การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาดาบิกาแทรนในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง

โดย
นางสาวอธิติยา ทรัพย์สอน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2565

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาดาบิกาแทรนในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง

โดย
นางสาวอธิติยา ทรัพย์สอน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2565

REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DABIGATRAN IN GERIATRIC PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

By

MISS Athitiya SUBSORN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for Master of Pharmacy CLINICAL PHARMACY

Silpakorn University

Academic Year 2022

หัวข้อ	การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาดาบิกาแทรนในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง
โดย	นางสาวอธิติยา ทรัพย์สอน
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ ดร. พรวลัย บุญเมือง

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. อรัมษ์ เจษฎาญานเมธา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร. พรวลัย บุญเมือง)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีรยุทธ์ แซ่ลิ้ม)

640820001 : เภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
คำสำคัญ : ยาดาบิกาแทรน, ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่, ผู้สูงอายุ, โรคหัวใจสั่นพลิ้ว, โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน, ภาวะเลือดออก

นางสาว อธิติยา ทรัพย์สอน: การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาดาบิกาแทรนในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง

ยาดาบิกาแทรนเป็นยาที่ใช้ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในโรคหัวใจสั่นพลิ้ว ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยโดยเฉพาะภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาดาบิกาแทรนระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว และวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาดาบิกาแทรน การศึกษานี้มีรูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในสถานการณ์จริงในผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาแทรนในข้อบ่งใช้โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจในพหุสถาบัน มีผู้ป่วยเข้าการศึกษาทั้งหมด 484 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 413 ราย (ร้อยละ 85.33) และผู้ป่วยอายุน้อย 71 ราย (ร้อยละ 14.77) โดยค่ามัธยฐานของการติดตามข้อมูลผู้ป่วย 1.88 ปี (0.75-2.00) ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาดาบิกาแทรนเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.97 และ 0 ตามลำดับ, *p*-value <0.001) และผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.36 และ 8.29 ตามลำดับ, *p*-value 0.041) ทั้งภาวะเลือดออกรุนแรง ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง และภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารที่เกิดมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.035, *p*-value 0.015 และ *p*-value <0.001 ตามลำดับ) เมื่อวิเคราะห์หลายตัวแปรร่วมพบว่า การมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและการมีประวัติภาวะเลือดออกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาดาบิกาแทรน (*p*-value 0.004 และ *p*-value <0.001 ตามลำดับ) จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ยาดาบิกาแทรน เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้วควรติดตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน

640820001 : Major CLINICAL PHARMACY
Keyword : DABIGATRAN, NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANT, GERIATRIC, ATRIAL FIBRILLATION, ISCHEMIC STROKE, BLEEDING

MISS Athitiya SUBSORN : Real-world effectiveness and safety of dabigatran in geriatric patients with atrial fibrillation Thesis advisor : Assistant Professor Jutathip Supanklang, Ph.D.

Dabigatran reduces ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation (AF). Bleeding risk in geriatric patients was higher than in younger patients, especially gastrointestinal bleeding. In this study, to compare the effectiveness and safety of dabigatran between geriatric and younger patients with AF and to study the risk factors of ischemic stroke and bleeding in geriatric patients treated with dabigatran. This was a real-world retrospective study in non-valvular AF patients treated with dabigatran at multicenter. 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. Geriatric patients with dabigatran use had a higher incidence of ischemic stroke than younger patients did (3.97%, 0%, respectively; *p*-value <0.001). Geriatric patients also had a higher bleeding incidence than younger patients did (18.36%, 8.29% respectively; *p*-value 0.041). The significantly higher incidences were found in major bleeding, minor bleeding and gastrointestinal bleeding (*p*-value 0.035, *p*-value 0.015 and *p*-value <0.001, respectively). On multivariate analysis, prior stroke or systemic embolism was a risk factor for recurrent stroke in geriatric patients with dabigatran use (*p*-value 0.004), while prior bleeding was a risk factor for bleeding in geriatric patients with dabigatran use (*p*-value <0.001). Thus, 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.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิทยานิพนธ์เรื่องการเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาดาบิกาแทรนในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง ได้รับทุนสนับสนุนจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จึงทำให้เกิดโครงการวิทยานิพนธ์นี้ ข้าพเจ้าขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้การสนับสนุนจนทำให้โครงการวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ ผศ. ดร. ภญ. จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และ รศ. ดร. ภญ. พรวลัย บุญเมือง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และอาจารย์ประจำสาขาวิชาบริบาลเภสัชกรรม สำหรับการให้ความรู้ คำแนะนำ การแก้ไขข้อบกพร่อง การให้การช่วยเหลือ และกำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จอย่างสมบูรณ์ ขอขอบคุณ รศ. ดร. ภก. อรัมษ์ เจษฎาญานเมธา ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และ ผศ. ดร. ภก. วีรยุทธ์ แซ่ลิ้ม ผู้ทรงคุณวุฒิภายในสำหรับการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์และข้อเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ อ. ภญ.นริศา รื่นเริงบุญ อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร สำหรับคำแนะนำและการช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษา และพ.ท. หญิง พญ. ศันสนีย์ แสงวณิช อาจารย์แพทย์ประจำสาขาประสาทวิทยาโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สำหรับคำแนะนำในการเขียนการศึกษา

ขอขอบคุณผู้แทนบัณฑิตวิทยาลัยประจำสาขาวิชาเภสัชกรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร และผู้แทนบัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยศิลปากรที่กรุณาประสานงานเอกสารต่างๆในการจัดทำวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สำนักงานบริหารการวิจัย นวัตกรรมและการสร้างสรรค์ มหาวิทยาลัยศิลปากร เจ้าหน้าที่กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เจ้าหน้าที่สำนักงานคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยในมนุษย์ กรมแพทย์ทหารบก เจ้าหน้าที่ศูนย์แพทยศาสตร์ โรงพยาบาลตากสิน และเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนกรุงเทพมหานคร สำหรับการดำเนินการขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เวชระเบียนเวชสถิติของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสินที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลของการศึกษา ขอขอบคุณบุคคลที่เกี่ยวข้องทุกๆ ท่านที่ให้การช่วยเหลือสนับสนุนและให้กำลังใจ ทำให้โครงการวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

นางสาว อธิติยา ทรัพย์สอน

สารบัญ

หน้า

สารบัญตาราง

หน้า

สารบัญภาพ

หน้า

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหัวใจสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) เป็นสาเหตุสำคัญของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) ร้อยละ 20-30[1] ในประเทศไทยพบความชุกของโรคหัวใจสั่นพลิ้วในผู้ป่วยอายุมากกว่า 30 ปีร้อยละ 0.36[2] และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีร้อยละ 2.8[3] อุบัติการณ์ของโรคหัวใจสั่นพลิ้วเพิ่มขึ้นตามอายุ[4]

ยาดาบิกาแทรน (dabigatran) เป็นยาในกลุ่ม non-vitamin k antagonist oral anticoagulants (NOACs) ตัวแรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยให้ใช้ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้ว[2] แนวทางการรักษาของ ESC (the European Society of Cardiology) ในปีพ.ศ. 2563[1] AHA/ASA (the American Heart Association/American Stroke Association) ในปีพ.ศ. 2564[5] รวมทั้งสถาบันประสาทวิทยาประเทศไทยในปีพ.ศ. 2562[6] แนะนำให้ใช้ยานี้เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้ว 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] ซึ่งผู้สูงอายุมีพีเอช (pH) ในทางเดินอาหารสูงขึ้น[9] ยา dabigatran ดูดซึมได้ดีที่สภาวะความเป็นกรด[10] อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา dabigatran ในผู้สูงอายุได้ ในทางกลับกันผู้สูงอายุมีการทำงานของที่ไตลดลง[9] ยา dabigatran ถูกขับออกทางไตเป็นหลัก[10] ส่งผลให้การใช้ยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุมีโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย โดยเฉพาะภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร[11] นอกจากนี้ผู้สูงอายุมีทั้งโรคประจำตัวและได้รับยาหลายรายการ จึงเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้[9],[12] จากแนวทางการรักษาของ ESC ในปีพ.ศ. 2564[1] แนะนำให้มีการปรับลดขนาดยา dabigatran เป็น 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี

จากข้อมูลของการศึกษาหลักที่ชื่อว่า RE-LY[11] และการศึกษาของ Avgil-Tsadok และคณะ[13] พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ในขณะที่การศึกษาของ Erez และคณะ[14] พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย จึงทำให้ข้อมูลในส่วนของความปลอดภัยของยาในผู้สูงอายุยังไม่ชัดเจน อีกทั้งข้อมูลความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุเทียบกับ

ผู้ป่วยอายุน้อยในประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด นอกจากนี้ความแตกต่างของเชื้อชาติคอเคเซียนและเอเชียที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของยีนส์ carboxylesterase 1 (CES1) แตกต่างกัน อาจทำให้มีความแตกต่างของระดับยา dabigatran[15] และอาจส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่แตกต่างกันด้วยเช่นกัน

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

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง รวมถึงศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ด้วย

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

1.1 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา dabigatran โดยพิจารณาจากอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว

1.2 เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยของยา dabigatran โดยพิจารณาจากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

2.1 เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

2.2 เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

1.3.1 อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

1.3.2 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

1.3.3 ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, น้ำหนักตัว, ครีเอตินีนเคลียแรนซ์ (creatinine clearance; CrCl), ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน CHA_2DS_2VASc และประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วได้รับยา dabigatran

1.3.4 ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, น้ำหนักตัว, creatinine clearance, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน HAS-BLED และประวัติภาวะเลือดออก เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้มีรูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในสถานการณ์จริง (real-world retrospective study) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ในข้อบ่งใช้โรคหัวใจสั่นพลิ้ว โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 และโรงพยาบาลตากสิน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง รวมถึงศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.5.1 ผู้ป่วยสูงอายุ (geriatric patients) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีตามสหประชาชาติ (United Nations)[20]

1.5.2 โรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (non-valvular atrial fibrillation; NVAF) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจสั่นพลิ้วก่อนได้รับยา dabigatran ที่ไม่ถูกระบุว่าใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) หรือ ภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลตีบในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe mitral stenosis) จากการตรวจด้วย echocardiogram[1]

1.5.3 โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke/TIA) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) ทุกสาเหตุ [21] รวมถึงโรคหลอดเลือดสมองอุดตันชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA)[22]

1.5.4 ภาวะเลือดออก (bleeding) จำแนกระดับความรุนแรง ดังนี้

1.5.4.1 ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ตาม ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis)[23] ได้แก่

1.5.4.1.1 เลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต (fatal bleeding)

1.5.4.1.2 เลือดออกในบริเวณหรืออวัยวะสำคัญ ได้แก่ ข้อต่อ (intra-articular), กะโหลกศีรษะ (intracranial), กล้ามเนื้อ (intramuscular), ลูกตา (intraocular), โพรงกระดูกสันหลัง (intraspinal), เยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial), นอกเยื่อบุช่องท้อง (retroperitoneal)

1.5.4.1.3 เลือดออกที่มีระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/เดซิลิตร (1.24 มิลลิโมล/ลิตร) หรือนำไปสู่การให้เลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิตของเลือดครบส่วน (whole blood) หรือเม็ดเลือดแดง (red blood cells)

1.5.4.2 ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) จาก RE-LY study[7] หมายถึง เลือดออกอื่น ๆ ทั้งหมดที่ไม่ตรงเกณฑ์ภาวะเลือดออกรุนแรง

1.6 ประโยชน์ที่ได้รับ

1.6.1 เพื่อทราบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้ว

1.6.2 เพื่อใช้เป็นแนวทางเบื้องต้นสำหรับประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยา dabigatran อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยสูงอายุ

1.6.3 เพื่อทราบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

บทที่ 2
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาดาบิกาแทรน (dabigatran) เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม NOACs ที่ใช้ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้ว[(1),(5),(6)] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย[(11)] ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเรื่องการเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา dabigatran ของผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง และทบทวนวรรณกรรมในประเด็นต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

2.1 โรคหัวใจสั่นพลิ้วและแนวทางการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

2.2 ข้อมูลยา dabigatran

2.3 ผู้สูงอายุและการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลนศาสตร์

2.4 ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ

2.5 ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย

2.6 ความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ

2.7 ความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย

2.8 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

2.9 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

2.1 โรคหัวใจสั่นพลิ้วและแนวทางการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

โรคหัวใจสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) หมายถึง โรคหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะที่หัวใจห้องบน (supraventricular tachyarrhythmia) จากจุดกำเนิดไฟฟ้าหัวใจห้องบนที่ทำงานผิดปกติและทำให้หัวใจห้องบนบีบตัวผิดปกติ โดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiographic) มีลักษณะคือ R-R intervals ไม่สม่ำเสมอ ไม่พบรูปร่างของ P wave ที่ซ้ำกัน และจุดกระตุ้นไฟฟ้าของหัวใจห้องบนผิดปกติ[(1)] จากประชากรทั่วโลกพบผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจสั่นพลิ้วประมาณ 43.6 ล้านราย ซึ่งเป็นความชุกร้อยละ 2-4 และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้น 2.3 เท่า[(1)] โดยในประเทศสหรัฐอเมริกาพบผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว 3-6 ล้านราย และพบในทวีปยุโรป 9 ล้านรายอายุมากกว่า 55 ปี[(24)] ในทวีปเอเชียรายงานความชุกของโรคหัวใจสั่นพลิ้วร้อยละ 0.49-5.40 โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีร้อยละ 4.60-8.20[(25)] และในประเทศไทยรายงานความชุกของโรคหัวใจสั่นพลิ้วในผู้ป่วยอายุมากกว่า 30 ปีร้อยละ 0.36[(2)] และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีร้อยละ 2.8[(3)]

โรคหัวใจสั่นพลิ้วเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันร้อยละ 20-30 โดยส่วนใหญ่เกิดเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ (cardioembolic stroke) จึงมักมีอาการที่รุนแรง กลับเป็นซ้ำได้บ่อย ทุพพลภาพภาวร หรือเสียชีวิตได้ จากแนวทางการรักษา ESC (the European Society of Cardiology) ปีพ.ศ. 2563 แนะนำให้ประเมินความเสี่ยงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันด้วยคะแนน CHA_2DS_2-VASc ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วแสดงรายละเอียดดังตารางที่ 1 ซึ่งผลการประเมินมีความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดอุดตันต่ำเมื่อเพศชาย 0 คะแนนหรือเพศหญิง 1 คะแนน จึงไม่มีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulants; OACs) แต่จะพิจารณาใช้ยาเมื่อผลการประเมินเป็นเพศชาย 1 คะแนนหรือเพศหญิง 2 คะแนน[1]

ตารางที่ 1 คะแนน CHA_2DS_2-VASc

ตัวย่อ	ความเสี่ยง	คะแนน
C	ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure; CHF) ได้แก่ มีอาการทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลว, หัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลงระดับปานกลางถึงรุนแรง (left ventricular systolic dysfunction) หรือ กล้ามเนื้อหัวใจหนาผิดปกติ (hypertrophic cardiomyopathy: HCM)	1
H	ความดันโลหิตสูง (hypertension) หรือได้รับยาลดความดันโลหิต	1
A	อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี	2
D	โรคเบาหวาน หรือรักษาด้วยยาลดน้ำตาลในเลือด หรือวัดน้ำตาลขณะที่อดอาหาร (fasting blood glucose; FBG) มากกว่า 125 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	1
S	มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke), โรคหลอดเลือดสมองอุดตันชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) หรือลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism)	2
V	โรคหลอดเลือดหัวใจ (vascular disease) ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease; CAD) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) หรือโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease; PAD)	1
A	อายุ 65-74 ปี	1
Sc	เพศหญิง (female)	1

ตามที่แนวทางการรักษา AHA/ASA (the American Heart Association/American Stroke Association) ปีพ.ศ. 2564[5] และสถาบันประสาทวิทยาประเทศไทยปีพ.ศ. 2562[6] แนะนำให้ใช้ยา OACs เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว ดังนี้

1. ยากลุ่ม vitamin k anticoagulants (VKAs) ได้แก่ ยา warfarin โดยควบคุมให้มีค่า international normalized ratio (INR) 2.0-3.0 ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิด paroxysmal, persistent หรือ permanent แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ (mechanical heart valve) ควบคุมให้มีค่า INR 2.5-3.5[6]

2. ยากลุ่ม NOACs ได้แก่ ยา dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban ใช้ในกรณีผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ โดยพิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับ INR ได้ หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกสูงจากการให้ยากลุ่ม VKAs (HAS-BLED score มากกว่า 3 คะแนน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 2)[6]

ตารางที่ 2 HAS-BLED score

ตัวย่อ	ความเสี่ยง	คะแนน
H	ภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (uncontrolled hypertension) มีค่า systolic blood pressure (SBP) มากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท (mmHg)	1
A	การทำงานของไตผิดปกติ ได้แก่ ฟอกเลือด (dialysis), ปลูกถ่ายไต (transplant), มีค่า serum creatinine มากกว่า 2.26 มิลลิกรัม/เดซิลิตร การทำงานของตับผิดปกติ ได้แก่ ภาวะตัวแข็ง (cirrhosis), bilirubin มากกว่า 2 เท่าของขีดจำกัดบนของปกติ (upper limit of normal; ULN), aspartate aminotransferase (AST) หรือ alanine aminotransferase (ALT) หรือ alkaline phosphatase (ALP) มากกว่า 3 เท่าของขีดจำกัดบนของปกติ	1 1
S	มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือโรคหลอดเลือดสมองแตก	1
B	มีประวัติหรือมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเลือดออก ได้แก่ ประวัติภาวะเลือดออกรุนแรง หรือภาวะโลหิตจาง หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำชนิดรุนแรง	1
L	ค่า INR ไม่คงที่ (labile INR) หรือมีค่า time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่า 60% ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม VKAs	1
E	ผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 65 ปี หรือภาวะเปราะบางมาก (extreme frailty)	1
D	ได้รับยากลุ่ม antiplatelets หรือยากลุ่ม NSAIDs ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าหรือเท่ากับ 8 drinks/สัปดาห์	1 1

2.2 ข้อมูลยา dabigatran

ยา dabigatran เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม NOACs ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้ว ประกอบด้วยขนาด 75 และ 110 มิลลิกรัมได้ขึ้นทะเบียนในวันที่ 9 กันยายน พ.ศ. 2552[26], [27] และขนาด 150 มิลลิกรัมขึ้นทะเบียนในวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2555[28] โดยขนาดยาปกติคือยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี หรือได้รับร่วมกับยา verapamil หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นจะมีการปรับยา dabigatran เป็นขนาด 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง และในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะรุนแรง (severe chronic kidney disease) หรือมีค่า creatinine clearance 15-29 มิลลิลิตร/นาทีมีการปรับยา dabigatran เป็นขนาด 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง[29] ซึ่งข้อห้ามใช้ยา dabigatran คือ โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal failure) หรือมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด (dialysis) หรือใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) หรือมีภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลตีบในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe mitral stenosis) หรือมีภาวะตับบกพร่องระดับ Child-Pugh class C[29]

ยา dabigatran etexilate เป็น prodrug เมื่อรับประทานเข้าไปจะถูกย่อยสลายอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ carboxyesterases ที่ตับเปลี่ยนเป็น dabigatran ที่มีฤทธิ์เป็น active drug โดยมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 6.5 ยา dabigatran กระจายตัวด้วย plasma protein binding ร้อยละ 35 โดยมีค่า volume of distribution 60-70 ลิตร การเกิดเมแทบอลิซึมของยา dabigatran ผ่าน glucuronidation ได้เป็นสาร acylglucuronide ที่เป็นเมทาบอไลท์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) และมีตัวนำส่งยาออกด้วยพี-ไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein; P-gp) และการกำจัดยา dabigatran ออกจากร่างการผ่านทางไตเป็นหลักในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 80 และกำจัดยาผ่านทางน้ำดีในรูปเมทาบอไลท์ที่มีฤทธิ์ร้อยละ 20 โดยมีค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) 12-14 ชั่วโมง[30]

ยา dabigatran มีกลไกการออกฤทธิ์ เป็นสารยับยั้งทรอมบินโดยตรง (direct thrombin inhibitor) ทำให้ยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด[10] จึงมีผลเพิ่ม thrombin time[31] โดยค่าที่แม่นยำในการวัดผลการต้านการแข็งตัวของเลือดของยา dabigatran คือ thrombin time (TT) และ ecarin clotting time (ECT)[31]

2.3 ผู้สูงอายุและการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลนศาสตร์

ผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้ผลของยา dabigatran แตกต่างจากคนอายุน้อย ดังนี้

2.3.1 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ ผู้สูงอายุมีอวัยวะต่างๆทำงานได้น้อยกว่าปกติ ระบบการสร้างสารต่างๆภายในร่างกายก็น้อยกว่าปกติ จึงส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้[9]

2.3.1.1 การดูดซึมยา (absorption) ของผู้สูงอายุ ได้แก่

2.3.1.1.1 การเคลื่อนที่ของทางเดินอาหารน้อยลง ทำให้เพิ่มการดูดซึมยาที่ดูดซึมน้อยกว่าปกติ และอาจไม่เปลี่ยนแปลงการดูดซึมยาที่ดูดซึมได้มากอยู่แล้ว

2.2.3.1.2 พื้นที่ผิวที่ใช้ในการดูดซึมอาหารลดลงและมีเลือดมาเลี้ยงลำไส้เล็กลดลง ทำให้การดูดซึมยาน้อยลง

2.3.1.1.3 pH ในทางเดินอาหารสูงขึ้น หรือมีโรคที่ทำให้มีกรดในกระเพาะอาหารลดลง เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งยาที่ปลดปล่อยในสภาวะ pH ต่ำ เช่น ยา dabigatran[10] ทำให้การดูดซึมยาน้อยลง

2.3.1.1.4 กล้ามเนื้อลีบฝ่อโดยเฉพาะผู้ป่วยติดเตียง ทำให้การดูดซึมยาผ่านทางกล้ามเนื้อลดลง

2.3.1.2 การกระจายตัวของยา (distribution) ของผู้สูงอายุ ได้แก่

2.3.1.2.1 การผลิตอัลบูมิน (albumin) ลดลง และมีโรคหรือสภาวะที่ส่งผลให้ albumin ลดลง เช่น ภาวะตับแข็ง ภาวะทุพโภชนาการ เป็นต้น หากใช้ยาที่จับกับ albumin ได้สูง จะส่งผลให้ยาที่อยู่ในรูปอิสระสูงขึ้น ทำให้เกิดพิษจากยา

2.3.1.2.2 ความเข้มข้นของ α_1-acid glycoprotein มากขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่เป็นโรคที่ทำให้เกิดการอักเสบแบบเฉียบพลัน เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด อุบัติเหตุ เป็นต้น และโรคที่ทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรัง เช่น ข้ออักเสบรูมาตอยด์ มะเร็ง เป็นต้น จะส่งผลให้ยาที่อยู่ในรูปอิสระลดลง ทำให้ระดับยาในเลือดลดลงและไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้

2.3.1.2.3 โปรตีนในกระแสเลือด (protein binding) จับกับยาได้น้อยลง ทำให้ยาที่อยู่ในรูปอิสระสูงขึ้น ส่งผลให้เกิดพิษจากยา แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2.3.1.2.4 ปริมาณน้ำลดลงและไขมันสูงขึ้นในร่างกายผู้สูงอายุ ยาที่กระจายตัวในไขมันได้ดี เช่น ยา dabigatran[10],[32] ยาจะสะสมในร่างกายจนเกิดพิษจากยาได้

2.3.1.3 กระบวนการเมตาบอลิซึม (metabolism) ของผู้สูงอายุ ได้แก่

2.3.1.3.1 การไหลเวียนเลือดมาเลี้ยงตับของผู้สูงอายุต่ำกว่าวัยผู้ใหญ่ ทำให้การกำจัดยาผ่านตับลดลง และค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะยาที่มี hepatic extraction ratio สูง

2.3.1.3.2 การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ตับต่ำลง เช่น CYP2C19, CYP3A4 ทำให้การกำจัดยาผ่านตับลดลง และค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น

2.3.1.4 การกำจัดทางไต (elimination)

ผู้สูงอายุมีค่าการทำงานของไตลดลง ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น

กล่าวโดยสรุป คือ ผู้สูงอายุมี pH ในทางเดินอาหารสูงขึ้น ยา dabigatran ดูดซึมได้ดีที่สภาวะความเป็นกรด[10] การดูดซึมยา dabigatran จึงลดลง ผู้สูงอายุมีปริมาณน้ำในร่างกายลดลงแต่ปริมาณไขมันเพิ่มขึ้น ยา dabigatran กระจายตัวในไขมันได้ดี[10],[32] ยาจึงสะสมในร่างกายจนเกิดพิษจากยาได้ ผู้สูงอายุมีการทำงานของตับและไตลดลง ยา dabigatran เกิดเมแทบอลิซึมผ่าน glucuronidation และมีการกำจัดยาผ่านทางไตเป็นหลักร้อยละ 80 และกำจัดยาผ่านทางน้ำดีร้อยละ 20[30] ทำให้ยา dabigatran ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้น้อยลงและเกิดพิษจากยาได้

2.3.2 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลนศาสตร์ ผู้สูงอายุมีความไวในการตอบสนองยาเพิ่มขึ้นจากกลไกต่างๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของตัวรับของยา การเปลี่ยนจำนวนตัวรับของยา การเปลี่ยนแปลงความสัมพันธ์ของตัวรับของยา การเปลี่ยนแปลงของ postreceptor ของยา อายุส่งผลต่อ homeostatic mechanisms ที่แย่ลง เป็นต้น ส่งผลให้เพิ่มการออกฤทธิ์ของยา[33]

กล่าวโดยสรุป คือ ผู้สูงอายุมีความไวในการตอบสนองของยาเพิ่มขึ้น ยา dabigatran จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้สูงอายุ[11]

จากการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลนศาสตร์ของผู้สูงอายุข้างต้น การใช้ยา dabigatran อาจมีประสิทธิผลและความปลอดภัยที่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อยได้

2.4 ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาประสิทธิผลของยา dabigatran จากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/ยา/ติดตาม/อายุ	ผลการศึกษา
Graham DJ, et al.[34] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2553-2555	- AF, อายุ ≥65 ปี - ยา: D75, D150 67,207 ราย - ติดตาม 1-90, 91-180, ≥181 วัน	Stroke/ systemic embolism: IR 1.13/100 คน-ปี
Lip GYH, et al.[35] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF, อายุ ≥65 ปี, frail score ≥0.20 - ยา: D75, D150 42,228 ราย - ติดตาม 6-8 เดือน	Stroke/ systemic embolism: IR 2.60/100 คน-ปี
Chan PH, et al.[36] - Retrospective (ฮ่องกง) - พ.ศ. 2553-2556	- AF, อายุ ≥80 ปี - ยา D110: 129 ราย - ติดตาม 2.6 ปี	Ischemic stroke >24 ชั่วโมง: IR 1.4/100 คน-ปี
Yap SH, et al.[37] - Retrospective (มาเลเซีย) - พ.ศ. 2552-2559	- NVAF, อายุ ≥80 ปี - ยา: D110, D150: 100 ราย - ติดตาม 340.7 วัน	Ischemic stroke: 0%
Lai CL, et al.[38] - Retrospective (ไต้หวัน) - พ.ศ. 2555-2558	- AF อายุ ≥85 ปี - ยา D110: 1,489 ราย - ติดตาม 6.6 เดือน	Ischemic stroke: IR 4.86/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

2.5 ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย

ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย จากการศึกษาหลักที่ชื่อว่า RE-LY study[11] ศึกษาประสิทธิภาพของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย (อายุน้อยกว่า 75 ปี) โรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อยเมื่อเทียบกับยา warfarin (P_{int} 0.81) ต่อมาการศึกษาของ Avgil-Tsadok และคณะ[13] ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา dabigatran เปรียบเทียบกับยา warfarin (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย (อายุน้อยกว่า 75 ปี) โรคหัวใจสั่น

พลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจระหว่างผู้ป่วยสูงอายุพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่แตกต่างกับยา warfarin ต่อมามีการศึกษาของ Lip และคณะ[35] ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจตามช่วงอายุ ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80, 75-79, 65-74 และน้อยกว่า 65 ปีพบว่า การเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยอายุน้อยเกิดใกล้เคียงกันกับในผู้ป่วยกลุ่มสูงอายุ (65-80 ปี) ต่อมาการศึกษาของ Bang และคณะ[39] ศึกษาประสิทธิผลของยา dabigatran เปรียบเทียบกับยา warfarin ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจตามช่วงอายุพบว่า ในแต่ละช่วงอายุให้ผลการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกต่างกัน โดยผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี และ 65-74 ปีที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อายุน้อยกว่า 65 ปี เกิดไม่แตกต่างกับยา warfarin และต่อมาการศึกษาของ Erez และคณะ[14] ศึกษาประสิทธิผลยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี) และผู้ป่วยอายุน้อย (อายุน้อยกว่า 75 ปี) โรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันใกล้เคียงกับผู้ป่วยอายุน้อย แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	**ประชากร/ยา/ติดตาม/อายุ**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
RE-LY[11] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 18,113 ราย - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี - อายุ ≥75, <75 ปี	Stroke/ systemic embolism	อายุ ≥75 ปี, <75 ปี - D110: IR 1.89/100 คน-ปี, IR 1.32/100 คน-ปี - D150: IR 1.43/100 คน-ปี, IR 0.90/100 คน-ปี
Erez A, et al.[14] - Prospective (อิสราเอล) - พ.ศ. 2559-2561	- NVAF - D150 364 ราย - ติดตาม 1 ปี - อายุ ≥75, <75 ปี	Stroke/ systemic embolism	- ≥75 ปี: 2.5% - <75 ปี: 1.4%

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

ตารางที่ 4 ประสิทธิผลของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย (ต่อ)

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	ประชากร/ยา/ติดตาม/อายุ	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Avgil-Tsadok M, et al.[13] - Retrospective (แคนาดา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF 63,110 ราย - ยา: D110, D150 เปรียบเทียบกับยา warfarin - ติดตาม 1.3 ปี - อายุ ≥75, <75 ปี	Stroke/ TIA	อายุ ≥75 ปี, <75 ปี - รวม: HR 1.05, 95%CI 0.93-1.19, HR 0.89, 95%CI 0.72-1.10 - D110: HR 0.90, 95%CI 0.60-1.35, HR 1.07, 95%CI 0.94-1.22 - D150: HR 1.05, 95%CI 0.79-1.39, HR 0.89, 95%CI 0.70-1.13
Lip GYH, et al.[35] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF - ยา: D75, D150 27,571 ราย - ติดตาม 130 วัน - อายุ ≥80, 75-79, 65-74, <65 ปี	Stroke/ systemic embolism	- ≥80 ปี: IR 2.22/100 คน-ปี - 75-79 ปี: IR 1.79/100 คน-ปี - 65-74 ปี: IR 1.02/100 คน-ปี - <65 ปี: IR 0.92/100 คน-ปี
Bang OY, et al.[39] - Retrospective (เกาหลีใต้) - พ.ศ. 2558-2559	- NVAF - ยา dabigatran 11,414 ราย เปรียบเทียบกับยา warfarin 8,648 ราย - ติดตาม 171, 105 วัน - อายุ ≥75, 65-74, <65 ปี	Stroke/ systemic embolism	- ≥75 ปี: HR 0.54, 95%CI 0.45-0.65 - 65-74 ปี: HR 0.50, 95%CI 0.40-0.64 - <65 ปี: HR 1.13, 95%CI 0.82-1.57 (P_{int} 0.0001)

คำย่อ: NVAF = non-valvular atrial fibrillation, D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, IR = incidence rate, HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval, P_{int} = *p*-value for interaction

2.6 ความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาความปลอดภัยของยา dabigatran จากการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การศึกษาความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/ยา/ติดตาม/อายุ	ผลการศึกษา
Graham DJ, et al.[34] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2553-2555	- AF, อายุ ≥65 ปี - ยา: D75, D150 67,207 ราย - ติดตาม 1-90, 91-180, ≥181 วัน	Major bleeding: IR 4.27/100 คน-ปี Gastrointestinal bleeding: IR 3.42/100 คน-ปี
Lip GYH, et al.[35] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF, อายุ ≥65 ปี, frail score ≥0.20 - ยา: D75, D150 42,228 ราย - ติดตาม 6-8 เดือน -	Major bleeding: IR 7.07/100 คน-ปี Gastrointestinal bleeding: IR 4.29/100 คน-ปี
Yap SH, et al.[37] - Retrospective (มาเลเซีย) - พ.ศ. 2552-2559	- NVAF, อายุ ≥80 ปี - ยา: D110, D150: 100 ราย - ติดตาม 340.7 วัน	Major bleeding: 1% Gastrointestinal bleeding: 0% Minor bleeding: 0%
Lai CL, et al.[38] - Retrospective (ไต้หวัน) - พ.ศ. 2555-2558	- AF อายุ ≥85 ปี - ยา D110: 1,489 ราย - ติดตาม 6.6 เดือน	Gastrointestinal bleeding: IR 5.97/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

2.7 ความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย

ความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุมีภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย โดยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงบริเวณทางเดินอาหาร จากการศึกษา RE-LY[11] ศึกษาความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผลของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารจากยา dabigatran ของผู้ป่วยสูงอายุมีความแตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อยเมื่อเทียบกับยา warfarin ทั้งยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม (P_{int} <0.001 และ P_{int} 0.06 ตามลำดับ) และยา dabigatran ขนาด 110 มิลลิกรัมวันละ 2

ครั้ง (P_{int} <0.001 และ P_{int} 0.02 ตามลำดับ) นั่นคือ ผลของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมและ 110 มิลลิกรัมในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับยา warfarin [relative risk (RR) 1.18, 95% CI 0.98–1.42 และ RR 1.01, 95% CI 0.83–1.23 ตามลำดับ] แต่ในผู้ป่วยอายุน้อยเกิดน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.70, 95% CI 0.57–0.86 และ RR 0.62, 95% CI 0.50–0.77 ตามลำดับ) และผลการเกิดภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารจากยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมและ 110 มิลลิกรัมในผู้ป่วยสูงอายุเกิดมากกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.79, 95% CI 1.35–2.37 และ RR 1.39, 95% CI 1.03–1.98 ตามลำดับ) แต่ในผู้ป่วยอายุน้อยเกิดไม่แตกต่างกับยา warfarin (RR 1.19, 95% CI 0.87–1.63 และ RR 0.82, 95% CI 0.58–1.15 ตามลำดับ) ต่อมาการศึกษาของ Avgil-Tsadok และคณะ[13] ศึกษาความปลอดภัยของยา dabigatran เปรียบเทียบกับยา warfarin ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับยา warfarin แต่ผู้ป่วยอายุน้อยเกิดน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดมากกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยอายุน้อยเกิดไม่แตกต่าง ต่อมาการศึกษาของ Lip และคณะ[35] ศึกษาความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจตามช่วงอายุ ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80, 75-79, 65-74 และ น้อยกว่า 65 ปีพบว่า อายุยิ่งเพิ่มขึ้นยิ่งเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเพิ่มขึ้น ต่อมาการศึกษาของ Bang และคณะ[39] ศึกษาความปลอดภัยของยา dabigatran เปรียบเทียบกับยา warfarin ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจตามช่วงอายุพบว่า ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี และ 65-74 ปีที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อายุน้อยกว่า 65 ปี เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับยา warfarin และต่อมาการศึกษาของ Erez และคณะ[14] ศึกษาความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	ประชากร/ยา/ ติดตาม/อายุ	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
RE-LY[11] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 18,113 ราย - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี - อายุ ≥75, <75 ปี	ISTH Major Bleeding	- D110: IR 4.43/100 คน-ปี, IR 1.89/100 คน-ปี - D150: IR 5.10/100 คน-ปี, IR 2.12/100 คน-ปี
		GI Bleeding	- D110: IR 2.19/100 คน-ปี, IR 0.84/100 คน-ปี - D150: IR 2.80/100 คน-ปี, IR 1.22/100 คน-ปี
Avgil-Tsadok M, et al.[13] - Retrospective (แคนาดา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF 63,110 ราย - ยา: D110, D150 เปรียบเทียบกับยา warfarin - ติดตาม 1.3 ปี - อายุ ≥75, <75 ปี	Bleeding	- รวม: HR 0.94, 95%CI 0.86-1.01, HR 0.68, 95%CI 0.60-0.78 - D110: HR 0.94, 95%CI 0.86-1.03, HR 0.65, 95%CI 0.50-0.86 - D150: HR 0.93, 95%CI 0.79-1.10, HR 0.69, 95%CI 0.60-0.80
		GI bleeding	- รวม: HR 1.30, 95%CI 1.14-1.50, HR 0.92, 95%CI 0.73-1.17 - D110: HR 1.31, 95%CI 1.13-151, HR 0.85, 95%CI 0.53-1.38 - D150: HR 1.35, 95%CI 1.01-1.82, HR 0.96, 95%CI 0.74-1.24

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, 95%CI = 95% confidence interval, *P* = *p*-value, HR = hazard ratio

ตารางที่ 6 ความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย (ต่อ)

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/ยา/ติดตาม/อายุ	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Lip GYH, et al.[35] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF - ยา: D75, D150 27,571 ราย - ติดตาม 130 วัน - อายุ ≥80, 75-79, 65-74, <65 ปี	Major bleeding	- ≥80 ปี: IR 6.38/100 คน-ปี - 75-79 ปี: IR 3.41/100 คน-ปี - 65-74 ปี: IR 2.75/100 คน-ปี - <65 ปี: IR 1.20/100 คน-ปี
Bang OY, et al.[39] - Retrospective (เกาหลีใต้) - พ.ศ. 2558-2559	- NVAF - ยา dabigatran 11,414 ราย ติดตาม 171 วัน เปรียบเทียบกับยา warfarin 8,648 ราย ติดตาม 105 วัน - อายุ ≥75, 65-74, <65 ปี	Major bleeding	- ≥75 ปี: HR 0.65, 95%CI 0.55-0.76 - 65-74 ปี: HR 0.56, 95%CI 0.44-0.71 - <65 ปี: HR 1.18, 95%CI 0.83-1.66 (P_{int} 0.0016)
Erez A, et al.[14] - Prospective (อิสราเอล) - พ.ศ. 2559-2561	- NVAF - D150 364 ราย - ติดตาม 1 ปี - อายุ ≥75, <75 ปี	Major bleeding	- ≥75 ปี: 0% - <75 ปี: 0.7%

คำย่อ: NVAF = non-valvular atrial fibrillation, D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, IR = incidence rate, HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval, P_{int} = *p*-value for interaction

2.8 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran จากการศึกษาก่อนหน้า มีดังนี้

2.6.1 อายุที่เพิ่มขึ้น เพิ่มอุบัติการณ์ของโรคหัวใจสั่นพลิ้ว จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้[29]

จากการศึกษาของ Chan และคณะ[36] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี) โรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่ได้รับยา dabigatran หรือ warfarin พบว่า เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 85 ปีไม่เป็นปัจจัยของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ปัจจัยเสี่ยงของอายุที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ ยา/ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
Chan PH, et al.[36] - Retrospective (ฮ่องกง) - พ.ศ. 2553-2556	- AF 571 ราย - อายุ ≥80 ปี - D110, warfarin - ติดตาม 2.6 ปี	Ischemic stroke	อายุ ≥85 ปี/อายุ 80-84 ปี: HR 1.21, 95%CI 0.79-1.87, *p*-value 0.37 (univariate)

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง,
HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval

2.6.2 ค่าการทำงานของไตลดลง และการเกิดโรคหัวใจสั่นพลิ้วมีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเพิ่มขึ้น (strongly interacting disease) จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน[29],[40]

จากการศึกษา RE-LY[7] ศึกษาความแตกต่างของ creatinine clearance น้อยกว่า 50, 50-79 และมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตร/นาทีในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 71 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ที่มีความแตกต่างของ creatinine clearance ทำให้ผลการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา warfarin ทั้งยา dabigatran 110 มิลลิกรัม [*P* for interaction (P_{int}) 0.60] และยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (P_{int} 0.54) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ปัจจัยเสี่ยงของค่าการทำงานของไตที่ลดลงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
RE-LY[7] - RCT - พ.ศ. 2548 -2252	- AF 18,113 ราย - อายุเฉลี่ย 71 ปี - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	Stroke/ systemic embolism	CrCl <50, 50-79, ≥80 มิลลิลิตร/นาที - D110: IR 2.15/100 คน-ปี, 1.70/100 คน-ปี, 0.94/100 คน-ปี - D150: IR 1.52/100 คน-ปี, 1.20/100 คน-ปี, 0.75/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, CrCl = creatinine clearance, IR = incidence rate, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

2.6.3 น้ำหนักตัวน้อย ไม่ได้มีผลโดยตรงกับการโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน แต่น้ำหนักตัวน้อยร่วมกับภาวะร่วมอื่นๆ ได้แก่ ผู้สูงอายุ ภาวะเปราะบาง โรคมะเร็ง และโรคไตเรื้อรัง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเพิ่มสูงขึ้น[29]

การศึกษา RE-LY[7] ศึกษาความแตกต่างของน้ำหนักน้อยกว่า 50, 50-99 และมากกว่าหรือเท่ากับ 100 กิโลกรัมในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 71 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ที่มีความแตกต่างของน้ำหนักให้ผลการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา warfarin ทั้งยา dabigatran 110 มิลลิกรัม (P_{int} 0.48) และยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (P_{int} 0.42) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ปัจจัยเสี่ยงของน้ำหนักตัวน้อยต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
RE-LY[7] - RCT - พ.ศ. 2548 -2252	- AF 18,113 ราย - อายุเฉลี่ย 71 ปี - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	Stroke/ systemic embolism	น้ำหนัก <50, 50-99, ≥100 กิโลกรัม - D110: IR 2.58/100 คน-ปี, 1.66/100 คน-ปี, 0.80/100 คน-ปี - D150: IR 2.24/100 คน-ปี, 1.14/100 คน-ปี, 0.87/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, IR = incidence rate

2.6.4 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran (drug-drug interaction) เนื่องจากผู้สูงอายุมีหลายโรคร่วมและได้รับยาหลายชนิดที่อาจลดประสิทธิผลของยา dabigatran[29] ดังนี้

2.6.4.1 ยาที่มีฤทธิ์ตัวเหนี่ยวนำของพี-ไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein inducers; P-gp inducers) ทำให้เพิ่มการขับยา dabigatran ออกจากร่างกาย[29] ได้แก่

2.6.4.1.1 ยากันชัก เช่น ยา carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, levetiracetam, valproic acid

2.6.4.1.2 ยาวัณโรค เช่น ยา rifampicin

2.6.4.1.3 สมุนไพร เช่น St. John's wort

2.6.4.2 ยาที่มีผลลดการดูดซึมยา dabigatran[29] ได้แก่

2.6.4.2.1 ยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs)

2.6.4.2.2 ยากลุ่ม histamine-2 receptor antagonists (H_2RAs)

2.6.4.2.3 ยา aluminum-magnesium-hydroxide

การศึกษา RE-LY[7] ศึกษาความแตกต่างของการได้รับและไม่ได้รับยากลุ่ม PPIs ร่วมกับยา dabigatran ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 71 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า การได้รับและไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม PPIs พบว่า การเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา warfarin ทั้งยา dabigatran 110 มิลลิกรัม (P_{int} 0.33) และยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (P_{int} 0.18)

การศึกษาของ Gronich และคณะ[16] ศึกษาผลของยาที่มีผลกับพี-ไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein; P-gp) กับยา NOACs ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 79 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า การได้รับร่วมกับยา carbamazepine, ยา phenytoin, ยา valproic acid และยา levetiracetam มีผลเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าไม่ได้รับยาร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การได้รับและไม่ได้รับร่วมกับยา phenobarbital และยา rifampicin เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกัน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ปัจจัยเสี่ยงของยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
RE-LY[7] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 18,113 ราย - อายุเฉลี่ย 71 ปี - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	Stroke/ systemic embolism	ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม PPIs - D110: IR 1.22/100 คน-ปี, 1.58/100 คน-ปี - D150: IR 1.63/100 คน-ปี, 1.03/100 คน-ปี
Gronich N, et al.[16] - Case-control (อิสราเอล) - พ.ศ. 2553-2563	- AF 79,302 ราย - อายุเฉลี่ย 79 ปี - ยากลุ่ม NOACs - ติดตามอย่างน้อย 14 วัน	Stroke/ systemic embolism	- ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา carbamazepine: OR 2.15, 95% CI 1.07-4.30, *p*-value 0.031 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา phenytoin: OR 4.46, 95% CI 2.46-8.08, *p*-value <0.001 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา phenobarbital: OR 1.91, 95% CI 0.44-8.22, *p*-value 0.386 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา levetiracetam: OR 2.26, 95% CI 1.13-4.54, *p*-value 0.021 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา valproic acid: OR 2.38, 95% CI 1.37-4.12, *p*-value 0.002 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา rifampicin: OR 5.23, 95% CI 0.58-46.83, *p*-value 0.139

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, IR = incidence rate, OR = odd ratio, 95%CI = 95% confidence interval

2.6.5 ขนาดยา dabigatran

การศึกษา RE-LY[11] ศึกษาความแตกต่างขนาดยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับยา dabigatran 110 มิลลิกรัม

การศึกษาของ Graham และคณะ[34] ศึกษาความแตกต่างของขนาดยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า

ยา dabigatran 75 มิลลิกรัมเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่แตกต่างกับยา warfarin แต่ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Lip และคณะ[35] ศึกษาความแตกต่างของขนาดยา dabigatran ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ยเป็นผู้สูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า ผลความแตกต่างระหว่างขนาดยา dabigatran 75 มิลลิกรัม และ 150 มิลลิกรัมเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา warfarin แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ปัจจัยเสี่ยงของขนาดยา dabigatran ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
RE-LY[11] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 7,258 ราย - อายุ ≥75 ปี - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	Stroke/ systemic embolism	D150/D110: IR 1.43/100 คน-ปี, IR 1.89/100 คน-ปี, RR 0.76, 95%CI 0.55-1.04
Graham DJ, et al.[34] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2553-2555	- NVAF กลุ่มละ 67,207 ราย - อายุ ≥65 ปี - ยา dabigatran เปรียบเทียบกับยา warfarin - ติดตามวันที่ 1-90, 91-180, ≥181	Ischemic stroke	- D75: HR 0.88, 95% CI 0.60-1.27 - D150: HR 0.70, 95% CI 0.57-0.85
Lip GYH, et al. [35] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF - อายุเฉลี่ย 72 ปี - D75, D150 27,571 ราย - ติดตาม 130 วัน	Stroke/ systemic embolism	- D75: IR 2.74/100 คน-ปี - D150: IR 1.23/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, RR = relative risk, HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval

2.6.6 การประเมินคะแนน CHA_2DS_2VASc

การศึกษาของ Wang และคณะ[41] ศึกษา CHA_2DS_2VASc score ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 62 ปี โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัมพบว่า ผู้ป่วยที่มี CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มี CHA_2DS_2VASc 2 คะแนนและ 0-1 คะแนน

การศึกษาของ Lip และคณะ[35] ศึกษา CHA_2DS_2VASc score ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 72 ปี โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่ได้รับยา dabigatran พบว่า ผู้ป่วยที่มี CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มี CHA_2DS_2VASc 2-3 คะแนนและ 0-1 คะแนน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ปัจจัยเสี่ยงของ CHA_2DS_2VASc score ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ ยา/ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
Wang SV, et al.[41] - RCT (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2552-2556	- AF 6,516 ราย - อายุเฉลี่ย 62 ปี - D150 - ติดตาม 5.3 เดือน	Thrombo-embolism	- CHA_2DS_2VASc ≥3: IR 2.2/100 คน-ปี - CHA_2DS_2VASc 2: IR 0.9/100 คน-ปี - CHA_2DS_2VASc 0-1: IR 0.7/100 คน-ปี
Lip GYH, et al. [35] -Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF - อายุเฉลี่ย 72 ปี - D75, D150 27,571 ราย - ติดตาม 130 วัน	Stroke/ systemic embolism	- CHA_2DS_2VASc ≥4: IR 2.20/100 คน-ปี - CHA_2DS_2VASc 2-3: IR 0.84/100 คน-ปี - CHA_2DS_2VASc 0-1: IR 0.49/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

2.6.7 มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน

การศึกษา RE-LY[42] ศึกษาผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 71 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตันทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันใกล้เคียงกับไม่มีประวัติดังกล่าว

การศึกษาของ Chan และคณะ[36] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี) โรคหัวใจสั่นพลิ้วชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่ได้รับยา dabigatran หรือ warfarin พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเป็นปัจจัยเสี่ยงเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran หรือ warfarin เมื่อวิเคราะห์หลายตัวแปรร่วม (multivariate analysis)

การศึกษาของ Lip และคณะ[35] ศึกษาประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 72 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันมีแนวโน้มเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าไม่มีประวัติดังกล่าว แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
RE-LY[7] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 18,113 ราย - อายุเฉลี่ย 71 ปี - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	Stroke/ systemic embolism	มี/ไม่มีประวัติ stroke/systemic embolism - D110: IR 2.32/100 คน-ปี, IR 1.33/100 คน-ปี - D150: IR 2.07/100 คน-ปี, IR 0.87/100 คน-ปี
Chan PH, et al.[36] - Retrospective (ฮ่องกง) - พ.ศ. 2553-2556	- AF 571 ราย - อายุ ≥80 ปี - D110, warfarin - ติดตาม 2.6 ปี	Ischemic stroke	มี/ไม่มีประวัติ ischemic stroke - HR 1.51, 95%CI 0.97-2.35, *p*-value 0.07 (multivariate)

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, IR = incidence rate,
D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง,
HR = hazard ratio, 95% CI = 95% confidence interval

ตารางที่ 13 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ (ต่อ)

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Lip GYH, et al. [35] -Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF - อายุเฉลี่ย 72 ปี - D75, D150 27,571 ราย - ติดตาม 130 วัน	Stroke/ systemic embolism	มี/ไม่มีประวัติ stroke/systemic embolism - IR 4.35/100 คน-ปี, IR 1.13/100 คน-ปี

ย่อ: NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate,
D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

2.9 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

2.7.1 อายุที่เพิ่มขึ้น ผู้สูงอายุมีพยาธิสรีระเปลี่ยนแปลง เภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์เปลี่ยนแปลง จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก[12]

การศึกษาของ Hernandez และคณะ[19] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 75 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin พบว่า อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี และอายุ 65-74 ปี เกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับอายุน้อยกว่า 65 ปี

การศึกษาของ Ji และคณะ[17] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วย อายุเฉลี่ย 66 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดเมื่อวิเคราะห์หลายตัวแปรร่วม แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ปัจจัยเสี่ยงของอายุที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Hernandez I, et al.[19] - Retrospective (เพนซิลเวเนีย) - พ.ศ. 2553-2554	- AF 9,404 ราย - อายุเฉลี่ย 75 ปี - ยา: dabigatran, warfarin - ติดตาม 5.1 เดือน	Bleeding	- อายุ ≥75 ปี/อายุ <65 ปี: HR 1.01, 95% CI 0.88-1.17 - อายุ 65-74 ปี/อายุ <65 ปี: HR 0.94, 95% CI 0.81-1.09

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval

ตารางที่ 14 ปัจจัยเสี่ยงของอายุที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ (ต่อ)

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Ji Q, et al.[17] - Retrospective (จีน) - พ.ศ. 2559-2560	- AF 79,302 ราย - อายุเฉลี่ย 66 ปี - D110 - ติดตาม 5.1 เดือน	Bleeding	อายุที่เพิ่มขึ้น: OR 1.05, 95% CI 1.02-1.09, *p*-value 0.003 (multivariate)

ย่อ: AF = atrial fibrillation, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง,
OR= odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval,

2.7.2 การทำงานของไตลดลง ยา dabigatran ขับผ่านทางไตเป็นหลักถึงร้อยละ 80 ผู้สูงอายุจึงมีขับยาผ่านทางไตน้อยลง ทำให้เพิ่มการสะสมยาในเลือดและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก[29]

การศึกษา RE-LY[11] ศึกษาความแตกต่างของ creatinine clearance น้อยกว่า 50, 50-79 และมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตร/นาทีในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 71 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผู้ป่วยที่ดื้บยา dabigatran ที่มีความแตกต่างของ creatinine clearance เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา warfarin ทั้งยา dabigatran 110 มิลลิกรัม (P_{int} 0.12) และยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (P_{int} 0.68) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ปัจจัยเสี่ยงของการทำงานของไตลดลงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
RE-LY[11] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 18,113 ราย - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	ISTH major bleeding	CrCl <50, 50-79, ≥80 mL/min - D110: IR 5.29/100 คน-ปี, 2.89/100 คน-ปี, 1.53/100 คน-ปี - D150: IR 5.44/100 คน-ปี, 3.33/100 คน-ปี, 2.09/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, CrCl = creatinine clearance, IR = incidence rate,
D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

2.7.3 น้ำหนักตัวน้อย ผู้สูงอายุมีการลดลงของมวลกล้ามเนื้อ จึงลด volume of distribution ของยาที่เป็น lipophilic ส่งผลให้มีเลือดไปเลี้ยงที่ไตลดลงและลดการขับยาผ่านทางไต ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก[29]

การศึกษา RE-LY[11] ศึกษาความแตกต่างของน้ำหนักน้อยกว่า 50, 50-99 และมากกว่าหรือเท่ากับ 100 กิโลกรัมในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 71 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผลความแตกต่างของน้ำหนักตัวเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา warfarin ทั้งยา dabigatran 110 มิลลิกรัม (P_{int} 0.92) และยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (P_{int} 0.20) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ปัจจัยเสี่ยงของน้ำหนักตัวน้อยต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ ยา/ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
RE-LY[11] - RCT - พ.ศ. 2548 -2252	- AF 18,113 ราย - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	ISTH major bleeding	น้ำหนัก <50, 50-99, ≥100 kg - D110: IR 4.3/100 คน-ปี, 2.91/100 คน-ปี, 2.56/100 คน-ปี - D150: IR 4.92/100 คน-ปี, 3.13/100 คน-ปี, 4.01/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, IR = incidence rate

2.7.4 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran (drug-drug interaction) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก[29] ดังนี้

2.7.4.1 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งพี-ไกลโคโปรตีนทำให้ลดการขับยาออกจากร่ายกาย[29] ได้แก่

2.7.4.1.1 ยาหัวใจเต้นผิดจังหวะ เช่น ยา amiodarone, dronedarone, quinidine, digoxin

2.7.4.1.2 ยากลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blockers (non-DHB CCBs) เช่น ยา verapamil, diltiazem

2.7.4.1.3 ยากลุ่ม protease inhibitors (PIs) เช่น ยา ritonavir

2.7.4.1.4 ยากลุ่ม macrolides เช่น ยา clarithromycin, erythromycin, azithromycin

2.7.4.1.5 ยากลุ่ม Azoles เช่น ยา itraconazole, ketoconazole, posaconazole

2.7.4.1.6 ยาโรคมะเร็ง เช่น ยา imatinib, crizotinib, vandetanib, sunitinib, abiraterone, enzalutamide, tacrolimus, cyclosporine

2.7.4.1.6 สมุนไพร เช่น ขมิ้นชัน (curcumin)

2.7.4.2 ยาที่เสริมฤทธิ์การละลายของลิ่มเลือดหรือต้านการแข็งตัวของเลือด[29] ได้แก่

2.7.4.2.1 กลุ่มยา antiplatelet

2.7.4.2.2 กลุ่มยา NSAIDs

2.7.4.2.3 กลุ่มยา corticorsteroids

2.7.4.2.4 กลุ่มยา selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) หรือกลุ่มยา serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

2.7.4.2.5 สมุนไพร เช่น กระเทียม (garlic), ขิง (ginger), แป๊ะก๊วย (ginkgo biloba), โสม (ginseng), ถั่งเช่า (cordysepin), ฟ้าทะลายโจร (andrographolide)

การศึกษาของ Hernandez และคณะ[19] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 75 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin พบว่า การได้รับยากลุ่ม NSAIDs เกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าไม่ได้รับยาร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Gronich และคณะ[16] ศึกษาผลของยาที่มีผลกับ P-gp กับยา dabigatran ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 80 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วหรือลิ่มเลือดอุดตันพบว่า การได้รับร่วมกับยา amiodarone เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับไม่ได้รับร่วมกัน แต่ยา verapamil เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าไม่ได้รับยาร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Chang และคณะ[18] ศึกษาผลของการได้รับยาร่วมกับยา dabigatran ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 75 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า การได้รับร่วมกับยา amiodarone เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าไม่ได้รับยาร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อได้รับร่วมกับยา dronedarone, verapamil, digoxin, diltiazem, cyclosporine และยากลุ่ม azoles เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกัน และเมื่อได้รับร่วมกับยา erythromycin หรือยา clarithromycin เกิดน้อยกว่าไม่ได้รับยาร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Chang และคณะ[43] ศึกษาผลของการได้รับยาคลายเครียดร่วมกับยา dabigatran ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 75 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า การได้รับร่วมกับยากลุ่ม SSRI และยากลุ่ม SNRI เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างไม่ได้รับยาร่วมกัน

การศึกษาของ Ji และคณะ[17] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 66 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran พบว่า เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวการได้รับร่วมกับยา amiodarone เกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับไม่ได้รับยาร่วมกัน แต่ได้รับร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์หลายตัวแปรร่วมยาต้านเกล็ดเลือดไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก

การศึกษา RE-LY[44] ศึกษาความแตกต่างของการได้รับและไม่ได้รับยากลุ่ม NSAIDs ร่วมกับยา dabigatran หรือยา warfarin ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 71 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า เมื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรร่วมการได้รับร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ปัจจัยเสี่ยงของยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
Hernandez I, et al.[19] - Retrospective (เพนซิลเวเนีย) - พ.ศ. 2553-2554	- AF 9,404 ราย - อายุเฉลี่ย 75 ปี - ยา dabigatran, ยา warfarin - ติดตาม 5.1 เดือน	Bleeding	ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs: HR 0.83, 95% CI 0.73-0.95
Gronich N, et al.[16] - Case-control (อิสราเอล) - พ.ศ. 2553-2563	- AF/DVT/PE 10,320 ราย - อายุเฉลี่ย 80 ปี - ยา dabigatran - ติดตาม ≥7 วัน	Serious bleeding	- ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา amiodarone: OR 0.90, 95% CI 0.53-1.53, *P* 0.687 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา verapamil: OR 2.29, 95% CI 1.13-4.62, *P* 0.021

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval, OR = odds ratio

ตารางที่ 17 ปัจจัยเสี่ยงของยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ (ต่อ)

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Chang SH, et al.[18] - Retrospective (ไต้หวัน) - พ.ศ. 2555-2559	- NVAF 45,347 ราย - อายุเฉลี่ย 75 ปี - ยา dabigatran	Major bleeding	- ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา amiodarone: IRR 1.36, 99% CI 1.17-1.59 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา dronedarone: IRR 0.89, 99% CI 0.54-1.45 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา verapamil: IRR 1.03, 99% CI 0.76-1.38 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา digoxin: IRR 0.89, 99% CI 0.76-1.04 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา diltiazem: IRR 0.85, 99% CI 0.72-1.01 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา cyclosporine: IRR 0.57, 99% CI 0.09-3.57 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม azoles: IRR 0.30, 99% CI 0.05-1.89 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา clarithromycin หรือ erythromycin: IRR 0.43, 99% CI 0.29-0.64
Chang HK, et al.[43] - Retrospective (ไต้หวัน) - พ.ศ. 2555-2560	- NVAF 42,779 ราย - อายุเฉลี่ย 75 ปี - ยา dabigatran	Major bleeding	- ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม SSRI: IRR 1.09, 95% CI 0.90-1.32 - ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม SNRI: IRR 1.32, 95% CI 0.96-1.83

คำย่อ: NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IRR = incidence rate ratio, 99%CI = 99% confidence interval, *P* = *p*-value, 95%CI = 95% confidence interval

ตารางที่ 17 ปัจจัยเสี่ยงของยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ (ต่อ)

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Ji Q, et al.[17] -Retrospective (จีน) - พ.ศ. 2559-2560	- AF 79,302 ราย - อายุเฉลี่ย 66 ปี - D110 - ติดตาม 5.1 เดือน	Bleeding	ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยา amiodarone - OR 1.19, 95% CI 0.58-2.47, *p*-value 0.623 (univariate) ได้/ไม่ได้รับร่วมกับ antiplatelet - OR 3.53, 95% CI 1.28-9.74, *p*-value 0.026 (univariate), *p*-value 0.202 (multivariate)
RE-LY[44] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 18,113 ราย - อายุเฉลี่ย 71 ปี - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	ISTH major bleeding	ได้/ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs - D110: IR 4.1/100 คน-ปี, IR 2.7/100 คน-ปี - D150: IR 4.4/100 คน-ปี, IR 3.3/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, IR = incidence rate, OR = odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval

2.7.5 ขนาดยา dabigatran

การศึกษา RE-LY[11] ศึกษาความแตกต่างของขนาดยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับยา dabigatran 110 มิลลิกรัม

การศึกษาของ Graham และคณะ[34] ศึกษาความแตกต่างของขนาดยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า ยา dabigatran 75 มิลลิกรัมเกิดเลือดออกรุนแรงบริเวณทางเดินอาหารไม่แตกต่างกับยา warfarin แต่ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดมากกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Lip และคณะ[35] ศึกษาความแตกต่างขนาดยา dabigatran ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ยเป็นผู้สูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบว่า ยา dabigatran 75

มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับยา warfarin [hazard ratio (HR) 0.89, 95% CI 0.73-1.09] แต่ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.72, 95% CI 0.63-0.81) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 18

ตารางที่ 18 ปัจจัยเสี่ยงของขนาดยา dabigatran ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
RE-LY[11] - RCT - พ.ศ. 2548-2252	- AF 7,258 ราย - อายุ ≥75 ปี - ยา: D110, D150 - ติดตาม 2 ปี	ISTH major bleeding	D150/D110 : IR 5.10/100 คน-ปี, IR 4.43/100 คน-ปี, RR 1.17, 95%CI 0.97-1.40
Graham DJ, et al.[34] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2553-2555	- NVAF กลุ่มละ 67,207 ราย - อายุ ≥65 ปี - ยา dabigatran เปรียบเทียบกับยา warfarin - ติดตามวันที่ 1-90, 91-180, ≥181	Major GI bleeding	- D75: HR 1.01, 95% CI 0.78-1.31 - D150: HR 1.51, 95% CI 1.32-1.73
Lip GYH, et al.[35] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF - อายุเฉลี่ย 72 ปี - D75, D150 27,571 ราย - ติดตาม 130 วัน	Major bleeding	- D75: IR 6.53/100 คน-ปี - D150: IR 3.16/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D110 = dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, GI = gastrointestinal, RR = relative risk, HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval

2.7.6 การประเมินคะแนน HAS-BLED

การศึกษาของ Wang และคณะ[41] ศึกษา HAS-BLED score ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 62 ปี โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัมพบว่า ผู้ป่วยที่มี HAS-BLED มากกว่าหรือ

เท่ากับ 3 คะแนนเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มี HAS-BLED 2 คะแนนและ 0-1 คะแนน

การศึกษาของ Lip และคณะ[35] ศึกษา HAS-BLED ในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 72 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่ได้รับยา dabigatran พบว่า ผู้ป่วยที่มี HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีแนวโน้มเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่มี HAS-BLED น้อยกว่า 3 คะแนน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 19

ตารางที่ 19 ปัจจัยเสี่ยงของ HAS-BLED score ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/ รูปแบบ/ปี	**ประชากร/อายุ/ยา/ ติดตาม**	**ผลที่วัด**	**ผลการศึกษา**
Wang SV, et al.[41] - RCT (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2552-2556	- AF 6,516 ราย - อายุเฉลี่ย 62 ปี - D150 - ติดตาม 5.3 เดือน	Major bleeding	HAS-BLED ≥3: IR 3.7/100 คน-ปี HAS-BLED 2: IR 2.0/100 คน-ปี HAS-BLED 0-1: IR 1.3/100 คน-ปี
Lip GYH, et al.[35] - Retrospective (สหรัฐอเมริกา) - พ.ศ. 2554-2556	- NVAF - อายุเฉลี่ย 72 ปี - D75, D150 27,571 ราย - ติดตาม 130 วัน	Major bleeding	HAS-BLED ≥3: IR 5.04/100 คน-ปี HAS-BLED <3: IR 1.81/100 คน-ปี

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, NVAF = non-valvular atrial fibrillation, IR = incidence rate, D150 = dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, D75 = dabigatran 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง,

2.7.7 มีประวัติภาวะเลือดออก

การศึกษาของ Hernandez และคณะ[19] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 75 ปีโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran หรือ warfarin และมีประวัติภาวะเลือดออกเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าไม่มีประวัติภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 20

ตารางที่ 20 ปัจจัยเสี่ยงของประวัติภาวะเลือดออกต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษา/รูปแบบ/ปี	ประชากร/อายุ/ยา/ติดตาม	ผลที่วัด	ผลการศึกษา
Hernandez I, et al.[19] - Retrospective (เพนซิลเวเนีย) - พ.ศ. 2553-2554	- AF 9,404 ราย - อายุเฉลี่ย 75 ปี - ยา dabigatran, ยา warfarin - ติดตาม 5.1 เดือน	Bleeding	มี/ไม่มีประวัติ bleeding: HR 1.82, 95% CI 1.64-2.01

คำย่อ: AF = atrial fibrillation, HR = hazard ratio, 95%CI = 95% confidence interval

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้มีรูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในสถานการณ์จริง (real-world retrospective study) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ในข้อบ่งใช้โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสิน ทั้งนี้งานวิจัยได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร (เลขที่โครงการ REC 65.0912-142-7750) กรมแพทย์ทหารบก (เลขที่โครงการ Q026h/65_Exp) และกรุงเทพมหานคร (เลขที่โครงการ U019h/65_EXP) และผ่านการลงทะเบียนงานวิจัยจาก URL: https://thaiclinicaltrials.org (เลขที่โครงการ TCTR20221222001)

3.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

3.2.1 ผู้ป่วยชาวไทยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี

3.2.2 ผู้ป่วยได้รับยา dabigatran 75 มิลลิกรัม, 110 มิลลิกรัม หรือ 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในข้อบ่งใช้โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ

3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

3.3.1 ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ หรือภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลตีบในระดับปานกลางถึงรุนแรง

3.3.2 ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และ/หรือมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที

3.3.3 ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

3.3.4 ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์ ได้แก่ ไม่ระบุค่าซีรัมครีเอตินีน (serum creatinine; Scr) เป็นต้น

3.4 กรอบแนวคิดของงานวิจัย

ตัวแปรต้น		ตัวแปรตาม
ผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยสูงอายุ กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยอายุน้อย	→	**ผลลัพธ์หลัก** 1. โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 2. ภาวะเลือดออก

ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดของงานวิจัย

3.5 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

3.5.1 สืบค้นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ข้อบ่งใช้โรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจทุกรายจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสิน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565

3.5.2 คัดเลือกผู้ป่วยเข้าตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก จากนั้นนำเลขประจำตัวผู้ป่วย (hospital number; HN) ที่ได้มากำหนดรหัสใหม่เพื่อปิดบังข้อมูลของผู้ป่วย

3.5.3 เก็บรวบรวมข้อมูลและบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล ประกอบด้วย

3.5.3.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ, เพศ, ความดันโลหิต, น้ำหนักตัว, ส่วนสูง, ค่าดัชนีมวลกาย, ประวัติการสูบบุหรี่, ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ โรคหรือภาวะร่วม, ค่าทางห้องปฏิบัติการ, ประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน, ประวัติภาวะเลือดออก, ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด, ยาที่ได้รับร่วมกับยา dabigatran, คะแนน CHA_2DS_2VASc, คะแนน HAS-BLED และขนาดยา dabigatran

3.5.3.2 ข้อมูลประสิทธิผลจากอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในช่วงระยะเวลาหลังจากได้รับยา dabigatran 3 เดือนจนถึง 2 ปี ได้แก่ ประเภทของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ระยะเวลาที่เกิดอุบัติการณ์หลังจากได้รับยา dabigatran

3.5.3.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในช่วงระยะเวลาหลังจากได้รับยา dabigatran 3 เดือนจนถึง 2 ปี ได้แก่ ประเภทของภาวะเลือดออกตามความรุนแรง และระยะเวลาที่เกิดเลือดออกหลังจากได้รับยา dabigatran

3.5.3.4 ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุ ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน CHA_2DS_2VASc และประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน

3.5.3.5 ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน HAS-BLED และประวัติภาวะเลือดออก

3.5.4 วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS version 27.0

3.6 สมมติฐานทางสถิติ

3.6.1 อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

3.6.1.1 สมมติฐานหลัก (H_0): อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

3.6.1.2 สมมติฐานทางเลือก (H_1): อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

3.6.2 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

3.6.2.1 สมมติฐานหลัก (H_0): อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

3.6.2.2 สมมติฐานทางเลือก (H_1): อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย

3.6.3 ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน CHA_2DS_2VASc และประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วได้รับยา dabigatran

3.6.3.1 สมมติฐานหลัก (H_0): ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน CHA_2DS_2VASc และประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วได้รับยา dabigatran

3.6.3.2 สมมติฐานทางเลือก (H_1): ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน CHA_2DS_2VASc และประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วได้รับยา dabigatran

3.6.4 ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน HAS-BLED และประวัติภาวะเลือดออก เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

3.6.4.1 สมมติฐานหลัก (H_0): ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน HAS-BLED และประวัติภาวะเลือดออก ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

3.6.4.2 สมมติฐานทางเลือก (H_1): ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ, ค่า creatinine clearance, น้ำหนักตัว, ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran, ขนาดยา dabigatran, คะแนน HAS-BLED และประวัติภาวะเลือดออก เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

3.7 การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics version 27.0

3.7.1 การอธิบายลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

3.7.1.1 ข้อมูลแบบตัวเลข (numerical data) ใช้การทดสอบการกระจายของข้อมูล (normality test)

3.7.1.1.1 ข้อมูลแจกแจงปกติ ใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.7.1.1.2 ข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ใช้มัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์

3.7.1.2 ข้อมูลแบบกลุ่ม (discrete data) ใช้จำนวน ร้อยละ

3.7.2 การทดสอบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

3.7.1.1 ข้อมูลแบบตัวเลข

3.7.1.1.1 ข้อมูลแจกแจงปกติ ใช้การทดสอบ independent t-test

3.7.1.1.2 ข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ใช้การทดสอบ Mann-Whitney U test

3.7.1.2 ข้อมูลแบบกลุ่ม ใช้การทดสอบ Chi-square test หรือ Fisher exact test

3.7.3 การทดสอบหาความแตกต่างของผลลัพธ์ทางการศึกษาระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อย ได้แก่ อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออก

3.7.3.1 ใช้การทดสอบ Chi-square test หรือ Fisher exact test

3.7.3.2 การปรับคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและทำการทดสอบด้วยวิธี treatment effect model โดยใช้วิธี inverse probability weighted regression adjustment (IPWRA) ซึ่งรวม 2 วิธี ได้แก่

3.7.3.2.1 Regression adjustment (RA) คือผลต่างของค่าเฉลี่ยของผลลัพธ์ระหว่างกลุ่ม (average treatment effect; ATE)

3.7.3.2.2 Inverse probability weighting (IPW) คือค่าเฉลี่ยของผลลัพธ์แต่ละกลุ่ม (potential outcome mean; POM)

3.7.4 การทดสอบหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

3.7.4.1 ใช้การทดสอบด้วยการถดถอยโลจิสติก (logistic regression)

3.7.5 การทดสอบหาผลของอายุต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

3.7.5.1 ใช้การทดสอบ logistic regression โดยปรับด้วยปัจจัยเสี่ยงต่างๆ

3.8 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

งานวิจัยนี้ได้คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรคำนวณ two independent sample แบบ dichotomas outcome โดยกำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และระดับ power ที่ร้อยละ 80

จาก ARISTOPHANES study ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในปี พ.ศ. 2556-2558 เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมและ 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยา warfarin ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วพบว่าในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปีที่ใช้ยา dabigatran เกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 0.92/100 คน-ปี และอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 1.20/100 คน-ปี[35] และผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีที่มีค่า frail score 0.20 ที่ใช้ยา dabigatran เกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 2.60/100 คน-ปี และอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 7.07/100 คน-ปี[45] จึงนำมาแทนในสูตร

$$n = 2\left(\frac{Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta}}{ES}\right)^2 \; ; \; ES = \frac{|P_1-P_2|}{\sqrt{P(1-P)}}$$

โดยที่

n = ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการ

$Z_{1-\alpha/2}$ = ค่า z ที่ระดับความเชื่อมั่นที่กำหนด โดยระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.96

$Z_{1-\beta}$ = ค่า z ที่ระดับ Power ที่กำหนดร้อยละ 80 เท่ากับ 0.84

ES = ค่าขนาดอิทธิพล (Effect size) ของสัดส่วนระหว่างในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย

การคำนวณหาขนาดตัวอย่างเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา dabigatran จากอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้วในผู้ป่วยสูงอายุเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย กำหนดให้

P_1 = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในอายุน้อยกว่า 65 ปีที่ใช้ยา dabigatran แล้วเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ในที่นี้เท่ากับ 0.0092

P_2 = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีที่มีค่า Frail score 0.20 ที่ใช้ยา dabigatran แล้วเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ในที่นี้เท่ากับ 0.0260

$P = (P_1+P_2)/2$ ในที่นี้เท่ากับ 0.0176

$$n = 2\left(\frac{Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta}}{ES}\right)^2 ; ES = \frac{|P_1-P_2|}{\sqrt{P(1-P)}}$$

$$n = 2\left(\frac{1.96+0.84}{0.1278}\right)^2 ; ES = \frac{|0.0092-0.0260|}{\sqrt{0.0176(1-0.0176)}}=0.1278$$

$$n = 960$$

จำนวนตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 960 รายต่อกลุ่ม และคำนวณความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดได้ไม่เกิน 10% ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ต้องใช้ในงานวิจัยนี้เท่ากับ 2,134 ราย เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา dabigatran จากอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว

การคำนวณหาขนาดตัวอย่างเพื่อศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยของยา dabigatran จากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว กำหนดให้

P_1 = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในอายุน้อยกว่า 65 ปีที่ใช้ยา Dabigatran แล้วเกิดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออก ในที่นี้เท่ากับ 0.0120

P_2 = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีที่มีค่า Frail score 0.20 ที่ใช้ยา Dabigatran แล้วเกิดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออก ในที่นี้เท่ากับ 0.0707

$P = (P_1+P_2)/2$ ในที่นี้เท่ากับ 0.0414

$$n = 2\left(\frac{Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta}}{ES}\right)^2 ; ES = \frac{|P_1-P_2|}{\sqrt{P(1-P)}}$$

$$n = 2\left(\frac{1.96+0.84}{0.2947}\right)^2 ; ES = \frac{|0.0120-0.0707|}{\sqrt{0.0414(1-0.0414)}}=0.2947$$

$$n = 181$$

จำนวนตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 181 รายต่อกลุ่ม และคำนวณความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดได้ไม่เกิน 10% ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ต้องใช้ในงานวิจัยนี้เท่ากับ 398 ราย เพื่อศึกษา

เปรียบเทียบความปลอดภัยของยา dabigatran จากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้วได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างเป้าหมาย 2,134 ราย

3.9 ขั้นตอนการศึกษา

3.9.1 ทบทวนวรรณกรรมและข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

3.9.2 สร้างและจัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย พร้อมกับจัดทำโครงร่างงานวิจัย

3.9.3 นำเสนอและยื่นโครงร่างงานวิจัย เพื่อขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ที่คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลตากสิน

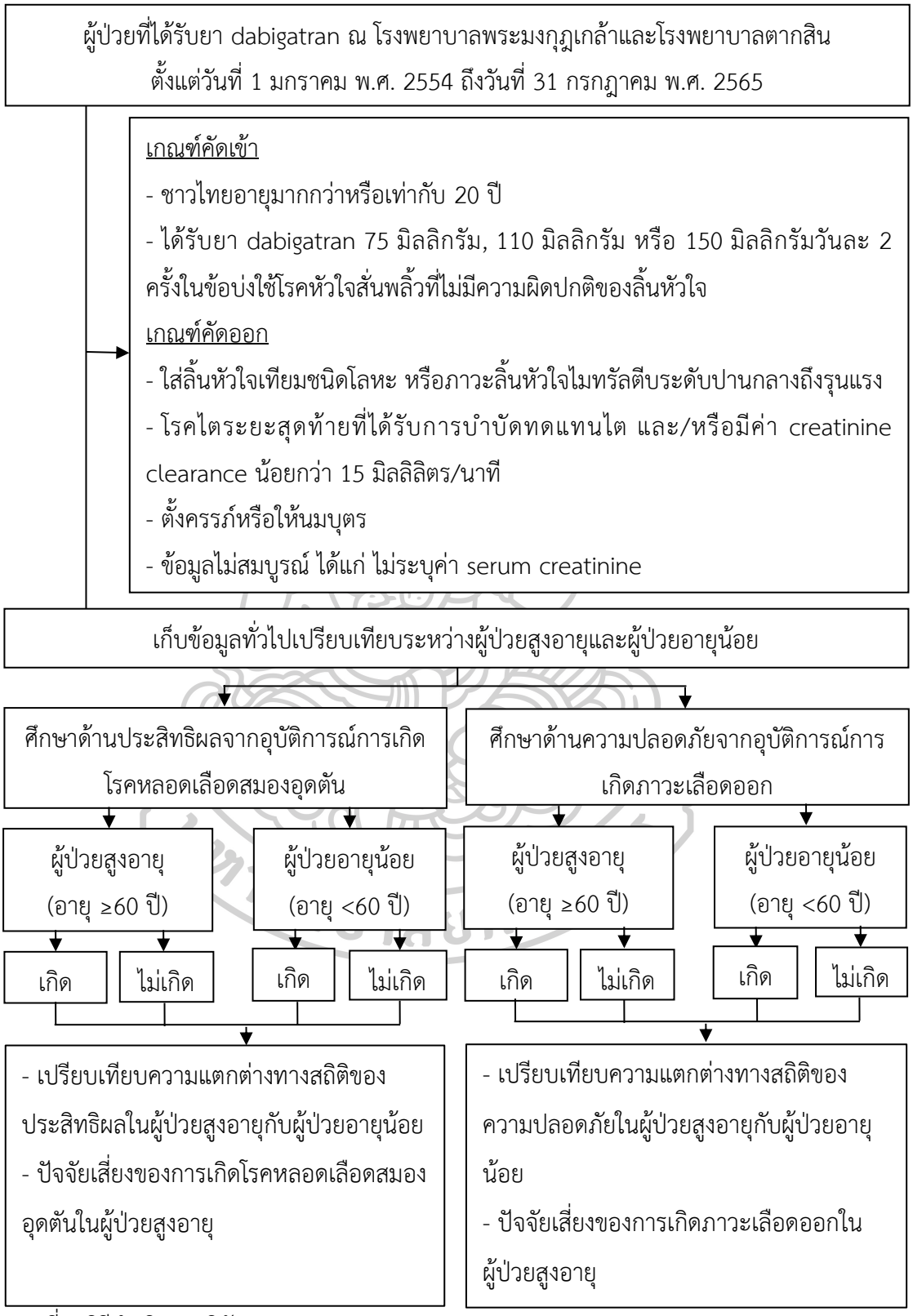
3.9.4 เก็บรวบรวมข้อมูล ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูล

3.9.5 สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

3.9.6 จัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

3.9.7 เผยแพร่ในวารสารระดับชาติหรือนานาชาติ หรือศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย (Thai Journal Citation Index Centre; TCI) หรือสำนักงานรับรองมาตรฐานและประเมินคุณภาพการศึกษา (สมศ.)

3.10 วิธีดำเนินการวิจัย

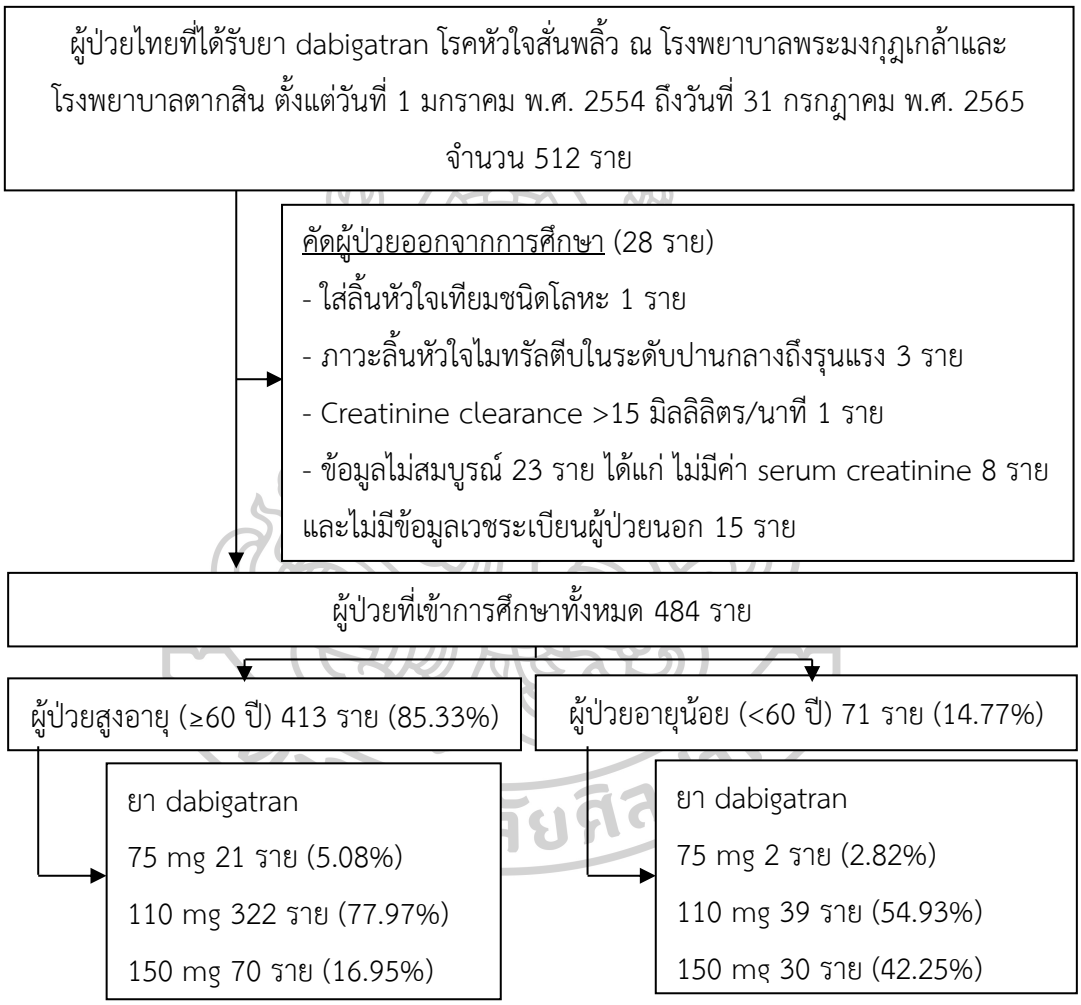


ภาพที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย

บทที่ 4
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา dabigatran ในผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง ขอนำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลตามลำดับดังนี้

4.1 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา



ภาพที่ 3 แผนภาพของการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

4.2 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่ได้รับยา dabigatran 75, 110 หรือ 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสิน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 มีผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์เข้าการศึกษาทั้งหมด 484 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุ 413 ราย (ร้อยละ 85.33) และผู้ป่วยอายุน้อย 71 ราย (ร้อยละ 14.77) โดยส่วนใหญ่ได้รับยา dabigatran 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง แสดงรายละเอียดดังภาพที่ 3 ระยะเวลาที่ติดตามในผู้ป่วยสูงอายุมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) 1.80 (0.72-2.00) ปี และผู้ป่วยอายุน้อย 2.00 (0.93-2.00) ปี แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 21

ผู้ป่วยทั้งหมดมีมัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของอายุ 73.00 (64.00-80.00) ปี โดยในผู้ป่วยสูงอายุมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของอายุ 75.00 (68.00-81.00) ปี และเพศหญิง 204 ราย (ร้อยละ 49.39) มากกว่าในผู้ป่วยอายุน้อยมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของอายุ 54.00 (51.00-58.00) ปี เพศหญิง 22 ราย (ร้อยละ 30.99) แต่ผู้ป่วยสูงอายุมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของน้ำหนักตัว 64.00 (55.00-73.00) กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย 24.35 (22.03-26.81) กิโลกรัม/ตารางเมตร creatinine clearance 52.65 (40.43-67.12) มิลลิลิตร/นาที และ hemoglobin 12.60 (11.40-13.80) กรัม/เดซิลิตร ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยอายุน้อยมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของน้ำหนักตัว 77.00 (67.90-84.50) กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย 27.38 (24.69-29.59) กิโลกรัม/ตารางเมตร creatinine clearance 84.85 (70.70-100.44) มิลลิลิตร/นาที และ hemoglobin 14.35 (12.90-15.15) กรัม/เดซิลิตร

โรคหรือภาวะร่วม 3 อันดับแรกในผู้ป่วยสูงอายุ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 384 ราย (ร้อยละ 92.98) โรคไขมันในเลือดสูง 296 ราย (ร้อยละ 71.67) และภาวะโลหิตจาง 193 ราย (ร้อยละ 48.61) และในผู้ป่วยอายุน้อย ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 60 ราย (ร้อยละ 84.51) โรคไขมันในเลือดสูง 38 ราย (ร้อยละ 53.52) และโรคเบาหวาน 26 ราย (ร้อยละ 36.62) โดยในผู้ป่วยสูงอายุมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของ CHA_2DS_2VASc 5.00 (4.00-6.00) คะแนน และ HAS-BLED 2.00 (1.00-3.00) คะแนนมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของ CHA_2DS_2VASc 3.00 (1.00-3.00) คะแนน และ HAS-BLED 1.00 (0.00-1.00) คะแนน

กลุ่มยาที่ได้รับร่วม 3 อันดับแรกในผู้ป่วยสูงอายุ ได้แก่ proton pump inhibitors (PPIs) 272 ราย (ร้อยละ 65.86) antiplatelets 105 ราย (ร้อยละ 25.42) และ antiarrhythmic 83 ราย (ร้อยละ 20.10) และในผู้ป่วยอายุน้อย ได้แก่ proton pump inhibitors (PPIs) 29 ราย (ร้อยละ 40.85) antiarrhythmic 24 ราย (ร้อยละ 33.80) และ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 14 ราย (ร้อยละ 19.72)

ตารางที่ 21 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

ข้อมูลทั่วไป	**ผู้ป่วยสูงอายุ (N=413), n (%)**	**ผู้ป่วยอายุน้อย (N=71), n (%)**	***p*-value**
อายุ (Median (IQR), ปี)	75.00 (68.00-81.00)	54.00 (51.00-58.00)	<0.001*
เพศหญิง	204 (49.39)	22 (30.99)	0.004*
น้ำหนักตัว (Median (IQR), kg)	64.00 (55.00-73.00)	77.00 (67.90-84.50)	<0.001*
BMI (Median (IQR), kg/m^2)	24.35 (22.03-26.81)	27.38 (24.69-29.59)	<0.001*
ประวัติการสูบบุหรี่	28 (8.95)	13 (27.66)	<0.001*
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	10 (3.69)	4 (9.09)	0.116
ค่าทางห้องปฏิบัติการ			
Scr (Median (IQR), mg/dL)	1.00 (0.82-1.20)	1.01 (0.90-1.23)	0.325
CrCl (Median (IQR), mL/min)	52.65 (40.43-67.12)	84.85 (70.70-100.44)	<0.001*
Hb (Median (IQR), g/dL)	12.60 (11.40-13.80)	14.35 (12.90-15.15)	<0.001*
Platelet count (Median (IQR), เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร)	217,000 (180,000-257,000)	228,500 (176,000-283,000)	0.293
TT (Median (IQR), วินาที)	100.00 (52.97-100.00)	78.95 (25.63-100.00)	0.429
TT ratio (Median (IQR))	6.00 (4.10-6.00)	5.07 (1.86-6.00)	0.102
โรค/ภาวะร่วม			
โรคหัวใจล้มเหลว	121 (29.30)	22 (30.99)	0.773
โรคความดันโลหิตสูง	384 (92.98)	60 (84.51)	0.017*
โรคเบาหวาน	174 (42.13)	26 (36.62)	0.384
โรคหลอดเลือดหัวใจ	108 (26.15)	8 (11.27)	0.007*
โรคไขมันในเลือดสูง	296 (71.67)	38 (53.52)	0.002*
ภาวะโลหิตจาง	193 (48.61)	13 (20.00)	<0.001*

หมายเหตุ: วิเคราะห์ข้อมูล Mann-Whitney U test (ตัวเลข), Chi-square test หรือ Fisher's Exact test (กลุ่ม), * = *p*-value <0.05

คำย่อ: n = จำนวน (ราย), N = จำนวนทั้งหมด (ราย), IQR = interquartile range, kg = กิโลกรัม, BMI = ดัชนีมวลกาย, kg/m^2 = กิโลกรัม/ตารางเมตร, Scr = serum creatinine, mg/dL = มิลลิกรัม/เดซิลิตร, CrCl = creatinine clearance, mL/min = มิลลิลิตร/นาที, Hb = hemoglobin, g/dL = กรัม/เดซิลิตร, TT = thrombin time

ตารางที่ 21 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	**ผู้ป่วยสูงอายุ (N=413), n (%)**	**ผู้ป่วยอายุน้อย (N=71), n (%)**	***p*-value**
ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง/ลิ่มเลือดอุดตัน	170 (41.16)	21 (29.58)	0.065
ประวัติภาวะเลือดออก	99 (23.97)	4 (5.63)	<0.001*
ประวัติ antiplatelets/anticoagulants	313 (75.79)	53 (74.65)	0.836
CHA_2DS_2VASc (Median (IQR), คะแนน)	5.00 (4.00-6.00)	3.00 (1.00-3.00)	<0.001*
HAS-BLED (Median (IQR), คะแนน)	2.00 (1.00-3.00)	1.00 (0.00-1.00)	<0.001*
ยาที่ได้รับร่วม			
1. Proton pump inhibitors	272 (65.86)	29 (40.85)	<0.001*
2. Anti-seizure medications	21 (5.08)	2 (2.82)	0.555
- Carbamazepine	1 (0.24)	0 (0)	1.000
- Phenytoin	4 (0.97)	1 (1.41)	0.549
- Valproic acid	9 (2.18)	1 (1.41)	1.000
- Levetiracetam	12 (2.91)	1 (1.41)	0.703
2. Rifampicin	3 (0.73)	1 (1.41)	0.471
3. Antiplatelets	105 (25.42)	10 (14.1)	0.038*
- Aspirin	79 (19.13)	9 (12.68)	0.193
- Clopidogrel	35 (8.47)	3 (4.23)	0.337
- Ticagrelor	2 (0.48)	0 (0)	1.000
- Cilostazol	7 (1.69)	0 (0)	0.601
- Ticlopidine	1 (0.24)	0 (0)	1.000
4. SSRIs/SNRIs	20 (4.84)	2 (2.82)	0.756
- Fluoxetine	1 (0.24)	1 (1.41)	0.272
- Sertraline	10 (2.42)	1 (1.41)	1.000
- Escitalopram	6 (1.45)	0 (0)	0.599

หมายเหตุ: วิเคราะห์ข้อมูล Mann-Whitney U test (ตัวเลข), Chi-square test หรือ Fisher's Exact test (กลุ่ม), * = *p*-value <0.05

คำย่อ: n = จำนวน (ราย), N = จำนวนทั้งหมด (ราย), IQR = interquartile range

ตารางที่ 21 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	**ผู้ป่วยสูงอายุ (N=413), n (%)**	**ผู้ป่วยอายุน้อย (N=71), n (%)**	***p*-value**
- Duloxetine	2 (0.48)	0 (0)	1.000
- Venlafaxine	1 (0.24)	0 (0)	1.000
5. NSAIDs	73 (17.68)	14 (19.72)	0.679
6. Steroids	18 (4.36)	3 (4.23)	1.000
- Prednisolone	16 (3.87)	3 (4.23)	0.749
- Fludrocortisone	2 (0.48)	0 (0)	1.000
7. Antiarrhythmic drugs	83 (20.10)	24 (33.80)	0.010*
- Amiodarone	42 (10.17)	15 (21.13)	0.008*
- Dronedarone	1 (0.24)	0 (0)	1.000
- Digoxin	55 (13.32)	14 (19.72)	0.154
8. Non-dihydropyridine CCBs	20 (4.84)	0 (0)	0.056
- Verapamil	4 (0.97)	0 (0)	1.000
- Diltiazem	16 (3.87)	0 (0)	0.145
9. Macrolide	26 (6.30)	3 (4.23)	0.786
- Clarithromycin	7 (1.69)	1 (1.41)	1.000
- Azithromycin	19 (4.60)	2 (2.82)	0.753
10. สมุนไพร	36 (17.56)	1 (3.70)	0.090
- ขมิ้นชัน	20 (9.76)	0 (0)	0.141
- ฟ้าทะลายโจร	1 (0.49)	0 (0)	1.000
- แปะก๊วย	1 (0.49)	0 (0)	1.000
- กัญชา	4 (1.95)	0 (0)	1.000
- ถั่งเช่า	2 (0.98)	1 (3.70)	0.311
- อื่นๆ	12 (5.85)	0 (0)	0.369
ระยะเวลาที่ติดตาม (Median (IQR), ปี)	1.80 (0.72-2.00)	2.00 (0.93-2.00)	0.383

หมายเหตุ: วิเคราะห์ข้อมูล Chi-square test หรือ Fisher's Exact test (กลุ่ม), * = *p*-value <0.05

คำย่อ: n = จำนวน (ราย), N = จำนวนทั้งหมด (ราย), IQR = interquartile range,

NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs, CCB = calcium channel blocker

4.3 ประสิทธิผลของยา dabigatran

จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ทั้งหมด 476 ราย พบว่า ผู้ป่วยเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 17 ราย (อุบัติการณ์ (IR) 2.51/100 คน-ปี) ในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 2.97/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.089) ทั้งยา dabigatran น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัม (IR 2.55/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.337) และยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (IR 4.97/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.318) แสดงรายละเอียดตารางที่ 22

ตารางที่ 22 ประสิทธิผลและความปลอดภัยของผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

ประสิทธิผลและความปลอดภัย	**ผู้ป่วยสูงอายุ**		**ผู้ป่วยอายุน้อย**		**ผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อย**	
	n/N	**IR**	**n/N**	**IR**	**OR (95% CI)**	***p*-value**
ประสิทธิผล						
โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	17/405	2.97	0/71	0	-	0.089
- ≤110 มิลลิกรัม	12/335	2.55	0/41	0	-	0.337
- 150 มิลลิกรัม	5/70	4.97	0/30	0	-	0.318
ความปลอดภัย						
ภาวะเลือดออก	78/413	14.35	6/71	6.00	2.52 (1.06-6.03)	0.032*
- ≤110 มิลลิกรัม	63/343	14.10	2/41	3.55	4.39 (1.03-18.65)	0.027*
- 150 มิลลิกรัม	15/70	15.51	4/30	9.18	1.77 (0.54-5.87)	0.415
1. ภาวะเลือดออกรุนแรง	29/413	5.05	2/71	1.93	2.61 (0.61-11.17)	0.291
- ≤110 มิลลิกรัม	25/343	5.32	1/41	1.77	3.15 (0.42-23.84)	0.338
- 150 มิลลิกรัม	4/70	3.84	1/30	2.11	1.76 (0.19-16.42)	1.000
1.1 บริเวณทางเดินอาหาร	23/413	3.99	0/71	0	-	0.035*
- ≤110 มิลลิกรัม	20/343	4.23	0/41	0	-	0.148
- 150 มิลลิกรัม	3/70	2.88	0/30	0	-	0.552
2. ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง	49/413	8.88	4/71	3.94	2.26 (0.79-6.46)	0.150
- ≤110 มิลลิกรัม	38/343	8.34	1/41	1.77	4.98 (0.67-37.30)	0.101
- 150 มิลลิกรัม	11/70	11.44	3/30	6.64	1.68 (0.43-6.51)	0.544

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วย Chi-square test หรือ Fisher's Exact test, * = *p*-value <0.05

คำย่อ: n = จำนวน (ราย), N = จำนวนทั้งหมด (ราย), OR = odds ratio,

95% CI = 95% confidence interval, IR = incidence rate (/100 คน-ปี)

ตารางที่ 23 ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วหลังปรับลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย

ประสิทธิผลและความปลอดภัย	**ผู้ป่วยสูงอายุ**	**ผู้ป่วยอายุน้อย**	**ผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อย**	
	POM (ร้อยละ)	**POM (ร้อยละ)**	**ATE (95% CI)**	***p*-value**
ประสิทธิผล				
โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	3.97	0	3.97 (2.10-5.83)	<0.001*
ความปลอดภัย				
ภาวะเลือดออก	18.36	8.29	10.07 (9.02-20.33)	0.041*
ภาวะเลือดออกรุนแรง	6.16	3.44	2.72 (1.62-8.42)	0.035*
ภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร	4.83	0	4.83 (2.86-6.81)	<0.001*
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง	11.46	4.70	6.76 (1.34-12.19)	0.015*

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วย treatment effect model, * = *p*-value <0.05

คำย่อ: POM = potential-outcome means, ATE = average treatment effect,

95% CI = 95% confidence interval

เมื่อทำการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ และ CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน แล้วทำการวิเคราะห์ด้วย treatment effect model พบว่า โรคหลอดเลือดหัวใจ และ CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ร้อยละ 3.97 และ 0 ตามลำดับ, average treatment effect (ATE) 3.97, 95% CI 2.10-5.83, *p*-value <0.001] แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 23

จากอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน จำแนกตามประเภทของโรค ได้แก่

1. ผู้ป่วยเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน 12 ราย (IR 1.75/100 คน-ปี) โดยในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 2.07/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.228)

2. ผู้ป่วยเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันชั่วคราว 5 ราย (IR 0.73/100 คน-ปี) โดยในผู้สูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 0.86/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 1.000)

สำหรับผลการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันปฐมภูมิและทุติยภูมิในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 24 ดังนี้

1. ผู้ป่วยเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันครั้งแรก 2 ราย (IR 0.48/100 คน-ปี) โดยในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 0.58/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 1.000) ซึ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมเกิดไม่แตกต่าง (IR 0.77/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 1.000) แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัม เนื่องจากข้อจำกัดของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันครั้งแรกน้อย จึงไม่สามารถวิเคราะห์ treatment effect model ในการปรับพื้นฐานความแตกต่างของผู้ป่วยได้ เพราะไม่ผ่านสมมติฐาน conditional independent assumption

2. ผู้ป่วยเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันกลับเป็นซ้ำ 15 ราย (IR 5.79/100 คน-ปี) โดยในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 6.62/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.381) ทั้งยา dabigatran น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัม (IR 5.44/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 1.000) และยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (IR 11.68/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.641) และเมื่อทำการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วยได้แก่ น้ำหนักตัว และโรคไขมันในเลือดสูง แล้วทำการวิเคราะห์ด้วย treatment effect model พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.73 และ 0 ตามลำดับ, ATE 3.73, 95% CI 1.67-5.79, *p*-value <0.001)

ตารางที่ 24 การป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันปฐมภูมิ (primary prevention) และทุติยภูมิ (secondary prevention) ของผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	**ผู้ป่วยสูงอายุ**		**ผู้ป่วยอายุน้อย**		**ผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อย**	
	n/N	**IR**	**n/N**	**IR**	**OR (95% CI)**	***p*-value**
1. เกิดครั้งแรก (primary)	2/236	0.58	0/50	0	-	1.000
- ≤110 มิลลิกรัม	2/200	0.77	0/31	0	-	1.000
- 150 มิลลิกรัม	0/36	0	0/19	0	-	-
2. กลับเป็นซ้ำ (secondary)	15/169	6.62	0/21	0	-	0.381
- ≤110 มิลลิกรัม	10/135	5.44	0/10	0	-	1.000
- 150 มิลลิกรัม	5/34	11.68	0/11	0	-	0.313

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วย Chi-square test หรือ Fisher's Exact test, * = *p*-value <0.05

คำย่อ: n = จำนวน (ราย), N = จำนวนทั้งหมด (ราย), IR = incidence rate (/100 คน-ปี), OR = odds ratio, 95% CI = 95% confidence interval

เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลของยา dabigatran แต่ละโรงพยาบาลพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสินเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (*p*-value 0.141 และ *p*-value 1.000 ตามลำดับ) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 25

ตารางที่ 25 ประสิทธิผลและความปลอดภัยของผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลตากสิน

ประสิทธิผลและความปลอดภัย	**ผู้ป่วยสูงอายุ**		**ผู้ป่วยอายุน้อย**		**ผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อย**	
	n/N	**IR**	**n/N**	**IR**	**OR (95% CI)**	***p*-value**
ประสิทธิผล: โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน						
รพ.พระมงกุฎเกล้า	15/295	3.50	0/55	0	-	0.141
รพ.ตากสิน	2/110	1.42	0/16	0	-	1.000
ความปลอดภัย: ภาวะเลือดออก						
รพ.พระมงกุฎเกล้า	54/297	13.33	4/55	5.25	2.83 (0.98-8.17)	0.048*
รพ.ตากสิน	24/116	17.32	2/14	8.45	1.83 (0.39-8.59)	0.737
1. ภาวะเลือดออกรุนแรง						
รพ.พระมงกุฎเกล้า	17/297	3.96	1/55	1.25	3.28 (0.43-25.16)	0.328
รพ.ตากสิน	12/116	8.29	1/16	4.22	1.73 (0.21-14.28)	1.000
1.1 บริเวณทางเดินอาหาร						
รพ.พระมงกุฎเกล้า	14/297	3.25	0/55	0	-	0.139
รพ.ตากสิน	9/116	6.20	0/16	0	-	0.599
2. ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง						
รพ.พระมงกุฎเกล้า	37/297	8.97	3/55	8.62	2.47 (0.73-8.30)	0.167
รพ.ตากสิน	12/116	3.93	1/16	3.95	1.73 (0.21-14.28)	1.000

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วย Chi-square test หรือ Fisher's Exact test, * = *p*-value <0.05
คำย่อ: n = จำนวน (ราย), N = จำนวนทั้งหมด (ราย), IR = incidence rate (/100 คน-ปี),
OR = odds ratio, 95% CI = 95% confidence interval, รพ. = โรงพยาบาล

4.4 ความปลอดภัยของยา dabigatran

จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ทั้งหมด 484 ราย พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก 84 ราย (IR 13.05/100 คน-ปี) ซึ่งเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 31 ราย (IR 4.57/100 คน-

ปี) และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง 53 ราย (IR 8.11/100 คน-ปี) โดยภาวะเลือดออกรุนแรงส่วนใหญ่เกิดภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร 23 ราย (IR 3.37/100 คน-ปี) ในผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IR 14.35/100 คน-ปี, IR 6.00/100 คน-ปี, OR 2.52, 95% CI 1.06-6.03, *p*-value 0.032) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 20 เมื่อทำการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ creatinine clearance น้อยกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที ภาวะโลหิตจาง และประวัติภาวะเลือดออก แล้วทำการวิเคราะห์ด้วย treatment effect model พบว่า พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.36 และ 8.29 ตามลำดับ, ATE 10.07, 95% CI 9.02-20.33, *p*-value 0.041) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 23

ผลของภาวะเลือดออกจำแนกตามความรุนแรงได้ดังนี้

1) ภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 5.05/100 คน-ปี, IR 1.93/100 คน-ปี, OR 2.61, 95% CI 0.61-11.17, *p*-value 0.291) เมื่อทำการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนักตัว และประวัติภาวะเลือดออก แล้วทำการวิเคราะห์ด้วย treatment effect model พบว่า พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 6.16 และ 3.44 ตามลำดับ, ATE 2.72, 95% CI 1.62-8.42, *p*-value 0.035) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 23

สำหรับภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารในผู้ป่วยสูงอายุเกิดมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IR 3.99/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.035) เมื่อทำการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที และประวัติภาวะเลือดออก แล้วทำการวิเคราะห์ด้วย treatment effect model พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 4.83 และ 0 ตามลำดับ, ATE 4.83, 95% CI 2.86-6.81, *p*-value <0.001) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 23

2) ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างผู้ป่วยอายุน้อย (IR 8.88/100 คน-ปี, IR 3.94/100 คน-ปี, OR 2.26, 95% CI 0.79-6.46, *p*-value 0.150) เมื่อทำการปรับคุณลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ได้แก่ ประวัติภาวะเลือดออก แล้วทำการวิเคราะห์ด้วย treatment effect model พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 11.46 และ 4.70 ตามลำดับ, ATE 6.76, 95% CI 1.34-12.19, *p*-value <0.001) แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 23

ผลความปลอดภัยตามขนาดยา dabigatran แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 22 ดังนี้

1) ยา dabigatran น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมในผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IR 14.10/100 คน-ปี, IR 3.55/100 คน-ปี, OR 4.39, 95% CI 1.03-18.65, *p*-value 0.027) โดยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 5.32/100 คน-ปี, IR 1.77/100 คน-ปี, OR 3.15, 95% CI 0.42-23.84, *p*-value 0.338) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดเป็นภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาในผู้ป่วยสูงอายุรมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IR 3.99/100 คน-ปี, 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.035) แต่เกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงไม่แตกต่างผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IR 8.34/100 คน-ปี, 1.77/100 คน-ปี, OR 4.98, 95% CI 0.67-37.30, *p*-value 0.101)

2) ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมในผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (IR 15.51/100 คน-ปี, IR 9.18/100 คน-ปี, OR 1.77, 95% CI 0.54-5.87, *p*-value 0.415) ทั้งภาวะเลือดออกรุนแรง และภาวะเลือดออกไม่รุนแรงไม่แตกต่างกัน (IR 3.84/100 คน-ปี, IR 2.11/100 คน-ปี, OR 1.76, 95% CI 0.19-16.42, *p*-value 1.000 และ IR 11.44/100 คน-ปี, IR 6.64/100 คน-ปี, OR 1.68, 95% CI 0.43-6.51, *p*-value 0.544 ตามลำดับ) รวมถึงภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร (IR 3.99/100 คน-ปี, IR 0/100 คน-ปี, *p*-value 0.035)

ผลการวิเคราะห์ความปลอดภัยของยา dabigatran แต่ละโรงพยาบาล แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 25 ดังนี้

1) จากข้อมูลโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 2.83, 95%CI 0.98-8.17, *p*-value 0.048) โดยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง และภาวะเลือดออกไม่รุนแรงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (OR 3.28, 95%CI 0.43-25.16, *p*-value 0.328 และ OR 2.47, 95%CI 0.73-8.30, *p*-value 0.167 ตามลำดับ) รวมถึงภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารเกิดไม่แตกต่าง (*p*-value 0.139)

2) จากข้อมูลโรงพยาบาลตากสินพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (OR 1.83, 95%CI 0.39-8.59, *p*-value 0.737) ทั้งภาวะเลือดออกรุนแรง (OR 1.73, 95%CI 0.21-14.28, *p*-value 1.000) และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (OR 1.73, 95%CI 0.21-14.28, *p*-value 1.000) รวมถึงภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร (*p*-value 0.599)

4.5 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

การศึกษานี้วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran จำนวน 405 ราย โดยใช้วิธี logistic regression ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่นำมาวิเคราะห์ 9 ปัจจัย ได้แก่ 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี 2) น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม 3) creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที 4) ยากลุ่ม PPIs 5) ยากันชัก (ASMs) ที่มีฤทธิ์ P-gp

inducers 6) ยา rifampicin 7) ยา dabigatran น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง 8) CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน 9) ประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 26

เมื่อทดสอบปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว (univariate analysis) พบว่า การได้รับร่วมกับยากันชักที่มีฤทธิ์ P-gp inducers มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าไม่ได้รับร่วมกับยากันชักประมาณ 5.33 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.38-20.55, *p*-valve 0.034) CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนนมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่า CHA_2DS_2VASc น้อยกว่า 5 คะแนนประมาณ 2.78 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.89-8.69, *p*-valve 0.082) และการมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันประมาณ 11.40 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 2.57-50.53, *p*-valve <0.001) แต่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที ยากลุ่ม PPIs ยา rifampicin และยา dabigatran น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัม ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (unadjusted OR 1.04 (95%CI 0.36-3.02, *p*-valve 1.000), 1.71 (95%CI 0.64-4.54, *p*-valve 0.276), 1.82 (95%CI 0.39-8.37, *p*-valve 0.341), 0.59 (95%CI 0.22-1.57, *p*-valve 0.290), 12.06 (95%CI 1.04-140.06, *p*-valve 0.121) และ 0.48 (95%CI 0.17-1.42, *p*-valve 0.177) ตามลำดับ)

เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวที่มีแนวโน้มเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran มาทดสอบโดยวิธีการวิเคราะห์หลายตัวแปรร่วม (multivariate analysis) ซึ่งได้นำการปรับเพิ่มขนาดยา dabigatran ที่มีผลลดโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมาวิเคราะห์ร่วมด้วย พบว่า การมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันประมาณ 11.24 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 2.12-59.54, *p*-valve 0.004) แต่ยากันชักที่มีฤทธิ์ P-gp inducers และ CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (adjusted OR 3.23 (95%CI 0.77-13.48, *p*-valve 0.108) และ 0.72 (95%CI 0.19-2.78, *p*-valve 0.630) ตามลำดับ) จากการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงข้างต้นทำให้ทราบว่า อายุไม่มีผลต่อปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

ตารางที่ 26 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันของผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Unadjusted OR (95% CI)	***p*-value**	**Adjusted OR (95% CI)**	***p*-value**
อายุ ≥80 ปี	1.04 (0.36-3.02)	1.000	-	-
น้ำหนัก <60 กิโลกรัม	1.71 (0.64-4.54)	0.276	-	-
CrCl <30 มิลลิลิตร/นาที	1.82 (0.39-8.37)	0.341	-	-
PPIs	0.59 (0.22-1.57)	0.290	-	-
ASMs ที่มีฤทธิ์ P-gp inducers	5.33 (1.38-20.55)	0.034**	3.23 (0.77-13.48)	0.108
Rifampicin	12.06 (1.04-140.06)	0.121	-	-
Dabigatran ≤110 mg	0.48 (0.17-1.42)	0.177	-	-
CHA_2DS_2VASc ≥5 คะแนน	2.78 (0.89-8.69)	0.082**	0.72 (0.19-2.78)	0.630
ประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน	11.40 (2.57-50.53)	<0.001**	11.24 (2.12-59.54)	0.004*
การปรับเพิ่มขนาดยา dabigatran	1.85 (0.67-5.11)	0.322	1.79 (0.58-5.47)	0.309

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วย Logistic regression, ** = *p*-value <0.1 (univariate),
* = *p*-value <0.05 (multivariate)
คำย่อ: OR = Odds ratio, 95% CI = 95% confidence interval, mg = มิลลิกรัม,
CrCl = creatinine clearance, PPIs = proton pump inhibitors,
ASMs = anti-seizure medications

4.6 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

การศึกษานี้ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran จำนวน 413 ราย โดยใช้วิธีวิเคราะห์ logistic regression ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่นำมาวิเคราะห์ 11 ปัจจัย ได้แก่ 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี 2) น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม 3) creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที 4) ยาต้านเกล็ดเลือด (Antiplatelets) 5) ยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs 6) ยากลุ่ม NSAIDs 7) ยาหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors 8) ยากลุ่ม non-

DHB CCBs 9) ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง 10) HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน 11) ประวัติภาวะเลือดออก แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 27

เมื่อทดสอบปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ด้วย univariate analysis พบว่า อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าอายุน้อยกว่า 80 ปีประมาณ 1.77 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.06-2.96, *p*-valve 0.028) น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัมมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัมประมาณ 1.71 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.03-2.83, *p*-valve 0.035) creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาทีมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตร/นาทีประมาณ 2.10 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.98-4.51, *p*-valve 0.051) HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า HAS-BLED น้อยกว่า 3 คะแนนประมาณ 1.75 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.06-2.88, *p*-valve 0.027) และการมีประวัติภาวะเลือดออกมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าไม่มีประวัติภาวะเลือดออกประมาณ 3.70 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 2.19-6.24, *p*-valve <0.001) แต่การได้รับร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs มีโอกาสเปลี่ยนแปลงการเกิดภาวะเลือดออกเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs ประมาณ 0.52 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.22-1.15, *p*-valve 0.097) และการได้รับร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด ยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs ยาหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ยากลุ่ม non-DHB CCBs และยา dabigatran 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (unadjusted OR 0.61 (95%CI 0.32-1.13, *p*-valve 0.113), 0.85 (95%CI 0.24-3.02, *p*-valve 1.000), 0.88 (95%CI 0.48-1.61, *p*-valve 0.678), 1.08 (95%CI 0.35-3.32, *p*-valve 0.778) และ 0.86 (95%CI 0.44-1.55, *p*-valve 0.551) ตามลำดับ)

เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวที่มีแนวโน้มเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran มาทดสอบโดยวิธี multivariate analysis ซึ่งได้นำการปรับลดขนาดยา dabigatran ที่มีผลลดโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมาวิเคราะห์ร่วมด้วย พบว่า การมีประวัติภาวะเลือดออกมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าไม่มีประวัติภาวะเลือดออกประมาณ 3.47 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 2.00-6.01, *p*-valve <0.001) แต่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที และ HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR 1.43 (95%CI 0.80-2.54, *p*-valve 0.227), 1.52

(95%CI 0.87-2.67, *p*-valve 0.142), 1.14 (95%CI 0.41-3.17, *p*-valve 0.806) และ 1.31 (95%CI 0.76-2.27, *p*-valve 0.337) ตามลำดับ) จากการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงข้างต้นทำให้ทราบว่าอายุไม่มีผลต่อปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

ตารางที่ 27 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกของผู้ป่วยสูงอายุโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ได้รับยา dabigatran

ปัจจัยเสี่ยงภาวะเลือดออก	**Univariate analysis**		**Multivariate analysis**	
	Unadjusted OR (95% CI)	***p*-value**	**Adjusted OR (95% CI)**	***p*-value**
อายุ ≥80 ปี	1.77 (1.06-2.96)	0.028**	1.43 (0.80-2.54)	0.227
น้ำหนัก <60 กิโลกรัม	1.71 (1.03-2.83)	0.035**	1.52 (0.87-2.67)	0.142
CrCl <30 มิลลิลิตร/นาที	2.10 (0.98-4.51)	0.051**	1.14 (0.41-3.17)	0.806
Antiplatelets	0.61 (0.32-1.13)	0.113	-	-
SSRIs/SNRIs	0.85 (0.24-3.02)	1.000	-	-
NSAIDs	0.52 (0.22-1.15)	0.097**	-	-
Antiarrhythmic drugs ที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors	0.88 (0.48-1.61)	0.678	-	-
non-DHB CCBs	1.08 (0.35-3.32)	0.778	-	-
Dabigatran 150 mg	0.86 (0.44-1.55)	0.551	-	-
HAS-BLED ≥3 คะแนน	1.75 (1.06-2.88)	0.027**	1.31 (0.76-2.27)	0.337
ประวัติภาวะเลือดออก	3.70 (2.19-6.24)	<0.001**	3.47 (2.00-6.01)	<0.001*
การปรับลดขนาดยา dabigatran	0.49 (0.21-1.12)	0.085	0.92 (0.31-2.74)	0.881

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วย Logistic regression, ** = *p*-value <0.1 (univariate),

* = *p*-value <0.05 (multivariate)

คำย่อ: OR = Odds ratio, 95% CI = 95% confidence interval, mg = มิลลิกรัม,

CrCl = creatinine clearance, SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors,

SNRIs = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors,

NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs,

non-DHB CCBs = non-dihydropyridine calcium channel blockers

บทที่ 5
สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่วัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้วในสถานการณ์จริง และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้วเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value <0.001) และเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.041)

ปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran คือ การมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน (*p*-value 0.004) สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran คือ การมีประวัติภาวะเลือดออก (*p*-value <0.001)

ดังนั้นผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ยา dabigatran เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจสั่นพลิ้วควรได้รับการติดตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน

5.2 อภิปรายผล

ยา dabigatran เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทยสำหรับข้อบ่งใช้โรคหัวใจสั่นพลิ้วเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน[29] โดยผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ยา dabigatran ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย[11] เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมีค่าการทำงานของไตที่ลดลง มีโรคประจำตัวหลายโรคทำให้ได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา dabigatran ได้[12] การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ศึกษาในสถานการณ์จริงเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว รวมถึงศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุ ในมุมมองของผลการศึกษาอาจแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า เนื่องด้วยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อย โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้

5.2.1 ประสิทธิผลของยา dabigatran

จากผลการศึกษาของยา dabigatran ของการศึกษานี้พบว่า ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 2.97/100 คน-ปี (2.55/100 คน-ปีและ 4.97/100 คน-ปีในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมตามลำดับ) ซึ่งผลใกล้เคียงกับการศึกษาผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ในอดีตและวัดผลจากอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ได้แก่ การศึกษาของ Graham และคณะ[34]พบ 1.13/100 คน-ปีในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี การศึกษาของ Chan และคณะ[36]พบอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่า 24 ชั่วโมง 1.4/100 คน-ปีในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีที่ และการศึกษาของ Lai และคณะ[38]พบ 4.86/100 คน-ปีในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 85 ปี และผลใกล้เคียงกับการศึกษาที่วัดผลจากอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน ได้แก่ การศึกษาหลักที่ชื่อว่า RE-LY study[11]พบว่า 1.89/100 คน-ปี และ 1.43/100 คน-ปีในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีที่ได้รับยา dabigatran 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมตามลำดับ การศึกษาของ Erez และคณะ[14]พบร้อยละ 2.5 ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัม และการศึกษาของ Lip และคณะ[45]พบ 2.60/100 คน-ปีในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีที่มีค่า frail score 0.20 แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Yap และคณะ[37]ที่ไม่พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี โดยผลไม่สอดคล้องเนื่องจากในการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนผู้ป่วยและระยะเวลาในการติดตามน้อยกว่าการศึกษาครั้งนี้ นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้าข้างต้น ผู้ป่วยสูงอายุในแต่ละการศึกษาต่างกับการศึกษาในครั้งนี้ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีตามสหประชาชาติ[20] และจากคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยสูงอายุในการศึกษานี้มีมัธยฐานของ CHA_2DS_2VASc 5 คะแนน ซึ่งผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดและมี CHA_2DS_2VASc 5 คะแนนเกิดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 7.2/100 คน-ปี[46] จะเห็นได้ว่ายา dabigatran มีประสิทธิผลในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ประสิทธิผลของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุของการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตของ Avgil-Tsadok และคณะ[13] ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย นอกจากนี้จาก RE-LY study[11] และการศึกษาของ Erez และคณะ[14] ยังพบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับยาดังกล่าวเช่นกัน ซึ่งทั้ง 3 การศึกษาก่อนหน้านี้เป็นการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างยา dabigatran กับยา warfarin จึงแตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้ที่ศึกษาเฉพาะยา

dabigatran เปรียบเทียบผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับยาดังกล่าว และผู้ป่วยสูงอายุทั้ง 3 การศึกษามีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีตามนิยาม guideline NOACs[4] ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้ที่ใช้นิยามผู้สูงอายุตามสหประชาชาติ[20] ถึงแม้ว่าการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี treatment effect model แต่ผู้ป่วยสูงอายุส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value <0.001) ประกอบกับในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมีอายุมากกว่า จึงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย แต่เนื่องด้วยในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อย โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ ประกอบกับการศึกษารวบรวมประสิทธิผลด้านการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันจากทุก ๆ สาเหตุ ไม่ว่าจะเป็นสาเหตุจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis), ลิ่มเลือดหัวใจอุดตัน (cardioembolic) หรือ โรคหลอดเลือดขนาดเล็ก (small vessel disease)[47] ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันครั้งนั้น อาจมีสาเหตุมาจาก non-cardioembolic ซึ่งยา dabigatran อาจไม่ได้มีประสิทธิภาพกับสาเหตุดังกล่าวได้

ผลการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันปฐมภูมิของการศึกษานี้พบว่า ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันครั้งแรก 0.58/100 คน-ปี (0.77/100 คน-ปีและ 0/100 คน-ปีในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมตามลำดับ) และในผู้ป่วยสูงอายุเกิดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย (*p*-value 1.000) ซึ่งผลใกล้เคียงกับ RE-LY study[11]ที่พบว่า ผู้ป่วยอายุเฉลี่ยเป็นผู้สูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมเกิดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันครั้งแรก 1.33/100 คน-ปี และ 0.87/100 คน-ปีตามลำดับ และการศึกษาของ Lip และคณะ[35]ที่พบว่า ผู้ป่วยอายุเฉลี่ยเป็นผู้สูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันครั้งแรก 1.13/100 คน-ปี แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันปฐมภูมิของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย

ผลการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันทุติยภูมิของการศึกษานี้พบว่า ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันกลับเป็นซ้ำ 6.62/100 คน-ปี (5.44/100 คน-ปีและ 11.68/100 คน-ปีในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมตามลำดับ) และในผู้ป่วยสูงอายุเกิดมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value <0.001) ซึ่งผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Lip และคณะ[35]ที่พบว่า ผู้ป่วยอายุเฉลี่ยเป็นผู้สูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันกลับเป็นซ้ำ 4.35/100 คน-ปี แต่ให้ผลที่แตกต่างกับ RE-LY study[11]ที่พบว่า ผู้ป่วยอายุเฉลี่ยเป็นผู้สูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมเกิดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันกลับเป็นซ้ำ 2.32/100 คน-ปี และ 2.07/100 คน-ปีตามลำดับ โดยผลไม่สอดคล้องเนื่องจาก

การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาแบบทดลองที่มีการคัดผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที ประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันภายใน 6 เดือน และประวัติโรคหลอดเลือดสมองภายใน 14 วันออกจากการศึกษา ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้คัดผู้ป่วยเหล่านี้ออกจากการศึกษาจึงทำให้เพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มากกว่าการศึกษาดังกล่าว นอกจากนี้ยังไม่ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันทุติยภูมิของยา dabigatran ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อย

5.2.2 ความปลอดภัยของยา dabigatran

ความปลอดภัยของยา dabigatran ของการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุเกิดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออก 14.35/100 คน-ปี ภาวะเลือดออกรุนแรง 5.05/100 คน-ปี และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง 8.88/100 คน-ปี โดยผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ในอดีต ซึ่งประเมินเฉพาะอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรง ได้แก่ RE-LY study[11]พบ 4.43/100 คน-ปี และ 5.10/100 คน-ปี (dabigatran 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมตามลำดับ) การศึกษาของ Graham และคณะ[34]พบ 4.27/100 คน-ปี และการศึกษาของ Lip และคณะ[45]พบ 7.07/100 คน-ปี แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Yap และคณะ[37]พบเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงร้อยละ 1 แต่ไม่พบภาวะเลือดออกไม่รุนแรง และการศึกษาของ Erez และคณะ[14] ไม่พบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง อาจเนื่องจากทั้ง 2 การศึกษาดังกล่าวมีจำนวนผู้ป่วยร้อยกว่า และระยะเวลาการติดตามผลการใช้ยาน้อยกว่า รวมถึงมีการคัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกน้อยเข้ามาในการศึกษา ได้แก่ คะแนน HAS-BLED น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 และอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) มากกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที รวมถึงการศึกษาดังกล่าวมีการคัดผู้ป่วยที่มีอันตรกิริยากับยา dabigatran ได้แก่ ยาที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ออกจากการศึกษา จึงอาจเป็นส่งต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่น้อยกว่าการศึกษาในครั้งนี้ และจากคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยสูงอายุในการศึกษานี้มีมัธยฐานของ HAS-BLED 2 คะแนน ซึ่งผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดและมี HAS-BLED 2 คะแนนเกิดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรง 3.6/100 คน-ปี[46] จะเห็นได้ว่ายา dabigatran มีความปลอดภัยในผู้ป่วยสูงอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

สำหรับภาวะเลือดออกรุนแรงที่พบมากในการศึกษานี้ คือ อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารพบในผู้ป่วยสูงอายุ 3.99/100 คน-ปี ซึ่งผลใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า ได้แก่ RE-LY study[11] พบ 2.19/100 คน-ปี และ 2.80/100 คน-ปี (dabigatran 110 มิลลิกรัมและ 150 มิลลิกรัมตามลำดับ) การศึกษาของ Graham และคณะ[34]พบ 3.42/100 คน-ปี การศึกษาของ Lip และคณะ[45]พบ 4.29/100 คน-ปี และการศึกษาของ Lai และคณะ[38]พบ 5.97 คน-ปี แต่การศึกษาของ Yap และคณะ[37]ไม่พบภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร

การศึกษาครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งภาวะเลือดออกรุนแรง และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง รวมถึงภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร แม้ว่าผู้ป่วยสูงอายุจะได้รับการปรับขนาดยา dabigatran ตามเกณฑ์ ESC ในปีพ.ศ. 2564[1]แล้ว โดยผลสอดคล้องกับการศึกษา RE-LY study[11] และการศึกษาของ Avgil-Tsadok และคณะ[13]ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran เกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Erez และคณะ[14]พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย อาจเนื่องจากการศึกษาดังกล่าวมีการคัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกน้อยเข้ามาในการศึกษา ได้แก่ คะแนน HAS-BLED น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 และค่า eGFR มากกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที รวมถึงการศึกษาดังกล่าวมีการคัดผู้ป่วยที่มีอันตรกิริยากับยา dabigatran ได้แก่ ยาที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ออกจากการศึกษา จึงทำให้ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษานี้

ผลความปลอดภัยของยา dabigatran ของแต่ละโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันเรื่องภาวะเลือดออก เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย แต่ผู้ป่วยสูงอายุโรงพยาบาลตากสินเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย อาจมีสาเหตุมาจากความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยของทั้ง 2 โรงพยาบาล นั่นคือ ในผู้ป่วยสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ามีคุณลักษณะพื้นฐานที่ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ประวัติภาวะเลือดออก และได้รับยาต้านเกล็ดเลือดมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย แต่คุณลักษณะพื้นฐานดังกล่าวในผู้ป่วยสูงอายุโรงพยาบาลตากสินไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุน้อย อีกทั้งผู้ป่วยจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ามีจำนวนที่มากกว่าโรงพยาบาลตากสิน 3 เท่า จึงทำให้ผลการวิเคราะห์ทางสถิติดังกล่าวมีความแตกต่างกันของทั้ง 2 โรงพยาบาลได้

5.2.3 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

การศึกษาครั้งนี้พบว่า การมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันประมาณ 11.24 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 2.12-59.54, p-valve 0.004) ซึ่งเป็นปัจจัยทำให้เพิ่มคะแนนของการประเมิน CHA_2DS_2VASc score คะแนนยิ่งมากทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้มากเช่นกัน[1] โดยจากการศึกษาของ Chan และคณะ[36] และการศึกษาของ Lip และคณะ[35] ก็ให้ผลเช่นเดียวกันกับการศึกษานี้ แต่ผลไม่สอดคล้องกับ RE-LY study[7] ซึ่งพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ที่มีและไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกัน โดยผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษานี้เนื่องจาก RE-LY study ได้มีการคัดผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance

น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที และประวัติโรคหลอดเลือดสมองระดับรุนแรงภายใน 6 เดือนหรือโรคหลอดเลือดสมองภายใน 14 วัน แต่การศึกษาในครั้งนี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากสถานการณ์จริงจึงไม่ได้คัดผู้ป่วยเหล่านี้ออกจากการศึกษาจึงส่งให้ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันต่างจากการศึกษาดังกล่าว

อย่างไรก็ตามพบว่า ปัจจัยที่ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ได้แก่

1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี

แม้ว่าอายุที่เพิ่มขึ้นจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน[4] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (unadjusted OR 1.04, 95%CI 0.36-3.02, *p*-valve 1.000) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Chan และคณะ[36]ที่พบว่า ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 85 ปีที่ได้รับยา dabigatran หรือ warfarin เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยอายุ 80-84 ปี

2) น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม

แม้ว่าน้ำหนักตัวร่วมกับภาวะร่วมอื่นๆ เช่น ผู้สูงอายุ ภาวะเปราะบาง โรคมะเร็ง และโรคไตเรื้อรัง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเพิ่มสูงขึ้น[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัมไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (unadjusted OR 1.71, 95%CI 0.64-4.54, *p*-valve 0.276) ซึ่งผลสอดคล้องกับ RE-LY study[7]ที่พบว่า น้ำหนักตัวที่มีความแตกต่างกันเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran

3) creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที

แม้ว่าค่าการทำงานของไตลดลง และโรคหัวใจสั่นพลิ้วเป็น strongly interacting disease ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาทีไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (unadjusted OR 1.82, 95%CI 0.39-8.37, *p*-valve 0.341) ซึ่งผลสอดคล้องกับ RE-LY study[7]ที่พบว่า creatinine clearance ที่มีความแตกต่างกันเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran

4) ยากลุ่ม PPIs

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ที่อาจมีผลรบกวนการดูดซึมยา dabigatran[4] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยากลุ่ม PPIs ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (unadjusted OR 0.59, 95%CI 0.22-1.57, *p*-valve 0.290) ซึ่งผลสอดคล้องกับ RE-

LY study[7]ที่พบว่า การได้รับยากลุ่ม PPIs เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับไม่ได้รับยากลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran

5) ยากันชัก (ASMs) ที่มีฤทธิ์ P-gp inducers

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยากันชักที่มีฤทธิ์ P-gp inducers ที่มีผลลดระดับยา dabigatran[4] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยากันชักที่มีฤทธิ์ P-gp inducers ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (adjusted OR 3.23, 95%CI 0.77-13.48, *p*-valve 0.108) ซึ่งผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Gronich และคณะ[16]ที่พบว่า การได้รับยากลุ่ม NOACs ร่วมกับยา carbamazepine, phenytoin, levetiracetam, valproic acid ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าไม่ได้รับยาร่วมกัน โดยผลไม่สอดคล้องเนื่องจากการศึกษาก่อนหน้าเป็นผลรวมของยากลุ่ม NOACs ทั้งหมด อีกทั้งในการศึกษาครั้งนี้มีการสั่งใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับยา dabigatran น้อยมาก จากคำเตือนของ NOACs guideline[4] ให้ระวังในการใช้ร่วมกับยา dabigatran เนื่องจากยาดังกล่าวมีฤทธิ์เป็น P-gp inducers ที่มีผลลดระดับยา dabigatran ทำให้ในสถานการณ์จริงจึงพบว่าผู้สั่งใช้ยาหลีกเลี่ยงกลุ่มยาดังกล่าวร่วมกับยากลุ่ม NOACs

6) ยา rifampicin

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยา rifampicin ที่มีฤทธิ์ strong P-gp inducer ที่มีผลลดระดับยา dabigatran จึงห้ามใช้ร่วมกัน[4] การสั่งใช้ร่วมกันน้อยกว่า จึงทำให้การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยา rifampicin ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (unadjusted OR 12.06, 95%CI 1.04-140.06, *p*-valve 0.121) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Gronich และคณะ[16]ที่พบว่า การได้รับยากลุ่ม NOACs ร่วมกับยา rifampicin เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาร่วมกัน

7) ยา dabigatran ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัม

แม้ว่ายาขนาดต่ำอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน[34] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยา dabigatran น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิกรัมไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเมื่อเทียบกับยา dabigatran 150 มิลลิกรัม (unadjusted OR 0.48, 95%CI 0.17-1.42, *p*-valve 0.177) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า ได้แก่ การศึกษา RE-LY[11]ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัม และ110 มิลลิกรัมเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกัน และผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Lip และคณะ[45]ที่พบว่า ยา dabigatran 75 มิลลิกรัมกับ 150 มิลลิกรัมเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกัน

8) CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน

แม้ว่า CHA_2DS_2VASc ที่เพิ่มมากขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว[1] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนนไม่เป็นปัจจัยเสี่ยง

ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (adjusted OR 2.78, 95%CI 0.89-8.69, *p*-valve 0.082) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Wang และคณะ[41]ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มี CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับ CHA_2DS_2VASc 2 คะแนน และการศึกษาของ Lip และคณะ[45] ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มี CHA_2DS_2VASc มากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันไม่แตกต่างกับ CHA_2DS_2VASc 2-3 คะแนน

จะเห็นได้ว่า ไม่มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยสูงอายุที่ศึกษาเฉพาะยา dabigatran โดยตรงอย่างเช่นในการศึกษาครั้งนี้ ดังนั้นสามารถนำผลไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran โรคหัวใจสั่นพลิ้วเพื่อเฝ้าระวังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากการมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตัน

5.2.4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran

การศึกษาครั้งนี้พบว่า การมีประวัติภาวะเลือดออกมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าไม่มีประวัติภาวะเลือดออกประมาณ 3.47 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 2.00-6.01, *p*-valve <0.001) ซึ่งเป็นปัจจัยในการประเมิน HAS-BLED score จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง[1] สอดคล้องกับการศึกษาของ Hernandez และคณะ[19] ที่พบว่า การมีประวัติภาวะเลือดออกเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin

อย่างไรก็ตามพบว่า ปัจจัยที่ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran ได้แก่

1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี

แม้ว่าอายุที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก[12] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่าอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR 1.43, 95%CI 0.80-2.54, *p*-valve 0.227) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Hernandez และคณะ[19]ที่พบว่า ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี และอายุ 65-74 ปีที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin เกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกับอายุน้อยกว่า 65 ปี แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Ji และคณะ[17]ที่พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran 110 มิลลิกรัม โดยผลไม่สอดคล้องเนื่องจากในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงอาจเป็นสาเหตุให้ผลการเกิดภาวะเลือดออกแตกต่างจากการศึกษาดังกล่าวได้

2) น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม

แม้ว่าน้ำหนักตัวน้อยจะมีผลลดการกระจายตัวของยา dabigatran และลดการขับยาผ่านทางไต[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัมไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR 1.52, 95%CI 0.87-2.67, *p*-valve 0.142) ซึ่งผลสอดคล้องกับ RE-LY

study[11]ที่พบว่า น้ำหนักตัวที่มีความแตกต่างกันเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran

3) creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที

แม้ว่าการทำงานของไตลดลง ยา dabigatran ขับผ่านทางไตเป็นหลักจึงมีขับยาลดลง[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาทีไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR 1.14, 95%CI 0.41-3.17, *p*-valve 0.806) ซึ่งผลสอดคล้องกับ RE-LY study[11]ที่พบว่า creatinine clearance ที่มีความแตกต่างกันเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran

4) ยาต้านเกล็ดเลือด

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดที่ช่วยเสริมฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยาต้านเกล็ดเลือดไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (unadjusted OR 0.61, 95%CI 0.32-1.13, *p*-valve 0.113) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Ji และคณะ[17]ที่พบว่า ยาต้านเกล็ดเลือดไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก แต่อย่างไรก็ตามผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Hernandez และคณะ[19]ที่พบว่า ยาต้านเกล็ดเลือดเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin โดยผลไม่สอดคล้องมีสาเหตุมาจากการศึกษาข้างต้นศึกษาผลรวมของยา dabigatran หรือยา warfarin จึงต่างกับการศึกษาครั้งนี้ที่ศึกษาเฉพาะยา dabigatran รวมถึงผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้มีคุณลักษณะพื้นฐานที่เสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกน้อยลง ได้แก่ ได้รับยากลุ่ม NSAIDs น้อยกว่าการศึกษาข้างต้น

5) ยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs ที่เสริมฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (unadjusted OR 0.85, 95%CI 0.24-3.02, *p*-valve 1.000) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Chang และคณะ[43]ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับร่วมยากลุ่ม SSRIs และยากลุ่ม SNRIs เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาร่วมกัน

6) ยากลุ่ม NSAIDs

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs ที่ช่วยเสริมฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยากลุ่ม NSAIDs ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (unadjusted OR 0.52, 95%CI 0.22-1.15, *p*-valve 0.097) ซึ่งผลไม่สอดคล้องกับ RE-LY study [44]ที่พบว่า การได้รับยากลุ่ม NSAIDs เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin โดยผลไม่สอดคล้องมีสาเหตุมาจากยากลุ่ม NSAIDs มีผลลดค่าการทำงานของไต ในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่า และผู้ป่วยได้รับร่วมกับยา aspirin

น้อยกว่า แต่ได้รับยากลุ่ม PPIs มากกว่าการศึกษาดังกล่าวที่อาจส่งผลให้การเกิดภาวะเลือดออกลดลง และผลยังไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Hernandez และคณะ[19]ที่พบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran หรือยา warfarin ร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs ลดการเกิดภาวะเลือดออก โดยผลไม่สอดคล้องมีสาเหตุมาจากการศึกษาข้างต้นศึกษาผลรวมของยา dabigatran หรือยา warfarin และมีระยะเวลาในการติดตามที่น้อยกว่ากว่าการศึกษาในครั้งนี้ นอกจากนี้ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีคุณลักษณะพื้นฐานที่เกิดภาวะเลือดออกน้อยลง ได้แก่ ได้รับยาต้านเกล็ด และยากลุ่ม NSAIDs น้อยกว่าการศึกษาข้างต้นที่อาจจะผลเพิ่มการเกิดภาวะเลือดออก

7) ยาหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยาหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ทำให้เพิ่มระดับยา dabigatran[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยาหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (unadjusted OR 0.88, 95%CI 0.48-1.61, *p*-valve 0.678) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Gronich และคณะ[16]ที่พบว่า การได้รับยา dabigatran ร่วมกับยา amiodarone เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับไม่ได้รับยาร่วมกัน แต่อย่างไรก็ตามผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Chang และคณะ[18]ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ร่วมกับยา amiodarone เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าไม่ได้ร่วมกัน แต่ได้รับร่วมกับยา dronedarone และ digoxin เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับไม่ได้รับยาร่วมกัน โดยผลไม่สอดคล้องมีสาเหตุมาจากในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อยจึงทำให้ผลการศึกษานี้แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้าได้ ประกอบกับในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้น้อยกว่าการศึกษาดังกล่าว จากคำเตือนของ NOACs guideline[4] ให้ระวังการใช้ยาดังกล่าวร่วมกับ dabigatran เนื่องจากยามีฤทธิ์เป็น P-gp inhibitors ส่งผลให้เพิ่มระดับยา dabigatran นอกจากนี้ผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีคุณลักษณะพื้นฐานที่อาจมีผลลดการเกิดภาวะเลือดออกที่น้อยกว่า ได้แก่ คะแนน HAS-BLED น้อยกว่า, การได้รับร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด, NSAIDs, steroids และ macrolides น้อยกว่า แต่ได้รับยากลุ่ม PPIs มากกว่าการศึกษาข้างต้น

8) ยากลุ่ม non-DHB CCBs

แม้ว่าการได้รับยา dabigatran ร่วมกับยากลุ่ม non-DHB CCBs ทำให้เพิ่มระดับยา dabigatran[29] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยากลุ่ม non-DHB CCBs ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (unadjusted OR 1.08, 95%CI 0.35-3.32, *p*-valve 0.778) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Chang และคณะ[18]ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ร่วมกับยา verapamil และ diltiazem เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับไม่ได้รับยาร่วมกัน แต่อย่างไรก็ตามผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Gronich และคณะ[16]ที่พบว่า การได้รับยา dabigatran ร่วมกับยา verapamil เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าไม่ได้รับยาร่วมกัน โดยผลไม่สอดคล้องมีสาเหตุมาจาก

ยา verapamil เป็น P-gp inhibitors ต้องมีการปรับลดขนาด dabigatran[4] จึงมีการสั่งใช้ร่วมกันน้อยในการศึกษานี้ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีคุณลักษณะพื้นฐานที่อาจมีผลลดการเกิดภาวะเลือดออกในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ อายุมากกว่า การได้รับร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด และยากลุ่ม steroids น้อยกว่า แต่ได้รับยากลุ่ม PPIs มากกว่าการศึกษาข้างต้น

9) ยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม

แม้ว่ายาขนาดสูงอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก[34] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า ยา dabigatran 150 มิลลิกรัมไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (unadjusted OR 0.86, 95%CI 0.44-1.55, *p*-valve 0.551) ซึ่งผลสอดคล้องกับ RE-LY study ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 150 มิลลิกรัม และ 110 มิลลิกรัมเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกัน[11] แต่อย่างไรก็ตามผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Lip และคณะ[35]ที่พบว่า ยา dabigatran ขนาด 75 มิลลิกรัมมีแนวโน้มเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ายา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม โดยผลไม่สอดคล้องมีสาเหตุมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาด 75 มิลลิกรัมมีคุณลักษณะพื้นฐานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี, ภาวะโลหิตจาง, ประวัติภาวะเลือดออก, คะแนน HAS-BLED และได้รับร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด จึงอาจส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran ขนาด 75 มิลลิกรัมเกิดเลือดออกรุนแรงได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมได้

10) HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน

แม้ว่า HAS-BLED ที่เพิ่มมากขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพลิ้ว[1] แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR 1.31, 95%CI 0.76-2.27, *p*-valve 0.337) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Wang และคณะ[41]ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มี HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับ HAS-BLED 2 คะแนน และการศึกษาของ Lip และคณะ[45] ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มี HAS-BLED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกับ HAS-BLED น้อยกว่า 3 คะแนน

จะเห็นได้ว่า ยังไม่พบการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran โดยตรงอย่างเช่นในการศึกษาครั้งนี้ ดังนั้นสามารถนำผลไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran โรคหัวใจสั่นพลิ้วเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกจากการมีประวัติภาวะเลือดออก

5.3 ความจำกัดของการวิจัย

5.3.1 แม้ว่าการศึกษานี้จะเป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยและทำในพหุสถาบัน แต่อย่างไรก็ตามจำนวนประชากรไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ โดยเฉพาะการหาประสิทธิผลของยา dabigatran มีอำนาจการทดสอบ (power of the test) น้อย ผลการศึกษาที่พบจะต้องได้รับการพิสูจน์ต่อไปในอนาคต

5.3.2 รูปแบบการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ข้อมูลบางอย่างไม่สามารถระบุได้ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา ประวัติการใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม การเข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลอื่น ๆ หรือประวัติการซื้อยามารับประทานเอง

5.3.3 การศึกษานี้ตรงกับช่วงสถานการณ์แพร่ระบาดของโรคโควิด-19 มีการติดตามแบบการให้บริการเภสัชกรรมทางไกล (telepharmacy) ซึ่งไม่มีการบันทึกอาการของผู้ป่วยลงในเวชระเบียน ทำให้เก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกได้ไม่ครบถ้วน

5.4 ข้อเสนอแนะ

5.4.1 การศึกษาหลายหน่วยวิจัย (multicenter) เพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยเพียงพอในการวิเคราะห์ประสิทธิผลของยา dabigatran รวมถึงใช้วิธีการ propensity score matching เพื่อแก้ไขความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยและผลการศึกษาที่ได้มีความน่าเชื่อถือ

5.4.2 การศึกษารูปแบบเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกและปัจจัยอย่างครบถ้วน

5.4.3 การศึกษาผลของระดับยา dabigatran ร่วมกับผลลัพธ์ทางคลินิก เนื่องจากระดับยาอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ว่าจะเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหรือภาวะเลือดออก

รายการอ้างอิง

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(5):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. 87 p.
3. Suwanwela NC, Chutinet 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, Cockroft 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(7):e364-e467.
6. Tantirittisak T, Thiraworawong T. Clinical Practice Guidelines for ischemic stroke of Neurological Institute of Thailand. Bangkok: Thanaplace; 2019. 66 p.
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(12):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. 180 p.
9. Patanasethanont D, Jaisue S, A. C. The application of clinical pharmacokinetics of

Faculty of Pharmacy, Khon Kaen University. Khon Kaen: Klung na na vithya; 2556. 24-8 p.

10. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):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(21):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(7):491-500.
13. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behlouli H, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2016;115(1):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(5):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. Pharmgenomics 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(6):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(3):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(13):1250-9.
19. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. JAMA Intern Med. 2015;175(1):18-24.

20. Department of Economic and Social Affairs. World population ageing. New York: the United Nations; 2015.
21. 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 healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(7):2064-89.
22. 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(6):2276-93.
23. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-4.
24. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. Circulation research. 2020;127(1):4-20.
25. Chan NY, Orchard J, Agbayani MJ, Boddington D, Chao TF, Johar S, et al. 2021 Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) practice guidance on atrial fibrillation screening. Journal of arrhythmia. 2022;38(1):31-49.
26. Food and Drug Administration of Thailand. PRADAXA 75 MG [Internet]. 2009 [cited 2022 May 27]. Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012520009711C.
27. Food and Drug Administration of Thailand. PRADAXA 110 MG [Internet]. 2009 [cited 2022 May 27]. Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012520009811C.

28. Food and Drug Administration of Thailand. PRADAXA 150 MG [Internet]. 2012 [cited 2022 May 27]. Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012550001111C.
29. 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;00:1-65.
30. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15 Suppl 1:9s-16s.
31. Srihirun S, Sibmooh N. Dabigatran: A new oral anticoagulant. M Dent J. 2015:79-89.
32. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. Circulation. 2011;123(13):1436-50.
33. Donohoe KL, Price ET, Gendron TL, Slattum PW. Geriatrics: The Aging Process in Humans and Its Effects on Physiology. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.
34. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131(2):157-64.
35. 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(12):2933-44.
36. 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(2):366-73.
37. Yap SH, Ng YP, Roslan A, Kolanthaivelu J, Koh KW, P'Ng H S, et al. A comparison of dabigatran and warfarin for stroke prevention in elderly Asian population with nonvalvular atrial fibrillation: An audit of current practice in Malaysia. Med J Malaysia. 2017;72(6):360-4.

38. Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT. Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in the Oldest Adults with Atrial Fibrillation in Taiwan. J Am Geriatr Soc. 2018;66(8):1567-74.
39. Bang OY, On YK, Lee MY, Jang SW, Han S, Han S, et al. The risk of stroke/systemic embolism and major bleeding in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants compared to warfarin: Results from a real-world data analysis. PLoS One. 2020;15(11):e0242922.
40. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation. 2009;119(10):1363-9.
41. 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.
42. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. The Lancet Neurology. 2010;9(12):1157-63.
43. 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.
44. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018;72(3):255-67.
45. 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(1):42-52.
46. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33(12):1500-10.
47. 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(1):35-41.

ภาคผนวก

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย

การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา		
คนไทย	☐ ใช่	☐ ไม่ใช่
อายุ ≥18 ปี	☐ ใช่	☐ ไม่ใช่
ได้รับยา dabigatran ในข้อบ่งใช้ NVAF	☐ ใช่	☐ ไม่ใช่ : ข้อบ่งใช้.....
การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา		
mechanical prosthetic valve	☐ ไม่ใช่	☐ ใช่
moderate to severe mitral stenosis	☐ ไม่ใช่	☐ ใช่
โรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต	☐ ไม่ใช่	☐ ใช่
creatinine clearance <15 mL/min	☐ ไม่ใช่	☐ ใช่
ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร	☐ ไม่ใช่	☐ ใช่
ไม่มีข้อมูล serum creatinine	☐ ไม่ใช่	☐ ใช่
ผู้ป่วยรายนี้ ☐ คัดเข้าการศึกษา ☐ คัดออกจากการศึกษา		

ผู้ป่วยรายที่.....

<u>ส่วน ก ข้อมูลทั่วไป</u>

อายุ.....ปี เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง BP...../.....mmHg

น้ำหนักตัว.....kg ส่วนสูง.....cm BMI.....kg/m^2

ประวัติการสูบบุหรี่ ☐ สูบ ☐ ไม่สูบ

ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ☐ ดื่ม.....drinks/week ☐ ไม่ดื่ม

โรคประจำตัว:

☐ Congestive heart failure/heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)/heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)/left ventricular systolic dysfunction/hypertrophic cardiomyopathy

☐ Hypertension ☐ Diabetes mellitus ☐ Dyslipidemia

☐ Prior stroke ○ Ischemic stroke ○ TIA ○ Thromboembolism

☐ Vascular disease/coronary artery disease/myocardial infarction/peripheral arterial disease/aortic plaque

☐ Cirrhosis ☐ Anemia Prior major bleeding ตำแหน่ง.....

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย (ต่อ)

ค่าทางห้องปฏิบัติการ:

Biochemistry

sCr..... mg/dL eGFR..... ml/min/1.73 m^2 CKD stage.....

FBS..... mg/dL Total bilirubin..... mg/mL Direct bilirubin..... mg/mL

AST..... mg/mL ALT..... mg/mL ALP..... mg/mL

Complete blood count

Hb..... g/dL Hct..... % Platelet count..... cell/mm^3

TT.....s TT ratio.....

ประวัติยาละลายลิ่มเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ☐ ไม่มี ☐ มี ยา.....

Dabigatran ☐ 150 mg ☐ 110 mg ☐ 75 mg วันละ 2 ครั้ง

เริ่มยา...../...../.....-...../...../..... ระยะเวลา.....ปี.....เดือน.....วัน

CrCl.....ml/min ขนาดยา ○ เหมาะสม ○ ไม่เหมาะสม

ยาที่ได้รับร่วม :

1. ยาที่เป็น P-gp inducer

กลุ่มยา	ชื่อยา	ขนาดยา	วิธีใช้
☐ ASMs	☐ Carbamazepine ☐ Levetiracetam ☐ Oxcarbazepine ☐ Phenobarbital ☐ Phenytoin ☐ Valproic acid		
☐ Antibiotics	☐ Rifampicin		
☐ สมุนไพร	☐ St. John's wort		

2. ยาที่มีฤทธิ์ลดการดูดซึมยา dabigatran

กลุ่มยา	ชื่อยา	ขนาดยา	วิธีใช้
☐ PPIs	☐ Dexlansoprazole ☐ Esomeprazole ☐ Lansoprazole ☐ Omeprazole ☐ Pantoprazole ☐ Rabeprazole		
☐ H_2RA	☐ Cimetidine ☐ Famotidine ☐ Ranitidine		
☐ Antacid	☐ Aluminium-magnesium-hydroxide		

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย (ต่อ)

3. ยาที่เป็น P-gp inhibitor

กลุ่มยา	ชื่อยา	ขนาดยา	วิธีใช้
☐ Antiarrhythmics	☐ Amiodarone ☐ Dronedarone ☐ Quinidine ☐ Verapamil		
☐ Azoles	☐ Ketoconazole ☐ Itraconazole		
☐ Macrolides	☐ Azithromycin ☐ Clarithromycin ☐ Erythromycin		
☐ Protease inhibitors	☐ Ritonavir ☐		
☐ สมุนไพร	☐ ขมิ้นชัน (curcumin) ☐ แปะก๊วย (ginkgo biloba)		

4. ยาที่เสริมฤทธิ์ antiplatelet/anticoagulant

กลุ่มยา	ชื่อยา	ขนาดยา	วิธีใช้
☐ Antiplatelets	☐ Aspirin ☐ Cilostazol ☐ Clopidogrel ☐ Prasugrel ☐ Ticagrelor		
☐ Anticoagulants	☐ Enoxaparin ☐ Fondaparinux ☐ Heparin ☐		
☐ Antipsychotics (SSRIs, SNRIs)	☐ Fluoxetine ☐ Escitalopram ☐ Paroxitine ☐ Venlafaxine ☐		
☐ Systemic corticosteroids	☐ Dexamethasone ☐ Hydrocortisone ☐ Prednisone ☐ Methylprednisolone ☐ Prednisolone ☐		
☐ NSAIDs	☐		
☐ สมุนไพร	☐ ฟ้าทะลายโจร (andrographolide) ☐.....		

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย (ต่อ)

CHA_2DS_2VASc score และ HAS-BLED score:

CHA_2DS_2VASc score	.....
Congestive heart failure, left ventricular ejection fraction ลดลง, HFpEF, HFrEF, left ventricular systolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy	1
Hypertension, ได้รับยาลดความดันโลหิต	1
Age ≥75 years	2
Diabetes mellitus, ได้รับยาเบาหวาน, FBG >125 mg/dL (7 mmol/L)	1
Stroke: ischemic stroke, TIA, thromboembolism	2
Vascular disease: coronary artery disease, myocardial infarction, peripheral arterial disease, aortic plaque	1
Age 65-74 years	1
Sex category (female)	1

HAS-BLED score	.....
Uncontrolled hypertension (systolic blood pressure >160 mmHg)	1
Abnormal renal function: dialysis, transplant, serum creatinine >2.26 mg/dL Abnormal hepatic function: cirrhosis, bilirubin >2 ULN, AST/ALT/ALP >3 ULN	1 1
Stroke: ischemic stroke, hemorrhagic stroke	1
Bleeding history: major bleeding, anemia, severe thrombocytopenia (platelet count <50,000 cell/mm^3)	1
~~Labile INR: TTR <60%~~	~~1~~
Elderly: age ≥65 years, extreme frailty	1
Drugs (antiplatelet, NSAID) Drinking: alcohol ≥8 drinks/week	1 1

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย (ต่อ)

<u>ส่วน ข ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา dabigatran:</u>

1. **การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน** ☐ ไม่เกิด ☐ เกิด

☐ Ischemic stroke: NIHSS ..... (เต็ม 42 คะแนน)

○ 0: no stroke ○ 1–4: minor stroke ○ 5-15: moderate stroke

○ 15-20: moderate/severe stroke ○ 21-42: severe stroke

วันที่เกิด...../...../..... หลังเริ่มยา ..... ปี.....เดือน

ข้อมูลเพิ่มเติม ณ วันที่เกิดเหตุการณ์

น้ำหนักตัว.....kg sCr..... mg/dL CrCl.....ml/min

ยาที่เกิดอันตรกิริยา.....

☐ Transient ischemic attack: $ABCD_2$ score ..... (เต็ม 7 คะแนน)

○ 0-3: mild ○ 4-5: Moderate ○ 6-7: Severe

วันที่เกิด...../...../..... หลังเริ่มยา ..... ปี.....เดือน

ข้อมูลเพิ่มเติม ณ วันที่เกิดเหตุการณ์

น้ำหนักตัว.....kg sCr..... mg/dL CrCl.....ml/min

ยาที่เกิดอันตรกิริยา.....

2. **การเกิดภาวะเลือดออก** ☐ ไม่เกิด ☐ เกิด

☐ Major bleeding ตำแหน่ง.....

○ Fatal bleeding

○ เลือดออกในอวัยวะสำคัญ

◇ Intra-articular ◇ Incranial ◇ Intraocular ◇ Intramuscular

◇ Intraspinal ◇ Pericardial ◇ Retroperitoneal

○ Hemoglobin ลดลง ≥2 g/dL (1.24 mmol/L)

○ ได้รับเลือดแบบ whole blood หรือ red cells ≥2 unit

วันที่เกิด...../...../..... หลังเริ่มยา ..... ปี.....เดือน

ข้อมูลเพิ่มเติม ณ วันที่เกิดเหตุการณ์

น้ำหนักตัว.....kg Hb..... g/dL

sCr..... mg/dL CrCl.....ml/min

ยาที่เกิดอันตรกิริยา.....

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย (ต่อ)

☐ minor bleeding อาการ.....

วันที่เกิด...../...../..... หลังเริ่มยา ..... ปี.....เดือน

ข้อมูลเพิ่มเติม ณ วันที่เกิดเหตุการณ์

น้ำหนักตัว.....kg Hb..... g/dL

sCr..... mg/dL CrCl.....ml/min

ยาที่เกิดอันตรกิริยา.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	อธิติยา ทรัพย์สอน
วัน เดือน ปี เกิด	8 มีนาคม 2536
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	เภสัชศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	43/6 หมู่ 9 ตำบลบางน้ำผึ้ง อำเภอพระประแดง จังหวัดสมุทรปราการ รหัสไปรษณีย์ 10130