



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการศึกษาผลของยาละลายเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ต่อการเกิดลิ่ม
เลือดขึ้นใหม่ในห้องหัวใจเอเทรียมซ้าย หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด
รับประทานทางปากระยะ 48 ชั่วโมงแรก

โดย

รศ. ทรงขวัญ ศิลารักษ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

มกราคม 2551



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการศึกษาผลของยาละลายเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ต่อการเกิดลิ่ม
เลือดขึ้นใหม่ในห้องหัวใจเตรียมซ้าย หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด
รับประทานทางปากระยะ 48 ชั่วโมงแรก

โดย

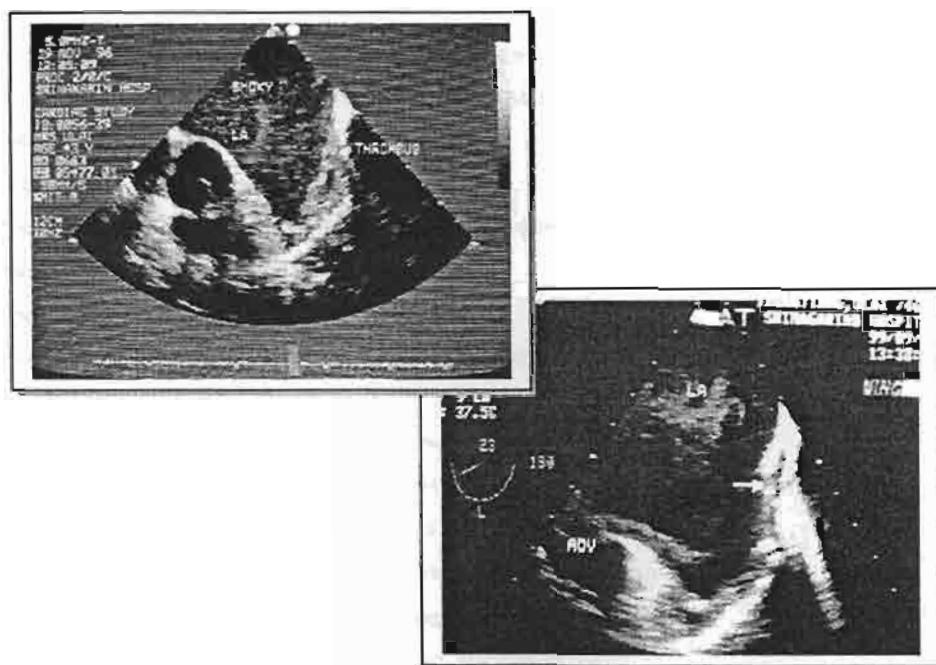
รศ. ทรงขวัญ ทิลารักษ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

มกราคม 2551

รศ.กษามลของยาละลายเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ต่อการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่
ในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานทางปาก
ระยะ 48 ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบก่อนจะทำการขยายลิ้นหัวใจด้วยบอลลูน

Effect of intravenous heparin on newly-formed left atrial thrombus during the first 48-hour after warfarin cessation in candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy: A Prospective Randomized Controlled Trial



การวิจัยนี้ ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจาก มูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ และ

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

การศึกษาผลของยาละลายเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ต่อการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ใน
ห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานทางปาก ระยะ 48
ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบก่อนจะทำการขยายลิ้นหัวใจด้วยบอลลูน

Effect of intravenous heparin on newly-formed left atrial thrombus during the first 48-
hour after warfarin cessation in candidates for percutaneous transvenous mitral
commissurotomy: A Prospective Randomized Controlled Trial

คณะผู้ดำเนินการวิจัย

นางสาว ทรงขวัญ ศิลารักษ์ Miss.Songkwan Surname Silaruks

รองศาสตราจารย์ 9 หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 โทรศัพท์ 0-4334-8399 โทรศัพท์เคลื่อนที่ 01-400-4031

(E-mail) sonsit @ kku.ac.th

หน้าที่หรือความรับผิดชอบในโครงการ: หัวหน้าโครงการ เขียนและออกแบบข้อเสนอโครงการวิจัย

คัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ ดูแลผู้ป่วยตลอดโครงการ เก็บข้อมูล ร่วมวิเคราะห์และแปลข้อมูล เขียนผลงานวิจัยฉบับสมบูรณ์เพื่อตีพิมพ์ใน
วารสารวิชาการนานาชาติและการจดสิทธิบัตร

นาย บัณฑิต นามสกุล ถิ่นคำรพ Mr.Bandit Surname Thinkhamrop

รองศาสตราจารย์ 8 ภาควิชาชีวสถิติและประชากรศาสตร์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 โทรศัพท์ 0-4324-4287

โทรศัพท์เคลื่อนที่ 01-119-1026

(E-mail) bandit @ kku.ac.th

หน้าที่หรือความรับผิดชอบในโครงการ: เขียนและออกแบบข้อเสนอโครงการวิจัย ร่วมวิเคราะห์และแปลข้อมูล ร่วมเขียนผลงานวิจัยฉบับ
สมบูรณ์

นาย ทรงศักดิ์ นามสกุล เกียรติชูสกุล Mr. Songsak Surname Kieatchoosakul

รองศาสตราจารย์ 8 หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 หมายเลขโทรศัพท์ 0-4334-8399

หน้าที่หรือความรับผิดชอบในโครงการ: คัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ ดูแลผู้ป่วยในโครงการ

นาย ไชยสิทธิ์ นามสกุล วงศ์วิภาทร Mr. Chaiyasith Surname Wongvipaporn

อาจารย์ 6 หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 หมายเลขโทรศัพท์ 0-4334-8646

หน้าที่หรือความรับผิดชอบในโครงการ: คัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ ดูแลผู้ป่วยในโครงการ

นาย ปิยทัศน์ นามสกุล ทศนาวิวัฒน์ Mr. Pyatat Surname Tatsanavivat

ศาสตราจารย์ 10 หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 โทรศัพท์ 0-4324-2822 โทรศัพท์เคลื่อนที่ 0-1872-1448

หน้าที่หรือความรับผิดชอบในโครงการ: นักวิจัยที่ปรึกษา

นาย สุทธิเทพ นามสกุล อังศร Mr.Suthithep Jansorn

อาจารย์ 6 กลุ่มงานโรคหัวใจและหลอดเลือด ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 หมายเลขโทรศัพท์ 0-4336-2212

หน้าที่หรือความรับผิดชอบในโครงการ: คัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ ดูแลผู้ป่วยในโครงการ

นาย เทวัญ นามสกุล สุวานิช Mr.Tawan Suwanit

อาจารย์ 6 กลุ่มงานโรคหัวใจและหลอดเลือด ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 หมายเลขโทรศัพท์ 0-4336-2212

