

ผลของการฟื้นฟูสภาพหัวใจต่อการเปลี่ยนแปลงการละลายของลิ้มเลือด
ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ



นางสาวปวีณา ทองทวี

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเวชศาสตร์การกีฬา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-3536-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1 0123 359 7

EFFECTS OF CARDIAC REHABILITATION ON FIBRINOLYSIS IN PATIENTS
WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Miss Paweena Thongthawee

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Sports Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-3536-7

ปริฉณา ทองทวี : ผลของการฟื้นฟูสภาพหัวใจต่อการเปลี่ยนแปลงการละลายของลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรค
 หลอดเลือดหัวใจ. (EFFECTS OF CARDIAC REHABILITATION ON FIBRINOLYSIS IN PATIENTS
 WITH CORONARY ARTERY DISEASE) อ. ที่ปรึกษา: ผศ.ดร.วิไล อโนมะศิริ, อ.ที่ปรึกษาร่วม:
 รศ.พญ.ดุจใจ ชัยวานิชศิริ, 89 หน้า. ISBN 974-17-3536-7

จุดมุ่งหมายของการศึกษา เพื่อดูอิทธิพลของการออกกำลังกายในโปรแกรมฟื้นฟูสมรรถภาพหัวใจ ต่อ
 การละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ หลาย ๆ การศึกษาที่ผ่านมามักสังเกตพบว่า ปัจจัยการละลาย
 ลิ่มเลือดเพิ่มขึ้นทันทีหลังการออกกำลังกาย ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโปรแกรมการฟื้นฟูสมรรถภาพหัวใจมี
 ความสำคัญต่อการเพิ่มคุณภาพชีวิต และลดอุบัติการณ์ของการเป็นโรคซ้ำ โปรแกรมนี้ใช้การออกกำลังกาย 8
 สัปดาห์, 4 วันต่อสัปดาห์, 30 นาทีต่อวัน ที่ความหนักในระดับเบาถึงปานกลาง ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ
 จำนวน 33 คน ที่เข้าร่วมโครงการศึกษานี้ เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ ที่รับการรักษาที่ โรงพยาบาล
 ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีอายุอยู่ระหว่าง 40 ถึง 70 ปี โดยคัดแยกเป็น 2
 กลุ่ม คือ กลุ่ม ควบคุม และกลุ่มทดลอง ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
 ของระดับ ติซซุ พลาสมีโนเจน แอกติเวเตอร์ (ทั้งแอนติเจน และ แอกติวิตี) พลาสมีโนเจน แอกติเวเตอร์ อินฮิบิเตอร์
 วัน (ทั้งแอนติเจน และ แอกติวิตี) เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการฝึกการออกกำลังกาย 8 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม
 ตาม ภายหลังเสร็จสิ้นการฝึกที่ 8 สัปดาห์ พบการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น ของปัจจัยการละลายลิ่มเลือด โดยมีการ
 ลดลงของระดับพลาสมีโนเจน แอกติเวเตอร์ อินฮิบิเตอร์ วัน จาก 16.3 (3.7) เป็น 14.6 (6.3) อารบิทารี ยูนิต ต่อ
 มิลลิลิตร (ที่ระดับนัยสำคัญ เท่ากับ 0.024) และมีการเพิ่มขึ้นของติซซุ พลาสมีโนเจน แอกติเวเตอร์ แอกติวิตี จาก
 2.3(0.8) เป็น 2.7(0.5) อินเตอร์เนชั่นแนล ยูนิต ต่อมิลลิลิตร และมีการเพิ่มขึ้นของติซซุ พลาสมีโนเจน แอกติ
 เเตอร์ แอนติเจน จาก 7.5(2.9) เป็น 9.2(2.7) นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตร (ที่ระดับนัยสำคัญ เท่ากับ 0.01) ในกลุ่ม
 ทดลอง เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังออกกำลังกายที่ระดับความหนัก 65 เปอร์เซ็นต์ของการใช้ออกซิเจนสูงสุด
 พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของ ความสามารถสูงสุดของการใช้ออกซิเจน อัตราการเต้นของหัวใจขณะ
 พัก และระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังฝึก 8 สัปดาห์ การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็น
 ว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่เข้าร่วมโปรแกรมออกกำลังกายฟื้นฟูสภาพหัวใจ ระดับความหนักเบาจนถึงปาน
 กลาง มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของสมรรถภาพทางกาย และ สุขภาพร่างกาย ถึงแม้ว่าไม่มีการ
 เปลี่ยนแปลงที่มากพอ จนมีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปัจจัยการละลายของลิ่มเลือดจากการฝึก 8 สัปดาห์
 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจควรได้รับการแนะนำให้เข้าร่วมโปรแกรมออกกำลังกายฟื้นฟูสภาพหัวใจนี้ ซึ่งจะ
 ไม่ได้รับอันตรายจากการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของการทำงานของระบบการละลายลิ่มเลือด แต่การออกกำลังกายยังทำให้
 ผู้ป่วยมีสุขภาพดีขึ้น

