

ประสิทธิผลของการให้เฮปารินโมเลกุลต่ำปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดเปรียบเทียบกับ  
เฮปารินปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มาขยายหลอดเลือด



นาย ชัชเวช ศิริคะรินทร์

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

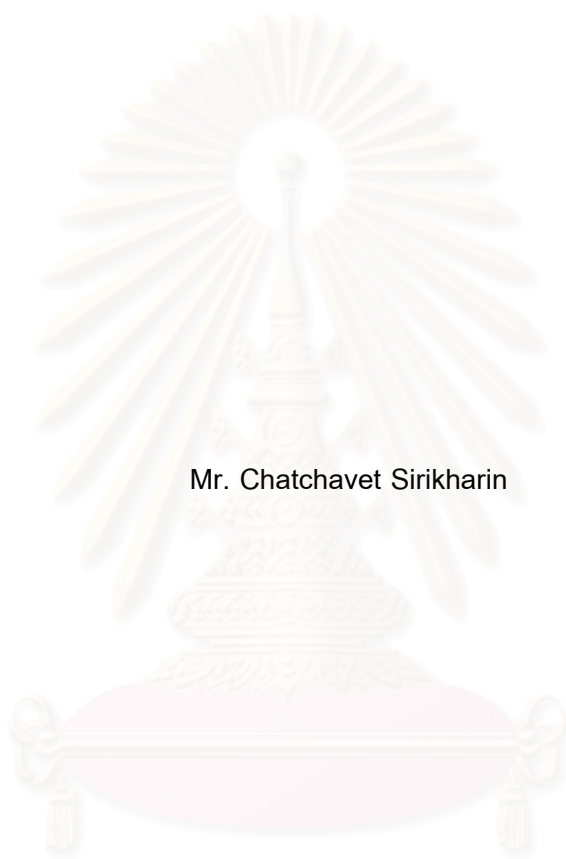
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-9819-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF INTRAVENOUS WEIGHT ADJUSTED DOSE LOW MOLECULAR WEIGHT  
HEPARIN COMPARE WITH INTRAVENOUS WEIGHT ADJUSTED DOSE  
UNFRACTIONATED HEPARIN IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE  
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION



Mr. Chatchavet Sirikharin

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2002

ISBN 974-17-9819-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์                      ประสิทธิผลของการให้เฮปารินโมเลกุลต่ำปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือด  
เลือดเปรียบเทียบกับเฮปารินปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดในผู้  
ป่วยโรคหัวใจที่มาขยายหลอดเลือด

โดย    นพ. ชัชเวช ศิริคะรินทร์

สาขาวิชา                                      อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา                              ร.ศ. นพ.ถาวร สุทธิไชยากุล

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม                              นพ. วศิน พุทธาří

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการ  
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
( ร.ศ. นพ. ธานี อินทรกำจรชัย )

..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
( ร.ศ. นพ. ถาวร สุทธิไชยากุล )

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
( อ. นพ. วศิน พุทธาří )

..... กรรมการ  
( ร.ศ. นพ. วสันต์ อภัยเฉลิม )

..... กรรมการ  
( ผ.ศ. ฉันทชาย สิทธิพันธ์ )

ชัชเวช ศิริคะรินทร์ : ประสิทธิภาพของการให้เฮปารินโมเลกุลต่ำปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดเปรียบเทียบกับเฮปารินปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มาขยายหลอดเลือด (EFFICACY OF INTRAVENOUS WEIGHT ADJUSTED DOSE LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN COMPARE WITH INTRAVENOUS WEIGHT ADJUSTED DOSE UNFRACTIONATED HEPARIN IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION) อ. ที่ปรึกษา: รศ. นพ. ถาวร สุทธิไชยากุล, อ. ที่ปรึกษาร่วม: นพ.วศิน พุทธาภิ; 67 หน้า. ISBN 974-17-9819-9.

เฮปารินเป็นยาป้องกันเลือดแข็งตัวที่แพทย์ใช้ขณะขยายหลอดเลือดหัวใจมานาน แต่เนื่องจากระดับยาไม่แน่นอนและหมดฤทธิ์เร็วจึงต้องเจาะเลือดเพื่อปรับและติดตามดูระดับยา อีโนกซาพารินเป็นเฮปารินโมเลกุลต่ำ มีระดับยาคงที่และออกฤทธิ์นานจึงไม่ต้องปรับระดับยาหรือให้ยาเพิ่มเติม การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้อีโนกซาพารินกับยาเฮปารินในผู้ป่วย 120 รายที่มาขยายหลอดเลือด แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยาอีโนกซาพารินและกลุ่มที่ได้ยาเฮปาริน วัดระดับ anti-FXa activity ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก่อนและหลังได้ยา 10 นาที ติดตามดูผลลัพธ์ทางคลินิกคือการเจ็บหน้าอกการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิตในโรงพยาบาล รวมถึงผลแทรกซ้อนจากเลือดออกหลังถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจ

ผลการวิจัยปรากฏว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเกิดผลลัพธ์รวมทางคลินิกไม่ต่างกัน กลุ่มที่ได้อีโนกซาพารินมี 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3 กลุ่มที่ได้เฮปารินมี 5 รายคิดเป็นร้อยละ 8 ( $p=0.21$ ) มีผู้ป่วยที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายกลุ่มละ 1 ราย และไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต ระดับของ anti-FXa activity ที่มากกว่า 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตรในกลุ่มอีโนกซาพารินมีจำนวนร้อยละ 95 และกลุ่มที่ได้เฮปารินมีร้อยละ 98 ผู้ป่วยที่ได้เฮปารินมีค่าเฉลี่ยที่ต่ำกว่า 300 วินาทีถึงร้อยละ 45 ผู้ป่วยที่ได้เฮปาริน 1 รายเกิดเลือดออกที่เป็นอันตราย ทั้งสองกลุ่มเกิดเลือดออกได้ผิวหนังหลังจากถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจจำนวน 3 รายเท่ากัน

โดยสรุปการใช้อีโนกซาพารินปรับตามน้ำหนักตัวทางหลอดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจ มีแนวโน้มของการเกิดผลลัพธ์รวมทางคลินิกคืออาการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และการเสียชีวิตรวมทั้งเกิดผลแทรกซ้อนน้อยกว่าการใช้ยาเฮปาริน

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์ โรคหัวใจ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ปีการศึกษา.....2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4475215530: MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEY WORD: LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN, PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

CHATCHAVET SIRIKHARIN: EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS WEIGHT-ADJUSTED DOSE LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN COMPARE WITH UNFRACTIONATED HEPARIN IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION. THESIS ADVISOR: ASSIS. PROF. TAWORN SUITHICHIYAKUL, M.D., THESIS COADVISOR: WACIN BUDHARI, M.D.; 67 p. ISBN 974-17-9819-9

Unfractionated heparin has been the standard anticoagulant in percutaneous coronary intervention (PCI), but the optimal dose and the ideal target activated clotting time (ACT) remain controversial. In the clinical practice, one-thirds of patients required a second bolus dose to achieve target ACT. Low molecular weight heparin has longer half-life and more predictable dose response, thus eliminating the need for monitoring of aPTT or ACT. This study was designed to determine the efficacy and safety of enoxaparin compared to unfractionated heparin in elective PCI. One hundred twenty consecutive elective PCI patients were randomized to receive intravenous enoxaparin or unfractionated heparin. The anti-FXa activity was measured before and at 10 minutes after the drug was given. The primary endpoints were recurrent angina, nonfatal myocardial infarction or death during hospitalization. Bleeding complication was also compared between two groups.

The target anti-FXa activity ( $>0.5$  IU/ml) at 10 minutes was achieved 95% in the enoxaparin group and 98% in unfractionated heparin group but 45% of the unfractionated heparin group required second bolus dose due to initial ACT  $< 300$  second. The primary endpoints were not significantly different between the two groups (3% in enoxaparin group and 8% in unfractionated heparin group,  $p= 0.21$ ). No death occurred in either group during in-hospital observation. One patient in unfractionated heparin group had major bleeding complication. Three patients in both groups developed hematoma after sheath removal.

The use of intravenous weight-adjusted dose enoxaparin in patients undergoing elective PCI trend to lower the incidence of ischemic and bleeding complications compare to unfractionated heparin but without the need for ACT monitoring during the procedure.

Department Medicine Student's signature \_\_\_\_\_

Field of study Medicine Advisor's signature \_\_\_\_\_

Academic year 2002 Co-advisor's signature \_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดีจาก รองศาสตราจารย์นายแพทย์ถาวร สุทธิไชยากุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และอาจารย์นายแพทย์ วศิน พุทธิสารี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้กรุณาช่วยเหลือให้คำปรึกษาในทุกด้านเป็นอย่างดีมาตลอด ขอขอบคุณ คุณเบญจพร อัครวงษ์ เจ้าหน้าที่หน่วยโลหิตวิทยาตึกที่ช่วยกันริเริ่มจัดตั้งการตรวจระดับ anti-FXa activity ซึ่งมีความจำเป็นมากสำหรับงานวิจัยครั้งนี้ตลอดจนช่วยเก็บรวบรวมตัวอย่างและวิเคราะห์ผลเลือด ขอขอบคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่ห้องสวนหัวใจทุกท่านที่ช่วยประสานงานการเก็บตัวอย่างเลือด พยาบาลหอผู้ป่วยไอซีซียูที่ช่วยดูแลผู้ป่วยก่อนและหลังการสวนหัวใจจนกลับบ้านด้วยดีมาตลอด

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่กราบขอบพระคุณบิดามารดาที่ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษ



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ .....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....	1
1.2 คำถามของการวิจัย .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	2
1.5 ขอบเขตของการวิจัย .....	3
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย .....	3
1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย .....	5
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	6
2.1 การสวนหัวใจเพื่อขยายหลอดเลือดทางผิวหนัง .....	6
2.2 วิธีการสวนหัวใจ .....	8
2.3 การฉีดสีหลอดเลือดโคโรนารี .....	9
2.4 การสวนหัวใจเพื่อขยายหลอดเลือดทางผิวหนัง .....	10
2.5 การใส่ขดลวด .....	10
2.6 การตัดสิ่งอุดตัน .....	11
2.7 การตัดสิ่งอุดตันร่วมกับการใส่ขดลวด .....	12
2.8 ความสำเร็จหลังการขยายหลอดเลือด .....	12
2.9 ผลแทรกซ้อนระยะแรก .....	14
2.10 ผลแทรกซ้อนระยะยาว .....	14

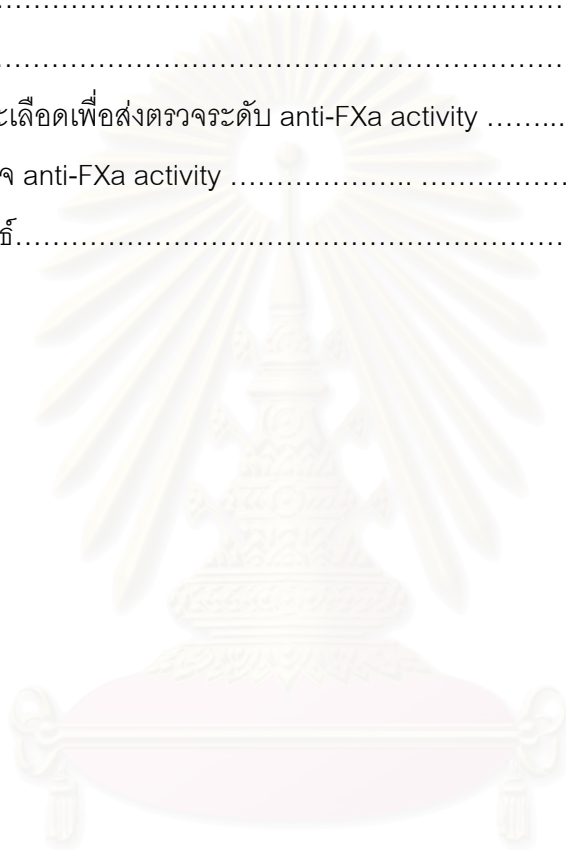
## สารบัญ (ต่อ)

2.11	ปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จและผลแทรกซ้อนของการขยายหลอดเลือด.....	14
2.12	ยาต้านเกร็ดเลือด .....	19
2.13	ยาต้านการแข็งตัวของเลือด .....	22
2.14	งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้เฮปารินโมเลกุลต่ำทางหลอดเลือด .....	23
3.	วิธีดำเนินการวิจัย.....	26
3.1	ประชากรและตัวอย่าง .....	26
3.2	การคำนวณขนาดตัวอย่าง .....	27
3.3	วิธีการวิจัย .....	27
3.4	การวิเคราะห์ข้อมูล .....	29
4.	ผลการวิจัย .....	30
4.1	ข้อมูลพื้นฐานประชากร .....	30
4.2	เปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ .....	32
4.3	เปรียบเทียบประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษา หลอดเลือด .....	34
4.4	การวินิจฉัยผู้ป่วยขณะเข้ารับการรักษาหลอดเลือด .....	35
4.5	แสดงตำแหน่งของหลอดเลือดที่ใช้สวนหัวใจของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม .....	37
4.6	ลักษณะของหลอดเลือดหัวใจภายหลังการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ .....	38
4.7	จำนวนหลอดเลือดเป้าหมาย ลักษณะของหลอดเลือด เวลาที่ใช้ในการ ขยายหลอดเลือด และความสำเร็จในการขยายหลอดเลือด .....	39
4.8	ผลลัพธ์และผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลหลังขยายหลอดเลือด ....	44
4.9	การวัดระดับความแข็งตัวของเลือดเปรียบเทียบระหว่างยาสองชนิด .....	48
4.10	ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของเฮปารินและค่าเอซีที .....	49
4.11	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเอซีทีและ anti-FXa activity .....	49
5.	สรุปผลการวิจัยอภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	53
5.1	ผลลัพธ์รวมทางคลินิกหลังขยายหลอดเลือด .....	53
5.2	ประสิทธิภาพของยาอีโนกซาพารินต่อการต้านการแข็งตัวของเลือด .....	54
5.3	การปรับขนาดยาเฮปารินโดยวิธีเจาะเอซีทีและ anti-FXa activity.....	54



สารบัญ (ต่อ)

5.4 ระดับ anti-FXa activity ภายหลังได้ยาอินีอกซาพาริน .....	55
5.5 ข้อเสนอแนะ .....	57
รายการอ้างอิง.....	58
ภาคผนวก .....	63
ก. วิธีการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจระดับ anti-FXa activity .....	64
ข. วิธีการตรวจ anti-FXa activity .....	66
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์.....	67



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญญัตราสาร

ตารางที่		หน้า
4.1	เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม .....	31
4.2	เปรียบเทียบอายุและเพศที่เป็นปัจจัยเสี่ยงระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม .....	32
4.3	แสดงปัจจัยเสี่ยงโรคเบาหวานในแต่ละกลุ่ม .....	33
4.4	แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง .....	33
4.5	แสดงจำนวนผู้ป่วยไขมันในโลหิตสูง .....	33
4.6	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ .....	34
4.7	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจในครอบครัว .....	34
4.8	แสดงประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนเข้ารับการขยายหลอดเลือด .....	35
4.9	แสดงกลุ่มผู้ป่วยจำแนกตามการวินิจฉัยก่อนทำการขยายหลอดเลือด .....	36
4.10	แสดงตำแหน่งของหลอดเลือดที่ใช้สวนสายสวนหัวใจ .....	37
4.11	แสดงตำแหน่งและจำนวนหลอดเลือดที่ตีบ .....	38
4.12	แสดงจำนวนหลอดเลือดเป้าหมายที่ได้รับการขยายหลอดเลือด .....	40
4.13	แสดงลักษณะของหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการขยาย .....	41
4.14	แสดงเวลาที่ใช้ในการขยายหลอดเลือดทั้งสองกลุ่ม .....	41
4.15	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดสำเร็จ .....	42
4.16	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวด .....	43
4.17	แสดงผลลัพธ์ภายหลังการขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม .....	45
4.18	แสดงผลลัพธ์อื่นภายหลังการขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม .....	46
4.19	แสดงผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นบริเวณตำแหน่งที่สอดสายสวนหัวใจ .....	46
4.20	แสดงค่าความแข็งตัวของเลือดก่อนได้ยาทั้งสองกลุ่ม .....	48
4.21	แสดงค่าเอซีทีทีเวลา 10 นาที .....	48

## สารบัญรูปร่างภาพ

รูปที่		หน้า
4.1	แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามการวินิจฉัยโรค .....	36
4.2	แสดงตำแหน่งหลอดเลือดที่ใช้นวนหัวใจ .....	37
4.3	แสดงตำแหน่งและจำนวนหลอดเลือดที่ตีบ .....	39
4.4	แสดงจำนวนหลอดเลือดเป้าหมายที่ได้รับการขยายหลอดเลือด .....	40
4.5	แสดงเวลาที่ใช้ในการขยายหลอดเลือดทั้งสองกลุ่ม .....	42
4.6	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดสำเร็จ .....	43
4.7	เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ใส่ขดลวด .....	44
4.8	เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิก .....	45
4.9	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีก้อนเลือดออกได้ฉิวหนึ่ง .....	47
4.10	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากในระดับอันตราย .....	47
4.11	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาเฮปารินและค่าเอซีที .....	49
4.12	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเอซีทีและ anti-FXa activity .....	50
4.13	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเฮปารินและค่า anti-FXa activity .....	51
4.14	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอิน็อกซาพารินและค่า anti-FXa activity .....	51
4.15	ระดับของ anti-FXa activity และจำนวนผู้ป่วย .....	52
5.1	กราฟแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามค่าเอซีที .....	55
5.2	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดยาต่างๆกับการยับยั้ง anti-FXa activity ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้อิน็อกซาพารินขนาด 40 มิลลิกรัม .....	56
5.3	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดยาต่างๆกับการยับยั้ง anti-FXa activity ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้อิน็อกซาพารินขนาด 60 มิลลิกรัม .....	57

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย

การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบด้วยการใช้บอลลูน (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) หรือการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนร่วมกับการใส่ขดลวด (stent) สามารถทำให้ผู้ป่วยหายจากการเจ็บหน้าอกและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ก่อนการขยายหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยจะได้รับยาหลายชนิด ที่สำคัญคือยาต้านเกร็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านเกร็ดเลือดเช่นแอสไพริน (aspirin) และโครพิโดเกรล (clopidogrel) ส่วนยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ในปัจจุบันคือเฮปาริน (unfractionated heparin) การให้เฮปารินในทางปฏิบัติต้องปรับขนาดตามน้ำหนักตัวและต้องติดตามผลการแข็งตัวของเลือดโดยแนะนำให้เจาะเลือดหลังให้เฮปารินเพื่อดูระดับการแข็งตัวของเลือดจากค่า activated clotting time (ACT) หรือเอซีทีให้อยู่ในช่วง 300-350 วินาที และให้ในขนาด 70-100 หน่วยสากลต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม (IU/kg) ซึ่งไม่สะดวกในทางปฏิบัติเนื่องจากต้องเจาะเอซีทีหลายครั้งโดยเฉพาะในรายที่ต้องใช้เวลาทำนาน และต้องให้เฮปารินเพิ่มถ้าค่าเอซีทีอยู่ในระดับต่ำกว่ามาตรฐาน<sup>(1)</sup> แพทย์ผู้ทำการขยายหลอดเลือดให้ผู้ป่วยแต่ละรายยังใช้ขนาดของเฮปารินแตกต่างกันเนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาไม่สามารถสรุปขนาดของเฮปารินที่เหมาะสมที่สามารถป้องกันการเกิดเลือดแข็งตัวขณะทำการขยายหลอดเลือดและในขณะเดียวกันไม่เพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกมากขึ้น<sup>(2-5)</sup> เฮปารินจะยังมีระดับยาคงอยู่ในเลือดได้นานหลายชั่วโมง ผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดเสร็จแล้วจึงต้องคาปลอกซีม (vascular sheath) ไว้ที่ขาหนีบอีกประมาณ 4-6 ชั่วโมง เนื่องจากต้องรอให้เฮปารินหมดฤทธิ์หรือจนค่าเอซีที น้อยกว่า 180 วินาทีจึงสามารถนำปลอกซีมสายสวนหัวใจออกได้ดังนั้นผู้ป่วยอาจต้องเจาะ ACT รวมทั้งหมด 2 ครั้งซึ่งสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย ปัจจุบันได้มีการใช้เฮปารินโมเลกุลต่ำหรือ low molecular weight heparin (LMWH) แทนเฮปารินมาตรฐานในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบชนิดคงที่ (chronic stable angina) ที่มาขยายหลอดเลือดแต่เป็นเพียงการศึกษาผู้ป่วยจำนวนน้อยและไม่สามารถแสดงความแตกต่างของประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยาทั้งสองตัวได้ การศึกษานี้ได้ใช้กลุ่มผู้ป่วยและจำนวนผู้ป่วยมากกว่าการศึกษาที่ผ่านมาเพื่อให้เห็นความแตกต่างของผลลัพธ์ทางคลินิกและความแตกต่างทางสถิติมากขึ้น

## คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก

การใช้เฮปารินโมเลกุลต่ำปรับตามน้ำหนักตัวเทียบกับเฮปารินปรับตามน้ำหนักตัว ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มายายหลอดเลือด สามารถลดการเกิดการเจ็บหน้าอกซ้ำ, การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิตภายในเวลา 24 ชั่วโมงหลังขยายหลอดเลือดได้หรือไม่

### คำถามรอง

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเกิดเลือดออกเป็นผลแทรกซ้อนต่างกันหรือไม่

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก

เปรียบเทียบผลของการใช้เฮปารินโมเลกุลต่ำปรับตามน้ำหนักตัว ทางหลอดเลือดดำกับการให้เฮปาริน 100 ยูนิตต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่มายายหลอดเลือดโดยดูจากผลลัพธ์ทางคลินิกอย่างใดอย่างหนึ่งคือ การเจ็บหน้าอกซ้ำ, การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือการเสียชีวิตภายในเวลา 24 ชั่วโมงหลังขยายหลอดเลือด

### วัตถุประสงค์รอง

เปรียบเทียบผลแทรกซ้อนหลังการสวนหัวใจในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

## ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

สามารถใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิดเฮปารินโมเลกุลต่ำมาทดแทนยาเฮปารินมาตรฐานในผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจโดยมีข้อดีกว่าคือไม่ต้องปรับขนาดยา ไม่ต้องติดตามระดับการแข็งตัวของเลือดระหว่างการขยายหลอดเลือดหัวใจ และคาดว่าจะเกิดการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าการให้เฮปารินมาตรฐาน มีผลแทรกซ้อนเช่นมีเลือดออกน้อยกว่า และสามารถถอดบล็อกสายสวนหัวใจได้เร็วกว่าหรือเท่ากับการให้เฮปารินมาตรฐาน

## ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดในผู้ป่วยที่จำเป็นจะต้องได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจโดยมีเฮปารินเป็นมาตรฐาน โดยศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มาขยายหลอดเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น

## การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย

### เฮปารินโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin; LMWH)

เป็นเฮปารินโมเลกุลต่ำที่คุณสมบัติดีกว่าเฮปารินมาตรฐานในการป้องกันการแข็งตัวของเลือด วิธีการใช้สะดวกกว่าและออกฤทธิ์ได้นานกว่า ในการศึกษาจะใช้ฮีนอกซาพาริน ขนาด 40 มิลลิกรัม และ 60 มิลลิกรัม

### ค่าเอซีที (activated clotting time; ACT)

เป็นการวัดการแข็งตัวของเลือดหลังการให้เฮปารินมีหน่วยเป็นวินาที การศึกษานี้ใช้เครื่องมือ Hemochron 401 ระดับของเอซีทีที่เหมาะสมคือ 300-350 วินาที

### ระดับการยับยั้งแฟกเตอร์เท็นเอ (anti-FXa activity)

เป็นการวัดระดับการยับยั้งการทำงานของ Factor Xa ในผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันเลือดแข็งตัวเช่นเฮปารินหรือฮีนอกซาพารินในการศึกษานี้ใช้ของ Berichrom Heparin เป็นการให้เทคนิค chromogenic assay

### ปลอกหุ้มสายสวนหัวใจ (vascular sheath)

คือเข็มพลาสติกที่ใช้เป็นปลอกหุ้มสายสวนหัวใจสำหรับการใส่สายสวนหัวใจและบอลลูนขยายหลอดเลือดรวมทั้งขดลวดและอุปกรณ์อื่นๆ เช่นหัวกรอกากเพชร

### การขยายหลอดเลือด (percutaneous coronary intervention; PCI)

คือการขยายหลอดเลือดหัวใจอย่างเดียว (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) หรือรวมกับการใส่ขดลวด (coronary stent)

### ผลลัพธ์รวมทางคลินิก (primary composite endpoint)

การเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกอย่างใดอย่างหนึ่งคือการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือการเสียชีวิต

### อาการเจ็บหน้าอกซ้ำ (recurrent angina)

ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหลังการขยายหลอดเลือดร่วมกับมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงของ ST segment (depression หรือ elevation)
2. อาการเจ็บหน้าอกดีขึ้นหลังได้อมยาขยายหลอดเลือดหรือได้ยาขยายหลอดเลือดทางหลอดเลือดดำ

### การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (periprocedural myocardial infarction)

คือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายระหว่างหรือภายหลังการขยายหลอดเลือดโดยมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้<sup>(1)</sup>

1. คลื่นหัวใจมีลักษณะของ ST segment ยกขึ้นหรือ Q-wave ที่เกิดขึ้นใหม่อย่างน้อย 2 lead ติดกันหรือมีคลื่นหัวใจที่แสดงถึงภาวะปิดกั้นการนำไฟฟ้าที่หัวใจห้องซ้าย (left bundle branch block) ที่เกิดขึ้นใหม่

2. การเปลี่ยนแปลงของเลือด (blood chemical evidence) ที่แสดงว่ามีกล้ามเนื้อหัวใจตายจากข้อใดข้อหนึ่งคือ

2.1 CK-MB >3 เท่าของค่า upper normal limit หรือ

2.2 Total CK >3 เท่าของค่า upper normal limit

### การเกิดลิ้มเลือดอุดตันเฉียบพลัน (abrupt closure)

เกิดลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่ขยาย ทำให้ต้องขยายหลอดเลือดใหม่

### ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตราย (major bleeding)

คือการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรงข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. เลือดออกมากจนเสียชีวิต
2. เลือดออกในสมองหรือในลูกตา (intracranial หรือ intraocular bleeding)
3. ระดับฮีโมโกลบินต่ำลงมากกว่า 5 กรัมต่อเดซิลิตร

### ภาวะเลือดออกที่ไม่เป็นอันตราย (minor bleeding)

คือการเกิดเลือดออกที่ไม่ใช่ Major bleeding เช่นก้อนเลือดออกใต้ผิวหนัง (hematoma) โดยนับขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 5 เซนติเมตรหรือมีระดับของฮีโมโกลบินต่ำลงมากกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตรโดยไม่เห็นบริเวณเลือดออกชัดเจน

### การเจาะแยกชั้นของผนังหลอดเลือด (dissection)

เป็นการแยกกันของผนังหลอดเลือดแดงในชั้นอินทิมา (intimal layer) ภายหลังจากขยายหลอดเลือด

### ข้อจำกัดของการวิจัย

การวัดระดับของ anti-FXa activity ในการวิจัยครั้งนี้ เป็นการริเริ่มเป็นครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีวิธีการวัดหลายขั้นตอน ต้องส่งตัวอย่างเลือดภายในเวลา 1-2 ชั่วโมงหลังเจาะเลือดและเก็บตัวอย่างเลือดไว้วิเคราะห์ในครั้งเดียวพร้อมกันเนื่องจากน้ำยามีอายุการใช้งานเพียง 3 เดือนหลังจากเปิดใช้ครั้งแรก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### การสวนหัวใจเพื่อขยายหลอดเลือดโคโรนารีทางผิวหนัง (percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA)

การสวนเพื่อขยายหลอดเลือดโคโรนารีทางผิวหนัง เป็นการสวนสายสวนหัวใจไปที่หลอดเลือดโคโรนารี แล้วเป่าบอลลูนให้ขยายตามขนาดของหลอดเลือดที่อุดตันให้กว้างขึ้น การไหลเวียนเลือดดีขึ้นโดยไม่ต้องทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ

ในปี ค.ศ.1964 โดย ดอทเทอร์และจัดคินส์ (Dotter & Judkins) ขยายหลอดเลือดที่แคบลงโดยใช้สายยาง ต่อมา นายแพทย์แอนเดรส (Andres Gruentzig) ได้คิดค้นสายยางที่มีบอลลูนที่ปลาย และนายแพทย์แอนเดรสก็ทำเป็นครั้งแรกในคนในปี ค.ศ.1977 (ช่วงก่อนหน้านี้นี้ในปี ค.ศ.1967 ได้ทำการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ coronary artery bypass graft, CABG แล้ว) ในช่วงแรกการผ่าตัดกับการใช้บอลลูนขยายหลอดเลือดอัตราตายใกล้เคียงกัน ต่อมาในปี ค.ศ.1983 อัตราตายน้อยลงมากเนื่องจากเทคนิคการทำดีขึ้น

ประวัติการสวนหัวใจมีหลักการเริ่มเมื่อ 150 ปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาการตามลำดับดังนี้

- |           |   |
|-----------|---|
| ค.ศ. 1844 | เริ่มสวนหัวใจเป็นครั้งแรกโดยเบอร์นาร์ด (Claue Bernard) ทำในสัตว์ทดลองคือม้า สวนทางหลอดเลือดแดงคาโรทิด และหลอดเลือดดำที่คอด้านใน (internal jugular vein)                               |
| ค.ศ. 1929 | เริ่มทำสวนหัวใจในคนเป็นครั้งแรก โดยฟอรัสมาน (Werner Forssman) ฟอรัสมานสวนหัวใจตัวเองโดยใช้สายยางสอดทางหลอดเลือดดำ ข้อมพับแขนไปหัวใจห้องบนขวา แล้วเดินไปเอกซ์เรย์เพื่อบอกให้คนอื่นทราบ |
| ค.ศ. 1930 | ไคลน์ (Klein) ได้สวนหัวใจเพื่อประเมินปริมาตรเลือดในเวนทริเคิล   |
| ค.ศ. 1947 | เด็กซ์เตอร์ (Dexter) ได้สวนหัวใจไปยังหลอดเลือดแดงปอด  |
| ค.ศ. 1953 | เซลดินเจอร์ (Seldinger) ได้พัฒนาวิธีการสวนเข้าทางผิวหนัง  |
| ค.ศ. 1953 | โรสและโคป (Ross & Cope) ได้สวนผ่านผนังกันหัวใจได้สำเร็จ   |

- ค.ศ. 1970 สวานและแกนซ์ (Swan & Ganz) ได้ใช้สายที่มีบอลลูนที่ปลาย ซึ่งเป็นสายนำลอยไปสู่หัวใจ
- ค.ศ. 1977 เอนเดรส (Andreas Gruentzig) ได้ทำการสวนหลอดเลือดเพื่อขยายหลอดเลือดเพื่อขยายหลอดเลือดทางผิวหนัง ที่เรียกว่า percutaneous transluminal Coronary angioplasty (PTCA)
- ค.ศ. 1983 เอนเดอร์สันและคณะ (Anderson et al) ได้กล่าวถึงการใส่สเตริปโตโคเนส ในการรักษากล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ในปีต่อๆมาก็มีการใช้สารละลายธรมบัสอีกหลายตัวในห้องสวนหัวใจและมักร่วมกับทำ PTCA ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันเพื่อลดการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ
- ค.ศ. 1990 ในช่วงปี 1990 ตอนต้นได้มีการนำขดลวดมาใส่หลอดเลือดหัวใจเพื่อขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย และตัดแผ่นคราบในหลอดเลือดออก

การทำ PTCA ประสบความสำเร็จหรือไม่ขึ้นอยู่กับความชำนาญของผู้ทำ และการเลือกอุปกรณ์เหมาะสมกับผู้ป่วย ผู้ที่ทำ PTCA จะพึงพอใจในการทำมากกว่าการทำผ่าตัด เนื่องจากฟื้นฟูสมรรถภาพได้เร็วกว่าไปทำงานได้เร็วกว่า หลังทำถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนจะอยู่โรงพยาบาล 1-2 วัน ค่าใช้จ่ายถูกกว่าการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ

ก่อนทำ PTCA ผู้ป่วยจะต้องตรวจสมรรถภาพของหัวใจ ซึ่งสามารถตรวจได้ 3 วิธีคือ

1. การทดสอบเทรคมิลลิสเตรส (treadmill stress test) ผู้ป่วยออกกำลังกายบนเครื่องวิ่งสายพาน แล้วติดคลื่นไฟฟ้าหัวใจดูอาการของผู้ป่วยและคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
2. การศึกษาทาลเลียม (thallium study) เป็นการถ่ายภาพสารกัมมันตรังสีที่ฉีดเข้าหลอดเลือด และให้ผู้ป่วยออกกำลังกายบนสายพาน สารกัมมันตรังสีจะดูดซึมเข้าสู่กล้ามเนื้อหัวใจ ถ่ายภาพด้วยรังสีแกมมา จะเห็นกล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ได้รับเลือดและขาดเลือด
3. การถ่ายภาพหลอดเลือดและการสวนหัวใจ (coronary arteriography with cardiac catheterization) โดยใส่สายสวนหัวใจเข้าไปที่หลอดเลือดเอออร์ตาไปสู่หลอดเลือดโคโรนารี ฉีดสารทึบแสงแล้วถ่ายภาพ

การเตรียมผู้ป่วยก่อนทำ PTCA จะต้องตรวจเลือดเพื่อหาค่า อิเล็กโทรลัยต์, PTT, BUN และ creatinine และให้ผู้ป่วยรับประทานยาแอสไพริน 325 มก.

หลังจากขยายหลอดเลือดหัวใจแล้วผู้ป่วยจะได้รับการดูแลเช่นสังเกตอาการต่างๆของการขาดเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจคือ อาการเจ็บหน้าอก การแพ้สารทึบแสง สังเกตเลือดออกบริเวณที่ทำ นอนพักบนเตียงประมาณ 8 ชั่วโมง ขาเหยียดตรง หลีกเลี่ยงการยกศีรษะสูง หลีกเลี่ยงการเกร็งของกล้ามเนื้อหน้าท้อง เช่น ไอ จาม หลังถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจต้องสังเกตภาวะแทรกซ้อนเช่น เลือดออกจากแผลบริเวณขาหนีบ ประเมินประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ ก่อนกลับบ้านอาจต้องตรวจสอบสมรรถภาพหัวใจอีกครั้ง ผู้ป่วยต้องรับประทานยาที่บ้านได้แก่แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

### การสวนหัวใจ (cardiac catheterization)

ปัจจุบันการสวนหัวใจมีความสำคัญเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ เดิมการสวนหัวใจทำเพื่อการวินิจฉัยโรค ต่อมามีการรักษาร่วมด้วย เมื่อทราบการวินิจฉัยในขณะทำ การปฏิบัติดังกล่าวจะทำในห้องปฏิบัติการสวนหัวใจ อาทิเช่น การประเมินลิ้นหัวใจที่ตีบแคบ การฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ การฉีดสีเข้าหัวใจห้องล่างซ้าย การขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน การใส่ขดลวดในหลอดเลือดหัวใจ การตัดไขมันที่อุดตันในหลอดเลือดหัวใจ การตัดชิ้นเนื้อหัวใจ

### วิธีการสวนหัวใจ

มีหลายวิธีแตกต่างกัน วิธีที่นิยมมี 2 วิธีคือ

1. **วิธีเข้าโดยตรง (the direct approach)** วิธีนี้ต้องเปิดผิวหนังเพื่อหาหลอดเลือด (cut down) ที่บริเวณข้อพับแขน หาหลอดเลือดแดงและดำ (brachial artery and vein) สายสวนทางหลอดเลือดดำจะไปหัวใจห้องขวาบน ส่วนหัวใจห้องซ้ายจะสวนเข้าทางหลอดเลือดแดง วิธีนี้เหมาะกับผู้ป่วยที่อ้วน มีความดันโลหิตสูง มีโรคของหลอดเลือดส่วนปลาย ลิ้นเออรัติกรั่ว และมีแรงดันชีพจรกว้าง เคยทำผ่าตัดที่หลอดเลือดดำขาหนีบ ข้อเสียของวิธีนี้คือต้องเย็บหลอดเลือด และถ้าเย็บไม่ดีจะทำให้เลือดออกง่าย หรือเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด ถ้าหลอดเลือดมีขนาดเล็กจะทำได้เพราะสายสวนมีขนาดใหญ่

2. **วิธีของเซลดิงเจอร์ (the Seldinger approach)** วิธีนี้ผ่านทางผิวหนังสวนเข้าหลอดเลือดขาหนีบ (femoral) วิธีนี้เป็นที่นิยมเนื่องจากไม่ต้องหาหลอดเลือดแดงโดยวิธีข้างต้น และไม่มีเลือดออกมาก ไม่ต้องเย็บหลอดเลือด ฉีดยาขาบริเวณทำ ทางเข้าหลอดเลือดดำหรือแดง ต้องวัด

ความดันโลหิตด้วยทรานซิดิวเซอร์ ฉีดเฮปารินทางหลอดเลือดป้องกันเลือดแข็ง ฉีดสารที่บรังสีเพื่อดู  
กายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจ วิธีนี้ทำได้ง่ายกว่าเพราะหลอดเลือดขานี้มีขนาดใหญ่ใส่ได้ง่ายกว่า

สารที่บรังสีที่ใช้ฉีดประกอบด้วยโซเดียมและไอโอดีน สารนี้มีออสโมลาริตีสูง การฉีดมีผลต่อ  
การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ T-wave ถ้าเกิดอาการ จะให้ผู้ป่วยไอ  
เพื่อเกิดแรงเบ่งในช่องอก และช่วยให้สีกระจายเข้าสู่หลอดเลือดได้ดี ข้อเสียของสารนี้อาจเกิดตก  
ตะกอนที่ไตทำให้เกิดอุดตันของหลอดเลือดฝอยของไต (acute tubular necrosis) ทำให้เกิดไตวาย  
เฉียบพลัน จึงต้องให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากๆ อาการแพ้อื่นๆ เช่น ผื่น ช้ำ ความดันโลหิตต่ำ ต้องซักถาม  
การแพ้สารอาหารทะเล สารทึบแสงที่มีออสโมลาลิตีต่ำกว่า ได้แก่ ไอโอเฮกซอล (Iohexol) ซึ่งมีผลต่อ  
หัวใจน้อยกว่า แต่ราคาแพงกว่า

### การฉีดสีหลอดเลือดโคโรนารี (Coronary angiography)

จุดประสงค์เพื่อประเมินการอุดตันของหลอดเลือดแดงของหัวใจ เพื่อวินิจฉัยอาการเจ็บหน้า  
อกว่าเป็นชนิดใด กลุ่มใด วิธีฉีดจะแยกฉีดที่หลอดเลือดด้านซ้ายและหลอดเลือดด้านขวา เพื่อจะได้  
วินิจฉัยได้ว่าเป็นหลอดเลือดใดอุดตัน ถ่ายภาพหลายท่าเพื่อประเมินลักษณะของหลอดเลือดได้ดียิ่ง  
ขึ้น สมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกา (The American Heart Association) และวิทยาลัยโรคหัวใจแห่ง  
อเมริกา (The American College of Cardiology) ได้กำหนดลักษณะหลอดเลือดหัวใจที่ผิดปกติ  
ออกเป็น 3 แบบ โดยพิจารณาจากบริเวณขนาด การเกิดหินปูนจับ ตำแหน่ง ได้แก่

1. **แบบเอ (type A)** บริเวณที่เป็นจะมีขนาดเล็กยาวไม่เกิน 10 มิลลิเมตร ไม่มีหินปูนจับ  
การอุดตันไม่สมบูรณ์ ผิวหลอดเลือดเรียบ ไม่เป็นบริเวณรูเปิดของหลอดเลือด (non ostial) สิ่งอุดตัน  
จะแผ่ไปรอบๆ หลอดเลือดเท่าๆกัน (concentric) กลุ่มนี้รักษาด้วยการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน  
ได้ดี

2. **แบบบี (type B)** ขนาดปานกลาง ความยาวประมาณ 10-20 มิลลิเมตร มีหินปูนจับ  
ปานกลาง ผิวไม่เรียบ ขรุขระ หรือคดเคี้ยวบิด ไม่ตรง (tortuous) เป็นบริเวณรูเปิดของหลอดเลือด  
และอาจเป็นที่บริเวณทางแยกของหลอดเลือด (bifurcation) และอาจพบลิ่มเลือดในหลอดเลือดได้

3. **แบบซี (type C)** ขนาดรุนแรงเป็นความยาวมากกว่า 20 มิลลิเมตร คดเคี้ยวมาก และ  
ส่วนใหญ่มีการอุดตันเต็มหลอดเลือด

## การสวนหัวใจเพื่อขยายหลอดเลือดโคโรนารีทางผิวหนัง (PTCA)

สมัยก่อนทำเมื่อหลอดเลือดหัวใจอุดตัน 1-2 เส้นแต่ปัจจุบันสามารถทำได้หลายเส้น อาจต้องเป่าบอลูนที่ใช้ขยายหลอดเลือดหลายครั้ง จึงจะขยายหลอดเลือดได้ กลไกการขยายหลอดเลือดอาจเกิดจาก

1. การกดและการกระจายใหม่ของแผ่นคราบในหลอดเลือดแดง
2. การยืดแผ่นคราบออกจากผนังหลอดเลือดแดง
3. การยืดขยายผนังหลอดเลือดแดง
4. การทำให้แผ่นคราบแตกแยกออก

การรักษาด้วยวิธีนี้ ประสบความสำเร็จร้อยละ 99 ในผู้ป่วยที่เป็นแบบเอ (หลอดเลือดหนาไม่มาก ไม่มีหินปูนจับ ยาวไม่เกิน 1 เซนติเมตร) ถ้าเป็นมากแบบบี (หลอดเลือดหนามาก เส้นคดงอ มีหินปูนจับยาวเกิน 2 เซนติเมตร) ประสบผลสำเร็จร้อยละ 65-70

ความสำเร็จของการขยายหลอดเลือดดูได้จากขนาดของหลอดเลือดที่กว้างขึ้น คือต้องลดขนาดของการอุดตัน การอุดตันไม่เกินร้อยละ 50 ของขนาดหลอดเลือด เลือดสามารถไหลผ่านได้ หรือจะใช้มาตรฐานวัดของ TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction scale) ดังนี้คือ

- TIMI-0 ไม่มีเลือดผ่านหลอดเลือดเลย
- TIMI-1 มีเลือดผ่านหลอดเลือดได้ช้าและไม่สามารถึงหลอดเลือดส่วนปลาย
- TIMI-2 มีเลือดผ่านหลอดเลือดช้ากว่าปกติเล็กน้อยแต่สามารถไปถึงหลอดเลือดส่วนปลาย
- TIMI-3 มีเลือดผ่านหลอดเลือดตามปกติดี

## การใส่ขดลวด (Stent)

การพัฒนาการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ มีอยู่ 2 ระยะเวลาที่เห็นเด่นชัด คือในช่วง ค.ศ.1980 เป็นต้นมา มีการทำสวนหลอดเลือดหัวใจและขยายด้วยบอลูน ต่อมาในช่วง ค.ศ.1990 ตอนต้น ๆ เริ่มมีการทำตัดแผ่นคราบในผนังหลอดเลือด (percutaneous atherectomy: directional coronary atherectomy, DCA. transluminal extraction catheter, TEC) ทำ atheroablative (rotational atherectomy, หรือใช้ laser) ซึ่งได้ผลดีกว่าการขยายหลอดเลือดด้วยบอลูนเพียงอย่างเดียว

การใส่ขดลวดเริ่มใน ค.ศ.1990 ลักษณะของขดลวด ทำด้วยโลหะสแตนเลส มีขนาดเท่าหลอดเลือดหัวใจหรือใหญ่กว่าเล็กน้อย มีลักษณะดังนี้

1. **ขดลวดแบบหลอด (slotted tube stent)** มีลักษณะใหญ่กว่าหลอดเลือดเล็กน้อย เส้นผ่าศูนย์กลางขึ้นอยู่กับขนาดของบอลลูนที่ขยาย (balloon expanded) และแรงดันที่ใส่ในบอลลูน
2. **ขดลวดแบบขดลวด (coil stent)** ส่วนใหญ่ให้มีขนาดใหญ่กว่าหลอดเลือด
3. **ขดลวดแบบตาข่าย (mesh stent)** เป็นแบบผสมผสานทั้งแบบหลอดและขดลวด

ขดลวดส่วนใหญ่ถูกออกแบบมาให้ขยายหรือกางออกด้วยบอลลูน (balloon expand) มากกว่าให้ถ่างตัวเอง (self expanding) ขดลวดที่ดีต้องใส่ได้ง่าย ยืดหยุ่น (flexibility)

