อยกว่าPropulxarI (59%)และน้อยกว่าPronovaXR (39%)

และถ้าหากใช้วิธีดูเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจด้วยวิธีการวัดหลอดเลือด(Vessel morphometry) จากชิ้นเนื้อพยาธิ(Histopathology)เพื่อติดตามภายหลังจากการใส่ขดลวดไปนาน3เดือน พบว่า ขดลวดPropulxarII มีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจโดยเฉลี่ยน้อยกว่าPropulxarI โดยมีค่ากลางการตีบอยู่ที่67เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่PropulxarI มีค่ากลางอยู่ที่ 97 เปอร์เซ็นต์

อย่างไรก็ตามการที่ค่าเปอร์เซ็นต์การตีบจากการวัดด้วยวิธีการวัดหลอดเลือด(Vessel morphometry) จากชิ้นเนื้อพยาธิ(Histopathology)มีค่าสูงมากกว่าการวัดด้วยOCTนั้น อาจเป็นเพราะสภาวะภายหลังจากการตายซึ่งทำให้แรงดันหลอดเลือดภายในลดลงกว่าตอนที่ยังมีชีวิต(Postmortem vascular collapsed) และการที่เปอร์เซ็นต์การตีบหลอดเลือดโดยการประเมินด้วยสายตาจากภาพcoronary artery angiogram มีค่าน้อยกว่าการประเมินด้วยวิธีการวัดจากOCT เนื่องจากเป็นการวัดเปรียบเทียบขนาดlumen (luminogram) ไม่สามารถวัดความหนาผนังหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น(Intimal hyperplasia)ได้ดังนั้นค่าที่ได้จากการวัดOCTจึงเป็นค่าที่น่าเชื่อถือและใกล้เคียงความจริงมากที่สุด

นอกจากนี้เรายังได้ข้อมูลที่สำคัญจากผลพยาธิวิทยา เกี่ยวกับการอักเสบ โดยเซลล์ที่พบในการอักเสบส่วนใหญ่เป็น neutrophil และไม่พบเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นเช่น eosinophil เลย โดยสรุปพบการอักเสบของหลอดเลือดที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิดPropulxar II น้อยกว่าPropulxar I และ Pronova XR ซึ่งสอดคล้องไปกับเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือด

หัวใจ คือถ้าหากหลอดเลือดยังมีการอักเสบมากเท่าไรก็ยังมีอัตราการเกิดการตีบของหลอดเลือดมากขึ้นเท่านั้น

อย่างไรก็ตามเนื่องจากหมู่ที่ทำการศึกษาดังที่แปด มีปัญหาในขั้นตอนการย้อมสีของชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาจึงทำให้ไม่สามารถประเมินคะแนนการอักเสบของหลอดเลือดได้และทำให้จำนวนในการศึกษาปัจจัยการอักเสบของPropulxar II ที่3 เดือน ลดน้อยลง ซึ่งอาจเพิ่มความคลาดเคลื่อนในการแปลผลได้บ้าง

นอกจากนี้เรายังพบการบาดเจ็บของหลอดเลือดที่ได้รับการใส่ขดลวดชนิด Propulxar II น้อยกว่า Propulxar I และ Pronova XR ซึ่งสอดคล้องไปกับเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจ โดยอาจเป็นไปได้ว่าที่ Propulxar I พบมีการอักเสบ และบาดเจ็บของเส้นเลือดมากกว่าขดลวดชนิดอื่นๆ เนื่องจาก Procedural related คือพบเปอร์เซ็นต์ stent malapposition มากกว่าและ ยังพบมี balloon angiography over inflation ซึ่งสอดคล้องไปกับภาพพยาธิวิทยาที่มีการทะลุของขดลวดออกไปนอกชั้น intimal elastic lamina ของหมู่ที่ทำการศึกษาดังที่11 (ซึ่งได้รับการใส่ขดลวดชนิดPropulxar I ไว้ที่ เส้นเลือด proximal Left circumflex artery) ทำให้พบมีภาวะผนังกล้ามเนื้อหัวใจส่วนlateral posterior wall ขาดเลือด

ส่วนในเรื่องEndothelialization โดยสรุปพบมี 100% Endothelializationในขดลวดทุกชนิด (Propulxar I , Propulxar II และ Pronova XR)ที่ 2 เดือนโดยที่ 1 เดือนพบมี95-100% endothelializationในขดลวดทุกชนิด (Propulxar I , Propulxar II และ Pronova XR) อีกทั้งไม่พบหลักฐานของ stent thrombosis ในขดลวดทุกชนิดอีกด้วย

สุดท้ายจากข้อมูลที่ได้จากการดูผ่านกล้อง Electron microscopeเพื่อดูพื้นผิวด้านในของเส้นเลือดทั้งชนิดที่ใส่Propulxar I , Propulxar II และ Pronova XRมานาน 3 เดือนพบมี Full Endothelialization คือปกคลุมขดลวดไว้ทั้งหมดที่เวลา 3 เดือน แต่พบว่า Propulxar I มีพื้นผิวที่ขรุขระมากกว่า Propulxar II และ Pronova XR ตามลำดับ ซึ่งเกิดมาจากมี neointimal hyperplasia ที่มากกว่านั่นเอง อย่างไรก็ตามเนื่องจากทำการตัดด้านแนวยาว จึงไม่สามารถประเมินเปอร์เซ็นต์ตัวเลขของการตีบหลอดเลือดของหมู่2ตัวนี้ได้

