



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

ชื่อเรื่อง “การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) จากการให้ยา Ticagrelor แบบโหลดเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม”

“Study of bleeding complications in acute coronary syndrome patients with loading dose of Ticagrelor compare to the conventional therapy”

โดย

นสภ.มณฑนา	ภูสาคัส	59210233
นสภ.วสันนันท	ชลเดช	59210235

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

ชื่อเรื่อง “การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) จากการให้ยา Ticagrelor แบบโหลดเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม”
“Study of bleeding complications in acute coronary syndrome patients with loading dose of Ticagrelor compare to the conventional therapy”

โดย

นสภ.มณฑนา	ภูสาคัส	59210233
นสภ.วสันันท์	ชลเดช	59210235

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ในปัจจุบันยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitor มีบทบาทอย่างมากในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน Acute Coronary Syndrome โดยมีการแนะนำให้ใช้ร่วมกันกับยา Aspirin เพื่อการรักษาแบบ Dual Antiplatelets ซึ่งถูกจัดอยู่ในแนวทางการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน Acute Coronary Syndrome ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ โดยยาในกลุ่มนี้จะประกอบไปด้วย Clopidogrel และ Ticagrelor เป็นต้น จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า Ticagrelor มีประสิทธิภาพเหนือกว่า Clopidogrel ในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และยังพบปัญหาด้านการ Metabolism ของยา Clopidogrel ที่ต้องอาศัยเอนไซม์ในการ Metabolism ยา ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาอาจไม่อยู่ในระดับที่สามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ในผู้ที่ เป็น Poor metabolizer ซึ่งไม่พบปัญหาดังกล่าวในผู้ที่ใช้ยา Ticagrelor แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเกิดอัตราการเกิดภาวะเลือดออก (Bleeding) ในกลุ่มที่ได้รับ Ticagrelor มากกว่า จากข้อมูลข้างต้น ทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาถึงเรื่องปัจจัยและสาเหตุในการเกิดภาวะเลือดออก (Bleeding) ในผู้ป่วยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) จากการให้ยา Ticagrelor แบบโถงเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม โดยทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของ ผู้ป่วย ณ หอผู้ป่วย Cardiac Care Unit โรงพยาบาลชลบุรี

คณะผู้วิจัยหวังอย่างยิ่งว่างานวิจัยนี้ จะเป็นประโยชน์ผู้ป่วยที่มีลักษณะที่เป็นไปตามผลการวิจัย เพื่อที่จะได้เฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกในกลุ่มนี้มากขึ้น และสามารถประยุกต์และปรับใช้วิธีการปรับเปลี่ยนการได้รับยา ต่อเภสัชกร หรือบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อเป็นคำแนะนำหรือแนวทางในการเฝ้าระวังการรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุดต่อไป

คณะผู้วิจัย

25 มีนาคม 2564

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2563

เรื่อง “การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) จากการใช้ยา Ticagrelor แบบโถมเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม”

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

นสภ.มณฑนา ภูสาหัทธ รหัสน 59210233

นสภ.วิสนนันท ชลเดช รหัสน 59210235

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

ภญ.อ.ดร.สุพรรณิการ์ พรวัฒนกวี

ภก. วัชรพงศ์ พริกสี (เภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลชลบุรี)

ปีการศึกษา 2563

บทคัดย่อ

การศึกษาการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome; ACS) ที่มีการเปลี่ยนการใช้ยาจาก Clopidogrel เป็น Ticagrelor แบบขนาดโถม (180 mg) ในหอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) ของโรงพยาบาลชลบุรี โดยศึกษาปัจจัยและสาเหตุภาวะเลือดออกด้วยการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในย้อนหลังในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยมีการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่ประกอบไปด้วย การส่งไขยาก่อนและหลังการทำหัตถการ ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าการทำงานของไต ค่าเอนไซม์ตับ รวมถึงค่าเลือด และการคำนวณค่าจาก CRUSADE Score เพื่อเป็นเครื่องมือในประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษาทั้งหมด 73 คน ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 60 ปี พบกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออก 4 คน (5.5%) และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก 69 คน (94.5%) ปัจจัยและสาเหตุการเกิดเลือดออกที่พบจากการศึกษานี้ โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกที่สอดคล้องมากที่สุด ได้แก่ อาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว ค่าการเอนไซม์ตับ (ALT) และเพศหญิง ตามลำดับ โดย CRUSADE Score ของกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกจัดอยู่ในระดับความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในระดับที่สูงจนถึงเสี่ยงสูงมาก จากผลการประเมินระดับความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก จะเห็นว่า

สามารถนำเครื่องมือ CRUSADE Score ไปใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้ พร้อมพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย

จากผลการศึกษาสามารถนำปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกที่พบในการศึกษานี้ และสามารถนำเครื่องมือ CRUSADE Score มาใช้ในการคัดกรองและคาดคะเนการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย ACS เพื่อทำการควรเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยที่มี CRUSADE Score ในระดับความเสี่ยงที่เกิดเลือดออกสูงจนถึงสูงมาก โดยต้องเฝ้าระวังในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิง และในผู้ที่มีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยเป็นพิเศษ ในการปรับเปลี่ยนการรักษาของผู้ป่วย ACS จากการได้รับยา Clopidogrel ไปเป็นยา Ticagrelor

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2019

: Study of bleeding complications in acute coronary syndrome patients with loading dose of Ticagrelor compare to the conventional therapy

BY :

- | | | |
|--------------------|-------------|-------------|
| 1. MISS Mantana | Phusahat | ID 59210233 |
| 2. MISS Watsananan | Chonladetch | ID 59210235 |

Advisor :

1. Ph.D. Suphannika Pornrattanakawee
2. Ph.D. Watcharapong Priksri

Abstract

A study of bleeding in patients with Acute coronary syndrome (ACS) with drug switching from Clopidogrel to Ticagrelor (180 mg) in the Cardiac care unit (CCU) of Chonburi Hospital. The factors and causes of bleeding were studied by collecting data from the patient's medical records in retrospect from January 1, 2019 to December 31, 2019. By collecting drugs used before and after the procedure, Past history of illness, Laboratory results, such as kidney function, Liver enzyme. Including complete blood count and the CRUSADE Score was calculated as a tool to assess the bleeding risk of patients with acute coronary syndrome.

The results of the study revealed that the sample group, according to the selection criteria for the study, a total of 73 people, the majority of them were male, with a mean age of 60 years; 4 (5.5%) of the bleeding patients were found and those who did not a bleeding patient condition 69 people (94.5%) bleed factors and causes found from this study. The factors affecting the most consistent bleeding were symptoms of Heart failure. Hepatic enzyme (ALT) and female values, respectively, by CRUSADE Score of the bleeding group were classified as high to very high risk of bleeding. Based on the results of the assessment of the

risk of bleeding It can be seen that the CRUSADE Score tool can be used to assess the risk of bleeding. While considering other factors as well

Based on the results of the study, the bleeding factor found in this study can be used. The CRUSADE Score tool can be used for screening and prediction of bleeding among ACS patients so that patients with CRUSADE Score should be monitored for patients with CRUSADE Score at high to very high bleeding risk. Which requires surveillance in the female patient group and in people with special symptoms of congestive heart failure Treatment modification of ACS patients from Clopidogrel to Ticagrelor.

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงปัจจัยและสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) จากการให้ยา Ticagrelor แบบโถมเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิมซึ่งคือ การที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านเกล็ดเลือดในระยะเฉียบพลันเป็น Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel หลังจากนั้นได้รับการให้ Loading dose ของยา Ticagrelor เป็นการศึกษา observational รูปแบบย้อนหลัง (retrospective study) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ณ หอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) ของโรงพยาบาลชลบุรี การศึกษาครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยคำปรึกษา คำแนะนำ และความช่วยเหลือจาก ญญ.อ.ดร.สุพรรณิการ์ พรวัฒนกี อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อีกทั้งยังได้รับความช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูลจากเภสัชกรวัชรพงศ์ พริกสี อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่คอยติดต่อประสานงานกับฝ่ายเวชระเบียนของทางโรงพยาบาลชลบุรี และคำแนะนำด้านการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติต่างๆ และของกลุ่มประชากรเป้าหมายและการหาความสัมพันธ์ของกลุ่มตัวอย่างกับระดับเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินการเกิดภาวะเลือดออก จากเภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย

สุดท้ายนี้ทางคณะผู้วิจัยขอขอบคุณทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้น ขอขอบคุณหอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) และอาคารเภสัชกรรมของโรงพยาบาลชลบุรี ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้ความช่วยเหลือด้านสถานที่ อุปกรณ์ สิ่งอำนวยความสะดวกต่างๆ ส่งผลให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

25 มีนาคม 2564

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	3
สมมติฐาน	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
กรอบแนวคิด	4
นิยามศัพท์	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	
ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน การวินิจฉัยและแนวทางการรักษาต่าง ๆ	9
การใช้ยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ACS	11
ข้อมูลยา Clopidogrel และ Ticagrelor	12
หลักฐานเชิงประจักษ์การปรับเปลี่ยนการให้ยา Ticagrelor หลังจากที่ได้รับ	14
การรักษาด้วยยา Clopidogrel ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน	
(Acute Coronary Syndrome)	
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	
รูปแบบการวิจัย	17
ประชากรกลุ่มตัวอย่าง	17
หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเพื่อเข้าการศึกษา	17
การสังเกตและการวัด (Observation & Measurement)	17
วิธีดำเนินงานวิจัย	18
การรวบรวมข้อมูล	18
ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย	19
งบประมาณ	20
บทที่ 4 ผลการศึกษา	21
บทที่ 5 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา	
สรุปและอภิปรายผลการศึกษา	31

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ข้อจำกัดในการศึกษา	33
ข้อเสนอแนะ	33
บรรณานุกรม	34
ภาคผนวก	37

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 คำแนะนำในการวินิจฉัย STEMI	9
ตารางที่ 2.2 คำแนะนำในการดูแลรักษาเบื้องต้น	10
ตารางที่ 2.3 เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors	13
ตารางที่ 4.1 ลักษณะข้อมูลของกลุ่มตัวอย่าง	23
ตารางที่ 4.2 สถิติการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ (Multiple Linear Regression)	27
ตารางที่ 4.3 แสดงค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เป็นตัวบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์	28
ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูล CRUSADE Score	29

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease, IHD) เป็นปัญหาที่สำคัญของระบบสาธารณสุขไทยและทั่วโลก พบอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Non-communicable diseases; NCDs) คนไข้ส่วนใหญ่มาพบแพทย์ในภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หรืออาการเรื้อรัง สำหรับประเทศไทยจากรายงานกองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข พบแนวโน้มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือดในระหว่าง พ.ศ. 2559-2561 ต่อประชากร 100,000 คน เท่ากับ 31.91, 31.82, และ 31.78 ตามลำดับ สอดคล้องกับอัตราป่วยด้วยโรคหัวใจขาดเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นต่อประชากร 100,000 คน เท่ากับ 503.67, 501.41 และ 515.91 ตามลำดับ จากข้อมูลทั้งการเสียชีวิตและการป่วยด้วยโรคหัวใจขาดเลือดที่เพิ่มขึ้น และยังคงทวีความรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ⁽¹⁾

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome; ACS) มีแนวทางการรักษามาตรฐานต่าง ๆ ทั้งของประเทศไทยและต่างประเทศได้แนะนำให้ใช้ยาละลายลิ่มเลือด และ/หรือ การทำ Revascularization modality เช่น Percutaneous Coronary Intervention (PCI) หรือ Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ และจะมีการให้ยา Antithrombotics ได้แก่ ยาต้านเกล็ดเลือด (Antiplatelets) และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants) ร่วมด้วยเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดและลดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ PCI โดยในส่วนของยาต้านเกล็ดเลือดจะแนะนำให้ใช้ยา 2 ตัวร่วมกันในระยะเฉียบพลัน คือ Aspirin และยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ได้แก่ Clopidogrel, Prasugrel หรือ Ticagrelor โดยจำเป็นต้องเริ่มให้ยาในขนาดสูง หรือ Loading dose ก่อนเสมอ เพื่อให้สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดในระดับที่ต้องการได้รวดเร็วขึ้น

ยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ออกฤทธิ์ด้วยการแย่ง Adenosine diphosphate (ADP) เพื่อจับและขัดขวางการทำงานของ P2Y12 receptor บนเกล็ดเลือด ทำให้ระดับ cAMP และ Phosphorylated vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP-P) ลดลง และ Ca^{2+} ในเกล็ดเลือดลดลงด้วย จึงมีฤทธิ์กีดการกระตุ้นเกล็ดเลือดทำให้เกล็ดเลือดไม่เกาะกันเป็นกลุ่มแล้วทำให้เกิดลิ่มเลือด ⁽⁵⁾ ยาในกลุ่มนี้มีทั้งชนิดรับประทาน ได้แก่ Clopidogrel, Prasugrel และ Ticagrelor และชนิดฉีด (Cangrelor) แต่ในปัจจุบันประเทศไทยมีเฉพาะรูปแบบยารับประทานเท่านั้น โดย Clopidogrel ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ และตัวถัดมาคือยา Prasugrel ซึ่งยาทั้งสองตัวถูกผลิตให้อยู่ในรูปที่ยังไม่ออกฤทธิ์ หรือ Prodrug form เมื่อยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ (Hepatic biotransformation) ให้อยู่ในรูป Active form โดยอาศัยเอนไซม์ในระบบ Cytochrome P450 (CYP) จำนวน 2 ขั้นตอนของยา Clopidogrel และ 1 ขั้นตอนของยา Prasugrel ตามลำดับ ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (Genetic polymorphism) โดยเฉพาะ CYP2C19 ทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีการตอบสนองต่อยา Clopidogrel และ Prasugrel ที่แตกต่างกัน จากการศึกษาของ Chonlaphat Sukasem และคณะ พบว่าในผู้ป่วยชาวไทยจำนวน 1,051 ราย