หน้าที่หรือความรับผิดชอบในโครงการ: คัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ ดูแลผู้ป่วยในโครงการ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของยาละลายลิ่มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ต่อการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ในห้องหัวใจเอเทรียมซ้าย หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานทางปาก ระยะ 48 ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยลิ่มหัวใจไมตรีลตีบก่อนรับการรักษาด้วยการใช้บอลลูนสอดผ่านผิวหนัง

วิธีวิจัย : เป็นการทดลองทางคลินิกชนิดมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และมีการเลือกกลุ่มศึกษาลงกลุ่มโดยการสุ่ม

สถานที่ทำการวิจัย : โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา : เกณฑ์ในการคัดเข้าคือ ผู้ป่วยลิ่มหัวใจไมตรีลตีบที่มีอาการทางคลินิกทุกรายที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องสะท้อนความถี่สูงชนิดผ่านหน้าอก และทางหลอดเลือดอาหาร ก่อนจะได้รับการรักษาด้วยวิธีขยายบอลลูนที่สอดผ่านเส้นเลือดดำที่ผิวหนังบริเวณขาหนีบ และตรวจไม่พบลิ่มเลือดในห้องหัวใจเอเทรียมซ้าย เกณฑ์ในการคัดออกคือผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงทางหลอดเลือดอาหาร มีข้อห้ามในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จากนั้นสุ่มเลือกส่งกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งในสองกลุ่มคือ กลุ่มทดลองซึ่งได้รับเฮปารินหยดทางหลอดเลือดดำเป็นระยะ 48 ชั่วโมง ก่อนวันกำหนดทำบอลลูน หรือกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดใด ๆ (หลังจากหยุดยา 4 วัน) แต่จะได้รับน้ำและเกลือแร่หยดทางหลอดเลือดดำในระยะ 6 ชั่วโมง ก่อนเข้าห้องสวนหัวใจ

สิ่งที่ใช้ในการทดลอง : เฮปาริน ซึ่งเป็นสารละลายลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ผลลัพธ์หลัก: การตรวจพบว่ามีลิ่มเลือดในห้องหัวใจเอเทรียมซ้ายก่อนทำการสวนหัวใจ ตรวจโดยใช้คลื่นสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหลอดเลือดอาหาร และสโคปคิโดยปิดบังผู้ตรวจไม่ให้ทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้เฮปาริน นำมาพิจารณาโดยผู้วิจัยอีก 2 ท่าน โดยดูคนละเวลา หากความเห็นแตกต่างกันจะทำการปรึกษาร่วมกัน เพื่อร่วมปรึกษาหาข้อสรุประหว่างผู้วิจัยทั้ง 3 ท่านเพื่อตัดสินอีกครั้ง

ผลการศึกษา : จากขนาดตัวอย่างที่กำหนดไว้ก่อนการศึกษา 234 ราย ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเมื่อครบ 60 และ 120 รายแรก ตามแผนการวิจัย แต่ผลบ่งชี้ว่ายังไม่สามารถยุติการศึกษาได้ ต่อมาการนำผู้ป่วยเข้าศึกษาเป็นไปได้ช้า จึงดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลเมื่อครบ 158 ราย ตามมติของคณะกรรมการกำกับติดตามการวิจัย พบว่า ในกลุ่มไม่ได้รับเฮปาริน 78 คน เกิดลิ่มเลือด 11 คน คิดเป็น 14.1% ส่วนกลุ่มได้รับเฮปารินนั้น ไม่มีรายใดเกิดลิ่มเลือด (ขนาดความแตกต่าง 14.1%; 95%CI: 6.4% ถึง 21.8%; p-value = 0.001)

ข้อสรุป : การให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือเฮปารินในระยะ 48 ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยลิ่มหัวใจไมตรีลตีบก่อนรับการรักษาด้วยการใช้บอลลูนสอดผ่านผิวหนังนั้น เป็นสิ่งจำเป็น

สารบัญ

บทคัดย่อ.....	I
สารบัญ.....	II
สารบัญตาราง.....	III
ความหมายคำย่อ.....	IV
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาของปัญหา.....	1
1.2 ความสำคัญ.....	1
1.3 บทบาทของยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบ.....	2
1.4 การพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่วางแผนรับการรักษาด้วยการขยายลิ้นหัวใจด้วยบอลลูน.....	3
1.5 อัตราเสี่ยงจากการหยุดยาละลายลิ่มเลือดชนิดรับประทานก่อนวันกำหนดขยายบอลลูน.....	3
1.6 ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review).....	4
1.7 วัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	4
2. ระเบียบวิธีวิจัย.....	5
2.1 รูปแบบการทดลอง.....	5
2.2 กลุ่มประกรผู้เข้าร่วมโครงการ.....	6
2.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	6
2.4 วิธีการทางสถิติ.....	7
3. ผลการศึกษา.....	9
4. อภิปรายและสรุปผล.....	14
เอกสารอ้างอิง.....	15
ภาคผนวก.....	17
ภาคผนวก 1 แบบเก็บรวบรวมข้อมูล.....	18
ภาคผนวก 2 ผลการวิเคราะห์ 60 รายแรก.....	20
ภาคผนวก 3 ผลการวิเคราะห์ 120 รายแรก.....	24
ภาคผนวก 4 ผลการวิเคราะห์ PER-PROTOCOL (ตัด 17 ราย ออกจาก 158).....	28

สารบัญตาราง

ผลการศึกษาหลัก

ตารางที่ 1: ลักษณะทางประชากรก่อนการทดลอง	9
ตารางที่ 2: ลักษณะคลินิกก่อนการทดลอง.....	9
ตารางที่ 3: ลักษณะพื้นฐานทางคลินิก.....	12
ตารางที่ 4: ผลการตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหลอดอาหาร (TEE).....	13
ตารางที่ 5: อัตราการเกิดลิ่มเลือดในห้องหัวใจซ้าย.....	13

ผลการศึกษา 60 รายแรก (Interim analysis ครั้งที่ 1)

ตารางที่ 6: ลักษณะทางประชากรก่อนการทดลอง	20
ตารางที่ 7: ลักษณะคลินิกก่อนการทดลอง.....	20
ตารางที่ 8: ลักษณะพื้นฐานทางคลินิก.....	22
ตารางที่ 9: ผลการตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหลอดอาหาร (TEE).....	23
ตารางที่ 10: อัตราการเกิดลิ่มเลือดในห้องหัวใจซ้าย	23

ผลการศึกษา 120 รายแรก (Interim analysis ครั้งที่ 2)

