

บทที่ 3

วัตถุประสงค์ และวิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

Randomized, controlled trial เปรียบเทียบการใช้ยาเฮปารินสองวิธีในผู้ป่วยที่ต้องให้เฮปารินของหอผู้ป่วยหนักในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ระเบียบวิธีวิจัย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. ประชากรเป้าหมาย ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ต้องใช้ยาเฮปารินทางหลอดเลือดดำในการรักษา ตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2541-15 มีนาคม 2542
2. กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรเข้าทำการศึกษา
ผู้ป่วยทุกรายที่ต้องให้เฮปารินทางหลอดเลือดดำของหอผู้ป่วยหนัก
3. กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา
 - 3.1. มีประวัติการได้ anticoagulant ชนิดอื่นๆ หรือ thrombolytic therapy ภายใน 7 วันก่อนมาโรงพยาบาล
 - 3.2. มี active hemorrhage โดยดูจาก
 - มีระดับฮีโมโกลบิน < 20 กรัม/ลิตร
 - หรือ -ต้องให้เลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ถุง ใน 24 ชั่วโมง
 - หรือ -มีเลือดออกในสมอง ช่องท้อง หรือข้อต่างๆ
 - 3.3. มีโรคของเส้นเลือดในสมอง
 - 3.4. มีประวัติของ heparin induced thrombocytopenia (เกร็ดเลือด < $100 \times 10^9/L$)
 - 3.5. มีประวัติแพ้ยาเฮปาริน
 - 3.6. มี abnormal APTT ก่อนเข้าทำการศึกษา (มากกว่า 5 วินาทีเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม)

การคำนวณขนาดของตัวอย่าง

$$n/\text{กลุ่ม} = \frac{[Z_{\alpha}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1-p_2)^2}$$

จากมีรายงานข้อมูลความแตกต่างของเวลาที่ใช้เพื่อให้มีซีรัม APTT มี therapeutic level ภายใน 12 ชั่วโมง ระหว่างวิธีให้ยาแบบ nomogram กับวิธีมาตรฐานเป็น 62.2% กับ 34.1% ตามลำดับ เมื่อให้

$$Z_{\alpha} = Z_{1-0.05} = Z_{0.95} = 1.64$$

$$\text{อำนาจการทดสอบที่ } 80\% \quad Z_{\beta} = Z_{1-0.20} = 0.84$$

$$P = 1/2(p_1+p_2) = 1/2(.62+.34) = 0.48$$

$$n/\text{กลุ่ม} = \frac{\left\{ 1.64 \sqrt{2(0.48)(1-0.48)} + 0.84 \sqrt{0.62(1-0.62) + 0.34(1-0.34)} \right\}^2}{(0.62-0.34)^2}$$

$$= 38.05 \text{ คน } (\sim 38 \text{ คน})$$

ตัวแปรที่ทำการศึกษา

-ตัวแปรอิสระ ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก, ส่วนสูง, clotting tendency, bleeding tendency

-ตัวแปรตาม ได้แก่

1. เวลาที่ใช้ตั้งแต่การวินิจฉัยถึงการให้เฮปาริน
2. เวลาที่ใช้ระหว่างเริ่มเจาะตรวจ APTT ถึงเวลาที่เริ่มปรับขนาดของยา
3. จำนวนครั้งของการเจาะหา APTT ในผู้ป่วยต่อคนระหว่าง 48 ชั่วโมงแรก
4. เวลาที่ใช้เพื่อให้ได้ initial PTT result
5. เวลาที่ใช้เพื่อให้ได้ therapeutic PTT (hr) (1.5-2.5 เท่า)

การรวบรวมข้อมูล

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

-ศึกษาถึงขั้นตอนในการวินิจฉัยโรคที่ต้องใช้ยาเฮปารินรักษาที่หอผู้ป่วยหนัก

-ศึกษาและจัดทำ weight-based heparin nomogram ตามแนวทางของ Raschke และ

คณะ

-สร้างแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

-ประชุมอบรมการใช้ nomogram กับแพทย์และพยาบาลหอผู้ป่วยหนัก

-ชี้แจงทำความเข้าใจกับผู้ป่วยถึงจุดประสงค์และขั้นตอนการทำการรักษาพร้อมทั้งขอความร่วมมือในการเข้าร่วมโครงการวิจัย

-ทำการสุ่มเลือกใช้ nomogram ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ

-ทำการรักษาผู้ป่วย

แบบมาตรฐาน ให้เฮปาริน 5000 หน่วย bolus ตามด้วยเฮปาริน 500-1000 ชั่วโมง

weight-based ให้เฮปาริน 75หน่วย/กิโลกรัม bolus ตามด้วยเฮปาริน 13 หน่วย/กิโลกรัม/ชั่วโมง