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่าทั้ง Propulxar I และ Propulxar II มี Feasibility ที่ดี คือมี Overall of Stent Performance ที่ดีเยี่ยมทั้งในแง่ของการนำใส่ขดลวดในหลอดเลือด การรักษาภาพและโครงสร้างของหลอดเลือด อีกทั้งประสบความสำเร็จระหว่างทำการสวนหัวใจและหลอดเลือดโดยที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนภายใน 24 ชั่วโมงหลังทำการหัตถการ สูงถึง 100 เปอร์เซ็นต์ โดยพบว่า Propulxar I และ Propulxar II เริ่มเห็นการสลายตัวไปที่เวลาผ่านไป 3 เดือน และพบว่า ขดลวดทุกชนิด (Propulxar I , Propulxar II และ Pronova XR) มี 100% Endothelialization ที่ 2 เดือน โดยที่ 1 เดือนพบมี 95-100% endothelialization อีกทั้งไม่พบหลักฐานของ stent thrombosis ในขดลวดทุกชนิด

แต่โดยภาพรวม Propulxar II มีความปลอดภัยมากกว่า Propulxar I คือ Propulxar II ไม่พบการทำให้เกิด myocardial infarction เลย ในขณะที่ Propulxar I พบ myocardial infarction 20% และมีประสิทธิภาพเหนือกว่า Propulxar I คือมีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดซึ่งวัดด้วย OCT ภายหลังจากใส่ขดลวดไปนาน 3 เดือน มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 29 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่ Propulxar I มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 40 เปอร์เซ็นต์

อภิปรายคาดว่าสาเหตุของการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และมี Neointimal hyperplasia , percent stenosis , injury vessel score, inflammation score ของ Propulxar I ที่มากกว่า Propulxar II นั้นอาจเนื่องมาจาก

1. Procedural related ซึ่งถือเป็นปัจจัยกวนที่สำคัญของการทดลองนี้ คือการที่ overinflate balloon ซึ่งเกิดขึ้นตั้งแต่ตอนแรกที่นำใส่ขดลวดลงบนหลอดเลือดหัวใจอันนำไปสู่การเกิด vascular injury , inflammation of vessel , neointimal hyperplasia และ ซึ่งจากตารางที่ 4.11 พบว่า เปอร์เซ็นต์การเกิด stent malapposition และ stent over inflation พบใน Propulxar I สูงกว่าใน Propulxar II และ Pronova XR ซึ่งถ้าหากได้มีการทำ vascular imaging ทันทีตั้งแต่ตอนแรกก็นำใส่ขดลวดลงบนหลอดเลือดก็น่าจะสามารถกำจัดปัจจัยกวนนี้ไปได้ทันที

2. Propulxar II ซึ่งใช้ยาเคลือบ 2 ชนิด ซึ่งมีกลไกการยับยั้งและป้องกันการตีบของหลอดเลือดที่แตกต่างกัน คือ Sirolimus ออกฤทธิ์ cytostatic และ paclitaxel ออกฤทธิ์ cytotoxic ร่วมกัน ส่งเสริมให้ ป้องกันการเกิด neointimal hyperplasia , percent in-stent re-stenosis , inflammation. โดยมีการศึกษาว่ายา sirolimus drug มีประสิทธิภาพในภาพในการ antiproliferative effect มากกว่า paclitaxel[34]

3. หากวิเคราะห์ข้อมูลโดยตัด(exclude) หมูตัวที่ injury จาก overinflate balloon พบว่า propulxar I ดูกราฟ Boxplot ค่า median ไม่แตกต่างจาก Propulxar II, ProNOVAXR อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นเพียง Pilot preclinical study ดังนั้นหากต้องการคำตอบเรื่อง efficacy ระหว่าง Propulxar I และ Propulxar II คงต้องทำการศึกษามีจำนวนประชากรเพิ่มมากกว่านี้ โดยนำข้อมูลจากงานวิจัยชิ้นนี้ไปเป็นพื้นฐานการคำนวณ sample size ต่อไป

Table 2	Possible Mechanisms of Restenosis After DES
Biological factors	
Drug resistance	
Hypersensitivity	
Mechanical factors	
Stent underexpansion	
Nonuniform stent strut distribution	
Stent fracture	
Nonuniform drug elution/deposition	
Polymer peeling	
Technical factors	
Barotrauma outside stented segment	
Stent gap	
Residual uncovered atherosclerotic plaques	

ตารางที่ 5.1 แสดงกลไกการตีบซ้ำของหลอดเลือด[33]

ข้อจำกัดของการทดลอง

1. การทดลองในสัตว์ทำให้ไม่สามารถควบคุมตัวแปรต่างๆ ให้เหมือนกันเต็มที่ เช่น การเจาะเลือดระดับไขมันซึ่งอาจมีผลต่อการอักเสบของหลอดเลือดและอัตราการตีบซ้ำของหลอดเลือด[35] หรือการดูดซึมของยาต้านเกร็ดเลือด การตี้อาต้านเกร็ดเลือด เป็นต้น

2. การศึกษานี้เป็นเพียง Pilot study หรือการศึกษานำร่อง ซึ่งจำนวนตัวอย่างที่ศึกษามี

น้อย (การศึกษานี้ใช้หมู10ตัวหรือดูเส้นเลือด20เส้นเท่านั้น) ทำให้มีความแตกต่างหรือvariation ค่อนข้างมาก ไม่สามารถบอกได้ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