ตารางที่ 11: ลักษณะทางประชากรก่อนการทดลอง	24
ตารางที่ 12: ลักษณะทางคลินิกก่อนการทดลอง	24
ตารางที่ 13: ลักษณะพื้นฐานทางคลินิก	26
ตารางที่ 14: ผลการตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหลอดอาหาร (TEE).....	27
ตารางที่ 15: อัตราการเกิดลิ่มเลือดในห้องหัวใจซ้าย	27

ผลการศึกษา 141 รายที่ตัด 17 ราย จาก 158 ราย (Analysis based on per-protocol basis)

ตารางที่ 16: ลักษณะทางประชากรก่อนการทดลอง	28
ตารางที่ 17: ลักษณะคลินิกก่อนการทดลอง	28
ตารางที่ 18: ลักษณะพื้นฐานทางคลินิก	30
ตารางที่ 19: ผลการตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหลอดอาหาร (TEE).....	31
ตารางที่ 20: อัตราการเกิดลิ่มเลือดในห้องหัวใจซ้าย	31

ความหมายคำย่อ

CHF	congestive heart failure
PND	paroxysmal nocturnal dyspnea
NYHA	New York Heart Association functional Class
MR	mitral regurgitation
AR	aortic regurgitation
PT	prothrombin time
INR	international normalized ratio
CXR	chest X-Ray
EKG	electrocardiography
AF	atrial fibrillation
LAE	left atrial enlargement
RAE	right atrial enlargement
RVE	right ventricular enlargement
BUN/Cr	blood urea nitrogen/Creatinine
MVA	mitral valvular area
PHT	pressure half time
PG	pressure gradient
LA	left atrial
MR	mitral regurgitation
AR	aortic regurgitation
TR	tricuspid regurgitation
RVSP	right ventricular systolic pressure
LASEC	left atrial spontaneous echo contrast
TEE	transesophageal echocardiography
LA	left atrial appendage
LAT	left atrial thrombus
PTT	partial thromboplastin time
PTMC	percutaneous transvenous mitral commissurotomy

1. บทนำ

1.1 ที่มาของปัญหา

การรักษาภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ ด้วยการขยายบอลูนที่สอดผ่านเส้นเลือดดำที่ผิวหนังบริเวณขาหนีบ (Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy = PTMC) ได้รับการยอมรับทั่วไปว่าสามารถใช้เป็นวิธีการรักษาทางเลือกแรก (treatment of choice) ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการผ่าตัดขยายลิ้นหัวใจ (ในผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกแล้วว่าไม่มีข้อห้ามในการทำ PTMC)

โดยทั่วไป ลิ้มเลือดในช่องหัวใจเออเรียมซ้ายจัดเป็นข้อห้ามสำคัญ ในการรักษาผู้ป่วยลิ้นไมตรัลตีบด้วยวิธี PTMC เนื่องจากลิ้มเลือดดังกล่าวนี้อาจจะถูกทำให้หลุดลอยออกจากห้องหัวใจเออเรียมซ้าย (จากปลายสายบอลูนซึ่งเคลื่อนเข้าไปมาขณะทำการถ่างขยายลิ้นหัวใจ) และเป็นสาเหตุให้เกิดผลแทรกซ้อนอันตรายจากภาวะหลอดเลือดแดงส่วนต่างๆ ของร่างกายถูกอุดตัน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลอดเลือดในสมอง)

ดังนั้น จึงถือเป็นหลักสำคัญในการเตรียมและคัดเลือกผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ กล่าวคือผู้ป่วยทุกรายก่อนจะทำการรักษาด้วยวิธี PTMC ควรจะได้รับการตรวจหัวใจด้วยคลื่นสะท้อนความถี่สูง เพื่อดันหาว่ามีลิ้มเลือดในช่องเออเรียมซ้ายหรือไม่ โดยการตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหลอดอาหาร (Transesophageal echocardiography: TEE) ซึ่งเป็นการตรวจค้นที่ได้รับการยอมรับว่า เป็นการศึกษาที่ไวและให้ผลแม่นยำมากกว่าการศึกษาด้วยคลื่นสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหน้าอก (Transthoracic echocardiography: TTE) มาก

1.2 ความสำคัญ

ก่อนจะทำการรักษาผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบด้วยการใช้บอลูนสอดผ่านทางผิวหนังด้วยวิธี PTMC นี้ จะต้องหยุดยาละลายลิ้มเลือดชนิดรับประทานทางปากก่อนทำ PTMC ประมาณ 4 วัน⁽¹⁾ เพื่อเป็นการเตรียมผู้ป่วยเพื่อหวังผลให้ขบวนการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ป้องกันภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติระหว่างทำ PTMC) อย่างไรก็ตาม ในระหว่างที่หยุดยาละลายลิ้มเลือดนี้ อาจเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดลิ้มเลือดแข็งตัว (เกิดขึ้นใหม่) ในห้องเออเรียมซ้าย ซึ่งจะส่งผลให้เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดลิ้มเลือดดังกล่าวหลุดไปอุดตันหลอดเลือดส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ ในขณะที่ทำการรักษาด้วยบอลูน (เนื่องจากสายสวนบอลูนอาจจะถูกกวัดแกว่งในห้องหัวใจเออเรียมซ้ายขณะขยายลิ้นหัวใจ) ดังนั้น ควรจะต้องพิจารณาเปรียบเทียบข้อดี-ข้อเสีย หรืออัตราเสี่ยงที่อาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกง่ายผิดปกติจากการให้ยาละลายลิ้มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (heparin-เฮปาริน) ในระหว่างเตรียมผู้ป่วยดังกล่าว เปรียบเทียบกับอัตราเสี่ยงและหรือผลทางคลินิกจากภาวะแทรกซ้อนชนิดลิ้มเลือดในหัวใจ (เกิดขึ้นใหม่) หลุดไปอุดตันหลอดเลือดต่างๆ ทั่วร่างกาย

ในภาวะลิ้นไมตรัลตีบ พบว่าร้อยละ 94 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดลิ้มเลือดหลุดไปอุดตันหลอดเลือดต่างๆ นั้น มักจะมีภาวะรูมาติกของลิ้นไมตรัล และร้อยละ 90 จะมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่

สม่ำเสมอเรื้อรัง (chronic atrial fibrillation) ร่วมด้วย⁽²⁾ โดยภาวะอุดตันดังกล่าวมักจะเกิดขึ้นที่หลอดเลือดในสมอง (ร้อยละ 59) หลอดเลือดส่วนขา (ร้อยละ 17) หลอดเลือดแดงในช่องท้อง (ร้อยละ 14) และหลอดเลือดแดงส่วนแขน (ร้อยละ 10)⁽²⁾ ซึ่งผลทางคลินิกจาก ภาวะแทรกซ้อนชนิดลิ่มเลือดในหัวใจหลุดไปอุดตันหลอดเลือดต่างๆ นี้ มักจะมีผลเสียอย่างมากต่อทั้งคุณภาพชีวิต (ความพิการทางร่างกาย) และอัตราการเสียชีวิตด้วย กล่าวคือ สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ มีผลจากภาวะแทรกซ้อนของการเกิดหลอดเลือดอุดตันถึงร้อยละ 40⁽²⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีเกิดการอุดตันหลอดเลือดในสมองเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตถึงร้อยละ 20-50 และอีกร้อยละ 40 จะมีความพิการทางระบบประสาทถาวร⁽³⁻⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสนับสนุนว่า ภาวะแทรกซ้อนชนิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดต่างๆ ทั่วร่างกาย ในผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบนี้จัดเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตอันดับสองรองจากภาวะหัวใจล้มเหลว⁽⁵⁾

ในผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ จะมีภาวะลิ่มเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ (hypercoagulable state) ทั้งในหลอดเลือดทั่วร่างกาย และโดยเฉพาะในห้องหัวใจเตรียมซ้าย โดยทั้งนี้ไม่ขึ้นกับจังหวะการเต้นของหัวใจว่าสม่ำเสมอหรือไม่⁽⁶⁻¹⁰⁾ แม้ว่าอัตราการเต้นหัวใจผิดปกติจังหวะชนิดไม่สม่ำเสมอตลอด จะเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในผู้ป่วยลิ้นหัวใจรั่วมาติก ที่จะทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันสูงขึ้นมากถึงร้อยละ 20-25⁽¹¹⁻¹²⁾

1.3 บทบาทของยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ

ก. ยาละลายลิ่มเลือดชนิดรับประทานหรือวาร์ฟาริน (warfarin)

วาร์ฟาริน จะยับยั้งการสร้างปัจจัยที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดชนิดที่สร้างโดยตับและต้องอาศัยวิตามิน-เค ได้แก่ปัจจัย 7, 9 และ 10 รวมถึง โปรทรอมบิน โปรตีน – ซี และ โปรตีน-เอส ดังนั้นผลตามมา คือ วาร์ฟาริน จะทำให้เลือดในร่างกายละลายง่ายขึ้น หรือเลือดแข็งตัวช้าลง (ค่าบ่งชี้ถึงภาวะเลือดแข็งตัวยาวนานขึ้น คือ ค่าโปรทรอมบินไทม์ หรือ prothrombin time ; PT; ยาวนานขึ้น)⁽¹³⁻¹⁴⁾

นอกจากนี้ พบว่า วาร์ฟารินยังช่วยลดระดับสารเคมีชนิดที่บ่งบอกถึงภาวะเลือดแข็งตัวเร็วผิดปกติ ในห้องหัวใจเตรียมซ้าย และในหลอดเลือดทั่วร่างกายด้วย⁽¹⁵⁾ ในด้านผลทางคลินิกพบว่า วาร์ฟาริน สามารถลดอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ในผู้ป่วยลิ้นไมตรัลตีบได้ทั้งในแง่ป้องกัน หรือลดอัตราการเกิดซ้ำ (primary- หรือ secondary prevention)^(4,10,16-18) โดยเฉพาะในผู้ป่วยอัตราการเต้นหัวใจผิดปกติจังหวะ โดยควรปรับยาให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมที่ใช้ในการรักษา (ที่ยอมรับโดยทั่วไปคือค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0)⁽¹⁴⁾

ข. ยาละลายลิ่มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (heparin-เฮปาริน)

เฮปาริน เป็นสารละลายลิ่มเลือด ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ มีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดทั้งในร่างกาย และในหลอดทดลอง โดยจะมีค่า whole-blood clotting time, thrombin time และ one-stage prothrombin time นานขึ้นหลังจากให้เฮปารินในขนาดยาที่ใช้ในการรักษา การยึดเวลาการแข็งตัวของเลือดขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้

ข้อบ่งใช้ทั่วไป

: ใช้ในการป้องกันและรักษาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และหลอดเลือดปอดอุดตัน

- : ใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายบางส่วนเนื่องจากขาดเลือด และหลอดเลือดแดงอุดตัน
- : ใช้ป้องกันการแข็งตัวของเลือดในการผ่าตัดหลอดเลือดแดง และการผ่าตัดหัวใจและป้องกันลิ่มเลือดอุดตันของเส้นเลือดในสมอง

1.4 การพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่วางแผนรับการรักษาด้วยการขยายลิ้นหัวใจด้วยบอลลูน

สิ่งสำคัญ คือ จะต้องพิจารณาอัตราเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดในห้วงหัวใจเออเรียมซ้ายในระหว่างที่ค่า PT อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ระยะ 2-4 วัน ก่อนวันกำหนดทำบอลลูน) กับการลดอัตราเสี่ยงหรือป้องกันการเกิดลิ่มเลือดดังกล่าวด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือ เฮปาริน

เนื่องจากการให้เฮปารินหยดทางหลอดเลือดดำนี้ มีข้อจำกัดที่สำคัญคือ

- 1) ผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลล่วงหน้าอย่างน้อย 2 วัน (ซึ่งเป็นช่วงหลังหยุดยาว่าฟารินแล้ว 2 วัน โดยวันที่ 3-4 หลังหยุดยาว่าฟาริน จะเป็นช่วงที่ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดแข็งตัวใหม่-ค่อนข้างสูง^(14,19) เนื่องจากพบว่า หลังหยุดยาว่าฟารินจะมีภาวะเพิ่ม hypercoagulability มากผิดปกติชั่วคราว^(14,15,19) อย่างไรก็ตาม ปรากฏการณ์นี้จะหมายความว่าในทางปฏิบัติว่า จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะอุดตันหลอดเลือดจากลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นใหม่หรือไม่ ยังไม่มีการศึกษาชัดเจน
- 2) เพิ่มค่าใช้จ่ายทั้งในด้านการเจาะเลือดบ่อยครั้ง (ทุก 6 ชั่วโมง) เพื่อปรับระดับยาเฮปารินให้เหมาะสม โดยปรับตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (เพื่อปรับระดับยาให้ได้ค่า partial thromboplastin time มากกว่าค่าปกติ 2-3 เท่าหรือ PTT 50-80 วินาที)
- 3) ด้านเพิ่มภาระแก่ทีมงานผู้ดูแล (แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการ)
- 4) ความไม่สะดวกของผู้ป่วยที่ต้องถูกเจาะเลือดบ่อยครั้ง

