

ความสอดคล้องของการสั่งใช้ยา Clopidogrel กับข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจในโรงพยาบาลระแงะ จังหวัดนราธิวาส

นันทยา เอี่ยมศิริ¹, วณิสา หะยีเซาะ²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลระแงะ จังหวัดนราธิวาส

²คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยนราธิวาสราชนครินทร์ จังหวัดนราธิวาส

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาร้อยละของการสั่งใช้ยา clopidogrel ที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจในโรงพยาบาลระแงะ จังหวัดนราธิวาส และศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel กับ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารในกลุ่มที่ได้ยาร่วมกันเป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี และกลุ่มที่ได้ยาร่วมกันเป็นระยะเวลาเกิน 1 ปี **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลังที่เก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีการสั่งใช้ยา clopidogrel จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในโปรแกรม HOSxP ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2561 ถึง 30 กันยายน 2562 **ผลการวิจัย:** การสั่งใช้ยา clopidogrel ร้อยละ 81.40 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจมีความสอดคล้องตามข้อบ่งใช้ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.017$) **สรุป:** การสั่งใช้ยา clopidogrel ที่สอดคล้องตามข้อบ่งใช้จะช่วยลดมูลค่าการใช้ยาโดยไม่จำเป็นของโรงพยาบาล โรงพยาบาลควรมีการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิน 1 ปี แต่ทั้งนี้ควรพิจารณาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการใช้ยาร่วมด้วย อีกทั้งสหวิชาชีพต้องมีส่วนร่วมในการพัฒนาแนวทางการจัดบริการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ใช้ยา clopidogrel

คำสำคัญ: โคลพิโดเกรล การสั่งใช้ยา โรคหลอดเลือดหัวใจ

รับต้นฉบับ: 18 เม.ย. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 26 พ.ค. 2564, รับลงตีพิมพ์: 31 พ.ค. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: นันทยา เอี่ยมศิริ กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลระแงะ อำเภอระแงะ จังหวัดนราธิวาส 96130

E-mail: nhing031@hotmail.com

Consistency of Clopidogrel Prescribing to Its indications for Patients with Coronary Heart Disease in Rangae Hospital, Narathiwat

Nantiya Iamsiri¹, Wanisa Hayeese²

¹Pharmacy and Health Consumer Protection Department, Rangae Hospital, Narathiwat

²Faculty of Nursing, Princess of Naradhiwas University, Narathiwat

Abstract

Objective: To determine the percentage of clopidogrel prescribing consistent with its indications for coronary heart disease patients in Ranga hospital, Narathiwat, and to determine association between the length of time patients receiving aspirin and clopidogrel with the occurrence of adverse drug reactions to the gastrointestinal tract in those with concomitant use of the drugs for a period of up to 1 year and those with more than one year. **Methods:** This was a retrospective cross-sectional study that collected data in coronary heart disease patients with clopidogrel prescribing from the electronic medical record database in the HOSxP program from October 1, 2018 to September 30, 2019. **Results:** 81.40% of the prescription for clopidogrel in patients with coronary heart disease was consistent with its indications. The length of time patients receiving aspirin plus clopidogrel was significantly associated with adverse drug reactions to the gastrointestinal tract ($P=0.017$). **Conclusion:** Clopidogrel prescribing consistent to its indications would reduce the unnecessary cost of drug in the hospital. The hospital should monitor gastrointestinal complications, especially in patients receiving the drug for more than 1 year, but other factors affecting drug use should also be considered. Multidisciplinary participation is needed in the development of guidelines for providing services to patients with coronary heart disease using clopidogrel.

Keywords: clopidogrel, prescribing, coronary heart disease

บทนำ

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นปัญหาที่สำคัญของสาธารณสุขไทยและทั่วโลก โรคนี้มีอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มโรคที่ไม่ติดต่อ องค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2559 รายงานว่า โรคหัวใจขาดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ทั่วโลก โดยประมาณการของผู้เสียชีวิตอยู่ที่ 9.2 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 16.2 (1) สำหรับประเทศไทยพบแนวโน้มอัตราการเสียชีวิต และป่วยด้วยโรคหัวใจขาดเลือดที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (2) โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease; IHD) เป็นโรคที่เกิดจากหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน ในประเทศไทยแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค IHD กำหนดว่า หลังจากการรักษา ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy; DAPT) โดยยาหลักที่ใช้ในการรักษา คือ aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัมถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors (clopidogrel prasugrel หรือ ticagrelor) ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามควรเลือกให้ potent P2Y₁₂ inhibitors ได้แก่ ticagrelor หรือ prasugrel ถ้าไม่สามารถให้ยาสองตัวดังกล่าวได้ ให้พิจารณาใช้ยา clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันทดแทน โดยระยะเวลาการให้ยาด้านเกล็ดเลือดทั้ง 2 ชนิดนี้ สามารถให้ร่วมกันเป็นเวลา 12 เดือน หรืออาจให้นานกว่านั้นได้ ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามหรือไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา ซึ่งขึ้นอยู่กับพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา (3, 4)

แนวทางการรักษาในต่างประเทศ (5, 6) กำหนดว่า ผู้ป่วยกลุ่มภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome; ACS) แนะนำให้ใช้ DAPT เป็น aspirin ร่วมกับยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors (clopidogrel prasugrel หรือ ticagrelor) ในส่วนระยะเวลาที่เหมาะสมนั้น ให้พิจารณาถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก และความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด โดยควรให้ยาดังกล่าวเป็นระยะเวลา 12 เดือน ภายหลังจากเกิดอาการหรือภายหลังจากการทำ percutaneous coronary intervention (PCI) (class of recommendation I, level of evidence A) ในผู้ป่วย ACS ไม่คำนึงถึงชนิดของขดลวด (stent) ให้ DAPT เป็นเวลา 12 เดือน และต้องเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกต่ำ (class of recommendation I, level of evidence A) ส่วนผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัดทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary

artery bypass graft surgery; CABG) ควรได้รับ DAPT 12 เดือน และต้องเป็นผู้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกต่ำ (class of recommendation I, level of evidence C)

ในประเทศไทยตามนโยบาย service plan สาขาโรคหัวใจ รายการยาในกลุ่ม P2Y₁₂ inhibitors ที่ควรมีเพื่อสนับสนุนการดูแลผู้ป่วยตาม service plan ACS ในโรงพยาบาลชุมชนระดับ F มีเพียงยา clopidogrel (7) ซึ่งยานี้เป็นยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ปัจจุบันมีการใช้ยานี้นี้ร่วมกับแอสไพรินหรือยาด้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น ยา clopidogrel ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดการภาวะเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และหลอดเลือดสมองได้มากกว่าการใช้ยา aspirin เพียงชนิดเดียว (8) ยา clopidogrel เป็นยาในบัญชี ตามบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย พ.ศ. 2561 โดยมีเงื่อนไขในการสั่งใช้ยาดังนี้ 1) ใช้กับผู้ป่วยที่ใช้ยา aspirin ไม่ได้ เฉพาะกรณีที่ใช้ป้องกันโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจหรือสมองแบบทุติยภูมิ 2) ให้ร่วมกับยา aspirin หลังการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือด (stent) เป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี 3) ใช้ในกรณีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยา aspirin แล้วยังเกิด ACS หรือ recurrent thrombotic events และ 4) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยอย่างชัดเจนว่าเป็น non-ST elevated acute coronary syndrome ให้ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา aspirin เป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี (9) ทั้งนี้หากมีการใช้ยา clopidogrel เป็นระยะเวลานานเกินกว่าระยะเวลาที่กำหนด อาจส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (4, 8-13) และโรคเมะเร็งตามมาได้ (10) ยา clopidogrel เป็นยาที่ประเทศไทยบังคับใช้สิทธิเหนือสิทธิบัตรยาเพื่อเพิ่มการเข้าถึงยาให้แก่ผู้ป่วยในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า จึงทำให้มีแนวโน้มการใช้เบิกยานี้เป็นจำนวนมากขึ้น โดยปีงบประมาณ 2560-2561 ในสำนักงานเขตสุขภาพที่ 12 มีหน่วยบริการเข้าร่วมโครงการเพื่อขอเบิกชดเชยยา clopidogrel คิดเป็นมูลค่า 2,027,475 บาท และ 2,613,172.45 บาท ตามลำดับ ซึ่งมีแนวโน้มการใช้ยาที่เพิ่มขึ้น (14)

โรงพยาบาลระแงะ จังหวัดนราธิวาส เป็นโรงพยาบาลชุมชนระดับ F1 ขนาด 90 เตียง ซึ่งไม่มีแพทย์เฉพาะทางให้การดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่ทั้งนี้แพทย์ทั่วไปสามารถเริ่มใช้ยานี้นี้ได้เอง และมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ได้รับการส่งกลับมารับยาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลระแงะ เพื่อลดความลำบากและค่าใช้จ่ายในการเดินทางของ

ผู้ป่วย ในปีงบประมาณ 2560- 2562 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่รับยา clopidogrel ต่อเนื่องที่โรงพยาบาลระแงะ จำนวน 103, 113 และ 121 คน ตามลำดับ และมีการสั่งใช้ยา clopidogrel เป็นมูลค่า 120,250 บาท 126,667 บาท และ 148,086 บาท ตามลำดับ และมีแนวโน้มการสั่งใช้ยาอย่างต่อเนื่องเช่นกัน นอกจากนี้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) กำหนดให้เบิกชดเชยยาได้เมื่อมีการสั่งใช้ตามข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเท่านั้น ในปีงบประมาณ 2563 ได้มีการปรับเปลี่ยนเป็นการจ่ายชดเชยเป็นเงินทดแทน แต่ปัจจุบันโรงพยาบาลระแงะ ก็ยังพบปัญหาขาดยาในบางครั้ง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้สามารถเข้าถึงยาได้อย่างเท่าเทียม มียาใช้อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาที่เหมาะสม เพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยา จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาความสอดคล้องของการสั่งใช้ยา clopidogrel ตามข้อบ่งใช้ และศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหาร ทั้งในกลุ่มที่ได้ยาร่วมกันระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี และกลุ่มที่ได้ยาร่วมกันระยะเวลาเกิน 1 ปี ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจของโรงพยาบาลระแงะ

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางแบบย้อนหลัง ซึ่งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนราธิวาส รหัสโครงการวิจัย เลขที่ 28/2563

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยา clopidogrel จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลระแงะ จังหวัดนราธิวาส ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2561 ถึง 30 กันยายน 2562 จำนวนทั้งสิ้น 86 คน

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย มีดังนี้ 1) มีข้อมูลการสั่งใช้ยา clopidogrel ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา และ 2) มีข้อมูลการรับบริการต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย มีดังนี้ 1) มีการส่งต่อไปรักษาที่อื่น 2) ขาดนัด และ 3) เสียชีวิตระหว่างช่วงเวลาที่ทำการศึกษา ประชากรจำนวน 86 คน อยู่ในเกณฑ์คัดเข้าเป็นกลุ่มตัวอย่างได้ทั้งหมด ขนาดกลุ่มตัวอย่างได้จากการเปิดตารางของ Krejcie & Morgan (15) ได้กลุ่มตัวอย่าง 70 คน แต่เพื่อ

ลดความคลาดเคลื่อนของข้อมูล จึงเก็บข้อมูลจากประชากรทั้งหมดจำนวน 86 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

งานวิจัยนี้เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลระแงะ โดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น ซึ่งแบ่งเป็น 3 ส่วน ส่วนที่ 1 เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ สิทธิการรักษา โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา ประวัติการสูบบุหรี่ ประเภทของ ACS ประวัติทำ PCI จำนวนหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันหรือตีบ ชนิดของหลอดเลือดที่ใส่ในการทำ PCI และยาที่ใช้ร่วม ส่วนที่ 2 เป็นข้อมูลประวัติการใช้ยา clopidogrel เพื่อประเมินความสอดคล้องของการสั่งใช้ยา clopidogrel ตามข้อบ่งใช้ จำนวน 5 ข้อ ได้แก่ 1. โรงพยาบาลที่เริ่มยา clopidogrel ครั้งแรก 2. ข้อบ่งใช้ในการใช้ยา clopidogrel ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2561 จำนวน 4 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ 2.1) ใช้กับผู้ป่วยที่ใช้ยา aspirin ไม่ได้ เฉพาะกรณีที่ใช้ป้องกันโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจหรือสมองแบบทุติยภูมิ 2.2) ให้ร่วมกับยา aspirin หลังการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือด (stent) เป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี 2.3) ใช้ในกรณีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยา aspirin แล้วยังเกิด ACS หรือ recurrent thrombotic events และ 2.4) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยอย่างชัดเจนว่าเป็น non-ST elevated acute coronary syndrome ให้ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา aspirin เป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี 3. ขนาดยา และวิธีใช้ยา clopidogrel 4. ระยะเวลาการสั่งใช้ยา clopidogrel (ไม่ควรเกิน 1 ปี) และ 5. จำนวนยาที่ใช้เกิน 1 ปี โดยคิดเป็นมูลค่า (จำนวนเงิน)

ส่วนที่ 3 เก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จำนวน 2 ข้อ ได้แก่ 1) การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารและ 2) การเกิดภาวะกลุ่มอาการไม่สบายท้อง (dyspepsia) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้จากการวินิจฉัยของแพทย์ โดยมีรหัสวินิจฉัยโรคตาม ICD-10 คือ K30 และ K922 เกณฑ์การวินิจฉัย ได้แก่ อาการทางคลินิกจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย โดยแพทย์ผู้ตรวจรักษาเป็นผู้ลงรหัสวินิจฉัยโรคในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่ศึกษา

เครื่องมือวิจัยผ่านการตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาโดยผู้ทรงคุณวุฒิ 3 ท่าน ค่าดัชนีความตรงของเนื้อหา (content valid index: CVI) เท่ากับ 0.89

การเก็บรวบรวมข้อมูล

นักวิจัยซึ่งปฏิบัติงานในหน่วยงานเภสัชกรรมและ
คุ้มครองผู้บริโภคของโรงพยาบาลระแงะ เก็บข้อมูลจาก
ฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ หลังจากนั้น ประเมิน
ความสอดคล้องของการสั่งใช้ยา clopidogrel ตามข้อบ่งใช้ที่
กำหนดในเกณฑ์ drug use evaluation (DUE)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษาใช้สถิติเชิงพรรณนาวิเคราะห์ข้อมูล
ทั่วไปของผู้ป่วยและประวัติการใช้ยา clopidogrel และใช้
สถิติ chi-square เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่
ผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel กับการเกิด
อาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหาร ทั้งใน
กลุ่มที่ได้ยาร่วมกันระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี และกลุ่มที่ได้ยา
ร่วมกันระยะเวลากว่า 1 ปี

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยา
clopidogrel ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 86 คน ได้รับยา
โดยแพทย์ของโรงพยาบาลระแงะเป็นผู้เริ่มยา clopidogrel
จำนวน 57 คน (ร้อยละ 66.30) และได้รับยาต่อเนื่องจาก

การส่งกลับมารักษาจากโรงพยาบาลประจำจังหวัดนราธิวาส
จำนวน 20 คน (ร้อยละ 23.20) โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง
จำนวน 6 คน (ร้อยละ 7) โรงพยาบาลอื่น ๆ จำนวน 2 คน
(ร้อยละ 2.30) และโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในอำเภออื่นของ
จังหวัดนราธิวาส จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.20)

ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

จากตารางที่ 1 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจส่วน
ใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 72.10) อายุเฉลี่ยเท่ากับ 60.45
ปี (SD.=11.51) ผู้ป่วยใช้สิทธิหลักประกันสุขภาพ 30 บาท
(ร้อยละ 88.37) มีโรคร่วมในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด
(เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และไต
เรื้อรัง) ร่วม 2 โรค (ร้อยละ 48.84) ผู้ป่วยมีประวัติการสูบ
บุหรี่ (ร้อยละ 30.23) โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย ACS ชนิด
NSTEMI (ร้อยละ 41.86) มีประวัติการทำ PCI (ร้อยละ 36)
มีหลอดเลือดหัวใจอุดตัน 1 เส้น (ร้อยละ 18.60) มีการใส่
ขดลวดชนิดเคลือบยา (ร้อยละ 19.77) ใช้ยา omeprazole
ร่วม (ร้อยละ 76.74) และมีประวัติการแพ้ยา aspirin (ร้อย
ละ 1.20) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=86)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	62	72.10
หญิง	24	27.90
อายุเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย±SD: 60.45±11.51 ปี) พิสัย: 31-90		
สิทธิการรักษา:		
หลักประกันสุขภาพ 30 บาท	76	88.37
ข้าราชการ	7	8.14
ประกันสังคม	3	3.49
โรคร่วมในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ไตเรื้อรัง)		
ไม่มีโรคร่วม	4	4.65
มีโรคร่วม 1 โรค	21	24.42
มีโรคร่วม 2 โรค	42	48.84
มีโรคร่วม 3 โรค	17	19.76
มีโรคร่วม 4 โรค	2	2.33

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=86) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ประวัติการสูบบุหรี่: ยังสูบบุหรี่	26	30.23
ประเภทของ ACS		
STEMI	15	17.44
NSTEMI	36	41.86
unstable angina	26	30.23
stable angina	9	10.47
มีประวัติทำ PCI	31	36.00
จำนวนหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันหรือตีบ		
1 เส้น	16	18.60
2 เส้น	12	13.95
3 เส้น	3	3.49
ชนิดของหลอดเลือดที่ใส่ในการทำ PCI : ขดเลือดที่มีการเคลื่อนย้าย	17	19.77
ยาที่ใช้ร่วม: omeprazole	66	76.74
ประวัติการแพ้ยา : aspirin	1	1.20

คำย่อ: STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI=nonST-segment elevation myocardial infarction, PCI=percutaneous coronary intervention

ข้อมูลการสั่งใช้ยา clopidogrel

จากตารางที่ 2 ผู้ป่วยได้ยา clopidogrel สอดคล้องตามข้อบ่งใช้ คิดเป็นร้อยละ 81.40 การสั่งใช้ยาตามข้อบ่งใช้ที่ 4 (ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอย่างชัดเจนแล้วว่าเป็น non-ST elevated acute coronary syndrome) มีความสอดคล้องกับเกณฑ์มากที่สุด (ร้อยละ 86.6) ของ รองลงมา คือ การสั่งใช้ยาตามข้อบ่งใช้ที่ 2 (การใช้ยาให้ร่วมกับ aspirin หลังการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือด) เป็นไปตามเกณฑ์ (ร้อยละ 82.35)

ในส่วนขนาดยาและวิธีใช้ยา clopidogrel แพทย์สั่งใช้ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 100) มีการสั่งใช้ยา clopidogrel เกินระยะเวลา 1 ปี โดยที่ผู้ป่วยไม่เกิด ACS (ร้อยละ 18.6) ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยมูลค่ายา clopidogrel ที่ใช้เกิน 1 ปี คิดเป็นเงิน 15,476 บาท

ระยะเวลาเฉลี่ยโดยรวมในการได้รับยา DAPT คือ 13.67 เดือน (SD.=6.13) เมื่อพิจารณาเฉพาะข้อบ่งใช้ที่ระบุให้ใช้ยาไม่เกินระยะเวลา 1 ปี พบว่า กลุ่มผู้ป่วยในข้อบ่งใช้ที่ 4 มีการใช้ยาในระยะเวลาที่เหมาะสมมากที่สุด (เฉลี่ย 12.70 เดือน SD. =1.89) รองลงมา คือ กลุ่มผู้ป่วยตามข้อบ่งใช้ในกลุ่มที่ 2 และ 3 ตามลำดับ (13.00 เดือน SD

= 3.00 และ 14.73 เดือน SD = 8.75 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยที่ได้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel เกินกว่า 1 ปี จำนวน 35 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 48.57) โดยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 2.85) และเกิดภาวะกลุ่มอาการไม่สบายท้องจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 45.71) ส่วนผู้ป่วยที่ได้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี จำนวน 51 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหาร จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 21.57) แบ่งเป็นกลุ่มเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.96) และเกิดภาวะกลุ่มอาการไม่สบายท้องจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 19.61)

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.017)

ตารางที่ 2. จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการส่งใช้ยา clopidogrel ที่สอดคล้องตามข้อบ่งใช้ (N=86)

การให้ยา clopidogrel	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ (ราย)	จำนวนผู้ป่วยที่มีการส่งใช้สอดคล้องตามข้อบ่งใช้ (ร้อยละ)
1. การส่งใช้ยา clopidogrel	86	70(81.40)
ข้อบ่งชี้ที่ 1 : ใช้กับผู้ป่วยที่ใช้ aspirin ไม่ได้ เฉพาะกรณีที่ใช้ป้องกันโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ หรือสมองแบบทุติยภูมิ(secondary prevention)	1	1(100)
ข้อบ่งชี้ที่ 2 : ให้ร่วมกับ aspirin หลังการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือด (stent) เป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี	17	14(82.35)
ข้อบ่งชี้ที่ 3 : ใช้ในกรณีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับ aspirin แล้วยังเกิด ACS หรือ recurrent thrombotic events	38	29(76.32)
ข้อบ่งชี้ที่ 4 : ในกรณีที่ได้รับการวินิจฉัยอย่างชัดเจนแล้วว่าเป็น non-ST elevated acute coronary syndrome ให้ใช้ clopidogrel ร่วมกับ aspirin เป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี	30	26(86.67)
2. ขนาดและวิธีใช้ยา clopidogrel: 75 mg วันละ 1 ครั้งหลังอาหาร	86	86(100)
3. จำนวนยาที่สั่งเกิน 1 ปี (เม็ด)	4,127	
4. มูลค่าการส่งใช้ยา clopidogrel (1 เม็ด ราคา 3.75 บาท) (บาท)	15,476.25	
5. ระยะเวลาเฉลี่ยการได้รับยา DAPT (เดือน)	13.67±6.13	
ข้อบ่งชี้ที่ 2	13.00±3.00	
ข้อบ่งชี้ที่ 3	14.73±8.75	
ข้อบ่งชี้ที่ 4	12.70±1.89	

การอภิปรายผล

การส่งใช้ยา clopidogrel ตามข้อบ่งใช้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจของโรงพยาบาลระยอง มีความสอดคล้องกับเกณฑ์ในผู้ป่วยร้อยละ 81.40 ซึ่งอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ และใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษาของนุชรินทร์ คงสิน (16) แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีการส่งใช้ยา clopidogrel ไม่สอดคล้องตามข้อบ่งใช้ผู้ป่วยถึงร้อยละ 18.60 โดยเป็นการใช้ยาเป็นระยะเวลาเกิน 1 ปี โดยที่ผู้ป่วยไม่เกิด ACS แต่ทั้งนี้ก็อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของยาตามมาได้ สาเหตุอาจเนื่องมาจากโรงพยาบาลระยอง ไม่มีระบบบันทึกแจ้งเตือนใน HOSxP ได้แก่ วันที่เริ่มยา clopidogrel ในครั้งแรก ประวัติการทำ PCI, CABG, NSTEMI ระยะเวลาที่ควรให้ยา clopidogrel ส่งผลให้ยังมีการถูกส่งใช้อย่างต่อเนื่อง จึงอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเป็นระยะเวลานานเกินความจำเป็น หรือผู้ป่วยบางรายอาจมีการหยุดยาก่อนครบ 1 ปีได้ แต่การศึกษาครั้งนี้ไม่พบการระบุเหตุผลในการหยุดยาหรือการให้ยาที่ยาวนานเกิน 1 ปี ทั้งนี้อาจสอดคล้องกับแนวทางเวช

ปฏิบัติในปัจจุบัน (3, 5-6) ที่ระบุให้ใช้ DAPT ที่นานมากกว่า 1 ปีได้ในบางกรณี แต่ต้องมีการประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดควบคู่กัน ซึ่งแพทย์จำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงดังกล่าวและเขียนบันทึกไว้ในระบบแจ้งเตือนใน HOSxP เพื่อเป็นการสื่อสารให้สหวิชาชีพทราบแนวทางการรักษาดังกล่าว ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยชนิตดา พลอยล้อมแสง (17) และอดิพล คล้ายปักซี่ (18) ที่ว่า ระบบการแจ้งเตือนมีความสำคัญ นอกจากจะสามารถแจ้งเตือนผู้สั่งใช้ยาแล้ว ยังสามารถแจ้งเตือนเภสัชกรเพื่อให้สามารถร่วมกันวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผู้เกี่ยวข้องควรนำสาเหตุของปัญหาดังกล่าวเข้าสู่คณะกรรมการที่เกี่ยวข้องของโรงพยาบาลเพื่อพัฒนาระบบการแจ้งเตือน

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.017$) โดยผู้ป่วยที่ได้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ระยะเวลาเกิน 1 ปี พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารร้อยละ 48.57 โดยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 2.85 และภาวะกลุ่มอาการไม่สบายท้อง ร้อยละ 45.71 สอดคล้องกับงานวิจัยของ Yin และคณะ (8), Rossini และคณะ(11), Sorensen และคณะ(12) และ FDA Drug Safety Communication (13) พบว่าการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel เป็นระยะเวลาสั้นเกิน 1 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเช่นเดียวกันแต่ไม่ลดอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่นเดียวกับการศึกษาของบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย (19) พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (ร้อยละ 4.89) ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 0.54) และพบการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel นานกว่าคำแนะนำตามแนวทางการรักษา (1 ปี) เช่นเดียวกับงานวิจัยนี้ ซึ่งเป็นปัญหาส่วนหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

นอกจากนี้ในงานวิจัยที่ศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT ร้อยละ 76.74 ได้รับยา omeprazole ซึ่งเป็นยาลดการหลั่งกรดกลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors: PPIs) เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหาร มีผู้ป่วยในข้อบ่งชี้ที่ 3 ได้รับยา omeprazole มากที่สุด (30 รายหรือร้อยละ 78.95) แต่เมื่อพิจารณาในส่วนของระยะเวลาพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี ได้รับยา omeprazole 37 ราย (ร้อยละ 72.55) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ระยะเวลาเกิน 1 ปี ได้รับยา omeprazole 29 ราย(ร้อยละ 82.86) แม้ผู้ป่วยจะได้รับ DAPT ร่วมกับยากกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร แต่ก็ยังพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหาร เช่นเดียวกับการศึกษาของคิวพร เสนหา (20) ที่พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ในระยะเวลา 1 ปี ร่วมกับ PPIs เกิดภาวะย่อยอาหารผิดปกติ(ร้อยละ 6.37) และพบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร(ร้อยละ 1.49) อีกทั้งในงานวิจัยที่ศึกษารั้งนี้ ยังพบอีกว่าหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหาร แพทย์ได้มีการให้ยา omeprazole รับประทานอย่างต่อเนื่อง แต่ไม่ได้มีการหยุดให้ DAPT ซึ่งสอดคล้องกับแนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พ.ศ. 2563 (3) ที่ได้แนะนำให้ใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดใน

กระเพาะอาหารกลุ่ม proton pump inhibitor ในผู้ป่วยที่ได้รับยา DAPT ที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เช่น ผู้ที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือมีแผลในทางเดินอาหาร ผู้ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ผู้ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาด้านการอักเสบทั้งกลุ่ม NSAID และ steroid ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่มีประวัติโรคกระเพาะอาหารหรือโรคกรดไหลย้อน ผู้ที่ติดเชื้อ Helicobacter pylori ผู้ที่ดื่มสุรา เป็นต้น

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง การประเมินข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย จึงทำได้จำกัด โดยใช้เฉพาะข้อมูลที่ถูกบันทึกในฐานข้อมูลเวชระเบียนเท่านั้น นอกจากนี้ผลการศึกษาสะท้อนการสั่งจ่ายยา clopidogrel ในโรงพยาบาลที่ศึกษา ซึ่งอาจมีบริบทที่แตกต่างจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่มีแพทย์เฉพาะทางด้านโรคหลอดเลือดและหัวใจ ข้อมูลที่ศึกษาเป็นข้อมูลก่อนที่สปสข. จะปรับปรุงแบบการสนับสนุนยา clopidogrel ซึ่งยังไม่ได้มีการนำข้อมูลก่อนและหลังการปรับปรุงแบบการสนับสนุนยา clopidogrel ของ สปสข. มาเปรียบเทียบ จึงควรต้องมีการทำการศึกษาต่อไป

ข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาสามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทบทวนการดำเนินงานเพื่อให้การสั่งจ่ายยา clopidogrel ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นไปอย่างเหมาะสม และยังเป็นข้อมูลให้กับผู้บริหารโรงพยาบาลประกอบการพิจารณาสนับสนุนให้มีระบบสารสนเทศเพื่อสื่อสารผ่านระบบบันทึกแจ้งเตือนใน HOSxP ให้ครอบคลุมตามประเด็นข้อบ่งชี้ยาเพื่อให้เกิดการสั่งจ่ายอย่างสมเหตุผล ซึ่งจะลดการใช้ยาโดยไม่จำเป็นของโรงพยาบาล ทำให้โรงพยาบาลประหยัดงบประมาณในการจัดซื้อยาและส่งผลให้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

งานวิจัยในอนาคตควรศึกษาผลลัพธ์ของการรักษาทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ที่สอดคล้องและไม่สอดคล้องตามข้อบ่งชี้ และควรพิจารณาความเหมาะสมในเรื่องระยะเวลา โดยศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ในผู้ป่วยเฉพาะรายความร่วมมือในการใช้ยา และประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา PPIs ในผู้ป่วยที่ได้ DAPT ตลอดจนศึกษารูปแบบการวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดติดตามผลไปข้างหน้าเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหารกับระยะเวลาที่ได้รับยา DAPT

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การสั่งใช้ยา clopidogrel ที่สอดคล้องตามข้อบ่งใช้ จะสามารถลดมูลค่าการใช้ยาโดยไม่จำเป็นของโรงพยาบาล และลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบทางเดินอาหาร ผู้ให้การรักษาควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออก และพิจารณาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการใช้ยา ร่วมด้วย ทั้งนี้สหวิชาชีพต้องมีส่วนร่วมในการพัฒนาแนวทางการจัดบริการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ใช้ยา clopidogrel ให้มีประสิทธิภาพ นำไปสู่การใช้ยาอย่างสมเหตุผล รวมทั้งพัฒนาระบบการแจ้งเตือนการใช้ยาเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเกินระยะเวลาที่ควรได้รับ

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากผู้บริหารและผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่สนับสนุนและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลวิจัย ขอขอบคุณแพทย์ประจำคลินิก ACS หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภคโรงพยาบาลที่ให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. The top 10 causes of death [online]. 2018[cited May 1, 2020]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
- Strategy and Planning Division, Ministry of Public Health. Public health statistics A.D. 2017[online]. 2018 [cited Dec10, 2019] . Available from: bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistics60.pdf
- Kositichaiwat J. Thai acute coronary syndromes guide lines 2020. Bangkok: Heart Association of Thailand; 2020. p.15-42.
- Heart Association of Thailand. Percutaneous coronary intervention, PCI guideline [online]. 2017 [cited May 1, 2020]. Available from: www.thaiheart.org.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1082-115.
- 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: 213-54.
- Public Health Administration. Guidelines for drug management in the service plan: cardiology and nephrology. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2020. p.18.
- Yin SH, Xu P, Wang B, Lu Y, Wu QY, Zhou ML, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2019; 365, l2222. doi: 10.1136/bmj.l2222.
- National Drug Committee. Thailand national list of essential medicines 2018. Nonthaburi: Food and Drug Administration Thailand; 2018.
- Elmariah S, Doros G, Bhatt DL, Yusuf S, Steinhilb SR, Liu Y, et al. Impact of clopidogrel therapy on mortality and cancer in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease. Circ Cardiovasc Interv. 2018; 11: e005795. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005795. :e005795.
- Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, Molfese M, Mihalcsik L, Mantovani P, et al. Long- term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. Am J Cardiol. 2008; 102: 1618-23.
- Sorensen R OJ, Charlot M, Gislason GH. Risk of bleeding related to antithrombotic treatment in

- cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 5362-78.
13. FDA Drug Safety Communication. FDA Reviews long-term antiplatelet therapy as preliminary trial data show benefits but a higher risk of non-cardiovascular death [online]. 2014 [cited May 1, 2020] . Available from: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-finds-long-term-treatment-blood-thinning-medicine-plavix
14. National Health Security Office Region 12 Songkhla. The 2018 performance Report. Songkhla: National Health Security Office Region 12 Songkhla; 2018.
15. Krejcie RV, Morgan DW. Determining sample size for research activities. *Educ Psy Measure* 1970; 30: 607-10.
16. Kongsin N, Sappawittayakul K. Rational drug use of clopidogrel. *The Southern College Network Journal of Nursing and Public Health* 2014; 1: 17-24.
17. Ploylearmsang C, Teinkanitikul K, Choppradit C, Soonthorn S, Patisonthi K. Development of computerized decision support program on prescribing high risk CNS drugs for aging outpatients in hospitals. *Academic Psychiatry and Psychology Journal* 2020; 36: 200-21.
18. Klaypaksi A, Polnok A. Effect of computerized clinical decision support system on medication use in patients with renal impairment. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2020; 12: 437-51.
19. Chatrattanakulchai B. Incidence and related factors of upper gastrointestinal bleeding and development of pharmaceutical care practice guidelines for patients with aspirin and clopidogrel. [dissertation]. Nakhornpathom: Silpakorn University; 2017.
20. Saneha S, Areepium N. Incidence of gastrointestinal bleeding in Thai patients with acute coronary syndrome in concomitant use of dual antiplatelet therapy and proton pump inhibitors. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2021; 13: 242-50.