3.ระยะเวลาในการติดตามการทดลองเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่เป็นข้อจำกัดของการทดลอง เนื่องจากผู้วิจัยไม่สามารถติดตามการทดลองนานถึง6เดือนได้ เนื่องจากมีหมูจะมีน้ำหนักตัว100 กิโลกรัมซึ่งเป็นปัญหาในการขนย้าย การเลี้ยงดู นอกจากนี้ถ้าติดตามไปจนถึง3เดือนโดยที่ขนาด หัวใจและหลอดเลือดมีการเจริญเติบโตขยายขนาดออกไป อาจทำให้ดูเหมือนว่าหลอดเลือดมีขนาดเล็กลง กลายเป็นปัญหาต่อการวิเคราะห์ผลการทดลองได้

4.เนื่องจากหมูที่ใช้ในการทดลองมีอายุ3-4เดือนเทียบได้กับคนในวัยเด็กคือยังไม่มี การเจริญของระบบสืบพันธุ์ดังนั้น จึงเปรียบเสมือนเป็นการทดลองในหลอดเลือดหัวใจเด็กและหลอดเลือดปอด ยังไม่มีโรค arterosclerosis ซึ่งทำให้ผลfeasibilityออกมาทำได้ดีโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน แต่ที่ทางผู้วิจัยเลือกอย่างนี้เพราะมีข้อจำกัดคือ ไม่สามารถทำการศึกษาในหมูวัยผู้ใหญ่ซึ่งมีน้ำหนักน้อยกว่ากิโลกรัมได้ เพราะลำบากต่อการเลี้ยงดูและการขนย้ายระหว่างการทดลอง อย่างไรก็ตามพบว่าแม้จะเป็นหลอดเลือดหมูวัยเด็กที่สุขภาพแข็งแรงและปกติ แต่เมื่อมี injury จากoverinflate พบว่าก็เกิด instent restenosis, neointimal hyperplasia ได้เช่นเดียวกัน

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ดังนั้นควรต้องมีงานวิจัยในคนเพื่อ ทดสอบผลการศึกษาต่อไป หรืออาจมีการศึกษาต่อยอดในแง่มุมอื่น ซึ่งทางผู้วิจัยขอเสนอแนวทาง ดังต่อไปนี้

1. ออกแบบงานวิจัยที่มีจำนวนคนทดลองและระยะเวลาของการศึกษาเพิ่มขึ้นโดยมีการ คำนวณsample size ซึ่งอาจใช้ข้อมูลจากงานวิจัยชิ้นนี้ในการไปคำนวณ เพื่อศึกษา Safety Efficacy รวมไปถึง DegradabilityของPropulxar II ต่อไป
2. ควรใช้OCTทั้งในช่วงก่อนและหลังใส่หลอดเลือดทันที รวมไปถึง ในระยะการติดตามผล เพื่อที่จะได้ทราบว่าไม่มี Procedural related complicationเช่นmalapposition จาก

overinflateหรือunderinflateอันจะส่งผลให้เกิดvascular injury , inflammation reaction และvascular restenosisรวมไปถึงstent thrombosisซึ่งนำไปสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย แต่เป็นผลที่เกิดจากขดลวดเช่น การที่ขดลวดคลายตัวได้ทำให้เกิดlocal inflammations ได้หรือไม่

3. ใช้OCT เพื่อประเมินว่าที่3-6 เดือนในคนปรากฏ complete endothelialization เหมือนที่พบในงานวิจัยpreclinical study ขึ้นนี้หรือไม่ รวมถึงหาระยะเวลาที่ขดลวดคลายหายไปหมด ซึ่งอาจนำไปสู่การสามารถลดระยะเวลาการกินยาต้านเกร็ดเลือด2 ชนิดจากหนึ่งปี เหลือเพียง6 เดือนเป็นต้น
4. ควรควบคุมตัวแปรควนให้เหมือนกันทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง เช่น เจาะเลือดดูระดับไขมันและรักษาโดยให้ยาลดไขมัน statinให้ได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด เป็นต้น
5. Stent profile ของ propulzar มี stut thickness (90 micron)บางกว่า , crossing profile (1.2mmg)เล็กกว่า ของการทดลองก่อนหน้านี้ เช่น AMS, DREAM หรือ BVS นอกจากนี้ยังมี radial strength ที่ดีกว่า bioabsorbable polymer stent (BVS)[18] จึงน่าจะสามารถนำไปใช้ศึกษาที่บรรอยโรคที่ซับซ้อนได้เช่น calcified lesion, left main และ bifurcation
6. เพิ่มradiopaque markers ที่ปลายทั้งสองข้างของstent เพื่อให้สามารถเห็นตำแหน่งหลอดเลือดที่เคยได้รับการใส่ขดลวดไว้ได้ เวลาที่มาทำการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจติดตามในภายหลัง
7. ควรมีการเจาะระดับยา paclitaxel และ sirolimus รวมไปถึงระดับ Magnesium ในเลือดระหว่างการทดลองเป็นระยะด้วยว่า การดูดซึมยาและการสลายของขดลวดแมกนีเซียมนั้น ไม่ได้ทำให้ระดับยาและระดับแมกนีเซียมนั้นอยู่ในระดับที่เป็นอันตรายต่อมนุษย์
8. ควรมีการเจาะระดับยา antiplatelet และ platelet function โดยเฉพาะคนที่มีปัญหา stent thrombosis , ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย เพื่อที่จะได้วิเคราะห์ได้ว่าเกิดจาก

ขดลวด หรือเกิดจากปัจจัยของตัวบุคคลที่มีการดูดซึมยา antiplatelet หรือมีภาวะ platelet resistance ด้วยหรือไม่เป็นต้น

9. จากการศึกษาหนูช่วงเดือนที่1และ2 ซึ่งมีอยู่ทั้งหมด4ตัวนั้น พบว่าขดลวดยังไม่สลายตัว และเห็นการเกิด instent restenosis, neointimal hyperplasia เริ่มพัฒนา มาเป็นลำดับ ซึ่งที่ออกแบบการทดลองเช่นนี้เนื่องจาก เป็นการศึกษา preclinical แรกของขดลวดชนิดนี้ ซึ่งที่ผู้วิจัยยังไม่แน่ใจว่าถ้าติดตามการศึกษาทั้งหมดที่3เดือน ขดลวดจะสลายหายไปหมดแล้วหรือไม่ จึงต้องการดูเป็นระยะที่เดือนที่1และ2อย่างละ1ตัวตามลำดับ อย่างไรก็ตามถ้าหากมีการศึกษา preclinical study phase ในขดลวดชนิดนี้ อีก ทางผู้วิจัยแนะนำว่าให้ติดตามการทดลองทั้งหมดที่3เดือนได้ทั้งหมด เพื่อที่จะได้มีจำนวนสัตว์ทดลองในการคำนวณสถิติเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย

1. De Luca, G., et al., *Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials*. Archives of internal medicine, 2012. **172**(8): p. 611-21; discussion 621-2.
2. Buchanan, G.L., S. Basavarajiah, and A. Chieffo, *Stent thrombosis: incidence, predictors and new technologies*. Thrombosis, 2012. **2012**: p. 956962.
3. Carlos M. Campos , T.M., Javaid Iqbal , Ya-Jun Zhang , and H.M.G.-G. Yoshinobu Onuma *Bioresorbable Drug-Eluting Magnesium-Alloy Scaffold for Treatment of Coronary Artery Disease*. Int. J. Mol. Sci., 2013. **14**: p. 24492-24500
4. Stefanini, G.G., et al., *Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials*. European heart journal, 2012. **33**(10): p. 1214-22.
5. Ma, F., et al., *Nanocomposites of poly(l-lactide) and surface modified magnesia nanoparticles: Fabrication, mechanical property and biodegradability*. Journal of Physics and Chemistry of Solids, 2011. **72**(2): p. 111-116.
6. Legutko, J., et al., *A clinical evaluation of the ProNOVA XR polymer-free sirolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (EURONOVA XR I study)*. Indian Heart J, 2013. **65**(4): p. 388-94.

7. Tina L. Pinto Slottowa, R.P., Teruo Okabea, David Hellingaa, Rachel J. Lovecb, and A.B.B. Fermin O. Tioc, Ron Waksmana, *Optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging of bioabsorbable magnesium stent degradation in porcine coronary arteries*. Cardiovascular Revascularization Medicine 2009. **9**: p. 248-254.
8. Raimund Erbel, C.D.M., Jozef Bartunek, Johann Bonnier, Bernard de Bruyne, Franz R Eberli, Paul Erne, Michael Haude, Bernd Heublein,* and C.I. Mark Horrigan, Dirk Böse, Jacques Koolen, Thomas F Lüscher, Neil Weissman, Ron Waksman, *Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial*. Lancet 2007. **369**: p. 1869-75.
9. R Waksman, R.P., E Wittchow, S Hartwig, C Harder, R Rohde, and A.A. B Heublein 1, K-H Waldmann, A Haverich, *Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium-alloy stent in porcine coronary arteries: morphometric analysis of a long-term study*. Cardiovascular Revascularization Medicine 2006. **7**: p. 81-126.
10. Eberhard Grube, M., * Bernard Chevalier, MD,† Peter Smits, MD, PHD,‡, et al., *The SPIRIT V Study*. J Am Coll Cardiol Intv, 2011(4): p. 168-75.
11. [<obstructive coronary artery disease.pdf>](#).
12. *Safety and efficacy of cobalt chromium alloy based sirolimus-eluting stent with bioabsorbable polymer in porcine model*. Chin Med J, 2012. **125**(6): p. 983-9.
13. ROBERT S . SCHWARTZ, M., FACC, KENNETH C . HUBER, MD, JOSEPH G . MURPH'r, MB,, M. WILLIAM D . EDWARDS, FACC, ALLAN R . CAMRUD, RN,, and B.F.D.R.H. RONALD E . VLIETSTRA . MB, MD, FACC, *Restenosis and the Proportional Neointimal Response to Coronary Artery Injury : Results in a Porcine Model*. JACC 1992. **19**(2): p. 267-74.
14. Haude, M., et al., *Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial*. The Lancet, 2013. **381**(9869): p. 836-844.
15. Danhier, F., et al., *PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications*. J Control Release, 2012. **161**(2): p. 505-22.
16. Joner, M., et al., *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **48**(1): p. 193-202.
17. van Werkum, J.W., et al., *Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **53**(16): p. 1399-409.
18. Serruys, P.W., et al., *Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(15): p. 1578-88.
19. John A. Ormiston, M.W.I.W.a.P.N.R., *Stent Strut Thickness and Restenosis*. Circulation, 2002. **105**.
20. Ormiston, J.A. and P.W. Serruys, *Bioabsorbable coronary stents*. Circulation. Cardiovascular interventions, 2009. **2**(3): p. 255-60.

