

เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา ticagrelor และ clopidogrel ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่: การวิจัยย้อนหลังจากเหตุไปหาผล

ธนารักษ์ คลทา¹, วรางคณา เชิดชน¹, สุระรอง ชินวงศ์¹, อรินทยา พรหมนธิกุล², ดุจฤดี ชินวงศ์¹, วรริมา สีสวานิช^{1*}

¹ ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

² ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

* ติดต่อผู้พิมพ์: วรริมา สีสวานิช ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

E-mail: voratima.silavanich@gmail.com

บทคัดย่อ

เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา ticagrelor และ clopidogrel ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่: การวิจัยย้อนหลังจากเหตุไปหาผล

ธนารักษ์ คลทา¹, วรางคณา เชิดชน¹, สุระรอง ชินวงศ์¹, อรินทยา พรหมนธิกุล², ดุจฤดี ชินวงศ์¹, วรริมา สีสวานิช^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2563; 16(4) : 68-78

รับบทความ : 3 สิงหาคม 2563

แก้ไขบทความ: 31 สิงหาคม 2563

ตอบรับ: 8 กันยายน 2563

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ticagrelor เปรียบเทียบกับยา clopidogrel ที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นเวลา 1 ปี วิจัย: งานวิจัยรูปแบบการศึกษาย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา ticagrelor หรือ ยา clopidogrel ร่วมกับยา aspirin ที่เข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2560 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งสิ้น 205 ราย แบ่งเป็นได้รับยา ticagrelor 99 ราย (เพศหญิง 21 คน อายุเฉลี่ย 63.9 ± 10.5) และได้รับยา clopidogrel 106 ราย (เพศหญิง 38 ราย อายุเฉลี่ย 66.8 ± 11.9) พบว่า เกิดผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ (วัดเป็นผลรวมของการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ประกอบด้วย การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือโรคหลอดเลือดสมอง) จำนวน 2 ราย โดยเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิตทั้ง 2 ราย เป็นผู้ที่ได้รับยา ticagrelor 1 ราย และ clopidogrel 1 ราย ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย คือ ภาวะเลือดออกและหายใจลำบาก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor เกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel (10 ราย และ 7 ราย ตามลำดับ, p-value=0.450) สำหรับอาการหายใจลำบากพบในกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor เกิดอาการมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10 ราย และ 2 ราย, p-value=0.016) สรุป: ผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเกิดผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ และการเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่ได้ยา ticagrelor หรือ clopidogrel แต่ผู้ที่ได้รับยา ticagrelor เกิดอาการหายใจลำบากมากกว่า clopidogrel จึงควรระมัดระวังการเกิดอาการหายใจลำบากในผู้ที่ใช้ยา ticagrelor

คำสำคัญ: ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน, ประสิทธิภาพ, ความปลอดภัย, การศึกษาย้อนหลัง



Comparisons of clinical outcomes among ACS patients receiving ticagrelor versus clopidogrel at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital: a retrospective cohort study

Thanarak Kholtha¹, Warangkana Churdchon¹, Surarong Chinwong¹, Arintaya Phommintikul²,
Dujrudee Chinwong¹, Voratima Silavanich^{1*}

¹ Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, A. Muang, Chiang Mai, 50200

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, A. Muang, Chiang Mai, 50200

*Corresponding author: Voratima Silavanich, Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University,
A. Muang, Chiang Mai, 50200 E-mail: voratima.silavanich@gmail.com

Abstract

Comparisons of clinical outcomes among ACS patients receiving ticagrelor versus clopidogrel at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital: a retrospective cohort study

Thanarak Kholtha¹, Warangkana Churdchon¹, Surarong Chinwong¹, Arintaya Phommintikul², Dujrudee Chinwong¹, Voratima Silavanich^{1*}

IJPS, 2020; 16(4) : 68-78

Received: 3 August 2020

Revised: 31 August 2020

Accepted: 8 September 2020

This research has the objective to evaluate clinical outcomes in terms of effectiveness and safety of using ticagrelor compared with clopidogrel for 1 year among acute coronary syndrome patients. **Method:** A retrospective cohort study was conducted among patients with acute coronary syndrome received ticagrelor or clopidogrel together with aspirin, admitted at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital between 1 January 2017 and 31 December 2017. Data of patients were collected from medical records of patients admitted at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. **Results:** A total of 205 patients' fulfilled with inclusion criteria were included in the analysis: 99 patients (21 women, mean age 63.9 ± 10.5 years) used ticagrelor and 106 patients (38 women, mean age 66.8 ± 11.9 years) used clopidogrel. The primary efficacy endpoint, a composite outcome of major adverse cardiovascular outcome (MACE) including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke, occurred in 2 patients: 1 in patient used ticagrelor and 1 in clopidogrel. For the primary safety endpoints (bleeding and dyspnea), patients used ticagrelor and clopidogrel did not differ in bleedings, 10 patients in ticagrelor and 7 clopidogrel, p -value=0.450, but ticagrelor group was associated with a higher rate of dyspnea significantly (10.0% and 2.0% respectively, p -value 0.016). **Conclusion:** Among patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel for 1 year follow-up, the two groups did not differ in MACE and safety outcome of bleeding, but their safety outcome of dyspnea was higher in those used ticagrelor than those used clopidogrel that should be pay more attention.

Keywords: acute coronary syndrome, effectiveness, safety, retrospective study, ticagrelor, clopidogrel

บทนำ

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) มีอัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตสูง (Srimahachota S *et al.*, 2007) ผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันนั้นแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ คือ กลุ่มผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดที่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ST elevation acute coronary syndrome, STE-ACS) และกลุ่มผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดที่ไม่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Non-ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI) ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้ยังแบ่งย่อยออกเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) และภาวะเจ็บแน่นหน้าอกไม่คงที่ (unstable angina, UA) โดยตามแนวเวชปฏิบัติ ของ European Society of Cardiology (ESC) (Levine GN *et al.*, 2016) และ American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (Valgimigli M *et al.*, 2018) ซึ่งมีการปรับปรุงให้ทันสมัยได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน (dual-antiplatelet therapy, DAPT) สำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันว่าควรเลือกใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดที่สามารถยับยั้งเกล็ดเลือดได้สูง คือ ticagrelor ร่วมกับ aspirin หรือ prasugrel ร่วมกับ aspirin หากไม่มีข้อห้ามของการใช้ยา และอาจพิจารณาใช้ clopidogrel ร่วมกับ aspirin กรณีที่ไม่สามารถใช้ ticagrelor หรือ prasugrel ได้

ยา clopidogrel เป็นยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดแบบผันกลับไม่ได้ โดยจัดเป็นสารตั้งต้นที่ยังไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ต้องอาศัยเอนไซม์ CYP2C19 ในการเปลี่ยนเป็นสารที่ออกฤทธิ์ ซึ่งเอนไซม์ CYP2C19 เป็นเอนไซม์ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรม (Roffi M *et al.*, 2016) ในผู้ป่วยที่เป็น poor metabolizer ต่อ CYP2C19 การทำงานของ CYP2C19 จะน้อยกว่าปกติ ทำให้เกิดสารที่ออกฤทธิ์ได้น้อยลง มีผลให้ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้น้อยลง และอาจเพิ่มอัตราการเกิดภาวะผิดปกติทางหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น (Sanguh K *et al.*, 2010) ส่วนยา ticagrelor เป็นยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitor (Serebruany VL *et al.*, 2012) ออกฤทธิ์โดยตรงและผันกลับได้ นอกจากนี้ยา ticagrelor ยังออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับของเกล็ดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพและเร็วกว่ายา clopidogrel ในการศึกษา Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

(PLATO) พบว่ายา ticagrelor มีประสิทธิภาพดีกว่ายา clopidogrel ในการลดผลลัพธ์หลักรวม คือ การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคของหลอดเลือด (death from vascular causes) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (non-fatal myocardial infarction) หรือโรคหลอดเลือดสมอง (non-fatal stroke) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าทั้งยา clopidogrel และยา ticagrelor ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดภาวะเลือดออก อย่างไรก็ตามพบการเกิดอาการหายใจลำบาก และการเพิ่มขึ้นของกรดยูริกได้มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel (Wallentin L *et al.*, 2009) สำหรับยา prasugrel จัดเป็นยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors เช่นกัน ซึ่งยา prasugrel มีประสิทธิภาพมากกว่ายา clopidogrel แต่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกสูงกว่ายา clopidogrel นอกจากนั้นแล้วยา prasugrel มีข้อจำกัดในการใช้หลายประการ คือ สามารถใช้ในผู้ป่วยที่ทำการรักษาผ่านสายสวนและเห็นพยาธิสภาพของหลอดเลือดโคโรนารีแล้วเท่านั้น ต้องไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors มาก่อน (Roffi M *et al.*, 2016) (Wiviott SD *et al.*, 2007) ซึ่งบริบทการรักษาของประเทศไทยนั้นผู้ป่วยมักได้รับยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors มาก่อนที่จะส่งต่อผู้ป่วยมาโรงพยาบาลที่สามารถรักษาผ่านสายสวนได้ อีกทั้งยา prasugrel ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติของการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง และยังเป็นยาที่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย ในขณะที่ clopidogrel และ ticagrelor อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย จากที่ได้กล่าวไปข้างต้นจึงทำให้ยา prasugrel มีข้อจำกัดในการเข้าถึง และไม่ได้รับการใช้อย่างแพร่หลายเท่ากับยา clopidogrel และยา ticagrelor ดังนั้นในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้ทำวิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา clopidogrel และยา ticagrelor ในบริบทของประเทศไทย

ก่อนหน้านี้มีงานวิจัยในประเทศไทย Thai Registry in Acute Coronary Syndrome (TRACS) (Srimahachota S *et al.*, 2007) ซึ่งศึกษาข้อมูลเชิงพรรณนาเกี่ยวกับลักษณะของประชากร การใช้ยา ผลลัพธ์ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยติดตามอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน 2,007 คน พบว่า ผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 4.8 และการเสียชีวิตที่ 6 เดือน และ 12 เดือน ร้อยละ 14.1 และ ร้อยละ 17.7 ตามลำดับ เกิดโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 1.2 ภาวะเลือดออกร้อยละ 4.4 ซึ่งไม่สามารถบอกได้ว่าผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นมาจากการรักษาด้วยยา



ด้านเกล็ดเลือดชนิดใดเนื่องจากไม่ได้แยกชนิดของยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors ทั้งนี้มีงานวิจัยเกี่ยวกับการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการใช้ยา ticagrelor ในระยะยาวของผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ทำเปรียบเทียบกับยา clopidogrel ทั้งแบบต้นแบบและแบบแบรนด์ โดยนำข้อมูลการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันจากการศึกษา PLATO มาใช้ในการวิเคราะห์ มีข้อสรุปว่าการใช้ยา ticagrelor มีความคุ้มค่าในการรักษาเมื่อเทียบกับยา clopidogrel แบบแบรนด์แต่ไม่ได้มีผลเปรียบเทียบในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Yamwong S *et al.*, 2014) จะเห็นว่าในประเทศไทยงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในขณะนี้ยังมีอยู่จำกัด อีกทั้งการศึกษา PLATO ซึ่งทำให้ ticagrelor ถูกระบุให้เลือกใช้ก่อน clopidogrel ในแนวเวชปฏิบัตินั้นมีอาสาสมัครชาวเอเชียเพียงร้อยละ 5.6 จากอาสาสมัครทั้งหมด (Wallentin L *et al.*, 2009) รวมถึงการดำเนินการรักษาโดยมีการกำหนดขั้นตอนที่เข้มงวดอาจไม่สามารถสะท้อนผลของการใช้ยาในลักษณะตามบริบทของการรักษาที่แท้จริงในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันของประเทศไทยได้ ดังนั้น ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ticagrelor กับยา clopidogrel ที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษา: เป็นงานวิจัยแบบ retrospective cohort study โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง 1 ปี จากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มารักษาตัวในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง: ประชากรในการศึกษา คือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในปี 2560 ส่วนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา คือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในปี 2560 ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2560 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา ได้แก่ 1) เป็นผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2) ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel หรือร่วมกับยา ticagrelor 3) อายุ ≥ 18 ปี ส่วนเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีบันทึกข้อมูลเวชระเบียนไม่ครบ 3 เดือน หรือมีข้อมูลไม่ครบถ้วน

- 2) ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนยาไปใช้ตัวอื่นที่นอกเหนือจากยา clopidogrel หรือยา ticagrelor ในระหว่างการรักษาใน 1 ปี
- 3) เป็นหญิงตั้งครรภ์

ผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา ticagrelor และ clopidogrel ของการศึกษานี้แบ่งออกเป็น 2 ส่วนคือ 1) ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของการรักษา โดยวัดผลลัพธ์ เป็นผลลัพธ์รวมทางด้านหัวใจและหลอดเลือด ประกอบด้วย การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (non-fatal myocardial infarction) หรือ โรคหลอดเลือดสมอง (non-fatal stroke) 2) ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออก และ อาการหายใจลำบาก โดยผู้ป่วยแต่ละคนถูกติดตามผลลัพธ์ดังกล่าวนับจากวันที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จนถึงวันที่มีการเกิดผลลัพธ์ดังกล่าวครั้งแรกหรือจนครบหนึ่งปี ซึ่งการติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกนั้นได้จากข้อมูลที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวม คือ แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล ที่มีการประเมินความถูกต้องเชิงเนื้อหา (content validity) โดยอาจารย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีการเก็บข้อมูลดังนี้ 1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ น้ำหนักส่วนสูง ดัชนีมวลกาย วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจ (เช่น การสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง และโรคเบาหวาน) ประวัติการเจ็บป่วย (เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีเลือดออกในสมอง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย โรคไตบกพร่องเรื้อรัง มีประวัติอาการหายใจลำบาก โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง โรคหอบหืด โรคเกาต์) หัตถการรักษาลดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวนในครั้งแรกที่เริ่มรับยาต้านเกล็ดเลือด 2) ข้อมูลการได้รับยาของผู้ป่วยได้แก่ยาต่อไปนี้ aspirin, beta-blockers, statins, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors หรือ angiotensin-II-receptor blockers (ARBs), isosorbide dinitrate, calcium channel blockers (CCBs) และ proton-pump inhibitors (PPIs) 3) ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ Inhibitors

จริยธรรมการวิจัย: การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เลขที่ NONE-2561-05372

สถิติ และการวิเคราะห์ข้อมูล: วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA version 14.0 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา นำเสนอผลตัวแปรจำแนกกลุ่ม ในรูปแบบจำนวน ความถี่ ร้อยละ ส่วนตัวแปรที่มีค่าต่อเนื่องนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD) หรือ ค่ามัธยฐาน และพิสัยควอไทล์ (median, IQR) และใช้สถิติเชิงอนุมาน โดยใช้สถิติ Fisher's exact test เปรียบเทียบตัวแปรจำแนกกลุ่มระหว่างผู้ให้ยาทั้งสองกลุ่ม และสถิติ independent t-test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างสองกลุ่ม เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา ticagrelor กับยา clopidogrel โดยใช้ risk ratio (RR) และปรับด้วยตัวแปรกวนที่สำคัญ (adjusted RR) กำหนดระดับนัยสำคัญ p-value <0.05 แบบ two-tailed

ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษาทั้งสิ้น 205 คน เป็นผู้ที่ได้รับยา ticagrelor 99 ราย และ clopidogrel 106 ราย พบกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา ticagrelor เป็นเพศหญิง

จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 21.2) และ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ clopidogrel เป็นเพศหญิง 38 ราย (ร้อยละ 35.8) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.030) และในกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor มีผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 15.0) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 26.7) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.030) นอกจากนั้นแล้วพบว่าประเภทของภาวะหัวใจขาดเลือดแตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor ส่วนใหญ่มีภาวะหัวใจขาดเลือดที่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 55 ราย (ร้อยละ 55.6) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ส่วนใหญ่ พบมีภาวะหัวใจขาดเลือดที่ไม่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 67 ราย (ร้อยละ 63.2) โดยข้อมูลด้านอื่นๆ ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม เช่น ดัชนีมวลกาย ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ประวัติความเจ็บป่วย รวมทั้งการเปิดหลอดเลือดด้วยการรักษาผ่านสายสวน ไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำแนกตามกลุ่มที่ได้รับยา (n=205)

ลักษณะ	Ticagrelor n=99	Clopidogrel n=106	p-value
เพศหญิง -- จำนวน (ร้อยละ)	21 (21.2)	38 (35.8)	0.030
อายุ – ค่าเฉลี่ย±SD	63.9±10.5	66.8±11.9	0.063
อายุ ≥ 75 ปี -- จำนวน (ร้อยละ)	15 (15.0)	28 (26.7)	0.030
น้ำหนัก -- ค่าเฉลี่ย±SD	62.8±12.4	62.3±12.8	0.831
น้ำหนัก < 60 กิโลกรัม -- จำนวน (ร้อยละ)	44 (44.4)	44 (41.5)	0.675
ดัชนีมวลกาย – ค่าเฉลี่ย±SD	27.5±6.7	26.6±4.5	0.285
ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด -- จำนวน (ร้อยละ)			
สูบบุหรี่			
ไม่เคยสูบ	40 (40.4)	49 (46.2)	0.562
สูบบุหรี่	18 (18.2)	21 (19.8)	
เคยสูบแต่เลิกแล้ว	41 (41.4)	36 (34.0)	
โรคความดันโลหิตสูง	70 (70.7)	84 (79.3)	0.196
โรคไขมันในเลือดสูง	63 (63.6)	62 (58.5)	0.476
โรคเบาหวาน	36 (36.4)	40 (37.7)	0.885

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำแนกตามกลุ่มที่ได้รับยา (n=205) (ต่อ)

ลักษณะ	Ticagrelor n=99	Clopidogrel n=106	p-value
ประวัติการเจ็บป่วย -- จำนวน (ร้อยละ)			
ภาวะหัวใจล้มเหลว	12 (12.1)	16 (15.1)	0.550
โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีเลือดออกในสมอง	1 (1.0)	1 (1.0)	1.000
โรคหลอดเลือดส่วนปลาย	0 (0.0)	0 (0.0)	-
โรคไตบกพร่องเรื้อรัง	15 (15.1)	28 (26.4)	0.059
โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง	3 (3.0)	2 (1.9)	0.674
โรคหอบหืด	2 (2.0)	3 (2.8)	1.000
โรคเกาต์	6 (6.1)	14 (13.2)	0.102
ประเภทของ ACS -- จำนวน (ร้อยละ)			
STE-ACS	55 (55.6)	39 (36.8)	0.008
NSTE-ACS	44 (44.4)	67 (63.2)	
การเปิดหลอดเลือดหัวใจด้วยการรักษาผ่านสายสวน (PCI)	64 (64.6)	65 (61.3)	0.756

ตัวย่อ ACS, acute coronary syndrome; STE-ACS, ST elevation acute coronary syndrome; Non-ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS; PCI, percutaneous coronary intervention

สำหรับเวลาการใช้ยาของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มที่ได้รับยาของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มที่ได้รับยา พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาในกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor คือ 10.5 เดือน และกลุ่ม clopidogrel 10.4 เดือน สำหรับยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับยา aspirin และส่วนใหญ่มีการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers, statins, ACE inhibitors หรือ ARBs และ PPIs ซึ่งมีความเหมาะสมแล้ว สำหรับยาอื่นๆ ผู้ป่วยได้รับตามข้อบ่งใช้และสภาวะโรค ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อติดตามผลลัพธ์รวมทางประสิทธิภาพ ซึ่งประกอบด้วย การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ โรคหลอดเลือดสมอง พบว่า เกิดผลลัพธ์รวมทางประสิทธิภาพทั้งหมด 2 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.01) เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.94) โดยผลลัพธ์ที่พบคือ การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ซึ่งเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นพบในวันที่ 363 วัน และ 257 วัน หลังจากที่ได้รับ ticagrelor และ clopidogrel ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3 ในขณะที่เมื่อติดตามผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของการได้รับยาทั้งสองกลุ่ม พบว่า การเกิดภาวะเลือดออก พบในกลุ่มที่

ได้รับยา ticagrelor 10 ราย (ร้อยละ 10.0) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel 7 ราย (ร้อยละ 6.7) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.450) ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ticagrelor เกิดอาการหายใจลำบากเป็น 8.84 เท่าของกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel (adjusted RR 8.84; 95% CI, 2.05-38.14, p=0.003 เมื่อปรับด้วยเพศ อายุ ชนิดของภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและการได้รับยา beta-blockers, ACE inhibitors และ CCBs ที่แตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม ส่วนการเกิดอาการหายใจลำบาก พบในผู้ป่วยที่ได้รับ ticagrelor 10 ราย (ร้อยละ 10.10) ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel 2 ราย (ร้อยละ 1.89) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.016) ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ticagrelor เกิดอาการหายใจลำบากเป็น 8.84 เท่าของกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel (adjusted RR 8.84; 95% CI, 2.05-38.14, p=0.003 เมื่อปรับด้วยเพศ อายุ ชนิดของภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและการได้รับยา beta-blockers, ACE inhibitors และ CCBs ที่แตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม) และแสดงจำนวนของผู้ที่เกิดผลลัพธ์ตามช่วงเวลาต่าง ๆ แยกตามกลุ่มผู้ที่ได้ยา ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 2 ข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย (n=205)

ลักษณะ	Ticagrelor* (n=99)	Clopidogrel* (n=106)	p-value
เวลาการใช้ยา (เดือน)			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	10.5 $\pm$ 2.6	10.4 $\pm$ 2.8	0.889
มัธยฐาน (IQR)	12.0 (10,12)	12 (10.3,12)	0.580
การหยุดใช้ยาภายในระยะเวลา 1 ปี -- จำนวน (ร้อยละ)			
ขาดการติดตาม	26 (26.0)	34 (32.4)	0.321
หยุดใช้จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา – เกิดอาการหายใจลำบาก	3 (4.0)	1 (0.9)	
ยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับ -- จำนวน (ร้อยละ)			
Aspirin	99 (100.0)	106 (100.0)	-
ACE inhibitors	60 (60.6)	49 (46.2)	0.050
Angiotensin-II-receptor blockers	10 (10.1)	13 (12.3)	0.664
Beta-blockers	91 (91.9)	86 (81.1)	0.027
Calcium channel blockers	8 (8.1)	29 (27.4)	<0.001
Statins	98 (99.0)	103 (97.2)	0.622
Isosorbide dinitrate	46 (46.5)	60 (56.6)	0.163
Proton-pump inhibitors	79 (79.8)	82 (77.4)	0.735

*ผู้ป่วยได้รับยาต้านเกล็ดเลือดขนาดสูง (loading dose) ในครั้งแรก และขนาดระยะยาวตามขนาดมาตรฐานตามคำแนะนำของเวชปฏิบัติ
ตัวย่อ ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทางประสิทธิภาพของการใช้ยา ticagrelor เทียบกับ clopidogrel หลังติดตามครบ 1 ปี (n=205)

ผลลัพธ์	Ticagrelor (n=99)	Clopidogrel (n=106)	p-value
ประสิทธิภาพจากการใช้ยา (อย่างใดอย่างหนึ่ง) -- จำนวน/จำนวนทั้งหมด (ร้อยละ)			
การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ โรคหลอดเลือดสมอง	1 (1.01)	1 (0.94)	1.000
การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	0 (0.0)	0 (0.0)	
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย	1 (1.01)	1 (0.94)	
โรคหลอดเลือดสมอง	0 (0.0)	0 (0.0)	
วันที่เกิดเหตุการณ์	วันที่ 363	วันที่ 257	

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ทางความปลอดภัยของการใช้ยา ticagrelor เทียบกับ clopidogrel หลังติดตามครบ 1 ปี (n=205)

ผลลัพธ์	Ticagrelor (n=99)	Clopidogrel (n=106)	p-value
ภาวะเลือดออก	10 (10.0)	7 (6.7)	0.450
ระยะเวลาเกิดอาการหลังได้รับยา -- จำนวน/จำนวนทั้งหมด (ร้อยละ)			
≤ 1 เดือน	3 (3.0)	0 (0.0)	
> 1 เดือน ถึง ≤3 เดือน	3 (3.0)	3 (2.8)	
> 3 เดือน ถึง ≤6 เดือน	0 (0.0)	0 (0.0)	
> 6 เดือน ถึง ≤9 เดือน	1 (1.0)	0 (0.0)	
> 9 เดือน ถึง ≤12 เดือน	3 (3.0)	4 (3.8)	
อาการหายใจลำบาก	10 (10.10)	2 (1.89)	0.016
ระยะเวลาเกิดอาการหลังได้รับยา -- จำนวน/จำนวนทั้งหมด (ร้อยละ)			
≤ 1 เดือน	2 (2.0)	0 (0.0)	
> 1 เดือน ถึง ≤3 เดือน	1 (1.0)	1 (0.94)	
> 3 เดือน ถึง ≤6 เดือน	2 (2.0)	0 (0.0)	
> 6 เดือน ถึง ≤9 เดือน	3 (3.03)	1 (0.94)	
> 9 เดือน ถึง ≤12 เดือน	2 (2.0)	0 (0.0)	

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ticagrelor เทียบกับยา clopidogrel ที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่เป็นเวลา 1 ปีนับตั้งแต่ได้รับยา โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ามารักษาทันทีในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2560 ที่ได้รับยาเป็นครั้งแรก ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าการศึกษาแบ่งเป็น ticagrelor 99 ราย และ clopidogrel 106 ราย

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา ticagrelor กับ clopidogrel

ผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor เกิดการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ โรคหลอดเลือดสมองจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.01) พบจำนวนเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel ซึ่งเกิดผลลัพธ์เหล่านี้จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.94) โดยผลลัพธ์ที่เกิดคือโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย เมื่อเปรียบเทียบผลจาก การศึกษา PLATO (Wallentin L *et al.*, 2009) ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพ

ของการใช้ยาด้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา ticagrelor และ clopidogrel เกิดผลลัพธ์หลัก (การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมอง) ร้อยละ 9.8 และ 11.7 ตามลำดับ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) โดยผลลัพธ์ของงานวิจัยนี้แตกต่างจากการศึกษา PLATO ประการแรกผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้มีจำนวนน้อยจึงทำให้ไม่พบการเกิดผลลัพธ์มากนัก ประการที่สองงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่เก็บข้อมูลจากแหล่งเดียว หากผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพแต่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่นจะไม่มีการบินทักข้อมูลลงในเวชระเบียน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้พบผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพได้น้อยกว่าความเป็นจริง ประการที่สาม ลักษณะผู้ป่วยในงานวิจัยนี้และงานวิจัยอื่นมีความแตกต่างกัน เช่น ในงานวิจัยนี้มีร้อยละของผู้ที่สูบบุหรี่เพียงร้อยละ 18 ถึง 20 ในแต่ละกลุ่มซึ่งมีสัดส่วนน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษา PLATO (Wallentin L *et al.*, 2009) พบผู้ที่สูบบุหรี่ร้อยละ 36.0 ถึง 35.7 สำหรับโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดและหัวใจ เช่น ความดันโลหิตสูง

และไขมันสูงพบว่าในงานวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงพอๆ กับในการศึกษา PLATO แต่จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่มีไขมันสูงมีมากกว่า และจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ลักษณะดังกล่าวเป็นเพียงโรคร่วม ไม่ได้แสดงถึงการควบคุมโรคร่วมได้ดีหรือไม่ อีกทั้งไม่ได้เก็บข้อมูลอื่นๆ ที่อาจจะส่งผลต่อผลลัพธ์ทางประสิทธิภาพ เช่น ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาผ่านสายสวน ระดับความรุนแรงของไตวายเรื้อรัง และแม้ว่าผู้ป่วยในงานวิจัยนี้จะได้รับการรักษาที่เหมาะสมตามแนวเวชปฏิบัติสอดคล้องกับการศึกษา PLATO อย่างไรก็ตาม เนื่องจากรูปแบบการศึกษาเป็นแบบย้อนหลัง จึงไม่อาจจะไปถึงความร่วมมือในการให้ยาของผู้ป่วยได้ จากเหตุผลทุกประการที่ได้กล่าวไปข้างต้นจึงอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้พบการเกิดผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพน้อยกว่าในการศึกษา PLATO เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลจากบริบทของสถานการณ์จริงซึ่งรูปแบบการศึกษาจะคล้ายคลึงกับงานวิจัยนี้ โดยศึกษาการให้ยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ พบว่า ticagrelor ลดอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี (Vercellino M *et al.*, 2007) และที่ 2.7 ปี (Hee L *et al.*, 2019) เมื่อเทียบกับ clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวต่างจากงานวิจัยนี้ อาจเนื่องมาจากการรวบรวมข้อมูลของงานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่เข้ารับการรักษาในช่วงเวลา 1 ปี ในโรงพยาบาลแห่งเดียว ในขณะที่งานวิจัยอื่นๆ ใช้เวลารวบรวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างประมาณ 2-3 ปี ทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก และอาจเห็นผลลัพธ์ในการศึกษาได้ชัดเจนกว่า อีกทั้งลักษณะกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยดังกล่าวศึกษาเฉพาะผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดที่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ซึ่งต่างจากงานวิจัยนี้ที่รวบรวมผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดที่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ รวมทั้งผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดที่ไม่มีการยกขึ้นของช่วง ST ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ จากการที่ลักษณะผู้ป่วยต่างกัน ส่งผลให้ความเสี่ยงของภาวะหัวใจขาดเลือดต่างกันอาจทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างกันได้

ข้อสังเกตในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ทางประสิทธิภาพอาจมีความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดสูงกว่าผู้ป่วยรายอื่นๆ โดยในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ ticagrelor แล้วเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ พบว่าระดับ LDL cholesterol (LDL-C) ตั้งต้นค่อนข้างสูงมาก (LDL-C 193 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และแม้ได้รับยา atorvastatin 40 มิลลิกรัม ซึ่งจัดเป็นยาลดไขมันกลุ่ม high intensity statin ระดับ LDL-C

ยังสูงเกินเป้าหมาย แพทย์จึงพิจารณาเพิ่มยา ezetimibe 10 มิลลิกรัม ทำให้สามารถลดระดับ LDL-C ลงมาได้ (LDL-C เหลือ 101 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) อย่างไรก็ตามระดับ LDL-C ก็ยังไม่ได้ตามเป้าหมายในแนวเวชปฏิบัติกำหนดไว้สำหรับผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) (Ibanez B *et al.*, 2018) ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel พบว่าเส้นเลือดหัวใจโคโรนารีของผู้ป่วยรายนี้มีพยาธิสภาพการอุดตันของเส้นเลือดหัวใจโคโรนารีทั้งสามเส้น (triple vessel disease) โดยเส้นเลือด left anterior descending artery (LAD) ส่วนต้นอุดตันร้อยละ 90 ส่วนกลางอุดตัน ร้อยละ 80 และมีแขนง first diagonal branch (DG1) อุดตัน ร้อยละ 80 เส้นเลือด left circumflex coronary artery (LCx) ส่วนต้น และส่วนปลายอุดตัน ร้อยละ 99 และมีแขนง second diagonal branch (DG2) อุดตัน ร้อยละ 80 และเส้นเลือด right coronary artery (RCA) ส่วนกลางอุดตัน ร้อยละ 90 และส่วนปลายมีการฉีกขาดของหลอดเลือด (dissection) จึงได้รับการเปิดหลอดเลือดโคโรนารีผ่านทางสายสวนและทำบอลลูน (plain old balloon angiography, POBA) ที่เส้นเลือด LCx ส่วนปลาย อย่างไรก็ตามผลการเปิดหลอดเลือดไม่ประสบผลสำเร็จ (เส้นเลือดยังอุดตัน ร้อยละ 90) และใส่ขดลวดโลหะที่แขนง DG2 ซึ่งเปิดหลอดเลือดได้ดี โดยมีแผนจะทำการรักษาผ่านสายสวนอีกครั้งที่เส้นเลือด LAD และ RCA อย่างไรก็ตามเนื่องจากตรวจพบมะเร็งที่บริเวณเพดานอ่อน (soft palate) ในปาก แพทย์จึงวางแผนจะทำการฉายแสงและให้ยาเคมีบำบัด และชลอการทำการรักษาผ่านสายสวนไปก่อน ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงถือเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทางหลอดเลือดหัวใจสูงมาก เนื่องจากยังไม่ได้รับการแก้ไข หรือเปิดหลอดเลือดอย่างสมบูรณ์เลยทำให้เกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดซ้ำได้

เปรียบเทียบความปลอดภัยของยา ticagrelor กับ clopidogrel

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยเกี่ยวกับภาวะเลือดออกในงานวิจัยนี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor และ clopidogrel เกิดผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยเกี่ยวกับภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 10.0 และ 6.7 ตามลำดับ โดยข้อมูลการเกิดเลือดออกสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาทั้งจากการศึกษา PLATO (Wallentin L *et al.*, 2009) และจากงานวิจัยของ Hiatt WR (Hiatt WR *et al.*, 2017) คือ ร้อยละการเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับ



เกณฑ์การแบ่งประเภทของเลือดออกในแต่ละการศึกษาอาจจะมี การให้คำนิยามแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาบ้างแล้วแต่ ข้อกำหนดของแต่ละการศึกษา อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่า สัดส่วนของผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ที่เกิดภาวะเลือดออกมีอัตราการ เกิดน้อยกว่างานวิจัยอื่น อาจมาจากหลายสาเหตุ เช่น ผู้ป่วยที่ เข้าร่วมงานวิจัยมีน้อยกว่างานวิจัยอื่น ผู้ป่วยอาจจะเกิดภาวะ เลือดออกที่รุนแรงแต่ไม่ได้กลับเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ เก็บข้อมูล ผู้ป่วยไม่รายงานภาวะเลือดออกแก่บุคลากรทาง การแพทย์เนื่องจากมีอาการไม่รุนแรง จึงไม่ได้มีการบันทึกข้อมูล ไว้ในเวชระเบียน ข้อสังเกตอีกประการเนื่องจากผู้ป่วยใน งานวิจัยนี้ ประมาณร้อยละ 80 ได้รับยากลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการ เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาต้านเกล็ด เล็ดร่วมกัน ในขณะที่การศึกษา PLATO (Wallentin L *et al.*, 2009) ร้อยละของการใช้ PPIs มีเพียงร้อยละ 45 ดังนั้น จึงอาจ เป็นสาเหตุที่ทำให้พบการเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่างานวิจัย อื่น

สำหรับผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยในด้านอาการ หายใจลำบากในงานวิจัยนี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor และ clopidogrel เกิดเหตุการณ์ร้อยละ 10.1 และ 1.89 ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor จะมีแนวโน้มเกิดได้ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.018) และการเกิดอาการหายใจลำบากที่เป็นสาเหตุ ทำให้หยุดใช้ยาเป็นร้อยละ 4.0 และ 0.9 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้อง กับข้อมูลจากการศึกษา PLATO (Wallentin L *et al.*, 2009) โดย พบการเกิดอาการหายใจลำบากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ticagrelor มากกว่า clopidogrel (ร้อยละ 13.8 เทียบกับ ร้อยละ 7.8 ตามลำดับ) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และยังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการหยุดใช้ยา ticagrelor มากกว่า clopidogrel นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาของ Hiatt WR (Hiatt WR *et al.*, 2017) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor และ clopidogrel เกิดอาการหายใจลำบากร้อยละ 4.8 และ 0.8 ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าผลลัพธ์ของการเกิดอาการหายใจ ลำบากสอดคล้องกับงานวิจัยอื่นๆ

ข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ คือ เป็นการรวบรวมข้อมูลแบบ ย้อนหลังจากเวชระเบียนทำให้ ข้อมูลบางส่วนที่ไม่ได้มีการ บันทึกไว้ในเวชระเบียนอาจไม่ครบถ้วน เช่น ข้อมูลเกี่ยวกับ ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของผู้ป่วย (อาการเหนื่อย หรือภาวะ เลือดออกชนิดเล็กน้อย) อาจทำให้ข้อมูลที่ได้ต่ำกว่าความเป็น จริง รวมทั้งไม่สามารถประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของ ผู้ป่วยจากเวชระเบียนได้ อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วยมาติดตาม การรักษาเป็นเวลา 1 ปี ก็อาจจะสะท้อนได้ส่วนหนึ่งว่าผู้ป่วยมี แนวโน้มที่จะสนใจมาติดตามการรักษาและน่าจะมีความร่วมมือที่

ดี ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประการคือ ผู้วิจัยไม่ได้เก็บข้อมูลบาง ประการที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยของผู้ป่วย เช่น จำนวนเส้นเลือดที่มีการอุดตัน จำนวนเส้นเลือดที่ได้รับการรักษาผ่านสายสวน ลักษณะและ จำนวนของขดลวดที่ใช้ในการทำหัตถการ อีกทั้งขาดข้อมูลใน ส่วนการได้รับยาละลายลิ่มเลือดซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ด้านความ ปลอดภัย รวมถึงข้อมูลการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ความ ตันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันสูง ที่อาจส่งผลกระทบต่อเกิด โรคหัวใจและหลอดเลือดได้ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ได้สะท้อน ให้เห็นถึงผลลัพธ์ทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ ยาสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันซึ่งรวบรวมตาม บริบทของการรักษาที่แท้จริง และหากจะมีงานวิจัยในภายหน้า อาจเพิ่มระยะเวลาในการเก็บข้อมูลเพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่าง จำนวนมากขึ้นและมีโอกาสพบผลลัพธ์ที่สนใจมากขึ้น

สรุปผลการศึกษา

จากการติดตามการใช้ยา ticagrelor และ clopidogrel ในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นเวลา 1 ปี พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา ticagrelor และ clopidogrel เกิดผลลัพธ์ด้าน ประสิทธิภาพ ได้แก่ การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและ หลอดเลือด หรือ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ โรคหลอดเลือด สมอง รวมทั้งการเกิดภาวะเลือดออก ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ ได้รับยาทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor พบ อาการหายใจลำบากสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้บริหารที่เกี่ยวข้องและเจ้าหน้าที่ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ในการอนุญาตและอำนวยความสะดวกในการเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วยเพื่อใช้ในการวิจัยครั้งนี้

References

- Hee L, Gibbs OJ, Assad JG, Sharma LD, Hopkins A, Juergens CP, et al. Real-world use of ticagrelor versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention-treated ST-elevation myocardial infarction patients: A single-center registry study. *J Saudi Heart Assoc* 2019; 31:151–60.
- Hiatt R, Fowkes R, Heizer G, Berger JS, Baumgartne I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *New Engl J Med* 2017; 376(1):32-40.

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-77.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016;134(10):e123-55.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
- Sanguh K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(7):463-5.
- Serebruany VL. Ticagrelor FDA approval issues revisited. *Cardiology* 2012;122(3):144-7.
- Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej S, Boonsom W, Veerakul G, Tresukosol D. Demographic, management practices and in-hospital outcomes of Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR): the difference from the Western world. *J Med Assoc Thai* 2007;90(Suppl 1):1-11.
- Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej S, Boonsom W, Veerakul G, Tresukosol D. Demographic, management practices and in-hospital outcomes of Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR): the difference from the Western world. *J Med Assoc Thai* 2007;90(Suppl 1):1-1.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39(3):213-60.
- Vercellino M, Sánchez FA, Boasi V, Perri D, Tacchi C, Secco GG, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in real-world patients with ST elevation myocardial infarction: 1-year results by propensity score analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 97.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
- Yamwong S, Permsuwan U, Tinmanee S, Sritara P. Long-term cost effectiveness of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes in Thailand. *Health Econ Rev* 2014;4(1):17.