สาขาวิชา.....เวชศาสตร์การกีฬา.....ลายมือชื่อ นิสิต.....
 ปีการศึกษา.....2546.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4375237230 :MAJOR SPORTS MEDICINE

KEY WORD: FIBRINOLYSIS/ CARDIAC REHABILITATION/ CORONARY ARTERY DISEASE

PAWEENA THONGTHAWEE: EFFECTS OF CARDIAC REHABILITATION ON
FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE THESIS

ADVISOR: ASSIST.PROF.WILAI ANOMASIRI, Ph.D. THESIS COADVISOR:

ASSOC.PROF.DOOTCHAI CHAIWANICHSIRI, M.D. 89 pp. ISBN. 974-17-3536-7.

The aim of this study is to demonstrate the influence of exercise component of a cardiac rehabilitation program on fibrinolysis in coronary artery disease (CAD) patients. Several studies have observed an increase in fibrinolytic function after a bout of exercise. In patients with CAD, cardiac rehabilitation program was claimed to have an important role for improving quality of life and reducing the incidence of recurrent of disease. The program used in this study included aerobic exercise for 8 weeks, 4 days per week, 30 minutes per day at light to moderate intensity. Thirty-three male patients with CAD were recruited in this study. Subjects from Thammasat University Hospital and King Chulalongkorn Memorial Hospital, whose age ranging from 40 to 70 years, were assigned in to 2 groups: control and experimental groups. The results showed that no significant differences in tissue plasminogen activator levels (t-PA) (both antigen and activity), plasminogen activator inhibitor-1 levels (PAI-1) (both antigen and activity) were observed in control and experimental groups after exercise training for 8 weeks as compared to the baseline. However, significant improvement of fibrinolysis via a decrease in PAI-1 activity level from 16.3(3.7) to 14.8(6.3) AU/ml ($p < 0.024$) and an increase in t-PA activity from 2.3(0.8) to 2.7(0.5) IU/ml and t-PA antigen from 7.5(2.9) to 9.2(2.7) ng/ml ($p < 0.01$) in experimental group were observed when compared between pre and post acute submaximum exercise ($65\%VO_{2\text{ peak}}$) at the end of the program. In addition we found a significant improvement in $VO_{2\text{ peak}}$, resting heart rate, and serum triglyceride level in experimental group after 8 weeks of exercise training. This study demonstrated that patients with CAD participating in 8 weeks exercise cardiac rehabilitation program at light - moderate intensity could improve physical fitness and physical health although there was no significant change of fibrinolysis. The CAD patients should be advised to enroll in this cardiac rehabilitation program since it did not have any harmful effect due to the fibrinolytic function but it also augmented the patients' physical health.

Field of study.....Sports...Medicine.....Student's signature.....*Paweena Thongthawee*
Academic year2003.....Advisor's signature.....*Wilai Anomasiri*
Co-advisor's signature.....*Dootchai Chaiwanichsiri*

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my whole hearted thanks and gratitude to my advisor, Assistant Professor Dr. Wilai Anomasiri, for her kindness, guidance, throughout the course of this study. Her kindness will be long remembered.

I am deeply grateful to Associate Professor Dootchai Chaiwanichsiri, MD. my Co-advisor, for her kind support and valuable suggestions throughout the course of this study. Special gratitude is expressed to Assistant Professor Sompol Sa-nguanrungsirikul, MD., Onanong Kulaputana, MD., Ph.D., Pisit Hutayanon, MD., and Assistant Professor Wasan Udayachalerm, MD., for their helpful guidance, valuable advice, and comments throughout this thesis.

I also wish to express my special thanks to Ms. Pattama Suwannakum, Ms. Sukanya Eksakulkla, Ms. Nuntawan Holaputra, Ms. Apinya Kunta, Ms. Chomusa Chaisangjan, Ms. Kornthip Limnararat, Ms. Burawan Polmang and all my friends in Program of Sports medicine and the Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for their assistances, sincerity, friendship and cheerfulness. All the technical helps given by Mrs. Benjaporn Akkawat and Mrs. Sopitsagee Pasatrat are also appreciated.