21. Di Mario, C., et al., *Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent*. Journal of interventional cardiology, 2004. **17**(6): p. 391-5.
22. Waksman, R., et al., *Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries*. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions, 2006. **68**(4): p. 607-17; discussion 618-9.
23. Capodanno, D., F. Distasia, and C. Tamburino, *Novel drug-eluting stents in the treatment of de novo coronary lesions*. Vasc Health Risk Manag, 2011. **7**: p. 103-18.
24. Thipparaboina, R., W. Khan, and A.J. Domb, *Eluting combination drugs from stents*. Int J Pharm, 2013. **454**(1): p. 4-10.
25. Stefan Verheye, P.A., Keith D. Dawkins, and W.R. Joseph Dens, Didier Carrie, Joachim Schofer, *The GENESIS (Randomized, Multicenter Study of the Pimecrolimus-Eluting and Pimecrolimus/Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System in Patients with De Novo Lesions of the Native Coronary Arteries) Trial*. J Am Coll Cardiol Intv 2009. **2**: p. 205-14.
26. Ma, X., et al., *Paclitaxel/sirolimus combination coated drug-eluting stent: in vitro and in vivo drug release studies*. J Pharm Biomed Anal, 2011. **54**(4): p. 807-11.
27. T Mukherjee, B.S., *Sirolimus : A New Immunosuppressant*. JAPI 2005. **53**.
28. Giulio G. Stefanini, M.D., and David R. Holmes, Jr., *Drug-Eluting Coronary-Artery Stents*. NEJM, 2013. **368**: p. 254-265.
29. Corporation, B.S., *Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System (Pre-market Application Panel Document)*.
30. ROBERT S . SCHWARTZ, M., FACC, KENNETH C . HUBER, MD, JOSEPH G . MURPH'r, MB,, M. WILLIAM D . EDWARDS, FACC, ALLAN R . CAMRUD, RN,, and B.F.D.R.H. RONALD E . VLIETSTRA . MB, MD, FACC, *Paclitaxel Cytotoxicity against Human Lung Cancer Cell Lines Increases with Prolonged Exposure Durations*. Clinical Cancer Research, 1997. **3**: p. 449-454.
31. Guagliumi, G., *Optical Coherence Tomography*. p. 854.
32. SIMON J. CRICK, M.N.S., SIEW YEN HO, LIOR GEBSTEIN and A.R.H. ANDERSON, *Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure*. J. Anat. , 1998. **193**: p. 105-119.
33. Dangas, G.D., et al., *In-stent restenosis in the drug-eluting stent era*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(23): p. 1897-907.
34. Kollum, M., et al., *Intra-individual head-to-head comparison of Sirolimus(R)- and Paclitaxel(R)-eluting stents for coronary revascularization. A randomized, multi-center trial*. Int J Cardiol, 2013. **167**(4): p. 1552-9.
35. Walter, D.H., et al., *Statin therapy is associated with reduced restenosis rates after coronary stent implantation in carriers of the Pl(A2)allele of the platelet glycoprotein IIIa gene*. Eur Heart J, 2001. **22**(7): p. 587-95.

รายการอ้างอิง



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การดูแลสัตว์ทดลอง (animal care)

1 Husbandry consideration

1.1 Study location : (Animal house)

Laboratory animals room at Faculty of Veterinary Science โรงพยาบาล
สัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

1.2 Housing system :

Clean conventional

1.3 Caging:

Solid bottom, open top

1.4 Cage size

(W x L x H) 1 x 2 x 2 m.

1.5 Caging materials

concrete and metal mesh

1.6 Number of animals per cage 1

1.7 Environmental requirements:

Temperature: 28 – 30 Celsius degree

Humidity: 70 – 90 %

Light: Standard fluorescent

Light cycle: Standard 12:12 (light:dark)

1.8 Food:

Standard diet

Feeding schedule: 2 times a day

1.9 Water:

Type of water: Tap water

Provision of water: Routine feeding (Ad libitum)

1.10 Bedding or litters: No

2 Attending veterinary care:

The animals will be housed for a minimal acclimation periods of 2 days before experiment. All animals will be fasted before surgery 12 hours. In surgical period, attending veterinarian will give an anesthetic agent and monitoring the vital sign to stabilize the animals under anesthesia. After operation, the animals will be observed until they become fully recovery. Post-operative care, veterinarian will give an antibiotic and analgesic drug to the animals for 7 days. All animals will be routine checked up for eating, drinking and responsiveness if veterinarian find any abnormal signs: depression, loss of appetite, fever, discharge from wound that animal will be treated immediately.

3 Potential animal pain and distress assessment :

criteria used to assess pain, distress, or discomfort

- Inactivity
- Loss of appetite
- Loss of weight: 10 % weight loss
- Restlessness
- Licking, biting, scratching, or shaking a particular area
- Guarding (protecting the painful area)
- Loss of mobility
- Labored breathing

4 Anesthesia

- 1) Preanesthetic preparation : Azaperone and Atropine
- 2) Type of anesthesia used : Injectable anesthesia
- 3) Dose : Azaperone 2 mg / kg
Atropine 0.44 mg/kg
Tiletamine and Zolazepam 5 mg/kg
- 4) Route of administration : Intramuscular
- 5) Frequency of anesthesia : Once
- 6) Length of anesthesia : 1 hours

7)the system for scavenging waste anesthetics gas. waste gas is release directly to outside the building

8)criteria used to assess level of anesthesia

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Respiration rate | <input checked="" type="checkbox"/> Body temperature |
| <input checked="" type="checkbox"/> Heart rate | <input checked="" type="checkbox"/> ECG |
| <input checked="" type="checkbox"/> Muscular relaxation | <input checked="" type="checkbox"/> Color of mucous membrane |
| <input checked="" type="checkbox"/> Pulse oximeter | |

Analgesics

Carprofen 4 mg/kg body weight subcutaneous route

Surgery

- 1 **Surgical procedure** is : Survival Minor
 One time

2 **Location** :

At operative room Prasuarthon animal hospital ,Faculty of Veterinary Science

3 Surgeon/qualification:

The surgeon of this study is Association Prof. Suphot Srimahachota
 Experience in porcine VSD closure device.