การใส่ขดลวดร่วมกับการรักษาอื่นๆ อาทิเช่น การรับประทานยาต้านการรวมตัวของเกร็ดเลือด (antiplatelet therapy) เช่น การให้แอสไพริน และโคลพิโดเกรล (clopidogrel) หรือ แอสไพริน กับ warfarin เพื่อลดการอุดตันซ้ำ โดยไม่ต้องใช้ยาต้านการรวมตัวของเกล็ดเลือด หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant therapy) นอกจากนี้ อาจมีการใส่ขดลวดร่วมกับการฉายแสง (intracoronary radiation, brachytherapy) เพื่อป้องกันการอุดตันซ้ำ

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการใส่ขดลวด ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดกิ่งเฉียบพลัน (subacute thrombosis) แม้ว่าจะรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดแล้วก็ตามเกิดได้ร้อยละ 3-4 ดังนั้นจึงต้องระวังในการใส่ขดลวดถ้ามีลิ่มเลือดเกิดขึ้น เพราะจะเกิดหลอดเลือดอุดตัน (coronary occlusion) หรือควรใส่ขดลวดร่วมกับการให้ยายับยั้งเกร็ดเลือด glycoprotein IIb/IIIa inhibitors และโคลพิโดเกรล

หลังการใส่ขดลวดต้องให้รับประทานแอสไพรินและโคลพิโดเกรล ในช่วงหลังขดลวดรุ่นใหม่จะเคลือบด้วยเฮปารินหรือสารยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้ลดการตีบซ้ำของหลอดเลือดได้

### การตัดสิ่งอุดตัน (atherectomy)

การตัดสิ่งอุดตันเป็นทางเลือกแทนการทำบอลลูน ซึ่งมีโอกาสอุดตันซ้ำได้บ่อย วิธีการเหมือนกับ การสวนเพื่อขยายหลอดเลือด มีสายสวนนำแล้วใส่สายที่จะตัด แพทย์ผู้ตัดจะเป็นผู้ดูจากกล้อง เอกซเรย์ ผลที่ได้ผนังหลอดเลือดจะเรียบขึ้นและการไหลเวียนเลือดจะสะดวกขึ้น

การขจัดสิ่งอุดตัน โดยการตัดมีอุปกรณ์แตกต่างกันเล็กน้อยเรียกชื่อต่าง ๆ กัน เช่น

1. **แบบหัวกรอ (rotational atherectomy)** มีหลักการคล้ายหัวกรอฟัน ปลายเป็นหัวกรอปั่นหรือหมุนด้วยความเร็วสูงมาก ขจัดสิ่งอุดตันให้เป็นอนุเล็กลงๆ ที่หลุดไปตามกระแสเลือด

2. **แบบมิดโกน (directional atherectomy)** เป็นใบมีดที่เก็บอยู่ในสายสวน เมื่อหมุนก็จะโกนสิ่งอุดตันให้หลุดออก และถูกดูดเข้าไปเก็บไว้ในสายสวน เมื่อดึงสายออกจะหลุดออกมาตามสายสวน
3. **แบบตัดแยก (extraction atherectomy)** จะเป็นใบมีดที่เจาะสิ่งอุดตันออกจากหลอดเลือด แล้วถูกเก็บไว้ในปล้องที่หุ้มใบมีด

### การตัดสิ่งอุดตันร่วมกับการใส่ขดลวด (atherectomy with intracoronary stenting)

ในสหรัฐอเมริกาผู้ป่วยจำนวนมากที่ทำการสวนเพื่อขยายหลอดเลือดโคโรนารีทางผิวหนัง (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) และร้อยละ 10 ของผู้ป่วยเหล่านี้ได้ทำการตัดสิ่งอุดตัน (atherectomy) ร่วมด้วย

การตัดสิ่งอุดตันแบบหัวกรอ (rotational atherectomy) ได้เริ่มโดย Dr. David C. Auth เริ่มเป็นที่ยอมรับและนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยในปี ค.ศ. 1994 มีหัวกรอเป็นทองเหลืองชุบนิเคิล เป็นรูปไข่เคลือบด้วยกากเพชร มีขนาด 20–30 ไมครอน เพชรหนาประมาณ 4–5 ไมครอน สามารถตัดสิ่งเกาะหนาพวกไฟบรัสและหินปูนที่รวมตัวกัน (fibrous calcified atherosclerotic) หัวกรอหมุนด้วยความเร็วสูง การทำได้ผลดีกว่าการทำ balloon angioplasty

การรักษาร่วมกันเหมาะสำหรับหลอดเลือดมีหินปูนหนา และใส่ขดลวดอย่างเดียวยังไม่สมบูรณ์ ขนาดของหลอดเลือดเมื่อรักษาร่วมกันจะกว้างกว่ารักษาด้วยวิธีตัดสิ่งอุดตันอย่างเดียว หรือใส่ขดลวดอย่างเดียว และการเกิดตีบตันซ้ำก็ลดลง

### ความสำเร็จหลังการขยายหลอดเลือด

พิจารณาจากขนาดความกว้างเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดหรือปริมาณการตีบของหลอดเลือดหลังการขยายหลอดเลือดและผลแทรกซ้อนภายหลังการทำเช่นการเกิดอาการเจ็บหน้าอก การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยทั่วไปมีหลักเกณฑ์การพิจารณา 3 ข้อคือ

1. **Angiographic success** คือความสามารถในการขยายขนาดของหลอดเลือด ในยุคก่อนการใส่ขดลวดถือว่าประสบความสำเร็จเมื่อหลอดเลือดตีบน้อยกว่าร้อยละ 50 และมีการไหลของเลือดปกติ (TIMI 3) แต่ภายหลังจากเริ่มมีการใส่ขดลวดให้ถือว่าประสบความสำเร็จเมื่อหลอดเลือดตีบน้อยกว่าร้อยละ 20 <sup>(6,7)</sup>

2. **Procedural success** คือไม่พบผลแทรกซ้อนภายในหลังการขยายหลอดเลือดชนิด major complication ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือต้องทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจฉุกเฉินระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล การวินิจฉัยกล้ามเนื้อหัวใจตายทำได้สองวิธีคือโดยใช้ข้อใดข้อหนึ่ง

2.1 มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ จะตรวจพบ ส่วนของเอสทีเซกเมนต์ (ST segment) ยกขึ้น หรือมี Q-wave เกิดขึ้นใหม่ 2 leads ติดกันขึ้นไปหรือมี left bundle branch block เกิดขึ้นใหม่

2.2 มีการเพิ่มขึ้นของระดับคลีเอตินีนโคเนส (CK-MB) หรือ total CK มากกว่า 3 เท่าขึ้นไป โดยทั่วไปหลังจากการขยายหลอดเลือดหัวใจพบว่าสามารถตรวจพบระดับของ CK-MB สูงขึ้นได้มากกว่า 1 เท่าของค่าปกติ ในผู้ป่วยที่ขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนอย่างเดียวระดับสูงกว่าปกติร้อยละ 10-15 ผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดด้วยสูงขึ้นไปกว่าปกติร้อยละ 15-20 ผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องมือกรอผลึกหินปูนจะพบสูงขึ้นร้อยละ 25-30 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ขยายหลอดเลือดกราฟ (vein graft) จะพบระดับสูงขึ้นไปมากกว่าร้อยละ 25 ในระยะหลังเริ่มใช้ระดับของโทรโปนินไอและโทรโปนินที (troponin I, troponin T) เข้ามาใช้แต่ยังไม่มีหลักเกณฑ์แน่นอน<sup>(8,9)</sup>

3. **Clinical success** เป็นการรวมสองข้อแรกร่วมกับอาการเจ็บหน้าอกดีขึ้นภายหลังจากได้รับการขยายหลอดเลือด และอาจต้องดูผลในระยะยาว 6 เดือนเนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีหลอดเลือดเส้นเดิมตีบซ้ำ (restenosis)

### คำจำกัดความของ Procedural complications

ผลแทรกซ้อนของการขยายหลอดเลือดแบ่งได้เป็น 6 ประเภทคือ<sup>(10,11)</sup>

1. การเสียชีวิต (death)
2. การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)
3. การผ่าตัดเส้นเลือดหัวใจฉุกเฉิน (emergency CABG)
4. การเกิดหลอดเลือดสมองตีบ (stroke)
5. การเกิดผลแทรกซ้อนบริเวณหลอดเลือดที่ใช้สวนหัวใจ (vascular access site complications)
6. เกิดไตเสื่อมจากการได้รับสารทึบรังสี (contrast agent nephropathy)



### ผลแทรกซ้อนในระยะแรก (acute outcome)

ปัจจุบันเทคนิคการทำบอลลูนได้พัฒนาไปมากรวมถึงการใช้ขดลวด และยาต้านเกร็ดเลือด glycoprotein IIb/IIIa ทำให้อัตราการทำสำเร็จเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 96 ถึง 99 ผลแทรกซ้อนลดลง การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายลดลงเหลือร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 3 การผ่าตัดเส้นเลือดฉุกเฉินลดลงเหลือร้อยละ 0.2 ถึงร้อยละ 3.0 โอกาสการเกิดผลแทรกซ้อนในโรงพยาบาลโดยรวมประมาณร้อยละ 0.5 ถึง 1.4<sup>(8,12,13-15)</sup>

### ผลแทรกซ้อนระยะยาว (long term outcomes)

ผลของการขยายหลอดเลือดระยะยาวขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยได้แก่ อายุ การบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction) จำนวนหลอดเลือดที่ตีบ เมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลา 10 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตเท่ากับร้อยละ 89.5 (หลอดเลือดตีบ 1 หลอดเลือดเท่ากับร้อยละ 95 หลอดเลือดตีบมากกว่า 1 หลอดเลือดเท่ากับร้อยละ 81) ข้อมูลของ NHLBI PTCA registry<sup>(16)</sup> พบว่าอัตราการอยู่รอดถึง 5 ปี เท่ากับร้อยละ 92.9 ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบ 1 เส้น ร้อยละ 88.5 ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบ 2 เส้น และร้อยละ 86.5 ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบ 3 เส้น ข้อมูลจาก BARI<sup>(17)</sup> พบว่าอัตราการอยู่รอดถึง 5 ปีภายหลังการขยายหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบหลายเส้นเท่ากับร้อยละ 86.3 ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบ 2 เส้นเท่ากับร้อยละ 87.6 ส่วนผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบ 3 เส้นเท่ากับร้อยละ 84.7

โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดผลแทรกซ้อนได้เร็วมากขึ้น จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคเบาหวานของ BARI study<sup>(18)</sup> พบว่าโอกาสรอดชีวิต 5 ปีเท่ากับร้อยละ 65.5 โอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจเท่ากับร้อยละ 20.6 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน

### ปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จและผลแทรกซ้อนของการขยายหลอดเลือด<sup>(1)</sup>

1. Anatomical factors จากข้อมูลของ NHLBI PTCA Registry ได้กำหนดตัวแปรที่มีผลต่อความสำเร็จและผลแทรกซ้อนของการขยายหลอดเลือดตามลักษณะของหลอดเลือดดังนี้

### 1. กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ

Discrete (length <10mm)

Concentric

Nonangulated segment (<45°)

Smooth contour

Little or no calcification

Not ostial in location

No major side branch involvement

Absence of thrombus

### 2. กลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง

Tubular (length 10-20mm)

Eccentric

Moderate tortousity of proximal segment

Moderate angulated segment (>45°, <90°)

Irregular contour

Moderate or heavy calcification

Total occlusive <3 months old

Ostial in location

Bifurcation, lesion requiring double guide wires

Some thrombus present

### 3. กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

Diffuse (length>20 mm)

Excessive tortousity of proximal segment

Extremely angulated segment > 90°

Total occlusion >3 months old and/or bridging collaterals

Inability to protect major side branches

Degenerated vein grafts with friable lesions

## 2. Clinical factors <sup>(1)</sup>

<u>Variables</u>	<u>Definition</u>
Age	Date of birth as stated by the patient or family
Gender	Male or female
LVEF-calculated	Calculated by LV gram, echo, blood pool scan
LVEF-estimated	Estimate by LV gram, echo, blood pool scan
No. of vessels >70%	By angiography measured, quantified or estimated diameter stenosis; "vessel" defined as RCA and its branches, proximal LAD (before 1st diagonal), mid/distal LAD, its branches, and LCx and its branches
Unstable angina	Progressive or new onset or occurs at rest accompanied by ECG changes, hypotension or pulmonary congestion
CCS Class IV	Highest CCS angina class leading to hospital admission and/or intervention
CHF	History of CHF before intervention
MI at this admission	Within 24 h of AMI
Previous MI	>1 day; <7 days of AMI
Urgency of the procedure	<i>Elective:</i> patient clinically stable; procedure routinely scheduled  <i>Urgent:</i> unstable patient: procedure scheduled before discharge  <i>Emergent/ongoing ischemia:</i> ongoing ischemia including rest angina despite maximal therapy  <i>Emergent/salvage:</i> arrest with CPR immediately before entering lab
Cardiogenic shock	Hypoperfusion with SBP<80mmHg and central filling pressure >20 mm Hg or CI <1.8L/min/m <sup>2</sup> , also present if inotrope or IABP needed to maintain these values
Preprocedural IABP/CPS	IABP/CPS assisted device placed before intervention

<u>Variables</u>	<u>Definition</u>
Aortic valve disease	Aortic valve area <1.0 cm <sup>2</sup> and/or AR >2+
Mitral regurgitation >2+	Presence of mitral regurgitation >2+
Diabetes (treated)	Clinical diagnosis of diabetes treated either with oral agents or insulin with or without sequelae
PVD	Presence of occlusive disease in the aorta, iliac, or femoral artery sufficient to cause symptoms
Stroke	History of presence of fixed neurological deficit
Creatinine >2 mg/dl	Creatinine >2 mg/dl known in past
Dialysis	Patient on dialysis
Cholesterol>225 mg/dl	Measure cholesterol >225 mg/dl before intervention
Same vessel intervention	Any previous intervention on same vessel
Type C lesions attempted	Type A: concentric noncalcified, <10 mm in length, not bifurcated or angulated. Type C: total occlusion, Type B: all others (ACC/AHA)
LMCA attempted-unprotected	Intervention involving all or part of LMCA
LMCA attempted-protected	“Protected” LMCA stenosis by patent bypass conduit
Vein graft intervention	Any intervention to SVG or IMA
Thrombus	Intraluminal filling defect, haziness or contrast staining in artery before intervention

### 3. โอกาสที่จะเสียชีวิต

มักมีความสัมพันธ์กับการมีหลอดเลือดอุดตันมานานและมีการบีบตัวของหัวใจน้อยกว่าปกติ ตัวแปร clinical และ angiographic ที่เกี่ยวข้องกับอัตราเสียชีวิตมีหลายตัวแปร

### 4. เพศหญิง

เพศหญิงที่มาขยายหลอดเลือดหัวใจมักมีอายุมากกว่าผู้ชาย มีโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันในเลือดสูงมากกว่าผู้ชาย รายงานช่วงแรกพบว่าโอกาสขยายหลอดเลือดสำเร็จในเพศหญิงน้อยกว่าผู้ชาย แต่ช่วงหลังพบว่าโอกาสขยายหลอดเลือดสำเร็จและผลแทรกซ้อนหลังขยายหลอดเลือดไม่แตกต่างกัน<sup>(19)</sup>

## 5. ผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 75 ปีจะเกิดผลแทรกซ้อนได้มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย และผู้ป่วยสูงอายุ มักมีโรคร่วมด้วยหลายอย่างซึ่งต้องพิจารณาเวลาขยายหลอดเลือด<sup>(20)</sup>

## 6. โรคเบาหวาน

ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีอัตราการตายหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน จากการศึกษา TIMI-II พบว่าอัตราการตายที่เวลา 6 สัปดาห์ 1 ปี และ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 11.6, 18.0 และ 21.6 ตามลำดับในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและเท่ากับร้อยละ 4.7, 6.7 และ 9.6 ตามลำดับในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน<sup>(21)</sup>

## 7. การขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เคยทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ

การศึกษาช่วงหลังพบว่าการขยายหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยที่เคยทำผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจมาแล้วมีโอกาสขยายได้สำเร็จและผลแทรกซ้อนไม่ต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจมาก่อน โอกาสขยายหลอดเลือดได้สำเร็จมากกว่าร้อยละ 90 อัตราตายน้อยกว่าร้อยละ 1.2 และโอกาสเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Q-wave MI) น้อยกว่าร้อยละ 2.5<sup>(22-24)</sup>

## 8. เทคนิคที่ใช้ขยายหลอดเลือดหัวใจ

ผลลัพธ์และผลแทรกซ้อนหลังการขยายหลอดเลือดขึ้นอยู่กับเทคนิคที่ใช้ในการขยายหลอดเลือดด้วย การใช้เครื่องกรอกากเพชร (rotablator) อาจทำให้เกิดหลอดเลือดหัวใจทะลุได้

## 9. การใส่เครื่องช่วยพยุงความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูง

การใส่เครื่องช่วยพยุงความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ มีภาวะช็อกจากหัวใจ หรือมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกอยู่ตลอดเวลา ก่อนการขยายหลอดเลือดหัวใจพบว่าได้ผลดีกว่าไม่ได้ใส่เครื่องช่วยพยุงความดันโลหิต<sup>(25)</sup>

## การรักษาเพื่อป้องกันการสะสมมากขึ้นของลิ่มเลือด (antithrombotic therapy)

จุดมุ่งหมายของการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ คือ การป้องกันไม่ให้เกิดการสะสมมากขึ้นของลิ่มเลือด อันจะทำให้กลไกการสลายลิ่มเลือดของร่างกาย (endogenous fibrinolysis) ค่อยๆสลายลิ่มเลือดลงได้ อันจะทำให้การอุดตันของหลอดเลือดโคโรนารีลดลง โดยยาที่ใช้เพื่อจุดประสงค์ดังกล่าว มีดังต่อไปนี้ คือ

## ยาต้านเกร็ดเลือด (antiplatelet agents)

ยาต้านเกร็ดเลือดสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มด้วยกัน คือ

### ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มที่ 1

ได้แก่ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีเจเนส ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ แอสไพริน (aspirin) มีที่ใช้ทั้งในผู้ป่วยเจ็บหน้าอกแบบเรื้อรังและแบบเฉียบพลัน จากการศึกษา SAPAT Trial ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้แอสไพริน 325 มิลลิกรัมในระยะแรกและต่อไปในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาต้านเบต้ารีเซพเตอร์ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบแบบคงที่ สามารถลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและเสียชีวิตแบบเฉียบพลันได้ร้อยละ 34 เปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนการศึกษา Antiplatelet Trialists' Collaboration พบว่าการให้แอสไพรินในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบแบบคงที่และในกลุ่มเสี่ยงสูง สามารถป้องกันเกิดการเกิดโรคของหลอดเลือดได้ 20 ครั้งต่อผู้ป่วยจำนวน 1,000 รายภายใน 1ปี<sup>(26)</sup>

ในผู้ป่วยเจ็บหน้าอกแบบแปรผันการศึกษาของ Veterans Administration Cooperative Study แสดงให้เห็นว่าการให้แอสไพริน 325 มิลลิกรัมต่อวันนาน 12 สัปดาห์ถึง 1 ปีภายหลังที่เกิดภาวะเจ็บเค้นหน้าอก สามารถที่จะลดอัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน รวมทั้งอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลงได้ และพบว่าหากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยาต้านเบต้ารีเซพเตอร์ ร่วมด้วย ก็จะทำให้อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันรวมทั้งอัตราการตายลดลงในสัดส่วนที่มากขึ้นไปอีก (additive effect)

ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายมีการศึกษาของ The second International Study of Infarct Survival: ISIS-2<sup>(27)</sup> พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพริน 160 มิลลิกรัมสามารถลดอัตราการตายได้ร้อยละ 20 ในระยะเวลา 35 วันโดยไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่เกิดอาการ และจากการศึกษา Antiplatelet Trialists' Collaboration พบว่าถ้าผู้ป่วยได้แอสไพรินหลังจากเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย สามารถลดอัตราการตายได้ร้อยละ 10-15 และลดอัตราการเกิดโรคซ้ำได้ร้อยละ 20-30 ในระยะเวลา 2 ปีของการติดตามผล

### ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มที่ 2

ได้แก่อนุพันธ์ของไทอโนไพริดีน (thienopyridine) ซึ่งจะไปยับยั้งตัวรับของ ADP ที่ผิวของเกร็ดเลือด อันจะทำให้ขบวนการกระตุ้นเกร็ดเลือดที่ผ่านทาง ADP นั้นถูกยับยั้ง สำหรับยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ทิโคลปีดีน (ticlopidine) และโคลปีโดเกรล (clopidogrel) ใช้เป็นตัวเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้แอสไพรินได้หรือใช้ร่วมกับแอสไพรินในกรณีที่ผู้ป่วยต้องใส่ขดลวด การศึกษา CAPRIE

study ให้โคลพิโดเกรลินในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดส่วนปลายตีบในระหว่างการติดตามผลเป็นเวลา 1.9 ปีพบว่าลดอัตราการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ กล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับแอสไพรินได้ร้อยละ 8.7

โดยการศึกษานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันก็คือ The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Event (CURE) study ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันหรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันชนิดที่ส่วนเอสที่ไม่ยกจำนวนรวมทั้งสิ้น 12,562 คน โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลินขนาด 300 มิลลิกรัมทันทีแล้วตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมนาน 9 เดือนกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับแอสไพรินทุกราย) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลินจะมีอัตราตาย, อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย, อัตราการเจ็บแน่นหน้าอก, และอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )<sup>(28)</sup>

### ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มที่ 3

ได้แก่ยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (phosphodiesterase inhibitors) เช่น ไดไฮริดาโมลมีทีใช้ในโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่าสองกลุ่มแรกและมีการศึกษาน้อย

### ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มที่ 4

ได้แก่ยาที่ออกฤทธิ์โดยเป็นแอนติบอดีและยับยั้งตัวรับไกลโคโปรตีน IIb/IIIa (GPIIb/IIIa receptor antagonists) ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายในขบวนการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ แอบซิซิแมบ (abciximab; ซึ่งเป็นสารที่เกิดจากการดัดแปลงตำแหน่ง chimeric Fab fragment ของ murine monoclonal antibody 7E3), เอปติฟีบาไทด์ (eptifibatid; เป็นอนุพันธ์ของพิษงูกะปะแอฟริกา *Msitrus barbouri* ซึ่งมีสูตรโครงสร้างเป็น Cyclic K-G-D (lysine-glycine-aspartic acid) heptapeptide), และไทโรฟีบัน (tirofiban; จัดเป็นสารในกลุ่ม peptidomimetic ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ R-G-D (arginine-glycine-aspartic acid)) โดยยาทั้ง 3 ชนิดนี้มีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันอย่างชัดเจน ดังตัวอย่าง คือ