-บันทึกผลการรักษาและค่าตัวแปรต่างๆ โดยหา APTT ทุก 6 ชั่วโมงและปรับขนาดของเฮปารินโดยแพทย์และพยาบาลของหอผู้ป่วยหนักตาม nomogram (รูปที่ 1)

รูปที่ 1. ตารางการปรับยาเฮปาริน(Weight-based Heparin Nomogram)

1. **Loading Dose** 75หน่วย/กิโลกรัม โดยใช้ค่าที่ลดลงของหลักร้อยที่ใกล้เคียงที่สุด
2. **Initial Maintenance Infusion** 13 หน่วย/กิโลกรัม/ชั่วโมง โดยใช้ค่าที่ลดลงของหลักร้อยที่ใกล้เคียงที่สุด
3. **Maintenance Infusion Adjustment** ตรวจสอบค่า APTT ทุก 6 ชั่วโมง โดยเริ่มหลัง initial maintenance infusion แล้วปรับขนาดของเฮปารินตามตารางข้างล่างนี้

ค่าเอพีทีที	bolus	หยุดยาเฮปาริน เป็นเวลา (นาที)	ปรับขนาดยา (หน่วย/ชั่วโมง)	วิธีการติดตามด้วยเอพีทีที
<40	5000	0	+200	ทุก 6 ชั่วโมง
40-54	0	0	+100	ทุก 6 ชั่วโมง
55-95	0	0	0	ทุก 6 ชั่วโมง
96-120	0	30	-100	ทุก 6 ชั่วโมง
>120	0	60	-200	ทุก 6 ชั่วโมง

หมายเหตุ 1. วิธีมาตรฐานเดิม (standard) คือการให้เฮปาริน 5000 หน่วย bolus แล้วต่อด้วยเฮปาริน 500-1000 หน่วยวัน และเพิ่มหรือลดขนาดของยาเฮปารินครั้งละ 10-20% ตามค่าของ APTT ที่ตรวจได้ในแต่ละช่วงเวลา

การวิเคราะห์ข้อมูล

เลือกใช้ Student t test ในตัวแปรตามแบบต่อเนื่องที่ต้องการเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (mean variables) ได้แก่อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง bolus dose, initial dose, bolus dose per kilogram body weight, initial dose per kilogram body weight เป็นต้น และใช้ Chi-square กับข้อมูลที่ต้องการเปรียบเทียบการกระจายของข้อมูล โดยดูที่ค่าความแปรปรวนหรือค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ได้แก่เพศ ข้อชี้บ่งทางการแพทย์ โรคแทรกซ้อน ประสิทธิภาพของยาเฮปารินในกลุ่มต่างๆ เป็นต้น ผลการวิเคราะห์ใดที่มีค่า $p < 0.05$ ให้ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

ปัญหาจริยธรรม

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาที่มีรายงานถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย ตลอดจนจนเป็นยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยอยู่แล้ว จะแตกต่างกันก็วิธีการบริหารยา ปัญหาผลข้างเคียงจึงมีน้อยมาก ตลอดจนมีการศึกษาที่มีกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยอย่างถูกต้องอยู่แล้ว และผ่านการพิจารณา ให้ผ่านปัญหาทางจริยธรรมได้จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ นอกจากนี้ก่อนทำการศึกษายังต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยทุกราย จึงไม่น่าจะมีปัญหาทางด้านจริยธรรม

ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากการทำการวิจัยที่มีขอบเขตเฉพาะผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนักของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีระยะเวลาจำกัดเพียง 12 เดือน อาจทำให้เกิดข้อจำกัดในการวิจัยเรียงตามลำดับความสำคัญดังนี้

- ปริมาณประชากรตัวอย่างและกลุ่มตัวอย่าง
- ระยะเวลาในการศึกษาวิจัย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

สามารถทราบถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาเฮปารินแบบ weight-based heparin nomogram ในคนไทยซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยให้หายได้ดีและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

การตรวจหา APTT ทุก 6 ชั่วโมง ยังมีปัญหาในเรื่องของมาตรฐานของห้องปฏิบัติการ (Laboratory) ในแต่ละแห่ง ซึ่งอาจให้ค่าที่แตกต่างกันตามชนิดของสารเคมีและเครื่องมือที่ใช้

แนวทางแก้ไขให้ใช้การตรวจวินิจฉัยจากห้องปฏิบัติการแหล่งเดียวกันและใช้เครื่องมือตลอดจนน้ำยาต่างๆ ชนิดเดียวกัน