

อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกทางเดินอาหารในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชาวไทยที่ได้รับการบำบัดด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยาลดการหลั่งกรดกลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม

ศิวพร เสน่หา¹, ณัฐธิดา อารีเปี่ยม²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก จังหวัดนนทบุรี

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกทางเดินอาหารในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชาวไทยที่ได้รับการบำบัดด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด (dual antiplatelet therapy; DAPT) ร่วมกับยาลดการหลั่งกรดกลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors; PPIs) และประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา PPIs **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน 738 รายที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs ที่มารับการรักษา ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 - ธันวาคม พ.ศ. 2560 ผลลัพธ์หลักที่ศึกษา คือ ภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร **ผลการวิจัย:** อุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร คือ ร้อยละ 1.49 เมื่อทบทวนความเหมาะสมของการให้ PPIs ร่วมกับ DAPT พบว่า ร้อยละ 54.61 ของผู้ป่วยอาจไม่จำเป็นต้องได้รับ PPIs ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของ PPIs มีอุบัติการณ์เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 2.1 ขณะที่ผู้ป่วยที่อาจไม่จำเป็นต้องได้รับ PPIs มีอุบัติการณ์เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเพียงร้อยละ 1 **สรุป:** แม้ผู้ป่วยจะได้รับ DAPT ร่วมกับยากลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและมีข้อบ่งชี้ของการได้รับยากลุ่ม PPIs ยังคงเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่าผู้ป่วยที่อาจไม่จำเป็นต้องได้รับยากลุ่ม PPIs ถึง 2 เท่า เกสัชกรควรให้ข้อมูลการใช้ยาอย่างถูกต้อง รวมถึงคำแนะนำในการปฏิบัติตนแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วย DAPT เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

คำสำคัญ: ยาต้านเกล็ดเลือด อาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร ยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน

รับต้นฉบับ: 20 พ.ย. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 13 ธ.ค. 2562, รับผิดชอบพิมพ์: 21 ธ.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: ศิวพร เสน่หา กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก 74 ถนนติวานนท์ ตำบลบางกระสอ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี

11000 E-mail: gift_sincere@hotmail.com

Incidence of Gastrointestinal Bleeding in Thai Patients with Acute Coronary Syndrome in Concomitant Use of Dual Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibitors

Siwaporn Saneha¹, Nutthada Areepium²

¹Department of Pharmacy, Central Chest Institute of Thailand, Nonthaburi

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To study the incidence of gastrointestinal bleeding in Thai patients with acute coronary heart syndrome receiving dual antiplatelet therapy (DAPT) in combination with acid proton pump inhibitors (PPIs), and to assess the appropriateness of PPI prescribing. **Methods:** This research was a descriptive study by retrospectively collecting the data from 738 patients with acute coronary heart disease treated with DAPT and PPIs at the Central Chest Institute during January 2016 - December 2017. The main outcome was gastrointestinal bleeding. **Results:** The incidence of gastrointestinal bleeding was 1.49 percent. Review of the appropriateness of the use of PPIs combined with DAPT found that 54.61 percent of patients needed no PPIs. Patients with indications of PPIs had an incidence of gastrointestinal bleeding of 2.1 percent while the incidence in those with no needs for PPIs only 1 percent. **Conclusion:** Although patients received DAPT with PPIs to prevent gastrointestinal adverse events, those at high risk and with indications of PPIs still had a twice rate of gastrointestinal bleeding than those with no indication of PPIs. Pharmacists should provide appropriate information on medication use, including advice on self-care for patients treated with DAPT to reduce the risk of adverse reactions in gastrointestinal system, especially gastrointestinal bleeding.

