

บทความวิจัย (Research Article)

ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยไทยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซล

Clinical outcomes of Thai patients with acute coronary syndrome receiving clopidogrel concomitant with omeprazole

นิวัต อ้วนใหญ่^{1*}, อรินทยา พรหมินธิกุล², สุระรอง ชินวงศ์³, กนกพร นิวัฒน์นันท์³Niwat Uantyai^{1*}, Arintaya Phromintikul², Surarong Chinwong³, Kanokporn Niwatananun³

บทคัดย่อ

ความชุกของประชากรไทยที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่อง พบมากกว่าประชากรบางเชื้อชาติจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่ออันตรกิริยาระหว่างยาโคลพิโดเกรลและยาโอเมพราโซลในผู้ป่วยไทยซึ่งยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยไทยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซล กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล โดยเป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน จำนวน 839 ราย ที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลขณะออกจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2549 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553 โดยผลลัพธ์หลักคือผลรวมของอัตราการตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน ในผู้ป่วยทั้งหมด 839 ราย พบว่าร้อยละ 46.0 ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซล และร้อยละ 54.0 ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 98 ในทั้งสองกลุ่มได้รับยาแอสไพรินร่วมด้วย จากการวิเคราะห์แบบ univariable logistic regression แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโอเมพราโซลมีอุบัติการณ์การตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล (ร้อยละ 22.5 และ ร้อยละ 26.0 ตามลำดับ, $p=0.963$) และไม่พบความแตกต่างกันของผลลัพธ์รองอื่นได้แก่การตายจากทุกสาเหตุ ($p\text{-value}=0.950$) และการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน ($p\text{-value}=0.206$) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโอเมพราโซลและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล จากการวิเคราะห์แบบ multivariable cox-proportional hazard แสดงให้เห็นว่าการรับยาโอเมพราโซลไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการ

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแม่ใจ จังหวัดพะเยา 56130² หน่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200³ ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200¹ Pharmacy department, Maechai hospital, Phayao Province 56130² Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiangmai Province 50200³ Pharmaceutical Care Department, Faculty of Pharmacy, Chiangmai University, Chiangmai Province 50200

* Corresponding author e-mail: niwatuant@gmail.com

Received: 24 July 2014; Accepted: 30 November 2014

เปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (adjusted hazard ratio 1.00; 95%CI, 0.75-1.32) โดยสอดคล้องกับการวิเคราะห์ Kaplan-Meier curves ที่พบว่าระยะเวลาปลอดเหตุการณ์จากการตายทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test, p-value=0.919) ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยไทยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลไม่มีผลทำให้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ : โคลพิโดเกรล, โอเมพราโซล, อันตรกิริยาระหว่างยา, หลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน, เอนไซม์ CYP2C19

Abstract

The prevalence of CYP2C19 poor metabolizer in Thais is much greater than among other populations in previous studies that may result in clinical significance of drug interactions between clopidogrel and omeprazole. In Thai patients, there was still lack of information regarding the interaction between these two drugs. The objective of this study was to compare clinical outcomes of Thai patients with acute coronary syndrome (ACS) receiving clopidogrel concomitant with omeprazole and without omeprazole. Analytical retrospective cohort study consisting of 839 patients with ACS taking clopidogrel after discharge between January 1, 2006 and December 31, 2010 from Maharaj Nakorn Chiangmai Hospital was carried out. The primary outcome was the combined end point of all-cause mortality or rehospitalization for revascularization. Among 839 patients, 46.0% (n=386) received clopidogrel with omeprazole and 54.0 % (n=453) did not received omeprazole. Most patients in both groups, about 98 percent received aspirin. Univariable logistic regression analysis showed that the patients receiving omeprazole had similar incidence rate of combined all-cause mortality or rehospitalization for revascularization compared to those without omeprazole use (22.5% and 26.0 %, respectively, p=0.963) and there were comparable of secondary outcomes, all-cause mortality (p-value=0.950) and rehospitalization for revascularization (p-value=0.206) between the patients with concomitant use of omeprazole and those without omeprazole. From multivariable cox-proportional hazard analyses, receiving omeprazole was not associated with an increased risk of all-cause mortality or rehospitalization for revascularization (adjusted hazard ratio 1.00; 95%CI, 0.75-1.32). Additionally, Kaplan-Meier curves analysis showed that time to events of all-cause mortality or rehospitalization for revascularization in both groups were comparable, there is statistically significant difference (log rank test, p-value=0.919). The results of this study suggest that Thai patients with ACS receiving clopidogrel concomitant with omeprazole were not associated with increased rate of adverse cardiovascular events.

Keywords: Clopidogrel, omeprazole, drug interaction, acute coronary syndrome, CYP2C19

บทนำ

ยาด้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) เป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) โดยยาด้านเกล็ดเลือดที่ใช้กันมากได้แก่ยาแอสไพรินและยาโคลพิโดเกรล โดยการให้ยาด้านเกล็ดเลือดนั้นอาจให้เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกันสองชนิดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน [1-8] จากการศึกษาวิจัยพบว่าการได้รับยา

โคลพิโดเกรลร่วมกับยาแอสไพรินมีประสิทธิภาพที่ชัดเจนในการลดการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มอาการหัวใจตายเฉียบพลันเมื่อเทียบกับการได้รับยาแอสไพรินเพียงชนิดเดียว [1-3] มีการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มหลายการวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาแอสไพริน ในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันสามารถลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ประมาณ

ร้อยละ 10-20 [4,5] แนวทางการรักษาจึงได้แนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันใช้ยาแอสไพรินตลอดชีวิตร่วมกับยาโคลพิโดเกรลเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน ในรายที่ใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจทั้งชนิดโลหะและชนิดเคลือบยา [6-8] และเป็นที่ทราบกันว่าการให้ยาต้านเกล็ดเลือดจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะการให้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน โดยพบว่า การให้ยาแอสไพรินทำให้เกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหารร้อยละ 0.7 เมื่อเทียบกับยาโคลพิโดเกรลที่เกิดขึ้นร้อยละ 0.52 แต่เมื่อให้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาแอสไพริน ทำให้เกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหารเพิ่มเป็นร้อยละ 4.5 [9] ดังนั้นเพื่อเป็นการป้องกันภาวะดังกล่าวจึงมีการให้ยาต้านการหลั่งกรด (anti-secretory agent) ร่วมด้วย โดยยาที่ใช้กันมากได้แก่ยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) จากรายงานของ Lai และคณะ [10] แสดงให้เห็นว่ายากลุ่ม PPIs สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของภาวะแทรกซ้อนจากแผลในกระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินขนาดต่ำระยะยาวได้ ดังนั้นแนวทางการใช้ยาในปัจจุบันผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาแอสไพรินจึงควรได้รับยากลุ่ม PPIs เพื่อลดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร [9]

ในการออกฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ตัวยาโคลพิโดเกรลจำเป็นต้องถูกแปรสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ก่อน โดย CYP ที่เกี่ยวข้อง คือ เอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีลักษณะแปรผันตามพันธุกรรม (genetic polymorphism) ดังนั้นระดับของยาโคลพิโดเกรลในรูปออกฤทธิ์จึงขึ้นอยู่กับฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งจะส่งผลถึงการออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดด้วยยาในกลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่รวมทั้งยาโอเมพราโซลใช้ CYP2C19 ในการแปรสภาพยา นอกจากนี้ยา โอเมพราโซลเองยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ได้ด้วย ดังนั้นเมื่อให้ยาโอเมพราโซลร่วมกับยาโคลพิโดเกรลจะทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อกัน โดยอาจมีผลลดระดับยาโคลพิโดเกรลในรูปออกฤทธิ์ จึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและ/หรือภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน [11,12] ฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP2C19 นี้จะ

แตกต่างกันในกลุ่มคนในแต่ละเชื้อชาติ โดยพบว่าความชุกของคนที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่อง (poor metabolizers) มีประมาณร้อยละ 2-6 ในประชากรชาวคอเคเซียนและประมาณร้อยละ 9-23 ในประชากรชาวเอเชีย เฉพาะประชากรไทยมีความชุกเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 9.2 [13] ซึ่งจะทำให้ในคนกลุ่มนี้มียาโคลพิโดเกรลในรูปออกฤทธิ์ (active metabolite) ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเมแทบอลิซึมเร็ว (rapid metabolizers) [1-3]

เกี่ยวกับผลของการให้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับยาโคลพิโดเกรลนั้น งานวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน การศึกษาของ Juurlink และคณะ [14] ได้รายงานว่าการให้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs เกือบทุกชนิด (ยกเว้นยาแพนโทพราโซล) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ho และคณะ [15] ที่รายงานว่า การใช้ยาดังกล่าวร่วมกันเพิ่มอัตราการตายหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันเมื่อเทียบกับการใช้ยาโคลพิโดเกรลเพียงชนิดเดียว ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการใช้ยากลุ่ม PPIs อาจลดประสิทธิภาพของยาโคลพิโดเกรลได้ การศึกษาเชิงสำรวจขนาดใหญ่เกี่ยวกับผลทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยากลุ่ม PPIs พบว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) เพิ่มขึ้น 1.25-1.5 เท่า [14-16] ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาแบบย้อนหลังที่พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดไม่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยากลุ่ม PPIs [17-19] สำหรับการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อหัวใจและหลอดเลือด (MACE) เมื่อให้ยาสองชนิดร่วมกัน [20,21] ดังนั้นข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มประชากรชาวตะวันตก โดยทั่วไป ที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยากลุ่ม PPIs ได้ [2] ส่วนการศึกษาในประชากรชาวเอเชียที่มีความชุกของคนที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องมากกว่าเชื้อชาติอื่นดังกล่าวข้างต้น อาจเกิดผลของอันตรกิริยาระหว่างยาโคลพิโดเกรลกับยากลุ่ม PPIs มากกว่า ดังจะเห็นได้จากการศึกษาใน

กลุ่มประชากรชาวใต้หวันที่มีความชุกของคนที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องอยู่ร้อยละ 22.5 พบอุบัติการณ์ของการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาล และเสียชีวิตเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาโคลพิโดเกรล ร่วมกับกลุ่ม PPIs มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา กลุ่ม PPIs โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) [22] สำหรับในประเทศไทยซึ่งมีความชุกของผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องเฉลี่ยอยู่ที่ ร้อยละ 9.2 ซึ่งมากกว่าชาวคอเคเซียนแต่น้อยกว่าชาวเอเชียอื่นเช่นไต้หวัน ญี่ปุ่น มีการศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์เกี่ยวกับการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยไทยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลและยาแอสไพรินร่วมกับยา กลุ่ม PPIs ได้แก่ยาโอเมพราโซลและยาราเบพราโซล พบว่าการให้ยาโอเมพราโซลและยาราเบพราโซลมีผลเปลี่ยนแปลงการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$ และ $p\text{-value} < 0.002$ ตามลำดับ) [23] ส่วนผลการเกิดอันตรกิริยาทางคลินิกของผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยา กลุ่ม PPIs ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเนื่องจากยังไม่พบการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยไทยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลกับผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลแต่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล

วัสดุอุปกรณ์และวิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันแล้วย้อนติดตามเพื่อดูผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่กำหนด

กลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์การคัดเลือก

ใช้วิธีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันทุกรายที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลขณะออกจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2549 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2553 ซึ่งมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย โดยสืบค้นรายชื่อผู้ป่วยที่วินิจฉัยด้วยโรคกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน จากระหัส ICD-10 (I20-I21.9) จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่และข้อมูลการได้รับยาโคลพิโดเกรลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์หลังจากนั้นจึงนำข้อมูลทั้งสองส่วนมาเทียบกันเพื่อหาผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์ โดยจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามประวัติการได้รับปัจจัยที่คาดว่าจะปัจจัยเสี่ยงคือยาโอเมพราโซล โดยกลุ่มศึกษาคือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลและกลุ่มเปรียบเทียบคือผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลแต่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซลแล้วติดตามเพื่อดูผลลัพธ์ทางคลินิกเปรียบเทียบกัน จนถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ.2557 และติดตามผู้ป่วยที่ขาดนัดจากฐานข้อมูลประชากรกระทรวงมหาดไทยถึงสถานะการมีชีวิตหรือสาเหตุการตาย

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกในระบบทางเดินอาหารระหว่างที่รับการรักษาตัวหรือก่อนที่จะเข้ามารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 1 เดือน
2. ได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยาโคลพิโดเกรลหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ชนิด [30,39] erythromycin, ketoconazole, itraconazole, esomeprazole, rifampicin, phenytoin, fluoxetine, fluvoxamine, cimetidine, voriconazole หรือยา กลุ่ม PPIs ตัวอื่นๆ
3. ผู้ป่วยที่เวชระเบียนสูญหายหรือไม่สมบูรณ์โดยไม่สามารถระบุ ระยะเวลาที่เริ่มให้ยาโคลพิโดเกรลหรือยาโอเมพราโซล ผลการวินิจฉัยขณะจำหน่ายจากโรงพยาบาล วันที่ออกจากโรงพยาบาล เลขประจำตัวประชาชน
4. ผู้ป่วยที่มารับการรักษาเพียงครั้งเดียวหรือไม่มาตามนัดโดยไม่มีเหตุผลมากกว่าร้อยละ 20 ของจำนวนครั้งที่นัด

เกณฑ์การสิ้นสุดการศึกษาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

1. ผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์ทางคลินิก
2. ผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาโคลพิโดเกรลหรือยาโอเมพราโซลเป็นระยะเวลาเกินกว่า 30 วัน
3. ผู้ป่วยเปลี่ยนกลุ่มระหว่างติดตามการรักษา (เช่นกลุ่มที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซลตอนคัด เข้าแต่มีการใช้ยาโอเมพราโซลระหว่างติดตาม)
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาดังรายการยาตามเกณฑ์การคัดออกระหว่างติดตามการรักษา

การประเมินผลลัพธ์ทางคลินิก

วัดผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นเมื่อผลลัพธ์อย่างใดอย่างหนึ่งเกิดก่อนซึ่งจะนับเป็นเหตุการณ์เดียวและนับเป็นผลลัพธ์ที่คาดหวังก็ต่อเมื่อผลลัพธ์เกิดขึ้นขณะที่ในกลุ่มศึกษาต้องได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลและในกลุ่มเปรียบเทียบต้องได้รับยาโคลพิโดเกรล โดยต้องได้รับยามาแล้วอย่างน้อย 7 วันก่อนเกิดเหตุการณ์ [24,26] และผลลัพธ์เกิดขึ้นขณะที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลหรือเกิดขึ้นหลังหยุดใช้ยาโคลพิโดเกรลหรือยาโอเมพราโซลไม่เกิน 30 วัน [14]

ผลลัพธ์หลัก

ผลรวมของอัตราการตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (revascularization)

ผลลัพธ์รอง

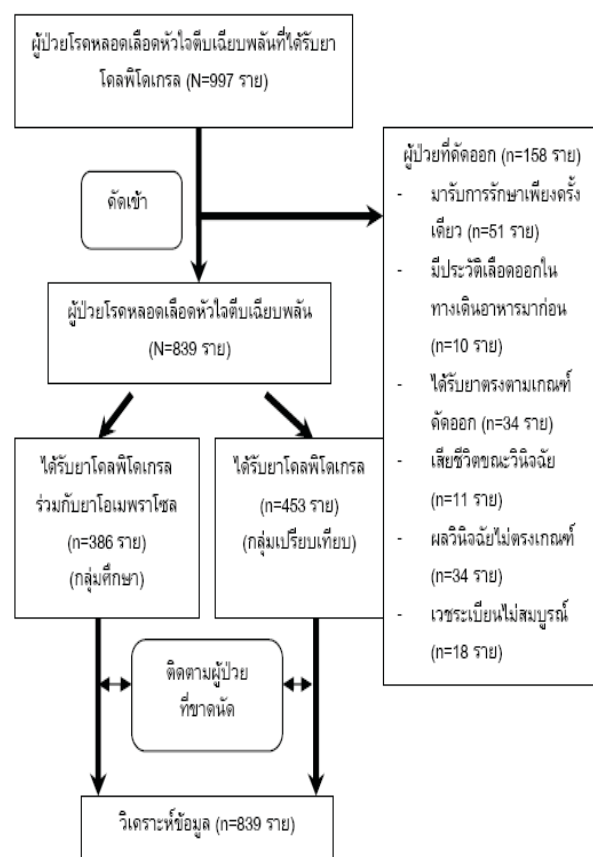
1. อัตราการตายจากทุกสาเหตุ
2. อัตราการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน

สถิติที่ใช้

ใช้โปรแกรม SPSS version 17.0 ในการวิเคราะห์ โดยใช้ระดับนัยสำคัญทางสถิติแบบสองทาง (2-sided) ที่ $p\text{-value} < 0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยใช้สถิติพรรณนาแสดงเป็นจำนวน ค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐาน ร้อยละ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่าพิสัย เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่าง 2 กลุ่ม สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่องเช่น อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง ระดับน้ำตาลในเลือด ดัชนีมวลกาย

ผลทางห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ unpaired t-test หรือ Mann-Witney U test สำหรับข้อมูล ยาแอสไพรินที่ได้รับ เพศ ตำแหน่งและจำนวนของหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการผ่าตัด ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน ประวัติการทำ CABG มาก่อน ประวัติการทำ PCI ผลการวินิจฉัย ยาที่ได้รับร่วมหรือโรคร่วม จะใช้การวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test เพื่อทดสอบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่าง 2 กลุ่มและวิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์ด้วยสถิติ univariable logistic regression analysis และ multivariable regression analysis ตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลต่อการเกิดผลลัพธ์จะวิเคราะห์โดยใช้ Cox-proportional hazard regression analysis และการวิเคราะห์ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (time to event) จะใช้วิธีวิเคราะห์ Kaplan-Meier analysis และวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ log rank test

ผลการศึกษา



แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการศึกษา

การศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันจำนวน 839 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาโอเมพราโซลร่วมกับยาโคลพิโดเกรล (กลุ่มศึกษา) จำนวน 386 ราย (ร้อยละ 46.0) และ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลแต่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล (กลุ่มเปรียบเทียบ) จำนวน 453 ราย (ร้อยละ 54.0) ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)		p-values
	กลุ่มศึกษา (n=386)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=453)	
เพศ ชาย	222 (57.5)	274 (60.5)	0.383 [‡]
หญิง	164 (42.5)	179 (39.5)	
อายุเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย±SD) ปี	66.6 (±11.2)	64.4 (±11.4)	0.003*
ผลการวินิจฉัย* STEMI	204 (52.8)	224 (49.4)	0.601 [‡]
NSTEMI/UA	182 (47.2)	229 (50.6)	
มีประวัติการเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน	49 (12.7)	56 (12.4)	0.885 [‡]
มีประวัติการทำ CABG มาก่อน [†]	16 (4.1)	12 (2.6)	0.229 [‡]
มีประวัติการเปิดหลอดเลือดหัวใจ	10 (2.6)	19 (4.2)	0.205 [‡]
กำลังสูบบุหรี่	86 (22.3)	95 (21.0)	0.308 [‡]
โรคร่วมที่เป็นความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน			
ความดันโลหิตสูงร่วมกับเบาหวาน	102 (26.4)	116 (25.6)	0.788 [‡]
ความดันโลหิตสูงร่วมกับไขมันในเลือดสูง	162 (42.0)	190 (41.9)	0.994 [‡]
เบาหวานร่วมกับไขมันในเลือดสูง	87 (22.5)	106 (23.4)	0.768 [‡]
หัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจ	182 (47.2)	241 (53.2)	0.081 [‡]
จำนวนหลอดเลือดหัวใจอุดตันที่ทำให้หัตถการเปิด (เส้น)			0.124 [‡]
1	124 (32.1)	173 (38.2)	
2	29 (7.5)	44 (9.7)	
3	19 (4.9)	14 (3.1)	
ตำแหน่งหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน [‡]			
Proximal – distal RCA	79 (20.5)	87 (19.2)	0.648 [‡]
Proximal – distal LAD	54 (14.0)	78 (17.2)	0.200 [‡]
Proximal – distal LCx	35 (9.1)	32 (7.1)	0.286 [‡]
ความดันโลหิต			0.091 [‡]
<140/90 มม.ปรอท	332 (86.0)	370 (81.7)	
≥140/90 มม.ปรอท	54 (14.0)	83 (18.3)	

*STEMI; ST-segment Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI; Non ST-segment Elevation Myocardial Infarction, UA; Unstable Angina, [†]CABG; Coronary Artery Bypass Graft Surgery, [‡] LAD; Left Anterior Descending, RCA; Right Coronary Artery, LCx; Left Circumflex Artery, [‡] Chi-square test, * unpaired t-test

ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีค่าระดับฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตเฉลี่ยเท่ากับ 12.18 ± 1.90 กรัมต่อเดซิลิตรและร้อยละ 36.62 ± 5.46 ตามลำดับส่วนในกลุ่มเปรียบเทียบมีค่าเท่ากับ 12.46 ± 1.92 กรัมต่อเดซิลิตรและร้อยละ 37.41 ± 5.95 ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.006$ และ $p\text{-value}=0.02$ ตามลำดับ)

สำหรับระดับไขมัน LDL-cholesterol ในซีรัมของผู้ป่วยหลังจากติดตามไปนาน 6 เดือนในกลุ่มศึกษามีมาตรฐานเท่ากับ 81 (65-100) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและในกลุ่มเปรียบเทียบมีค่ามาตรฐานเท่ากับ 86 (68-117) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p\text{-value}=0.053$) เมื่อติดตามไปนาน 1 ปี พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าระดับไขมัน LDL-cholesterol ในซีรัมที่ไม่แตกต่างกันเช่นกัน

ตารางที่ 2 ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มศึกษา (n=386)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=453)	p-values
ฮีโมโกลบิน (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) กรัมต่อเดซิลิตร	12.18 ($\pm$ 1.90)	12.46 ($\pm$ 1.92)	0.006 ^f
ฮีมาโตคริต (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) ร้อยละ	36.62 ($\pm$ 5.46)	37.41 ($\pm$ 5.95)	0.007 [*]
จำนวนเกล็ดเลือด (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) เซลล์ต่อ ลบ.มม.	250,561 ($\pm$ 90,423)	240,293 ($\pm$ 72,370)	0.405 ^f
Prothrombin time (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) วินาที	12.83 ($\pm$ 5.80)	13.11 ($\pm$ 10.27)	0.881 ^f
International Normalized Ratio (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) เท่า	1.16 ($\pm$ 0.47)	1.22 ($\pm$ 0.90)	0.983 ^f
Activated Partial thromboplastin time (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) วินาที	31.31 ($\pm$ 9.82)	31.75 ($\pm$ 14.93)	0.187 ^f
ระดับน้ำตาลในเลือดแบบสุ่ม (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	141.00 ($\pm$ 52.35)	140.79 ($\pm$ 57.04)	0.477 ^f
Blood Urea Nitrogen (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	20.65 ($\pm$ 14.34)	19.89 ($\pm$ 14.24)	0.425 ^f
Creatinine ในซีรัม, มาตรฐาน (interquartile range) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	1.20 (0.9-1.6)	1.20 (0.9-1.5)	0.358 ^f
ระดับ LDL ในซีรัม, มาตรฐาน (interquartile range) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร			
ณ วันที่เข้ามาในการศึกษา	100 (78-131)	96 (78-126)	0.818 ^f
ที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังติดตาม	81 (65-100)	86 (68-117)	0.053 ^f
ที่ระยะเวลา 1 ปีหลังติดตาม	81 (65-104)	84 (68-104)	0.865 ^f
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) กิโลกรัมต่อ ตรม.	22.79 ($\pm$ 3.78)	23.62 ($\pm$ 4.17)	0.017 [*]
น้ำหนักเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) กิโลกรัม	56.78 ($\pm$ 12.11)	59.25 ($\pm$ 12.12)	0.002 ^f
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล, มาตรฐาน (interquartile range) วัน	5 (3-8)	4 (2-7)	<0.001 ^f

* unpaired t-test, ^f Mann-Witney U test

จากข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันกลุ่มยาที่ส่งจ่ายมากที่สุดคือยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor, Beta-adrenoceptor blocking drugs, Anti-angina agent, Angiotensin

Converting Enzymes Inhibitors (ACEIs) หรือ Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) และ Diuretics drugs ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ

กลุ่มยา/รายการยา	จำนวน (ร้อยละ)		p-values [‡]
	กลุ่มศึกษา (n=386)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=453)	
Antiplatelet drugs			0.108
Low dose aspirin (75-162 mg)	215 (55.7)	279 (61.6)	
High dose aspirin (162-325 mg)	165 (42.7)	163 (36.0)	
Warfarin	3 (0.8)	12 (2.6)	0.041
ACEI/ARB	253 (65.5)	275 (60.7)	0.148
Beta-adrenoceptor blocking drugs	312 (80.8)	369 (81.5)	0.817
Calcium channel blockers	91 (23.6)	113 (24.9)	0.645
Diuretic drugs	111 (28.8)	121 (26.7)	0.509
Other antihypertensive	38 (9.8)	33 (7.3)	0.184
HMG-CoA reductase inhibitor	356 (92.2)	418 (92.3)	0.980
Fibric acid derivatives	8 (2.1)	15 (3.3)	0.273
Anti-angina agent	295 (76.4)	339 (74.8)	0.593
Diabetes drugs	82 (21.2)	120 (26.5)	0.076

* จำนวนหรือร้อยละผู้ป่วยที่ได้รับยาในแต่ละกลุ่ม โดยผู้ป่วยอาจได้รับยามากกว่า 1 กลุ่มหรือได้รับยาในกลุ่มเดียวกันมากกว่า 1 ชนิด เนื่องจากปรับเปลี่ยนการใช้ระหว่างติดตามการรักษา, [‡] ทุกค่าใช้สถิติ Chi-square test

ผลลัพธ์ทางคลินิก

ผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบมีมัธยฐานของระยะเวลาการติดตามเป็น 385 วัน (IQR,124.5-892 วัน) มากกว่ากลุ่มศึกษาซึ่งมีระยะเวลาติดตาม 348 วัน (IQR,102-672 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.004) สำหรับผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบพบว่าไม่มีความแตกต่าง โดยในกลุ่มศึกษามีผลรวมของการตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันจำนวน 87 ราย (ร้อยละ 22.5) ขณะที่ในกลุ่มเปรียบเทียบเกิดผลลัพธ์จำนวน 118 ราย (ร้อยละ 26.0) ซึ่งพบว่าผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.963)

เมื่อพิจารณาที่ผลลัพธ์รองพบว่าทั้งสองกลุ่มมีอัตราการตายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.633) โดยการตายจากทุกสาเหตุในกลุ่มศึกษามีจำนวน 37 ราย (ร้อยละ 9.6) และเกิดขึ้นในกลุ่มเปรียบเทียบจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 9.7) สำหรับผู้ป่วยที่กลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันพบว่าเกิดในกลุ่มศึกษาจำนวน 50 ราย (ร้อยละ 13.0) และเกิดในกลุ่มเปรียบเทียบจำนวน 74 ราย (ร้อยละ 16.3) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.619)

เมื่อนำปัจจัยด้านระยะเวลาการได้รับยามาร่วมวิเคราะห์แบบ univariable และ multivariable cox's regression analysis เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของการได้รับยาโคลพิโดเกรลและยาโอเมพราโซล ทั้ง

การไม่ได้ควบคุมตัวแปรและมีการควบคุมตัวแปรต่างๆ ที่คาดว่าจะเป็นตัวแปรกวน พบว่าเมื่อไม่มีการควบคุมตัวแปรจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาเกิดผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ทางคลินิกไม่แตกต่างกับกลุ่มเปรียบเทียบ ทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองโดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโอเมพราโซลร่วมกับยาโคลพิโดเกรลมีผลรวมของอัตราการตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันเป็น 1.00 เท่า (95%CI=0.76-1.32) ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล รวมถึงผลลัพธ์รองของการศึกษาที่พบว่ากลุ่มศึกษามีอัตราการตายจากทุกสาเหตุและการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือด

เลือดหัวใจที่อุดตันเป็น 1.16 เท่า (95%CI=0.75-1.80) และ 0.91 เท่า (95% CI=0.64-1.30) ของผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบตามลำดับ

เมื่อมีการควบคุมตัวแปรได้แก่ การสูบบุหรี่ ระดับ LDL-cholesterol ในซีรัม และค่า creatinine ในซีรัม ซึ่งคาดว่าจะเป็นตัวแปรกวนของการศึกษา พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาเกิดผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองไม่แตกต่างกับกลุ่มเปรียบเทียบ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีผลรวมของอัตราการตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันเป็น 1.00 เท่า (95%CI= 0.75-1.32) ของผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ ดังแสดงในตารางที่ 4

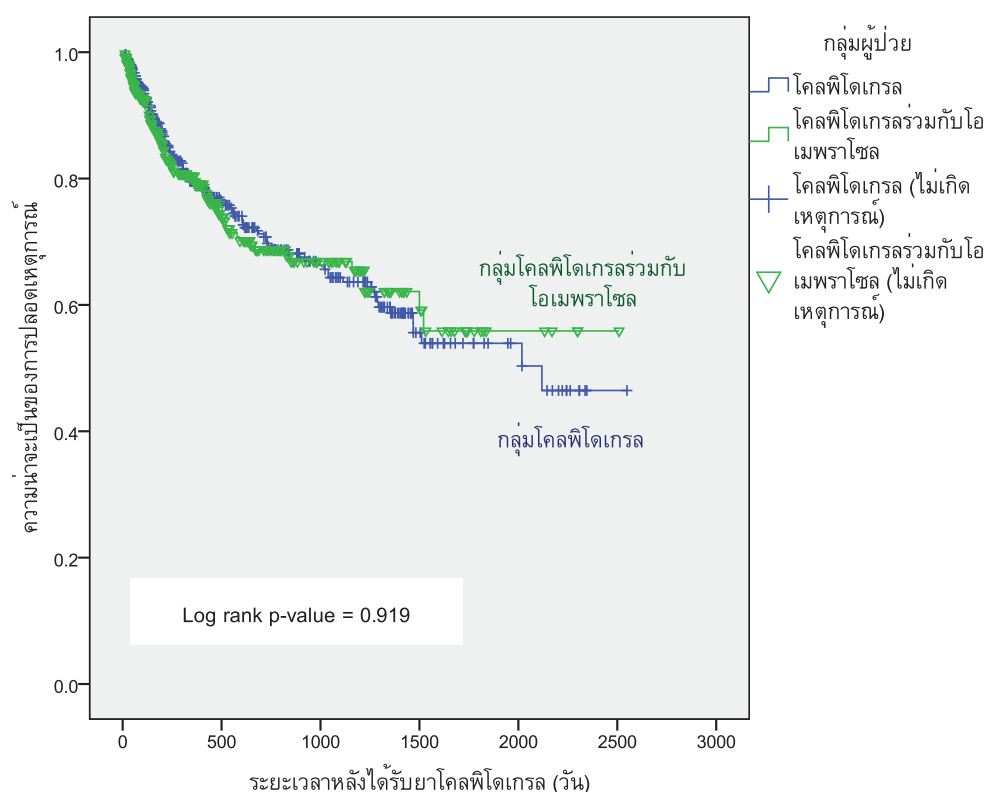
ตารางที่ 4 แสดงผลลัพธ์ทางคลินิกจากการวิเคราะห์ด้วย Cox's regression analysis

ผลลัพธ์ทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)		Unadjusted hazard Ratio [†] (95%CI)	Adjusted hazard Ratio [†] (95%CI)	p-value [†]
	กลุ่มศึกษา n=386	กลุ่มเปรียบเทียบ n=453			
การตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน	87 (22.5)	118 (26.0)	1.00 (0.76-1.32)	1.00 (0.75-1.32)	0.963
การตายจากทุกสาเหตุ	37 (9.6)	44 (9.7)	1.16 (0.75-1.80)	1.12 (0.71-1.74)	0.633
- การตายที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	20 (5.2)	22 (4.9)	1.23 (0.67-2.27)	1.16 (0.62-2.17)	0.633
- การตายจากสาเหตุอื่นๆ	17 (4.4)	22 (4.9)	1.09 (0.58-2.06)	1.06 (0.56-2.02)	0.846
การกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน	50 (13.0)	74 (16.3)	0.91 (0.64-1.30)	0.92 (0.64-1.33)	0.619

[†] univariable cox's regression analysis, [†] multivariable cox's regression analysis ตัวแปรที่ปรับได้แก่ ระดับ creatinine ในซีรัม, ค่าพื้นฐานระดับ LDL-cholesterol ในซีรัม และการสูบบุหรี่

กลุ่มศึกษาที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลมีระยะเวลาเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางคลินิกทั้งหมด (total person-year at risk) เท่ากับ 505.03 คน-ปี ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซลมีระยะเวลาเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางคลินิกทั้งหมด 724.39 คน-ปี

โดยอุบัติการณ์การเกิดผลลัพธ์หลักทางคลินิกต่อหน่วยเวลา (person-time incidence) ในกลุ่มที่ได้รับยาโอเมพราโซลเป็น 17.23 คนต่อ 100 คน-ปี และในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซลเป็น 16.29 คนต่อ 100 คน-ปี ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.963)



ภาพที่ 1 Kaplan-Meier curve แสดงการวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการรอดเหตุการณ์ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา เมื่อวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการรอดเหตุการณ์โดย Kaplan-Meier curve ระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา พบว่าทั้งสองกลุ่มมีระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ไม่แตกต่างกัน (log rank p -value=0.919)

อภิปราย สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้ผลลัพธ์หลักทางคลินิกคือการตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ต้องทำการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน เกิดขึ้นร้อยละ 22.5 ในกลุ่มศึกษาและเกิดขึ้นร้อยละ 26.0 ในกลุ่มเปรียบเทียบ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Ho และคณะ [15] ที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างชาวอเมริกันซึ่งมีการทำงานของ CYP2C19 บกพร่องประมาณร้อยละ 2-4 วัดผลลัพธ์คือผลรวมของการตายจากทุกสาเหตุ

หรือการกลับมาอนรักษาทันในโรงพยาบาลด้วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน หลังติดตามนาน 521 วัน พบว่าการเกิดผลลัพธ์หลักในกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบแตกต่างกัน โดยพบร้อยละ 29.8 และร้อยละ 20.8 ตามลำดับ จากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มทางเภสัชพลศาสตร์ที่ทำมาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยไทยของ Siriswangvat และคณะ [23] เมื่อประเมินการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่กระตุ้นด้วย adenosine ผลพบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้ยาโอเมพราโซลร่วมกับยาโคลพิโดเกรลแต่เมื่อศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยไทยจำนวนมากในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ทางคลินิกเมื่อใช้ยาโอเมพราโซล

ซึ่งเป็นไปได้ว่าในร่างกายมนุษย์ยังมีเอนไซม์อย่างอื่น นอกจาก CYP2C19 ที่ยังทำงานอยู่และทำหน้าที่เปลี่ยนยาโคลพิโดเกรลให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์ได้ ถึงแม้จะเป็นเพียงวิธีรองก็ตามเช่นเอนไซม์ CYP2B6, 3A4 และ 2C9 ในขณะที่ยาโอเมพราโซลมีผลยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวแบบอ่อนเท่านั้นจึงทำให้ยาโอเมพราโซลมีผลต่อการแปรสภาพยาโคลพิโดเกรลในวิธีรองน้อยกว่าวิธีหลัก [24] และอีกประเด็นหนึ่งคือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันแม้จะไม่ได้รับประสิทธิผลเต็มที่จากยาโคลพิโดเกรลแต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 98 ในทั้งสองกลุ่มก็ยังได้รับยาแอสไพรินที่มีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดได้ดีเช่นกัน จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ระหว่างสองกลุ่มอย่างชัดเจน การศึกษานี้มีอัตราการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกสูงกว่าการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มชื่อ COGENT ที่ทำการศึกษาในประชากรชาวอเมริกันโดย Bhatt และคณะ [20] ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 3,761 ราย หลังติดตามเฉลี่ย 106 วัน พบว่าการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหลอดเลือดหัวใจจากสาเหตุต่างๆ ในกลุ่มที่ได้รับยาโอเมพราโซลร่วมร้อยละ 4.9 และเกิดในกลุ่มยาหลอกร้อยละ 5.7 และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาโอเมพราโซลร่วมกับยาโคลพิโดเกรลกับการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจตายหรือโรคหลอดเลือดสมอง (hazard ratio 0.99, 95%CI=0.68-1.44, p-value= 0.96)

นอกจากนี้ในการศึกษาของ Harjai และคณะ [27] ในกลุ่มตัวอย่างชาวอเมริกันจำนวน 2,651 ราย วัดผลลัพธ์ที่ 6 เดือนพบว่าอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของหัวใจ (major adverse cardiac event, MACE) เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม PPIs ร้อยละ 5.8 และเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม PPIs ร้อยละ 6.1 โดยไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ทางคลินิกทางสถิติเช่นกัน จากการศึกษาไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโอเมพราโซลกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซล แต่พบว่าผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ในประชากรไทยมากกว่าชาวตะวันตกซึ่งอาจเกิดจากผลลัพธ์ที่วัดต่างกันและระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยของการศึกษาดังกล่าวต่างกันจึงทำให้พบอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันได้

ในการศึกษาแบบย้อนหลังปัจจัยด้านระยะเวลาที่กลุ่มตัวอย่างเข้ามาในการศึกษาไม่พร้อมกัน อีกทั้งระยะเวลาการติดตามที่แตกต่างกันอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับปัจจัยเสี่ยงที่นานกว่ามีโอกาสเกิดอุบัติการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ทางคลินิกมากกว่า ดังนั้นจึงต้องนำปัจจัยด้านระยะเวลาที่แต่ละรายอยู่ในการศึกษามาร่วมคำนวณด้วย ซึ่งจะทำให้ผลวิเคราะห์ได้ Hazard ratio โดยใช้วิธีการทางสถิติคือ univariable และ multivariable cox's regression analysis พบว่าเมื่อไม่มีการควบคุมตัวแปรและเมื่อมีการควบคุมตัวแปรได้แก่ การสูบบุหรี่ ระดับไขมัน LDL-cholesterol ในซีรัมและค่า creatinine ในซีรัม ซึ่งคาดว่าจะเป็นตัวแปรกวนของการศึกษานี้ แต่ผลการศึกษาก็ไม่ได้เปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด (adjusted hazard ratio [HR] 1.00, 95% CI=0.75 – 1.32, p-value= 0.276) และผลจากการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Donoghue และคณะ [21] ในการศึกษาชื่อ TRITON-TIMI 38 ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม PPIs (omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole) กับการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจตายหรือโรคหลอดเลือดสมอง ในกลุ่มที่ได้รับยาโคลพิโดเกรล (adjusted HR 0.94, 95%CI =0.80–1.11) เช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประชากรชาวญี่ปุ่นจำนวน 302 ราย ของ Yasu และคณะ [28] ที่ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยาราบะพราโซลร่วมกับยาโคลพิโดเกรลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดยในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นมีความชุกของผู้ที่การทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องประมาณร้อยละ 18.8 [13] ซึ่งการศึกษาของ Yasu และคณะใช้ยาราบะพราโซลซึ่งเป็นยาที่ยับยั้ง CYP2C19 แบบปานกลาง [24] แต่การศึกษาของ Huang และคณะ [22] ที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในประชากรไต้หวันจำนวน 3,278 ราย ซึ่งมีความชุกของผู้ที่การทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องประมาณร้อยละ 22.5 พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอัตราการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยากลุ่ม PPI ร่วมด้วย (HR 1.23, 95%CI=1.07– 1.41, p-value=0.003) และอัตราการตายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.65, 95% CI=1.35–2.01, p-value<0.001) โดยการศึกษาในไต้หวันพบอุบัติการณ์ของผลลัพธ์ทาง

คลินิกสูงกว่าที่พบในการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทย โดยการศึกษาในชาวญี่ปุ่นของ Yasu และคณะ [28] ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาแอสไพรินในขนาด 100-200 มก./วัน ร่วมด้วย ส่วนการศึกษาของ Huang และคณะ ไม่ได้กล่าวถึงการใช้ยาแอสไพริน

เมื่อสิ้นสุดการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาโอเมพราโซลมีการปลดเหตุการณ์ไม่แตกต่างกัน (log rank p-value=0.919)

เมื่อเปรียบเทียบกับผลลัพธ์ในการศึกษาของ Ho และคณะ [15] การศึกษานี้เลือกใช้ผลลัพธ์การกลับมานอนรักษาในโรงพยาบาลที่ต้องทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันแทนผลลัพธ์การกลับมานอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าจะช่วยลดปัญหาที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกได้ครบถ้วนจากปัญหาการไปนอนรักษาในโรงพยาบาลอื่นที่นอกเหนือจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งอาจทำให้เก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกได้น้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันจำเป็นต้องมาทำที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่เท่านั้น และการกลับมานอนรักษาในโรงพยาบาลเพื่อเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันก็จัดเป็นผลลัพธ์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกจากผลของอันตรายกิริยาระหว่างยาโอเมพราโซลและยาโคลพิโดเกรลด้วย

สำหรับการทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันของผู้ป่วยในการศึกษานี้ซึ่งมีมีรฐานของการติดตาม 367 วัน ในกลุ่มศึกษามีอยู่ร้อยละ 47.2 ส่วนในกลุ่มเปรียบเทียบมีอยู่ร้อยละ 53.2 ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่ามีอุบัติการณ์ที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Juurlink และคณะ [14] ที่ติดตามผู้ป่วย 180 วัน พบว่ามีอยู่เพียงร้อยละ 14.0 และ 13.6 ตามลำดับ แต่พบว่ามีอุบัติการณ์ในการศึกษานี้มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Ho และคณะ [15] ที่มีมีรฐานของการติดตาม 521 วัน และมีการเปิดหลอดเลือดหัวใจขณะเข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 48.9 และ 58.0 ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบตามลำดับ

ในประเด็นของยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมในการศึกษานี้ หากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาที่แตกต่างกันอาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะ

อย่างยิ่งการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดซึ่งพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาแอสไพรินในขนาดต่ำและขนาดสูงในสัดส่วนที่ไม่แตกต่างกัน (p-value= 0.108)

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเรื่องไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยวิธีอื่นนอกเหนือจากการประเมินการมาตามนัดเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและไม่มีกำหนัดไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วย จึงทำให้ข้อมูลส่วนนี้ขาดหายไปและอาจจะมีผู้ป่วยที่หยุดกินยาเป็นครั้งคราวโดยไม่แจ้งให้แพทย์ผู้รักษาทราบซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการศึกษา รวมถึงการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับข้อมูลการใช้ยาโอเมพราโซลที่ผู้ป่วยบางรายอาจรับยาจากสถานพยาบาลอื่นหรือซื้อจากร้านขายยาได้เนื่องจากยาโอเมพราโซลเป็นยาที่สามารถซื้อได้ตามร้านขายยาทั่วไปโดยไม่ต้องใช้ใบสั่งยาดังเช่นต่างประเทศและถึงแม้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการแพ้ในกระเพาะอาหารอาจจะซื้อยาโอเมพราโซลมารับประทานเองได้ ทำให้อาจมีผลต่อการเกิดผลลัพธ์ของการศึกษาเนื่องจากการใช้ยาไม่เป็นตามกลุ่มตัวอย่างที่แบ่งไว้ นอกจากนี้ยังรวมถึงสมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร วิตามินหรือยาที่ผู้ป่วยอาจซื้อมากินเองโดยที่ผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจมีอันตรกิริยากับยาโคลพิโดเกรลด้วย

จากการศึกษาแบบย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยไทยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาโอเมพราโซลร่วมกับยาโคลพิโดเกรลในครั้งนี้ ไม่พบความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรลร่วมกับยาโอเมพราโซลควรมีการติดตามเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ ดร.ภญ.ชิตชนก เรือนก้อน และนายแพทย์ยศวีร์ โชติช่วง ผู้ซึ่งกรุณาให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์

เอกสารอ้างอิง

1. Furuta T. Risk and benefit of proton pump inhibitor for patients undergoing anti-platelet therapy including clopidogrel [editorial]. *Inter Med.* 2009; 48: 1847-8.
2. Leu WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [commentary]. *CMAJ.* 2009; 180(7): 699-700.
3. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction : Fact or Fiction [clinical reviews]. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 34-41.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494-502.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial [Abstract]. *Lancet.* 2005; 366: 1607-21.
6. Jneid H, Wright RS, Bridges CR, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). *JACC.* 2012; 60(7): 645- 81.
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *JACC.* 2011; 58(24): e44-122.
8. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and PCI guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 2205-41.
9. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *JACC.* 2008; 52(18): 1893-909.
10. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2033-8.
11. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J.* 2009; 157: 148.e1-5.
12. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 714-9.
13. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, et al. Drug Metab. Pharmacokinet. 2006; 21(4): 286-90.
14. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009; 180: 713-8.
15. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009; 301: 937- 44.
16. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the clopidogrel medco outcomes study [Abstract]. 2010 [cited 2011 april 10].
17. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009; 360: 363 – 75.

18. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 309 – 17.
19. Ramirez JF, Selzer F, Chakapran R, et al. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI : The NHLBI dynamic registry. *JACC*. 2009; 53 (1): A27.
20. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010: 1-9.
21. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009; 374: 989–97.
22. Huang CC, Chen YC, Leu HB, et al. Risk of adverse outcomes in taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 1705–9.
23. Siriswangvat S, Sansanayudh N, Nathisuwan S, Panomvana D. Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel. *Journal of the japanese circulation society*. 2010; 74: 2187-92.
24. Lacy FC, Armstrong LL, Goldman PM, Lance LL, et al. Drug information handbook. LEXI-COM INC. 2009-2010; 15.
25. US department of health and human services FDA. Plavix product information [Internet]. 2007 [cited 2011 april 10].
26. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with Aspirin. *JACC*. 2008; 51(3): 256–60.
27. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, et al. Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 162-70.
28. Yasu K, Ikee R, Miyasaka Y, et al. Efficacy and safety of concomitant use of rabeprazole during dual-antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after drug-eluting stent implantation. *The pharmaceutical society of japan*. 2010; 130(12):1743-50.