Experience in human percutaneous coronary intervention more than 3000 cases

4 Procedure:

Standard procedure as in human percutaneous coronary intervention (PCI). We will try percutaneous puncture in femoral artery. Then put the guiding catheter to engage coronary artery. Then using the PCI guidewire for delivery the investigator product (stent). Then remove the PCI guidewire and guiding catheter. Finally, remove sheath in femoral artery.

5 Pre- and post-operative provision : Detail the provision for both pre-and post-operative care, including provisions for post-surgical observation.

All animals will NPO before surgery 12 hours and give prophylactic

antibiotic, analgesia when animals be anesthetized. Post-operative care: all animals will be observed until they are full recover in their cages. The attending veterinarian (Phingphol Charoonrut) will be observe for both pre -and post- operative care and in post-operative care, all animals will be routinely checked for their eating, drinking, and responsiveness. If veterinarian finds any abnormal signs: depression, loss of appetite, fever, and discharge from wound, that animal will be treated immediately.

Euthanasia / Disposition of animals

1. Disposal of animals after completion of activity :

Euthanatized

2. Euthanasia method

Anesthetic overdose

Drugs used for euthanasia : Pentobarbital Sodium and Potassium chloride

Dose :Pentobarbital 20 mg/kg and KCL 10 ml/pig

Route of administration :Intravenous

Case Record Form

Piggy number _____ Date _____

Sex _____ Body Weight(kg) _____ Age _____

Anesthetic Record

Time duration _____ Acetar rate _____

Isoflurane 1.5-3% (lpm) _____ ETtube No. _____

Tiletamine/Zolazepam(5mg/kg) _____

Carprofen (4mg/kg) _____ Cephalexin(20mg/kg) _____

Stresnil(2mg/kg) _____ Atropine(0.04mg/kg) _____

HR _____ RR _____ O2sat _____ ETCO2 _____

Arrhythmia _____ Estimated blood loss _____

Recovery time to gain consciousness _____

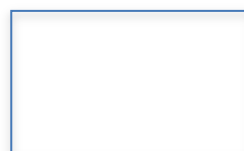
ProcedureCAG + PCI

Dose heparin(unit) _____ ASA(300) loading dose 1tab plavix(75) 4 tab loading dose

1. Type of stent _____ Location _____ Inflate stent _____

View _____ degree _____

Picture (Drawing)

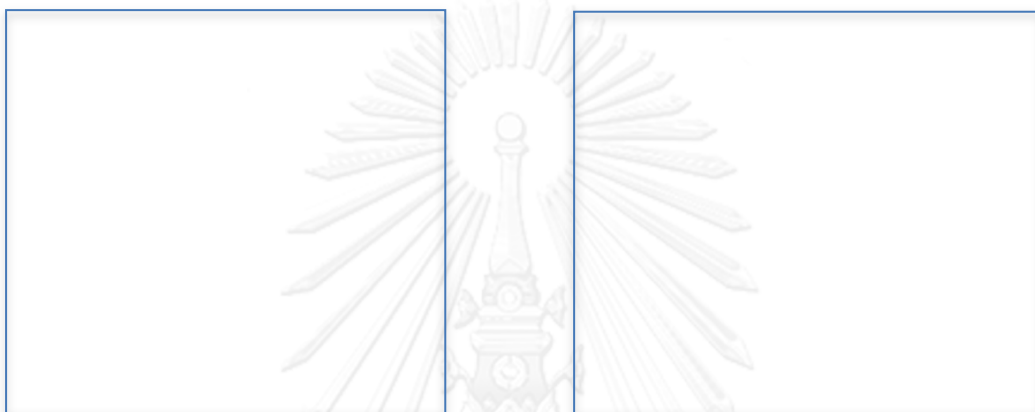


Diagnosis _____

Picture (Sine)

Preimplantation

Postimplantation



2. Type of stent _____

Location _____

Inflate stent _____

View _____

Picture(Drawing)

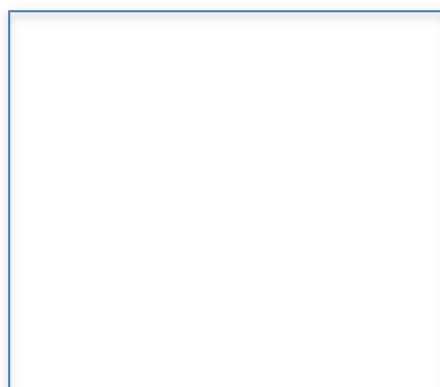
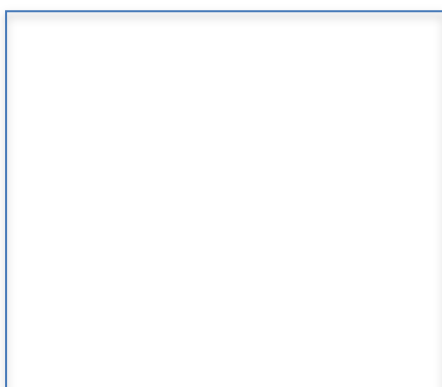
Diagnosis _____