The c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment (CAPTURE) trial<sup>(29)</sup> ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (refractory angina) ที่จะได้รับ การขยายหลอดเลือดโคโรนารีด้วย

บอลลูนจำนวน 1,265 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาแอสปีรีนเพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสปีรีนร่วมกับยา clopidogrel พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสปีรีนเพียงอย่างเดียวมีอัตราการตาย, อัตราในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน, และอัตราการที่จำเป็นต้องได้รับการเปิดหลอดเลือดดำอย่างรีบด่วนต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแอสปีรีนร่วมกับยา clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.012$ ) ที่ 30 วันภายหลังการรักษา<sup>(18)</sup> อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษาใหม่ๆ อย่าง GUSTO-IV ACS trial แสดงให้เห็นว่าการให้ยาในในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำนั้นไม่ได้ประโยชน์แต่อย่างใด

จากการศึกษา The Recent Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Integrilin Therapy (PURSUIT) trial<sup>(30)</sup> ที่ได้ทำการติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันและกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันทั้งชนิดที่ส่วนเอสที่ไม่ยกจำนวน 10,948 คน ซึ่งได้รับแอสปีรีนในการรักษาทุกราย และทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาเอปติไฟบาไทด์ในขนาดต่ำ และกลุ่มที่ได้รับยาเอปติไฟบาไทด์ในขนาดสูง และกลุ่มที่ได้รับยาแอสปีรีนเพียงอย่างเดียว โดยระหว่างการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเอปติไฟบาไทด์ในขนาดสูงนั้นไม่เกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนเลย ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเอปติไฟบาไทด์ในขนาดต่ำจึงได้ถูกตัดออกจากการศึกษา และผลของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันและอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเอปติไฟบาไทด์นั้นต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแอสปีรีนเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ )

PRISM-PLUS<sup>(31)</sup> เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันและกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันชนิดที่ส่วนเอสที่ไม่ยก โดยติดตามผู้ป่วย 1,915 ราย โดยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับเฮปาริน 5,000 ยูนิตฉีดเข้าหลอดเลือดดำแล้วหยุดอย่างช้าๆ ต่อเนื่องเพียงอย่างเดียว กลุ่มที่ได้รับไทโรไฟแบน และกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดพร้อมๆ กัน โดยทั้ง 3 กลุ่มจะได้รับยาเป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง แต่ถ้าจำเป็นที่จะต้องได้รับการทำหัตถการเกี่ยวกับหลอดเลือดโคโรนารีต่างๆ ก็จะไปจนกระทั่งได้ทำหัตถการนั้นๆ ในระหว่างการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับไทโรไฟแบนเพียงอย่างเดียว นั้นต้องและถูกตัดออกไปเพราะมีอัตราการตายที่มากกว่า สำหรับผลของการศึกษานี้พบว่าภายหลังการรักษา 7 วัน อัตราตาย, อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน, และอัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ต่อต่อการรักษา ในกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดลดลงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับเฮปารินเพียงอย่างเดียว ( $p = 0.02$ ) เช่นเดียวกับที่ระยะเวลา 30 วัน ( $p = 0.03$ ) และ 6 เดือนภายหลังการรักษา<sup>(32)</sup>



## ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)

### 1. เฮปาริน (unfractionated heparin) และเฮปารินโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin)

จากการศึกษาแบบองค์รวม (meta-analysis) ได้แสดงให้เห็นว่าการให้ยาเฮปารินชนิดมาตรฐาน (unfractionated heparin; UFH) ร่วมกับแอสไพรินนั้นสามารถลดอัตราการตายและอัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันลงได้ถึงร้อยละ 33 ที่สัปดาห์ที่ 2-12 ของการรักษา โดยทั่วไปแนะนำให้ฉีดเฮปารินเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 12-15 หน่วยต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงแล้วตามด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในอัตรา 1,000 หน่วยต่อชั่วโมงโดยจะต้องตรวจวัดค่าเอพีทีที่ activated partial thromboplastin time (aPTT) ทุก 6 ชั่วโมงเพื่อปรับขนาดของยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย กล่าวคือเป็นขนาดของยาที่ทำให้ได้ค่าเอพีทีที่ประมาณ 1.5 เท่าของค่าควบคุม

สำหรับเฮปารินชนิดโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparins; LMWH) ซึ่งมีอัตราส่วน anti-FXa ต่อ anti-FIIa activity ที่มากขึ้น อันจะทำให้การยับยั้งการสร้างลิ่มเลือดมากขึ้นด้วยนั้น ได้มีการศึกษาผลของยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันที่สำคัญๆ ดังนี้ คือ The Evaluation of the Safety and Efficacy of Enoxaparin in Non-ST Elevation Coronary Events (ESSENCE) trial<sup>(33)</sup> ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันและผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันชนิดที่ส่วนของเอสทีไม่ยกที่ได้รับการรักษาด้วยอีโนกซาพาริน (enoxaparin) จะมีอัตราการตาย อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน และอัตราการเกิดภาวะ recurrent ischemia ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินชนิดมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.019$ ) ในวันที่ 14 ของการรักษา<sup>(21)</sup> ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวได้ถูกยืนยันจากการศึกษา TIMI 11B<sup>(34)</sup> อีกการศึกษาหนึ่งด้วย

### 2. ยาต้านทรอมบิน (Direct Thrombin Inhibitors)

ได้แก่ยาฮิรูดีน (hirudin) ที่ได้จากปลิงทะเล, เลปติรูดีน (leptirudin), อาร์กาโทรแบน (argatroban), และไบวาสิรูดีน (bivalirudin) ซึ่งมีการศึกษาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ปัจจุบันยาเลปติรูดีนได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (The U.S. Food and Drug Administration) ให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากเฮปาริน (heparin-induced thrombocytopenia)

## งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้เฮปารินโมเลกุลต่ำทางหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจ

อีโนกซาพารินเป็นเฮปารินที่มีขนาดโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin: LMWH) ที่มีการศึกษาว่ามีผลดีกว่าหรือเทียบเท่ากับเฮปาริน (unfractionated heparin) ในผู้ป่วยหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (deep vein thrombosis) หลังจากนั้นได้เริ่มนำมาใช้ในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดทั้งชนิด unstable angina และ non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) โดยการศึกษาของ ESSENCE<sup>(33)</sup> และ TIMI 11B<sup>(34)</sup> ที่ศึกษาผู้ป่วย unstable angina และ NSTEMI โดยการให้ อีโนกซาพาริน เทียบกับการให้เฮปาริน ในการศึกษา ESSENCE ในผู้ป่วยจำนวน 3,171 รายพบว่า กลุ่มที่ได้ อีโนกซาพาริน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละสองครั้งเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 2.6 วัน สามารถลดการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกโดยรวมคือลดการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับการให้เฮปารินโดยเริ่มเห็นผลที่ 14 วัน (ร้อยละ 16.6 เทียบกับร้อยละ 19.8,  $p=0.019$ ) และผลยังคงอยู่ถึง 30 วัน (ร้อยละ 19.8 เทียบกับร้อยละ 23.3,  $p=0.016$ ) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้ยาอีโนกซาพารินยังลดอัตราการสวนหัวใจซ้ำเนื่องจากอาการหัวใจขาดเลือด (ร้อยละ 27 เทียบกับร้อยละ 32.2,  $p=0.001$ ) การศึกษา TIMI 11B ศึกษาผู้ป่วยชนิดเดียวกันจำนวน 3,910 รายเปรียบเทียบระหว่างอีโนกซาพารินและเฮปารินโดยระยะเวลาที่ได้ยาอีโนกซาพารินเฉลี่ยคือ 4.6วัน เทียบกับกลุ่มที่ได้เฮปาริน พบว่าลดอัตราการเสียชีวิตการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการสวนหัวใจเนื่องจากกลุ่มอาการหัวใจขาดเลือด โดยเริ่มเห็นผลที่ 8 วัน (ร้อยละ 14.5 เทียบกับร้อยละ 12.4,  $p=0.048$ ) และมีผลไปถึง 43 วัน (ร้อยละ 19.7 เทียบกับร้อยละ 17.3,  $p=0.048$ )

อีโนกซาพารินออกฤทธิ์จับกับ antithrombin III และยับยั้งการทำงานของ prothrombinase complex (รวมถึง Factor Xa) และ Factor IIa โดยมีสัดส่วนการยับยั้ง Factor Xa ต่อ Factor IIa เท่ากับ 3.8:1 ซึ่งสูงกว่ายาเฮปารินคือ 1:1 จึงสามารถออกฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้ดีกว่า และโอกาสเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่า การบริหารยาสะดวกกว่าโดยการฉีดใต้ผิวหนังวันละสองครั้ง โดยไม่ต้องติดตามระดับของยาต่อการยับยั้ง Factor Xa เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการให้เฮปารินโมเลกุลต่ำโดยวิธีปรับตามน้ำหนักตัวเทียบกับการให้โดยปรับตามระดับ anti-FXa activity มีระดับการยับยั้ง Factor Xa ไม่ต่างกันและผลของการรักษาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน<sup>(35)</sup> นอกจากนี้ยังลดการเกิด heparin induced thrombocytopenia ในผู้ป่วยที่ได้เฮปาริน

สำหรับประโยชน์ของอีโนกซาพารินในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบเรื้อรังที่นัดมาขยายหลอดเลือดยังไม่มียังข้อมูลการเปรียบเทียบกับการให้เฮปารินทางหลอดเลือดดำมากพอ การศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่เน้นการเปรียบเทียบเฮปารินขนาดต่างๆ ทั้งการให้ขนาดคงที่ ขนาดสูงหรือขนาดต่ำเมื่อดู

ผลลัพธ์ทางคลินิกคือ โอกาสเกิดการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ การขยายหลอดเลือดซ้ำ และการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่การให้เฮปารินขนาดต่ำมีโอกาสเกิดเลือดออกน้อยกว่าและสามารถถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจได้เร็วกว่าทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้เร็วกว่า<sup>(36-39)</sup>

การศึกษาของ Boccara A<sup>(40)</sup> และคณะทำการศึกษาแบบสุ่มโดยเปรียบเทียบการให้เฮปารินขนาด 15,000 ยูนิตเทียบกับการให้ปรับตามน้ำหนักตัว 100 ยูนิตต่อกิโลกรัมในผู้ป่วย 400 รายที่มาขยายหลอดเลือดโดยไม่รวมผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน โดยติดตามดูความสำเร็จของการขยายหลอดเลือดคือการมีชีวิตรอด ไม่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ หรือไม่ต้องได้รับการขยายหลอดเลือดซ้ำของผู้ป่วยขณะอยู่โรงพยาบาลผลปรากฏว่าทั้งสองกลุ่มมีความสำเร็จหลังการขยายหลอดเลือดเท่ากัน ในกลุ่มที่ได้เฮปาริน 15,000 ยูนิตเท่ากับร้อยละ 91 และกลุ่มที่ได้เฮปาริน 100 ยูนิตต่อกิโลกรัม เท่ากับร้อยละ 95 ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่ได้เฮปารินปรับตามน้ำหนักตัวสามารถถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจ ได้เร็วกว่า (ดูจากค่าอัตราส่วน aPTT น้อยกว่า 3 เท่า) กลุ่มที่ได้เฮปาริน 15,000 ยูนิต โดยมีเวลาต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.0001$ )

ต่อมา Rabah และคณะ<sup>(41)</sup> ศึกษาการใช้ อินีอกซาพาริน ทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับเฮปารินในผู้ป่วย stable angina โดยให้อินีอกซาพาริน 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวเทียบกับเฮปาริน 10,000 ยูนิตทางหลอดเลือดดำ ก่อนการขยายหลอดเลือดหัวใจแล้วดูระดับ anti-FXa activity และ anti-F IIa activity ที่เวลา 5 นาทีและ 4 ชั่วโมงหลังได้รับยาพบว่าระดับของ anti-FXa activity ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยนาที่ที่ 5 มี anti-FXa activity เท่ากับร้อยละ 92 เท่ากัน และที่เวลา 4 ชั่วโมงมี anti-FXa activity ร้อยละ 81 และร้อยละ 79 ในกลุ่มอินีอกซาพารินและเฮปารินตามลำดับ ส่วนผลของ anti-IIa activity แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งที่เวลา 5 นาทีและ 4 ชั่วโมง (อินีอกซาพารินร้อยละ 69 ที่ 5 นาที ร้อยละ 28 ที่ 4 ชั่วโมง เฮปารินร้อยละ 84 ที่ 5 นาที ร้อยละ 62 ที่ 4 ชั่วโมง ค่า  $p < 0.0001$ ) ส่วนระดับของเอซีทีในกลุ่มที่ได้เฮปารินมีค่าเอซีทีเฉลี่ยที่ 5 นาทีเท่ากับ 351 วินาที กลุ่มที่ได้อินีอกซาพารินมีค่าเอซีทีเฉลี่ยเท่ากับ 188 วินาที ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากยาอินีอกซาพารินไม่ทำให้ค่าเอซีทีเปลี่ยนแปลงมาก เมื่อดูผลที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล พบว่ากลุ่มที่ได้เฮปารินมีผลลัพธ์รวมทางคลินิกคือมีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ และหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันรวม 3 ราย โดยเกิดหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน 1 ราย เกิดผลแทรกซ้อนของหลอดเลือดที่ขา 1 ราย รวมแล้วเกิดผลลัพธ์รวมและผลแทรกซ้อนของหลอดเลือดเท่ากับร้อยละ 13 ส่วนกลุ่มที่ได้อินีอกซาพารินไม่เกิดผลลัพธ์รวมทางคลินิกแต่เกิดผลแทรกซ้อนของหลอดเลือดที่ขาโดยมีเลือดออก 1 ราย รวมแล้วคิดเป็นร้อยละ 3 การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาแรกซึ่งใช้ประชากรน้อยเพียงกลุ่มละ 30

ราย จึงไม่สามารถแสดงความแตกต่างกันของผลลัพธ์ทั้งสองกลุ่ม สำหรับผลข้างเคียงจากเลือดออกไม่ต่างกันแต่กลุ่มที่ได้ฉีดยาพารินใช้เวลา 8 ชั่วโมงหลังจากเริ่มขยายหลอดเลือดจนถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจ

ต่อมามีการศึกษาโดยใช้ฉีดยาพารินขนาดต่ำคือ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่นัดมาขยายหลอดเลือดรวมทั้งใส่ขดลวด 180 ราย แล้วดูระดับ anti-FXa activity ก่อนและหลังให้ยาที่เวลา 10 นาที หลังเสร็จสิ้นการขยายหลอดเลือดที่เวลา 0, 3 และ 24 ชั่วโมง พบว่าระดับเฉลี่ยของ anti-FXa activity ก่อนการขยายหลอดเลือด หลังให้ยาที่ 10 นาที และหลังเสร็จสิ้นการขยายหลอดเลือดที่เวลา 0, 3 และ 24 ชั่วโมงเท่ากับ  $0.07 \pm 0.08$  ยูนิตต่อมิลลิลิตร,  $0.92 \pm 0.35$  ยูนิตต่อกิโลกรัม,  $0.85 \pm 0.38$  ยูนิตต่อกิโลกรัม,  $0.50 \pm 0.30$  ยูนิตต่อกิโลกรัม และ  $0.16 \pm 0.29$  ยูนิตต่อกิโลกรัมตามลำดับแต่ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบกับเฮปาริน ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 95 ที่มีค่า anti-FXa activity ได้ตามมาตรฐาน ( $\geq 0.5$  ยูนิตต่อมิลลิลิตร) เมื่อติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกที่เวลา 1 เดือนพบว่าเสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 0.6) เกิดการเสียชีวิตหรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย 4 ราย (ร้อยละ 2.2) เกิดเสียชีวิตหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือต้องการขยายหลอดเลือดซ้ำรวม 7 ราย (ร้อยละ 3.9) โดยผู้ป่วยทั้ง 7 รายมีค่า anti-FXa activity มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ในระหว่างการขยายหลอดเลือด ผลของยาต่อภาวะเลือดออกตาม TIMI criteria หลังถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจทันทีภายหลังการขยายหลอดเลือด โดยใช้แพทย์กดและใช้เครื่องมือกดแผล (ไม่ได้บอกเวลาที่ใช้ในการกดแผล) พบมีก้อนเลือดออกใต้ผิวหนัง 1 ราย หรือร้อยละ 0.6 และ minor bleeding ร้อยละ 2.2 โดยทั้งหมดไม่มี overshoot ของ anti-FXa activity ผลการศึกษารูปว่าการให้ ฉีดยาพารินในขนาด 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตรทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวสามารถมีผลยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้ดีโดยมีระดับ anti-FXa activity มากกว่ามาตรฐานถึงร้อยละ 95 แต่ไม่สามารถเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกเทียบกับการให้เฮปารินได้เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบกับเฮปาริน<sup>(42)</sup>

การศึกษานี้ใช้ขนาดยาฉีดยาพารินทางหลอดเลือดดำปรับตามน้ำหนักตัวในขนาด 40 มิลลิกรัม (0.4 มิลลิลิตร) สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักต่ำกว่า 60 กิโลกรัม และ 60 มิลลิกรัม (0.6 มิลลิลิตร) สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัมซึ่งจะมีขนาดยาใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาคือขนาด 0.5–1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมแต่จะบริหารยาได้สะดวกกว่า สำหรับยาเฮปารินจะใช้ขนาด 100 ยูนิตต่อกิโลกรัมทุกราย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรคือผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรังที่นัดมาขยายหลอดเลือด ผู้ป่วยที่เกิดหลอดเลือดตีบเฉียบพลัน มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันและผู้ป่วยที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดเอสทีเซ็กเมนต์ที่ไม่ยกสูงขึ้นที่เป็นมานานกว่าหรือเท่ากับ 5 วัน

ตัวอย่างคือผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง ผู้ป่วยที่เกิดหลอดเลือดตีบเฉียบพลันที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกชนิดแปรผัน และผู้ป่วยที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดเอสทีเซ็กเมนต์ที่ไม่ยกสูงขึ้นที่เป็นมานานกว่าหรือเท่ากับ 5 วันและได้รับการขยายหลอดเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบชนิดเรื้อรัง (chronic stable angina) ที่แพทย์นัดมาขยายหลอดเลือด
2. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผัน (unstable angina) ที่มีอาการมาอย่างน้อยเป็นเวลา 5 วัน
3. ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ที่เป็นมาอย่างน้อย 5 วัน

#### เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออก

1. ผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันทั้งชนิดเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผัน (unstable angina) หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดไม่มีเอสทีเซ็กเมนต์ยกขึ้น (non ST-elevation myocardial infarction) ที่มีอาการภายในระยะเวลา 5 วัน
3. ผู้ป่วยที่เคยได้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดเช่นคูมาดิน (coumadin) ภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์ก่อนการขยายหลอดเลือด
4. ผู้ป่วยที่ยังได้รับยาเฮปารินโมเลกุลต่ำหรือหดยาแล้วแต่ไม่ถึง 12 ชั่วโมงก่อนได้รับการขยายหลอดเลือด

5. ผู้ป่วยที่ได้ยากกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa ทางหลอดเลือดดำก่อนการเก็บตัวอย่างเลือด
6. ผู้ป่วยโรคไตที่มีค่าครีเอตินีน (creatinine) มากกว่า 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
7. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเฮปารินหรืออินน็อกซาพาริน
8. ผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) โดยมีปริมาณเกร็ดเลือดต่ำกว่า 100,000

ตัวต่อเดซิลิตร

9. ผู้ป่วยที่มีค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร
10. ผู้ป่วยโรคตับที่มีค่าเอพีทีที (aPTT) มากกว่า 45 วินาที

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษาของ Rabah et al.<sup>(41)</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้เฮปารินมีผลลัพธ์ทางคลินิกได้แก่ การเกิดอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และการเสียชีวิตภายหลังการขยายหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้อินน็อกซาพาริน โดยกลุ่มที่ได้เฮปารินเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกรวมมากกว่าในกลุ่มที่ได้อินน็อกซาพารินซึ่งไม่เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกดังกล่าวเท่ากับร้อยละ 10 จึงคิดเป็น one-tailed analysis

$$\text{ใช้สูตร } N/\text{group} = \frac{[Z_{\alpha} + Z_{\beta}]^2 \cdot 2P(1-P)}{(P1-P2)^2}$$

$$Z_{\alpha} = 1.64 \text{ (one sided)}$$

$$Z_{\beta} = 0.84 \text{ (power 80\%, one sided)}$$

$$P = (P1+P2)/2 = 0.05$$

แทนค่าในสูตรได้ผู้ป่วยกลุ่มละ 58 ราย

ดังนั้นประชากรทั้งหมดคือ 120 ราย

### วิธีการวิจัย

ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจรวมถึงผู้ป่วยที่ต้องใส่ขดลวดทุกราย บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่จะนำมาวิเคราะห์ตามแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลโดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. อธิบายวิธีการให้ผู้ป่วยทราบและลงชื่อในใบยินยอมก่อนการทำวิจัย
2. ผู้ป่วยจะได้รับยาแอสไพรินทุกรายในขนาด 360 มิลลิกรัม และจะได้แอสไพรินร่วมกับโคล