พบผู้ป่วย CYP2C19 variant แบบ Poor metabolizers จำนวนร้อยละ 13.03 เมื่อประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel จำนวน 96 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่เป็น CYP2C19 poor metabolizer ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา (Non-responder group) มากกว่าในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา (Responder group) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ⁽⁶⁾ และขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับทำให้โอกาสที่ผู้ป่วย CYP2C19 poor metabolizer จะไม่ตอบสนองต่อยา Prasugrel เกิดขึ้นได้น้อยกว่ายา Clopidogrel แต่อย่างไรก็ตาม Prasugrel ยังมีข้อจำกัด เรื่องการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง (Major bleeding) มากกว่าทั้งชนิด CABG-related และ Non-CABG-related major bleeding เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ Clopidogrel นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองมีโอกาสที่จะเกิดผลเสียจากยา Prasugrel มากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ และยังมีผู้ป่วยอีก 2 กลุ่มที่ไม่พบ Net clinical benefit จากยา Prasugrel ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ⁽⁷⁾ จึงทำให้ยา Prasugrel ยังมีข้อจำกัดในการใช้ โดยเฉพาะในผู้ป่วย ACS ชาวไทยที่มีโอกาสพบผู้ป่วยสูงอายุหรือมีน้ำหนักตัวน้อยได้บ่อย ยา Ticagrelor เป็นยาชนิดรับประทานตัวล่าสุดที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ยาตัวนี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง P2Y12 receptor ได้แรงกว่ายา Clopidogrel และผลดีออกมาให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ ทำให้ไม่มีผลต่อผู้ป่วยที่มี CYP2C19 poor metabolizers ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดแบบผันกลับได้ (Reversible) ทำให้ต้องใช้ยาวันละ 2 ครั้งเพื่อให้ออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดได้ตลอดทั้งวัน การที่ยาออกฤทธิ์แบบผันกลับได้ ทำให้สามารถหยุดยา Ticagrelor ก่อนทำการผ่าตัดได้ในระยะเวลาที่สั้นกว่ายาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ตัวอื่น Ticagrelor ใช้ระยะเวลาหยุดยา 3 วัน ในขณะที่ยา Clopidogrel และ Prasugrel ใช้ระยะเวลาหยุดยา 5 วัน และ 7 วันก่อนผ่าตัด ตามลำดับจากการศึกษา PLATO เปรียบเทียบการใช้ยา Ticagrelor กับ Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ Aspirin ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Ticagrelor เกิด Major adverse cardiovascular events (MACE) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการเกิด Major bleeding พบว่าไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม แต่หากพิจารณาเฉพาะ Non-CABG-related major bleeding พบว่า Ticagrelor ทำให้เกิดมากกว่า Clopidogrel ⁽⁸⁾

จากประสิทธิภาพที่ดีกว่าของยา Prasugrel และ Ticagrelor ทำให้แนวทางการรักษามาตรฐานต่าง ๆ แนะนำให้ใช้ยาสองตัวนี้เป็น P2Y12 receptor inhibitors ตัวแรกที่เราควรเลือกใช้ร่วมกับ Aspirin ในผู้ป่วย ACS และจากข้อดีของยา Ticagrelor ทำให้ยาตัวนี้ได้รับการจัดให้เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติตั้งแต่ปี พ.ศ.2562 โดยจัดให้อยู่ในบัญชี ง ซึ่งมีข้อแม้ในการใช้คือ ต้องใช้ Ticagrelor ร่วมกับ Aspirin ขนาด 75-100 มก.โดยให้ใช้ยา Ticagrelor เป็นเวลาไม่เกิน 1 ปีในผู้ป่วย High-risk ACS ที่รักษาด้วยวิธี PCI และ เป็นไปตามเกณฑ์อย่างน้อยหนึ่งข้อ ดังต่อไปนี้ 1) ผู้ป่วย ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) ที่ได้รับการทำ Primary PCI หรือ 2) ผู้ป่วย NSTEMI-ACS ที่มี GRACE risk score มากกว่า 140 หรือ 3) ผู้ป่วยที่แพ้หรือไม่ตอบสนองต่อ Clopidogrel เช่น เกิด ACS หรือ Stent thrombosis ในขณะที่ได้รับยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel ⁽⁹⁾ อย่างไรก็ตาม จากข้อแม้ในการใช้ยาและการกระจายยายังไม่ทั่วถึงในทุกโรงพยาบาล โดยเฉพาะโรงพยาบาลชุมชน ทำให้ผู้ป่วย High-risk ACS จำเป็นต้องได้รับยา Clopidogrel มาก่อนในระยะเฉียบพลัน และมีโอกาสจะได้รับยา Ticagrelor แบบ Loading dose ซ้ำอีกครั้งก่อนหรือหลังการทำ PCI โดย

ผู้ป่วยอาจได้รับหรือไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมาก่อน ซึ่งทำให้ความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกได้ ในการศึกษา PLATO พบว่าในทั้งสองกลุ่มที่ศึกษา มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Clopidogrel ภายใน 24 ชั่วโมงก่อนหรือหลังการสุมจำนวนร้อยละ 47 ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา Clopidogrel ในขนาดตั้งแต่ 600 mg ขึ้นไปจำนวนร้อยละ 21 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า การได้รับยา Clopidogrel ภายใน 24 ชั่วโมงของการสุมในขนาดตั้งแต่ 600 mg ขึ้นไปทำให้เกิด Non-CABG-related major bleeding ไม่แตกต่างกับการได้รับยา Clopidogrel มาก่อนในขนาดต่ำกว่า 600 mg หรือการไม่ได้รับยา แต่ถ้าหากพิจารณาเฉพาะการได้รับ Clopidogrel ในขนาดต่ำกว่า 600 mg พบว่ากลุ่มที่ถูกสุมให้ได้รับยา Ticagrelor มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกมากกว่า⁽¹⁰⁾ จากผลของ PLATO ทำให้ European society of cardiology (ESC) ได้แนะนำการเปลี่ยนยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ในช่วงระยะเฉียบพลันจากยา Clopidogrel เป็น Ticagrelor สามารถทำการให้ยา Ticagrelor ในขนาด Loading dose ได้เลย โดยไม่ต้องคำนึงถึงขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา Clopidogrel⁽¹¹⁾ ในส่วนของการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS ที่ใช้ยาละลายลิ่มเลือดนั้น มีข้อมูลจากการศึกษา TREAT ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยา Ticagrelor กับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Clopidogrel มาก่อนจำนวนร้อยละ 89.4 ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจนกระทั่งทำการสุมเพื่อรับยาที่ศึกษาประมาณ 12 ชั่วโมง จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเกิด Major bleeding ไม่แตกต่างกัน⁽¹²⁾ ซึ่งเป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนความปลอดภัยของการใช้ยา Ticagrelor ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับ Clopidogrel อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกยังเป็นเรื่องที่ต้องเฝ้าระวัง โดยเฉพาะผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวไทยที่น่าจะมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกแตกต่างไปจากผู้ป่วยผิวขาวซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษา PLATO และ TREAT และในทางปฏิบัติยังคงพบการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา P2Y12 receptor inhibitors ด้วยวิธีการดังกล่าว การศึกษาเกี่ยวกับการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย ACS ที่ได้รับยา Ticagrelor แบบ Loading dose หลังจากมีการใช้ยา Clopidogrel มาแล้ว จึงเป็นสิ่งจำเป็นที่จะทำให้เข้าใจถึงระดับความรุนแรง สาเหตุ และปัจจัยเสี่ยง เพื่อนำมาใช้ปรับปรุงการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมต่อไป โดยการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกหลังการได้รับยา Ticagrelor แบบ Loading dose ตามหลังการให้ยา Clopidogrel นั้น ได้พิจารณาเลือกใช้ปัจจัยเสี่ยงตาม CRUSADE score โดยทำการประเมินหลังผู้ป่วยได้รับยา Clopidogrel เพื่อทำนายการเกิดเลือดออกหากต้องเปลี่ยนได้รับยา Ticagrelor แบบ Loading dose ซึ่งถือเป็น Risk score ที่มีความน่าเชื่อถือและได้รับการพิสูจน์มาก่อนหน้านี้แล้วว่าสามารถใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย ACS ได้⁽¹³⁾ มาใช้ในการศึกษานี้ด้วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุก (Prevalence) ของการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS
2. เพื่อศึกษาปัจจัยและสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS

สมมติฐาน

ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีการเปลี่ยนการใช้ยาจาก Clopidogrel เป็น Ticagrelor แบบ Loading dose มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ทราบถึงความชุก (Prevalence) ของการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS
2. ได้ทราบปัจจัยและสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS
3. เพื่อนำข้อมูลการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS มาใช้ปรับปรุงดูแลผู้ป่วยให้เหมาะสมต่อไป
4. เพื่อใช้เป็นแนวในการเฝ้าระวังและคัดกรองการเกิดเลือดออกจากการใช้ยาในผู้ป่วย ACS ที่มีการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ที่มีแนวโน้มเข้าตามผลของการวิจัย ซึ่งเป็นปัจจัยและสาเหตุที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกได้

กรอบแนวคิด

ตัวแปรต้น:

- การใช้ยา Ticagrelor แบบ loading dose ในผู้ป่วย ACS ที่เคยได้รับยา Clopidogrel มาก่อน ทั้งแบบ Loading dose หรือ Maintenance dose โดยใช้ร่วมกับยา Aspirin และ/หรือ ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมด้วย
- ปัจจัยและสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา Ticagrelor loading dose หลังจากได้รับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS

ตัวแปรตาม: ภาวะเลือดออก

นิยามศัพท์ (ถ้ามี)

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome; ACS) หมายถึง กลุ่มอาการโรคหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน ประกอบด้วยอาการที่สำคัญ คือ เจ็บแน่นอกรุนแรงเฉียบพลัน หรือเจ็บขณะพัก (Rest angina) นานกว่า 20 นาที หรือเจ็บแน่นอกซึ่งเกิดขึ้นใหม่ หรือรุนแรงขึ้นกว่าเดิม จำแนกเป็น 2 ชนิด ดังนี้

1. ST elevation acute coronary syndrome หมายถึง ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ที่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ ST segment ยกขึ้นอย่างน้อย 2 leads ที่ต่อเนื่องกัน หรือเกิด LBBB ขึ้นมาใหม่ ซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน หากผู้ป่วยไม่ได้รับการเปิดเส้นเลือดที่อุดตันในเวลาอันรวดเร็ว จะทำให้เกิด Acute ST elevation myocardial infarction (STEMI or Acute transmural MI or Q-wave MI)

2. Non-ST elevation acute coronary syndrome หมายถึง ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดที่ไม่พบ ST segment elevation มักพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็น ST segment depression และ/หรือ T wave inversion ร่วมด้วย หากมีอาการนานกว่า 30 นาที อาจเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด non-ST elevation MI (NSTEMI, or Non-Q wave MI) หรือถ้าอาการไม่รุนแรงอาจเกิดเพียงภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ (Unstable angina)

การปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยากกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors หมายถึง การเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือดในกลุ่ม P2Y12 inhibitors จากยา Clopidogrel แบบ loading dose หรือขนาด 300-600 มิลลิกรัม หรือแบบขนาดปกติ คือขนาด 75 มิลลิกรัม เปลี่ยนเป็นยา Ticagrelor แบบ loading dose คือขนาด 180 มิลลิกรัม ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

Bleeding complication ในการศึกษาขึ้นหมายถึง การเกิดเลือดออกที่เกี่ยวข้องหรือเกิดจากกระบวนการรักษาผู้ป่วย ACS โดยการแบ่งชนิดของการเกิดเลือดออกและระดับความรุนแรงจะอาศัยนิยามของ **BARC, TIMI และ PLATO** ⁽¹⁴⁾ ซึ่งเป็นนิยามการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย ACS ที่มีความน่าเชื่อถือ และมีการใช้กันโดยทั่วไปในการศึกษาทางคลินิกและถูกอ้างอิงในแนวทางการรักษามาตรฐานต่าง ๆ

นิยามภาวะเลือดออกของ **BARC definition (Bleeding Academic Research Consortium)** แบ่งตามระดับความรุนแรงได้ ดังนี้

Type 1: การเกิดภาวะเลือดออก (bleeding) ที่ไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาหรือนอนโรงพยาบาลรวมถึงการที่ผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยตนเอง เช่น หยุดรับประทานยา โดยที่ไม่ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลสุขภาพ

Type 2: มีสัญญาณบ่งชี้ของการเกิดภาวะเลือดออกที่ชัดเจน เช่น มีเลือดออกมากกว่าที่คาดไว้สำหรับสถานการณ์ทางคลินิกรวมถึงเลือดออกที่พบโดยการถ่ายภาพเพียงอย่างเดียว ซึ่งไม่ตรงตามเกณฑ์สำหรับประเภท 3, 4 หรือ 5 แต่เป็นไปตามเกณฑ์อย่างน้อยหนึ่งข้อต่อไปนี้:

- ต้องมีการได้รับการบริการทางการแพทย์โดยไม่ต้องผ่าตัดโดยผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลสุขภาพ
- นำไปสู่การรักษาในโรงพยาบาลหรือระดับการดูแลที่เพิ่มขึ้นซึ่งจะนำไปสู่การประเมินผล

Type 3

Type 3a

- พบภาวะเลือดออกที่มีปริมาณมากรวมกับการพบค่าฮีโมโกลบิน(Hemoglobin) ลดลง 3 ถึง <5 g / dL
- กระบวนการให้เลือดที่พบเลือดออกปริมาณมาก

Type 3b

- พบภาวะเลือดออกที่มีปริมาณมากรวมกับการพบค่าฮีโมโกลบิน(Hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 5 g/dL
- ภาวะบีบรัดหัวใจ (Cardiac tamponade)

- ภาวะเลือดออกที่นำไปสู่การที่ต้องได้รับการรักษาทางการแพทย์ควบคุม (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid)
- ภาวะเลือดออกที่ต้องได้รับ vasoactive agents ทางหลอดเลือดดำ

Type 4

- CABG-related bleeding
- Perioperative intracranial bleeding within 48 h
- เข้ารับการผ่าตัดซ้ำ (Reoperation) ในเวลาใกล้เคียงหลังจากได้รับหัตถการแบบ sternotomy โดยมีจุดประสงค์เพื่อควบคุมการเกิดภาวะเลือดออก
- ได้รับการให้เลือด whole blood (เลือดที่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบ) หรือ ส่วนประกอบของเลือดที่ประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่ ≥ 5 U ภายใน 48 ชั่วโมง
- พบของเหลวจากการทำหัตถการ Chest tube output มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ลิตร ภายใน 24 ชั่วโมง

Type 5

- ภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต

นิยามภาวะเลือดออกของ TIMI SCORE (Thrombolysis in Myocardial Infarction) แบ่งตามระดับความรุนแรงได้ ดังนี้

1. MAJOR

- ภาวะเลือดออกในสมอง (excluding microhemorrhages <10 mm evident only on gradient-echo MRI)
- สัญญาณบ่งชี้ทางคลินิกของการเกิดภาวะเลือดออกซึ่งมีความสัมพันธ์กับการลดลงของค่าฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ≥ 5 g/dL หรือค่าความเข้มข้นของเลือดลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 15% ($\geq 15\%$ absolute in hematocrit)
- ภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต (Fatal bleeding) โดยการเสียชีวิตนั้นเป็นผลจากภาวะเลือดออกภายใน 7 วัน

2. MINOR

- สัญญาณการบ่งชี้ทางคลินิก (ประกอบไปด้วยภาพ)
- ผลจากการลดลงของค่าฮีโมโกลบิน(hemoglobin) 3 ถึง <5 g/dL หรือค่าฮีมาโทคริตลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 10%
- ไม่พบการสูญเสียเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 g/dL ซึ่งจะส่งผลให้ค่าฮีโมโกลบินลดลง หรือ ความเข้มข้นของฮีมาโทคริต (Hematocrit) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 12 %
- สัญญาณบ่งชี้ทางคลินิกของการเกิดภาวะเลือดออกซึ่งตรงตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้และไม่เป็นไปตามเกณฑ์สำหรับการเกิดภาวะเลือดออกแบบ major ตามที่ระบุไว้ข้างต้น

- ต้องได้รับการรักษาทางการแพทย์ (medical practitioner-guided medical or surgical) เพื่อรักษาหรือหยุดการเกิดภาวะเลือดออกรวมถึงการหยุดเปลี่ยนขนาดยาหรือยาที่ใช้ในการศึกษาอย่างชั่วคราวหรือถาวร
- นำไปสู่หรือยืดเวลาของการรักษาที่โรงพยาบาล
- กำหนดการประเมินผล (นำไปสู่การไปพบผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลสุขภาพและการตรวจวินิจฉัยโดยไม่ได้กำหนดเวลาทั้งในทางห้องปฏิบัติการหรือผลจากการถ่ายภาพ

นิยามภาวะเลือดออกของ PLATO แบ่งตามระดับความรุนแรงได้ ดังนี้

1. MAJOR

- Fatal (เสียชีวิต)
- Intracranial (เลือดออกในสมอง)
- Intrapericardial with cardiac tamponade
- เกิดภาวะช็อกชนิด hypovolemic shock หรือภาวะความดันโลหิตต่ำแบบรุนแรง (severe hypotension) ที่ต้องได้รับยาบีบหลอดเลือดหรือได้รับการผ่าตัด
- สัญญาณการบ่งชี้ทางคลินิกที่แสดงออกอย่างชัดเจนซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin) มากกว่า $> 5 \text{ g/dL}$
- ต้องได้รับการถ่ายเลือด $\geq 4 \text{ U whole blood or PRBCs}$

2. Other Major

- Significantly disabling (eg, intraocular with permanent vision loss)
- การลดลงของค่าฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) 3 ถึง 5 g/dL
- การลดลงของค่าฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) 2 ถึง $3 \text{ U whole blood or PRBCs}$

3. MINOR

- ต้องได้รับการรักษาทางการแพทย์ เพื่อหยุดหรือรักษาการเกิดภาวะเลือดออก (Bleeding)

CRUSADE score ในการศึกษานี้หมายถึง เครื่องมือสำหรับใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันที่ได้รับยา Ticagrelor แบบ loading dose หลังการให้ยา Clopidogrel โดยมีเกณฑ์การประเมินผลลัพธ์ที่ได้จะเป็นตัวเลขคะแนน ที่แสดงถึงความหมายดังนี้

- น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 หมายความว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกน้อยมาก
- 21-30 หมายความว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกน้อย
- 31-40 หมายความว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกปานกลาง
- 41-50 หมายความว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกสูง
- มากกว่า 50 หมายความว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกที่สูงมาก

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษา การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) จากการให้ยา Ticagrelor แบบโหมเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม ซึ่งทางคณะผู้จัดทำวิจัยได้ศึกษาแนวคิด ทฤษฎี และการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นพื้นฐานและแนวคิดในการดำเนินงานวิจัยโดยเสนอตามลำดับ ดังนี้

1. ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน การวินิจฉัยและแนวทางการรักษาต่าง ๆ
2. การใช้ยา กลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ACS
3. ข้อมูลยา Clopidogrel และ Ticagrelor
4. หลักฐานเชิงประจักษ์การปรับเปลี่ยนการให้ยา Ticagrelor หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยา Clopidogrel ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome)

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

อุบัติการณ์การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่ในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ในยุโรปมีแนวโน้มลดลง เป็นผลมาจากการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ อันเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลอยู่ระหว่างร้อยละ 4-12 สำหรับประเทศไทย พบว่า แนวโน้มการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ข้อมูลจากกองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข พบว่า ในปีพ.ศ. 2554 มีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจขาดเลือด 22.5 ต่อประชากรแสนคน เพิ่มมาเป็น 31.8 ในปี พ.ศ. 2560 โดยแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทุกปีอย่างไรก็ตาม อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลด้วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันโดยเฉพาะผู้ป่วย ST elevation myocardial infarction (STEMI) มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 17 ในปีพ.ศ. 2545 เหลือประมาณร้อยละ 10 ในปีพ.ศ. 2561 หากติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป 1 ปี พบว่า อัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูงโดยผู้ป่วย STEMI เสียชีวิต ร้อยละ 14 ส่วนผู้ป่วย non-STEMI เสียชีวิตที่ 1 ปีมากถึงร้อยละ 25 ดังนั้น การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญ ทั้งในการให้การวินิจฉัยด้วยความรวดเร็วโดยใช้ fast track การรักษาด้วย reperfusion therapy ในผู้ป่วย STEMI การทำ risk stratification เพื่อพิจารณาการให้การรักษาด้วย invasive strategy ในผู้ป่วย non-ST acute coronary syndromes นอกจากนี้ยาต่าง ๆ ที่จะใช้ป้องกันการเกิดโรคซ้ำ การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ อันนำไปสู่การลดการเสียชีวิตในระยะยาว

พยาธิกำเนิด

เกิดจาก plaque rupture หรือ erosion เป็นสาเหตุหลักมากกว่าร้อยละ 90 ของการเกิด Acute coronary syndromes โดยภาวะ Inflammation และ stress มีส่วนสำคัญที่ทำให้เกิด Plaque rupture หลังจากนั้นเกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดให้มีการเกาะกลุ่มกันเป็นลิ่มเลือด การที่มีการกระตุ้นเกล็ดเลือดทำให้เกิดการหลั่งสารที่ทำให้เกิด Inflammatory และ Mitogenic substance ซึ่งจะเกิดเปลี่ยนแปลง Chemotactic,

Adhesive และ Proteolytic properties ของ Endothelium และนำไปสู่การอุดตันของหลอดเลือดในที่สุด สาเหตุอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดภาวะหรือกลุ่มอาการคล้าย Acute coronary syndromes (ACS) ได้แก่ Coronary spasm, Coronary emboli จากที่ผู้ป่วยมี Atrial fibrillation (AF) หรือ Left ventricular thrombus, Stress induced cardiomyopathy (Tako-tsubo cardiomyopathy), Acute myocarditis, ภาวะ Hypercoagulable รวมทั้งภาวะ Spontaneous coronary dissection หรืออาจจะเกิดจาก Ascending aortic dissection แล้วทำให้ Coronary blood flow ลดลง

การวินิจฉัย

เริ่มต้นจากประวัติในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกคล้ายของหนักทับ อาการมักเป็นนานมากกว่า 15-20 นาที อาจมีอาการร้าวไปที่แขนหรือไหล่ซ้าย คอ และหลังได้ นอกจากนี้ยังมีการสำคัญอื่น ๆ ที่พบร่วมได้เช่น เหงื่อออก ใจสั่น คลื่นไส้ อาเจียน หน้ามืด เป็นลม อย่างไรก็ตามผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 มีอาการเจ็บหน้าอกที่ไม่ชัดเจน เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน หรือ ผู้สูงอายุ ซึ่งมักจะมาด้วยอาการเหนื่อย หรืออาการหัวใจล้มเหลวมากกว่าอาการเจ็บหน้าอก คำแนะนำในการส่งตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นในผู้ป่วยที่สงสัย STEMI ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 คำแนะนำในการวินิจฉัย STEMI

คำแนะนำ	น้ำหนักคำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน
ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและแปลผลเบื้องต้นให้ได้เร็วที่สุด (ภายใน 10 นาที)	I	B
ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ leads V ₇ -V ₉ ในกรณีที่สงสัยกล้ามเนื้อหัวใจด้านหลังตาย (posterior wall MI)	IIa	B
ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ leads V _{3R} และ V _{4R} ในกรณีที่สงสัยกล้ามเนื้อหัวใจด้านล่างตาย (inferior wall MI) เนื่องจากอาจมีกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาตาย (RV infarction) ร่วมด้วย	IIa	B
ตรวจ cardiac troponins และให้การรักษาโดยไม่ต้องรอผลการตรวจ	I	C

การดูแลรักษาเบื้องต้น

การรักษาเบื้องต้นคือการลดอาการเจ็บหน้าอก และ บรรเทาความกังวลของผู้ป่วย ไม่แนะนำให้ออกซิเจนในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากออกซิเจนอาจเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดหัวใจส่วนปลาย อาจทำให้เกิดอันตรายและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต จึงควรให้ออกซิเจนเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 90 สำหรับการให้ยาเพื่อลดอาการเจ็บหน้าอก เช่น morphine ถูกลดน้ำหนักคำแนะนำลงเหลือ IIb เนื่องจากอาจลดการดูดซึมของยาต้านเกล็ดเลือด คำแนะนำการดูแลรักษาเบื้องต้นในผู้ป่วยที่สงสัย STEMI ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 คำแนะนำในการดูแลรักษาเบื้องต้น

คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
ติดเครื่องตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ที่สามารถทำ defibrillation ได้*	I	B
ควรให้ออกซิเจนเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 90 ($\text{SaO}_2 < 90\%$) หรือ $\text{PaO}_2 < 60$ มม.ปรอท	I	C
ให้ Short acting nitrates เพื่อลดอาการเจ็บหน้าอก ยกเว้นมีข้อห้าม**	IIa	C
อาจให้ Opioid ทางหลอดเลือดดำ เช่น morphine เพื่อลดอาการเจ็บหน้าอกในกรณีอาการรุนแรง	IIb	C
อาจให้ยาคลายกังวล เช่น ยากลุ่ม Benzodiazepine เพื่อลดความวิตกกังวลของผู้ป่วย	IIb	C

*ในสถานพยาบาลที่มีอุปกรณ์พร้อม

**ข้อห้ามสำคัญ เช่น RV infarction, รับประทาน Sildenafil หรือ Phosphodiesterase 5 inhibitors อื่นภายใน 24 ชม. (48 ชม. สำหรับ Tadalafil), ภาวะความดันโลหิตต่ำอยู่แล้วนอกจากการรักษาเบื้องต้นแล้ว ต้องรีบให้การรักษาโดยการเปิดหลอดเลือดหัวใจอย่างรวดเร็วโดยการสวนหัวใจและขยายหลอดเลือดหัวใจ เรียกว่า primary PCI หรือให้ยาละลายลิ่มเลือด เพื่อจำกัดบริเวณของกล้ามเนื้อหัวใจตายรวมถึงผลแทรกซ้อนและอัตราการตายให้ต่ำที่สุด

แนวทางการรักษาโดยการเปิดหลอดเลือดหัวใจ (reperfusion therapy)

First medical contact (FMC) หมายถึงผู้เห็นเหตุการณ์คนแรก ณ จุดแรกที่พบผู้ป่วย โดยอาจเป็นแพทย์พยาบาล เจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ หรือ ผู้ที่สามารถแปลผล ECG และทำ Defibrillation ได้

STEMI diagnosis หมายถึงเวลาที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น STEMI จาก ECG จุดนี้จะเริ่มนับเวลาเป็น “0” ปัจจุบันใช้คำว่า “STEMI diagnosis to fibrinolysis or wire crossing time” แทนคำเดิมคือ “Door-to-needle” และ “Door-to-balloon”

Primary PCI strategy หมายถึงแนวทางส่งผู้ป่วยไปสวนหัวใจและเปิดหลอดเลือดที่อุดตันทันที ซึ่งวิธีนี้เป็นการรักษาที่ได้ผลดีกว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือด แต่ยังมีข้อจำกัด โดยเฉพาะในประเทศไทยที่ไม่สามารถทำ primary PCI ได้ทุกแห่ง ถ้าระยะเวลาในการส่งตัวผู้ป่วยไปทำ Primary PCI (นับเวลาจากการวินิจฉัย STEMI ถึง Wire crossing หน่วยเป็นนาที) น้อยกว่า 120 นาที ควรส่งผู้ป่วยไปทำการรักษาโดยวิธี Primary PCI แต่ถ้าหากมากกว่า 120 นาที ควรให้การรักษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือด

Pharmacoinvasive strategy หมายถึงการรักษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดก่อน ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถทำ primary PCI ได้หรือ ต้องใช้เวลามากกว่า 120 นาที ในการส่งตัวไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ Primary PCI จากการศึกษาระยะเปรียบเทียบการรักษาด้วยวิธี Primary PCI หรือ การให้ยาละลายลิ่มเลือดภายใน 3 ชั่วโมงแรกหลังผู้ป่วยมีอาการ พบว่าผลการรักษาของทั้งสองวิธีไม่ต่างกัน

หลังจากได้ยาละลายลิ่มเลือดแล้วผู้ป่วยควรถูกส่งไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ PCI ได้โดยเร็ว ตามระบบการส่งต่อผู้ป่วย ซึ่งอาจแตกต่างกันไปตามบริบทในแต่ละพื้นที่ อย่างไรก็ตาม หากหลอดเลือดหัวใจไม่เปิดด้วยยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งประเมินจากการแน่นหน้าอก ไม่ลดลง และ/หรือ ST segment ที่ยกสูง ลดลง <50% จากเริ่มต้น ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย PCI หรือส่งต่อไปโรงพยาบาลที่สามารถทำ PCI ทันที (Rescue PCI) ในกรณีที่อาการแสดงและ ECG บ่งชี้ว่าหลอดเลือดหัวใจเปิดแล้ว แม้ว่าควรส่งผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ PCI โดยเร็ว แต่ก็ขึ้นกับบริบทของแต่ละพื้นที่ แต่ไม่ควรเกิน 24-72 ชั่วโมงหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด ยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้ในประเทศไทยมี 2 กลุ่ม คือกลุ่ม Fibrin-specific agent ได้แก่ Tenecteplase (TNK) และ Tissue-type plasminogen activator (t-PA) หรือ Alteplase สำหรับกลุ่ม Non-fibrin specific ได้แก่ Streptokinase (SK) แนะนำให้ใช้กลุ่ม Fibrin-specific มากกว่า SK แต่ขึ้นกับบริบทของสถานพยาบาล จากการศึกษา STREAM พบว่าการให้ TNK มีประสิทธิภาพดีและลดความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้ ดังนั้นในกรณีที่ใช้แนวทาง Pharmacoinvasive strategy และส่งต่อผู้ป่วยทันทีหลังเริ่มยาละลายลิ่มเลือด เพื่อความปลอดภัยระหว่างการส่งต่อ ยาละลายลิ่มเลือดที่ควรเลือกใช้ คือ TNK

ชนิดและการให้ยาละลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic therapy)

Streptokinase (SK) ขนาดยาที่ให้คือ 1.5 ล้านยูนิต ผสมใน Normal saline 100 มล. ให้ทางหลอดเลือดดำเป็น เวลา 30-60 นาที

Tissue-type plasminogen activator (t-PA) 15 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำทันที แล้วต่อด้วยขนาด 0.75 มก./กก. (ไม่เกิน 50 มก.) ในเวลา 30 นาที จากนั้นให้ขนาด 0.5 มก./กก. ในเวลา 60 นาที (ไม่เกิน 35 มก.) โดยขนาดทั้งหมดรวมกันไม่เกิน 100 มก.

Tenecteplase (TNK) ถูกดัดแปลงจาก t-PA ทำให้มีประสิทธิภาพดีและใช้ง่ายขึ้น โดยการให้หลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว โดยขนาดของ TNK ขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัวของผู้ป่วยดังนี้

- น้ำหนัก <60 กก. ให้ขนาด 30 มก. IV bolus ครั้งเดียว
- น้ำหนัก 60 ถึง <70 กก. ให้ขนาด 35 มก. IV bolus ครั้งเดียว
- น้ำหนัก 70 ถึง <80 กก. ให้ขนาด 40 มก. IV bolus ครั้งเดียว
- น้ำหนัก 80 ถึง <90 กก. ให้ขนาด 45 มก. IV bolus ครั้งเดียว
- น้ำหนัก ≥90 กก. ขึ้นไป ให้ขนาด 50 มก. IV bolus ครั้งเดียว

แนะนำให้ลดขนาดของ TNK ลงครึ่งหนึ่ง ในผู้ป่วยที่อายุ ≥75 ปี

P2Y12 receptor inhibitors สำหรับการป้องกัน Atherothrombosis ในผู้ป่วย Acute Coronary Syndromes

ยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors เป็นยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ค่อนข้างใหม่และยังได้รับการพัฒนามาอย่างต่อเนื่อง ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ด้วยการจับกับ P2Y12 receptor บนเกล็ดเลือดและยับยั้งไม่ให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มรวมตัวกัน ยาจึงลดการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วย Acute coronary syndromes ยา Clopidogrel เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับป้องกัน Myocardial infarction, stroke และ Vascular death ที่เกิดจาก Thrombosis ในผู้ป่วย Acute coronary ยาชนิดนี้ไม่

เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดในทางเดินอาหารเหมือนกับยา aspirin ที่ใช้มาก่อนหน้านี้ ยา Clopidogrel เป็น prodrug การใช้ร่วมกับ CYP2C19 inhibitors เช่น Omeprazole และ Resveratrol จะมีผลทำให้ประสิทธิภาพของยา Clopidogrel ลดลง ยา Ticagrelor เป็นยาที่ใหม่กว่า Clopidogrel และยาอยู่ในรูป Active form จึงมักจะไม่มีประสพปัญหาในเรื่องของการออกฤทธิ์ แต่ยา Ticagrelor เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากกว่า Clopidogrel การใช้ Ticagrelor ร่วมกับยา Simvastatin จะมีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา Simvastatin เพิ่มขึ้น ยา Cangrelor เป็นยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ตัวใหม่ล่าสุด และอยู่ในรูปแบบของยาฉีด ยา Cangrelor ออกฤทธิ์สั้นและพบปัญหาด้าน Drug interactions น้อยที่สุด อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ควรระมัดระวังในระหว่างการใช้คือ การเกิดภาวะเลือดออก ยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันเล็กน้อยในด้านของเภสัชพลศาสตร์ แต่มีความแตกต่างกันมากในด้านของเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ยากกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ออกฤทธิ์ด้วยการแย่ง Adenosine diphosphate (ADP) เพื่อจับ และขัดขวางการทำงานของ P2Y12 receptor บนเกล็ดเลือด ซึ่งเดิม ADP จะจับกับ P2Y12 receptor แล้วกระตุ้น G protein α_i subunit ผลที่เกิดขึ้นคือการยับยั้ง Adenyl cyclase ส่งผลให้ระดับของ cAMP และ Phosphorylated Vasodilator-stimulated Phosphoprotein (VASP-P) ลดลง นอกจากนี้ การกระตุ้น P2Y12 receptor ด้วย ADP ยังทำให้ระดับ Ca^{2+} ภายในเกล็ดเลือดเพิ่มสูงขึ้นด้วย จากผลทั้ง 2 อย่างทำให้เกิดการกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกิดการรวมกลุ่มโดยการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติในการจับกับ Ligand ของ Glycoprotein IIb/IIIa receptor ดังนั้นการยับยั้ง P2Y12 receptor ด้วยยากกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors จึงมีฤทธิ์กีดการกระตุ้นเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดไม่เกาะกันเป็นกลุ่มแล้วทำให้เกิดลิ่มเลือด

Clopidogrel

ข้อบ่งใช้ของยา: Clopidogrel ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับลด Atherosclerotic events (Myocardial infarction, Stroke และ Vascular death) ในผู้ป่วย Atherosclerosis ที่เคยมีอาการดังกล่าว โดย US FDA ในปี ค.ศ. 1997 โดยมี ชื่อทางการค้าคือ Plavix® นอกจากนี้ Clopidogrel (75 mg/day) ยังใช้ร่วมกับ Aspirin (81 mg/day) เพื่อเป็นในแบบ Dual antiplatelet therapy สำหรับผู้ป่วย Acute ischemic stroke และ Myocardial infarction ที่พบว่า เกิด ST-segment elevation

เภสัชจลนศาสตร์: Clopidogrel เป็นอนุพันธ์ของ thienopyridine เภสัชภัณฑ์ของยาชนิดนี้ อยู่ในรูปแบบยาเม็ดสำหรับ การรับประทานและอยู่ในรูปของ prodrug ยาจะถูกดูดซึมได้มากขึ้นเมื่อให้พร้อมกับการกิน ขนาดแนะนำ สำหรับการรักษาเท่ากับ 75 mg/day โครงสร้างทางเคมีของ inactive form จะถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปของ Active form ด้วยเอนไซม์ Cytochrome p450 โดยเฉพาะ CYP2C19 ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดทั้งในรูป Parent form และ Active form จะมีค่าสูงสุด ณ เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา ยาทั้งในรูป parent และ active

metabolite จับกับ Plasma protein มากกว่า 94% ยา Clopidogrel ถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 46-50% ค่า Onset of action พบได้ตั้งแต่ 2 ชั่วโมงหลังจากการใช้ยา ส่วนผลการรักษาสูงสุดจะพบในระหว่าง 3 ถึง 7 วัน

อาการไม่พึงประสงค์ของยา: ยา Clopidogrel และ Prasugrel มีอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นปัญหาสำคัญคือการเพิ่มความเสี่ยงต่อ การเกิด Major bleeding เช่นเดียวกับยาต้านการเกิดลิ่มเลือดที่ใช้มาก่อน เช่น Warfarin และ Aspirin ใน ระหว่างการใช้ Clopidogrel ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด Abdominal pain หรือมีอาการอาหารไม่ย่อย แต่อาการกลุ่มนี้พบน้อย

ตารางที่ 2.3 เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors

รายการยา	ยา	
	Clopidogrel	Ticagrelor
Administration route	Oral	Oral
Form	Prodrug	Active form
Binding site	ADP-binding site	Allosteric binding site
Receptor blockade	Irreversible	Reversible
CYP drug interaction	CYP2C19	CYP3A
Onset of action (approximately)	2–8 h	30 min–4 h
Offset of action (approximately)	5–10 d	3–5 d

Ticagrelor

ข้อบ่งใช้ของยา : Ticagrelor ภายใต้อาณัติการค้า Brilinta® ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ในปี 2011 ให้ใช้สำหรับลดอัตราการเกิด Cardiovascular death, Myocardial infarction และ Stroke ในผู้ป่วย Acute coronary syndromes ขนาดยาที่แนะนำคือ 180 mg สำหรับ Oral loading dose หลังจากนั้นให้รับประทานครั้งละ 90 mg วันละ 2 ครั้งในหนึ่งปีแรก หลังจากนั้นให้ลดขนาดของยาลงเป็นครั้งละ 60 mg วันละ 2 ครั้ง

เภสัชจลนศาสตร์ : Ticagrelor เป็น Cyclopentyl-triazolopyrimidines รูปแบบของเภสัชภัณฑ์อยู่ในประเภทของยาเม็ด สำหรับรับประทานและยาอยู่ในรูปของ active form จึงออกฤทธิ์ได้โดยไม่จำเป็นต้องเกิดการเปลี่ยนแปลง โครงสร้างทางเคมีหลังจากการรับประทานขนาด 100 mg จะพบความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด ณ เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง 30 นาที ค่า Apparent total clearance มีค่าประมาณ 6.4 ± 1.5 mL/min/kg ยามีค่า Half-life ประมาณ 7.3 ± 1.4 ชั่วโมง ยา Ticagrelor ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ

อาการไม่พึงประสงค์ของยา : ยา Ticagrelor เป็นยาที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทานและใหม่กว่ายา Clopidogrel และ Prasugrel จากผลของ Meta-analysis พบว่า Ticagrelor มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการ เกิด Major adverse

cardiovascular events เทียบเท่าหรือมากกว่า Clopidogrel แต่ในด้านของอาการไม่พึงประสงค์ พบว่ายา Ticagrelor เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากกว่า Clopidogrel โดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวเอเชีย

จากรายงานที่ผ่านมา จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ทุกตัวสามารถก่อให้เกิดการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด Bleeding ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ และควรหยุดการใช้ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ทันทีถ้าเกิด Severe bleeding reactions ในระหว่างการใช้ยา อันตรกิริยาระหว่างยาและสมุนไพรยา Clopidogrel เป็น Prodrug และต้องถูกเปลี่ยนให้เป็น Active form ด้วยเอนไซม์ CYP2C19 ดังนั้น การใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับ CYP2C19 inhibitors ตัวอย่างเช่น Omeprazole และ Resveratrol จึงมีผลทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ นอกจากนี้ Active metabolite ของ Clopidogrel ยังถูกทำลายด้วยเอนไซม์ CYP3A การใช้ร่วมกับยา Erythromycin ซึ่งเป็น CYP3A4 inhibitor จะทำให้ยาออกฤทธิ์กดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดมากขึ้น ยา Ticagrelor ถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างด้วยเอนไซม์ CYP3A เพราะฉะนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ Strong CYP3A4 inducers หรือ inhibitors ตัวอย่างเช่น Rifampin และ Ketoconazole นอกจากนี้ การใช้ Ticagrelor ร่วมกับ Simvastatin ยังมีผลทำให้ระดับของ Simvastatin เพิ่มขึ้นถึงขั้นก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตาม Ticagrelor มีผลทำให้ระดับ Atorvastatin สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย และไม่ก่อให้เกิดผลเสีย จนถึงขั้นต้องปรับขนาดยา⁽¹⁵⁾

หลักฐานเชิงประจักษ์การ Switch ไปใช้ยา Ticagrelor หลังจากที่ได้รับ Clopidogrel ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome)

จากการศึกษา Multicenter (PLATO) ,Double-blind, Randomized trial เรื่อง Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes ของ Lars Wallentin, M.D., Ph.D และคณะในปี 2009 เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการใช้ยา Ticagrelor และ Clopidogrel ในผู้ป่วย ACS โดยที่ผู้ป่วยทุกรายในการทดลองนี้จะได้รับ Aspirin ร่วมด้วยในการรักษา ซึ่งผู้ที่เข้าร่วมการทดลอง คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันทั้งชนิด STEMI และ NSTEMI ที่มีอาการของโรคภายใน 24 ชม. ก่อนหน้า โดยมีผู้เข้าร่วมการทดลองทั้งหมด 18624 ราย จาก 43 ประเทศ เริ่มทำการทดลองตั้งแต่เดือนตุลาคม 2006 ไปจนถึง เดือนกรกฎาคม 2008 และการติดตามผลจะสิ้นสุดในเดือนกุมภาพันธ์ 2009 ผู้เข้าร่วมการทดลองจะได้รับการสุ่มเพื่อเข้าร่วมกลุ่มว่าจะได้รับ Ticagrelor หรือ Clopidogrel แบบ Double-blind, Double dummy ในกลุ่ม Ticagrelor จะได้รับ Ticagrelor แบบ Loading dose คือ ขนาด 180 mg และตามด้วยขนาด 90 mg 2 ครั้งต่อวัน ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel เป็นผู้ที่ไม่เคยได้รับ Open label Clopidogrel แบบ Loading dose และไม่ได้รับ Clopidogrel ในช่วง 5 วันก่อนหน้า ซึ่งในกลุ่มนี้จะได้รับ Clopidogrel แบบ Loading dose ขนาด 300 mg จากนั้นจึงตามด้วย Clopidogrel 75 mg วันละครั้ง ตามลำดับ เพื่อศึกษาการเกิดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับยา Clopidogrel และ Ticagrelor โดยผลการพบว่า Ticagrelor สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อันประกอบไปด้วยการเสียชีวิตที่มี

สาเหตุจากภาวะหัวใจขาดเลือด (vascular causes, myocardial infarction) หรือโรคหลอดเลือดทางสมอง ได้ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel และจากการศึกษาเรื่องเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel และ ในกลุ่มที่ได้รับ Ticagrelor นั้น ไม่พบความแตกต่างกันในการเกิด Major Bleeding และ CABG-related major bleeding ในทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁰⁾

จากการศึกษาจาก Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes ของ Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald และคณะ ในปี 2007 เป็นงานวิจัยแบบ TRITON-TIMI 38 ซึ่งเป็นการ Collaboration ระหว่างในกลุ่ม TIMI โดยมีผู้เข้าร่วมการทดลองจาก 30 ประเทศ ทำการศึกษาในเดือนพฤศจิกายน 2004 ถึง เดือนมกราคม 2007 โดยมีผู้เข้าร่วมการทดลองทั้งหมดเป็นผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่อยู่ในระดับ Moderate-to-high-risk ทั้งหมด 13608 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วย NSTEMI หรือ UA จำนวน 10074 ราย และเป็นผู้ป่วย STEMI จำนวน 3534 ราย ที่มีประวัติการทำ PCI ที่นำไปสู่การได้รับ Clopidogrel 300 mg Loading dose ตามด้วย Clopidogrel 75 mg หรือ ได้รับ Prasugrel 60 mg Loading dose แล้วตามด้วย 10 mg วันละครั้งเป็นการรักษาแบบต่อเนื่อง เป็นเวลา 6-15 เดือน โดยการสุ่มเป็นกลุ่ม Clopidogrel จะได้รับ 300 mg Loading dose ตามด้วย Clopidogrel 75 mg เป็นการทดลองเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ หลอดเลือดซึ่งอาจจะทำให้เกิด Nonfatal myocardial infarction หรือ Nonfatal stroke โดยจะวัดออกมาในเป็นค่า Primary efficacy endpoint เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตซึ่งมีสาเหตุจากโรคหัวใจ หลอดเลือด ประกอบไปด้วย Nonfatal myocardial infarction หรือ Nonfatal stroke จากผลการทดลองพบว่า Primary endpoint ในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel เท่ากับ 12.1% ในกลุ่มที่ได้รับ Prasugrel มีค่าเท่ากับ 9.9% ตามลำดับ พบว่า prasugrel สามารถมีประสิทธิผลลดอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่า Clopidogrel แต่อย่างไรก็ตามพบอัตราการเกิดภาวะในเลือดออก (Bleeding) ใน life-threatening bleeding ซึ่งประกอบไปด้วย nonfatal bleeding และ fatal bleeding ที่มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel⁽⁷⁾

จากการศึกษา PLATO : double-blind, active control international, phase 3 clinical trial เรื่อง Bleeding complications with the P2Y12 antagonists Clopidogrel and Ticagrelor in the Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial ของ Richard C. Becker และคณะ ในปี 2011 เป็นการศึกษา PLATO Randomized, Double-blind active control international phase 3 clinical trials โดยมีผู้เข้าร่วมการทดลองเป็นผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันทั้งชนิด STEMI และชนิด NSTEMI ทั้งหมด 18624 คน เพื่อทราบถึงอัตราการเกิดภาวะเลือดออก ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อภาวะเลือดออก การทำนายถึงภาวะเลือดออกที่รุนแรง หรือการเกิดภาวะเลือดออกที่ส่งผลกระทบต่อชีวิต โดยผู้เข้าร่วมการทดลองจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่ม เป็นกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel จะได้รับ Clopidogrel 300 mg แบบ oral loading dose จากนั้นตามด้วยการรักษาแบบต่อเนื่อง คือ ได้รับ Clopidogrel ในขนาด 75 mg ในทุก ๆ วัน และอีกกลุ่มที่ได้รับ Ticagrelor จะได้รับ Ticagrelor ขนาด 180 mg จากนั้นตามด้วยการรักษาแบบต่อเนื่อง คือ ได้รับ Ticagrelor ขนาด 90 mg ในทุก ๆ วัน ซึ่งผลลัพธ์จาก

การศึกษาจะวัดออกมาเป็น Primary outcome คือ PLATO (Platelet inhibition and Outcomes) Major bleeding และ Secondary outcome คือ Safety endpoint ที่ถูกจัดหมวดหมู่อยู่ใน Major และ Minor bleeding ใน TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) และ GUSTO (Global Use of Streptokinase and Tissue plasminogen activator to Open occluded coronary arteries) จากการศึกษา PLATO พบว่า Ticagrelor และ Clopidogrel มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกใน PLATO major bleeding และ GUSTO severe bleeding ที่ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าการเกิดภาวะเลือดออก แบบ Non-CABG major bleeding และ Non-procedure-related major bleeding มักพบในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Ticagrelor มากกว่า และเมื่อเวลาผ่านไป 30 วันหลังจากเริ่มการรักษาพบว่า อัตราการเกิดภาวะเลือดออกแบบ Fatal bleeding ที่ต่ำและไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม⁽¹⁰⁾

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

เป็นรูปแบบงานวิจัยแบบ Observational study

2. ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร ได้แก่ ผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) ของโรงพยาบาลชลบุรี และได้รับยาต้านเกล็ดเลือดในระยะเฉียบพลันเป็น Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel

กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน และเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) ของโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 และได้รับยาต้านเกล็ดเลือดในระยะเฉียบพลันเป็น Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel หลังจากนั้นได้รับการให้ Loading dose ของยา Ticagrelor

3. หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเพื่อเข้าการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (inclusion criteria):

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) ทั้งชนิด STEMI, NSTEMI และ UA
- ผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) ของโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยา Ticagrelor แบบขนาดโถง ภายหลังจากการได้รับการรักษาด้วยยา Clopidogrel โดยระยะห่างของการได้รับยาทั้ง 2 ชนิด ภายใน 24 ชั่วโมง

เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria):

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS)
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ได้
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด Prasugrel ร่วมกับ Aspirin หรือไม่ได้รับยา Clopidogrel ร่วมกับ aspirin ในระยะเฉียบพลันมาก่อนให้ยา Ticagrelor
- ผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการทำ Cardiac catheterization

4. การสังเกตและการวัด (Observation & Measurement)

- ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ (%) ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (Mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) เพื่อแสดงข้อมูลเกี่ยวกับความชุก ปัจจัย และสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออก
- การศึกษานี้ ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เกิด Bleeding และไม่เกิด Bleeding กับ คะแนน CRUSADE Score นั้น ใช้ Independent T-test ในการประเมิน

วิธีดำเนินงานวิจัย

1. ขั้นตอนเตรียมการ

- 1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
- 1.2 ประชุมเพื่อวางแผนและกำหนดแนวทางในการจัดทำวิจัย
- 1.3 กำหนดขอบเขต แนวคิด และระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย
- 1.4 ออกแบบงานวิจัย และกำหนดผู้เข้าร่วมงานวิจัย

2. ขั้นตอนดำเนินการ

2.1 ขออนุมัติการดำเนินงานวิจัย งบประมาณ และขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยจาก คณะกรรมการคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา และโรงพยาบาลชลบุรี

2.2 ค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ACS และเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย CCU โรงพยาบาลชลบุรีในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2562 – 31 ธันวาคม 2562 และได้รับยา Ticagrelor แบบ loading dose หลังจากมีการใช้ Clopidogrel มาก่อน

2.3 ทำการสืบค้นข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย การใช้จ่ายในระหว่างนอนโรงพยาบาล และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (รายละเอียดดังแสดงใน การรวบรวมข้อมูล)

2.4 ผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดเลือดออก ให้ทำการสืบค้นข้อมูลการเกิดเลือดออก (รายละเอียดดังแสดงใน การรวบรวมข้อมูล)

2.5 ทำการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดเลือดออก และประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกโดยอาศัยข้อมูลตาม CRUSADE Score ในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างทุกราย (รายละเอียดเกณฑ์ดังในเอกสารเก็บข้อมูลผู้ป่วย Case report form) และนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกับระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเลือดออก

2.6 นำผลลัพธ์ที่ได้ มาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย ได้รับข้อมูลจาก ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลและจากเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย อายุ เพศ ค่าความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติโรคประจำตัว ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และสถานะของผู้ป่วยหลังได้รับการจำหน่าย

ข้อมูลการใช้จ่ายในระหว่างนอนโรงพยาบาล ได้รับข้อมูลจาก ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลและจากเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย รายการยาที่ได้รับ ขนาด วิธีการบริหารยา ความถี่ในการใช้จ่าย วันที่เริ่มใช้จ่าย สำหรับยาในกลุ่ม Antithrombotics ที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกได้ ได้แก่ Streptokinase, Aspirin, Clopidogrel, Ticagrelor, Unfractionated heparin, Enoxaparin, Fondaparinux, Eptifibatide, Warfarin, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban จะต้องมีการระบุเวลาที่ใช้จ่ายไว้ด้วย

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้รับข้อมูลจาก ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลและจากเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย ค่า Complete blood count ได้แก่ ค่าฮีมาโทคริต (Hematocrit) และค่า

ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย

[illegible]

กิจกรรม	พ.ศ. 2563										พ.ศ. 2564			
	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค	เม.ย.
ผลการวิจัย														

งบประมาณ

ประเภทงบประมาณ	รายละเอียด	จำนวน (บาท)
งบดำเนินการ : ค่าวัสดุ	ค่ากระดาษ A4	500
	ค่าถ่ายเอกสารและปริ้นเอกสาร	950
	ค่าจัดทำรูปเล่มเพื่อเข้าเล่มรายงาน	480
	ค่าจัดทำโปสเตอร์	600
งบดำเนินการ : ค่าใช้สอย	ค่าเดินทางในการไปโรงพยาบาลชลบุรี	750
รวม		3280

บทที่ 4

ผลการศึกษา

การศึกษาการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เปลี่ยนเป็น Aspirin ร่วมกับยา Ticagrelor แทน (Switching therapy) ในหอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) ของโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จากการทำการศึกษากับกลุ่มตัวอย่างที่เป็นตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษาทั้งหมด 73 คน โดยทำการศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลพบกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด 4 คน คิดเป็นร้อยละ 5.5 และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด 69 คน คิดเป็นร้อยละ 94.5 จากการรวบรวมข้อมูล พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 4 คน คิดเป็นร้อยละ 57.1 และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเพศชาย (50 คน) คิดเป็นร้อยละ 72.5 เมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มพบว่า ส่วนสูง ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจห้องล่างซ้ายคลายตัว (Diastolic blood pressure) ณ แรกรับ และค่า Alanine aminotransferase (ALT) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกการทำงานของตับ ในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกนั้นมีค่าที่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value}_{\text{Height}}=0.045$, $P\text{-value}_{\text{DBP}}=0.039$ และ $P\text{-value}_{\text{ALT}}=0.016$) โดยกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมีค่าส่วนสูงเฉลี่ย 1.54 เมตร (SD; ± 0.11) ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจห้องล่างซ้ายคลายตัว (Diastolic blood pressure) ณ แรกรับ เฉลี่ย 67.75 mmHg (SD; ± 16.46) ซึ่งมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก แต่พบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมีค่า Alanine aminotransferase (ALT) ที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกโดยมีค่าเฉลี่ย 93.33 IU/L (SD; ± 104.01) โดยจากการศึกษาปัจจัยและสาเหตุของการเกิดเลือดออกพบว่าค่าการทำงานของตับที่แย่งจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกได้ ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษา และยังพบว่าในเรื่องของอายุ น้ำหนัก ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัว (Systolic blood pressure) ณ แรกรับ ถือว่ามีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม แต่ความแตกต่างนั้นถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกของการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมีน้ำหนัก ส่วนสูง ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต ค่าการทำงานของตับ และค่าการทำงานของไตที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกนั้นส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง และมีค่าเฉลี่ยอายุ รวมถึงค่าเอนไซม์ตับที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก ซึ่งจากปัจจัยข้างต้นนั้นมีความสอดคล้องและเป็นไปตามการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออก แต่จากปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกดังกล่าวมาข้างต้น เมื่อนำมาเปรียบเทียบเพื่อหาค่าความแตกต่างระหว่างกลุ่มนั้นยังไม่พบถึงความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษามีขนาดที่น้อย จึงอาจเป็นเหตุให้การวิเคราะห์ทางสถิตินั้นเห็นถึงความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ประวัติความเจ็บปวดในอดีตของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออก พบการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Atherosclerotic heart disease) โรคภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) โรคหอบหืด (Asthma) โรคไตเรื้อรัง (CKD) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetic mellitus) โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) โรค

ไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) และภาวะการเจ็บป่วยอื่น ๆ โดยภาวะการเจ็บป่วยที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 75 รองลงมาคือ การเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Atherosclerotic heart disease) จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 50 และประวัติความเจ็บปวดในอดีตของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกพบการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Atherosclerotic heart disease) โรคภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) โรคหอบหืด (Asthma) โรคปอดอุดกั้น (COPD) โรคไตเรื้อรัง (CKD) โรคตับ (Liver disease) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetes mellitus) โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation) โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) โรคหลอดเลือดในสมอง (Stroke/TIA) โรคไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) และภาวะการเจ็บป่วยอื่น ๆ โดยภาวะการเจ็บป่วยที่พบมากที่สุด คือ การเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Atherosclerotic heart disease) จำนวน 54 คน คิดเป็นร้อยละ 78.3 รองลงมาคือโรคความดันโลหิตสูง จำนวน 41 คน คิดเป็นร้อยละ 59.4 และผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการวินิจฉัย ACS ส่วนใหญ่เป็นชนิด STEMI จำนวน 58 คน คิดเป็นร้อยละ 84.1 รองลงมาคือชนิด NSTEMI จำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 14.5 และ UA เพียง 1 คน คิดเป็นร้อยละ 1.4 และผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกได้รับการวินิจฉัย ACS เป็นชนิด STEMI ทั้งหมด

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจากค่าแรกรับของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ประกอบไปด้วยค่าฮีโมโกลบิน (Hb), ค่าฮีมาโตคริต (Hct), ค่าการแข็งตัวของเลือด (APTT, PT, INR) และค่าการทำงานของไต (eGFR) ของทั้งสองกลุ่มอยู่ในช่วงปกติและไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม แต่พบว่าค่าการทำงานของไตในส่วน of Aspartate Aminotransferase : AST มีค่าที่ผิดปกติซึ่งมีค่ามากกว่าค่ามาตรฐาน (5-40 IU/L) ทั้ง 2 กลุ่ม ค่า Alanine Aminotransferase (ALT) ของกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออก มีค่าที่มากกว่ามาตรฐาน (7-56 IU/L) และในส่วน of ค่า Albumin พบว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกมีค่ามากกว่าในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกโดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 4.09 , 3.67 g/dL ตามลำดับ ซึ่งถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.005) แสดงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ลักษณะข้อมูลของกลุ่มตัวอย่าง

Characteristics	Bleeding (n=7)	Non Bleeding (n=69)	P-value
Male gender (%)	1 (25%)	50 (72.5%)	0.079
Age (years; m± SD)	66.50±13.60	59.67±10.98	0.235
Weight (kg; m± SD)	57.75±7.27	68.49±12.69	0.099
Height (m; m± SD)	1.54±0.11	1.63±0.08	0.045
BMI (kg/m ² ; m± SD)	24.36±2.03	25.41±4.89	0.672
SBP (mmHg; m± SD)	102.50±9.18	138.72±120.47	0.552
DBP (mmHg; m± SD)	67.75±16.46	82.42±13.41	0.039
HR (bpm; m± SD)	91.50±15.35	83.12±18.83	0.386
Smoking	3 (75%)	25 (36.2%)	0.154
Alcohol drinking	2 (50%)	25 (36.2%)	0.474
Medical history			
History of CVD	2 (50%)	54 (78.3%)	0.230
HF	1 (25%)	7 (10.1%)	0.378
Asthma	1 (25%)	1 (1.4%)	0.107
COPD	0	1 (1.4%)	0.945
CKD	1 (25%)	7 (10.1%)	0.378
Liver disease	0	1 (1.4%)	0.945
DM	1 (25%)	14 (20.3%)	0.610
AF	0	2 (2.9%)	0.893
HTN	3 (75%)	41 (59.4%)	0.478
Stroke/TIA	0	1 (1.4%)	0.945
Cancer	0	0	-
VTE (DVT/PE)	0	0	-
Dyslipidemia	2 (50%)	19 (27.5%)	0.325
Others	1 (25%)	14 (20.3%)	0.610
Type of ACS			

Characteristics	Bleeding (n=7)	Non Bleeding (n=69)	P-value
STEMI (n, %)	3 (75%)	58 (84.1%)	0.830
NSTEMI (n,%)	1 (25%)	10 (14.5%)	
UA (n,%)	0	1 (1.4%)	
Biologics Parameters			
CBC			
Hb (g/dL; m± SD)	12.15±4.36	13.52±2.21	0.259
Hct (%; m± SD)	34.60±10.23	39.5±5.76	0.118
APTT (sec; m± SD)	30.83±7.80	26.14±10.05	0.364
PT (sec; m± SD)	16.93±8.22	12.46±4.38	0.064
INR (sec; m± SD)	1.47±0.77	1.05±0.41	0.060
Renal function			
GFR (mL/min/1.732 m ² : By CKD-EPI Function)	64.93±24.30	80.34±26.91	0.268
Liver function			
Total bilirubin (mg/dl; m± SD)	0.42±0.24	0.56±0.28	0.346
Direct bilirubin (mg/dl; m± SD)	0.16±0.06	0.23±0.15	0.392
Albumin (g/L; m± SD)	3.56±0.33	4.09±0.34	0.005
AST (IU/L; m± SD)	203.25±359.93	92.17±119.89	0.134
ALT (IU/L ; m± SD)	93.33±104.01	36.92±29.19	0.016
ALP (IU/L ; m± SD)	63.00±15.87	80.12±31.92	0.294

จากลักษณะกลุ่มตัวอย่างพบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด 4 คน โดยผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel แบบ loading dose ขนาด 300 หรือ 600 mg แล้วเปลี่ยนเป็นได้รับยา Ticagrelor แบบ loading dose คือ ขนาด 180 mg จากนั้นจึงตามด้วยยา Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่องคือ ขนาด 90 mg แต่ในทางปฏิบัติยังพบการเกิดภาวะเลือดออก จำนวน 3 คน ในผู้ป่วยที่มีการได้รับ Clopidogrel แบบ loading dose คือ ขนาด 300 หรือ 600 mg และจากนั้นได้รับ Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่อง ขนาด 90 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 2 ครั้ง/วัน (ไม่ได้รับ Ticagrelor แบบ loading dose มาก่อน) รายละเอียดของผู้ป่วย ดังนี้

ผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel แบบ loading dose ขนาด 300 หรือ 600 mg แล้วเปลี่ยนเป็น การได้รับ Ticagrelor แบบ loading dose คือ ขนาด 180 mg จากนั้นจึงตามด้วยการได้รับ Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่องคือ ขนาด 90 mg จำนวน 4 ราย ประกอบไปด้วย

ผู้ป่วยรายที่ 1 มีประวัติการได้รับ Clopidogrel ขนาด 600 mg แล้วเปลี่ยนเป็นได้รับ Ticagrelor แบบ Loading dose ขนาด 180 mg ทำการรักษาต่อยด้วย Ticagrelor แบบต่อเนื่อง โดยระยะห่างของเวลาในการได้รับยา 2 ชนิดนี้อยู่ที่ 18.57 ชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor พบลักษณะการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย คือ Hematoma right abdominal wall และได้รับการรักษาภาวะเลือดออกโดยหยุดการให้ยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด และติดตามอาการผู้ป่วย มี CRUSADE Score อยู่ที่ 51 คะแนน (very high)

ผู้ป่วยรายที่ 2 มีประวัติการได้รับ Clopidogrel ขนาด 300 mg แล้วเปลี่ยนเป็นได้รับ Ticagrelor แบบ Loading dose ขนาด 180 mg ตามด้วยการได้รับ Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่อง โดยระยะห่างของเวลาในการได้รับยา 2 ชนิดนี้อยู่ที่ 5.00 ชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor พบ ลักษณะการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย คือ Anemia from acute blood loss : Hematoma, UGIB ได้รับการรักษาโดยการหยุด Ticagrelor และ Clopidogrel รวมทั้งหยุด Enoxaparin ชั่วคราว พร้อมรักษาผู้ป่วยด้วยการให้สารน้ำ และ Pantoprazole บริหารทางหลอดเลือดดำ พร้อมทั้งให้เลือด ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับเลือดทั้งหมด 4 ยูนิต LPRC (NAT) และมี CRUSADE score อยู่ที่ 63 คะแนน (very high)

ผู้ป่วยรายที่ 3 มีประวัติการได้รับ Clopidogrel ขนาด 300 mg แล้วเปลี่ยนเป็นได้รับ Ticagrelor แบบ Loading dose ขนาด 180 mg ตามด้วยการได้รับ Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่อง มีระยะห่างของเวลาในการได้รับยา 2 ชนิดนี้อยู่ที่ 12.55 ชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor พบลักษณะการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย คือ UGIB (Coffee ground ทาง NG tube) ได้รับการวางแผนในการรักษาภาวะเลือดออกนี้โดยให้เลือด 2 ยูนิต ที่โรงพยาบาลตามสิทธิของผู้ป่วย และติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าเลือด พร้อมทั้งติดตามอาการของผู้ป่วย และพบว่าผู้ป่วยมี CRUSADE score อยู่ที่ 41 คะแนน (high)

ผู้ป่วยรายที่ 4 ได้รับ Clopidogrel แบบ loading dose ขนาด 300 mg แล้วเปลี่ยนเป็นยา Ticagrelor ขนาด 90 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 2 ครั้ง/วัน (ไม่ได้รับ Ticagrelor แบบ loading dose มาก่อน) มีระยะห่างของเวลาในการได้รับยา 2 ชนิดนี้อยู่ที่ 11 ชั่วโมง 40 นาที หลังจากผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor พบลักษณะการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยคือ ก่อนหน้าการเข้านอนโรงพยาบาลในรอบนี้ของผู้ป่วย ผู้ป่วยเคยมีอาการของการเกิด hematuria มาก่อน โดย 3 วันก่อนหน้า ได้มีการหยุดการให้ Enoxaparin และเริ่มให้ Enoxaparin เมื่อหายจากภาวะ Hematuria ต่อมาวันที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลในครั้งนี้ ผู้ป่วยพบอาการ Urine hematuria เลือดจางๆ (หลังจากการได้รับยา Clopidogrel ที่มีการปรับเปลี่ยนไปใช้ยา Ticagrelor ในเวลาต่อมา) แต่ไม่พบข้อมูลการให้การรักษา เนื่องจากเป็นวันที่ผู้ป่วย Discharge เมื่อปัสสาวะมีสีจางลงจนไม่มีเลือดปนและได้มีการจำหน่ายผู้ป่วย โดยผู้ป่วยมี CRUSADE score เท่ากับ 70 (very high)

การเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วย จำนวน 3 คน ที่ได้รับ Clopidogrel แบบ loading dose ขนาด 300 หรือ 600 mg และจากนั้นได้รับ Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่อง ขนาด 90 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 2 ครั้ง/วัน (ไม่ได้รับ Ticagrelor แบบ loading dose มาก่อน) รายละเอียดของผู้ป่วย ประกอบไปด้วย

ผู้ป่วยรายที่ 1 ได้รับ Clopidogrel แบบ loading dose ขนาด 600 mg แล้วเปลี่ยนเป็น Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่อง ขนาด 90 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 2 ครั้ง/วัน (ไม่ได้รับ Ticagrelor แบบ loading dose มาก่อน) มีระยะห่างของเวลาในการได้รับยา 2 ชนิดนี้อยู่ที่ 28 ชั่วโมง 45 นาที หลังจากผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor พบลักษณะการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย คือ Gross hematuria ได้รับการรักษาโดยการหยุด Ticagrelor พร้อมติดตามอาการของผู้ป่วย และค่าทางห้องปฏิบัติการ โดยผู้ป่วยมีคะแนน CRUSADE Score อยู่ที่ 42 คะแนน (high)

ผู้ป่วยรายที่ 2 ได้รับ Clopidogrel แบบ loading dose ขนาด 300 mg แล้วเปลี่ยนเป็นยา Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่อง ขนาด 90 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 2 ครั้ง/วัน (ไม่ได้รับ Ticagrelor แบบ loading dose มาก่อน) มีระยะห่างของเวลาในการได้รับยา 2 ชนิด 5 ชั่วโมง 45 นาที หลังจากผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor พบลักษณะการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย คือ Hematuria (Urinalysis พบ RBC < 100 cel/HPF) และพบลิ่มเลือดตามสายสวนปัสสาวะ ในการรักษาภาวะเลือดออกได้แนะนำให้หยุด Enoxaparin ของการให้ยาครั้งถัดไป พร้อมประเมินอาการและติดตามอาการต่อเนื่อง มีคะแนน CRUSADE Score เท่ากับ 31 (moderate)

ผู้ป่วยคนที่ 3 มีประวัติการได้รับ Clopidogrel ขนาด 300 mg แล้วเปลี่ยนเป็นได้รับ Ticagrelor แบบ Loading dose ขนาด 180 mg ตามด้วยการได้รับ Ticagrelor ในการรักษาแบบต่อเนื่องมีระยะห่างของเวลาในการได้รับยา 2 ชนิดนี้อยู่ที่ 5 ชั่วโมง 20 นาที หลังจากผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor พบลักษณะการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย คือมีเลือดออกที่ช่องคลอด ประมาณ 2 แผ่นผ้าอนามัยชุ่ม โดยก่อนหน้านี้เลือดได้หยุดไปแล้ว 4 วัน และจากการซักประวัติพบว่า 2 เดือนก่อนหน้านี้ผู้ป่วยมีประจำเดือนออกมาก ประมาณ 2 ห่อ ผ้าอนามัยต่อวัน ในการรักษาภาวะเลือดออกนี้ผู้ป่วยได้รับเลือด PRC 1 ยูนิต และผู้ป่วยมี CRUSADE score อยู่ที่ 31 คะแนน (moderate)

จากข้อมูลข้างต้นซึ่งจากการประเมินความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก โดยใช้การประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกตามคำนิยาม BARC พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในระดับความรุนแรงชนิด 2 หรือมีสัญญาณบ่งชี้ของการเกิดภาวะเลือดออกที่ชัดเจน จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.4 และผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในระดับความรุนแรงชนิด 3a หรือเกิดภาวะเลือดออกที่มีปริมาณมากรวมกับการการพบค่าฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 5 g/dL จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.3 และผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในระดับความรุนแรงชนิด 3b หรือพบภาวะเลือดออกที่มีปริมาณมากรวมกับการการพบค่าฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 5 g/dL จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.3

การประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกตามคำนิยาม TIMI พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในระดับความรุนแรงมาก (Major) โดยมีสัญญาณบ่งชี้ทางคลินิกของการเกิดภาวะเลือดออกซึ่งมีความสัมพันธ์กับการลดลงของค่าฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ≥ 5 g/dL หรือค่าความเข้มข้นของเลือดลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 15% ($\geq 15\%$ absolute in hematocrit) จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.6 และเกิดภาวะเลือดออกในระดับความรุนแรงน้อย (Minor) จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.4

การประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกตามค่านิยาม PLATO พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในระดับ Other Major จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.6 และผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกจัดอยู่ใน Minor โดยมีสัญญาณบ่งชี้ทางคลินิกของการเกิดภาวะเลือดออก ได้รับการรักษาทางการแพทย์หรือหยุดการเกิดภาวะเลือดออกรวมถึงการหยุดเปลี่ยนขนาดยาหรือยาที่ใช้ในการศึกษาอย่างชั่วคราวหรือถาวร หรือนำไปสู่หรือยืดเวลาของการรักษาที่โรงพยาบาล จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.4

จาก CRUSADE Score ซึ่งเป็นเครื่องมือสำหรับใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน เพื่อนำผลการศึกษาไปใช้คัดกรองกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออก โดยผู้วิจัยได้วิเคราะห์เปรียบเทียบค่า CRUSADE score ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกและไม่เกิดภาวะเลือดออก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกมีเกณฑ์คะแนนอยู่ในระดับความเสี่ยงสูงไปจนถึงระดับความเสี่ยงสูงมาก ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก ดังแสดงในตารางที่ 4.4 โดยค่าที่นำมาวิเคราะห์ CRUSADE Score ประกอบไปด้วย ค่า Baseline Hematocrit (%), Creatinine Clearance (ml/min), Heart rate (bpm), Sex, Sign of CHF presentation, SBP (mmHg), Prior vascular disease และประวัติการเป็นโรคเบาหวาน (Diabetic mellitus) เมื่อนำตัวแปรที่นำมาคำนวณ CRUSADE Score ไปหาค่าความสัมพันธ์ที่ทำนายผลการเกิดภาวะเลือดออก พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการประเมิน CRUSADE Score เพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดเลือดออกมากที่สุด คือ ค่า Baseline Hematocrit (P-value=0.000) รองลงมาคือ ค่า Creatinine clearance (P-value=0.000) และค่าที่ส่งผลน้อยที่สุดคือ Prior vascular disease (P-value=0.077) โดยใช้สถิติการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ (Multiple Linear Regression) ดังแสดงในตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 สถิติการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ (Multiple Linear Regression)

Correlations									
		Total	SBP	HR	CrCl	CHF	DM	Prior vascular	Female
Pearson Correlation	Total	1.000							
	SBP	-.034	1.000						
	HR	.077	-.132	1.000					
	CrCl	-.543	-.186	.058	1.000				
	CHF	.324	-.040	.011	-.083	1.000			
	DM	.324	-.051	-.083	.023	.173	1.000		

เมื่อเปรียบเทียบผลทางห้องปฏิบัติการเพื่อนำมาคำนวณ CRUSADE Score จากทั้ง 2 กลุ่มพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว (Sign of CHF presentation) มากกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value}=0.01$) และส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ซึ่งพบความแตกต่างกันในสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value}=0.044$) สำหรับค่า Baseline hematocrit, Creatinine clearance, Heart rate, Systolic blood pressure : SBP และการเกิด Prior vascular disease ในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมีค่ามากกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

เมื่อทำการคำนวณ CRUSADE Score พบว่าในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมี CRUSADE Score รวมเฉลี่ยเท่ากับ 56.25 (56.25 ± 12.84) คะแนน โดยมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก ซึ่งเป็น CRUSADE Score เฉลี่ย 33.15 (33.15 ± 15.98) ดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูล CRUSADE Score

	Bleeding	Non-bleeding	P-value
Baseline hematocrit (%; $m \pm SD$)	34.60 $\pm$ 10.23	39.46 $\pm$ 5.69	0.118
Creatinine clearance (mL/min; $m \pm SD$)	53.75 $\pm$ 10.09	82.22 $\pm$ 36.48	0.128
Heart rate (bpm; $m \pm SD$)	91.50 $\pm$ 15.35	83.12 $\pm$ 18.83	0.386
Sex (Female;%)	3 (75%)	19 (27.5%)	0.044
Sign of CHF at presentation (n;%)	2 (50%)	6 (8.7%)	0.01
SBP (mmHg; $m \pm SD$)	109.00 $\pm$ 22.69	122.78 $\pm$ 22.01	0.12
Prior vascular disease (n;%)	3 (75%)	50 (72.5%)	0.699
Diabetes mellitus (n;%)	1 (25%)	19 (27.5%)	0.912
CRUSADE Score			
Baseline hematocrit ($m \pm SD$)	4.75 $\pm$ 4.03	2.07 $\pm$ 2.69	0.063
Creatinine clearance($m \pm SD$)	25.25 $\pm$ 5.50	15.74 $\pm$ 10.57	0.08
Heart rate ($m \pm SD$)	4.25 $\pm$ 3.95	3.29 $\pm$ 3.50	0.598

	Bleeding	Non-bleeding	P-value
Sex (m± SD)	6.00±4.00	2.20±3.60	0.045
Sigh of CHF at presentation (m± SD)	3.50±4.04	0.51±1.83	0.004
SBP (m± SD)	6.50±1.73	3.33±2.84	0.031
Prior vascular disease (m± SD)	4.50±3.00	4.35±2.70	0.913
Diabetes mellitus (m± SD)	1.15±3.00	1.65±2.70	0.913
<i>Total CRUSADE Score</i>	<i>56.25±12.84</i>	<i>33.15±15.98</i>	<i>0.006</i>
Interpretation			
Very Low (score 1-20) (n; %)	0 (0%)	16 (23.2%)	
Low (score 21-30) (n; %)	0 (0%)	17 (24.6%)	
Moderate (31-40) (n; %)	0 (0%)	19 (27.6%)	
High (41-50) (n; %)	1 (25%)	5 (7.2%)	
Very High (>50) (n; %)	3 (75%)	12 (17.4%)	

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

การศึกษาปัจจัยและสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีการเปลี่ยนการใช้ยา จาก Clopidogrel แบบขนาดโดมหรือแบบขนาดปกติ เป็น Ticagrelor แบบขนาดโดม ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย Cardiac care unit (CCU) ของโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จากการเก็บรวบรวมข้อมูลพบกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าทั้งหมด 73 คน ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มที่กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก จำนวน 69 คน และเกิดภาวะเลือดออก จำนวน 4 คน โดยลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าเพศหญิง ส่วนสูง ความดันโลหิตขณะหัวใจห้องล่างซ้าย คลายตัว (Diastolic blood pressure) ค่า Albumin และค่าเอนไซม์ตับ Alanine aminotransferase (ALT) พบความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งงานวิจัยของ David Fitchett⁽¹⁷⁾ ที่ศึกษาผลกระทบของภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน: ทำอย่างไรจึงจะได้ประโยชน์สูงสุดในการรักษาและลดความเสี่ยง พบว่าผู้ป่วยสูงอายุ การทำงานของไตบกพร่อง การทำงานของตับบกพร่อง เพศหญิง ค่าดัชนีมวลกายที่ต่ำ โรคโลหิตจาง ผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับการห้ามเลือดผิดปกติ รวมถึงการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือเกล็ดเลือดร่วม เป็นต้นนั้นส่งผลหรือเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าน้ำหนัก และค่าดัชนีมวลกายของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมีค่าน้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกรวมถึงค่าการทำงานของไตและไตที่ลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก แสดงให้เห็นว่าผลการศึกษาสอดคล้องและเป็นไปตามการศึกษาการหาปัจจัยในการเกิดเลือดออกก่อนหน้า แต่ในการศึกษานี้ยังพบค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกซึ่งไม่เป็นไปตามการศึกษาก่อนหน้า อาจเนื่องมาจากการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาในการจำนวนที่น้อย ซึ่งจำนวนของตัวอย่างที่ทำการศึกษามีความสำคัญในการนำมาวิเคราะห์ ซึ่งทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่าการความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกนั้นจะสามารถเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตเรื้อรังสูงหรือต่ำได้มากกว่ากัน

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมีความรุนแรงตามนิยามของ BARC พบความรุนแรงของการเกิดเลือดออกประเภท 3a, 3b และ 2 แลละเมื่อทำการแบ่งระดับความรุนแรงตามนิยามของ TIMI และ PLATO ซึ่งผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในระดับรุนแรงมาก(Major) และ Other major พบทั้งหมด 2 คน(50%) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในระดับที่รุนแรงประเภท 3 (BARC), ระดับมาก(TIMI) และ Other major (PLATO) พบสัญญาณชีพค่าฮีโมโกลบินมีค่าลดมากกว่า 3 g/dL และผู้ป่วย 2 คน คือเกิดภาวะเลือดออกที่ต้องได้รับการ

ดูแลรักษา แม้อาจไม่จำเป็นต้องรับการรักษาโดยต่อนอนโรงพยาบาล ซึ่งผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการเฝ้าสังเกตอาการ หยุดการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด/ยาต้านเกล็ดเลือด การรักษาด้วยยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors ไปจนถึงการให้เลือดร่วมด้วยในผู้ป่วยที่เกิดเลือดในระดับรุนแรงมากหรือประเภท 3 (BARC) แสดงให้เห็นว่าแม้จำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกจำนวนน้อย แต่หากมีความรุนแรงของภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องการการรักษาอย่างทันท่วงที

สำหรับระยะเวลาการเปลี่ยนการใช้ยาจาก Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เป็น Aspirin ร่วมกับ Ticagrelor (Switching therapy) ในผู้ป่วย ACS นั้น ผู้วิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก มีค่าเฉลี่ยระยะห่างการเปลี่ยนการใช้ยาจาก Clopidogrel เป็น Ticagrelor ชม. ซึ่งเป็นไปตามแนวทางการรักษาของ European society of cardiology (ESC) ปี 2020⁽¹⁶⁾ ที่แนะนำการเปลี่ยนยาในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors ในช่วงระยะเฉียบพลันจากยา Clopidogrel เป็น Ticagrelor สามารถทำการให้ยา Ticagrelor ในขนาด Loading dose ได้เลย โดยไม่ต้องคำนึงถึงขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา Clopidogrel เนื่องจากมีการศึกษาของ PLATO⁽¹⁰⁾ ที่กลุ่มผู้ป่วยได้รับ Ticagrelor ในการศึกษาที่มีประวัติการใช้ยา Clopidogrel มาก่อน สุ่มเข้าทำการศึกษากายใน 24 ชั่วโมง 47% โดยได้รับยา Clopidogrel ขนาดตั้งแต่ 600 mg ขึ้นไป 21% และพบว่าการเกิด Non-CABG-related major bleeding ไม่แตกต่างกับการได้รับยา Clopidogrel มาก่อน ในขนาดต่ำกว่า 600 mg หรือการไม่ได้รับยา นอกจากนั้นจากการศึกษา TREAT⁽¹²⁾ ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยา Ticagrelor กับยา Clopidogrel ในผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ในศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Clopidogrel มาก่อนจำนวนร้อยละ 89.4 ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจนกระทั่งทำการสุ่มเพื่อรับยาที่ศึกษาประมาณ 12 ชั่วโมง จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเกิด Major bleeding ไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมีระยะห่างของการเปลี่ยนการใช้ยาที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีภาวะเลือดออก กล่าวคือ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมีการเปลี่ยนการใช้ยาจาก Clopidogrel ขนาด 300 mg เปลี่ยนเป็นยา Ticagrelor แบบขนาดโถม 180 mg โดยมีระยะห่างของการได้รับยาสองชนิดเฉลี่ยเท่ากับ 8 ชั่วโมง 25 นาที (ช่วง 5 ถึง 18:57 ชั่วโมง) และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากยา Clopidogrel ขนาด 300 mg หรือ 600 mg เป็นยา Ticagrelor แบบขนาดรักษาต่อเนื่อง 90 mg โดยไม่ได้รับยาขนาดโถม ระยะห่างของการได้รับยาสองชนิดมีค่าเฉลี่ย 15 ชั่วโมง 23 นาที แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว ค่าการเอนไซม์ตับ (ALT) และเพคทูนิญ ร่วมกับการที่มีผลรวมของ CRUSADE Score ตั้งแต่ระดับ Moderate จนถึง Very high ควรได้รับการคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดก่อนทำการ switching therapy

การประเมิน CRUSADE Score ซึ่งเป็นเครื่องมือสำหรับใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับ CRUSADE Score ประกอบไปด้วย ค่า Baseline Hematocrit, Creatinine Clearance, Heart rate, Sex, Sign of CHF presentation, SBP, Prior vascular disease และประวัติการเป็นโรคเบาหวาน (Diabetic mellitus) พบว่ากลุ่มที่เกิดเลือดออกมี CRUSADE Score อยู่ระดับความเสี่ยงการเกิดเลือดออกสูงจนถึงสูงมาก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะเลือดออก มีค่า CRUSADE SCORE ระดับความเสี่ยงต่ำมาก-ปานกลางเป็นส่วนใหญ่ โดยค่า CRUSADE score

รวมระหว่างกลุ่มพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า CRUSADE Score มีแนวโน้มเป็นไปตามเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงได้ ฉะนั้นการนำเครื่องมือ CRUSADE Score มาใช้น่าจะมีประโยชน์ในการช่วยทำนายหรือประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย ACS ได้ ร่วมกับการประเมินปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออก ด้านค่าการทำงานของตับที่ลดลง ค่า Albumin ต่ำ ก่อนทำการปรับเปลี่ยนการรักษาจากการให้ยา Clopidogrel ไปเป็นยา Ticagrelor เพื่อช่วยคัดกรองความปลอดภัยและติดตามการใช้ยา กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกดังกล่าวอย่างใกล้ชิดต่อไป แต่ควรมีการศึกษาถึงความถูกต้องและเที่ยงตรงของเครื่องมือในประชากรกลุ่มขนาดใหญ่ก่อนนำมาใช้ในทางปฏิบัติต่อไป

ข้อจำกัดของการศึกษา

- ในการเก็บข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างในครั้งนี้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับตรงเกณฑ์คัดเลือกเข้าศึกษาระยะเวลาในช่วง 1 ปีเท่านั้น ซึ่งอาจทำให้กลุ่มตัวอย่างการศึกษาจำนวนน้อย แต่อย่างไรก็ตามจำนวนตัวอย่างที่ได้ทำการศึกษา มีการเก็บรวบรวมครบ แต่มีผู้ป่วย 1 คนไม่มีข้อมูลของการรักษา
- มีผู้ป่วยบางคนที่ไม่มีข้อมูลของผลตรวจทางห้องปฏิบัติ ณ วันแรกเริ่มไม่ครบตามข้อมูลที่ต้องการเก็บ จึงอาจเป็นเหตุให้เกิดการขาดหายข้อมูลไป

ปัจจัยกวน (Confounding factors)

- การเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน โรงพยาบาลชลบุรี ของผู้ป่วยแต่ละราย ไม่ได้เก็บจากข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลทั้งหมด มีเพียงการเก็บข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกเริ่ม การทำหัตถการทางด้าน Cardiac Catheterization เป็นต้น ซึ่งเป็นการรวบรวมทั้งจากข้อมูลที่พิมพ์และการเขียนของบุคลากรทางการแพทย์ทำให้อาจเกิดการตกหล่นของการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งทางคณะผู้จัดทำได้มีการตรวจสอบข้อมูลในการเก็บข้อมูลในแต่ละครั้งเพื่อป้องกันการผิดพลาดของข้อมูล
- ปัจจัยด้านโรคแทรกซ้อนของผู้ป่วยแต่ละคนที่มีการลงข้อมูลของการรักษาหรือรายละเอียดของโรคที่แตกต่างกัน ในการศึกษาครั้งนี้ไม่มีข้อมูลในส่วนของการเกิดโรคแทรกซ้อนระหว่างการรักษาและการรักษาโรคดังกล่าว
- จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยไม่ได้มีการพิจารณาถึงข้อมูลการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ยาที่ได้รับอาการของผู้ป่วย ครั้งก่อนหน้าของการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลในครั้งนี้

ข้อเสนอแนะ

- ในการใช้เครื่องมือ CRUSADE score เพื่อคัดกรองและเฝ้าระวังการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยนั้น ควรจะพิจารณาปัจจัยอื่นนอกจากคะแนน CRUSADE score ร่วมด้วย
- ควรจะทำการพิจารณาและเก็บข้อมูลของผู้ป่วยทั้งก่อนเข้ามารักษาที่โรงพยาบาลและหลังถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลร่วมด้วย เพื่อเป็นการติดตามและเฝ้าระวังร่วมถึงป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำให้แก่ผู้ป่วย

บรรณานุกรม

1. สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ ก. สถิติสาธารณสุข พ.ศ .2560. 2560[เข้าถึงเมื่อ 7 พฤษภาคม 2563]
เข้าถึงได้จาก: http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistics60.pdf
2. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์-แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดในประเทศไทย ฉบับปรับปรุง ปี 2557. [เข้าถึงเมื่อ 7 พฤษภาคม 2563]
เข้าถึงได้จาก
http://www.thaiheart.org/images/column_1291454908/Guideline%20for%20Ischemic%20Heart%20Disease%202104.pdf
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Europe Heart Journal. [Internet]. 2018 [cited 2020 JAN 22];39(2):119–77. Available from:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042>
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/acc guideline for the management of patients with Non-ST-Elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC: Journal of the American College of Cardiology. [Internet]. 2014 [cited 2020 FEB 10] ;64(24): e139–228. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/cir.000000000000133>
5. ธาราธิ์ ศรีจันทร์ .P2Y12 receptor inhibitors สำหรับการป้องกัน atherothrombosis ในผู้ป่วย acute coronary syndromes. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ [Internet]. 2019 [เข้าถึงเมื่อ 26 พฤษภาคม 2563] เข้าถึงได้จาก
https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=751
6. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, Santon S, Jantararoungtong T, Koomdee N, et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. Pharmacogenomics and Personalized Medicine [Internet]. 2013 [cited 2020 jan 8];6:85-91. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760447/>
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2007 [cited 2020 FEB 18];357:2001-15. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0706482>

8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 [cited 2020 MAR 4];361:1045-57. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904327>
9. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา .No Title [Internet]. 2016. [เข้าถึงเมื่อ 26 ก.ค. 2020] เข้าถึงได้จาก: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_national/search
10. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Europe Heart Journal* [Internet]. 2011 [cited 2020 MAY 30];32:2933-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090660/>
11. Valgimigli M, Bueno H, Nyrne RA, Collet JP, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Europe Heart Journal* [Internet]. 2017 [cited 2020 APR 10];0:1-48. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/3/213/4095043>
12. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, Jiang L, Goodman SG, Nicholls SJ, et al. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2018 [cited 2020 JUN 5];3:391-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525822/>
13. Jinatongthai P, Khaisombut N, Likittanasombat K, Chaiyakunapruk N, Watcharathanakij S, Nathisuwan S. Use of the CRUSADE bleeding risk score in the prediction of major bleeding for patients with acute coronary syndrome receiving enoxaparin in Thailand. *Heart Lung Circulation* [Internet]. 2014 [cited 2020 JUN 14];23:1051-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931064/>
14. Pham PA, Pham PT, Pham PC, Miller JM, Pham PM, Pham SV. Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Vascular Health Risk Management* [Internet]. 2011 [cited 2020 MAR 30];7:551-67. Available from <https://europepmc.org/article/pmc/pmc3166194>
15. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พ.ศ.2563 Thai Acute Coronary Syndromes Guidelines 2020. [เข้าถึงเมื่อ 2563] เข้าถึงได้จาก

http://www.thaiheart.org/images/introc_1599350902/Thai%20ACS%20Guidelines%202020.pdf

16. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthélémy, Johann Bauersachs,, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842>
17. David Fitchett MD. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: How to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. St Michael's Hospital [Internet].2007. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2651947/>.

ภาคผนวก

Switching clopidogrel to ticagrelor project: CRF			
Date of data collection: [][]/[][]/[][][][]			
Admission date: [][]/[][]/[][][][]		D/C date: [][]/[][]/[][][][]	
Length of hospital stay [][] day		Length of ICU stay [][] day	
Patient information (ข้อมูล ณ วันแรกรับ)			
Sex: ☐ Male ☐ Female Age: [][] years Weight: [][][][] kg Height: [][][][] cm BMI: [][][][] BP: [][][][]/[][][][] mmHg HR: [][][][] bpm Smoking: ☐ No ☐ Yes, number of cigarette/day [][] Duration of smoking: [][] years ☐ Ex-smoker [][] years Alcohol: ☐ No ☐ Yes ☐ Abstinence [][] years Type of ACS: ☐ STEMI ☐ NSTEMI ☐ UA			
Underlying conditions and comorbidity			
☐ History of CAD ☐ Chronic kidney disease stage [] ☐ Hypertension ☐ Heart failure ☐ Liver disease ☐ Stroke / TIA ☐ Asthma ☐ Diabetes mellitus ☐ Cancer ☐ COPD ☐ AF ☐ VTE (DVT/PE) ☐ อื่น ๆ ระบุ.....			
ข้อมูลการรักษา ACS			
รูปแบบการรักษา: ☐ Primary PCI ☐ Rescue PCI ☐ Pharmacoinvasive strategy ☐ Adhoc PCI ☐ CABG ☐ Fibrinolytic therapy (No PCI) ☐ Medication			
ผล CAG: ตำแหน่งที่มีหลอดเลือดตีบ ☐ LMT ☐ LAD ☐ LCX ☐ RCA วิธีการเปิดหลอดเลือด: ☐ Balloon angioplasty ☐ DES ☐ BMS			

Medication therapy (Pre- & Peri – CAG)		
Drugs	Dosing	Date/Time
Fibrinolytic agents: ☐ No ☐ SK ☐ rtPA ☐ TNK		
Anticoagulants: ☐ No ☐ UFH ☐ Enoxaparin ☐ Fondaparinux		
☐ Eptifibatide		
☐ ASA		
☐ Clopidogrel		
☐ Ticagrelor		
Medication therapy (Post – CAG)		
☐ ASA		
P2Y12 receptor inhibitors: ☐ Clopidogrel ☐ Ticagrelor		
Anticoagulants: ☐ No ☐ UFH ☐ Enoxaparin ☐ Fondaparinux		
Statins: ☐ No ☐ Simvastatin ☐ Atorvastatin ☐ Rosuvastatin		
RAAS blockers: ☐ No ☐ Enalapril ☐ Losartan ☐ อื่นๆ.....		
BBs: ☐ No ☐ Carvedilol ☐ Metoprolol ☐ อื่นๆ.....		
PPIs: ☐ No ☐ Omeprazole ☐ อื่นๆ.....		
MRAs: ☐ No ☐ Spironolactone		
OACs: ☐ No ☐ Warfarin ☐ Dabigatran ☐ Apixaban		

การประเมิน CRUSADE score					
Predictor	Score	Predictor	Score	Predictor	Score
Baseline hematocrit (%)		Heart rate (bpm)		SBP (mmHg)	
<31	9	≤ 70	0	≤ 90	10
31-33.9	7	71-80	1	91-100	8
34-36.9	3	81-90	3	101-120	5
37-39.9	2	91-100	6	121-180	1
≥40	0	101-110	8	181-200	3
Creatinine clearance (mL/min)		111-120	10	≥ 201	5
≤ 15	39	≥ 121	11	Prior vascular disease	
> 15-30	35	Sex		No	0
> 30-60	28	Male	0	Yes	6
> 60-90	17	Female	8	Diabetes mellitus	
> 90-120	7	Signs of CHF at presentation		No	0
>120	0	No	0	Yes	6
		Yes	7	Interpretation: score 1-20 = very low (3.1%), 21-30 = low (5.5%), 31-40 = moderate (8.6%), 41-50 = high (11.9%), > 50 = very high (19.5%)	
Total score =					
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (baseline characteristics)					
Renal:	GFR: [] [] [] . [] [] mL/min/1.73 m ² (by CKD-EPI formula)				
Liver:	AST [] [] [] IU/L ALT [] [] [] IU/L ALPT [] [] [] IU/L Total bilirubin [] [] . [] mg/dl Direct bilirubin [] [] . [] mg/dl Albumin [] . [] g/L				
CBC:	Hb [] [] . [] [] g/dl Hct [] [] . [] [] %				
Coagulogram:	APTT [] [] sec PT [] [] sec INR [] [] . [] []				

Bleeding complications			
Bleeding: ☐ No ☐ Yes		วันที่เกิดอาการ [] [] / [] [] / [] [] [] เวลาที่เกิดอาการ [] [] . [] [] น.	
Characteristic of bleeding:			
ตำแหน่งที่เกิดเลือดออก ☐ Intracranial		☐ Extracranial ระบุตำแหน่ง.....	
Severity of bleeding: BARC type ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3a ☐ 3b ☐ 3c ☐ 4 ☐ 5 TIMI type ☐ Major ☐ Minor ☐ Insignificant			
PLATO type ☐ Major (life-threatening) ☐ Other major ☐ Minor			
Bleeding complications			
Change of CBC: Baseline Hb [] [] . [] [] g/dl		ระดับ Hb ต่ำสุดตอนเกิดเลือดออก [] [] . [] [] g/dl	
Baseline Hct [] [] . [] [] %		ระดับ Hct ต่ำสุดตอนเกิดเลือดออก [] [] . [] [] %	
Coagulogram (ในวันที่เกิด bleeding ระบุวันที่		): APTT [] [] sec PT [] [] sec INR [] [] . [] []	
การรักษาภาวะเลือดออก: ☐ Blood components ระบุชนิด ขนาดรวมที่ใช้			
☐ การทำหัตถการ ระบุวิธีการ			
Final health status			
☐ Discharge ☐ Refer ☐ Death, date of death [] [] / [] [] / [] [] [] []			
Reporter		Reported Date	

Bleeding complications			
Bleeding: ☐ No ☐ Yes		วันที่เกิดอาการ [] [] / [] [] / [] [] [] เวลาที่เกิดอาการ [] [] . [] [] น.	
Characteristic of bleeding:			
ตำแหน่งที่เกิดเลือดออก ☐ Intracranial		☐ Extracranial ระบุตำแหน่ง.....	
Severity of bleeding: BARC type ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3a ☐ 3b ☐ 3c ☐ 4 ☐ 5 TIMI type ☐ Major ☐ Minor ☐ Insignificant			
PLATO type ☐ Major (life-threatening) ☐ Other major ☐ Minor			
Bleeding complications			
Change of CBC: Baseline Hb [] [] . [] [] g/dl		ระดับ Hb ต่ำสุดตอนเกิดเลือดออก [] [] . [] [] g/dl	
Baseline Hct [] [] . [] [] %		ระดับ Hct ต่ำสุดตอนเกิดเลือดออก [] [] . [] [] %	
Coagulogram (ในวันที่เกิด bleeding ระบุวันที่		): APTT [] [] sec PT [] [] sec INR [] [] . [] []	
การรักษาภาวะเลือดออก: ☐ Blood components ระบุชนิด ขนาดรวมที่ใช้			
☐ การทำหัตถการ ระบุวิธีการ			
Final health status			
☐ Discharge ☐ Refer ☐ Death, date of death [] [] / [] [] / [] [] [] []			
Reporter		Reported Date	

Bleeding complications			
Bleeding: ☐ No ☐ Yes		วันที่เกิดอาการ [] [] / [] [] / [] [] [] เวลาที่เกิดอาการ [] [] . [] [] น.	
Characteristic of bleeding:			
ตำแหน่งที่เกิดเลือดออก ☐ Intracranial		☐ Extracranial ระบุตำแหน่ง.....	
Severity of bleeding: BARC type ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3a ☐ 3b ☐ 3c ☐ 4 ☐ 5 TIMI type ☐ Major ☐ Minor ☐ Insignificant			
PLATO type ☐ Major (life-threatening) ☐ Other major ☐ Minor			
Bleeding complications			
Change of CBC: Baseline Hb [] [] . [] [] g/dl		ระดับ Hb ต่ำสุดตอนเกิดเลือดออก [] [] . [] [] g/dl	
Baseline Hct [] [] . [] [] %		ระดับ Hct ต่ำสุดตอนเกิดเลือดออก [] [] . [] [] %	
Coagulogram (ในวันที่เกิด bleeding ระบุวันที่		): APTT [] [] sec PT [] [] sec INR [] [] . [] []	
การรักษาภาวะเลือดออก: ☐ Blood components ระบุชนิด ขนาดรวมที่ใช้			
☐ การทำหัตถการ ระบุวิธีการ			
Final health status			
☐ Discharge ☐ Refer ☐ Death, date of death [] [] / [] [] / [] [] [] []			
Reporter		Reported Date	