Picture (Sine)

Preimplantation

Postimplantation



Complication

Surgical cutdown _____

Wound infection _____

Cardiac tamponade _____

Epidemic disease _____

ASA or Plavix allergy / missing / unable to feed _____

F/U piggy No. _____ **next** _____ **days** **Date** _____

Body Weight(kg) _____

Anesthetic Record

Time duration _____ Acetar rate _____

Isoflurane 1.5-3% (lpm) _____ ETtube No. _____

Tiletamine/Zolazepam(5mg/kg) _____

Carprofen (4mg/kg) _____ Cephalexin(20mg/kg) _____

Stresnil(2mg/kg) _____ Atropine(0.04mg/kg) _____

HR _____ RR _____ O₂sat _____ ETCO₂ _____

Arrhythmia _____ Estimated blood loss _____

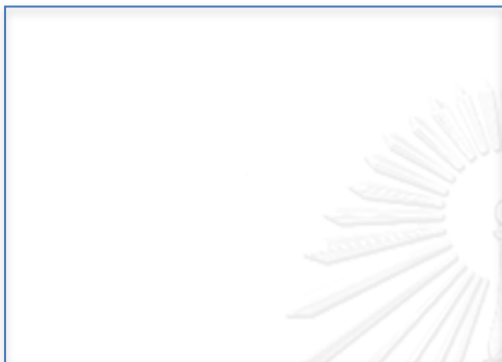
Procedure CAG F/U

Dose heparin _____

1. Type of stent _____ Location _____ View _____ degree _____

Diagnosis _____

Picture (Sine) : Before Sacrifice



2. Type of stent _____ Location _____ View _____

Diagnosis _____

Picture (Sine) : Before Sacrifice



Histopathology

Gross anatomy

Epicardial hemorrhage _____ Area _____

Myocardial necrosis _____ Area _____

Hemorrhagic transform _____ Area _____

Other _____ Area _____

Proximal part of LAD stenosis? _____

Instent in LAD stenosis? _____

Proximal part of LCX stenosis? _____

Instent in LCX stenosis? _____

Stent part**Picture of Degradability by Fluoroscope (Sine)****1. Photomicrograph of Toluidine stained sections of Piggy number _____**

_____ days after _____ stent implantation in _____ porcine coronary artery

Proximal to stent 40X

LAD



LCX



Proximal 1/3 of stent

LAD



LCX



Middle 2/3 of stent

LAD

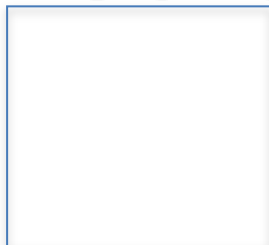


LCX

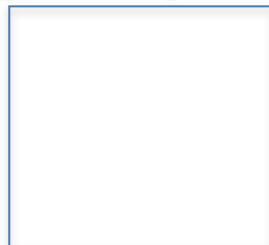


Distal 1/3 of stent

LAD

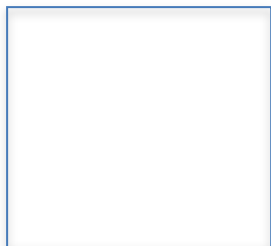


LCX

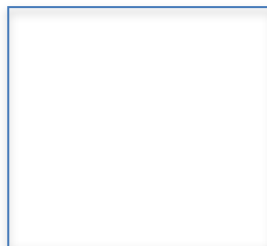


Distal to stent

LAD



LCX



Vessel Morphometry

	Proximal to stent	Proximal 1/3 of stent	Middle 2/3 of stent	Distal 1/3 of stent	Distal to stent
Vessel or external elastic lamina area (mm ²)					
Stent or internal elastic lamina area (mm ²)					
*percent (%) remnant of stent area (per one strut ; mm ²)	-				-
Neointimal hyperplasia area (mm ²)					
Luminal area (mm ²)					
*percent area stenosis (%) = [(stent area - luminal area) / stent area]					

Instentthrombosis					
Inflammationscore with or without eosinophilia (allergy)					

Inflammation was graded as: 0 .none; 1 .scattered inflammatory cells; 2 . inflammatory cells

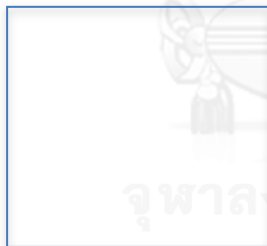
encompassing 50% of a strut in at least 25–50% of the circumference of the artery; or 3 . inflammatory cells surrounding a strut in at least 25–50% of the circumference of the artery.