พิดูเกล 2-4 เม็ดถ้าต้องใส่ขดลวด ก่อนทำการฉีดสีและสวนหัวใจ

3. แบ่งผู้ป่วยที่มาขยายหลอดเลือดออกเป็นสองกลุ่มเพื่อให้ได้รับยาเฮปาริน หรือเฮปารินโมเลกุลต่ำโดยวิธีการสุ่ม
4. ผู้ป่วยทุกรายจะต้องเจาะเลือดเพื่อหาค่าความแข็งตัวของเลือด(aPTT, PT) ก่อนการศึกษา โดยคัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีผลเลือดปกติเข้าศึกษา
5. หลังจากฉีดสีและตัดสินใจจะทำการขยายหลอดเลือดให้ผู้ป่วย (percutaneous coronary intervention) แพทย์จะให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตามที่ได้สุ่มตัวอย่างไว้แล้วโดยจะให้ยาอินน็อกซาพารินทางหลอดเลือดดำในขนาด 40 มิลลิกรัม ถ้าน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม และขนาด 60 มิลลิกรัม ถ้าน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม หรือ เฮปารินมาตรฐาน (unfractionated heparin) ขนาด 100 ยูนิตต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ
6. เจาะเลือดผู้ป่วยก่อนให้ยาและหลังให้ยา 10 นาทีเพื่อตรวจ anti-FXa activity ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มและเอซีทีเฉพาะในกลุ่มที่ได้เฮปาริน
7. ผู้ป่วยที่ได้อินน็อกซาพารินจะไม่มีกรปรับขนาดยาใดๆ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้เฮปารินจะต้องปรับขนาดยาถ้าผลเอซีทีที่เวลา 10 นาทีน้อยกว่า 300 วินาที โดยสามารถให้ยาเพิ่มได้ 2,000 ยูนิตทางหลอดเลือดดำ
8. ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจ (vascular sheath) โดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคหัวใจประจำหอผู้ป่วยไอซีซียู ที่เวลา 5 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเฮปารินหรือยาอินน็อกซาพาริน
9. ติดตามผลการรักษาในโรงพยาบาลโดยดูผลลัพธ์ทางคลินิกคือ การเจ็บหน้าอกซ้ำ, การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิต และผลแทรกซ้อนเช่นเลือดออกในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในโรงพยาบาลภายในเวลา 24 ชั่วโมง
10. สำหรับผู้ป่วยที่ทำการขยายหลอดเลือดโดยใช้หลอดเลือดแดงที่แขนจะถอดปลอกสายสวนหัวใจทันทีภายหลังจากขยายหลอดเลือดเสร็จและจะรัดแผลด้วยสายรัดข้อมือเป็นเวลา 5 ชั่วโมง ภายหลังครบกำหนดจะคลายสายรัดข้อมือและปิดแผลตามปกติ
11. หลังจากติดตามผู้ป่วยภายใน 24 ชั่วโมงหรือเมื่อผู้ป่วยที่ออกจากโรงพยาบาลแล้วจะได้รับการรักษาตามปกติ
12. บันทึกข้อมูลทั้งหมดในรูปแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

## การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลที่เป็นตัวแปรแบบต่อเนื่องที่ต้องการเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (mean variable) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด ตัวแปรดังกล่าวเช่น อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ดัชนีมวลกาย, ดัชนีผิวกาย, ค่าฮีโมโกลบิน, ค่าเอพีทีที (aPTT), ค่า anti-FXa activity การเปรียบเทียบกันทั้งสองกลุ่มใช้ student t test วิเคราะห์

2. ข้อมูลที่เป็นจำนวนเช่นการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิก (primary endpoint) คือการเจ็บหน้าอกซ้ำหรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในโรงพยาบาลจะเปรียบเทียบกันโดยใช้ Chi square หรือ Fisher exact test

ผลของการวิเคราะห์ใดที่มีค่า p value < 0.05 ให้ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

การศึกษานี้ได้รวบรวมผู้ป่วยที่มาขยายหลอดเลือดหัวใจทุกรายโดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2545 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่ศึกษาดังต่อไปนี้ คือ

1. ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบชนิดเรื้อรัง (chronic stable angina) ที่แพทย์นัดมาขยายหลอดเลือด

2. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผัน (unstable angina) ที่มีอาการมาอย่างน้อยเป็นเวลา 5 วัน

3. ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ที่เป็นมาอย่างน้อย 5 วัน

เมื่อได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจนครบตามเวลาดังกล่าวข้างต้นแล้ว มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกจำนวนทั้งสิ้น 120 รายแบ่งเป็นกลุ่มละ 60 รายสำหรับรายละเอียดของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยมีดังต่อไปนี้ดังตารางที่ 4.1

#### 1. อายุ

ผู้ป่วยกลุ่มฮีนอกซาพารินมีอายุมากกว่ากลุ่มเฮปารินเล็กน้อย ในกลุ่มที่ได้ฮีนอกซาพารินมีอายุเฉลี่ย  $64 \pm 12$  ปี ส่วนกลุ่มที่ได้เฮปารินมีอายุเฉลี่ย  $62 \pm 8$  ปี ทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของอายุไม่แตกต่างกัน

#### 2. เพศ

อัตราส่วนของผู้ชายและผู้หญิงมีความแตกต่างกันพบว่ากลุ่มที่ได้ฮีนอกซาพารินมีผู้ชาย 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 73 มากกว่ากลุ่มเฮปารินคือ 32 รายคิดเป็นร้อยละ 53

#### 3. น้ำหนักและส่วนสูง

น้ำหนักเฉลี่ยในกลุ่ม ฮีนอกซาพาริน เท่ากับ  $63 \pm 11$  กิโลกรัม และกลุ่มเฮปารินเท่ากับ  $62 \pm 9$  กิโลกรัม ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีส่วนสูงใกล้เคียงกันคือ  $160 \pm 7$  เซนติเมตรและ  $159 \pm 8$  เซนติเมตร ในกลุ่ม ฮีนอกซาพารินและเฮปารินตามลำดับ

ตารางที่ 4.1 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	อินอกซาพาริน	เฮปาริน	P value
อายุ (ปี)	64 ± 12	62 ± 8	0.28
ผู้ชาย (%)	44 (73)	32 (53)	0.02
ผู้หญิง (%)	56(27)	68(47)	0.02
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	63 ± 11	62 ± 9	0.58
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	160 ± 7	159 ± 8	0.46
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	25 ± 3	25 ± 3	1.00
พื้นที่ผิวกาย (ตารางเมตร)	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.00
ค่าฮีโมโกลบิน (กรัมต่อเดซิลิตร)	12.5 ± 1.7	12.7 ± 1.4	0.43
เบาหวาน (%)	26 (43)	20 (33)	0.26
ความดันโลหิตสูง (%)	41 (68)	33 (55)	0.13
ไขมันในเลือดสูง (%)	40 (66)	47 (78)	0.15
สูบบุหรี่ และเคยสูบบุหรี่ (%)	20 (33)	20 (33)	1.00
ประวัติโรคหัวใจในครอบครัว (%)	4 (6)	5 (8)	0.72

#### 4. ดัชนีมวลกาย

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้ดัชนีมวลกายเป็นเครื่องชี้วัดความอ้วนของผู้ป่วยทั้งหมดซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากันทั้งสองกลุ่ม การหาค่าดัชนีมวลกายหาสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$\text{ดัชนีมวลกาย (BMI)} = \frac{\text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)}}{[\text{ส่วนสูง (เมตร)}]^2}$$

โดยกำหนด

BMI < 25 หมายถึง “ไม่อ้วน”

BMI ระหว่าง 25 – 30 หมายถึง “น้ำหนักเกิน”

BMI > 30 หมายถึง “อ้วน”

## 5. พื้นที่ผิวกาย

พื้นที่ผิวกายมีประโยชน์ในการคำนวณขนาดของยาบางชนิด ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของพื้นที่ผิวกายเท่ากันคือ  $1.6 \pm 0.2$  ตารางเมตร การหาค่าพื้นที่ผิวกายสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$\text{พื้นที่ผิวกาย} = [\text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)} \times \text{ส่วนสูง (เซนติเมตร)} / 3600]^{1/2}$$

## 6. ค่าความเข้มข้นของเลือดฮีโมโกลบิน

ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินซึ่งเป็นตัววัดความเข้มข้นของเลือดพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าเท่ากันคือ 12 กรัมต่อเดซิลิตรซึ่งจัดว่าไม่มีความผิดปกติ

## ตอนที่ 2 เปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้แก่ อายุ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดสูง สูบบุหรี่ ประวัติโรคหัวใจในครอบครัว และโรคอ้วน จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจำแนกตามประเภทปัจจัยเสี่ยงแต่ละชนิดได้ดังนี้

### 1. อายุผู้ป่วย

ประชากรทั้งสองกลุ่มมีอายุใกล้เคียงกันมากคือเท่ากับ  $64 \pm 12$  ปีในกลุ่มที่ได้ยื่นขอข่าพาาริน ส่วนกลุ่มที่ได้เฮปารินมีอายุเฉลี่ย  $62 \pm 8$  ปี เมื่อแยกตามปัจจัยเสี่ยงตามเพศและอายุพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 85 มีอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบอายุและเพศที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

	อีน็อกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ผู้ชายอายุมากกว่า 45 ปี	39 (88.6)	31 (96.9)	0.13
ผู้หญิงอายุมากกว่า 55 ปี	14 (87.5)	24 (85.7)	0.04
รวม	53	55	0.54

### 2. ผู้ป่วยโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ในการศึกษาพบว่าโรคเบาหวานชนิดที่สองมีจำนวนร้อยละ 43 และร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้ยาอีน็อกซาพารินและเฮ

ปารินตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 4.3 และโรคเบาหวานยังเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกภายหลังการขยายหลอดเลือดหัวใจ

ตารางที่ 4.3 แสดงปัจจัยเสี่ยงโรคเบาหวานในแต่ละกลุ่ม

	อีโนอกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
เบาหวาน	26 (43)	20 (33)	0.26

### 3. ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความดันโลหิตสูงหรือได้รับยาความดันโลหิตสูงอยู่แล้วแต่ความดันไม่สูง ทั้งสองกลุ่มมีจำนวนไม่แตกต่างกันทางสถิติ คือกลุ่มที่ได้อีโนอกซาพารินและเฮปารินมีจำนวนเท่ากับร้อยละ 68 และร้อยละ 55 ตามลำดับดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

	อีโนอกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ความดันโลหิตสูง	41 (68)	33 (55)	0.13

### 4. ผู้ป่วยโรคไขมันในเลือดสูง

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับไขมัน 3 ชนิด คือ ซีรัมคอเลสเตอรอล (cholesterol), ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride), และเอชดีแอลคอเลสเตอรอล (HDL cholesterol) ก่อนทำการขยายหลอดเลือดหัวใจ หรือถ้าเคยเจาะเลือดดังกล่าวมาแล้วและมีไขมันสูงจะได้รับการวินิจฉัยว่ามีไขมันในเลือดสูง จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงจำนวนร้อยละ 66 และร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ได้อีโนอกซาพารินและเฮปารินตามลำดับดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 แสดงจำนวนผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง

	อีโนอกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ไขมันในเลือดสูง	40 (66)	47 (78)	0.15

### 5. ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ และเคยสูบบุหรี่แต่หยุดแล้วถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ในการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยถึงหนึ่งในสามทั้งสองกลุ่มที่สูบบุหรี่ดังตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

	อีน็อกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่	20 (33)	20 (33)	1.00

### 6. ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจในครอบครัว

ผู้ป่วยทั้งหมด 120 ราย พบว่ามีประวัติโรคหัวใจในครอบครัวจำนวน 9 รายเป็นผู้ป่วยในกลุ่มอีน็อกซาพาริน 4 รายและกลุ่มเฮปาริน 5 ราย ดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจในครอบครัว

	อีน็อกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ประวัติโรคหัวใจในครอบครัว	4 (6)	5 (8)	0.30

### ตอนที่ 3 เปรียบเทียบประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษาหลอดเลือดหัวใจ

ผู้ป่วยทั้งหมด 120 รายมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอยู่ก่อนแล้วรวม 68 รายคิดเป็นร้อยละ 56.6 โดยกลุ่มอีน็อกซาพารินมีจำนวน 32 รายคิดเป็นร้อยละ 53 กลุ่มเฮปารินมีจำนวน 36 รายคิดเป็นร้อยละ 60 ดังรายละเอียดต่อไปนี้

เคยมีกล้ามเนื้อหัวใจตายรวม 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.6

เคยได้รับการขยายหลอดเลือด 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.8

เคยได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ 7 รายคิดเป็นร้อยละ 5.8

เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3

เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 แสดงประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนเข้ารับการขยายหลอดเลือดหัวใจ

	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
เคยมีกล้ามเนื้อหัวใจตาย	8 (13)	6 (10)	0.56
เคยได้รับการขยายหลอดเลือด	19 (31)	24 (40)	0.34
เคยได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ	4 (6)	3 (5)	0.69
เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ	1 (2)	3 (5)	0.30
รวม	32 (53)	36 (60)	0.46

#### ตอนที่ 4 การวินิจฉัยผู้ป่วยขณะเข้ารับการขยายหลอดเลือด

การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยก่อนเข้าทำการขยายหลอดเลือดหัวใจ โดยแบ่งตามการวินิจฉัยดังนี้คือ

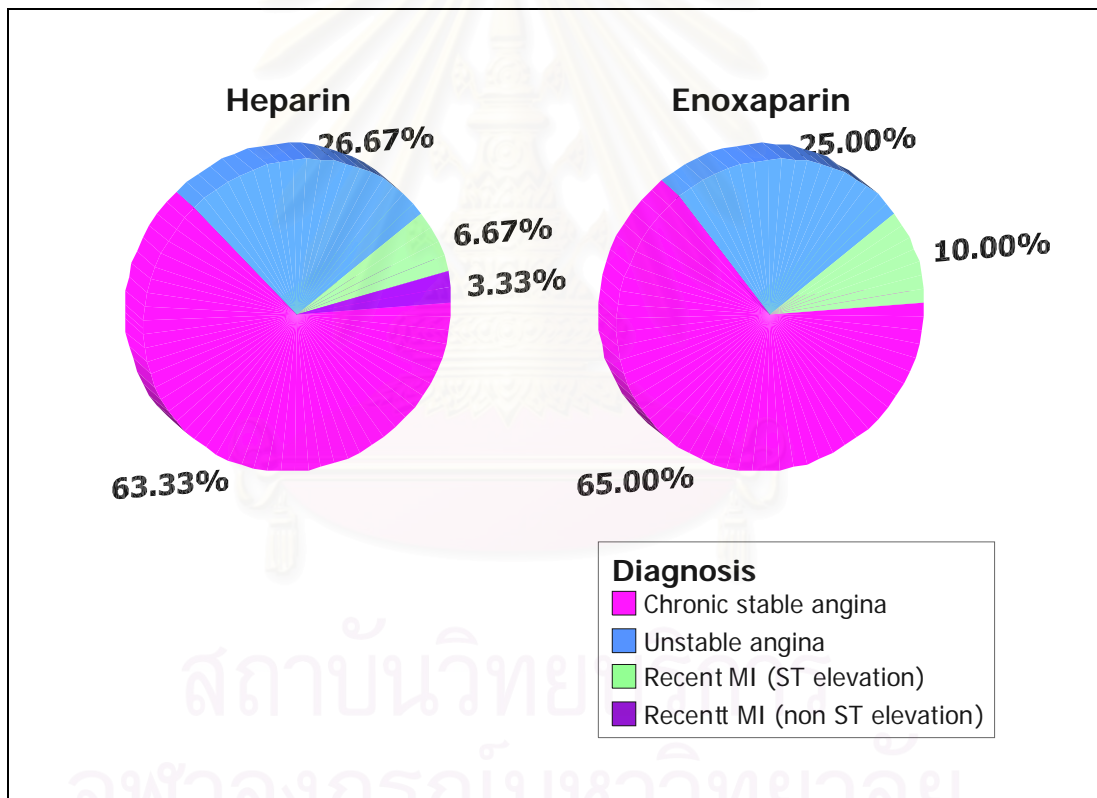
1. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกแบบคงที่ (chronic stable angina)
2. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บเค้นหน้าอกแปรผัน (unstable angina)
3. ผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจตาย (recent myocardial infarction)

โดยผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับการสุ่มเพื่อให้ได้ยาอีโนกซาพาริน หรือ เฮปาริน จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นแบบเจ็บหน้าอกแบบคงที่ (chronic stable angina) โดยมีจำนวนทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกันคือร้อยละ 65 และร้อยละ 63 ในกลุ่มอีโนกซาพารินและเฮปารินตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่สองคือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีอาการเจ็บเค้นหน้าอกแปรผัน (unstable angina) ซึ่งมีจำนวนเท่ากันทั้งสองกลุ่มคือร้อยละ 25 ส่วนกลุ่มที่สามคือ ผู้ป่วยหลังจากเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (recent myocardial infarction) และยังไม่ได้ฉีดสี (coronary angiography) คิดเป็นจำนวนเท่ากันคือร้อยละ 10 ดังตารางที่ 4.9 และรูปที่ 4.1

ตารางที่ 4.9 แสดงกลุ่มผู้ป่วยจำแนกตามการวินิจฉัยก่อนทำการขยายหลอดเลือด

	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
เจ็บหน้าอกแบบคงที่ (chronic stable angina)	39 (65)	38 (63)	0.85
เจ็บเค้นหน้าอกแปรผัน (unstable angina)	15 (25)	15 (25)	1.0
กล้ามเนื้อหัวใจตาย (recent MI)	6 (10)	6 (10)	1.0

รูปที่ 4.1 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามการวินิจฉัยโรค



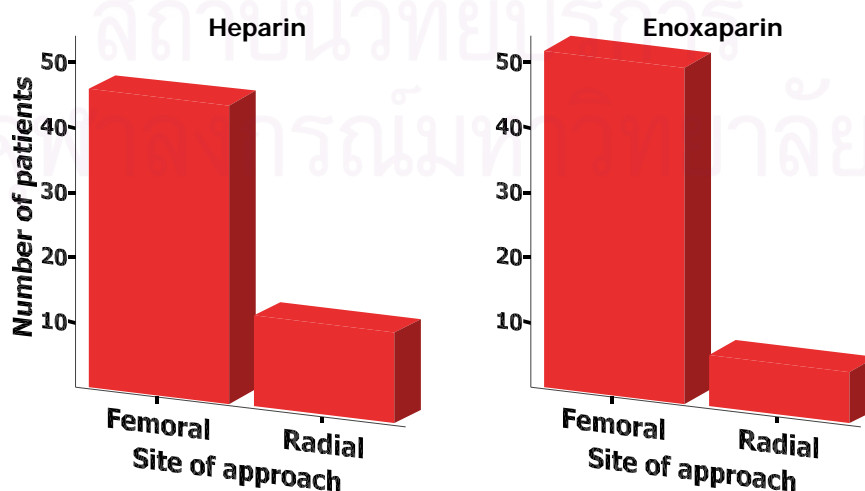
### ตอนที่ 5 แสดงตำแหน่งของหลอดเลือดที่ใช้สวนสายสวนหัวใจของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ในการศึกษาที่ใช้เทคนิคการสวนหัวใจสองวิธีคือการเข้าทางหลอดเลือดที่บริเวณขาหนีบ (femoral approach) หรือการสวนเข้าทางหลอดเลือดบริเวณข้อมือ (radial approach) ซึ่งทั้งสองวิธีแพทย์ผู้ทำจะเป็นคนตัดสินใจขึ้นอยู่กับลักษณะหลอดเลือดของผู้ป่วยและความชำนาญของแพทย์ผู้ทำการสวนหัวใจ แต่ละวิธีจะมีข้อดีและข้อเสียต่างกัน สำหรับการศึกษานี้ใช้การสวนหัวใจทางหลอดเลือดแดงที่ขาหนีบเป็นส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 86.6 ในกลุ่มที่ได้อีโนกซาพารินและร้อยละ 76.6 ในกลุ่มที่ได้เฮปาริน การสวนหัวใจทางหลอดเลือดที่ข้อมือ มีจำนวนน้อยกว่าคิดเป็นร้อยละ 13.3 และร้อยละ 23.3 ในกลุ่มอีโนกซาพารินและเฮปารินตามลำดับดังตารางที่ 4.10 และรูปที่ 4.2

ตารางที่ 4.10 แสดงตำแหน่งของหลอดเลือดที่ใช้สวนสายสวนหัวใจ

	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
หลอดเลือดแดงที่ขาหนีบ (Femoral)	52 (86.6)	46 (76.6)	0.16
หลอดเลือดแดงที่ข้อมือ (Radial)	8 (13.3)	14 (23.3)	0.15
รวม	60	60	

รูปที่ 4.2 แสดงตำแหน่งหลอดเลือดที่ใช้สวนหัวใจ





## ตอนที่ 6 ลักษณะของหลอดเลือดหัวใจภายหลังการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ

ภายหลังการสวนหัวใจผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถจำแนกจำนวนและตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดออกได้เป็น การตีบเฉพาะหลอดเลือดเส้นเดียว (single vessel disease) การตีบของหลอดเลือดสองเส้น (double vessels disease) การตีบของหลอดเลือดทั้งสามเส้น (triple vessels disease) การตีบของส่วนต้นของหลอดเลือดข้างซ้าย (left main coronary artery disease) และการตีบของหลอดเลือดที่เป็นกราฟ (graft disease)

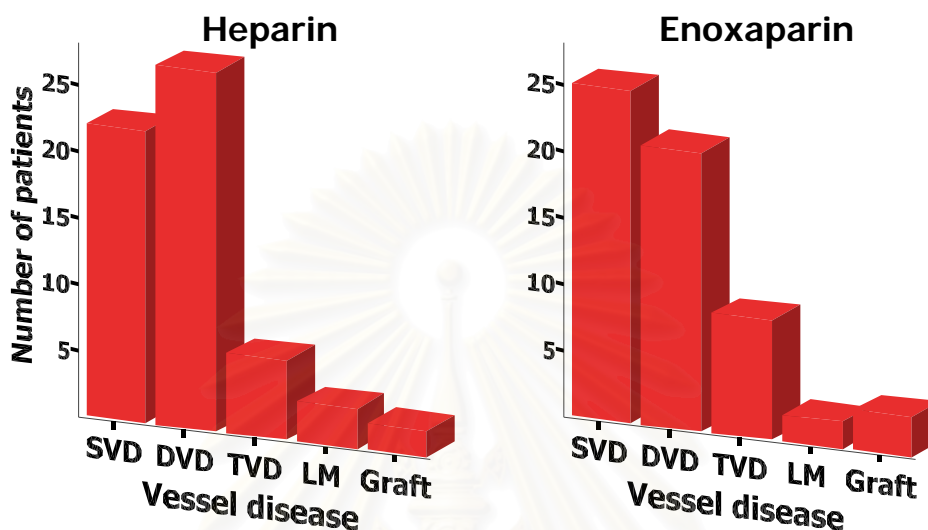
เมื่อแบ่งตามกลุ่มคือกลุ่มที่ได้ฉีดน็อกซาพารินและกลุ่มที่ได้เฮปารินมีจำนวนและตำแหน่งการตีบไม่แตกต่างกันดังในตารางที่ 4.11 และรูปที่ 4.3

