

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด atrial fibrillation ในสถานการณ์จริงจากพหุสถาบันในประเทศไทย

อริติยา ทรัพย์สอน¹, พรวัลย์ บุญเมือง², ศันสนีย์ แสงวงษ์³, นริศา รื่นเริงบุญ², จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร

²สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

³แผนกประสาทวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี) และผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) และศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran **วิธีการ:** การศึกษานี้มีรูปแบบเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในสถานการณ์จริงในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจในสถานพยาบาล 2 แห่ง คือ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสิน ตัวอย่างทั้งหมด 484 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 413 ราย (ร้อยละ 85.33) และผู้ป่วยอายุน้อย 71 ราย (ร้อยละ 14.77) มาตรฐานของระยะเวลาในการติดตามข้อมูลผู้ป่วย คือ 1.88 ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.75-2.00) **ผลการวิจัย:** ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.97 และ 0 ตามลำดับ, $P < 0.001$) ผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.36 และ 8.29 ตามลำดับ, $P = 0.041$) โดยเกิดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งภาวะเลือดออกรุนแรง ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง และภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร ($P = 0.035$, $P = 0.015$ และ $P < 0.001$) เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงแบบหลายตัวแปรร่วมพบว่า การมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ้มเลือดอุดตันเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran [odds ratio (OR) = 11.00, 95% CI 2.09-58.02, $P 0.005$] ส่วนการมีประวัติภาวะเลือดออกเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran (OR = 3.46, 95% CI 2.00-6.00, $P < 0.001$) **สรุป:** ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ยา dabigatran เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ควรได้รับการติดตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน

คำสำคัญ: ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ผู้สูงอายุ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ภาวะเลือดออก

รับต้นฉบับ: 9 พ.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 15 มิ.ย. 2566, รับลงตีพิมพ์: 21 มิ.ย. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 E-mail: suphanklang_j@su.ac.th

Comparison of Real-World Effectiveness and Safety of Dabigatran in Geriatric Patients with Atrial Fibrillation and Those Younger than 60 Years Old at Multicenter in Thailand

Athitiya Subsom¹, Pornwalai Boonmuang², Sansanee Saengwanitch³, Narisa Ruenroengbun², Juthathip Suphanklang²

¹Department of Pharmacy, Taksin Hospital, Bangkok

²Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

³Division of Neurology, Department of Medicine, Phramongkutklo Hospital

Abstract

Objective: To compare the effectiveness and safety of dabigatran between geriatric (60 years old or older) and younger patients with atrial fibrillation (AF) and to study the risk factors of ischemic stroke and bleeding in geriatric patients treated with dabigatran. **Methods:** This was a real-world retrospective study in non-valvular AF patients treated with dabigatran in two hospitals including Phramongkutklo Hospital and Taksin Hospital. A total of 484 patients included 413 geriatrics patients (85.33%) and 71 younger patients (14.77%). The median of the follow-up period was 1.88 (interquartile range: 0.75-2.00) years. **Results:** Geriatric patients with dabigatran use had a higher incidence of ischemic stroke than younger patients did (3.97%, 0%, respectively; $P < 0.001$). Geriatric patients also had a higher bleeding incidence than younger patients did (18.36%, 8.29% respectively; $P = 0.041$). The significantly higher incidences were found in major bleeding, minor bleeding and gastrointestinal bleeding ($P = 0.035$, $P = 0.015$ and $P < 0.001$, respectively). On multivariate analysis, prior stroke or systemic embolism was a risk factor for recurrent stroke in geriatric patients with dabigatran use [odds ratio (OR) = 11.00, 95% CI 2.09-58.02, $P = 0.005$], while prior bleeding was a risk factor for bleeding in geriatric patients with dabigatran use (OR = 3.46, 95% CI 2.00-6.00, $P < 0.001$). **Conclusion:** In geriatric patients with dabigatran use for preventing ischemic stroke from AF should be monitored for ischemic stroke and bleeding, especially geriatric patients with history of stroke or systemic embolism and bleeding.

Keywords: dabigatran, non-vitamin k antagonist oral anticoagulants, geriatric, atrial fibrillation, ischemic stroke, bleeding

บทนำ

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) เป็นสาเหตุสำคัญของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) ร้อยละ 20-30 (1) ในประเทศไทยพบความชุกของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 30 ปีร้อยละ 0.36 (2) และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีร้อยละ 2.8 (3) อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF เพิ่มขึ้นตามอายุ (4)

dabigatran เป็นยาในกลุ่ม non-vitamin k antagonist oral anticoagulants (NOACs) ตัวแรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยสำหรับใช้ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF (2) แนวทางการรักษาของ ESC (European Society of Cardiology) ในปีพ.ศ. 2563 (1) และ AHA/ASA (the American Heart Association/American Stroke Association) ในปี พ.ศ. 2564 (5) รวมทั้งสถาบันประสาทวิทยาประเทศไทยในปี พ.ศ. 2562 (6) แนะนำให้ใช้ยานี้เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันได้เหนือกว่ายา warfarin ในขณะที่ยา dabigatran ขนาด 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายา warfarin (7)

ในประเทศไทยมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของผู้สูงอายุอย่างรวดเร็วและต่อเนื่องจากร้อยละ 6.8 ในปีพ.ศ. 2537 เป็นร้อยละ 19.6 ในปีพ.ศ. 2564 (8) ผู้สูงอายุมิพีเอช (pH) ในทางเดินอาหารสูงขึ้น (9) แต่ยา dabigatran ดูดซึมได้ดีที่สภาวะความเป็นกรด (10) ดังนั้น อายุที่มากขึ้นอาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของยา dabigatran ลดลงได้ ในทางกลับกัน ผู้สูงอายุมีการทำงานของไตลดลง (9) และยา dabigatran ถูกขับออกทางไตเป็นหลัก (10) อายุที่มากขึ้นจึงอาจส่งผลให้ผู้สูงอายุที่ใช้ยา dabigatran มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย โดยเฉพาะภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร (11) นอกจากนี้ผู้สูงอายุมีทั้งโรคประจำตัวและได้รับยาหลายรายการ จึงเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ (9, 12) แนวทางการรักษาของ ESC ในปีพ.ศ. 2564 (1) แนะนำให้ปรับลดขนาดยา dabigatran เป็น 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี

การศึกษาหลักที่ชื่อว่า RE-LY (11) และการศึกษาของ Avgil-Tsadok และคณะ (13) พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ในขณะที่การศึกษาของ Erez และคณะ (14) พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย จึงทำให้ข้อมูลในส่วนของความปลอดภัยของยาในผู้สูงอายุยังไม่ชัดเจน อีกทั้งข้อมูลความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้สูงอายุเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อยในประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด นอกจากนี้ความแตกต่างของเชื้อชาติคอเคเซียนและเอเชียที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของยีนส์ carboxylesterase 1 (CES1) แตกต่างกัน อาจทำให้มีความแตกต่างของระดับยา dabigatran (15) และอาจส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่แตกต่างกันด้วยเช่นกัน

การศึกษาก่อนหน้าถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NOACs พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ p-glycoprotein (P-gp inducers) เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยากันชักดังกล่าว (16) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเฉพาะยา dabigatran แต่ในส่วนของการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก มีการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับยา dabigatran ที่พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้น (17) การได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง p-glycoprotein (P-gp inhibitors) ได้แก่ ยา verapamil (16) และยา amiodarone (18) และการมีประวัติภาวะเลือดออก (19) เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ในสถานการณ์จริง รวมถึงศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ด้วย

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้มีรูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในสถานการณ์จริง (real-world retrospective study) ซึ่งได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยใน

มนุษย์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร (เลขที่โครงการ REC 65.0912-142-7750) กรมแพทย์ทหารบก (เลขที่โครงการ Q026h/65_Exp) และกรุงเทพมหานคร (เลขที่โครงการ U019h/65_EXP) และผ่านการลงทะเบียนงานวิจัยจาก thaiclinicaltrials.org (เลขที่โครงการ TCTR20221222001)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษามีดังนี้ 1) ผู้ป่วยไทยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี 2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (non-valvular atrial fibrillation; NVAf) จาก ICD-10 รหัส I48 หรือผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram) หรือระบุการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ในเวชระเบียนผู้ป่วย 3) ผู้ป่วยได้รับยา dabigatran 75 มิลลิกรัม หรือ 110 มิลลิกรัม หรือ 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งตลอดระยะเวลาที่ติดตาม และ 4) ผู้ป่วยได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสิน เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา มีดังนี้ 1) ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) หรือภาวะลิ้นหัวใจไม่ทึบระดับในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe mitral stenosis) 2) ผู้ป่วยเป็นโรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และ/หรือมีค่า creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที 3) ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และ 4) มีข้อมูลผู้ป่วยไม่ครบถ้วน ได้แก่ ไม่ระบุค่า serum creatinine (Scr) ไม่มีการบันทึกข้อมูลลงเวชระเบียน เป็นต้น

การศึกษาติดตามข้อมูลผู้ป่วยทุกรายในช่วงระยะเวลาหลังจากได้รับยา dabigatran ตั้งแต่ 3 เดือนจนถึง 2 ปี การคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยใช้สูตรสำหรับการเปรียบเทียบตัวแปรเชิงคุณภาพระหว่างประชากรสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (20) การศึกษากำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 เท่ากับ 0.05 อำนาจในการทดสอบที่ 0.80 และความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ไม่เกินร้อยละ 10 จากการศึกษาของ Lip และคณะ พบว่า ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีที่มีค่า frail score 0.20 ที่ใช้ยา dabigatran เกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน 2.60/100 คน-ปี และอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกรุนแรง คือ 7.07/100 คน-ปี (21) และในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปีที่ใช้ยานี้เกิดอุบัติการณ์

ของโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน 0.92/100 คน-ปี และอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกรุนแรง 1.20/100 คน-ปี (22) ขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่คำนวณได้ในการวิเคราะห์ประสิทธิผลของยา dabigatran เท่ากับ 2,134 ราย และความปลอดภัยของยา dabigatran เท่ากับ 398 ราย

การคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran โดยปัจจัยที่ศึกษามีจำนวน 9 ปัจจัย และ 11 ปัจจัยตามลำดับ การคำนวณใช้ rule of thumb (23) โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 เท่ากับ 0.05 อำนาจในการทดสอบที่ 0.80 และความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ไม่เกินร้อยละ 10 และสัดส่วนของตัวอย่างในทั้งสองกลุ่มเป็น 20 : 1 ขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่คำนวณได้ในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน คือ ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 198 รายและสำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกจำนวนผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran คือ 242 ราย

ขั้นตอนการวิจัย

การศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ในข้อบ่งใช้ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสินตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 การศึกษาเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย

1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ประวัติการสูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาที่ได้รับร่วมกัน คะแนน CHA₂DS₂-VASc คะแนน HAS-BLED ขนาดยา dabigatran และระยะเวลาที่ได้รับยา dabigatran ทั้งนี้ในการศึกษานี้ผู้ป่วยสูงอายุ (geriatric patients) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีตามสหประชาชาติ (United Nations) (24)

2) ข้อมูลด้านประสิทธิผลจากอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและความปลอดภัยจากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในช่วงระยะเวลาหลังจากได้รับยา dabigatran 3 เดือนจนถึง 2 ปี โดยในการศึกษานี้โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันทุกสาเหตุ (25)

รวมถึงโรคหลอดเลือดสมองอุดตันชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) (26) ส่วนภาวะเลือดออกจำแนก ระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ ได้ดังนี้ 1) ภาวะเลือดออก รุนแรง (major bleeding) ตาม ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) (27) ได้แก่ เลือดออกที่ อันตรายถึงชีวิต หรือเลือดออกในบริเวณหรืออวัยวะสำคัญ หรือเลือดออกที่มีระดับฮีโมโกลบินลดลงมากกว่าหรือ เท่ากับ 2 กรัม/เดซิลิตร หรือนำไปสู่การให้เลือดมากกว่า หรือเท่ากับ 2 ยูนิตของเลือดครบส่วน (whole blood) หรือ เม็ดเลือดแดง 2) ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) ซึ่งนิยามในการศึกษา RE-LY study (7) คือ เลือดออกอื่น ๆ ทั้งหมดที่ไม่ตรงเกณฑ์ภาวะเลือดออกรุนแรง

3) ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือด สมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว creatinine clearance ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ ยา dabigatran ขนาดยา dabigatran คะแนน CHA₂DS₂VASc และประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ้ม เลือดอุดตัน สำหรับข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ เลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว creatinine clearance ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran ขนาดยา dabigatran คะแนน HAS-BLED และ ประวัติภาวะเลือดออก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics version 27.0 ดังนี้

1) การอธิบายคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็น ตัวแปรเชิงปริมาณที่แจกแจงปกติใช้ค่าเฉลี่ยและส่วน เบี่ยงเบนมาตรฐาน และการเปรียบเทียบคุณลักษณะ พื้นฐานระหว่างกลุ่มอายุใช้ independent t-test กรณีข้อมูล แจกแจงไม่ปกติใช้มัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range: IQR) และทดสอบความแตกต่าง ระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Mann-Whitney U test ส่วนกรณีที่คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเป็นตัวแปรกลุ่ม (discrete data) ใช้จำนวนและร้อยละในการบรรยายและทดสอบความ แตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Chi-square test หรือ Fisher's Exact test

2) การหาความแตกต่างของประสิทธิผลและความ ปลอดภัยระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย ต้องมีการ ปรับคุณลักษณะพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มที่มีความแตกต่างกัน และทดสอบด้วยวิธี treatment effect model โดยใช้วิธี

inverse probability weighted regression adjustment ซึ่ง รวม 2 วิธี ได้แก่ 2.1) regression adjustment (RA) นำเสนอ ด้วยผลต่างของค่าเฉลี่ยของผลลัพธ์ระหว่างกลุ่ม (average treatment effect; ATE) 2.2) inverse probability weighting (IPW) คือ ค่าเฉลี่ยของผลลัพธ์แต่ละกลุ่ม (potential outcome mean; POM)

3) การหาระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะ เลือดออก โดยใช้สถิติ Kaplan-Meier estimator และ

4) การหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือด สมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ใช้การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) หลังจากนั้น นำ ปัจจัยที่มีค่า P < 0.1 มาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ แบบหลายตัวแปร (multivariable analysis)

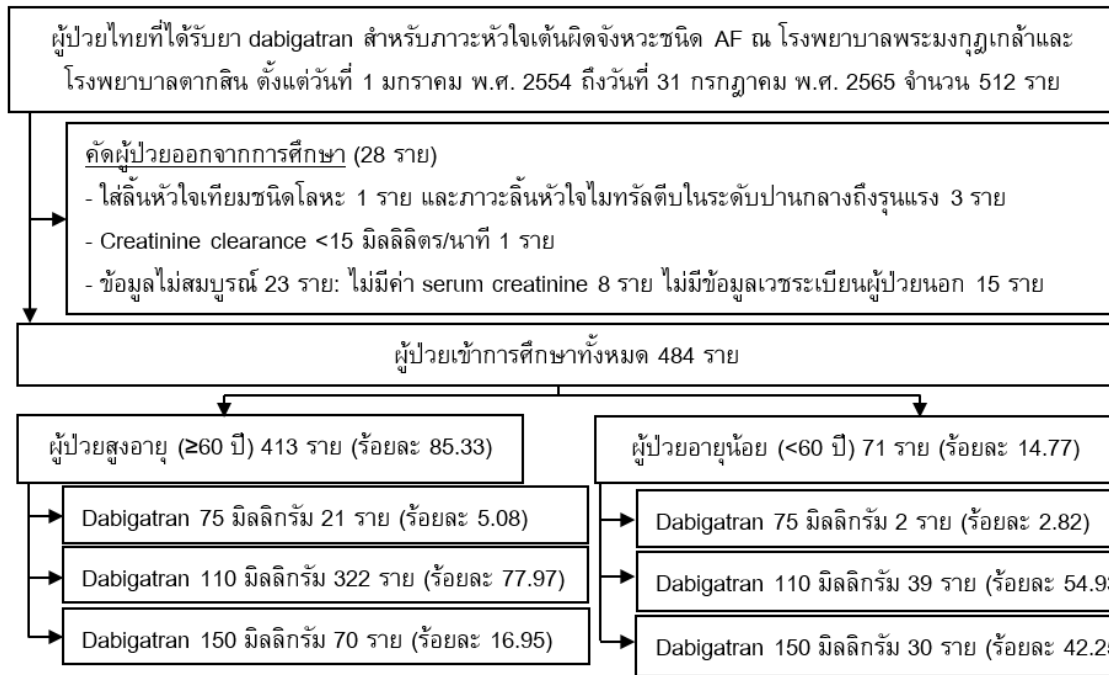
ผลการวิจัย

คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การคัดเข้าของการศึกษาจำนวน 484 ราย และถูกคัดออกตามเกณฑ์จำนวน 145 ราย (รูปที่ 1) ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นเพศชาย 258 ราย (ร้อยละ 53.31) ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 73.00 ปี (IQR 64.00-80.00) น้ำหนักตัว 65.00 กิโลกรัม (IQR 56.00-75.00) creatinine clearance 56.79 มิลลิลิตร/นาที (41.67-74.63) มัธยฐาน ของ CHA₂DS₂VASc คือ 4.00 คะแนน (IQR 3.00-6.00) HAS-BLED 2.00 คะแนน (IQR 1.00-3.00) มีระยะเวลาที่ ติดตาม 1.88 ปี (IQR 0.75-2.00) โรคร่วมที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ โรคความดันโลหิตสูง 444 ราย (ร้อยละ 91.74) โรคไขมันในเลือดสูง 334 ราย (ร้อยละ 69.01) และ ภาวะโลหิตจาง 206 ราย (ร้อยละ 44.59) ส่วนกลุ่มยาที่ได้รับร่วมกันที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ ยากลุ่ม PPIs (proton pump inhibitors) 301 ราย (ร้อยละ 62.19) ยาด้าน เกล็ดเลือด 115 ราย (ร้อยละ 23.76) และยาด้านหัวใจเต้น ผิดจังหวะ 107 ราย (ร้อยละ 22.11) (ตารางที่ 1) กลุ่ม ผู้สูงอายุและกลุ่มอายุน้อยมีความแตกต่างในหลายปัจจัยดัง แสดงในตารางที่ 1

ประสิทธิผลของยา dabigatran

การวิเคราะห์ประสิทธิผลจากอุบัติการณ์การเกิด โรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุ



รูปที่ 1. แผนภาพของการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

ตารางที่ 1. คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF (N=484)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=484)	ผู้ป่วยสูงอายุ (n=413)	ผู้ป่วยอายุน้อย (n=71)	p ¹
อายุ: มัชฐาน (IQR) (ปี)	73.00 (64.00-80.00)	75.00 (68.00-81.00)	54.00 (51.00-58.00)	<0.001*
เพศหญิง: จำนวน (ร้อยละ)	226 (46.69)	204 (49.39)	22 (30.99)	0.004*
น้ำหนักตัว: มัชฐาน (IQR) (kg)	65.00 (56.00-75.00)	64.00 (55.00-73.00)	77.00 (67.90-84.50)	<0.001*
ประวัติการสูบบุหรี่: จำนวน (ร้อยละ)	41 (11.39)	28 (8.95)	13 (27.66)	<0.001*
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์: จำนวน (ร้อยละ)	14 (4.44)	10 (3.69)	4 (9.09)	0.116
ค่าทางห้องปฏิบัติการ				
creatinine clearance: มัชฐาน (IQR) (mL/min)	56.79 (41.67-74.63)	52.65 (40.43-67.12)	84.85 (70.70-100.44)	<0.001*
hemoglobin: มัชฐาน (IQR) (g/dL)	12.70 (11.60-14.10)	12.60 (11.40-13.80)	14.35 (12.90-15.15)	<0.001*
platelet count: มัชฐาน (IQR) (x10 ³ cell/mL ³)	219 (180-262)	217 (180-257)	228 (176-283)	0.293
thrombin time: มัชฐาน (IQR) (s)	100.00 (51.36-100.00)	100.00 (52.97-100.00)	78.95 (25.63-100.00)	0.429
Thrombin time ratio: มัชฐาน (IQR)	6.00 (3.88-6.00)	6.00 (4.10-6.00)	5.07 (1.86-6.00)	0.102
โรค/ภาวะร่วม: จำนวน (ร้อยละ)				
โรคหัวใจล้มเหลว	143 (29.55)	121 (29.30)	22 (30.99)	0.773
โรคความดันโลหิตสูง	444 (91.74)	384 (92.98)	60 (84.51)	0.017*
โรคเบาหวาน	200 (41.32)	174 (42.13)	26 (36.62)	0.384
โรคหลอดเลือดหัวใจ	116 (23.97)	108 (26.15)	8 (11.27)	0.007*
โรคไขมันในเลือดสูง	334 (69.01)	296 (71.67)	38 (53.52)	0.002*
ภาวะโลหิตจาง	206 (44.59)	193 (48.61)	13 (20.00)	<0.001*
ประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ้มเลือดอุดตัน	191 (39.46)	170 (41.16)	21 (29.58)	0.065
ประวัติภาวะเลือดออก	103 (21.28)	99 (23.97)	4 (5.63)	<0.001*
ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด	366 (75.62)	313 (75.79)	53 (74.65)	0.836
CHA ₂ DS ₂ VASc: มัชฐาน (IQR) (คะแนน)	4.00 (3.00-6.00)	5.00 (4.00-6.00)	3.00 (1.00-3.00)	<0.001*
HAS-BLED: มัชฐาน (IQR) (คะแนน)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	1.00 (0.00-1.00)	<0.001*

ตารางที่ 1. คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF (N=484) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=484)	ผู้ป่วยสูงอายุ (n=413)	ผู้ป่วยอายุน้อย (n=71)	P ¹
ยาที่ได้รับร่วม: จำนวน (ร้อยละ)				
proton pump inhibitors	301 (62.19)	272 (65.86)	29 (40.85)	<0.001*
ยากันชัก (P-gp inducers)	23 (4.75)	21 (5.08)	2 (2.82)	0.555
rifampicin	4 (0.83)	3 (0.73)	1 (1.41)	0.471
ยาด้านเกล็ดเลือด	115 (23.78)	105 (25.42)	10 (14.1)	0.038*
SSRIs/SNRIs	22 (4.55)	20 (4.84)	2 (2.82)	0.756
non-steroidal anti-inflammatory drugs	87 (17.98)	73 (17.68)	14 (19.72)	0.679
ยาด้านหัวใจเต้นผิดจังหวะ (P-gp inhibitors)	107 (22.11)	83 (20.10)	24 (33.80)	0.010*
non-dihydropyridine CCBs	20 (4.13)	20 (4.84)	0 (0)	0.056
ระยะเวลาที่ติดตาม: มัชฐาน (IQR) (ปี)	1.88 (0.75-2.00)	1.80 (0.72-2.00)	2.00 (0.93-2.00)	0.383

1: ข้อมูลแบบตัวเลขนอร์มัลข้อมูลแจกแจงไม่ปกติทดสอบด้วย Mann-Whitney U test; ข้อมูลกลุ่มทดสอบด้วย Chi-square test หรือ Fisher's Exact test; * มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ P < 0.05

คำย่อ: n = จำนวน (ราย); N = จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ราย); IQR = ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์; kg = กิโลกรัม;

s = วินาที; mL/min = มิลลิลิตร/นาที; g/dL = กรัม/เดซิลิตร; cell/mL³ = เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร;

SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; CCBs = calcium channel blockers

น้อยที่ได้รับยา dabigatran ทั้งหมด 476 ราย พบผู้ป่วยเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งหมด 17 ราย (incidence rate; IR 2.51/100 คน-ปี) ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 17 ราย (IR 2.97/100 คน-ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย 0 ราย (IR 0/100 คน-ปี) เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี treatment effect model

ที่มีการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ และ CHA₂DS₂VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน (ตารางที่ 2) พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.97 และ 0

ตารางที่ 2. ผลการศึกษาของประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF หลังปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย

ประสิทธิผลและความปลอดภัย	POM (ร้อยละ)		ATE (95% CI)	P ¹
	ผู้ป่วยสูงอายุ (n=413)	ผู้ป่วยอายุน้อย (n=71)		
ประสิทธิผล				
โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ²	3.97	0	3.97 (2.10-5.83)	<0.001*
ความปลอดภัย				
ภาวะเลือดออก ³	18.36	8.29	10.07 (9.02-20.33)	0.041*
ภาวะเลือดออกรุนแรง ⁴	6.16	3.44	2.72 (1.62-8.42)	0.035*
ภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร ⁵	4.83	0	4.83 (2.86-6.81)	<0.001*
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง ⁶	11.46	4.70	6.76 (1.34-12.19)	0.015*

1: ทดสอบด้วย treatment effect model; * มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ P < 0.05; 2: มีการปรับด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจ และ CHA₂DS₂VASc ≥ 5 คะแนน; 3: มีการปรับด้วยค่า creatinine clearance < 45 ml/min ภาวะโลหิตจาง และประวัติภาวะเลือดออก; 4: มีการปรับด้วยน้ำหนักตัว และประวัติภาวะเลือดออก; 5: มีการปรับด้วย creatinine clearance < 50 ml/min และประวัติภาวะเลือดออก; 6: มีการปรับด้วยประวัติภาวะเลือดออก; คำย่อ: POM = potential-outcome means; ATE = average treatment effect; 95% CI = 95% confidence interval

ตามลำดับ, ATE 3.97, 95% CI 2.10-5.83, P <0.001)
(ตารางที่ 2)

ความปลอดภัยของยา dabigatran

การวิเคราะห์ความปลอดภัยจากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับยา dabigatran ทั้งหมด 484 ราย พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด 84 ราย (IR 13.05/100 คน-ปี) ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 78 ราย (IR 14.35/100 คน-ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย 6 ราย (IR 6.00/100 คน-ปี) เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี treatment effect model ที่มีการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ creatinine clearance น้อยกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที ภาวะโลหิตจาง และประวัติภาวะเลือดออกพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.36 และ 8.29 ตามลำดับ, ATE 10.07, 95% CI 9.02-20.33, P = 0.041) (ตารางที่ 2)

เมื่อวิเคราะห์ผลแยกตามความรุนแรงของภาวะเลือดออก พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงทั้งหมด 31 ราย (IR 4.57/100 คน-ปี) ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 29 ราย (IR 5.05/100 คน-ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย 2 ราย (IR 1.93/100 คน-ปี) เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี treatment effect model ที่มีการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนักตัวและประวัติภาวะเลือดออก พบว่าผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 6.16 และ 3.44 ตามลำดับ, ATE 2.72, 95% CI 1.62-4.42, P = 0.035)

สำหรับภาวะเลือดออกไม่รุนแรงพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ทั้งหมด 53 ราย (IR 8.11/100 คน-ปี) ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 49 ราย (IR 8.88/100 คน-ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย 4 ราย (IR 3.94/100 คน-ปี) เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี treatment effect model ที่มีการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ ประวัติภาวะเลือดออก พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 11.46 และ 4.70 ตามลำดับ, ATE 6.76, 95% CI 1.34-12.19, P = 0.015) (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารทั้งหมด 23 ราย (IR 3.37/100 คน-ปี) ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 23 ราย (IR 3.99/100 คน-ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย 0 ราย (IR 0/100 คน-ปี) เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี treatment effect model ที่มีการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที และประวัติภาวะเลือดออก พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 4.83 และ 0 ตามลำดับ, ATE 4.83, 95% CI 2.86-6.81, P <0.001) (ตารางที่ 2)

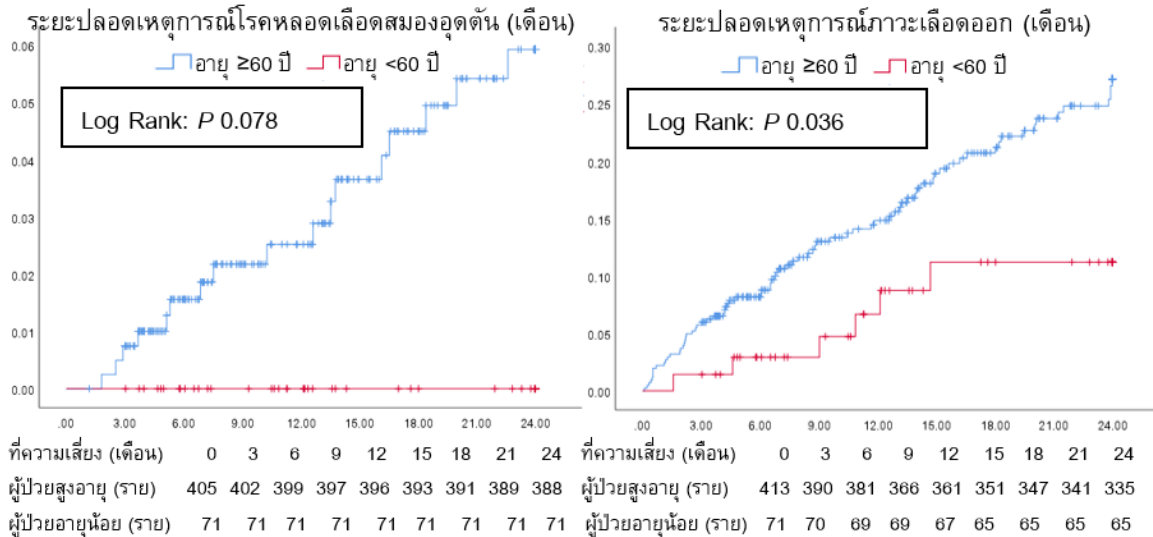
ระยะปลอดภัยเหตุการณ์

โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเกิดในผู้ป่วยสูงอายุรายแรกหลังได้รับยา dabigatran เป็นเวลา 1.80 เดือน แต่ไม่พบในผู้ป่วยอายุน้อยภายในระยะเวลา 2 ปีหลังได้รับยา โดยระยะปลอดภัยเหตุการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับภาวะเลือดออกเกิดในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยรายแรกหลังได้รับยา dabigatran 10 วัน และ 1.57 เดือนตามลำดับ และภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุเกิดได้เร็วกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.036) (รูปที่ 2)

ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

การวิเคราะห์ด้วย univariable logistic regression เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran จำนวน 405 ราย พบว่า การได้รับร่วมกับยากันชักที่เป็น P-gp inducers, CHA₂DS₂VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน และการมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันเป็นปัจจัยที่มีค่า P <0.1 (P = 0.034, P = 0.082 และ P <0.001 ตามลำดับ) เมื่อนำปัจจัยทั้งสามมาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis เพื่อทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันพบว่า การมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำในผู้ป่วยสูงอายุ (P = 0.005) (ตารางที่ 3)



รูปที่ 2. ระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ซ้าย) และภาวะเลือดออก (ขวา) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก

จากการวิเคราะห์ด้วย univariable logistic regression เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran จำนวน 413 ราย พบว่า อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน และการมีประวัติภาวะเลือดออกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีค่า P < 0.1 (P = 0.028, P = 0.035, P = 0.051, P = 0.027 และ P < 0.001 ตามลำดับ) เมื่อนำปัจจัยทั้งหมดมาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis พบว่า การมีประวัติภาวะเลือดออกเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก ในผู้ป่วยสูงอายุ (P < 0.001) (ตารางที่ 3)

การอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ศึกษาในสถานการณ์จริงเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี) และผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF รวมถึงศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ผลการศึกษานี้นี้อาจแตกต่างกับผลของการศึกษาก่อนหน้า เนื่องด้วยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อย โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับยาดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตของ Avgil-Tsadok และคณะ (13) ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย นอกจากนี้จาก RE-LY study (11) และการศึกษาของ Erez และคณะ (14) ยังพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับยาดังกล่าวเช่นกัน ซึ่งทั้ง 3 การศึกษาก่อนหน้านี้เป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างยา dabigatran กับยา warfarin ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้ที่ศึกษาเฉพาะยา dabigatran และเปรียบเทียบผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับยาดังกล่าว และผู้ป่วยสูงอายุทั้ง 3 การศึกษามีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีตามนิยามในแนวทางการใช้ NOACs (4) ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้ที่ใช้นิยามผู้สูงอายุตามสหประชาชาติ (24) ถึงแม้ว่าการศึกษานี้ได้วิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี treatment effect model แต่สัดส่วนของผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมมีมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.001) ประกอบกับในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมีอายุมากกว่า จึงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย แต่เนื่องด้วยในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อย โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้

ประกอบกับการศึกษารวบรวมการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันจากทุกสาเหตุ ไม่ว่าจะเป็นสาเหตุจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ลิ้มเลือดหัวใจอุดตัน (cardioembolic) หรือ โรคหลอดเลือดขนาดเล็ก (small vessel disease) (28) ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอาจมีสาเหตุมาจาก non-cardioembolic ซึ่ง ยา dabigatran อาจไม่ได้มีประสิทธิภาพกับสาเหตุดังกล่าวได้

ในประเด็นความปลอดภัยของยา dabigatran การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งภาวะเลือดออกรุนแรง และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง รวมถึงภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร แม้ว่าผู้ป่วยสูงอายุจะได้รับการปรับขนาดยา dabigatran ตามเกณฑ์ ESC ในปีพ.ศ. 2564 (1) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษา RE-LY study (11) และการศึกษาของ Avgil-

ตารางที่ 3. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกของผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF

ปัจจัยเสี่ยง	univariable analysis		multivariable analysis	
	unadjusted OR (95% CI)	P ¹	adjusted OR (95% CI)	P ²
โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน				
อายุ ≥80 ปี	1.04 (0.36-3.02)	1.000	-	-
น้ำหนัก <60 กิโลกรัม	1.71 (0.64-4.54)	0.276	-	-
creatinine clearance <30 มิลลิลิตร/นาที	1.82 (0.39-8.37)	0.341	-	-
proton pump inhibitors	0.59 (0.22-1.57)	0.290	-	-
ยากันชัก (P-gp inducers)	5.33 (1.38-20.55)	0.034**	2.81 (0.70-11.29)	0.147
rifampicin	12.06 (1.04-140.06)	0.121	-	-
dabigatran ≤110 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	0.48 (0.17-1.42)	0.177	-	-
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥5 คะแนน	2.78 (0.89-8.69)	0.082**	0.866 (0.24-3.18)	0.828
ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง/ลิ้มเลือดอุดตัน	11.40 (2.57-50.53)	<0.001**	11.00 (2.09-58.02)	0.005*
ภาวะเลือดออก				
อายุ ≥80 ปี	1.77 (1.06-2.96)	0.028**	1.43 (0.81-2.54)	0.215
น้ำหนัก <60 กิโลกรัม	1.71 (1.03-2.83)	0.035**	1.52 (0.87-2.66)	0.139
creatinine clearance <30 มิลลิลิตร/นาที	2.10 (0.98-4.51)	0.051**	1.19 (0.50-2.83)	0.702
ยาต้านเกล็ดเลือด	0.61 (0.32-1.13)	0.113	-	-
SSRIs/SNRIs	0.85 (0.24-3.02)	1.000	-	-
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	0.52 (0.22-1.15)	0.097**	-	-
ยาด้านหัวใจเต้นผิดจังหวะ (P-gp inhibitors)	0.88 (0.48-1.61)	0.678	-	-
non-dihydropyridine CCBs	1.08 (0.35-3.32)	0.778	-	-
dabigatran 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	0.86 (0.44-1.55)	0.551	-	-
HAS-BLED ≥3 คะแนน	1.75 (1.06-2.88)	0.027**	1.32 (0.76-2.27)	0.324
ประวัติภาวะเลือดออก	3.70 (2.19-6.24)	<0.001**	3.46 (2.00-6.00)	<0.001*

1: ทดสอบด้วย logistic regression (univariable); ** มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ P <0.1

2: ทดสอบด้วย logistic regression (multivariable); * มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ P <0.05

คำย่อ: OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval; CCBs = calcium channel blockers;

SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

Tsadok และคณะ (13) ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Erez และคณะ (14) พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย ซึ่งอาจเนื่องจากการศึกษาดังกล่าวมีการคัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกน้อยเข้ามาในการศึกษา ได้แก่ คะแนน HAS-BLED น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 และอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) มากกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที รวมถึงการศึกษาดังกล่าวมีการคัดผู้ป่วยที่มีอันตรกิริยากับยา dabigatran ได้แก่ ยาที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ออกจากการศึกษา จึงทำให้ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษานี้

ในแง่ของปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ที่พบในการศึกษานี้ คือ การมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ้มเลือดอุดตัน ซึ่งเป็นปัจจัยทำให้เพิ่มคะแนนของการประเมิน CHA₂DS₂-VASc score คะแนนยิ่งมากทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้มากขึ้น (1) โดยจากการศึกษาของ Chan และคณะ (29) และการศึกษาของ Lip และคณะ (22) ก็ให้ผลเช่นเดียวกันกับการศึกษานี้ แต่ผลไม่สอดคล้องกับ RE-LY study (7) ซึ่งพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ที่มีและไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ้มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกัน โดยผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษานี้ เนื่องจาก RE-LY study ได้มีการคัดผู้ป่วยออกจากการเข้าร่วมการวิจัยหากมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที และประวัติโรคหลอดเลือดสมองระดับรุนแรงภายใน 6 เดือนหรือโรคหลอดเลือดสมองภายใน 14 วัน แต่การศึกษาในครั้งนี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากสถานการณ์จริงจึงไม่ได้คัดผู้ป่วยเหล่านี้ออกจากการศึกษา จึงส่งผลให้ผลการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันต่างจากการศึกษาดังกล่าว

นอกจากนี้ผลการศึกษานี้ยังพบว่า อายุ น้ำหนักตัว creatinine clearance ยาในกลุ่ม PPIs ยาต้านชักที่มีฤทธิ์ P-gp inducers ยา rifampicin ขนาดยา dabigatran และ CHA₂DS₂-VASc score ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า (7, 11, 29, 30) แต่อย่างไรก็ตามในเรื่องของการได้รับยาที่มีฤทธิ์

P-gp inducers ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Gronich และคณะ (16) ที่พบว่า การได้รับยากกลุ่ม NOACs ร่วมกับยา carbamazepine, phenytoin, levetiracetam, valproic acid ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ้มเลือดอุดตันมากกว่าการไม่ได้รับยาร่วมกัน โดยผลที่ไม่สอดคล้องอาจเกิดจากการที่การศึกษาท่อนหน้าศึกษาผลรวมของยากกลุ่ม NOACs ทั้งหมด อีกทั้งในการศึกษาครั้งนี้มีการสั่งใช้ยาข้างต้นร่วมกับยา dabigatran น้อยมาก ทั้งนี้ แนวทางการใช้ NOACs มีค่าเตือนให้ระวังในการใช้ยาข้างต้นร่วมกับยา dabigatran (4) เนื่องจากยาดังกล่าวมีฤทธิ์เป็น P-gp inducers ที่มีผลลดระดับยา dabigatran ทำให้ในสถานการณ์จริงจึงพบว่า ผู้สั่งใช้ยาหลักเสี่ยงกลุ่มยาดังกล่าวร่วมกับยากกลุ่ม NOACs จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่า การมีประวัติการโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ้มเลือดอุดตันเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran และยาที่มีการใช้ร่วมกันบ่อยดังเช่น ยาในกลุ่ม PPIs ที่ใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งอาจมีผลรบกวนการดูดซึมยา dabigatran ได้ (4) แม้ว่าที่ผ่านมาจะมีการศึกษาผลของการได้รับยากกลุ่ม PPIs ร่วมกับ dabigatran ในหลอดทดลอง (in vitro) และการศึกษาในสัตว์ (in vivo) รวมถึงการศึกษาในมนุษย์ที่พบว่า ยาในกลุ่ม PPIs มีผลลดระดับยา dabigatran (31) แต่ RE-LY study (7) มีการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิกพบว่า การใช้ยากกลุ่ม PPIs ไม่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากขึ้น ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับผลการศึกษานี้

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ในการศึกษานี้ คือ การมีประวัติภาวะเลือดออก ซึ่งเป็นปัจจัยในการประเมิน HAS-BLED score จึงทำให้ปัจจัยนี้เป็นความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (1) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Hernandez และคณะ (19) ที่พบว่า การมีประวัติภาวะเลือดออกเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังพบว่า อายุ น้ำหนักตัว creatinine clearance ยาในกลุ่ม antiplatelets ยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) หรือ serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ยาด้านหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ยาในกลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blockers (non-DHB CCBs) ขนาดยา

dabigatran และคะแนน HAS-BLED ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า (11, 17, 19, 22, 30, 32) อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเรื่องของอายุมีผลการศึกษาไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Ji และคณะ (14) ที่พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran อาจเนื่องมาจากการในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงอาจเป็นสาเหตุให้ผลการเกิดภาวะเลือดออกแตกต่างจากการศึกษาดังกล่าวได้

สำหรับยาด้านหัวใจเต็นนิตินที่ เป็น P-gp inhibitors และยากลุ่ม non-DHB CCBs ได้ผลที่ไม่สอดคล้องการศึกษาของ Gronich และคณะ (16) ที่พบว่า การได้รับยา dabigatran ร่วมกับยา verapamil ทำให้เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าการไม่ได้รับยาร่วมกัน และการศึกษาของ Chang และคณะ (18) ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ร่วมกับยา amiodarone เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าการไม่ได้รับยาร่วมกัน โดยผลที่ไม่สอดคล้องกันอาจมีสาเหตุจากการที่การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงทำให้มีอำนาจการทดสอบน้อยและได้ผลการเปรียบเทียบที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และได้ผลการศึกษาที่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้าได้ ประกอบกับในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้น้อยกว่าการศึกษาในอดีต แนวทางการใช้ NOACs ระบุค่าเตือนให้ระวังการใช้ยาดังกล่าวร่วมกับยา dabigatran (4) เนื่องจากยามีฤทธิ์เป็น P-gp inhibitors ส่งผลให้เพิ่มระดับยา dabigatran

สำหรับผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา dabigatran ได้ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Lip และคณะ (22) ที่พบว่า การได้รับยา dabigatran ขนาด 75 มิลลิกรัมมีแนวโน้มเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ายา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม โดยผลที่ไม่สอดคล้องอาจมีสาเหตุมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาด 75 มิลลิกรัมมีคุณลักษณะพื้นฐานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี ภาวะโลหิตจาง ประวัติภาวะเลือดออก คะแนน HAS-BLED และได้รับร่วมกับยาด้านเกล็ดเลือด จึงอาจส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาด 75 มิลลิกรัมเกิดเลือดออกรุนแรงได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมได้

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่า การมีประวัติภาวะเลือดออกเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran และการได้รับยาที่มีการใช้ร่วมกันบ่อยดังเช่น ยาด้านเกล็ดเลือดที่ช่วยเสริมฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (4) ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก

ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะไม่ใช้การทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials; RCTs) แต่เป็นการศึกษาในสถานการณ์จริง ซึ่งไม่ได้มีข้อจำกัดในการตัดผู้ป่วยออกเหมือนใน RCTs ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิกรัม/นาที มีประวัติโรคคลื่นหัวใจผิดปกติ ประวัติโรคหลอดเลือดสมองระดับรุนแรงภายใน 6 เดือนหรือโรคหลอดเลือดสมองภายใน 14 วัน หรือมีภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก เช่น มีประวัติเลือดออกรุนแรง ประวัติภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารภายใน 1 ปี เป็นต้น (33) การศึกษาในสถานการณ์จริงจึงอาจพบผลลัพธ์ทางคลินิกแตกต่างจาก RCTs ซึ่งถือเป็นจุดแข็งของการศึกษานี้ นอกจากนี้ การศึกษายังได้ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี treatment effect model เพื่อลดความเอนเอียงจากสิ่งที่แทรกแซงในการรักษา (treatment assignment) เช่น การปรับขนาดยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ เป็นต้น ที่อาจก่อให้เกิดอคติจากการเลือกตัวอย่าง (selection bias) และปัจจัยกวน (confounding) ในการศึกษา

อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ 1) จำนวนตัวอย่างที่ไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ โดยเฉพาะการหาประสิทธิภาพของยา dabigatran ทำให้มีอำนาจการทดสอบ (power of the test) น้อย ผลการศึกษาที่พบจะต้องได้รับการพิสูจน์ยืนยันต่อไปในการศึกษาในอนาคต จึงแนะนำให้มีการศึกษาในหลายหน่วยวิจัย (multicenter) เพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่เพียงพอในการวิเคราะห์ ประสิทธิภาพของยา dabigatran รวมถึงใช้วิธีการ propensity score matching เพื่อแก้ไขความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย 2) การศึกษานี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลบางอย่างได้ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา ประวัติการใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม การเข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลอื่น ๆ หรือประวัติการซื้อยามารับประทานเอง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลกระทบต่อผลลัพธ์การศึกษาที่สนใจ 3) การศึกษาทำ

ในช่วงสถานการณ์แพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ที่มีการติดตามผู้ป่วยโดยให้บริการเภสัชกรรมทางไกล (telepharmacy) ซึ่งไม่มีการบันทึกอาการของผู้ป่วยลงในเวชระเบียนอย่างละเอียด ทำให้เก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกได้ไม่ครบถ้วน ดังนั้น การศึกษาในอนาคตควรใช้รูปแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกและปัจจัยต่าง ๆ อย่างครบถ้วน รวมถึงการศึกษาผลของระดับยา dabigatran ร่วมกับผลลัพธ์ทางคลินิก เนื่องจากระดับยาอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ว่าจะเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหรือภาวะเลือดออก

สรุป

ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ยา dabigatran เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ควรได้รับการติดตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณอุดหนุนการวิจัยจากกองทุนวิจัยและสร้างสรรค์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่มอบทุนในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณอาจารย์ประจำสาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ตลอดจนเภสัชกร และเจ้าหน้าที่เวชระเบียนของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสินที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021; 42: 373-498.
2. Sittisook S. Thai atrial fibrillation guideline 2012 of the Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of H.M. the King. Bangkok: Srimuang Printing; 2012.
3. Suwanwela NC, Chutineta A, Autjimanon H, Ounahachok T, Decha-Umphai C, Chockchai S, et al. Atrial fibrillation prevalence and risk profile from novel community-based screening in Thailand: a prospective multi-centre study. Int J Cardiol Heart Vasc 2021; 32: 100709.
4. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace 2021; 10: 1612-76.
5. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2021; 52: e364-e467.
6. Tantirittisak T, Thiraworawong T. Clinical practice guidelines for ischemic stroke of Neurological Institute of Thailand. Bangkok: Thanaplace; 2019.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139-51.
8. National Statistical Office, Ministry of Digital Economy and Society. The 2021 survey of the older persons in Thailand. Bangkok: National Statistical Office; 2022.
9. Chaiyakum A, Patanasethanont D, Jaisue S. Application of clinical pharmacokinetics. Khon Kaen: Klang Nana Wittaya; 2013.
10. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008; 47: 285-95.

11. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
12. Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Aronow WS, Owan T, Ryan JJ. Minimizing the risk of bleeding with NOACs in the elderly. *Drugs Aging*. 2016; 33: 491-500.
13. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 152-60.
14. Erez A, Golovchiner G, Klempfner R, Kadmon E, Goldenberg GR, Goldenberg I, et al. Safety of high-dose dabigatran in elderly and younger patients with a low bleeding risk: a prospective observational study. *Cardiology* 2021; 146: 641-5.
15. Liu Y, Yang C, Qi W, Pei Z, Xue W, Zhu H, et al. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics in healthy Chinese subjects. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021; 14: 477-85.
16. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: Nested case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110: 1526-36.
17. Ji Q, Xu Q, Wang Z, Li X, Lv Q. Association between activated partial thromboplastin time, age and bleeding events in NVAf patients receiving dabigatran. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75: 321-8.
18. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, et al. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017; 318: 1250-9.
19. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 18-24.
20. Sullivan L. Power and sample size determination [online]. 2020 [cited May 25, 2023]. Available from: sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/bs/bs704_power/BS704_Power8.html.
21. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med* 2021; 289: 42-52.
22. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018; 49: 2933-44.
23. Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. *Multivariate data analysis*. 5th ed. New Jersey: Prentice-Hall; 1998.
24. Department of Economic and Social Affairs. *World population ageing*. New York: United Nations; 2015.
25. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-89.
26. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40: 2276-93.

27. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.
28. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
29. Chan PH, Huang D, Hai JJ, Li WH, Yin LX, Chan EW, et al. Stroke prevention using dabigatran in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 366-73.
30. Wang SV, Franklin JM, Glynn RJ, Schneeweiss S, Eddings W, Gagne JJ. Prediction of rates of thromboembolic and major bleeding outcomes with dabigatran or warfarin among patients with atrial fibrillation: new initiator cohort study. *BMJ* 2016; 353: i2607.
31. Bolek T, Samos M, Stanciakova L, Ivankova J, Skornova I, Stasko J, et al. The impact of proton pump inhibition on dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Ther* 2019; 26: e308-e13.
32. Chang KH, Chen CM, Wang CL, Tu HT, Huang YT, Wu HC, et al. Major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation concurrently taking direct oral anticoagulants and antidepressants. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 791285.
33. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009; 157: 805-10.