



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล



Siriraj
International Conference
in Medicine and Public Health



135 ปี ศิริราช

เวชศาสตร์ทันยุค 2566

INFORMATION

INNOVATION

INTEGRATION

บทที่ 21

แนวทางการเลือกใช้ยาต้านเกล็ดเลือด
ที่เหมาะสมหลังการขยายหลอดเลือด
หัวใจผ่านทางสายสวน

กองบรรณาธิการ

คณะกรรมการฝ่ายจัดทำหนังสือเวชศาสตร์ทันยุค 2566

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

แนวทางการเลือกใช้ยาต้านเกล็ดเลือดที่เหมาะสมหลังการขยายหลอดเลือดหัวใจผ่านทางสายสวน

Current Approach for the Optimal Antiplatelet Regimen After Percutaneous Coronary Intervention: The Integration of the Ischemic and Bleeding Risks

กรกฎ โตชีรากรณ



การรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือดพร้อมกัน 2 ชนิด (dual antiplatelet therapy; DAPT) มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) ภายหลังการรักษาภาวะเส้นเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease; CAD) โดยใช้ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ (coronary stent) ด้วยวิธีผ่านทางสายสวนหัวใจ (percutaneous coronary intervention; PCI) ซึ่งปัจจุบันคำแนะนำในการรักษา (clinical practice guidelines; CPG) ระดับสากล ได้ให้คำแนะนำเรื่องระยะเวลาของการใช้ DAPT (DAPT duration) แบบมาตรฐาน ภายหลังจากการรักษาภาวะ CAD โดยใช้ coronary stent ชนิดเคลือบยา (drug eluting stent; DES) อยู่ที่ระหว่าง 6-12 เดือน นอกจากนี้ CPG ยังได้ให้คำแนะนำเรื่องการปรับสูตรการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet regimen) ให้เป็นไปตามเฉพาะบุคคล โดยเป็นการบูรณาการระหว่างความเสี่ยงต่อการเกิดผลแทรกซ้อนด้านเลือดออก (bleeding complications) กับความเสี่ยงต่อการเกิดผลกระทบด้านการขาดเลือด (ischemic events) ทำให้ปัจจุบันการพิจารณาเรื่อง antiplatelet regimen จึงมุ่งเน้นในการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงตามความเสี่ยงของแต่ละบุคคล (individualized approach) มากกว่าการให้การรักษาแบบเดียวกันสำหรับผู้ป่วยทุกราย

คำย่อ

ACS; acute coronary syndrome, ARC; Academic Research Consortium, BMS; bare metal stent, CAD; coronary artery disease, CI; confidence interval, CPG; clinical practice guidelines, CV death; cardiovascular death, DAPT; dual antiplatelet therapy, DES; drug eluting stent, DOAC; direct oral anticoagulant, eGFR; estimated glomerular filtration rate, HBR; high bleeding risk, HR; hazard ratio, ISR; in-stent restenosis, ICH; intracranial hemorrhage, LVEF; left ventricular ejection fraction, MACE; major adverse cardiac events, MI; myocardial infarction, NACE; net adverse cardiac events, NNH; number needed to harm, NNT; number needed to treat, NSAID; nonsteroidal anti-inflammatory drug, OAC; oral anticoagulant, PCI; percutaneous coronary intervention, RCT; randomized controlled trials, SAPT; single antiplatelet therapy, TIMI; thrombolysis in myocardial infarction, TLR; target lesion revascularization, TVR; target vessel revascularization, VKA; vitamin K antagonist

DAPT

DAPT ซึ่งประกอบไปด้วย aspirin และยา P2Y12 inhibitor (clopidogrel, prasugrel หรือ ticagrelor) มีบทบาทสำคัญสำหรับการ secondary prevention เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิด ischemic events ภายหลังการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่ตีบตัน (revascularization) ด้วย coronary stent เช่น การเกิดการตีบซ้ำของ coronary stent (in-stent restenosis; ISR), การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction; MI) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดภาวะ coronary stent อุดตันอย่างเฉียบพลัน (stent thrombosis) ซึ่งเป็นภาวะที่มีอาการ และอาการแสดงแบบกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome; ACS) ทำให้ stent thrombosis มีอัตราการเสียชีวิตสูง⁽¹⁻³⁾ ดังนั้นการเลือกใช้ antiplatelet regimen ที่เหมาะสม (optimum) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยการใช้ DAPT duration ที่ไม่เหมาะสม เช่น การหยุด DAPT ก่อนเวลาอันควร (premature withdrawal) หรือการเลือกใช้ antiplatelet regimen ที่มี DAPT duration สั้นเกินไป ไม่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิด ischemic events ดังกล่าว⁽⁴⁾ และในทางกลับกัน การเลือกใช้ DAPT duration ที่ยาวเกินไป เพิ่มความเสี่ยงเรื่อง bleeding complications ที่สามารถหลีกเลี่ยงได้⁽⁵⁾ ดังนั้นการพิจารณาหาจุดสมดุลระหว่างความเสี่ยงด้านการขาดเลือด (ischemic risks) และความเสี่ยงด้านการเลือดออกผิดปกติ (bleeding risks) เพื่อนำไปสู่การเลือกใช้ antiplatelet regimen จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในเวชปฏิบัติ ซึ่งปัจจุบันได้มีการนำตัวแปรต่าง ๆ มาพัฒนาเป็นเครื่องมือทางคลินิก (clinical tools) มุ่งประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงให้รอบด้าน เพื่อสนับสนุนในการตัดสินใจเลือกใช้ antiplatelet regimen ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย⁽⁶⁾ ทั้งนี้ CPG ระดับสากล ได้ให้คำแนะนำสำหรับ DAPT duration แบบมาตรฐาน (standard DAPT duration) ระหว่าง 6-12 เดือน ภายหลังการ revascularization ด้วย DES⁽⁷⁾

มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา ที่มีจุดประสงค์หลักเพื่อศึกษาเรื่อง DAPT duration หลังการ revascularization ด้วย DES ซึ่งมีการปรับระยะเวลาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีทั้ง DAPT duration แบบสั้นกว่าปกติ (short DAPT regimen) สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด bleeding complications และ DAPT duration ที่นานกว่าปกติ (prolonged DAPT regimen) สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด ischemic events สูงในอนาคต



บทบาทของ DAPT สำหรับการ secondary prevention

เมื่อ coronary stent ฝังตัว (implant) ที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ เนื้อเยื่อบุผิว (epithelium) ของหลอดเลือดแดงหัวใจ จะมีการเจริญ (re-endothelialization) เพื่อปกคลุม coronary stent ซึ่ง DAPT มีบทบาทสำคัญ ในการป้องกันภาวะ stent thrombosis ตั้งแต่ coronary stent ได้รับการ implant จนกระทั่งการ re-endothelialization เกิดอย่างสมบูรณ์ (complete re-endothelialization)⁽⁸⁻¹⁰⁾ ดังนั้นการใช้ DAPT duration ที่สั้นเกินไป ไม่ว่าจะเป็นการหยุด DAPT ก่อนกำหนดเนื่องจากมีเหตุจำเป็น เช่น เกิด bleeding complications หรือผู้ป่วยต้องเข้ารับการผ่าตัดฉุกเฉิน จนกระทั่งการใช้ short DAPT regimen ที่ไม่เหมาะสมกับ ischemic risks หรือผู้ป่วยรับประทาน DAPT ไม่สม่ำเสมอ จึงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด stent thrombosis^(11,12)