ตารางที่ 4.11 แสดงตำแหน่งและจำนวนหลอดเลือดที่ตีบ

	ฉีดน็อกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
หลอดเลือดตีบ 1 เส้น	25 (42)	22 (37)	0.57
หลอดเลือดตีบ 2 เส้น	21 (35)	27 (45)	0.26
หลอดเลือดตีบ 3 เส้น	9 (15)	6 (10)	0.40
หลอดเลือดแดงข้างส่วนต้นตีบ	2 (3)	3 (5)	0.64
หลอดเลือดกราฟตีบ	3 (5)	2 (3)	0.64
รวมทั้งหมด	60 (100)	60 (100)	

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4.3 แสดงตำแหน่งและจำนวนหลอดเลือดที่ตีบ



#### ตอนที่ 7 จำนวนหลอดเลือดเป้าหมาย ลักษณะของหลอดเลือด เวลาที่ใช้ในการขยายหลอดเลือด และความสำเร็จในการขยายหลอดเลือด

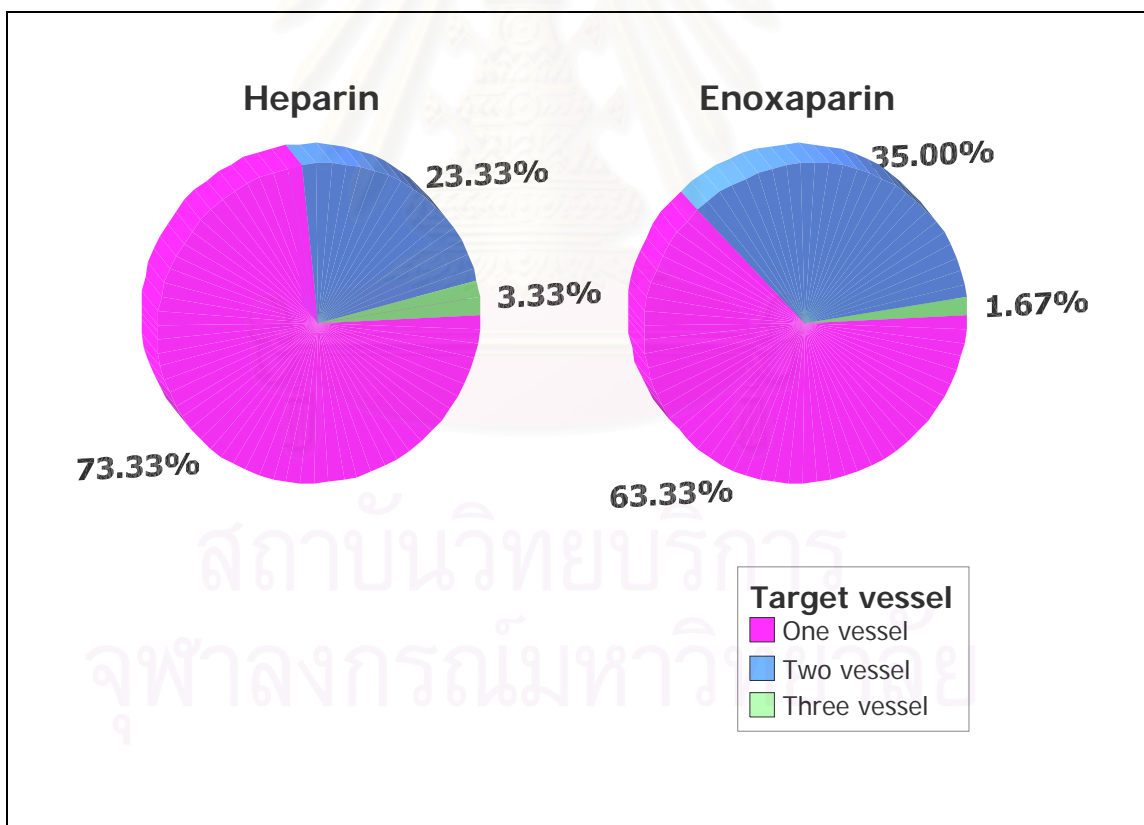
หลังจากการฉีดสตีนต์หลอดเลือดหัวใจแล้วหลอดเลือดที่ตีบและคิดว่าเป็นสาเหตุสำคัญของอาการเจ็บหน้าอกของผู้ป่วยจะได้รับการขยายก่อน แต่ถ้าหลอดเลือดตีบหลายเส้นและเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดอาการเจ็บหน้าอกหรือเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอซึ่งจะเห็นได้ขณะฉีดสตีนต์จะได้รับการขยายหลอดเลือดทั้งหมดพร้อมกัน

จากการศึกษานี้พบว่าการขยายหลอดเลือดเส้นเดียวมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 63 และร้อยละ 73 ในกลุ่มอีนอกซาพารินและเฮปารินตามลำดับ การขยายหลอดเลือดทั้งหมดสองเส้นในกลุ่มอีนอกซาพารินมีร้อยละ 35 และกลุ่มเฮปารินมีร้อยละ 23 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดทั้งหมดสามเส้นมีจำนวนน้อยและเป็นผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกแบบคงที่เมื่อเปรียบเทียบทั้งหมดไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญดังแสดงในตารางที่ 4.12 และรูปที่ 4.4

ตารางที่ 4.12 แสดงจำนวนหลอดเลือดเป้าหมายที่ได้รับการขยายหลอดเลือด

	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
หลอดเลือดเป้าหมายที่ได้รับการขยาย			
ขยายหลอดเลือดจำนวน 1 เส้น	38 (63)	44 (73)	0.24
ขยายหลอดเลือดจำนวน 2 เส้น	21 (35)	14 (23)	0.15
ขยายหลอดเลือดจำนวน 3 เส้น	1 (2)	2 (3)	0.56

รูปที่ 4.4 แสดงจำนวนหลอดเลือดเป้าหมายที่ได้รับการขยายหลอดเลือด



สำหรับความยากง่ายในการขยายหลอดเลือดหัวใจขึ้นอยู่กับลักษณะการตีบและระยะเวลาการตีบของหลอดเลือด หลอดเลือดที่มีการตีบแบบชนิดเอมีอัตราการขยายสำเร็จสูงที่สุดตามด้วยชนิดบีซึ่งมีความยากปานกลาง และการตีบชนิดซีซึ่งมีการอุดตันมานานจะมีโอกาสสำเร็จน้อยที่สุด

การศึกษานี้มีลักษณะหลอดเลือดที่ตีบแบบชนิดบีมากที่สุดคือมีร้อยละ 90 ในกลุ่มที่ได้อีโนอกซาพารินและมีร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ได้เฮปาริน ส่วนการตีบชนิดซีมีเป็นจำนวนน้อยคือมีจำนวนร้อยละ 10 ในกลุ่มอีโนอกซาพารินและร้อยละ 22 ในกลุ่มเฮปารินดังแสดงในตารางที่ 4.13

ตารางที่ 4.13 แสดงลักษณะของหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการขยาย

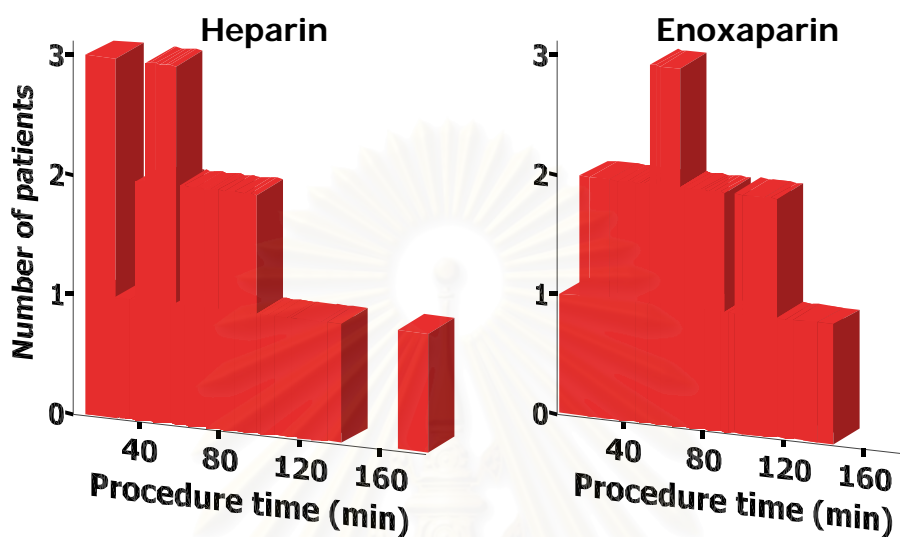
	อีโนอกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ชนิดการตีบของหลอดเลือด			
การตีบชนิดบี (type B)	54 (90)	47 (78)	0.08
การตีบชนิดซี (type C)	6 (10)	13 (22)	0.08

นอกจากนี้เวลาที่ใช้ในการขยายหลอดเลือดมีส่วนสำคัญในการเกิดผลแทรกซ้อนเนื่องจากการสวนหัวใจนานๆอาจทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงมีความจำเป็นและต้องให้ร่วมกับยาต้านเกร็ดเลือด ผู้ป่วยที่ใช้เวลานานแสดงว่าการขยายหลอดเลือดยากอาจเป็นจากหลอดเลือดอุดตันมานาน หรือมีหินปูนมาเกาะในปริมาณมากหรือหลอดเลือดมีลักษณะคดเคี้ยวมากเป็นต้น การศึกษานี้จำเป็นต้องให้ความยากง่ายใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม ซึ่งจากการสุ่มผู้ป่วยทำให้ได้ลักษณะของหลอดเลือดใกล้เคียงกันและพบว่าใช้เวลาไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่มดังตารางที่ 4.14 และรูปที่ 4.5

ตารางที่ 4.14 แสดงเวลาที่ใช้ในการขยายหลอดเลือดทั้งสองกลุ่ม

	อีโนอกซาพาริน	เฮปาริน	P value
เวลาที่ใช้ขยายหลอดเลือด (นาที)	65.47 ± 27.13	64.95 ± 30.73	0.90

รูปที่ 4.5 แสดงเวลาที่ใช้ในการขยายหลอดเลือดทั้งสองกลุ่ม



การขยายหลอดเลือดได้สำเร็จมีหลักเกณฑ์การพิจารณาดังต่อไปนี้

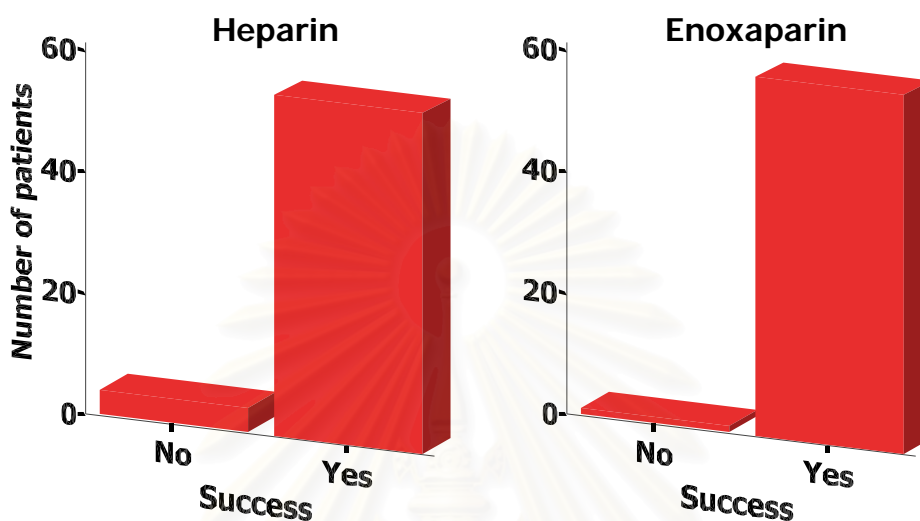
1. Angiographic success
2. Procedural success
3. Clinical success

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจสำเร็จ (Angiographic success) ในอัตราใกล้เคียงกัน คือในกลุ่มที่ได้ฉีดฮีพารินร้อยละ 98 และกลุ่มที่ได้เฮปารินมีร้อยละ 93 ดังตารางที่ 4.15 และรูปที่ 4.6

ตารางที่ 4.15 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดสำเร็จ

	ฮีพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ความสำเร็จของการขยายหลอดเลือด	59 (98)	56 (93)	0.17

รูปที่ 4.6 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดสำเร็จ



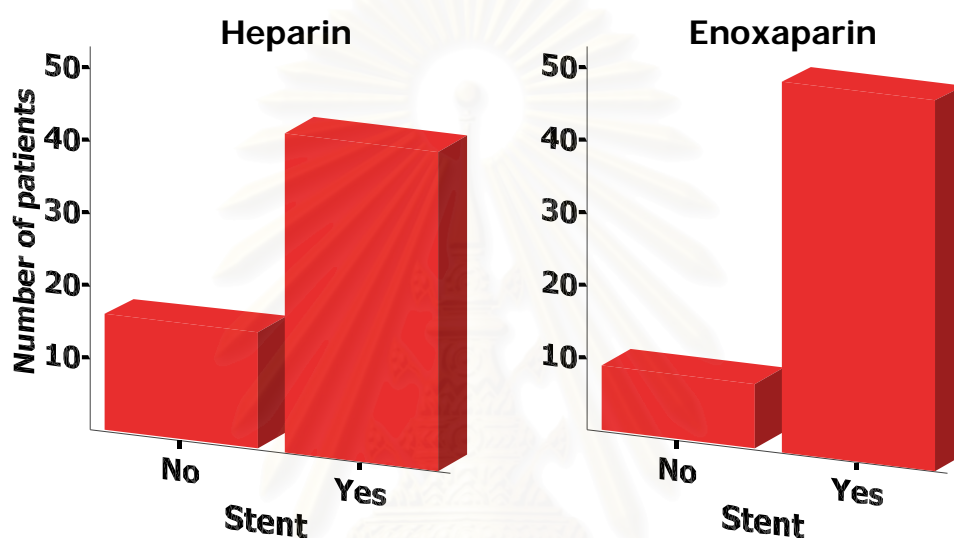
ผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนเสร็จแล้วอาจมีการตีกลับขึ้นมาใหม่จากการหดตัวของผนังหลอดเลือดทำให้ผู้ป่วยบางรายต้องได้รับการใส่ขดลวดเพื่อดันผนังหลอดเลือดไม่ให้หดตัวเข้ามาอีก ผลของการใส่ขดลวดยังช่วยลดการตีกลับของหลอดเลือดในอนาคตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการใส่ขดลวด จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดทั้งสองกลุ่มมีจำนวนใกล้เคียงกันดังตารางที่ 4.16 และรูปที่ 4.7

ตารางที่ 4.16 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวด

	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวด	51 (85)	44 (73)	0.11

ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องใส่ขดลวดมากกว่าหนึ่งเส้นเนื่องจากมีส่วนที่ตีบยาวมากเกินไปกว่าความยาวของขดลวด หรือมีหลอดเลือดตีบหลายเส้นจึงต้องใส่ขดลวดหลายเส้น

รูปที่ 4.7 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ใส่ขดลวด



#### ตอนที่ 8 ผลลัพธ์และผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลภายหลังการขยายหลอดเลือด

เนื่องจากวิธีการสวนหัวใจและขยายหลอดเลือดได้พัฒนาไปมากโอกาสที่จะขยายหลอดเลือดสำเร็จสูงและเกิดผลแทรกซ้อนน้อย เมื่อเปรียบเทียบการเกิดผลแทรกซ้อนทั้งสองกลุ่มพบว่า

##### 1. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ (recurrent angina)

ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกชัดเจนภายหลังการขยายหลอดเลือดจะได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและได้รับการรักษาขั้นต้นด้วยการพ่นยาขยายหลอดเลือดได้สั้น ถ้าไม่ดีขึ้นจะต้องเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับของคาร์ดิเอนไซม์ (cardiac enzyme) และได้รับยาขยายหลอดเลือดทางหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ดีขึ้นอีกอาจจำเป็นต้องได้รับการสวนหัวใจใหม่

จากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายหลังการขยายหลอดเลือดหัวใจจำนวนทั้งหมด 5 ราย ในกลุ่มที่ได้ฮีน็อกซาพาริน 1 รายและกลุ่มที่ได้เฮปาริน 4 ราย ในจำนวน 4

รายนี้มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงชนิดเอสทีเซกเมนต์ลดลงมากกว่า 0.5 มิลลิโวลต์ ดังตารางที่ 4.17 และรูปที่ 4.8

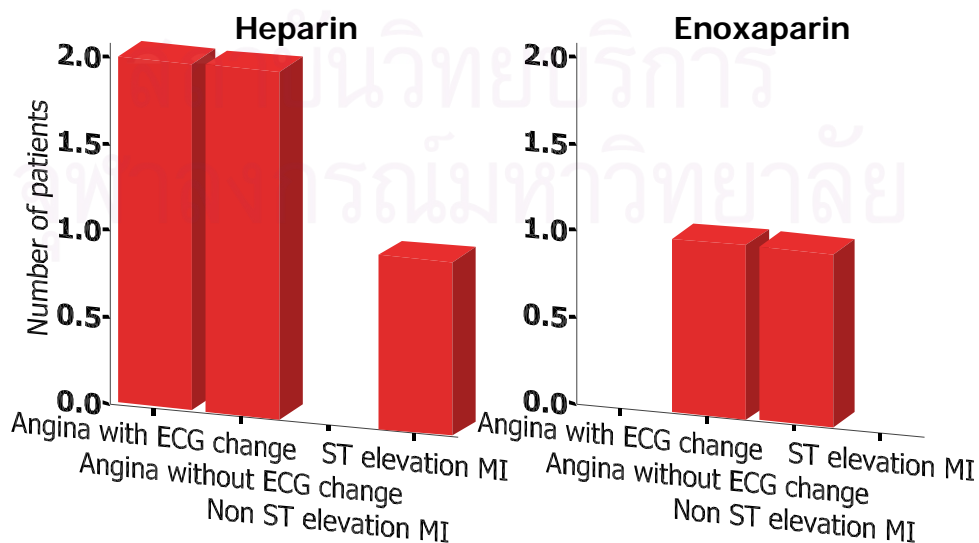
ตารางที่ 4.17 แสดงผลลัพธ์ภายหลังการขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
อาการเจ็บหน้าอกซ้ำ	1	4	0.21
กล้ามเนื้อหัวใจตายชนิด NSTEMI	1	0	0.50
กล้ามเนื้อหัวใจตายชนิด STEMI	0	1	0.50
รวม	2 (3)	5 (8)	0.21

**2. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดเอสทีเซกเมนต์ไม่ยกขึ้น**

ภายหลังการสวนหัวใจพบว่าผู้ป่วยที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดเอสทีเซกเมนต์ไม่ยกขึ้น 1 รายในกลุ่มที่ได้รับอีโนกซาพารินซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดแขนงข้างเคียงดังตาราง

รูปที่ 4.8 เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิก





### 3. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดเอสทีเซกเมนต์ยกขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้เฮปาริน 1 รายเกิดหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลัน (acute stent thrombosis) ร่วมกับมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วนเอสทีเซกเมนต์ยกขึ้นภายหลังการใส่ขดลวดซึ่งต้องได้รับการเปิดหลอดเลือดใหม่และขยายด้วยบอลลูนซ้ำอีกครั้งดังตารางที่ 4.17

ส่วนการอุดตันของหลอดเลือดบริเวณอื่นพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับมีหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเกิดขึ้นภายหลังการสวนหัวใจโดยเกิดขึ้นกลุ่มละ 1 รายดังตารางที่ 4.18

ตารางที่ 4.18 แสดงผลลัพธ์ภายหลังการขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
โรคหลอดเลือดสมองตีบ	1 (1.6)	1 (1.6)	1.0

### ผลแทรกซ้อนชนิดเลือดออกที่เกิดขึ้นภายหลังการสวนหัวใจในโรงพยาบาล

หลังจากขยายหลอดเลือดหัวใจผู้ป่วยแล้วถ้าเป็นการสวนหัวใจผ่านทางหลอดเลือดที่ขาหนีบแพทย์จะคาปลอกหุ้มสายสวนหัวใจไว้ที่ขาหนีบเพื่อรอให้เฮปารินหมดฤทธิ์ประมาณ 5 ชั่วโมงจึงจะนำปลอกหุ้มสายสวนหัวใจออก แต่ถ้าเป็นการสวนหัวใจผ่านทางหลอดเลือดที่ข้อมือแพทย์จะนำปลอกหุ้มสายสวนหัวใจออกทันทีแล้วนำสายรัดข้อมือไว้ประมาณ 5 ชั่วโมงจึงจะคลายสายรัดออก

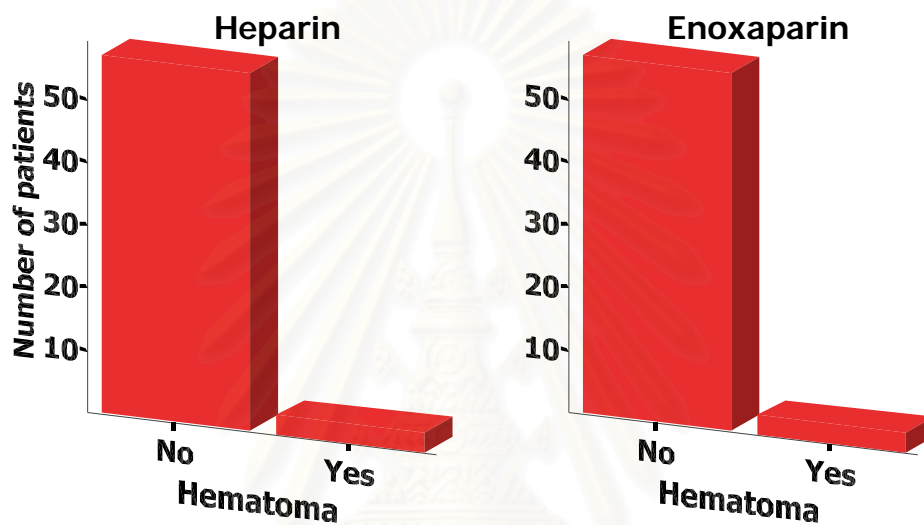
การศึกษานี้ไม่พบเลือดออกภายหลังการคลายสายรัดข้อมือ แต่พบก้อนเลือดออกใต้ผิวหนังที่บริเวณขาหนีบหลังนำปลอกหุ้มสายสวนหัวใจออกทั้งสองกลุ่มกลุ่มละ 3 ราย มีผู้ป่วย 1 รายที่ได้ยาเฮปารินมีค่าฮีโมโกลบินต่ำลงมากกว่า 5 กรัมต่อเดซิลิตร ดังตารางที่ 4.19 รูปที่ 4.9 และ 4.10

ตารางที่ 4.19 แสดงผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นบริเวณตำแหน่งที่สอดสายสวนหัวใจ

