

การศึกษาระดับการยับยั้งเกร็ดเลือดในขณะที่ได้รับการทำหัตถการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารีใน
ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลีเวชัน ในผู้ป่วยที่ได้
ทิวคากรีลือเทียบกับโคลพิโดเกรลจากห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นายกานต์ ชัยรัตน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEGREE OF PLATELET INHIBITION AT THE TIME OF PRIMARY PERCUTANEOUS
CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS PRESENTED WITH ACUTE ST SEGMENT
ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION, COMPARING TICAGRELOR VERSUS
CLOPIDOGREL LOADING AT THE EMERGENCY DEPARTMENT OF KING
CHULALONGKORN MEMMORIAL HOSPITAL



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาระดับการยับยั้งเกร็ดเลือดในขณะที่ได้รับการทำ หัตถการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารีในผู้ป่วยที่มีภาวะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อี ลิเวชั่น ในผู้ป่วยที่ได้ทีกากริลอเทียบกับโคลพิโดเกรลจาก ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นายกานต์ ชัยรัตน์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์วศิน พุทธาริ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์วศิน พุทธาริ)

.....กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงกมลวรรณ จุติวรกุล)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวิวรรณ ทังสุขบุตร)

กานต์ ชัยรัตน์ : การศึกษาระดับการยับยั้งเกร็ดเลือดในขณะที่ได้รับการทำหัตถการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารีในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลิเวชัน ในผู้ป่วยที่ได้ทิกาครีลโลเทียบกับโคลพิโดเกรลจากห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (DEGREE OF PLATELET INHIBITION AT THE TIME OF PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS PRESENTED WITH ACUTE ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION, COMPARING TICAGRELOR VERSUS CLOPIDOGREL LOADING AT THE EMERGENCY DEPARTMENT OF KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL.) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ.วศิน พุทธาริ, 69 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือด (หน่วยเป็น %) ในขณะเริ่มทำ Primary PCI โดยใช้ Verifynow P2Y12 assay ในผู้ป่วย STEMI ที่มาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ Ticagrelor เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel

ที่มาและเหตุผล การศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่สูงกว่าในเรื่องการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดของ Ticagrelor เมื่อเทียบกับ Clopidogrel ในผู้ป่วย Stable coronary artery disease (CAD) และ Acute coronary syndrome (ACS) แต่ข้อมูลในเรื่องระดับการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI ยังไม่ชัดเจน

วิธีการศึกษาวิจัย ผู้ป่วย STEMI ที่จะทำ Primary PCI แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการแบบสุ่มโดยผู้ป่วย 9 รายได้ Ticagrelor ขนาด 180 มิลลิกรัมและผู้ป่วยอีก 9 รายได้ Clopidogrel ขนาด 600 มิลลิกรัมที่ห้องฉุกเฉินก่อนที่จะไปทำ Primary PCI มีการเก็บเลือดเพื่อนำไปตรวจการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดก่อนการให้ยาต้านเกร็ดเลือด, ขณะเริ่มทำ Primary PCI และ 2 ชั่วโมงหลังให้ยาต้านเกร็ดเลือด

ผลการศึกษา ค่าเฉลี่ยการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดขณะทำ Primary PCI นั้นมีค่าค่อนข้างต่ำในทั้ง 2 กลุ่ม โดยแนวโน้มของกลุ่มที่ได้ Ticagrelor จะมีค่าการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดสูงกว่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ Clopidogrel โดยกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีค่าการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดเท่ากับ $21.9 \pm 15.4\%$ ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มีค่าเท่ากับ $11.7 \pm 10.9\%$, $p = 0.125$ ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนถึงเริ่มทำ Primary PCI ของทั้งสองกลุ่มค่อนข้างสั้น และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีค่า 30 ± 6.8 นาที ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มีค่า 24.2 ± 6.9 นาที, $p = 0.068$

สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วย STEMI ที่ห้องฉุกเฉินที่มีการวางแผนทำ Primary PCI และระยะเวลาตั้งแต่การให้ยาต้านเกร็ดเลือดจนถึงเวลาที่ทำ Primary PCI สั้นมาก ค่าเฉลี่ยการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่าค่อนข้างต่ำ และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ Ticagrelor เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2557

5674007630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: TICAGRELOR / CLOPIDOGREL / STEMI / VERIFYNOW P2Y12 ASSAY / PLATELET FUNCTION

KAN CHAIRAT: DEGREE OF PLATELET INHIBITION AT THE TIME OF PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS PRESENTED WITH ACUTE ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION, COMPARING TICAGRELOR VERSUS CLOPIDOGREL LOADING AT THE EMERGENCY DEPARTMENT OF KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: WACIN BUDDHARI, M.D., 69 pp.

Objective: To compare percent platelet inhibition at the time of primary PCI between patients who presented with an acute STEMI at the emergency department of KCMH and received ticagrelor versus clopidogrel loading

Background: Previous studies have demonstrated superiority of ticagrelor over clopidogrel in percent platelet inhibition in stable coronary artery disease (CAD) and acute coronary syndrome (ACS) patients. But the degree and the difference of that at the time of performing primary PCI in STEMI patients was not known.

Method: STEMI patients who were undergoing primary PCI were randomized to receive either ticagrelor (180 mg loading, n = 9) or clopidogrel (600 mg Loading, n = 9) in the emergency department prior to going to catheterization laboratory. Platelet function test, using Verifynow assay, was measured before antiplatelet loading, at the beginning of primary PCI and 2 hours after antiplatelet loading.

Results: Mean percent platelet inhibition at the time of primary PCI was relatively low in

both groups. Although it was numerically higher in patients who received ticagrelor, there was no statistically significant difference between the two groups (21.9±15.4% in ticagrelor group, 11.7±10.9% in clopidogrel group, P = 0.125). Timing between antiplatelet loading and the time of primary PCI was very short and did not differ between the two groups (30±6.8 minutes in ticagrelor group, 24.2±6.9 minutes in clopidogrel group, P = 0.068).

Conclusion: In patients who presented with an acute STEMI and underwent primary PCI in a very short period of time, percent platelet inhibition at the time primary PCI was low and not statistically significant difference, between patients who received ticagrelor loading versus clopidogrel loading from the emergency department.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2014

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จสมความมุ่งหมาย อาจารย์ นายแพทย์วศิน พุทธาริ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และคณาจารย์สาขาวิชาโรคหัวใจและ หลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตลอดจน เจ้าหน้าที่ ที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ ที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิด.....	4
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	4
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	6
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่จะคาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดเฉียบพลัน.....	7
บทบาทของ Clopidogrel ในการรักษา STEMI.....	17
บทบาทของ Direct P2Y12 inhibitor, Ticagrelor ในผู้ป่วยที่เป็น STEMI.....	19
บทบาทของเครื่อง Verifynow.....	22

บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	25
3.1 รูปแบบการวิจัย	25
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	25
3.3 การให้นิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย	26
3.4 รูปแบบการวิจัย	27
3.5 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	27
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	31
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล	31
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	32
ผลการศึกษาหลัก.....	41
ผลการศึกษารอง.....	42
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษา อภิปรายและข้อเสนอแนะ	44
5.1 สรุปผลการศึกษา	44
5.2 อภิปรายผลการวิจัย	44
5.3 ข้อเสนอแนะ	49
รายการอ้างอิง	51
ภาคผนวก.....	55
ภาคผนวก ก	56
ภาคผนวก ข	59
ภาคผนวก ค	66
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	69

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่แบ่งตามการให้ยาต้านเกร็ดเลือด (Baseline characteristic of the patients, according to treatment group)	33
ตารางที่ 2 ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนสามารถเปิดเส้นเลือดหัวใจได้ (Door to balloon time) และระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดจนถึงเริ่มทำหัตถการเปิดเส้นเลือดใจ	35
ตารางที่ 3 การรักษา ผลการฉีดสีเส้นเลือดแดงหัวใจและหัตถการของผู้ป่วยแบ่งตามการให้ยาต้านเกร็ดเลือด (Treatment, coronary angiogram and procedures, according group)	36
ตารางที่ 4 ผลการศึกษาแบ่งตามการให้ยาต้านเกร็ดเลือด (Outcome, according group)	38
ตารางที่ 5 แสดงผลการเสียชีวิต, การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ, การเกิด Stent thrombosis, ภาวะเลือดออก และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล	39

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 เครื่อง Verifynow	22
รูปภาพที่ 2 ชุดตรวจ Verifynow P2Y12 assay.....	23
รูปภาพที่ 3 ขั้นตอนการใช้เครื่อง Verifynow	30



สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวความคิด	4
แผนภูมิที่ 2 แสดงการลำดับขั้นตอนการศึกษา	32
แผนภูมิที่ 3 แสดงเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI ในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel และ กลุ่มที่ได้ Ticagrelor.....	40
แผนภูมิที่ 4 แสดงการทำงานของเกร็ดเลือด (PRU) ก่อนการให้ยาต้านเกร็ดเลือดและขณะเริ่มทำ Primary PCIในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel และ กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	41



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ ที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญในประเทศไทย ความรุนแรงของภาวะนี้มีแตกต่างกันออกไปแล้วแต่กลุ่มอาการ ในรายที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันจะพบว่ามีอัตราการตาย และอัตราทุพพลภาพสูงที่สุด อันเนื่องมาจากการสูญเสียสภาพการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว โดยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอันเนื่องมาจากหลอดเลือดแดงโคโรนารีมีการอุดตันแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) และ Unstable angina (UA) กลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมากที่สุดคือ STEMI รองลงมาคือ NSTEMI และ UA ตามลำดับ โดยอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของ STEMI เท่ากับ 7 % และที่ 30 วันเท่ากับ 8.4 %^[1]

ผู้ป่วย STEMI ส่วนใหญ่มี Persistent occlusion of infarct artery ในระยะ 6-12 ชั่วโมงแรกทำให้กล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดเกิด Necrosis ลุกลาม การเปิดให้มีการไหลใน Infarct artery อีกครั้งทำได้โดยการให้ยา Fibrinolysis, การทำ Primary percutaneous coronary intervention (Primary PCI) หรือการผ่าตัด สำหรับการเลือกวิธีในการ reperfusion โดยวิธี Invasive strategy or PCI จะเลือกในกรณีต่อไปนี้^[2]

- ผู้ป่วยที่เป็น STEMI ที่มีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดน้อยกว่า 12 ชั่วโมง
- ผู้ป่วยที่เป็น STEMI ที่มีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดน้อยกว่า 12 ชั่วโมง และมีข้อห้ามในการให้ยา Fibrinolysis
- ผู้ป่วยที่เป็น STEMI ที่มีภาวะ Cardiogenic shock หรือ acute severe heart failure

ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนที่จะทำ Primary PCI นั้นจะต้องได้รับยาต้านเกร็ดเลือด และยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนในการเกิดภาวะขาดเลือดซ้ำในระหว่างการทำ Primary PCI และหลังการทำ Primary PCI

สำหรับแนวทางการให้ยาต้านเกร็ดเลือดนั้นประกอบไปด้วย^[2]

- ควรให้ Aspirin ในขนาด 162-325 มิลลิกรัม ก่อนการทำ Primary PCI และหลังจากทำ PCI แล้วควรได้รับ Aspirin ไปต่อตลอดชีวิต
- ควรให้ยาต้านเกร็ดเลือดในกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitor โดยให้เร็วที่สุดเท่าที่สามารถให้ได้ หรือให้ในขณะที่ทำ Primary PCI โดยให้ Clopidogrel 600 มิลลิกรัม หรือ Prasugrel 60 มิลลิกรัม หรือ Ticagrelor 180 มิลลิกรัม และหลังจากทำ PCI ในกรณีใส่ Stent ไม่ว่าจะชนิด Bare metal stent (BMS) หรือ Drug eluting stent (DES) ควรได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี ในขนาด Clopidogrel 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ Prasugrel 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ Ticagrelor 90 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง

ในกลุ่มที่ได้รับการทำ Primary PCI นั้นในทางทฤษฎีก็หวังว่าในขณะที่ทำการที่จะมีระดับการยับยั้งเกร็ดเลือดที่สูงที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนขณะทำและหลังทำโดยเฉพาะในเรื่องภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ

ในปัจจุบันมียาต้านเกร็ดเลือดชนิดใหม่คือ Ticagrelor ซึ่งจัดเป็น Reversible P2Y12 receptor inhibitor ซึ่งมีการศึกษาพบว่าสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วและมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ Clopidogrel และจัดเป็นยาที่แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เป็น STEMI แนะนำว่าควรพิจารณาให้เช่นเดียวกับ Clopidogrel แต่ยังไม่มีการศึกษาใดในคนไทยที่ศึกษาเกี่ยวกับผลการยับยั้งของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI ในผู้ป่วยที่ได้รับ Loading dose Clopidogrel ขนาด 600 มิลลิกรัม เทียบกับ Ticagrelor ขนาด 180 มิลลิกรัม โดยที่ได้ Aspirin Loading ในขนาด 300 มิลลิกรัม ทั้งสองกลุ่ม ทั้งนี้เพื่อจะดูการทำงานของเกร็ดเลือดในทั้งสองกลุ่ม และจะได้นำไปประยุกต์ใช้ในอนาคตว่ามีความจำเป็นมากน้อยแค่ไหนในการที่ให้ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มอื่นเพิ่มเพื่อเพิ่มฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในคนไข้ที่เป็น STEMI ที่ได้ Dual antiplatelet แล้วและวางแผนที่จะทำ Primary PCI

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

การให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI จะมีผลทำให้ค่าเฉลี่ย

เปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือดในขณะเริ่มทำ Primary PCI ซึ่งวัดโดยใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay สูงกว่าอย่างน้อย 35% (Absolute difference) เมื่อเทียบกับการให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัมหรือไม่

คำถามรอง

1. การให้ Ticagrelor Loading จะมีผลทำให้ค่าเฉลี่ยการทำงานของเกร็ดเลือด (หน่วยเป็น P2Y12 reactivity unit (PRU) ในขณะเริ่มทำ Primary PCI ซึ่งวัดโดยใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay ต่ำกว่ากลุ่มที่ให้ Clopidogrel Loading หรือไม่
2. การให้ Ticagrelor loading จะมีผลทำให้ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังจากการ Loading ซึ่งวัดโดยใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel loading หรือไม่ (เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor)
3. อัตราการเกิดการเสียชีวิต การมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ และการเกิดภาวะเลือดออกในโรงพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Ticagrelor loading น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel Loading หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือด(หน่วยเป็น%)ในขณะเริ่มที่ Primary PCI โดยใช้ Verifynow P2Y12 assay ในผู้ป่วย STEMI ที่มาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับ Ticagrelor Loading กับการให้ Clopidogrel Loading

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำงานของเกร็ดเลือดโดยใช้ Verifynow P2Y12 assay (หน่วยเป็น PRU) ในขณะเริ่มทำ Primary PCI ของผู้ป่วย STEMI ที่มาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับ Ticagrelor Loading กับการให้ Clopidogrel Loading
2. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือด(หน่วยเป็น%)หลังจากที่ Loading antiplatelet เป็นเวลา 2 ชั่วโมง โดยใช้ Verifynow P2Y12 assay ในผู้ป่วย STEMI ที่มาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับ Ticagrelor Loading กับการให้ Clopidogrel Loading (เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor)
3. เพื่อศึกษาการเกิดการเสียชีวิต การมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ และการเกิดภาวะเลือดออก

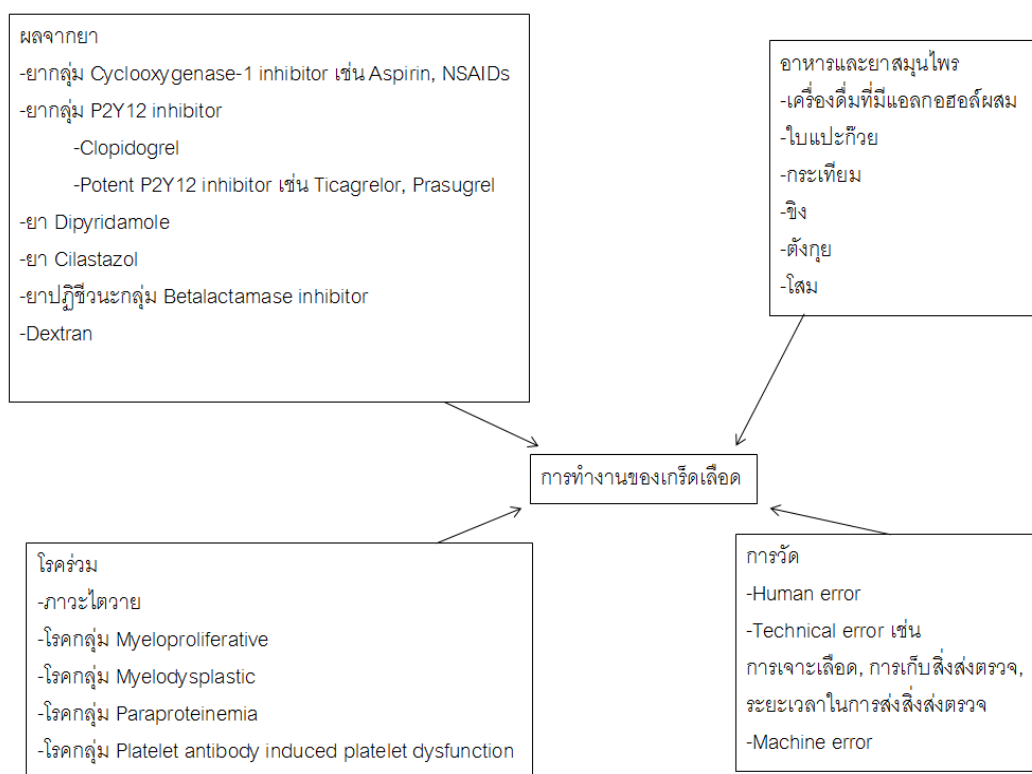
ในโรงพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Ticagrelor loading เทียบกับกลุ่มที่ได้ Clopidogrel Loading

1.4 สมมติฐาน

การให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัมเทียบกับการให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI จะมีผลทำให้ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือด (หน่วยเป็น%) ในขณะที่ทำ Primary PCI ซึ่งวัดโดยการใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay ในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มากกว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel อย่างน้อย 35%

1.5 กรอบแนวความคิด

แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวความคิด



1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

การวิจัยนี้ใช้รูปแบบ การวิจัยเชิงทดลอง(Experimental study) ลักษณะเป็น Randomized control trial (Open label) ซึ่งหากผู้ป่วยเข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

(Inclusion criteria) และยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยกับแพทย์ผู้ทำการวิจัยแล้ว จะดำเนิน แบ่งแบบสุ่มผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มโดยกลุ่มแรกให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัมแล้ว ตามด้วยขนาด 90 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง กลุ่มที่สองให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมวันละครั้ง ในผู้ป่วย STEMI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์โดยใช้ Program computer : Blocked stratified randomization window version 6.0 ทำการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนให้ยาต้านเกร็ดเลือด ขณะทำ Primary PCI และหลังจากการให้ยา ต้านเกร็ดเลือด 2 ชั่วโมง(ในกรณีที่ไม่ได้ Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor)แล้วนำไปตรวจระดับการ ทำงานของเกร็ดเลือดโดยใช้ Verifynow P2Y12 assay แล้วนำมาคำนวณเปอร์เซ็นต์ค่าการยับยั้งการ ทำงานของเกร็ดเลือด นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มด้วย โดยข้อมูลที่ได้ จะนำมาวิเคราะห์ ในกรณีข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (Numerical data) วิธีการทางสถิติที่ใช้ ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน สรุปเป็นค่าเฉลี่ย ทดสอบโดย unpaired t- test ในกรณีที่เป็น normal distribution แต่ถ้าไม่เป็น normal distribution จะใช้ Mann Whitney U test หรือ Wilcoxon rank sum test แต่ในกรณีข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (Categorical data) วิธีการทางสถิติที่ใช้จะเป็น Chi square's test โดยใช้โปรแกรม SPSS ช่วยใน การคำนวณในเรื่องของสถิติ

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

เนื่องจากยาที่ใช้ทั้งสองชนิดนั้นเป็นยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย STEMI ตามแนวทางการ รักษา STEMI อยู่แล้ว ร่วมกับผู้ป่วยทุกคนหรือญาติให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Inform consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น สำหรับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ห้องฉุกเฉินนั้นจะเก็บพร้อมกับการ เจาะเลือดพื้นฐานก่อนการทำหัตถการทั่วไป ส่วนในขณะทำ Primary PCI โดยการดูมาจากสาย Catheter ซึ่งอยู่ในตัวผู้ป่วยอยู่แล้วจึงไม่น่าที่จะทำให้ผู้ป่วยเจ็บหรือมีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้น และเก็บเลือดหลังจากการทำ Loading antiplatelet เป็นเวลา 2 ชั่วโมงโดยการเก็บเลือดนั้นทำโดย การใช้เทคนิควิธีการที่เป็นมาตรฐาน และมีการเตรียมพร้อมในการดูแลผู้ป่วยในกรณีที่เกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเลือด ซึ่งคาดว่าไม่น่าจะมีปัญหาเรื่องจริยธรรม

1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย

การทำกรวิจัยนี้ทำในผู้ป่วยที่มีภาวะฉุกเฉินจึงไม่สามารถกำหนดเวลาเจาะเลือดหลังจากที่
ให้ยาต้านเกร็ดเลือดได้แน่นอน แต่สามารถประมาณเวลาได้ว่าระยะเวลาหลังจากได้ยาจนถึงเวลาที่
เจาะเลือดตรวจขณะทำ Primary PCI นั้นอยู่ระหว่าง 30-90 นาที เพราะการทำ Primary PCI นั้น
ต้องทำให้เร็วที่สุดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น STEMI

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่จะคาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

เพื่อจะดูการทำงานของเกร็ดเลือดในทั้งสองกลุ่มในคนไทยมีความแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร
ในขณะที่ทำ Primary PCI เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลดังกล่าวที่ทำในคนไทย และจะได้นำข้อมูลดังกล่าว
ไปประยุกต์ใช้ในอนาคตว่ามีความจำเป็นมากน้อยแค่ไหนในการที่จะเพิ่มยากลุ่ม Antiplatelet เพื่อ
เพิ่มฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในคนไข้ที่เป็น STEMI ที่ได้ Dual antiplatelet แล้ว
และวางแผนที่จะทำ Primary PCI

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดเฉียบพลัน

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญในประชากรไทย ความรุนแรงของภาวะนี้มีแตกต่างกันออกไปแล้วแต่กลุ่มอาการ ในรายที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันจะพบว่ามีอัตราการตาย และอัตราทุพพลภาพสูงที่สุด อันเนื่องมาจากการสูญเสียสภาพการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว โดยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอันเนื่องมาจากหลอดเลือดแดงโคโรนารีมีการอุดตันแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) และ Unstable angina (UA) กลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมากที่สุดคือ STEMI รองลงมาคือ NSTEMI และ UA ตามลำดับ

คำจำกัดความของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

การพบมีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของ Cardiac enzymes (Troponin) ที่มากกว่าค่า 99th percentile ของค่าปกติร่วมกับมีอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้

- อาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
- มีการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจในส่วน ST-T segment หรือมี New LBBB
- มีการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยพบ Pathological Q wave
- มีหลักฐานทางภาพวินิจฉัยว่า มีการตายของกล้ามเนื้อหัวใจใหม่หรือมีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติของใหม่
- มีหลักฐานว่ามีลิ้มเลือดในหลอดเลือดโคโรนารีจากการทำการฉีดสารทึบแสงดูหลอดเลือดหรือการผ่าศพพิสูจน์

สำหรับภาวะ Acute STEMI คือ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจในส่วนของ ST segment ยกสูงขึ้นกว่า Baseline โดยยกสูงขึ้นกว่า 0.20 mV ในเพศชาย หรือสูงกว่า 0.15 mV ในเพศหญิง ที่ตำแหน่ง J point ของ lead V2-V3 และ/หรือ สูงกว่า 0.1 mV ใน Chest lead อื่นที่อยู่ติดกันหรือ Limb lead ร่วมกับมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก สำหรับในผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็น New LBBB ควรพิจารณาเหมือนผู้ป่วยเป็น Acute STEMI^[2]

สำหรับการรักษาหลักในปัจจุบันสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ Acute STEMI นั้นคือการทำการ Reperfusion therapy ซึ่งสามารถทำได้โดย Pharmacologic reperfusion โดยการให้ Thrombolysis หรือ Invasive reperfusion ซึ่งในปัจจุบันมีแนวทางการรักษามาตรฐานคือ แนวทางการรักษา Acute STEMI ของ American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) 2013^[2] และคำแนะนำในการรักษา Acute STEMI ของ European Society of Cardiology (ESC) 2012^[3] โดยการทำ Primary PCI โดยมีเกณฑ์ในการพิจารณาดังนี้

ในแนวทางการรักษา Acute STEMI ของ American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) 2013 ได้ให้คำแนะนำว่า

- ในสถานที่ที่สามารถทำ Primary PCI ได้แนะนำให้ทำให้ได้ภายในระยะเวลา 90 นาทีนับตั้งแต่พบบุคลากรทางการแพทย์
- ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ Primary PCI ได้ถ้าสามารถส่งไปทำ Primary PCI ได้ภายใน 120 นาทีนับตั้งแต่พบบุคลากรทางการแพทย์และระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ามาสถานพยาบาลจนถึงเวลาที่ส่งตัวผู้ป่วยออกไปทำ Primary PCI น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 นาที ก็ควรส่งไปทำ Primary PCI
- ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ Primary PCI ได้และไม่สามารถส่งไปทำ Primary PCI ได้ภายใน 120 นาทีนับตั้งแต่พบบุคลากรทางการแพทย์ ก็ควรพิจารณาให้ Fibrinolysis ภายในระยะเวลา 30 นาทีนับตั้งแต่พบบุคลากรทางการแพทย์ หลังจากนั้นก็ประเมินว่าถ้าไม่สามารถเปิดเส้นเลือดได้ก็ควรพิจารณา Invasive reperfusion โดยการส่งตัวไปทำ PCI ทันที แต่ในกรณีที่ประเมินแล้วสามารถเปิดเส้นเลือดได้ก็พิจารณาส่งตัวไปทำ Coronary angiography and revascularization ใน 3 – 24 ชั่วโมง

สำหรับเกณฑ์ในการพิจารณาทำ Primary PCI ในผู้ป่วย Acute STEMI ตามคำแนะนำของ ACC/AHA 2013 มีดังนี้

- มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด < 12 ชั่วโมง
- มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด < 12 ชั่วโมง และมีข้อห้ามในการให้ Fibrinolysis โดยไม่คำนึงถึงระยะเวลาในการส่งต่อผู้ป่วย โดยข้อห้ามในการให้ Fibrinolysis ได้แก่

- มีประวัติเลือดออกในสมอง
- มีประวัติเส้นเลือดสมองมีความผิดปกติ เช่น Arteriovenous malformation
- มีประวัติมีเนื้องอกในสมอง
- มีประวัติมีสมองขาดเลือดภายในระยะเวลา 3 เดือน ยกเว้นในช่วง 4.5 ชั่วโมงแรก
- สงสัยภาวะ Aortic dissection
- มีภาวะเลือดออก (ยกเว้น ประจำเดือน) หรือมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ
- มีประวัติได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะหรือใบหน้าภายใน 3 เดือน
- มีประวัติการผ่าตัดสมองหรือไขสันหลังภายใน 2 เดือน
- ความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้
- ในกรณีที่จะให้ Streptokinase แล้วมีประวัติได้มาก่อนในช่วง 6 เดือน
- มีภาวะ Cardiogenic shock หรือภาวะหัวใจวายชนิดรุนแรง
- ผู้ป่วยยังมีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอยู่แม้ว่าจะนานกว่า 12 ชั่วโมงแล้วแต่ยังไม่เกิน 24 ชั่วโมง
- ไม่ควรทำ PCI ใน Noninfarct artery ในขณะที่ทำ Primary PCI ในผู้ป่วยที่ปราศจาก Hemodynamic compromised

เกณฑ์ในการพิจารณาให้ Fibrinolysis ในผู้ป่วย Acute STEMI ตามคำแนะนำของ ACC/AHA 2013

ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการให้ Fibrinolysis ที่มีอาการทางกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาไม่เกิน 12 ชั่วโมงและไม่สามารถทำ Primary PCI ได้ภายใน 120 นาทีตั้งแต่พบบุคลากรทางการแพทย์ โดยยาที่แนะนำคือ

- Fibrin-specific
 - Tenecteplase (TNK-tPA) ให้ในขนาด
 - ถ้าน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัมให้ 30 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ
 - ถ้าน้ำหนัก 60-69 กิโลกรัมให้ 35 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ

- ถ้าน้ำหนัก 70-79 กิโลกรัมให้ 40 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ
- ถ้าน้ำหนัก 80-89 กิโลกรัมให้ 45 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ
- ถ้าน้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัมให้ 50 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ

โดยโอกาสที่สามารถเปิดเส้นเลือดได้อยู่ที่ 85 เปอร์เซ็นต์ที่ 90 นาที

- Reteplase (tPA) ให้ในขนาด 10 ยูนิททางหลอดเลือดดำสองครั้งโดยห่างกัน 30 นาที โดยโอกาสที่สามารถเปิดเส้นเลือดได้อยู่ที่ 84 เปอร์เซ็นต์ที่ 90 นาที
- Altaplastase (tPA) ให้ในขนาด 15 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำตามด้วย 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมใน 30 นาที(ขนาดสูงสุดไม่เกิน 50 มิลลิกรัม) ตามด้วยขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมใน 60 นาที (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 35 มิลลิกรัม) โดยโอกาสที่สามารถเปิดเส้นเลือดได้อยู่ที่ 73-84 เปอร์เซ็นต์ที่ 90 นาที

- **Non-fibrin-specific**

- Streptokinase ให้ในขนาด 1.5 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำใน 30-60 นาที โดยโอกาสที่สามารถเปิดเส้นเลือดได้อยู่ที่ 60-68 เปอร์เซ็นต์ที่ 90 นาที

ในการประเมินการเปิดของเส้นเลือดนั้นจะประเมินที่ 60-90 นาทีโดยดูจาก อาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดว่าหายหรือไม่, การลดลงของ ST segment ที่ยกสูงขึ้นมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์หรือไม่, มี Reperfusion arrhythmias เช่น Accelerated idioventricular rhythm หรือไม่

ในกลุ่มที่ได้ Fibrin specific ควรได้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วยเพื่อป้องกันการตีบตันซ้ำของเส้นเลือด

ในขณะที่คำแนะนำในการรักษา Acute STEMI ของ European Society of Cardiology (ESC) 2012 มีดังนี้

- ในสถานที่ที่สามารถทำ Primary PCI ได้แนะนำให้ทำให้ได้ภายในระยะเวลา 60 นาทีนับตั้งแต่พบบุคลากรทางการแพทย์
- ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ Primary PCI คำแนะนำจะเหมือนกับใน ACC/AHA 2013

ข้อบ่งชี้ในการ Primary PCI ของ ESC 2012 มีดังนี้

- ผู้ป่วยที่มีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 12 ชั่วโมง ร่วมกับยังมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจมี ST elevated หรือ New LBBB อยู่

- ผู้ป่วยที่มีหลักฐานว่ายังคงมีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอยู่แม้ว่าจะเกิน 12 ชั่วโมงไปแล้ว
- ผู้ป่วยที่มีอาการคงที่แล้ว 12-24 ชั่วโมงหลังจากที่เริ่มมีอาการ(แต่คำแนะนำนี้อยู่ในระดับคำแนะนำที่ต่ำกว่าสองคำแนะนำแรก)
- ไม่ควรทำ Routine PCI ในผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 24 ชั่วโมงแล้วและไม่มีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแล้ว

สำหรับข้อห้ามในการให้ Fibrinolysis ตามคำแนะนำของ ESC 2012 มีดังนี้

- มีประวัติเลือดออกในสมองหรือประวัติโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ทราบว่าเป็นเลือดออกหรือขาดเลือด
- ประวัติสมองขาดเลือดในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา
- ประวัติระบบประสาทส่วนกลางบาดเจ็บ หรือมีเนื้องอก หรือ Arteriovenous malformation
- ประวัติการบาดเจ็บหนัก หรือผ่าตัด หรือบาดเจ็บที่ศีรษะในช่วง 3 สัปดาห์ที่ผ่านมา
- ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา
- ประวัติเลือดออกผิดปกติ ยกเว้นประจำเดือน
- Aortic dissection
- การเจาะตรวจร่างกายที่ไม่สามารถกดเพื่อหยุดเลือดได้ในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา เช่น Liver biopsy, Lumbar puncture

เกณฑ์ในการพิจารณาให้ Fibrinolysis ในผู้ป่วย Acute STEMI ตามคำแนะนำของ ESC 2012

คำแนะนำในการให้ Fibrinolysis ชนิดและขนาดยาที่ให้ รวมถึงการประเมินการเปิดของเส้นเลือดจะเหมือนกับ ACC/AHA 2013

นอกเหนือจากการทำ Reperfusion therapy แล้วสิ่งสำคัญไม่แพ้กันคือ Antithrombotic therapy ซึ่งประกอบไปด้วยส่วนของยาต้านเกร็ดเลือด (Antiplatelet therapy) และยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant therapy)

คำแนะนำในการให้ยาต้านเกร็ดเลือดและยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดของ ACC/AHA 2013 ในกรณีที่ทำ Primary PCI มีดังนี้

- ยาด้านเกร็ดเลือด (Antiplatelet)
 - Aspirin
 - ให้ในขนาด 162-325 มิลลิกรัมก่อน Reperfusion therapy
 - ให้ในขนาด 81-325 มิลลิกรัมต่อวันในระยะยาว
 - P2Y12 inhibitor

การให้ยาก่อน reperfusion therapy แนะนำให้

 - Clopidogrel 600 มิลลิกรัมหรือ
 - Prasugrel 60 มิลลิกรัมหรือ
 - Ticagrelor 180 มิลลิกรัม

สำหรับการให้ยาในระยะยาวแนะนำว่า ในกรณีที่ใช้ Drug eluting stent (DES) ควรให้ยาต่อเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยให้ในขนาด

- Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวันหรือ
- Prasugrel 10 มิลลิกรัมต่อวันหรือ
- Ticagrelor 90 มิลลิกรัมสองครั้งต่อวัน

แต่อาจพิจารณาให้ P2Y12 inhibitor ในกรณีที่ใช้ DES เป็นระยะเวลานานมากกว่า 1 ปีได้ แต่เป็นคำแนะนำที่ระดับต่ำกว่าคำแนะนำแรก

ในกรณีที่ใช้ Bare metal stent (BMS) ควรให้ยาต่อเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยให้ในขนาด

- Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวันหรือ
- Prasugrel 10 มิลลิกรัมต่อวันหรือ
- Ticagrelor 90 มิลลิกรัมสองครั้งต่อวัน

และมีคำแนะนำห้ามให้ Prasugrel ในคนไข้ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองนำมาก่อน

สำหรับการให้ Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor ร่วมกับ Unfractionated heparin หรือ Bivalirudin ในผู้ป่วยบางกลุ่มนั้นได้มีคำแนะนำในการให้ดังนี้

- Abciximab ขนาด 0.25 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมให้ทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้นให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.125 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ต่อนาที โดยขนาดสูงสุดไม่เกิน 10 ไมโครกรัมต่อนาที อาจพิจารณาให้ทาง Intracoronary ได้โดยให้ในขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมหรือ

- Tirofiban ขนาด 25 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมให้ทางหลอดเลือดดำ
หลังจากนั้นให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.15 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อ
นาที่ ในกรณีที่ Creatinine clearance < 30 มิลลิลิตรต่อนาที่แนะนำให้
ลดขนาดการให้ต่อเนื่องลง 50% หรือ
- Eptifibatide ขนาด 180 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมให้ทางหลอดเลือดดำ
หลังจากนั้นให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 2 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อ
นาที่ และให้ในขนาด 180 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมอีกครั้งโดยให้ห่างจาก
ครั้งแรก 10 นาที่ ในกรณีที่ Creatinine clearance < 50 มิลลิลิตรต่อ
นาที่แนะนำให้ลดขนาดการให้ต่อเนื่องลง 50% และหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่
ต้องล้างไต
- ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) ได้มีคำแนะนำดังนี้
 - Unfractionated heparin (UFH) ในกรณีที่มีการวางแผนจะให้
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor ร่วมด้วย จะให้ในขนาด 50-70 ยูนิตต่อ
กิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ แต่ไม่พิจารณาให้ร่วมกับ Glycoprotein lib/IIIa
inhibitor จะให้ในขนาด 70-100 ยูนิตต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำหรือ
 - Bivalirudin ให้ในขนาด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำแล้ว
ตามด้วยขนาด 1.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในกรณีที่ Creatinine
clearance < 30 มิลลิลิตรต่อนาที่แนะนำให้ลดขนาดการให้ต่อเนื่องลงเหลือ
1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง
 - ไม่แนะนำให้ใช้ Fondaparinux ในคนไข้ที่มีการวางแผนจะทำ Primary PCI

**คำแนะนำในการให้ยาต้านเกร็ดเลือดและยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดของ ESC 2012
ในกรณีที่ทำ Primary PCI ได้ให้แนะนำดังนี้**

- ยาต้านเกร็ดเลือด (Antiplatelet)
 - Aspirin ให้ในขนาด 150-300 มิลลิกรัมกินหลังจากนั้นให้ 75-100
มิลลิกรัมต่อวัน
 - P2Y12 inhibitor โดยจะพิจารณาให้ Prasugrel หรือ Ticagrelor ก่อน ถ้า

ไม่สามารถให้ได้จึงพิจารณาให้ Clopidogrel โดยขนาดยาที่ให้นั้น
เหมือนกับคำแนะนำใน ACC/AHA 2013

- สำหรับยากลุ่ม Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor จะพิจารณาให้ในกรณี
Massive thrombus, slow or no-reflow or thrombotic
complication
- อาจจะทำให้ในทุกรายที่ได้รับ UFH ในกรณีที่ไม่ใช่ข้อห้าม แต่ระดับคำแนะนำ
จะต่ำกว่าคำแนะนำข้อแรก
- ให้ในกลุ่มคนไข้ความเสี่ยงสูงที่กำลังจะส่งต่อไปทำ Primary PCI แต่ระดับ
คำแนะนำจะต่ำกว่าคำแนะนำข้อแรก

โดยยาที่แนะนำคือ Abciximab, Eptifibatide และ Tirofiban โดยขนาดยาที่ให้นั้น
เหมือนกับคำแนะนำใน ACC/AHA 2013

- ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant)
 - Bivalirudin แนะนำให้มากกว่า UFH ร่วมกับ Glycoprotein IIb/IIIa
inhibitor โดยขนาดยาที่ให้จะให้
ในขนาด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำแล้วตามด้วยขนาด
1.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงเป็นเวลา 4 ชั่วโมงหลังจากนั้นลดขนาดลง
เหลือ 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงอีก 4-12 ชั่วโมงหรือ
 - UFH พิจารณาให้ตัวเดียวหรือให้ร่วมกับ Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor
โดยขนาดยาที่ให้นั้นเหมือนกับคำแนะนำใน ACC/AHA 2013 หรือ
 - Enoxaparin แนะนำให้ในขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ
แต่ระดับคำแนะนำจะต่ำกว่าคำแนะนำต่ำกว่า UFH และ Bivalirudin

**คำแนะนำในการให้ยาต้านเกร็ดเลือดและยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดของ ACC/AHA
2013 ในกรณีที่ให้ Fibrinolysis therapy**

- ยาต้านเกร็ดเลือด (Antiplatelet)
 - Aspirin
 - ขนาด 162-325 มิลลิกรัมกิน Loading
 - ขนาด 81-325 มิลลิกรัมต่อวันในระยะยาว

- P2Y12 inhibitor

แนะนำให้ Clopidogrel โดย

- ถ้าอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี จะให้ขนาด 300 มิลลิกรัมกิน Loading แล้วตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน 14 วันถึง 1 ปี ในกรณีที่ไม่มีเลือดออก
- ถ้าอายุมากกว่า 75 ปี จะให้ขนาด 75 มิลลิกรัมกิน แล้วตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน 14 วันถึง 1 ปี ในกรณีที่ไม่มีเลือดออก
- ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) โดยเลือกตัวใดตัวหนึ่ง
 - UFH ให้ทางหลอดเลือดดำ 60 ยูนิตต่อกิโลกรัม (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4,000 ยูนิต) ตามด้วยให้ทางหลอดเลือดดำต่อในขนาด 12 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 1,000 ยูนิต) ในตอนเริ่มแรกหลังจากนั้นปรับตามค่า aPTT ให้ได้ 1.5-2 เท่าของค่าปกติ โดยให้ 48 ชั่วโมง หรือให้จนเส้นเลือดเปิด
 - Enoxaparin
 - ถ้าอายุน้อยกว่า 75 ปีให้ขนาด 30 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด แล้วตามด้วยขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมฉีดทางใต้ผิวหนังภายใน 15 นาที หลังจากให้ทางหลอดเลือด และให้ฉีดทางใต้ผิวหนังต่อเนื่องทุก 12 ชั่วโมง (โดยขนาดรวมมากที่สุดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมในสองขนาดแรก)
 - ถ้าอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีให้ขนาด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมฉีดทางใต้ผิวหนังต่อเนื่องทุก 12 ชั่วโมง (โดยขนาดรวมมากที่สุดไม่เกิน 75 มิลลิกรัมในสองขนาดแรก)
 - ถ้าค่า Creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีจะให้ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมฉีดทางใต้ผิวหนังวันละครั้ง
 - ระยะเวลาที่ให้สามารถให้จนถึง 8 วันหรือจนกระทั่งสามารถเปิดหลอดเลือดได้
 - Fondaparinux เริ่มให้ในขนาด 2.5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำแล้วตามด้วย

2.5 มิลลิกรัมฉีดทางใต้ผิวหนังวันละหนึ่งครั้งโดยสามารถให้ได้จนถึง 8 วัน หรือสามารถเปิดหลอดเลือดได้ และไม่แนะนำในคนไข้ที่มี Creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที

คำแนะนำในการให้ยาต้านเกร็ดเลือดและยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดของ ESC 2012 ในกรณีที่ให้ Fibrinolysis therapy

- ยาต้านเกร็ดเลือด (Antiplatelet)
 - Aspirin
 - แนะนำให้ในขนาด 150-500 มิลลิกรัมกิน Clopidogrel
 - แนะนำให้กินขนาด 300 มิลลิกรัม Loading ถ้าอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันในระยะยาว
- ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด

แนะนำให้ไปจนกว่าจะสามารถเปิดเส้นเลือดได้หรือในช่วงที่นอนโรงพยาบาลจนครบ 8 วัน

- ทั้ง UFH และ Enoxaparin สามารถให้ได้เหมือนกันในระดับคำแนะนำเดียวกัน แต่แนะนำให้ Enoxaparin มากกว่า UFH โดยขนาดยาที่ให้นั้นเหมือนกับคำแนะนำใน ACC/AHA 2013
- ในผู้ป่วยที่ได้ Streptokinase อาจพิจารณาให้ Fondaparinux โดยขนาดยาที่ให้นั้นเหมือนกับคำแนะนำใน ACC/AHA 2013

ในการสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับยาต้านเกร็ดเลือดในผู้ป่วย STEMI ใช้แหล่งข้อมูลในการค้นหาวารสารที่เกี่ยวข้องโดยใช้ Pubmed โดยใช้คำสำคัญคือ Ticagrelor, Clopidogrel, STEMI เพื่อที่จะเลือก Population เป็นผู้ป่วยที่เป็น STEMI แล้วได้รับ Ticagrelor และ Clopidogrel loading เพื่อดู outcome ในเรื่องการทำงานของเกร็ดเลือดเป็นหลัก โดยเลือกวารสารที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษที่เป็น Randomized control trial เป็นหลัก

บทบาทของ Clopidogrel ในการรักษา STEMI

Clopidogrel เป็น ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดผ่านทาง การยับยั้ง P2Y₁₂ ADP receptor แบบถาวร และเป็นยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้โดยที่ ต้องผ่าน metabolite ที่ดับโดย Cytochrome P-450 เพื่อให้ได้ active form โดยออกฤทธิ์ได้ภายใน 2-4 ชั่วโมง

ได้มีการศึกษาของ Sabatine MS และคณะ^[4] ทำการศึกษาเรื่อง Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่อายุ 18-75 ปี จำนวน 3,491 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น STEMI ใน 12 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการและได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้ Clopidogrel ขนาด 300 มิลลิกรัมแล้วตามด้วย 75 มิลลิกรัมต่อวัน กับอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งได้ยาหลอก โดยทั้งสองกลุ่ม จะได้ Aspirin, fibrinolysis agent, heparin และ angiography ใน 48-196 ชั่วโมงหลังจากได้ยาแล้ว โดย Primary efficacy outcome ที่สนใจคือ Occlude infarct related artery (defined โดย TIMI 0 or 1, การเสียชีวิต, การมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำก่อนการทำ Angiography โดยผลออกมาพบว่า กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มี Composite endpoint 15% ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกนั้นพบว่าเกิด 21.7% และเมื่อนำมาคิดเป็น Absolute reduction risk ได้ 6.7% และ Odds of endpoint ได้ 36% (95% CI 24%-47%) และที่ 30 วันพบว่ากลุ่มที่ให้ Clopidogrel ลด Odds of composite endpoint ได้ 20% โดยที่ปัจจัยเสี่ยงเรื่องเลือดออกอย่างรุนแรง และเลือดออกในสมองไม่ต่างกัน

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Chen ZM และคณะ^[5] ศึกษาเรื่อง Addition of clopidogrel in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial โดยศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันจำนวน 45,852 คน (93% เป็น STEMI และ 7% เป็น NSTEMI) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้ Clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน กับอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งได้ยาหลอก โดยทั้งสองกลุ่มจะได้ Aspirin ขนาด 162 มิลลิกรัมอยู่ ผลออกมาพบว่าในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel นั้นมีการลดลงของสัดส่วนการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำและภาวะโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อเทียบกับยาหลอก 9% (95%CI 3-14) และมีการศึกษาต่อมาของ Sabatine MS และคณะ^[6] ซึ่งศึกษาเรื่อง Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis (The PCI-CLARITY study) โดยนำผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น STEMI จำนวน 1,863 คนและได้รับการวางแผนที่จะทำ PCI โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยกลุ่มแรกได้ Clopidogrel ขนาด 300 มิลลิกรัมแล้วตามด้วย 75 มิลลิกรัมต่อวัน กับอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งได้ยาหลอก โดย Primary outcome คือ อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำและภาวะโรคหลอดเลือดสมองหลังจากการทำ PCI 30 วัน ซึ่งผลออกมา

พบว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel ลด Composite endpoint ได้ดีกว่ากลุ่มยาหลอก 70 (7.5%) VS 112 (12%), Adjust OR 0.59(95%CI 0.43-0.81), NNT = 23 และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจากการศึกษาที่ได้กล่าวข้างต้นทำให้ Clopidogrel เข้ามามีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น STEMI และมีแผนการที่จะทำ PCI

สำหรับในเรื่องของขนาดการให้ Clopidogrel ถ้าให้ในขนาด 75 มิลลิกรัม จะเริ่มตรวจพบการยับยั้งของเกร็ดเลือดภายใน 2 ชั่วโมงแต่ผลการยับยั้งจะเต็มที่ต้องใช้เวลา 3-7 วัน จากข้อมูลดังกล่าวการยับยั้งเกร็ดเลือดอาจไม่เร็วเพียงพอในกลุ่มที่เป็น STEMI และต้องการทำ PCI ซึ่งต้องการการยับยั้งเกร็ดเลือดให้มากและเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้จึงได้มีการศึกษาของ Angiolillo DJ และคณะ^[7] ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการยับยั้งเกร็ดเลือดในผู้ป่วยที่ต้องใส่ Coronary stent โดยให้ Clopidogrel 300 มิลลิกรัมในขณะที่ทำ PCI เทียบกับ 75 มิลลิกรัม 2 ครั้ง อย่างน้อย 48 ชั่วโมงก่อนทำ PCI โดยผลการยับยั้งเกร็ดเลือดของกลุ่มที่ได้ Clopidogrel ขนาด 300 มิลลิกรัมดีกว่าที่ 4 ชั่วโมง และผลการยับยั้งกลับมาเท่ากันที่ 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นได้มีการศึกษาของ Hochholzer W และคณะ^[8] โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ทำ PCI โดยให้ Clopidogrel ในขนาด 600 มิลลิกรัม และเจาะเลือดดูการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดซึ่งผลออกมาพบว่าหลังจากให้ Clopidogrel ขนาด 600 มิลลิกรัมพบว่าผลการยับยั้งเกร็ดเลือดสูงสุดที่ 2 ชั่วโมงหลังจากกินยา จึงได้เริ่มมีการศึกษาชื่อ ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis)^[9] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น NSTEMI-ACS โดยได้ Loading dose ของ Clopidogrel ขนาด 300, 600 และ 900 มิลลิกรัม แล้ววัดระดับการยับยั้งเกร็ดเลือดหลังจากให้ยาผลปรากฏว่า การให้ Clopidogrel loading dose 600 มิลลิกรัมให้ผลการยับยั้งเกร็ดเลือดที่ 30 นาทีได้ดีกว่าในขนาด 300 มิลลิกรัม และผลการยับยั้งเกร็ดเลือดจะสูงที่สุดที่เวลา 3 ชั่วโมง และยังคงความแตกต่างไปได้เกิน 24 ชั่วโมง จึงได้มีการศึกษาต่อมาเพื่อเปรียบเทียบการให้ Clopidogrel 300 มิลลิกรัม เทียบกับ 600 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีการวางแผนว่าจะทำ PCI โดย Patti G และคณะ^[10] Primary endpoint ของการศึกษานี้คือ การเสียชีวิต, การมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ, Target vessel revascularization ใน 30 วัน ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel 600 มิลลิกรัมเกิด Primary endpoint 4% ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel 300 มิลลิกรัมเกิด 12 % จากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel ในขนาดที่สูงกว่าสามารถลดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในระหว่างและหลังทำ PCI ได้ดีกว่า โดยที่ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน

สำหรับในกลุ่มผู้ป่วย STEMI มีการศึกษาชื่อ HORIZONS-AMI(harmonizing outcome with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial.^[11] ศึกษาผู้ป่วย STEMI จำนวน 3,602 คนที่มีการวางแผนจะทำ Primary PCI พบว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel 600 มิลลิ

กรัม เทียบกับ 300 มิลลิกรัม ที่ 30 วันพบว่า อัตราการเสียชีวิต (1.9% vs 3.1%, $p=0.03$), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (1.3% vs 2.3%, $p=0.02$), Stent thrombosis (1.7% vs 2.8%, $p=0.04$) จะเห็นว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel ขนาด 600 มิลลิกรัมมี Adverse event ที่ต่ำกว่า

มีการศึกษาของ Price MJ และคณะ^[12] ได้ทำการศึกษาเรื่องการทำงานของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยหลังทำ PCI แล้วได้ใส่ Drug eluting stent(DES) ที่ได้รับ Clopidogrel ในขนาด 600 มิลลิกรัมก่อนการทำ PCI แล้วหลังจากนั้นได้ Maintenance dose ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 380 คน แล้ววัดค่าการทำงานของเกร็ดเลือดโดยใช้ Verifynow P2Y12 assay พบว่าที่ค่า ≥ 235 PRU พบว่าเกิด การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด (2.8 vs 0%, $p=0.04$), ภาวะขาดเลือดตัน(4.6 vs 0 %, $p=0.004$), Combined endpoint (6.5 vs 1.0%, $p=0.008$)

ถึงอย่างไรก็ตาม Clopidogrel เองก็มีข้อจำกัดหลายประการ

1. ผลการต้านเกล็ดเลือดของยาเกิดขึ้นช้า เนื่องจากยาต้องมีการ metabolite ที่ต่บก่อนจึงจะสามารถออกฤทธิ์ได้
2. ผลของประสิทธิภาพของยามีความแตกต่างกันโดยสัมพันธ์กับความหลากหลายของพันธุกรรมของ Cytochrome P450ซึ่งมีผลในการเปลี่ยนสภาพของยา
3. มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยากับยากกลุ่ม Proton pump inhibitor ซึ่งมีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลง
4. เนื่องจากการยับยั้ง P2Y12 ของ Clopidogrel เป็นแบบถาวรทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับการเลือดออกระหว่างผ่าตัดได้ถ้าหยุดยาน้อยกว่า 4-5 วัน

บทบาทของ Direct P2Y12 inhibitor, Ticagrelor ในผู้ป่วยที่เป็น STEMI

Ticagrelor ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดผ่านทาง การยับยั้ง P2Y12 ADP receptor แบบไม่ถาวร และเป็นยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้เลยโดยที่ไม่ผ่าน metabolite โดยออกฤทธิ์ได้ภายใน 30 นาที และมี half life ประมาณ 12 ชั่วโมง

มีการศึกษาของ Husted S. และคณะ^[13] ได้ศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลศาสตร์ของยาและความปลอดภัยของยา Ticagrelor ร่วมกับ Aspirin ในผู้ป่วย Atherosclerosis โดยคัดเลือกผู้ป่วยมาทั้งหมด 200 คน โดยผู้ป่วยทุกคนได้ aspirin ในขนาด 75-100 มิลลิกรัมแล้วแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ได้ Ticagrelor โดยได้ในขนาด 50 มิลลิกรัม, 100 มิลลิกรัม, 200 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง และ 400 มิลลิกรัมวันละครั้ง ส่วนกลุ่มที่ได้ Clopidogrel จะได้ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันโดยทำการศึกษา 28 วัน ผลออกมาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา Ticagrelor ในขนาด 100 มิลลิกรัม, 200 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง

และ 400 มิลลิกรัมวันละครั้งสามารถยับยั้งการจับตัวของเกร็ดเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel โดยกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีผลข้างเคียงเรื่อง การหายใจหอบ(โดยพบได้มากขึ้นเมื่อขนาดยาสูงมากขึ้น และอาการหอบนั้นไม่รุนแรง ไม่ทำให้เกิดภาวะการหายใจล้มเหลว), เวียนศีรษะ, ปวดศีรษะ และมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ หลังจากนั้นได้มีการศึกษาของ Cannon CP และคณะ^[14] ได้ศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยของยา Ticagrelor ในขนาด 90 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง, 180 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง และ Clopidogrel ขนาด 300 มิลลิกรัมแล้วตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมวันละครั้งในผู้ป่วยที่เป็น NSTEMI-ACS โดยทำการศึกษา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ Ticagrelor ในขนาด 180 มิลลิกรัมวันละสองครั้งมีการเกิด Asymptomatic ventricular pause (มากกว่า 2 วินาที) ได้บ่อยกว่ากลุ่มอื่น และในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีอาการหายใจลำบากบ่อยมากกว่า กลุ่มที่ได้ Clopidogrel โดยที่อาการไม่รุนแรงจนถึงขั้นหยุดยา ส่วนในเรื่องภาวะเลือดออกรุนแรงทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน และได้มีการศึกษาของ Storey RF และคณะ^[15] พบว่าอาการหายใจลำบากนั้นจะเกิดเพียงแค่ชั่วคราวในช่วงแรกเท่านั้นและจะหายได้เอง แม้จะไม่หยุดยาและไม่ได้เกี่ยวกับการมีพยาธิสภาพของการทำงานของปอดและหัวใจ

มีการศึกษาของ Bliden KP และคณะ^[16] ได้นำผู้ป่วย ACS จำนวน 209 คนแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม Ticagrelor ขนาด 180 มิลลิกรัมแล้วตามด้วย 90 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง ส่วนกลุ่มที่สองได้ Clopidogrel ขนาด 300-600 มิลลิกรัมแล้วตามด้วย 75 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งนำข้อมูลมาจาก ONSET/OFFSET studies และ RESPONSE studies ซึ่งเป็น Randomized control trial แล้วเจาะเลือดเพื่อดูการทำงานของเกร็ดเลือดโดยวิธี Light transmission aggregometry (LTA), Verifynow P2Y12 assay Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay(VASP-P) โดยกำหนดค่า High on-treatment platelet activity(HPR) เท่ากับ >59% 20µM adenosine diphosphate (ADP) induced aggregation, >235 P2Y12 reactivity unit(PRU), >50% platelet reactivity index ตามลำดับ ผลออกมาพบว่า Ticagrelor มีค่า HPR (0%-8%) เทียบกับ Clopidogrel มีค่า HPR(21%-81%) ที่ 2, 4, 8, 24 ชั่วโมง และที่ 2 สัปดาห์ซึ่งในกลุ่ม Ticagrelor มีค่าต่ำกว่ากลุ่ม Clopidogrel ($p<0.0001$) และถ้ามองในรายละเอียดโดยใช้ Verifynow P2Y12 assay พบว่า ค่า HPR(%) ของ Ticagrelor เทียบกับ Clopidogrel ที่ 30 นาที ได้ 94% vs 42%, ที่ 1 ชั่วโมงได้ 81% vs 9%, ที่ 2 ชั่วโมงได้ 56% vs 3%, ที่ 4 ชั่วโมงได้ 47% vs 2%, ที่ 8 ชั่วโมงได้ 50% vs 1%, ที่ 24 ชั่วโมงได้ 36% vs 0%, ที่มากกว่า 2 สัปดาห์ได้ 35% vs 0% ตามลำดับ

โดยการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ การศึกษานี้ไปนำข้อมูลจากการศึกษา ONSET/OFFSET และ Response study มาวิเคราะห์ต่ออีกทีหนึ่งซึ่งทำให้ข้อมูลที่ได้บางอย่างอาจจะได้ไม่ครบตามที่ การศึกษานี้ต้องการ โดยการศึกษาของ ONSET/OFFSET study นั้นเป็นการศึกษาแบบ

Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicenter study ศึกษาใน Chronic stable CAD ส่วน RESPOND study ศึกษาแบบ Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, crossover study โดยศึกษาใน Chronic stable CAD เช่นกัน นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor จะมีอายุโดยเฉลี่ยน้อยกว่าซึ่งอาจจะมีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือดได้ และการใช้ค่าHPR นั้นอาจจะไม่ได้มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกและภาวะการขาดเลือดในการศึกษานี้จริง

ได้มีการศึกษาของ Wallentine L และคณะ^[17] ได้ศึกษาเรื่อง Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome(ACS) เป็นการศึกษาแบบ Multicenter, randomized, double-blind trial โดยได้มีการศึกษาในกลุ่มที่เป็น ACS (60% เป็น NSTEMI-ACS, 38% เป็น STEMI-ACS) จำนวน 18,624 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มโดยกลุ่มแรกได้ Ticagrelor ขนาด 180 มิลลิกรัมแล้วตามด้วย 90 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง ส่วนกลุ่มที่สองได้ Clopidogrel ขนาด 300-600 มิลลิกรัมแล้วตามด้วย 75 มิลลิกรัมต่อวัน และติดตามการรักษาที่ 12 เดือนเพื่อดูผลรวมการเสียชีวิตจาก vascular cause, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง โดยผลการศึกษาพบว่า Ticagrelor ลด primary end point ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel 9.8% vs 11.7% ตามลำดับ Hazard ratio 0.84, 95%CI 0.77-0.92, $P < 0.001$ สามารถลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 5.8% vs 6.9%, $p = 0.005$ สำหรับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงพบว่าทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน 11.6% vs 11.2%, $p = 0.42$ แต่ดูเหมือนว่า Ticagrelor จะมีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่ไม่เกี่ยวกับ Coronary artery bypass grafting (CABG) มากกว่า 4.5% vs 3.8%, $p = 0.03$ และอาจมีการเสียชีวิตจากเลือดออกในสมองมากกว่า

ข้อสังเกตของการศึกษานี้ คือคือนำผู้ป่วยที่เป็นทั้ง STEMI-ACS และ NSTEMI-ACS เข้ามาในการศึกษาซึ่งความรุนแรงของตัวโรคก็ต่างกันอยู่แล้วแต่ไม่ได้มีการวิเคราะห์ข้อมูลแยกตามกลุ่มโรค นอกจากนี้การให้ Clopidogrel ในการศึกษานี้ยังให้ในขนาด 300-600 มิลลิกรัม ซึ่งขนาดของการรักษาอาจจะมีผลต่อผลที่ต้องการจะวัดได้

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาของ Storey RF และคณะ^[18] ได้ทำการศึกษา subgroup analysis ของการศึกษาข้างต้นโดยมีจุดประสงค์เพื่อดูการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดภายหลังจากการให้ Loading dose และช่วง Maintenance doseของผู้ป่วย ACS ที่ได้รับ Clopidogrel เทียบกับ Ticagrelor โดยใช้วิธีในการวัดคือ Light transmittance aggregometry (LTG) (ADP 20 μ M และ 5 μ M), VerifyNow P2Y12 และ Vasodilator-stimulated phosphoprotein assay โดยผลออกมาพบว่าในกลุ่มที่ Maintenance therapy สามารถวัด Mean maximum LTG response (ADP 20 μ M) หลัง Maintenance dose ได้ 44 \pm 15% ในกลุ่มที่ได้ clopidogrel และ 28 \pm 10% ในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor ($p < 0.001$) และในกลุ่มที่ศึกษาหลัง Loading dose พบว่ากลุ่มที่

ได้ Ticagrelor มีค่าการยับยั้งเกล็ดเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ Clopidogrel และในการศึกษาเดียวกันนี้ ได้มีการวัดค่าการทำงานของเกร็ดเลือดในช่วง Maintenance phase ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยทั้งสองกลุ่มได้ Aspirin ขนาด 300 มิลลิกรัม และได้ Clopidogrel กับ Ticagrelor ในขนาด Maintenance dose โดยใช้เครื่อง Verifynow พบว่าได้ค่าออกมา 221 ± 97 P2Y12 reactivity unit (PRU) ในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel และได้ 28 ± 28 PRU ในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor

ข้อสังเกตของการศึกษานี้ Clopidogrel ในการศึกษานี้ยังให้ในขนาด 300-600 มิลลิกรัม โดยไม่ได้เก็บข้อมูลแยกว่าใครได้ Clopidogrel ขนาดเท่าไร และไม่ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลแยกกัน ซึ่งขนาดของการรักษาอาจจะมีผลต่อผลที่ต้องการจะวัดได้ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังมี Power ไม่พอในการดูความสัมพันธ์ระหว่าง Pharmacodynamic และ Clinical outcome เนื่องจากเป็น subgroup analysis

บทบาทของเครื่อง Verifynow

รูปภาพที่ 1 เครื่อง Verifynow



รูปภาพที่ 2 ชุดตรวจ Verifynow P2Y12 assay



เครื่อง Verifynow ถูกผลิตขึ้นเพื่อทำหน้าที่ในการวัดค่าการทำงานของของเกร็ดเลือด โดยอาศัยหลักการทำงานคือการนำเกร็ดเลือดของผู้ป่วยซึ่งนำมาจากเลือดของผู้ป่วยนำมาเติมตัวเร่งปฏิกิริยา โดยตัวเร่งปฏิกิริยาในแต่ละการตรวจนั้นจะไม่เหมือนกัน โดยใน P2Y12 assay จะใช้ Adenosine diphosphate เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ใน Aspirin assay จะใช้ AA เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และใน GP IIb/IIIa assay จะใช้ iso-TRAP ในการเร่งปฏิกิริยา โดยหลังจากทำการเร่งปฏิกิริยาของเกร็ดเลือดแล้วเมื่อเติม Fibrinogen-coated bead เข้าไปจะทำให้เกิด Agglutinated bead aggregated in cluster ของเกร็ดเลือดและ Fibrinogen แล้วเมื่อนำไปผ่านแสง จาก Light source ถ้าสามารถผ่านได้ดีแสดงว่าเป็น uninhibited specimen แต่ถ้าในกรณีผ่านได้น้อยแสดงว่าเป็น inhibited specimen โดยค่าที่แสงผ่านได้นั้นจะแปลออกมาเป็นตัวเลขโดยใน P2Y12 assay หน่วยที่ได้จะเป็น P2Y12 reactivity unit (PRU) ใน Aspirin assay หน่วยที่ได้จะเป็น Aspirin reactivity unit (ARU) และใน GPIIb/IIIa assay นั้นหน่วยที่ได้จะเป็น Platelet aggregation unit นอกจากนี้ยังมีการวัดเรื่องของ BASE ซึ่งเป็นการวัดการทำงานของเกร็ดเลือดพื้นฐานโดยที่ไม่ถูกกวนด้วยยาต้านเกร็ดเลือดในกลุ่ม Aspirin และ P2Y12 inhibitor ทำให้ทราบค่าการทำงานของเกร็ดเลือดพื้นฐานของ

ผู้ป่วยได้แม้จะได้ยาต้านเกร็ดเลือดไปแล้ว โดย BASE จะใช้ iso-Trombin receptor activation peptide (iso-TRAP): Protease activated receptor(PAR)-1 agonist and PAR-4 activated peptide(PAR-4AP) เป็น agonist แทน และจากค่าดังกล่าวจึงสามารถนำค่าดังกล่าวมาคำนวณเป็นค่า Reported percent inhibition = (BASE-PRU)/BASE x 100 หน่วยเป็น % ได้

สำหรับการศึกษาที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเปรียบเทียบความน่าเชื่อถือของเครื่อง Verifynow P2Y12 กับวิธีการตรวจการทำงานของเกร็ดเลือดมาตรฐานซึ่งก็คือวิธี Light transmission aggregometry (LTA) โดยได้มีการศึกษาของ Van Werhum JM และคณะ^[19] ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์กันของค่าการทำงานของเกร็ดเลือดที่วัดโดย Verifynow P2Y12 กับวิธี LTA พบว่าการวัดทั้งสองวิธีมีความสัมพันธ์กันโดยค่า $r=0.73$, $p<0.01$

ได้มีการศึกษาต่อมาของ Jeong YH และคณะ^[20] ได้ศึกษาเรื่อง usefulness of the verifynow P2Y12 assay to evaluate the antiplatelet effect of ticagrelor and clopidogrel therapy โดยการศึกษานี้เพื่อดูฤทธิ์ต้านการทำงานของเกร็ดเลือดโดยใช้ Verifynow P2Y12 assay เทียบกับ LTA ในผู้ป่วย Stable coronary artery disease (CAD) โดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้ Ticagrelor ขนาด 180 มิลลิกรัมแล้วตามด้วยขนาด 90 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง กลุ่มที่สองได้ Clopidogrel ในขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน และทั้งสองกลุ่มได้ Aspirin .ในขนาด 75-100 มิลลิกรัม หลังจากนั้นได้เจาะเลือดดูการทำงานของเกร็ดเลือดในช่วง Onset, maintenance, off set ของยา โดยใช้ทั้งสองวิธี ผลปรากฏว่าพบว่ามี ความสัมพันธ์ของการวัดการทำงานของเกร็ดเลือดโดย Verifynow P2Y12 assay กับวิธี LTA ($0.812 \leq p \leq 0.823$, $p<0.001$) และยังพบอีกว่า Reported percent inhibition ของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหลัง loading Ticagrelor ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 43.5 ± 8.9 % และหลัง Loading Clopidogrel ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 8.5 ± 11.6 % โดยที่การศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงค่า BASE จะไม่ถูกกวานหลังจากได้ยาต้านเกร็ดเลือดโดยค่า BASE คงที่ทั้งก่อนและหลังการให้ยาต้านเกร็ดเลือดและ Calculated percent inhibition ของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหลัง loading Ticagrelor ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 43.3 ± 11.5 % และหลัง Loading Clopidogrel ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 9.7 ± 12.6 % ข้อสังเกตของการศึกษานี้คือการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Post hoc ของข้อมูล Pharmacodynamic ที่ได้เก็บไว้ และเป็นการเก็บข้อมูลในผู้ป่วย Stable CAD

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะเป็น Randomized control trial (Open label)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร และตัวอย่าง

Target population ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก) ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI ในคนไทย

Sample population ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก) ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น STEMI (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก) ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีการวางแผนว่าจะทำ Primary PCI

2. อายุ \geq 18 ปี

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม P2Y12 inhibitor ในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา

2. ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคเลือด กลุ่ม MDS, MPN, Paraproteinemia

3. ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการให้ยาต้านเกร็ดเลือด : มีภาวะเลือดออกนอกอวัยวะภายในที่ยังไม่สามารถควบคุมได้, มีประวัติแพ้ยาต้านเกร็ดเลือด

4. ผู้ป่วยได้รับการกดนวดหัวใจหรือการช่วยชีวิตขั้นสูง (CPR) ก่อนการทำ Primary PCI

5. ผู้ป่วยไม่ยินยอม

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

จะใช้ Program computer : Blocked stratified randomization window version 6.0 ในการ random ผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม

การสังเกตและการวัด

ตัวแปรอิสระ คือ การให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัมกับการให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัม

ตัวแปรตาม คือ ค่าการทำงานของเกร็ดเลือดวัดโดย Verifynow P2Y12 assay หน่วยเป็น P2Y12 reactivity unit และ เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหน่วยเป็น %

ตัวแปรควบคุม คือ เทคนิคการเก็บสิ่งส่งตรวจ, เทคนิคการส่งสิ่งส่งตรวจ, การตรวจสิ่งส่งตรวจโดยใช้เครื่อง Verifynow

การเก็บข้อมูลและการวัดผลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล, เครื่องมือที่ใช้วัดค่าการทำงานของเกร็ดเลือดวัดโดยใช้เครื่อง Verifynow

3.3 การให้นิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

STEMI (ST segment elevation myocardial infarction) หมายถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจในส่วนของ ST segment ยกสูงขึ้นกว่า Baseline โดยยกสูงขึ้นกว่า 0.2 mV in V1-V3 หรือ สูงกว่า 0.1 mV in other leads โดยต้องมีย่าน้อย 2 lead ที่อยู่ติดกัน ร่วมกับมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหรือมี Cardiac enzyme ที่มีค่าสูงขึ้นกว่าค่าปกติ

Primary PCI (Percutaneous coronary intervention) หมายถึง การใช้เครื่องมือสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารีที่ตันอยู่เป็นอันดับแรกโดยที่ยังไม่ได้ให้ยา fibrinolysis

Recurrent myocardial infarction หมายถึงภาวะผู้ป่วยมีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกซ้ำภายในโรงพยาบาลหลังจากทำ Primary PCI ไปแล้ว ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยมี ST segment ยกสูงขึ้นกว่า Baseline โดยยกสูงขึ้นกว่า 0.2 mV in V1-V3 หรือ สูงกว่า 0.1 mV in other leads โดยต้องมีย่าน้อย 2 lead ที่อยู่ติดกัน ร่วมกับมี Cardiac enzyme (CPK, CK-MB) สูงขึ้นกว่าค่าปกติซ้ำ Bleeding โดยในการศึกษานี้จะหมายรวมถึง Major bleeding (อ้างอิงจาก TIMI trial) คือ มีภาวะเลือดออกในสมอง, มีภาวะเลือดออกจนระดับ Hb ลดลงมากกว่า 5 g/dL, มีภาวะเลือดออกที่เป็นสาเหตุให้เสียชีวิตใน 7 วัน

Percent platelet inhibition หรือเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด = $(PRU_B - PRU_T) / PRU_B \times 100(\%)$ โดยค่า PRU_T คือค่าการทำงานของเกร็ดเลือดซึ่งวัดโดย Verifynow P2Y12 assay หลังจาก Loading Ticagrelor หรือ Clopidogrel และค่า PRU_B คือค่าการทำงานของเกร็ดเลือดซึ่งวัดโดย Verifynow P2Y12 assay ก่อนการ Loading Ticagrelor หรือ Clopidogrel

3.4 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะเป็น Randomized control trial (Open label)

3.5 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

Target population ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก) ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI ในคนไทย

Sample population ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก) ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น STEMI (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก) ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีการวางแผนว่าจะทำ Primary PCI
2. อายุ ≥ 18 ปี

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม P2Y12 inhibitor ในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา
2. ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคเลือด กลุ่ม MDS, MPN, Paraproteinemia
3. ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการให้ยาต้านเกร็ดเลือด : มีภาวะเลือดออกจากรวัยวะภายในที่ยังไม่สามารถควบคุมได้, มีประวัติแพ้ยาต้านเกร็ดเลือด
4. ผู้ป่วยได้รับการกดนวดหัวใจหรือการช่วยชีวิตขั้นสูง (CPR) ก่อนการทำ Primary PCI
5. ผู้ป่วยไม่ยินยอม

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

จะใช้ Program computer : Blocked stratified randomization window version 6.0 ในการ random ผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้กระบวนการ Random วิธี Block randomization เพื่อให้การ Random ได้จำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากันทั้งสองกลุ่ม

ขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัวที่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two independent sample) เนื่องจากแบ่งประชากรทั้งหมดเป็นสองกลุ่ม โดยแต่ละกลุ่มได้ Clopidogrel loading กับ Ticagrelor loading ตามลำดับ

$$n = 2(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2 / d^2$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในการศึกษาของ Jeong YH และคณะ^[20] โดยพบว่า Calculated percent inhibition ของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหลัง loading Ticagrelor ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 43.3 ± 11.5 % ($n = 37$) และหลัง Loading Clopidogrel ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 9.7 ± 12.6 % ($n = 39$) มีค่าความแปรปรวน (σ^2) = $[(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2] / n_1 + n_2 - 2 = 145.86$

ค่าสัมประสิทธิ์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (d) = 33.6, คำนวณจากสูตร $d = \text{mean}_1 - \text{mean}_2$ แต่ในการศึกษานี้จะใช้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ 35 ตามคำถามหลักของการวิจัยซึ่งเมื่อนำค่าดังกล่าวไปคำนวณขนาดตัวอย่างแล้วได้จำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากัน

เมื่อกำหนดค่า $\alpha = 0.01$, $\beta = 0.01$ จะได้ค่า $n = 8$ คน ในแต่ละกลุ่ม แต่ในการศึกษานี้จะใช้ n ในแต่ละกลุ่ม 9 คน เนื่องจากต้องเผื่อในกรณีที่อาจเกิดการผิดพลาดในการเก็บข้อมูล 10% ในแต่ละกลุ่ม

การสังเกตและการวัด

ตัวแปรอิสระ คือ การให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัมกับการให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัม

ตัวแปรตาม คือ ค่าการทำงานของเกร็ดเลือดวัดโดย Verifynow P2Y12 assay หน่วยเป็น P2Y12 reactivity unit และ เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหน่วยเป็น %

ตัวแปรควบคุม คือ เทคนิคการเก็บสิ่งส่งตรวจ, เทคนิคการส่งสิ่งส่งตรวจ, การตรวจสอบสิ่งส่งตรวจโดยใช้เครื่อง Verifynow การเก็บข้อมูลและการวัดผลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล, เครื่องมือที่ใช้วัดค่าการทำงานของเกร็ดเลือดวัดโดยใช้เครื่อง Verifynow

ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. ชี้นำวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล
3. เก็บตัวอย่างเลือดก่อนที่จะทำการ Loading ยาต้านเกร็ดเลือดขนาด 2ml ใส่ลงใน Tube เฉพาะซึ่งบรรจุ 3.2% Sodium citrate อยู่ด้านใน หลังจากนั้นกลับหลอดเก็บตัวอย่างเลือดไปมาเพื่อให้เลือดผสมกับสารกันเลือดแข็งตัวภายในหลอดแล้วตั้งหลอดทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 10 นาที (โดยเก็บเลือดพร้อมกับการเจาะเลือดเพื่อคูลเลือดพื้นฐานก่อนการทำหัตถการทั่วไปที่ห้องฉุกเฉิน) แล้วนำหลอดเก็บตัวอย่างนั้นมาที่ห้องสวนหัวใจพร้อมกับผู้ป่วย

4. แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มโดยกลุ่มแรกให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัม แล้วตามด้วยขนาด 90 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง กลุ่มที่สองให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมวันละครั้ง ในผู้ป่วย STEMI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์โดยใช้ Program computer : Blocked stratified randomization window version 6.0 สำหรับยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มอื่นที่ใช้นั้นในส่วนของ Aspirin จะมีการ Loading ขนาด 300 มิลลิกรัมหลังจากที่วินิจฉัยว่าเป็น Acute STEMI แล้วตามด้วยขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับยาก ลุ่ม Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor การให้แล้วแต่การพิจารณา Interventionist

5. เก็บเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI (โดยเก็บเลือดหลังจาก Insert sheath) และหลังจาก Loading Antiplatelet เป็นเวลา 2 ชั่วโมง โดยเก็บเลือดขนาด 2 ml ใส่ลงใน Tube เฉพาะซึ่งบรรจุ 3.2% Sodium citrate อยู่ด้านใน หลังจากนั้นกลับหลอดเก็บตัวอย่างเลือดไปมาเพื่อให้เลือดผสมกับ สารกันเลือดแข็งตัวภายในหลอดแล้วตั้งหลอดทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 10 นาที แล้วนำไปตรวจค่าการ ทำงานของเกร็ดเลือดพร้อมกับเลือดที่เก็บก่อนให้ Antiplatelet ซึ่งจะวัดโดย Verifynow P2Y12 assay โดย กดปุ่มเปิดเครื่อง ใส่ Patient ID แล้วกดยอมรับ ฉีกของ Cartridge แล้วดึงปลอกหุ้ม ปลายเข็มออกก่อนนำ Cartridge ใส่ลงในเครื่อง แล้วกลับหลอดเก็บตัวอย่างเลือดไปมา 5 ครั้งก่อนใส่ ลงบนตัวเข็มใน Cartridge ที่อยู่บนเครื่องแล้วปิดฝา (ห้ามกดปุ่มใดๆหรือเปิดฝากรอบจนกว่าเครื่องจะ รายงานผล แล้วบันทึกผลที่ได้หน่วยเป็น PRU

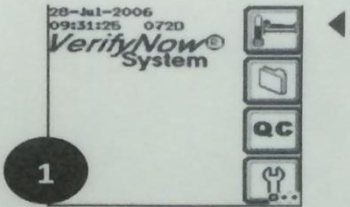
6. ติดตามเก็บข้อมูลการเสียชีวิต การมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ และการเกิดภาวะ เลือดออกในโรงพยาบาลในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

หมายเหตุ ก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษามีเจ้าหน้าที่ของบริษัทของ Verifynow มาสาธิตวิธีการใช้และ จะมีการทดสอบผลในคนปกติก่อนที่จะเริ่มการศึกษา

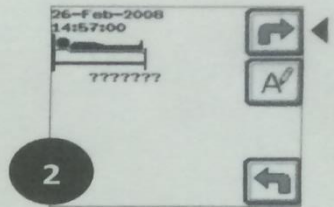
ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรงก็จะมีกระบวนการดูแลแก้ไขโดยการหยุดยา ต้านเกร็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดทันที พิจารณาการให้เกร็ดเลือด และ Fresh frozen plasma (FFP) ตามข้อบ่งชี้ นอกจากนี้ยังมีการสังเกตอาการเลือดออก และตรวจดูความเข้มข้นของ เลือดอย่างใกล้ชิด ซึ่งเป็นการดูแลและเฝ้าระวังตามปกติที่แพทย์ทำอยู่แล้วเวลาดูแลรักษาผู้ป่วยที่มี ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

รูปภาพที่ 3 ขั้นตอนการใช้เครื่อง Verifynow



การ Run Sample

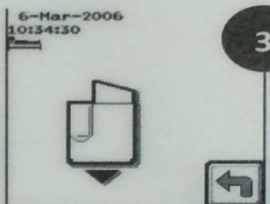


1




2


1. กดปุ่มข้างรูป 
2. ใส่ Patient ID แล้วกดปุ่มข้างรูป 




3



3. จิกของ Cartridge แล้วดึงปลอกหุ้มปลายเข็มออก ก่อนนำ Cartridge ใส่ลงในเครื่อง




4

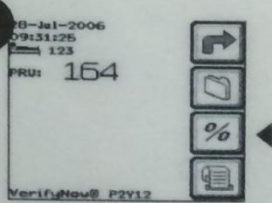


4. กลับหลอดเก็บตัวอย่างเลือด ไป-มา 5 ครั้ง ก่อนใส่ลงในเข็มใน Cartridge ที่อยู่ในเครื่อง แล้วปิดฝา

ห้ามกดปุ่มใด ๆ หรือเปิดฝาคกรอบจนกว่าเครื่องจะรายงานผล



5



ARU is Aspirin Reaction Units PRU is P2Y12 Reaction Units

3.6 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากห้องฉุกเฉิน ห้องสวนเส้นเลือดหัวใจ และหอผู้ป่วย CCU โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยเก็บข้อมูลแยกเป็นหมวดหมู่โดย

1. ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย โดยเพศ เป็น Binary data, โรคประจำตัวและยาที่กินประจำเป็น Nominal data, อายุและ BMI เป็น Continuous data
2. ในส่วนประวัติปัจจุบัน โดย ระยะเวลาในการเจ็บหน้าอก, ระยะเวลาตั้งแต่มาถึงห้องฉุกเฉินจนสามารถขยายเปิดเส้นเลือดหัวใจ, เวลาที่ผู้ป่วยได้ยาต้านเกร็ดเลือดสามารถขยายเปิดเส้นเลือดหัวใจ และ Left ventricular ejection fraction (LVEF), สัญญาณชีพ เป็น Continuous data, ข้อมูลเรื่อง EKG location of MI, Infarction related artery, Disease of vessel จะเก็บข้อมูลเป็น Nominal data, ข้อมูลเรื่อง Killip class และ TIMI flow จะเก็บข้อมูลเป็น Ordinal data
3. ในส่วนประวัติส่วนตัว ข้อมูลเรื่องการสูบบุหรี่เป็น Continuous data
4. ในส่วนผลเลือด ข้อมูลเรื่อง CPK, CK-MB, Troponin T, First Hemoglobin (Hb), First creatinine (Cr), First platelet โดยจะเก็บข้อมูลเป็น Continuous data
6. ในส่วนหัตถการระหว่าง PCI ข้อมูลเรื่อง Access site, Thrombectomy, Emergency CABG จะเก็บข้อมูลเป็น Binary data ส่วน Stent implantation จะเก็บข้อมูลเป็น Nominal data
6. ในส่วนการรักษาทางยาและหัตถการอื่นๆจะเก็บข้อมูลเป็น Binary data
7. ในส่วน Outcome ข้อมูลในเรื่องของ Platelet function by verifynow P2Y12 assay ก่อนให้ Antiplatelet, ขณะทำ Primary PCI และ หลัง Loading ยาต้านเกร็ดเลือด 2 โมง, ค่า Percent inhibition, ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลและ CCU โดยจะเก็บข้อมูลเป็น Continuous data ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ, ภาวะเลือดออก, การเสียชีวิต จะเก็บข้อมูลเป็น Binary data

ผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

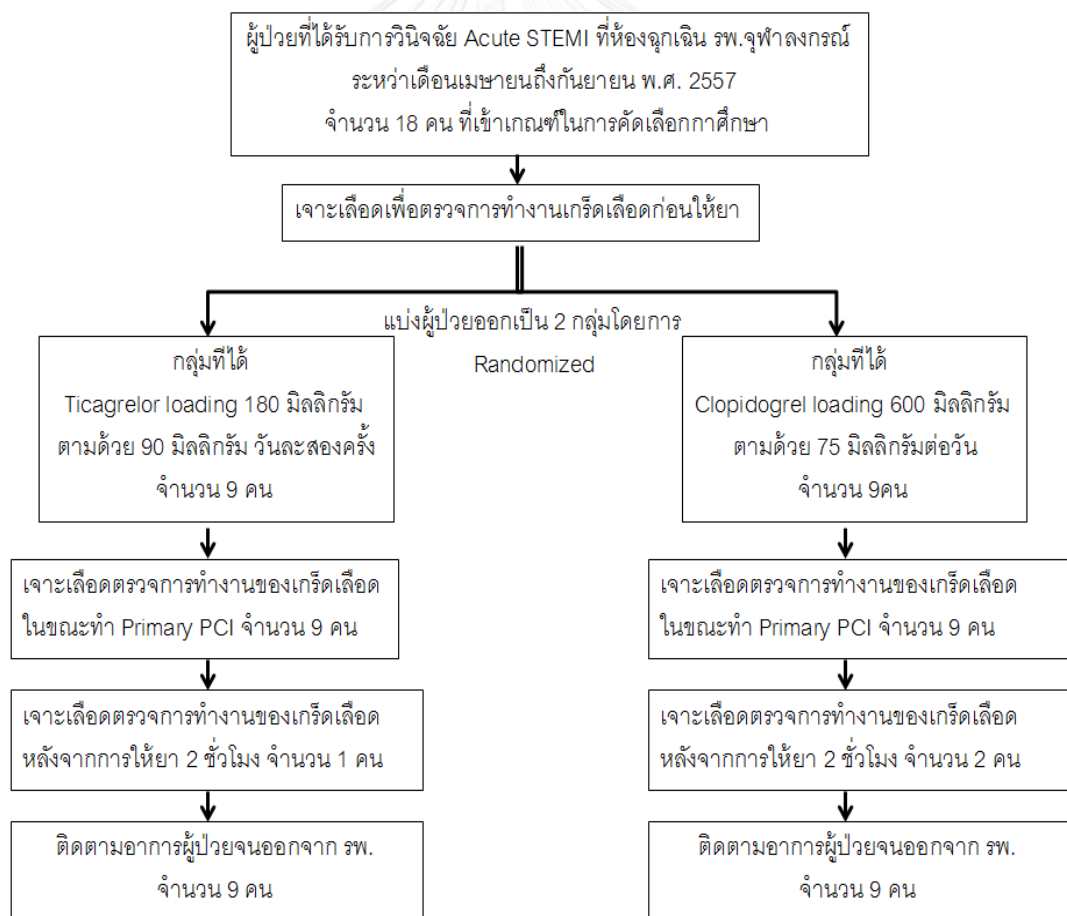
ในกรณีข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (Numerical data) วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน สรุปเป็นค่าเฉลี่ย ทดสอบโดย unpaired t-test ในกรณีที่ เป็น Normal distribution แต่ถ้าไม่เป็น Normal distribution จะใช้ Mann Whitney U test หรือ Wilcoxon rank sum test

ในกรณีข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (Categorical data) วิธีการทางสถิติที่ใช้จะเป็น Chi square's test การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 16.0

บทที่ 4 ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มประชากรที่ศึกษามีทั้งหมด 18 คน โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel Loading 600 มิลลิกรัมตามด้วย 75 มิลลิกรัมต่อวันจำนวน 9 คน และกลุ่มที่ได้รับ Ticagrelor Loading 180 มิลลิกรัมตามด้วย 90 มิลลิกรัมกินเวลาเช้าและเย็นจำนวน 9 คน โดยใช้เวลากำหนดข้อมูลตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2557 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2557 ซึ่งในระหว่างช่วงเวลาดังกล่าวมีผู้ป่วย Acute STEMI ที่มาที่รพ.จุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 67 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มาที่ห้องฉุกเฉิน รพ.จุฬาลงกรณ์ 18 คน และได้รับการส่งตัวมารับการรักษาที่รพ.จุฬาลงกรณ์ 49 คน

แผนภูมิที่ 2 แสดงการลำดับขั้นตอนการศึกษา



จากตารางลำดับการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของเกร็ดเลือดในช่วงก่อนให้ยา และในขณะที่ทำ Primary PCI ทุกคน แต่มีเพียง 1 คนในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor และ 2 คนในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel ที่ได้เจาะเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับยากลุ่ม Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor ซึ่งเมื่อให้ไปแล้วจะมีผลทำให้รบกวนการตรวจการทำงานของเกร็ดเลือดโดยการใช้เครื่อง Verifynow ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจที่สองชั่วโมงได้ ในส่วนของกรติดตามการรักษาในโรงพยาบาลนั้นสามารถติดตามการรักษาได้ครบตามจำนวนทั้งหมด

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่แบ่งตามการให้ยาด้านเกร็ดเลือด (Baseline characteristic of the patients, according to treatment group)

ลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristic)	กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	กลุ่มที่ได้ Clopidogrel	P-value
อายุเฉลี่ย (Mean age \pm SD) – ปี	61.3 \pm 13.9	64.3 \pm 17.6	0.693
เพศชาย – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	88.9	77.8	1.000
Median Body Mass Index (BMI) - kg/m ²	22	22.5	0.859
IQR	17.7 - 26.3	16.4 - 28.6	
โรคประจำตัว - จำนวน/จำนวน ทั้งหมด (%)			
- เบาหวาน (DM)	3/9 (33.3%)	3/9 (33.3%)	1.000
- ความดันโลหิตสูง (HT)	5/9 (55.6%)	3/9 (33.3%)	0.637
- ไขมันในเลือดสูง (DLP)	5/9 (55.6%)	3/9 (33.3%)	0.637
- ประวัติโรคกล้ามเนื้อหัวใจ ตาย(Previous MI)	2/9 (22.2%)	0/9 (0%)	0.471
- โรคไตวายเรื้อรังระยะ 3-5 (CKD stage 3-5)	0/9 (0%)	1/9 (11.1%)	1.000
- โรคถุงลมโป่งพอง/โรค หอบหืด (COPD/Asthma)	0/9 (0%)	1/9 (11.1%)	1.000

ลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristic)	กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	กลุ่มที่ได้ Clopidogrel	P-value
ประวัติการสูบบุหรี่ (Smoking) - จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	6/9 (66.7%)	5/9 (55.6%)	1.000
พื้นที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจาก คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Area of infarct from EKG) - จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)			0.672
- Anterior wall	3/9 (33.3%)	4/9 (44.4%)	
- Lateral wall	0/9 (0%)	0/9 (0%)	
- Inferior wall	0/9 (0%)	1/9 (11.1%)	
- Posterior wall	3/9 (33.3%)	2/9 (22.2%)	
- Inferoposterior wall	3/9 (33.3%)	2/9 (22.2%)	
ค่าเฉลี่ยการบีบตัวของหัวใจ (Mean LVEF \pm SD)-%	43.2 \pm 10.7	45.3 \pm 15.9	0.746
Killip class- จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)			0.260
- Class 1	5/9 (55.5%)	8/9 (88.9%)	
- Class 2	1/9 (11.1%)	0/9 (0%)	
- Class 3	0/9 (0%)	0/9 (0%)	
- Class 4	3/9 (33.3%)	1/9 (11.1%)	

จากตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานข้างต้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 61 ± 13.9 ปีในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor และ 64.3 ± 17.6 ปีในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel ซึ่งไม่ต่างกันทางสถิติ ทั้งสองกลุ่ม ส่วนข้อมูลในด้านโรคประจำตัว, ประวัติการสูบบุหรี่, พื้นที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, ค่าเฉลี่ยการบีบตัวของหัวใจ, Killip class ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 2 ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนสามารถเปิดเส้นเลือดหัวใจได้ (Door to balloon time) และระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดจนถึงเริ่มทำหัตถการเปิดเส้นเลือดใจ

ลักษณะ (Characteristic)	กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	กลุ่มที่ได้ Clopidogrel	P-value
ค่า Median ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึง โรงพยาบาลจนสามารถเปิดเส้นเลือดหัวใจ ได้ (Median door to balloon time) - นาที IQR	75 21 - 129	73 16 - 130	0.757
ค่าเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาต้านเกร็ด เลือดจนถึงเริ่มทำหัตถการเปิดเส้นเลือดใจ - นาที	30 ± 6.8	24.2 ± 6.9	0.068

จากตารางที่ 2 ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนสามารถเปิดเส้นเลือดหัวใจได้ (Door to balloon time) และระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดจนถึงเริ่มทำหัตถการเปิดเส้นเลือดใจ ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดจนถึงเริ่มทำ PCI นั้นค่อนข้างสั้นคือ 30 ± 6.8 นาทีในกลุ่ม Ticagrelor และ 24.2 ± 6.9 นาทีในกลุ่ม Clopidogrel ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P = 0.068$)

ตารางที่ 3 การรักษา ผลการฉีดสีเส้นเลือดแดงหัวใจและหัตถการของผู้ป่วยแบ่งตามการให้ยาต้านเกล็ดเลือด (Treatment, coronary angiogram and procedures, according group)

ลักษณะ (Characteristic)	กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	กลุ่มที่ได้ Clopidogrel	P-value
ตำแหน่งที่ทำหัตถการ (Assess site) – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%) - Femoral artery	9/9 (100%)	9/9 (100%)	1.000
TIMI flow ก่อนทำ PCI – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%) - TIMI flow 0 - TIMI flow 1 - TIMI flow 2 - TIMI flow 3	5/9 (55.6%) 1/9 (11.1%) 2/9 (22.2%) 1/9 (11.1%)	5/9 (55.6%) 1/9 (11.1%) 1/9 (11.1%) 2/9 (22.2%)	0.881
TIMI flow หลังทำ PCI – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%) - TIMI flow 0 - TIMI flow 1 - TIMI flow 2 - TIMI flow 3	0/9 (0%) 0/9 (0%) 0/9 (0%) 9/9 (100%)	0/9 (0%) 0/9 (0%) 1/9 (11.1%) 8/9 (88.9%)	0.303
Infarct related artery – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%) - LAD - RCA - LCx	3/9 (33.3%) 2/9 (22.2%) 4/9 (44.4%)	4/9 (44.4%) 0/9 (0%) 5/9 (55.6%)	0.324
จำนวนเส้นเลือดที่มีรอยโรค – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%) - Single vessel disease (SVD) - Double vessel disease (DVD) - Tripple vessel disease (TVD)	3/9 (33.3%) 3/9 (33.3%) 3/9 (33.3%)	2/9 (22.2%) 4/9 (44.4%) 3/9 (33.3%)	0.842

ลักษณะ (Characteristic)	กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	กลุ่มที่ได้ Clopidogrel	P-value
Thrombectomy- จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	6/9 (66.7%)	4/9 (44.4%)	0.637
ใส่ Drug eluting stent (DES) - จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	8/9 (88.9%)	6/9 (66.7%)	0.576
การผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจ (CABG) -จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	0/9 (0%)	2/9 (22.2%)	0.471
การใส่ Intraaortic balloon pump (IABP) -จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	1/9 (11.1%)	2/9 (22.2%)	1.000
การใส่ Temporary pacemaker (TPM) -จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	1.000
การให้ยา - จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)			
- Aspirin	9/9 (100%)	9/9 (100%)	1.000
- Heparin or LMWH	9/9 (100%)	9/9 (100%)	1.000
- GP IIb/IIIa inhibitor	8/9 (88.9%)	7/9 (77.8%)	1.000
- Inotropic agent	3/9 (33.3%)	0/9 (0%)	0.206
- Beta blocker	9/9 (100%)	6/9 (66.7%)	0.206
- Calcium channel blocker	0/9 (0%)	0/9 (0%)	1.000
- ACEI/ARB	5/9 (55.6%)	6/9 (66.7%)	1.000
- Statin	9/9 (100%)	9/9 (100%)	1.000
- Proton pump inhibitor (PPI)	9/9 (100%)	9/9 (100%)	1.000
- Morphine	0/9 (0%)	0/9 (0%)	1.000

จากตารางที่ 3 พบว่าตำแหน่งที่ทำหัตถการ, TIMI flow ก่อน-หลังการทำ PCI, Infarct related artery และจำนวนเส้นเลือดที่มีรอยโรค, การทำ Thrombectomy, การใส่ Stent, การทำ

CABG, การใส่ IABP และการให้ยาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยตำแหน่งที่ทำหัตถการนั้นทำที่ Femoral artery ทั้งหมด และ Stent ที่ใส่เป็น DES ทั้งหมดเช่นกัน

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาแบ่งตามการให้ยาต้านเกร็ดเลือด (Outcome, according group)

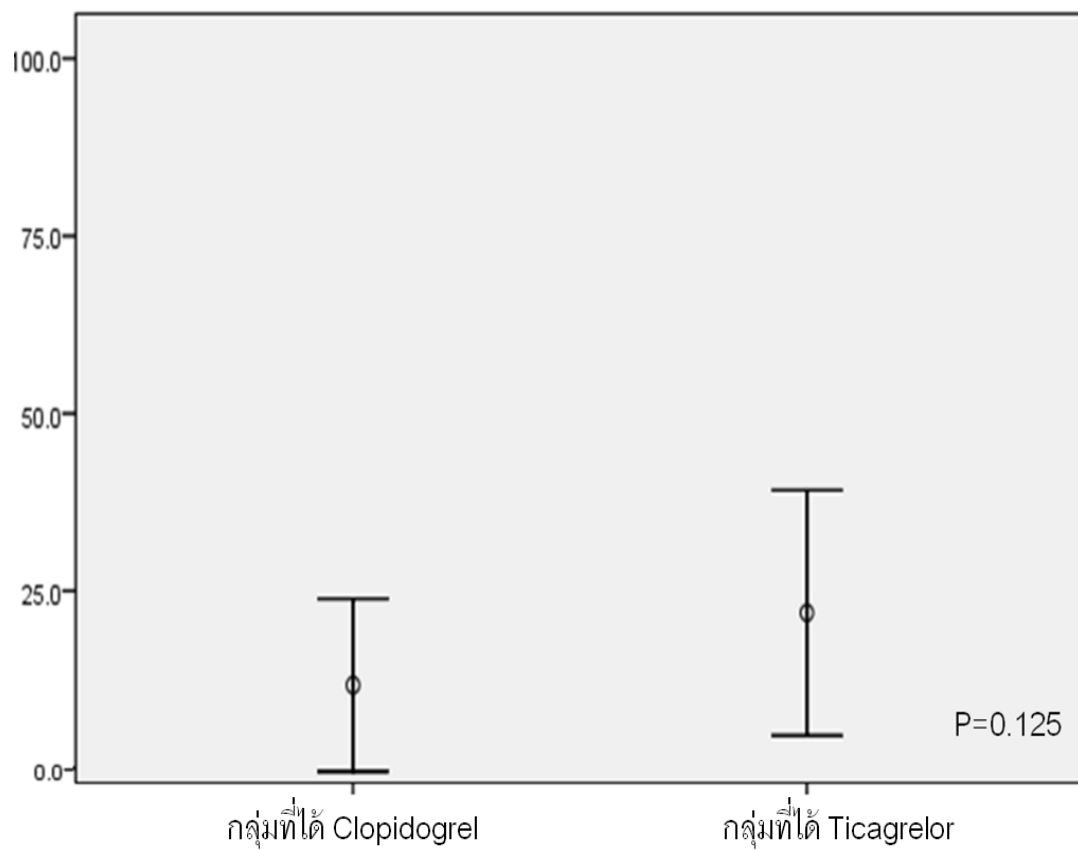
ผลการศึกษา (Outcome)	กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	กลุ่มที่ได้ Clopidogrel	P-value
ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงาน ของเกร็ดเลือดก่อนเริ่มทำ Primary PCI (Mean percent platelet function inhibition at primary PCI \pm SD) - %	21.9 \pm 15.4	11.7 \pm 10.9	0.125
ค่าเฉลี่ยการทำงานของเกร็ดเลือด - PRU			
- ก่อนให้ยาต้านเกร็ดเลือด	260.7 \pm 37.6	272.3 \pm 26.4	0.457
- ขณะทำ Primary PCI	203.6 \pm 50.5	240.2 \pm 39.0	0.104
การทำงานของเกร็ดเลือดขณะทำ PCI ที่ < 235 PRU - จำนวน/จำนวน ทั้งหมด (%)	7/9 (77.8%)	3/9 (33.3%)	0.153

ตารางที่ 5 แสดงผลการเสียชีวิต, การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ, การเกิด Stent thrombosis, ภาวะเลือดออก และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล

ผลการศึกษา (Outcome)	กลุ่มที่ได้ Ticagrelor	กลุ่มที่ได้ Clopidogrel	P-value
การเสียชีวิต (Death) – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	1.000
การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (Recurrent MI) – จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	1.000
การเกิด Stent thrombosis - จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	1.000
ภาวะเลือดออก (Bleeding) - จำนวน/จำนวนทั้งหมด (%)	1/9 (11.1%)	0/9 (0%)	1.000
ค่า Median ระยะเวลาการนอนใน หอผู้ป่วยหนักโรคหัวใจ - วัน IQR	2 0 - 4	2 2 - 2	0.399
ค่า Median ระยะเวลาการนอนใน โรงพยาบาล - วัน IQR	2 0 - 8	2 0 - 6	0.813

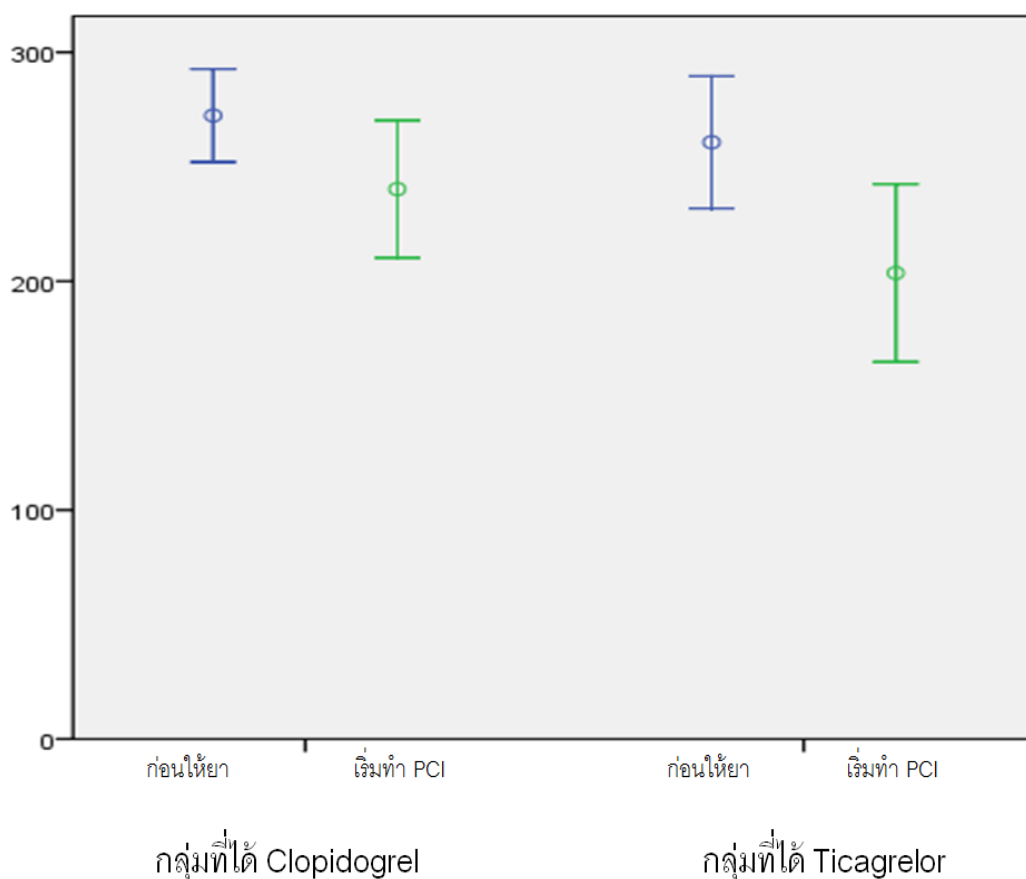
แผนภูมิที่ 3 แสดงเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI ในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel และ กลุ่มที่ได้ Ticagrelor

% การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดขณะเริ่มทำ Primary PCI



แผนภูมิที่ 4 แสดงการทำงานของเกร็ดเลือด (PRU) ก่อนการให้ยาต้านเกร็ดเลือดและขณะเริ่มทำ Primary PCI ในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel และ กลุ่มที่ได้ Ticagrelor

การทำงานของเกร็ดเลือด (PRU)



จากตารางที่ 4 และ 5 เรื่องผลการศึกษพบว่า

ผลการศึกษาหลัก

ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะเริ่มทำ Primary PCI ในผู้ป่วย STEMI โดยการใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay ในผู้ป่วยที่ได้รับ Ticagrelor loading ขนาด 180 มิลลิกรัม เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel loading ขนาด 600 มิลลิกรัม ที่ห้องฉุกเฉิน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะเริ่มทำ Primary PCI อยู่ที่ $21.9 \pm 15.4\%$ ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มีค่า $11.7 \pm 10.9\%$ โดยค่า $P = 0.125$ (Absolute percent different = 10.2%, relative percent different = 87.2% เมื่อเทียบกับ Clopidogrel) ซึ่งค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดของทั้งสองกลุ่มน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ และน้อยกว่าที่รายงานไว้ใน PLATO

study สำหรับระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาต้านเกร็ดเลือดจนถึงเริ่มเจาะเลือดตรวจในขณะเริ่มทำ Primary PCI นั้นสั้นมากเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้โดยได้ค่าคือ 30 ± 6.8 นาทีในกลุ่ม Ticagrelor และ 24.2 ± 6.9 นาทีในกลุ่ม Clopidogrel ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P = 0.068$) แต่ถึงอย่างไรก็ตามแนวโน้มค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดของกลุ่มที่ได้ Ticagrelor จะยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดได้ดีกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษารอง

1. ค่าเฉลี่ยการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะเริ่มทำ Primary PCI ในผู้ป่วย STEMI โดยการใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay ในผู้ป่วยที่ได้รับ Ticagrelor loading ขนาด 180 มิลลิกรัม เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel loading ขนาด 600 มิลลิกรัม ที่ห้องฉุกเฉิน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีค่าการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะเริ่มทำ Primary PCI อยู่ที่ 203.6 ± 50.5 PRU ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มีค่า 240.2 ± 39.0 PRU โดยค่า $P = 0.104$ (Absolute difference = 36.6 PRU, relative different = 15.2% เมื่อเทียบกับ Clopidogrel)ถึงอย่างไรก็ตามแนวโน้มค่าการทำงานของเกร็ดเลือดของกลุ่มที่ได้ Ticagrelor จะมีค่าต่ำกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหลังจาก Loading antiplatelet ที่ 2 ชั่วโมงในผู้ป่วย STEMI โดยการใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay ในผู้ป่วยที่ได้รับ Ticagrelor loading ขนาด 180 มิลลิกรัม เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel loading ขนาด 600 มิลลิกรัม ที่ห้องฉุกเฉิน จากการศึกษาไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ทางสถิติได้เนื่องจากผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจะได้รับการให้ยา กลุ่ม Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor ซึ่งจะไปรบกวนการวัดผลของเครื่องตรวจทำให้ในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีผู้ป่วยเพียง 1 คนได้รับการตรวจที่ 2 ชั่วโมง โดยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 19% (การทำงานของเกร็ดเลือดก่อนให้ยาต้านเกร็ดเลือดมีค่า 247 PRU, ขณะทำ Primary PCI มีค่า 237 PRU และที่ 2 ชั่วโมงหลังให้ยาต้านเกร็ดเลือดมีค่า 199 PRU) ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มีผู้ป่วย 2 คนได้รับการตรวจที่ 2 ชั่วโมง โดยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 4.9% และ 14.9% (การทำงานของเกร็ดเลือดก่อนให้ยาต้านเกร็ดเลือดมีค่า 321 PRU และ 268 PRU, ขณะทำ Primary PCI มีค่า 318 PRU และ 252 PRU และที่ 2 ชั่วโมงหลังให้ยาต้านเกร็ดเลือดมีค่า 305 PRU และ 228 PRU)

3. จากการศึกษาไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำในขณะทำการรักษาที่โรงพยาบาล ส่วนภาวะเลือดออกนั้นเกิดขึ้น 1 รายในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor ซึ่งคิดเป็น 11.1% แต่ก็ไม่มีความสำคัญทางสถิติ ($P = 1.000$) โดยภาวะเลือดออกนี้เกิดจากแผลในกระเพาะอาหารและในผู้ป่วยรายนี้ก็ได้รับการให้เลือด สำหรับระยะเวลาของการนอนโรงพยาบาลทั้งใน CCU และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลทั้งหมดของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน



บทที่ 5

สรุปผลการศึกษา อภิปรายและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการศึกษา

การให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI ซึ่งวัดโดยใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay เมื่อเทียบกับการให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วถึงแม้จะยับยั้งได้มากกว่าแต่ก็ไม่แตกต่างกันทางสถิติโดยในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI อยู่ที่ $21.9 \pm 15.4\%$ ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มีค่า $11.7 \pm 10.9\%$ โดยค่า $P = 0.125$

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษา ผลการศึกษาหลักพบว่าการให้ Ticagrelor Loading ขนาด 180 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีการวางแผนที่จะทำ Primary PCI ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI ซึ่งวัดโดยใช้เครื่อง Verifynow P2Y12 assay เมื่อเทียบกับการให้ Clopidogrel Loading ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วไม่แตกต่างกันทางสถิติโดยในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI อยู่ที่ $21.9 \pm 15.4\%$ ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Clopidogrel มีค่า $11.7 \pm 10.9\%$ โดยค่า $P = 0.125$ ซึ่งจากค่าตัวเลขเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดพบว่า มีแนวโน้มที่จะแตกต่างกันโดยในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor มีแนวโน้มจะมีการยับยั้งการเกร็ดเลือดที่มากกว่า Clopidogrel ซึ่งการที่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิตินั้นส่วนหนึ่งเกิดจาก

1. จำนวนประชากรที่ศึกษาในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อย ซึ่งเกิดจากในการคำนวณขนาดตัวอย่างนั้นข้อมูลที่น่ามาใช้พบว่าใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาคความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัวที่เป็นอิสระต่อกัน (Mean difference between two independent sample) เนื่องจากแบ่งประชากรทั้งหมดเป็นสองกลุ่ม โดยแต่ละกลุ่มได้ Clopidogrel loading กับ Ticagrelor loading ตามลำดับ

$$n = 2(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2 / d^2$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในการศึกษาของ Jeong YH และคณะ^[20] โดยพบว่า Calculated percent inhibition ของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหลัง loading Ticagrelor ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า $43.3 \pm 11.5\%$ ($n = 37$) และหลัง Loading Clopidogrel ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า $9.7 \pm 12.6\%$ ($n = 39$)

มีค่าความแปรปรวน(σ^2) = $[(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2] / n_1 + n_2 - 2 = 145.86$

ค่าสัมประสิทธิ์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (d) = 33.6, ค่าขนาดจากสูตร $d = \text{mean}_1 - \text{mean}_2$ แต่ในการศึกษานี้จะใช้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ 35 ตามคำถามหลักของการวิจัยซึ่งเมื่อนำค่าดังกล่าวไปคำนวณขนาดตัวอย่างแล้วได้จำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากัน

เมื่อกำหนดค่า $\alpha = 0.01$, $\beta = 0.01$ จะได้ค่า $n = 8$ คน ในแต่ละกลุ่ม

แต่ในการศึกษานี้จะใช้ n ในแต่ละกลุ่ม 9 คน เนื่องจากต้องเผื่อในกรณีที่อาจเกิดการผิดพลาดในการเก็บข้อมูล 10% ในแต่ละกลุ่ม จะเห็นได้ว่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดที่ใช้ในการคำนวณนั้นมีถึง 35% ทำให้เวลาคำนวณขนาดตัวอย่างดังกล่าวออกมาได้จำนวนขนาดตัวอย่างที่จะแสดงความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติไม่มาก ซึ่งตัวเลขความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดที่ใช้ 35% นั้นเอามาจากกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น Stable coronary artery disease (Stable CAD) ที่ไม่ได้มีอาการของ Acute coronary syndrome (ACS) ซึ่งในภาวะ ACS อาจจะไปรบกวนผลของการออกฤทธิ์ของยาในสองส่วน

ในส่วนแรกนั้นคือการดูดซึมของยาผ่านระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วย Stable CAD น่าจะมีการดูดซึมที่ปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เป็น ACS นั้นจะมีปัญหาเรื่อง Hemodynamic, ความเครียด, Drug interaction ของยา ทำให้การดูดซึมของยาไม่ได้มีประสิทธิภาพเต็มที่ ทำให้ส่งผลถึงผลของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดตามมา ซึ่งในส่วนของยานั้นได้มีการอภิปรายออกมาในการศึกษาของ Montalescot G และคณะ (ATLANTIC study)^[21] ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วย Acute STEMI โดยทำการ Randomized ในการให้ Ticagrelor ตั้งแต่ในโรงพยาบาลเทียบกับการให้ Ticagrelor ที่โรงพยาบาล โดยดูผลการศึกษาหลักในเรื่องของ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ST segment จาก ECG ที่ลดลงไม่ถึง 70% กับ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้มี TIMI 3 flow ใน Infarcted related artery ก่อนการทำ PCI โดยผลการศึกษานั้นพบว่า การให้ Ticagrelor เร็วหรือช้า นั้นไม่พบความแตกต่างของผลการศึกษาหลัก แต่การให้ Ticagrelor ตั้งแต่ในโรงพยาบาลนั้นพบว่าป้องกันการเกิด Acute stent thrombosis ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ในโรงพยาบาล โดยส่วนนี้เชื่อว่าการที่ไม่พบความแตกต่างกันนั้นเกิดจากระยะเวลาในการให้ยาโดยเฉลี่ยต่างกันเพียง 31 นาที และจากการศึกษาดังกล่าวได้มีการดูรายละเอียดในกลุ่มย่อยโดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่ได้ Morphine พบว่า ST segment จาก ECG ที่ลดลงไม่ถึง 70% กับ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้มี TIMI 3 flow ใน Infarcted related artery ก่อนการทำ PCI

ดีกว่ากลุ่มที่ได้ Morphine ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าการให้ Morphine นั้นจะมีผลต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดความผิดปกติของ Gastric emptying time จึงทำให้มีผลต่อการดูดซึมของยา และส่งผลถึงประสิทธิภาพของยาด้วย

ในส่วนที่สองในภาวะ Acute STEMI นั้นจะพบว่ามีการทำงานของเกร็ดเลือดที่สูงมากขึ้นกว่าของคนปกติทั่วไปเนื่องจาก ในภาวะดังกล่าวมีสภาวะแวดล้อมในร่างกายที่เป็น High thrombotic milieu จากภาวะดังกล่าวนี้จึงทำให้การทำงานของยาต้านการทำงานของเกร็ดเลือดทำงานได้ไม่ดีเหมือนในสภาวะปกติ ดังในการศึกษาของ Alexopoulos D และคณะ^[22] ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของเกร็ดเลือดซึ่งวัดโดยการให้ Verifynow ในผู้ป่วยที่เป็น Acute STEMI ที่ได้

Ticagrelor เทียบกับ Prasugrel พบว่าค่าการทำงานของเกร็ดเลือดหลังจากให้ Ticagrelor loading

ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 257.3 (230.8-283.8) PRU, ค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 0% (0-0)

ที่ 2 ชั่วโมงมีค่า 196.1 (152.1-240.2) PRU, ค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 11.7% (0-54)

ที่ 6 ชั่วโมงมีค่า 75.2 (43.7-106.7) PRU, ค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 76.2% (60.8-88.5)

ที่ 24 ชั่วโมงมีค่า 46.7 (26.0-67.3) PRU, ค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 84.3% (71.8-93.3)

ที่ 5 วันมีค่า 25.6 (12.3-38.9) PRU, ค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 95% (82-97)

และจากการศึกษา Hibbert B และคณะ (The CAPITAL RELOAD study)[23] ซึ่งเป็นการศึกษาการทำงานของเกร็ดเลือดโดยใช้ Verifynow ในผู้ป่วย Acute STEMI ที่ทำ Primary PCI โดยเทียบ Ticagrelor Loading 180 มิลลิกรัมเทียบกับ Ticagrelor loading 180 มิลลิกรัมร่วมกับ Clopidogrel loading 600 มิลลิกรัม โดยทั้งสองกลุ่มได้ยา Ticagrelor 90 มิลลิกรัมวันละสองครั้งหลังจาก Loading แล้วพบว่าค่าการทำงานของเกร็ดเลือด

ที่ 0 ชั่วโมงมีค่า 252 (233-280) PRU

ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 249 (217-302) PRU

ที่ 2 ชั่วโมงมีค่า 220 (83-269) PRU

ที่ 4 ชั่วโมงมีค่า 103 (42-232) PRU

ที่ 6 ชั่วโมงมีค่า 52(16.5-223) PRU

ที่ 12 ชั่วโมงมีค่า 34 (5-65) PRU

ที่ 24 ชั่วโมงมีค่า 31 (9-62) PRU

ที่ 48 ชั่วโมงมีค่า 37 (10-53) PRU

จะเห็นได้จากการศึกษาทั้งสองการศึกษานี้การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในกลุ่มที่เป็น Acute STEMI เมื่อได้ Ticagrelor loading ไปแล้วนั้นน้อยกว่าการศึกษาของ Jeong YH และคณะ^[20] ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มที่เป็น Stable CAD ชัดเจนซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวพบว่า Calculated percent inhibition ของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหลัง loading Ticagrelor ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 43.3 ± 11.5 % (n = 37) และหลัง Loading Clopidogrel ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 9.7 ± 12.6 % (n = 39) ซึ่งเหตุผลที่เป็นเช่นนี้น่าจะอธิบายจากสองปัจจัยที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นแล้ว

เพราะฉะนั้นจากการศึกษานี้พบว่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดของ Ticagrelor หลังจาก Loading มีแนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษาของ Alexopoulos D และคณะ^[22], การศึกษา Hibbert B และคณะ^[23] ซึ่งมีค่าน้อยกว่าการศึกษาของ Jeong YH และคณะ^[20] ซึ่งเป็นคนไข้กลุ่ม Stable CAD โดยอธิบายจากในเรื่องของการดูซึมยาในทางเดินอาหารและภาวะ High thrombotic milieu ในภาวะ Acute STEMI ดังที่กล่าวไปแล้วซึ่งจากเหตุผลดังกล่าวสามารถนำมาใช้อธิบายในส่วนของกลุ่มที่ให้ Clopidogrel loading ได้ด้วย

2. เรื่องของเวลาตั้งแต่ให้ยาจนถึงการเจาะเลือดนั้นพบว่าค่าเฉลี่ยข้างต้นคือ 30 ± 6.8 นาทีในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor และ 24.2 ± 6.9 นาทีในกลุ่มที่ได้ Clopidogrel ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดออกมาน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในการศึกษาของ Jeong YH และคณะ^[20] โดยพบว่า Calculated percent inhibition ของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดหลัง loading Ticagrelor ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 43.3 ± 11.5 % (n = 37) และหลัง Loading Clopidogrel ที่ 1 ชั่วโมงมีค่า 9.7 ± 12.6 % (n = 39) ซึ่งจากการศึกษานี้ได้ใช้ค่านี้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างทำให้ค่าขนาดตัวอย่างออกมาอาจไม่เหมาะสมกับการศึกษานี้

จากที่ได้กล่าวเหตุผลไว้ข้างต้นแล้วนั้นในเรื่องของลักษณะผู้ป่วยระหว่าง Stable CAD กับ STEMI และระยะเวลาในการเจาะเลือด 1 ชั่วโมงกับ 30 นาที ทำให้การคำนวณขนาดตัวอย่างมีค่าน้อยกว่าที่ควรจะเป็นทำให้ผลการศึกษาที่ออกมาในเรื่องของค่าการทำงานของเกร็ดเลือดและความแตกต่างของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดของทั้งสองกลุ่มออกมาไม่ชัดเจนและไม่มีความสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดของเครื่อง Verifynow P2Y12 assay ที่ปกติจะแสดงค่า BASE ออกมาด้วยซึ่งค่าดังกล่าวเป็นค่าพื้นฐานการทำงานของเกร็ดเลือดที่ไม่ได้รับผลกระทบจากยาต้านเกร็ดเลือด ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้สามารถนำค่าดังกล่าวมาคำนวณหาค่า Percent platelet inhibition ได้เลยในการเจาะเลือดเพียงครั้งเดียว แต่จากการศึกษานี้พบว่าค่า BASE ซึ่งเป็นค่าพื้นฐานการทำงานของเกร็ดเลือดที่ไม่ได้รับผลกระทบจากยาต้านเกร็ดเลือดมีค่าต่ำกว่าค่าการทำงานของเกร็ดเลือดหลังจากที่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดไปแล้วโดยที่ในขณะนี้ยังไม่สามารถหาเหตุผลมา

อธิบายได้ ทำให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจเป็นก่อนและหลังการให้ยาต้านเกร็ดเลือด

สำหรับผลการศึกษารองในเรื่องของการเจาะเลือดดูการทำงานของเกร็ดเลือดที่ 2 ชั่วโมงนั้น ไม่สามารถนำผลดังกล่าวมาวิเคราะห์ได้เนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ Glycoprotein IIb/IIIa ขณะทำ Primary PCI เกือบทั้งหมด ซึ่งยาดังกล่าวจะรบกวนการตรวจการทำงานของเกร็ดเลือดโดยการใช้เครื่อง Verifynow ทำให้เหลือผู้ป่วยที่ได้ตรวจการทำงานของเกร็ดเลือดที่ 2 ชั่วโมงในกลุ่ม Ticagrelor 1 คนโดยผลการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 199 PRU และเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดที่ 2 ชั่วโมงมีค่า 19% ส่วนในกลุ่ม Clopidogrel เหลือผู้ป่วยที่ได้ตรวจ 2 คน โดยผลการทำงานของเกร็ดเลือดมีค่า 305, 288 PRU ตามลำดับและเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดที่ 2 ชั่วโมงมีค่า 4.9%, 14.9% ตามลำดับ

ส่วนในเรื่องของภาวะเลือดออกนั้น มีผู้ป่วย 1 คนคิดเป็น 11.1% ในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor โดยพบว่าเป็นภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารโดยตรวจพบหลังจากที่ทำ Primary PCI แล้วพบว่าถ่ายดำ และมีความเข้มข้นของเลือดลดลงจนจำเป็นต้องให้เลือดตั้งแต่วันแรกของการนอนโรงพยาบาล โดยหลังจากผู้ป่วยอาการคงที่แล้วไปส่องกล้องทางเดินอาหารซึ่งตรวจพบว่าเป็นแผลในทางเดินอาหารที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เลือดออก ซึ่งในผู้ป่วยรายดังกล่าวเมื่อซักประวัติย้อนกลับไปที่ตอนที่อาการคงที่แล้วพบว่าผู้ป่วยมีภาวะถ่ายดำมาก่อนแล้ว 1 อาทิตย์ซึ่งประเมินได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีแผลในกระเพาะอาหารเดิมอยู่แล้ว พอหลังจากที่ได้ ยาต้านเกร็ดเลือด ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในการรักษา Acute STEMI จึงทำให้แผลในกระเพาะอาหารดังกล่าวมีเลือดออกมากขึ้นได้

สำหรับในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำและ Acute stent thrombosis ในขณะที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล อาจเนื่องมาจากระยะเวลาในการติดตามอาการในผู้ป่วยแต่ละรายค่อนข้างสั้นจึงทำให้ยังไม่เห็นผลดังกล่าว

จากข้อมูลลักษณะพื้นฐานจะเห็นได้ว่าค่า Median ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนสามารถเปิดเส้นเลือดได้ในกลุ่ม Ticagrelor มีค่า 75 IQR (21 - 129) นาที ในกลุ่ม Clopidogrel มีค่า 73 IQR (16 - 130) นาที และเมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดจนถึงเริ่มทำ Primary PCI ในกลุ่ม Ticagrelor มีค่า 30 ± 6.8 นาที ในกลุ่ม Clopidogrel มีค่า 24.2 ± 6.9 นาที จะเห็นได้ว่ามีช่วงระยะเวลาตั้งแต่ที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนถึงได้รับยาต้านเกร็ดเลือดค่อนข้างนานแม้ว่าจะตัดเวลาตั้งแต่เริ่มทำ Primary PCI จนถึงเวลาที่สามารถเปิดหลอดเลือดได้แล้ว ซึ่งตรงนี้อาจเกิดจากการยืนยันวินิจฉัยที่ล่าช้าทำให้การให้ยาต้านเกร็ดเลือดล่าช้าไป และทำให้เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI ลดลงไปด้วย

ในทางกลับกันถ้าผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลแล้วได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Acute STEMI ทันทีแล้วได้ยาต้านเกร็ดเลือด ถ้าเวลาตั้งแต่มาถึงโรงพยาบาลจนถึงเวลาที่เปิดเส้นเลือดได้ (Door to

balloon time) สั้นคือประมาณ 30 - 60 นาที ยาในกลุ่มยาต้านเกร็ดเลือดชนิดกินไม่ว่าตัวใดก็ตาม อาจะยังไม่ได้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดได้เพียงพอที่จะช่วย Assist reperfusion ได้

ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะยังไม่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีกว่าของผู้ป่วยที่ได้รับ Ticagrelor เมื่อเทียบกับ Clopidogrel ในช่วงแรกในเรื่องของการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในขณะที่ทำ Primary PCI การเสียชีวิตขณะนอนอยู่ที่โรงพยาบาล การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ แต่ประโยชน์ที่ได้จาก Ticagrelor อาจเกิดขึ้นหลังจากนั้นในแง่ของการป้องกันการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ ตามการศึกษาของ Armstrong PW และคณะ^[24] ซึ่งทำการศึกษากลุ่มย่อยของ PLATO study โดยเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น STEMI แล้วมุ่งไปดูเรื่องของ ST segment resolution ที่มากกว่า 50 % ทั้งในกลุ่มที่ได้ Ticagrelor และ Clopidogrel ซึ่งการที่ ST segment resolution มากกว่า 50% นั้นบ่งบอกว่าสามารถเปิดเส้นเลือดที่ตันได้แล้ว โดยทั้งสองกลุ่มมี ST segment resolution ไม่แตกต่างกัน หลังจากนั้นเก็บข้อมูลไปอีก 1 ปีเพื่อดูการเสียชีวิต หรือการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำพบว่าในกลุ่ม Ticagrelor มีผลการศึกษาดีกว่าที่ 1 ปี ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ประโยชน์ของ Ticagrelor นั้นอาจจะไม่ได้เกิดในช่วงเปิดหลอดเลือดในช่วงแรกแต่อาจเกิดจากการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำเนื่องจากฤทธิ์การยับยั้งของเกร็ดเลือดที่มากกว่านั่นเอง

5.3 ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างของการศึกษาได้ใช้ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดของผู้ป่วยที่เป็น Stable CAD ในผู้ป่วยที่ได้ Ticagrelor และ Clopidogrel ซึ่งผู้ป่วยอาการคงที่ที่ทำให้การดูดซึมยาและการทำงานของเกร็ดเลือดอยู่ในภาวะปกติ ดังนั้นการให้ยาต้านเกร็ดเลือดในกลุ่มเหล่านี้จะทำให้การออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดได้เต็มที่ ทำให้ค่าเฉลี่ยที่ได้มาค่อนข้างต่างกันมาก จากการศึกษาที่ Ticagrelor ออกฤทธิ์ได้เร็วและความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดสูงกว่า Clopidogrel อย่างชัดเจนในการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณขนาดตัวอย่างแล้วออกมาได้ค่อนข้างน้อย ดังนั้นถ้ามีการศึกษาเรื่องการทำงานของเกร็ดเลือดในผู้ป่วย Acute STEMI ที่ต้องการเปรียบเทียบระหว่าง Ticagrelor กับ Clopidogrel ในอนาคตอาจนำผลของการศึกษาในครั้งนี้ไปคำนวณขนาดตัวอย่าง เพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการบอกนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากเรื่องขนาดตัวอย่างแล้วเรื่องระยะเวลาในการติดตามอาการในการศึกษานี้ค่อนข้างสั้นเนื่องจากติดตามเฉพาะในขณะที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่านั้นทำให้ยังไม่พบข้อมูลในเรื่อง

ของการเสียชีวิต, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ และภาวะ Stent thrombosis ดังนั้นถ้ามีการศึกษาอีกในอนาคตควรที่จะมีระยะเวลาในการติดตามอาการที่นานกว่าการศึกษานี้



รายการอ้างอิง

1. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). **European heart journal** 2002 Aug;23(15):1190-201.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology** 2013 Jan 29;61(4):485-510.
3. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. **European heart journal** 2012 Oct;33(20):2569-619.
4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. **The New England journal of medicine** 2005 Mar 24;352(12):1179-89.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. **Lancet** 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. **JAMA : the journal of the American Medical Association** 2005 Sep 14;294(10):1224-32.
7. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Hernandez-Antolin R, et al. Is a 300 mg clopidogrel loading dose sufficient to inhibit platelet

function early after coronary stenting? A platelet function profile study. **The Journal of invasive cardiology** 2004 Jun;16(6):325-9.

8. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. **Circulation** 2005 May 24;111(20):2560-4.

9. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. **Journal of the American College of Cardiology** 2006 Sep 5;48(5):931-8.

10. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. **Circulation** 2005 Apr 26;111(16):2099-106.

11. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzenbichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. **Journal of the American College of Cardiology** 2009 Oct 6;54(15):1438-46.

12. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. **European heart journal** 2008 Apr;29(8):992-1000.

13. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind

comparison to clopidogrel with aspirin. **European heart journal** 2006 May;27(9):1038-47.

14. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. **Journal of the American College of Cardiology** 2007 Nov 6;50(19):1844-51.

15. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. **Journal of the American College of Cardiology** 2010 Jul 13;56(3):185-93.

16. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, Jeong YH, Gesheff M, Wei C, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. **American heart journal** 2011 Jul;162(1):160-5.

17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. **The New England journal of medicine** 2009 Sep 10;361(11):1045-57.

18. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. **Journal of the American College of Cardiology** 2010 Oct 26;56(18):1456-62.

19. van Werkum JW, van der Stelt CA, Seesing TH, Hackeng CM, ten Berg JM. A head-to-head comparison between the VerifyNow P2Y12 assay and light transmittance aggregometry for monitoring the individual platelet response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH** 2006 Nov;4(11):2516-8.

20. Jeong YH, Bliden KP, Antonino MJ, Park KS, Tantry US, Gurbel PA. Usefulness of the VerifyNow P2Y12 assay to evaluate the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel therapies. **American heart journal** 2012 Jul;164(1):35-42.
21. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. **The New England journal of medicine** 2014 Sep 11;371(11):1016-27.
22. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. **Circulation Cardiovascular interventions** 2012 Dec;5(6):797-804.
23. Hibbert B, Maze R, Pourdjabbar A, Simard T, Ramirez FD, Moudgil R, et al. A comparative pharmacodynamic study of ticagrelor versus clopidogrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CAPITAL RELOAD study. **PloS one** 2014;9(3):e92078.
24. Armstrong PW, Siha H, Fu Y, Westerhout CM, Steg PG, James SK, et al. ST-elevation acute coronary syndromes in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial: insights from the ECG substudy. **Circulation** 2012 Jan 24;125(3):514-21.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

Case code serial number

1. Patient demographic and base line characteristic

1.1 Sex male female

1.2 Ageyrs

1.3 BMIkg/m²1.4 Underlying disease yes no1.4.1 DM yes no1.4.2 HT yes no1.4.3 DLP yes no1.4.4 Previous MI yes no1.4.5 CKD stage 3-5 yes no1.4.6 COPD/Asthma yes no1.4.7 Other underlying disease yes no

1.5 Current medication.....

2. Present illness

2.1 Time to ER.....

2.2 Pain duration.....min

2.3 Door to balloon time.....min

2.4 Time to start antiplatelet Ticagrelor Clopidogrel2.4.1 Vomiting after start antiplatelet yes no

2.5 Antiplatelet to PCI.....min

2.6 EKG location of MI anterior posterior lateral Inferior LBBB2.7 Infarction related artery LAD RCA LCx LM SVG LIMA2.8 Killip class 1 2 3 4

2.9 LVEF.....%

2.10 TIMI flow pre PCI 0 1 2 32.11 TIMI flow post PCI 0 1 2 3

a. disease vessel single double triple

2.12 Vital sign BP.....mm/Hg RR...../min HR...../min

3. Personal history

3.1 Smoking yes pack/year no

4. Investigation

4.1 CPK

4.2 CK-MB

4.3 Trop-T

4.4 First Hb

4.5 First Platelet

4.5 First Cr

5. Procedure

5.1 Access site Femoral artery Radial artery

5.2 Thrombectomy yes no

5.4 Emergency CABG yes no

6. Treatment

6.1 NTG yes no

6.2 ASA yes no

6.3 Heparin or LMWH yes no

6.4 Glycoprotein IIb-IIIa yes no

6.5 Dopamine yes no

6.6 Dobutamine yes no

6.7 Adrenaline yes no

6.8 Norepinephrine yes no

6.9 B-blocker yes no

6.10 ACEI yes no

6.11 Statin yes no

6.12 Ca blocker yes no

6.13 Digoxin yes no

6.14 Amiodarone yes no

6.15 Diuretic yes no

- 6.16 Swan ganz yes no
- 6.17 Pacemaker yes no
- 6.18 IABP yes no
- 6.19 PPI yes no
- 6.20 Morphine yes no

7. Outcome

7.1 Platelet function by Verifynow P2Y12 assay before loading antiplatelet

Time.....:..... PRU

7.2 Platelet function by Verifynow P2Y12 assay at the time primary PCI

Time.....:..... PRU

7.3 Platelet function by Verifynow P2Y12 assay at 2 hours after primary PCI

Time.....:..... PRU

7.4 Percent inhibition at primary PCI.....%

7.5 Percent inhibition at 2 hours after primary PCI.....%

7.6 Recurrent MI yes no

7.6.1 Stent thrombosis yes no

7.7 Death yes no

7.7.1 Cause of death

7.8 Bleeding yes no

7.8.1 Site of bleeding.....

7.9 Admit duration.....days

7.10 CCU duration.....days

ภาคผนวก ข

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย
(Information sheet for research participant)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาระดับการยับยั้งเกร็ดเลือดในขณะที่ได้รับการทำหัตถการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารีในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีlevation ในกลุ่มที่ได้ทีกาบริลลือเทียบกับโคลพิโดเกรล จากห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้สนับสนุนการวิจัย หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นายแพทย์กานต์ ชัยรัตน์
ที่อยู่ หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0 8178 57474
(ที่ทำงานและมือถือ)

แพทย์ผู้ทำวิจัยร่วม

ชื่อ อาจารย์นายแพทย์ศิน พุทธาริ
ที่อยู่ หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0 2256 4184
(ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการเนื่องจากท่านมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดเอสทีเซกเมนต์อีlevation และมีการวางแผนที่จะทำหัตถการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารี ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ออย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ในปัจจุบันมียาต้านเกร็ดเลือดชนิดใหม่คือ ทิคากริโล ซึ่งจัดเป็นยาต้านเกร็ดเลือดตัวใหม่ซึ่งมีการศึกษาพบว่าสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วและมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ โคลพิโดเกรล และจัดเป็นยาที่แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลีเวชัน แนะนำว่าควรพิจารณาให้เช่นเดียวกับ โคลพิโดเกรล แต่ยังไม่มีการศึกษาใดในคนไทยที่ศึกษาเกี่ยวกับผลการยับยั้งของเกร็ดเลือดในขณะทำการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารีในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรล ขนาด 600 มิลลิกรัมเทียบกับ ทิคากริโล ขนาด 180 มิลลิกรัมโดยที่ได้รับยาแอสไพรินในขนาด 300 มิลลิกรัมทั้งสองกลุ่ม ทั้งนี้เพื่อจะดูการทำงานของเกร็ดเลือดในทั้งสองกลุ่มและจะได้นำไปประยุกต์ใช้ในอนาคตว่ามีความจำเป็นมากน้อยแค่ไหนในการที่ให้ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มอื่นเพิ่มเพื่อเพิ่มฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในคนไข้ที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลีเวชัน ที่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดสองชนิดแล้วและวางแผนที่จะทำการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารี

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ทิคากริโล และโคลพิโดเกรล ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลีเวชัน วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การยับยั้งทำงานของเกร็ดเลือด (หน่วยเป็น%) ในขณะที่ทำการทำการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารี โดยใช้เครื่องเวอริฟายนาว ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลีเวชัน ที่มาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับทิคากริโล ขนาด 180 มิลลิกรัม กับการให้ โคลพิโดเกรล ขนาด 600 มิลลิกรัม จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย) คือ 18 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้เข้าร่วมจะได้รับการซักประวัติ และตรวจร่างกายเมื่อเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยจะได้รับยาต้านเกร็ดเลือดซึ่งเป็นยามาตรฐานในการรักษา โดยจะมีอยู่สองชนิดโดยชนิดแรกจะได้เหมือนกันทุกคนแต่ชนิดที่สองจะมีการสุ่มว่าจะได้ยาชนิดไหนก่อนที่จะไปทำการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารี โดยก่อนจะให้ยาต้านเกร็ดเลือดจะมีการเก็บ

ตัวอย่างเลือดปริมาณ 2 ซีซี (ประมาณ 2/5 ซ้อนชา) โดยเก็บเลือดพร้อมกับการเก็บตัวอย่างเลือดพื้นฐานก่อนการทำหัตถการ หลังจากนั้นก็ดำเนินการสวนเปิดเส้นเลือดหัวใจโคโรนารีซึ่งเป็นการรักษาตามมาตรฐาน แล้วทำการเก็บเลือดปริมาณ 2 ซีซี (ประมาณ 2/5 ซ้อนชา) ขณะทำการสวนเปิดเส้นเลือดหัวใจ และเก็บเลือดอีกครั้งที่ 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยาต้านเกร็ดเลือด แล้วนำเลือดดังกล่าวไปวัดค่าการทำงานของเกร็ดเลือดและหลังจากนั้นผู้ป่วยจะมาพักพื้นที่หอผู้ป่วยหนักโรคหัวใจ และจะมีการเก็บข้อมูลเรื่องภาวะแทรกซ้อนจนกว่าผู้ป่วยจะได้รับอนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาล

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากยาที่รับประทานอาจเกิดอาการแพ้ยา หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้เนื่องจากยาที่ให้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของเกร็ดเลือดจึงอาจมีภาวะแทรกซ้อนในกรณีเลือดออกได้ ซึ่งสามารถพบได้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านเกร็ดเลือดอยู่แล้ว นอกจากนี้อาจมีผลข้างเคียงอื่นนอกจากเรื่องเลือดออกคือ ภาวะหอบเหนื่อย ปวดศีรษะหรือเวียนศีรษะได้ แต่พบได้ไม่บ่อย

ความเสี่ยงที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนขณะทำการสวนเปิดหลอดเลือดแดงหัวใจ คืออาจเกิดการบาดเจ็บต่อเส้นเลือดแดงใหญ่ และหลอดเลือดแดงหัวใจในขณะที่ทำได้ อาจเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือหัวใจหยุดเต้นขณะทำได้ โดยความเสี่ยงดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าโครงการวิจัย

ซึ่งเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆเกิดขึ้นผู้ทำการวิจัยและทีมผู้รักษาจะดำเนินการรักษาและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวตามมาตรฐานอย่างดีที่สุด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัย ให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ว่ามีความจำเป็นมากน้อยแค่ไหนในการที่ให้ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มอื่นเพิ่ม เพื่อเพิ่มฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดในคนไข้ที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลิเวชัน ที่ได้ยาต้านเกร็ดเลือดสองชนิดแล้วและวางแผนที่จะทำการสวนเปิดเส้นเลือดแดงโคโรนารี

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.กานต์ ชัยรัตน์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยา ทดสอบ หรือโคลพิโดเกรลในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นพ. กานต์ ชัยรัตน์

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วม

ในโครงการวิจัย

7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมท่านสามารถติดต่อส่งบันทึกขอยกเลิกการให้ความยินยอม ที่นายแพทย์กานต์ ชัยรัตน์ โดยตรงหรือส่งไปที่หอผู้ป่วยวิกฤตโรคหัวใจ ตึกสก. ชั้น 12 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0 2256 4570

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0 2256 4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก ค

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาระดับการยับยั้งเกล็ดเลือดในขณะที่ได้รับการทำหัตถการสวนเปิดเส้นเลือดแดง
โคโรนารีในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด เอสทีเซกเมนต์อีลีเวชัน ในกลุ่มที่
ได้ทศการรีลื้อเทียบกับโคลพิโดเกรล จากห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้อ่านรายละเอียด
จากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้า
ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ
เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน
การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจไม่
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับ
ต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา
ตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยอยู่ในสภาวะวิกฤตไม่สามารถลงนามให้คำยินยอมได้
ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่.....มี
.....มีความเกี่ยวข้องเป็น.....กับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้อ่านรายละเอียดจาก
เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และ
ข้าพเจ้าในฐานะผู้แทนโดยชอบธรรมยินยอมให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

.....ลงนามผู้แทนโดยชอบธรรม
(.....) ชื่อผู้แทนโดยชอบธรรม
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
 (.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นามสกุล นายกานต์ ชัยรัตน์

ชื่อเล่น มด

วันเดือนปีเกิด 19 กันยายน 2526 อายุ 31 ปี

หมู่เลือด A

ที่อยู่ตามทะเบียนบ้าน 103-104 ถนนศรีสุนทรลัย ตำบลเมืองสวรรคโลก

อำเภอสวรรคโลก จังหวัดสุโขทัย 64110

ที่อยู่ปัจจุบัน 77/110 หมู่บ้านกฤติกร ลาดพร้าว 3 แขวงจอมพล เขตจตุจักร

จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10900

เบอร์โทรศัพท์มือถือ 0 81785 7474

Email: Kan6304@hotmail.com

ประวัติการศึกษา

พ.ศ.2544-2549 ศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร สำเร็จการศึกษา

ด้วยเกียรตินิยมอันดับ1 เหรียญทอง เกรดเฉลี่ยสะสม 3.96

พ.ศ.2553-2556 ฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สำเร็จการฝึกอบรมเมื่อเดือนพฤษภาคม 2556

พ.ศ.2556-ปัจจุบัน ฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประวัติการทำงาน

พ.ศ.2550 ปฏิบัติงานเป็นแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลสุโขทัย

พ.ศ.2551-2552 ปฏิบัติงานเป็นแพทย์ประจำที่โรงพยาบาลสวรรคโลก

จังหวัดสุโขทัย