I wish to thank all volunteers for their participation as a subject in this study and express heartfelt to the Research Grant, Graduate School, Chulalongkorn University, National Science and Technology Development Agency, Ratchadapiseksompoj Research Fond, Department of Research Affaires, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for financial support.

Finally, my deep appreciation is extended to my lovely parents, my younger brother for their constant love and all my friends for their endless support and encouragement.

TABLE OF CONTENTS

PAGE	
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
TABLE OF CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
LIST OF ABBREVIATIONS.....	x
CHAPTER	
I. INTRODUCTION.....	1
II. LITERATURE REVIEW.....	6
III. RESEARCH METHODOLOGY.....	31
IV. RESULTS.....	45
V. DISCUSSION AND CONCLUSION.....	59
REFERENCES.....	63
APPENDICES	
APPENDIX A.....	72
APPENDIX B.....	73
BIOGRAPHY.....	89

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
2.1 Physicochemical properties of the main components of the fibrinolyticsystem.....	8
2.2 Risk stratification model of AACVPR.....	23
2.3 Contraindications to outpatient cardiac rehabilitation	24
2.4 Intensity of exercise as a function of the percentage of maximal heart rate and maximal oxygen uptake, and RPE.....	25
2.5 Intermittent exercise progression suggestion for patient with extremely poor exercise capacities.....	26
2.6 Effect of exercise on fibrinolytic system.....	30
3.1 Naughton protocol of treadmill.....	35
3.2 Standard solutions of concentrations t-PA activity.....	39
3.3 Standard concentrations of PAI-1activity.....	41
4.1 Classification of severity of patients.....	45
4.2 Demographic data of control and experimental group.....	46
4.3 Physical characteristics of control and experimental groups before and after 8 weeks of cardiac rehabilitation program.....	46
4.4 Lipid profile before and after 8- week training.....	48
4.5 Fibrinolysis before and after 8-week training.....	50
4.6 Fibrinolysis compared between pre and acute post-acute submaximal exercise ($65\%VO_{2peak}$) after 8- week training.....	50
5.1 Effects of cardiac rehabilitation program on fibrinolytic parameters.....	60

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1.1 Change of t-PA activity following bouts of exercise in healthy men.....	3
2.1 The coagulation and fibrinolytic pathway.....	7
2.2 Activation and inhibition of fibrinolytic pathway.....	12
2.3 Diurnal change off fibrinolytic.....	15
2.4 Process of coronary artery narrowing by plaque and bloodclot.....	17
3.1 Diagram of data collection schedule.....	42
4.1 Comparison of pre-training and post-training VO_{2peak}	47
4.2 Comparison of pre-training and post-training lipid profile.....	49
4.3 Comparison of pre-training and post-training t-PA activity.....	51
4.4 Comparison of pre-training and post-training t-PA antigen.....	52
4.5 Comparison of pre-training and post-training PAI-1 antigen.....	53
4.6 Comparison of pre-training and post-training PAI-1 activity.....	54
4.7 Comparison of PAI-1 activity of experimental group at 8 –week training and post acute submaximal exercise	55
4.8 Comparison of PAI-1 antigen of experimental group at 8 –week training and post acute submaximal exercise	56
4.9 Comparison of t-PA activity of experimental group at 8 –week training and post acute submaximal exercise	57
4.10 Comparison of t-PA antigen of experimental group at 8 –week training and post acute submaximal exercise	58

LIST OF ABBREVIATIONS

AACVPR	American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation
CAD	Coronary Artery Disease
CABG	Coronary Artery Bypass Graft Surgery
CHF	Congestive Heart Failure
EC	Exercise Capacities
EF	Ejection Fraction
h	Hours
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
HR	Heart Rate
HR _{max}	Maximal Heart Rate
HR _{rest}	Resting Heart Rate
IU/ml	International Unit / Milliliter
kD	Kilodalton
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
ng	Nanogram
NYHA	New York Heart Association
mg/dl	Milligram / Deciliters
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeters
METs	Metabolic Equivalent
MI	Myocardial Infarction
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
RPE	Rating of Perceived Exercise
t-PA	Tissue Plasminogen Activator

LIST OF ABBREVIATIONS

$\text{VO}_{2\text{max}}$	Maximal Oxygen Uptake
$\text{VO}_{2\text{peak}}$	Peak Oxygen Uptake