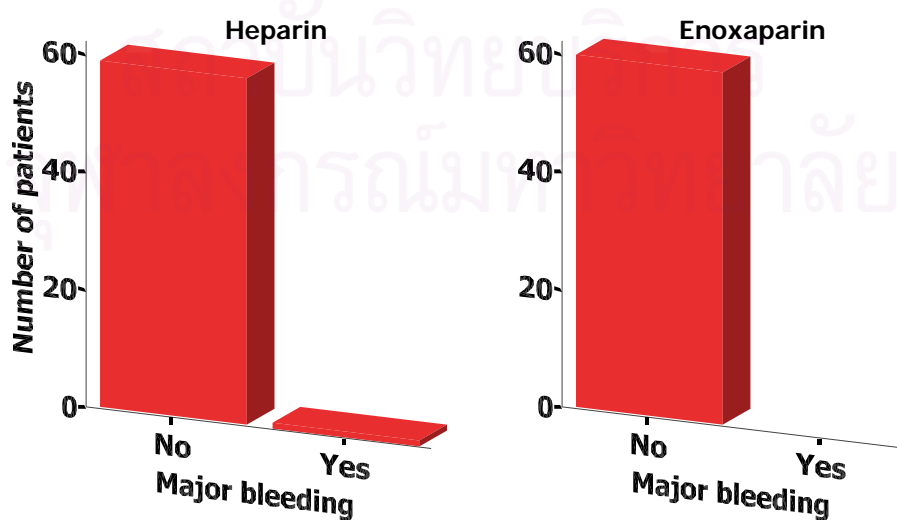
	อีโนกซาพาริน (%)	เฮปาริน (%)	P value
ผู้ป่วยที่มีเลือดออกทั้งหมด	3 (5)	4 (6.6)	0.69
เลือดออกปริมาณมาก	0	1	0.5
ก้อนเลือดที่ขาหนีบ	3	3	1.0

นอกจากนี้ยังพบรอยช้ำรอบๆบริเวณแผลซึ่งอาจเกิดได้ตั้งแต่เริ่มแทงหลอดเลือดจนหลังจากการถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจจึงไม่น่ามาวิเคราะห์ในการศึกษานี้

รูปที่ 4.9 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีก้อนเลือดออกใต้ผิวหนัง



รูปที่ 4.10 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากในระดับอันตราย



## ตอนที่ 9 การวัดระดับความแข็งตัวของเลือดเปรียบเทียบระหว่างยาสองชนิด

ผู้ป่วยทุกรายจะต้องเจาะเลือดเพื่อวัดระดับเอพีทีที (aPTT) ก่อนการสวนหัวใจในรายที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดอยู่ก่อนแล้วจะคัดออกจากการศึกษา การวัดค่าความแข็งตัวของเลือดในขณะที่ทำการสวนหัวใจในการศึกษานี้ใช้ระดับ anti-FXa activity และระดับเอซีทีหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 10 นาที ระดับของ anti-FXa activity นั้นต้องนำมาวิเคราะห์ภายหลัง จากการวิเคราะห์ผล anti-FXa activity ก่อนการให้ยาไม่พบว่ามีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 4.20

ตารางที่ 4.20 แสดงค่าความแข็งตัวของเลือดก่อนได้ยาทั้งสองกลุ่ม

	อีโนกซาพาริน	เฮปาริน	P value
aPTT (วินาที)	26.4 ± 2.7	26.9 ± 3.7	0.39
anti-FXa activity (IU/ml)	0.02 ± 0.05	0.02 ± 0.04	1.00

### ค่าเอซีที (Activated clotting time)

การหาค่าเอซีทีจากการศึกษานี้ใช้เครื่องมือ Hemochron 401 ซึ่งได้รับการทดสอบแล้วและเป็นเครื่องที่ใช้เป็นมาตรฐานเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ได้เฮปารินเท่านั้นจึงจะเจาะค่าเอซีทีเนื่องจากยาอีโนกซาพารินทำให้ค่าเอซีทีเปลี่ยนแปลงน้อยมากจึงต้องวัดด้วยระดับ anti-FXa activity แทน จากข้อมูลพบว่าค่าเอซีทีที่มีค่าสูงสุดและต่ำสุดห่างกันมาก ค่าต่ำสุดคือ 210 วินาทีและค่าสูงสุดคือ 585 วินาที ค่ากลางมัธยฐานเท่ากับ 284 วินาทีและค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $300.47 \pm 62.53$  วินาที

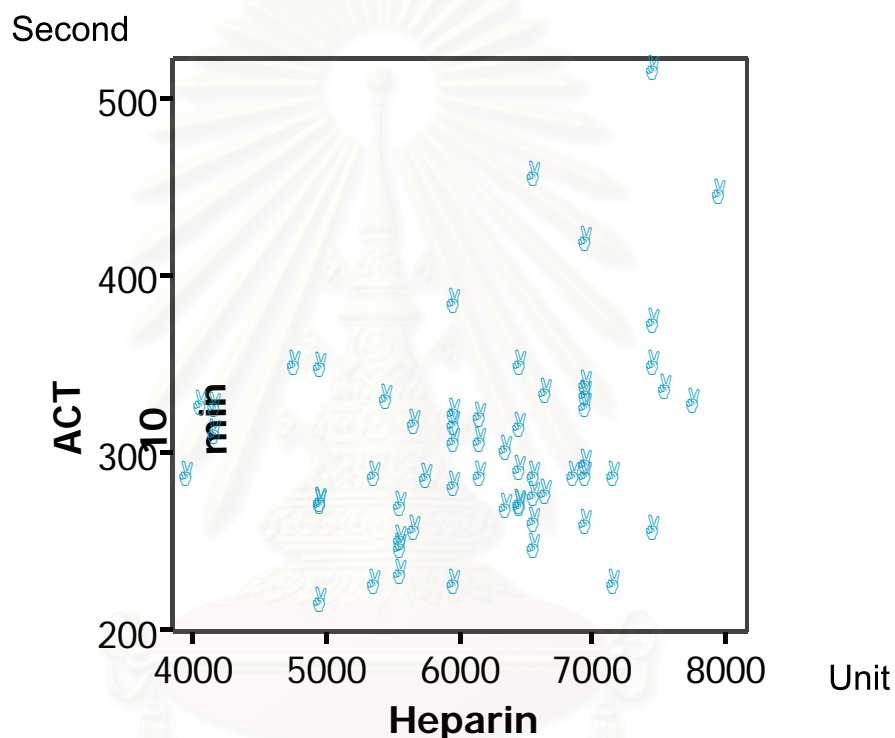
ตารางที่ 4.21 แสดงค่าเอซีทีที่เวลา 10 นาที

ค่าสถิติ	ระดับเอซีที (ACT) (วินาที)
ค่าต่ำสุด	210.00
ค่าสูงสุด	585.00
ค่ากลางมัธยฐาน	284.00
ค่าเฉลี่ย	$300.47 \pm 62.53$

### ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของเฮปารินและค่าเอซีที

การศึกษานี้ใช้ยาเฮปารินขนาด 100 หน่วยต่อกิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบระหว่างขนาดของยาเฮปารินและค่าเอซีทีที่ได้กราฟดังรูปที่ 4.11

รูปที่ 4.11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาเฮปารินและค่าเอซีที

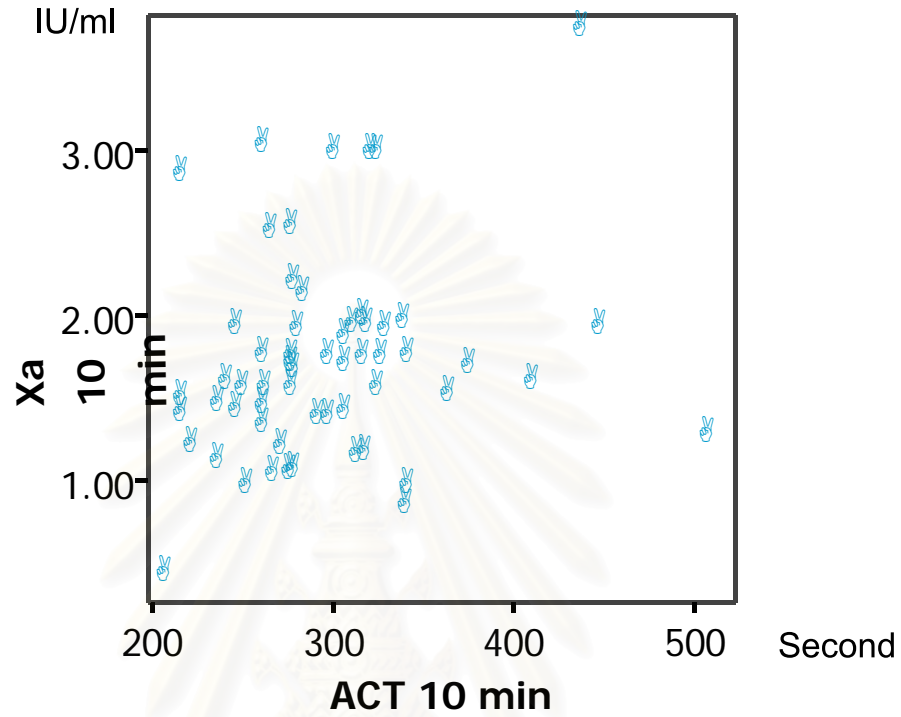


จากกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของเฮปารินและค่าเอซีทีที่พบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 45 ที่มีค่าเอซีทีน้อยกว่า 300 วินาที ซึ่งกำหนดไว้เป็นค่าต่ำสุดที่ทำให้ไม่เกิดการแข็งตัวของลิ่มเลือดในระหว่างการขยายหลอดเลือด

### ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเอซีทีและ anti-FXa activity

ระดับเอซีทีที่กำหนดไว้มากกว่า 300 วินาทีและระดับ anti-FXa activity กำหนดไว้ให้มากกว่า 0.5 ยูนิตต่อกิโลกรัมจึงจะมีผลยับยั้งการแข็งตัวของเลือด ระดับของ anti-FXa activity ได้มาจากการศึกษาหลายการศึกษาและไม่ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเอซีทีกับ anti-FXa activity มาก่อน เมื่อนำมาวิเคราะห์พบว่ามีความสัมพันธ์กันดังรูปที่ 4.12

รูปที่ 4.12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเอซีทีและ anti-FXa activity

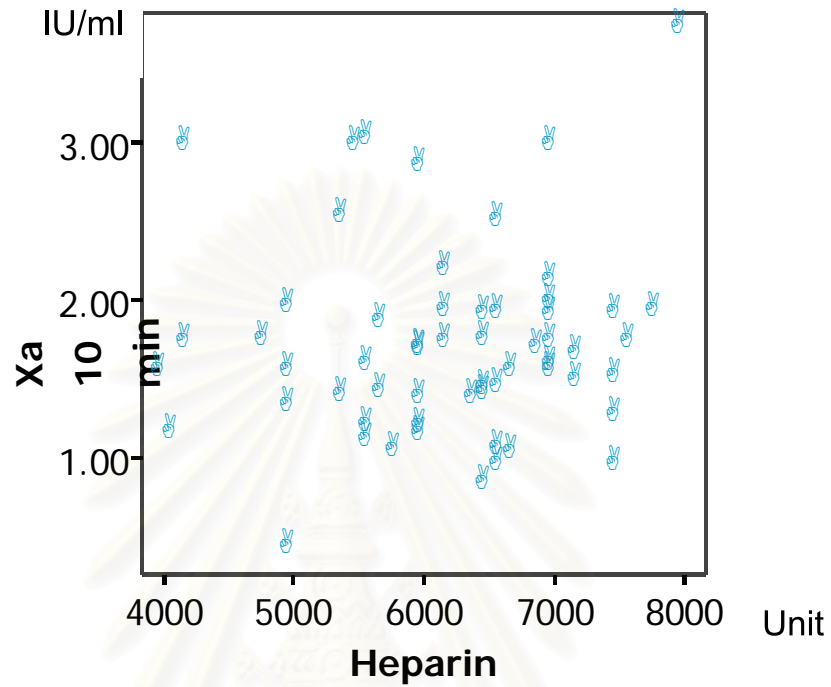


จากกราฟแสดงความสัมพันธ์ดังรูป ถ้าลากเส้นแนวตั้งที่ค่าเอซีที 300 วินาทีกับลากเส้นแนวนอนที่ค่า 0.5 ในแนวตั้งจะพบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 45 ที่ค่าเอซีทีน้อยกว่า 300 วินาทียังมีระดับของ anti-FXa activity สูงกว่าค่ามาตรฐานคือมากกว่า 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตรถึงจำนวนร้อยละ 98 แสดงว่าค่าเอซีที ที่ 300 วินาทีอาจเป็นค่าที่มากไปสำหรับการปรับระดับยาเฮปารินให้มีผลป้องกันการเกิดลิ่มเลือด

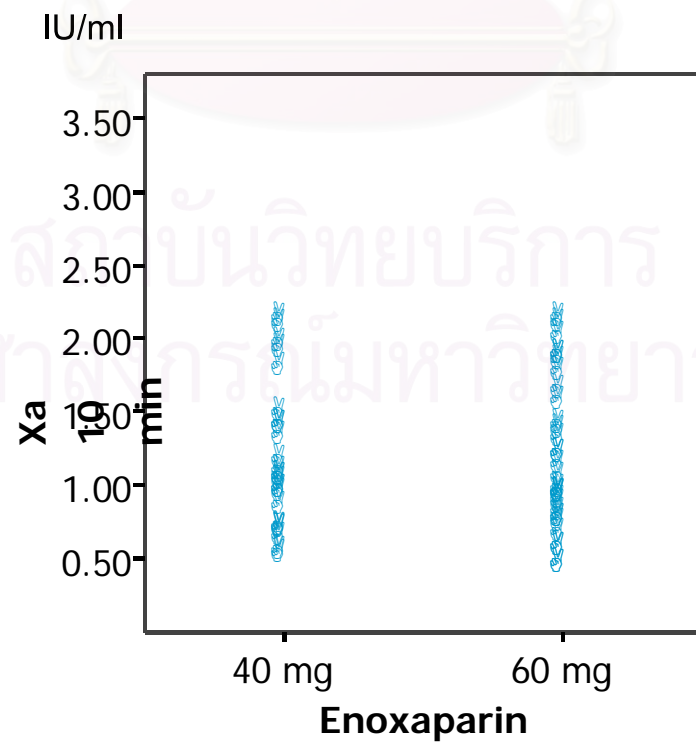
#### ระดับ anti-FXa activity ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

เมื่อนำระดับ anti-FXa activity ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ anti-FXa activity สูงกว่า 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตรโดยผู้ป่วยที่ได้เฮปารินมีถึงร้อยละ 98.3 และผู้ป่วยที่ได้ฮีโนอกซาพารินมีถึงร้อยละ 92.3 ดังรูปที่ 4.13 และ 4.14

รูปที่ 4.13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเฮปารินและค่า anti-FXa activity

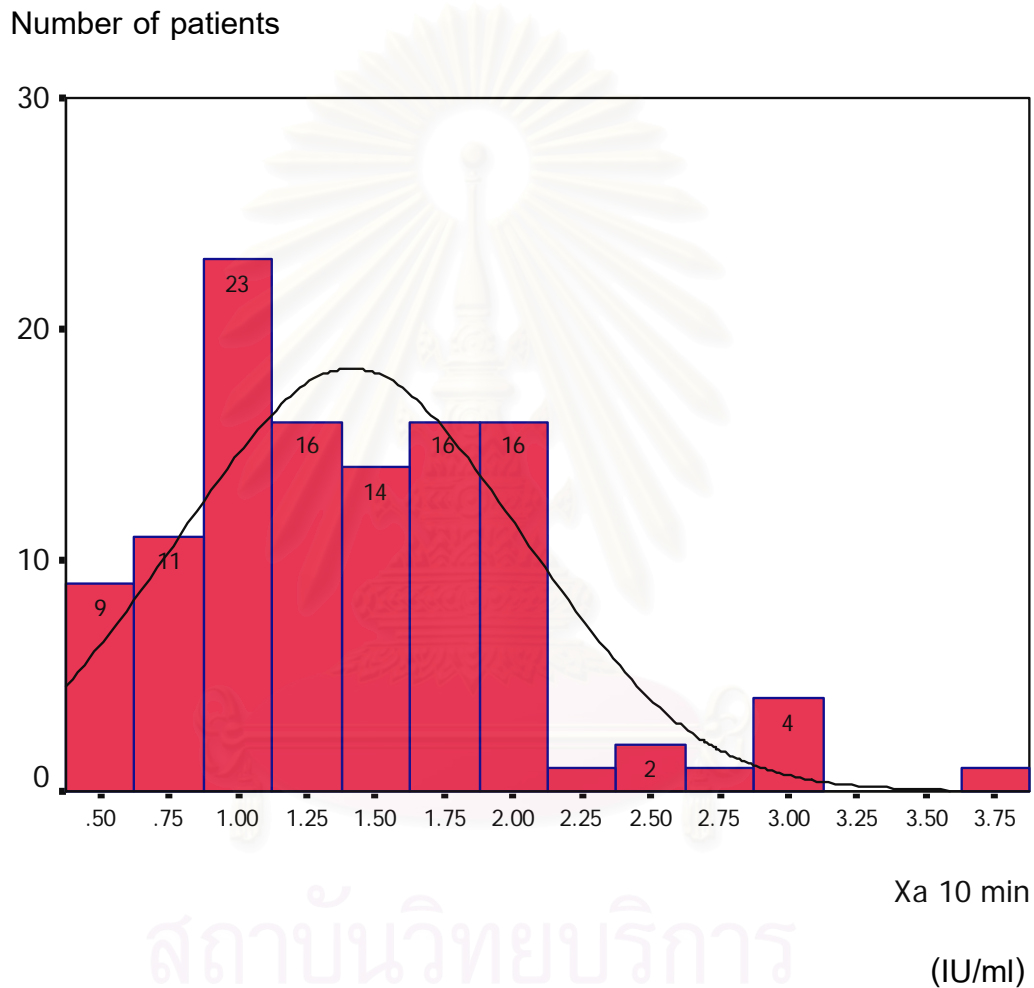


รูปที่ 4.14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอิน็อกซาพารินขนาดต่างๆและค่า anti-FXa activity



เมื่อนำผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมารวมกันแล้วดูระดับ anti-FXa activity พบว่าร้อยละ 95.5 มีค่า anti-FXa activity มากกว่าค่ามาตรฐานดังรูปที่ 4.15

รูปที่ 4.15 ระดับของ anti-FXa activity และจำนวนผู้ป่วย



จากกราฟพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า anti-FXa activity ที่เวลา 10 นาทีเท่ากับ 1.0 ยูนิตต่อ มิลลิลิตรและส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 1.0 – 2.0 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นระดับที่เหมาะสมไม่มากเกินไป และสามารถป้องกันการเกิดเลือดแข็งตัวได้ดี

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลแทรกซ้อนของยาอินน็อกซาพารินซึ่งเป็นยาเฮปารินโมเลกุลต่ำโดยเปรียบเทียบกับยาเฮปารินมาตรฐาน ข้อดีของยาเฮปารินโมเลกุลต่ำคือออกฤทธิ์ได้นาน เกิดเลือดออกน้อยกว่าหรือเท่ากับเฮปาริน และการบริหารยาได้สะดวกกว่าและไม่ต้องปรับขนาดยาเหมือนเฮปาริน การให้เฮปารินชนิดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำจำเป็นต้องปรับระดับยาโดยดูจากค่า เอพีทีทีและอัตราส่วนเอพีทีที ส่วนการให้ยาเฮปารินแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียวในผู้ป่วยก่อนการขยายหลอดเลือดต้องปรับขนาดยาโดยการเจาะค่าเอซีที โดยให้ค่าเอซีทีมากกว่า 300 วินาทีเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดขณะขยายหลอดเลือด

#### ผลลัพธ์รวมทางคลินิกหลังขยายหลอดเลือด

เนื่องจากปัจจุบันเทคนิคการขยายหลอดเลือดได้พัฒนาไปมากจึงมีผลแทรกซ้อนน้อย การให้ยาต้านเกร็ดเลือดสองตัวในผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดและร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ช่วยป้องกันการเกิดหลอดเลือดตีบซ้ำได้เป็นอย่างดี การศึกษานี้มีผลแทรกซ้อนน้อยเนื่องจากทำในสถาบันที่มีประสบการณ์การขยายหลอดเลือดมานาน ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาอินน็อกซาพารินมีแนวโน้มที่จะลดผลแทรกซ้อนหลังการขยายหลอดเลือดได้ดีกว่าการใช้ยาเฮปาริน มีผู้ป่วยกลุ่มละ 1 รายเท่านั้นที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายภายหลังขยายหลอดเลือด ผู้ป่วยกลุ่มเฮปารินเกิดหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลัน (abrupt closure) ในห้องสวนหัวใจได้รับการขยายหลอดเลือดซ้ำและเปิดหลอดเลือดได้ในเวลาต่อมา ผู้ป่วยกลุ่มอินน็อกซาพารินเกิดหลอดเลือดข้างเคียงอุดตัน (side branch occlusion) และมีเอนไซม์จากกล้ามเนื้อหัวใจสูงขึ้นเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยกล้ามเนื้อหัวใจตาย ทั้งนี้การเกิดหลอดเลือดข้างเคียงอุดตันขึ้นอยู่กับลักษณะของหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดที่มีแขนงอยู่บริเวณที่ใช้บอลลูนขยายมีโอกาสอุดตันได้ง่าย ถ้าเป็นหลอดเลือดเล็กๆ อาจไม่มีเอนไซม์จากกล้ามเนื้อหัวใจสูงขึ้น ตรงกันข้ามถ้าเป็นแขนงหลอดเลือดขนาดใหญ่อุดตัน จะมีเอนไซม์จากกล้ามเนื้อหัวใจสูงขึ้นได้นอกจากนี้แล้วผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้อินน็อกซาพารินก็มีแนวโน้มที่เกิดการเจ็บหน้าอกภายหลังขยายหลอดเลือดน้อยกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ทำในระยะเวลาจำกัดอาจมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากพอที่จะแสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้



การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยีน็อกซาพารินทางหลอดเลือดดำทดแทนเฮปารินมีแนวโน้มที่จะเกิดผลลัพธ์รวมทางคลินิกคือ การเกิดอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ และการเสียชีวิตในโรงพยาบาลหลังการขยายหลอดเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้เฮปารินและให้ระดับการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดเท่าเทียมกับการให้เฮปารินโดยไม่ต้องเจาะเอซีทีหรือปรับระดับยาเนื่องจากยาอีโนกซาพารินมีระดับยาที่แน่นอนและออกฤทธิ์ได้นานกว่าเฮปารินทำให้สะดวกและประหยัดค่าใช้จ่ายในการเจาะเลือด

