

**ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกันและยาต้าน
การแข็งตัวของเลือด 3 ชนิดร่วมกันในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีการทำหัตถการรักษา
โรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวนและใส่ขดลวดค้ำยันในจังหวัดพิษณุโลก**

ดวงกมล พูลพันธ์¹, ปัทมวรรณ โกสุมา², องค์การ คมสัน³, กฤษฎา มีมุข⁴

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

³ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

⁴แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยของการเกิดภาวะเลือดออก และศึกษาอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือดสมอง (Major adverse cardiac and cerebrovascular events หรือ MACCE) ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) ที่ได้รับการทำหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention หรือ PCI) และใส่ขดลวดค้ำยันที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet หรือ DAPT) และยาต้านการแข็งตัวของเลือด 3 ชนิดร่วมกัน (triple antithrombotic therapy หรือ TT) วิธีการ: เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 1 ปี (retrospective cohort study) การศึกษาเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม 2553 ถึง 30 กันยายน 2558 ในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร การศึกษาเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลและเก็บข้อมูลอื่นที่ไม่มีในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและหรือผู้ป่วยในร่วมด้วย ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 232 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม DAPT คือได้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel จำนวน 127 คน และกลุ่ม TT ซึ่งได้ยา aspirin, clopidogrel และ warfarin ร่วมกันจำนวน 105 คน ตัวแปรผลลัพธ์ คือ การเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด การเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง และ MACCE ผลการวิจัย: การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงพบในผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 3.15) และ 12 ราย (ร้อยละ 11.43) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ DAPT และ TT ตามลำดับ ($P=0.013$) และผลรวมการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดพบ 4 ราย (ร้อยละ 3.15) และ 21 ราย (ร้อยละ 20) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ DAPT และ TT ตามลำดับ ($P<0.001$) ผลรวมของการเกิด MACCE ทั้งหมดพบ 57 ราย (ร้อยละ 44.88) และ 30 ราย (ร้อยละ 28.57) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ DAPT และ TT ตามลำดับ ($P=0.011$) ส่วนผลรวมของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและผลรวมการเกิด MACCE ทั้งหมด (net clinical outcome หรือ NACE) พบ 61 ราย (ร้อยละ 48.03) และ 42 ราย (ร้อยละ 40) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ DAPT และ TT ตามลำดับ ($P=0.220$) สรุป: การได้รับยาในกลุ่ม TT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก แต่มีผลลดการเกิด MACCE ได้เมื่อเทียบกับกลุ่ม DAPT นอกจากนี้ กลุ่ม TT เกิด NACE น้อยกว่ากลุ่ม DAPT แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการได้รับยาแบบ TT จึงน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย AF ที่ทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยัน ทั้งนี้อาจต้องมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกและพิจารณาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการใช้ยาร่วมด้วย

คำสำคัญ: โรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ ยาต้านเกล็ดเลือด ยาต้านการแข็งตัวของเลือด การทำหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน

รับต้นฉบับ: 27 มิ.ย. 2560, รับลงตีพิมพ์: 19 ก.ย. 2560

ผู้ประสานงานบทความ: ดวงกมล พูลพันธ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 90 ถนน ศรีธรรมไตรปิฎก ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 E-mail: jundy_june@hotmail.com

Safety and Efficacy of Dual Antiplatelet versus Triple Antithrombotic Therapies in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Stenting in Phitsanulok

Duangkamon Poolpun¹, Pattamawan Kosuma², Ongkarn Komson³, Krissada Meemook⁴,

¹Pharmacy Department, Buddhachinaraj Hospital, Phitsanulok

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

³Department of Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University

⁴Department of Medicine, Buddhachinaraj Hospital

Abstract

Objective: To compare safety from major bleeding complication and incidence of Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) of dual antiplatelet versus triple antithrombotic therapy (DAPT and TT) in patients with atrial fibrillation (AF) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and stenting in Phitsanulok. **Method:** This research was a retrospective cohort study with one year follow up. The study collected the data during January 1, 2010 to September 30, 2015 in Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital and Naresuan University Hospital. Data were retrieved from computerized database of the hospitals and reviewed for their validity. Data unavailable in the database were collected from medical records of outpatients and in-patients. A total of 232 patients were enrolled. Patients were classified into 2 groups i.e. 127 subjects in the DAPT group receiving aspirin plus clopidogrel and 105 subjects in the TT group receiving aspirin plus clopidogrel and warfarin. Outcome variables included overall bleeding, major bleeding and MACCE. **Results:** Major bleeding was found in 4 (3.15%) and 12 patients (11.43%) in DAPT and TT group, respectively ($P=0.013$). Overall bleeding was found in 4 (3.15%) and 21 patients (20.00%) in DAPT and TT group, respectively ($P<0.001$). MACCE was identified in 57 (44.88%) and 30 patients (28.57%) in DAPT and TT group, respectively ($P=0.011$). Net clinical outcomes (NACE), a composite of major bleeding and MACCE, were found in 61 (48.03%) and 42 patients (40.00%) ($P=0.220$) in DAPT and TT group, respectively. **Conclusion:** Patients receiving TT appears to have a higher risk of bleeding but having a lower risk of MACCE than those in the DAPT group. In addition, those in the TT group show a lower, but insignificant, risk of NACE than those in the DAPT group. Therefore, TT may benefit patients with AF undergoing PCI and stenting with the monitoring of bleeding and consideration of others factors affecting drug use.

Keywords: atrial fibrillations, antiplatelet therapy, antithrombotic therapy, percutaneous coronary intervention

บทนำ

โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) และโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary Artery Disease: CAD) เป็นโรคหัวใจที่พบร่วมกันบ่อย AF เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหัวใจชนิดอื่น ๆ เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction หรือ MI) โรคหัวใจล้มเหลว (heart failure หรือ HF) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) AF เพิ่มความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาล เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ประมาณ 5 เท่า เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด HF 3 เท่า (1) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด MI (2) และการเสียชีวิตประมาณ 2 เท่า (1) ผู้ป่วย AF ที่เกิด MI ที่ต้องได้รับการทำหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention หรือ PCI) และใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery stent) มีประมาณร้อยละ 20-30 (3)

การใส่ขดลวดค้ำยันมีทั้งชนิดที่ไม่เคลือบยา (Bare Metal Stent: BMS) และชนิดที่เคลือบยา (Drug Eluting Stent: DES) ผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดค้ำยันจำเป็นต้องได้รับยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในขดลวด (stent thrombosis) โดยยาที่แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาหลัก ได้แก่ ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy) ได้แก่ aspirin และ clopidogrel สำหรับผู้ป่วย AF พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันสูง การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องได้รับยาต้านการเกิดลิ่มเลือด โดยยาที่เลือกใช้ ได้แก่ ยาต้านปัจจัยแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) และ/หรือยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets) การเลือกให้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดตัวใดพิจารณาจากระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันและความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ปัจจุบันใช้เกณฑ์ CHA₂DS₂-VASc score และ HAS-BLED score ช่วยในการประเมินความเสี่ยงตามลำดับ (4) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจและใช้ลิ้นแบบโลหะ (mechanical heart valves) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) และมีคะแนน CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งยา

ที่แนะนำให้ใช้ คือ ยา warfarin ส่วนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือคะแนน CHA₂DS₂-VASc เท่ากับ 1 แนะนำให้ใช้ warfarin หรือ aspirin ก็ได้ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำซึ่งมีคะแนน CHA₂DS₂-VASc เท่ากับ 0 ไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือด (4, 5) ดังนั้นผู้ป่วย AF ที่มีความเสี่ยงสูง-ปานกลางที่เกิดโรค CAD ร่วมด้วยและได้รับการทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยัน จึงมีโอกาสดำเนินการแข็งตัวของเลือด 3 ชนิดร่วมกัน (triple antithrombotic therapy หรือ TT) ได้แก่ ยาต้านปัจจัยแข็งตัวของเลือดร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน โดยมีการแนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด 3 ชนิดร่วมกันหลังจากที่มีการทำ PCI อย่างน้อยที่สุด 4 สัปดาห์ แต่ไม่ควรนานกว่า 6 เดือน โดยขึ้นอยู่กับชนิดของขดลวด หลังจากนั้นควรให้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกันต่อเนื่องจนถึง 12 เดือน (6, 7) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งการรักษาแบบยาต้านการแข็งตัวของเลือด 3 ชนิดร่วมกันแนะนำให้มีการใช้ในระยะสั้น ๆ (8)

การศึกษาประสิทธิภาพด้านการป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือดสมอง (Major adverse cardiac and cerebrovascular events หรือ MACCE) และความปลอดภัยเกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออกของการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด 3 ชนิดร่วมกัน (triple antithrombotic therapy หรือ TT) และยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy หรือ DAPT) ในผู้ป่วย AF ที่เกิด CAD ร่วมด้วยและได้รับการทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยัน พบว่า TT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก แต่มีบางการศึกษาแสดงให้เห็นว่า DAPT มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างจากการได้รับ TT การศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับ MACCE มีทั้งที่พบและไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง DAPT และ TT ผลการศึกษาที่พบสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่ม ดังนี้ 1) การได้รับ TT ไม่แตกต่างจากการได้รับ DAPT ทั้งในเรื่องการป้องกัน MACCE และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ดังที่พบในการศึกษาของ Rubboli และคณะ (9) 2) การได้รับยา TT ป้องกัน MACCE ได้ดีกว่าการได้รับยา DAPT แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกันจากการได้รับยา DAPT ดังที่พบในการศึกษาของ Gao และคณะ (10) 3) การได้รับ TT ไม่แตกต่างจากการได้รับ DAPT ในเรื่องการป้องกัน MACCE แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า

การได้รับยา DAPT ดังที่พบในการศึกษาของ Mennuni และคณะ (11) และ 4) การได้รับยา TT ป้องกัน MACCE ได้ดีกว่าการได้รับยา DAPT แต่ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าการได้รับยา DAPT ดังที่พบในการศึกษาของ Karjalainen และคณะ (12)

แนวทางการรักษา (6, 7, 13, 14) แนะนำว่า ผู้ป่วย AF ที่มีการทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยันควรได้รับยา TT น้อยที่สุด 4 สัปดาห์ แต่ไม่ควรนานกว่า 6 เดือน โดยขึ้นอยู่กับชนิดของขดลวด หลังจากนั้นควรให้ยา DAPT อย่างต่อเนื่องจนถึง 12 เดือน (6, 7) แต่ในทางปฏิบัติแพทย์มีการสั่งจ่ายยา TT ในช่วงแรกกันน้อย ปัญหาที่สำคัญส่วนหนึ่งมาจากแพทย์กลัวการเกิดภาวะเลือดออกจากการให้ยา TT ในปัจจุบันยังมีแพทย์บางส่วนให้การรักษาด้วยยา DAPT จากงานวิจัยที่กล่าวไปข้างต้นจะเห็นว่า ผลการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ DAPT และ TT มีข้อสรุปที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา (9-12) และยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในคนไทยจากการได้รับยา DAPT เทียบกับการได้รับยา TT ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพเกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออกและการเกิด MACCE จากการได้รับยา DAPT และการได้รับยา TT ในผู้ป่วย AF ที่ทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยัน ในจังหวัดพิษณุโลก ได้แก่ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร เพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนการใช้ยา TT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การวิจัยนี้ยังมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิด MACCE ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) การเกิด MI, การเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในขดลวด (stent thrombosis) การเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) และการทำหัตถการที่หลอดเลือดซ้ำ (target-vessel revascularization) จากการได้รับยา DAPT และการได้รับยา TT ในผู้ป่วย AF ที่ทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยัน ในจังหวัดพิษณุโลก

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตแบบวิเคราะห์ ซึ่งเก็บข้อมูลย้อนหลังและติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี (retrospective cohort study) งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัย

นเรศวร (IRB No.577/58) และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก (IRB No.42/58)

ตัวอย่าง

ตัวอย่างที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจ AF และได้รับการทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยัน ในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 30 กันยายน 2558 ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้ 1) ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และ 2) เป็นผู้ป่วย AF ที่ทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยันที่ได้รับยา TT (aspirin, clopidogrel และ warfarin) หรือได้รับยา DAPT (aspirin และ clopidogrel) เกณฑ์คัดออก คือ 1) ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเลือดออกในเนื้อสมอง (intracranial bleeding) มีภาวะที่หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ได้เพียงพอต่อความต้องการของอวัยวะนั้น (cardiogenic shock) 2) ผู้ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 ต่อลูกบาศก์เมตร 3) ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการกินยาซึ่งถูกระบุไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยใน และ 4) ไม่สามารถติดตามข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยในได้

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรสำหรับเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าที่ผลการศึกษาเป็นสัดส่วน (15) การศึกษานี้กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อำนาจการทดสอบที่ร้อยละ 80 และระดับความคลาดเคลื่อนของการสุ่มตัวอย่างที่ยอมให้เกิดขึ้นได้เท่ากับ 0.05 อ้างอิงผลการศึกษาของ Ruiz-Nodar และคณะ (16) ที่พบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงร้อยละ 14.9 และร้อยละ 9 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TT และ DAPT ตามลำดับ และพบการเกิด MACCE ร้อยละ 26.5 และร้อยละ 38.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TT และ DAPT ตามลำดับ การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้ผลลัพธ์ 2 แบบ คือ 1) การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง จะต้องใช้ขนาดตัวอย่างสำหรับ TT และ DAPT กลุ่มละ 153 คน และ 2) การเกิด MACCE จะต้องใช้ขนาดตัวอย่างสำหรับ TT และ DAPT กลุ่มละ 61 คน

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลักของการวิจัย คือ การเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ 1) ภาวะเลือดออกรุนแรง หมายถึง ภาวะเลือดออกที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลและต้องได้รับเลือด และ/หรือภาวะเลือดออก

ที่ทำให้ระดับ hemoglobin (Hb) ลดลงมากกว่า 5 กรัมต่อเดซิลิตร หรือ hematocrit (Hct) ลดลงมากกว่าร้อยละ 15 เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Hb หรือ Hct ที่ระบุไว้ในช่วง 90 วัน ก่อนที่มารักษาที่โรงพยาบาล และ/หรือภาวะเลือดออกที่อวัยวะสำคัญ ได้แก่ เลือดออกในเนื้อสมอง (intracranial bleeding) เลือดออกในลูกตา (intraocular bleeding) เลือดออกในช่องท้อง (retroperitoneal bleeding) ตามเกณฑ์ประเมินของ Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) criteria (17) และ 2) ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง หมายถึง ภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับ Hb ลดลง 3-5 กรัมต่อเดซิลิตร หรือ Hct ลดลงร้อยละ 10-15 หรือภาวะเลือดออกที่ไม่ใช่ภาวะเลือดออกรุนแรง

ผลลัพธ์รอง คือ อุบัติการณ์การเกิด MACCE ได้แก่ 1) การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) 2) การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันร่วมกับมีผลการตรวจ troponin สูงขึ้น หรือมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นคลื่น Q-waves ใหม่ (12, 18) 3) การเกิดลิ้นเลือดอุดตันภายในหลอดเลือด คือ ผลการตรวจด้วยการฉีดสีไปยังหลอดเลือดหัวใจ พบการเกิดลิ้นเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดค้ำยันทันทีหลอดเลือดหัวใจ หรือมีการอุดตันภายในหลอดเลือดค้ำยันทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (12, 18), 4) การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง คือ การเกิดหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันที่มีสาเหตุมาจากการอุดตันของลิ้นเลือดที่เกิดขึ้นในบริเวณอื่นไหลไปตามกระแสเลือดจนไปอุดตันที่หลอดเลือดสมอง (12, 18, 19) และ 5) การทำหัตถการที่หลอดเลือดซ้ำ (target-vessel revascularization; TVR) คือ การทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจเพื่อแก้ปัญหาการตีบซ้ำภายในหลอดเลือดที่ต้องผ่าตัดหรือใส่สายสวน ณ ตำแหน่งที่เคยได้รับการรักษามาแล้ว (12, 18)

เครื่องมือการวิจัย

ผู้วิจัยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและในของผู้ป่วย AF ที่ได้รับการทำ PCI และใส่ขดลวดค้ำยัน และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล ข้อมูลมาจาก 2 แหล่ง คือ 1) ข้อมูลจากฐานอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการวินิจฉัยโรค และ 2) ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาล ประกอบด้วยข้อมูลผู้ป่วยและข้อมูลวินิจฉัย ข้อมูลยา การทำหัตถการ PCI การ

ให้เลือด ค่า hemoglobin รวมไปถึงการประเมินผลลัพธ์ที่สนใจว่าเกิดขึ้นหรือไม่

การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยจากระบบเวชสารสนเทศอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อค้นหาผู้ป่วยที่มีการทำ PCI โดยใช้รหัสโรคตามระบบ ICD-9: 00.66 และใส่ขดลวดค้ำยันซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของขดลวดที่ใส่ โดยแบ่งเป็นชนิดที่ไม่เคลือบยา (Bare-Metal Stents; BMS) และเคลือบยา (Drug-eluting Stents; DES) โดยใช้รหัสโรคตามระบบ ICD-9: 36.06 หรือ 36.07 ตามลำดับ ร่วมกับคัดเลือกผู้ป่วย AF โดยใช้รหัสโรคตามระบบ ICD-10: I48 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 30 กันยายน 2558 หลังจากนั้นตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล การเก็บข้อมูลอื่นที่ไม่มีในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทำโดยค้นหาข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและหรือผู้ป่วยในร่วมด้วย หลังจากนั้นคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยแบ่งเป็นการรักษาที่ได้รับยา DAPT ได้แก่ ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel และยา TT ได้แก่ ยา aspirin, clopidogrel และ warfarin โดยได้รับยา 3 ตัวนี้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน หรือ 6 เดือน ตามชนิดของขดลวด

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เก็บ ได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วม ประวัติโรคอื่นก่อนเข้าการศึกษา ความสามารถในการหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจ CHA₂DS₂-VASc score HAS-BLED score ยาที่ได้รับระหว่างนอนโรงพยาบาล และเมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ข้อมูลการทำหัตถการ PCI ได้แก่ อาการแสดงข้อบ่งชี้ในการทำ PCI จำนวนหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจที่มีการตีบหรืออุดตัน ชนิดของขดลวดที่ใส่ในการทำ PCI ลักษณะจำนวน ความกว้าง และความยาวของขดลวดที่ใส่ในหลอดเลือดหัวใจ สำหรับการเก็บข้อมูลผลลัพธ์ทำโดยติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับยา DAPT หรือ TT และติดตามการเกิดผลลัพธ์เป็นระยะเวลา 1 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องและมีการแจกแจงปกติใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มใช้สถิติ t-test หรือ Z-test ส่วนข้อมูลต่อเนื่องที่มีการกระจายแบบไม่ปกติแสดงข้อมูลโดยใช้ค่ามัธยฐานและส่วน

เบี่ยงเบนควอไทล์ การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Mann Whitney U Test กรณีที่ตัวแปรอิสระเป็นข้อมูลแบบกลุ่มแสดงข้อมูลเป็นร้อยละ การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Chi-square หากข้อมูลมีค่าคาดหวัง (expected value) น้อยกว่า 5 ไม่เกินร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ หรือใช้ Fisher's exact test หากข้อมูลมีค่าคาดหวังน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ

ผลการวิจัย

ตัวอย่างในการศึกษามีทั้งหมด 232 คน มีอายุเฉลี่ย 70.55 ± 10.16 ปี โดยแบ่งเป็นผู้ที่ได้รับ DAPT ได้แก่ ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel จำนวน 127 คน และกลุ่มที่ได้รับ TT ได้แก่ ยา aspirin, clopidogrel และ warfarin จำนวน 105 คน

ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างอยู่โรงพยาบาลและเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล แสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีลักษณะต่าง ๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นการได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AF มาก่อนการทำ PCI สัดส่วนผู้ที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังและความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจ (ejection fraction)

สำหรับการประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคที่เกิดจากลิ้นเลือดอุดตันใช้เกณฑ์ CHA₂DS₂-VASc score และการเกิดเลือดออกใช้เกณฑ์ HAS-BLED score ตัวอย่างในกลุ่ม DAPT และ TT มีคะแนนตามเกณฑ์ประเมินทั้งสองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อมีการจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล แบ่งได้ 7 กลุ่ม ได้แก่ ACEIs/ARBs, statins, beta-blockers, calcium channel blockers, ยาขับปัสสาวะ, proton pump inhibitors และ nitrate นอกจากนี้ยังมียาที่ได้รับระหว่างนอนโรงพยาบาล ได้แก่ streptokinase และยาในกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa inhibitor ผู้ป่วยกลุ่ม TT ได้รับยา ACEIs/ARBs, statins และยาขับปัสสาวะเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล มากกว่ากลุ่ม DAPT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องการได้รับยาในกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa

inhibitors ขณะทำ PCI และการได้รับยา streptokinase (SK) ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยา warfarin ในกลุ่มที่ได้รับยา TT คือ 208.69 ± 14.44 วัน ดังแสดงในตารางที่ 1

ข้อมูลการทำหัตถการ PCI

อาการแสดงที่บ่งชี้ในการทำ PCI แบ่งออกได้ 4 กลุ่ม โดยกลุ่มที่พบมากที่สุดได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome; ACS) ได้แก่ ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) และ unstable angina ภาวะ ACS พบในตัวอย่าง 99 คน (ร้อยละ 77.95) และ 80 คน (ร้อยละ 76.19) ในกลุ่ม DAPT และ TT ตามลำดับ อาการแสดงที่บ่งชี้ในการทำ PCI ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

กลุ่ม DAPT และ TT มีการตีบหรือตันของหลอดเลือด 1-3 เส้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.470$ ผู้ป่วยมีการอุดตันของหลอดเลือด ≥ 2 เส้น จำนวน 85 คน (ร้อยละ 66.93) และ 69 คน (ร้อยละ 65.71) ในกลุ่ม DAPT และ TT ตามลำดับ การอุดตันหรือตีบของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใส่ขดลวดชนิดที่เคลือบยา กลุ่ม TT มีผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดชนิดเคลือบยามากกว่ากลุ่ม DAPT แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ลักษณะของขดลวดที่ใส่ในหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้รับยา DAPT และ TT ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในเรื่องของจำนวนขดลวดที่ใส่ในหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยแต่ละราย ค่าเฉลี่ยของรัศมีขดลวด และความยาวของขดลวดทั้งหมดที่ใส่ในหลอดเลือดหัวใจ (ตารางที่ 2)

ภาวะเลือดออก และการเกิด MACCE

กลุ่มที่ได้รับยา DAPT มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา TT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบ 4 ราย (ร้อยละ 3.15) และ 12 ราย (ร้อยละ 11.43) ตามลำดับ ($P=0.013$) และมีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด 4 ราย (ร้อยละ 3.15) และ 21 ราย (ร้อยละ 20.00) ตามลำดับ ($P<0.001$) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับยา DAPT พบการ

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานและยาที่ได้รับระหว่างการรักษาในโรงพยาบาลและเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

ลักษณะข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)		P
	DAPT (N=127)	TT (N=105)	
อายุเฉลี่ย (ปี), ค่าเฉลี่ย±SD	70.98±10.15	70.04±10.25	0.486
เพศ (ชาย)	71 (55.91)	53 (50.48)	0.409
ประวัติการสูบบุหรี่	13 (10.24)	6 (5.71)	0.211
โรคร่วมของผู้ป่วย			
โรคไตวายเรื้อรัง	28 (22.05)	8 (7.62)	0.003
โรคไขมันในเลือดสูง	83 (65.35)	59 (56.19)	0.154
โรคเบาหวาน	38 (29.92)	34 (32.38)	0.687
โรคความดันโลหิตสูง	98 (77.17)	81 (77.14)	0.997
ประวัติโรคอื่นก่อนเข้าการศึกษา			
มีประวัติเป็นโรคหัวใจ AF	41 (32.28)	49 (46.67)	0.025
มีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	37 (29.13)	22 (20.95)	0.154
มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง	15 (11.81)	19 (18.10)	0.178
มีประวัติเคยทำ PCI	11 (8.66)	13 (12.38)	0.354
มีประวัติเป็นโรคกระเพาะ	8 (6.30)	4 (3.81)	0.394
มีประวัติเป็นโรคหัวใจล้มเหลว	30 (23.62)	22 (20.95)	0.627
ความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจ			
Ejection fraction, ค่าเฉลี่ย±SD	50.40±17.55	45.39±17.45	0.048
CHA ₂ DS ₂ -VASc score			
CHA ₂ DS ₂ -VASc score (ค่าเฉลี่ย±SD)	3.51±1.70	3.49±1.57	0.939
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	110 (86.61)	94 (89.52)	0.498
HAS-BLED score			
HAS-BLED score (ค่าเฉลี่ย±SD)	2.54±1.20	2.69±1.19	0.367
HAS-BLED ≥ 3	71 (55.91)	58 (55.24)	0.919
ยาที่ได้รับเมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล			
ACEIs/ARBs	71 (55.91)	82 (78.10)	<0.001
diuretics	56 (44.09)	65 (61.90)	0.007
statins	121 (95.28)	105 (100)	0.033
nitrate	63 (49.61)	39 (37.14)	0.057
beta-blockers	81 (63.78)	77 (73.33)	0.120
calcium channel blockers	14 (11.02)	6 (5.71)	0.152
proton pump inhibitors	111 (87.40)	86 (81.90)	0.244
ยาที่ได้รับระหว่างนอนโรงพยาบาล			
glycoprotein IIb/IIIa inhibitor	23 (18.11)	12 (11.43)	0.157
streptokinase	21 (16.54)	11 (10.48)	0.183
ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยา warfarin (วัน)	0 (0)	208.69±14.44	<0.001

ตารางที่ 2. ข้อมูลการทำหัตถการ PCI

ข้อมูลการทำหัตถการ PCI	จำนวน (ร้อยละ)		P
	DAPT (N=127)	TT (N=105)	
อาการแสดงข้อบ่งชี้ในการทำ PCI			
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน	99 (77.95)	80 (76.19)	0.384
ภาวะเจ็บแน่นหน้าอกเรื้อรัง	8 (6.30)	4 (3.81)	
โรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	3 (2.36)	7 (6.67)	
อื่นๆ	17 (13.39)	14 (13.33)	
จำนวนหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจที่มีการตีบหรืออุดตัน			
มีการตีบหรือตันของหลอดเลือด 1 เส้น	42 (33.07)	36 (34.29)	0.470
มีการตีบหรือตันของหลอดเลือด 2 เส้น	36 (28.35)	36 (34.29)	
มีการตีบหรือตันของหลอดเลือด 3 เส้น	49 (38.58)	33 (31.43)	
เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจหลักด้านซ้าย (left main)	7 (5.51)	9 (8.57)	0.360
มีการตีบหรือตันของหลอดเลือด ≥ 2 เส้น	85 (66.93)	69 (65.71)	0.845
ชนิดของขดลวดที่ใส่ในการทำ PCI			
ขดลวดที่มีการเคลือบยา	106 (83.46)	92 (87.62)	0.373
ขดลวดที่ไม่มีการเคลือบยา	21 (16.54)	13 (12.38)	
ลักษณะจำนวน, ความกว้าง และความยาวของขดลวดที่ใส่ในหลอดเลือดหัวใจ			
จำนวนขดลวดที่ใส่ในหลอดเลือดหัวใจ	1.59 ± 0.81	1.57 ± 0.82	0.859
ค่าเฉลี่ยของรัศมีขดลวด (มิลลิเมตร)	2.96 ± 0.44	3.01 ± 0.41	0.304
ความยาวของขดลวด (มิลลิเมตร)	35.01 ± 19.27	33.86 ± 18.54	0.643

เกิด MACCE มากกว่ากลุ่ม TT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ พบ 57 ราย (ร้อยละ 44.88) และ 30 ราย (ร้อยละ 28.57) ตามลำดับ ($P=0.011$) ส่วน NACE หรือผลรวมของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและ MACCE พบในผู้ป่วย 61 ราย (ร้อยละ 48.03) และ 42 ราย (ร้อยละ 40) ในกลุ่มที่ได้รับยา DAPT และ TT ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.220$) ดังแสดงในตารางที่ 3

การอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Karjalainen และคณะในประเทศฟินแลนด์ (12) ($n=478$), Ruiz-Nodar และคณะในประเทศอังกฤษ (16) ($n=426$) และ Kang และคณะในประเทศเกาหลี (20) ($n=367$) การศึกษานี้มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษารวม 232 คน ซึ่งมีจำนวนน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ และน้อยกว่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้เบื้องต้น 306 คน แต่ขนาดตัวอย่างเพียงพอในการทำ

เห็นความแตกต่างของการเกิดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกและ MACCE ในกลุ่ม DAPT และ TT ได้ การศึกษานี้มีอุบัติการณ์ในการเกิดผลลัพธ์ที่สนใจสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า (10, 12, 20)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ CHA₂DS₂-VASc score, HAS-BLED score และยาที่ได้รับระหว่างนอนโรงพยาบาล แต่กลุ่ม DAPT มีผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไตวายเรื้อรังมาก่อนมากกว่ากลุ่ม TT ส่วนกลุ่ม TT มีประวัติเป็นโรคหัวใจ AF มาก่อนมากกว่ากลุ่ม DAPT ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ AF มาก่อนการทำ PCI จึงมีโอกาสได้รับยา warfarin มาก่อนหน้านี้ สำหรับระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยา warfarin อยู่ที่ประมาณ 208 วัน หรือ 6 เดือนกว่า ซึ่งเกินกว่าที่แนวทางการรักษาแนะนำไว้ว่าให้ใช้ยา TT ไม่เกิน 6 เดือนเล็กน้อย กลุ่ม TT มีค่าความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจน้อยกว่ากลุ่ม DAPT ซึ่งแสดงว่ากลุ่ม TT มีการทำงานของหัวใจ

ตารางที่ 3. ผลลัพธ์ของการเกิดภาวะเลือดออก และการเกิด MACCE

ผลการศึกษา	จำนวน (ร้อยละ)		P
	DAPT (N=127)	TT (N=104)	
การเกิดภาวะเลือดออก			
ภาวะเลือดออกรุนแรง	4 (3.15)	12 (11.43)	0.013
ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง	0 (0)	9 (8.57)	0.001
ผลรวมการเกิดเลือดออกทั้งหมด	4 (3.15)	21 (20.00)	<0.001
การเกิด MACCE			
เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	29 (22.83)	12 (11.43)	0.023
เสียชีวิตที่ไม่เกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	12 (9.45)	9 (8.57)	0.817
เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	6 (4.72)	4 (3.81)	1.000
หลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (Ischemic stroke)	7 (5.51)	4 (3.81)	0.544
การทำการหัตถการที่หลอดเลือดซ้ำ (TVR)	2 (1.57)	1 (0.95)	1.000
การเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือด	1 (0.79)	0 (0)	1.000
ผลรวมการเกิด MACCE ทั้งหมด	57 (44.88)	30 (28.57)	0.011
Net clinical outcome (NACE) ¹	61 (48.03)	42 (40.00)	0.220

1: (ภาวะเลือดออกรุนแรง+ผลรวมการเกิด MACCE ทั้งหมด)

ที่แยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยรวมนี้ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกันถึงแม้จะเป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง

การศึกษาพบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงทั้งหมด 4 ราย (ร้อยละ 3.15) และ 12 ราย (ร้อยละ 11.43) ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ DAPT และ TT ตามลำดับ (P=0.013) การได้รับยาแบบ TT มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงสูงกว่าการได้รับยาแบบ DAPT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการวิจัยใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kang และคณะในประเทศเกาหลี (20) และการศึกษาของ Karjalainen และคณะในประเทศฟินแลนด์ (12) แต่ต่างจากการศึกษาของ Gao และคณะในประเทศจีน (10) ที่พบว่าการได้รับยาแบบ TT เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างจากการได้รับยาแบบ DAPT ดังแสดงในตารางที่ 4

การเกิดเลือดออกโดยรวมทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงพบในผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 3.15) และ 21 ราย (ร้อยละ 20) ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ DAPT และ TT ตามลำดับ (P<0.001) ซึ่งผลการวิจัยสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (10, 12, 20) ที่การได้รับยาแบบ TT เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดมากกว่าการได้รับยาแบบ DAPT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาที่มีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออก

ทั้งหมดประมาณครึ่งหนึ่งของการศึกษาของ Kang และคณะ ดังแสดงในตารางที่ 4

นอกจากนี้เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินภาวะการเกิดเลือดออกก็มีผลต่อข้อสรุปในการวิจัย การศึกษานี้และการศึกษาของ Gao และคณะ (10) ใช้คำนิยามของ TIMI criteria แต่การศึกษาของ Kang และคณะ (20) ใช้ GUSTO criteria และการศึกษาของ Karjalainen และคณะ (12) ใช้ PRISM-PLUS criteria เกณฑ์ของ TIMI และ PRISM-PLUS criteria ใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยดูที่ค่า Hemoglobin (Hb) และค่า Hematocrit (Hct) ในการประเมินระดับความรุนแรง แต่ GUSTO criteria ดูที่ความต้องการในการให้เลือด (blood transfusion) หรือการทำให้การไหลเวียนของเลือดเปลี่ยนแปลง (causing hemodynamic compromise) ดังนั้นเกณฑ์ของ GUSTO criteria น่าจะทำให้พบการเกิดเลือดออกได้ง่ายกว่า TIMI criteria (21) เนื่องจาก GUSTO ประเมินจากอาการทางคลินิกเป็นส่วนใหญ่ การศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ไม่สามารถประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ณ เวลานั้นได้ ดังนั้นการประเมินภาวะเลือดออกในการศึกษานี้จะดูผลจากค่าทางห้องปฏิบัติการ (ค่า hemoglobin, hematocrit) เป็นหลัก ซึ่งอาจส่งผลให้การเกิดภาวะเลือดออกในการศึกษาของ Kang และคณะ สูงกว่าการศึกษานี้

ตารางที่ 4. การเปรียบเทียบผลของการศึกษานี้กับการศึกษาในอดีต

	จำนวน (ร้อยละ)											
	การศึกษานี้			Gao และคณะ, 2010 (10)			Karjalainen และคณะ, 2007 (12)			Kang และคณะ, 2015 (20)		
	DAPT	TT	P	DAPT	TT	P	DAPT	TT	P	DAPT	TT	P
ผลการศึกษา												
ภาวะเลือดออกรุนแรง	4 (3.15)	12 (11.43)	0.013	- (1.8)	- (2.9)	0.725	6 (2.6)	18 (8.2)	0.014	11 (4.6)	22 (16.7)	<0.001
ผลรวมการเกิดเลือดออกทั้งหมด	4 (3.15)	21 (20)	<0.001	- (5.1)	- (11.8)	0.038	11 (4.8)	25 (11.4)	0.014	20 (8.4)	54 (41.2)	<0.001
เสียชีวิต	41 (32.28)	21 (20)	0.035	- (9.0)	- (4.4)	0.174	4 (1.8)	19 (8.7)	0.003	11 (4.6)	9 (6.8)	0.372
ผลรวมการเกิด MACCE ทั้งหมด	57 (44.88)	30 (28.57)	0.011	- (20.1)	- (8.8)	0.010	25 (11)	48 (21.9)	0.003	42 (17.7)	29 (22.1)	0.313
NACE ¹	61 (48.03)	42 (40)	0.220	- (21.6)	- (11.0)	0.024	-	-	-	50 (21.1)	45 (34.3)	0.006
ข้อมูลอื่นๆ												
จำนวน (คน)	232 (127 DAPT vs 105 TT)			470 (136 DAPT vs 334 TT)			478 (239 DAPT vs 239 TT)			367 (236 DAPT vs 131 TT)		
ประเทศที่ทำการศึกษา	ไทย			จีน			ฟินแลนด์			เกาหลี		
จำนวนโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล	2			1			6			2		
ปีที่เก็บข้อมูล	2010-2015			2005-2008			2003-2004			2007-2012		
รูปแบบการศึกษา	เก็บข้อมูลย้อนหลัง			เก็บข้อมูลไปข้างหน้า			เก็บข้อมูลย้อนหลัง			เก็บข้อมูลย้อนหลัง		
ระยะเวลาการติดตาม	1 ปี			1 ปี			1 ปี			2 ปี		
เกณฑ์การเกิดเลือดออกที่ใช้	TIMI			TIMI			PRISM-PLUS			Gusto		

1: NACE (net clinical outcome) คือผลรวมของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและผลรวมการเกิด MACCE ทั้งหมด

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์ในการเกิด MACCE สูงกว่าการศึกษาของ Kang และคณะ (20) เมื่อพิจารณาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและข้อมูลการทำ PCI พบว่า ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Kang และคณะ (20) เช่น มีโรคร่วมเป็นโรคไขมันในเลือดสูง มีประวัติเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค MI มากกว่า และมีผู้ป่วยที่มีการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือด 3 เส้นมากกว่าถึง 2 เท่า ลักษณะดังกล่าวที่ต่างกันทำให้ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันมากกว่า และเป็นสาเหตุทำให้อัตราการตายมากขึ้นด้วย เมื่อพิจารณาที่อุบัติการณ์ของ MACCE จะพบว่าการศึกษานี้ และการศึกษาของ Gao และคณะ (10) มีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน แต่ตรงข้ามกับการศึกษาของ Kang และคณะ (20) และการศึกษาของ Karjalainen และคณะ (12) ที่การได้รับยาในกลุ่ม DAPT จะเกิด MACCE น้อยกว่าการได้รับยาในกลุ่ม TT ดังแสดงในตารางที่ 4

การศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา DAPT เกิด NACE มากกว่ากลุ่ม TT โดยเกิด 61 ราย (ร้อยละ 48.03) และ 42 ราย (ร้อยละ 40) ตามลำดับ ($P=0.220$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gao และคณะ (10) ที่พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา DAPT เกิด NACE มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา TT แต่ตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Kang และคณะ (20) ที่พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา DAPT เกิด NACE น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา TT ซึ่งประเด็นการเกิด NACE ก็ยังเป็นประเด็นที่ถกเถียงกันอยู่

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดดังนี้ กลุ่มทั้ง 2 ที่เปรียบเทียบกันนั้น มีความแตกต่างของลักษณะบางอย่าง (สัดส่วนของผู้ที่เป็นโรคไต การมีประวัติเป็นโรคหัวใจ AF มาก่อน และความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจ) ดังนั้นการวิเคราะห์ทางสถิติที่เหมาะสมควรเป็นการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์ที่ปรับความแตกต่างระหว่างกลุ่มออก โดยนำตัวแปรที่ต่างงั้นนั้นมาเป็นตัวแปรอิสระร่วมด้วย นอกจากนี้สถานพยาบาลที่ต่างกันก็อาจเป็นตัวแปรแทรกตัวหนึ่ง ซึ่ง ควรนำมาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ ด้วยการศึกษานี้สามารถถอดคดีจากตัวแปรแทรกซ้อนได้อีก หากใช้วิธีการจับคู่ระหว่างกลุ่มตัวอย่าง (matched sample) นอกจากนี้ ขนาดตัวอย่างที่น้อย ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์กลุ่มย่อยได้ การตัดสินใจเลือกใช้ยาตัวใดนั้น ขึ้นอยู่กับ

ความเห็นของแพทย์ในโรงพยาบาลนั้นๆ ที่ต้องชั่งความเสี่ยงและประโยชน์ของการใช้ยาในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ดังนั้นผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจึงน่าจะมีปัจจัยเสี่ยงที่ไม่เหมือนกันซึ่งอาจไม่ได้ถูกประเมินในการวิจัย (และเป็นสาเหตุให้ใช้ยาต่างกัน) ผลการวิจัยที่พบจึงอาจมีอคติจากลักษณะดังกล่าว นอกจากนี้การประเมินผลลัพธ์ทำโดยไม่มีการปกปิดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ทั้งยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย อีกทั้งการเกิดภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงหรือเล็กน้อยบางส่วนอาจไม่ถูกรายงานให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบก็เป็นไปได้

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การได้รับยาในกลุ่ม TT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก แต่มีผลลดการเกิด MACCE ได้เมื่อเทียบกับกลุ่ม DAPT นอกจากนี้กลุ่ม TT เกิด NACE น้อยกว่ากลุ่ม DAPT แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการได้รับยา TT จึงน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย AF ที่ทำ PCI และใส่ขดลวดถาวร ทั้งนี้อาจต้องมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกและพิจารณาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการใช้ยาร่วมด้วย

การศึกษานี้ในอนาคตควรมีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก และการเกิด MACCE อีกทั้งระยะเวลาในการติดตามการเกิดภาวะเลือดออกและ MACCE ควรยาวนานขึ้น เช่น 1-2 ปี หรือนานกว่านั้น การศึกษานี้เปรียบเทียบกับ 2 กลุ่ม คือ ยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน (DAPT) และกลุ่ม TT (ยาด้านปัจจัยแข็งตัวของเลือดร่วมกับยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน) ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มในกลุ่มที่ได้รับยาด้านปัจจัยแข็งตัว (anticoagulant) ร่วมกับ ยาด้านเกล็ดเลือด 1 ชนิด (single antiplatelet) เพื่อดูผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นร่วมด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา WOEST trial หรือการใช้ยาด้านปัจจัยแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (new oral anticoagulant หรือ NOAC) ร่วมกับยาด้านเกล็ดเลือด 1 ชนิด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ดร.ปิยะเมธ ดิลกธรสกุล อาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร และนายจตุพร เสือมี นักวิชาการ

สาธารณสุขโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับสถิติที่ใช้ในงานวิจัย จนทำให้การวิจัยในครั้งนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น รวมทั้งเภสัชกรพศวีร์ รัตนพยุงสภพร เภสัชกรประจำโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ข้อมูล ความช่วยเหลือ และติดต่อประสานงานในการได้มาซึ่งข้อมูลผู้ป่วย รวมทั้งผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน เจ้าหน้าที่ศูนย์คอมพิวเตอร์ หน่วยงานเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน หน่วยงานศูนย์ประกันสุขภาพ และกลุ่มงานเภสัชกรรม ที่ให้ข้อมูลและความช่วยเหลือ รวมทั้งการติดต่อประสานงานในการได้มาซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Wongcharean W. Guideline for the management of patients with atrial fibrillation 2014. In: Apichard Sukonthasarn, editor. Cardiovascular disease. Chiang Mai: Trick think; 2557. 461-77.
2. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. JAMA Intern Med. 2014;174:107-14.
3. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107-15.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33: 2719-47.
5. Jedsadayanmeta A. Pharmacotherapy of atrial fibrillation. Bangkok: Focus printing; 2013.
6. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J. 2014; 35: 3155-79.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35: 2541-619.
8. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010;31:2501-55.
9. Rubboli A, Magnavacchi P, Guastaroba P, Saia F, Vignali L, Giacometti P, et al. Antithrombotic management and 1-year outcome of patients on oral anticoagulation undergoing coronary stent implantation. Am J Cardiol. 2012;109:1411-7.
10. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, Shen H, Liu XL, Nie B, et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation. Circ J. 2010; 74: 701-8.
11. Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S, Schoos MM, Theodoropoulos KN, Meelu OA, et al. Balancing the risk of bleeding and stroke in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2015;116:37-42.

12. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2007;28:726-32.
13. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
14. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Lip GY. Antithrombotic management and type of stent in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:12-6.
15. Sullivan KM. Sample size for a cross-sectional, cohort, or clinical trial studies [online]. 2007 [cited Oct 15, 2015]. Available from: www.openepi.com/PDFDocs/SSCohortDoc.pdf.
16. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:818-25.
17. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1-11.
18. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, Molfese M, Mihalcsik L, Mantovani P, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1618-23.
19. Goto K, Nakai K, Shizuta S, Morimoto T, Shiomi H, Natsuaki M, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;114:70-8.
20. Kang D, Yu C, Kim H, Cho J, Joo H, Choi R, et al. Triple antithrombotic therapy versus dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis*. 2015;26:372-80.
21. Sorensen R OJ, Charlot M, Gislason GH. Risk of bleeding related to antithrombotic treatment in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 5362-78.