คุณสมบัติสำคัญของ DES ที่แตกต่างจากขดลวดชนิดไม่เคลือบยา (bare metal stent ; BMS) คือ จะมีการเคลือบยาที่ยับยั้งการเติบโตของเซลล์ (antiproliferative drug) ที่โครงสร้างของขดลวด (coronary stent strut) เพื่อทำหน้าที่ยับยั้งการขยายตัวของเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle cell proliferation) ซึ่ง เป็นสาเหตุของการเกิด ISR ทำให้ DES มีคุณสมบัติในการลดอุบัติการณ์การเกิด ISR แต่ในขณะเดียวกัน antiproliferative drug ยังยับยั้งการเกิด re-endothelialization ของ epithelium ไปพร้อมกันด้วย⁽¹³⁾ ส่งผลให้ DES ต้องใช้ระยะเวลาในการเกิด complete re-endothelialization ที่นานกว่าเมื่อเทียบกับ BMS⁽¹⁴⁾ เป็นเหตุให้ DES มีประสิทธิภาพที่ดีกว่าในการลดอุบัติการณ์การเกิด ISR แต่ในขณะเดียวกัน ก็จำเป็นต้องใช้ DAPT duration ยาวนานกว่า BMS จึงมีโอกาสดังกล่าว⁽¹⁵⁾



การศึกษาเรื่อง short DAPT regimen

ปัจจุบันได้มีการคิดค้น DES รุ่นที่สอง (second generation DES) ที่มีการพัฒนาคุณสมบัติที่ดีขึ้นกว่า DES รุ่นดั้งเดิม (first generation DES) เช่น ความหนาของ coronary stent strut ที่บางกว่า การใช้โครงสร้างของ coronary stent ที่แตกต่างจากเดิม รวมถึงโครงสร้างของตัวนำยา antiproliferative drug (coronary stent polymer) ที่ต่างออกไป เนื่องจาก coronary stent polymer ในยุคแรกเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด stent thrombosis⁽¹⁶⁾ โดยมีการพัฒนาทั้ง coronary stent polymer ทั้งชนิดไม่สลายตัว (durable) และชนิดที่สลายตัวได้ (biodegradable) นอกจากนี้ ยังได้มีการประดิษฐ์ coronary stent ชนิดไม่มี polymer เป็นองค์ประกอบเลย แต่ใช้การฝังยา antiproliferative drug

โดยตรงกับผิวโลหะของ coronary stent (polymer-free DES) แทน⁽¹⁷⁾ ส่งผลให้การ re-endothelialization เกิดได้เร็วขึ้น ลดการเกิดการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) ของ coronary artery⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ ยังได้มีการพัฒนา P2Y12 inhibitor ที่มีประสิทธิภาพสูง (potent P2Y12 inhibitor) เมื่อเปรียบเทียบกับ clopidogrel ได้แก่ prasugrel⁽¹⁹⁾ และ ticagrelor⁽²⁰⁾ จึงเพิ่มความเป็นไปได้ในการใช้ short DAPT regimen หลังจากรักษาด้วย DES

สำหรับการประเมินเรื่อง bleeding risks ปัจจุบัน Academic Research Consortium; ARC ได้กำหนดนิยามเรื่องความเสี่ยงสูงต่อการเกิด bleeding complications (high bleeding risks; HBR) โดยได้มีการกำหนดตัวแปรทางคลินิกทั้งหมด 20 ตัวแปร ซึ่งอาศัยทั้งประวัติ และการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ ได้มีการแบ่งตัวแปรเป็นเกณฑ์หลัก (major criteria) และเกณฑ์รอง (minor criteria) ถ้าผู้ป่วยรายใด เข้าได้กับเกณฑ์ major criteria 1 ข้อ หรือ minor criteria 2 ข้อ จะถือว่าผู้ป่วยรายนั้นเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย HBR (ตารางที่ 21.1)⁽²¹⁾

● การศึกษา short DAPT regimen โดยใช้ second generation DES

การศึกษา Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk

ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่เข้าเกณฑ์ HBR และได้รับการ PCI โดยเป็นการเปรียบเทียบระหว่างการใช้ polymer-free DES กับการใช้ BMS โดยทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับการรักษาด้วย DAPT นาน 1 เดือน โดยการศึกษาที่ใช้ clopidogrel เป็น P2Y12 inhibitor หลัก และได้รับยาด้านเกล็ดเลือด 1 ชนิด (single antiplatelet therapy; SAPT) ในระยะยาว โดยใช้ aspirin เป็นหลัก

เมื่อติดตามการรักษาเป็นระยะเวลาประมาณ 1 ปี พบว่า กลุ่ม polymer-free DES มีอุบัติการณ์รวมของ major adverse cardiac events (MACE) ที่ประกอบไปด้วย การเสียชีวิตจากสาเหตุด้านหัวใจ (cardiac death), MI และ stent thrombosis ต่ำกว่า กลุ่ม BMS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 9.4 [polymer-free DES] เทียบกับร้อยละ 12.9 [BMS]; $p = 0.005$ for superiority) นอกจากนี้ กลุ่ม polymer-free DES ยังมีอุบัติการณ์การรักษาซ้ำในรอยโรคเดิม (target lesion revascularization ; TLR) ที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย (ร้อยละ 5.1 [polymer-free DES] เทียบกับร้อยละ 9.8 [BMS] ; $p = 0.001$ for superiority)⁽²²⁾ ทั้งนี้เมื่อติดตามการรักษาไปนาน 2 ปี พบว่า กลุ่ม polymer-free DES ยังคงมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่ม BMS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²³⁾ การศึกษานี้จึงสนับสนุนการใช้ polymer-free DES ในผู้ป่วย HBR ที่ได้รับการ PCI เนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ BMS แบบดั้งเดิม

ตารางที่ 21.1 แสดงการประเมินภาวะ HBR จาก Academic Research Consortium⁽²¹⁾

ตัวแปร	Major criteria	Minor criteria
อายุ	-	≥ 75 ปี
การใช้ยา OAC (ไม่รวม vascular protection doses)	มีประวัติ	-
ภาวะ chronic kidney disease	eGFR <30 mL/min	eGFR 30–59 mL/min
ระดับ hemoglobin	hemoglobin <11 g/dL	ผู้ชาย hemoglobin 11–12.9 g/dL ผู้หญิง hemoglobin 11–11.9 g/dL
ประวัติการเกิด spontaneous bleeding	ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล หรือได้รับเลือด ภายใน 6 เดือน หรือมีประวัติที่เป็นซ้ำ	ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล หรือได้รับเลือด ภายใน 12 เดือน และไม่เข้าเกณฑ์ major criteria
ระดับ platelet	platelet count <100 × 10 ⁹ /L	-
ประวัติการเกิด bleeding diatheses	มีประวัติ chronic bleeding diathesis	-
ประวัติ cirrhosis	Liver cirrhosis และมี portal hypertension	-
ประวัติการใช้ oral NSIADs หรือ steroids	-	ประวัติใช้ oral NSAIDs หรือ steroids ระยะยาว
ประวัติ malignancy (ไม่รวม nonmelanoma skin cancer)	ได้รับการวินิจฉัย ภายใน 2 เดือน และ/หรือ กำลังได้รับการรักษา	-
ประวัติ โรคหลอดเลือดสมอง ทั้งภาวะ hemorrhage และ ischemic	ประวัติ spontaneous ICH เมื่อใดก็ได้ ประวัติ traumatic ICH ภายใน 12 เดือน มี brain arteriovenous malformation หรือ ประวัติ severe ischemic stroke* ภายใน 6 เดือน	ประวัติ ischemic stroke ในช่วงเวลาใดก็ได้ ที่ไม่เข้ากับ major criteria
มีแผนเรื่องการผ่าตัดในอนาคต	มีความต้องการผ่าตัด major surgery ที่กำลังใช้ DAPT และไม่สามารถเลื่อนการผ่าตัดออกไปได้	-
ประวัติการผ่าตัด หรืออุบัติเหตุ	ประวัติ major surgery หรือ major trauma ภายใน 30 วันก่อนการ PCI	-

หมายเหตุ: DAPT; dual antiplatelet therapy, eGFR; estimated glomerular filtration rate, HBR; high bleeding risks, ICH; intracranial hemorrhage, NSAID; nonsteroidal anti-inflammatory drug, OAC; oral anticoagulant, PCI; percutaneous coronary intervention ถ้าผู้ป่วยรายใดเข้าได้กับ major criteria 1 ข้อ หรือ minor criteria 2 ข้อ ถือว่าผู้ป่วยรายนั้น มีภาวะ HBR

* National Institutes of Health Stroke Scale score ≥5