2.Photomicrograph of H&E stained sections of Piggy number

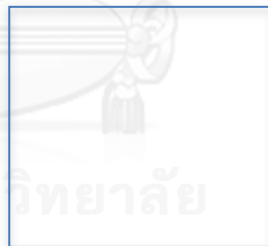
 days after stent implantation in porcine coronary artery

Proximal to stent 40X

LAD

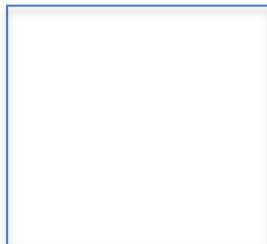


LCX

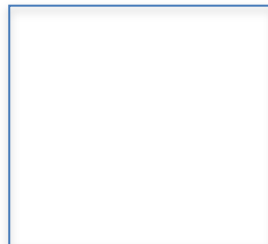


Proximal 1/3 of stent

LAD

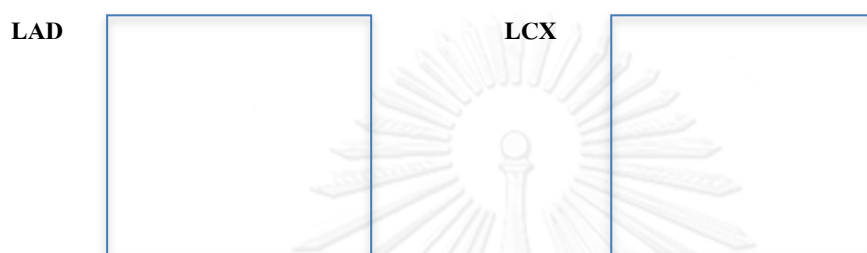
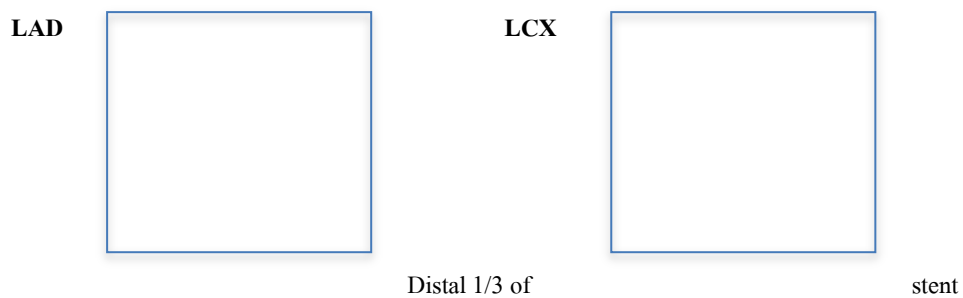


LCX

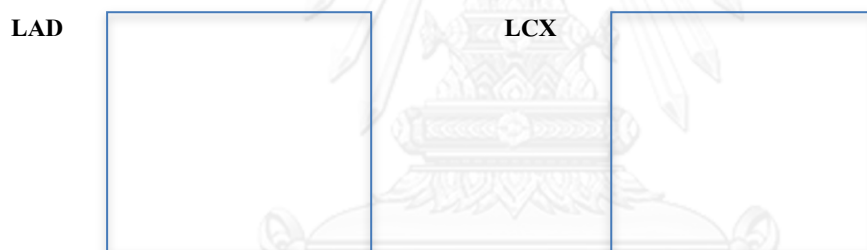


Middle 2/3 of

stent



Distal to stent



Vessel Morphometry

	Proximal to stent	Proximal 1/3 of stent	Middle 2/3 of stent	Distal 1/3 of stent	Distal to stent
Vessel or external elastic lamina area (mm ²)					
Stent or internal elastic lamina area (mm ²)					
*percent(%) remnant of stent	-				-

area (per one strut ; mm ²)					
Neointimalhyperplasiaarea (mm ²)					
Luminalarea (mm ²)					
*percent area stenosis (%) = [(stent area-luminal area) / stent area]					
Instentthrombosis					
Inflammationscore with or without eosinophilia (allergy)					

Inflammation was graded as: 0 .none; 1 .scattered inflammatory cells; 2 . inflammatory cells

encompassing 50% of a strut in at least 25–50% of the circumference of the artery; or 3 . inflammatory cells surrounding a strut in at least 25–50% of the circumference of the artery.

Case Number:	Date:	Stent:	Physician:
--------------	-------	--------	------------

PERFORMANCE EVALUATION FORM

1. Deliverability of Stent <i>Comments:</i>	Excellent	Good	Acceptable	Minimally Acceptable	Unacceptable
2. Ability to ACCESS AND CROSS the lesion: <i>Comments:</i>	Excellent	Good	Acceptable	Minimally Acceptable	Unacceptable
3. Stent Conformability and vessel preserved curvature: <i>Comments:</i>	Excellent	Good	Acceptable	Minimally Acceptable	Unacceptable
4. Stent Inflation and Deflation Techniques <i>Comments:</i>	Excellent	Good	Acceptable	Minimally Acceptable	Unacceptable

5. Radiopacity of Stent Marker <i>Comments:</i>	Excellent	Good	Acceptable	Minimally Acceptable	Unacceptable
6. Overall of Stent Performance <i>Comments:</i>	Excellent	Good	Acceptable	Minimally Acceptable	Unacceptable

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ พญ. ขวัญศิริ นราจรรย์น

เกิดเมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2525 จังหวัด กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (2543 – 2549)

แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลหนองแขง (2550)

แพทย์ที่เลี้ยงโรงพยาบาลศูนย์สระบุรี (2549 - 2552)

แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (2552 - 2554)

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาหทัยวิทยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (2555 – 2556)

ปริญญาและประกาศนียบัตร

ปริญญาแพทย์ศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (2549) โดยได้รับรางวัลทุนภูมิพล [เข็มทองคำและเกียรติบัตร] เป็นผู้สอบไล่ได้ปริญญาแพทย์ศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 1 และได้คะแนนยอดเยี่ยมในสาขาวิชาแพทยศาสตร์

วุฒิปัตรเป็นผู้มีความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ (2555)

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY