



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ Moderate Intensity Statin ในการลดระดับ
LDL-Cholesterol ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation
ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

(The Efficacy of Moderate Intensity Statins for Lowering LDL-Cholesterol
in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infraction
in Chonburi Hospital)

โดย

นสภ. สุเมธ	การุณย์คตติมา	57210098
นสภ. ธิดาร์ตัน	เต็มศิริพันธุ์	57210122
นสภ. ลักษมี	วรยุทธการ	57210136

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ Moderate Intensity Statin ในการลดระดับ
LDL-Cholesterol ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation
ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี
(The Efficacy of Moderate Intensity Statins for Lowering LDL-Cholesterol
in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infraction
in Chonburi Hospital)

โดย

นสภ. สุเมธ	การุณย์คติมา	57210098
นสภ. ธิติรัตน์	เต็มศิริพันธุ์	57210122
นสภ. ลักษมี	วรยุทธการ	57210136

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด STEMI (ST-Elevate Myocardial Infarction; STEMI) เป็นภาวะหนึ่งของ Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) โดย STEMI เป็นภาวะวิกฤตฉุกเฉินของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Coronary Artery Disease: CAD) ที่มีการอุดตันของหลอดเลือดโคโรนารีอย่างเฉียบพลัน ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยง หากรักษาไม่ทันบริเวณที่ขาดเลือดไหลเวียนจะเกิดการบาดเจ็บและกล้ามเนื้อหัวใจตายในที่สุด ซึ่งเมื่อกล้ามเนื้อหัวใจขาดออกซิเจนจะเกิดกลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจ เรียกว่า Acute Coronary Syndrome (ACS) ที่มีระดับความรุนแรงมากขึ้นตั้งแต่ Unstable angina, Non-ST elevated MI (Non- STEMI) และ ST elevated MI (STEMI) ที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตมากที่สุด หากผู้ป่วยได้รับการรักษาช้า อัตราการเสียชีวิตจะมากขึ้น แนวทางการรักษาปัจจุบันแนะนำให้ใช้ High intensity statin แต่ส่วนใหญ่ในโรงพยาบาลจะใช้ Moderate intensity statin เพื่อลดระดับ LDL Cholesterol เนื่องจากข้อจำกัดการเข้าถึงของยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ และข้อกำหนดการพิจารณาการส่งจ่ายยาของโรงพยาบาล

คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาถึงผลของการใช้ Moderate intensity statin สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ป่วย โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation Myocardial Infraction ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี โดยคาดหวังว่างานวิจัยนี้จะได้ผลลัพธ์เพื่อประเมินผลของการใช้ Moderate intensity statin ว่าสามารถใช้ได้ดีเพียงใด

สุดท้ายคณะผู้วิจัยหวังว่าการศึกษานี้จะมีประโยชน์หรือเป็นแนวทางในการศึกษาผลของการใช้ Moderate intensity statin สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ป่วย โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation Myocardial Infraction ต่อไปในอนาคต

คณะผู้วิจัย

28 พฤศจิกายน 2561

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561

เรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ Moderate Intensity Statin ในการลดระดับ LDL-Cholesterol ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลชลบุรี

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|-------------------|----------------|---------------|
| 1. นสภ. สุเมธ | การุณย์คิตีมา | รหัส 57210098 |
| 2. นสภ. ธิดารัตน์ | เต็มศิริพันธุ์ | รหัส 57210122 |
| 3. นสภ. ลักษมี | วรยุทธการ | รหัส 57210136 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|------------------------|------------|-------------------------|
| 1. ภญ.อ. สุธาบดี | ม่วงมี | |
| 2. ภก.รศ.ดร. สุทินันท์ | เชื้ออำนาจ | |
| 3. ภก.อ. วัชรพงศ์ | พริกสี | (สังกัดโรงพยาบาลชลบุรี) |

บทคัดย่อ

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาการใช้ Moderate intensity statin ในผู้ป่วย Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) ในโรงพยาบาลชลบุรี การศึกษานี้จึงทำการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ Moderate intensity statin ในการลดระดับ LDL-C และวัดผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่รุนแรง และการเสียชีวิตโดยรวม โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 ผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย (n=24) คือ ผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับยา Moderate intensity statin แทนการได้รับ High intensity statin เนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงยาของโรงพยาบาล จากการศึกษาพบว่าระดับ LDL-C เดือนที่ 6-12 ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) และระดับ LDL-C ที่เดือนที่ 6-12 เทียบกับเดือนที่ 12-24 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.772$) ผู้ป่วยร้อยละ 38 (9/24) กลับมาโรงพยาบาลซ้ำ โดยร้อยละ 8 (2/24) มาด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ร้อยละ 8 (2/24) มาด้วยโรคทางหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 8 (2/24) มาด้วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน และร้อยละ 13 (3/24) มาด้วยโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคหัวใจ เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 17 (4/24) เสียชีวิต โดยร้อยละ 13 (3/24) เสียชีวิตด้วยโรคทางหลอดเลือดหัวใจ และ ร้อยละ 4 (1/24) เสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดหัวใจ จากการศึกษาการใช้ Moderate intensity statin ในผู้ป่วย STEMI สามารถลดระดับ LDL-C ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามยังมีการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่รุนแรง และการเสียชีวิตในผู้ป่วย STEMI

คำสำคัญ: Moderate intensity statin, LDL-C, STEMI

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2018

Title The Efficacy of Moderate Intensity Statins for Lowering LDL-Cholesterol in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infraction in Chonburi Hospital

By

1. Mr. Sumet	Karoonkatima	ID 57210098
2. Ms. Tidarat	Themsiliphant	ID 57210122
3. Ms. Laksamee	Worayutthakarn	ID 57210136

Advisor

1. Ms. Suthabordee	Muongmee	
2. Assoc. Prof. Dr. Titinun	Auamnoy	
3. Mr. Watcharapong	Priksri	(Chonburi Hospital)

ABSTRACT

There is lack of data on Moderate intensity statins of Acute ST-segment elevation myocardial infraction (STEMI) patients in Chonburi Hospital. In this retrospective study, we evaluated the efficacy of the moderate intensity statin to reduce LDL-C, the clinical outcomes of major adverse cardiovascular events and the overall mortality. The data were collected from January, 2015 to December, 2017. Eligible patients ($n = 24$) with STEMI who has received Moderate intensity statin instead of High intensity statin due to the limitation of drug accessibility in Hospital. We found that LDL-C level at 6-12 months significantly decreased below baseline ($p = 0.000$) and LDL-C at 6-12 months compared with 12-24 months did not differ significantly ($p = 0.772$). 38% (9/24) of patients had repeated hospital visits. 8% (2/24) of patients had recurrent MI, 8% (2/24) of patients had strokes, 8% (2/24) of patients had acute heart failure and 13% (3/24) of patients had non-cardiac disease. At the end of the study, 17% (4/24) patients died. 13% (3/24) of patients had cardiovascular death and 4% (1/24) of patients had non-cardiovascular death. In conclusion, our findings supported that the use of Moderate intensity statin therapy in STEMI patients could lower LDL-C levels significantly. However, major adverse cardiovascular events (MACEs) and mortality occurred in the STEMI patients.

Keywords: Moderate intensity statin, LDL-C, STEMI

Major advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการให้ Moderate intensity statin เพื่อลดระดับ LDL-C และศึกษาผลลัพธ์ด้านคลินิก ได้แก่ ด้านความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่รุนแรงและการเสียชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST-Elevation และได้รับยา Moderate intensity statin ที่โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี โดยการศึกษานี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยคำแนะนำ คำปรึกษาและความช่วยเหลือจาก ภาญ.อ. สุธาบดี ม่วงมี คำแนะนำในการแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูลจาก ภก.รศ.ดร. จิตินันท์ เอื้ออำนวย นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือด้านเก็บข้อมูลผู้ป่วยและคำแนะนำจาก ภก.อ. วัชรพงศ์ พริกสี สุดท้ายนี้ทางคณะผู้จัดทำขอขอบคุณทุกท่านที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นและขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้การสนับสนุนเงินทุนในการทำวิจัยและให้ความช่วยเหลือในด้านสถานที่ อุปกรณ์ต่าง ๆ รวมถึงสิ่งอำนวยความสะดวกในหลาย ๆ ด้าน ซึ่งส่งผลให้การศึกษารั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

30 พฤศจิกายน 2561

สารบัญ

บทที่ 1 บทนำ	1
ที่มาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	4
สมมติฐาน	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
กรอบแนวคิดงานวิจัย	4
ขอบเขตงานวิจัย	5
นิยามศัพท์	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	8
ความรู้เกี่ยวกับโรคหัวใจขาดเลือด	8
ความรู้เกี่ยวกับภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS)	9
ความรู้เกี่ยวกับอาการของภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน	10
ความรู้เกี่ยวกับยากกลุ่ม statin	12
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	13
วรรณกรรมในประเทศ	13
วรรณกรรมต่างประเทศ	16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	22
การเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย	22
การออกแบบงานวิจัย	25
การดำเนินงานวิจัย	26
การวิเคราะห์และอภิปรายผลงานวิจัย	27
บทที่ 4 ผลการวิจัย	28
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	29
ผลลัพธ์ทางคลินิก	31
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	35
บทสรุป	35
อภิปรายผลการศึกษา	36
ข้อจำกัดของการศึกษา	38
ข้อเสนอแนะ	38

เอกสารอ้างอิง	40
ภาคผนวก	45
ภาคผนวก ก	46
ภาคผนวก ข	48
ภาคผนวก ค	51
ภาคผนวก ง	53
ภาคผนวก จ	55
ภาคผนวก ฉ	58

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา	29
ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในช่วงระยะเวลา 2 ปี	32

สารบัญภาพ

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย	4
รูปที่ 2 ขั้นตอนการคัดเลือกของกลุ่มตัวอย่าง	28
รูปที่ 3 กราฟแสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของ ระดับ LDL-C ที่ baseline, เดือนที่ 6 - 12 และเดือนที่ 12 - 24	31
รูปที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายในระยะเวลา 2 ปี	33
รูปที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตโดยรวม	34

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction; STEMI) เป็นภาวะหนึ่งของ atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) โดย STEMI เป็นภาวะวิกฤตฉุกเฉินของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Coronary Artery Disease: CAD) ที่หลอดเลือดโคโรนารีอุดตันอย่างเฉียบพลัน ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยง หากรักษาไม่ทัน บริเวณที่ขาดเลือดไหลเวียนจะบาดเจ็บและทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตายในที่สุด ซึ่งเมื่อกล้ามเนื้อหัวใจขาดออกซิเจนจะเกิดกลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจ เรียกว่า Acute Coronary Syndrome (ACS) ที่มีระดับความรุนแรงมากขึ้นตั้งแต่ unstable angina, Non-ST Elevation Myocardial Infarction (Non-STEMI) และ STEMI ซึ่ง STEMI เป็นสาเหตุการเสียชีวิตมากที่สุด หากผู้ป่วยได้รับการรักษาช้า อัตราการเสียชีวิตจะมากขึ้น (1,2,3) จากการศึกษาอุบัติการณ์การเสียชีวิตสูงถึง 1.8 ล้านคนต่อปีหรือคิดเป็นร้อยละ 20 ของผู้เสียชีวิตทั้งหมดในยุโรป (4) และปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยทั้ง STEMI และ Non-STEMI เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ (5,8) สอดคล้องกับข้อมูลในทวีปยุโรปพบผู้ป่วย STEMI มากที่สุดในประเทศสวีเดน โดยคิดเป็นอัตราส่วน 58 คนต่อ 100,000 คนต่อปี ในปี พ.ศ.2558 (8) ส่วนประเทศอื่น ๆ ในแถบยุโรปมีอัตราการเกิด 43 – 144 คนต่อ 100,000 คนต่อปี (8) แต่จากรายงานอุบัติการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกาลดลงจาก 133 คนต่อ 100,000 คนต่อปี ในปี พ.ศ. 2542 เหลือเพียง 50 คนต่อ 100,000 คนต่อปี ในปี พ.ศ. 2551 ขณะที่อุบัติการณ์ของการเกิด Non-STEMI คงที่หรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (9) ส่วนข้อมูลจาก U.S. emergency departments พบว่าในช่วงปี พ.ศ. 2549-2554 มีค่าเฉลี่ยของ STEMI 258,106 ลดลงจาก 300,466 คนต่อปี ในปี พ.ศ. 2549 เป็น 227,343 คนต่อปี ในปี พ.ศ. 2554 อุตการณ์ของผู้ป่วย STEMI พบ 10,000 คนต่อปี ลดลงจาก 10.1 (95% CI 9.8, 10.8) ในปี 2549 เป็น 7.3 (95% CI 6.8, 7.8) ในปี 2554 (10) ส่วนรูปแบบของการเกิด STEMI จะพบในผู้ที่อายุน้อยมากกว่า

ผู้ที่อายุมากกว่าและพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง (7,11) ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิตได้แก่ อายุ ความล่าช้าในการรักษา สำหรับการศึกษาในประเทศไทยพบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นจาก 23.45 ต่อ 100,000 คนต่อปี ในปี พ.ศ. 2555 เป็น 28.92 ต่อ 100,000 คนต่อปี ในปี พ.ศ. 2558 และในปี พ.ศ. 2560 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ 15,066 คน โดยเป็น STEMI 6,202 คน แบ่งเป็นชาย 4,547 คน และหญิง 1,655 คน และในกรุงเทพมหานครพบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย STEMI สูงถึงร้อยละ 7.81 (12)

จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศเกี่ยวกับข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม statin พบว่ามีการศึกษาการเปรียบเทียบการลด LDL-C โดยใช้ simvastatin 80 มก. ต่อวัน กับ simvastatin 20 มก. ต่อวัน โดยทำการทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วย 12,064 คน ชายและหญิงอายุ 18-80 ปีที่มีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย พบว่าการได้รับ simvastatin 80 มก. ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงโดยเฉลี่ยเมื่อเทียบกับการได้รับ simvastatin 20 มก. ซึ่งสัดส่วนลดลง 6% และพบว่าไม่มีความแตกต่างกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (13) การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ atorvastatin 80 มก. ต่อวัน กับ atorvastatin 10 มก. ต่อวัน สุ่มให้ยาแบบปกปิดสองทาง (double-blinded) ทำการศึกษาแบบ Treating to New Targets (TNT) ในผู้ป่วย stable coronary heart disease 10,001 คน โดยวัดการเกิดขึ้นของโรคหลอดเลือดหัวใจหลังจากที่ได้เกิดขึ้นแล้วสำหรับการกลับมาเป็นอีกครั้งที่ 2, 3, 4, และ 5 ของโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin 80 มก. ต่อวัน มี relative risk ของการกลับมาเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจซ้ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin 10 มก. ต่อวัน เช่นเดียวกับผู้ป่วย 5,854 คน ที่มีโรคร่วม เบาหวานชนิดที่ 2 และหรือโรคอ้วนลงพุง และในผู้ป่วย 3,809 คน ที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 65 ปี (14)

จากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทย มีการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในโรงพยาบาลท่ามหาราชนครเชียงใหม่ เพื่อศึกษาความสำเร็จในการควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย (< 70 mg/dL) ในผู้ป่วย ACS โดยเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา high potency statin และ low potency statin ซึ่งพบว่าการใช้ high potency statin และ low potency statin ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย (15) โดยการรักษาโรคนี้สามารถทำได้โดยการเปิดหลอดเลือด และเมื่อได้ทำการรักษาแล้วจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ ซึ่งตาม 2013 ACC/AHA Guideline on treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

และ แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม high intensity statin ในการรักษา เพราะจากการศึกษาความสัมพันธ์ของอัตราการตายและ intensity ของ statin พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ high intensity statin เป็นเวลา 1 ปี มีอัตราการตาย 4.0% น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ 4.8% ของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย moderate intensity statin อัตราการตายของผู้ที่ได้รับ low intensity statin เท่ากับ 5.7% และ 6.6% สำหรับผู้ที่ไม่ได้รับ statin therapy อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปีและมีโรคร่วม 2013 ACC/AHA Guideline on treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults แนะนำให้ใช้ moderate intensity statin หรือไม่แนะนำให้ใช้ statin เลย (16,17)

โรงพยาบาลชลบุรีเป็นโรงพยาบาลรัฐบาลที่มีขนาด 850 เตียง ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ประจำจังหวัดชลบุรี และเป็นศูนย์โรคหัวใจที่ดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจของทางภาคตะวันออกทั้งหมด ซึ่งสามารถตรวจโรคหัวใจและทำ Percutaneous Coronary Intervention (PCI) ได้ โดยในปีที่ผ่านมา มีผู้ที่มาเข้ารับการรักษาทางด้านโรคหัวใจจำนวน 200-300 คน และจากการศึกษาข้อมูลในปี 2558 พบว่ามีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยโรค STEMI จำนวนทั้งหมด 206 คน และเสียชีวิตในโรงพยาบาลด้วยโรคนี้จำนวน 16 คน นอกจากนั้นทางโรงพยาบาลมีข้อจำกัดในเรื่องการเริ่มยาลดไขมันบางประการที่ส่งผลกับผู้ป่วยที่สมควรจะได้รับยาในกลุ่ม high intensity statin เป็นทางเลือกแรกตามแนวทางหลักในการรักษาไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มดังกล่าวได้ ทำให้ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม moderate intensity statin แทน ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาข้อมูลย้อนหลังเกี่ยวกับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (non-fatal MI) โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (non-fatal stroke) และ โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute heart failure, acute HF) เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการให้ยาในกลุ่ม Moderate intensity statin แทนยาในกลุ่ม high intensity statin ในการลดระดับ LDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว และผู้ทำวิจัยหวังว่างานวิจัยจะเป็นประโยชน์ต่อกลุ่มผู้ป่วย STEMI ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี และใช้เป็นแนวทางในการศึกษาต่อในเรื่องความคุ้มค่า ต้นทุน-ประสิทธิผล ของโรงพยาบาลต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์

1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการให้ moderate intensity statin ในการลดระดับ LDL-C
2. เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางด้านหลอดเลือดหัวใจ (major adverse cardiovascular event) ในผู้ป่วย STEMI ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลชลบุรีแล้วได้รับ moderate intensity statin
3. เพื่อศึกษาการเสียชีวิตโดยรวม (all cause death)

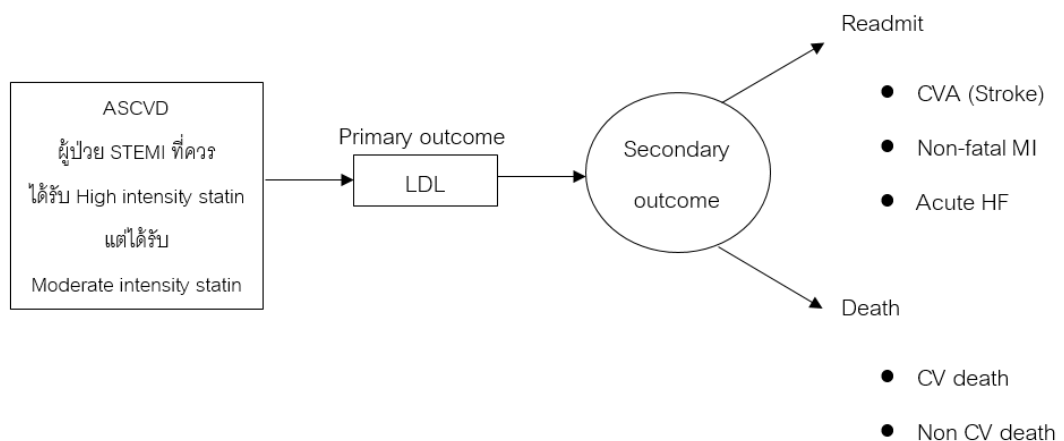
สมมติฐาน

การให้ moderate intensity statin มีประสิทธิภาพในการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดชนิด STEMI ได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงความสัมพันธ์ของยา moderate intensity statin ที่ส่งผลต่อระดับ LDL ในผู้ป่วย STEMI
2. ทราบถึงประโยชน์ของการใช้ยา moderate intensity statin สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดชนิด STEMI
3. เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาต่อเพื่อลดค่าใช้จ่ายในการรักษาในอนาคต

กรอบแนวคิดงานวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

ขอบเขตงานวิจัย

1. รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบเก็บข้อมูลโดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (electronic patient records) ของผู้ป่วย STEMI ณ โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560

2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยอายุ 20 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีด้วยโรค STEMI ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 และได้รับการรักษาเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรคโดยใช้ moderate intensity statin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 ปี

3. ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง

เก็บข้อมูลของกลุ่มประชากรในโรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 หลังจากนั้นติดตามผลทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวต่อในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 2 ปี

โดยทำการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลชลบุรี และบันทึกลงในโปรแกรม Microsoft excel version 2013 ซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยจะถูกเก็บเป็นความลับโดยจะสร้างเป็นรหัสผู้ป่วยแต่ละคนแล้วเก็บข้อมูลไว้ในคอมพิวเตอร์ของคณะผู้วิจัยเท่านั้น โดยข้อมูลมีเพียงคณะผู้วิจัยเท่านั้นที่ทราบข้อมูล และจะทำการเก็บข้อมูลนี้ไว้เป็นระยะเวลา 3 ปี แล้วจึงทำลายข้อมูลโดยการลบข้อมูลทั้งหมดแบบถาวรเมื่อครบระยะเวลา 3 ปี ตามกำหนด

4. ผลลัพธ์

4.1 ผลลัพธ์หลัก คือ ระดับ LDL-C

4.2 ผลลัพธ์รอง คือ การกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายใน 2 ปี และการเสียชีวิต

นิยามศัพท์

เพื่อให้เข้าใจความหมายเฉพาะของศัพท์ที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ จึงได้นิยามความหมายของคำศัพท์ไว้ดังนี้

1. ST-elevation myocardial infarction (STEMI) หมายถึง กล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดชนิด ST Elevation MI หมายถึงโรคที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และตายเฉียบพลันที่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจชนิด ST-segment elevation และมีผลเลือดที่บอกว่ากล้ามเนื้อหัวใจตายโดยกล้ามเนื้อหัวใจตาย 100% มักจะเกิดจากมีลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดทันที
2. Non-ST elevation myocardial infarction (Non-STEMI) หมายถึง เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจแบบเฉียบพลัน โดยกล้ามเนื้อหัวใจตายบางส่วน ซึ่งหากมีอาการติดต่อกันนานกว่า 30 นาที จะทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้ แต่ถ้าอาการไม่รุนแรง อาจเกิดเพียงภาวะเจ็บหน้าอกชนิดไม่คงที่ (unstable angina) เท่านั้น
3. Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) หมายถึง โรคหลอดเลือดแดงหัวใจแข็งสาเหตุมาจากการสร้างคราบตะกอนขึ้นตามผนังด้านในของหลอดเลือดแดงของหัวใจ ทำให้หลอดเลือดแดงแคบลงและลดการไหลเวียนของเลือดไปยังหัวใจ
4. Coronary Artery Disease (CAD)/Coronary Heart Disease (CHD) หมายถึง เกิดจากการเกาะของคราบไขมัน (plaque) ภายในผนังหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งเป็นการสะสมของคอเลสเตอรอลและสารต่าง ๆ ภายในหลอดเลือด ส่งผลให้หลอดเลือดตีบและอุดตันจนปิดกั้นการไหลเวียนของกระแสเลือด
5. Acute coronary syndrome (ACS) หมายถึง กลุ่มอาการโรคหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน ประกอบ ด้วยอาการที่สำคัญคือ เจ็บเค้นอกรุนแรงเฉียบพลัน หรือเจ็บขณะพัก (rest angina) นานกว่า 20 นาที หรือเจ็บเค้นอกซึ่งเกิดขึ้นใหม่หรือรุนแรงขึ้นกว่าเดิม
6. Unstable angina หมายถึง ภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่
7. Percutaneous Coronary Intervention (PCI) หมายถึง การรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบด้วยการขยายหลอดเลือด

8. Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) หมายถึง การผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจหรือการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจบายพาส
9. Cardiovascular death หมายถึง การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด
10. Nonfatal myocardial infarction (Non-fatal MI) หมายถึง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต
11. Non-fatal Stroke หมายถึง โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต
12. Major adverse cardiovascular event หมายถึง กล้ามเนื้อหัวใจตายจากโรค ACS
13. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) หมายถึง ไขมันที่มีความหนาแน่นต่ำ เป็นไขมันที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง
14. HDL หมายถึง ไขมันที่มีความหนาแน่นสูง เป็นไขมันที่ดีสำหรับหลอดเลือดแดงเพราะจะป้องกันไม่ให้ไขมันที่ไม่ดี คือ โคเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และ LDL ไปพอกสะสมในหลอดเลือดแดง ถ้ามีระดับ HDL ในเลือดต่ำ ก็จะเพิ่มโอกาส เพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง
15. Cholesterol หมายถึง เป็นชนิดหนึ่งของไขมัน เป็นสารตั้งต้นในการผลิตฮอร์โมนต่าง ๆ เอนไซม์ และเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ cell membranes
16. Triglyceride (TG) หมายถึง เป็นไขมันที่ประกอบด้วยกรดไขมันสามโมเลกุลรวมตัวกับกลีเซอรอลหนึ่งโมเลกุล กรดไขมันที่มาประกอบเป็นไตรกลีเซอไรด์นั้นอาจจะเป็นกรดไขมันชนิดเดียวกัน
17. Moderate intensity statin ได้แก่ atorvastatin 10-20 มก. rosuvastatin 5-10 มก. simvastatin 20-40 มก. pravastatin 40-80 มก. lovastatin 40 มก. fluvastatin 40 มก. และ pitavastatin 2-4 มก.

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

1.ความรู้เกี่ยวกับเรื่องโรคหัวใจขาดเลือด (30,31)

โรคหัวใจขาดเลือด(Ischemic heart disease, IHD) หรือ CAD หมายถึง โรคที่เกิดจาก หลอดเลือดแดง ที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากไขมันและเนื้อเยื่อสะสมอยู่ในผนัง ของหลอดเลือด มีผลให้เยื่อผนังหลอดเลือดชั้นในตำแหน่งนั้นหนาตัวขึ้น ผู้ป่วยจะมี อาการและอาการแสดงเมื่อหลอดเลือดแดงนี้ตีบร้อยละ50 หรือ มากกว่า อาการสำคัญที่พบได้ บ่อย เช่น อาการเจ็บแน่นอก ใจสั่น เหงื่อออก เหนื่อยขณะออกกำลังกาย เป็นลม หหมดสติหรือเสียชีวิต เฉียบพลัน สามารถแบ่งกลุ่มอาการทางคลินิกได้ 2 กลุ่ม คือ ภาวะเจ็บแน่นอกคงที่ (stable angina) และ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome)

ภาวะเจ็บแน่นอกคงที่ (stable angina) หรือ ภาวะเจ็บแน่นอกเรื้อรัง (chronic stable angina) หมายถึง กลุ่มอาการที่เกิดจากโรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (chronic ischemic heart disease) โดยผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บแน่นอกเป็นๆ หายๆ อาการไม่รุนแรง ระยะเวลาครั้งละ3-5 นาที หายโดยการพัก หรือ อมยาขยายเส้นเลือดหัวใจเป็นมานาน กว่า 2 เดือน

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) หมายถึง กลุ่มอาการโรคหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้น เฉียบพลัน ประกอบด้วยอาการที่สำคัญคือ เจ็บแน่นอกรุนแรงเฉียบพลัน หรือเจ็บขณะพัก (rest angina) นานกว่า 20 นาที หรือ เจ็บแน่นอก ซึ่งเกิดขึ้นใหม่ หรือรุนแรงขึ้นกว่าเดิม จำแนกเป็น 2 ชนิด ดังนี้

1.1 STEMI หมายถึง ภาวะหัวใจ ขาดเลือดเฉียบพลัน ที่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้า หัวใจมีลักษณะ ST segment ยกขึ้นอย่างน้อย 2 leads ที่ต่อเนื่องกัน หรือเกิด LBBB ขึ้นมาใหม่ ซึ่งเกิดจากการ อุดตันของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน หากผู้ป่วยไม่ได้รับการเปิดเส้นเลือดที่อุดตัน ในเวลาอันรวดเร็วจะทำให้เกิด Acute ST elevation myocardial infarction (STEMI or Acute transmural MI or Q-wave MI)

1.2 Non-STEMI หมายถึง ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ชนิดที่ไม่พบ ST segment elevation มักพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็น ST segment depression หรือ T wave inversion ร่วมด้วย หากมีอาการนานกว่า 30 นาทีอาจเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด non-ST elevation MI (NSTEMI or Non-Q wave MI) หรือ ถ้าอาการไม่รุนแรงอาจเกิดเพียงภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ (unstable angina)

2. ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) (30,31)

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรมอันเป็นผลแทรกซ้อน จากโรคหลอดเลือดแข็งหรือ atherosclerosis อันสืบเนื่องจากการสะสมตัวของโคเลสเตอรอลจนเกิดแผ่นไขมัน ภายใต้อินทิมา (atherosclerotic plaque) ในกลุ่ม stable angina จะมีผิวหลอดเลือดที่หุ้มแผ่นไขมันค่อนข้างมั่นคง (stable fixed atherosclerotic plaque) และมีการพอกพูนของชั้นไขมันใต้ผิวหลอดเลือดอย่างค่อยเป็นค่อยไป อาการหัวใจขาดเลือด ก็ดำเนินอย่างค่อยเป็นค่อยไปเช่นกัน แต่หากภายใต้อาการหลอดเลือดมีอาการฉีกเสียดจากโคเลสเตอรอล ทำให้ผิวหลอดเลือด แตกง่าย (unstable and thin atherosclerotic plaque) เมื่อมีการปริแตกจะเกิดการกระตุ้นให้มีเกร็ดเลือด รวมถึงลิ้มเลือดปวกคลุม แผลที่ปริแตกทำให้หลอดเลือดตีบแคบอย่างฉับพลันทันที เกิดเป็นภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจเฉียบพลัน ซึ่งสามารถแบ่งตาม ความรุนแรงออกได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ กลุ่มที่มีหลักฐานของกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และ กลุ่มที่มีแต่อาการเจ็บอกแต่ไม่มีกล้ามเนื้อหัวใจตาย (unstable angina) ซึ่งในกลุ่มที่มีกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบ่งย่อย ตามการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในระยะแรก (presenting ST-T segment changes) ได้ออกเป็นกลุ่มที่มีการยกตัวของ ST segment (ST-elevation acute coronary syndrome) และกลุ่มที่ไม่มีการยกตัวของ ST-segment (Non ST-elevation acute coronary syndrome) โดยเราพบว่ากลุ่มที่มี ST segment ยกตัวมักมีการขาดเลือดตลอดความหนา (transmural ischemia /infarction) ในส่วนของกล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่หล่อเลี้ยงด้วยแขนงหลอดเลือดแดงตำแหน่งที่มีการอุดตัน ส่วนกลุ่มที่ไม่มีการยกตัวของ ST-segment มักเกิดจากรอยโรค ในหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่รุนแรงน้อยกว่าคือไม่อุดตันจนหมดจึงทำให้การขาดเลือดเกิดเฉพาะบริเวณเยื่อบุด้านในของหัวใจเท่านั้น (Non-transmural ischemia/infarction or Sub-endocardial ischemia/ infarction) ส่วนกลุ่มที่ไม่มีกล้ามเนื้อหัวใจตายขาดเลือดมักมีความรุนแรงของการตีบแคบน้อยกว่าจึงไม่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายขาดเลือด

ความแตกต่างที่สำคัญระหว่างกลุ่มที่มี และไม่มี ST elevation คือสัดส่วนของเกร็ดเลือดในลิ่มเลือดที่เปื่อยบั้งหลุดล่อนนั้น แตกต่างกัน กล่าวคือ ในกลุ่มที่มี ST-segment ยกตัวจะมีปริมาณของ thrombin มากกว่าซึ่งได้รับการยืนยันทั้ง จากการตรวจทางพยาธิสภาพ และจากการศึกษาประโยชน์ของยาละลายลิ่มเลือด (มีฤทธิ์เพิ่มการสลาย thrombin) พบว่ามีเพียงกลุ่มที่มี ST-segment ยกตัวเท่านั้นที่ได้ประโยชน์ แต่หากใช้ยาละลายลิ่มเลือดในกลุ่มที่ไม่มี ST-segment ยกตัวกลับมีอัตราการตายถึงร้อยละ 15.2 เทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีเพียงร้อยละ 13.8 เมื่อติดตามไป 35 วัน ซึ่งอธิบายได้จากกลุ่มที่ไม่มีการยกตัวของ ST segment ลิ่มเลือดส่วนใหญ่เป็นเกร็ดเลือด จึงไม่เหมาะกับการใช้ยาละลายลิ่มเลือดที่ออกฤทธิ์ต่อ thrombin เป็นหลักและยังเกิดการกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดและเกร็ดเลือดหรือ procoagulant อันเกิดหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดส่งผลให้เกิดการอุดตันเต็มหลอดเลือดตามมา หรือ แม้แต่การเกิดเลือดออกใต้แผ่นไขมัน หรือการปลิวหลุดลอยของลิ่มเลือดไปสู่ส่วนปลาย แต่กลุ่มที่มีลิ่มเลือดจาก thrombin เป็นส่วนใหญ่เช่นกลุ่มที่มี ST segment ยกตัวนั้นยาละลายลิ่มเลือดจะสลาย thrombin ซึ่งเป็นลิ่มเลือดส่วนใหญ่ไป ผลร้ายข้างต้นจึงน้อยกว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้ ดังนั้นแพทย์จึงจำเป็นต้องระบุกลุ่มผู้ป่วยให้ถูกต้องเพื่อกำหนดการรักษา ตามกลุ่มอย่างถูกต้อง

3. อาการและอาการแสดงของภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจเฉียบพลัน (30,31)

โดยส่วนมากผู้ป่วยมาด้วยอาการเจ็บแน่นหน้าอก แต่บางรายอาจมาด้วยอาการอื่นทำให้การวินิจฉัยเป็นไปอย่างลำบาก นอกเหนือจากนี้ยังมีการแสดงแตกต่างกันไป ตั้งแต่ไม่พบความผิดปกติใด หรือ มีอาการแสดงของผลแทรกซ้อนจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เช่น ภาวะเลือดคั่งในปอด (pulmonary congestion), เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เป็นต้น

ได้มีการกำหนดคำนิยามของอาการเจ็บแน่นหน้าอก (angina pectoris) ไว้ดังนี้

- 3.1 stable angina อาการเจ็บแน่น บริเวณหน้าอกรวมถึง ไหล่ซ้าย กรามและแผ่นหลัง มักเป็นเวลาออกแรง หายไปเมื่อพัก หรือ ใช้ยา nitroglycerin ได้ลิ้น อาการไม่เปลี่ยนแปลงภายในเวลา 6 สัปดาห์ อาการเหล่านี้มักไม่เป็นนานเกิน 5-15 นาที
- 3.2 atypical angina อาการเจ็บแน่นบริเวณในบริเวณอื่นนอกเหนือหน้าอก หรือไม่พบร่วมกับการออกแรงอย่างชัดเจน

3.3 unstable angina อาการเจ็บแน่นคล้าย stable angina แต่มีลักษณะอื่นร่วมต่อไปนี้อย่างใดอย่างหนึ่งได้แก่

- 3.3.1 อาการเจ็บแน่นหน้าอกที่มักนานเกิน 20 นาทีเป็นขณะพัก
- 3.3.2 อาการเจ็บอกที่เกิดขึ้นใหม่ขณะพักหรือออกแรงเพียงเล็กน้อย (Canadian Cardiac Society Classification III หรือมากกว่า)
- 3.3.3 อาการเจ็บแน่นหน้าอกที่เกิดขึ้นง่ายขึ้นกว่าเดิม (อย่างน้อยเพิ่มขึ้นจากเดิมเกิน 1 ระดับของ Canadian Cardiac Society Classification และอย่างน้อยระดับ III)

การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจเฉียบพลันอาศัยอาการและคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ประกอบกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งกลุ่มที่มี ST segment ยกตัวก็จะพบการยกตัวของ ST segment หรือ bundle branch block ที่เกิดขึ้นมาใหม่โดยเฉพาะ left bundle branch block อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจเฉียบพลันในกรณีที่ไม่มี ST-segment ยกตัวมีความยุ่งยากมากกว่ากลุ่มที่มี ST-T segment ยกตัวประการต่อไปนี้

1. หากไม่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจใดๆ ก็ยังสามารถเป็นภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจเฉียบพลันได้อยู่ การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจเฉียบพลันจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือ cardiac biomarkers ได้แก่ myoglobin, cardiac specific creatinine phosphokinase enzymes (isoform MB) และ troponin T หรือ I
2. ในกลุ่มที่มีอาการเจ็บอกไม่จำเพาะจากโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี แม้จะมีระดับ cardiac biomarkers เพิ่มขึ้นก็อาจเป็นผลจากภาวะอื่นที่ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจบาดเจ็บหรือตายก็ได้ (non coronary cause of myocardial necrosis) หรือ secondary coronary ischemia
3. เราอาจต้องติดตามระดับ cardiac biomarkers ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่สงสัย ภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจเฉียบพลัน เพื่อดูการเปลี่ยนแปลง และระดับ cardiac biomarkers ที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง (rise and fall of biomarkers) ที่เป็นลักษณะจำเพาะของกล้ามเนื้อหัวใจตายขาดเลือด

4. นอกจากนี้เรายังต้องทราบว่าการวินิจฉัย ACS ในตอนแรกเป็นเพียง operational term เพื่อจำแนกกลุ่มและให้การรักษาตามกลุ่มไปก่อน แต่การวินิจฉัยสุดท้ายแปรไปตามผลการรักษาที่เปลี่ยนแปลงได้ดัง

การจำแนกกลุ่มผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตามการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และยืนยันด้วยการตรวจระดับ Troponin ทำให้มีกลุ่มหลักสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มี ST segment ยกตัวหรือมี bundle branch block ใหม่ เรียกว่า ST elevation Acute coronary syndrome (STEACS) และ กลุ่มไม่มี ST segment ยกตัวเรียกว่า non ST elevation Acute coronary syndrome (NSTEMI) ซึ่งจะตติงติดตามระดับ troponin ว่ามีการเปลี่ยนแปลง เข้าได้กับภาวะ กล้ามเนื้อหัวใจตายขาดเลือดซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนสำคัญของภาวะหลอดเลือดแดง หัวใจเฉียบพลันหรือไม่ต่อไปเพื่อวินิจฉัยว่าเป็น เพียง unstable angina หรือ Non ST elevation myocardial infarction (Non-STEMI) ต่อไป

4.ความรู้เกี่ยวกับยากลุ่ม statin

high intensity statin (LDL-C reduction > 50%)	moderate intensity statin (LDL-C reduction 30% to <50%)	low intensity statin (LDL-C reduction < 30%)
atorvastatin 40-80 mg rosuvastatin 20 (40) mg	atorvastatin 10 (20) mg rosuvastatin (5) 10 mg simvastatin 20-40 mg pravastatin 40 (80) mg lovastatin 40 mg fluvastatin xl 80 mg fluvastatin 40 mg pitavastatin 2-4 mg	simvastatin 10 mg pravastatin 10 to 20 mg lovastatin 20 mg fluvastatin 20 to 40 mg pitavastatin 1 mg

5. ทบทวนวรรณกรรมและศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

5.1 วรรณกรรมในประเทศ

จารุต อนันตวิริยาและคณะ (2558) (18) ได้ประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins ตามเงื่อนไขข้อบ่งชี้ยาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2558 ของผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลวัดเพลง จังหวัดราชบุรี โดยการวิจัยเรื่องนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins ในด้านข้อบ่งชี้เมื่อเริ่มมีการใช้ยาและการบรรจุเป้าหมายในการรักษา โดยเปรียบเทียบยา simvastatin และยา atorvastatin จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 367 คน เป็นผู้ป่วยใช้ยา simvastatin จำนวน 325 คน และ ผู้ป่วยที่ใช้ยา atorvastatin จำนวน 42 คน มีผลการตรวจระดับ LDL-C ก่อนเริ่มให้ยา โดยศึกษาข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลที่ใช้ประกอบการประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา และการบรรจุเป้าหมายในการรักษา ได้แก่ ขนาดยา เพศ อายุ โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ ความดันโลหิต หรือกำลังใช้ยาลดความดันโลหิต ระดับ HDL-C ผลระดับ LDL-C ระดับ total cholesterol ประวัติคนในครอบครัวที่เป็นโรคหัวใจ หรือเสียชีวิตอย่าง ผลการศึกษาพบว่า มีการสั่งใช้ยา simvastatin ไม่เหมาะสมจำนวน 95 คน คิดเป็นร้อยละ 29.23 สำหรับยา atorvastatin สั่งใช้ยาไม่เหมาะสมจำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 16.67 โดยเงื่อนไขที่ไม่เหมาะสมคือ ระดับ LDL-C เมื่อเริ่มให้ยายังไม่ถึงระดับ baseline LDL-C ตามเงื่อนไขของบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2558 และพบว่าการใช้ยา simvastatin ไม่เหมาะสมพบมากในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับต่ำมากที่สุดจำนวน 12 คน ระดับความเสี่ยงปานกลาง จำนวน 50 คน รวม 62 คน คิดเป็นร้อยละ 65.26 ในส่วนของการใช้ยา atorvastatin ที่ไม่เหมาะสมพบมากในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับต่ำมากที่สุด จำนวน 1 คน ระดับความเสี่ยงปานกลาง จำนวน 5 คน รวม 6 คน คิดเป็นร้อยละ 85.71 สรุปการตัดสินใจใช้ยาในการรักษาจะขึ้นอยู่กับประโยชน์และความเสี่ยงเป็นสำคัญ พบว่าการใช้ยาไม่เหมาะสมพบมากในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับต่ำมากที่สุดและระดับความเสี่ยงปานกลาง ซึ่งหากมีการควบคุมอาหารควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมก่อนการให้ยา จะสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาของโรงพยาบาลได้

จักรพันธ์ อยู่ดีและคณะ (2557) (19) ศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin ด้านขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงในโรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไขมันในเลือดสูงซึ่งได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin แต่เดิมเป็นครั้งแรกพิจารณาการสั่งใช้ยาและประเมินผลการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin แต่เดิมตามระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของ NCEP พบว่าผู้ป่วยจำนวน 116 คน ผู้ป่วยได้รับยา statin แต่เดิมเหมาะสมกับระดับ LDL-C คิดเป็นร้อยละ 47.4 และได้รับยา statin แต่เดิมไม่เหมาะสมคิดเป็นร้อยละ 52.6 แบ่งเป็นกลุ่มได้รับยาขนาดสูงเกินไปร้อยละ 38.8 กลุ่มที่ไม่จำเป็นต้องได้รับยาร้อยละ 12.1 และกลุ่มที่ขนาดยาดำเนินไปร้อยละ 1.7 สรุปกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเหมาะสมมีสัดส่วนของผู้ที่ลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมายน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาไม่เหมาะสม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมส่วนใหญ่จะได้ขนาดยาสูงเกินไป และจากการศึกษาไม่มีผู้ป่วยคนใดเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาของดุจฤดี ชินวงศ์และคณะ (2558) (15) ศึกษาแบบ retrospective cohort เพื่อศึกษาความสำเร็จของการใช้ยา high potency statin และ low potency statin ในการควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ($< 70 \text{ mg/dL}$) โดยการดึงข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์และฐานข้อมูลของโรงพยาบาลท่ามาหาราชนครเชียงใหม่ ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ACS ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี 2552 ถึงเดือนธันวาคม ปี 2554 ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา high potency statin (simvastatin 40 มก. rosuvastatin 10 มก. หรือ 20 มก. atorvastatin 20 หรือ 40 มก. pitavastatin 2 มก.) และ low potency statin (simvastatin 10 มก. หรือ 20 มก. pravastatin 40 มก.) โดยมีเป้าหมายของระดับ LDL-C ต่ำกว่า 70 mg/dL ตาม NCEP/ATP III และ ESC/EAS guidelines ทำการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ fisher's exact test สำหรับตัวแปรที่เป็น category ใช้ independent *t*-test สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง และใช้ Propensity score เพื่อจัดการตัวแปรกวน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 24 ที่มีระดับ LDL-C ถึงเป้าหมาย และไม่มีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม high potency statin (ร้อยละ 24.9) และ low potency statin (ร้อยละ 23.4) HR 1.15, 95% CI 0.76 - 1.73, $p = 0.516$ และหลังจากการทำ propensity score ได้ค่า HR 1.22, 95% CI 0.79 – 1.88, $p = 0.363$

การศึกษาของจากรุวิทย์ บุษบรณ (2559) (20) ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ณ โรงพยาบาลบ้านนาสารจำนวน 1,920 คน ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2557 ถึง เดือนกันยายน 2558 เพื่อศึกษาอัตราความสำเร็จของการลดระดับ LDL-C ให้ต่ำกว่า 100 mg/dL และสามารถควบคุมได้ตามเป้าหมายไม่น้อยกว่าร้อยละ 80 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ร้อยละ คะแนนเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า อัตราความสำเร็จของการควบคุมระดับ LDL-C ในเลือดด้วยยากกลุ่ม Statin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงได้ตามเป้าหมาย ร้อยละ 71.25 เมื่อจำแนกตามชนิดและขนาดยาที่ได้รับ คือ simvastatin 20 มก. pitavastatin 2 มก. simvastatin 40 มก. และ atorvastatin 20 มก. สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายร้อยละ 68.94, 70.98, 74.70 และ 76.47 ตามลำดับ

การศึกษาของ นันทกร ทองแดงและคณะ (2560) (21) ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ low intensity statin และ moderate intensity statin ในการลดระดับ LDL-C ใน ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย (<70 mg/dL และ <100 mg/dL) โดยศึกษาในกลุ่มประชากรคลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 400 คน ในช่วงเดือนมกราคมปี 2556 จนถึงเดือนธันวาคม ปี 2557 และทำการวิเคราะห์ตัวแปรที่เป็น category โดยใช้สถิติ fisher's exact test หรือ chi-square และวิเคราะห์ตัวแปรต่อเนื่องด้วยสถิติ student's t-test หรือ mann-whitney u test เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย คือ <70 mg/dL และ <100 mg/dL ได้ร้อยละ 38.0 และ 84.3 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง low intensity statin และ moderate intensity statin โดยสามารถลดระดับ LDL-C ได้ $\geq$ ร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับจาก baseline ได้ร้อยละ 38.4

5.2 วรรณกรรมต่างประเทศ

การศึกษาของ Terje R. Pedersen, MD, PhD และคณะ (2010) (22) เป็นการศึกษา Incremental Decrease in End points Through Aggressive Lipid lowering (IDEAL) โดยศึกษาแบบ prospective, randomized, open label, blinded end-point evaluation ในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรค MI ซึ่งมีอายุไม่เกิน 80 ปี ในยุโรปเหนือและเนเธอร์แลนด์ ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2009 ถึง เดือนมีนาคม 2011 โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin 20 มก. และ atorvastatin 80 มก. ทำการติดตามโดยเก็บผลเลือดสัปดาห์ที่ 12, 24 และหลังจากนั้นทุก ๆ 6 เดือน เพื่อวัดไขมันและประเมินความปลอดภัย โดยมี primary endpoint คือการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่รุนแรง ได้แก่ cardiovascular death, non fatal MI หรือ resuscitated cardiac arrest และมี composite endpoint คือ การเสียชีวิตโดยรวม, การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ, การมาโรงพยาบาลด้วย nonfatal acute MI, unstable angina, coronary revascularization และ stroke วัดระยะเวลาในการเกิด endpoint โดยใช้ kaplan-meier hazard rates และประเมินความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ log-rank test โดยการวิเคราะห์เป็นแบบ intention to treat เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า primary end point ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 20 มก. คือ 14.6% และในกลุ่ม atorvastatin 80 มก. คือ 9.5% (HR 0.64, 95%CI 0.45-0.92, $p = 0.02$) และ composite end point ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 20 มก. คือ ร้อยละ 44.7 และในกลุ่ม atorvastatin 80 มก. คือ ร้อยละ 37.9 (HR 0.82, 95%CI 0.67-0.99, $p = 0.04$)

Christopher P. Cannon, M.D. และคณะ (2004) (23) ได้ศึกษาเรื่องการลดระดับไขมัน โดยการใช้ยาสแตตินแบบเข้มข้นหลังจากเกิดกลุ่มอาการหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes) ในผู้ป่วย 4162 คน โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา pravastatin 40 มก. จำนวน 2063 คน และ atorvastatin 80 มก. จำนวน 2099 คน โดยจะดูผลจากการตายหลาย ๆ สาเหตุ การเกิด myocardial infraction, unstable angina ที่จำเป็นต้องกลับมานอนโรงพยาบาล หรือ revascularization และ stroke การศึกษา 18 ถึง 36 เดือน (ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 24 เดือน) พบว่า atorvastatin ลด hazard ratio ได้ถึงร้อยละ 16 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$) และยังลดการเป็น unstable angina เข้าได้ร้อยละ 29 ลด revascularization ร้อยละ 14 สามารถลดการตายจากสาเหตุอื่น ๆ ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติอีกด้วย ดังนั้นยา atorvastatin แบบขนาดยาที่สูงซึ่งเป็นแบบ high intensity statin ให้ผลที่ดีกว่า pravastatin ที่เป็น moderate intensity statin และยังสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายอีกด้วย

Jane Armitage และคณะ (2010) (13) ได้ศึกษาการเปรียบเทียบการลด LDL-C ของ simvastatin 80 มก. ต่อวัน กับ simvastatin 20 มก. ต่อวัน การศึกษาเป็นการทดลองแบบสุ่มโดย double-blind ในผู้ป่วย 12,064 คน เป็นผู้ป่วยเพศชายและหญิงอายุ 18-80 ปีที่มีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการรักษาด้วย statin และมีความเข้มข้นของคอเลสเตอรอลในเลือดอย่างน้อย 3-5 mmol/L หากได้รับ statin หรือ 4-5 mmol/L หากไม่ได้รับ statin โดยสุ่มผู้ป่วยเพื่อให้ simvastatin 80 มก. หรือ 20 มก. ทุกวันโดยใช้ขั้นตอนวิธีการลดขนาด ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการประเมินที่ 2, 4, 8, และ 12 เดือนหลังจากสุ่มตัวอย่างและทุกๆ 6 เดือนจนกว่าสิ้นสุดการติดตาม โดยจุดสิ้นสุดคือเหตุการณ์ที่สำคัญของหลอดเลือดซึ่งระบุว่าเป็นหลอดเลือดหัวใจตาย กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมองหรือหลอดเลือดแดง ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา simvastatin 80 มก. ต่อวัน 6,031 คน และยา simvastatin 20 มก. 6,033 คน ในระหว่างการติดตามระยะเวลาเฉลี่ย 6.7 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.5) การได้รับ simvastatin 80 มก. ทำให้ระดับ LDL – C ลดลงโดยเฉลี่ยเมื่อเทียบกับการได้รับ simvastatin 20 มก. พบเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจ 1,477 คน (ร้อยละ 24.5) ในผู้ที่ได้รับ simvastatin 80 มก. ต่อวัน เทียบกับ 1,553 คน (ร้อยละ 25.7) ในผู้ที่ได้รับ simvastatin 20 มก. ต่อวัน ซึ่งสัดส่วนลดลงร้อยละ 6 (risk ratio 0.94, 95% CI 0.88–1.01; $p = 0.10$) พบว่าไม่มีความแตกต่างกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (24 [ร้อยละ 0.4] กับ 25 [ร้อยละ 0.4]) หรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (565 [ร้อยละ 9.4] กับ 572 [ร้อยละ 9.5]) หรือการตายที่ไม่ได้เกิดจากหลอดเลือดหัวใจ (399 [ร้อยละ 6.6] กับ 398 [ร้อยละ 6.6]) เปรียบเทียบผลข้างเคียงของกล้ามเนื้อ พบ 2 กรณี (ร้อยละ 0.03) จากผู้ที่ได้รับ simvastatin 20 มก. ต่อวัน เปรียบเทียบกับ 53 กรณี (ร้อยละ 0.9) จากผู้ที่ได้รับ simvastatin 80 มก. ต่อวัน

John C. LaRosa และคณะ (2010) (14) ได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ atorvastatin 80 มก. ต่อวัน กับ atorvastatin 10 มก. ต่อวัน โดยวัดการเกิดขึ้นของโรคหลอดเลือดหัวใจ วิเคราะห์ randomized clinical trials ค่อนข้างตรวจสอบยากเนื่องจากผู้ป่วยมักมีโรคร่วมด้วย จากการศึกษา Treating to New Targets (TNT) ในผู้ป่วย 10,001 คน stable coronary heart disease

ได้รับ double-blind therapy ด้วย atorvastatin 80 หรือ 10 มก. ต่อวัน โดยติดตาม 4.9 ปี ใช้ post hoc time-to-event analysis ในการวิเคราะห์หา hazard ratio สำหรับการกลับมาเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดซ้ำอีกครั้งที่ 2, 3, 4, และ 5 จากผู้ป่วยทั้งหมด 3,082 คน พบการกลับมาเป็นอีกครั้งที่ 2 จำนวน 1,516 คน ครั้งที่ 3 จำนวน 698 คน ครั้งที่ 4 จำนวน 345 คน ครั้งที่ 5 จำนวน 197 คน ผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin 80 มก. ต่อวัน พบว่า relative risk ของการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin 10 มก. ต่อวัน เช่นเดียวกับผู้ป่วย 5,854 คน ที่มีโรคร่วมเบาหวานชนิดที่ 2 และหรือโรคอ้วนลงพุง และในผู้ป่วย 3,809 คนที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 65 ปี

B Mihaylova และคณะ (2012) (24) ได้ศึกษาผลของการลดคอเลสเตอรอลชนิด LDL-C ด้วยการให้ statin ในคนที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดต่ำ ทำการวิเคราะห์แบบ meta-analysis ของแต่ละข้อมูลจาก 27 งานวิจัยแบบ randomized trials โดยใช้ meta-analysis รวมข้อมูลผู้เข้าร่วมแต่ละคนจาก 22 งานวิจัย โดยเทียบกลุ่มที่ได้รับ statin เทียบกับกลุ่มควบคุม ($n = 134,537$; ค่าเฉลี่ยของ LDL-C แตกต่างกัน 1.08 mmol/L ระยะเวลาติดตามมีมัธยฐาน 4.8 ปี) และงานวิจัยอื่น 5 งานวิจัย ทำการเปรียบเทียบการได้รับ high intensity statin เทียบกับ moderate intensity statin น้อย ($n = 39,612$; ค่าเฉลี่ยของ LDL cholesterol แตกต่างกัน 0.51 mmol/L ; ระยะเวลาติดตามมีมัธยฐาน 5.1 ปี) ผู้เข้าร่วมการศึกษาแบ่งเป็น 5 ประเภทหลัก ๆ ของความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในระยะเริ่มต้นที่ได้รับการควบคุมด้วย statin หรือ statin ความเข้มข้นต่ำ ($<5\%$, $\geq 5\%$ ถึง $<10\%$, $\geq 10\%$ ถึง $<20\%$, $\geq 20\%$ ถึง $<30\%$, $\geq 30\%$); ในแต่ละกลุ่มสามารถลด Relative Risk (RR) LDL-C ได้ประมาณ 1.0 mmol/L การลดคอเลสเตอรอลชนิด LDL ด้วย statin ช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ (RR 0.79, 95% CI 0.77-0.81 ต่อ 1 mmol/L) โดยไม่คำนึงถึงอายุ เพศ

Chang-Min Chung และคณะ (2018) (25) ได้ศึกษาการให้ยา moderate to high intensity statin ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดหลังจากเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดจากฐานข้อมูลการวิจัยการประกันสุขภาพแห่งชาติประเทศไต้หวัน ผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการฟอกเลือดที่เข้ารับการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ถูกคัดเลือกจะถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่มเป็นกลุ่มที่ได้รับยา statin และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา statin หลังจากนั้นติดตามผลการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมดและผลลัพธ์ของหัวใจและหลอดเลือดเป็นเวลา 4 ปี แล้วนำผลมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้ propensity score matching ผลการทดลองเราพบผู้ป่วยที่ได้รับ moderate to high intensity statin จำนวน 790 คน และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา statin ใด ๆ

เลย 1,788 คน หลังจากเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และนำผลลัพธ์มาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้ propensity score matching ประโยชน์ของ statin ในการลดอัตราการตายพบตั้งแต่ 1 ปีจนถึงสิ้นสุดการติดตามผล 4 ปี ผลที่ 1 ปี กลุ่มที่ได้รับ moderate to high intensity statin ร้อยละ 22.9 และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา statin ใด ๆ ร้อยละ 31.1 (HR: 0.70; 95% CI: 0.58-0.85) และผลที่ 4 ปี กลุ่มที่ได้รับ moderate to high intensity statin ร้อยละ 48.0 และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา statin ใด ๆ ร้อยละ 55.1 (HR: 0.76; 95% CI: 0.67-0.88) นอกจากนั้นผลของการได้รับ statin ทำให้การผู้ป่วยดีขึ้นสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการชักเมื่อได้เข้ารับการรักษา ($p = 0.035$) ไม่พบความแตกต่างในผลลัพธ์ทางโรคหลอดเลือดหัวใจหรือผลข้างเคียงใด ๆ สรุป การรักษาด้วย moderate to high intensity statin ช่วยลดอัตราการตายของทุกสาเหตุในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดหลังจากมีอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีภาวะชัก แต่ไม่ส่งผลต่อผลลัพธ์ทางโรคหลอดเลือดหัวใจและผลข้างเคียงอื่นๆ

Huai Wu Yuan, MD และคณะ (2018) (26) ได้ทำการศึกษาการให้ยา high intensity statin เปรียบเทียบกับ moderate intensity statin แบบไม่ต่อเนื่องในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันหรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ลงทะเบียนเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันหรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา statin และไม่ได้นอนโรงพยาบาล ตามแนวทางการรักษา American College of Cardiology/American Heart Association ปี ค.ศ. 2013 ในการรักษาลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดโดยใช้ logistic regression model เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ Intensity statin และการใช้ยาแบบไม่ต่อเนื่อง จากการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 505 คน แบ่งเป็นได้รับ high intensity statin 64 คน และได้รับ moderate intensity statin 441 คน (เฉลี่ยติดตามผลประมาณ 6 เดือน) อัตราการใช้ยาแบบไม่ต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ได้รับ high intensity statin และ moderate intensity statin เท่ากับร้อยละ 31.3 และร้อยละ 10.7 ($P < 0.001$) ตามลำดับ ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของตัวแปรระหว่างกลุ่ม high intensity statin ละ moderate intensity statin ถูกรวมอยู่ใน logistic regression model ที่ปรับปรุงแล้ว การให้ยา High intensity statin เพิ่มความเสี่ยงที่จะได้รับยาไม่ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญ 273.0% (Odds ratio = 3.730; 95% CI, 2.013-6.911; $P < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับให้ moderate intensity ผลลัพธ์สอดคล้องกันทุกกลุ่มย่อยยกเว้นผู้ป่วยที่มี national institutes of health stroke scale scores ≥ 4 สรุปมีผลกระทบจากการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองทุติยภูมิด้วย high intensity statin เพิ่มความเสี่ยงที่จะไม่ได้รับยาอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ moderate intensity statin

James A. de Lemos และคณะ (2004) (27) ศึกษาการให้ยาแบบ early intensive เปรียบเทียบกับการให้ยาแบบ delay ในผู้ป่วย ACS การศึกษาทำเพื่อประเมินเวลาในการให้ยา statin และ ระดับความแรงของยา statin แสดงผลในลักษณะ clinical outcome การศึกษานี้ให้ผู้ป่วยได้รับยา simvastatin 40 มก. ต่อวัน จากนั้นเพิ่มเป็น 80 มก. ต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo 4 เดือน จากนั้นได้ simvastatin 20 มก. ต่อวัน โดยการศึกษาอยู่ในที่ phase Z ในระหว่าง phase A ถึง phase Z ซึ่งอยู่ระหว่างวันที่ 29 ธันวาคม 1999 ถึง 6 มกราคม 2003 โดย primary endpoint จะดู cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, การกลับมาโรงพยาบาลซ้ำด้วยโรค ACS, and stroke ทำการศึกษาอย่างน้อย 6-24 เดือน โดยผล primary endpoint พบว่า ใน 4 เดือนแรกผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.89$) แต่ใน 4 เดือนถัดมาจนถึงจบการศึกษาพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) และการศึกษาายังแสดงค่า LDL-C เทียบ baseline กับเดือนที่ 1, 4, 8 และ 24 ผลพบว่า กลุ่มที่ได้รับ placebo 4 เดือน ต่อจากนั้นได้ simvastatin 20 มก. ต่อวัน ใน 4 เดือนแรกระดับ LDL-C ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นร้อยละ 11 แต่หลังจาก 8 เดือนระดับ LDL-C เปลี่ยนแปลงจาก baseline ร้อยละ 31 ในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 40 มก. ต่อวัน จากนั้นเพิ่มเป็น 80 มก. ต่อวัน พบว่า ในเดือนแรกระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39 และมีแนวโน้มลดลงมาเรื่อยๆ แต่เมื่อเดือนที่ 24 ผู้ป่วยมีค่า LDL-C สูงขึ้นอีกครั้ง โดยผลเทียบ LDL-C ของทั้ง 2 กลุ่มพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) การศึกษานี้บ่งบอกถึงการเริ่ม simvastatin ส่งผลดีในการลดการเกิด major cardiovascular events ได้

การศึกษาของ Naohisa Hosomi และคณะ (2015) (28) ได้ศึกษาว่ายา statin มีประโยชน์ ในการป้องกันการเกิด stroke และการกลับมาเป็น stroke ซ้ำในผู้ป่วยเอเชียซึ่งมีความแตกต่างไป จากคนผิวขาวหรือไม่ โดยการศึกษาทำการศึกษาที่ขนาดยาที่ต่ำที่สุดของ pravastatin ในการ ป้องกันการกลับมาเป็น stroke ซ้ำในผู้ป่วย ischemic stroke ซึ่งเดิมผู้ป่วยมีค่า total cholesterol อยู่ระหว่าง 4.65-6.21 mmol/l และยังไม่ได้ใช้ยา statin การศึกษาทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ pravastatin 10 มก. ต่อวัน และ กลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา statin โดย primary endpoint ดูการเกิด stroke และ transient ischemic attack (TIA) ในส่วนของ secondary endpoint ดูการเกิด stroke subtype, myocardial infarction, vascular accident, การเสียชีวิต, การนอนโรงพยาบาล และคุณภาพการใช้ชีวิตของผู้ป่วย ทำการติดตามระยะเวลา 4.9 ± 1.4 ปี ผล

พบว่า การเกิด stroke และ transient ischemic attack (TIA) ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.82$) ในส่วนของ secondary endpoint พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน มีเพียง atherothrombotic infraction ในกลุ่มที่ได้รับยา pravastatin เท่านั้นที่มีการเกิด event น้อยกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0047$)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยศึกษาประสิทธิภาพของ moderate intensity statin ในการลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST-Elevation ที่ได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องเริ่มตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 และติดตามผลทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวต่อในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 2 ปี ที่โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี โดยมีขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยสามารถแบ่งได้เป็น 4 ขั้นตอนหลัก คือ

1. การเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย
2. การออกแบบงานวิจัย
3. การดำเนินงานวิจัย
4. การวิเคราะห์และอภิปรายผลงานวิจัย

การเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย

1. เข้าพบเภสัชกรโรงพยาบาลชลบุรี เพื่อปรึกษาเกี่ยวกับรายละเอียด และรูปแบบของงานวิจัย
2. คณะผู้วิจัยสร้างแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย case record form โดยแบบเก็บข้อมูลได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการที่โรงพยาบาลชลบุรีเรียบร้อยแล้วและนำข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการให้กับเภสัชกร โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการเก็บข้อมูลจะประกอบด้วยข้อมูลดังนี้
 - 2.1. เพศ
 - 2.2. อายุ ณ วันที่เข้ารับการรักษา
 - 2.3. สิทธิการรักษา
 - 2.3.1. ข้าราชการ
 - 2.3.2. ประกันสังคม

2.3.3. ประกันสุขภาพถ้วนหน้า

2.3.4. จ่ายเงินเอง

2.4. ผลทางห้องปฏิบัติการ (lipid profile)

2.4.1. ค่า LDL-C (mg/dL)

- 1) baseline
- 2) 6-12 เดือนหลังได้รับยา
- 3) 12-24 เดือนหลังได้รับยา

2.4.2. ค่า HDL (mg/dL)

2.4.3. ค่า Cholesterol (mg/dL)

2.4.4. ค่า Triglyceride (mg/dL)

2.5. ผลทางห้องปฏิบัติการ (liver enzyme)

2.5.1. ค่า AST (aspartate aminotransferase) (U/L)

- 1) baseline
- 2) หลังได้รับยา

2.5.2. ค่า ALT (alanine Aminotransferase) (U/L)

- 1) baseline
- 2) หลังได้รับยา

2.5.3. ค่า CK (creatine kinase) (U/L)

2.5.4. ค่า CKMB (creatine kinase-myocardial band) (U/L)

2.6. ยา statin ที่ผู้ป่วยได้รับ

2.6.1. simvastatin 20-40 มก.

2.6.2. atorvastatin 10-20 มก.

2.7. ระยะเวลาที่ได้รับยากลุ่ม statin

2.7.1. ผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยากลุ่ม statin โดยเก็บวันที่เริ่มยารวันแรก

2.7.2. เก็บวันสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับยา

2.8. โรคประจำตัว

2.8.1. โรคไขมันในเลือดผิดปกติ

2.8.2. โรคเบาหวาน

2.8.3. โรคความดันโลหิตสูง

2.8.4. โรคไตวายเรื้อรัง

2.8.5. โรคตับแข็ง

2.9. ประวัติการรักษาทางการแพทย์

2.9.1. primary PCI

2.9.2. rescued PCI

2.10. concomitant drugs

2.10.1. amlodipine

2.10.2. azole-antifungal

2.11. ประวัติการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายในระยะเวลา 2 ปี

2.11.1. CVA (cerebrovascular accident, stroke)

2.11.2. MI (myocardial infarction)

2.11.3. Death

1) CV death (cardiovascular death)

2) Non CV death (non-cardiovascular death)

การออกแบบงานวิจัย

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ชนิด ST-Elevation ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 ที่โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี หลังจากนั้นติดตามผลทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวต่อในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 2 ปี

การคำนวณขนาดตัวอย่าง เนื่องจากมีจำนวนของประชากรทั้งหมด (population frame) และมีข้อมูลจำนวนไม่มาก ดังนั้นงานวิจัยนี้ได้คำนวณขนาดตัวอย่างจากตาราง Jacob Cohen 1988 โดยกำหนดค่า α 0.05, β 0.02, power 0.80, effect size 0.40 จะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 26 คน เมื่อเผื่อการสูญหายระหว่างการติดตาม (lost to follow up) ร้อยละ 20 ดังนั้นจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาต้องไม่น้อยกว่า 31 คน (29)

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีด้วยโรค STEMI
2. ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรคโดยใช้ moderate intensity statin
3. ผู้ป่วยที่สามารถออกจากโรงพยาบาลได้ (ไม่เสียชีวิตขณะนอนโรงพยาบาล)
4. ผู้ป่วยสามารถมารับการติดตามอย่างต่อเนื่องที่โรงพยาบาลชลบุรีตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม statin ได้แก่ แพ้ยากลุ่ม statin ตั้งครรภ์ มีประวัติ severe rhabdomyolysis, active hepatic disease, unexplained persistent elevation in aminotransferase concentration
2. ผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาน้อยกว่า 6 เดือน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. ฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์
2. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย case record form โดยใช้โปรแกรม Microsoft excel (Microsoft, Washington, D.C., USA) version 2013 (ภาคผนวก ก)
3. โปรแกรม SPSS for windows version 21 (IBM, NY, USA)

การดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมและศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
 - 1.1. ความรู้เกี่ยวกับโรค ACS
 - 1.2. แนวทางในการรักษาและป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรค ACS
 - 1.3. ความสัมพันธ์ของการใช้ยา Statin ในการลดระดับ LDL-C
 - 1.4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องอื่นๆ
2. วางแผนการวิจัย ออกแบบเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลย้อนหลังและเขียนโครงร่างงานวิจัย
3. เสนอโครงร่างงานวิจัย
4. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยบูรพา
5. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลชลบุรี
6. ดำเนินการเก็บข้อมูล
 - 6.1. เก็บรวบรวมข้อมูลจากข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ซึ่งประกอบไปด้วย ผู้ป่วยที่เข้ามาับการรักษาด้วยโรค STEMI ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้จากเภสัชกรชำนาญการได้มีการปกปิด Hospital Number (HN) โดยแปลงเป็น Code HN
 - 6.2. นำข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ดึงข้อมูลมาให้ข้างต้น และทำการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมโดยผ่านฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ลงในแบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยได้สร้างขึ้นมา โดยผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการ
7. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้วิธีการทางสถิติ
8. สรุปผลการศึกษา
9. เสนอผลงานวิจัย

การวิเคราะห์และอภิปรายผลงานวิจัย

การวิจัยนี้ใช้โปรแกรม SPSS for windows version 21 ในการวิเคราะห์ข้อมูล และกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 และมีรายละเอียดการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติดังนี้

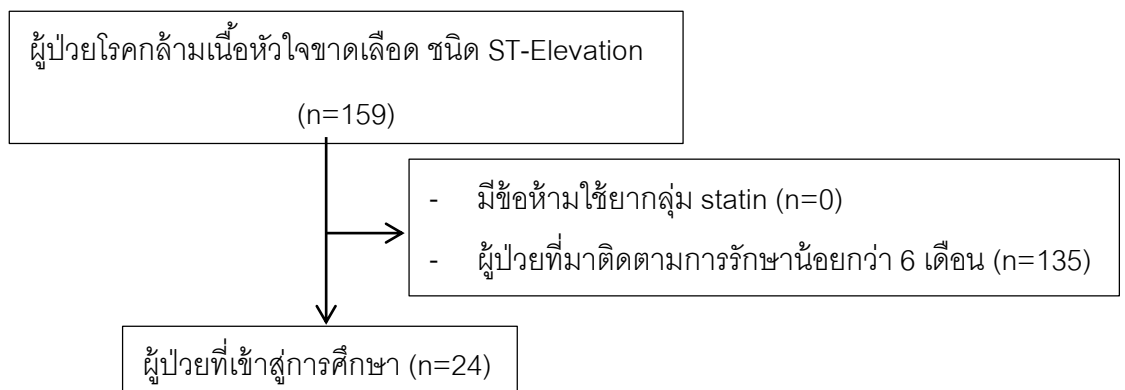
1. การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย แสดงในรูป จำนวน และร้อยละ
2. เปรียบเทียบความแตกต่างของ LDL-C ระหว่าง baseline, เดือนที่ 6 – 12 และ เดือนที่ 12 – 24 โดยใช้สถิติ paired t - test
3. การวิเคราะห์ผลทางห้องปฏิบัติการ AST และ ALT ใช้สถิติ paired t - test ส่วน HDL, TG, cholesterol, CK, CKMB แสดงในรูป ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยต้องผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา คือ มีอายุ 20 ปีขึ้นไปเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีด้วยโรค STEMI ได้รับยา moderate intensity statin สามารถออกจากโรงพยาบาลได้โดยไม่เสียชีวิตขณะนอนโรงพยาบาล และผู้ป่วยสามารถรับการติดตามอย่างต่อเนื่องที่โรงพยาบาลชลบุรี ได้จำนวน 159 คน คัดออกจำนวน 135 คน เนื่องจากติดตามการรักษาน้อยกว่า 6 เดือน สุดท้ายเหลือผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์เข้าสู่การศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 24 คน (รูปที่ 2)

แผนผังขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา



รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการคัดกลุ่มตัวอย่างเข้า

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา 24 คน เมื่อพิจารณาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย มีผู้ป่วยเพศชาย ร้อยละ 75 และผู้ป่วยเพศหญิง ร้อยละ 25 โดยมีอายุเฉลี่ย 59.27 ± 10.64 ปี ด้านสิทธิการรักษาพยาบาล ผู้ป่วยใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ร้อยละ 87.50 สิทธิข้าราชการ ร้อยละ 4.17 สิทธิประกันสังคม ร้อยละ 4.17 และจ่ายเงินเอง ร้อยละ 4.17 เช่นเดียวกัน ด้านยาที่ผู้ป่วยได้รับแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ simvastatin ขนาด 20 – 40 mg ร้อยละ 95.80 และ atorvastatin 10 – 20 mg ร้อยละ 4.2 ด้านโรคร่วม มีโรคร่วมคือ ไขมันในเลือดผิดปกติ ร้อยละ 25.50 เบาหวาน ร้อยละ 66.70 ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 66.70 ไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 20.80 ตับแข็ง ร้อยละ 4.20 ด้านการกลับเข้าโรงพยาบาลซ้ำในเวลา 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 45.80 และไม่กลับเข้าโรงพยาบาลซ้ำร้อยละ 54.20 พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตร้อยละ 16.70 และผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิตร้อยละ 83.30 ด้านประวัติรักษาทางการแพทย์ คือ primary PCI ร้อยละ 41.67 และ rescue PCI ร้อยละ 8.33 (ตารางที่ 1)

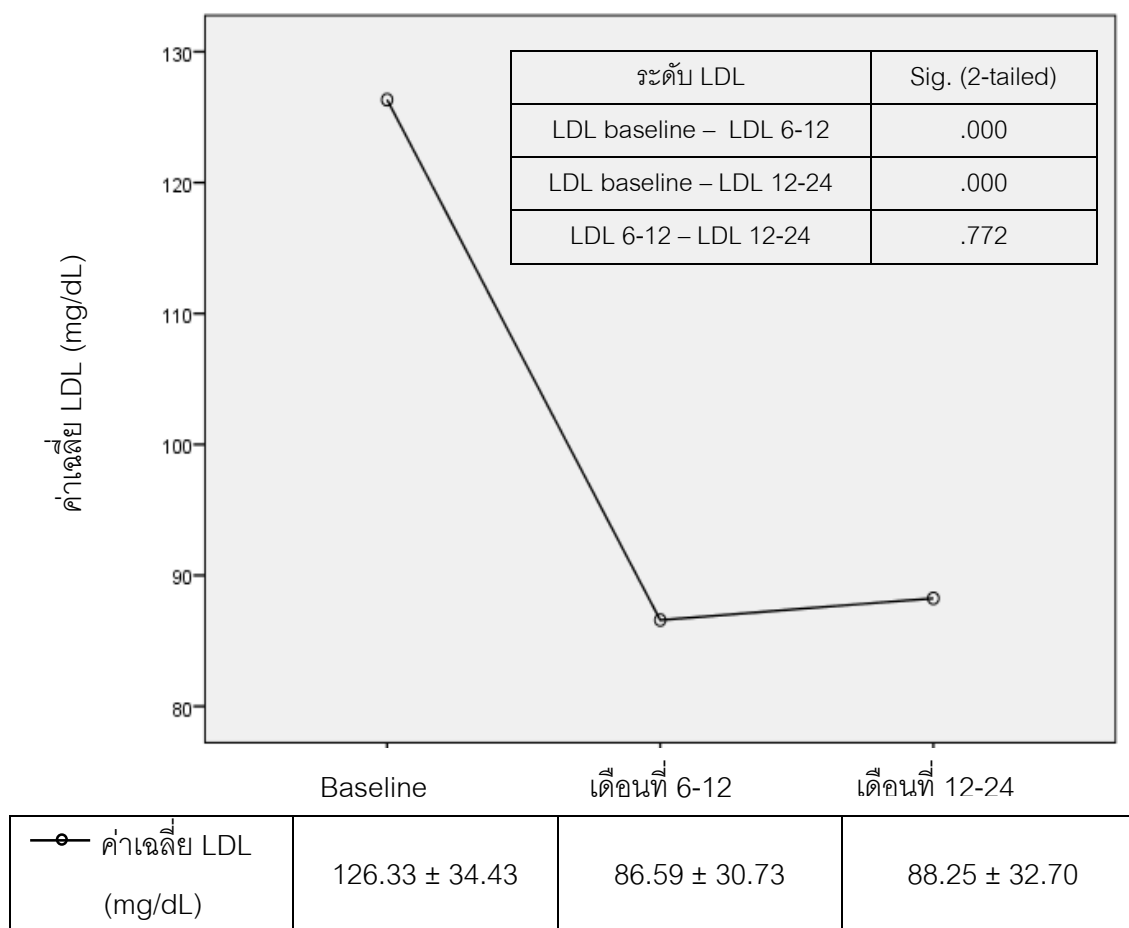
ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (N=24)
เพศ	
ชาย	18 (75.00)
หญิง	6 (25.00)
อายุเฉลี่ย (ปี)^a	59.27 ± 10.64
สิทธิการรักษาพยาบาล	
ข้าราชการ	1 (4.17)
ประกันสังคม	1 (4.17)
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	21 (87.50)
จ่ายเงินเอง	1 (4.17)

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (N=24)
ยา statins ที่ผู้ป่วยได้รับ	
simvastatin 20-40 มก.	23 (95.80)
atorvastatin 10-20 มก.	1 (4.20)
โรคประจำตัว/ภาวะร่วมอื่นๆ	
ไม่มีโรคร่วม	4 (16.70)
มีโรคร่วม ^b	
ไขมันในเลือดผิดปกติ	6 (25.00)
เบาหวาน	16 (66.70)
ความดันโลหิตสูง	16 (66.70)
ไตวายเรื้อรัง	5 (20.80)
ตับแข็ง	1 (4.20)
การกลับมาโรงพยาบาลซ้ำในเวลา 2 ปี	
ไม่กลับมาโรงพยาบาล	15 (62.50)
กลับมาโรงพยาบาล	9 (37.50)
มีการเสียชีวิต	
ไม่เสียชีวิต	20 (83.30)
เสียชีวิต	4 (16.70)
ประวัติการรักษาทางการแพทย์	
primary PCI*	10 (41.67)
rescue PCI*	2 (8.33)

หมายเหตุ ^aMean $\pm$ SD ^bผู้ป่วย 1 คน อาจมีจำนวนโรคร่วมมากกว่า 1 โรค *PCI = percutaneous coronary intervention

ผลลัพธ์ทางคลินิกด้านการประสิทธิภาพในการให้ moderate intensity statin ในการลดระดับ LDL-C



รูปที่ 3 กราฟแสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับ LDL-C ที่ baseline, เดือนที่ 6 - 12 และเดือนที่ 12 - 24

จากรูปที่ 3 เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดของ ผู้ป่วยหลังการรักษา ด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดพบว่าผู้ป่วย มีค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-C ตลอดช่วงระยะเวลา 2 ปี พบว่าค่าเฉลี่ยความแตกต่างของระดับ LDL-C ระหว่าง baseline กับ เดือนที่ 6 - 12 มีค่าลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของระดับ LDL-C ระหว่าง baseline กับ เดือนที่ 12 - 24 มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) และ ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของระดับ LDL-C ระหว่างเดือนที่ 6 - 12 กับเดือนที่ 12 - 24 ไม่มีความแตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.772$)

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในช่วงระยะเวลา 2 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วย moderate intensity statin จากข้อมูลใน baseline พบว่า ค่าเฉลี่ย HDL, TG, cholesterol ของผู้ป่วย คือ 45.54 ± 9.68 , 163.29 ± 97.18 และ 204.21 ± 43.31 ตามลำดับ และค่าเฉลี่ย CK และ CK-MB ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา คือ 3180.57 ± 8032.32 และ 56.43 ± 76.04 ตามลำดับ สำหรับค่าเฉลี่ยข้อมูลในเดือนที่ 6-24 ของ AST และ ALT ที่ baseline เทียบกับเดือนที่ 6 - 24 พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.568$ และ 0.694 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

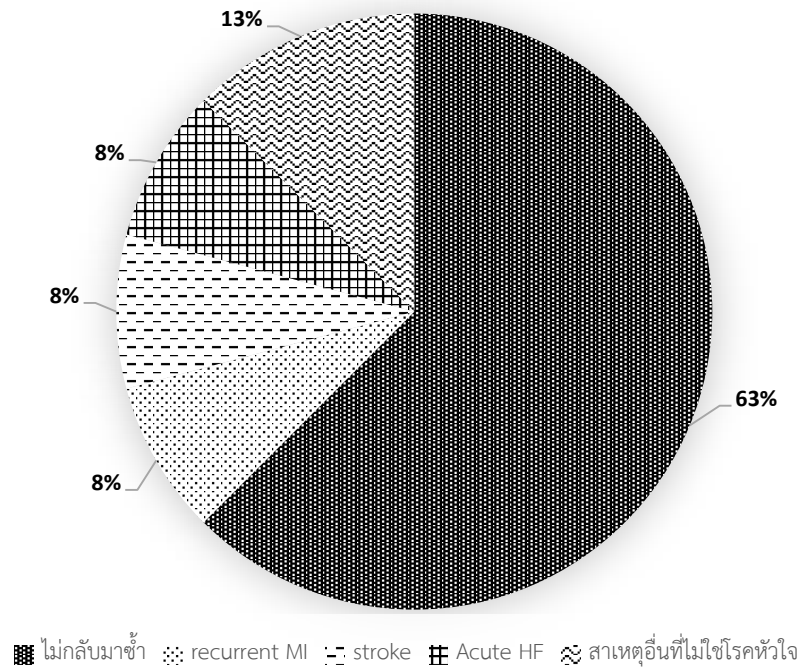
ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในช่วงระยะเวลา 2 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วย moderate intensity statin

ผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน		<i>p-value</i>
	เดือนที่ 0 (baseline)	เดือนที่ 6-24	
HDL-C (mg/dL)	45.54 ± 9.68	-	-
Triglycerides (mg/dL)	163.29 ± 97.18	-	-
Cholesterol (mg/dL)	204.21 ± 43.31	-	-
CK (U/L)	-	3180.57 ± 8032.32	-
CKMB (U/L)	-	56.43 ± 76.04	-
AST (U/L)	201.92 ± 106.89	122.00 ± 67.13	.568
ALT (U/L)	242.15 ± 203.72	64.38 ± 29.62	.694

หมายเหตุ * $p-value < 0.05$

ปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายในระยะเวลา 2 ปี และการเสียชีวิตโดยรวม
(all cause death)

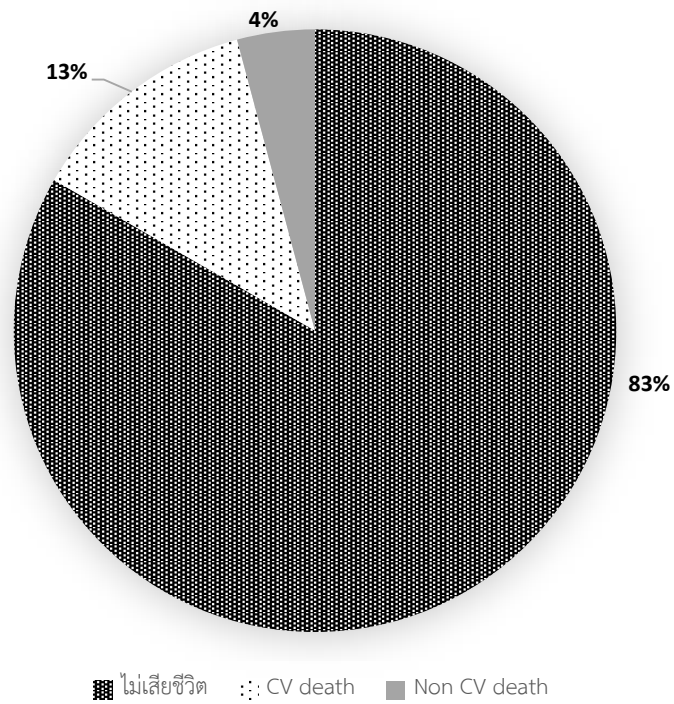
ปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายในระยะเวลา 2 ปี



รูปที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายในระยะเวลา 2 ปี

จากรูปที่ 4 แผนภูมิแสดงการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำใน 2 ปี จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยที่ไม่กลับมาโรงพยาบาลซ้ำ 15 คน คิดเป็นร้อยละ 63 และผู้ป่วยที่กลับมาโรงพยาบาลซ้ำ 9 คน คิดเป็นร้อยละ 38 โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มาด้วย recurrent MI 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8 ผู้ป่วยที่มาด้วย stroke 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8 ผู้ป่วยที่มาด้วย acute HF 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8 และผู้ป่วยที่มาด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคหัวใจ 3 คน คิดเป็นร้อยละ 13

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตโดยรวม



รูปที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตโดยรวม

จากรูปที่ 5 แผนภูมิแสดงการเสียชีวิต เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิต 20 คน คิดเป็นร้อยละ 83 ผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 3 คน คิดเป็นร้อยละ 13 และผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคหัวใจ 1 คน คิดเป็นร้อยละ 4

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

บทสรุป

การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ moderate intensity statin สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ป่วย โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด STEMI ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

งานวิจัยนี้การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study) ที่โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการให้ moderate intensity statin ในการลดระดับ LDL-C และศึกษาผลลัพธ์ด้านคลินิก ได้แก่ ด้านหลอดเลือดหัวใจ (major adverse cardiovascular event) และการเสียชีวิตโดยรวม กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST-Elevation และได้รับยา moderate intensity statin จำนวน 159 คน สุดท้ายเหลือผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์เข้าสู่วิจัยจำนวนทั้งสิ้น 24 คน

ผู้วิจัยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 2 ปี โดยผลทางห้องปฏิบัติการที่ติดตาม ได้แก่ LDL-C, HDL-C, TG, cholesterol, AST, ALT, CK, CKMB นอกจากนี้ติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกจากปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่รุนแรง (major adverse cardiovascular event) เช่น stroke, recurrent MI และปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตโดยรวม (all cause death)

ผลการศึกษากายหลังการสิ้นสุดการศึกษา พบว่า ระดับ LDL-C ที่ baseline เทียบกับ 6 – 12 เดือน มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) ระดับ LDL-C ที่ baseline เทียบกับ 12 – 24 เดือน มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) และ ระดับ LDL-C ที่ 6 – 12 เดือน เทียบกับ 12 - 24 เดือน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.772$)

ผลลัพธ์ทางคลินิกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ จากข้อมูลใน baseline พบว่า ค่าเฉลี่ย HDL, TG, cholesterol ของผู้ป่วย คือ 45.54 ± 9.68 , 163.29 ± 97.18 และ 204.21 ± 43.31 ตามลำดับ และค่าเฉลี่ย CK และ CK-MB ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา คือ 3180.57 ± 8032.32 และ 56.43 ± 76.04 ตามลำดับ สำหรับค่าเฉลี่ยข้อมูลของ AST และ ALT ที่ baseline เทียบกับ เดือนที่ 6 - 24 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.568$ และ 0.694 ตามลำดับ

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่กลับมาโรงพยาบาลซ้ำ ร้อยละ 38 โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มาด้วย recurrent MI ร้อยละ 8 ผู้ป่วยที่มาด้วย stroke ร้อยละ 8 ผู้ป่วยที่มาด้วย acute HF คิดเป็นร้อยละ 8 และผู้ป่วยที่มาด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคหัวใจคิดเป็นร้อยละ 13 เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยที่เสียชีวิตร้อยละ 17 โดยเป็นผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคหัวใจร้อยละ 13

จากผลการศึกษาข้างต้นจึงอาจสรุปได้ว่า moderate intensity statin มีผลลดระดับ LDL-C ได้ดีขึ้น โดยเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่วันที่ 6 - 12 และ 12 - 24 ตามลำดับเมื่อเทียบกับ Baseline

ด้านการกลับเข้ามาโรงพยาบาลซ้ำภายในระยะเวลา 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 38 และการเสียชีวิตโดยรวม คิดเป็นร้อยละ 17

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่ายาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับ คือ simvastatin เนื่องจากแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลชลบุรี หากผู้ป่วยไม่เคยได้รับ simvastatin ในการรักษามาก่อนจะไม่สามารถรับ atorvastatin ได้ ซึ่งสอดคล้องตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2560 ที่มีข้อบ่งใช้ในการใช้ atorvastatin คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยา simvastatin ในขนาด 40 mg ติดต่อกัน 6 เดือน แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ถึงค่าเป้าหมายหรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ simvastatin ได้

ผลการวิจัยพบว่าการใช้ยา moderate intensity statin มีผลลดระดับ LDL-C ได้ดีในช่วง เดือนที่ 6 - 12 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ James A. de Lemos (27) แต่ในช่วงเดือนที่ 12 - 24 ระดับ LDL-C มีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามผลในการลดระดับ LDL-C มีความสอดคล้องกับ 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce

Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (16) ซึ่ง moderate intensity statin จะมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 30 ถึงไม่เกินร้อยละ 50 จาก baseline

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ มีการตั้ง baseline และกำหนดช่วง LDL-C ที่ต้องการศึกษา คือ ช่วง 6 - 12 เดือน และ 12 - 24 เดือน ซึ่งเป็นช่วงที่สามารถเห็นผลการลด LDL-C ได้อย่างชัดเจน และช่วยลดการเกิดอคติในการศึกษาได้ แต่ในทางปฏิบัติแพทย์จะส่งตรวจค่า LDL-C เพียงปีละครั้ง ทำให้มีข้อมูลไม่ครบถ้วนในผู้ป่วยทุกคน

ผลค่าทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ได้แก่ ระดับ HDL, TG, cholesterol ทราบผลข้อมูลเฉพาะค่า Baseline เท่านั้น เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องการส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการของทางโรงพยาบาล ซึ่งหากเราต้องการประเมินหรือติดตามผลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา กลุ่ม Moderate intensity statin ควรมีการเก็บข้อมูลค่า HDL, TG และ cholesterol หลังสิ้นสุดการศึกษาเช่นเดียวกับงานวิจัยของ James A. de Lemos (27)

สำหรับค่า CK และ CKMB ในเดือนที่ 6 - 24 หลังจากที่ได้รับยา พบว่าค่าเฉลี่ยที่ได้มีค่าสูงกว่าค่าปกติมาก และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่กว้าง จึงทำให้การแปลผลที่ได้ไม่ชัดเจน ทั้งนี้สาเหตุอาจมาจากภาวะโรคร่วม การใช้ยาอาหารเสริมหรือสมุนไพรในผู้ป่วยบางคน ทำให้มีค่าดังกล่าวแตกต่างไปจากผู้ป่วยคนอื่น ๆ หากต้องการนำข้อมูลไปศึกษาต่อควรพิจารณาคัดผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวออก หรือหากสนใจทำการศึกษาต่อควรกำหนดไว้ในเกณฑ์การคัดออก

ค่า AST และ ALT ที่ 6 - 24 เดือน มีค่าลดลงจาก baseline ทั้งนี้สาเหตุอาจมาจากปัจจัยกวนหรือโรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วย เช่น โรคหัวใจ โรคไตวายเฉียบพลัน ทำให้ค่าที่ได้นั้นไม่สามารถนำมาใช้ในการประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้จริงถึงแม้ว่าจะมีการเก็บข้อมูลเปรียบเทียบก่อนและหลังการวิจัยก็ตาม ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงเสนอว่าหากมีการศึกษาต่อควรคัดเลือกกลุ่มประชากรที่มี baseline ใกล้เคียงกันเข้ามาในงานวิจัย

โดยการศึกษาที่มีการกำหนดผลลัพธ์รองร่วมด้วยเพื่อดูผลข้างเคียงจากการใช้ยา การกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายใน 2 ปี หรือ การเสียชีวิตโดยรวม ซึ่งในการศึกษาอื่นส่วนใหญ่ (15,19,20) ไม่ได้เก็บข้อมูลผลลัพธ์ดังกล่าว ภายหลังจากสิ้นสุดการศึกษา

ผลการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำภายใน 2 ปี พบว่าส่วนใหญ่เกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคหัวใจ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา moderate intensity statin มีประสิทธิภาพในการป้องกันการ

กลับมาโรงพยาบาลซ้ำ ซึ่งแตกต่างกับงานวิจัยของ John C. LaRosa (14) พบว่าการใช้ยา high intensity statin สามารถลดอัตราการกลับมาโรงพยาบาลซ้ำด้วยโรคหัวใจได้ดีกว่า moderate intensity statin

การเสียชีวิตโดยรวมพบว่ามีผู้เสียชีวิตทั้งสิ้น 4 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 3 คน โดยมาจาก cardiogenic shock, sudden cardiac death และ recurrent MI และผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคหัวใจ 1 คน โดยมาจาก toxic cholangitis ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Chang-Min Chung (25) ที่แสดงว่าการใช้ยา moderate to high intensity statin สามารถลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุได้

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วนสมบูรณ์ และมีข้อจำกัดในการเข้าถึงข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ไม่ครบถ้วน และไม่ทราบข้อมูลพื้นฐานที่เป็นปัจจุบันของผู้ป่วย ได้แก่ โรคร่วม พฤติกรรมการใช้ยา การรับประทานอาหาร อาหารเสริม สมุนไพร และการกำหนดการส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการ
2. จำนวนของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าค่อนข้างน้อย ถึงแม้ว่าจะใช้ระยะเวลาในการทำการศึกษานานถึง 2 ปี
3. ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างมีประวัติการใช้ยากกลุ่ม moderate intensity statin ได้หลากหลาย โดยส่วนใหญ่จะได้รับยา simvastatin เป็นหลัก
4. ไม่ได้มีผลการศึกษาเปรียบเทียบกับการใช้ยากกลุ่ม high intensity statin

ข้อเสนอแนะ

1. แนะนำให้ทำการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อสามารถติดตามข้อมูลทางคลินิกได้อย่างต่อเนื่อง และสามารถควบคุมการตรวจวัดค่าทางห้องปฏิบัติการ พฤติกรรมการรับประทานอาหารและยาของผู้ป่วย หากต้องการข้อมูลที่ครบถ้วนควรทำรูปแบบ multicenter ร่วมด้วยเพื่อให้เห็นข้อมูลได้อย่างชัดเจน
2. ควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาให้มากขึ้น เพื่อให้การประเมินเห็นผลที่ชัดเจนมากขึ้น
3. จำนวนผู้ป่วยควรทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้นเพื่อให้เห็นผลลัพธ์ทางคลินิกได้อย่างชัดเจน

4. ควรมีการเก็บข้อมูลของการใช้ยาในกลุ่ม high intensity statin ร่วมด้วยเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C
5. หากผู้ป่วยต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานานกว่า 6 เดือนขึ้นไป ร่วมกับมีค่าระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น ทางคณะผู้วิจัยแนะนำให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม high intensity statin ซึ่งสอดคล้องตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

เอกสารอ้างอิง

1. Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R. Epidemiological study of sudden and unexpected deaths due to arteriosclerotic heart disease. *Circulation*.1966; 34(6): 1056-68.
2. World Health Organization. WHO publishes definitive atlas on global heart disease and stroke epidemic.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr68/en/index.html>. 2008.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(3):E1-E211.
4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232–3245.
5. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc* 2015;4(3):e001445.
6. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40–47.
7. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.
8. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J,

- Huber K, Kala P, Klineva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943–957.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29–322.
 10. Michael J. Ward, Sunil Kripalani, Yuwei Zhu, Alan B. Storrow, Robert S. Dittus, Frank E. Harrell Jr., and Wesley H. Self. Incidence of Emergency Department Visits for ST-Elevation Myocardial Infarction in a Recent 6-Year Period in the United States. *Am J Cardiol.* 2015 January 15; 115(2): 167–170.
 11. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, Ahn C, Timmermans RJ, Cooper HA, Fonarow GC, Frishman WH, Panza JA, Bhatt DL. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of st-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(18):1961–1972.
 12. เอนก กนกศิลป์ สถาบันทรวงอก กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข สรุปผลการบริหารจัดการข้อมูล ACS registry 2560.

13. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial, November 9, 2010
DOI:10.1016/S01406736(10)60310-8
14. John C. LaRosa, James Shepherd, Nanette K. Wenger, Comparison of 80 versus 10 mg of Atorvastatin on Occurrence of Cardiovascular Events After the First Event (from the Treating to New Targets (TNT) Trial), 2010 Elsevier Inc.
15. Dujrudee Chinwong, Jayanton Patumanond, Surarong Chinwong, Khanchai Siri Wattana, Siriluck Gunaparn, John Joseph Hall, et al. Statin therapy in patients with acute coronary syndrome: low-density lipoprotein cholesterol goal attainment and effect of statin potency. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11 127–136
16. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, 2013.
17. แนวทางเวชปฏิบัติ การรักษาระดับไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559
18. จารุต อนันตวิริยา.การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statinsตามเงื่อนไขบัญชี ยาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2558 ของผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลวัดเพลง จังหวัดราชบุรี. *Primary Health Care Division Journal-วารสารสุขภาพภาคประชาชน* ;11.2: 41-47.
19. จักรพันธ์ อยู่ดีและคณะ.รูปแบบการสั่งใช้ยาลดไขมันกลุ่มสแตตินด้านขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือด สูงในโรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง. *เสวนาสารเภสัชกรรมและบริการสุขภาพ* 2014;1.1
20. จารุวิทย์ บุษปรรณ. อัตราความสำเร็จของการควบคุมระดับไขมันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ด้วยยาลดไขมัน Statin ในโรงพยาบาลบ้านนาสาร. *Med J* 2016;30:129-138

21. Nuntakorn Thongtang , Chaiyut Sitthananun, Sutin Sriussadaporn, Wannee Nitiyanant. Efficacy of low-and moderate-intensity statins for achieving low-density lipoprotein cholesterol targets in thai type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2017;16(1):6.
22. Terje R. Pedersen, MD, PhD, Nilo B. Cater, MD, Ole Faergeman, MD, DMSc, John J.P. Kastelein, MD, PhD, Anders G. Olsson, MD, PhD, Matti J. Tikkanen, MD, PhD, et al. Comparison of Atorvastatin 80 mg/day Versus Simvastatin 20 to 40 mg/day on Frequency of Cardiovascular Events Late (Five Years) After Acute Myocardial Infarction (from the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Trial). *Am J Cardiol* 2010;106:354–359
23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New England journal of medicine*. 2004;350(15):1495-504.
24. B Mihaylova, J Emberson, L Blackwell, A Keech, The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials, *Lancet* 2012; 380: 581-90
25. Chang-Min Chung, Ming-Shyan Lin, Chih-Hsiang Chang, Hui-Wen Cheng, Shih-Tai Chang, Po-Chang Wang. Moderate to high intensity statin in dialysis patients after acute myocardial infarction: A national cohort study in Asia. *Atherosclerosis* 2017;267:158-166
26. Huai Wu Yuan MD, Ren Jie Ji MD, Ya Jie Lin MD, Han Feng Chen MD, Guo Ping Peng MD, Ben Yan Luo MD. Intensive Versus Moderate Statin Therapy Discontinuation in Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Clinical Therapeutics* 2018/11/9
27. James A. de Lemos, Michael A. Blazing, Stephen D. Wiviott, Eldrin F. Lewis, Keith A. A. Fox, Harvey D. White, et al. Early intensive vs a delayed conservative

- simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama*. 2004;292(11):1307-16.
28. Naohisa Hosomi, Yoji Nagai, Tatsuo Kohriyama, Toshiho Ohtsuki, Shiro Aoki, Tomohisa Nezu, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1071-8.
29. J. Cohen. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd Ed. New York: Lawrence Erlbaum associated; 1988.
30. สุรพันธ์สิทธิสุข. แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดในประเทศไทย ฉบับปรับปรุง ปี2557. กรุงเทพฯ : สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์; 2557.
31. อภิชาติ สุคนธสรพร, ศรัณย์ ควรประเสริฐ, บรรณาธิการ. *Dilemmas in cardiovascular disease*. Vol. 1. เชียงใหม่ : ทริค ธิงค์; 2555

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ใบรับรองจริยธรรมจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและใบยินยอม



ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและยินยอม

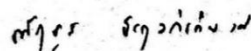
หมายเลขข้อเสนอการวิจัย ๖/๒๕๖๓
 (งบประมาณประจำปี ๒๕๖๓)

ข้อเสนอการวิจัยนี้และเอกสารประกอบของข้อเสนอการวิจัยตามรายการแสดงด้านล่าง ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาแล้ว คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่าข้อเสนอการวิจัยที่จะดำเนินการมีความสอดคล้องกับหลักจริยธรรมสากล ตลอดจนกฎหมาย ข้อบังคับ

ชื่อข้อเสนอโครงการวิจัย : การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ Moderate Intensity Statin สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation Myocardial Infraction ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

สถาบันที่สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ผู้วิจัย : นสภ.สุเมธ การุณย์คิตมา
 นสภ.ธิดารัตน์ เต็มศิริพันธุ์
 นสภ.ลักขมี วรรณุทธการ

ลงนาม 
 (เภสัชกรหญิง ดร.ณัฏฐิณี ชีรกุลกิตติพงศ์)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

หมายเลขรับรอง : ๖/๒๕๖๓
 วันที่ให้การรับรอง : วันที่ ๒ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๓
 วันหมดอายุรับรอง : วันที่ ๒ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๖

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรงพยาบาลชลบุรี

ตัวอย่าง แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วย เพื่อใช้ในงานวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ Moderate Intensity Statin ในการลดระดับ LDL-cholesterol ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี
โรงพยาบาลชลบุรี

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย					
Code HN	เพศ	วันเกิด	วันที่มาโรงพยาบาล	อายุ ณ วันที่เข้ารับการรักษา	สิทธิการรักษา

ผลทางห้องปฏิบัติการ (Lipid Profile)					
LDL-C (mg/dL)			HDL(mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)
Baseline	6-12 เดือน หลังได้รับยา	12-24 เดือน หลังได้รับยา			

ผลทางห้องปฏิบัติการ (Liver enzyme)					
AST (U/L)		ALT (U/L)		CK (U/L)	CKMB (U/L)
Baseline	หลังได้รับยา	Baseline	หลังได้รับยา		

ยา statin ที่ ผู้ป่วยได้รับ	Concomittant drugs						
	Amlodipine	Verapamil	Amiodarone	Azole- antifungal	Gemfibrozil	Fibrate	Ezetimibe

โรคประจำตัว					ประวัติการรักษาทาง การแพทย์
โรคไขมันใน เลือดผิดปกติ	โรคเบาหวาน	โรคความ ดันโลหิตสูง	โรคไตวาย เรื้อรัง	โรคตับแข็ง	

ระยะเวลาที่ได้รับยากลุ่ม Statin		การ readmit	
ผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยากลุ่ม Statin ระบุวันที่เริ่มยาวันแรก	วันสุดท้ายที่ ได้รับยา	readmit ใน เวลา 2 ปี	การเสียชีวิต

หมายเหตุ :

Code HN ย่อมาจาก Code hospital number : รหัสที่แปลงจากหมายเลขของผู้ป่วยใน
โรงพยาบาล

ภาคผนวก ค

ใบรับรองโครงการวิจัยโดย คณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลชลบุรี



เอกสารเลขที่ ๔๘ / ๒๕๖๑

รหัสวิจัย ๔๕/๖๑/T/h๓

ใบรับรองโครงการวิจัย

โดย คณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลชลบุรี

โครงการวิจัย : การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ Moderate Intensity Statin ในการลดระดับ LDL - cholesterol ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

: The Efficacy of Moderate Intensity Statins for Lowering LDL - cholesterol in Patients with Acute ST - segment Elevation Myocardial Infarction in Chonburi Hospital.

ผู้ดำเนินการวิจัยหลัก : นสภ.ธิดารัตน์ เต็มศิริพันธุ์

หน่วยงานที่รับผิดชอบ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลชลบุรี ได้พิจารณาแล้วเห็นว่าสมควรให้ดำเนินการวิจัยในขอบข่ายของโครงการวิจัยที่เสนอได้

ลงนาม

ลงนาม

(นางสาวอุษา ศิริบุญฤทธิ์)

ประธานคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : ๒๔ ตุลาคม ๒๕๖๑

(ผศ.พิเศษ นายแพทย์สวรค์ ขวัญใจพานิช)

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลชลบุรี

วันหมดอายุ : ๒๔ ตุลาคม ๒๕๖๒

เอกสารที่คณะกรรมการรับรอง

- ๑) โครงการวิจัย
- ๒) ข้อมูลสำหรับกลุ่มประชากรหรือผู้มีส่วนร่วมในการวิจัยและใบยินยอมของกลุ่มประชากรหรือผู้มีส่วนร่วมในการวิจัย
- ๓) ผู้วิจัย
- ๔) แบบสอบถาม
- ๕) ใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยของอาสาสมัคร

กำหนดการส่งรายงานความคืบหน้าการวิจัย

☐ ทุก ๓ เดือน ☒ ทุก ๖ เดือน

ภาคผนวก ง

แบบรายงานสรุปผลการวิจัย (Final Report)



AF 11-01

แบบรายงานสรุปผลการวิจัย (Final Report)

รหัสโครงการ: 6/2561

โครงการวิจัยเรื่อง: ภาวะไขมันในเลือดสูงระดับ Moderate intensity statin ในทวารระดับ LDL-cholesterol ในผู้ป่วยโรค
 การเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือด ST Elevation ที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด
 ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย: ศาสตราจารย์ ดร. นพ. ศุภชัย นันทนกุล ส่วนงาน: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ข้อมูลสรุปเกี่ยวกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย:

จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย 136 คน
 จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 159 คน
 จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ไม่ผ่านการคัดกรอง 135 คน
 จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ถอนตัว - คน
 จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่เสียชีวิต 4 คน
 จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่อยู่จนงานวิจัยเสร็จสิ้น 24 คน

ข้อมูลสรุปเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์

จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ได้รับเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ - คน
 จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในประเทศไทยทั้งหมดที่ได้รับเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
 ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน - คน
 จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในต่างประเทศ (ถ้ามี) ที่ได้รับเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
 ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน - คน

มีรายงานการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยหรือไม่

☒ ไม่☐ มี (โปรดแนบเอกสารรายงาน)

มีรายงานการร้องเรียนหรือมีข้อขัดข้องต่อการทำวิจัยหรือตัวนักวิจัยระหว่างการทำวิจัยหรือไม่

☒ ไม่☐ มี (โปรดแนบเอกสารรายงาน)

ผลประโยชน์หรือผลกระทบเชิงลบต่ออาสาสมัครหลังเสร็จสิ้นการวิจัยหรือไม่

☒ ไม่☐ มี (โปรดแนบเอกสารรายงาน)

สรุปผลการวิจัย (หรือแนบบทคัดย่อ)

ลงนาม (ชื่อจริง)
 (ชื่อจริง)
 วันที่ 17/12/18

ภาคผนวก จ

แบบรายงานอัคราวิทสุทธิ์

Plagiarism Checking Report

Created on Dec 17, 2018 at 13:03 PM

Submission Information

ID	SUBMISSION DATE	SUBMITTED BY	ORGANIZATION	FILENAME	STATUS	SIMILARITY INDEX
1078722	Dec 17, 2018 at 13:03 PM	57210136@go.buu.ac.th	มหาวิทยาลัยบูรพา	รวม.pdf	Completed	0.31 %

Match Overview

NO.	TITLE	AUTHOR(S)	SOURCE	SIMILARITY INDEX
1	ผลของใบสั่งยาพิมพ์ล่วงหน้าต่อการใช้ยาป้องกันทุติยภูมิในผู้ป่วยหลังเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วนเอสที่สูงขึ้น\,EFFECTS OF PRE-PRINTED ORDER ON THE USE OF SECONDARY PREVENTION DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH POST ST-ELEVATI	สุภาวดี วิริยะสม	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	0.31 %

Match Details

TEXT FROM SUBMITTED DOCUMENT	TEXT FROM SOURCE DOCUMENT(S)
ที่ต่อเนื่องกันหรือเกิด LBBB ขึ้นมาใหม่ซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันหากผู้ป่วยไม่ได้รับการเปิดเส้นเลือดที่อุดตันในเวลาอันรวดเร็วจะทำให้เกิด Acute ST elevation myocardial infarction STEMI or Acute transmural MI or Q wave MI	กักความ[13]\n โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วนเอสที่สูงขึ้น\n (ST-Elevation acute myocardial infarction ; STEMI) หมายถึงภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ ST segment ยกขึ้นอย่างน้อย 2 leads ที่ต่อเนื่องกัน\n หรือเกิด LBBB ขึ้นมาใหม่ซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันหากผู้ป่วยไม่ได้รับ\n การเปิดเส้นเลือดที่อุดตันในเวลาอันรวดเร็วจะทำให้เกิด Acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI or Acute transmural MI or Q-wave MI)\n อาการ

ภาคผนวก จ

แบบรายงานสรุปการเงิน

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การศึกษาประสิทธิภาพของการให้ Moderate Intensity Statin ในการลดระดับ LDL-Cholesterol ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST Elevation ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ญ.อ. สุธาบดี ม่วงมี

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 29 สิงหาคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ. 2561

ระยะเวลาดำเนินการ 4 เดือน ตั้งแต่วันที่ 29 สิงหาคม พ.ศ. 2561

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 10,500 บาท เมื่อ 29 สิงหาคม พ.ศ. 2561

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้ (บาท)	งบประมาณที่ใช้จริง (บาท)	จำนวนเงินคงเหลือ (บาท)
1. ค่าเดินทางและค่าที่จอดรถ	5,000	5,000	-
2. ค่าอุปกรณ์	400	400	-
3. ค่าถ่ายเอกสาร	600	600	-
4. ค่านำเสนอ	2,500	2,500	-
5. ค่าทำรูปเล่ม	2,000	2,000	-
รวม	10,500	10,500	-

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย