

รายงานวิจัย

Research Articles

ผลของอัตราการให้ยา Protamine ต่อค่าการแข็งตัวของเลือด
ในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจหลังใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม
Impact of Protamine infusion Rate on Activated Clotting Time in
Cardiac Surgery Patients undergoing Cardiopulmonary Bypass

ณัชฎา ศุภกิจเจริญ*

Natchada Supakitjarern*

*กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก 65000

*Department of Anesthesiology, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Phitsanulok 65000

Corresponding author e-mail address: natchada_s@hotmail.com

Received: April 11, 2022

Revised: June 18, 2022

Accepted: August 26, 2022

Abstract

Cardiac surgery is a complex surgery that use cardiopulmonary bypass machine for work as lung and heart for maintain oxygenation and circulation. Use of cardiopulmonary bypass machine increase risk clot and embolization due to abnormal surface contact between patient' blood volume and circuit system. Heparin must be given to maintain unclotted and heparinized system. After finished surgery the coagulation system that prolong by given heparin must be reverse by protamine for normal coagulation. This double blinded randomized controlled study compared two protamine dosing systems between protamine rate infusion 5 mg/min and total amount drip in 15 min. This study found that activated clotting time after reverse by two protamine systems were equivalence. Thus, a 15-minute infusion of protamine to counteract the action of heparin is equivalent to that of 5 mg/min.

Keywords: protamine, cardiopulmonary bypass, open heart surgery*Buddhachinaraj Med J 2022;39(2):159-69.*

บทคัดย่อ

การผ่าตัดหัวใจแบบเปิดต้องใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมเพื่อช่วยทำหน้าที่แทนปอดและหัวใจในระหว่างผ่าตัด และต้องให้ยา heparin เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดจากการใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม โดยหลังการผ่าตัดเสร็จสิ้น ต้องให้ยาต้านฤทธิ์การทำงานของยา heparin คือ ยา protamine เพื่อให้การแข็งตัวของเลือดกลับมาเป็นปกติดังเดิม การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มเปรียบเทียบและปกปิดสองทางนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของอัตราการให้ยา protamine ที่มีต่อค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจหลังใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม ซึ่งพบว่าเมื่อให้ยา protamine ด้วยอัตรา 5 มิลลิกรัมต่อนาทีเปรียบเทียบกับกับการให้ยา protamine ด้วยอัตราเท่ากับปริมาณยา protamine ที่คำนวณได้ทั้งหมดภายใน 15 นาที พบว่าค่าการแข็งตัวของเลือดไม่แตกต่างกัน จึงสรุปได้ว่าการให้ยา protamine เพื่อต้านฤทธิ์การทำงานของยา heparin ในระยะเวลา 15 นาทีมีผลลัพธ์เทียบเท่าการให้ด้วยอัตรา 5 มิลลิกรัมต่อนาที

คำสำคัญ : ยา protamine, การใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม, การผ่าตัดหัวใจชนิดเปิด

พุทธชินราชเวชสาร 2565;39(2):159-69.

บทนำ

ในปัจจุบันการผ่าตัดโรคหัวใจแบ่งตามวิธีผ่าตัดได้เป็น 2 ชนิด คือ การผ่าตัดหัวใจแบบเปิดและการผ่าตัดหัวใจแบบปิด ซึ่งการผ่าตัดหัวใจแบบปิดเป็นการผ่าตัดหัวใจชนิดที่ไม่ต้องใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม การผ่าตัดชนิดนี้ทำภายนอกหัวใจ ส่วนการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดเป็นการผ่าตัดหัวใจโดยใช้เครื่องปอดและหัวใจเทียม ช่วยทำหน้าที่แทนปอดและหัวใจขณะผ่าตัดทำให้สามารถมองเห็นพยาธิสภาพที่ต้องการแก้ไขได้ชัดเจน เนื่องจากเลือดส่วนหนึ่งหรือทั้งหมดจะไม่ผ่านหัวใจ อย่างไรก็ตามการใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมมีโอกาที่จะเกิดก้อนเลือดอุดตันหลอดเลือดและอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายจากการที่เลือดของผู้ป่วยต้องผ่านระบบและสายของเครื่องปอดหัวใจเทียมจึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือด¹ ซึ่งในปัจจุบันยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดในระหว่างนั้นคือยา heparin และหลังการผ่าตัดเสร็จสิ้นต้องให้ยาต้านฤทธิ์การทำงานของยา heparin คือยา protamine เพื่อให้การแข็งตัวของเลือดกลับมาเป็นปกติดังเดิม²