Keywords: antiplatelet drugs, gastrointestinal adverse reactions, proton pump inhibitors, acute coronary syndrome

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประชากรโลก ข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขในช่วงปี พ.ศ.2556 - 2559 พบว่า ประชากรไทยในช่วงอายุ 30 ถึง 69 ปี เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้นจาก 26.9 ต่อแสนประชากร เป็น 32.3 ต่อแสนประชากร ถือเป็นอันดับ 2 รองจากโรคหลอดเลือดสมองและมีแนวโน้มของการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้น (1,2) แสดงให้เห็นว่า โรคหัวใจขาดเลือดเป็นโรคที่ต้องให้ความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย ตลอดจนการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนและความรุนแรงของโรคที่อาจเพิ่มมากขึ้น

พยาธิสภาพของโรคหัวใจขาดเลือดเกิดจากการมีไขมันและเนื้อเยื่อสะสมอยู่ในผนังของหลอดเลือด ทำให้เยื่อผนังหลอดเลือดในตำแหน่งนั้นหนาตัวขึ้นแล้วเกิดการฉีกขาด จึงมีลิ่มเลือดหรือเกล็ดเลือดมาเกาะบริเวณหลอดเลือดที่ฉีกขาด ส่งผลให้หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน (3) ดังนั้นการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดจึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยการสอดสายสวนผ่านทางผิวหนัง (percutaneous coronary intervention; PCI) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบซ้ำ โดยแนวทางการรักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน แนะนำให้ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy; DAPT) ได้แก่ aspirin ขนาดต่ำ (75 - 162 มิลลิกรัมต่อวัน) ตลอดชีวิต ร่วมกับยาในกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ (P2Y₁₂ receptor inhibitors) ได้แก่ clopidogrel, prasugrel หรือ ticagrelor ตัวใดตัวหนึ่งเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี (4-5)

การบำบัดด้วย DAPT อาจเพิ่มความเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร เช่น อาการปวดมวน แน่น แสบ บริเวณช่องท้อง ภาวะย่อยอาหารผิดปกติ ภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร เป็นต้น ยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs (proton pump inhibitors) จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการป้องกันการเกิดอาการดังกล่าว โดยแนวทางการรักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome; ACS) (6) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับ DAPT ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding: GIB) ได้แก่ มีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือมี GIB มาก่อน

ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ร่วมด้วย ได้รับยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) หรือยากลุ่ม corticosteroids เป็นระยะเวลานาน หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด GIB ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปต่อไปจากรายการต่อไปนี้ คือ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี มีประวัติภาวะย่อยอาหารผิดปกติ (dyspepsia) หรือโรคกรดไหลย้อน gastro-oesophageal reflux disease (GERD) มีประวัติการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) และการดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานาน การศึกษาในอดีตประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ clopidogrel ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ในผู้ป่วย ACS ผลการศึกษาที่ระยะเวลา 180 วัน พบว่า ยา omeprazole สามารถป้องกันการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้ ($P = 0.001$) โดยไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด ($P = 0.96$) (7) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่รายงานอุบัติการณ์การเกิด GIB ในผู้ป่วยที่ได้รับ PPIs ร่วมกับเช่นกัน (ร้อยละ 3.49) (8) ดังนั้นแม้ในปัจจุบันมีหลายงานวิจัยสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ DAPT ร่วมกับยากลุ่ม PPIs (7, 9-12) แต่ยังมีหลายงานวิจัยที่มีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศ (13-15) สำหรับข้อมูลในประเทศไทยมีรายงานในผู้ป่วยจำนวน 186 ราย พบผู้ป่วย 124 ที่ควรได้รับ PPIs ร่วมกับ DAPT เกิด GIB ร้อยละ 6.14 ซึ่งไม่ต่างจากร้อยละ 5.55 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา PPIs ร่วมด้วย เนื่องจากไม่มีข้อบ่งชี้หรือไม่มีความเสี่ยงต่อ GIB (16) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 6 เดือน แต่จากแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยต้องได้รับ DAPT เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน จึงยังไม่มีข้อมูลอัตราการเกิด GIB ในระยะยาว

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของ GIB ในผู้ป่วย ACS ที่ได้รับการบำบัดด้วย DAPT ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ที่ระยะเวลา 12 เดือน ณ สถาบันโรคทรวงอก ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิเฉพาะทางด้านโรคหัวใจและมีความชุกของผู้ป่วยโรคนี้สูง ส่งผลให้มีจำนวนและมูลค่าการใช้ DAPT ร่วมกับยา PPIs ในปริมาณมาก นอกจากนี้ในการวิจัยได้ประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา PPIs ร่วมด้วย เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาความปลอดภัยจากการใช้ยาและการดูแลผู้ป่วยที่มีคุณภาพต่อไป

วิธีการวิจัย

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาครั้งนี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก สืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง ฉบับทบทวนครั้งที่ 10 (International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems 10th Revision; ICD-10) โดยใช้รหัสโรคหัวใจขาดเลือด (I20-I25) ได้แก่ อาการปวดเค้นหัวใจ (I20) กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (I21) กล้ามเนื้อหัวใจที่ตายตามมา (I22) ภาวะแทรกซ้อนปัจจุบันบางอย่างที่เกิดหลังกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (I23) โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันแบบอื่น (I24) และโรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (I25) การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจากสถาบันโรคทรวงอกและได้รับอนุญาตให้เก็บข้อมูลจากสถาบันโรคทรวงอก (รหัสโครงการวิจัย CCIT-PR-62-010)

ตัวอย่าง

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วย ACS ชาวไทยที่ได้รับการบำบัดด้วย DAPT ร่วมกับ PPIs ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่าง เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2560 เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย คือ 1) ผู้ป่วย ACS ชนิด ST elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) และภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ (unstable angina) ที่ได้รับการรักษาด้วย PCI หรือการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass surgery; CABG) ที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี 2) ผู้ป่วยได้รับ DAPT ครั้งแรกระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 ณ สถาบันโรคทรวงอก โดยต้องได้รับยา aspirin ขนาด 75-162 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ ได้แก่ clopidogrel หรือ prasugrel หรือ ticagrelor เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ได้แก่ omeprazole, lansoprazole หรือ rabeprazole

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากการวิจัย ได้แก่

- 1) ผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่นหรือไม่มาตามนัดภายใน 1 ปีหลังได้รับ DAPT 2) ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดกระเพาะอาหาร GIB เยื่ออุกระเพาะอาหารอักเสบระหว่างรับการรักษาหรือก่อนเข้ามารับการรักษาตัว

ในโรงพยาบาลภายใน 1 เดือน 3) ผู้ป่วยมีประวัติภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หรือภาวะเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือดต่ำชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic thrombocytopenic purpura) 4) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ร่วมด้วย ได้แก่ warfarin, rivaroxaban, apixaban, dabigatran และ edoxaban และ 5) ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยา clopidogrel, prasugrel หรือ ticagrelor ที่มีความสำคัญทางคลินิกระดับรุนแรง (major) อย่างน้อย 1 ชนิดดังต่อไปนี้ ketoconazole, itraconazole, erythromycin, rifampicin, phenytoin และ fluoxetine และ 6) ผู้ป่วยที่เวชระเบียนสูญหายหรือไม่สมบูรณ์ โดยไม่สามารถระบุระยะเวลาที่เริ่มให้ DAPT หรือยากลุ่ม PPIs ผลการวินิจฉัย และวันที่ออกจากโรงพยาบาลได้

การประเมินผลลัพธ์ทางคลินิก

การศึกษาติดตามผลลัพธ์ตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 หลังจากที่ได้รับ DAPT ผลลัพธ์หลัก คือ GIB ผลลัพธ์รองที่ศึกษา คือ ภาวะย่อยอาหารผิดปกติ (dyspepsia) อาการแสดงของโรคแผลในกระเพาะอาหาร (symptomatic GI ulcers) และการเกิด GERD การศึกษาวัดผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นเมื่อผลลัพธ์อย่างใดอย่างหนึ่งเกิดก่อนและจะนับเป็นเหตุการณ์เดียว โดยนับการเกิดผลลัพธ์จากการวินิจฉัยโรคของแพทย์ที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนในช่วงเวลาที่ศึกษา

นอกจากนี้ในการศึกษาได้ประเมินการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีประวัติ GIB เยื่ออุกระเพาะอาหารอักเสบ และได้รับยาลดกรดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดถูกคัดออกไปก่อน การประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา PPIs จึงพิจารณาจากอายุ 65 ปีขึ้นไปหรือประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (เคยดื่มหรือปัจจุบันยังดื่ม) เป็นเกณฑ์ในการประเมินผู้ป่วยเป็น 1) กลุ่มมีข้อบ่งชี้ของการได้รับยา PPIs และได้รับยา (สมเหตุผล) ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี และปัจจุบันดื่มแอลกอฮอล์ และ 2) กลุ่มไม่มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยา PPIs แต่ได้รับยา (ไม่สมเหตุผล) ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปีและไม่เคยดื่มแอลกอฮอล์

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและอุบัติการณ์การเกิด GIB จาก DAPT

ผลการวิจัย

ในช่วงเวลาที่ศึกษา มีผู้ป่วยได้รับ DAPT ร่วมกับ ยา PPIs จำนวน 738 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 60.70) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 62.89 ± 11.38 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 24.86 ± 3.99 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่ (ร้อยละ 76.42 และร้อยละ 52.57 ตามลำดับ) ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของตัวอย่างที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (N = 738)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ ชาย	448 (60.70)
หญิง	290 (39.30)
อายุเฉลี่ย (ปี), ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	62.89 ± 11.38
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (กก./ตรม. ²), ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	24.86 ± 3.99
ประวัติการสูบบุหรี่	
ไม่สูบ	388 (52.57)
เคยสูบ	198 (26.83)
ปัจจุบันสูบ	152 (20.60)
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	
ไม่ดื่ม	564 (76.42)
เคยดื่ม	83 (11.25)
ปัจจุบันดื่ม	91 (12.33)
มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจ	141 (19.11)
ผลการวินิจฉัย	
STEMI	229 (31.03)
NSTEMI	223 (30.22)
unstable angina	216 (29.27)
stable angina	70 (9.49)
มีประวัติเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตาย	29 (3.93)
มีประวัติเป็นโรคหัวใจล้มเหลว	70 (9.49)
มีประวัติการทำ PCI มาก่อน	116 (15.72)
มีประวัติการทำ CABG มาก่อน	27 (3.66)
จำนวนหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน	
1 เส้น	108 (14.63)
2 เส้น	204 (27.64)
3 เส้น	426 (57.72)

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของตัวอย่างที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (N = 738) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (LVEF น้อยกว่าร้อยละ 50)	134 (18.16)
โรคร่วมที่เป็นความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ	
โรคหลอดเลือดสมอง	31 (4.20)
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	720 (97.56)
โรคความดันโลหิตสูง	679 (92.01)
โรคเบาหวาน	294 (39.84)
โรคปอดเรื้อรัง	40 (5.42)
โรคตับ	11 (1.49)
โรคไต: โรคไตเรื้อรัง	36 (4.88)
ฟอกเลือด	5 (0.68)

คำย่อ: STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft surgery, triple vessel disease; LVEF, left ventricular ejection fraction

ผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยา PPIs ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย ACS ชนิด STEMI (ร้อยละ 31.03) ผลจากการบันทึกภาพหลอดเลือดหัวใจด้วยรังสี (coronary angiography) พบว่า ส่วนใหญ่มีหลอดเลือดหัวใจอุดตัน 3 เส้น (triple vessel disease) จำนวน 426 ราย (ร้อยละ 57.72) โรคร่วมที่เป็นความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ และโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 97.56 และร้อยละ 92.01 ตามลำดับ) (ตารางที่ 1)

จากตารางที่ 2 ยาด้านเกล็ดเลือดที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่ คือ aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัม และ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดการใช้ DAPT ที่ตรงตามมาตรฐานการรักษา ACS ส่วนยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยมากที่สุดคือ HMG-CoA reductase inhibitor และ beta-adrenoceptor blocking drugs ตาม ลำดับ ชนิดของ PPIs ที่มีการสั่งให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT มากที่สุดคือ omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง (ร้อยละ 65.44 ของผู้ป่วย) ส่วนยาอื่น ๆ ในกลุ่ม PPIs ที่อยู่ในบัญชียาของสถาบันโรคทรวงอก ได้แก่ lansoprazole และ rabeprazole ซึ่งพบการสั่งจ่ายร้อยละ 2.11

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs เกิดภาวะ

ตารางที่ 2. ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ (N = 738)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
aspirin	
81 mg	699 (94.72)
162 mg	39 (5.28)
P2Y12	
clopidogrel 75 mg OD	659 (89.30)
prasugrel 10 mg OD	35 (4.74)
ticagrelor 90 mg BID	44 (5.96)
PPIs	
omeprazole 20 mg OD	589 (65.44)
omeprazole 20 mg BID	130 (14.44)
lansoprazole, rabeprazole	19 (2.11)
ACEI	296 (40.11)
ARB	224 (30.35)
beta-adrenoceptor blocker	558 (75.61)
HMG-CoA reductase inhibitor	736 (99.73)
fibric acid derivatives	81 (10.98)
calcium channel blockers	179 (24.25)
diuretics drug	137 (18.56)
nitrate	286 (38.75)
antidiabetic drug	
oral antidiabetics	230 (31.17)
insulin	31 (4.20)

คำย่อ : ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor;
ARB, angiotensin receptor blocker

ย่อยอาหารผิดปกติ ร้อยละ 6.37 และพบอุบัติการณ์การเกิด GIB ร้อยละ 1.49 ส่วนอาการแสดงของโรคแผลในกระเพาะอาหาร และเกิดการดื้อยาอื่นที่เกิดขึ้นครั้งแรก พบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 0.41 และ ร้อยละ 2.17 ตามลำดับ

การประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา PPIs จากอายุ 65 ปีขึ้นไปและประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 45.39 ควรได้ PPIs ร่วมกับ DAPT และผู้ป่วยร้อยละ 54.61 ที่อาจไม่จำเป็นต้องได้รับ PPIs ร่วมด้วย กลุ่มที่จำเป็นต้องได้ PPIs ร่วมด้วยมีอัตราการเกิด GIB ที่ร้อยละ 2.1 เทียบกับร้อยละ 1.0 ในกลุ่มที่อาจไม่จำเป็นต้องได้รับ DAPT ร่วมด้วย (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. อัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs

	จำนวน (ร้อยละ)	
	ผู้ที่ได้รับ PPIs แบบสมเหตุสมผล	ผู้ที่ได้รับ PPIs แบบไม่สมเหตุสมผล
จำนวนทั้งหมด (N = 738)	335 (45.39)	403 (54.61)
ภาวะเลือดออกใน ทางเดินอาหาร	7 (2.10)	4 (1.00)
ภาวะย่อยอาหาร ผิดปกติ	26 (7.80)	21 (5.20)

การอภิปรายผล

การเกิดภาวะ ACS จะมีทั้งเกล็ดเลือดและลิ้มเลือดเข้ามาเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิด ดังนั้นการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดจึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาและป้องกันการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจ โดยการให้ PPIs ร่วมกับ DAPT หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย PCI หรือ CABG เป็นเวชปฏิบัติที่พบเป็นส่วนใหญ่ เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้ในหลายโรงพยาบาลรวมถึงสถาบันโรคทรวงอก มีจำนวนและมูลค่าการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในปริมาณที่สูง โดยเฉพาะยา omeprazole รูปแบบรับประทาน ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นการส่งเสริมให้มีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผล จะทำให้เกิดการใช้งบประมาณอย่างคุ้มค่า การศึกษานี้เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีผู้เข้าร่วมวิจัยมากถึง 738 รายในประเทศไทยที่รายงานอุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วย ACS ผลการศึกษาพบว่า การใช้ DAPT ร่วมกับ PPIs มีอัตราการเกิด GIB ร้อยละ 1.49 มากกว่าจากที่มีรายงานไว้ใน COGENT trial (7) ซึ่งเป็นการศึกษารูปแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม ซึ่งเปรียบเทียบผู้ที่ได้ clopidogrel กับ omeprazole หรือยาหลอก โดยพบว่า กลุ่มที่ได้ omeprazole ร่วมด้วย มีอุบัติการณ์เกิด GIB ประมาณร้อยละ 1.2

เมื่อทบทวนความเหมาะสมของการให้ PPIs ร่วมกับ DAPT พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยา PPIs (อาจไม่จำเป็นต้องได้รับ PPIs) จำนวน 403 ราย มีอุบัติการณ์เกิด GIB ร้อยละ 1.0 ขณะที่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ PPIs อย่างเหมาะสม คือ มีข้อบ่งชี้ของ PPIs พบอุบัติการณ์เกิด GIB ร้อยละ 2.1 จะเห็นได้ว่า GIB ยังคงเกิดขึ้น

แม้ผู้ป่วยจะได้รับ PPIs เพื่อป้องกันแล้วก็ตาม อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาความเสี่ยงในการเกิด GIB ของผู้ป่วยร่วมด้วยกลับพบว่า ประสิทธิภาพในการป้องกัน GIB ของ PPIs ต่ำลง ในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปหรือมีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ที่มีอุบัติการณ์ GIB ร้อยละ 2.1 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำกว่าถึง 2 เท่า นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเกิด GIB ของผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs พบว่า ในการศึกษาที่มีอัตราการเกิดต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยรายงานไว้ (16) (ร้อยละ 6.14 และ 2.1 ตามลำดับ) ทั้งนี้อาจเนื่องจากขนาดตัวอย่างและคุณลักษณะบางประการของผู้เข้าร่วมการวิจัยที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าแม้ผู้ป่วยจะได้รับ PPIs เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารแล้ว ผู้ป่วยในเวชปฏิบัติทั้งกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและต่ำยังคงเกิด GIB มากกว่าผู้ป่วยในงานวิจัย เกสซกรจึงควรให้ข้อมูลการใช้ยาอย่างถูกต้อง รวมถึงการปฏิบัติตัวเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารแก่ผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT โดยละเอียด รวมถึงต้องติดตามอาการเหล่านี้อย่างสม่ำเสมอ เพื่อสามารถจัดการแก้ไขปัญหาก่อนที่จะมีภาวะที่ความรุนแรงมากขึ้น

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยา PPIs ที่พบอุบัติการณ์ GIB ร้อยละ 1.0 จึงอาจไม่จำเป็นต้องได้รับ PPIs เนื่องจากการใช้ยา PPIs ควบคู่ไปกับ DAPT ต้องใช้ยาเป็นเวลานาน และมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในระยะยาว (17) เช่น ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก เกิดการติดเชื้อในทางเดินอาหาร และความเสี่ยงต่อการขาดสารอาหารที่มีวิตามินบี 12 หรือธาตุเหล็ก เป็นต้น รวมถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นได้เช่นกัน

การวิจัยนี้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน จึงมีข้อจำกัดเรื่องความไม่สมบูรณ์ของข้อมูลบางประการ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย พฤติกรรมสุขภาพของผู้ป่วย และประวัติการได้รับยาที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิด GIB เช่น NSAIDs หรือ corticosteroids จากโรงพยาบาลอื่นหรือร้านขายยา ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้คัดผู้ป่วยดังกล่าวออกจากการศึกษา จึงไม่สามารถอธิบายได้ว่าเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารหรือไม่ นอกจากนี้ในประเทศไทยมีรายงานว่า การติดเชื้อ *H. pylori* เป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยง

ของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (18) แต่ในการวิจัยนี้ไม่มีผลการตรวจหาการเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร มีเพียงผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการส่งต่อจากสถาบันโรคทรวงอกไปยังโรงพยาบาลอื่น เพื่อรับการรักษา GIB โดยการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหาร (endoscopy) เท่านั้น ที่มีการบันทึกผลการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ในเวชระเบียน ในการวิจัยนี้ยังพบข้อจำกัดเรื่องยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole (ร้อยละ 89) จึงทำให้ผลการศึกษานี้ไม่สามารถนำไปใช้เป็นข้อสรุปที่ชัดเจนของการได้รับ PPIs หรือ P2Y12 inhibitors ชนิดอื่น

การศึกษาในอนาคตควรเพิ่มจำนวนตัวอย่างที่มากขึ้น โดยใช้รูปแบบการวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดติดตามผลไปข้างหน้า (prospective analytic studies) หรือรูปแบบการวิจัยแบบสุ่ม (randomized controlled trial) เพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือของข้อมูลมากยิ่งขึ้น

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า แม้ผู้ป่วยจะได้รับ DAPT ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด GIB และมีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาในกลุ่ม PPIs ยังคงเกิด GIB มากกว่าผู้ป่วยที่อาจไม่จำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม PPIs ถึง 2 เท่า เกสซกรควรให้ข้อมูลการใช้ยาอย่างถูกต้อง รวมถึงคำแนะนำในการปฏิบัติตนแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วย DAPT เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่ง GIB

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณนายแพทย์ภูริช สุลัญชูปรกรณ์ ผู้ซึ่งให้คำแนะนำในการวิจัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลการวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Disease Control. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2016-2021.

- 2nd ed. Bangkok: Division of Non Communicable Diseases; 2016.
2. Phunmung N. World heart day message [online]. 2017 [cited Dec 12, 2018]. Available from: www.thaincd.com/document/file/info/non-communicable-disease/ประเด็นสารรณรงค์วันหัวใจโลกปี 2560.pdf
3. Sitthisuk S. Clinical practice guideline to caring patients with ischemic heart disease in Thailand 2014. 2nd ed. Bangkok: The Heart Association of Thailand; 2008.
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-60.
5. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130: e344-426.
6. Roffi M, Patrono C, Collet J, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STSEotESoC. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267-315.
7. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17.
8. Hu W, Tong J, Kuang X, Chen W, Liu ZJM. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97: e9638. doi: 10.1097/MD.0000000000000638.
9. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009; 360: 363–75.
10. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 309-17.
11. Ramirez JF, Selzer F, Chakaprani R, Anderson WD, Lee JS, Smith C, Mulukutla SR, Kip KE, Kelsey SF, Marroquin OC. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI: the NHLBI dynamic registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (Suppl 1): A27.
12. Uantyai N, Phromintikul A, Chinwong S and Niwatanun K. Clinical outcomes of Thai patients with acute coronary syndrome receiving clopidogrel concomitant with omeprazole. *Naresuan Phayao Journal*. 2014;7:212-25.
13. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301: 937-44.
14. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180: 713-8.
15. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Statement on “A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on

cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes [online] 2009. [cited Dec 12, 2018]. Available from: www.scai.org/drlt1.aspx?PAGE_ID=5870.

16. Chatrattanakulchai B, Hirunrassamee S, Kanchana phibool I. Antisecretory drug use for prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in patients receiving aspirin together with clopidogrel. Veridian E-Journal Science and Technology Silpakorn University. 2018 ; 5: 65-76.
17. Doungngern T, Ngorsuraches S. Efficacy and safety of proton pump inhibitors [online]. 2012 [cited Oct 10, 2018] . Available from: hisro.or.th/main/download/book022.pdf.
18. Suchartlikitwong S, Lapumnuaypol K, Rerknimitr R, Werawatganon DJAB. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding and Helicobacter pylori infection: review of 3,488 Thai patients. Asian Biomed 2015; 9: 87-93.