

# การศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ในระยะยาวต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงในจังหวัดพิษณุโลก

ดวงกมล พูลพันธ์<sup>1\*</sup>, ปัทมวรรณ โกสุมา<sup>2</sup>, กมลพรรณ อินทร์น้อย<sup>3</sup>, วโรชา จาอินทร์

<sup>1</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

<sup>2</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

<sup>3</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

\* ติดต่อผู้พิมพ์: กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก โทรศัพท์ 055-270300 ต่อ 17215-6

อีเมล: jundy\_june@hotmail.com

## บทคัดย่อ

การศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ในระยะยาวต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงในจังหวัดพิษณุโลก

ดวงกมล พูลพันธ์<sup>1\*</sup>, ปัทมวรรณ โกสุมา<sup>2</sup>, กมลพรรณ อินทร์น้อย<sup>3</sup>, วโรชา จาอินทร์

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2563; 16(4) : 1-12

รับบทความ : 12 ธันวาคม 2562

แก้ไขบทความ: 17 มีนาคม 2563

ตอบรับ: 14 สิงหาคม 2563

ในปัจจุบัน แนวทางเวชปฏิบัติโรคหัวใจของประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรปยังมีความไม่ชัดเจนเรื่องของประโยชน์ในการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ซึ่งจากผลลัพธ์ของการศึกษาที่ผ่านมาได้มีการศึกษาถึงระยะเวลาการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ว่าสามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวไม่สอดคล้องกัน **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาว ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ซึ่งได้รับและไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและติดตามข้อมูลไปข้างหน้า คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในการเป็นภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งมีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ติดตามผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับกับไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers เป็นเวลา 2 ปี นับจากวันที่ออกจากโรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยใช้ Cox proportional hazards model ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ภายในระยะเวลา 2 ปีหลังจากถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ซึ่งได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก มีจำนวน 473 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers จำนวน 337 คน และ 136 คน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers มีจำนวนผู้เสียชีวิตจากทุกสาเหตุและเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers คิดเป็นร้อยละ 8.8 และร้อยละ 7.4 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 0.62, 95%CI 0.31 ถึง 1.24; p=0.172) **สรุปผลการศึกษา:** ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ที่ได้รับและไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**คำสำคัญ:** ยาในกลุ่ม beta-blockers, อัตราการเสียชีวิต, ผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%)



## Long-Term Effect of Beta-Blockers on Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Without Reduced Ejection Fraction in Phitsanulok

Duangkamon Poolpun<sup>1\*</sup>, Pattamawan Kosuma<sup>2</sup>, Kamonpan Innoi<sup>3</sup>, Warocha Ja-in<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy Division, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Phitsanulok Province, Thailand

<sup>2</sup> Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok Province, Thailand

<sup>3</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok Province, Thailand

\*Corresponding author: Pharmacy Division, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Phitsanulok Province, Thailand

Tel. 055-270300 Ext. 17215-6 E-mail: jundy\_june@hotmail.com

### Abstract

#### Long-Term Effect of Beta-Blockers on Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Without Reduced Ejection Fraction in Phitsanulok

Duangkamon Poolpun<sup>1\*</sup>, Pattamawan Kosuma<sup>2</sup>, Kamonpan Innoi<sup>3</sup>, Warocha Ja-in<sup>3</sup>

IJPS, 2020; 16(4): 1-12

Received: 12 December 2019

Revised: 17 March 2020

Accepted: 14 August 2020

Currently, the American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) and The European Society of Cardiology (ESC) guidelines remain unclear about the benefits of beta-blockers to reduce mortality among acute myocardial infarction (AMI) patients without reduced left ventricular ejection fraction (LVEF > 40%). Previous studies showed inconsistent results regarding the duration of benefits of using beta-blockers in AMI patients without reduced ejection fraction with LVEF > 40% to reduce major adverse cardiovascular events and mortality. **Objective:** This study aimed to assess the long-term effects of beta-blockers on mortality and major adverse cardiac events (MACE) in patients diagnosed with acute myocardial infarction without reduced left ventricular ejection fraction (LVEF > 40%). **Method:** This was a retrospective cohort study. Inclusion criteria were patients who had been firstly diagnosed with AMI and had LVEF > 40%, then they were divided into two groups including those prescribed beta-blockers at the time of discharge from hospital and those who were not. These two groups were followed up for 2 years. Data were obtained from the electronic medical record from Buddhachinaraj Hospital and Naresuan University Hospital. Cox proportional hazards model were used to estimate the effects of the primary outcome including death from any cause and MACE within 2 years after discharge. **Results:** A total of 473 patients with AMI and having LVEF > 40% were firstly diagnosed, 337 patients were prescribed with beta-blockers, 136 patients were not. It was shown that patients without beta-blockers had a higher rate of all-cause of death and MACE (8.8 percent) as compared to those with beta-blockers (7.4 percent). There were no statistically significant differences in all-cause death and MACE between the two groups observed (adjusted HR 0.62, 95%CI 0.31 to 1.24; p=0.172). **Conclusion:** Acute myocardial infarction patients without reduced left ventricular ejection fraction (LVEF > 40%) using beta-blockers and not using beta-blockers showed no significant differences in reducing all-cause of death and major adverse cardiac event.

**Keywords:** beta-blockers, mortality, acute myocardial infarction without reduced left ventricular ejection fraction



## บทนำ

โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) เป็นโรคไม่ติดต่อที่เรื้อรัง ซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของโลกและของประเทศไทย จากสถิติทั่วโลกขององค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2560 พบว่ามีผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง 32.4 ล้านคนต่อปี ซึ่งพบว่าผู้ที่รอดชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือดมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5 ต่อปี หรือเพิ่มอัตราการเสียชีวิต 6 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคหัวใจในอายุเท่าเทียมกัน (World Health Organization, 2017) สำหรับในประเทศไทยจากสถิติสาธารณสุขพบอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจากอัตรา 27.8 คนต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2557 เพิ่มขึ้นเป็น 39.4 คนต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2561 ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 4 ของประเทศไทย (Bureau of policy and strategy, 2018)

แนวทางเวชปฏิบัติ American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) และ The European Society of Cardiology (ESC) ได้แนะนำให้ใช้ dual-antiplatelets ร่วมกับยาในกลุ่ม beta-blockers ยาในกลุ่ม angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs) และยาในกลุ่ม statins ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันทุกรายในระยะยาว เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST-elevation แนวทางเวชปฏิบัติ ACC/AHA 2013 และ ESC 2017 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยทุกรายภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเกิดอาการและหลังจากออกจากโรงพยาบาลหากไม่มีข้อห้ามใช้ (O'Gara *et al.*, 2013; Ibanez *et al.*, 2017) ส่วนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด non ST-elevation แนวทางเวชปฏิบัติ ACC/AHA 2014 และ ESC 2015 ได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้เช่นเดียวกัน (Amsterdam *et al.*, 2014; Roffi *et al.*, 2016) โดย AHA/ACCF secondary prevention guidelines 2011 แนะนำให้ใช้ยาเป็นระยะเวลา 3 ปี (Smith *et al.*, 2011) และมีการศึกษาที่ยืนยันว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (reduced left ventricular ejection fraction: LVEF  $\leq$  40%) จากแนวทางเวชปฏิบัติที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (LVEF > 40%) นั้นยังไม่มีหลักฐานและไม่มีการเก็บข้อมูลในประเทศไทยเกี่ยวกับการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนรวมทั้งการศึกษาถึงประโยชน์ในการใช้ระยะยาว

ปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม beta-blockers ในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันร่วมกับการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (preserved systolic function) หรือไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย การศึกษาของ Choo และคณะ และ Konishi และคณะ ทำการติดตามผู้ป่วยระยะยาวเป็นเวลา 3 ปี และ 4.7 ปี ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.63 และ 0.40 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (Choo *et al.*, 2014; Konishi *et al.*, 2016) และการศึกษาของ Puymirat และคณะ ทำการติดตามในระยะสั้นซึ่งทำการติดตามเป็นระยะเวลา 30 วัน ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.46 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Puymirat *et al.*, 2016) โดยผลการศึกษาที่ได้นั้นแตกต่างจากการศึกษาของ Puymirat และคณะ Dondo และคณะ และ Ozasa และคณะ ที่ทำการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6 เดือน 12 เดือน 1 ปี และ 5 ปี ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Puymirat *et al.*, 2016; Dondo *et al.*, 2017; Ozasa *et al.*, 2010)

เนื่องจากแนวทางเวชปฏิบัติ ACC/AHA และ ESC ไม่ได้กล่าวถึงประโยชน์จากการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ในระยะยาวต่อการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ไว้อย่างชัดเจน อีกทั้งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลการศึกษาที่ได้มีความแตกต่างกันในเรื่องระยะเวลาของการได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers และยังไม่มีการศึกษาที่ทำในประเทศไทย ทางผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลจากการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ในระยะยาวต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ในจังหวัดพิษณุโลก

ในงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ซึ่งได้รับและไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers

## วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและติดตามข้อมูลไปข้างหน้า (retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นครั้งแรก จากระหัส ICD-10: I21 และมี LVEF > 40% หรือไม่มีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมในมนุษย์ของโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก IRB No. 141/60 และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จำนวนกลุ่มตัวอย่างได้จากการคำนวณโดยอ้างอิงผลจากการศึกษาของ Puymirat และคณะ (Puymirat *et al.*, 2016) โดยพบว่าจำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการในการศึกษานี้คือกลุ่มละ 428 คน และเพื่อป้องกันการสูญเสียข้อมูลระหว่างการติดตามจึงเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มละ 10 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะเท่ากับ 470 คน

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา ได้แก่ 1. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และ 2. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ทำการศึกษาและได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นครั้งแรก (ICD-10: I21) และมีค่า LVEF > 40% หรือไม่มีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยยา กลุ่ม beta-blockers ได้แก่ ยา atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, propranolol

- การได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers หมายถึง การได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers ที่มีอยู่ในโรงพยาบาลและหลังจากออกจากโรงพยาบาลจนกระทั่งมีการเปลี่ยนแผนการรักษา ภายใน 2 ปี

- การไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers หมายถึง การไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers ที่มีอยู่ในโรงพยาบาลและหลังจากออกจากโรงพยาบาล

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา ได้แก่ 1. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจล้มเหลว 2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers ก่อนเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นครั้งแรก 3. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ได้แก่ ผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม beta-blockers และผู้ป่วยโรคหืด 4. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตก่อนออกจากโรงพยาบาล 5. ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อไปรับยาที่โรงพยาบาลอื่นหลังจากออกจากโรงพยาบาลโดยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers จากโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา และ 6. ผู้ป่วยที่นัดมาเพื่อทำหัตถการ PCI/CABG ดังรูปที่ 1

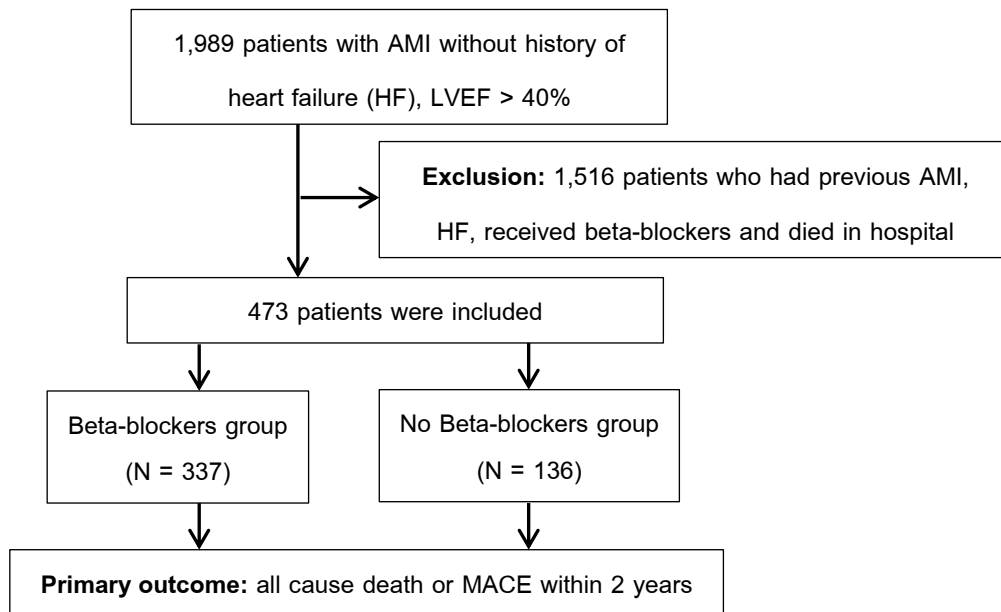
สำหรับผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าการศึกษาจะถูกติดตามการใช้ยาเป็นระยะเวลา 2 ปีหลังจากออกจากโรงพยาบาล โดยมีการติดตามผลลัพธ์ของการศึกษา คือ การเสียชีวิต และการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (major adverse cardiac events: MACE) ได้แก่ 1. การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังจากเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำ (recurrent myocardial infarction) และ 2. การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังจากเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure hospitalization)

### การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของโรคหัวใจขาดเลือด (STEMI หรือ NSTEMI) ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) ผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) อาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว ปัจจัยเสี่ยงของการเป็นโรคหัวใจ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจ สัญญาณชีพขณะแรกรับ (vital sign at admission) อัตราการกรองของไต (eGFR) และยาที่ได้รับระหว่างนอนโรงพยาบาล และเมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล สำหรับการเก็บข้อมูลผลลัพธ์ทำโดยติดตามระยะเวลาการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ที่ผู้ป่วยได้รับหลังจากออกจากโรงพยาบาล ข้อมูลการกลับเข้ารับรักษาตัวที่โรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำ ภาวะหัวใจล้มเหลว และข้อมูลการเสียชีวิต ติดตามการเกิดผลลัพธ์เป็นระยะเวลา 2 ปี โดยข้อมูลทั้งหมดเก็บจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในจากโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาล

มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก และข้อมูลการเสียชีวิต  
จะเก็บจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล  
การวัดการเกิดเหตุการณ์ แบ่งเป็น  
- Failure คือ การเกิดเหตุการณ์ หรือ event ได้แก่  
วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต และวันที่เกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจ  
และหลอดเลือด (MACE)

- Censor คือ วันสิ้นสุดของการติดตาม ได้แก่  
- กรณีที่ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่เมื่อสิ้นสุดการติดตาม  
Censor คือ วันที่ผู้ป่วยมาตรวจครั้งสุดท้ายก่อนสิ้นสุดวันติดตาม  
- กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีประวัติมารับการรักษาต่อ  
Censor คือ วันที่มาตรวจครั้งสุดท้าย



รูปที่ 1 แผนผังการคัดเลือกตัวอย่าง

## การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ ดังนี้

1. สถิติเชิงพรรณนาในการรายงานข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง อุบัติการณ์การเกิดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (MACE) หากเป็นข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องจะแสดงผลโดยใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐานและส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ และเปรียบเทียบความแตกต่างของแต่ละกลุ่มโดยใช้ student *t*-test หรือ Mann-Whitney *U* test หากเป็นข้อมูลที่เป็นตัวแปรแบบจัดกลุ่มจะแสดงผลในรูปแบบจำนวนและร้อยละ และเปรียบเทียบความแตกต่างของแต่ละกลุ่มโดยใช้ Fisher exact test หรือ Chi-square test

2. การวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษา ที่ศึกษาปัจจัยและความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรกับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (MACE) โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ Cox regression analysis และใช้สถิติ Cox's Proportional Hazards Model แสดงผลในรูปแบบ hazard ratio

2.1 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ตัวแปรเดี่ยว (Univariate Cox regression) ระหว่างตัวแปรต้นกับตัวแปรตาม (ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ/ไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers จนถึงอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (MACE) พิจารณาตัวแปรทุกตัว

2.2 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์หลายตัวแปร (Multivariate Cox regression) เลือกตัวแปรจากการทบทวนเอกสารวิชาการ วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง และผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ตัวแปรเดี่ยว (Univariate Cox regression) โดยเลือกปัจจัยที่มีค่า P value < 0.10 มาวิเคราะห์แบบ Multivariate Cox regression ต่อโดยใช้วิธี the enter method for multivariable analysis

3. สำหรับการวิเคราะห์ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (Survival analysis) ใช้วิธีวิเคราะห์ Kaplan-Meier การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติใช้ Log rank test และแสดงในรูปแบบแผนภูมิภาพ โดยกำหนดนิยามของระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (time to event หรือ survival time) คือ ระยะเวลาระหว่างเมื่อเริ่มต้นจนถึงเมื่อเกิดเหตุการณ์ในการวิเคราะห์ survival analysis

## ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 473 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers จำนวน 337 คน และไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers จำนวน 136 คน ขณะออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา metoprolol propranolol carvedilol atenolol และ bisoprolol ตามลำดับ โดยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานั้นส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น อายุ เพศ โรคความดัน

โลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจ ค่าความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure: SBP) ค่าความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure: DBP) การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction: LVEF) การวินิจฉัย STEMI/NSTEMI โดยมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P value <0.05 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers

| Variables                                | Beta-blockers at discharge |                             | P value |
|------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
|                                          | Beta-blockers<br>(n=337)   | No beta-blockers<br>(n=136) |         |
| Age, years                               | 61 ± 17                    | 65 ± 18                     | 0.025   |
| Age > 60 years                           | 172 (51.0)                 | 88 (64.7)                   | 0.007   |
| Male                                     | 232 (68.8)                 | 79 (58.1)                   | 0.026   |
| <b>Cardiovascular risk factors</b>       |                            |                             |         |
| Dyslipidemia                             | 202 (55.9)                 | 65 (47.8)                   | 0.016   |
| Hypertension                             | 179 (53.1)                 | 58 (42.6)                   | 0.039   |
| Diabetes                                 | 90 (26.7)                  | 28 (20.6)                   | 0.164   |
| Current smoker                           | 99 (29.4)                  | 43 (31.6)                   | 0.630   |
| Family history of CHD                    | 18 (5.3)                   | 1 (0.7)                     | 0.021   |
| <b>Vital sign at admission</b>           |                            |                             |         |
| Systolic blood pressure, mmHg            | 127.5 ± 35                 | 120.0 ± 33                  | <0.005  |
| Systolic blood pressure ≥ 120 mmHg       | 183 (54.3)                 | 61 (44.9)                   | 0.027   |
| Diastolic blood pressure, mmHg           | 80 ± 24                    | 70 ± 20                     | <0.005  |
| Heart rate, bpm                          | 80 ± 18                    | 78 ± 26                     | 0.357   |
| Heart rate < 80 bpm                      | 140 (41.5)                 | 59 (43.4)                   | 0.635   |
| eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>          | 78.76 ± 30.79              | 73.50 ± 28.56               | 0.084   |
| Left ventricular ejection fraction, %    | 61.41 ± 17.85              | 58.0 ± 19.96                | 0.027   |
| Left ventricular ejection fraction ≥ 50% | 226 (67.1)                 | 79 (58.1)                   | 0.039   |
| <b>Diagnosis</b>                         |                            |                             |         |
| STEMI                                    | 194 (57.6)                 | 101 (74.3)                  | 0.001   |
| NSTEMI                                   | 143 (42.4)                 | 35 (25.7)                   | 0.001   |
| <b>Vessel disease</b>                    |                            |                             |         |
| Left main coronary artery                | 2 (0.6)                    | 1 (0.7)                     | 1.000   |
| Left anterior descending coronary artery | 60 (20.5)                  | 29 (21.3)                   | 0.837   |
| Left circumflex coronary artery          | 7 (2.1)                    | 2 (1.5)                     | 1.000   |
| Right coronary artery                    | 45 (13.3)                  | 21 (15.4)                   | 0.553   |
| Multivessel                              | 68 (20.2)                  | 33 (24.3)                   | 0.326   |



ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers (ต่อ)

| Variables               | Beta-blockers at discharge |                             | P value |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
|                         | Beta-blockers<br>(n=337)   | No beta-blockers<br>(n=136) |         |
| Area of Infarction      |                            |                             |         |
| Anterior wall           | 78 (23.1)                  | 33 (24.3)                   | 0.795   |
| Inferior wall           | 88 (26.1)                  | 37 (27.2)                   | 0.807   |
| Lateral wall            | 3 (0.9)                    | 1 (0.7)                     | 1.000   |
| Posterior wall          | 4 (1.2)                    | 2 (1.5)                     | 1.000   |
| In hospital procedure   |                            |                             |         |
| PCI/CABG                | 306 (90.8)                 | 125 (91.9)                  | 0.701   |
| Medication at discharge |                            |                             |         |
| Dual antiplatelets      | 335 (99.4)                 | 134 (98.5)                  | 0.326   |
| Statins                 | 318 (94.4)                 | 129 (94.9)                  | 0.832   |
| ACEIs/ARBs              | 251 (74.5)                 | 95 (69.9)                   | 0.304   |
| PPIs                    | 227 (67.4)                 | 97 (71.3)                   | 0.401   |

ระยะเวลาในการติดตามเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers เท่ากับ 454 วัน และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers เท่ากับ 267 วัน ผลลัพธ์จากการติดตามผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มพบว่า อุบัติการณ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (MACE) ของกลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers มีจำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.4 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers มีจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.8 โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากผลแทรก

ซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 2) และพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers มีความเสี่ยงในการเกิดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted hazard ratio (HR) 0.62; 95% confidence interval (CI), 0.31 ถึง 1.24; p=0.172) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์และความเสี่ยงในการเกิดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (MACE)

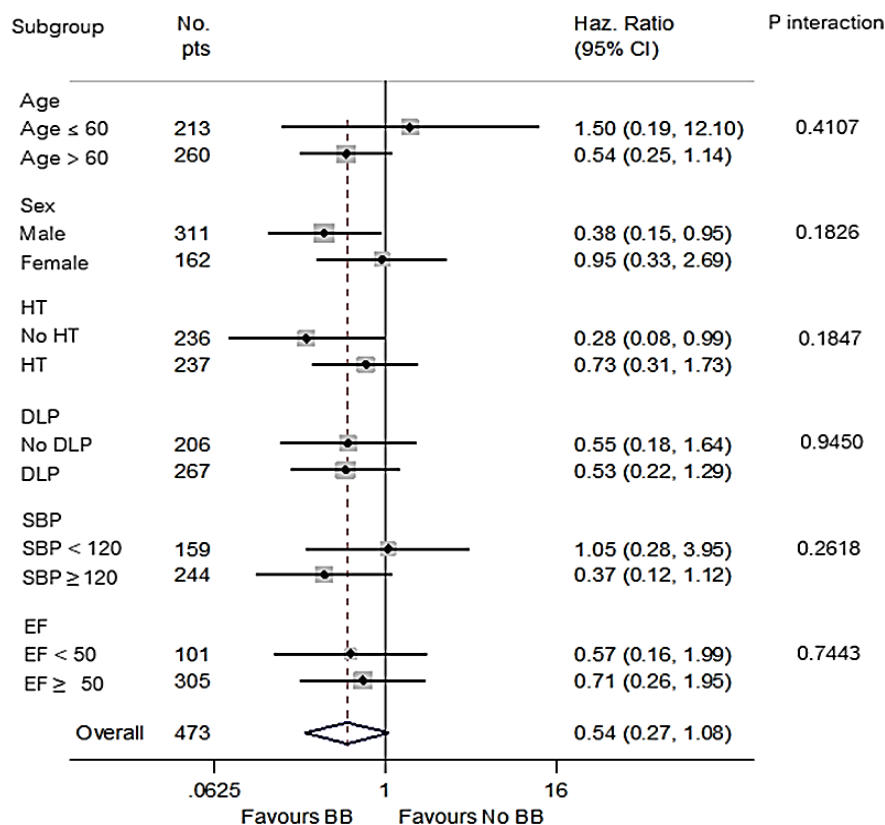
| Events                            | Beta-blockers<br>(n=337) | No Beta-blockers<br>(n=136) | Adjusted HR* | 95% CI       | P value |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------|
| All cause death                   | 1 (0.3)                  | 0 (0)                       | -            | -            | -       |
| MACE                              | 24 (7.1)                 | 12 (8.8)                    | 0.59         | 0.29 - 1.19  | 0.141   |
| - Recurrent myocardial infarction | 20 (5.9)                 | 11 (8.1)                    | 0.54         | 0.26 - 1.13  | 0.102   |
| - Heart failure hospitalization   | 4 (1.2)                  | 1 (0.7)                     | 1.19         | 0.13 - 10.74 | 0.880   |
| Total (All cause death and MACE)  | 25 (7.4)                 | 12 (8.8)                    | 0.62         | 0.31 - 1.24  | 0.172   |

\*Adjusted by age, sex, hypertension, dyslipidemia, systolic blood pressure (SBP), left ventricular ejection fraction (LVEF)

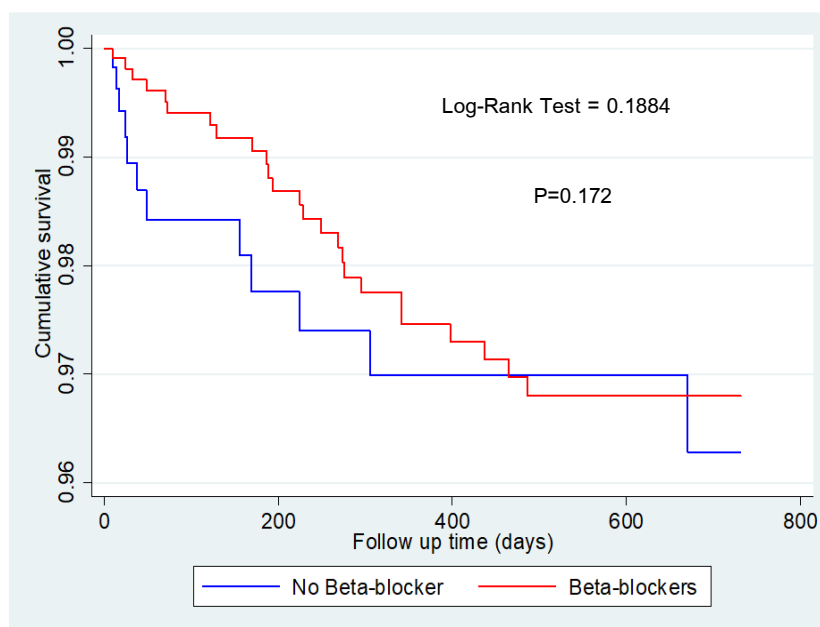
จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลโดยใช้วิธีการวิเคราะห์แบบ Cox regression โดยนำปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้ (Potential risk factor) ที่ P value หรือ  $\alpha \leq 0.10$  จากการวิเคราะห์แบบ Univariate Cox regression analysis มาวิเคราะห์แบบ Multiple Cox regression analysis แบบ enter method โดยคัดเลือกตัวแปรทำนายที่อธิบายความผันแปรของตัวแปรเกณฑ์ได้สูงสุด และมีนัยสำคัญทางสถิติเข้าสมการพร้อมกัน พบว่าปัจจัยที่มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ P value หรือ  $\alpha \leq 0.10$  ได้แก่ อายุ เพศ โรคความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจ ค่าความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure: SBP) ค่าความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure: DBP) การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction: LVEF) การวินิจฉัย STEMI/NSTEMI เมื่อวิเคราะห์ Multiple Cox regression analysis แบบวิธี enter method พบว่า ไม่มีปัจจัยใดที่มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers

ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า Hazard ratio เท่ากับ 0.62; 95% CI, 0.31 ถึง 1.24;  $p=0.172$  จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยมีปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศ โรคความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ค่าความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure: SBP) และการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction: LVEF) พบว่าในแต่ละตัวแปรที่ทำการศึกษาให้ผลไม่ต่างกัน โดยมี P value for interaction มากกว่า 0.05 ในทุกตัวแปรที่ทำการศึกษา โดยปัจจัยที่มีแนวโน้มมีความเสี่ยงในการเกิดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการได้รับ และไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers มากที่สุด ได้แก่ เพศ และการเป็นโรคความดันโลหิตสูง โดยมีค่า P interaction = 0.18 (รูปที่ 2)

ส่วนระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ และไม่ได้รับยา กลุ่ม beta-blockers ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า Log-Rank test = 0.188;  $p=0.172$  (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของการเกิดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด



รูปที่ 3 กราฟแสดงระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ โดยวิธี Kaplan-Meier

## อภิปรายผลการศึกษา

โรคหัวใจขาดเลือดเป็นโรคไม่ติดต่อที่เรื้อรังและมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง แนวทางการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนของการใช้ยากลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) (O'Gara *et al.*, 2013; Ibanez *et al.*, 2017; Amsterdam *et al.*, 2014; Roffi *et al.*, 2016) ซึ่งจากกลไกของยากลุ่ม beta-blockers ที่ออกฤทธิ์โดยลดอัตราการเต้นของหัวใจ ลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และลดความดันโลหิต ทำให้ความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง จึงคาดว่า การใช้ยากลุ่ม beta-blockers จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่า 40% (LVEF < 40%) แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) นั้น ผลการศึกษาที่ผ่านมายังคงมีความขัดแย้งกันในเรื่องของการลดอัตราการเสียชีวิต

จากผลการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) มีแนวโน้มในการลดอัตราการเสียชีวิตและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยให้ผลเช่นเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่ การศึกษาของ Konishi และคณะ ทำการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 4.3 ปี ผล

การศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม beta-blockers สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้โดยมีค่า HR 0.63, 95% CI 0.31-1.23; p=0.18 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Konishi *et al.*, 2016) การศึกษาของ Puymirat และคณะ ทำการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปี ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากการใช้ยากลุ่ม beta-blockers มีค่า HR 0.77, 95% CI 0.46-1.30; p=0.32 และ HR 1.19, 95% CI 0.65-2.18; p=0.57 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Puymirat *et al.*, 2016) และ การศึกษาของ Dondo และคณะ ทำการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม beta-blockers มีแนวโน้มลดอัตราการเสียชีวิตโดยมีค่า average treatment effect coefficient 0.07; 95% CI 0.60-0.75; p=0.827 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Dondo *et al.*, 2017) ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Puymirat และ คณะ ทำการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 30 วัน ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม beta-blockers สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้โดยมีค่า HR 0.46, 95% CI 0.26-0.82; p=0.008 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Puymirat *et al.*, 2016) และการศึกษาของ Choo และคณะ ทำการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม beta-blockers สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้โดยมีค่า HR 0.63, 95% CI 0.46-0.86; p=0.004 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Choo *et al.*, 2014)

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ในการศึกษาอัตราการเสียชีวิตและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่า การศึกษาของผู้วิจัยมีอัตราการเสียชีวิตและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่าการศึกษาของ Ozasa และคณะ โดยในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers คิดเป็นร้อยละ 7.4 และ 13.5 ตามลำดับ และกลุ่มที่ไม่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers คิดเป็นร้อยละ 8.8 และ 12.1 ตามลำดับ (Ozasa *et al.*, 2010) ซึ่งคาดว่าจะเกิดจากการศึกษาของผู้วิจัยนั้นไม่สามารถเก็บข้อมูลของผู้ป่วยได้ครบตามระยะเวลา 2 ปี จึงทำให้สูญเสียข้อมูลการเสียชีวิตและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด และเมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำพบว่าการศึกษาของผู้วิจัยมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำที่มากกว่าการศึกษาของ Choo และคณะ โดยในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers คิดเป็นร้อยละ 5.9 และ 1.5 ตามลำดับ และกลุ่มที่ไม่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers คิดเป็นร้อยละ 8.1 และ 1.7 ตามลำดับ (Choo *et al.*, 2014) เนื่องจากผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาของผู้วิจัยมีค่า LVEF > 40% เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Choo และคณะ ซึ่งมีค่า LVEF  $\geq$  50% โดยจะเห็นว่าผู้ป่วยในการศึกษาของผู้วิจัยมีการพยากรณ์ของโรคที่แย่กว่าจึงทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดอุบัติการณ์ที่มากกว่า

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ามีหลายงานวิจัยที่ทำการศึกษาผลจากการใช้ยากลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40% (LVEF > 40%) ซึ่งการศึกษานี้มีจุดเด่นที่แตกต่างจากการศึกษาอื่นคือ ติดตามการใช้ยากลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่วันที่ออกจากโรงพยาบาล จนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา หรือวันที่เกิดเหตุการณ์ หรือเมื่อผู้ป่วยถูกส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่ติดตามเฉพาะวันที่ออกจากโรงพยาบาลและวันที่สิ้นสุดการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น STEMI มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers ซึ่งกลุ่ม STEMI มีความรุนแรงมากกว่า ส่งผลต่อภาวะแทรกซ้อนของการเกิด acute decompensate heart failure มากกว่าทำให้โอกาสในการได้รับยากลุ่ม beta-blockers น้อยกว่า และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่าเพศชายและหญิงให้ผลไม่ต่างกันต่อประสิทธิภาพของยากลุ่ม beta-blockers เนื่องจากค่า

P interaction = 0.1826 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษา กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับการทำหัตถการ PCI ร้อยละ 90 ส่งผลให้ผลลัพธ์ในระยะยาวดี เกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวน้อย เนื่องจากการทำ revascularization มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเสียชีวิตและป้องกันการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำ การที่ทั้ง 2 กลุ่มได้รับการทำหัตถการ PCI มากกว่าร้อยละ 90 และไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้ไม่มีผลรบกวนผลลัพธ์ที่ประเมินทั้งกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers

สำหรับข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์เป็นข้อมูลในอดีต แต่กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษา มากกว่าร้อยละ 90 เช่น การได้รับยาในกลุ่ม dual antiplatelets ร้อยละ 98-99 การได้รับยาในกลุ่ม statins ร้อยละ 94 ร่วมกับการทำหัตถการ PCI ร้อยละ 90 ทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าถึงแม้จะเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective) ในช่วงปี พ.ศ. 2553-2557 แต่ผู้ป่วยยังได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่สูง อย่างไรก็ตาม ควรจะมีการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective) หรือเก็บข้อมูลในปัจจุบัน เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของยากลุ่ม beta-blockers ต่อการเกิดผลลัพธ์ต่อไป

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ เป็นการเก็บผลลัพธ์จากการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุทำให้ผลลัพธ์ที่ได้ไม่แสดงถึงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ขนาดตัวอย่างจากการคำนวณพบว่าควรใช้กลุ่มตัวอย่าง กลุ่มละ 470 คน แต่ผู้เข้าร่วมการศึกษามีเพียง 337 คน และ 136 คน ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยากลุ่ม beta-blockers ตามลำดับ และมีผู้ป่วยบางรายย้ายการรักษาไปยังโรงพยาบาลอื่น ทำให้ไม่สามารถติดตามข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยได้ จึงอาจส่งผลต่อผลลัพธ์และข้อสรุปทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่าง 2 กลุ่ม และข้อจำกัดในการติดตามการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากข้อมูลประชากรศาสตร์ ทำให้ผลลัพธ์การเสียชีวิตมีการรายงานน้อย

อีกทั้งการศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและติดตามข้อมูลไปข้างหน้า ทำให้มีอคติจากการเลือกตัวอย่าง (selection bias) ซึ่งในการศึกษานี้ผู้วิจัยไม่ได้ทำ propensity matching เพื่อลดการเกิดอคติจากการเลือกตัวอย่าง เนื่องจากจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีน้อย แต่ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษา ผู้วิจัยได้กำจัดตัวแปรบางอย่างที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ อายุ เพศ โรคความ



ดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ค่าความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure: SBP) และการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction: LVEF) นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยซึ่งอาจส่งผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษาได้

ข้อดีของการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลในประเทศไทย ดังนั้นผลการศึกษานี้ได้อาจใช้เป็นข้อมูลตัวแทนประชากรในประเทศไทยได้ ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยต่อไป ข้อมูลจากการศึกษานี้สามารถใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วย พร้อมทั้งดูปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลลัพธ์ และใช้เป็นตัวบ่งชี้ระยะเวลาการได้รับยาของผู้ป่วยตามแนวทางในการรักษา และมีประโยชน์ในการวางแผนการศึกษาแบบ prospective randomized study หรือ randomized control trial ที่มีขนาดตัวอย่างจำนวนมากได้ เพื่อยืนยันความถูกต้องและการนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยได้จริงในลำดับต่อไป

## สรุปผลการศึกษา

การให้ยาในกลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงจากการศึกษาพบว่ามีความโน้มในการลดอัตราการเสียชีวิตและการเกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ beta-blockers แต่ผลการศึกษานี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณอาจารย์ที่ปรึกษาทุกท่าน และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการได้มาซึ่งข้อมูลสำหรับงานวิจัยนี้ในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ทำให้งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

## References

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014

AHA/ACC Guideline for the management of patients with non ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e139-228.

Bureau of policy and strategy. The Ministry of Public

Health. Causes of deaths. Public Health statistics [Online]. 2018 [cited 2020 Feb 15]:76-7. Available form: [http://bps.moph.go.th/new\\_bps/sites/default/files/statistic%2061.pdf](http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic%2061.pdf)

Choo EH, Chang K, Ahn Y, et al. Benefit of beta-blocker treatment for patients with acute myocardial infarction and preserved systolic function after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2014; 100: 492-499.

Dondo TB, Hall M, West RM, et al. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(22): 2710-2720.

Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017; 00: 1-66.

Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, et al. Long-term effect of beta-blocker in ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved left ventricular systolic function: a propensity analysis. *Heart Vessels* 2016; 31: 441-448.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-140.

Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, et al. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcome of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 106(9): 1225-1233.



- Puymirat E, Riant E, Aissoui N, et al. Beta-blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4801.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary prevention and risk reduction therapy for patient with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-2473.
- World Health Organization [Internet]. Geneva; c2017. Prevention of Recurrences of Myocardial Infarction and Stroke Study; [cited 2017 Sep 1]; [about 1 p.]. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/priorities/secondary\\_prevention/country/en/index2.html](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/secondary_prevention/country/en/index2.html).