1.5 อัตราเสี่ยงจากการหยุดยาละลายลิ่มเลือดชนิดรับประทานก่อนวันกำหนดขยายบอลลูน

โดยทั่วไปในทางปฏิบัติ แพทย์จะหยุดยาละลายลิ่มเลือดชนิดรับประทานทางปาก หรือ วาฟาริน เป็นเวลา 4 วัน ก่อนวันกำหนดทำบอลลูน และผู้ป่วยจะมีระดับค่า INR อยู่ในเกณฑ์ต่ำกว่าระดับละลายลิ่มเลือด (ระดับยาที่มีค่า INR เท่าปกติ หรือ subtherapeutic level) อยู่เป็นระยะเวลา 2 วัน⁽¹¹⁾ นับจากวันที่หยุดยาว่าฟาริน (กล่าวคือวันที่ 3-4 หลังหยุดยา = วันที่นับเป็นสองวันล่วงหน้าก่อนวันกำหนดทำบอลลูน) ซึ่งหากพิจารณาตามข้อมูลที่เคยมีการศึกษาในผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ ที่มีอัตราการเต้นหัวใจชนิดไม่สม่ำเสมอตลอด จะพบอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน ประมาณร้อยละ 25 ต่อปี หากไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งคิดเทียบเป็นอัตราเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในระยะสองวันดังกล่าวคือ หนึ่งใน 730 (ร้อยละ 0.014)⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม การประเมินค่านี้อาจจะต่ำกว่าความเป็นจริงก็ได้เพราะเป็นการประเมินชนิดหยด และยังอาจจะต้องพิจารณาถึงปรากฏการณ์ที่อาจจะเพิ่มอัตราเสี่ยงมากขึ้นอีกหลังหยุดยาระยะแรกๆ (rebound phenomenon)⁽¹⁹⁾ ดังเช่นที่เคยมีรายงานจาก Katholi และคณะ⁽²⁰⁾ ได้รายงานผู้ป่วย 2 ใน 10 รายที่ได้รับการผ่าตัดลิ้นหัวใจเทียม (ตำแหน่งลิ้น

ไมครัล) โดยหยุดยาวาฟารินทันที แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันในระยะ 3-5 วันหลังหยุดยาและเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถตอบคำถามได้ว่าจำเป็นต้องให้เฮปารินหรือไม่ (ปัจจุบันยังไม่มีวิธีมาตรฐาน) ผลการศึกษาที่คาดว่าจะได้ คือสามารถทราบถึงผลของยาละลายลิ่มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ต่อการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย หลังหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานทางปาก ซึ่งจัดว่าเป็นองค์ความรู้ใหม่ และสามารถส่งผลกระทบต่อความก้าวหน้าในเชิงวิชาการของสาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด

1.6 ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถตอบคำถามได้ว่าจำเป็นต้องให้เฮปารินหรือไม่ (ปัจจุบันยังไม่มีวิธีมาตรฐาน) แม้มีบางสถาบันให้ทุกราย⁽¹⁾ หรือบางสถาบัน (ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช) ไม่ได้ให้เฮปารินเลยในระยะดังกล่าว ขณะที่บางสถาบัน (ได้แก่ โรงพยาบาลโรคทรวงอก) เลือกให้เพียงบางรายที่พบว่ามีความหนาของการไหลวนของเลือดภายในห้องเอเดรียมซ้าย (left atrial spontaneous echo contrast ; LASEC) ระดับรุนแรง หรือ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ (ผู้เขียนและคณะ) หยดเฮปารินในระยะ 48 ชั่วโมง ดังกล่าว ในผู้ป่วย 180 ราย ไม่มีรายใดเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่เลยแม้แต่รายเดียวในวันขยายบอลลูน ขณะเดียวกันมี 30 รายที่ไม่ได้ให้เฮปารินแต่เกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ในวันทำบอลลูน 3 ราย (เป็นข้อมูลที่ไม่ได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่)

การศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์ที่จะตอบคำถามที่ว่าจำเป็นต้องให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือเฮปารินในระยะ 48 ชั่วโมงดังกล่าวหรือไม่ จะเกิดอัตราเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ในระยะ 48 ชั่วโมงดังกล่าวเท่าใด ทั้งในรายที่ได้รับหรือไม่ได้รับเฮปาริน และปัจจัยใดบ้างที่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ดังกล่าว

1.7 วัตถุประสงค์ของการศึกษา

- 1) เพื่อศึกษาผลของยาละลายลิ่มเลือดชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ต่อการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย หลังหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานทางปาก ระยะ 48 ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยลิ่มหัวใจไมครัลตีบก่อนรับการรักษาด้วยการใช้บอลลูนสอดผ่านผิวผนัง
- 2) เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิก หรือห้องปฏิบัติการที่จะมีผลต่อการเกิดลิ่มเลือดขึ้นใหม่ในห้องเอเดรียมซ้าย

2. ระเบียบวิธีวิจัย

2.1 รูปแบบการทดลอง

เป็นการศึกษาชนิดศึกษาไปข้างหน้า โดยแบ่งผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ ซึ่งอยู่ในระยะเตรียมตัวก่อนจะทำการขยายลิ้นหัวใจด้วยบอลลูน (ในระยะ 2 วันก่อนวันกำหนดทำบอลลูน) ออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีเลือกสุ่มคือ

กลุ่ม ก. ได้รับเฮปารินหยดทางหลอดเลือดดำเป็นระยะ 48 ชั่วโมง ก่อนวันกำหนดทำบอลลูน โดยแพทย์จะปรับยาเพื่อให้ได้ค่า PTT อยู่ในเกณฑ์ 2-3 เท่าของค่าปกติตลอดระยะ 48 ชั่วโมง ดังกล่าว (ปรับทุก 6 ชั่วโมงหรือเมื่อมีการปรับเปลี่ยนอัตราหยดของยาเฮปาริน) และหยุดยา 6 ชั่วโมงก่อนเข้าห้องสวนหัวใจ โดยเริ่มให้เฮปาริน 5,000 I.U. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (48 ชั่วโมงก่อนวันกำหนดทำบอลลูน) ตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดติดต่อกัน (continuously) 500 -600 I.U. ต่อ น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง และปรับขนาดยาเฮปารินตามผลการทดสอบ coagulation test (partial thromboplastin time) ระหว่างให้ยาทุก 6-8 ชั่วโมง โดยให้ค่า partial thromboplastin time เป็น 2-3 เท่าของค่าปกติและหยุดยา 6 ชั่วโมงก่อนทำการรักษาด้วยบอลลูน (ก่อนเข้าห้องสวนหัวใจ)

กลุ่ม ข. ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดใด ๆ (หลังจากหยุดยา 4 วัน) แต่จะได้รับน้ำและเกลือแร่หยดทางหลอดเลือดดำในระยะ 6 ชั่วโมงก่อนเข้าห้องสวนหัวใจ (ซึ่งเมื่อตรวจระดับโปรทรอมบินไทม์ หรือค่า INR จะอยู่ในระดับปกติในระยะ 48 ชั่วโมงดังกล่าว)

ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการศึกษาลิ้นสะท้อนความถี่สูงหัวใจผ่านทางหลอดอาหารอีกครั้ง ก่อนทำการสวนหัวใจในห้องสวนหัวใจ (ผู้ป่วยทุกรายจะถูกนับว่าได้ outcome คือมีหรือไม่มีลิ่มเลือดก่อนสวนหัวใจ) หากตรวจไม่พบลิ่มเลือดในห้องหัวใจเอเดรียมซ้ายใด ๆ แพทย์จะทำการรักษาด้วยการขยายลิ้นหัวใจไมตรัลด้วยบอลลูนต่อไป

หากตรวจพบลิ่มเลือด (ที่เกิดขึ้นใหม่) ในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย แพทย์จะประเมินขนาดและตำแหน่งลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ และจะเลื่อนวันกำหนดทำบอลลูนออกไป 48 ชั่วโมง (โดยอาสาสมัครเหล่านี้ จะรวมอยู่ในกลุ่มที่เกิด Event แล้ว จึงเป็นการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการนี้) โดยระหว่างนั้น แพทย์จะหยดเฮปารินเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง (ให้ค่า PTT 2-3 เท่าของค่าปกติ) และจะทำการรักษาด้วยการขยายลิ้นหัวใจไมตรัลด้วยบอลลูน หากไม่พบลิ่มเลือดในห้องเอเดรียมซ้ายในอีก 48 ชั่วโมงถัดมา ทั้งนี้ เพื่อให้การประเมินลิ่มเลือดในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย โดยวิธี TEE นั้น ปราศจากอคติทางการวินิจฉัยว่ามีลิ่มเลือดหรือไม่ทางคณะผู้วิจัยได้กระทำ 2 วิธี กล่าวคือ

: มีวิธีปิดบังผู้ตรวจ TEE (ผู้ตรวจ TEE จะไม่สามารถทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้เฮปารินบ้าง) ด้วยการแยกข้อมูลเพิ่มประวัติอีกส่วน

: นำ Tape ที่ปิดบังชื่อผู้ป่วย มาพิจารณาโดยผู้วิจัยอีก 2 ท่านต่อไป โดยดูคนละเวลา และหากความเห็นแตกต่างกันจะทำการคุยร่วมกัน เพื่อร่วมปรึกษาหาข้อสรุประหว่างผู้วิจัยทั้ง 3 ท่านเพื่อตัดสินใจอีกครั้ง

เนื่องด้วยงานวิจัยนี้เป็นการทำวิจัยร่วมกับการให้บริการตามปกติ จึงจะมีการอธิบายให้ผู้ป่วยทราบรายละเอียดในส่วนที่ผู้ป่วยรับผิดชอบตามขั้นตอนการดูแลตามปกติ ในส่วนที่เป็นค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมจะไม่ให้ผู้เข้าร่วมโครงการต้องรับภาระ โดยจะทำการขอทุนส่งเสริมการวิจัยจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

2.2 กลุ่มประชากรผู้เข้าร่วมโครงการ

ก. วิธีการคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการ

ผู้ป่วยลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีบที่มีอาการทางคลินิกทุกรายที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องสะท้อนความถี่สูงชนิดผ่านหน้าอก และทางหลอดเลือดอาหาร ก่อนจะได้รับการรักษาด้วยวิธี PTMC และตรวจไม่พบลิ่มเลือดในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย

ข. กลุ่มที่ไม่ได้คัดเข้ามาในการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงทางหลอดเลือดอาหาร ได้แก่ มีปัญหาเลือดออกง่ายผิดปกติหรือมีปัญหาด้านการแข็งตัวของเลือด มีปัญหาในการกลืนผ่านหลอดเลือดอาหาร (ท่อหลอดเลือดตีบตันหรือมีก้อนเนื้องอก มะเร็งหลอดเลือดอาหาร)
- 2) มีข้อห้ามในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด
- 3) ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการศึกษา
- 4) ผู้เข้าร่วมโครงการนี้ ไม่ได้กำลังเข้าร่วมโครงการอื่น
- 5) กลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพปกติ ไม่ได้เข้าร่วมโครงการ

2.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

- 1) เครื่องตรวจคลื่นสะท้อนความถี่สูงของหัวใจ ผ่านทางหน้าอกและทางหลอดเลือดอาหาร (ซึ่งการใส่สายกลิ้งผ่านทางลำคอ เพื่อศึกษาลิ้นสะท้อนหัวใจผ่านทางหลอดเลือดอาหารนี้ ต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยช่วยในการกลืนกลิ้งผ่านลำคอ โดยจะต้องใช้ยาชาชนิดพ่นละออง ร่วมกับยาชาชนิดหล่อลื่น เคลือบบริเวณสายตรวจ เพื่อช่วยในการใส่สายกลิ้งผ่านเข้าไปในลำคอได้สะดวก)
- 2) เครื่องตรวจเลือดเพื่อดูระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือด
- 3) เครื่องควบคุมการปรับเปลี่ยนอัตราหยดของยาเฮปาริน (หยดเข้าหลอดเลือดดำติดต่อกัน)

4) รายละเอียดของยา

- ชื่อยา เฮปารินเป็นสารละลายลิ่มเลือด (anticoagulant) ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ
- เฮปารินไม่มีฤทธิ์เป็น fibrinolytic จึงไม่ละลายลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นแล้ว แต่ต้องการผลในการป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัว (เกิดขึ้นใหม่) ในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย โดยให้ได้ระดับยาในกระแสเลือดที่เพียงพอในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดแข็งตัวเกิดขึ้นใหม่ (ในระดับรักษาที่ยอมรับทั่วไปคือ ค่ามากกว่าค่าที่ควบคุม 2.5-3.0 เท่า)
- ผลของยาที่คาดว่าจะได้รับ: ยาอาจจะสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดแข็งตัว (เกิดขึ้นใหม่) ในห้องหัวใจเอเดรียมซ้าย และทำให้ผู้ป่วยสามารถรับรักษาด้วยวิธี PTMC ได้ปลอดภัย
- อาการข้างเคียงของยาที่คาดว่าจะเกิด: หากปริมาณยามากเกินไป (ค่า PTT มากกว่า 3.5 เท่า) อาจจะทำให้มีปัญหาเลือดออกง่าย หรือเลือดไหลหยุดยาก จำเฝ้าติดตามตัว

วิธีการรักษาหรือการปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย มีความเหมือนกับการปฏิบัติงานในงานปกติ (routine) ทุกประการในโรงพยาบาลศรินครินทร์ (อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย เป็นอุปกรณ์ที่มีอยู่แล้ว กล่าวคือมีใช้ปฏิบัติงานในงานปกติอยู่เดิมตามแนวทางขบวนการรักษา) ยาเฮปารินที่ใช้ เป็นยาที่ได้วางจำหน่ายในแผนกเภสัชกรรมโรงพยาบาลศรินครินทร์ และเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

