

การศึกษาความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอมีพลาโซลในผู้ป่วยชาวไทย

ศิริพร จันทฤไชย^{1,2}, วีรวรรณ อุชายภิชชาติ^{1*}, อาริวรรณ เชี่ยวชาญวัฒนา¹, ไชยสิทธิ์ วงศ์วิภาพร²

บทคัดย่อ

บทนำ: การใช้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอมีพลาโซลอาจมีผลลดฤทธิ์ด้านการเกาะกลุ่มเกล็ดเลือดของยาโคลพิโดเกรล ในปัจจุบันยังมีข้อถกเถียงถึงผลทางคลินิกในการใช้ยาทั้งสองตัวร่วมกัน อีกทั้งมีการศึกษาที่จำกัดในผู้ป่วยชาวไทย วัตถุประสงค์: ศึกษาความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยชาวไทยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดคลื่นหัวใจกึ่งที่ได้รับการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวนและได้รับยาโคลพิโดเกรลและยาโอมีพลาโซลร่วมกัน **วิธีดำเนินการ:** การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังจากเหตุไปหาผล เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดคลื่นหัวใจกึ่งที่ได้รับการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวนเป็นครั้งแรกโดยได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาแอสไพรินและได้รับการรักษาด้วยโอมีพลาโซลหรือไม่ได้รับ ทำการเก็บข้อมูลที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ช่วงเดือน มกราคม พ.ศ.2550 ถึง ธันวาคม พ.ศ.2555 ผลลัพธ์หลักที่ติดตามคือ การเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด โดยติดตามตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึง 12 หลังจากผู้ป่วยเริ่มได้รับโคลพิโดเกรล ร่วมกับยาแอสไพริน ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 389 คนแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอมีพลาโซล 237 คนและผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาโอมีพลาโซลร่วม 152 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโอมีพลาโซลร่วมเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาโอมีพลาโซล โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 14.3 และ ร้อยละ 6.6; adjusted HR 2.77; 95%CI, 1.20–6.43) และได้รับการรักษาโดยการขยายหลอดเลือดหัวใจเส้นเดิมที่เคยทำมาก่อนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาโอมีพลาโซลร่วม โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 7.6 และร้อยละ 3.9; adjusted HR 3.31; 95%CI, 1.02–10.79) **สรุปผล:** การใช้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอมีพลาโซล ในผู้ป่วยชาวไทยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดคลื่นหัวใจกึ่งที่ได้รับการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวน มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะการกลับมารักษาเพื่อขยายหลอดเลือดหัวใจเส้นเดิมที่เคยทำมาก่อน

คำสำคัญ: โคลพิโดเกรล โอมีพลาโซล เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือด การขยายหลอดเลือดหัวใจ อันตรกิริยาระหว่างยา

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2559; 11(ฉบับพิเศษ): 207-217

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

² ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

*ติดต่อผู้พิมพ์: ผศ.ดร.วีรวรรณ อุชายภิชชาติ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จังหวัดขอนแก่น 40002 โทร: 043-202378 E-mail: veruch@kku.ac.th

Risk of Cardiovascular Adverse Events in Thai Patients with Concomitant Use of Clopidogrel and Omeprazole

Siriporn Jantharuechai², Verawan Uchaipichat^{1*}, Areewan Cheawchanwattana¹,
Chaiyasith Wongvipaporn²

Abstract

Introduction: Concomitant use of clopidogrel and omeprazole may reduce on antiplatelet activity of clopidogrel, however the controversy regarding to the clinical outcomes still exists, particularly in Thai populations who concomitantly use both drugs. **Objective:** This study aims to assess the risk of cardiovascular adverse events associated with concomitant use of clopidogrel and omeprazole in Thai ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** A retrospective cohort study was conducted in STEMI patients who newly underwent PCI and received dual antiplatelet therapy (aspirin 81-325 mg and clopidogrel together with or without omeprazole). The data were collected at Queen Sirikit Heart Center of the Northeast of Thailand during January 2007 to December 2012. The primary outcomes were the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) which occurred during the 1st and 12th month after initiation of dual antiplatelet therapy. **Results:** Of 389 patients, there were divided into clopidogrel plus omeprazole group (237 patients, exposure group) and clopidogrel alone group (152 patients, non-exposure group). Considering the combined end point, we found that the exposure group had a significantly higher rate of MACE than those in non-exposure group (14.3%vs.6.6%; adjusted HR 2.77; 95%CI, 1.20–6.43). The exposure group also had a significantly higher rates of old vessel revascularization than those in non-exposure group (7.6%vs.3.9%; adjusted HR 3.31; 95%CI, 1.02-10.79). **Conclusion:** Our data suggested that concomitantly use of clopidogrel with omeprazole in Thai STEMI patients who underwent PCI was associated with the higher risk of cardiovascular adverse events, in particular the risk of old vessel revascularization compared with clopidogrel use alone.

Keywords: clopidogrel, omeprazole, cardiovascular adverse events, revascularization, drug-drug interaction

IJPS 2016; 11(Supplement): 207-217

¹ Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, 40002

² Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Khon Kaen University, 40002

*Corresponding author : Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, 40002

Tel: 043-202378 E-mail: veruch@kku.ac.th

บทนำ

การรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวน (Percutaneous Coronary Intervention หรือ PCI) โดยการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (stent) ถือเป็นการรักษาหลักอันหนึ่งของการเปิดหลอดเลือดเพื่อเพิ่มเลือดไปเลี้ยงหัวใจ (reperfusion therapy) ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดคลื่นหัวใจยก (ST-elevation myocardial infarction หรือ STEMI) (Kushner et al., 2009) ซึ่งภายหลังจากการได้รับขดลวดค้ำยันผู้ป่วยจะได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดร่วมกันสองชนิดคือยา aspirin และยา clopidogrel เพื่อป้องกันการเกิดขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจตีบตันและการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำ โดยการได้รับยาทั้งสองตัวร่วมกันนั้นก็มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหาร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงตัวเดียว ดังนั้นแนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ร่วมเพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว (Levine et al., 2011, Harrison et al., 2012)

ปัจจุบันมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับการได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยากกลุ่ม PPIs ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) เนื่องจากยา clopidogrel เป็นยาที่อยู่ในรูป pro-drug โดยร้อยละ 85 ของยาที่ถูกดูดซึมจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ esterase เหลือเพียงร้อยละ 15 จะถูกเปลี่ยนเป็นเมตาบอไลต์ R-130964 ซึ่งเป็นรูปที่สามารถออกฤทธิ์โดยใช้เอนไซม์ Cytochrome P450 ชนิด 2C19 (CYP2C19) เป็นหลักและยากกลุ่ม PPIs นั้นถูกเมตาบอไลซ์โดยใช้เอนไซม์ CYP2C19 เช่นกัน ดังนั้นการใช้ยากกลุ่ม PPIs ร่วมกับยา clopidogrel จะเกิดการแย่งจับกับเอนไซม์ CYP2C19 เป็นผลให้มียา clopidogrel ในรูปที่ออกฤทธิ์ลดลง (Abraham et al., 2011) การศึกษาแบบ *ex vivo* พบว่ายา omeprazole

การศึกษาความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลในผู้ป่วยชาวไทย ศิริพร จันทฤาไชย และคณะ มีผลด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (Gilard et al., 2005) ดังนั้นในผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยากกลุ่ม PPIs อาจมีผลทำให้ประสิทธิภาพการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel ลดลงเป็นผลให้ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะของหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งเป็นผลให้เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ทั้งนี้ในปี ค.ศ. 2009 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration) ได้ออกประกาศแจ้งเตือนการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับการใช้ยากกลุ่ม PPIs (omeprazole และ esomeprazole) ว่าอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน เป็นผลให้ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจได้ (US FDA , 2012) หนึ่งในปัจจุบันพบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่กำหนดการสร้าง CYP2C19 จากการศึกษาของ Tassaneeyakul และคณะ (2006) พบความชุกของกลุ่มคนที่เป็น poor metabolizers ของ CYP2C19 ในชนชาติไทย พม่า และกะเหรี่ยงเป็นร้อยละ 9.2 ร้อยละ 11.0 และร้อยละ 8.4 ตามลำดับ ซึ่งมีอุบัติการณ์มากกว่าคนในเชื้อชาติ Caucasians ซึ่งพบร้อยละ 2-5% (Goldstein et al., 1997) ซึ่งในกลุ่มคนที่เป็น poor metabolizers จะสามารถเมตาบอไลซ์ยาได้น้อยหากมีการใช้ยากกลุ่ม PPIs ร่วมกับยา clopidogrel จะเกิดการแย่งจับกับเอนไซม์ CYP2C19 เป็นผลให้มียา clopidogrel ในรูปที่ออกฤทธิ์น้อยลงได้ ดังนั้นผลทางคลินิกจากการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยากกลุ่ม PPIs อาจแตกต่างกันในระหว่างเชื้อชาติ อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา clopidogrel และยากกลุ่ม PPIs ยังมีจำกัด การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและ

หลอดเลือด (major adverse cardiovascular events, MACE) ในผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดคลื่นหัวใจยก (STEMI) ที่ได้รับยา clopidogrel และยา omeprazole ร่วมกัน

วิธีดำเนินการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ retrospective cohort study

กลุ่มตัวอย่าง

เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันโดยการทำการ PCI เป็นครั้งแรกที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในช่วงปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ.2555 โดยเลือกผู้ป่วย STEMI ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีและได้รับยา dual antiplatelet คือยา clopidogrel ร่วมกับยา aspirin ขนาด 81 – 325 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน การศึกษานี้ไม่เลือกผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันโดยการทำการ PCI มาก่อนที่จะเข้ารับการรักษาที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ผู้ป่วยที่ได้รับ dual antiplatelet ร่วมกับยากลุ่ม PPIs เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 7 วัน ผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่นหรือผู้ป่วยมีการเปลี่ยนชนิดของยากลุ่ม PPIs ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับ dual antiplatelet หรือในช่วงตั้งแต่ได้รับ dual antiplatelet จนกระทั่งเกิดผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาเข้ามาวิเคราะห์ในการศึกษานี้

ผลลัพธ์หลัก

ผลลัพธ์หลักที่ต้องการศึกษา คือ เหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) ซึ่งประกอบด้วย การตายที่มีสาเหตุมาจากภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death, CV death) การรักษาโดยการขยายหลอดเลือดหัวใจ (revascularization)

และการเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องมาจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (rehospitalization from myocardial infarction, MI) ส่วนผลลัพธ์รองที่ต้องการศึกษา คือ การตายจากทุกสาเหตุ (death from any cause) การเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด (rehospitalization from cardiovascular event) โดยจะติดตามทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 หลังจากผู้ป่วยได้รับ dual antiplatelet

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรม Microsoft Excel และ Statistical Package for the Social sciences (SPSS) โดยใช้ Chi-Square test ใช้ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่ม ความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใช้การวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression ซึ่งนำปัจจัยอื่นๆ มาวิเคราะห์ร่วม ได้แก่ เพศ อายุ โรคร่วม ผลการทำการ coronary angiography ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและยาที่ใช้ร่วม โดยใช้ Cox proportional hazards regression model และรายงานค่าความเสี่ยงเป็นค่า adjusted Hazard ratio และ 95% CI (confidence interval) ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05

ผลการศึกษา

จากการศึกษาได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 389 คน เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยากลุ่ม PPIs จำนวน 237 คนและเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยากลุ่ม PPIs รวมด้วยจำนวน 152 คน ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายมีอายุเฉลี่ย 61.4 ปีเท่ากันทั้งสองกลุ่ม ผล coronary angiography ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็น

single vessel disease (ร้อยละ 52.3 ในผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs และร้อยละ 61.8 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วม) โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีโรคร่วมและได้รับยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดและหัวใจไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการใช้ยาในกลุ่ม nitrate (ร้อยละ 35.9 ในผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel

ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs และร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วม) (ตารางที่ 1) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs นั้นพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดได้รับเป็นยา omeprazole มีระยะเวลาได้รับยาเฉลี่ย 270.1±144.1 วัน (8 - 365)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของประชากร

ลักษณะ	กลุ่มที่ใช้ clopidogrel ร่วมกับ PPIs (n = 237)	กลุ่มที่ใช้ clopidogrel ตัวเดียว (n = 152)	P value
อายุ [ปี; $\bar{x}$ (SD)]	61.4 (11.0)	61.4 (11.0)	0.495
เพศชาย [คน (ร้อยละ)]	170 (71.7)	123 (80.9)	0.026*
โรคร่วม [คน (ร้อยละ)]			
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	5 (2.1)	0 (0)	0.083
โรคหลอดเลือดสมอง	5 (2.1)	5 (3.3)	0.342
โรคเบาหวาน	57 (24.1)	43 (28.3)	0.207
โรคหัวใจล้มเหลว	19 (8.0)	13 (8.6)	0.496
โรคความดันโลหิตสูง	83 (35.0)	52 (34.2)	0.479
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	33 (13.9)	21 (13.8)	0.551
โรคตับ	0 (0)	2 (1.3)	0.152
โรคไต	7 (3.0)	4 (2.6)	0.559
โรคลิ้นหัวใจ	3 (1.3)	1 (0.7)	0.491
ผล Coronary angiography [คน (ร้อยละ)]			
single vessel disease	124 (52.3)	94 (61.8)	0.041*
double vessel disease	69 (29.1)	40 (26.3)	0.315
triple vessel disease	44 (18.6)	18 (11.8)	0.050*
Ejection fraction [ร้อยละ; $\bar{x}$ (SD)]	59.1 (21.6)	58.9 (21.5)	0.549
ยาที่ใช้ร่วม [คน (ร้อยละ)]			
ACEI/ARB	87 (36.7)	62 (40.8)	0.241
Antiarrhythmias	3 (1.3)	0 (0)	0.225
Beta blockers	116 (48.9)	85 (55.9)	0.108
Calcium channel blockers	9 (3.8)	8 (5.3)	0.327

ลักษณะ	กลุ่มที่ใช้ clopidogrel ร่วมกับ	กลุ่มที่ใช้ clopidogrel	P value
	PPIs (n = 237)	ตัวเดียว (n = 152)	
Cilostazol	3 (1.3)	2 (1.3)	0.648
Digoxin	6 (2.5)	2 (1.3)	0.333
Diuretics	25 (10.5)	17 (11.2)	0.484
Antidiabetic	38 (16.0)	27 (17.8)	0.377
HMG-CoA reductase inhibitors	201 (84.8)	131 (86.2)	0.413
Nitrate	85 (35.9)	76 (50.0)	0.004
Other Lipid lowering agents	6 (2.5)	7 (4.6)	0.204
Vasodilators	2 (0.8)	0 (0)	0.371
Warfarin	3 (1.3)	0 (0)	0.225

คำย่อ: PPIs, proton pump inhibitors; ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II

receptor blockers. สถิติที่ใช้: Chi-square test *มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} \leq 0.05$

ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole เกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา omeprazole ร่วมด้วย (ร้อยละ 14.3 และร้อยละ 6.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมีค่า adjusted HR 2.77; 95%CI, 1.20–6.43; $p=0.018$) เมื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์แต่ละส่วนในผลลัพธ์หลักพบว่าผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดจนเป็นเหตุให้ต้องเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลจากการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด (rehospitalization from myocardial infarction) ร้อยละ 4.6 ในผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา omeprazole ร่วม (ร้อยละ 2.6) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 1.81; 95%CI, 0.48–6.80, $p=0.38$) พบว่าการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดจนเป็นเหตุให้ต้องได้รับการรักษาโดยการขยายหลอดเลือดหัวใจ (revascularization) ในผู้ป่วยที่

ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole พบมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา omeprazole (ร้อยละ 8.4 และร้อยละ 3.9) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 3.23; 95%CI, 1.03–10.14, $p=0.044$) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole (ร้อยละ 7.6) ได้รับการรักษาโดยการขยายหลอดเลือดเส้นเดิมที่เคยทำมาก่อนมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา omeprazole ร่วม (ร้อยละ 3.9) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 3.31; 95%CI, 1.02–10.79, $p=0.047$) สำหรับการติดตามผลลัพธ์รองดังแสดงในตารางที่ 2 นั้น พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด (rehospitalization from cardiovascular events) แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 0.42; 95%CI, 0.12–1.46, $p=0.171$)

ตารางที่ 2 การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ ยา omeprazole และผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel เดี่ยว

	Clopidogrel + Omeprazole (n = 237) จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	Clopidogrel (n = 152) จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	Adjusted HR * (95% CI)	p value
Primary outcomes	34 (14.3)	10 (6.6)	2.77 (1.20 - 6.43)	0.018 **
CV death	3 (1.3)	0 (0)	N/A	
Rehospitalization from MI	11 (4.6)	4 (2.6)	1.81 (0.48 - 6.80)	0.380
Revascularization	20 (8.4)	6 (3.9)	3.23 (1.03 - 10.14)	0.044 **
• Old vessel	18 (7.6)	6 (3.9)	3.31 (1.02 - 10.79)	0.047 **
• New vessel	1 (0.4)	0 (0)	N/A	
• CABG	1 (0.4)	0 (0)	N/A	
Secondary outcomes				
Death from any cause	4 (1.7)	0 (0)	N/A	
Rehospitalization from CV events	8 (3.4)	8 (5.3)	0.42 (0.12 - 1.46)	0.171
• from VHD	1 (0.4)	0 (0)	N/A	
• from arrhythmia	0 (0)	1 (0.7)	N/A	
• from heart failure	7 (3.0)	7 (4.6)	0.35 (0.09 - 1.44)	0.144

* Adjusted HR; เพศ อายุ โรคร่วม (โรคเบาหวาน โรคหัวใจล้มเหลว โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคตับ โรคไต โรคลิ้นหัวใจ) ผลการทำ coronary angiography ปัจจัยเสี่ยง (ประวัติครอบครัวและประวัติการสูบบุหรี่) ยาที่ใช้ร่วม (ยากลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors หรือ Angiotensin receptor blockers ยาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยากลุ่ม Beta-blockers ยา digoxin ยาขับปัสสาวะ ยาลดไขมันในเลือด ยากลุ่ม Nitrates ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ยาขยายหลอดเลือดและยา warfarin)

**มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} \leq 0.05$

N/A; ไม่สามารถประเมินผลได้

คำย่อ: CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass graft; VHD, valvular heart disease

อภิปรายและสรุปผล

การศึกษานี้มีจุดประสงค์หลักเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดในการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดคลื่นหัวใจยกชาวไทย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs ซึ่งในการศึกษาคือยา omeprazole มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) และการกลับมารักษาโดยการขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 2.77 และ 3.23 ตามลำดับ) ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาในชาว Asians (Lin *et al.*, 2012) ที่ศึกษาในผู้ป่วยชาว Taiwanese พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole จะมีความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องมาจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 1.226; 95%CI, 1.066-1.410) อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาของ Hsiao และคณะ (2011) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยชาว Taiwanese พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs จะเกิดการเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องจากการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดคิดเป็น adjusted HR เท่ากับ 1.12 (95%CI, 0.72–1.73) ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยา PPIs รวมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อนึ่งการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย Caucasians พบความแตกต่างระหว่างการศึกษาเช่นเดียวกัน โดยบางการศึกษาพบความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดในการใช้ยา clopidogrel และยาในกลุ่ม PPIs (Ho *et al.*, 2009, Juurlink *et al.*, 2009, Stockl *et al.*, 2010) ส่วนบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (Rassen *et al.*, 2009, Charlot *et al.*, 2010, Rossini *et al.*, 2011) ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากการศึกษา

ทั้งหมดเป็นรูปแบบ observational study จึงไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนได้ทั้งหมด นอกจากนี้ในแต่ละการศึกษาอาจมีข้อแตกต่างอื่นๆ เช่น กลุ่มประชากรที่ศึกษา การวัดผลลัพธ์หลักทางคลินิกและชนิดของยาในกลุ่ม PPIs ที่ศึกษา เป็นต้น

ผลการศึกษานี้เป็นการศึกษาในคนไทย จากการศึกษานี้ผ่านมาพบความชุกของกลุ่มคนที่เป็น poor metabolizers ของ CYP2C19 ในคนเชื้อชาติไทย พบว่าและกะเหรี่ยง ร้อยละ 9.2 ร้อยละ 11.0 และร้อยละ 8.4 ตามลำดับ (Tassaneeyakul *et al.*, 2006) ซึ่งมีอุบัติการณ์มากกว่าคนในเชื้อชาติ Caucasians ซึ่งพบเพียงร้อยละ 2-5% (Goldstein *et al.*, 1997) ในชาวไทยหรือกลุ่มคน Asians จึงอาจมีความสามารถในการเมตาโบไลต์ยา clopidogrel ได้น้อยกว่าและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่าคนในเชื้อชาติอื่น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดคือไม่ได้ศึกษาอุบัติการณ์ของ CYP2C19 variants ในแต่ละกลุ่มจึงไม่สามารถตัดปัจจัยทางด้านพันธุกรรมได้ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนดังนั้นจึงมีข้อจำกัดในประเด็นของความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และปัจจัยด้านพฤติกรรมสุขภาพของผู้ป่วย เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย ที่ไม่สามารถอธิบายได้ว่าเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่ (confounding factor) ผลลัพธ์ของการการศึกษานี้อย่างไม่สามารถทำการทดสอบหาความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ เนื่องจากจำนวนประชากรที่ทำการศึกษามีจำนวนไม่เพียงพอซึ่งเกิดจากผู้ทำการศึกษาไม่ได้ติดตามผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่นในช่วง 1 ปีในการติดตามผลลัพธ์ทางการศึกษา นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs รวมด้วยนั้นมีความเบี่ยงเบนของระยะเวลาการสัมผัสยาที่กว้าง (270.1 ± 144.1 วัน) ข้อมูลดังกล่าวอาจเป็นปัจจัยกวนในเรื่องระยะเวลาในการ

สัมผัสยา และการศึกษานี้เป็นการศึกษาในประชากร
กลุ่ม STEMI เท่านั้น ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมใน
กลุ่มประชากรที่มากขึ้น หรือมีการศึกษาอุบัติการณ์
ของ CPY2C19 variants ในแต่ละกลุ่มร่วมด้วย และ
ควรมีการศึกษาโดยใช้รูปแบบการศึกษาแบบ
randomized controlled trial ซึ่งเป็นการศึกษาที่
น่าเชื่อถือการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา
clopidogrel ร่วมกับยากลุ่ม PPIs คือยา omeprazole
นั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและ
หลอดเลือด (MACE) และความเสี่ยงของการรักษาโดย
การขยายหลอดเลือดหัวใจเส้นเดิมที่เคยทำมาก่อน
ดังนั้น ควรเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยา
clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole โดยผู้ป่วยทุกคน
ควรได้รับการประเมินความเสี่ยงทั้งทางด้านหัวใจและ
หลอดเลือดและทางด้านระบบทางเดินอาหารโดย
แพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อนมีการสั่งใช้ยาทั้งสองร่วมกัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณฝ่ายเภสัชกรรม งานเวชระเบียน
และสถิติ งานเทคโนโลยีสารสนเทศ งานวิจัยและ
บริการวิชาการ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ หน่วยระบาดวิทยา
คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นและ
คณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นที่
ให้ความอนุเคราะห์ในการทำการศึกษานี้

References

Abraham Neena S., Mark A. Hlatky, Elliott M.
Antman, Deepak L. Bhatt, David J.
Bjorkman, Craig B. Clark, et al.
ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus
Document on the Concomitant Use of
Proton Pump Inhibitors and
Thienopyridines: A Focused Update of the
ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus

Document on Reducing the Gastrointestinal
Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID
Use : A Report of the American College of
Cardiology Foundation Task Force on
Expert Consensus Documents.

Abraham Neena S. Prescribing proton pump
inhibitor and clopidogrel together: current
state of recommendations.
Curr Opin Gastroenterol. 27:558–564
Circulation. 2010;122:2619-2633.

Charlot Mette, Erik L Grove, Peter Riis Hansen,
Jonas B Olesen, Ole Ahlehoff, Christian
Selmer. Et al. Protonpumpinhibitor use and
risk of adverse cardiovascular events in
aspirin treated patients with first time
myocardial infarction: nationwide propensity
score matched study. *BMJ.* 2011;
342:d2690.

Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF,
Boschart J. Influence of omeprazole on the
antiplatelet action of clopidogrel associated
with aspirin. *J Am Coll Cardiol.*
2008;51:256–60.

Goldstein, J. A., Ishizaki, T., Chiba, K., de Moraes,
S. M., Bell, D., Krahn, P. M. and Evans, D.
A. Frequencies of the defective CPY2C19
alleles responsible for the mephenytoin
poor metabolizer phenotype in various
Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and
American black populations.
Pharmacogenetics. 1997;7:59-64.

Harrison Robert W. & Kenneth W. Mahaffey.
Clopidogrel and PPI Interaction: Clinically

Jantharuechai S. et al.

- Relevant or Not? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:49–58.
- Ho P. Michael, Thomas M. Maddox, Li Wang, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-944.
- Hsiao Fei-Yuan 1, C. Daniel Mullins, Yu-Wen Wen, Weng-Foung Huang, Pei-Fen Chen5, Yi-Wen Tsai. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *pharmacoepidemiology and drug safety.* 2011;20: 1043–1049.
- Juurlink David N., Tara Gomes, Dennis T. Ko, Paul E. Szmitko, Peter C. Austin, Jack V. Tu, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8.
- Kushner Frederick G., Mary Hand, Sidney C. Smith, Jr, Spencer B. King, III, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2205-2241.
- Levine Glenn N., Eric R. Bates, James C. Blankenship, Steven R. Bailey, John A. Bittl, BojanCercek, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124:e574-e651.
- Lin C.F., Shen L.J., Wu F.L., Bai C.H., Gau C.H. Cardiovascular outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with acute coronary syndrome in Taiwan. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74:5. 824–834.
- Rassen Jeremy A., Niteesh K. Choudhry, Jerry Avorn, Sebastian Schneeweiss. Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients Using Clopidogrel With Proton Pump Inhibitors After Percutaneous Coronary Intervention or Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2009;120:2322-2329.
- Rossini Roberta, DavideCapodanno, Giuseppe Musumeci, CorradoLettieri, NikolozLortkipanidze, Michele Romano, et al. Safety of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Coronary Artery Disease.* 2011, 22:199–205.

Stockl Karen M., Lisa Le, Armen Zakharyan, Ann S. M. Harada, Brian K. Solow, Joseph E. Addiego, et al. Risk of Rehospitalization for Patients Using Clopidogrel With a Proton Pump Inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010;170(8):704-710.

Sukasem Chonlaphat, RamaimonTunthong, MontriChamnanphon et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *PharmgenomicsPers Med.* 2013; 6: 85–91.

Tassaneeyakul Wichittra, WerawathMahatthanatrakul, KanokpornNiwatananun, et al. CYP2C19 Genetic Polymorphism in Thai, Burmese and Karen Populations. *Drug MetabPharmacokinet.* 2006 Aug;21(4):286-90.

US Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed

as Plavix) [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety-InformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079520.htm> [Accessed 31 July 2012]

US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm190787.Htm> [Accessed 31 July 2012]