

## Upper Gastro-Intestinal Hemorrhage in Patients with Coronary Stenting & Double Antiplatelet Therapy (DAPT) Administration Beyond 1 Year at Ratchaburi Hospital

Atinan Wasuwat M.D.,

Department of Internal Medicine, Ratchaburi Hospital

Received: May 4, 2024

Revised: Nov 16, 2024

Accepted: Jan 17, 2025

### Abstract

**Background:** During COVID-19 worldwide pandemic, hundreds of patients whom managed with coronary stenting regard to various indication were scheduled to be followed up & treated by groups of non-cardiologist physicians, many of them were administrated with double anti-platelet therapy (DAPT) strategy, most of them were administrated with DAPT beyond one year, some of them were discontinued DAPT inappropriately due to lack of competency of non-cardiologists to use accepted criteria worldwide (such as DAPT scores which recommended by ACC/AHA) for appropriate DAPT discontinuation in those patients.

**Objective:** This study purpose is to study whether administration of extended double anti-platelet therapy (DAPT) causes higher incidence of upper gastro-intestinal hemorrhage then standard DAPT in patient with coronary stenting and to calculate duration from drug initiation to events.

**Methods:** This retrospective cohort study is conducted in patients who receive both standard DAPT & extended DAPT in consecutive fashion and explore incidence of upper gastro-intestinal hemorrhage and measure duration from date of drug initiation to date of first events.

**Results:** Among 342 patients (average follow up duration 21 months) there were no differences in baseline characteristics (age, sex, co-morbidity, concomitant drugs use, echocardiographic/angiographic data). Incidence of upper gastro-intestinal hemorrhage in patients with standard DAPT was lower than those with extended DAPT (4.8% versus 9.7% respectively) with hazard ratio 0.46 (statistically significant).

**Conclusion:** Patients with extended DAPT have higher incidence of upper gastro-intestinal hemorrhage than patients who take standard DAPT with statistically significance.

**Keywords:** Double antiplatelet therapy; Acute coronary syndrome; Chronic coronary syndrome; Upper gastrointestinal hemorrhage; Major adverse cardiovascular events

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนของการรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด  
เป็นเวลานานเกิน 1 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจในโรงพยาบาลราชบุรี

อาทินันท์ วสุวัต พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชบุรี

บทคัดย่อ

**บทนำ:** ในช่วงการระบาดของโรค COVID-19 ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (Coronary stenting) เป็นจำนวนมากไม่ได้รับการดูแลจากแพทย์โรคหัวใจโดยตรงทำให้การรับประทานยาและการหยุดยาบางตัวอย่างเหมาะสมเป็นไปได้ยากทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กันเป็นเวลานานเกินความจำเป็นจนอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (DAPT) เป็นระยะเวลานานเกิน 1 ปี (Extended DAPT) เทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กันไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) ว่าจะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังโดยการทบทวนเวชระเบียนในผู้ป่วยที่มีการตรวจสวนหัวใจและใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจที่ห้องปฏิบัติการสวนหัวใจโรงพยาบาลราชบุรีและได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (DAPT) อย่างต่อเนื่องที่แผนกผู้ป่วยนอกเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือนโดยศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยที่รับประทานยาเกินกว่า 1 ปี (Extended DAPT) เทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) และคำนวณระยะเวลานับตั้งแต่การเริ่มรับประทานยาจนถึงวันที่เกิดอุบัติการณ์

**ผลการศึกษา:** จากการวิเคราะห์ทางสถิติเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 21 เดือนพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เกิน 1 ปี คือร้อยละ 4.8 และพบมากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิน 1 ปี คือร้อยละ 9.7 และพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยพบว่ามี Hazard ratio 0.46

**สรุป:** ผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกันทั้ง 2 ชนิดนานเกินกว่า 1 ปี (Extended DAPT) มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**คำสำคัญ:** การรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน; โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน; โรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง; ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน; ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด

## บทนำ

โดยทั่วไปหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการทำ Coronary stenting ด้วยเหตุผลใดๆก็ตามจะมีการรับรองให้รับประทายาต้านเกล็ดเลือดแบบใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กันซึ่งต่อไปจะขอเรียกว่าการให้ยาแบบ DAPT (Double Anti-Platelet Therapy) ตั้งแต่อย่างน้อย 1-3 เดือนแล้ว ต่อด้วยการให้ยาต้านเกล็ดเลือดเพียงตัวเดียวต่อจนครบ 1 ปี ข้อมูลนี้มีหลักฐานมาจากหลายๆ การศึกษาขนาดใหญ่ซึ่งแต่ละการศึกษาก็มีการออกแบบการศึกษาคล้ายๆกันคือมีระยะเวลาที่ให้ยาแบบ DAPT ซึ่งในทุกการศึกษานั้นจะมีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่ม P2Y12 inhibitor ได้แก่ยา Ticagrelor เป็นยาหลักร่วมกับการให้ Aspirin ในขนาดต่ำ (Ticagrelor base DAPT) ในทุกการศึกษา โดยจะให้ยาเป็นเวลาอย่างน้อย 1-3 เดือนแล้ว ต่อด้วยยา Ticagrelor เดียว (Ticagrelor monotherapy) ต่ออีกอย่างน้อยจนครบ 12 เดือน ซึ่งจะขอเรียกการศึกษาในกลุ่มนี้ว่าเป็น Short DAPT regimen<sup>1,3,4,5,6,7,9</sup>

มีการศึกษาที่เริ่มจากการให้ Ticagrelor base DAPT ในช่วงเริ่มต้นเป็นระยะเวลาที่สั้นที่สุดคือให้ยาเป็นเวลา 1 เดือนแล้วต่อด้วย Ticagrelor monotherapy จนครบ 12 เดือน การศึกษาของ Watanabe และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Ticagrelor base DAPT เพียง 1 เดือนมีการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ที่ได้รับ DAPT 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยเฉพาะในกลุ่มของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจแบบเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) ซึ่งจะมีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 2 เท่า<sup>1</sup> และเมื่อทำการศึกษาเจาะลึกในกลุ่มเฉพาะผู้ป่วย Acute coronary syndrome เท่านั้น โดยจากการศึกษาของ Lee และคณะพบว่าแม้กระทั่งให้

ยา Ticagrelor base DAPT ไปถึง 6 เดือนก็ยังเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุมที่รับประทายา Ticagrelor base DAPT ไปถึง 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>2</sup> แต่อย่างไรก็ดีเมื่อเริ่มมีการศึกษาในระยะหลังๆ มีการใช้ขดลวดรุ่นใหม่ ๆ ซึ่งมีการเคลือบสาร Polymer ต่างๆ เพื่อทำให้ลดอุบัติการณ์ที่จะทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในตัวขดลวดค้ำยัน (Stent thrombosis) ได้ดีขึ้นซึ่งต่อไปนี้จะขอเรียกขดลวดชนิดนี้ว่า Drug eluting stent (DES) พบว่าผลที่ได้จากการให้ยา Ticagrelor base DAPT เพียง 1 เดือนมีแนวโน้มที่จะไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority) การให้ยา Ticagrelor base DAPT ตามมาตรฐาน 12 เดือนในหลายการศึกษา<sup>3,4,5,6</sup>

แต่ในการศึกษาที่ใช้ Ticagrelor-based DAPT 3 เดือน และตามด้วย Ticagrelor monotherapy จนครบ 12 เดือนนั้นให้ผลการศึกษาที่ค่อนข้างเห็นผลดีชัดเจนกว่ามากเช่นการศึกษาของ Kim และคณะซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย Acute coronary syndrome (ACS) จำนวน 3,056 ราย ที่ได้รับการขยายหลอดเลือดด้วย DES เพื่อเปรียบเทียบการใช้ Ticagrelor-based DAPT นาน 12 เดือนกับ Ticagrelor-based DAPT 3 เดือน และตามด้วย Ticagrelor monotherapy เมื่อติดตามไป 12 เดือนพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ Short DAPT regimen สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงได้<sup>7</sup> และเมื่อได้มีการทำการวิเคราะห์แบบ Post hoc analysis โดย Lee และคณะพบว่าในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจซ้ำ (High ischemic risk) ก็ยังพบว่าการใช้ Short DAPT regimen ด้วย Ticagrelor และ Aspirin ตามด้วย Ticagrelor monotherapy ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงทั้งการเกิดหลอดเลือดตีบซ้ำหรือภาวะเลือดออกรุนแรง<sup>8</sup> ส่วนการศึกษาของ Mehran และคณะก็ยังพบว่าสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกรุนแรงได้อย่างมี

นัยสำคัญโดยที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด<sup>9</sup> จากผลการศึกษาดังข้างต้นนี้ทำให้มีความมั่นใจว่าหลังจากมีการใส่ขดลวดแบบ DES แล้ว การให้ยาแบบ Ticagrelor base DAPT เพียง 3 เดือนแล้วต่ด้วย Ticagrelor monotherapy จนครบ 12 เดือนก็น่าจะเพียงพอและเหมาะสมที่สุดและมีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด

โดยสรุปกล่าวคือในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการ PCI และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Acute coronary syndrome เมื่อได้รับการสวนหัวใจและใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจชนิด DES การได้ Short DAPT regimen ด้วยยากกลุ่มที่เป็น Ticagrelor base DAPT อย่างน้อย 3 เดือนแล้วต่ด้วย Ticagrelor monotherapy จนครบ 12 เดือนน่าจะเป็นระยะเวลาที่เหมาะสมที่สุดและมีสมดุลที่ดีที่สุดระหว่างการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดกับการเกิดภาวะเลือดออก สำหรับ DES กลุ่มใหม่ๆ การพิจารณาให้ Ticagrelor base DAPT เพียง 1 เดือนมีแนวโน้มว่าจะมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการให้ Ticagrelor base DAPT 12 เดือน

ต่อมาเริ่มมีการศึกษาการรับประทานยา DAPT นานเกิน 1 ปี (Extended or prolonged DAPT) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (High ischemic risks) เช่นการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีชื่อว่า PEGASUS TIMI 54 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยกว่า 20,000 คนที่มีประวัติของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มอัตราส่วน 1:1:1 โดยกลุ่มแรกได้รับ Ticagrelor 90 มก. วันละ 2 ครั้ง กลุ่มที่สองได้รับ Ticagrelor 60 มก. วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่สามได้รับยาหลอกโดยผู้ป่วยทุกกลุ่มจะได้รับ Aspirin ในขนาดต่ำร่วมด้วยพบว่า Ticagrelor สามารถลดอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างไรก็ตามมีการพบว่าเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากขึ้นนอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ Ticagrelor

ทั้ง 2 กลุ่มจะเกิดการหยุดยาเนื่องจากภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่าผู้ป่วยทนต่อยา Ticagrelor 60 มก. วันละ 2 ครั้งได้มากกว่าขนาด 90 มก. เนื่องจากพบอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกรุนแรงและอาการเหนื่อย (Dyspnea) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของยาตัวนี้<sup>10</sup>

ส่วนการศึกษาที่ใช้ Extended DAPT เป็นระยะเวลานานกว่านั้นมี 2-3 การศึกษาแต่ได้ผลที่มีข้อสรุปไม่ชัดเจนเช่นการศึกษานานใหญ่ที่มีชื่อว่า The DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) Trial โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษามากกว่า 10,000 คนเปรียบเทียบการใช้ Prolonged DAPT ด้วย Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel หรือ Prasugrel เป็นระยะเวลา 12 ถึง 30 เดือนหลังจากการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ กับการใช้ DAPT แบบปกติ 12 เดือนพบว่าการใช้ Extended DAPT regimen สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด Stent thrombosis และภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างไรก็ตามก็พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Prolonged DAPT regimen<sup>11</sup> หรือการศึกษาของ Mauri และคณะ<sup>12</sup> ซึ่งผู้ป่วยได้รับยาเฉลี่ยเป็นเวลานานถึง 30 เดือนพบว่าสามารถลดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็พบว่าภาวะแทรกซ้อนเช่นกันได้แก่ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน แต่การศึกษาในชาวตะวันออก เช่นการศึกษานานใหญ่ของ Lee และคณะที่ศึกษาในประเทศเกาหลีใต้กลับไม่พบประโยชน์ของการให้ DAPT เพิ่มเติมต่อไปอีกถึง 24 เดือน<sup>13</sup>

ในปี พ.ศ. 2559 ได้มีการประกาศ Guideline ในทางเวชปฏิบัติของการให้ยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (DAPT) ของ American College of Cardiology & American Heart

Association (ACC/AHA) ซึ่งอ้างอิงตามการศึกษาของ Yeh และคณะร่วมกับการใช้ DAPT score<sup>14,15</sup> โดยมีหลักการคือให้แพทย์พิจารณาความเสี่ยงของการเกิดโรคแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือด (Thrombotic risks) และความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก (Bleeding risks) แล้วมาคำนวณดู DAPT score ว่าถ้ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ผู้ป่วยนั้นน่าจะได้ประโยชน์จากการรับประทานยาแบบ DAPT ที่เกิน 12 เดือนและแพทย์สามารถให้ยานานเกิน 12 เดือนได้ แต่ถ้า DAPT score น้อยกว่า 2 ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงจากการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติแพทย์ผู้ดูแลควรจะให้ยาเพียงแค่ 12 เดือน ส่วน Precise DAPT score<sup>16</sup> ซึ่งนำเสนอโดย Costa และคณะจะมีความละเอียดกว่าเล็กน้อยโดยพิจารณาถึงตัวแปรที่มากกว่านี้และต้องใช้ตารางในการคำนวณจึงอาจจะไม่เป็นที่แพร่หลายในทางปฏิบัตินัก ซึ่งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย ได้ปรับเปลี่ยนการให้ยาตามคำแนะนำของ ACC/AHA มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยคนไทยด้วย

ผู้วิจัยจึงมีความประสงค์เพื่อที่จะทราบถึงผลของการรับประทานยาแบบ DAPT ที่เกิน 1 ปี (Extended DAPT) ในโรงพยาบาลราชบุรีว่าผู้ป่วยจะมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (Upper gastrointestinal hemorrhage, UGIH) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ DAPT ตามมาตรฐานเดิมเป็นเวลาไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) หรือไม่

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนของการรับประทานยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (DAPT) เป็นเวลานานเกิน 1 ปี (Extended DAPT) ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจเปรียบเทียบกับผู้ที่รับประทานยาไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) ว่าจะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่และระยะที่นับ

จากผู้ป่วยเริ่มรับประทานยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันจนถึงเริ่มมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนว่าเป็นเวลานานเท่าใดและแตกต่างกันหรือไม่ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

### วิธีการศึกษา

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสวนหัวใจและทำ Coronary stenting จากข้อบ่งชี้ต่างๆ ได้แก่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome, ACS) หรือภาวะหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (Chronic Coronary Syndrome, CCS) เมื่อได้รับการสวนหัวใจแล้วได้รับการวินิจฉัยจำแนกตามประเภทและจำนวนเส้นเลือดหัวใจหลักที่ตีบมากกว่า 70% ซึ่งถือว่าเป็นระดับการตีบที่มีความสำคัญทางคลินิกและเป็นข้อบ่งชี้ที่แพทย์ผู้รักษาจะต้องทำการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (Coronary stenting) ซึ่งจะต้องมีการให้ยา DAPT เพื่อป้องกันการตีบซ้ำเป็นเวลาอย่างน้อยตามระยะเวลาที่ผู้ผลิตขดลวดค้ำยันแต่ละชนิดได้ทำการรับรองก่อนหน้านี้ ซึ่งมาตรฐานโดยทั่วไปมักจะมีกำหนดที่ 3 เดือนถึง 1 ปี และเมื่อผู้ป่วยกลับบ้านจะได้รับยาแบบ DAPT ควบคู่กันไปกับยาอื่นๆ ที่รักษาโรคร่วมอื่นของผู้ป่วย และผู้ป่วยจะได้รับยาแบบ DAPT ต่อเนื่องที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลราชบุรี

ถ้าหากผู้ป่วยที่ยังรับประทานยาอย่างไม่ถึงกำหนดหยุดยา แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนสำคัญคือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน แล้วเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล แพทย์ผู้รักษาจะต้องทำการหยุดยา DAPT ทั้งหมดก่อนเป็นระยะเวลาหนึ่งตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา แล้วทำการรักษาภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารโดยผู้ป่วยทุกราย จะได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น (Esophago-gastroduodenoscopy, EGD) และทำการรักษาภาวะเลือดออกจนหยุดและอาการผู้ป่วยดีขึ้นแล้วระยะหนึ่ง จึงจะมีการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพและจะพิจารณาต่อมาว่าจะเริ่มกลับไป

รับประทานยาได้อีกเมื่อใด เพื่อป้องกันการการตีบซ้ำหรือภาวะแทรกซ้อนจากขดลวดค้ำยันตีบตัน เนื่องจากการหยุดรับประทานยาแบบ DAPT ก่อนกำหนดตามมาตรฐานและดุลยพินิจของคณะแพทย์ผู้ดูแลนั้นๆ

หรืออีกกรณีหนึ่งถ้าผู้ป่วยรับประทานยาแล้วยังเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ การได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (Recurrent acute coronary syndrome) ก็จะมี Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) ก็จะมีการรักษาตามมาตรฐานแบบสหวิชาชีพของแต่ละโรคตามดุลยพินิจของแพทย์เจ้าของไข้ซึ่งทั้งภาวะ UGIH ซึ่งพิสูจน์โดยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น (Esophago-gastroduodenoscopy, EGD) และภาวะ MACE จะถือเป็น Outcome ที่ได้รับการบันทึกและมีการคำนวณระยะเวลาที่เกิดนับจากเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มรับประทานยาแบบ DAPT

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสวนหัวใจในข้อบ่งชี้ที่เกี่ยวข้องกับโรคทางหลอดเลือดหัวใจทุกรายและมีการส่งจ่ายยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน โดยมีการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนแบบย้อนหลังตั้งแต่ 1 มี.ค. 2562- 30 ส.ค. 2566

### โดยมีเกณฑ์คัดเข้าดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการสวนหัวใจและได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจเนื่องจากข้อบ่งชี้ต่างๆ และเมื่อผู้ป่วยกลับบ้านจะมีการส่งจ่ายยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกันเพื่อรับประทานอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน
3. เป็นผู้ที่มารับการรักษาต่อเนื่อง และมีการรับประทานยาตามที่แพทย์สั่งอย่างเคร่งครัดและไม่ขาดการรักษา

### และมีเกณฑ์คัดออกดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ และไม่สามารถติดตามการรักษาจากการทบทวนเวชระเบียนได้
2. ผู้ป่วยที่ไม่รับประทานยาสม่ำเสมอ และไม่มาพบแพทย์ตามนัดและเมื่อผู้ป่วยต้องมาเข้าทำการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนจะทำการรักษาแบบมาตรฐานโดยแพทย์เจ้าของไข้ประจำหอผู้ป่วยตามดุลยพินิจซึ่งอาจจะหยุดยาหรือไม่หยุดยาก็ได้ และจะพิจารณาให้ยากลับคืนโดยจะพิจารณาเป็นรายๆ ไปหรือถ้าผู้ป่วยกลับบ้านก็จะพิจารณาการเริ่มยาใหม่โดยแพทย์เฉพาะทางโรคหัวใจและหลอดเลือดที่คลินิกผู้ป่วยนอก

เมื่อใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างของเครซี่และมอร์แกน (Krejcie and Morgan, 1970), โดยมี Probability (p) ของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของการรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (DAPT) ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ เท่ากับ 2% และความคลาดเคลื่อนของการประมาณประมาณ 5% และมีจำนวนประชากรในช่วงเวลาที่ศึกษาทั้งหมดประมาณ 320 ราย

เมื่อทำการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มารับการสวนหัวใจและได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจและรับยาต่อเนื่องโดยได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (DAPT) และยาอื่นๆ ครบถ้วนตามหลักการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดตามมาตรฐานในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ตามที่สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยรับรองได้แก่ยาในกลุ่ม Beta-blocker, Statin และยารักษาโรคร่วมต่างๆ โดย Primary outcome คือเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารซึ่งเข้ารับการวินิจฉัยและรักษาในโรงพยาบาลโดยการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยจะมีการเก็บแบบติดต่อกัน

(Consecutive) โดยใช้ฐานข้อมูลผู้ป่วยจากผู้ที่มีรับทำการตรวจสวนหัวใจแล้วพบว่า มีหลอดเลือดหัวใจตีบโดยใช้ผลจากการทำการตรวจสวนหัวใจโดยใช้สารทึบรังสี (Coronary angiography, CAG) แล้วมีข้อบ่งชี้ที่ต้องทำการ Coronary stenting และมีการรับประทานยาแบบ DAPT เป็นผู้ป่วยนอกในช่วงเวลาตั้งแต่ มี.ค. 2562-ส.ค. 2566

เมื่อได้ข้อมูลผู้ป่วยมาแล้วจะทำการเลือกผู้ป่วยมาเพื่อดูว่ากลุ่มประชากรตัวอย่างมีการรับประทานยาแบบ DAPT เป็นระยะเวลาานานเท่าใด โดยแยกเป็น 2 กลุ่มคือ รับประทานยาไม่เกิน 1 ปี และรับประทานยาเกิน 1 ปี แล้ววิเคราะห์ห่อุบัติการณ์ของการเกิด Outcome ในแต่ละกลุ่ม หาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Outcome และดูระยะเวลาของการเกิด Outcome ในครั้งแรกนับจากการเริ่มรับประทานยาแบบ DAPT

ผู้วิจัยสามารถรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมดได้ 342 คน เป็นเพศชาย 211 คน และเพศหญิง 131 คน อายุเฉลี่ย  $66.5 \pm 12.4$  ปี แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดทั้ง 2 ชนิดควบคู่กันเป็นเวลาไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) มีจำนวน 166 คน โดยได้รับยาเป็น Ticagrelor base ร้อยละ 45.8 กลุ่ม Clopidogrel base ร้อยละ 54.2 และกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดควบคู่กันเป็นเวลาเกินกว่า 1 ปี (Extended DAPT) มีจำนวน 176 คน โดยได้รับยาเป็น Ticagrelor base ร้อยละ 42.1 กลุ่ม Clopidogrel base ร้อยละ 57.9 ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล โดยศึกษาข้อมูลพื้นฐานได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วมที่ผู้ป่วยเป็น รวมถึงข้อมูลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงระบบหัวใจและหลอดเลือดผ่านทางผนังทรวงอก (Transthoracic echocardiography) และข้อมูลของผลการตรวจสวนหัวใจ (Coronary angiography) เพื่อดูลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจ

และยาอื่นๆ ของผู้ป่วยที่รับประทานร่วมกัน จากนั้นก็จะศึกษาย้อนหลังถึงอุบัติการณ์การนอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มาจากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและศึกษาว่าระยะเวลาที่ต้องเข้านอนในโรงพยาบาลเมื่อเริ่มได้ยาทั้ง 2 ชนิดควบคู่กันนั้นว่าเป็นค่าเฉลี่ยประมาณเท่าใด และแตกต่างกันหรือไม่ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลคือ

1. วิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยพื้นฐานโดยใช้สถิติ ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, จำนวน และร้อยละ

2. เปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางด้านหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดในผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่เกิน 1 ปี และเกิน 1 ปี ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้สถิติ Chi-square test

3. เปรียบเทียบระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ (Time to events) ของอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและการเกิดโรคแทรกซ้อนหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด ในผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่เกิน 1 ปี และเกิน 1 ปี โดยใช้วิธี Kaplan-Meier estimator with log rank test

4. วิเคราะห์สัดส่วนการเกิดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและการเกิดโรคแทรกซ้อนหัวใจและหลอดเลือด ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ DAPT ไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) และกลุ่มที่ได้รับยาแบบ DAPT เกิน 1 ปี (Extended DAPT) โดยการใช้สถิติ chi-square ซึ่งการศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัย ในมนุษย์จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลราชบุรี เลขที่โครงการ RBHEC 031/67

## ผลการศึกษา

จากการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Pearson Chi-square พบว่าในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีช่วงอายุ เพศ และโรคร่วม รวมถึงชนิดและประเภทของยา ระบบโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างกันดัง ตารางที่ 1 และค่าต่างๆ ที่ตรวจได้ในผู้ป่วย เช่น ผล ตรวจ Transthoracic echocardiography และผล จากการสวนหัวใจในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่มี ความแตกต่างกันดังตารางที่ 2 และตารางที่ 3

ตารางที่ 4 แสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะ เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (UGIH) และการ เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่รับประทานยาต้าน เกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (DAPT) ไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) มีระยะเวลาที่รับประทาน DAPT เฉลี่ยคือ 8.2 เดือนและกลุ่มที่รับประทานยาต้าน เกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (DAPT) เกิน 1 ปี (Extended DAPT) มีระยะเวลาที่รับประทานยา เฉลี่ยคือ 20.9 เดือนและเมื่อทำการศึกษาถึง อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนบนโดยใช้สถิติ Chi-square พบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ DAPT ไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) พบร้อยละ 4.8 และกลุ่มที่ได้รับ ยาแบบ DAPT เกิน 1 ปี (Extended DAPT) พบ ร้อยละ 9.7 ซึ่งต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0095$ ) โดยพบว่ามี Hazard ratio 0.46 ส่วนการ เกิดโรคแทรกซ้อนทางภาวะหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ภาวะ Stent thrombosis ภาวะหลอดเลือด หัวใจตีบซ้ำ หรือต้องเข้ารับการรักษาหรือรับการ ตรวจสวนหัวใจซ้ำหรือแม้กระทั่งใส่ขดลวดค้ำยันซ้ำก็

พบอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ DAPT ไม่เกิน 1 ปี (Standard DAPT) พบร้อยละ 8.4 และกลุ่มที่ ได้รับยาแบบ DAPT เกิน 1 ปี (Extended DAPT) พบร้อยละ 4.5 ซึ่งพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ( $p = 0.0186$ ) เช่นเดียวกัน

ตารางที่ 5 แสดงระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ (Time to events) โดยใช้วิธี Kaplan Meier estimator with log rank test พบว่า Time to events ของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนบนของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันคือ 3.9 เดือนใน กลุ่ม Standard DAPT และร้อยละ 4.8 ในกลุ่ม Extended DAPT ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.896$ ) ส่วน Time to events ของการเกิด MACE ของทั้ง 2 กลุ่มคือ 13.6 เดือนในกลุ่ม Standard DAPT และ 18.8 เดือนใน กลุ่ม Extended DAPT ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ )

ตารางที่ 6 แสดงถึงประเภทของผู้ป่วยที่ ได้รับข้อบ่งชี้ในการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ ว่าเป็นชนิด Acute coronary syndrome หรือ Chronic coronary syndrome และใช้สถิติ Chi-square วิเคราะห์อุบัติการณ์การเกิด MACE ใน ผู้ป่วยทั้งหมดพบว่าไม่ต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

และเมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่มที่ทานยา แบบ Extended DAPT ซึ่ง DAPT ในโรงพยาบาล ราชบุรีมียาที่ใช้อยู่ 2 กลุ่มคือกลุ่มยารุ่นเก่าได้แก่ Clopidogrel และกลุ่มใหม่ได้แก่ Ticagrelor พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทาน Ticagrelor มีอุบัติการณ์ การเกิด MACE ที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่รับประทาน Clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า  $p = 0.008$  ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่ศึกษาได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วม และยาที่รับประทานร่วมกัน

ข้อมูลพื้นฐาน	Standard DAPT	Extended DAPT	p-value
อายุ (ปี)	67.7	65.4	0.089
<b>เพศ</b>			
ชาย (ร้อยละ)	99 (59.6%)	112 (63.6%)	0.857
หญิง (ร้อยละ)	67 (40.4%)	64 (36.4%)	0.504
<b>ยาที่ใช้ร่วมกัน (ร้อยละ)</b>			
Statin	145 (87.3%)	151 (85.8%)	0.752
Beta-blocker	100 (60.2%)	94 (53.4%)	0.230
ยากลุ่ม ACEI/ARB	79 (47.6%)	81 (46.0%)	0.828
Calcium channel blockers	48 (28.9%)	43 (24.4%)	0.392
Spironolactone	20 (12.0%)	16 (9.1%)	0.385
Nitrate	28 (16.9%)	35 (19.9%)	0.489
Diuretics	28 (16.9%)	31 (17.6%)	0.887
<b>โรคร่วม (ร้อยละ)</b>			
เบาหวาน	49 (29.5%)	54 (30.7%)	0.906
ความดันโลหิตสูง	114 (68.7%)	134 (76.1%)	0.146
ไขมันในเลือดสูง	98 (59.0%)	114 (64.8%)	0.316
โรคหลอดเลือดสมอง	16 (9.6%)	15 (8.5%)	0.851
โรคไตเรื้อรัง	20 (12%)	22 (12.5%)	1.000
โรคหลอดเลือดส่วนปลาย	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1.000
โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน	107 (64.5%)	101 (57.4%)	0.186
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ AF	10 (6.0%)	12 (6.8%)	0.828
ดื่มแอลกอฮอล์	5 (3.0%)	3 (1.7%)	0.492
สูบบุหรี่	32 (19.3%)	23 (13.1%)	0.141

ตารางที่ 2 แสดงถึงผลตรวจ Transthoracic echocardiography (TTE) ในผู้ป่วย (LVEF หมายถึง Left ventricular ejection fraction)

การตรวจ TTE	Standard DAPT	Extended DAPT	p-value
LVEF เฉลี่ย	64.2	62.1	1.000

**ตารางที่ 3** แสดงถึงผลตรวจ Coronary angiography ในผู้ป่วย

CAG finding	Standard DAPT	Extended DAPT	p-value
Non-significant	11 (6.6%)	11 (6.3%)	1.000
Single vessel disease	40 (24.1%)	42 (23.9%)	1.000
Double vessels disease	54 (32.5%)	54 (30.7%)	0.728
Triple vessels disease	57 (34.3%)	59 (39.2%)	0.371
Chronic total occlusion	6 (3.6%)	8 (4.5%)	0.787
Left main disease	17 (10.2%)	19 (10.8%)	1.000

**ตารางที่ 4** แสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (UGIH) และการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) หน่วยเป็นร้อยละ โดยใช้ Chi-square test

อุบัติการณ์	Standard DAPT	Extended DAPT	p-value
UGIH	4.8	9.7	0.0095
MACE	8.4	4.5	0.0186

**ตารางที่ 5** แสดงระยะเวลา (Time to events) ที่เกิดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (UGIH) และการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) หน่วยเป็นเดือน โดยใช้วิธี Kaplan Meier estimator with log rank test

อุบัติการณ์	Standard DAPT	Extended DAPT	p-value
UGIH	3.9	4.8	0.896
MACE	13.6	18.8	0.001

**ตารางที่ 6** แสดงประเภทของผู้ป่วยที่มารับการใส่ขดลวดค้ำยันหัวใจ และอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) หน่วยเป็นร้อยละ (ACS หมายถึง Acute Coronary Syndrome, CCS หมายถึง Chronic Coronary Syndrome) โดยใช้ Chi-square test

อุบัติการณ์	ACS	CCS	p-value
MACE	5.3	6.1	0.762

**ตารางที่ 7** แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) หน่วยเป็นร้อยละของยาต้านเกล็ดเลือดแต่ละชนิดในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ Extended DAPT โดยใช้ Chi-square test

อุบัติการณ์	Clopidogrel	Ticagrelor	p-value
UGIH	3.6	4.1	0.468
MACE	7.1	4.3	0.008

## อภิปรายผล

ผู้ศึกษาพบว่า การให้ยาต้านเกล็ดเลือดทั้ง 2 ชนิดควบคู่กันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจเป็นเวลานานเกิน 1 ปี (ค่าเฉลี่ยจากการศึกษาคือ 21 เดือน) ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการดูแลจากอายุรแพทย์โรคหัวใจเนื่องจากเหตุผลทางด้านสถานการณ์ระบาดของโรค COVID-19 ทำให้ไม่ได้มีการใช้หลักการหยุดยาหรือให้ยาต่อตามที่สมาคมแพทย์โรคหัวใจทั้งในและต่างประเทศรับรอง เช่น การใช้ DAPT score แต่เป็นการจ่ายยาที่บางครั้งผู้ป่วยไม่ได้พบแพทย์เลย หรือเป็นแพทย์ที่ไม่ใช่ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจเป็นผู้สั่งจ่าย หรือเป็นการสั่งยาแบบตามๆกันมาทำให้ผู้ป่วยได้รับยาแบบ DAPT ที่เกินความจำเป็นในบางครั้ง จากการศึกษานี้ก็พบว่าการให้ยาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 21 เดือนทำให้ผู้ป่วยเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งก็ใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศที่เป็นกลุ่ม Extended หรือ Prolonged DAPT<sup>11,12,13</sup> ซึ่งจะพบภาวะแทรกซ้อนมากกว่าแต่ก็ยังพบว่าผู้ป่วยบางส่วนก็ได้ประโยชน์จากการรับประทานยาแบบ Extended DAPT เช่นเดียวกันจะเห็นได้จากมีอุบัติการณ์การเกิด MACE ที่ต่ำกว่าและมีระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ (Time to events) ที่นานกว่ากลุ่มที่เป็น Standard DAPT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกันแต่ไม่พบความแตกต่างของการเกิด MACE ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจด้วยข้อบ่งชี้ที่ต่างกันไม่ว่าจะเป็น Acute coronary syndrome หรือ Chronic coronary syndrome ก็ตามซึ่งต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ<sup>1</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้แบบ Acute coronary syndrome ได้ประโยชน์มากกว่า Chronic coronary syndrome อย่างเห็นได้ชัดและมีนัยสำคัญทางสถิติ

และพบว่ายาต้านเกล็ดเลือดรุ่นใหม่ ๆ น่าจะให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่ายาต้านเกล็ดเลือดรุ่นเก่าในแง่ป้องกันการเกิด MACE แม้ว่าอาจจะมี UGIH มากกว่าเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนซึ่งข้อต่อหลักของการออกแบบการศึกษาวิจัยโดยการสังเกตคืออาจจะมีอคติ (Bias) ต่างๆ เช่น Selection bias (อคติจากการเลือกผู้ป่วย) หรือแม้กระทั่ง Misclassification bias จากการจัดกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมเนื่องจากการเก็บจากข้อมูลในฐานข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์ และอาจมีตัวกวน (Confounding factors) ต่างๆ ที่ทำให้เกิดการแปรผลผิดพลาด (Unadjusted) ได้ เช่นกลุ่มตัวอย่างอาจมีลักษณะอื่นๆ ที่ไม่ได้ทำการจดบันทึกไว้ทำให้ส่งผลต่อการวิเคราะห์ได้และทำให้รายละเอียดบางอย่างอาจจะคลาดเคลื่อนไปทำให้ข้อมูลบางอย่างไม่ตรงกับความเป็นจริงและอาจไม่ได้คำตอบถึงประสิทธิภาพการรักษาที่น่าเชื่อถือได้ ต่างจากการศึกษาขนาดใหญ่ในต่างประเทศซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและมีการควบคุมตัวแปรต่างๆ ที่เข้มงวดกว่าโดยใช้การ Randomization และ Blinding ทำให้งานวิจัยอาจจะไม่มีความสามารถในการแปลผลสู่ประชากรเป้าหมายในกลุ่มเป้าหมายอื่นๆ เป็นการทั่วไป (Generalizability) เช่นในผู้ป่วยของโรงพยาบาลอื่นๆ ที่มีระดับการดูแลที่แตกต่างกันกับโรงพยาบาลราชบุรีซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ และเป็นศูนย์ตติยภูมิในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

## สรุป

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการที่ผู้ป่วยได้รับ Extended DAPT นั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Standard DAPT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน

ต่างๆ ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยมีความพิการตามมาหรือมีโรคแทรกซ้อนซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยบางกลุ่มจะได้ประโยชน์ก็ตาม คงจะต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป การที่พิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดได้ประโยชน์นั้นน่าจะเป็นดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา โดยดูจากพื้นฐานโรคผู้ป่วยสุขภาพของผู้ป่วย และความเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน และบางครั้งอาจจะต้องนำเอาปัจจัยหรือเครื่องมือต่างๆ ที่เป็นที่ยอมรับทั่วโลกเช่น DAPT score<sup>15</sup> หรือ Precise-DAPT<sup>16</sup> มาเป็นตัวช่วยในการตัดสินใจ น่าจะเป็นจุดที่ดีที่สุด และสมดุลที่สุดในแง่ค่าใช้จ่าย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญ ดังนั้นถ้าผู้ป่วยที่คาดว่าจะไม่ได้ประโยชน์จากการได้รับ Extended DAPT แล้วนั้นผู้ป่วยควรได้รับการพิจารณาหยุดยาในเวลาที่ไม่เกิน 1 ปี จากแพทย์ผู้รักษาน่าจะเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

#### แหล่งทุนวิจัย

การศึกษานี้ไม่มีแหล่งทุนวิจัย เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนและเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของทางโรงพยาบาล

#### กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชบุรี คณะกรรมการจริยธรรมการทดลองในมนุษย์ ของโรงพยาบาลราชบุรี และนายแพทย์ธนศักดิ์ พัทมุข หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชบุรีที่ได้อนุญาตให้ผู้ศึกษาได้ทำการวิจัยโดยการใช้ฐานข้อมูลของโรงพยาบาลผ่านระบบคอมพิวเตอร์ ขอขอบคุณกลุ่มงานเภสัชกรรมที่ช่วยให้เข้าถึงฐานข้อมูลยาที่ผู้ป่วยใช้ และขอขอบคุณนักสถิติของโรงพยาบาลราชบุรี ที่ได้ช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือทางสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลต่างๆ ทำให้งานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จลงได้ ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ใน

การนำมาใช้หรือมีการต่อยอดเพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

#### บรรณานุกรม

1. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2414-27. doi: 10.1001/jama.2019.8145
2. Lee JM, Cho DK, Hahn JY, Song YB, Park TK, Oh JH, et al. Safety of 6-month duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: Rationale and design of the Smart Angioplasty Research Team-safety of 6-month duration of Dual Antiplatelet Therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes (SMART-DATE) prospective multicenter randomized trial. *Am Heart J*. 2016; 182:1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2016.07.022
3. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12

- months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392(10151):940-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0
4. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1208-18. doi: 10.1056/NEJMoa1910021
5. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Juni P, Vranckx P, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1643-55. doi: 10.1056/NEJMoa2108749
6. Mehran R, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. 3- or 1-Month DAPT in Patients at High Bleeding Risk Undergoing Everolimus-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(17):1870-83. doi: 10.1016/j.jcin.2021.07.016
7. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor with Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2407-16. doi: 10.1001/jama.2020.7580
8. Lee SJ, Lee YJ, Kim BK, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, et al. Ticagrelor Monotherapy Versus Ticagrelor with Aspirin in Acute Coronary Syndrome Patients with a High Risk of Ischemic Events. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(8):e010812. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010812
9. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032-42. doi: 10.1056/NEJMoa1908419
10. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1274-5. doi: 10.1056/NEJMc1508692
11. Stefanescu Schmidt AC, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Yeh RW, D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, et al. Myocardial Infarction Risk After Discontinuation of Thienopyridine Therapy in the Randomized DAPT Study (Dual Antiplatelet Therapy). *Circulation*. 2017;135(18):1720-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024835
12. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL,

- Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014; 371:2155–2166.
13. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2014; 129:304–312. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003303.
14. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65:2211–2221.
15. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2016;315(16):1735-49. doi: 10.1001/jama.2016.3775
16. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389(10073):1025-34. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5