

การประเมินการใช้ยาที่ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ในผู้สูงอายุที่ได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

พิราภรณ์ อยู่เหลียง¹, ชุติพร ทองจักร¹, ปาจริย์ ศรีอุทธา², กนกพร นิวัฒน์นันท์²

¹นักศึกษาชั้นปีที่ 5 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินรูปแบบการใช้ยาที่ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของผู้สูงอายุที่ใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) **วิธีการ:** การวิจัยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลังในผู้สูงอายุซึ่งได้รับ NSAIDs ที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัม aspirin ขนาด 300 มิลลิกรัม diclofenac ขนาด 50 มิลลิกรัม naproxen ขนาด 250 มิลลิกรัม และ piroxicam ขนาด 10 มิลลิกรัม ในช่วง 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2558 ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษา ได้แก่ การมีประวัติแผลในทางเดินอาหารที่มีภาวะแทรกซ้อน อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป การได้รับ NSAIDs ขนาดสูง การมีประวัติแผลในทางเดินอาหารที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน การได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น ๆ ร่วมกับ NSAIDs และการได้รับยา NSAIDs ร่วมกับ aspirin ขนาดต่ำ การศึกษาแบ่งผู้สูงอายุเป็น 3 กลุ่มตามระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ ความเสี่ยงสูง (มี 3 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป) ความเสี่ยงระดับปานกลาง (มี 1-2 ปัจจัยเสี่ยง) และความเสี่ยงระดับต่ำ (ไม่มีปัจจัยเสี่ยง) หลังจากนั้นประเมินความชุกของการได้รับยาป้องกันภาวะดังกล่าวในแต่ละกลุ่มเสี่ยง **ผลการศึกษา:** กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 52.6) มีอายุเฉลี่ย 69.8 ปี และมีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูงมากที่สุด (ร้อยละ 53.1) ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุด ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป (ร้อยละ 68.2) ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารรุนแรงพบเพียงร้อยละ 1.3 สำหรับ NSAIDs ที่ใช้มากที่สุดในการศึกษานี้ คือ aspirin 81 มิลลิกรัม (ร้อยละ 59.9) ในกลุ่มตัวอย่างพบผู้สูงอายุที่มีระดับความเสี่ยงสูง 19 รายและได้รับยายับยั้งการหลั่งกรดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ร้อยละ 73.7 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง 134 จากทั้งหมด 311 ราย (ร้อยละ 43.1) ได้รับยากลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ 13 รายจากทั้งหมด 54 ราย (ร้อยละ 24.1) ได้รับยา PPI ในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ aspirin 81 มิลลิกรัม มีสัดส่วนการได้รับยาป้องกันน้อยที่สุด ยายับยั้งการหลั่งกรดที่มีการสั่งจ่ายมากที่สุด ได้แก่ omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัม (ร้อยละ 94.2) แต่ไม่พบการสั่งจ่ายยา misoprostol **สรุป:** การใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก NSAIDs ในผู้สูงอายุที่มีระดับความเสี่ยงต่าง ๆ พบว่ายังไม่เหมาะสมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ขนาดต่ำ ดังนั้นก่อนที่จะเริ่มใช้ NSAIDs ควรมีการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารและจ่ายยาป้องกัน เพื่อให้ผู้สูงอายุใช้ยาได้อย่างปลอดภัย

คำสำคัญ: ผู้สูงอายุ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยายับยั้งการหลั่งกรด

รับต้นฉบับ: 22 มิ.ย. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 7 ก.ย. 2561, รับลงตีพิมพ์: 31 ต.ค. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: กนกพร นิวัฒน์นันท์ ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ E-mail: kanokporn.n@cmu.ac.th

Evaluation of Drug Use for Reducing the Risk of Gastrointestinal Bleeding in the Elderly Receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Piraporn Yuliang¹, Chureeporn Thongjak¹, Pajaree Sriuttha², Kanokporn Niwatananun²

¹5th year pharmacy student, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

²Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Abstract

Objective: To evaluate drug use for reducing the risk of gastrointestinal (GI) bleeding in the elderly receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Methods:** The study was a retrospective descriptive study in the elderly receiving NSAIDs with high risk of GI bleeding including aspirin 81 mg, aspirin 300 mg, diclofenac 50 mg, naproxen 250 mg, and piroxicam 10 mg during January 1st to December 31st, 2015. The researchers collected the data from outpatient database of Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. Risk factors in the study were history of complicated GI ulcer, age from 65 years old, receiving high dose of NSAIDs, history of uncomplicated GI ulcer, concomitant use of corticosteroids or anticoagulants or other antiplatelets with NSAIDs, and receiving NSAIDs with low dose aspirin. The study classified elderly into three groups according to their risk of GI bleeding: high (three or more risk factors), medium (1-2 risk factors) and low-risk groups (no risk factor). Subsequently, prevalence of receiving medication to prevent GI bleeding in each group was assessed. **Results:** The majority of subjects were female (52.6%) with mean age of 69.8 years old and having hypertension as the most common disease (53.1%). Most common risk factor was being 65 years old or more (68.2%). There were only 1.3% of elderly with history of serious GI complications. The NSAIDs mostly used in this study was aspirin 81 mg (59.9%). Nineteen of the elderly was classified as having high risk and 73.7% of them received antisecretory medication to prevent GE bleeding. One hundred thirty four patients from the total of 311 in moderate risk group (43.1%) received proton pump inhibitors (PPIs). Thirteen of 54 of those in low risk group (24.1%) received PPIs. The subjects receiving aspirin 81 mg were less likely to receive antisecretory medication. The most commonly prescribed PPI was omeprazole 20 mg (94.2%), whereas no prescriptions of misoprostol were found. **Conclusion:** Drug use for reduction the risk of GI bleeding from NSAIDs in the elderly with various risks was found to be inappropriate in particular to those receiving low dose aspirin. Therefore, evaluation of risk in GI bleeding should be performed prior to initiation of NSAIDs and gastroprotective medication should be provided if needed for safety use of the drug.