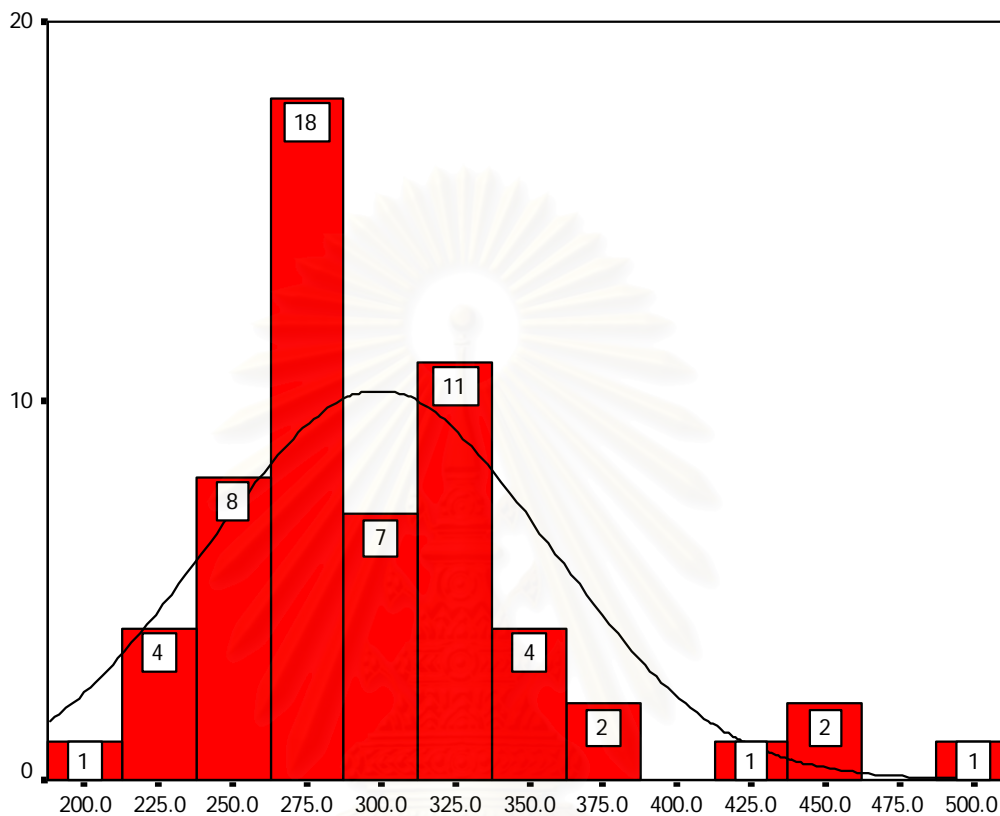
### ประสิทธิภาพของยาอีโนกซาพารินต่อการต้านการแข็งตัวของเลือด

จากการศึกษาพบว่า การให้ยาอีโนกซาพารินปรับตามน้ำหนักตัวไม่ว่าจะเป็นขนาด 40 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัมหรือ 60 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัมสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยดูจากระดับ anti-FXa activity มากกว่า 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตรได้ถึงร้อยละ 95 ซึ่งถ้ามาคำนวณกลับจะได้ขนาดยาระหว่าง 0.6 มิลลิกรัมถึง 1.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ขนาดยาที่เคยใช้ศึกษากันมาก่อนคือ 0.5 มิลลิกรัม และ 1.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ซึ่งมีการศึกษาว่าสามารถออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้นานถึง 3-4 ชั่วโมง<sup>(41-43)</sup> โดยไม่ต้องได้รับยาเพิ่มเติม เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาน่าจะเหมือนกับการศึกษาที่จึงไม่ได้เจาะดูระดับ anti-FXa activity ที่เวลา 5 ชั่วโมงแต่จะวัดผลแทรกซ้อนจากการเกิดเลือดออกภายหลังดึงปลอกหุ้มสายสวนหัวใจหลังได้ยา 5 ชั่วโมงแทนซึ่งผลของยาต่อการต้านการแข็งตัวของเลือดลดลงมากแล้วและจากการศึกษาก็ไม่พบว่าเกิดเลือดออกมากกว่ากลุ่มที่ได้เฮปารินแต่อย่างใด

### การปรับขนาดยาเฮปารินโดยวิธีเจาะเอซีทีและ anti-FXa activity

ภายหลังการให้ยาเฮปาริน 100 ยูนิตต่อกิโลกรัมพบว่าระดับ anti-FXa activity มีค่ามากกว่า 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตรถึงร้อยละ 98 ในขณะที่ระดับเอซีทีมากกว่า 300 วินาทีที่มีเพียงร้อยละ 46 เท่านั้น การให้ยาเฮปารินโดยกำหนดให้มีค่าเอซีทีมากกว่า 300 วินาทีนั้นใช้ตามมาตรฐานของต่างประเทศที่เป็นชาวยุโรปซึ่งอาจมีความแตกต่างกันกับผู้ป่วยที่เป็นชาวเอเชีย การใช้ระดับเอซีทีมากกว่า 300 วินาทีอาจจะมากเกินไปถ้าเปรียบเทียบกับค่า anti-FXa activity ถ้าปรับระดับเอซีทีให้ลดลงเช่น กำหนดค่าเอซีทีมากกว่า 250 วินาทีจะได้จำนวนผู้ป่วยถึงร้อยละ 87 ที่มีค่าเอซีทีมากกว่า 250 วินาที เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าเอซีทีใกล้เคียง 275 วินาทีมากที่สุดดังรูปที่ 16

รูปที่ 5.1 กราฟแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามค่าเอซีที



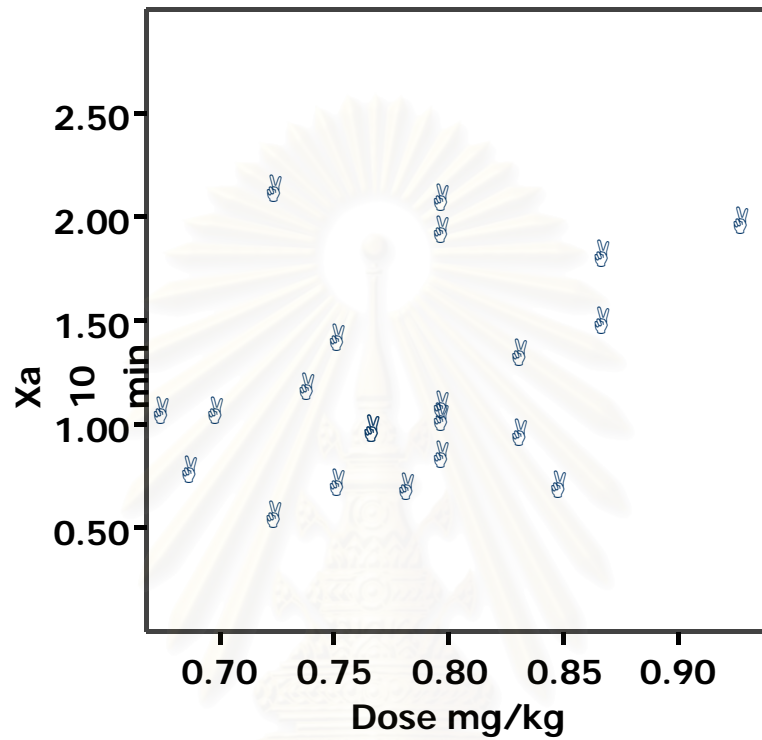
จากการศึกษาถ้าเปลี่ยนมาใช้ค่าเอซีทีมากกว่า 250 วินาทีจะทำให้ลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องให้ยาเฮปารินมากเกินไป

#### ระดับ anti-FXa activity ภายหลังจากยาอิน็อกซาพาริน

ระดับยาอิน็อกซาพารินภายหลังให้ทางหลอดเลือดจะมีค่าถึงระดับสูงสุดภายในเวลา 5-10 นาที การศึกษานี้เจาะเลือดที่เวลา 10 นาทีทำให้ได้ระดับยาสูงสุดพอดี การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับยาอิน็อกซาพารินจะออกฤทธิ์ได้นานถึง 4 ชั่วโมง การศึกษานี้พบว่าทำให้ยาอิน็อกซาพารินปรับตามน้ำหนักตัวสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้ดีถึงร้อยละ 95

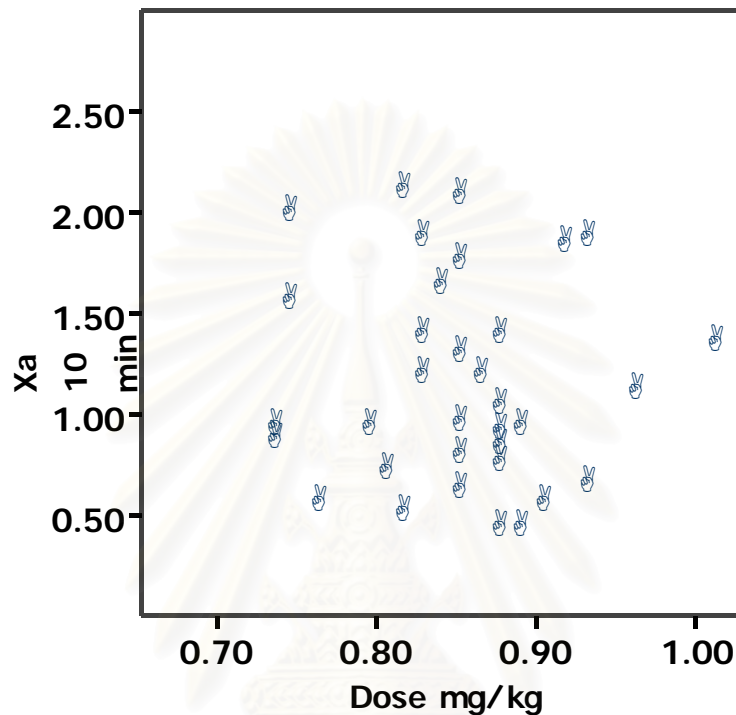
เมื่อเปรียบเทียบขนาดยาคิดเป็นมิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวกับระดับของ anti-FXa activity ในกลุ่มที่ได้ยาอิน็อกซาพารินขนาด 40 มิลลิกรัมและ 60 มิลลิกรัม พบว่าขนาดของยาในช่วง 0.6 – 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมให้ระดับของ anti-FXa activity ไม่แตกต่างกันดังรูปที่ 17, 18

รูปที่ 5.2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดยาต่างๆกับการยับยั้ง anti-FXa activity ในผู้ป่วย  
กลุ่มที่ได้ใช้น็อกซาพารินขนาด 40 มิลลิกรัม



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 5.3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดยาต่างๆกันกับการยับยั้ง anti-FXa activity ในผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ใช้น็อกซาพารินขนาด 60 มิลลิกรัม



แสดงว่าการให้ยาอิน็อกซาพารินขนาด 40 มิลลิกรัมหรือ 60 มิลลิกรัมโดยปรับตามน้ำหนักตัวที่มากกว่าหรือน้อยกว่า 60 กิโลกรัมมีผลใกล้เคียงกับการให้ยาในขนาด 0.5-1.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

#### ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้อาจจะไม่มากพอที่จะแสดงความแตกต่างทางสถิติจึงอาจทำการเก็บตัวอย่างผู้ป่วยต่อไปให้ได้กลุ่มละ 233 ราย (จากการคำนวณขนาดตัวอย่างใหม่โดยใช้ข้อมูลของการศึกษานี้) เพื่อให้เห็นความแตกต่างในด้านผลลัพธ์ทางคลินิก และอาจเจาะระดับของ anti-FXa ที่เวลาต่างๆกันจนถึงเวลาที่ถอดปลอกหุ้มสายสวนหัวใจ เพื่อลดอัตราการเกิดเลือดออกบริเวณแผลสวนหัวใจ การวัดระดับ anti-FXa ในการศึกษานี้เป็นการทำเป็นครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจมีข้อผิดพลาดได้บ้างและไม่สามารถส่งนอกเวลาราชการได้จึงไม่สามารถดูระดับ anti-FXa ที่เวลาต่างๆ กันได้

## รายการอ้างอิง

1. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation 200; 103(24):3019-41.
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using activated clotting time. J Am Coll Cardiol 1988;11:237 abstract.
3. Rath B, Bennett DH. Monitoring the effect of heparin by measurement of activated clotting time during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Br Heart J 1990;63:18-21.
4. Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Leachman DR, Ferguson JJ. Activated clotting times and activated partial thromboplastin times in patients undergoing coronary angioplasty who receive bolus doses of heparin. Cathet Cardiovasc Diagn 1992; 26:260-263.
5. Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Marsh KC, AS, Leachman, DR. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty, J Am Coll Cardiol 1994;23:1601-1605.
6. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol 1993;22:2033-54.
7. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Quantitative computer techniques for analyzing

- coronary arteriograms. Prog Cardiovasc Dis 1986;28:403–18.
8. Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Cardiol 1982;49:2011–20.
  9. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. J Am Coll Cardiol 1998;31:241–51.
  10. Hirshfeld JW, Jr., Ellis SG, Faxon DP, et al. ACC clinical competence statement: recommendations for the assessment and maintenance of proficiency in coronary interventional procedures. J Am Coll Cardiol 1998;31:722– 43.
  11. Anderson JL. Diagnostic catheterization and percutaneous transluminal coronary intervention: clinical data Standards. J Am Coll Cardiol 2001. In Press.
  12. Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985–1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. Circulation 2000;102:2945–51.
  13. Mark DB, Talley JD, Topol EJ, et al. Economic assessment of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high-risk coronary angioplasty. EPIC Investigators. Circulation 1996;94:629 –35.
  14. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization: the EPILOG Investigators. N Engl J Med 1997;336:1689 –96.
  15. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1998;352: 87–92.
  16. Holmes DR , Jr., Kip KE, Kelsey SF, Detre KM, Rosen AD. Cause of death analysis in the NHLBI PTCA Registry: results and considerations for evaluating long-term survival after coronary interventions. J Am Coll Cardiol 1997;30:881–7.
  17. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. N Engl J Med 1996;335:217–25.

18. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 1997;96:1761–69.
19. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women: 1985–1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1993;87:720–7.
20. Thompson RC, Holmes DR, Jr., Gersh BJ, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: early- and long-term results. J Am Coll Cardiol 1991; 17:1245–50.
21. Terrin ML, Williams DO, Kleiman NS, et al. Two- and three-year results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Phase II clinical trial. J Am Coll Cardiol 1993;22:1763–72.
22. Dorros G, Lewin RF, Mathiak LM. Coronary angioplasty in patients with prior coronary artery bypasses surgery: all prior coronary artery bypass surgery patients and patients more than 5 years after coronary bypass surgery. Cardiol Clin 1989;7:791–803.
23. Webb JG, Myler RK, Shaw RE, et al. Coronary angioplasty after coronary bypass surgery: initial results and late outcome in 422 patients. J Am Coll Cardiol 1990;16:812–20.
24. Mathew V, Clavell AL, Lennon RJ, Grill DE, Holmes DR, Jr. Percutaneous coronary interventions in patients with prior coronary artery bypass graft surgery: changes in patient characteristics and outcome during two decades. Am J Med 2000;108:127.
25. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV. “High-risk” percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1988;61:33G–7G.
26. Gibborn RJ, Chatterjee, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33:2097

27. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases if suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet. 1998;2:349-60
28. The Clopidogrel in Unstable Angina To Prevention Recurrent Event trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345:494-502.
29. CAPTURE Investigators. Randomized Placebo-Controlled Trial of Abciximab Before and During Coronary Intervention in Refractory Unstable Angina: the CAPTURE study. Lancet 1997;349:1429-35
30. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelets glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelets Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. N Engl J Med. 1998;339:436-43
31. PRISM-PLUS. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. N Engl J Med. 1998;338:1488-97
32. Alexander JH, and Harrington RA. Recent Antiplatelet Drug Trials in the Acute Coronary Syndromes. Clinical interpretation of PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON A and PURSUIT. Drugs. 1998;56:965-976.
33. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. Am J Cardiol 1998; 82(5B):19L-24L.)
34. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction (TIMI 11B) trial. Circulation 1999;93:667-671.
35. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia LN. Low molecular



- weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. J Am Coll Cardiol 1995;26:313-318.
36. Vainer J, Fleisch M, Gunnes P, et al. Low dose heparin for routine coronary angioplasty and stenting. Am J Cardiol 1996;78:964-966
37. Koch KT, Piek JJ, de Winter RJ, et al. Safety of low dose heparin in elective coronary angioplasty. Heart 1997;77:517-522.
38. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty- How much heparin is really warranted?. Am J Cardiol 2000;85:953-956.
39. Chew DP, Bhatt DL, Linoff AM, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregated results from six randomized, controlled trials. Circulation 2001;103:961-6.
40. Boccara A, Benamer H, Juliard JM, et al. A randomized trial of a fixed high dose vs. a weight adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. Eur Heart J 1997;18:631-635.
41. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, Fareed J, Hoppensteadt DA, Grines LL, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1999; 84(12):1391-1395.
42. Choussat R, Montalescot G, Collet J, Gallois V, Sotirov Y, Drobinski G. Low dose intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. Circulation 2001;104 supplement II(17), 706.
43. Chen WH, Lau CP, Lau YK, Ng W, Lee PY, Yu CM, et al. Stable and optimal anticoagulation is achieved with a single dose of intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Invas Cardiol 2002;14:439-442



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

## วิธีการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจระดับ Anti-Xa activity

Date	Order	Remark
	<p><b>สำหรับผู้ป่วยที่ทำ CAG + PTCA ± Stent</b></p> <p><b>Heparin Group.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) เจาะเลือด 5 ml ใส่ในหลอดพลาสติกที่เตรียมไว้ (หมายเลข 1) เขย่าเบาๆ 2 ครั้งแล้วนำไปแช่ในตู้เย็นทันที</li> <li>2) ให้อยา Heparin (100 IU/kg) _____ IU iv push</li> <li>3) บันทึกเวลาที่ให้อยา _____</li> <li>4) เจาะเลือด 7 ml หลังให้อยา 10 นาทีโดยแบ่งเป็นสองส่วนคือ <ul style="list-style-type: none"> <li>● 5 ml ใส่ในหลอดพลาสติก (หมายเลข 2) ที่เตรียมไว้เขย่าเบาๆ 2 ครั้ง นำไปแช่ในตู้เย็น แล้วนำส่งพร้อมหลอดแรกภายใน 1 ชั่วโมง ที่ตึก อปร. ชั้น 11 ห้อง 1110/1 lab coagulation</li> <li>● 2 ml ใส่ในหลอดสำหรับตรวจ ACT เขย่าขึ้นลง 10 ครั้ง พร้อมมกด start ที่เครื่อง Hemochron นำหลอด ACT ใส่ในช่อง test well หมุน 2 รอบ เครื่องจะทำงานแล้วอ่านค่า ACT บันทึกผล _____ วินาที</li> </ul> </li> <li>5) ถ้าค่า ACT น้อยกว่า 300 วินาที กรุณาให้เฮปารินอีก 2,000 IU iv ถ้ายังทำ procedure ไม่เสร็จ</li> <li>6) ทำการ Off sheath ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม หลังจากได้ยา 5 ชั่วโมงที่หอบผู้ป่วย โดยใช้เวลากดแผลนานเท่ากันคือ 15-20 นาทีหรือมากกว่าถ้าเลือดยังไม่หยุด (รวมเวลากดแผล _____ นาที)</li> <li>7) ถ้าผู้ป่วยทำ Radial approach ให้ข้ามข้อ 6,7 และทำการคลายสายรัดข้อมือที่เวลา 5 ชั่วโมง</li> <li>8) ถ้ามีอาการต่าง ๆ ดังต่อไปนี้คือ angina, hypotension, bleeding, hematoma ให้ notify แพทย์ประจำ ward ทันที</li> <li>9) ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกทุกรายให้ตรวจ EKG และ cardiac enzyme</li> </ol>	<p><u>Cath lab</u> 1-5</p> <p><u>ICCU</u> 6-9</p>

### วิธีการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจระดับ Anti-Xa activity

Date	Order	Remark
	<p><b>สำหรับผู้ป่วยที่ทำ CAG + PTCA ± Stent</b>  <b>Enoxaparin Group.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) เจาะเลือด 5 ml ใส่ในหลอดพลาสติกที่เตรียมไว้ (หมายเลข 1) เขย่าเบาๆ 2 ครั้งแล้วนำไปแช่ในตู้เย็นทันที</li> <li>2) ให้ยา Enoxaparin 40mg (0.4ml) iv push ถ้า <i>BW &lt;60Kg</i> หรือ ให้ยา Enoxaparin 60mg (0.6ml) iv push ถ้า <i>BW ≥60Kg</i></li> <li>3) บันทึกเวลาที่ให้ยา _____</li> <li>4) เจาะเลือด 5 ml หลังให้ยา 10 นาที ใส่ในหลอดพลาสติก (หมายเลข 2) ที่เตรียมไว้เขย่าเบาๆ 2 ครั้ง นำไปแช่ในตู้เย็น แล้วนำส่งพร้อมหลอดหมายเลข 1 ภายใน 1 ชั่วโมง ที่ตึก อปร. ชั้น 11 ห้อง 1110/1 lab coagulation</li> <li>5) ทำการ Off sheath ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม หลังจากได้ยา 5 ชั่วโมงที่หอผู้ป่วยโดยใช้เวลากดแผลนานเท่ากันคือ 15-20 นาทีหรือมากกว่าถ้าเลือดยังไม่หยุด (รวมเวลากดแผล _____ นาที)</li> <li>6) ถ้าผู้ป่วยทำ Radial approach ให้ข้ามข้อ 5 และทำการคลายสายรัดข้อมือเป็นเวลา 5 ชั่วโมง</li> <li>7) ถ้ามีอาการต่างๆดังต่อไปนี้คือ angina, hypotension, bleeding, hematoma ให้ notify แพทย์ประจำ ward ทันที</li> <li>8) ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกทุกรายให้ตรวจ EKG และ cardiac enzyme</li> </ol>	<p style="text-align: center;"><u>Cath lab</u> 1-4</p> <p style="text-align: center;"><u>ICCU</u> 5-8</p>

## ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

นายแพทย์ ชัชเวช ศิริคะรินทร์ เกิดเมื่อวันที่ 15 กันยายน พ.ศ. 2513 ที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาลเมื่อปีพุทธศักราช 2538 และได้เข้ารับการศึกษาคือต่อเป็นแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรศาสตร์ ณ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลเมื่อปีพุทธศักราช 2539 จนถึง 2542 ปัจจุบันเป็นแพทย์ต่อยอดอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย