

## ผลลัพธ์การให้ยาป้องกันทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วนเอสที่ยกสูง ณ เวลา 1 ปี หลังจำหน่ายจากโรงพยาบาล

นันทวรรณ ว่องไว<sup>1</sup>, จันทรทิพย์ กาญจนศิลป์<sup>2</sup>, พยอม สุขเอนกนันท์ โอล์สัน<sup>3</sup>, กัญญารัตน์ แร่ถ่าย<sup>4</sup>

<sup>1</sup>นิสิตระดับปริญญาโท หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>2</sup>หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>3</sup>หน่วยปฏิบัติการวิจัยบริการสุขภาพระดับปฐมภูมินานาชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>4</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสกลนคร

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินผลลัพธ์การให้ยาป้องกันทุติยภูมิตามแนวทางการรักษาในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด NSTEMI-ACS (non-ST-elevation acute coronary syndrome) หลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลเป็นเวลา 1 ปี

**วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและติดตามไปข้างหน้าจากเวชระเบียนในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล 2 แห่ง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2558 – กันยายน พ.ศ. 2561 ในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และจำหน่ายด้วยสถานะรอดชีวิต เก็บข้อมูลการได้รับ ยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ได้แก่ ยากลุ่ม dual anti-platelets ยากลุ่ม beta-blockers (BBs) ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) และยากลุ่ม statins และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events; AEs) หลังจำหน่าย ณ ติดตามจนครบ 1 ปี ศึกษาวิเคราะห์อัตราเสี่ยงเกิด AEs ด้วยสถิติ Cox-proportional hazard regression analysis ที่ปรับด้วย propensity score **ผลการวิจัย:** จากผู้ป่วยจำนวน 334 รายในการศึกษา พบ 44 รายได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม คิดเป็นร้อยละ 13.17 และผู้ป่วยจำนวน 290 ราย ได้รับ ยาป้องกันทุติยภูมิไม่ครบ 4 กลุ่ม คิดเป็นร้อยละ 86.83 อัตราการเกิด AEs ณ เวลา 1 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม ลดลงร้อยละ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่ครบ 4 กลุ่ม (adjusted HR 0.94, 95%CI 0.56-1.57; P=0.814) อัตราการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ณ เวลาติดตามที่ 6 และ 12 เดือนเมื่อเปรียบเทียบ ณ เวลาที่จำหน่ายผู้ป่วย (ร้อยละ 13.17 กับ ร้อยละ 27.98; P<0.001, ร้อยละ 13.17 กับ ร้อยละ 27.49; P<0.001 ตามลำดับ) ปัจจัยด้านโรคร่วม ได้แก่ โรคหัวใจล้มเหลว (adjusted OR 0.30, 95%CI 0.12-0.77; P=0.012) และโรคไตวายเรื้อรัง (adjusted OR 0.25, 95%CI 0.09-0.67; P=0.006) สัมพันธ์กับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยด้านสถานพยาบาลที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาสัมพันธ์กับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 7.82, 95%CI 2.04-29.4; P=0.003) **สรุป:** ผู้ป่วย NSTEMI-ACS ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ เวลาที่ติดตาม 1 ปี ปัจจัยด้านสถานพยาบาลสัมพันธ์กับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มเพิ่มขึ้น โรคหัวใจล้มเหลวและโรคไตวายเรื้อรังสัมพันธ์กับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

**คำสำคัญ:** โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ยาป้องกันทุติยภูมิ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วนเอสที่ยกสูง

รับต้นฉบับ: 27 มี.ค. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 20 มิ.ย. 2565, รับผิดชอบพิมพ์: 21 มิ.ย. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: จันทรทิพย์ กาญจนศิลป์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ่าเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150 E-mail: juntip.k@msu.ac.th

## Outcomes of Secondary Prevention Medications in Patients with Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome at One year after Hospital Discharge

Nuntawan Wongwai<sup>1</sup>, Juntip Kanjanasilp<sup>2</sup>, Phayom Sookaneknun Olson<sup>3</sup>, Kanyarat Raetai<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Master of Pharmacy Program in Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>2</sup>Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>3</sup>Primary Care Practice Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>4</sup>Pharmacy Department, Sakhon Nakhon Hospital

### Abstract

**Objective:** To evaluate the outcomes of evidence-based medications used for secondary prevention in patients with NSTEMI-ACS (non-ST-elevation acute coronary syndrome) at one year after hospital discharge. **Method:** This research was a retrospective analytical cohort study. The data from medical records in electronic databases of two hospitals was collected from October 2015 to September 2018. Recruitment criteria were patients who were diagnosed with NSTEMI-ACS, aged 18 years and over, and hospitalized and discharged with surviving status. The data on the prescribing of four medications for secondary prevention including dual anti-platelets, beta-blockers (BBs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), and angiotensin receptor blockers (ARBs), statins was collected. The study outcome of post-discharge adverse events (AEs) at 1-year follow-up was collected. The AEs incidence was analyzed compared between the group received four medications and the group received less than four medications by using a Cox-proportional hazard regression analysis adjusted with propensity score. **Results:** Of the 334 patients in the study, 44 received four medications for secondary prevention (13.17%) and 290 patients received less than four medications for secondary prevention (86.83%). The incidence of AEs at one year in those receiving four medications decreased by 6% when compared with those received less than four medications (adjusted HR 0.94, 95%CI 0.56-1.57; P=0.814). The rates of prescribing four medications significantly increased at 6 and 12 months of follow-up when compared with the day of hospital discharge (13.17% vs. 27.98%; P<0.001, 13.17% vs. 27.49%; P<0.001, respectively). Co-morbidities including congestive heart failure (adjusted OR 0.30, 95%CI 0.12-0.77; P= 0.012) and chronic kidney disease (adjusted OR 0.25, 95%CI 0.09-0.67; P=0.006) were significantly associated with less incidence in the group received four medications. Hospital where patients received treatment was a significant factor associated with an increase in prescribing of four medications (adjusted OR 7.82, 95%CI 2.04-29.4; P=0.003). **Conclusion:** The patients with NSTEMI-ACS received four medications for secondary prevention significantly more at 1-year follow-up period. The hospital was a significant factor associated with an increase in the prescribing of four medications for secondary prevention. Congestive heart failure and chronic renal disease were significantly associated with less incidence in patients received four medications.

**Keywords:** acute coronary syndrome, medications for secondary prevention, adverse event, non–ST-elevation acute coronary syndrome

## บทนำ

โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome; ACS) เป็นกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญของระบบสาธารณสุขไทย ข้อมูลจากกระทรวงสาธารณสุขพบอัตราผู้ป่วยด้วยโรคหัวใจขาดเลือดต่อประชากรแสนคน ในปี 2558 เท่ากับ 501 ราย เป็นผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดรายใหม่จำนวน 98,148 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 150 ต่อประชากรแสนคน นอกจากนี้ยังพบรายงานอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจขาดเลือดต่อประชากรแสนคนที่เพิ่มสูงขึ้น จาก 23.4 ในปี 2555 เป็น 32.3 ในปี 2559 (1) ซึ่งส่งผลกระทบต่อสาธารณสุขและเกิดภาระค่าใช้จ่ายในการรักษา

การเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค ACS มากกว่าร้อยละ 50 มักพบใน 30 วันแรก และประมาณครึ่งหนึ่งเสียชีวิตใน 2 ชั่วโมงแรก (2) โดยอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมักพบในผู้ป่วย ST-elevation acute coronary syndromes (STE-ACS) ได้สูงกว่าผู้ป่วย non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS) และ unstable angina (UA) (3,4) เช่นเดียวกับการศึกษา Thai Registry in Acute Coronary Syndrome (TRACS) พบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วย STE-ACS (ร้อยละ 5.3) ได้สูงกว่าผู้ป่วย NSTEMI-ACS (ร้อยละ 5.1) และ unstable angina (UA) (ร้อยละ 1.7) (5) อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตในระยะยาวหรือหลังจำหน่ายกลับพบในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ได้สูงกว่าผู้ป่วย STE-ACS (4,6) โดยพบอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีในผู้ป่วย NSTEMI-ACS คิดเป็นร้อยละ 25-31 ในขณะที่ผู้ป่วย STE-ACS พบร้อยละ 14 (5,6) ปัจจุบันในหลายการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วย ACS มีแนวโน้มที่ลดลง (5,6,7,8) อาจเป็นผลเนื่องมาจากการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาในระยะเฉียบพลันและนโยบายการเข้าถึงระบบบริการช่องทางด่วนของโรงพยาบาลรัฐสำหรับผู้ป่วย STE-ACS ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดหรือการทำหัตถการด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary intervention; PCI) ได้ครอบคลุมและรวดเร็วยิ่งขึ้น เป็นผลให้อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วย ACS ลดต่ำลง (5,9) ตรงข้ามกับอัตราการเสียชีวิตในระยะยาวหรือหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลที่ยังคงพบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย ACS โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย NSTEMI-ACS เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่พบได้จำนวนมากในทางปฏิบัติและพบ

อัตราการเสียชีวิตหลังจำหน่ายได้เพิ่มสูงขึ้น (5,6,7,8) นอกจากนี้ ในประเทศไทยยังมีการศึกษาถึงการให้ยาป้องกันทุติยภูมิต่อผลลัพธ์ในระยะยาวหลังจำหน่ายผู้ป่วย NSTEMI-ACS อยู่อย่างจำกัด

แนวทางการรักษาทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ (10,11,12) ได้แนะนำให้การป้องกันทุติยภูมิอย่างต่อเนื่องในระยะยาว ในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้หลังเกิดโรค เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกแสดงถึงประโยชน์ของการให้ยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ได้แก่ ยากลุ่ม anti-platelets (dual anti-platelets) ยากลุ่ม beta-blockers (BBs) ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) และยากลุ่ม statins ที่สามารถลดการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ ภาวะแทรกซ้อนจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ จากการทบทวนในหลายการศึกษาพบอัตราการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มลดลงหลังจำหน่าย (13-16) เช่น การศึกษาของ เนาวคุณ อริยพิมพ์ และคณะ พบผู้ป่วยได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม หลังติดตามที่ 1 ปี เพียงร้อยละ 3.63 (13) เช่นเดียวกับการศึกษาของ พิธชา เกษมทรัพย์ และคณะ พบสัดส่วนการได้รับยากลุ่ม BBs และ ACEIs/ARBs น้อยกว่าร้อยละ 40 และผู้ป่วย STE-ACS พบสัดส่วนการได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ BBs, ACEIs/ARBs และ statins มากที่สุด ต่างกับผู้ป่วย NSTEMI-ACS ที่ได้รับยากลุ่ม statins ณ เวลาการติดตามที่ 90 วัน ลดลงแตกต่างจาก ณ วันจำหน่าย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14) การศึกษาของ Byeon และคณะ พบสัดส่วนของผู้ป่วยได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ณ วันที่จำหน่าย (ร้อยละ 75.7) มีแนวโน้มที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ ณ ติดตามที่ 12 เดือน (ร้อยละ 34.21) และ 18 เดือน (ร้อยละ 21.26) (15) และการศึกษาของ Bagnall และคณะ พบสัดส่วนการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ณ เวลาติดตามที่ 1 ปีเมื่อเทียบกับ ณ เวลาที่จำหน่าย (ร้อยละ 51.7 ณ เวลาที่จำหน่าย และ ร้อยละ 46.5 ณ เวลาติดตามที่ 1 ปี;  $P < 0.001$ ) โดยพบการได้รับยากลุ่ม anti-platelets, BBs และ ACEIs ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (16)

การศึกษาถึงผลลัพธ์ของการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ เช่น การศึกษาของ Cynthia และคณะ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเติมยาป้องกันทุติยภูมิมีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี เพิ่มขึ้นเป็น 1.8 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับ

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเติมยาป้องกันทุติยภูมิ (95%CI 1.35-2.42;  $P < 0.001$ ) (17) และการศึกษาของ Nguyen และคณะ พบอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events: AEs) ที่ 6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการส่งยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่มตามแนวทางการรักษาลดลงร้อยละ 29 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาตามแนวทางการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted hazard ratio, 0.71; 95% CI 0.51–0.98;  $p = 0.039$ ) (18)

การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศเกี่ยวกับความร่วมมือของแพทย์ในการส่งยาป้องกันทุติยภูมิตามแนวทางการรักษา แม้ว่าแนวทางการรักษายืนยันประโยชน์ของการให้ยาป้องกันทุติยภูมิในกลุ่มโรค ACS แต่กลับพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม NSTEMI-ACS ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิตามแนวทางการรักษาในสัดส่วนที่ค่อนข้างต่ำและยังพบอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี หลังจำหน่ายอยู่ในระดับสูง อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัดในประเด็นการประเมินผลลัพธ์ของการให้ยาป้องกันทุติยภูมิโดยเฉพาะในระยะเวลา 1 ปี หลังจำหน่ายในโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลศูนย์ในเขตภาคอีสาน การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลลัพธ์การให้ยาป้องกันทุติยภูมิตามแนวทางการรักษาในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด NSTEMI-ACS หลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลเป็นเวลา 1 ปี ประเมินอัตราการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ ณ เวลาที่จำหน่ายและ 1 ปีหลังจำหน่าย และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม

## วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและติดตามไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ณ โรงพยาบาลทั่วไป ขนาด 320 เตียงและโรงพยาบาลศูนย์ ขนาด 768 เตียง การวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เลขที่ 293/2563 และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาล เลขที่ 003/2564

### กลุ่มเป้าหมาย

การศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยการวินิจฉัยโรค NSTEMI-ACS จากระหัส ICD-10 I21.4 รายใหม่

และจำหน่ายด้วยสถานะรอดชีวิตจากโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยต้องมารับยาตามนัดที่โรงพยาบาลอย่างน้อย 1 ครั้ง ณ ช่วงเวลาที่กำหนด คือ 6 เดือนและ 12 เดือนหลังจำหน่าย เกณฑ์คัดออกมีดังนี้ ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยที่เสียชีวิตขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษา ผู้ป่วยโรคเมเร็ง หรือผู้ป่วยระดับประจักษ์ระยะสุดท้าย และผู้ป่วยที่ย้ายสถานพยาบาลไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น

### การดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยจากเวชระเบียนในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลตามเกณฑ์คัดเข้าซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและจำหน่ายด้วยสถานะรอดชีวิตระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2558 – กันยายน พ.ศ. 2561 และได้รับการติดตามจนครบ 1 ปี ข้อมูลที่เก็บประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา บัญชีเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะไขมันผิดปกติ ประวัติสูบบุหรี่) โรคร่วม (โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว โรคหอบหืด/โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ) ข้อมูลการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ ได้แก่ ยากลุ่ม anti-platelets ยากลุ่ม BBs ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs และยากลุ่ม statins ณ เวลาที่จำหน่าย ช่วง 6 เดือนหลังจำหน่าย (0 วัน ถึง 180 วัน) และช่วง 12 เดือนหลังจำหน่าย (0 วัน ถึง 365 วัน) และข้อมูลการเกิด AEs หลังจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเป็นเวลา 1 ปี ได้แก่ การเสียชีวิตด้วยสาเหตุทั้งหมด และการกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล

### คำนิยาม

ผู้ที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม หมายถึง ผู้ป่วย NSTEMI-ACS ได้รับยากลุ่ม anti-platelets ยากลุ่ม BB ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB และยา กลุ่ม statins ครบทั้ง 4 กลุ่ม การศึกษานี้ประเมินการได้ยาครบทั้ง 4 กลุ่ม ณ วันจำหน่าย และ ณ ที่ 6 เดือน และ 12 เดือนหลังจำหน่าย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เวลา 1 ปี (adverse events; AEs) หมายถึง ผู้ป่วย NSTEMI-ACS หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ในช่วงติดตาม 1 ปี เกิดการเสียชีวิตด้วยสาเหตุทั้งหมด และการกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคหลอดเลือดและหัวใจ การกลับเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตายซ้ำ และการทำหัตถการทางหลอดเลือดหัวใจเพิ่มเติม

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มในตัวแปรต่อเนื่องใช้ student t test เมื่อการกระจายของข้อมูลมีความสมมาตร หากกระจายตัวไม่สมมาตรใช้สถิติ Mann-Whitney U test ในตัวแปรสัดส่วนใช้การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Fisher's exact test หากมีข้อมูลสูญหายใช้การทดแทนค่า (imputation) โดยใช้การคำนวณจากโปรแกรม R สำหรับข้อมูลแบบนามบัญญัติในข้อมูลการสูบบุหรี่ และใช้วิธีการทดแทนค่าด้วยค่าเฉลี่ยสำหรับค่าดัชนีมวลกาย

การศึกษาใช้สถิติ Cox-proportional hazard regression analysis ในการวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการเกิด AEs ในผู้ป่วย NSTEMI-ACS หลังจำหน่าย 1 ปี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม และกลุ่มที่ได้รับยาไม่ครบ 4 กลุ่ม โดยใช้ propensity score เป็นตัวแปรร่วม เพื่อปรับแก้ความแตกต่างในลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยด้วยปัจจัยเสี่ยง เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว สิทธิการรักษา และสถานพยาบาล สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มในผู้ป่วย NSTEMI-ACS เปรียบเทียบ ณ เวลาที่จำหน่ายกับการติดตามที่ 6 เดือน และที่ 12 เดือน ใช้ McNemar test การศึกษากำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $< 0.05$  การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ

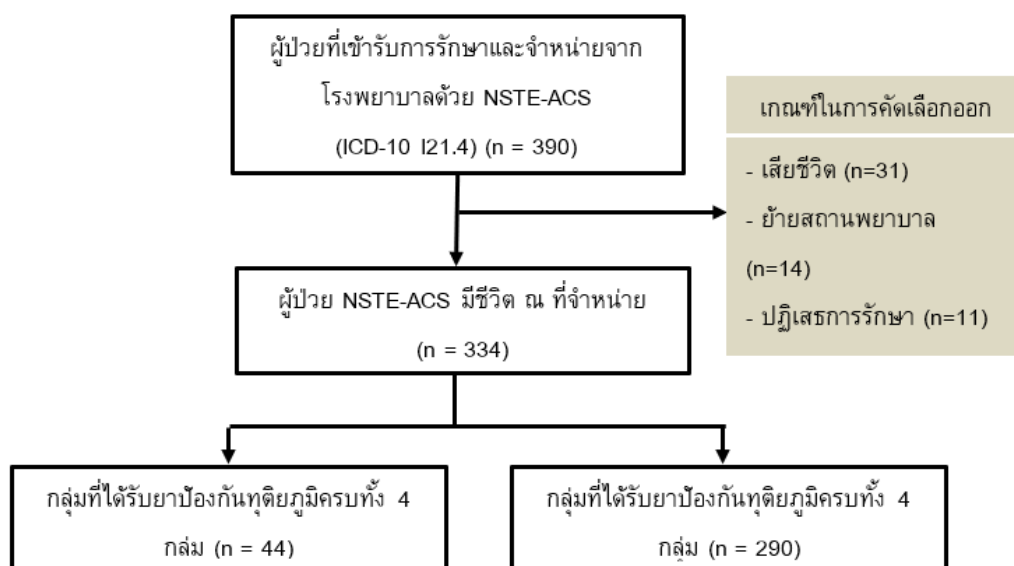
ทั้ง 4 กลุ่มตามแนวทางรักษาในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ใช้ logistic regression โดยโปรแกรมสำเร็จรูป Stata ver 14

### ผลการวิจัย

จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย NSTEMI-ACS ที่เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลและจำหน่ายด้วยสถานะการรอดชีวิต จำนวน 390 ราย ผู้ป่วยเสียชีวิตขณะเข้ารับการรักษาก่อนจำนวน 31 ราย ย้ายสถานพยาบาลจำนวน 14 ราย และปฏิเสธการรักษาจำนวน 11 ราย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีขนาดของตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 334 ราย (ดังรูปที่ 1)

### ลักษณะของตัวอย่าง

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย NSTEMI-ACS ในการศึกษา ตัวอย่างเป็นเพศชายร้อยละ 60.18 อายุเฉลี่ย  $68.32 \pm 10.91$  ปี ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 65 ปี (ร้อยละ 64.97) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $23.20 \pm 3.08$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร ผู้ป่วยร้อยละ 74.85 มีดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (ร้อยละ 81.44) โดยพบประวัติโรคร่วม 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 41.62) โรคเบาหวาน (ร้อยละ 38.02) และโรคไตเรื้อรัง (ร้อยละ 37.13) ประวัติการสูบบุหรี่ร้อยละ 23.95 และผู้ป่วยร้อยละ 69.46 เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลศูนย์ (ดังแสดงในตารางที่ 1)



รูปที่ 1. การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

ตารางที่ 1. ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด NSTEMI-ACS (n=334)

| ลักษณะพื้นฐาน                  | จำนวน<br>(ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) ที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ |                        | P <sup>a</sup> |
|--------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|------------------------|----------------|
|                                |                   | ครบ 4 กลุ่ม (n=44)                         | ไม่ครบ 4 กลุ่ม (n=290) |                |
| เพศ: ชาย                       | 201 (60.18)       | 30 (68.18)                                 | 171 (58.97)            | 0.321          |
| อายุ (เฉลี่ย $\pm$ SD) ปี      | 68.32 $\pm$ 10.91 | 67.16 $\pm$ 11.58                          | 68.50 $\pm$ 10.82      | 0.450          |
| <65 ปี                         | 117 (35.03)       | 19 (43.18)                                 | 98 (33.79)             | ref            |
| $\geq 65$ ปี                   | 217 (64.97)       | 25 (56.82)                                 | 192 (66.21)            | 0.238          |
| ดัชนีมวลกาย (เฉลี่ย $\pm$ SD)  | 23.20 $\pm$ 3.08  | 23.06 $\pm$ 3.02                           | 23.23 $\pm$ 3.10       | 0.733          |
| < 18.5 kg/m <sup>2</sup>       | 23 (6.89)         | 1 (2.27)                                   | 22 (7.59)              | ref            |
| 18.5 – 24.99 kg/m <sup>2</sup> | 250 (74.85)       | 35 (79.55)                                 | 215 (74.14)            | 0.219          |
| $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>    | 61 (18.26)        | 8 (18.18)                                  | 53 (28.28)             | 0.271          |
| ประวัติการสูบบุหรี่            |                   |                                            |                        |                |
| ไม่สูบ                         | 254 (76.05)       | 38 (86.36)                                 | 216 (74.48)            |                |
| สูบ                            | 80 (23.95)        | 6 (13.64)                                  | 74 (25.52)             | 0.091          |
| สิทธิการรักษา                  |                   |                                            |                        |                |
| ประกันสุขภาพถ้วนหน้า           | 272 (81.44)       | 33 (75.00)                                 | 239 (82.41)            | ref            |
| เบิกจ่ายตรง                    | 54 (16.17)        | 8 (18.18)                                  | 46 (15.87)             | 0.588          |
| ประกันสังคม                    | 7 (1.21)          | 2 (4.55)                                   | 5 (1.72)               | 0.215          |
| ชำระเงิน                       | 1 (0.30)          | 1 (2.27)                                   | 0                      | n/a            |
| โรคร่วม**                      |                   |                                            |                        |                |
| ความดันโลหิตสูง                | 139 (41.62)       | 19 (43.18)                                 | 120 (41.38)            | 0.870          |
| เบาหวาน                        | 127 (38.02)       | 11 (25.00)                                 | 116 (40.00)            | 0.067          |
| ไตเรื้อรัง                     | 124 (37.13)       | 6 (13.64)                                  | 118 (40.69)            | <0.001*        |
| หัวใจล้มเหลว                   | 95 (28.44)        | 7 (15.91)                                  | 88 (30.34)             | 0.050          |
| ไขมันในเลือด                   | 75 (22.46)        | 13 (29.55)                                 | 62 (21.38)             | 0.246          |
| ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ         | 15 (4.49)         | 0 (0)                                      | 15 (5.17)              | n/a            |
| หอบหืด/ปอดอุดกั้นเรื้อรัง      | 12 (3.59)         | 0 (0)                                      | 12 (4.14)              | n/a            |
| สถานพยาบาล                     |                   |                                            |                        |                |
| โรงพยาบาลทั่วไป                | 102 (30.54)       | 5 (11.36)                                  | 97 (33.45)             | ref            |
| โรงพยาบาลศูนย์                 | 232 (69.46)       | 39 (88.64)                                 | 193 (66.55)            | 0.003*         |

<sup>a</sup> Fisher's exact test

\* มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P<0.05

\*\* ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีมากกว่าหนึ่งโรคร่วม

kg/m<sup>2</sup>; กิโลกรัมต่อตารางเมตร

#### การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจำหน่าย

ผู้ป่วย 334 ราย แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบ 4 กลุ่ม จำนวน 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.70 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิไม่ครบ 4 กลุ่ม จำนวน 290 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.83 กลุ่มที่ได้รับ

ยาครบทั้ง 4 กลุ่ม มีความเสี่ยงต่อการเกิด AEs น้อยกว่า 0.94 เท่า การเสียชีวิตน้อยกว่า 0.83 เท่า และการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่า 0.94 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาไม่ครบ 4 กลุ่ม อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2.** อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย NSTEMI-ACS กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบ 4 กลุ่ม และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาไม่ครบ 4 กลุ่ม หลังจำหน่าย ณ ติดตามที่ 1 ปี

| การเกิดเหตุการณ์ไม่<br>พึงประสงค์     | การได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ |                        | crude HR<br>(95%CI) | P <sup>a</sup> | adjust HR<br>(95%CI) | P <sup>b</sup> |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                                       | ครบ 4 กลุ่ม (n=44)          | ไม่ครบ 4 กลุ่ม (n=290) |                     |                |                      |                |
| เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์                | 19<br>(43.18)               | 149<br>(51.38)         | 0.78<br>(0.49-1.27) | 0.326          | 0.94<br>(0.56-1.57)  | 0.814          |
| การเสียชีวิต                          | 5<br>(11.36)                | 57<br>(19.66)          | 0.55<br>(0.22-1.37) | 0.200          | 0.83<br>(0.32-2.16)  | 0.697          |
| การกลับเข้ารับการรักษาใน<br>โรงพยาบาล | 17<br>(36.64)               | 128<br>(44.14)         | 0.83<br>(0.50-1.37) | 0.463          | 0.94<br>(0.55-1.63)  | 0.844          |

<sup>a</sup> univariable Cox's regression analysis

<sup>b</sup> multivariable Cox's regression analysis: ปรับด้วยปัจจัยด้านเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว สิทธิการรักษา และสถานพยาบาล ร่วมกับ propensity score

### การได้รับยาป้องกันทุติยภูมิหลังจำหน่าย

ตารางที่ 3 แสดงการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ณ เวลาต่าง ๆ ผู้ป่วยได้รับยา aspirin และยาในกลุ่ม statins มากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกันทั้ง 3 จุดเวลา คือ ณ เวลาที่จำหน่าย ที่ 6 เดือน และที่ 12 เดือนหลังการจำหน่าย แต่การได้ยาในกลุ่ม P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitor พบว่าผู้ป่วยได้รับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไป (P=0.039 ที่ 6 เดือน และ P=0.004 ที่ 12 เดือนเมื่อเทียบกับ ณ เวลาที่จำหน่ายจากโรงพยาบาล) แต่พบว่าผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไป (P<0.001 ที่ 6 เดือน และ P<0.001 ที่ 12

เดือนเมื่อเทียบกับ ณ เวลาที่จำหน่ายจากโรงพยาบาล) การได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไป (P<0.001 ที่ 6 เดือน และ P<0.001 ที่ 12 เดือนเมื่อเทียบกับ ณ เวลาที่จำหน่ายจากโรงพยาบาล) การได้ยาในกลุ่ม statin ชนิด high-intensity statin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไป (P<0.001 ที่ 6 เดือน และ P<0.001 ที่ 12 เดือนเมื่อเทียบกับ ณ เวลาที่จำหน่ายจากโรงพยาบาล) ผู้ป่วยได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไป (P<0.001 ที่ 6 เดือน และ P<0.001 ที่ 12 เดือนเมื่อเทียบกับ ณ เวลาที่จำหน่ายจากโรงพยาบาล) (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3.** การได้รับยาป้องกันทุติยภูมิในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ณ เวลาที่จำหน่าย ที่ 6 เดือน และที่ 12 เดือนหลังการจำหน่าย

| กลุ่มยาป้องกันทุติยภูมิ                   | เมื่อจำหน่าย (n=334) |        | ที่ 6 เดือน (n=200) |        | P <sup>a</sup> | ที่ 12 เดือน (n=126) |        | P <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------|----------------------|--------|---------------------|--------|----------------|----------------------|--------|----------------|
|                                           | จำนวน                | ร้อยละ | จำนวน               | ร้อยละ |                | จำนวน                | ร้อยละ |                |
| aspirin                                   | 322                  | 96.41  | 190                 | 95.00  | 0.096          | 122                  | 96.83  | 0.414          |
| P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> inhibitors | 315                  | 94.31  | 177                 | 89.85  | 0.039*         | 103                  | 82.40  | 0.004*         |
| statins                                   | 312                  | 93.41  | 188                 | 94.95  | 0.706          | 118                  | 93.65  | 0.655          |
| high-intensity statin                     | 119                  | 35.63  | 61                  | 30.50  | <0.001*        | 49                   | 38.89  | <0.001*        |
| beta-blockers                             | 122                  | 36.53  | 120                 | 67.04  | <0.001*        | 79                   | 63.20  | <0.001*        |
| ACEIs/ARBs                                | 109                  | 32.63  | 82                  | 47.40  | <0.001*        | 52                   | 42.62  | <0.001*        |
| ได้ครบ 4 กลุ่ม                            | 44                   | 13.17  | 47                  | 27.98  | <0.001*        | 30                   | 27.49  | <0.001*        |

<sup>a</sup> McNemar test; \* มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P<0.05

P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitors; P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor inhibitors, ACEIs; angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs; angiotensin II receptor blockers

## ปัจจัยพื้นฐานกับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ

การหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานกับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่มด้วยการวิเคราะห์ทีละตัวแปร พบว่า โรคไตเรื้อรังมีความสัมพันธ์ต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยในโรงพยาบาลศูนย์มีโอกาสได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่มมากกว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลทั่วไป 3.92 เท่า เมื่อนำตัวแปรเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือด

ผิดปกติ โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว สิทธิการรักษา และสถานพยาบาล มาวิเคราะห์ร่วมแบบหลายตัวแปรด้วย multivariate logistic regression พบว่า ปัจจัยโรคร่วมได้แก่ โรคไตเรื้อรังและโรคหัวใจล้มเหลว มีความสัมพันธ์ต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.006$  และ  $0.012$  ตามลำดับ) ส่วนปัจจัยด้านสถานพยาบาลยังคงมีความสัมพันธ์ต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $P=0.003$ ) (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4.** ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ณ ที่จำหน่าย

| ลักษณะพื้นฐาน                    | จำนวน (ร้อยละ)<br>(n=334) | การได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ |                        | Crude OR<br>(95%CI)   | P <sup>a</sup> | Adjusted<br>OR (95%CI) | P <sup>b</sup> |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|------------------------|----------------|
|                                  |                           | ครบ 4 กลุ่ม (n=44)          | ไม่ครบ 4 กลุ่ม (n=290) |                       |                |                        |                |
| เพศ                              |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ชาย                              | 201 (60.18)               | 30 (68.18)                  | 171 (58.97)            | 1                     |                | 1                      |                |
| หญิง                             | 133 (39.82)               | 14 (31.82)                  | 119 (41.03)            | 0.67<br>(0.34 - 1.32) | 0.247          | 0.68<br>(0.30 -1.53)   | 0.355          |
| อายุ                             |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| <65 ปี                           | 117 (35.03)               | 19 (43.18)                  | 98 (33.79)             | 1                     |                | 1                      |                |
| ≥65 ปี                           | 217 (64.97)               | 25 (56.82)                  | 192 (66.21)            | 0.67<br>(0.35 - 1.28) | 0.226          | 0.83<br>(0.40 -1.76)   | 0.638          |
| ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> ) |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| < 18.5                           | 23 (6.89)                 | 1 (2.27)                    | 22 (7.59)              | 1                     |                | 1                      |                |
| 18.5 - 24.99                     | 250 (74.85)               | 35 (79.55)                  | 215 (74.14)            | 3.58<br>(0.47 -27.42) | 0.219          | 3.96<br>(0.45-34.33)   | 0.212          |
| > 25                             | 61 (18.26)                | 8 (18.18)                   | 53 (28.28)             | 3.32<br>(0.39 -28.15) | 0.271          | 2.57<br>(0.26-24.49)   | 0.413          |
| ประวัติการสูบบุหรี่              |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ไม่สูบ                           | 254 (76.05)               | 38 (86.36)                  | 216 (74.48)            | 1                     |                | 1                      |                |
| สูบ                              | 80 (23.95)                | 6 (13.64)                   | 74 (25.52)             | 0.46<br>(0.19 - 1.13) | 0.092          | 0.83<br>(0.23-3.03)    | 0.781          |
| สิทธิการรักษา                    |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ประกันสุขภาพถ้วนหน้า             | 272 (81.44)               | 33 (75.00)                  | 239 (82.41)            | 1                     |                | 1                      |                |
| เบิกได้จ่ายตรง                   | 54 (16.16)                | 8 (18.18)                   | 46 (15.87)             | 1.26<br>(0.55 - 2.90) | 0.588          | 1.08<br>(0.42-2.73)    | 0.872          |
| ประกันสังคม                      | 7 (2.10)                  | 2 (4.55)                    | 5 (1.72)               | 2.90<br>(0.54 -15.54) | 0.215          | 2.85<br>(0.43-19.17)   | 0.280          |
| โรคร่วม                          |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| เบาหวาน                          |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ไม่มี                            | 207 (61.98)               | 33 (75.00)                  | 174 (60.00)            | 1                     |                | 1                      |                |
| มี                               | 127 (38.02)               | 11 (25.00)                  | 116 (40.00)            | 0.5<br>(0.24 - 1.03)  | 0.060          | 0.85<br>(0.36-2.03)    | 0.716          |

**ตารางที่ 4.** ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานในผู้ป่วย NSTE-ACS ต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ณ ที่จำหน่าย (ต่อ)

| ลักษณะพื้นฐาน   | จำนวน (ร้อยละ)<br>(n=334) | การได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ |                        | Crude OR<br>(95%CI)   | P <sup>a</sup> | Adjusted<br>OR (95%CI) | P <sup>b</sup> |
|-----------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|------------------------|----------------|
|                 |                           | ครบ 4 กลุ่ม (n=44)          | ไม่ครบ 4 กลุ่ม (n=290) |                       |                |                        |                |
| ความดันโลหิตสูง |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ไม่มี           | 195 (58.38)               | 25 (56.82)                  | 170 (58.62)            | 1                     |                | 1                      |                |
| มี              | 139 (41.62)               | 19 (43.18)                  | 120 (41.38)            | 1.08<br>(0.57 – 2.04) | 0.821          | 1.59<br>(0.73-3.45)    | 0.238          |
| ไขมันในเลือด    |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ไม่มี           | 259 (77.54)               | 31 (70.45)                  | 228 (78.62)            | 1                     |                | 1                      |                |
| มี              | 75 (22.46)                | 13 (29.55)                  | 62 (21.38)             | 1.54<br>(0.76 – 3.12) | 0.229          | 2.23<br>(0.95-5.25)    | 0.066          |
| ไตเรื้อรัง      |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ไม่มี           | 210 (62.87)               | 38 (86.36)                  | 172 (59.31)            | 1                     |                | 1                      |                |
| มี              | 124 (37.13)               | 6 (13.64)                   | 118 (40.69)            | 0.23<br>(0.09-0.56)   | 0.001*         | 0.25<br>(0.09-0.67)    | 0.006*         |
| หัวใจล้มเหลว    |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| ไม่มี           | 239 (71.56)               | 37 (84.09)                  | 202 (69.66)            | 1                     |                | 1                      |                |
| มี              | 95 (28.44)                | 7 (15.91)                   | 88 (30.34)             | 0.43<br>(0.19 – 1.01) | 0.053          | 0.30<br>(0.12-0.77)    | 0.012*         |
| สถานพยาบาล      |                           |                             |                        |                       |                |                        |                |
| โรงพยาบาลทั่วไป | 102 (30.54)               | 5 (11.36)                   | 97 (33.45)             | 1                     |                | 1                      |                |
| โรงพยาบาลศูนย์  | 232 (69.46)               | 39 (88.64)                  | 193 (66.55)            | 3.92<br>(1.50 -10.26) | 0.005*         | 7.82<br>(2.04-29.4)    | 0.003*         |

<sup>a</sup> univariate logistic regression

<sup>b</sup> multivariate logistic regression: นำตัวแปรด้าน เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว สิทธิการรักษา และสถานพยาบาล มาวิเคราะห์ร่วมกัน

\* มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P<0.05; kg/m<sup>2</sup>; กิโลกรัมต่อตารางเมตร

## การอภิปรายผล

ผู้ป่วย NSTE-ACS 334 รายที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเป็นผู้ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 13.70) การติดตามที่เวลา 12 เดือน หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล พบอัตราการเกิด AEs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบ 4 กลุ่ม น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไม่ครบ 4 กลุ่ม ร้อยละ 6 อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ 6 เดือน และ 12 เดือนหลังออกจากโรงพยาบาล เมื่อเปรียบเทียบ ณ เวลาที่จำหน่าย (ร้อยละ 13.17 กับ ร้อยละ 27.98; P<0.001, ร้อยละ 27.49; P<0.001

ตามลำดับ) โรคหัวใจล้มเหลว (adjusted OR 0.30, 95%CI 0.12-0.77; P=0.012) และโรคไตวายเรื้อรัง (adjusted OR 0.25, 95%CI 0.09-0.67; P=0.006) มีความสัมพันธ์ต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การรักษาในโรงพยาบาลศูนย์เพิ่มโอกาสการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับโรงพยาบาลทั่วไป (adjusted OR 7.82, 95%CI 2.04-29.4; P=0.003)

กลุ่มผู้ป่วย NSTE-ACS ที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม และกลุ่มที่ได้รับยาไม่ครบทั้ง 4 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกัน โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบสัดส่วนการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง (ร้อยละ 13.64 และ ร้อยละ 86.36

ตามลำดับ) และกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ศูนย์พบสัดส่วนได้รับยาป้องกันทุติยภูมิได้สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทั่วไป (ร้อยละ 88.64 และ ร้อยละ 11.36 ตามลำดับ)

ผลการวิเคราะห์ถดถอยแบบหลายตัวแปรพบว่า โรคหัวใจล้มเหลว (adjusted OR 0.30, 95%CI 0.12-0.77;  $P=0.012$ ) และโรคไตเรื้อรัง (adjusted OR 0.25, 95%CI 0.09-0.67;  $P=0.006$ ) มีความสัมพันธ์ต่อการได้รับยา ป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่มที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อาจเพราะโรคไตเรื้อรังมีข้อควรระวังหรือข้อห้ามใช้ยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal injury) หรือภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และ โรคหัวใจล้มเหลวมีข้อควรระวังหรือข้อห้ามใช้ยากกลุ่ม beta-blockers ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ไม่คงที่หรือภาวะน้ำเกิน ภาวะความดันซิสโตลิกต่ำ หรือ อัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที ซึ่งอาจเป็น สาเหตุให้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิใน สัดส่วนที่ลดลง และพบการรักษาในโรงพยาบาลศูนย์ มีความสัมพันธ์ต่อการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึง 7.82 เท่าเมื่อ เปรียบเทียบกับโรงพยาบาลทั่วไป (adjusted OR 7.82, 95%CI 2.04-29.4;  $P=0.003$ )

ผลการศึกษาค้นนี้ต่างจากการศึกษาของ Lee และคณะ ที่พบว่าอายุและเพศมีความสัมพันธ์กับการได้รับ ยาป้องกันทุติยภูมิ โดยผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี มีแนวโน้มการได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs ( $P=0.003$ ) ยา กลุ่ม BBs ( $P<0.001$ ) หรือการได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ ยากลุ่ม ACEIs/ARBs ยากลุ่ม BBs และยากกลุ่ม statins ร่วมกัน ( $P = 0.012$ ) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกันในเพศหญิงที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 3 กลุ่มร่วมกัน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.001$ ) (19)

การศึกษานี้พบว่า สัดส่วนของการได้รับยาป้องกัน ทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ณ ที่ 6 เดือน และ 12 เดือน เมื่อเทียบกับ ณ ที่จำหน่ายจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 13.17 กับ ร้อย ละ 27.98;  $P<0.001$ , ร้อยละ 13.17 กับ ร้อยละ 27.49;  $P<0.001$  ตามลำดับ) เพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งต่างกับการศึกษาของ เนาวคุณ อริยพิมพ์ และคณะ ที่ พบ ผู้ป่วยเพียงร้อยละ 3.63 ที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มหลังการติดตามเป็นเวลา 1 ปี (13) เช่นเดียวกับ

การศึกษาของ Byeon และคณะ พบผู้ป่วย ร้อยละ 75.7 ที่ ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่ม ณ วันที่จำหน่าย โดยมีแนวโน้มการได้รับยาที่ครบลดลงเมื่อติดตามที่ 12 เดือน (ร้อยละ 34.21) และ 18 เดือน (ร้อยละ 21.26) (15) นอกจากนี้การศึกษาของ Bagnall และ คณะ ในผู้ป่วย NSTEMI-ACS พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยาป้องกันทุติยภูมิมีสัดส่วน ลดลงจาก ณ เวลาที่จำหน่ายเมื่อเปรียบเทียบกับ ณ ที่เวลา 1 ปี อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 51.7 และ 46.5 ตามลำดับ,  $P<0.001$ ) ซึ่งพบการได้รับยากกลุ่ม anti-platelets ได้แก่ ยา aspirin (ร้อยละ 89.0 และ 86.7 ตามลำดับ;  $P=0.027$ ) และ ยา clopidogrel (ร้อยละ 59.8 และ 33.2 ตามลำดับ;  $P<0.001$ ) ยา beta-blockers (ร้อยละ 84.9 และ 75.0 ตามลำดับ;  $P<0.001$ ) และยากกลุ่ม ACEIs (ร้อยละ 65.3 และ 60.3 ตามลำดับ;  $P<0.001$ ) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (16)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิครบ 4 กลุ่มมี อัตราการเกิด AEs ณ เวลา 12 เดือน ลดลงร้อยละ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาไม่ครบ อย่างไรก็ตามไม่ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างกับ การศึกษาของการศึกษาของ Nguyen และคณะที่พบอัตรา การเกิด AEs ที่เวลา 6 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการส่งใช้ ยาป้องกันทุติยภูมิครบทั้ง 4 กลุ่มลดลงร้อยละ 29 อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ครบทั้ง 4 กลุ่ม (adjusted hazard ratio, 0.71; 95% CI 0.51–0.98;  $P = 0.039$ ) (18) ผลการศึกษาค้นนี้ไม่พบ ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นผลมาจาก ขนาดตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ และจำนวนตัวอย่างในทั้งสอง กลุ่มที่แตกต่างกันมาก ถึงแม้จะปรับปัจจัยกวนด้วย propensity score ซึ่งก็ยังไม่พบความแตกต่าง แต่พบ แนวโน้มของผลลัพธ์ไปในทางที่ลดลง

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเพราะเป็นการศึกษาเชิง วิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียน อิเล็กทรอนิกส์ ข้อมูลบางส่วนอาจไม่สามารถเก็บได้อย่าง ครบถ้วน เช่น ประวัติครอบครัว ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค หลอดเลือดหัวใจอื่น ๆ ปัจจัยหรือเหตุผลที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยา ป้องกันทุติยภูมิ ความร่วมมือในการใช้ยา ประวัติการทํา หัตถการ ประวัติการส่งต่อ และผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าพารามิเตอร์เกี่ยวกับความดันโลหิต ค่าไขมันในเลือด หรือค่าการทำงานของไต ณ เวลาที่จำหน่าย และเวลาที่ ติดตาม 1 ปี ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ อาจเป็นตัวบ่งชี้ (marker) ใน การติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกที่อาจส่งผลในการลดอัตรา

การตาย ทั้งยังมีข้อจำกัดในการติดตามข้อมูลที่ไม่เป็นแบบแผนของโรงพยาบาลหรือยังไม่มีคลินิกที่ชัดเจน รวมไปถึงปัจจัยอื่นที่อาจสัมพันธ์หรือทำนายการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิ ดังนั้นควรมีการศึกษาวิจัยไปข้างหน้า และมีการติดตามอย่างเป็นระบบในระยะยาวครอบคลุมในประเด็นต่าง ๆ ข้างต้น เพื่อศึกษาถึงผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาป้องกันทุติยภูมิในระยะยาวต่อไป

## สรุป

ผู้ป่วย NSTEMI-ACS ได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่มมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ณ เวลาที่ติดตาม 6 เดือน และ 12 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับ ณ เวลาที่จำหน่ายโรคหัวใจล้มเหลวและโรคไตเรื้อรัง สัมพันธ์กับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การรักษาตัวในโรงพยาบาลศูนย์สัมพันธ์กับการได้รับยาป้องกันทุติยภูมิทั้ง 4 กลุ่ม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับโรงพยาบาลทั่วไป

## กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จาก ผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องในโรงพยาบาล สมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดินและโรงพยาบาลสกลนครที่ให้การสนับสนุนในการเก็บข้อมูล และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคามที่ให้ทุนสนับสนุนสำหรับการทำงานวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Policy and Strategy Office of the Permanent Secretary Ministry of Public Health. Public health statistics [online]. [cited Jun 18, 2018]. Available from: [www.thaincd.com/2016/mission/documents.php?tid=32&gid=1-020](http://www.thaincd.com/2016/mission/documents.php?tid=32&gid=1-020)
2. Tunstall PH, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E AP. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999; 353: 1547-57.

3. Rogers WJ, Frederick PD, Stoeher E, Canto JG, Ornato JP GC. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Hear J. 2008; 156: 1026-34.
4. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333: 1091.
5. Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej S, et al. Thai registry in acute coronary syndrome registry (TRACS) Group: Lower in-hospital but still high mortality at one-year. J Med assoc Thai 2012; 95: 508-18.
6. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: Observations from an unselected cohort. Eur Heart J. 2005; 26: 18-26.
7. Braunwald E. ACC/AHA Guideline Update for the Management of patients with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction--2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidel. Circulation. 2002; 106: 1893-900.
8. Vogel B , Hahne S, Kozanli I, Kalla K, Jarai R, Freynhofer M, Smetana P, Nürnberg M, Geppert A, Unger G HK. Influence of updated guidelines on short- and long-term mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). Int J Cardiol. 2012; 159: 198-204.
9. Hengrassami K. Situation of ST elevation myocardial infarction in Thailand in standard referral system of acute myocardial infarction 2554. Bangkok: Sukumvit Printing; 2011.

10. 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 Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 130: e344-e426.
11. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 267-315.
12. Hengrassami K. Standard referral system of acute myocardial infarction 2017. Nonthaburi: Central Chest Institute, Ministry of Public Health; 2017.
13. Ariyapim N, Suksomboon N, Wongvipaporn C, Chaikledkaew U. The rationale to guideline of treatment for secondary prevention in patients with acute coronary syndromes. *Thai Journal of Hospital Pharmacy* 2007; 17: 68-76.
14. Kasemsup P, Kongsri S, Cheawchanwattana A, Limwattananon C. Drug treatments and outcomes of acute coronary syndrome patients in secondary-care hospital. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011; 7: 29-39
15. Byeon HJ, Yang Y, Choi EJ. Optimal medical therapy for secondary prevention after an acute coronary syndrome: 18-month follow-up results at a tertiary teaching hospital in South Korea. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 167–75.
16. Alan JB, Andrew TY, Raymond TY, Cindy HL, et al. Optimal medical therapy for non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes : Exploring why physicians do not prescribe evidence-based treatment and why patients discontinue medications after discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 530-7.
17. Jackevicius CA, Li P, Tu J V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117: 1028-36.
18. Nguyen T, Le KK, Cao HTK, et al. Association between in-hospital guideline adherence and postdischarge major adverse outcomes of patients with acute coronary syndrome in Vietnam: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e017008. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017008
19. Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm*. 2008; 14: 271-80.