2.4 วิธีการทางสถิติ

2.4.1 วิธีคำนวณทางสถิติ : ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง⁽²¹⁾ โดยกำหนดอัตราการเกิดลิ่มเลือดในกลุ่มอ้างอิงเท่ากับ 10% (จากข้อมูลของโรงพยาบาลศรินครินทร์ 3 ใน 30 รายที่เกิดลิ่มเลือดในกลุ่มไม่ได้รับเฮปาริน) ขนาดตัวอย่างจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการในการศึกษานี้เท่ากับ 234 ราย จำแนกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มละ 117 ราย เพื่อให้มีอำนาจทดสอบเท่ากับ 90% ที่ระดับนัยสำคัญ 5% ในการตรวจพบความแตกต่างของอัตราการเกิดลิ่มเลือด 10%

2.4.2 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยคำนวณค่าความแตกต่างอัตราการเกิดลิ่มเลือดระหว่างสองกลุ่ม พร้อมกับช่วงเชื่อมั่น 95% และทดสอบว่าขนาดความแตกต่างดังกล่าวแตกต่างจาก 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ โดยใช้ Z-test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05 ภายใต้การทดสอบแบบสองทาง นอกจากนั้นให้มีการคำนวณ number needed to treat พร้อมช่วงเชื่อมั่น 95% การวิเคราะห์ใช้หลัก Intention-to-treat และใช้โปรแกรม STATA (StatCorp, College Station, TX)

กำหนดให้มีการวิเคราะห์ข้อมูลในระหว่างการศึกษา เพื่อดูความแตกต่างอัตราการเกิดลิ่มเลือดระหว่างสองกลุ่มเท่ากับ 4 ครั้ง เมื่อจำนวนผู้ป่วยครบ 60, 120, 180, และ 234 ตามลำดับ ในแต่ละครั้งจึงมีเกณฑ์ที่จะ

สรุปว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแตกต่างกันไป โดยใช้วิธีการของ O'Brien and Fleming (22) ดังนี้

Interim analysis	Z_c	p-value
1	4.084	0.00005
2	2.888	0.0039
3	2.358	0.0184
4	2.042	0.0412

Interim analysis กระทำโดยที่ทั้งผู้วิจัยและผู้วิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าวไม่สามารถล่วงรู้ก่อนการวิเคราะห์ว่าผู้ป่วยกลุ่มใดได้รับยาใด การวิจัยจะยุติลงแม้ว่าจำนวนขนาดตัวอย่างยังไม่ได้ตามกำหนด หากผลจาก Interim analysis แต่ละครั้งให้ผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลในระหว่างการวิจัยนั้น ผลการวิเคราะห์ 60 รายแรก ดูรายละเอียดในภาคผนวก 2 และ 120 รายแรก ดูรายละเอียดในภาคผนวก 3

ส่วนหลักสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล ซึ่งเป็นผลของการวิจัยนี้ แสดงในบทที่ 3 เป็นการวิเคราะห์ผู้ป่วยทั้งหมด 158 ราย ตามข้อเสนอแนะของคณะกรรมการ Data Safety Monitoring Board และใช้ผู้ป่วยทั้งหมด (Intention-to-treat basis of analysis)

อย่างไรก็ตาม ได้ดำเนินการวิเคราะห์โดยตัดผู้ป่วย 17 รายออก เนื่องจากมีรูปแบบการนำเข้าสู่การศึกษาที่ต่างไปจากที่ระบุในระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย (Per-protocol basis of analysis) ผลในส่วนนี้ แสดงในภาคผนวก 4

3. ผลการศึกษา

จากขนาดตัวอย่างที่กำหนดไว้ก่อนการศึกษา 234 ราย ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเมื่อครบ 60 (ภาคผนวกที่ 2) และ 120 รายแรก (ภาคผนวกที่ 3) ตามแผนการวิจัย แต่ผลบ่งชี้ว่ายังไม่สามารถยุติการศึกษาได้

ผลการศึกษาต่อไปนี้ เป็นผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลเมื่อครบ 158 ราย ตามมติของคณะกรรมการกำกับติดตามการวิจัย พบว่า ลักษณะทางประชากร ด้านอายุ เพศ และอาชีพ มีความคล้ายคลึงกัน ระหว่างกลุ่ม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1: ลักษณะทางประชากรก่อนการทดลอง

Characteristics	None Heparin	Heparin
1. อายุ (ปี)		
less than 45	49 (62.8%)	42 (52.5%)
45 or more than	29 (37.2%)	38 (47.5%)
รวม	78 (100.0%)	80 (100.0%)
Mean (SD)	41.9 (11.1)	44.5 (9.2)
Median (Min:Max)	41.0 (17.0:69.0)	44.0 (18.0:65.0)
2. เพศ		
Male	25 (32.1%)	23 (28.8%)
Female	53 (67.9%)	57 (71.3%)
รวม	78 (100.0%)	80 (100.0%)
3. อาชีพ		
เกษตรกร	61 (79.2%)	66 (83.5%)
รับราชการ	3 (3.9%)	1 (1.3%)
ค้าขาย	3 (3.9%)	0 (0.0%)
รับจ้าง	8 (10.4%)	11 (13.9%)
แม่บ้าน, ชรา, นักบวช	2 (2.6%)	1 (1.3%)
รวม	77 (100.0%)	79 (100.0%)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าลักษณะทางคลินิกก่อนการทดลอง ทุกด้านมีความคล้ายคลึงกัน ยกเว้นกลุ่มที่ไม่ได้รับเฮปารินนั้น มี NYHA Class III น้อยกว่า มี LASEC grading เกิน 3 ที่มากกว่า และมี Pulmonary vein flow น้อยกว่ากลุ่มได้รับเฮปาริน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: ลักษณะคลินิกก่อนการทดลอง

Characteristics	None Heparin	Heparin
1. NYHA class		
Class I	3 (3.8%)	4 (5.1%)
Class II	60 (76.9%)	49 (62.0%)
Class III	15 (19.2%)	26 (32.9%)
รวม	78 (100.0%)	79 (100.0%)

