

การเปรียบเทียบผลของ ยาแอมมิโอดาโรน กับ ยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับยา ดีจีออกซิน
บริหารทางหลอดเลือดดำในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ
เอเตรียลฟิบริลเลชันชนิดเฉียบพลันที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต



นาวาตรี สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-7058-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF INTRAVENOUS AMIODARONE VERSUS INTRAVENOUS AMIODARONE
PLUS DIGOXIN FOR RATE CONTROL IN INTENSIVE CARE PATIENTS WITH ACUTE
ATRIAL FIBRILLATION



Lt.Cdr. Sarawut Siwamogsatham

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 2004

ISBN 974-17-7058-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การเปรียบเทียบผลของ ยาแอมมิโอดาโรน กับ ยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับ
ยา ดีจีออกซิน บริหารทางหลอดเลือดดำในการควบคุมอัตราการเต้นของ
หัวใจในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะเอเตรียลฟิบริลเลชันชนิดเฉียบพลันที่
รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤต

โดย นาวาตรี นายแพทย์ สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สนวนกระต่าย)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ อภิชัย คงพัฒนะโยธิน)

สรุควิธี คิวโมฆกรรม : การเปรียบเทียบผลของ ยาแอมมิโอดาโรน กับ ยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับยา ดิจ็อกซิน บริหารทางหลอดเลือดดำในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิด จังหวะเอเทรียลฟิบริลเลชันชนิดเฉียบพลันที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤต (COMPARISON OF INTRAVENOUS AMIODARONE VERSUS AMIODARONE PLUS DIGOXIN FOR RATE CONTROL IN INTENSIVE CARE PATIENTS WITH ACUTE ATRIAL FIBRILLATION)
 อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. สมชาย ปรีชาวัฒน์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. อภิชัย คงพัฒนโยธิน ; 78 หน้า.
 ISBN 974-17-7058-8.

บทนำ : เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจเอเทรียลฟิบริลเลชันชนิดเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤต ประกอบกับยาแอมมิโอดาโรนหรือยาดิจ็อกซินเพียง อย่างเดียว ยังมีประสิทธิภาพไม่ดีเต็มที่นัก จึงมีแนวคิดที่จะใช้ยา 2 ชนิดดังกล่าวร่วมกันซึ่งยังไม่มีข้อมูลศึกษามาก่อน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย : เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับยาดิจ็อกซิน ทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับยาแอมมิโอดาโรนบริหารทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤตที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะเอเทรียลฟิบริลเลชันชนิดเฉียบพลัน

รูปแบบการวิจัย : การวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดมีกลุ่มเปรียบเทียบ จัดแบ่งกลุ่มประชากรแบบสุ่มอย่างง่าย โดยผู้ป่วยและผู้ทำการวิจัยทราบว่าใช้ยาชนิดใด

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่เกิดเอเทรียลฟิบริลเลชันชนิดเฉียบพลันจำนวน 42 รายที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 100 ครั้งต่อนาที โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา ยาแอมมิโอดาโรน ทางหลอดเลือดดำ (5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นเวลา 30 นาที ต่อด้วย 1 มิลลิกรัมต่อนาทีเป็นเวลา 6 ชั่วโมงต่อด้วย 0.5 มิลลิกรัมต่อนาที) กลุ่มที่ 2 ได้รับยาแอมมิโอดาโรน ขนาดเดียวกันร่วมกับยาดิจ็อกซินทางหลอดเลือดดำ(0.25 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมงรวม 0.75 มิลลิกรัม)เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับยา 8 ชั่วโมง และเฝ้าสังเกตอาการไม่พึงประสงค์

ผลการวิจัย : ที่เวลา 8 ชั่วโมงกลุ่มที่ได้รับยาแอมมิโอดาโรนอย่างเดียวและยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับยาดิจ็อกซินมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจด้วยกันทั้ง 2 กลุ่มจาก 134 ± 21.7 ครั้งต่อนาทีมาเหลือ 95.4 ± 26.6 ครั้งต่อนาที ($p < 0.001$) และ 140 ± 16.2 ครั้งต่อนาทีมาเหลือ 91.5 ± 25.4 ครั้งต่อนาที ($p < 0.001$) ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้มากกว่าอีกกลุ่มเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.64$) พบอาการไม่พึงประสงค์ ชนิดความดันโลหิตต่ำชั่วคราว และ หลอดเลือดอกอักเสบเท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม (5 และ 1 ราย ตามลำดับ) แต่พบ bradyarrhythmia จำนวน 4 ราย เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่านั้น(1 รายเกิด complete heart block) แต่ไม่พบอาการข้างเคียงที่ร้ายแรงถึงขั้นเป็นอันตรายต่อชีวิต

สรุป : ประสิทธิภาพของยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับยาดิจ็อกซินในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ เทียบกับ ยาแอมมิโอดาโรน บริหารทางหลอดเลือดดำไม่แตกต่างกัน แต่เพิ่มโอกาสของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4674800630 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEYWORD: AMIODARONE / DIGOXIN / ATRIAL FIBRILLATION / RATE CONTROL

SARAWUT SIWAMOGSATHAM : COMPARISON OF INTRAVENOUS AMIODARONE VERSUS AMIODARONE PLUS DIGOXIN FOR RATE CONTROL IN INTENSIVE CARE PATIENTS WITH ACUTE ATRIAL FIBRILLATION. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. SOMCHAI PRECHAWAT, M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. APICHAJ KONGPHATTHAYOTHIN. 78 pp. ISBN 974-17-7058 -8.

Background : The optimal rate control approach for acute atrial fibrillation in intensive care unit patients has not been established. Either amiodarone or digoxin is widely used to decrease the ventricular rates but combination of both has not been proved its efficacy.

Objective : This study was designed to determine the efficacy of intravenous combination of amiodarone and digoxin vs intravenous amiodarone alone for acute ventricular rate control in intensive patients with acute atrial fibrillation.

Design : Prospective, randomized open label study.

Methods : Forty-two patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates were randomized to receive either an intravenous combination of amiodarone (5 mg/kg intravenously in 30 minutes ,then 1 mg/min for 6 hours, followed by 0.5 mg/min over next 18 hours) and digoxin (0.25 mg intravenously every 2 hours, total 0.75 mg) ,or an intravenous amiodarone alone(identical amount) and were continuously monitored EKG and drug adverse effects.

Result : At 8 hours, the mean heart rates in both groups decreased clinically significant : in amiodarone group from 134 +/- 21.7 beats/min to 95.4 +/- 26.6 beats/min($p < 0.001$) , in combination group from 140 +/- 16.2 beats/min to 91.5 +/- 25.4 beats/min ($p < 0.001$). Comparing between two groups , treatment with combination drugs demonstrated slightly better ventricular rate control at 8 hours (91.5 +/- 25.4 beats/min in combination group vs 95.4 +/- 26.6 beats/min in amiodarone alone group, $p = 0.64$).By the end of 24 hours treatment period : 14 patients (67.7%) in combination group and 15 patients (71.6%) in amiodarone alone group had returned to sinus rhythm ($p = 1.0$). Adverse effects occurred 49 % in combination group (5 hypotension, 1 phebittis, 4 bradyarrhythmia) where as 29 % in amiodarone alone group (5 hypotension, 1 phebittis).There was no life threatening adverse effect, interestingly we found bradyarrhythmia in combination group only, including one patient who developed complete AV block.

Conclusions : Combination therapy ,as compared with amiodarone alone, was not significantly improved efficacy for acute ventricular rate control but increased bradyarrhythmic adverse effect.

DepartmentMedicine..... Student's signature.....
 Field of study.....Medicine..... Advisor's signature.....
 Academic year.2004..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ดีจากความช่วยเหลืออนุเคราะห์ของผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์ ซึ่งท่านเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ อภิชัย คงพัฒนโยธิน ซึ่งท่านเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาแนะแนวทาง และให้ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย การเก็บข้อมูล การนำเสนอข้อมูล ตลอดจนให้ความกรุณาตรวจสอบบทวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ตั้งแต่เริ่มเขียนจนเสร็จสิ้นสมบูรณ์

ขอขอบคุณ นาวาเอก ปิยะบุตร เนียมประดิษฐ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลส่วนเพิ่มเติมในโรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดาและ ขอขอบคุณเพื่อนๆ ที่เป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย.....	1
คำถามของการวิจัย.....	2
สมมุติฐาน.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	2
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	3
3. วิธีการดำเนินการวิจัย.....	23
ระเบียบวิธีวิจัย.....	23
คำถามของการวิจัย.....	23
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	23
สมมุติฐาน.....	23
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	24
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	24
คำสำคัญ.....	24
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	25
รูปแบบการวิจัย.....	25
ระเบียบวิจัย.....	25
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	26
การสังเกตและการวัด.....	27

บทที่	ช หน้า
วิธีการ.....	27
การรวบรวมข้อมูล.....	29
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	29
ปัญหาทางจริยธรรม.....	30
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	30
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	31
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย.....	31
4. ผลการวิจัย.....	32
5. วิเคราะห์และบทสรุป	51
วิเคราะห์ผลการวิจัย.....	51
บทสรุป.....	55
ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ดังนี้.....	55
การศึกษานี้มีประโยชน์ที่อาจนำไปสู่การวิจัยต่อไปในอนาคตดังนี้.....	56
ข้อจำกัดในการทำวิจัยในครั้งนี้มีดังนี้.....	52
รายการอ้างอิง.....	57
ภาคผนวก.....	62
ภาคผนวก ก. ภาพและตารางที่เกี่ยวข้อง.....	64
ภาคผนวก ข. แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล.....	70
ภาคผนวก ค. ใบยินยอม เข้าร่วมการศึกษา.....	75
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	78

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงยาที่แนะนำให้ใช้เพื่อ pharmacological cardioversion กับผู้ป่วยที่มีภาวะ recent onset atrial fibrillation ที่เป็นมานานไม่เกิน 7 วัน.....	9
2. แสดงวิธีบริหาร และ ขนาดของยาต่างๆ ที่ใช้ในการทำ pharmacological cardioversion.....	10
3. แสดงยาดัเลือกต่างๆ ที่พิจารณาใช้ในการ pharmacological cardioversion สำหรับผู้ป่วยที่มี structural heart disease.....	11
4. แสดงอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดต่างๆที่ใช้เป็นpharmacological cardioversion.....	15
5. แสดงยาดัเลือกต่างๆ ที่ใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงในภาวะ atrial fibrillation.....	19
6. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม.....	34
7. แสดงโรคประจำตัวระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม.....	35
8. แสดงค่าวิเคราะห์ทางชีวเคมี และตรวจสอปพิเศษระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม.....	36
9. แสดงปัจจัยส่งเสริมการเกิด atrial fibrillation หรือทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้นระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม.....	37
10. อัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาต่างหลังจากเริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วย.....	39
11. แสดงประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจในแต่ละกลุ่ม	41
12. แสดงประสิทธิภาพของยาที่ 8 ซ.ม.เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม	41
13. แสดงค่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาต่างของ 2 กลุ่มเปรียบเทียบกัน	42
14. แสดงประสิทธิภาพของยาโดยประเมินจากค่าเฉลี่ยความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงระหว่าง 2 กลุ่ม.....	44
15. แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็น sinus rhythm (conversion) เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม.....	44
16. แสดง adverse effect ของยา amiodarone เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม.....	48
17. แสดงปัจจัยที่อาจจะมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin	53

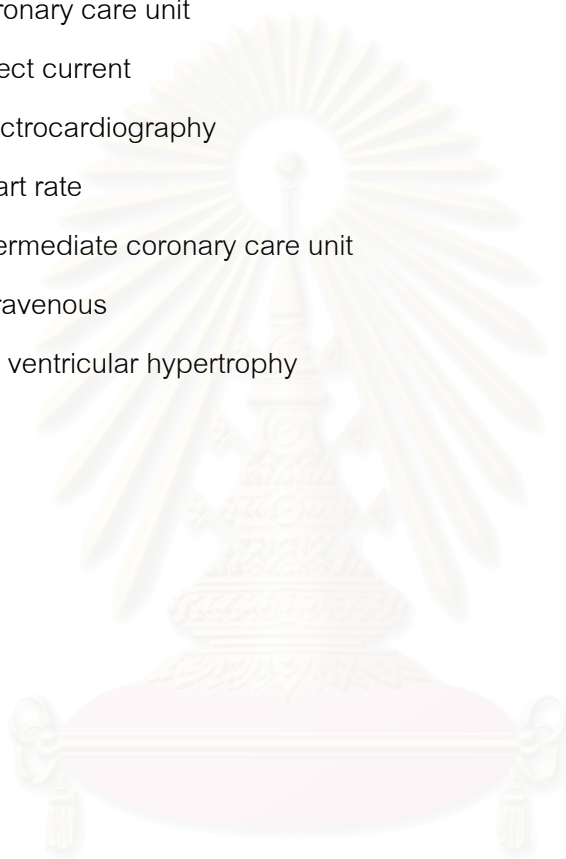
สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. แนวทางการดูแลผู้ป่วย new onset atrial fibrillation.....	7
2. กราฟแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาต่างๆของ 2 กลุ่ม.....	43
3. กราฟ Kaplan meier curve แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจถึงเกณฑ์เป้าหมาย(น้อยกว่า 100 ครั้งต่อนาที)เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม.....	45
4. กราฟ Kaplan meier curve แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็น sinus rhythm (conversion) เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม.....	46
5. กราฟแสดง adverse effect ของยา amiodarone เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม..	49
6. กราฟแสดง adverse effect ของยา digoxin ในกลุ่มที่ได้รับยาพร้อมกัน.....	50

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำย่อ

AF	Atrial fibrillation
AV	Atrioventricular
bpm	beat per minute
CCU	coronary care unit
DC	direct current
EKG	electrocardiography
HR	heart rate
ICCU	intermediate coronary care unit
IV	intravenous
LVH	left ventricular hypertrophy



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย (Background and Rationale)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันที่มีอัตราการเต้นหัวใจที่เร็ว เป็นปัญหาที่พบบ่อยและมีความสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยภาวะวิกฤต(1) เนื่องจากมีผลทำให้เกิดอาการใจสั่น เหนื่อย และเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดหัวใจล้มเหลวได้ ดังนั้นจึงควรรีบให้การรักษาเพื่อลดอัตราการเต้นของหัวใจและทำให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติโดยเร็วที่สุด(2-4) ยาที่ใช้รักษาเพื่อทำให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติประกอบด้วยยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ class IA, Ic และclass III (5-6) ตาม Vaughn-Williams classification ซึ่งยังมีประสิทธิภาพไม่ดีนักในผู้ป่วยภาวะวิกฤต(7-9) ดังนั้นจุดประสงค์ในการรักษาเบื้องต้นจึงจำเป็นต้องลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงก่อน ยาที่สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ประกอบด้วย ยา digoxin ยา กลุ่ม calcium channel blockers ยา กลุ่ม beta blockers(10-13) ยา 2 กลุ่มหลัง ถึงแม้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาแต่มีข้อเสีย คือ กดการบีบตัวของหัวใจ จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนยา digoxin ที่มีใช้มานานนั้นพบว่าประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจไม่ดีนัก(14-15) และยังมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงได้ง่ายถ้าใช้ในขนาดที่สูง และจากการที่ยา amiodarone มีความสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจขณะเกิด atrial fibrillation ให้ช้าลงได้(9,16-17) และมีการศึกษาพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายา digoxin ในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ(18) จึงมีแพทย์หันมาใช้ยา amiodarone กันมากขึ้น ในทางปฏิบัติของแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความสับสนและมีวิธีในการเลือกใช้ยาทั้งสองชนิดนี้แตกต่างกันออกไป โดยที่แพทย์บางท่านจะไม่เลือกใช้ยา digoxin เลยเพราะกลัวเรื่องปัญหาอาการข้างเคียง ในขณะที่แพทย์บางท่านก็เลือกใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันโดยไม่มีหลักเกณฑ์ในการเลือกใช้อียาดังกล่าวที่แน่นอนในเชิงปริมาณยาและระยะเวลาของเวลาการให้ยาเพิ่มเติมเข้าไป ซึ่งจากหลักฐานในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับยาที่ใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยวิกฤต ว่ายาชนิดใดเป็นยาที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ประกอบกับในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าการให้ยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำ จะได้ผลลดอัตราการเต้นของหัวใจดีกว่าการให้ยา amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียวหรือไม่ ซึ่งเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้

คำถามของการวิจัย (Research Question)

การให้ยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำ สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤตที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันได้ดีกว่าการให้ยา amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำ เพียงอย่างเดียวหรือไม่

สมมุติฐาน (Hypothesis)

การให้ยา amiodarone ร่วมกับ digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำ สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา ได้ดีกว่าการให้ยา amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำ เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อประเมินประสิทธิผลของยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับ amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤตที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลัน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits + Application)

ถ้าสมมุติฐานที่กำหนดเป็นจริง ก็สามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติเพื่อดูแลผู้ป่วยวิกฤตที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วจาก atrial fibrillation กลุ่มนี้ และในอนาคตก็อาจพิจารณาทำการศึกษาต่อถึงขนาดของยาแต่ละชนิดที่เหมาะสมสำหรับคนไทยต่อไป

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation เป็นความผิดปกติชนิด supraventricular tachyarrhythmia ที่มีจุดกำเนิดมาจากจุดกำเนิดอื่น ๆ บน atrium ที่ไม่ใช่ sinus node ซึ่งมักจะมีจุดกำเนิดมาจากบริเวณรอบ ๆ pulmonary veins โดยปัจจุบันมีสมมติฐานเชื่อว่า กลไกเกิดจาก วงจร wavelet หลาย ๆ วงจร วิ่งวนใน atrium ซึ่งทฤษฎีนี้ถูกเสนอโดย Moe และคณะ(19)

คลื่นไฟฟ้าหัวใจจะตรวจพบเป็น fibrillation wave (f wave) ซึ่ง fibrillation wave จะมีลักษณะการแกว่ง (rapid oscillation) มีการเปลี่ยนแปลงของขนาด (size) รูปร่าง (shape) และจังหวะ (timing) แทนที่ P wave ปกติ ส่วนจังหวะการเต้นของหัวใจห้องล่างมักจะเร็วและไม่สม่ำเสมอตามไปด้วย ทั้งนี้ การตอบสนองของหัวใจห้องล่างขึ้นกับปัจจัยดังนี้

1. คุณสมบัติทาง electrophysiology ของ AV node
2. ระดับของประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก และพาราซิมพาเทติกในขณะนั้น
3. มีการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ AV node ร่วมด้วยหรือไม่

Atrial fibrillation จำแนกออกตามสาเหตุการเกิดและความผิดปกติของหัวใจที่พบโดยแบ่งเป็น

1. Non valvular atrial fibrillation เป็น atrial fibrillation ที่เกิดกับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจที่ไม่ใช่โรคลิ้นหัวใจรั่วมาติก
2. Valvular atrial fibrillation เป็น atrial fibrillation ที่เกิดกับผู้ป่วยที่มีโรคลิ้นหัวใจรั่วมาติก โดยเฉพาะลิ้นหัวใจไมตรัล
3. Lone atrial fibrillation มักพบในคนอายุน้อย และไม่พบความผิดปกติของหัวใจร่วมด้วย