Keywords: elderly, gastrointestinal bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antisecretory medications

บทนำ

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เป็นยาในกลุ่มหนึ่งที่มีการสั่งใช้บ่อยสำหรับรักษาอาการปวดและต้านการอักเสบ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุซึ่งมักมีอาการปวดบริเวณหลัง ขา ข้อเข่า หรือสะโพก หรือตามข้ออื่น ๆ (1) นอกจากฤทธิ์ในการแก้ปวดและต้านการอักเสบแล้ว aspirin ขนาดต่ำซึ่งเป็น NSAIDs ที่มีสมบัติเป็นยาต้านเกล็ดเลือด ยังถูกใช้ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมองทั้งชั้นปฐมภูมิ และทุติยภูมิอีกด้วย ในประเทศอิตาลีพบความชุกในการใช้ NSAIDs และ aspirin ในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี คิดเป็นร้อยละ 24.7 (2) อีกการศึกษาหนึ่งพบว่า ร้อยละ 40 ของผู้ใช้ยา NSAIDs มีอายุมากกว่า 60 ปี (3)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยา NSAIDs ได้แก่ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น อาหารไม่ย่อย หรือเกิดแผลในกระเพาะอาหาร รวมทั้งเกิดภาวะแทรกซ้อนจากแผล คือ มีภาวะเลือดออกหรือแผลทะลุได้ (4) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารที่เกิดจากยา NSAIDs พบอุบัติการณ์ 560 คนใน 100,000 คนต่อปี โดยส่วนใหญ่จะเกิดในผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (5) สำหรับอัตราการเสียชีวิตจากการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารพบประมาณร้อยละ 10 (6)

NSAIDs แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) แบบไม่เจาะจง (non-selective NSAIDs) และกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 แบบเจาะจง (specific COX-2 inhibitors) กลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ COX แบบไม่เจาะจงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารมากกว่า จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ของ Lewis และคณะ พบว่า NSAIDs ที่ทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากที่สุด คือ piroxicam, naproxen และ diclofenac (7) นอกจากนี้ Huang และคณะพบว่า การใช้ aspirin ในระยะยาว หรือใช้ aspirin ในขนาดสูงมีผลทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (8) ลักษณะของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs ตาม American College of Gastroenterology 2009 (ACG 2009) (9) ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีประวัติภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร เช่น

เลือดออกในกระเพาะอาหาร หรือมีแผลทะลุ ได้รับยากรดโคสตีรอยด์ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านเกล็ดเลือด หรือยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ร่วมด้วย หรือได้รับยา NSAIDs ในขนาดที่สูงกว่าปกติ หรือใช้ยา NSAIDs มากกว่า 1 ตัวร่วมกัน นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น พฤติกรรมการดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่ของผู้ป่วยซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเพิ่มมากขึ้น

การลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในปัจจุบันทำได้หลายวิธีโดยต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วยแต่ละรายไป การลดความเสี่ยงจากการใช้ยาทำได้โดยการให้ยา NSAIDs ในขนาดต่ำสุดและใช้ในระยะเวลาที่สั้นที่สุด หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs มากกว่า 1 ตัวพร้อมกัน เลือกใช้ยา NSAIDs ที่มีผลต่อระบบทางเดินอาหารน้อย ได้แก่ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 แบบเจาะจง (10) รวมทั้งการใช้ยาป้องกันการหลั่งกรด เช่น proton pump inhibitors (PPIs) หรือ misoprostol ร่วมด้วย (11, 12)

Dahal และคณะ ได้วิเคราะห์ห่อภิณโดยรวบรวมงานวิจัยที่ประเมินถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ PPIs ในผู้ป่วยที่ใช้ aspirin ระยะยาวเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง ผลการศึกษาพบว่า PPIs มีประสิทธิภาพในการป้องกันแผลในทางเดินอาหาร หลอดอาหารอักเสบ และลดอาการอาหารไม่ย่อย (dyspeptic symptoms) ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจหรือการตายในระยะยาว (13) Rostom และคณะ พบว่า การให้ยา H2-receptor antagonists ในขนาดสองเท่าของขนาดที่ใช้ปกติ หรือการใช้ misoprostol หรือ PPIs สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดแผลในทางเดินอาหารจาก NSAIDs ได้อย่างมีนัยสำคัญ (14) ผู้ป่วยทนต่อยา PPIs ได้ดีกว่า misoprostol ซึ่งทำให้เกิดอาการท้องเสีย (14, 15) แม้ว่า PPIs มีประโยชน์และมีประสิทธิภาพชัดเจน และถูกแนะนำให้ใช้โดยแนวทางการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก NSAIDs (9, 16) แต่มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ร้อยละ 50 ไม่ได้รับยาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออก (17) เช่นเดียวกับอีกการศึกษาหนึ่งซึ่งมีกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ (ร้อยละ 87.1) เป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี พบว่า ตัวอย่างได้รับยาเพื่อป้องกันเพียง

ร้อยละ 27.2 ในทางตรงกันข้าม Osorio และคณะ ซึ่งศึกษาถึงการให้ PPIs เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจาก NSAIDs ในโรงพยาบาลที่ประเทศโคลัมเบีย โดยกลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 57 ปี พบว่า กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงได้รับ PPIs เพื่อป้องกันร้อยละ 80 และในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำได้รับยา PPIs เพื่อป้องกันร้อยละ 30 (18) ในประเทศไทย Pattanapruteep และคณะได้ประเมินการให้ยากกลุ่ม NSAIDs และกลุ่มยาที่ใช้ป้องกันแผลในทางเดินอาหาร (gastroprotective agents) จากใบสั่งยาผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลรามาธิบดี ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 พบว่า ในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุเฉลี่ย 48 ปี มีการสั่งใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ร่วมกับ PPIs โดยร้อยละ 35.6 ของคนกลุ่มนี้อายุน้อยกว่า 60 ปี และไม่มีภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งไม่ได้ใช้ยา aspirin ซึ่งชี้ว่า การสั่งใช้ยายังไม่เป็นไปตามแนวทางป้องกันที่แนะนำ (19)

เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก NSAIDs ในผู้สูงอายุยังมีจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการได้รับยาป้องกันภาวะเลือดออกในผู้สูงอายุที่ได้รับยา NSAIDs โดยเก็บข้อมูลจากแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง การศึกษาได้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (IRB No.077/2559)

ตัวอย่าง

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วย 384 ราย ที่มีอายุหกสิบปีขึ้นไปที่มาได้รับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ ขนาดตัวอย่างคำนวณโดยใช้สูตรสำหรับการประมาณสัดส่วนในประชากร เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าการวิจัย คือ 1) ได้รับยา NSAIDs ต่อไปในอย่างน้อย 1 ชนิด aspirin ในขนาดเม็ดละ 81 หรือ 300 มิลลิกรัม, piroxicam 10 มิลลิกรัม, naproxen 250 มิลลิกรัม, diclofenac 50 มิลลิกรัม ตั้งแต่ 1 มกราคม 2558 จนถึง 31 ธันวาคม 2558 2) มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา NSAIDs และยาลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก

ในทางเดินอาหาร ได้แก่ PPIs หรือ misoprostol (ถ้ามี) ครอบคลุม ได้แก่ ชื่อยา ขนาดยา และจำนวนยาที่ผู้ป่วยได้

เครื่องมือการวิจัย

เครื่องมือการวิจัยเป็นแบบเก็บรวบรวมข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเอง โดยแบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้ ส่วนที่ 1 ลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย โรคประจำตัว หรือประวัติการเจ็บป่วยในอดีต ส่วนที่ 2 ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ ชนิดของ NSAIDs ที่ได้รับในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมารับการรักษา การได้รับยา PPIs หรือ misoprostol ยาที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารอื่น ๆ ที่ได้รับร่วม ได้แก่ คอโรติโคสเตียรอยด์ ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นที่ไม่ใช่ aspirin เช่น clopidogrel เป็นต้น ยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม SSRIs การได้รับ NSAIDs ตัวอื่นร่วมด้วย ปัจจัยเสี่ยงจากการสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ และปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่พบ ส่วนที่ 3 ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าการตรวจระบบเลือด ค่าการทำงานของตับและไต เพื่อใช้ประกอบในการพิจารณาภาวะเลือดออก

ระดับความเสี่ยง

ผู้ป่วยถูกจัดกลุ่มตามระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารตามที่ระบุใน ACG 2009 (9) และการศึกษาก่อนหน้า (20) การจัดกลุ่มพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ดังนี้ 1) มีประวัติภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร หมายถึง อาการเลือดออกในทางเดินอาหาร การทะลุของระบบทางเดินอาหารและกระเพาะอาหารส่วนปลายอุดตัน 2) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป 3) ได้รับ NSAIDs ขนาดสูง หมายถึง การได้รับ aspirin ขนาดตั้งแต่ 300 มิลลิกรัมต่อวัน, piroxicam ขนาดตั้งแต่ 20 มิลลิกรัมต่อวัน, naproxen ขนาดตั้งแต่ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ diclofenac ขนาดตั้งแต่ 150 มิลลิกรัมต่อวัน (21) 4) มีประวัติภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร 5) ได้รับยาคอโรติโคสเตียรอยด์หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น ๆ (เช่น clopidogrel, cilostazol เป็นต้น) ร่วมกับ NSAIDs และ 6) ได้รับยา NSAIDs ร่วมกับ aspirin ในขนาดต่ำ (น้อยกว่า 300 มิลลิกรัม)

จากปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ความเสี่ยงสูง คือ มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 3 ปัจจัยขึ้นไป หรือเคยมีประวัติแผลในทางเดินอาหารที่มีหรือไม่มีภาวะแทรกซ้อน และมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือคอโรติโคสเตียรอยด์ หรือ aspirin ในขนาดต่ำ

หรือยาต้านเกล็ดเลือดตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย สำหรับความเสี่ยงระดับปานกลาง มี 1-2 ปัจจัยเสี่ยง และความเสี่ยงระดับต่ำคือ ไม่มีปัจจัยเสี่ยงเลย (9) การศึกษาประเมินภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของผู้สูงอายุจากข้อมูลที่บ้านทึกในเวชระเบียนและค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยจำนวน 2 คนที่เข้าใจในระเบียบวิธีวิจัยตรงกัน เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลแผนกผู้ป่วยนอก ฝ่ายเวชระเบียนผู้ป่วย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม 2558 จนครบตามจำนวนตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 384 ราย สัดส่วนของจำนวนยาที่เก็บข้อมูลได้มาจากการเก็บข้อมูลเบื้องต้นในช่วงวันที่ 1 มิถุนายน-31 สิงหาคม 2558 ในโรงพยาบาลที่ทำวิจัย โดยสัดส่วนการใช้ยา NSAIDs 4 ชนิดในการศึกษา คือ aspirin 81 มิลลิกรัม : diclofenac 50 มิลลิกรัม : naproxen 250 มิลลิกรัม : aspirin 300 มิลลิกรัม : piroxicam 10 มิลลิกรัม เท่ากับ 60:20:15:4:1 ตามลำดับ และติดตามการใช้ยา NSAIDs ของผู้ป่วยที่มาได้รับการรักษาครั้งต่อ ๆ ไป จนถึง 31 ธันวาคม 2558

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS (statistical package for the social science) version 17.0 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงผลในรูปความถี่และร้อยละของข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง โดย 1) การได้รับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs หรือ misoprostol แสดงผลเป็นร้อยละของจำนวนครั้งที่มารับยา NSAIDs และร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับยาป้องกัน 1 ครั้ง ถือว่าได้รับยาเพื่อลดความเสี่ยง 2) ร้อยละของผู้สูงอายุที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs แต่ละชนิด และ 3) ร้อยละของการได้รับยาป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

ผลการวิจัย

ลักษณะของตัวอย่าง

ผู้ป่วยสูงอายุจำนวน 384 ราย เป็นเพศหญิงจำนวน 202 ราย (ร้อยละ 52.6) มีอายุเฉลี่ย 69.8 ปี (พิสัย 60-90 ปี) ผู้ป่วยทุกรายมีโรคร่วม โดยเป็นโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุด (ร้อยละ 53.1) สำหรับพฤติกรรมกรสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์พบเพียงร้อยละ 1.8 และ 0.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs ที่พบ ได้แก่ อายุ ≥ 65 ปีขึ้นไป (262 รายหรือร้อยละ 68.2) ได้รับ NSAIDs ในขนาดสูง (150 รายหรือร้อยละ 39.1) ได้รับ NSAIDs ร่วมยาต้านเกล็ดเลือดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ aspirin ขนาดต่ำ คอรัติโคสเตียรอยด์ หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด 34 ราย (ร้อยละ 8.9), 22 ราย (ร้อยละ 5.7) และ 3 ราย (ร้อยละ 0.8) ตามลำดับ ไม่พบการใช้ NSAIDs ร่วมกับ SSRIs พบผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 1.3) สำหรับประวัติภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร พบจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 0.5)

ตารางที่ 1. ลักษณะและความเสี่ยงของตัวอย่าง (n=384)

ลักษณะทั่วไป	
อายุ, ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (ปี)	69.8 $\pm$ 7.5
จำนวน (ร้อยละ)	
เพศ	
หญิง	202 (52.6)
ชาย	182 (47.4)
โรคประจำตัว	
โรคความดันโลหิตสูง	204 (53.1)
โรคไขมันในเลือดสูง	166 (43.2)
โรคหัวใจ	123 (32.0)
โรคเบาหวาน	65 (16.9)
โรคกระดูกและข้อ (กระดูกพรุน, ข้ออักเสบรูมาตอยด์ เกาต์ ข้อเสื่อม)	60 (15.6)
โรคหลอดเลือดสมอง	23 (6.0)
โรคไต	18 (4.7)
โรคปวดหัวไมเกรน	13 (3.4)
โรคตับ	1 (0.3)
ประวัติทางสังคมจากเวชระเบียน	
สูบบุหรี่	7 (1.8)
ดื่มแอลกอฮอล์	3 (0.8)
ชนิดของ NSAIDs ที่ใช้	
aspirin 81 มิลลิกรัม	230 (59.9)
aspirin 300 มิลลิกรัม	15 (3.9)
diclofenac 50 มิลลิกรัม	77 (20.1)
naproxen 250 มิลลิกรัม	58 (15.1)
piroxicam 10 มิลลิกรัม	4 (1.0)

ตารางที่ 1. ลักษณะและความเสี่ยงของตัวอย่าง (n=384)
(ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ¹	
อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป	262 (68.2)
ใช้ NSAIDs ขนาดสูง ²	150 (39.1)
ใช้ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ aspirin ขนาดต่ำ	34 (8.9)
ใช้ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	22 (5.7)
ใช้ร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือด	3 (0.8)
มีประวัติภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร	
รุนแรง	5 (1.3)
ไม่รุนแรง	2 (0.5)

1: ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 1 ปัจจัย
2: จำนวนผู้สูงอายุที่ได้รับ NSAIDs ขนาดสูง ได้แก่ aspirin 300 มิลลิกรัม จำนวน 15 ราย, diclofenac ขนาดตั้งแต่ 150 มิลลิกรัม จำนวน 77 ราย และ naproxen ขนาดตั้งแต่ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 58 ราย

ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก

จากปัจจัยดังกล่าว สามารถแบ่งกลุ่มตัวอย่างตามความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก NSAIDs ได้ดังนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (311 รายหรือร้อยละ 81.0) จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงระดับปานกลาง ผู้ป่วยจัดอยู่ในความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูง จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 14.1) และ 19 ราย (ร้อยละ 4.9) ตามลำดับ

ตารางที่ 2. ร้อยละของการได้รับยา PPIs เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากยา NSAIDs เมื่อคำนวณจากจำนวนคนและจำนวนครั้งที่มาตรวจ

ยา	จำนวนคนที่ได้ NSAIDs	จำนวน (ร้อยละ) ของคนที่ได้ PPIs	จำนวนครั้งการตรวจที่ได้ NSAIDs	จำนวนครั้งการตรวจที่ได้รับ PPIs (ร้อยละ)
piroxicam 10 มก.	4	3 (75.0)	14	8 (57.1)
diclofenac 50 มก.	77	42 (54.5)	164	81 (49.4)
naproxen 250 มก.	58	37 (63.8)	128	72 (56.29)
aspirin 300 มก.	15	6 (40.0)	73	26 (35.69)
aspirin 81 มก.	230	73 (31.7) ¹	1,037	227 (21.9)
รวม	384	161 (41.9)	1,416	414 (29.2)

1: ตัวอย่างที่อายุ 75 ปีขึ้นไปได้รับ PPIs จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 30.1)

การได้รับยาป้องกันความเสี่ยง

ผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงสูง 19 รายได้รับยา PPIs ป้องกัน 14 ราย (ร้อยละ 73.7) ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในความเสี่ยงระดับปานกลาง 311 รายได้รับ PPIs ในการป้องกัน 134 ราย (ร้อยละ 43.1) ในขณะที่ผู้ป่วย 54 รายที่อยู่ในความเสี่ยงระดับต่ำได้รับ PPIs ในการป้องกัน 13 ราย (ร้อยละ 24.1)

ตารางที่ 2 แสดงการได้รับยาป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากยา NSAIDs คำนวณจากจำนวนคนและจำนวนครั้งที่มาตรวจ ผู้ป่วยได้รับยา PPIs ในการป้องกันภาวะเลือดออก 161 ราย (ร้อยละ 41.9) โดยผู้ป่วยที่ใช้ยา piroxicam 10 มิลลิกรัม ได้รับยา PPIs ร่วมมากที่สุด (ร้อยละ 75) รองลงมา ได้แก่ ผู้ที่ใช้ยา naproxen 250 มิลลิกรัม และ diclofenac 50 มิลลิกรัม (ร้อยละ 63.8 และ 54.5 ตามลำดับ) ผู้ที่ใช้ยา aspirin 81 มิลลิกรัม ได้รับยา PPIs เพื่อป้องกันน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับ NSAIDs อื่น ๆ (ร้อยละ 31.7)

เมื่อจำแนกผู้ที่ได้รับยา PPIs ในกลุ่มที่ใช้ยา aspirin 81 มิลลิกรัมตามระดับความเสี่ยงพบว่า ผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงสูงได้รับยา PPIs ทุกคน แต่ผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลางได้รับยา PPIs เพียงร้อยละ 33 และผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำร้อยละ 13 ได้รับยา PPIs เมื่อแยกวิเคราะห์ตามช่วงอายุพบว่า ผู้ที่อายุ 75 ปีขึ้นไป 22 รายจากทั้งหมด 73 ราย (ร้อยละ 30.1) ได้รับ PPIs เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร

เมื่อคำนวณโดยใช้จำนวนครั้งที่มาตรวจเป็นหน่วยพบว่า ผู้ป่วยได้รับ PPIs ในการป้องกันภาวะเลือดออกใน

ทางเดินอาหารทั้งหมด 414 ครั้งจากจำนวนครั้งทั้งหมดที่ได้รับยา NSAIDs คือ 1,416 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 29.2 PPIs ที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด ได้แก่ omeprazole (ร้อยละ 94.2) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา piroxicam 10 มิลลิกรัม ได้รับยา PPIs เป็นสัดส่วนที่มากที่สุด (ร้อยละ 57.1 ของจำนวนครั้งที่มาตรวจ) สำหรับกลุ่มที่ใช้ยา aspirin 81 มิลลิกรัม ได้รับยา PPIs เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารน้อยที่สุด (ร้อยละ 21.9 ของจำนวนครั้งที่มาตรวจ) ดังแสดงในตารางที่ 2 ในการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับยา misoprostol ในการป้องกันภาวะดังกล่าว

เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับยาที่ได้รับร่วมกับ NSAIDs พบสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ NSAIDs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดแล้วได้รับยา PPIs ในการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 73.5 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ NSAIDs ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์และ NSAIDs ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้รับยา PPIs ในการป้องกันเป็นสัดส่วนน้อยกว่า คิดเป็นร้อยละ 68.2 และ 33.3 ตามลำดับ

การติดตามการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารแยกตามความเสี่ยงหลังได้รับยาป้องกัน ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่นเดียวกับผู้ที่ไม่ได้รับยา PPIs ก็ไม่พบรายงานการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

การอภิปรายผล

ในการศึกษานี้มีผู้สูงอายุที่ใช้ NSAIDs ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 81.0) จัดอยู่ในระดับความเสี่ยงปานกลาง มีผู้ป่วยจำนวนน้อย (ร้อยละ 4.9) ที่จัดอยู่ในระดับความเสี่ยงสูง ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Osorio และคณะ ที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ NSAIDs ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 57 ปี (พิสัย 19-90 ปี) พบผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง ร้อยละ 23.8 (18) ส่วนในการศึกษาของ Lanas และคณะที่ศึกษาในตัวอย่างโรคข้อเสื่อมที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (อายุเฉลี่ย 65 ปี) พบผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง ร้อยละ 22.3 (22) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากทั้งสองการศึกษาให้คำจำกัดความของระดับความเสี่ยงสูงแตกต่างกันไปจากการศึกษานี้ ในการศึกษาของ Osorio และคณะ ความเสี่ยงสูง หมายถึง การมีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่สองข้อขึ้นไป สำหรับการศึกษานี้ของ Lanas และคณะ การใช้ NSAIDs ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ถูกจัดอยู่ในระดับความเสี่ยงสูง ในขณะที่ในการศึกษานี้จัด

ลักษณะดังกล่าวในระดับความเสี่ยงปานกลางเท่านั้น จึงทำให้สัดส่วนผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการศึกษานี้น้อยกว่าการศึกษาอื่น ๆ

ในส่วนของปัจจัยเสี่ยงด้านอื่นที่อาจมีผลต่อภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น การดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ซึ่งสามารถลดระดับ prostaglandins และเพิ่มอนุมูลออกซิเจนที่ว่องไว (reactive oxygen species) ในบริเวณเยื่อบุทางเดินอาหาร นอกจากนี้การสูบบุหรี่ยังสามารถกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารได้ (23) ในการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่มีประวัติสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ แต่อาจเนื่องมาจากข้อมูลดังกล่าวในผู้ป่วยบางคนไม่ได้ถูกบันทึกไว้ในเวชระเบียน นอกจากนี้ในผู้สูงอายุส่วนใหญ่เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารจาก NSAIDs มักไม่มีการแสดง เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ก่อนที่จะมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (24) จึงทำให้ข้อมูลด้านประวัติแทรกซ้อนในทางเดินอาหารที่ไม่รุนแรงพบได้น้อย (ร้อยละ 0.5)

ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs ตามแนวทางของ ACG 2009 (9) แนะนำว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในระดับสูง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม non-selective NSAIDs โดยให้ใช้ยา specific cox-2 inhibitor แทนและต้องให้ร่วมกับยากลุ่ม PPIs หรือ misoprostol ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง ควรใช้ยา NSAIDs ร่วมกับการใช้ยากลุ่ม PPIs หรือ misoprostol สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในระดับต่ำสามารถใช้ NSAIDs เพียงอย่างเดียวได้โดยไม่ต้องใช้ยาป้องกัน

ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในระดับความเสี่ยงสูง ได้รับยากลุ่ม PPIs ในการป้องกันร้อยละ 73.7 ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบการศึกษาของ Osorio และคณะ (18) (ร้อยละ 80) แม้ว่าผู้ป่วยความเสี่ยงสูงส่วนใหญ่ในการศึกษานี้จะได้รับยากลุ่ม PPIs ในการป้องกันภาวะดังกล่าว แต่ก็ยังไม่เป็นไปตามแนวทางที่ ACG 2009 ได้แนะนำ คือ ให้หลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs และเปลี่ยนเป็นยากลุ่ม specific cox-2 inhibitor แทน ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ มีโรคความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งตามคำแนะนำของ ACG 2009 จัดเป็นข้อห้ามใช้ของยากลุ่ม specific cox 2 inhibitor นอกจากนี้ยากลุ่มดังกล่าวไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย จึงทำให้

ผู้ป่วยเข้าถึงยาดังกล่าวได้ยาก ส่วนยา misoprostol ในการศึกษานี้มีข้อบ่งชี้และอยู่ในบัญชียาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ แต่ไม่พบการสั่งจ่ายยาดังกล่าวในการป้องกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการท้องเสียและปวดเกร็งบริเวณช่องท้องส่วนล่าง (14)

ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในความเสี่ยงระดับปานกลาง ร้อยละ 43.1 ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในการป้องกัน ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษาของ Osorio และคณะ (18) (ร้อยละ 50) นอกจากนี้ การศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่จัดอยู่ในความเสี่ยงระดับต่ำร้อยละ 24.1 ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในการป้องกัน ซึ่งถือว่าไม่เหมาะสมตามเกณฑ์ของ ACG 2009 และจัดเป็นการใช้ยาไม่สมเหตุผล คือ ไม่มีข้อบ่งชี้ แม้ว่า PPIs จัดเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย แต่การได้รับยาเป็นระยะเวลานานอาจเพิ่มความเสี่ยงของปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน (community acquired pneumonia) ท้องเสีย ขาดวิตามินบี 12 ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ กระดูกสะโพกหัก หรือติดเชื้อ *Clostridium difficile* ได้ อุบัติการณ์ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แม้พบได้น้อย แต่ในผู้สูงอายุมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว (25)

ในการศึกษานี้เมื่อวิเคราะห์การสั่งใช้ยา PPIs ตามจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาตรวจ พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยา omeprazole เป็นสัดส่วนที่มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 94.2 เมื่อวิเคราะห์ผลการได้รับยา PPIs ในการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารแยกตามชนิดของ NSAIDs พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ piroxicam 10 มิลลิกรัมร้อยละ 75 ได้ยา PPIs เพื่อป้องกัน ซึ่งเป็นสัดส่วนที่มากที่สุดเมื่อเทียบกับยา NSAIDs อื่น ๆ จากการศึกษาของ Lewis และคณะ (7) พบว่า ยา piroxicam มีความเสี่ยงเป็นอันดับสองรองมาจากยา ketoprofen ในการทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร นอกจากนี้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอยในปี คศ. 2012 ยังพบว่า piroxicam จัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารสูงกว่า NSAIDs อื่น ๆ (26) จึงควรได้รับยาป้องกัน แสดงว่า แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาได้ตระหนักถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของยา piroxicam จึงมีสัดส่วนของการสั่งใช้ยา PPIs ป้องกันความเสี่ยงดังกล่าวสูงกว่า NSAIDs ชนิดอื่น แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์การได้รับยา PPIs ตามจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยา NSAIDs พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยา

ป้องกันเพียงร้อยละ 57.1 เท่านั้น ดังนั้นเภสัชกรจึงควรติดตามการใช้ยา และเสนอแพทย์ให้พิจารณาจ่ายยาป้องกันภาวะดังกล่าวแก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงด้วย

สำหรับการใช้ยา aspirin ในขนาดต่ำในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมอง เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกและเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารแม้ผู้ป่วยจะไม่มีปัจจัยเสี่ยงด้านอื่น ๆ (27) มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยา aspirin ขนาดต่ำเพียงตัวเดียวมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น 2-4 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก (28, 29) ในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin 81 มิลลิกรัมได้รับการสั่งจ่ายยาในกลุ่ม PPIs ในการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเป็นสัดส่วนน้อยที่สุด เมื่อเทียบกับยา NSAIDs อื่น เมื่อวิเคราะห์ตามระดับความเสี่ยงแล้วพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ aspirin 81 มิลลิกรัม และมีความเสี่ยงตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไปในการศึกษานี้ ควรได้รับยาป้องกันทุกราย แต่ในการศึกษานี้ ตัวอย่างกลุ่มนี้ได้รับยาป้องกันเพียงร้อยละ 33 ในขณะที่ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงได้รับยาป้องกันทุกราย นอกจากนี้จากศึกษาของ Li และคณะซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้ aspirin ขนาดต่ำระยะยาว พบว่าค่า age-specific numbers needed to treat (NNT) สำหรับการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนของการให้ PPIs แบบเป็นประจําาร่วมไปกับ NSAIDs ทุกครั้งในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี มีค่าเท่ากับ 338 แต่ถ้าอายุ 85 ปีขึ้นไป NNT มีค่าเท่ากับ 25 นอกจากนี้ยังพบว่า ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในอายุ 75 ปีขึ้นไป (hazard ratio [HR] 3.10, 95% CI 2.27–4.24; $P < 0.0001$) โดยเฉพาะเลือดออกรุนแรงที่อันตรายต่อชีวิต (HR 5.53, 2.65–11.54; $P < 0.0001$) ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีข้อแนะนำให้จ่าย PPIs ร่วมไปทุกครั้งในผู้สูงอายุ 75 ปีขึ้นไปที่ใช้ aspirin ในขนาดต่ำระยะยาว (30) ในการศึกษาเมื่อผู้ป่วยที่ใช้ aspirin 81 มิลลิกรัมมาแยกตามช่วงอายุพบว่า ผู้ที่อายุ 75 ปีขึ้นไป มีจำนวน 73 ราย แต่ได้รับ PPIs เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกทางเดินอาหารเพียง 22 ราย (ร้อยละ 30.1) ดังนั้นนอกจากพิจารณาถึงระดับความเสี่ยงแล้ว อายุก็เป็นปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งที่ควรนำมาพิจารณาเพื่อลดความเสี่ยงในการใช้ยา NSAIDs

การที่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้รับ PPIs เพื่อป้องกันน้อย อาจเนื่องมาจากความเข้าใจว่า aspirin ในขนาดต่ำมีโอกา

ทำให้เกิดภาวะเลือดออกต่ำ นอกจากนั้นการไม่ทราบข้อมูลด้านระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้ยา ทำให้ผู้ป่วยหลายรายได้รับการป้องกันที่ไม่เพียงพอ (31) จากการศึกษาของ Abraham และคณะพบว่าผู้ที่ใช้ NSAIDs และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 73 ที่ไม่ได้รับยาป้องกันอย่างเหมาะสมตามแนวทางการป้องกัน (32) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lee และคณะที่พบว่า ร้อยละ 70 ของผู้ใช้ยา NSAIDs ที่มีความเสี่ยงซึ่งส่วนใหญ่ คือ ผู้ที่ใช้ NSAIDs ขนาดสูง ไม่ได้รับยาป้องกันที่เหมาะสม (20) งานวิจัยในประเทศไทยของ อรรถลักษณ์ และคณะ ได้ศึกษาการจ่ายยาป้องกันระบบทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs ของผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลรามารับตีพบว่า ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยยังไม่ได้รับยาที่เหมาะสมตามแนวทางการป้องกัน (19)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยเพียงอย่างเดียว ซึ่งข้อมูลบางอย่างที่จำเป็นไม่ได้ถูกบันทึกไว้ เช่น ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่ ประวัติภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารที่ไม่รุนแรง เป็นต้น ทำให้พบปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้การเก็บข้อมูลของผู้ป่วยในระยะเวลาเพียง 1 ปี อาจไม่เพียงพอในการติดตามการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในระยะยาวของผู้ป่วยได้

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำให้ทราบถึงการสั่งใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยากลุ่ม NSAIDs ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ทำให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงความเสี่ยงจากการใช้ยา NSAIDs ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมากขึ้น วิธีการที่ช่วยให้การสั่งใช้ยาป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ NSAIDs เป็นไปอย่างเหมาะสม อาจทำได้ดังนี้ 1) พัฒนาแบบประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก NSAIDs ที่สามารถใช้งานได้ง่ายและรวดเร็ว 2) มีการประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยก่อนที่จะเริ่มใช้ NSAIDs แต่ละราย และบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนอย่างเป็นระบบ 3) จัดทำแนวทางที่ชัดเจนในการสั่งใช้ยาป้องกันในผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs และ aspirin ในขนาดต่ำ และ 4) เกสซกรควรมีการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง รวมถึง

ให้ข้อมูลเกี่ยวกับอาการที่บ่งบอกถึงภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารให้ผู้ป่วยทราบและให้ผู้ป่วยแจ้งแก่บุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งหากพบอาการที่ผิดปกติจากการใช้ยา

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ขอขอบคุณ ภญ.วิพารัตน์ ไสยรัตน์ เกสซกรฝ่ายเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งได้ให้ความช่วยเหลือในเรื่องข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาต้านอัสเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และประสานงานกับฝ่ายต่าง ๆ ในการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยในโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing 2013;42 Suppl 1:i1-57.
2. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. Drugs Aging 2003;20:701-10.
3. Straus WL, Ofman JJ. Gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin North Am 2001;30:895-920.
4. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. Aging Dis 2018;9:143-50.
5. Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30: 377-407.
6. Dallal HJ, Palmer KR. Upper gastrointestinal haemorrhage. BMJ 2001;323:1115-7.
7. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol 2002;54:320-6.

8. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastro intestinal bleeding. *Am J Med* 2011;124:426-33.
9. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
10. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
11. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
12. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Research & Therapy* 2013;15:S5-S.
13. Dahal K, Sharma SP, Kaur J, Anderson BJ, Singh G. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the long-term aspirin users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther* 2017; 24: e559-e69.
14. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Cd002296.
15. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
16. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: A focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastro intestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051.
17. Clinard F, Bardou M, Sgro C, Lefevre N, Raphael F, Paille F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice. A general practitioner-based survey in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:737-43.
18. Osorio A, Otero Regino W, Gomez Zuketa M. The use of NSAIDs combined with prophylactic use of PPIs for internal medicine patients. *Rev Col Gastroenterol* 2014;2:125-30.
19. Pattanapratchee O, McEvoy M, Attia J, Thakkinian A. Evaluation of rational nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastro-protective agents use; association rule data mining using outpatient prescription patterns. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017;17:96.
20. Lee HL, Chua SS, Mahadeva S. Utilization of gastroprotective strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal events in a major teaching hospital. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12:1649-57.
21. Lanas A, Polo-Tomas M, Roncales P, Gonzalez MA, Zapardiel J. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastro protective agents in at-risk gastrointestinal patients. *Am J Gastroenterol* 2012;107:707-14.
22. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1453-8.
23. Ko JK, Cho CH. Alcohol drinking and cigarette smoking: a "partner" for gastric ulceration. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000;63:845-54.
24. Young M FM, Inder K. Bleeding peptic ulcer: characteristics and outcomes in Newcastle. *Intern Med J* 2011;41:605-9.
25. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton

- pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64.
26. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127-46.
 27. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685-93.
 28. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-38.
 29. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-53.
 30. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017;390:490-9.
 31. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf* 2015;7:31-41.
 32. Abraham NS, El-Serag HB, Johnson ML, Hartman C, Richardson P, Ray WA, et al. National adherence to evidence-based guidelines for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2005;129:1171-8.