ยา protamine ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ heparin โดยจับกับยา heparin แล้วไปยับยั้งการทำงานของ antithrombin/heparin complex ทำให้ antithrombin ในกระแสเลือดกลับมาทำงานปกติ ส่งผลให้ระบบการแข็งตัวของเลือดกลับมาสู่ภาวะปกติ ซึ่งยา protamine

ออกฤทธิ์ภายใน 5 นาทีและมีค่าครึ่งชีวิตของยา 7-10 นาที ทั้งนี้ผลการวิจัยอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับอัตราส่วนที่เหมาะสมสำหรับการต้านฤทธิ์ของยา heparin ด้วยยา protamine โดยขนาดยาที่มากเกินไปอาจทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ³ ลดการทำงานของ thrombin ลดการเกิด platelet aggregation ซึ่งขนาดที่เหมาะสมในปัจจุบันคือการให้ยา heparin และ protamine ในอัตราส่วน 1 : 1 และอัตราการให้ยาในผู้ป่วยตามที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำคือไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อนาที ในทางปฏิบัติในปัจจุบันประเทศไทยให้ protamine ในขนาดที่คำนวณได้โดยทยอยให้ผ่านทางหลอดเลือดดำของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 10-15 นาที อย่างไรก็ตามยังไม่มีงานวิจัยที่เปรียบเทียบผลของการให้ยา protamine ในขนาดดังกล่าวกับขนาดอัตราการให้ยาตามที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำ

จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าผลข้างเคียงของการให้ยา protamine ได้แก่ การเกิดภาวะความดันโลหิตตก, หัวใจเต้นช้า (อัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที), เกิดภาวะแพ้รุนแรง, เกิดภาวะความดันหลอดเลือดในปอดสูง โดยพบอุบัติการณ์ (occurrence) ร้อยละ 0.06-10.6⁴⁻⁷ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของอัตราการให้ยา protamine ที่มีต่อค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจหลังใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม โดยเปรียบเทียบผลของการให้ยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาทีกับการให้ยา protamine ขนาดทั้งหมด

ที่คำนวณได้ภายในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาให้ยา protamine ต้านฤทธิ์ยา heparin หลังใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม เพื่อการผ่าตัดหัวใจ

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มเปรียบเทียบและปกปิดสองทาง (double blinded randomized controlled trial) ครั้งนี้ทำในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจและใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมที่ห้องผ่าตัดหัวใจ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 42 คนระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2563 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2565 การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตร equivalence trial for 2 independent groups comparison of continuous data โดยประมาณค่า S.D. ที่ 50 วินาทีจากผลงานวิจัยของ Apnis และคณะ⁸ ได้ 17 คนต่อกลุ่ม [กำหนดอำนาจการทดสอบร้อยละ 80, type I error (α) = 0.05] และคิดจำนวนเพิ่มอีกร้อยละ 20 เพื่อป้องกันจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ครบได้เป็นกลุ่มละ 21 คน ผู้ป่วยทุกคนได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษานี้และลงนามยินยอมเข้าร่วมวิจัย โดยผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองด้วย enveloped randomization (แจกซองให้ผู้ป่วยก่อนเข้าห้องผ่าตัด)

ขณะเริ่มทำผ่าตัดก่อนใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมจะเก็บข้อมูลค่าการแข็งตัวของเลือด (activated clotting time: ACT) เป็นพื้นฐานก่อนเริ่มให้ยา heparin และยา protamine จากนั้นหลังการใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม พยาบาลวิสัญญีผู้ช่วยจะเปิดซองจดหมาย enveloped randomization และเตรียมยา protamine เพื่อต้านฤทธิ์ยา heparin ให้การแข็งตัวของเลือดกลับมาอยู่ในภาวะปกติ โดยปริมาณยา heparin คำนวณจากสามเท่าของน้ำหนักของผู้ป่วย ซึ่งเป็นปริมาณยาที่ให้ก่อนเริ่มใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมและปริมาณยา protamine คำนวณจาก 1 เท่าของปริมาณยาที่ให้ก่อนเริ่มใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม (อัตราส่วน 1 : 1) ในผู้ป่วยที่ได้ใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมเป็นเวลานานต้องเติมยา heparin เป็นระยะ ๆ จากการที่ร่างกายขับยาออก ระยะเวลาการหมดฤทธิ์ของยาเพื่อรักษาระดับยาในกระแสเลือดสำหรับป้องกันการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตามหลักฐานทางการแพทย์

ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ปริมาณยา protamine ไม่เกิน 1 เท่าของปริมาณยา heparin ที่ให้ก่อนเริ่มใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม (Pre CPB) และการให้ยา protamine ที่มากเกินไปเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงเลือดที่เพิ่มมากขึ้น และการใช้ปริมาณเลือดเพิ่มมากขึ้น³

ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ 1) จะได้รับยา protamine ที่คำนวณได้ทั้งหมดด้วยเครื่อง infusion ทางหลอดเลือดดำให้ยาหมดภายในระยะเวลา 15 นาที ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ 2) จะได้รับยา protamine ที่คำนวณได้จากปริมาณการใช้ยา heparin ก่อนใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมและให้ยา protamine ในอัตรา 5 มิลลิกรัมต่อนาที โดยผู้ตั้งอัตราการให้ยาคือพยาบาลวิสัญญีผู้ช่วย ทั้งนี้ก่อนเริ่มให้ยา protamine และระหว่างการให้ยา protamine จะเก็บข้อมูลระดับความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ ค่าแรงดันจากสายสวนวัดความดันหลอดเลือดดำใหญ่ที่คอ ปริมาณยากระตุ้นหัวใจและหลอดเลือดที่ใช้ ปริมาณเลือดที่เสียไปในระหว่างผ่าตัด หลังหยุดใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม และหลังการให้ยา protamine หมดจะตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด 5 นาที หากเกิดมีภาวะฉุกเฉินในระหว่างการผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานทางการแพทย์ โดยผู้วิจัยซึ่งไม่ทราบผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใดเป็นผู้บันทึกข้อมูล

ทั้งนี้ เกณฑ์การคัดเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยอายุ 18-80 ปีที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดและใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมโดยเป็นการผ่าตัดชนิด Coronary artery bypass graft ซึ่ง ASA physical status ไม่เกิน 3 และยินดีเข้าร่วมวิจัยโดยการลงนาม ส่วนเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) คือ มีประวัติแพ้ยา heparin หรือยา protamine, ผ่าตัดหัวใจชนิดอื่น ๆ ร่วมด้วย, มีความผิดปกติของ cardiac valve ร่วมด้วย, มีภาวะความดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดงปอดสูง (ค่า mean pulmonary arterial pressure: mPAP > 25 มม.ปรอท หรือ right ventricular systolic pressure: RVSP > 40 มม.ปรอท), มีระบบการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ตั้งแต่ก่อนเริ่มให้ยา, ผู้ป่วยปฏิเสธหรือถอนตัวจากงานวิจัย ทั้งนี้

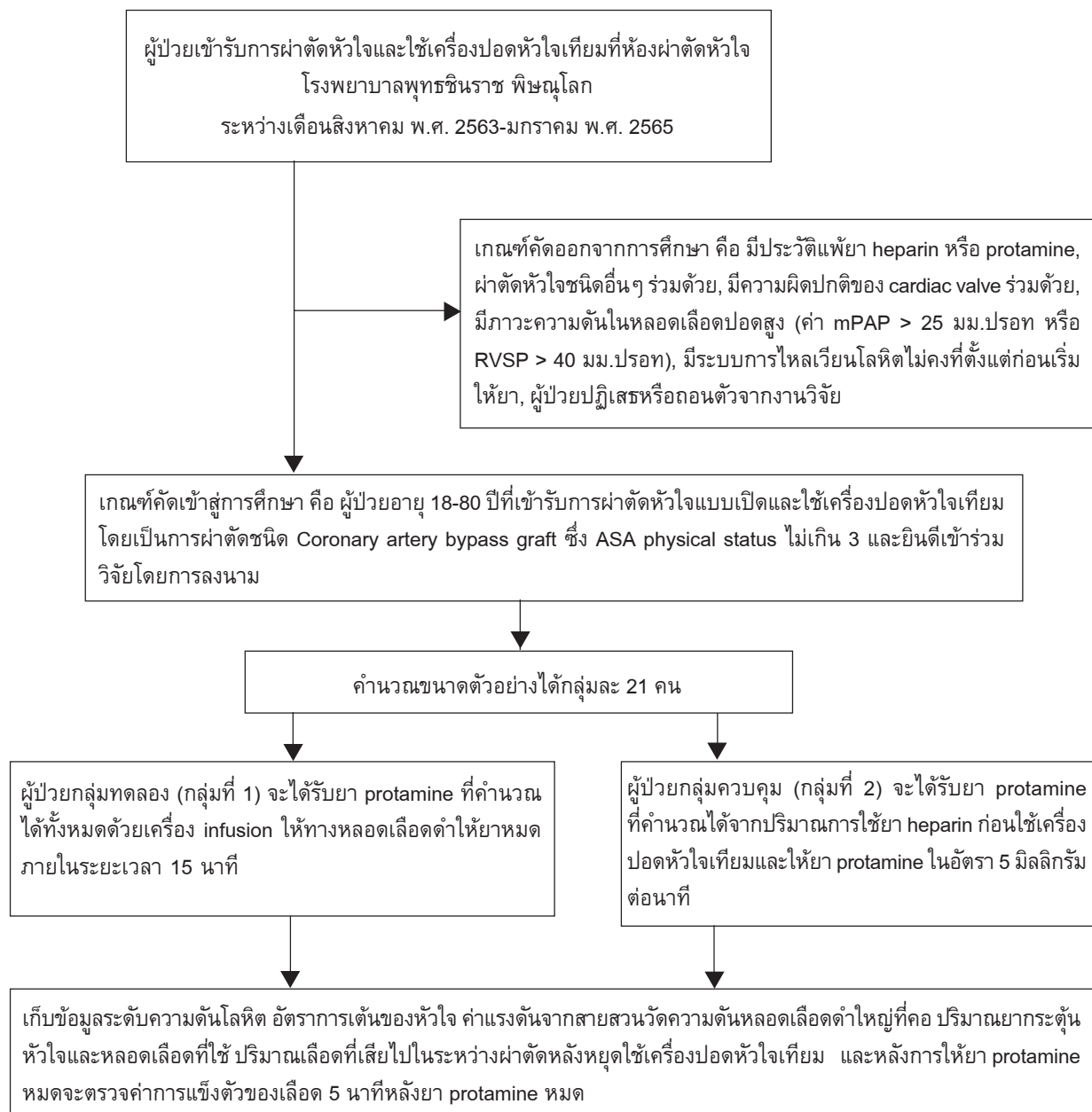
ASA physical status คือ การประเมินความเสี่ยงตาม American Society of Anesthesiologist (ASA)

physical status (PS) classification โดยจำแนกผู้ป่วยเป็นระดับต่าง ๆ ตามสภาพผู้ป่วย ปัญหาและโรคที่เป็นอยู่ด้วย⁹ (ดูรายละเอียดในภาคผนวก)

Central venous pressure คือ แรงดันเลือดดำส่วนกลาง ค่าปกติ 0-12 มิลลิเมตรปรอท¹⁰

อนึ่ง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยสามารถถอนตัวออกจากการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยจะยังได้รับการดูแลตามมาตรฐานทางการแพทย์ เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นประกอบด้วยอายุ, เพศ, น้ำหนัก, โรคประจำตัว, ASA physical status, ปริมาณยา heparin ที่ใช้, ปริมาณยา protamine ที่ใช้, ปริมาณเลือดที่สูญเสียไปขณะผ่าตัดภายหลังใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม, ค่าการเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนโลหิตในขณะให้ยา protamine หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูลระบรหัส บันทึกลงคอมพิวเตอร์วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป ข้อมูลแบบไม่ต่อเนื่องนำเสนอเป็นค่าความถี่และค่าร้อยละ โดยเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มด้วยการทดสอบ chi-square หรือ Fisher's exact

ข้อมูลแบบต่อเนื่องนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่า interquartile range ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล โดยเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มด้วยการทดสอบ independent t ตามความเหมาะสมของข้อมูล ผลต่างของค่า ACT ระหว่างสองเทคนิคนำเสนอเป็นค่า mean difference และ 95% confidence interval, ค่า equivalence ของ ACT ระหว่างสองเทคนิคเปรียบเทียบด้วยการทดสอบ two one-sided, เปรียบเทียบผลต่างของค่า hemodynamics ด้วยการทดสอบ two-factors analysis of variance for repeated measures กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 การทดสอบมีทั้งแบบสองทางและทางเดียวในกรณีการวิเคราะห์ equivalence testing อนึ่ง การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตามเอกสารเลขที่ IRB No.124/62 ลงวันที่ 11 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562



รูปที่ 1 การคัดผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเป็น ASA class 3 ทั้งหมด เป็นเพศชาย 17 คน (ร้อยละ 80.9) และ 12 คน (ร้อยละ 57.1) ตามลำดับ ($p = 0.095$) อายุเฉลี่ย 62.33 ปีและ 53.05 ปีตามลำดับ ($p = 0.037$) น้ำหนักเฉลี่ย 61 กิโลกรัมและ 55.76 กิโลกรัมตามลำดับ ($p = 0.146$) มีโรคร่วมเป็นโรคความดัน

โลหิตสูง 20 คน (ร้อยละ 95.2) และ 15 คน (ร้อยละ 71.4) ตามลำดับ ($p = 0.93$) มีภาวะไขมันในเลือดสูง 16 คน (ร้อยละ 76.2) และ 12 คน (ร้อยละ 57.1) ตามลำดับ ($p = 0.190$) และเป็นเบาหวาน 8 คน (ร้อยละ 38.1) และ 4 คน (ร้อยละ 19.1) ตามลำดับ ($p = 0.172$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (n = 42)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		p-value
	กลุ่มทดลอง (n = 21)	กลุ่มควบคุม (n = 21)	
เพศ			0.095 ^a
ชาย	17 (81.0)	12 (57.1)	
หญิง	4 (19.1)	9 (42.9)	
อายุเฉลี่ย (ปี)	62.33 $\pm$ 7.21	53.05 $\pm$ 18.3	0.037 ^b
น้ำหนักเฉลี่ย (กก.)	61 $\pm$ 11.79	55.76 $\pm$ 11.07	0.146 ^b
มีโรคประจำตัว	21 (100.0)	19 (90.5)	0.488 ^a
ความดันโลหิตสูง	20 (95.2)	15 (71.4)	0.093 ^a
ภาวะไขมันในเลือดสูง	16 (76.2)	12 (57.1)	0.190 ^a
เบาหวาน	8 (38.1)	4 (19.1)	0.172 ^a
ASA class 3	21 (100.0)	21 (100.0)	1.000 ^a

กลุ่มทดลอง: ได้รับยา protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ภายในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion

กลุ่มควบคุม: ได้รับยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), ^aChi-square test, ^bIndependent -t test

ผู้ป่วยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมได้รับยา protamine เฉลี่ย 274.46 มิลลิกรัมและ 208.81 มิลลิกรัมตามลำดับ (p < 0.001) มีระยะเวลาที่ใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมเฉลี่ย 152.52 นาทีและ 113.19 นาทีตามลำดับ (p = 0.005) มีปริมาณเลือดที่สูญเสียจากการผ่าตัดเฉลี่ย 1,171.93 มิลลิลิตรและ 1,057.14 มิลลิลิตรตามลำดับ (p = 0.08) มีค่า ACT baseline

ก่อนให้ยา heparin เฉลี่ย 160.14 นาทีและ 144.86 นาทีตามลำดับ (p = 0.029) ส่วนค่า ACT หลังได้ยา protamine เฉลี่ย 128.86 นาทีและ 126.38 นาทีตามลำดับ (p = 0.508) นอกจากนี้ ผลต่างของค่า ACT เฉลี่ยก่อนให้ยา heparin กับหลังได้ยา protamine เท่ากับ 31.29 นาทีและ 18.48 นาทีตามลำดับ (p = 0.051) ดูรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (n = 42)

ข้อมูลทางคลินิก	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		p-value
	กลุ่มทดลอง (n = 21)	กลุ่มควบคุม (n = 21)	
ปริมาณยา Protamine ที่ใช้ (มก.)	274.76 $\pm$ 49.05	208.81 $\pm$ 45.38	< 0.001
ระยะเวลาที่ใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม (นาที)	152.52 $\pm$ 48.97	113.19 $\pm$ 36.41	0.005
ปริมาณเลือดที่สูญเสียจากการผ่าตัด (มล.)	1,171.43 $\pm$ 239.05	1,057.14 $\pm$ 166.05	0.080
ค่า ACT baseline (นาที)	160.14 $\pm$ 17.47	144.86 $\pm$ 25.41	0.029
ค่า ACT หลังได้รับยา Protamine (นาที)	128.86 $\pm$ 12.13	126.38 $\pm$ 11.93	0.508
ผลต่างของค่า ACT baseline กับค่า ACT หลังได้รับยา Protamine (นาที)	31.29 $\pm$ 19.29	18.48 $\pm$ 21.95	0.051

กลุ่มทดลอง: ได้รับยา protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ภายในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion

กลุ่มควบคุม: ได้รับยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), ^aIndependent t-test

ACT: activated clotting time (ค่าการแข็งตัวของเลือด)

ค่าเฉลี่ยของค่าความเท่าเทียมกันของค่า ACT ก่อนให้ยา heparin กับค่า ACT หลังให้ยา protamine ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเท่ากับ 18.48 นาที และ 32.29 นาทีตามลำดับ ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ Equal Variance T-Test for Equivalence ด้วย TOST (Two-One-Sided Test) ของค่าความเท่าเทียมกันของ

ค่า ACT ก่อนให้ยา heparin กับค่า ACT หลังให้ยา protamine ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม [ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (95% CL)] เท่ากับ 18.48 ± 21.85 (8.49, 28.47) นาทีและ 32.29 ± 19.29 (22.351, 40.06) นาทีตามลำดับ ($p < 0.001$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ค่าความเท่าเทียมกันของค่า ACT ก่อนให้ยา heparin กับค่า ACT หลังให้ยา protamine ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ($n = 42$)

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (95% CL)		Test Boundary	p-value ^a
	กลุ่มทดลอง (n = 21)	กลุ่มควบคุม (n = 21)		
TOST Equivalence ACT	18.48 ± 21.85 (8.49, 28.47)	32.29 ± 19.29 (22.351, 40.06)	-50; 50	< 0.001

95% CL: 95% confidence limit มีค่า lower bound กับ upper bound

^aวิเคราะห์ด้วย TOST (Two One-Sided Tests)

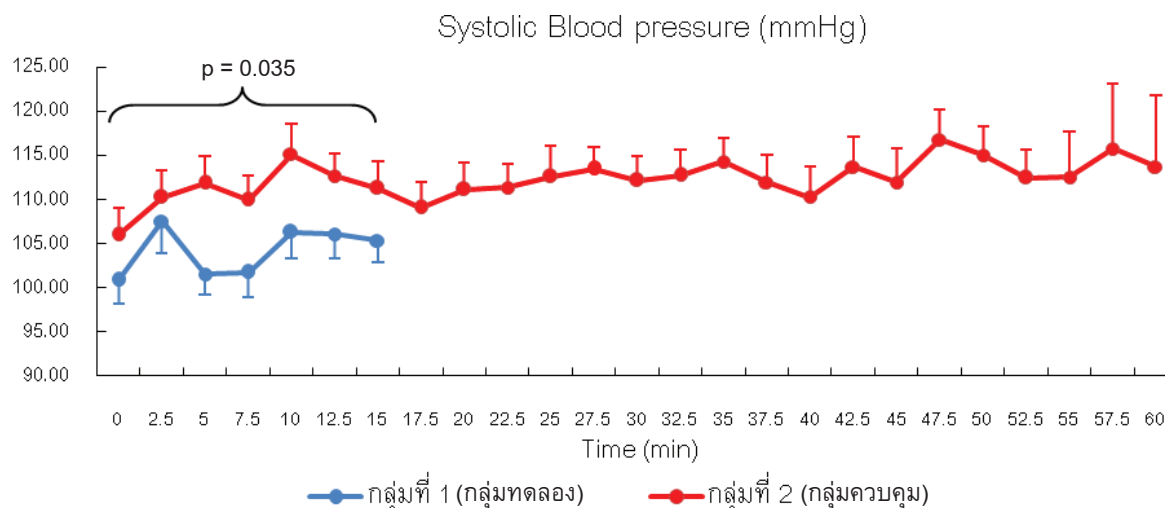
เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้าน hemodynamics ได้แก่ systolic blood pressure, diastolic blood pressure, central venous pressure และอัตราการเต้นหัวใจ ระหว่างการให้ยา protamine พบว่าค่า systolic blood pressure ในกลุ่มทดลอง (ได้รับยา protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ในระยะเวลา 15 นาที ด้วยเครื่อง Infusion) กับกลุ่มควบคุม (ได้รับยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที) มีค่าตามที่แสดงในรูปที่ 2 ($p = 0.035$) และค่า central venous pressure แสดงในรูปที่ 3 ($p = 0.02$) ส่วนผลการวิเคราะห์ค่า diastolic blood pressure และอัตราการเต้นหัวใจ ระหว่างทั้งสองกลุ่มมีค่า $p = 0.06$ และ 0.09 ตามลำดับ

วิจารณ์

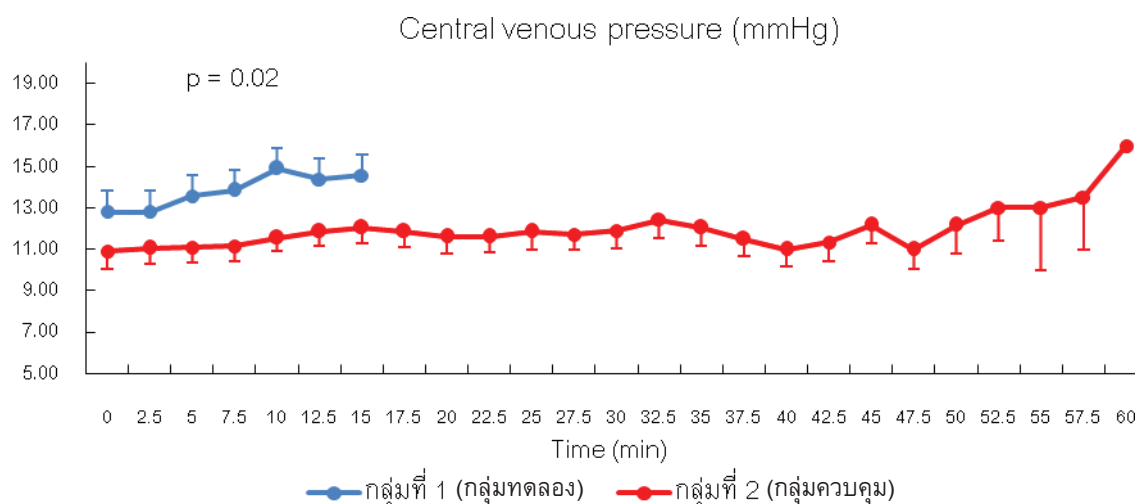
การศึกษานี้เป็นงานวิจัยแบบสุ่มปกติเพื่อทดสอบความเสมอภาค ซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มทดลอง (ได้รับยา protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ภายในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion) และกลุ่มควบคุม (ได้รับยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที) ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (62.33 ปีและ 53.05

ปี, $p = 0.037$) ปริมาณยา protamine ที่ใช้ในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (274.76 มิลลิกรัมและ 208.81 มิลลิกรัม, $p < 0.005$) และค่า ACT baseline ในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (160.14 นาทีและ 144.86 นาที, $p = 0.029$) โดยผลการศึกษพบว่า ค่าความต่างของค่า ACT ก่อนให้ยา heparin กับค่า ACT หลังให้ยา protamine เพื่อต้านฤทธิ์ heparin ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมนั้นไม่แตกต่างกัน ซึ่งสามารถอธิบายได้จากกลไกการออกฤทธิ์และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ภายใน 5 นาทีและมีค่าครึ่งชีวิตของยา 7-10 นาที ดังนั้นการที่ค่าความต่าง ACT ก่อนให้ยา heparin กับค่า ACT หลังให้ยา protamine เพื่อต้านฤทธิ์ heparin ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน แสดงถึงการให้ยาโดยการ drip ผ่าน infusion สามารถทำให้ยากระจายอย่างสม่ำเสมอภายในร่างกายและมีค่าถึงระดับความเข้มข้นของการออกฤทธิ์ของยาภายใน 15 นาที

ส่วนผลค่า hemodynamic ของทั้งสองกลุ่มที่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง systolic blood



รูปที่ 2 ค่าเฉลี่ยและ standard error ของค่า Systolic blood pressure ขณะให้ยา protamine ทั้งสองกลุ่ม
 กลุ่มที่ 1 (กลุ่มทดลอง) : ได้รับยา Protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ภายในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion
 กลุ่มที่ 2 (กลุ่มควบคุม) : ได้รับยา Protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที



รูปที่ 3 ค่าเฉลี่ยและ standard error ของค่า central venous pressure ในขณะที่ให้ยา protamine ทั้งสองกลุ่ม
 กลุ่มที่ 1 (กลุ่มทดลอง) : ได้รับยา Protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ภายในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion
 กลุ่มที่ 2 (กลุ่มควบคุม) : ได้รับยา Protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที

pressure และ central venous pressure ทั้งนี้ จากรูปที่ 2 ค่า systolic blood pressure ในกลุ่มทดลอง มีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แต่จากรูปที่ 3 ค่า central venous pressure ในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่มทดลอง อธิบายได้จากกลไกการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงของยาที่อาจทำให้ความดันโลหิตตก ความดันในปอดสูง อย่างไรก็ตามระดับค่า systolic blood pressure ในทั้งสองกลุ่มอยู่ในระดับปกติ โดย systolic blood pressure ในกลุ่มควบคุม (ได้รับยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที) มีแนวโน้มค่าสูงกว่าเล็กน้อย เช่นเดียวกับค่า central venous pressure ซึ่งหากความดันในปอดเริ่มสูงอาจทำให้ค่า central venous pressure มีค่าสูงขึ้นจากเดิม ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับยา protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion ที่มีค่า central venous pressure สูงกว่ามีแนวโน้ม systolic blood pressure ต่ำกว่ากลุ่มได้รับยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาที ดังที่แสดงในรูปที่ 2 และ 3

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยแบบสุ่มปกติในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจและใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมที่ห้องผ่าตัดหัวใจเพื่อเปรียบเทียบค่าการแข็งตัวของเลือดระหว่างผู้ป่วยกลุ่มทดลองที่ได้รับยา protamine ที่คำนวณได้ทั้งหมดด้วยเครื่อง infusion ทางหลอดเลือดดำให้ยาหมดภายในระยะเวลา 15 นาทีกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา protamine ที่คำนวณได้จากปริมาณการใช้ยา heparin ก่อนที่ใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมและให้ยา protamine ในอัตรา 5 มิลลิกรัมต่อนาที ซึ่งไม่เคยมีผู้ศึกษามาก่อนทำให้ได้ข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการให้ยา protamine อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาไม่มาก รวมทั้งยังมีตัวแปรอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เช่น อุณหภูมิที่ใช้ระหว่างผ่าตัดและขณะใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม, ระยะเวลาการใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม, ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ก่อนผ่าตัด¹⁻² ซึ่งควรต้องศึกษาในอนาคตต่อไป

ข้อมูลที่น่าเสนอนี้สรุปได้ว่าการให้ยา protamine ขนาดทั้งหมดที่คำนวณได้ในระยะเวลา 15 นาทีด้วยเครื่อง Infusion นั้นทำให้ค่า ACT หลังการใช้เครื่องปอด

หัวใจเทียมไม่แตกต่างกับการให้ยา protamine ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อนาทีตามที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำ ดังนั้นระยะเวลา 15 นาทีนั้นปลอดภัยเพียงพอสำหรับการให้ยา protamine ในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจหลังใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม

เอกสารอ้างอิง

1. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, Tremper TT, Engoren MC, Kheterpal S. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *J Clin Anesth* 2016;35:415-23.
2. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3):944-82.
3. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120(5):914-27.
4. Kimmel SE, Sekeres M, Berlin JA, Ellison N. Mortality and adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002;94(6):1402-8.
5. Weiler JM, Gellhaus MA, Carter JG, Meng RL, Benson PM, Hottel RA, et al. A prospective study of the risk of an immediate adverse reaction to protamine sulfate during cardiopulmonary bypass surgery. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(4):713-9.
6. Welsby IJ, Newman MF, Phillips-Bute B, Messier RH, Kakkis ED, Stafford-Smith M. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality

- after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2005;102(2):308-14.
7. Khan NU, Wayne CK, Barker J, Strang T. The effects of protamine overdose on coagulation parameters as measured by the thrombelastograph. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(7):624-27.
 8. Apnis A, Sehgal S, Leff J. Intraoperative management of carotid endarterectomy. *Anesthesiol Clin* 2014;32(3):677-98.
 9. Bohmer A, Defosse J, Geldner G, Rossaint R, Zacharowski K, Zwissler B, et al. The updated ASA classification. *Anästhes Intensiv Med* 2021;62:223-27.
 10. Tongyoo S. Monitoring central venous pressure (Part 1/2). *Clin Crit Care* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2022 Aug 18];24(3):7-12. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/ccl/article/view/253090>

ภาคผนวก

ASA PS Classification	Definition	Adult Examples, Including, but not Limited to:	Pediatric Examples, Including but not Limited to:	Obstetric Examples, Including but not Limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use	Healthy (no acute or chronic disease), normal BMI percentile for age	
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity (30<BMI<40), well-controlled DM/HTN, mild lung disease	Asymptomatic congenital cardiac disease, well controlled dysrhythmias, asthma without exacerbation, well controlled epilepsy, non-insulin dependent diabetes mellitus, abnormal BMI percentile for age, mild/moderate OSA, oncologic state in remission, autism with mild limitations	Normal pregnancy*, well controlled gestational HTN, controlled preeclampsia without severe features, diet-controlled gestational DM.
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity (BMI ≥40), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.	Uncorrected stable congenital cardiac abnormality, asthma with exacerbation, poorly controlled epilepsy, insulin dependent diabetes mellitus, morbid obesity, malnutrition, severe OSA, oncologic state, renal failure, muscular dystrophy, cystic fibrosis, history of organ transplantation, brain/spinal cord malformation, symptomatic hydrocephalus, premature infant PCA <60 weeks, autism with severe limitations, metabolic disease, difficult airway, long term parenteral nutrition. Full term infants <6 weeks of age.	Preeclampsia with severe features, gestational DM with complications or high insulin requirements, a thrombophilic disease requiring anticoagulation.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Recent (<3 months) MI, CVA, TIA or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, shock, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis	Symptomatic congenital cardiac abnormality, congestive heart failure, active sequelae of prematurity, acute hypoxic-ischemic encephalopathy, shock, sepsis, disseminated intravascular coagulation, automatic implantable cardioverter-defibrillator, ventilator dependence, endocrinopathy, severe trauma, severe respiratory distress, advanced oncologic state.	Preeclampsia with severe features complicated by HELLP or other adverse event, peripartum cardiomyopathy with EF <40, uncorrected/decompensated heart disease, acquired or congenital.
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction	Massive trauma, intracranial hemorrhage with mass effect, patient requiring ECMO, respiratory failure or arrest, malignant hypertension, decompensated congestive heart failure, hepatic encephalopathy, ischemic bowel or multiple organ/system dysfunction.	Uterine rupture.
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes			

* Although pregnancy is not a disease, the parturient's physiologic state is significantly altered from when the woman is not pregnant, hence the assignment of ASA 2 for a woman with uncomplicated pregnancy.

**The addition of "E" denotes Emergency surgery: (An emergency is defined as existing when delay in treatment of the patient would lead to a significant increase in the threat to life or body part)