นอกจากนี้การจำแนก atrial fibrillation สามารถแบ่งตามระยะเวลาการเกิด ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. Atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลัน เพิ่งตรวจพบมาไม่นานเกิน 48 ชั่วโมง
2. Atrial fibrillation ชนิดเรื้อรัง โดยยังจำแนกออกเป็น
 - 2.1 Paroxysmal atrial fibrillation มีประวัติเป็น ๆ หาย ๆ แต่แต่ละครั้งเป็นนานไม่เกิน 7 วัน (ส่วนใหญ่มักไม่เกิน 24 ชั่วโมง)
 - 2.2 Persistent atrial fibrillation มีประวัติเป็นมานานเกิน 7 วันและสามารถทำให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็น sinus rhythm ได้
 - 2.3 Permanent atrial fibrillation มักมีประวัติเป็นมานานมากกว่า 6 เดือนถึง 1 ปี โดยไม่สามารถทำให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นจังหวะปกติ (sinus rhythm) ได้ ทั้งด้วยวิธี pharmacological หรือ electrical cardioversion

แต่ถ้ามีการกลับเป็นซ้ำใหม่อีกเรียกว่า recurrent atrial fibrillation ซึ่งจะพบได้ทั้งในกลุ่ม paroxysmal หรือ persistent atrial fibrillation มีภาวะบางภาวะที่สามารถกระตุ้นให้เกิด atrial fibrillation ได้แก่

1. การผ่าตัดหัวใจ (cardiac surgery)
2. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)
3. กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis)
4. ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism)
5. การดื่มสุราจัด (alcohol abuse)
6. ภาวะผิดปกติทางปอด (acute pulmonary disease รวมถึง pulmonary embolism)

ซึ่งการเกิด atrial fibrillation จากภาวะดังกล่าวข้างต้นเรียกว่า secondary atrial fibrillation การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องกำจัดปัจจัยกระตุ้นเหล่านี้ให้หมดไปร่วมด้วย atrial fibrillation จึงจะหาย

Atrial fibrillation เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ที่พบในผู้ป่วยภาวะวิกฤตได้บ่อยและเมื่อเราพบว่า มี atrial fibrillation เกิดขึ้นใหม่นั้น (new onset) มีโอกาสเป็นไปได้ 2 กรณี คือ เป็น acute atrial fibrillation หรือ เป็นชนิด chronic paroxysmal atrial fibrillation

ซึ่งทั้ง 2 กรณีนี้ โดยปกติมักจะมีอัตราการตอบสนองของหัวใจห้องล่างที่เร็ว (มากกว่า 100 ครั้ง/นาทีก) ทั้งนี้ขึ้นกับคุณสมบัติของ AV node ขณะนั้นด้วยว่าสามารถนำกระแสไฟฟ้าจาก atrium ลงสู่ ventricle ได้มากน้อยเพียงใด โดยปัจจัยที่ผลต่อการนำกระแสไฟฟ้าของ AV node นั้นได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันมีผลกระทบต่อสรีรวิทยาการไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย ดังนี้

1. ทำให้ไม่มีการบีบตัวของ atrium ที่สัมพันธ์กับ ventricle ส่งผลให้ cardiac output ลดลง
2. การบีบตัวของหัวใจห้องล่างไม่สม่ำเสมอ
3. มักจะมีการตอบสนองของหัวใจห้องล่างที่เร็วส่งผลให้ diastolic filling time ลดลง

จากผลเสียต่างๆข้างต้นส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการใจสั่น เหนื่อย และสามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมากขึ้น หรือ กระตุ้นให้เกิด heart failure ตามมาได้ ซึ่งสิ่งเหล่านี้นับว่ามีผลกระทบต่อผู้ป่วยภาวะวิกฤตเป็นอย่างมาก

นอกจากนี้การปล่อยให้ เป็น atrial fibrillation เป็นเวลานาน จะมีผลดังนี้

1. มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดในหัวใจโดยเฉพาะที่ atrial appendage ของหัวใจห้องซ้ายบน เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีการหยุดนิ่งของเลือด ทำให้ง่ายต่อการเกิดลิ่มเลือด โดยเฉพาะถ้าปล่อยไว้นานมากกว่า 48 ชั่วโมง และจะยิ่งเป็นอันตรายถ้าลิ่มเลือดเหล่านี้หลุดไปทำให้เกิด systemic thromboembolism ตามมา
2. เกิด atrial remodeling ส่งผลให้วงจรหมุนวนเสถียรมากขึ้นมีผลให้ atrial fibrillation เปลี่ยนเป็นชนิดถาวรตามมาในที่สุด

3. cardiomyopathy ซึ่งเป็นผลจากการเกิด tachycardia เป็นเวลานานๆ โดยสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งส่วนของ atrium (tachycardia induce atrial cardiomyopathy) และส่วนของ ventricle (tachycardia induce cardiomyopathy)

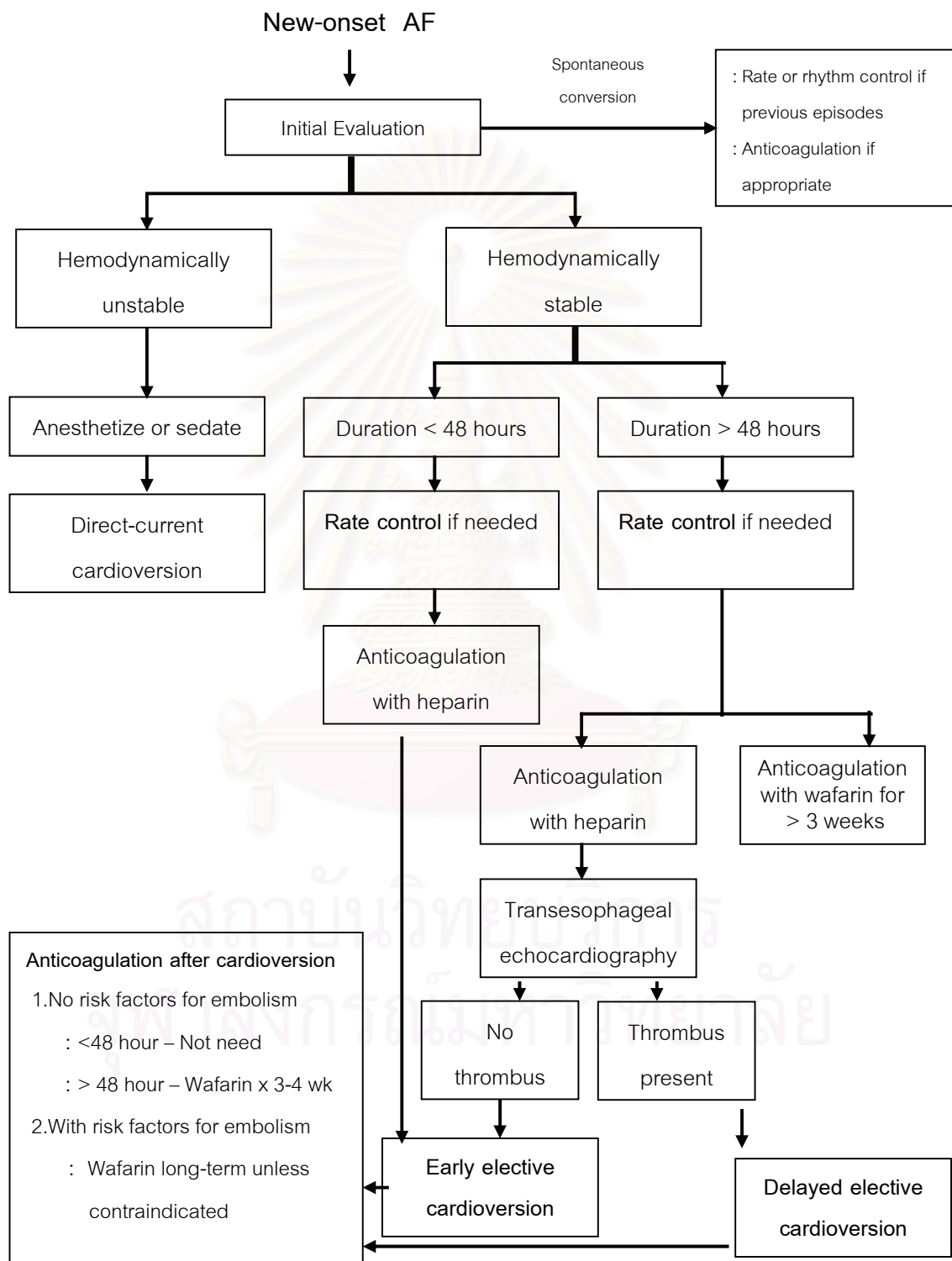
แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่มีปัญหา atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันนั้น มีดังนี้ (ดังแสดงในภาพที่ 1)

1. การรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจ ให้กลับมาเป็นปกติ (sinus rhythm)
2. การรักษาเพื่อควบคุมอัตราการตอบสนองของหัวใจห้องล่าง ไม่ให้เร็วเกินไปในระหว่างที่รอผล cardioversion
3. ระวังและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหัวใจ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 1 แนวทางการดูแลผู้ป่วย new onset Atrial Fibrillation



การรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจ(cardioversion)ให้กลับมาเป็น sinus rhythm

สิ่งที่ควรคำนึงในการทำ cardioversion ได้แก่ ชนิดของ atrial fibrillation ว่าเป็นชนิด atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันหรือเรื้อรัง อาการของผู้ป่วยและภาวะ hemodynamic status ของผู้ป่วยในขณะนั้น โดยจะพิจารณาทำการ cardioversion อย่างรีบด่วน ในกรณีเหล่านี้(4)(ดังแสดงในตารางข้อแนะนำในภาคผนวก)

1. ภาวะไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (hemodynamic unstable) ในกรณีที่ความดันโลหิตต่ำเป็นผลเนื่องมาจาก atrial fibrillation
2. ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ไม่ดีขึ้นด้วยการรักษาทางยา และมีผลมาจาก atrial fibrillation
3. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ทรุดลง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

ซึ่งวิธีการ cardioversion ที่ได้ผลทันที และมีประสิทธิภาพได้แก่การทำ emergency DC cardioversion พลังงานที่ใช้ขึ้นถ้าเป็น monophasic defibrillation wave แนะนำให้เริ่มต้นที่ 200 Jules แต่ถ้าเป็น biphasic wave จะเริ่มน้อยกว่าโดยเริ่มต้นที่ 100 Jules ส่วน atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลัน ที่ไม่มีกรณีเร่งด่วน ดังกล่าว ก็จะสามารถพิจารณาว่าจะเลือกใช้วิธี pharmacological cardioversion หรือรอให้มี spontaneous conversion เองหลังจากที่แก้ไขปัจจัยกระตุ้นต่างๆแล้ว

มีรายงานจากการศึกษาว่าภาวะ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันสามารถมี spontaneous conversion ได้เอง 55-66% ใน 24 ชั่วโมง(20-21)แต่เราอาจจะรอไม่ได้ เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการมาก ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้วิธี pharmacological cardioversion จึงเป็นสิ่งจำเป็นถึงแม้ประสิทธิภาพจะต่ำกว่าวิธี electrical cardioversion แต่เป็นวิธีที่สะดวกและผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บตัว ประกอบกับยาบางชนิดสามารถบริหารให้ผู้ป่วยได้ด้วยวิธีรับประทาน แต่ข้อควรคำนึงมากที่สุดคือ อาการไม่พึงประสงค์และอาการพิษจากยา ยาที่สามารถใช้ในการทำ pharmacological cardioversion ได้แก่ยา antiarrhythmic ในกลุ่ม I_A I_C และ III ตาม Vaughn Williams Classification ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 แสดงยาที่แนะนำให้ใช้เพื่อ Pharmacological Cardioversion กับผู้ป่วยที่มีภาวะ recent onset atrial fibrillation ที่เป็นมานานไม่เกิน 7 วัน**

Drug*	Route of Administration	Type of Recommendation	Level of Evidences
Agents with proven efficacy			
Amiodarone	Oral	I	A
Dofetilide	Oral or intravenous	I	A
Flecainide	Intravenous	I	A
Ibutilide	Oral or intravenous	I	A
Propafenone	Oral or intravenous	IIa	A
Quinidine	Oral	IIb	B
Less effective or incompletely studied agents			
Procainamide	Intravenous	IIb	C
Digoxin	Oral or intravenous	III	A
Sotalol	Oral or intravenous	III	A

*Drugs are listed alphabetically within each category of recommendation and level of evidence.

**The dose of medications used in these studies may not be the same as those recommended by manufacturers.

(ที่มา Eu Heart J ,vol 20 issue 20 oct 2001 pp 1266)

ตารางที่ 2 แสดงวิธีบริหารและขนาดของยาต่างๆ ที่ใช้ในการทำ pharmacological cardioversion

Drug*	Route of Administration	Dosage**
Amiodarone	Oral	<u>Inpatient</u> : 1.2-1.8 g per day in divided dose until 10 g total, then 200-400 mg per day maintenance or 30 mg/kg as single dose <u>Outpatient</u> : 600-800 mg per day divided dose until 10 g total, then 200-400 mg per day maintenance
	Intravenous then Oral	5 mg/kg over 30-60 min, then 1.2-1.8 g per day continuous IV or in divided oral doses until 10 g total, then 200-400 mg per day maintenance
Dofetilide	Oral	Creatinine Clearance
		(mL/min)
		Dose
		(mcg BID)
		Greater than 60
40-60		
20-40		
Less than 20		
Contraindicated		
Flecainide	Oral	200-300 mg
	Intravenous	1.5-3.0 mg per kg over 10-20 min
Ibutilide	Intravenous	1 mg over 10 min; repeat 1 mg when necessary
Propafenone	Oral	450-600 mg
	Intravenous	1.5-2.0 mg per kg over 10-20 min
Quinidine	Oral	0.75-1.5 g in divided doses over 6-12 h, usually with rate-slowing drug

*Drugs are listed alphabetically

**Dosage given in the table may differ from those recommended by the manufacturers.

(ที่มา Eu Heart J ,vol 20 issue 20 oct 2001 pp 1872)

มีข้อพิจารณาว่าจะเลือกใช้ยาตัวใดกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ (structural heart disease) หรือ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดร่วมด้วยหรือไม่ ดังแสดงในตารางที่ 3 และภาพที่ 2 ในภาคผนวก ก)

ตารางที่ 3 แสดงยาตัวเลือกต่างๆ ที่พิจารณาใช้ในการ pharmacological cardioversion สำหรับผู้ป่วยที่มี structural heart disease*

Underlying Disorder	Rhythm Control		
	First Choice	Second Choice	Third Choice
Minimal or no heart disease	Flecainide, propafenone, sotalol	Amiodarone, dofetilide	Disopyramide, procainamide, quinidine (or nonpharmacologic options)
Adrenergic atrial fibrillation with minimal or no heart disease	β -Adrenergic blocker or sotalol	Amiodarone, dofetilide	-
Heart failure	Amiodarone, dofetilide	-	-
Coronary artery disease	Sotalol	Amiodarone, dofetilide	Disopyramide, procainamide, quinidine
Hypertension with LVH but wall thickness < 1.4 cm	Flecainide, propafenone,	Amiodarone, dofetilide	Disopyramide, procainamide, quinidine
Hypertension with LVH but wall thickness \geq 1.4 cm	Amiodarone	-	-

*LVH denotes left ventricular hypertrophy.

(ที่มา NEJM ,vol 351 issue 23 december 2004 pp 2413)

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวโดยเปรียบเทียบกับทั้งยาหลอกและกับยาแต่ละตัวด้วยกันเอง อย่างไรก็ตามลักษณะของผู้ป่วยแต่ละการศึกษา รวมทั้งขนาดยา วิธีการบริหารยา และระยะเวลาที่ให้ยาในแต่ละการศึกษาก็แตกต่างกันออกไป เนื่องจากไม่มีเกณฑ์การคัดกรองผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย (inclusion criteria) ที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน ทำให้การวิเคราะห์เปรียบเทียบอาจไม่ดีเท่าที่ควร อย่างไรก็ตามพอจะสรุปได้ดังนี้

ยาที่มีหลักฐานยืนยันว่ามีประสิทธิภาพ

1. Amiodarone(5-8,16,22-24,26,29)

ข้อมูลยาตัวนี้ค่อนข้างสับสน เพราะการบริหารยามีหลายแบบ ตั้งแต่วิธีรับประทาน ทางหลอดเลือดดำ หรือทั้ง 2 อย่างร่วมกัน ยาตัวนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ดีปานกลาง แต่เมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ยังด้อยประสิทธิภาพกว่าและออกฤทธิ์ช้ากว่าในการ cardioversion สำหรับผู้ป่วย recent onset atrial fibrillation

Chevalier และคณะ(24) ทำการศึกษา meta-analysis เกี่ยวกับยาชนิดนี้ที่บริหารทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าใน 2 ชั่วโมงแรก ผลจะไม่แตกต่างกับยาหลอก แต่จะเห็นผลดีกว่ายาหลอกที่เวลา 6-8 ชั่วโมง (56% เทียบกับ 43%ของยาหลอก) และที่ 24 ชั่วโมง (82% เทียบกับ 56% ของยาหลอก)

ข้อได้เปรียบของยาตัวนี้คือ สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มี structural heart disease หรือผู้ป่วยที่การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายบกพร่องได้ โดยไม่มีผลกดการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง ประกอบกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงชนิด torsade de points จากยาตัวนี้น้อยมาก และสามารถจัดหาได้ง่ายในประเทศไทย จึงเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยภาวะวิกฤตดังเช่นมีการศึกษาสนับสนุนเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้(8)

2. Dofetilide(22,26)

มีการศึกษาายาตัวนี้บริหารโดยวิธีรับประทาน พบว่า ได้ประโยชน์เมื่อเทียบกับยาหลอก โดย ข้อมูลไม่ได้แยก onset ที่ชัดเจนของ atrial fibrillation และ ยังมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตน้อยมาก ประกอบกับยังจัดหาซื้อไม่ได้ในประเทศไทย

3. Flecainide(6,27-30)

มีการศึกษา แสดงประสิทธิภาพของยาว่าสามารถทำให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติในระยะเวลา 3 ชั่วโมง ถ้าบริหารโดยวิธีรับประทาน แต่ถ้าบริหารโดยการให้ทางหลอดเลือดดำ จะใช้เวลาเพียง 1 ชั่วโมงเท่านั้น นับว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ แต่มีข้อระมัดระวังคือ ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ และผู้ป่วยที่การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายบกพร่อง เนื่องจากมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือผลข้างเคียงจากยาได้สูงดังนั้นจึงไม่เหมาะกับผู้ป่วยวิกฤต

4. Ibutilide(30-31)

มีการศึกษาโดยการบริหารให้ทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ายานี้ มีประสิทธิภาพแต่ก็มี definite risk ในการเกิด torsade de points ถึงแม้จะเกิดไม่บ่อยก็ตาม แต่เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญ ดังนั้นการใช้ยาตัวนี้ในผู้ป่วยวิกฤตจึงต้องระมัดระวังปัญหาของ proarrhythmia อย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเช่นกัน

5. Propafenone(6,31)

มีการศึกษาโดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ หรือรับประทานทางปาก พบว่ามีประสิทธิภาพในการ cardioversion ในผู้ป่วยที่มี recent onset atrial fibrillation เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งยาจะออกฤทธิ์ตั้งแต่ 2-6 ชั่วโมง หลังรับประทานและจะเร็วกว่านั้นถ้าบริหารทางหลอดเลือดดำ ยานี้มีข้อมูลจำกัดใน persistent atrial fibrillation อาการไม่พึงประสงค์พบได้ไม่บ่อยนัก แต่มีข้อควรระวังในการใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีปัญหาของ ischemic heart disease มีปัญหาของ heart failure มีปัญหาของ obstructive lung disease หรือมีปัญหาของ unstable hemodynamic status ดังนั้นจึงไม่เหมาะกับผู้ป่วยภาวะวิกฤต

6. Quinidine(6,27)

มีการศึกษาว่ายานี้มีประสิทธิภาพพอๆ กับยาชนิดอื่น ๆ ในการ cardioversion ผู้ป่วยกลุ่ม recent onset และ persistent atrial fibrillation โดยฤทธิ์ของยาจะแสดงออกให้เห็นตั้งแต่ 2-6 ชั่วโมง แต่มีโอกาสเกิด ภาวะไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ torsade de points ได้บ่อยที่สุดเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นๆ เนื่องจากคุณสมบัติของยาทำให้ QT ยาวขึ้นได้มากกว่ายาตัวอื่นๆนั่นเอง ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้กับผู้ป่วยวิกฤต

ยาที่มีข้อมูลพิสูจน์ว่าประสิทธิภาพต่อยกกว่า หรือข้อมูลไม่สมบูรณ์

7. ยากลุ่ม Beta blockers(33)

มีข้อมูลของยา esmolol ให้ทางหลอดเลือดดำที่สามารถออกฤทธิ์ดีพอสมควรที่นำมาใช้ในการ cardioversion ผู้ป่วยกลุ่ม recent onset atrial fibrillation ที่เกิดจากภาวะของ high adrenergic activity แต่การศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอดเลือด

ยากลุ่มนี้โดยทั่วไปมีผลในแง่ลดอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าจะเป็นผลในแง่ conversion

8. ยากลุ่ม calcium channel antagonists(28,34)

จากการศึกษาพบว่า ไม่ว่าจะใช้ verapamil หรือ diltiazem ไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพของการ cardioversion เพียงแต่มีประสิทธิภาพในการควบคุมอัตราการตอบสนองของหัวใจห้องล่างเท่านั้น

9. digoxin(11,15,23,32)

ข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ยา digoxin ไม่แตกต่างจากยาหลอดเลือด ในการ cardioversion ผู้ป่วยกลุ่ม recent onset atrial fibrillation ในทำนองกลับกัน ยานี้อาจทำให้ระยะเวลาของการเป็น atrial fibrillation ในกลุ่ม paroxysmal atrial fibrillation เป็นนานขึ้น

10. disopyramide(34)

มีข้อมูลไม่มากนัก แต่เชื่อว่ายาอาจมีประสิทธิภาพ ถ้าใช้บริหารทางหลอดเลือดดำ อาการไม่พึงประสงค์ คือ ปากแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก กดการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ซึ่งข้อหลังนี้ทำให้ไม่เป็นที่นิยมมาใช้รักษาในผู้ป่วยภาวะวิกฤต

11. Procainamide(30,35)

ข้อมูลแสดงให้เห็นว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพดี เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม recent onset atrial fibrillation แต่เมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่มอื่น ๆ แล้ว ประสิทธิภาพของยาดังนี้จะด้อยกว่า

12. Sotalol(31,36)

ยาดังนี้ไม่มีประสิทธิภาพไม่ดัดในการใช้ เป็น pharmacological cardioversion แต่จะมี ประสิทธิภาพดีในการคงสภาพจังหวะการเต้นของหัวใจให้อยู่เป็น sinus rhythm หลังจาก conversion กลับมาแล้ว

อาการไม่พึงประสงค์จากยารักษา atrial fibrillation ชนิดต่างๆ พอสรุปได้ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดต่างๆที่ใช้เป็น pharmacological cardioversion

Drug	Potential Adverse Effects
Amiodarone	Hypotension, bradycardia, QT prolongation, torsade de pointes(rare), GI upset, constipation, phlebitis (IV)
Dofetilide	QT prolongation, torsade de pointes; adjust dose for renal function, body size, and age
Flecainide	Hypotension, rapidly conducting atrial flutter
Ibutilide	QT prolongation, torsade de pointes
Propafenone	Hypotension, rapidly conducting atrial flutter
Quinidine	QT prolongation, torsade de pointes, GI upset, hypotension

‡The use of quinidine loading to achieve pharmacological conversion of atrial fibrillation is controversial, and safer methods are available with the alternative agents listed in the table. Quinidine should be used with caution.

(ที่มา Eu Heart J ,vol 20 issue 20 oct 2001 pp 1872)

จากยาทั้งหมดที่กล่าวมานี้ในปัจจุบันประเทศไทยมีจำหน่ายเพียงบางชนิดเท่านั้น ได้แก่

1. ยา amiodarone ทั้งในรูปแบบเม็ดรับประทาน และยาฉีดบริหารทางหลอดเลือดดำ
2. ยา flecainide ซึ่งมีแต่ในรูปแบบยารับประทานเท่านั้น และจัดหาซื้อได้เฉพาะในโรงพยาบาลใหญ่เท่านั้น เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติและประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ตัวแล้ว ถึงแม้ยา flecainide จะมีประสิทธิภาพในการ cardioversion ที่ดีกว่ายา amiodarone ก็ตาม แต่ก็มีข้อจำกัดในด้านการจัดหายาในประเทศ ประกอบกับข้อจำกัดในการใช้กับผู้ป่วยที่มี structural heart disease ทำให้ยา flecainide ไม่เป็นที่นิยมนำมาใช้ในประเทศไทย

ยา amiodarone จึงเป็นยาที่นิยมนำมาใช้รักษามากที่สุด ในประเทศไทยยานี้มีข้อดี คือ สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มี structural heart disease ได้ แต่มีข้อด้อยคือ ประสิทธิภาพในการ cardioversion ในผู้ป่วยกลุ่ม recent onset atrial fibrillation ไม่ดีนัก(16,20,29) โดยเฉพาะในผู้ป่วยภาวะวิกฤต ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการรักษาด้วยยาชนิดนี้ จึงเป็นการลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงก่อนเป็นสำคัญ

การระวังและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหัวใจ และ thromboembolism

ถ้าในกรณีเป็น acute onset และมีระยะเวลาที่เกิดไม่เกิน 48 ชั่วโมง เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าสามารถ cardioversion ได้โดยไม่ต้องให้ยาต้านลิ่มเลือด (anticoagulant drug) เนื่องจากมีโอกาสเกิด thromboembolism ได้น้อยกว่า 1% อย่างไรก็ตามหลักฐานที่ใช้สนับสนุนยังมีข้อจำกัด(4) และมีความเห็นของผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ anticoagulant therapy ในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolism สูง ได้แก่ เคยมีประวัติ thromboembolism มาก่อน หรือมี left ventricular dysfunction ที่รุนแรง เนื่องจากมีรายงานว่าสามารถตรวจพบ thrombus ใน atrium ห่องซ้าย ด้วยวิธี transesophageal echocardiogram ภายใน 48 ชั่วโมงแรก(37-38)

ในกรณีที่เป็นมานานมากกว่า 48 ชั่วโมงนั้น มีโอกาสเกิด thrombus ขึ้นในหัวใจห่องซ้ายบนได้ โดยปัจจัยที่บ่งว่ามีโอกาสเกิด thrombus ได้สูง ได้แก่(38-40)

1. อายุ โดยจะแปรตามอายุที่มากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี
2. มีประวัติของ systemic thromboembolism มาก่อน
3. ป่วยเป็นโรคเบาหวาน
4. มีประวัติของโรคความดันโลหิตสูง แม้ว่าจะรักษาให้ความดันอยู่ในเกณฑ์ปกติแล้วก็ตามก็ยังถือเป็นปัจจัยเสี่ยงอยู่
5. มีภาวะหัวใจห่องล่างซ้ายทำงานบกพร่อง

แนะนำให้ anticoagulant therapy ด้วยยา warfarin เพื่อให้ INR ระดับ 2-3 ก่อน

cardioversion อย่างน้อย 3 สัปดาห์ และหลัง cardioversion อีก อย่างน้อย 4 สัปดาห์ แต่ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงการใ้ transesophageal echocardiogram เพื่อประเมินดูว่ามี thrombus ใน atrium ซ้ายก่อนทำ cardioversion หรือไม่ ถ้าตรวจไม่พบว่ามี thrombus ก็ไม่ต้องให้ warfarin รับประทานก่อนล่วงหน้า แต่จะให้เป็น heparin ในระหว่างที่ทำ cardioversion และให้ warfarin หลังจาก cardioversion ต่ออีกอย่างน้อย 4 สัปดาห์ พบว่าวิธีดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด thromboembolism ได้เช่นเดียวกัน(41-42) จึงสามารถใช้เป็นอีกแนวทางหนึ่งของการดูแลรักษาได้

การรักษาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างไม่ให้เร็วเกินไป

ยาที่สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจใน atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันนั้น เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อ AV node ทำให้การนำกระแสไฟฟ้า จาก atrium ลงสู่ ventricle เป็นไปได้ช้าลง ประกอบไปด้วย ยา digoxin ยากลุ่ม beta blockers ยากลุ่ม calcium channel blockers ดังตารางที่ 5 ยา 2 กลุ่มหลังเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลง แต่มีข้อเสียที่สำคัญคือทำให้ความดันโลหิตลดลงและกีดการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้รักษาผู้ป่วยภาวะวิกฤต

ส่วนยา digoxin ที่มีใช้กันมานานนั้น ถึงแม้เป็นยาที่ไม่กีดการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง แต่ประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ ใน atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันนั้นไม่ดีนักโดยเฉพาะในผู้ป่วยภาวะวิกฤต และยังมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงได้ถ้าผู้ป่วยได้รับปริมาณที่สูง

ดังนั้น เมื่อคำนึงถึงข้อจำกัดของการใช้ยาทั้ง 3 กลุ่มข้างต้นแล้ว (ยากลุ่ม beta blockers ยากลุ่ม calcium channel antagonists และ ยา digoxin) จึงมีแนวคิดที่จะนำยาตัวอื่นนอกเหนือจากนี้มาใช้ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงโดยเมื่อพิจารณาถึง electrophysiology ของยาแล้วพบว่า ยาในกลุ่ม Ic และ class III ตาม Vaughn-Williams classification นั้นมีฤทธิ์ต่อ AV node ด้วย ซึ่งเมื่อพิจารณาถึงความเหมาะสมและความปลอดภัยของการใช้ยากับผู้ป่วยวิกฤตแล้ว พบว่ายา amiodarone เป็นยาที่เหมาะสมมากกว่ายาตัวอื่นๆ ประกอบกับยังสามารถใช้บริหารทางหลอดเลือดดำได้อีก ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา amiodarone ที่จะนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ของการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลง (rate control) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหา atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันโดยศึกษาเปรียบเทียบกับยา digoxin ซึ่งเป็นยาที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ซึ่งผลพิสูจน์ออกมาว่ายา amiodarone มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ดีกว่ายา digoxin คือสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้มากกว่าและเร็วกว่าโดยเฉพาะใน 8 ชั่วโมงแรก(18)

ดังนั้นผลของการรักษาภาวะ atrial fibrillation ด้วยยา amiodarone นอกจากจะเป็นยาที่ใช้เพื่อเป็น pharmacological cardioversion แล้ว ยังเป็นยาที่ถูกประยุกต์มาใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามยา amiodarone ยังมีข้อจำกัดในด้านความสามารถในการลด

อัตราการเต้นของหัวใจลงในผู้ป่วยภาวะวิกฤต และยังคงฤทธิ์ได้ไม่เรื้อรังเมื่อเทียบกับความต้องการที่จะลดอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (43) ประกอบกับในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับยาที่ใช้เป็นมาตรฐานในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจชนิดนี้ในผู้ป่วยวิกฤต จึงเป็นที่มาของแนวคิดที่จะใช้ยาร่วมกันระหว่าง amiodarone และ digoxin เพื่อใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ตารางที่ 5 แสดงยาตัวเลือกต่างๆ ที่ใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงในภาวะ atrial fibrillation

Drug	Time for rate control	Effect of ventricular rate	Loading dose (IV)	Maintenance dose (IV)	Limitations
Digoxin	Hours	◇	0.25mg every 2 hours up to 1.5mg	0.125-0.25 mg/day	Hyperadrenergic state
Diltiazem	Minutes	◇◇	0.25-0.35 mg/kg over 2 min	5-15 mg/hour	
Verapamil	Minutes	◇◇	0.075-0.15 mg/kg over 2 min	N/A	Negative inotropic effect
Esmolol	Minutes	◇◇	0.5mg/kg over 1 min	0.05-0.2 mg/kg/min	Negative inotropic effect
Metoprolol	Minutes	◇◇	5mg every 5 min up to 15 mg	N/A	Negative inotropic effect
Propranolol	Minutes	◇◇	0.15 mg/kg	N/A	Negative inotropic effect

IV = Intravenous; N/A = Not available;

◇ = denotes a reduction – the number of arrows is indicative of the extent of the reduction

(ที่มา Drug, vol 63 issue 14 oct 2003 pp 1492)

Amiodarone

ยา amiodarone เป็นยา antiarrhythmia ที่จัดอยู่ใน class III ตาม Vaughn William Classification แต่มีฤทธิ์ของยาทั้ง 4 class กล่าวคือ สามารถออกฤทธิ์ปิดกั้นทั้ง sodium และ potassium channel มีผลต่อ slow calcium channel และ ยังมีผล antiadrenergic effect ด้วย โดยถ้าให้ยา amiodarone ทางหลอดเลือดดำ ผลด้าน electrophysiologic effect จะออกฤทธิ์เด่นต่อเนื้อเยื่อของ sinus node และ AV node โดยจะทำให้ชีพจรช้าลง และเพิ่มระยะเวลาฟื้นตัวของ sinus node (sinus node recovery times) และมีผลทำให้ PR interval AH interval AV node effective refractory period ยาวขึ้น โดยจะมีผลน้อยต่อ HV interval แต่ถ้าเป็นยา amiodarone ชนิดรับประทานจะมีผลต่อทุก fiber ของหัวใจ โดยมีผลทำให้ย่นระยะเวลาของ action potential และ refractoriness ให้ยาวขึ้น(43)

ยานี้เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว (ประมาณ 30 วัน) เนื่องจากมีระดับ Volume of distribution ที่สูงมาก จากการสะสมของยาในเนื้อเยื่อที่มาก โดยเฉพาะเนื้อเยื่อไขมัน จึงจำเป็นต้องมีการบริหารยาในลักษณะ loading dose เสมอ ยานี้จะถูก metabolite ที่ตับแล้วถูกเปลี่ยนไปเป็น N-desethyl amiodarone ซึ่งจะเป็นโมเลกุลที่มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ (active metabolite) ต่อไป

ขนาดยาที่แนะนำตาม ACC /AHA/ ESC practice Guideline คือแนะนำให้ loading dose 5-7 mg/kg ใน 30-60 นาที แล้วต่อด้วย 1200 - 1800 มิลลิกรัม ใน 24 ชั่วโมง ทางหลอดเลือดดำ

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ bradycardia QT prolong torsade de points ทางเดินอาหารปั่นป่วน ท้องผูก

การให้ยาทางหลอดเลือดดำในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวไม่ดี หรือ cardiac output ต่ำอยู่ก่อนอาจมีผลทำให้ hemodynamic แย่ลงได้ ทั้งนี้เป็นผลเนื่องมาจาก polysorbate 80 ที่เป็นตัวทำละลายของยาตัวนี้

การให้ยาทางหลอดเลือดดำส่วนปลาย (peripheral vein) จะเพิ่มโอกาสในการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบมากขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผสมในปริมาณที่มากกว่า 2 ถึง 3 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรของน้ำเกลือที่ใช้

นอกจากนี้ผลในระยะยาวถ้าใช้ยาชนิดนี้ไปนาน ๆ จะมีผลต่อ ผิวหนัง ไทรอยด์ ตับ และปอดได้ ยานี้มี drug interaction กับยาอื่น ๆ ที่ metabolite ผ่าน cytochrome P450 นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ warfarin phenytoin digoxin และยา antiarrhythmic class I มีระดับเพิ่มสูงขึ้นในเลือดได้ ดังนั้นจึงต้องลด dose ยาเหล่านี้ หรือเฝ้าติดตามระดับยาหรือผลของยาอย่างใกล้ชิด เมื่อต้องให้ร่วมกับ ยา amiodarone

Digoxin

ยา digoxin ออกฤทธิ์ต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยออกฤทธิ์ปิดกั้น Sodium/Potassium ATPase pump ทำให้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียม ในเซลล์ให้เพิ่มขึ้น ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวดีขึ้น และผลทางอ้อมต่อระบบประสาทอัตโนมัติ โดยไปเพิ่มฤทธิ์ประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติก และลดการปล่อยกระแสประสาทจากระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกลง เหล่านี้ส่งผลให้กระแสไฟฟ้าผ่าน AV node จาก atrium ลงมากระตุ้น ventricle ได้ลดลง มีผลทำให้สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงได้ แต่มีข้อจำกัดในภาวะ hyperadrenergic state โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต ประสิทธิภาพของยา digoxin จะออกฤทธิ์ได้ไม่เต็มที่ ทั้ง ๆ ที่มีข้อจำกัดในด้านนี้ ยา digoxin ก็ยังเป็นที่ยอมรับนำมาใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจเนื่องจากเป็นยาตัวหนึ่งที่สามารถเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ลดลงได้ ซึ่งถ้าบริหารทางหลอดเลือดดำ แล้วยานี้จะออกฤทธิ์สูงสุดที่ 8 ชั่วโมง

ซึ่งในทางทฤษฎี เมื่อพิจารณาแล้ว การให้ยาร่วมกันระหว่าง amiodarone กับยา digoxin น่าจะสามารถเสริมฤทธิ์ในการลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้ เนื่องจากยาตัวหนึ่ง (amiodarone) ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ AV node ส่วนอีกชนิดหนึ่ง (digoxin) ออกฤทธิ์ต่อ AV node โดยอ้อมผ่านทาง การกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติก(15,43) และในทางปฏิบัติ เราก็เห็นแพทย์บางท่านให้ยา

2 ตัวร่วมกันอยู่บ้างแล้ว แต่ยังไม่ค่อยมีข้อมูลสนับสนุนยืนยันเรื่องประสิทธิภาพในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจที่ชัดเจน มีเพียงข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาสองชนิดร่วมกันในการ cardioversion เท่านั้น(23) อย่างไรก็ตาม การให้ยาร่วมกัน นอกจากจะศึกษาถึงประสิทธิภาพแล้ว ยังต้องคำนึงถึงอาการข้างเคียงของยาที่อาจมีเพิ่มขึ้นตามมาด้วย เนื่องจากยา amiodarone จะไปทำให้ระดับ digoxin ในเลือดสูงขึ้น โอกาสเกิดพิษจึงเป็นไปได้สูง อาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งพิษของยา digoxin ต่อระบบต่าง ๆ ดังนี้

อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

อาการทางระบบประสาท ได้แก่ อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ

อาการต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ พบได้หลายแบบ รวมถึง heart block และ bradyarrhythmia

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในปัจจุบัน เริ่มมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาใหม่ ซึ่งมักเป็นยาในกลุ่ม antiarrhythmic class III (44) ได้แก่ ยานedasilam RSD1235 Dronarone Azimilide ซึ่งต้องรอข้อมูลยืนยันต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

คำถามของการวิจัย (Research Question)

การใช้ยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำ สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤตที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลันได้ดีกว่าการใช้ยา amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำ เพียงอย่างเดียวหรือไม่

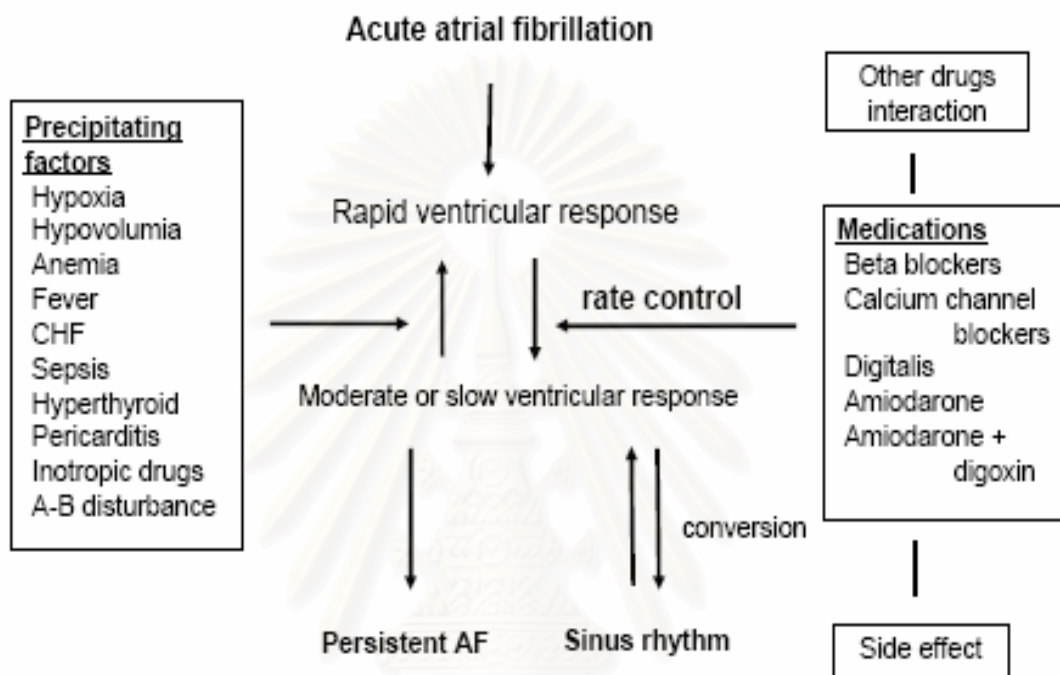
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อประเมินประสิทธิผลของยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับ amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤตที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลัน

สมมุติฐาน (Hypothesis)

การใช้ยา amiodarone ร่วมกับ digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำ สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา ได้ดีกว่าการใช้ยา amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำ เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคือ Admit อยู่ในหอบริบาลผู้ป่วยหนักดังนี้ CCU, ICCU, ICU อายุรกรรม, ICU ศัลยกรรมทุกสาขา

คำสำคัญ Key word

Amiodarone

Digoxin

Atrial fibrillation

Heart rate

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

Atrial fibrillation กำหนดว่าต้องเป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะไม่สม่ำเสมอที่ยืนยันจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 leads

Acute atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลัน นั้นต้องเกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงเท่านั้น โดยก่อนหน้านั้นต้องมีหลักฐานจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 leads ว่ามีจังหวะการเต้นหัวใจที่เป็นปกติมาก่อน

Intensive care patients คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตดังกล่าวข้างต้น ตามข้อบ่งชี้การรับผู้ป่วยเข้ารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตของโรงพยาบาล(ตามภาคผนวก)

ค่าอัตราการเต้นของหัวใจในขณะที่เป็น atrial fibrillation นั้นกำหนดโดยหาค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นใน 1 นาที (โดยโปรแกรม คอมพิวเตอร์ ในเครื่อง monitor ในหอผู้ป่วยจะคำนวณมาให้) จำนวน 5 ค่า (5 นาทีที่ติดกัน) แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยแบบทดลอง (Experimental Research) แบบ randomized open – label

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากรเป้าหมาย ได้แก่ ผู้ป่วยวิกฤตใน รพ.จุฬาลงกรณ์ หรือ รพ.สมเด็จพระปิยะเกล้า ที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักตามข้อบ่งชี้การรับผู้ป่วยเข้ารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตของโรงพยาบาล(ตามภาคผนวก) ที่มีปัญหาหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลัน ตั้งแต่เดือน ม.ค.47 ถึง ธ.ค. 47

ประชากรตัวอย่าง

มีเกณฑ์ในการคัดเลือก ดังนี้

Inclusion criteria

1. ผู้ป่วยอายุ ≥ 20 ปี
2. มีอัตราการเต้นของหัวใจ(ventricular rate) ≥ 100 ครั้ง / นาที

Exclusion Criteria

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาantiarrhythmic drugภายใน 72 ชั่วโมงก่อนหน้านี (รวมทั้ง digoxin และ amiodarone)
2. ผู้ป่วยที่มี ความดันโลหิต systolic blood pressure น้อยกว่า 90 ม.ม.ปรอท
3. ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย electrical cardioversion ทันที
4. ผู้ป่วยที่มี hypertrophic obstructive cardiomyopathy
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะ Wolff – parkinson White Syndrome
6. ผู้ป่วยที่มี Sick Sinus Syndrome
7. ผู้ป่วยที่มี high degree of atrioventricular block
8. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ (ค่า Cr > 2.5)
9. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ
10. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสมดุลย์เกลือแร่ในเลือดอย่างรุนแรง (hypokalemia, hypomagnesemia, hypercalcemia)

ตัวอย่าง

เลือกตัวอย่างโดยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (simple random sampling)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายา amiodarone มีประสิทธิภาพในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงใน 8 ชั่วโมง มีค่า standard deviation ของค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 25 ครั้งต่อนาที และการศึกษานี้กำหนดประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจจากยา amiodarone ร่วมกับ digoxin ว่าสามารถเพิ่มขึ้นได้ดีกว่าอีก 20 % โดยกำหนดว่าค่า alpha $\alpha < 0.05$ และ กำหนดค่า Beta < 0.2 หรือ statistic power ที่ 80 % โดยคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร

$$n = \{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 2 Sp^2\} / D^2$$

Z_{α} = ค่า Z จากตารางแจกแจงปกติมาตรฐานเมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95% มีค่าเท่ากับ 1.65

Z_{β} = 0.84 (type II error 20%)

S_p = SD = 25 (นำค่ามาจากการศึกษาครั้งก่อนที่มีรายงานไว้)

D = 20 (โดยกำหนดให้การรักษาวินิจฉัยใหม่มีประสิทธิภาพเพิ่มมากกว่าเดิม 20%)

ดังนั้นแทนค่า จะได้ค่า $n = 19$ และเมื่อ รวมทั้ง 2 กลุ่มจะได้ เท่ากับ 38 คน

การสังเกตและการวัด (Observation + Measurement)

แบบบันทึก (Record Form) อัตราการเต้นของหัวใจขณะเป็น atrial fibrillation (บันทึกค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจตั้งวิธีที่กล่าวข้างต้น) ณ จุดเวลาต่าง ๆ ที่กำหนด

วิธีการ (Intervention)

- ติดประกาศขอความร่วมมือจากอายุรแพทย์และศัลยแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยในหอบริบาลผู้ป่วยหนัก เพื่อแจ้งแก่ทีมวิสัญญีเมื่อพบกลุ่มประชากรเป้าหมาย
- สํารวจผู้ป่วยที่ได้รับแจ้งว่าเข้าตามเกณฑ์ inclusion criteria หรือไม่
- บันทึกข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยตามแบบบันทึกข้อมูล (record form)
- เริ่มการศึกษาโดยสุ่มผู้ป่วยแบบ simple random sampling (จับสลากที่มีเบอร์ 1,2) โดย
 - ผู้ป่วยที่ได้รับเบอร์ 1 จะได้รับยา amiodarone บริหารทางหลอดเลือด ดังนี้
 - ยา amiodarone 150 มิลลิกรัม ผสมใน 5% Dextrose water 100 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำใน 15 นาที ต่อมาให้ยาหยุดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 1 มิลลิกรัม ต่อนาที เป็นเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นลดลงเหลือ 0.5 มิลลิกรัม ต่อนาที จนครบ 24 ชั่วโมง หรือจนกว่าจะสิ้นสุดการรักษา
 - ผู้ป่วยที่ได้รับเบอร์ 2 จะได้รับยา amiodarone ร่วมกับ digoxin ดังนี้

ยา amiodarone ตามวิธีการให้ข้างต้น (กลุ่มที่ 1) ร่วมกับให้ digoxin ขนาด 0.25 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ณ เวลาตั้งต้นและให้ซ้ำอีก 0.25 มิลลิกรัม ทุก 2 ชั่วโมง อีก 2 ครั้ง (รวมยา 0.75 มิลลิกรัม)

- บันทึกอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ทุก 1 ชั่วโมงตั้งแต่เริ่มต้นจนถึง 8 ชั่วโมง หลังจากเริ่มได้รับยา และบันทึกข้อมูลอื่นๆ ตามใบบันทึก record form
- ในกลุ่มที่ 1 ถ้าหากได้รับยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง ยังมีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วกว่า 140 ครั้ง / นาที ก็ให้เพิ่มยา amiodarone 150 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำใน 15 นาที ได้อีก ทั้งนี้ต้อง กำจัดสาเหตุอื่นๆ ทั้งหมดที่เป็นเหตุกระตุ้นออกหมดแล้ว
- ถ้าระหว่างได้รับยา หากผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเหลือ ≤ 60 ครั้ง / นาทีให้หยุดการ ให้ยาทันที (ทั้ง 2 ชนิด)
- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จะได้รับการเจาะเลือด เพื่อวัดระดับยา digoxin ที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังจากเริ่ม ได้รับยา
- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการทำ EKG 12 leads ที่เวลา เริ่มต้น ,2 และ 8 ชั่วโมงหลังได้ยา เพื่อ ประเมิน rhythm และวัดค่า QRS interval, QTc interval
- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการตรวจหัวใจด้วยคลื่นสะท้อนเสียงก่อนเริ่มให้ยาและหลังจากได้รับยา แล้ว 8 ชั่วโมง
- บันทึกเวลาถ้ามีจังหวะเปลี่ยนมาเป็น sinus rhythm ใน 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม
- ระหว่างการศึกษาจะมีการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่ผู้ป่วยได้รับตาม record form ที่จัดทำขึ้น และพร้อมที่จะให้การแก้ไขทันที
- หลังจากผ่านไปแล้ว 8 ชั่วโมงหลังได้รับยาให้ดำเนินการรักษาผู้ป่วยตามปกติ ตามดุลพินิจของ แพทย์เจ้าของไข้ หรือแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย และพิจารณาปรับยาตามความเหมาะสม ของ สถานการณ์

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ทีมผู้วิจัยเองเก็บข้อมูล และขอความร่วมมือจากแพทย์และพยาบาลในหอบริบาลผู้ป่วยหนัก ดึงกล่าวลงบันทึกผลอัตราการเต้นของหัวใจ ก่อนและหลังจากได้รับยา ณ เวลาต่างๆ และขอเน้นให้ระมัดระวังเรื่องสายติด lead EKG หลุด

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การสรุปข้อมูล

- ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจที่ ชั่วโมงต่างระหว่าง 2 กลุ่ม
- ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นการใช้ยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin เปรียบเทียบกับที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา amiodarone เพียงอย่างเดียว

การนำเสนอข้อมูล

- ตารางเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม
- ใช้กราฟเชิงเส้น โดยแกนตั้งเป็นค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจ แกนนอนเป็นเวลาที่ผ่านมา หลังได้รับยา เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม
- ใช้แผนภูมิแท่งแสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

การทดสอบสมมติฐาน

- เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจ หลังได้รับยาไป 8 ชั่วโมงระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม โดยใช้ unpaired t – test
- เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจ หลังได้รับยาไป ณ ชั่วโมงต่างๆระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม โดยใช้ unpaired t – test

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

- เนื่องจากในกลุ่มที่ได้รับ amiodarone เพียงอย่างเดียว อาจมีอัตราการเต้นของหัวใจที่เร็วอยู่ได้ ซึ่งจะเกิดผลเสียต่อผู้ป่วยถ้าปล่อยไว้นาน ดังนั้นแนวทางแก้ไขจึงออกแบบการวิจัยให้สามารถเพิ่มยา amiodarone อีก 150 มิลลิกรัม ที่เวลา 2 ชั่วโมงได้ ถ้าอัตราการเต้นของหัวใจยังมากกว่า 140 ครั้ง / นาที
- เนื่องจากทั้ง 2 ชนิดมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงและพิษขึ้นได้ การศึกษาครั้งนี้ไม่คัดเลือกผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไตผิดปกติหรือการทำงานของตับผิดปกติ ดังนั้นโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรงจึงมีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อย เนื่องจากอาการข้างเคียงเหล่านี้มักเกิดจากการได้รับยาในปริมาณมากและให้ติดต่อกันหลายวัน อย่างไรก็ตามได้ออกแบบ record form ที่ต้องประเมินอาการดังกล่าวที่อาจจะเกิดขึ้น และผู้ป่วยได้รับการดูแลอยู่ในหอบริบาลผู้ป่วยหนักและพร้อมที่จะได้รับการแก้ไข ถ้าหากเกิดเหตุไม่พึงประสงค์ดังกล่าว
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน thromboembolism ได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีระยะเวลาเริ่มต้นเป็นมาไม่นานเกินกว่า 48 ชั่วโมง (acute atrial fibrillation)

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

- การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ส่วนใหญ่อยู่ในภาวะวิกฤต ดังนั้นลักษณะผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มศึกษาอาจมีลักษณะแตกต่างกันได้พอสมควร ถึงแม้จะออกแบบการวิจัย โดยการสุ่มที่ดี
- มีปัจจัยอื่นๆ อีกหลายปัจจัยที่กระตุ้นให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น ทำให้รบกวนการประเมินประสิทธิภาพ จากยา อย่างไรก็ตามได้ออกแบบบันทึก (record form) ที่ต้องประเมินหาปัจจัยกระตุ้นต่างๆ ที่จะค้นหาและให้การแก้ไขไปพร้อมกัน

- ผู้ป่วยบางราย ขณะได้รับการรักษา อาจมีจังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นจังหวะปกติ (sinus rhythm) ภายในเวลา 8 ชั่วโมง ซึ่งทำให้ต้องใช้ค่าอัตราการเต้นของหัวใจในขณะที่เป็น sinus rhythm มาเป็นค่าเปรียบเทียบในการศึกษา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits + Application)

ถ้าสมมติฐานที่กำหนดเป็นจริง ก็สามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติเพื่อดูผู้ป่วย วิกฤตที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วจาก atrial fibrillation กลุ่มนี้ และในอนาคตก็อาจพิจารณา ทำการศึกษาต่อถึงขนาดของยาแต่ละชนิดที่เหมาะสมสำหรับคนไทยต่อไป

อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย (Obstacles)

- ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเกิด acute atrial fibrillation ได้ตลอดเวลา ซึ่งอาจเกิดขึ้นในช่วงนอกเวลา ราชการ โดยเฉพาะกลางคืน อาจทำให้เป็นอุปสรรคต่อที่วิจัยในการเก็บข้อมูล แต่แนวทาง แก้ไข โดยการสร้างแบบบันทึก (record form) ที่สามารถให้เจ้าหน้าที่พยาบาลในหอบริบาล ผู้ป่วยที่มีการผลัดเปลี่ยนเวรกันตลอด 24 ชั่วโมง สามารถบันทึกผลได้และสามารถเรียก ข้อมูลอัตราการเต้นของหัวใจจากเครื่อง monitor ที่ถูกบันทึกไว้ย้อนหลังมาวิเคราะห์ได้
- หอบริบาลผู้ป่วยหนักบางแห่งไม่มีโปรแกรมที่ติดตั้งไว้บันทึกอัตราการเต้นของหัวใจและไม่สามารถเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจมาให้ได้ผู้เก็บข้อมูลวิจัยจึงต้องทำการคำนวณค่าเฉลี่ย ใน 1 นาทีออกมาเอง ทำให้ไม่สะดวกและเกิดความคลาดเคลื่อนเรื่องเวลาได้เล็กน้อย
- การศึกษานี้มีอุปสรรคในการทำเป็น double blind เนื่องจากมีความยุ่งยากในการทำยา หลอก และเป็นยาที่พบอาการข้างเคียงได้บ่อย และต้องมีการเจาะเลือดเพื่อหาระดับ digoxin level ด้วย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาทั้งหมด

จากการคัดเลือกผู้ป่วยในหอบริบาลผู้ป่วยวิกฤตที่เข้าเกณฑ์การศึกษามีจำนวนทั้งหมด 42 ราย เป็นผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 39 รายที่เหลือ 3 รายเป็นผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า หลังจากทำการสุ่มได้แบ่งผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาamiodarone อย่างเดียวจำนวน 21 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาamiodarone ร่วมกับยา digoxin จำนวน 21 รายเท่ากัน โดยต่อไปนี้จะเรียกกลุ่มที่ได้รับยา amiodarone อย่างเดียวว่า กลุ่มที่ 1 และ เรียกกลุ่มที่ได้รับยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin ว่ากลุ่มที่ 2

เมื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของประชากรและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 6 แล้วผลปรากฏว่าลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ใกล้เคียงกัน โดยมีลักษณะดังนี้

1. อายุ อายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันคือ 69.3 ± 14.7 ปี และ 70.3 ± 11.4 ปี ซึ่งจะเห็นว่าเป็นกลุ่มอายุผู้สูงอายุ
2. เพศ เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง อัตราส่วนประมาณ 2 ต่อ 1 ทั้ง 2 กลุ่ม
3. กลุ่มที่ 2 มี body mass index (BMI) น้อยกว่ากลุ่มที่ 1 เล็กน้อย
4. สัดส่วนของโรคประจำตัวในแต่ละกลุ่มได้แสดงเปรียบเทียบกันดังในตารางที่ 7
 - 4.1 โรคเบาหวาน ในกลุ่มที่ 1 จะมีผู้ป่วยเป็นเบาหวาน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 33 ของ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ในขณะที่ กลุ่มที่ 2 มีผู้ป่วยจำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 5 ที่ โรคเบาหวานร่วมด้วย
 - 4.2 โรคความดันโลหิตสูง โรค coronary artery disease และ โรคปอดเรื้อรัง ใน กลุ่มที่ 1 สูงกว่า กลุ่มที่ 2 เล็กน้อย
 - 4.3 โรคประจำตัวอื่นๆ ดังแสดงในตาราง สัดส่วนใน 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน

5. APACHE II เมื่อเปรียบเทียบความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยประเมินจากค่าเฉลี่ย APACHE II Score (Acute physiologic and chronic health evaluation score) พบว่ามีความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วยใกล้เคียงกัน
6. ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาเริ่มต้นก่อนการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่มที่ 2 ค่าสูงกว่ากลุ่มที่ 1 อยู่ ประมาณ 6 ครั้งต่อนาที แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
7. ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตทั้งชนิด ซิสโตลิกและไดแอสโตลิก ที่เวลาเริ่มต้นก่อนได้ยาในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันจะต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยา amiodarone เพียงอย่างเดียว แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน
8. ข้อมูลพื้นฐานของค่าชีวเคมีในเลือดของ 2 กลุ่มนั้นแสดงในตารางที่ 8
ระดับฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต ระดับ creatinine ระดับ Potassium ระดับ bicarbonate ระดับ calcium ระดับ magnesium ระดับ pH ในเลือด ค่าเปอร์เซ็นต์ฮีโมโกลบิน ออกซิเจนในเลือดและระดับฮอร์โมนไทรอยด์ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จะมีค่าที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ ค่า serum sodium และ chloride ($p=0.04$ และ 0.02 ตามลำดับ) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยาเหมือนกันจะมีค่าสูงกว่าซึ่งไม่น่าจะมีผลกระทบทางคลินิก (clinical significant) เนื่องจากทั้ง 2 ค่า ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติอยู่
9. จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดในกลุ่มที่ 2 มีมากกว่า กลุ่มแรก โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทาง cardiothoracic surgery 2 ราย ผ่าตัดทั่วไป 8 ราย รวม 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 48 ส่วนในกลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด 6 ราย ซึ่งเป็นการผ่าตัดที่ไม่ใช่ cardiothoracic surgery ทั้งหมด (คิดเป็นร้อยละ 29)
10. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ atrial fibrillation มีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้นใน 2 กลุ่มนั้น ใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 9 มีข้อแตกต่างกันของปัจจัยด้าน ischemia (กลุ่มที่ 1 มากกว่า กลุ่มที่ 2 19 % เทียบกับ 5 %) และปัจจัยด้านการอักเสบหรือติดเชื้อกลุ่มที่ 2 มากกว่า กลุ่มที่ 1 (48 % เทียบกับ 29 %)

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

	แบ่งกลุ่มตามยาที่ได้รับ		P-value
	amiodarone (n=21)	amiodarone + digoxin (n=21)	
อายุ (ปี)	69.3±14.7	70.29±11.4	0.81
เพศชาย (จำนวน)(%)	14 (67%)	15 (71%)	
ส่วนสูง(ซ.ม)	160.5±7.9	158.4±6.5	0.44
น้ำหนัก(ก.ก.)	58.5±9.0	55.6±11.4	0.45
body mass index (ก.ก/ม ²)	22.5±2.7	21.0±6.2	0.42
APACHE II score	17.4±3.8	18.3±1.9	0.37
HR เริ่มต้นก่อนได้ยา (ครั้ง/นาที)	134.7±21.7	140.7±16.2	0.37
systolic BP เริ่มต้น (ม.ม.ปรอท)	122.1±21.3	113.3±22.2	0.19
diastolic BP เริ่มต้น (ม.ม.ปรอท)	75.2±16.3	70.2±15.6	0.32

ตารางที่ 7 แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม

	amiodarone (n=21)	amiodarone + digoxin (n=21)	P value
Underlying or comorbid disease	21 (100%)	18 (80%)	
DM	7 (33%)	1 (5%)	0.049
HT	11 (52%)	7 (33%)	0.35
Coronar artery disease			0.34
without CAG	5 (24%)	2 (10%)	
CAG without revascularization	0	1 (5%)	
CAG with revascularization	7 (33%)	5 (24%)	
Valvular heart disease	0	2 (10%)	0.46
Cardiomyopathy	1 (5%)	0	1.0
CHF			0.78
Fc III	2 (10%)	3 (14%)	
Fc IV	3 (14%)	4 (19%)	
Pericardial dis.	0	1 (5%)	1.0
Chronic lung dis include PE	7 (33%)	5 (24%)	0.23
Previous History of TIA.	1 (5%)	0	1.0
Previous History of tachyarrhythmia	6 (29%)	6 (29%)	1.0
Malignancy			0.22
Hematologic	3 (14%)	1 (5%)	
Non-hematologic	6 (29%)	4 (19%)	
Hyperthyroid	0	0	1.0

ตารางที่ 8 แสดงค่าวิเคราะห์ทางชีวเคมี และตรวจสอบพิเศษระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

	amiodarone (n=21)	amiodarone + digoxin (n=21)	P- value
Hb(g/dl)	12.2±2.0	12.3±1.95	0.87
Hct (%)	36.5±5.8	36.8±5.6	0.87
BUN(mg/dl)	30.7±30.3	25.2±13.7	0.45
Serum Cr(mg/dl)	1.3±0.6	1.3±0.7	0.91
Sodium(meq/l)	138.0±6.2	141.6±4.9	0.04
Potassium(meq/l)	4.0±0.5	3.7±0.5	0.13
Chloride(meq/l)	101.8±6.2	106.5±7.3	0.03
Bicarbonate(meq/l)	22.1±5.1	20.2±6.1	0.29
Calcium(mg/dl)	8.9±0.9	9.3±0.7	0.11
Magnesium(mg/dl)	0.9±0.3	0.93±0.4	0.33
PH	7.35±0.1	7.38±0.1	0.66
Oxygen sat.(%)	96.1±2.4	95.7±4.6	0.7
free T3(ng/dl)	1.77±0.7	1.67±1.0	0.72
free T4(mcg/dl)	1.19±0.35	1.53±1.3	0.29
TSH(mcU/ml)	1.67±1.5	1.81±1.5	0.77
LVEF (%)	51.0±14.3	51.0 ± 11.1	0.99
LA size (mm)	35.5±10.5	37.3±4.4	0.49

ตารางที่ 9 แสดงปัจจัยส่งเสริมการเกิด AF หรือทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้นระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

	amiodarone (n=21)	amiodarone + digoxin (n=21)	P value
Surgery	6(29%)	10(48%)	0.19
CVT	0	2	
Non CVT	6	8	
Inotropic drug	5(24%)	6(29%)	1.0
Precipitating factor			
Hypoxia	5 (24%)	6 (29%)	1.0
Hypercarbia	5 (24%)	4 (19%)	1.0
Electrolyte Imbalance	1 (5%)	0	1.0
Acid-base Disturbance	4 (19%)	3 (14%)	1.0
CHF	1 (5%)	2 (10%)	0.73
Ischemia	5 (24%)	7 (33%)	0.34
Pericarditis	0	2 (10%)	0.46
Infection + fever	6 (29%)	10 (48%)	0.19
Anemia	5 (24%)	10 (48%)	0.15

11. ปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละกลุ่มดังนี้

11.1 ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับยาตามปริมาณที่กำหนดใน 8 ชั่วโมงคือ 570 มิลลิกรัม จำนวน 19 ราย (คิดเป็นร้อยละ 90) โดยทุกรายได้รับยาครบกำหนดที่กำหนด แต่มี 2 รายต้องได้รับการเติมยาเพิ่มอีกที่เวลา 2 ชั่วโมงอีก 150 มิลลิกรัมเนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจยังมากกว่า 140 ครั้งต่อนาที คิดเป็นค่าเฉลี่ยของปริมาณยา amiodarone ที่ได้รับใน 8 ชั่วโมงเท่ากับ 584.2 มิลลิกรัม

11.2 กลุ่มที่ 2 เมื่อวิเคราะห์ถึงปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับในกลุ่มนี้นั้น มีดังนี้

11.2.1 ในส่วนของยา amiodarone มี ผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (คิดเป็นร้อยละ 76.2) ได้รับยา amiodarone ครบตามขนาดที่กำหนดใน 8 ชั่วโมง

ผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 19) ได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่กำหนด เนื่องจากต้องหยุดการให้ยาเนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจช้าลงมากกว่า 60 ครั้งต่อนาที คิดเป็นค่าเฉลี่ยของปริมาณ amiodarone ยาที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับใน 8 ชั่วโมง เท่ากับ 544.3 มิลลิกรัม

11.2.2 ในส่วนของยา digoxin มี

ผู้ป่วยจำนวน 20 ราย (คิดเป็นร้อยละ 95) ได้รับยา digoxin ครบตามขนาดที่กำหนดใน 8 ชั่วโมง (0.75 มิลลิกรัม)

มีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 5) ได้รับยาไม่ครบตามกำหนด(ได้รับยาน้อยกว่า 0.75 มิลลิกรัมใน 8 ชั่วโมง) เนื่องจากมีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที คิดเป็นค่าเฉลี่ยของปริมาณยาที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับใน 8 ชั่วโมงเท่ากับ

0.73 มิลลิกรัม

หลังจากเริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วยตาม protocol แล้วก็มีการติดตามบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจ

ที่ 15 , 30 นาที และ ทุกชั่วโมงจนครบ 8 ชั่วโมงดังแสดงผลในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 อัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาต่างๆหลังจากเริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วย

	Amiodarone	Std. Deviation	Amiodarone +Digoxin	Std. Deviation
(ครั้งต่อนาที)				
HR เริ่มต้นก่อนได้ยา	134.7	21.6	140.6	16.2
HR หลังได้ยา 15 นาที	122.6	22.8	130.7	22.2
HR หลังได้ยา 30 นาที	118.2	24.2	123.5	21.7
HR หลังได้ยา 1 ชม.	118.4	25.1	122.4	20.9
HR หลังได้ยา 2 ชม.	114.5	32.0	118.1	22.7
HR หลังได้ยา 3 ชม.	104.9	27.5	109.7	30.0
HR หลังได้ยา 4 ชม.	105.0	26.0	102.8	28.8
HR หลังได้ยา 5 ชม.	103.7	27.4	96.3	31.8
HR หลังได้ยา 6 ชม.	101.7	28.0	89.6	28.2
HR หลังได้ยา 7 ชม.	97.3	26.6	90.6	28.5
HR หลังได้ยา 8 ชม.	95.4	26.6	91.5	25.4

เมื่อวิเคราะห์ผลได้ดังนี้

1. กลุ่มที่ 1 ยา amiodarone ที่บริหารทางหลอดเลือดดำในขนาดดังกล่าวแก่ผู้ป่วยสามารถควบคุมอัตราการเต้นหัวใจให้ลดลงมาได้จากค่าเฉลี่ยที่เวลาตั้งต้น 134.7 ± 21.7 ครั้งต่อนาที มาเป็น 95.4 ± 26.6 ครั้งต่อนาที ที่เวลา 8 ชั่วโมง คิดเป็น 29% ที่ลดลงจากอัตราการเต้นของหัวใจ ณ เวลาเริ่มต้น หรือสรุปว่ายา amiodarone เพียงชนิดเดียวมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้ 29% ณ เวลา 8 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 11

2. กลุ่มที่ 2 ยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำตามขนาดที่กำหนด สามารถควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ลดลงมาได้จากค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาตั้งต้น 140.7 ± 16.2 ครั้งต่อนาที มาเป็น 91.5 ± 25.4 ครั้งต่อนาที ที่เวลา 8 ชั่วโมง คิดเป็น 35 % ที่ลดลง จากอัตราการเต้นของหัวใจ ณ เวลาเริ่มต้น หรือสรุปว่า ยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้ 35 % ณ เวลา 8 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 11
3. เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 2 กลุ่ม พบว่า ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจ ณ เวลา 8 ชั่วโมงจากการได้รับยา amiodarone ร่วมกับ digoxin (91.5 ± 25.4 ครั้งต่อนาที) มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา amiodarone เพียงอย่างเดียว (95.4 ± 26.6 ครั้งต่อนาที) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.64$) ดังแสดงในตารางที่ 12
4. เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยวิธีเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจที่เปลี่ยนแปลงไป (ค่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาตั้งต้น ลบ ด้วยค่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมง) พบว่ากลุ่ม 1 ลดลงมาได้คิดเป็นค่าเฉลี่ยเท่ากับ 39.3 ± 20.88 ครั้งต่อนาที ในขณะที่กลุ่ม 2 ลดลงมาได้คิดเป็นค่าเฉลี่ยเท่ากับ 48.6 ± 15.1 ครั้งต่อนาที แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.11$) ดังแสดงในตารางที่ 14
5. ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจ ณ เวลาต่าง ๆ ทุกชั่วโมงโดยเริ่มตั้งแต่ เวลา 15 นาที 30 นาที 1 ถึง 7 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 13 และกราฟที่ 1

ตารางที่ 11 แสดงประสิทธิภาพของยาในการลดอัตราการเต้นของหัวใจในแต่ละกลุ่ม

	HR เริ่มต้นก่อนได้ยา (ครั้งต่อนาที)	HR หลังได้ยา 8 ชม. (ครั้งต่อนาที)	P-Value
amiodarone	134.7 ± 21.7	95.4 ± 26.6	<0.001
amiodarone + digoxin	140.7 ± 16.2	91.5 ± 25.4	<0.001

ตารางที่ 12 แสดงประสิทธิภาพของยาเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม

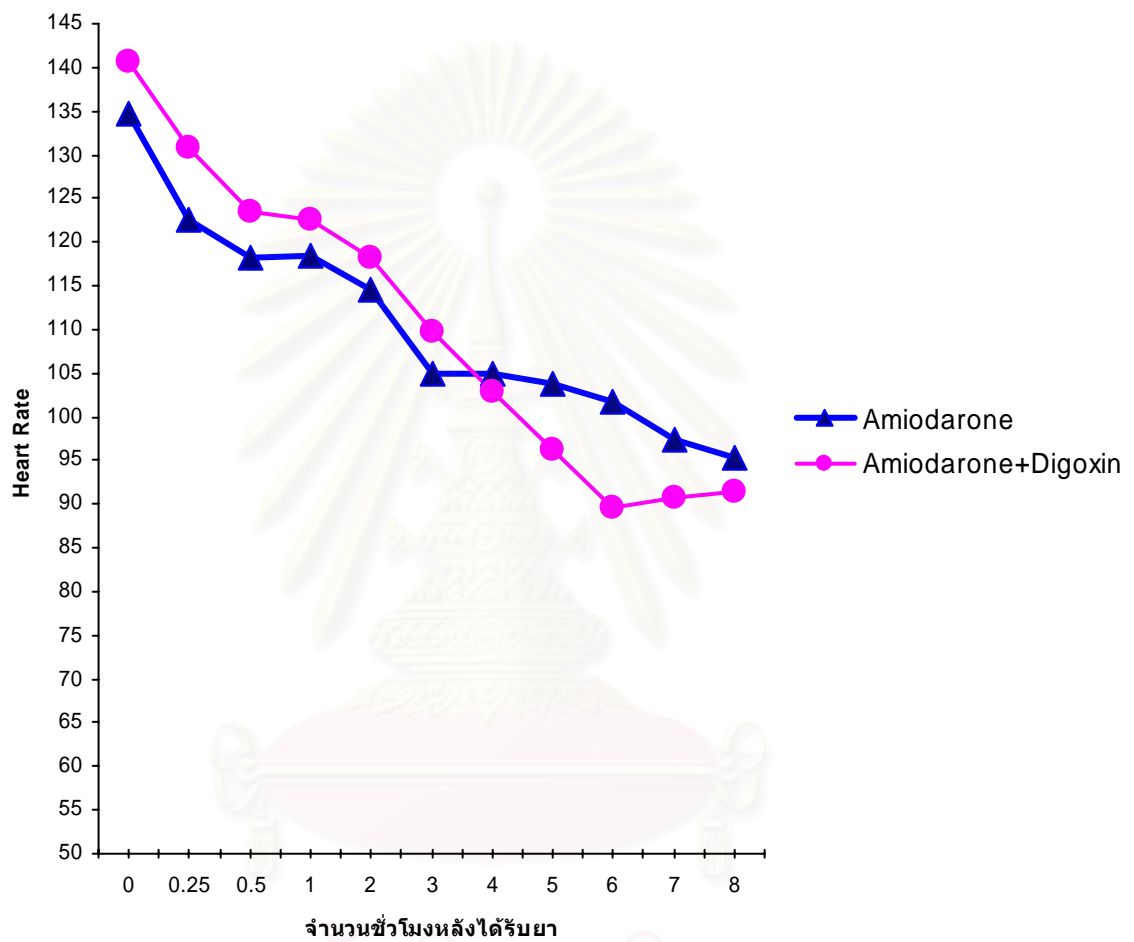
	Amiodarone	Amiodarone+Digoxin	P-Value
HR หลังได้ยา 8 ชม. (ครั้งต่อนาที)	95.3 ± 26.6	91.5 ± 25.4	0.64

6. ถ้ามาพิจารณาประสิทธิภาพของยาในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ได้เป้าหมายที่ต่ำกว่า 100 ครั้งต่อนาที ซึ่งถือว่ามีประโยชน์ในทางคลินิก (clinical significant) พบว่า ที่เวลา 8 ชั่วโมง กลุ่ม 2 มีจำนวนผู้ป่วย 15 ราย (คิดเป็นร้อยละ 71) ในขณะที่ กลุ่ม 1 มีจำนวน 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 62) ดังแสดงในกราฟ Kaplan meier curve ที่ 2 ซึ่งเมื่อทดสอบทางสถิติด้วย Log rank test ไม่แตกต่างกับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.54$)

ตารางที่ 13 แสดงค่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาต่างของ 2 กลุ่มเปรียบเทียบกัน

	Amiodarone	Amiodarone+Digoxin	P-Value
HR เริ่มต้นก่อนได้ยา	134.7 ± 21.6	140.6 ± 16.2	.32
HR หลังได้ยา 15 นาที	122.6 ± 22.8	130.7 ± 22.2	.26
HR หลังได้ยา 30 นาที	118.2 ± 24.2	123.5 ± 21.7	.46
HR หลังได้ยา 1 ชม.	118.4 ± 25.1	122.4 ± 20.9	.57
HR หลังได้ยา 2 ชม.	114.5 ± 32.0	118.1 ± 22.7	.67
HR หลังได้ยา 3 ชม.	104.9 ± 27.5	109.7 ± 30.0	.59
HR หลังได้ยา 4 ชม.	105.0 ± 26.0	102.8 ± 28.8	.80
HR หลังได้ยา 5 ชม.	103.7 ± 27.4	96.3 ± 31.8	.42
HR หลังได้ยา 6 ชม.	101.7 ± 28.0	89.6 ± 28.2	.18
HR หลังได้ยา 7 ชม. (ครั้งต่อนาที)	97.3 ± 26.6	90.6 ± 28.5	.44

กราฟที่ 1 แสดงตารางแสดงค่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาต่างๆของ 2 กลุ่ม



สถาบันนวัตยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

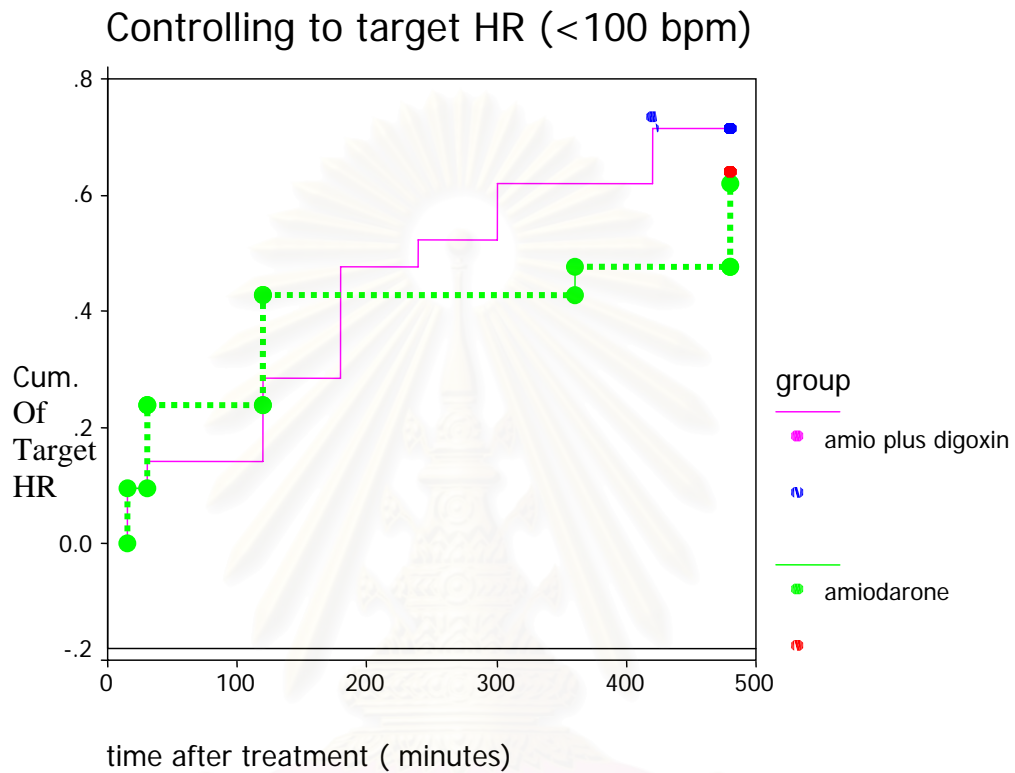
ตารางที่14 แสดงประสิทธิภาพของยาโดยประเมินจากค่าเฉลี่ยความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงระหว่าง 2 กลุ่ม

	Amiodarone	Amiodarone+Digoxin	P-Value
ค่าเฉลี่ยของHRที่เปลี่ยนแปลงไป			
จากค่าเริ่มต้น (ครั้งต่อนาที)	39.3 ± 20.8	48.6 ± 15.1	0.11

ตารางที่ 15 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็น sinus rhythm (conversion) เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม

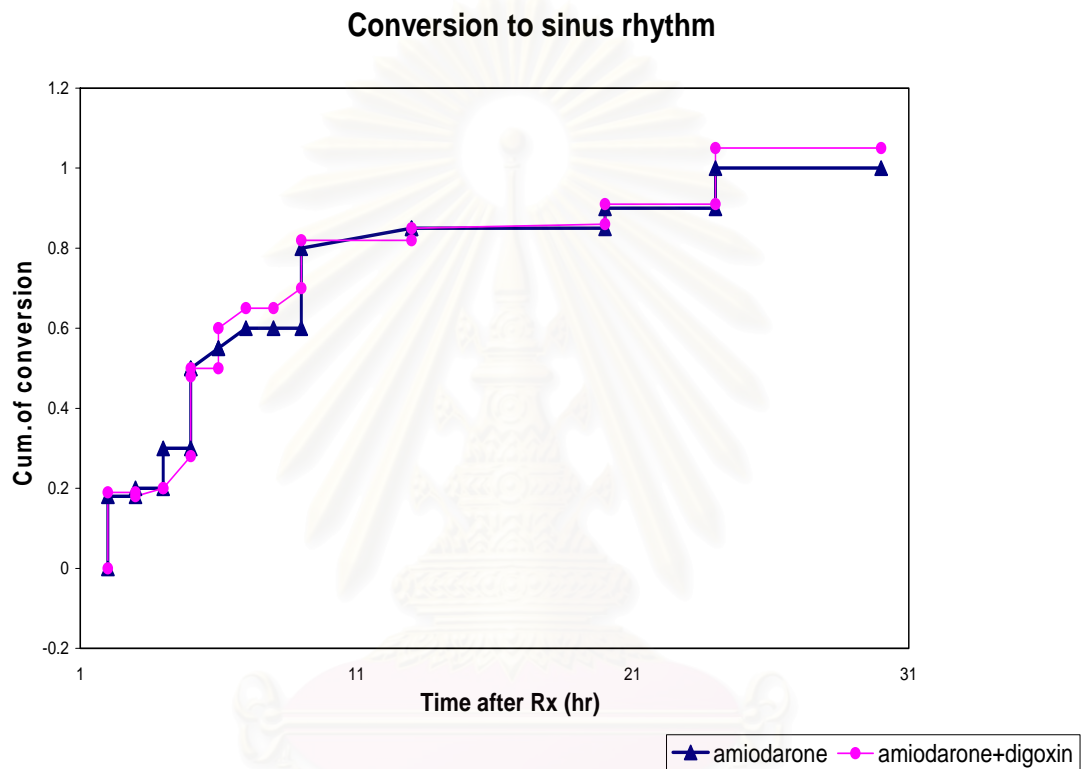
	กลุ่มผู้ป่วยแบ่งตามชนิดยาที่ได้รับ	
	amiodarone	amiodarone + digoxin
การ convert กลับมาเป็น sinus rhythm		
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ convert ภายใน 24 hr	6	7
จำนวนผู้ป่วยที่convert ภายใน 24 hr	15 (71.6%)	14 (67.7%)

กราฟ Kaplan meier curve ที่ 2 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจถึงเกณฑ์เป้าหมาย (น้อยกว่า 100 ครั้งต่อนาที) เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราฟ Kaplan meier curve ที่ 3 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็น sinus rhythm (conversion) เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

7. ผลของยาต่อการ cardioversion กลับมาเป็น sinus rhythm ของยา 2 กลุ่มพบว่า
- กลุ่มที่ 1 มีผู้ป่วยที่กลับมาเป็น sinus rhythm ใน 24 ชั่วโมงมีจำนวน 15 คน คิดเป็น 71.6 % ส่วนกลุ่มที่ 2 พบว่ามีการกลับมาเป็น sinus rhythm ใน 24 ชั่วโมงจำนวน 14 ราย คิดเป็น 67.7% เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=1.0$) ดังแสดงในตารางที่ 15 และนำมาแสดงเป็นกราฟ Kaplan meier curve เพื่อดูผลของยาต่อการ conversion แบบสะสม จะแสดงดังกราฟที่ 3
8. ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยา amiodarone แสดงให้เห็นดังตารางที่ 16 และ กราฟ แห่งที่ 4
- กลุ่มที่ 1 เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 5 ราย (คิดเป็น 29 %) โดย 5 รายเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดความดันโลหิตต่ำขณะให้ยา ซึ่งเป็นเพียงช่วงระยะเวลาสั้น ๆ เท่านั้นและเมื่อแก้ไขด้วยการลดอัตราเร็วของการหยดยาและให้สารน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำชั่วคราวพบว่าสามารถทำให้ความดันโลหิตกลับดีขึ้นมาได้ และ 1 รายเกิด อาการหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบ
- ส่วนกลุ่มที่ 2 นั้นเกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 9 ราย (คิดเป็น 43%) โดยมี 1 ราย ที่มีทั้งอาการความดันโลหิตต่ำขณะให้ยาและอาการหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบ
- ผู้ป่วย 5 ราย เกิดความดันโลหิตต่ำซึ่งเป็นช่วงระยะเวลาสั้น ๆ เช่นเดียวกับกลุ่มที่ 1
- ผู้ป่วย 4 รายเกิดมีอัตราการเต้นของหัวใจช้ากว่า 60 ครั้งต่อนาที ซึ่งจัดให้เป็น bradyarrhythmia และหนึ่งในจำนวนนี้เกิดภาวะ complete heart block และมี junctional escape rhythm แทน แต่ไม่มีอาการเนื้อเยื่อขาดเลือด (poor tissue perfusion) หรือความดันโลหิตต่ำซึ่งแก้ไขด้วยการหยดยาที่ให้ทั้ง 2 ชนิดและฉีดยา atropine ขนาด 0.6 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำ หลังจากสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด แล้วพบว่าภาวะ complete heart block หายไปและต่อมาจังหวะการเต้นของหัวใจก็กลับมาเร็วกว่า 60 ครั้ง/นาทีตามเดิมและไม่กลับมาเป็น bradyarrhythmia อีก ผู้ป่วยที่มี bradyarrhythmia ที่เหลืออีก 3 ราย แก้ไขด้วยการหยดยาที่ให้ทั้ง 2 ชนิด และเฝ้าติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ซึ่งหลังจากหยดยาแล้วอัตราการเต้นของหัวใจก็เริ่มกลับมาเร็วขึ้น

มากกว่า 60 ครั้งต่อนาที โดยไม่มีรายใดต้องได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นสัญญาณไฟฟ้าหัวใจ (pace marker) เลย

ส่วนอาการข้างเคียงที่เกิดจากยา digoxin พบได้ 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 19) ดังแสดงในกราฟแท่งที่ 5 โดยทั้ง 4 รายนี้เป็น ผู้ป่วยเดียวกับที่มี bradyarrhythmia ข้างต้น โดยมีอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย 2 ราย มีอาการข้างเคียงระบบประสาทร่วมด้วย 1 ราย โดยค่าเฉลี่ยระดับยา digoxin ในเลือดที่ 8 ชั่วโมงมีค่าเท่ากับ 1.54 ng/dl ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่ต่างกับค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มนี้

9. ในการศึกษานี้มีจำนวน ผู้ป่วยที่ร่วมการศึกษาไปเสียชีวิตไป 2 ราย ทั้งนี้ไม่ได้เกิดจากอาการพิษของยาในการศึกษา โดย

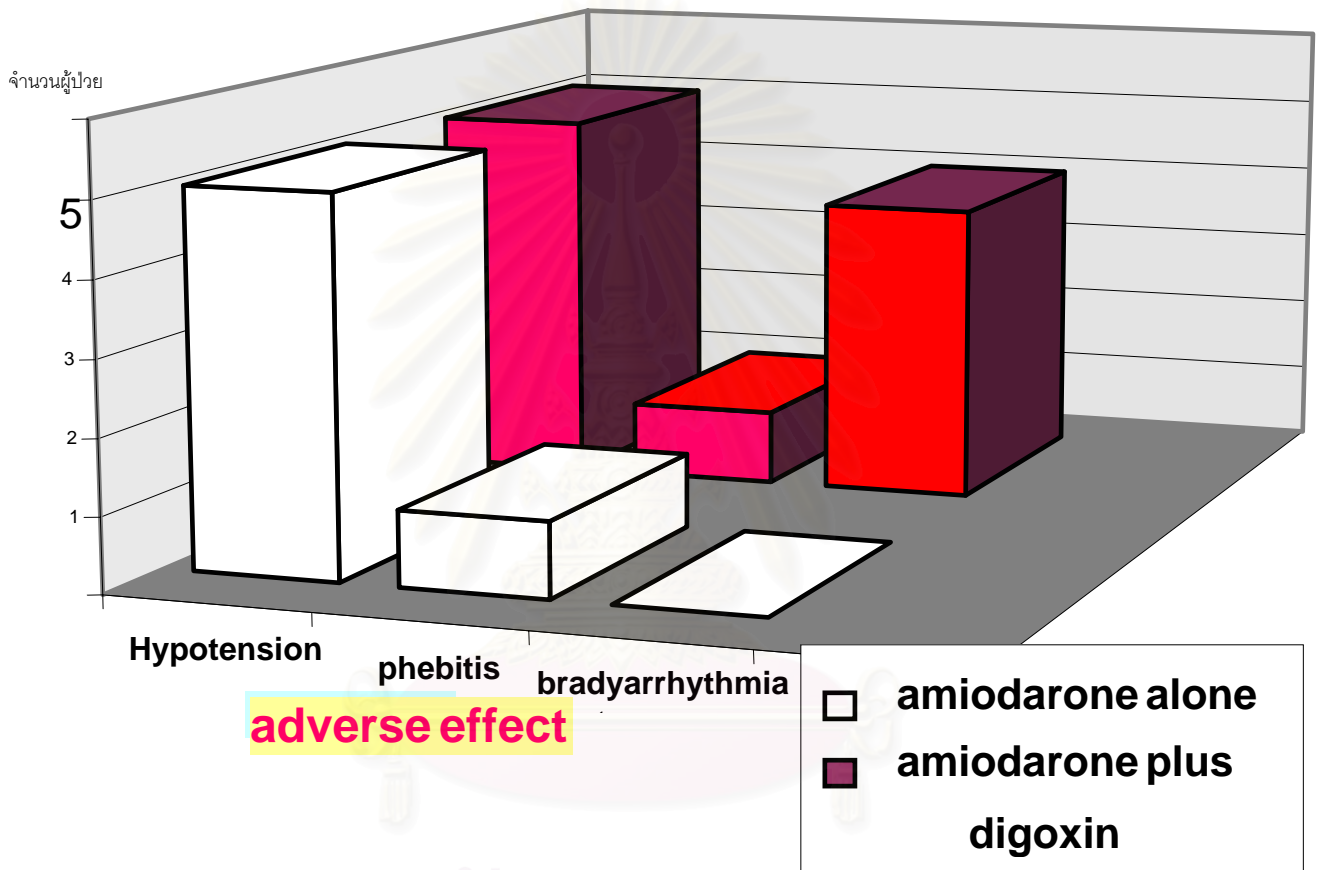
1 รายเสียชีวิตที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังได้รับยาเสียชีวิตเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงโดยผู้ป่วยป่วยด้วยโรค cholangiocarcinoma ร่วมกับมี ascending cholangitis ได้รับการผ่าตัด left lobe hepatectomy with hepaticojejunostomy หลังผ่าตัดยังมีภาวะติดเชื้อที่ดำเนินอยู่ และอาการทรุดลงทั้งที่ได้การรักษาทางยาเต็มที่แล้ว

อีก 1 ราย เสียชีวิตที่เวลา 10 ชั่วโมงหลังได้รับยาด้วยภาวะปอดอักเสบรุนแรงร่วมกับภาวะ ARDS

ตารางที่ 16 แสดง adverse effect ของยา amiodarone เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม

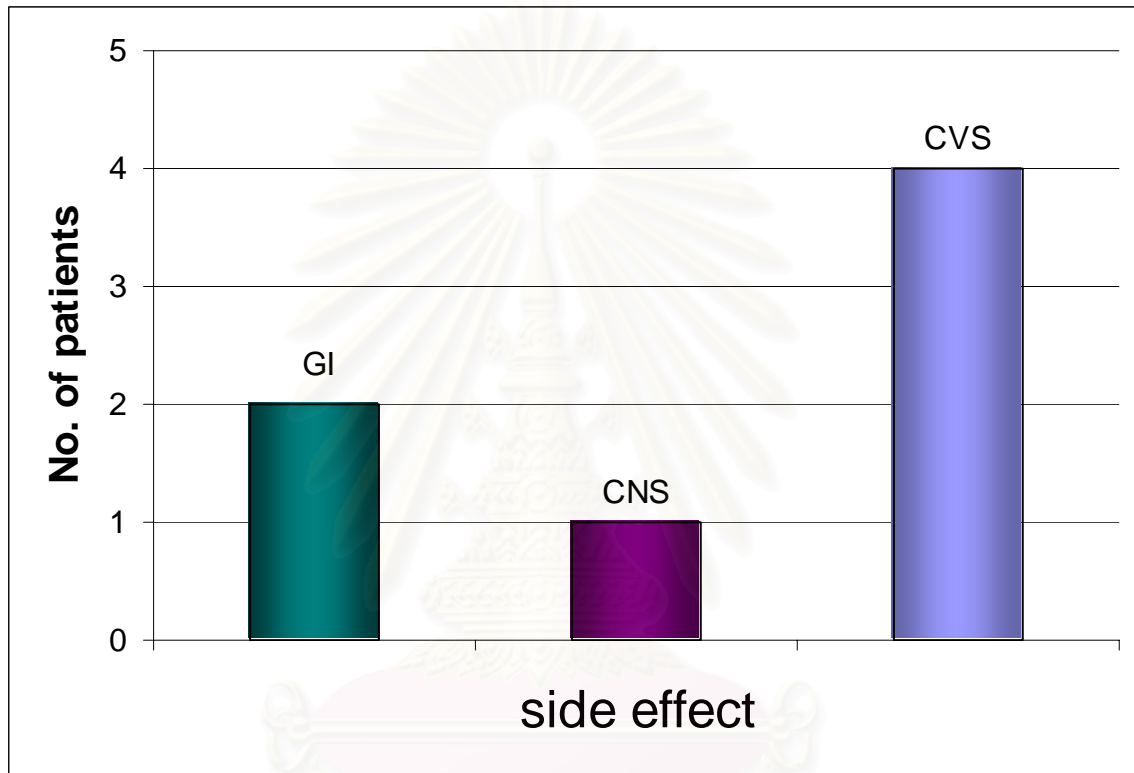
	Amiodarone	Amiodarone + digoxin	P value
Hypotension	5	5 (24%)	1.0
Pneumonitis	1	1 (5%)	1.0
Bradyarrhythmia จำนวน (%)	0	4 (19%)	0.05

กราฟที่ 4 แสดง adverse effect ของยา amiodarone เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม



สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราฟที่ 5 แสดง adverse effect ของยา digoxin ในกลุ่มที่ได้รับยารวมกัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

วิเคราะห์และบทสรุป

วิเคราะห์ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา 2 ชนิดร่วมกัน ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยวิกฤตที่ปัญหาของ acute atrial fibrillation เป็นหลัก ซึ่งนับว่ามีความสำคัญในเวชปฏิบัติเพราะที่ผ่านมา ยังไม่มีการศึกษาใดศึกษาประสิทธิภาพของยาในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในลักษณะนี้มาก่อน มีแต่ศึกษาถึงประสิทธิผลของการ conversion ด้วยยานี้เท่านั้น เมื่อวิเคราะห์ถึงประสิทธิผลของยา amiodarone จากการศึกษาพบว่า ยา amiodarone บริหารทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว (ยากลุ่มที่ 1) สามารถควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจที่ 8 ชั่วโมงได้ดี โดยสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้ 29% ของอัตราการเต้นหัวใจตั้งต้น ส่วนประสิทธิผลของยาในกลุ่มที่ 2 ซึ่งเป็นการให้ยาาร่วมกันสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้ 35% จากอัตราการเต้นของหัวใจตั้งต้น ซึ่งดูเหมือนจะลดลงได้ดีกว่ายากลุ่มที่ 1 แต่เมื่อนำมาเปรียบเทียบทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้วิธีเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นหัวใจที่เวลา 8 ชั่วโมง (mean heart rate) ปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.64$) และเนื่องจากผลกระทบจากการที่ประชากรศึกษาอาจมี baseline ที่ไม่เท่ากัน ของอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาเริ่มต้น ดังนั้นควรวิเคราะห์ทางสถิติโดยวิธีเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.11$) เช่นกัน

เมื่อวิเคราะห์ต่อไปถึงประสิทธิผลในด้านความเร็วของการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ลดลงจากกลุ่มที่ 2 ในช่วงเวลาก่อน 8 ชั่วโมงนั้นพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มที่ 2 นี้เริ่มต่ำกว่ากลุ่มที่ 1 ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 5 หลังได้รับยาไป โดยสังเกตได้จากเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจกับเวลาที่ผ่านไปหลังได้รับยา (กราฟที่ 1) เริ่มแยกออกจากกัน ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าเป็นเวลาที่ยา digoxin เริ่มออกฤทธิ์ แต่ต่อมาความเร็วของอัตราการลดลงจะเริ่มคงที่หลัง ชั่วโมงที่ 6 เป็นต้นไป ซึ่งสังเกตจากความชันของกราฟจะเริ่มคงที่ แสดงถึงเวลาที่ยากลุ่มที่ 2 ออกฤทธิ์

สูงสุด อย่างไรก็ตามความแตกต่างของ ค่าเฉลี่ยที่ 2 จุดนี้ไม่ชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value ที่ชั่วโมงที่ 5 และ 6 เท่ากับ 0.42 และ 0.18 ตามลำดับ)

เมื่อวิเคราะห์ต่อไปโดยใช้ค่าอัตราการเต้นของหัวใจที่น้อยกว่า 100 ครั้งต่อนาที เป็นเกณฑ์เป้าหมาย (target heart rate) ซึ่งเป็นค่าที่นำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่สามารถถึง target heart rate นั้น มีมากกว่ากลุ่มที่ 2 ในช่วง 4 ชั่วโมงแรก แต่หลังจากนั้น สัดส่วนในกลุ่มที่ 2 จะมีเพิ่มขึ้นมากกว่าดังแสดงในกราฟที่ 2 ซึ่งเป็นกราฟชนิด klapen meier curve และเมื่อทดสอบทางสถิติด้วยวิธี log rank test แล้วปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพในด้านการ conversion นั้น จะเห็นว่าทั้ง 2 กลุ่มมีประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 1.0) บ่งว่ายา digoxin ไม่มีผลต่อการ cardioversion ต่างไปจาก placebo ซึ่งเหมือนกับรายงานของต่างประเทศที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้(16,23) และยังคงแสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของยา amiodarone ต่อการ cardioversion ในคนไทยนั้น ใกล้เคียงกับคนต่างชาติ เช่นกัน

วิเคราะห์ในด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยาแบ่งเป็น อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา amiodarone และอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin ที่เกิดขึ้นเมื่อมียา amiodarone ร่วมด้วย เพราะตามทฤษฎีแล้ว ยา amiodarone ทำให้ระดับยา digoxin ในเลือดสูงขึ้น

จะเห็นว่านอกจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา amiodarone ที่พบเหมือนในกลุ่มแรก (hypotension , phlebitis)แล้วยังมี bradyarrhythmia เพิ่มขึ้นอีกปัญหาหนึ่ง

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin โดยตรงพบได้ 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 14) มีอาการของระบบทางเดินอาหาร และอาการของทางระบบประสาทส่วนกลาง (มึนงง เวียนศีรษะ)

ส่วน bradyarrhythmia ถือว่าเกิดจากผลร่วมกันของยา 2 ชนิด พบได้ร้อยละ 19

ในกลุ่มที่มีอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin นั้นค่าเฉลี่ยของระดับ digoxin ที่ 8 ชั่วโมง ในเลือดได้ เท่ากับ 1.52 ± 1.0 ng/ml ซึ่งยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่แตกต่างกับค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (1.40 ± 1.1 ng/ml) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p = 0.8) ซึ่งบ่งว่าอาการไม่พึงประสงค์ไม่สัมพันธ์กับระดับ digoxin ในเลือด และเมื่อวิเคราะห์ต่อไปถึงปัจจัยในกลุ่มนี้ที่อาจจะมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยขึ้น พบว่า อายุ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนน้ำหนักตัว และBMI ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดง

ในตารางที่ 17 ดังนั้น อายุที่มากจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา digoxin

ตารางที่ 17 แสดงปัจจัยที่อาจจะมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin

	กลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin	กลุ่มที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin	p value
อายุ	80.7 ± 9.4	67.8 ± 10.6	0.03
น้ำหนักตัว	48.7 ± 7.6	57.9 ± 11.7	0.17
BMI	20.3 ± 1.7	23.14 ± 3.4	0.19
digoxin level (ng/ml)	1.52 ± 1.0	1.40 ± 1.1	0.87

เมื่อวิเคราะห์ถึงผลของการศึกษาที่ออกมาในลักษณะที่ว่าประสิทธิภาพจากการให้ยา 2 ชนิดร่วมกันไม่ได้เพิ่มขึ้นนั้น เราอาจมองว่ามีความเป็นไปได้ 2 ประการ ดังนี้

ประการแรก ยา digoxin ที่ให้ร่วมเข้าไปนั้นไม่ได้ทำให้ประสิทธิภาพในด้านการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจริง ซึ่งเหตุผลที่นำมาอธิบายมีความเป็นไปได้ว่าเกิดเนื่องมาจาก ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยภาวะวิกฤต ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ล้วนอยู่ในภาวะ hyper-adrenergic state ทำให้ยา digoxin ที่ให้ร่วมเข้าไปด้วยนั้นออกฤทธิ์ได้ไม่เต็มที่ ประกอบกับมีผู้ป่วยบางส่วนได้รับยา inotropic drug ร่วมด้วย (ประมาณ 30%)

ประการที่ 2 คือ ยา digoxin ที่ให้ร่วมเข้าไปนั้นไม่มีผลทำให้ประสิทธิภาพในด้านการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจดีขึ้นจริงแต่มีปัจจัยด้านอื่นๆที่อาจมีผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มในการศึกษานี้ ได้แก่

1. ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกัน 2 ชนิด (กลุ่มที่ 2) มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา inotropic drug มากกว่า กลุ่มที่ได้ยา amiodarone เพียงอย่างเดียว เล็กน้อย (29% เทียบกับ 24%) แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=1.0)
2. ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจำนวนมากกว่า อีกกลุ่มหนึ่ง (48% เทียบกับ 29%) แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p=0.19)

3. ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่มีการอักเสบติดเชื้อ และภาวะไข้ มากกว่า อีกกลุ่มหนึ่ง (48% เทียบกับ 29%) แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.19$)

4. ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะช็อค มากกว่า อีกกลุ่มหนึ่ง (48% เทียบกับ 24%) แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.15$)

จากปัจจัยต่างๆที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้น จะเห็นได้ว่าถ้านำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติก็ไม่พบว่ามีความแตกต่างที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามเมื่อรวมปัจจัยต่างๆเข้ามามีการพิจารณาร่วมกันก็อาจจะทำให้มีนัยสำคัญทางสถิติขึ้นได้ ซึ่งนับว่าเป็นข้อจำกัดประการหนึ่งของการศึกษานี้เพราะยังมีผู้ป่วยที่นำเข้ามาศึกษาไม่มากพอ

ข้อจำกัดในการทำวิจัยในครั้งนี้มีดังนี้

1. new onset atrial fibrillation ที่พบในการศึกษานี้ จากประวัติแล้วเราไม่สามารถแยกกลุ่มที่เป็น chronic paroxysmal atrial fibrillation ออกไปได้ทั้งหมดเพราะบางคนไม่มีอาการแสดงมาก่อนถ้าไม่ได้ทำ EKG พิสูจน์ในขณะนั้น ซึ่งก็เหมือนกับในทางเวชปฏิบัติจริง

2. ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มถึงแม้ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจที่เวลาตั้งต้นจะไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แต่อาจยังมีความไม่เท่าเทียมกันได้บ้างเนื่องจากค่า standard deviation ค่อนข้างที่จะกว้าง แสดงถึงข้อมูลมีการกระจายจากค่าเฉลี่ยมาก ทำให้การเปรียบเทียบตัวแปรดังกล่าวระหว่าง 2 กลุ่มโดยใช้ค่าเฉลี่ยมาเป็นตัวแทนในการเปรียบเทียบจึงไม่ดีนัก

3. ถึงแม้ baseline characteristic ที่เริ่มต้นของผู้ป่วยจะใกล้เคียงกัน แต่การศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบอีกครั้งที่ 8 ชั่วโมงซึ่งเป็นจุดที่นำค่าตัวแปร (อัตราการเต้นของหัวใจ) มาเปรียบเทียบ ดังนั้นอาจมีความแตกต่างกันของลักษณะผู้ป่วยในระหว่างกลุ่ม เนื่องจากเป็นผู้ป่วยภาวะวิกฤตมีการเปลี่ยนแปลงของอาการและปัจจัยกระตุ้นได้ตลอดเวลาและยากต่อการควบคุมให้ใกล้เคียงกันได้

4. การติดตามผู้ป่วยมีระยะเวลาจำกัดคือ 24 ชั่วโมง ดังนั้นจึงไม่ทราบข้อมูลในด้าน การกลับมามีอาการเต้นหัวใจเร็วขึ้นอีก (rebound effect) ของแต่ละกลุ่ม รวมทั้งการ conversion หลัง 24 ชั่วโมงไปแล้ว

5. การศึกษานี้ไม่ได้เป็น double blind study ดังนั้นจึงอาจเกิดอคติระหว่างการศึกษานี้ได้

บทสรุป

จากผลการศึกษาที่ออกมาสรุปได้ว่าการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน ระหว่าง amiodarone กับ digoxin บริหารทางหลอดเลือดดำนั้น ประสิทธิภาพในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจทั้งในด้านปริมาณที่ลดและอัตราความเร็วในการลด ตลอดจนการปรับจังหวะให้กลับสู่ sinus rhythm (conversion) นั้น ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีไปกว่าการใช้ยา amiodarone เพียงอย่างเดียว แต่กลับเพิ่มอาการข้างเคียงโดยเฉพาะในด้าน bradyarrhythmia ให้มากขึ้น

ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ดังนี้

1. เนื่องจากข้อสรุปจากการศึกษาในครั้งนี้ บ่งว่าประสิทธิภาพของการใช้ยา amiodarone ร่วมกับยา digoxin ไม่ได้ดีกว่า ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา 2 ชนิดดังกล่าวร่วมกันในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ atrial fibrillation ชนิดเฉียบพลัน แต่ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ ก็ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเพราะมีโอกาสเกิด bradyarrhythmia เพิ่มมากขึ้นได้
2. จากผลการศึกษานี้เป็นการยืนยันถึงประสิทธิภาพของยา amiodarone ที่สามารถมาประยุกต์ใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (acute ventricular rate control) ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย แทนที่ยา digoxin ที่นิยมใช้อยู่ในปัจจุบัน
3. จากผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin นั้น มีระดับยา digoxin ในเลือดที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นการยืนยันว่า ภาวะไม่พึงประสงค์จากยา digoxin ไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ดังนั้นในทางปฏิบัติการเจาะระดับยาในเลือดเพื่อวินิจฉัยภาวะ digitalis intoxication นั้น จึงไม่ช่วยในการวินิจฉัย ดังนั้นในทางปฏิบัติที่ถูกต้องเราต้องเฝ้าระวังอาการและอาการแสดงทางคลินิกจึงจะเป็นการเหมาะสม

การศึกษานี้มีประโยชน์ที่อาจนำไปสู่การวิจัยต่อไปในอนาคตดังนี้

1. ทำการศึกษากับผู้ป่วยย่อยบางกลุ่มที่อาจตอบสนองดีต่อการให้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันโดยไม่เกิดผลข้างเคียงจากยาตามมา เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้สูงอายุ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ left ventricular function หรือมีภาวะ heart failure กลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจตั้งต้นที่สูงมาก
2. ศึกษาถึงยาที่มีประสิทธิภาพมากกว่าamiodaroneทั้งในด้านการเป็นpharmacological cardioversionและความคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงเช่นยาตัวใหม่ในกลุ่ม antiarrhythmic drug class III



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Artucio H,Pereira M.Cardiac arrhythmias in critically ill patients:epidemiologic study.
Crit Care Med 1990 ; 18: 1383-1388.
2. Mackstaller, LL, Alpert JS. Atrial fibrillation: a review of mechanism, etiology, and therapy. **Clin Cardiol** 1997 ;20:640-650.
3. Tavel ME, Sopher SM, Camm AJ. Atrial fibrillation: problems in management. **Chest** 1996;110:1089-1091.
4. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW,et al.ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American college of Cardiology/American heart association Task force on Practice Guideline and Policy conferences : developed in collaboration with the North American society of Pacing and Electrophysiology. **J Am Coll Cardiol** 2001;38:1231-66.
5. Holt P, Crick JCP ,Davies DW, Curry P. Intravenous amiodarone in the acute termination of supraventricular arrhythmias. **Int J Cardiol** 1985;8: 67-76.
6. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie AH, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. **J Am Coll Cardiol** 1990; 16:1722-7.
7. Faneil R ,Schoenfeld P , Efficacy of i.v.amiodarone in converting rapid atrial fibrillation and atrial flutter to sinus rhythm in intensive care patients. **Eur Heart J** 1983; 4: 180-5.
8. Straberg B ,Arditti A, Sclarovsky S, Lewin RF,Buimovici B, Agmon J.Efficacy and safety of short intravenous amiodarone in the management of paroxysmal or new atrial fibrillation with fast ventricular response. **Int J Cardiol** 1985; 7: 47-55.
9. Clara F. Intravenous amiodarone in atrial fibrillation complicating myocardial infarction.**Br Med J** 1982; 284: 506-7.
10. Giuseppe B,Mauro B, Igor D ,Angelo B.Rate control in atrial fibrillation choice of treatment and assessment of efficacy,review.**Drugs** 2003;63:1489-1509.

11. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized double-blind trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503-6.
12. Singh B, Nademanee K. Use of calcium antagonist for cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1987;59:153B-62B.
13. Coumel PH, Leclercq JF, Escoubet B. Beta blockers use for arrhythmias. *Eur Heart J* 1987;8 suppl A: 41-52.
14. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAFF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997;18:649-54.
15. Jordan L, Trouerbach J, Calle P, Taverier R, Vandekerckhove Y. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643-48.
16. Glave E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Soler Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1079-1082.
17. Kumar A. Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation and flutter in critically ill patient with severely depressed left ventricular function. *South Med J* 1996; 89:779-785.
18. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Woosley RL. Acute treatment of recent onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. *Eur Heart J* 1995;16:521-528.
19. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95:572-6.
20. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto G, Broffoni T, Ongari M, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:2470-4.
21. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:588-92.

22. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:385-90.
23. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995; 16:521-8.
24. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:255-62.
25. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal AF to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1990; 65 : 679-80.
26. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD, Madsen B, Johansen JB, Christiansen EH, et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999; 137:1062-9.
27. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58:496-8.
28. Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, Mast EG. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989; 63:693-6.
29. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70:69-72.
30. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to

sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. **Am J Cardiol** 1992; 70:69-72.

31. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. **Heart** 1998; 79:568-75.
32. Capucci A, Boriani G, Rubino I, Della CS, Sanguinetti M, Magnani B. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. **Int J Cardiol** 1994; 43:305-13.
33. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. **Am J Cardiol** 1989; 63:925-9.
34. Boudonas G, Lefkos N, Efthymiadis AP, Styliadis IG, Tsapas G. Intravenous administration of diltiazem in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. **Acta Cardiol** 1995; 50:125-34.
35. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, Lewis WR, Dunn GH, Perry KT, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. **J Am Coll Cardiol** 1998; 31:1414-9.
36. Hohnloser SH, van de LA, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. **J Am Coll Cardiol** 1995; 26:852-8.
37. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. **Circulation** 1995; 92:1954-68.
38. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. **Chest** 2001; 119:194S-206S.
39. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. **Circulation** 1999; 99:3028-35.

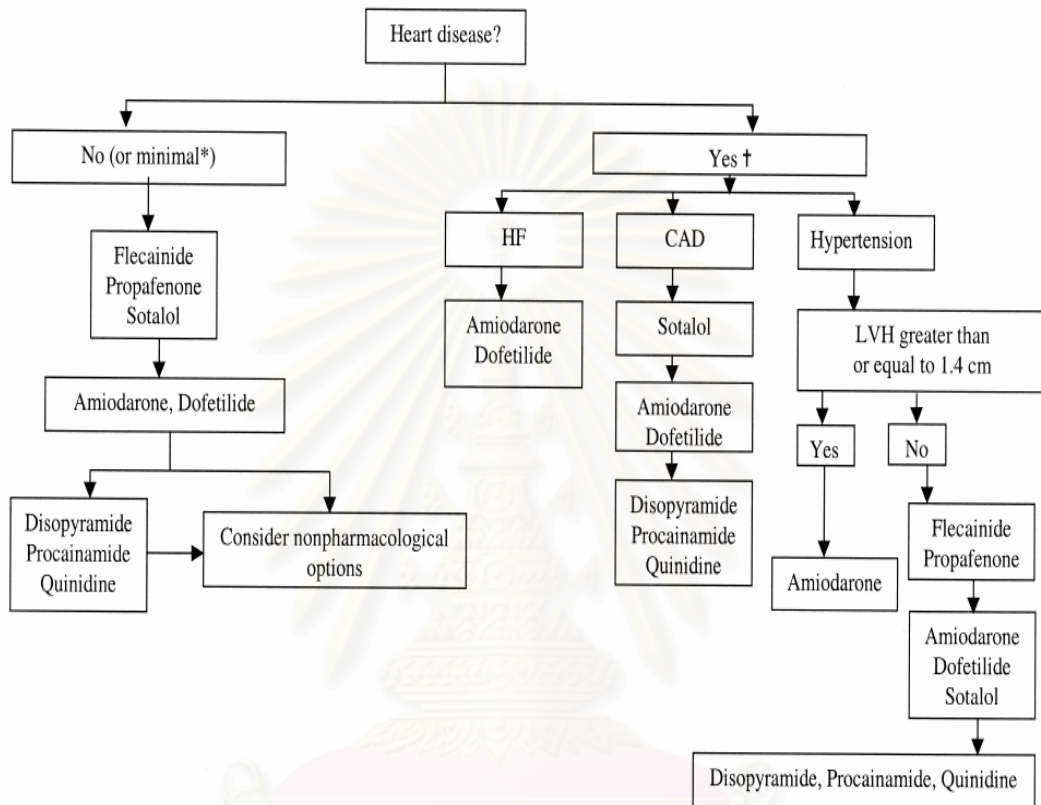
40. Albers GW. Antithrombotic therapy for prevention and treatment of ischemic stroke. **J Thromb Thrombolysis** 2001; 12:19-22
41. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med** 2001; 344:1411-20
42. Klein AL, Grimm RA, Black IW, Leung DY, Chung MK, Vaughn SE, et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. **Ann Intern Med** 1997; 126:200-9.
43. Ikeda N, Nademanee K, Kannan R et al. Electrophysiologic effect of amiodarone: Experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. **Am Heart J** 1984 ;108 :890-8
44. Dorian P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation : focus on new agents. **J Cardiovas Pharmacol Ther** 2003;8 suppl. 1 :S 27-31
45. Jitapunkul S. Digoxin toxicity in Thai medical patients: clinical manifestations and an appropriate diagnostic serum level. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**. 2002 Sep;33:608-12.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก



ภาพที่ 2 แสดงยาตัวเลือกต่างๆ ที่พิจารณาใช้ในการ pharmacological cardioversion สำหรับผู้ป่วยที่มี structural heart disease

(ที่มา Eu Heart J ,vol 20 issue 20 oct 2001 pp 1873)

ข้อแนะนำการรักษาด้วยวิธี Pharmacological or Electrical Cardioversion of AF

Class I

1. Immediate electrical cardioversion in patients with paroxysmal AF and a rapid ventricular response who have ECG evidence of acute MI or symptomatic hypotension, angina, or HF that does not respond promptly to pharmacological measures. (*Level of Evidence: C*)
2. Cardioversion in patients without hemodynamic instability when symptoms of AF are unacceptable. (*Level of Evidence: C*)

Class IIa

1. Pharmacological or electrical cardioversion to accelerate restoration of sinus rhythm in patients with a first-detected episode of AF. (*Level of Evidence: C*) (See Table for recommended drugs.)
2. Electrical cardioversion in patients with persistent AF when early recurrence is unlikely. (*Level of Evidence: C*)
3. Repeated cardioversion followed by prophylactic drug therapy in patients who relapse to AF without antiarrhythmic medication after successful cardioversion. (*Level of Evidence: C*)

Class IIb

1. Pharmacological agents for cardioversion to sinus rhythm in patients with persistent Atrial fibrillation. (*Level of Evidence: C*) (See Tables for recommended drugs.)
2. Out-of-hospital administration of pharmacological agents for cardioversion of first-detected, paroxysmal, or persistent AF in patients without heart disease or when the safety of the drug in the particular patient has been verified. (*Level of Evidence: C*) (See Table 8.)

ข้อแนะนำการรักษาด้วยวิธี Pharmacological or Electrical Cardioversion of AF(ต่อ)

Class III

1. Electrical cardioversion in patients who display spontaneous alternation between AF and sinus rhythm over short periods of time. (*Level of Evidence: C*)

2. Additional cardioversion in patients with short periods of sinus rhythm who relapse to AF despite multiple cardioversion procedures and prophylactic antiarrhythmic drug treatment. (*Level of Evidence: C*)

Recommendations follow the format of previous ACC/AHA guidelines for classifying indications, summarizing both the evidence and expert opinion:

Class I:

Conditions for which there is evidence for and/or general agreement that the procedure or treatment is useful and effective.

Class II:

Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/ efficacy of a procedure or treatment.

Class IIa:

The weight of evidence or opinion is in favor of the procedure or treatment.

Class IIb:

Usefulness/efficacy is less well established by evidence or opinion.

Class III:

Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure or treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful.

(ที่มา JACC ,vol 38 issue 4 oct 2001 pp 1266 iv)

แนวทางในการรับผู้ป่วยเข้า CCU
(Indication for CCU admission)

1. Acute myocardial infarction or unstable angina
2. Chest pain suspicious of acute MI or unstable angina
3. Complication of acute coronary syndrome
4. Life threatening cardiac arrhythmia
5. Cardiogenic shock
6. Cardiac tamponade
7. Acute aortic dissection
8. Severe congestive heart failure requiring invasive hemodynamic monitoring
9. Valvular heart disease requiring invasive monitoring
10. Severe prosthetic valve dysfunction requiring invasive monitoring
11. High-risk patient undergoing cardiac catheterization and/or cardiac intensive procedure

ประกาศ
ระเบียบการรับและจำหน่ายผู้ป่วยของหอผู้ป่วย ICCU
(ฉบับปรับปรุง)

1. ผู้ป่วยที่จะรับเข้า ICCU จะต้องมีปัญหาทาง Coronary หรือ Cardiac arrhythmia ซึ่งสามารถรับได้จาก CCU, MICU, MICU2 หรือจาก WARD ผู้สามารถเซ็นรับได้คือ Cardiology Staff, Cardiology Fellow และ Chief ward – ICCU เท่านั้น ถ้ามีกรณีที่เป็นปัญหาจริง ๆ ให้อาจารย์สุรพันธ์ สิทธิสุข หัวหน้าหอผู้ป่วยวิกฤติโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นผู้ตัดสินใจ
2. การรับผู้ป่วย Step Down รับได้ไม่เกิน 3 เตียง / วัน กรณีที่จำเป็นต้องรับเพิ่มแพทย์ ward Fellow มีหน้าที่รับผิดชอบ clear ผู้ป่วยออกเพื่อให้มีเตียงพอรับ Elective case ได้
3. การรับผู้ป่วยจาก OPD และการย้ายผู้ป่วยออกจาก ICCU ให้ Cardiology Staff, Cardiology Fellow และ Chief Ward – ICCU เป็นผู้ตัดสินใจเท่านั้น
4. การ Clear ผู้ป่วยออกจาก ICCU เป็นหน้าที่ของแพทย์เท่านั้น
5. การทำ Discharge Summary ให้ Resident 1 ที่ปฏิบัติงานอยู่ในขณะนั้นเป็นผู้สรุปโดยมี Fellow เป็นผู้ควบคุม
6. แพทย์ Resident 1 และ Cardiology Fellow ที่ประจำ CCU มีหน้าที่ Round ผู้ป่วยที่ ICCU ทุกวัน
7. แพทย์ที่อยู่เวร CCU ให้ขึ้นมารับเวร ICCU ด้วยเพื่อทราบและช่วยประเมินผลทำหัตถการก่อนผู้ป่วยกลับบ้าน
8. การรับโอนย้ายผู้ป่วยจากต่างโรงพยาบาล (Case referral) ให้ Cardiology Staff หรือ Ward Staff – ICCU เป็นผู้พิจารณารับย้ายจากโรงพยาบาลอื่นได้ไม่เกิน 2 เตียงจากจำนวนเตียงทั้งหมด 9 เตียง ในกรณีที่รับย้ายเป็นเตียงที่ 3 จะต้องปรึกษาแพทย์หัวหน้าหน่วยทุกครั้ง

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรพันธ์ สิทธิสุข)
 หัวหน้าหน่วยหอผู้ป่วยวิกฤติโรคหลอดเลือดหัวใจ

9 พฤษภาคม 2548

แนวทางในการรับผู้ป่วยเข้าไว้ในหอผู้ป่วยวิกฤติอายุรกรรม
ข้อบ่งชี้ในการรับผู้ป่วยจากหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาฯ
หรือห้องฉุกเฉิน/แผนกผู้ป่วยนอก

Admission criteria

Priority 1 ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤต

ผู้ป่วยในภาวะวิกฤตที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือติดตามอาการอย่างใกล้ชิดที่ไม่สามารถให้การดูแลที่หอผู้ป่วยสามัญได้ และผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับประโยชน์จากการดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤต (ดู exclusion criteria)

- Shock: ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำและจำเป็นต้องได้รับ inotropic agent ในปริมาณสูงและมีหลักฐานว่ามี end organ dysfunction
- Acute respiratory failure: มีความจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจวายเป็นพลัน/ หรือผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ non invasive เพื่อการรักษาภาวะหายใจวายเป็นพลัน
- ผู้ป่วยที่ได้รับการใช้เครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยสามัญ เมื่อมีอาการดีขึ้นและไม่สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ภายหลังการใช้ spontaneous breathing trial ให้พิจารณารับเพื่อมาทดลองหย่าเครื่องช่วยหายใจ
- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ plasma pheresis or plasma exchange
- ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ acute continuous renal replacement therapy
- ผู้ป่วย hypertensive emergency
- ผู้ป่วยทางระบบสมอง : acute stroke with altered mental status, status epilepticus
- ผู้ป่วยที่มี life threatening massive GI bleeding / massive hemoptysis
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ endocrine crisis : thyroid storm, myxedema coma, DKA or hyperosmolar with hemodynamic instability
- ผู้ป่วยที่มี severe electrolyte imbalance ที่ต้องได้รับการ monitor อย่างใกล้ชิด
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ life threatening cardiac arrhythmia

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

การเปรียบเทียบผลของยาแอมมิโอดาโรน กับ ยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับดีจีออกซิน
บริหารทางหลอดเลือดดำ ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีหัวใจ
เต้นผิดจังหวะเอเทรียลฟิบริลเลชันชนิดเฉียบพลันที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยหนัก

1. ผู้ป่วยวิจัยรายที่.....
2. หอผู้ป่วย.....
3. อายุ.....ปี
4. เพศ 1 . ชาย2 . หญิง
5. น้ำหนัก กิโลกรัม
6. ส่วนสูง ซม.
7. Body mass index(kg/m²)
8. Underlying disease or past medical history
 - ... 0 ไม่มี
 - ... 1 มี
 - ... 1.1 Coronary artery disease ระบุ.....
 - ... 1.1.1 ไม่เคยทำCAG
 - ... 1.1.2 เคยทำCAG
 - ... 1.2 Hypertension
 - ... 1.3 Diabetes militus
 - ... 1.4 Valvular heart disease
 - ... 1.5 Cardiomyopathy
 - ... 1.6 Pericardial disease
 - ... 1.7 Previous history of TIA or systemic thromboembolism
 - ... 1.8 Hyperthyroid
 - ... 1.9 อื่นๆ ระบุ.....

9. Evidence of congestive heart failure

... 0 ไม่มี

... 1 มี

... 1.1 NYHA Functional class ระบุ

... 1.2 LVEF ระบุ

10. Previous history of cardiac arrhythmia

... 0 ไม่มี

... 1 มี

...1.1 bradyarrhythmia

...1.2 tachyarrhythmia

...1.3 อื่นๆ ระบุ.....

11. APACHE score

12. Baseline laboratory data

11.1 Hb..... Hct.....

11.2 BUN..... Cr.....

11.3 Na..... K..... Cl..... CO2.....

11.4 Ca..... Mg..... SGOT..... SGPT.....

11.5 PH..... PaO2..... PaCO2..... O2 Sat.....

11.6 FreeT3..... Free T4..... TSH.....

11.7 CPK.....CK-MB..... Troponin T.....

11.8 อื่นๆ

13. Surgical Intervention

... 0 ไม่มี

... 1 มี

...1.1 cardiothoracic surgery

...1.2 อื่นๆ ระบุ.....

14. Precipitating factor

... 0 ไม่มี

... 1 มี

...1.1 Hypoxemia

...1.2 Hypercarbia

...1.3 Electrolyte imbalance ระบุ.....

...1.4 Acid -base disturbance

...1.5 Hyperthyroidism

...1.6 CHF

...1.7 Pericarditis

...1.8 Infection

...1.9 Anemia

15. Intravenous vasopressor drug

... 0 ไม่มี

... 1 มี

...1.1 Dopamine dose.....

...1.2 Dobutamine dose.....

...1.3 Adrenaline dose.....

...1.4 Norepinephrine dose.....

...1.5 อื่นๆ ระบุ

16. ยาในการศึกษาที่ได้รับ

... 1. Amiodarone

Total dose ของยา Amiodarone ที่ได้รับใน 8 ชั่วโมง.....มิลลิกรัม

... 2. Digoxin + Amiodarone

Total dose ของยา Amiodarone ที่ได้รับใน 8 ชั่วโมง.....มิลลิกรัม

Total dose ของยา Digoxin ที่ได้รับใน 8 ชั่วโมง.....มิลลิกรัม

17. EKG

	เริ่มต้นก่อนได้รับยา	2 ชั่วโมงหลังได้รับยา	8 ชั่วโมงหลังได้รับยา	24 ชั่วโมงหลังได้รับยา
Rhythm				
Ventricular Rate(bpm)				
QRS duration (msec)				
QTc interval(msec)				

18. Echocardiography

	เริ่มต้นก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา 8 ชั่วโมง
LVEF (%)		
LA size (cm)		
Spontaneous Echo Contrast		
Pericardial effusion		

19. อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยที่เวลาต่างๆก่อนและหลังได้รับยา

ก่อนได้รับยาครั้งต่อนาที

15 นาทีครั้งต่อนาที

30 นาทีครั้งต่อนาที

1 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

2 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

3 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

4 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

5 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

6 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

7 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

8 ชั่วโมงครั้งต่อนาที

20. Hemodynamic Data

เวลา	BP (mmHg)	CVP (mmHg)	PAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	CI	SVR
ก่อนได้รับยา						
.....นาที						
.... ชั่วโมง						
.... ชั่วโมง						
8 ชั่วโมง						

21. Precaution of amiodarone effect

... 0 ไม่มี

... 1 มี

....1.1.hypotension

... 1.2.phebitis

... 1.3.QT prolong

...1.4. proarrhythmia

... 1.5.อื่นๆ ระบุ

22. Precaution of digitalis intoxication

... 0 ไม่มี

... 1 มี

....1.1 GI symptom (anorexia,norsea,vomiting,diarrhea) ระบุ

... 1.2 CNS symptom(malaise,fatigue,colored vision) ระบุ

... 1.3 CVS symptom (proarrhythmia,syncope) ระบุ

... 1.4 อื่นๆ ระบุ

23. การ converse กลับมาเป็น Sinus rhythm

... 0 ไม่มี

... 1 มี หลังได้รับยา.....ชั่วโมง

24. Digoxin levelng/ml

25. Electrical cardioversion

... 0 not done

... 1 done energy.....Jules

reason.....

ภาคผนวก ค

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

ชื่อโครงการ: การเปรียบเทียบผลของยาแอมมิโอดาโรนกับยาแอมมิโอดาโรนร่วมกับ ดีจ็อกซินบริหารทางหลอดเลือดดำในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยวิกฤตที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ เอเทรียลฟิบริลเลชั่น ชนิดเฉียบพลันที่รักษาตัวในหอบริบาลผู้ป่วยหนัก

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วยวิกฤตที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะเอเทรียลฟิบริลเลชั่น ชนิดเฉียบพลัน ที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วเกินไปนั้น จะมีผลเสียทำให้เกิดอาการใจสั่น, เหนื่อย และกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยเร็ว เพื่อที่จะลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลงหรือเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติ ซึ่งยาที่เหมาะสมสำหรับใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้นั้น ได้แก่ ยา ดีจ็อกซิน และยาแอมมิโอดาโรน บริหารเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ ซึ่งการให้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียวนั้นยังได้ผลไม่ดีเท่าที่ควรนัก ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าการให้ยาแอมมิโอดาโรน ร่วมกับยา ดีจ็อกซิน จะได้ผลลดอัตราการเต้นของหัวใจดีกว่าการให้ยาแอมมิโอดาโรน เพียงอย่างเดียวหรือไม่ ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้ทำการศึกษาวิจัยเพื่อดูผลของการให้ยาแอมมิโอดาโรนและยาดีจ็อกซิน บริหารเข้าสู่ร่างกายร่วมกันทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับการให้ยาแอมมิโอดาโรนเพียงอย่างเดียวบริหารเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ ต่อการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ ในระยะเวลา 8 ชั่วโมงแรก

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอนวิธีการ และผลข้างเคียงของการให้ยา แอมมิโอดาโรน ร่วมกับดีจ็อกซิน บริหารทางหลอดเลือดดำในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ เอเทรียลฟิบริลเลชั่น ชนิดเฉียบพลัน

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้ามาศึกษาในการศึกษานี้จะได้รับการแบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม เท่าๆกันโดยวิธีการสุ่มจากแพทย์ผู้ทำการวิจัย โดยจะมีรายละเอียดการได้รับยาดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยจะได้รับยาแอมมิโอดาโรน อย่างเดียวบริหารเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ ดังนี้ ยาแอมมิโอดาโรน ขนาด 150 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาที ต่อจากนั้นให้ยาแอมมิโอดาโรนหยดเข้าทางหลอดเลือดดำในอัตรา 1 มิลลิกรัมต่ออนาที อีก 6 ชั่วโมง ต่อจากนั้นลดอัตราการเหลือ 0.5 มิลลิกรัมต่ออนาทีจนครบ 24 ชั่วโมง หรือจนกว่าจะสิ้นสุดการศึกษา

เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 นี้ ถ้าหากได้รับยาแอมมิโอดาโรน ไป 2 ชั่วโมงแล้วยังมีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วอยู่ (อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 140 ครั้งต่อนาที) ก็ให้เพิ่มยาแอมมิโอดาโรน ขนาด 150 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาที เข้าไปได้อีก 1 ครั้ง

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยจะได้รับยาแอมมิโอดาโรน ร่วมกับยา ดิจ็อกซิน บริหารเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ ดังนี้

ผู้ป่วยจะได้รับยาแอมมิโอดาโรนตามขั้นตอนเหมือนกับกลุ่มที่ 1 ร่วมกับ ได้รับยาดิจ็อกซิน 0.25 มิลลิกรัม บริหารเข้าสู่ร่างกายโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ณ เวลาตั้งต้นและให้ซ้ำอีก 0.25 มิลลิกรัม ทุก 2 ชั่วโมง อีก 2 ครั้ง (รวมขนาดยา 0.75 มิลลิกรัม)

ก่อนได้รับยา ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำปริมาณ 10 มิลลิลิตรเพื่อส่งตรวจค่าพื้นฐานทางชีวเคมีได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด, ค่าเกลือแร่ในเลือด, ค่าการทำงานของไต, ค่าการทำงานของตับ, ค่าแคลเซียมในเลือด, ค่าแมกนีเซียมในเลือด และ การตรวจค่าเม็ดเลือด (complete blood count)

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจ , สัญญาณแสดงชีพอื่นๆ และค่าอิมตัวออกซิเจนในเลือดจากปลายนิ้วทุก 1 ชั่วโมงตั้งแต่เริ่มต้นจนถึง 8 ชั่วโมงหลังจากเริ่มได้รับยา

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการตรวจหัวใจโดยคลื่นสะท้อนเสียงก่อนได้รับยา

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ก่อนและหลังได้รับยาที่ 2 , 8 และ 24 ชั่วโมง

ผู้ป่วยที่มีการใส่สายสวนวัดความดันหลอดเลือดปอดหรือความดันหลอดเลือดดำส่วนกลาง อยู่ก่อนแล้วจะได้รับการวัดค่าความดันหลอดเลือดปอดหรือความดันหลอดเลือดดำส่วนกลางทุกๆ 1 ชั่วโมง

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จะได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำปริมาณ 5 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจวัดระดับดิจ็อกซินในเลือดที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังจากเริ่มได้รับยา

แพทย์จะคอยเฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่เกิดจากยาอย่างใกล้ชิด โดยอาการไม่พึงประสงค์ของยาแอมมิโอดาโรน ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ, หลอดเลือดดำบริเวณที่ให้ยาอักเสบ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ช้าเกินไปหรือเร็วเกินไป ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ของยาดิจ็อกซิน ได้แก่ เบื่ออาหาร, คลื่นไส้ อาเจียน, ตามองเห็นแสงผิดปกติ, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยในการวิจัยครั้งนี้เนื่องจากอาการเหล่านี้มักเกิดจากการได้รับปริมาณยาสะสมมากและให้ติดต่อกันหลายวันและมักเกิดในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไตลดลง ซึ่งในการศึกษานี้จะคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาการทำงานของไตมาศึกษาและให้ยาเพียงระยะเวลาสั้นๆ

อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงหรือเจ็บป่วยจากการศึกษาวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลจนเป็นปกติโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ถ้าหากมีข้อสงสัยเกี่ยวข้องกับการวิจัย ผู้ป่วยสามารถมาพบหรือติดต่อได้ที่ นพ.สราวุฒิ

ศิวโมกษธรรม หน่วยหัวใจและหลอดเลือด ตึกพานิชย์กาศ ชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โทรศัพท์ 02 2564291, 02 2564184 (ในเวลาราชการ) หรือ 09 1140620

3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการศึกษา

ผู้ป่วยจะได้รับยา แอมมิโอดาโรน หรือ ดีจีออกซิน ระหว่างการศึกษาวิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

4. ค่าชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

ผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆในการเจาะเลือดตรวจหาค่าชีวเคมีต่างๆ, ตรวจเม็ดเลือด, ตรวจระดับยาดีจีออกซินในเลือด, ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, ค่าตรวจหัวใจโดยคลื่นสะท้อนเสียง รวมทั้งค่ายาแอมมิโอดาโรน และ ดีจีออกซิน นอกจากนี้ผู้ป่วยมีสิทธิปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้ทุกเมื่อ โดยผู้ป่วยยังได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ตามปกติ

5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า.....ได้อ่านและ
ทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมนี้ครบถ้วนแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่
จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับใดๆ

วันที่

ลงชื่อ.(ผู้ยินยอม)

(.....)

.....(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(นพ. สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม)

.....(พยาน)

(.....)

.....(ญาติสายตรง)

(.....)

เกี่ยวข้องกับ.....ของผู้ป่วย

เฉพาะกรณีผู้ป่วยที่ไม่สามารถลงชื่อยินยอมได้

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นาวาตรี สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม ร.น.
 วัน เดือน ปีเกิด 6 ก.ย. 2516
 ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

แพทยศาสตร์บัณฑิตโรงพยาบาลรามธิบดี พ.ศ. 2533-38
 แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2541-44
 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาหัวใจและหลอดเลือด
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2546- ปัจจุบัน

ประวัติการทำงาน

- แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 (Rotating Internship)
 ร.พ.อาภากรณ์เกียรติวงศ์ สัตหีบ ชลบุรี พ.ศ. 2538-39
- รักษาราชการ ผู้อำนวยการ
 ร.พ.ฐานทัพเรือสงขลา จ. สงขลา พ.ศ. 2539-40
- แพทย์ใช้ทุน กองอายุรกรรม
 ร.พ. สมเด็จพระปิ่นเกล้า พร.กรุงเทพ พ.ศ. 2540-41
- อายุรแพทย์ ประจำกองอายุรกรรม
 ร.พ. สมเด็จพระปิ่นเกล้า พร. กรมแพทย์ทหารเรือ กรุงเทพ พ.ศ. 2541-ปัจจุบัน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิตโรงพยาบาลรามธิบดี พ.ศ. 2538 (เกียรตินิยม)
 วุฒิบัตร สาขาวิชาอายุรศาสตร์ทั่วไป ร.พ. จุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2544
 อนุมัติบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาเวชศาสตร์
 ครอบครัว พ.ศ. 2545