Characteristics	None Heparin	Heparin
2. Stroke		
Stroke	9 (11.7%)	8 (10.0%)
None Stroke	68 (88.3%)	72 (90.0%)
รวม	77 (100.0%)	80 (100.0%)
3. EKG; Rhythm		
Sinus	25 (32.1%)	30 (37.5%)
AF	53 (67.9%)	50 (62.5%)
รวม	78 (100.0%)	80 (100.0%)
4. PT		
less than 12	9 (11.5%)	8 (10.1%)
12 or more than	69 (88.5%)	71 (89.9%)
รวม	78 (100.0%)	79 (100.0%)
Mean (SD)	18.7 (10.1)	18.5 (7.3)
Median (Min:Max)	14.8 (10.6:77.0)	15.7 (10.3:48.7)
5. INR		
less than 1.2	34 (43.6%)	25 (31.6%)
1.2 or more than	44 (56.4%)	54 (68.4%)
รวม	78 (100.0%)	79 (100.0%)
Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.5 (0.5)
Median (Min:Max)	1.2 (0.8:6.1)	1.3 (0.8:3.4)
6. Orfarin (mg/d)		
less than 4	46 (71.9%)	46 (70.8%)
4 or more than	18 (28.1%)	19 (29.2%)
รวม	64 (100.0%)	65 (100.0%)
Mean (SD)	3.6 (1.5)	3.5 (1.9)
Median (Min:Max)	3.0 (2.5:11.3)	3.0 (1.5:16.5)
7. Echo cardiographic findings;		
7.1 PHT (cm2)		
less than 0.8	43 (55.1%)	49 (61.3%)
0.8 or more than	35 (44.9%)	31 (38.8%)
รวม	78 (100.0%)	80 (100.0%)
Mean (SD)	0.8 (0.1)	0.8 (0.2)
Median (Min:Max)	0.8 (0.4:1.1)	0.8 (0.3:2.0)
7.2 LA size (cm)		
less than 4	8 (10.3%)	10 (12.5%)
4 or more than	70 (89.7%)	70 (87.5%)
รวม	78 (100.0%)	80 (100.0%)
Mean (SD)	5.1 (0.8)	5.0 (0.8)
Median (Min:Max)	5.1 (3.2:7.5)	5.0 (3.3:7.0)
7.3 RVSP (mmHg)		
less than 30	2 (2.6%)	7 (8.8%)
30 or more than	75 (97.4%)	73 (91.3%)
รวม	77 (100.0%)	80 (100.0%)
Mean (SD)	50.8 (18.5)	52.5 (18.8)
Median (Min:Max)	47.8 (9.1:128.0)	49.0 (23.8:109.0)

Characteristics	None Heparin	Heparin
7.4 LASEC (by TEE) grading		
Grade 1	11 (14.1%)	10 (12.8%)
Grade 2	47 (60.3%)	58 (74.4%)
Grade 3	19 (24.4%)	9 (11.5%)
Grade 4	1 (1.3%)	1 (1.3%)
รวม	78 (100.0%)	78 (100.0%)
7.5 LA appendage flow (cm/sec);		
I. Type I (normal sinus)		
LAA contraction flow		
less than 20	17 (77.3%)	21 (72.4%)
20 or more than	5 (22.7%)	8 (27.6%)
รวม	22 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean (SD)	16.1 (8.2)	17.7 (8.8)
Median (Min:Max)	12.9 (7.6:43.7)	13.7 (8.1:35.6)
II. Type II (atrial fibrillation with no identifiable waves) LAA flow		
less than 10	27 (50.0%)	20 (40.8%)
10 or more than	27 (50.0%)	29 (59.2%)
รวม	54 (100.0%)	49 (100.0%)
Mean (SD)	12.1 (5.9)	11.8 (5.2)
Median (Min:Max)	10.0 (5.6:40.5)	10.9 (4.5:30.4)
7.6 Pulmonary vein flow; SVm		
less than 25	20 (26.0%)	14 (17.7%)
25 or more than	57 (74.0%)	65 (82.3%)
รวม	77 (100.0%)	79 (100.0%)
Mean (SD)	31.7 (11.2)	37.0 (14.8)
Median (Min:Max)	29.9 (13.5:87.4)	33.6 (2.2:91.8)
8. Previous LAT		
Previous LAT	19 (24.4%)	17 (21.3%)
No previous LAT	59 (75.6%)	63 (78.8%)
รวม	78 (100.0%)	80 (100.0%)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าลักษณะพื้นฐานทางคลินิก มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ค่าเฉลี่ย partial thromboplastin time (p-value = 0.002) กล่าวคือกลุ่มที่ได้รับเฮปาริน มีค่าดังกล่าวสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเฮปาริน ในทำนองเดียวกัน กลุ่มที่ได้รับเฮปาริน มีค่า Post Fibrinogen สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเฮปาริน (p-value = 0.034) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3: ลักษณะพื้นฐานทางคลินิก

Clinical symptoms	Group		p-value
	None Heparin	Heparin	
1. Mean of PTT			0.002
less than 36	1 (50.0%)	0 (0.0%)	
36 or more than	1 (50.0%)	77 (100.0%)	
รวม	2 (100.0%)	77 (100.0%)	
Mean (SD)	34.7 (46.2)	77.4 (18.3)	
Median (Min:Max)	34.7 (2.0:67.4)	75.5 (46.1:128.1)	
2. D-Dimer;			0.165
2.1 Pre-heparinization (mg/dl)			
less than 0.3	29 (46.0%)	29 (42.6%)	
0.3 or more than	34 (54.0%)	39 (57.4%)	
รวม	63 (100.0%)	68 (100.0%)	
Mean (SD)	0.4 (0.3)	0.5 (0.8)	
Median (Min:Max)	0.3 (0.1:1.9)	0.3 (0.0:5.0)	
2.2 Post-heparinization (mg/dl)			0.102
less than 0.3	18 (40.0%)	20 (40.8%)	
0.3 or more than	27 (60.0%)	29 (59.2%)	
รวม	45 (100.0%)	49 (100.0%)	
Mean (SD)	0.8 (1.4)	0.5 (0.5)	
Median (Min:Max)	0.4 (0.1:7.4)	0.3 (0.1:2.8)	
3. Fibrinogen;			0.752
3.1 Pre Fibrinogen (mg/dl)			
less than 200	1 (1.6%)	1 (1.5%)	
200 or more than	62 (98.4%)	65 (98.5%)	
รวม	63 (100.0%)	66 (100.0%)	
Mean (SD)	349.9 (91.9)	355.2 (97.9)	
Median (Min:Max)	335.0 (185.0:605.0)	335.5 (153.0:623.0)	
3.2 Post Fibrinogen (mg/dl)			0.034
less than 200	2 (5.6%)	2 (4.5%)	
200 or more than	34 (94.4%)	42 (95.5%)	
รวม	36 (100.0%)	44 (100.0%)	
Mean (SD)	319.6 (70.6)	364.6 (107.0)	
Median (Min:Max)	299.0 (171.0:449.8)	354.0 (191.5:748.9)	

LASEC grading มีรูปแบบไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (ตารางที่ 4)