

ความปลอดภัยของการบำบัดด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยากลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ใน
ผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SAFETY OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY CONCOMITANT WITH PROTON PUMP
INHIBITORS IN THAI PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความปลอดภัยของการบำบัดด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยากลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย
โดย	น.ส.ศิวพร เสน่หา
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐธิดา อารีเปี่ยม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐธิดา อารีเปี่ยม)

..... กรรมการ
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ทัตตา ศรีบุญเรือง)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย)

ศิวพร เสน่หา : ความปลอดภัยของการบำบัดด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยากลุ่ม
 โพรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย. (SAFETY
 OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY CONCOMITANT WITH PROTON PUMP
 INHIBITORS IN THAI PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME) อ.ที่ปรึกษา
 หลัก : ผศ. ภญ. ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม

ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหาร เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดจากการรักษา
 ด้วยยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกันสองชนิด (dual antiplatelet therapy; DAPT) จึงมีคำแนะนำการใช้ยา
 ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ร่วมด้วย เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด
 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร
 อย่างไรก็ตามข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของการบำบัดด้วย DAPT ร่วมกับยา
 ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยชาวไทยยังมีไม่มาก การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง
 เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ระหว่าง
 ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยา
 ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs และกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว
 ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันและผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยการ
 สอดสายสวนผ่านทางผิวหนัง ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม
 พ.ศ. 2560 จำนวน 900 ราย ผลการศึกษาพบว่า ที่ระยะเวลา 24 เดือน ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ
 เลือดออกทางเดินอาหารของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยา
 ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ลดลงร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว (HR 0.30; 95% CI, 0.12 - 0.74; P=0.006) สำหรับอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดพบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม
 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอุบัติการณ์การรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือด
 เลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยา
 ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ร้อยละ 0.95 (P=0.214) แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าการบำบัดด้วยยา
 ต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยา
 ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs สามารถลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออก
 ในระบบทางเดินอาหารได้ โดยการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างกัน
 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก
 ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต
 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6076119333 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, proton pump inhibitors

Siwaporn Saneha : SAFETY OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY CONCOMITANT WITH PROTON PUMP INHIBITORS IN THAI PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. Advisor: Asst. Prof. NUTTHADA AREEPIUM, Ph.D.

Gastrointestinal complications are the most common effects of dual antiplatelet therapy (DAPT) for the prevention of cardiovascular adverse events in patients with acute coronary syndrome (ACS). The combination therapy with proton-pump inhibitors (PPIs) is often recommended to blunt the risk of gastrointestinal adverse events, particularly gastrointestinal (GI) bleeding. However, the effectiveness and safety data of PPIs on clinical outcomes of ACS patients less established in Thailand. We conducted an analytical retrospective study to compare safety and efficacy of concomitant use of PPIs and DAPT in Thai ACS patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) during January 1, 2016 and December 31, 2017. Among 900 patients, 738 (82%) were received DAPT concomitant with PPIs. At 24 months, the GI bleedings were found 1.49% in patients receiving DAPT with PPIs and 4.94% without PPIs (hazard ratio, 0.30; 95% confidence interval, 0.12 to 0.74; $P=0.006$). There was no significant difference in the rates of all cardiovascular adverse events between the DAPT with PPIs and without PPIs groups. The rates of target vessel revascularization had occurred in patients receiving DAPT with PPIs compared to without PPIs groups (0.95% vs. 0%, $P=0.214$). Our findings confirmed the benefits of PPIs concomitant with DAPT in Thai patients with ACS. The rate of gastrointestinal bleeding was lower in patients received PPIs and the rate of adverse cardiovascular events was not different with patients using DAPT without PPIs, especially in patients with a higher risk of GI bleeding.

Field of Study: Clinical Pharmacy

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความช่วยเหลือและความกรุณาเป็นอย่างยิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ณัฐธาดา อารีเปี่ยม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้แนวทาง ข้อคิดเห็นและคำแนะนำต่าง ๆ ด้วยความเอาใจใส่ในส่วนเนื้องานและความรู้สึกเสมอมา รวมถึงให้ความเมตตาและกำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด และขอขอบพระคุณนายแพทย์ภูริช สุทธิชูบุตร นายแพทย์ชำนาญการ ด้านเวชกรรมสาขาอายุรกรรม ที่ให้คำแนะนำในการวางแผนโครงร่างการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่กรุณาให้ข้อคิดเห็น และคำแนะนำในการปรับปรุงวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้สมบูรณ์และถูกต้องตามวัตถุประสงค์ของการวิจัยยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการสถาบันโรคทรวงอก และคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัยสถาบันโรคทรวงอก ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัยในสถาบันโรคทรวงอก ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนผู้ป่วยนอกทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลการวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ท้ายที่สุดนี้กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวที่คอยดูแลเอาใจใส่และให้กำลังใจตลอดการศึกษานี้ และขอบคุณเพื่อนนิสิตทุกท่านที่มีส่วนสนับสนุนเป็นกำลังใจ ให้คำแนะนำและช่วยเหลือผู้วิจัยเสมอมา

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 สมมติฐานของการวิจัย.....	4
1.4 ขอบเขตการวิจัย.....	4
1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	6
1.7 การนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้.....	6
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันและแนวทางการรักษา.....	7
2.2 ยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้รักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน.....	8
2.3 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด.....	13
2.4 การใช้ยาลดกรดกลุ่ม PPIs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด.....	16

2.5 ผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด	17
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	20
3.1 การเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย	20
3.2 การดำเนินงานวิจัย	20
3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล	24
บทที่ 4 ผลการวิจัย	27
4.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	27
4.2 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง	28
4.3 ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ	30
4.4 ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา	32
4.5 การใช้ยากลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผล	35
บทที่ 5 อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย	39
5.1 อภิปรายผลการวิจัย	39
5.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะของการวิจัย	43
5.3 สรุปผลการวิจัย	44
บรรณานุกรม	45
ภาคผนวก	53
ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย	54
ประวัติผู้เขียน	57

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 คุณลักษณะทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y12.....	13
ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมาน	24
ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	28
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง.....	29
ตารางที่ 5 ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ	31
ตารางที่ 6 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร	33
ตารางที่ 7 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด	35
ตารางที่ 8 อัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร	36
ตารางที่ 9 ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร	37

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 กราฟ Kaplan-Meier แสดงความน่าจะเป็นของการรอดเหตุการณ์การที่ระยะเวลา 24 เดือน	34
--	----



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประชากรโลก และถือเป็น 1 ใน 4 กลุ่มโรคสำคัญเรื้อรังที่องค์การอนามัยโลกให้ความสำคัญในการป้องกันและควบคุมอย่างเร่งด่วน ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจขาดเลือด โรคเบาหวาน และโรคทางเดินหายใจอุดกั้น เนื่องจากส่งผลให้เกิดความบกพร่องของภาวะสุขภาพและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร คือการเสียชีวิตที่อายุต่ำกว่า 70 ปี สำหรับประเทศไทยจากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขในช่วงปี พ.ศ.2556-2559 พบว่าประชากรไทยในช่วงอายุ 30 ถึง 69 ปี มีอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้นจาก 26.9 ต่อแสนประชากร เป็น 32.3 ต่อแสนประชากร เป็นอันดับ 2 รองจากโรคหลอดเลือดสมอง และมีแนวโน้มของการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้น^(1, 2) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโรคหัวใจขาดเลือดเป็นโรคที่ต้องให้ความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย ตลอดจนการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนและความรุนแรงของโรคที่อาจเพิ่มมากขึ้น

การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมีสาเหตุส่วนใหญ่จากการมีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน การสูบบุหรี่ เป็นต้น โดยอาการส่วนใหญ่ที่พบคือ อาการเจ็บแน่นอก (angina pectoris) มีอาการเหนื่อย (dyspnea) เหนื่อยออกใจสั้น หรือเป็นลมหมดสติ ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบชนิดเฉียบพลันรุนแรง (acute coronary syndrome; ACS) อาจพบมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง ST เป็นชนิดยกขึ้น (ST elevation myocardial infarction; STEMI) หรือชนิดที่ไม่ยก (non-ST elevation myocardial infarction; NSTEMI) ซึ่งภาวะ ACS อาจทำให้อาการของผู้ป่วยรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตเฉียบพลันได้⁽³⁾ พยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเกิดจากการมีไขมันและเนื้อเยื่อสะสมอยู่ในผนังของหลอดเลือดทำให้เยื่อผนังหลอดเลือดในตำแหน่งนั้นหนาตัวขึ้นแล้วเกิดการฉีกขาด จึงมีลิ่มเลือด (thrombus) หรือเกล็ดเลือด (platelets) มาเกาะบริเวณหลอดเลือดที่ฉีกขาด ส่งผลให้หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน ซึ่งจะเห็นได้ว่าเกล็ดเลือดและลิ่มเลือดมีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิดของโรค⁽⁴⁾ ดังนั้นการเข้ายาต้านเกล็ดเลือดจึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยการสอดสายสวนผ่านทางผิวหนัง (percutaneous coronary intervention; PCI) เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด

แนวทางการรักษาภาวะ ACS แนะนำให้ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy; DAPT) ได้แก่ แอสไพริน (aspirin) ขนาดต่ำ (75 - 162 มิลลิกรัมต่อวัน) ตลอดชีวิต ร่วมกับยากลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y12 (P2Y12 receptor inhibitors) ได้แก่ โคลพิโดเกรล (clopidogrel) พราซูเกรล (prasugrel) หรือ ทิคากริเลอร์ (ticagrelor) ตัวใดตัวหนึ่งเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี^(5, 6) ซึ่งมีผลการศึกษาทางคลินิกรับรองประสิทธิผลของยาในการรักษา ACS⁽⁷⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่าการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน สามารถลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction; MI) และเกิดหลอดเลือดสมองตีบ (stroke) ได้มากกว่าการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว^(8, 9) อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของการใช้ DAPT คือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้⁽¹⁰⁻¹²⁾ การพิจารณาเลือกใช้ยาต้านเกล็ดเลือดจึงต้องมีการประเมินประโยชน์ ความเสี่ยง และความปลอดภัยของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย

การเกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ถือเป็นปัญหาสำคัญของการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด⁽¹³⁾ มีการศึกษาพบว่าการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel เพิ่มการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความรุนแรง (major bleeding) มากกว่าการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบสุ่ม (randomized trial)⁽¹⁷⁾ ที่ประเมิน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ clopidogrel ร่วมกับ proton-pump inhibitors (PPIs) ในผู้ป่วย coronary artery disease ผลการศึกษาพบว่ายา omeprazole สามารถป้องกันการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารในระยะเวลา 180 วัน ของการใช้ clopidogrel ร่วมกับ aspirin และการใช้ omeprazole ร่วมกับ clopidogrel ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดของผลจากการใช้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับ clopidogrel แนวทางการรักษาปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PPIs เฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหลายข้อ เช่น อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี, มีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร หรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร, รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) หรือ ยาสเตียรอยด์ร่วมด้วย เป็นต้น⁽¹⁸⁾ ดังนั้นยากลุ่ม PPIs จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน

แม้ว่าในปัจจุบันมีหลายงานวิจัยสนับสนุนข้อมูลทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยากลุ่ม PPIs^{(17), (19-22)} อย่างไรก็ตามพบว่ามีหลายงานวิจัยตีพิมพ์เผยแพร่ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน โดยเฉพาะการให้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับ clopidogrel⁽²³⁻²⁵⁾ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศ แม้ว่าในปัจจุบันมีหลายงานวิจัยสนับสนุนข้อมูลทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ DAPT ร่วมกับยากลุ่ม PPIs^{(17), (19-22)} อย่างไรก็ตามพบว่าย่าง

มีหลายงานวิจัยตีพิมพ์เผยแพร่ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศ⁽²³⁻²⁵⁾ นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยของการบำบัดด้วย DAPT ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยชาวไทย

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับและไม่ได้รับยาต้านการลิ่มกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย ณ สถาบันโรคทรวงอก ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิเฉพาะทางด้านโรคหัวใจและมีความชุกของผู้ป่วยโรคนี้สูง ส่งผลให้มีการใช้กลุ่มยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกับยา กลุ่ม PPIs ในปริมาณมาก โดยจากรายงานปริมาณการใช้ยาสูงสุด 10 อันดับของสถาบันโรคทรวงอก ในปีงบประมาณ 2561 พบว่ายา omeprazole รูปแบบรับประทาน มีมูลค่าการเบิกจ่ายสูงสุดเป็นอันดับแรก ดังนั้นจึงควรส่งเสริมให้มีการใช้ยา กลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผล เพื่อให้เกิดการใช้งบประมาณอย่างคุ้มค่าที่สุด และการสั่งใช้ยา กลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่เป็นการสั่งใช้ในระยะเวลายาว แม้ผลไม่พึงประสงค์ในระยะยาวยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัด แต่มีรายงานการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กลุ่มดังกล่าว เช่น ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก เกิดการติดเชื้อในทางเดินอาหาร และความเสี่ยงต่อการขาดสารอาหารที่มีวิตามินบี 12 หรือธาตุเหล็ก เป็นต้น⁽²⁶⁾ จึงควรมีการติดตามความปลอดภัยของการใช้ยา กลุ่ม PPIs เพื่อให้มั่นใจในความปลอดภัยและใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น

ดังนั้นการศึกษานี้จะทำให้ทราบถึงประโยชน์และความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด และยาต้านการลิ่มกรดกลุ่ม PPIs ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทยได้ชัดเจนขึ้น และเป็นการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยา กลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผลตามแนวทางเวชปฏิบัติ รวมถึงช่วยพัฒนาให้ได้ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดี ลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต่อไป

วิทยาลัยการนันทวิทยา
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับและไม่ได้รับยาต้านการลิ่มกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด ของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับและไม่ได้รับยาต้านการลิ่มกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร และอัตราการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดของยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับ และไม่ได้รับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย ไม่มีความแตกต่างกัน

1.4 ขอบเขตการวิจัย

ผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด โดยเข้ารับการรักษาน ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytic study) เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก โดยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากรหัส ICD-10 (I20-I25.1)

1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

1.5.1 ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน หมายถึง กลุ่มอาการโรคหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน อาการที่สำคัญประกอบด้วย อาการเจ็บเค้นอกรุนแรงเฉียบพลัน หรือเจ็บขณะพัก เป็นเวลานานกว่า 20 นาที หรือเจ็บเค้นอกซึ่งเกิดขึ้นใหม่หรือรุนแรงขึ้นกว่าเดิม แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ STEMI และ NSTEMI^(3, 4) ซึ่งมีการระบุในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลด้วยบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง ฉบับทบทวนครั้งที่ 10 (International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems 10th Revision; ICD-10)⁽²⁷⁾ ในรหัสโรคหัวใจขาดเลือด (I20-I25) ได้แก่ อาการปวดเค้นหัวใจ (I20) กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (I21) กล้ามเนื้อหัวใจที่ตายตามมา (I22) ภาวะแทรกซ้อนปัจจุบันบางอย่างที่เกิดหลังกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (I23) โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันแบบอื่น (I24) โรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (I25)

1.5.2 ชนิดของยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ หมายถึง ยาที่ออกฤทธิ์จับตัวรับ P2Y₁₂ แบบยับยั้งอย่างเฉพาะเจาะจง โดยแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ดังนี้

1.5.2.1 ยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ ชนิดเก่า ได้แก่ clopidogrel

1.5.2.2 ยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ ชนิดใหม่ ได้แก่ prasugrel

และ ticagrelor

1.5.3 ยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs หมายถึง ยากลุ่ม PPIs ที่มีในบัญชียาของสถาบันโรคทรวงอก ได้แก่ omeprazole, lansoprazole และ rabeprazole

1.5.4 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT หมายถึง ผู้ป่วยต้องได้รับยา aspirin ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด กลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y12 ได้แก่ clopidogrel หรือ prasugrel หรือ ticagrelor เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน

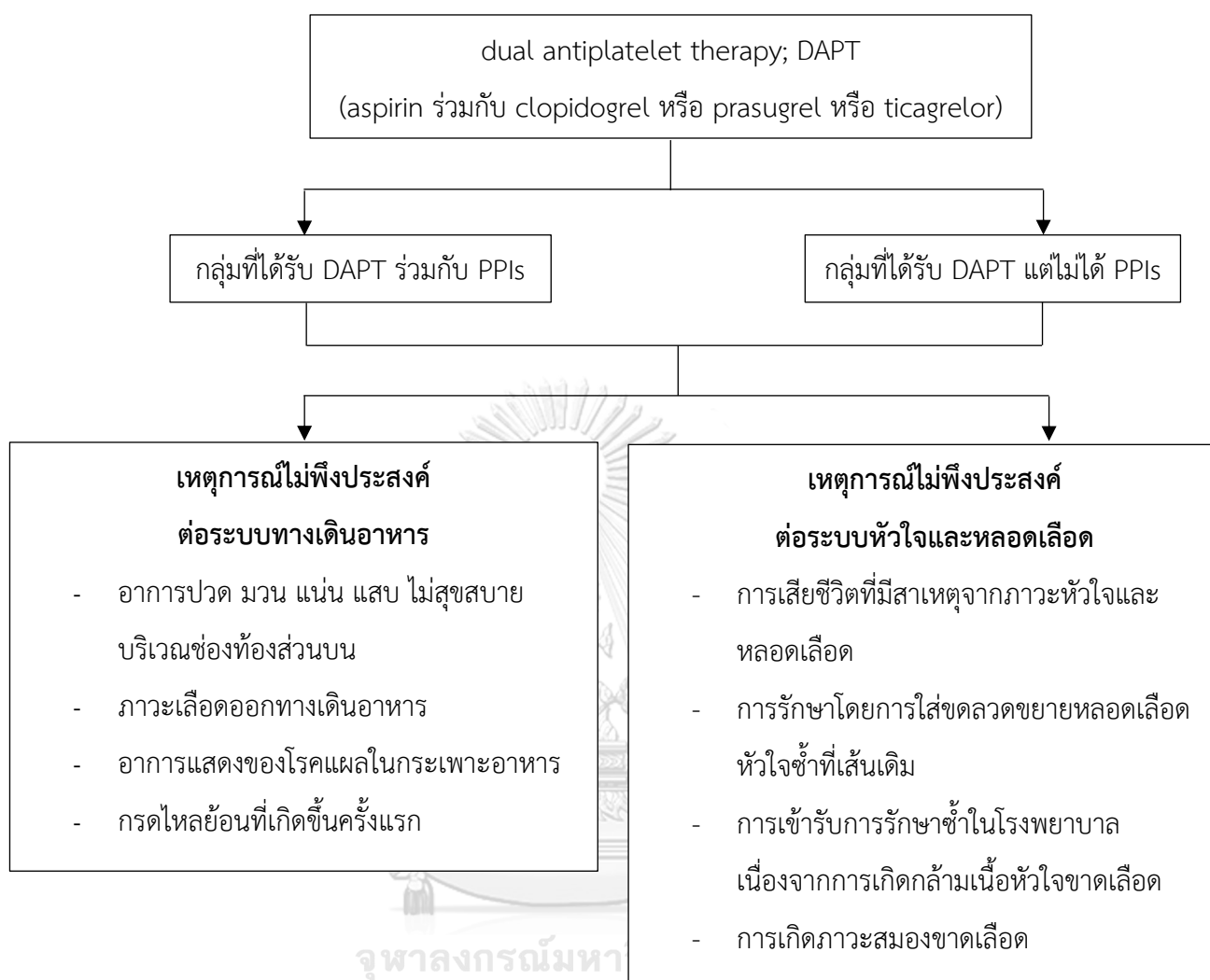
1.5.5 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ภายในระยะเวลา 1 เดือนหลังการทำหัตถการและจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

1.5.6 ผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร หมายถึง เกิดอาการปวด มวน แน่น แสบ หรือไม่สุขสบายบริเวณช่องท้องส่วนบน (GI pain, dyspepsia) ภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร (GI bleeding) อาการแสดงของโรคแผลในกระเพาะอาหาร (symptomatic GI ulcers) และกรดไหลย้อนที่เกิดขึ้นครั้งแรก (first occurrence of gastroesophageal reflux disease; GEDR) ภายในเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 24 หลังจากที่ได้รับ DAPT หรือจนกระทั่งผลลัพธ์อย่างใดอย่างหนึ่งเกิดก่อน และจะนับเป็นเหตุการณ์เดียว โดยได้รับการวินิจฉัยโรคจากแพทย์และได้รับการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาโรคระบบทางเดินอาหาร และมีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา

1.5.7 ผลลัพธ์รองของการศึกษา ได้แก่ การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด หมายถึง การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด (CV death) การรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม (target vessel revascularization) การเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (re-hospitalization from MI) และการเกิดภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ภายในเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 หลังจากผู้ป่วยได้รับ DAPT โดยได้รับการวินิจฉัยโรคจากแพทย์ และมีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา

1.5.8 ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาหรือบรรเทาอาการทางระบบทางเดินอาหารชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจากกลุ่ม PPIs เช่น domperidone, simethicone, hyoscine butylbromide, และ antacid เป็นต้น ในระหว่างช่วงเวลาที่ติดตามผลลัพธ์ จะถือว่าผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์หลักที่ต้องการศึกษา

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย



1.7 การนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้

1.7.1 ได้ข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดและยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย

1.7.2 นำผลที่ได้จากการวิจัย พัฒนาเป็นแนวทางการติดตามผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด หรือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยากกลุ่ม PPIs ในระยะยาว เพื่อประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยาและดูแลผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น

1.7.3 สามารถนำข้อมูลไปใช้ประกอบการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของกลุ่มยาต้านเกล็ดเลือดชนิดใหม่ต่อไปในอนาคต

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วยเนื้อหา ดังนี้

- 2.1 ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันและแนวทางการรักษา
- 2.2 ยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้รักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน
- 2.3 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด
- 2.4 การใช้ยาลดกรดกลุ่ม PPIs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด
- 2.5 ผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด

2.1 ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันและแนวทางการรักษา

โรคหัวใจขาดเลือด คือโรคที่เกิดจากหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน โดยมีไขมันและเนื้อเยื่อสะสมอยู่ในผนังของหลอดเลือด ส่งผลให้เยื่อผนังหลอดเลือดชั้นในตำแหน่งนั้นหนาตัวขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงเมื่อหลอดเลือดแดงตีบร้อยละ 50 หรือมากกว่า อาการสำคัญที่พบได้บ่อย เช่น อาการเจ็บเค้นอก ใจสั่น เหงื่อออก เหนื่อยขณะออกกำลังกาย เป็นลมหมดสติ หรือเสียชีวิตอย่างเฉียบพลัน เป็นต้น โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามอาการทางคลินิก⁽⁴⁾ ดังนี้

2.1.1 ภาวะเจ็บเค้นอกคงที่ (stable angina) หรือ ภาวะเจ็บเค้นอกเรื้อรัง (chronic stable angina) คือกลุ่มอาการที่เกิดจากโรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (chronic ischemic heart disease) เป็นมานานกว่า 2 เดือน ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บเค้นอกเป็น ๆ หาย ๆ อาการไม่รุนแรง ระยะเวลาครั้งละ 3 - 5 นาที และอาการหายได้โดยการพักหรืออมยาขยายหลอดเลือดหัวใจ

2.1.2 ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เป็นกลุ่มอาการโรคหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน ประกอบด้วยอาการสำคัญ คือ เจ็บเค้นอกรุนแรงเฉียบพลัน หรือเจ็บขณะพัก (rest angina) นานกว่า 20 นาที หรือเจ็บเค้นอกซึ่งเกิดขึ้นใหม่ หรือรุนแรงขึ้นกว่าเดิม อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ ต้องอาศัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ/หรือการตรวจหาตัวชี้วัดทางชีวภาพของโรคหัวใจ (cardiac biomarker) ในกระแสเลือดร่วมด้วย เพื่อยืนยันว่ามีการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยจำแนกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

2.1.2.1 ST elevation myocardial infarction (STEMI) คือ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง ST มีลักษณะยกขึ้นอย่างน้อย 2 leads ต่อเนื่องกัน ซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจอย่างเฉียบพลัน ผู้ป่วยต้องได้รับการทำหัตถการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันในเวลาอันรวดเร็ว

2.1.2.2 non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) คือ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ชนิดที่ไม่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ST segment ยกขึ้น โดยเกิดอาการนานกว่า 30 นาที หรือหากอาการไม่รุนแรงอาจเกิดเพียงภาวะเจ็บเค้นอกแบบไม่คงที่ คือ unstable angina (UA)

ปัจจุบันวิธีการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีประสิทธิภาพสูงและเป็นที่ยอมรับ คือ การทำ PCI ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงน้อยกว่าการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass surgery; CABG) โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยสามารถฟื้นตัวได้เร็วภายหลังการทำหัตถการ จึงทำให้ลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ภายหลังจากการรักษาผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายชนิดมารับประทานอย่างต่อเนื่อง เพื่อป้องกันการตีบซ้ำของหลอดเลือดซึ่งอาจพบได้ภายหลังการทำ PCI⁽²⁹⁾ โดยยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจตีบระดับทุติยภูมิ (secondary prevention) ตามแนวทางการรักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน ในกลุ่มผู้ป่วย STEMI, NSTEMI และ unstable angina ได้แก่ aspirin 81 มิลลิกรัม ตลอดชีวิต ร่วมกับยากลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y12 เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งเป็นการรักษาแบบใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน โดยยากลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y12 ที่แนะนำ ได้แก่ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ prasugrel ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ ticagrelor ขนาด 90 mg วันละ 2 ครั้ง และผู้ป่วยต้องได้รับยากลุ่มปกป้องหัวใจ (cardio-protective medications) ได้แก่ เบต้าบล็อกเกอร์ (beta-blockers), แองจิโอเทนซิน คอนเวอร์ติง เอนไซม์ อินฮิบิเตอร์ (angiotensin converting enzyme inhibitors; ACEI) หรือ แองจิโอเทนซินรีเซพเตอร์ บล็อกเกอร์ (angiotensin receptor blockers; ARB) และยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน (statins) ร่วมด้วย^(3, 30)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.2 ยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้รักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน

การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน จะมีทั้งเกล็ดเลือดและลิ้มเลือดเข้ามามีส่วนร่วมเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิด ดังนั้นการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดจึงมีบทบาทสำคัญในการรักษา และป้องกันการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจ โดยที่ผ่านมามียา aspirin และ clopidogrel เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย ACS แต่พบว่าผลการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจของ ACS ยังคงเป็นปัญหาที่เกิดขึ้นอยู่ รวมถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของผู้ป่วยแต่ละรายในการเปลี่ยนแปลงยาเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองของยา clopidogrel ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาต้านเกล็ดเลือดชนิดใหม่ขึ้นมา เช่น ticagrelor และ prasugrel เพื่อที่จะลดผลดังกล่าว และทำให้การรักษาผู้ป่วย ACS มีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้น^(7, 31, 32)

ยาด้านเกล็ดเลือดสามารถจัดกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้ 3 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ cyclooxygenase-1 (COX-1 inhibitors) ทำให้ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) 2) กลุ่มที่ยับยั้งบริเวณตัวรับ P2Y₁₂ แล้วรบกวนการทำงานของตัวรับ adenosine diphosphate (ADP) บนผิวของเกล็ดเลือด 3) กลุ่มที่มีผลยับยั้งการทำงานของตัวรับ glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa receptor inhibitors) บนผิวของเกล็ดเลือด³¹ โดยในการวิจัยนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาด้านเกล็ดเลือดในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2

2.2.1 ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ COX-1

ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ COX-1 ได้แก่ aspirin หรือ acetylsalicylic-acid เป็นยาด้านเกล็ดเลือดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด โดยยาระงับกระบวนการสร้าง thromboxane A₂ (TXA₂) และมีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดได้ตลอดอายุของเกล็ดเลือด คือประมาณ 7-10 วัน แม้ยา aspirin จะมีค่าครึ่งชีวิต (plasma half-life) สั้นเพียง 15-20 นาที แต่เนื่องจากฤทธิ์ของยาต่อเอ็นไซม์ COX เกิดขึ้นอย่างถาวร ดังนั้นยาจะหมดฤทธิ์ไปได้ด้วยการที่ร่างกายสร้างเกล็ดเลือดขึ้นมาใหม่เท่านั้น⁽³³⁾ มีการศึกษาพบว่า การให้ยา aspirin ขนาด 100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว ให้ผลเพียงพอในการยับยั้งการสร้าง TXA₂ ในอาสาสมัครสุขภาพดีเช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) และพบว่ายา aspirin สามารถลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หรือการเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชนิด NSTEMI และ unstable angina ได้ร้อยละ 50 และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดได้ถึงร้อยละ 20^(34, 35) นอกจากนี้การศึกษาถึงประโยชน์ในการรักษาของยา aspirin ขนาด 30 - 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าการให้ยา aspirin ในปริมาณที่สูงขึ้นไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพมากขึ้น แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้^(36, 37) ขนาดยาสำหรับการรักษาแบบ DAPT จึงแนะนำให้ใช้ aspirin 81 มิลลิกรัมต่อวัน

2.2.2 ยาที่ยับยั้งบริเวณตัวรับ P2Y₁₂

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งบริเวณตัวรับ P2Y₁₂ receptor แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) thienopyridines เช่น ยา clopidogrel และ prasugrel 2) cyclopentyltriazolopyrimidine เช่น ยา ticagrelor โดยยา clopidogrel และ prasugrel การออกฤทธิ์ต้องผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย cytochrome P450 ได้เป็น active metabolites ส่วนยา ticagrelor สามารถออกฤทธิ์ได้ทันทีเมื่อเข้าสู่ร่างกายยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งบริเวณตัวรับ P2Y₁₂ ที่อยู่บนผิวของเกล็ดเลือด ทำให้รบกวนการทำงานของตัวรับ adenosine diphosphate (ADP) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด คุณลักษณะทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ แสดงดังตารางที่ 1

2.2.2.1 Clopidogrel

clopidogrel เป็นยาที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ด้วยตัวเอง (prodrug) จะต้องถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็กและผ่านกระบวนการออกซิเดชัน 2 ขั้นตอนที่เกิดขึ้นในตับ โดยใช้ cytochromes P450 (CYP450) เพื่อเปลี่ยนเป็นสารที่ออกฤทธิ์ได้ (active metabolite) จึงใช้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ โดย clopidogrel ในรูปที่ออกฤทธิ์ จะไปยับยั้งการรวมตัวของ ADP กับตัวรับที่ตำแหน่ง P2Y₁₂ บนผิวของเกล็ดเลือด ทำให้ตัวรับ ADP ไม่สามารถจับกับเกล็ดเลือดข้างเคียงได้⁽³⁸⁾

clopidogrel เป็นยาที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่า aspirin ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดซ้ำ จึงสามารถใช้ทดแทน aspirin ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยา หรือไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของยา aspirin ได้⁽³⁹⁾ มีการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin ในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชนิด NSTEMI อย่างชัดเจน โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบ clopidogrel กับยาหลอก ในการใช้ร่วมกับ aspirin ขนาดของ clopidogrel ที่ใช้ในการศึกษา คือ รับประทานเริ่มต้น 300 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 75 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 ถึง 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่า clopidogrel สามารถลดผลลัพธ์รวมทางคลินิก ซึ่งประกอบด้วย การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมอง ลงได้ร้อยละ 20 (RR 0.80, 95%CI 0.72-0.90, P<0.001)⁽⁴⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชนิด STEMI^(41, 42) ซึ่งพบว่าผลของการรักษาผู้ป่วย STEMI ด้วยการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin ดีกว่าการรักษาด้วยยา aspirin เพียงอย่างเดียว แม้ว่ายา clopidogrel จะมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ clopidogrel ยังมีข้อจำกัดหลายประการ คือ การให้ยา clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัม ยาจะสามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ต้องใช้เวลา 3 ถึง 5 วัน⁽⁴³⁾ แต่หากเริ่มให้ยาในขนาด 300 มิลลิกรัม ความสามารถในการยับยั้งเกล็ดเลือดจะใช้เวลาประมาณ 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ทั้งนี้เนื่องจากยา clopidogrel เป็น prodrug ที่ต้องถูกเปลี่ยนเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้โดยเอนไซม์ CYP2C19 เป็นหลัก⁽⁴⁴⁾

มีการศึกษาพบว่าการใช้ยา clopidogrel ในขนาดเริ่มต้นที่ 600 มิลลิกรัม ยาสามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่เวลา 2 - 3 ชั่วโมง การออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเป็นแบบถาวร (irreversible) ดังนั้นต้องใช้เวลาในการหยุดยาอย่างน้อย 5 วัน กว่าเกล็ดเลือดจะเริ่มทำงานได้ตามปกติ ซึ่งหากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแบบฉุกเฉิน อาจเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้ง่าย⁽⁴⁵⁾ นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างด้านประสิทธิภาพของยา clopidogrel ในการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายค่อนข้างมาก ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างในการเปลี่ยนเป็นยาในรูปออกฤทธิ์จาก prodrug ซึ่งขึ้นอยู่กับความหลากหลายทางพันธุกรรมของ CYP450 ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพยา^(31, 33)

2.2.2.2 Prasugrel

prasugrel เป็นยาในกลุ่ม theinopyridine โดยออกฤทธิ์ในการยับยั้งเกล็ดเลือดแบบถาวร prasugrel เป็น prodrug แต่ระยะเวลาการออกฤทธิ์เร็วกว่า clopidogrel เพราะขั้นตอนที่ยาถูกเปลี่ยนเป็น active drug ที่ตับจะใช้เพียงขั้นตอนเดียว และ prasugrel มีความสามารถในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ดีกว่า clopidogrel อีกด้วย^(31, 33)

มีการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของยา prasugrel⁽¹¹⁾ โดยเริ่มต้นให้ยาขนาด 60 มิลลิกรัม ตามด้วยวันละ 10 มิลลิกรัม เทียบกับ clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 300 มิลลิกรัม ตามด้วยวันละ 75 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่วางแผนจะทำการรักษาด้วยการทำ PCI โดยติดตามผลลัพธ์หลัก คือ การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ส่วนผลลัพธ์ทางด้านความปลอดภัย คือ ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ผลการศึกษาพบว่า prasugrel ลดการเกิดผลลัพธ์หลักได้ดีกว่า clopidogrel ซึ่งความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้ส่วนใหญ่มาจากผลของการลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด แต่ prasugrel ทำให้เกิด major bleeding มากกว่า อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ถึงผลลัพธ์รวมพบว่า prasugrel มีประโยชน์มากกว่า clopidogrel เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย post hoc analysis เป็นที่น่าสังเกตว่ามีกลุ่มผู้ป่วยที่อาจไม่ได้รับประโยชน์จากการใช้ prasugrel เมื่อเทียบกับ clopidogrel ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง หรือสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient Ischemic attack; TIA) ซึ่งจะเกิดผลเสียจากการใช้ prasugrel ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม พบว่าการใช้ prasugrel หรือ clopidogrel ให้ประโยชน์ไม่ต่างกัน

สำหรับข้อมูลการศึกษาทางด้านเภสัชจลนพลศาสตร์พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุ หรือน้ำหนักน้อย จะมี active metabolite ของ prasugrel สูงขึ้นเมื่อได้รับยาในขนาดปกติ ดังนั้นองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁴⁶⁾ จึงได้ระบุข้อห้ามของยา prasugrel คือ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง หรือ TIA และแนะนำให้ปรับขนาดยา prasugrel เป็น 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ส่วนในผู้ป่วยที่อายุ 75 ปีขึ้นไป มีค่าเตือนว่าอาจเกิดปัญหาภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต (fatal bleeding) หรือ เลือดออกในสมองได้ โดยอาจเกิดประโยชน์น้อยเมื่อเทียบกับ clopidogrel ยกเว้นในบางกรณี เช่น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เคยมีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือเป็นโรคเบาหวาน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์อย่างเต็มที่เมื่อเลือกใช้ prasugrel ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วย STEMI และเป็นโรคเบาหวาน ซึ่งทำการรักษาด้วย primary PCI พบว่ามีอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel อย่างชัดเจน ร้อยละ 12.2 เทียบกับร้อยละ 17 (HR 0.70, 95%CI 0.58-0.85, P<0.001) โดยไม่ได้เพิ่มภาวะการเกิดเลือดออก⁽¹¹⁾

2.2.2.3 Ticagrelor

ticagrelor เป็นยาในกลุ่ม cyclopentyl-triazolopyrimidine (CPTP) ออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดแบบไม่ถาวร สามารถออกฤทธิ์ได้เลยหลังดูดซึม โดยไม่ต้องเปลี่ยนแปลงที่ตับ แต่ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง^(31, 33) ดังนั้นจึงต้องให้วันละ 2 ครั้ง จากการศึกษาของ Wallentin และคณะ⁽¹²⁾ เปรียบเทียบระหว่างการให้ ticagrelor ขนาดเริ่มต้น 180 มิลลิกรัม ตามด้วย 90 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กับ clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 300 ถึง 600 มิลลิกรัม และตามด้วย 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับการให้ aspirin โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชนิด STEMI และ NSTEMI ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ ticagrelor มีอุบัติการณ์ของการเกิดผลลัพธ์หลักรวม (primary composite endpoint) ได้แก่ การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ clopidogrel (ร้อยละ 9.8 กับ 11.7 HR 0.84, 95%CI 0.77-0.92, $P < 0.001$) โดยลดได้ทั้งการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยภาพรวมของการเกิด major bleeding ไม่ต่างกัน แต่การเกิดเลือดออกมากที่ไม่เกี่ยวกับการผ่าตัด (non-CABG bleeding) พบว่ากลุ่มที่ได้ ticagrelor มีอุบัติการณ์สูงกว่า clopidogrel นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ ticagrelor คือ อาการหายใจลำบาก (dyspnea) ซึ่งพบได้มากกว่า clopidogrel (ร้อยละ 13.8 กับ 7.8, $P < 0.001$) เชื่อว่ากลไกเกิดจากมี ADP ไปสะสมที่ระบบทางเดินหายใจ โดยมักพบอาการในช่วงสัปดาห์แรกและสามารถหายไปได้เอง อย่างไรก็ตามเนื่องจากการยับยั้งตัวรับ P2Y12 ของ ticagrelor เป็นแบบไม่ถาวร ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดหมดไปเร็วกว่า prasugrel และ clopidogrel ซึ่งมีการยับยั้งเกล็ดเลือดแบบถาวร ทำให้กรณีผู้ป่วยจำเป็นต้องผ่าตัดอย่างเร่งด่วนอาจทำได้ในระยะเวลาเร็วกว่า ภายหลังจากหยุดยาเพียงไม่กี่วันเมื่อเทียบกับ prasugrel และ clopidogrel

ตารางที่ 1 คุณลักษณะทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
การจัดกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมี	Thienopyridine (2 nd generation)	Thienopyridine (3 rd generation)	CPTP
รูปแบบการบริหารยา	รับประทาน (วันละครั้ง)	รับประทาน (วันละครั้ง)	รับประทาน (วันละ 2 ครั้ง)
การปิดกั้นตัวรับ	ถาวร	ถาวร	ไม่ถาวร
ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์	2-8 ชั่วโมง	30 นาที - 4 ชั่วโมง	30 นาที - 2 ชั่วโมง
ระยะเวลาที่ยาหมดฤทธิ์	7-10 วัน	7-10 วัน	3-5 วัน
คุณสมบัติยา	Prodrug	prodrug	active drug
เอนไซม์ CYP450 ที่ใช้ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยา	CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP2D6 CYP1A2	CYP3A4 CYP2B6	CYP3A4 CYP3A5

หมายเหตุ : คำย่อ CPTP, cyclopentyl-triazolopyrimidine; CYP450, cytochromes P450

: ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข^(7, 33)

2.3 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด

มีรายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียวประมาณ 2-5 เท่า และเกิดสูงขึ้น 3-7 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด^(47, 48) โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ อายุ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ ขนาดของยา aspirin ที่ได้รับ^(50, 52) ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด^(47, 50) ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร^(50, 53, 54) ประวัติการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)^(54, 55) และยาที่ได้รับร่วม ได้แก่ ยาในกลุ่ม nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)^(47, 54, 55) ยาในกลุ่ม corticosteroids⁽⁴⁷⁾ และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)^(51, 56) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ การสูบบุหรี่ และการดื่มแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตามยังมีผลการศึกษาที่ยังขัดแย้งกันอยู่^(47, 57-59) โดยมีการศึกษาในผู้ป่วย

ที่ได้รับยา aspirin ขนาดต่ำ พบว่าการดื่มแอลกอฮอล์มีผลเพิ่มความเสี่ยงเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับปริมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 25 ยูนิต ต่อสัปดาห์^(47, 57)

TRITON-TIMI 38 และ PLATO เป็นการศึกษากทางคลินิกที่สำคัญที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างยา clopidogrel กับยาต้านเกล็ดเลือดชนิดใหม่ โดยการศึกษาของ Wiviott และคณะ⁽¹¹⁾ เป็นการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกจากการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ทำการศึกษาในรูปแบบ double-blind, randomized controlled trial เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา prasugrel 60 mg loading dose และ maintenance dose 10 mg วันละครั้ง กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel 300 mg loading dose และ maintenance dose 75 mg วันละครั้ง ในผู้ป่วย ACS จำนวน 13,608 ราย ซึ่งส่วนใหญ่ร้อยละ 74 เป็น unstable angina หรือ NSTEMI และอีกร้อยละ 26 เป็น STEMI โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาหลักด้วยยา aspirin อยู่ก่อนแล้ว และได้รับการรักษาด้วยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจ (PCI) ระยะเวลาในการติดตามการรักษาเฉลี่ยประมาณ 14.5 เดือน ผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิภาพของการศึกษา (primary efficacy endpoint) ได้แก่ อุบัติการณ์ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal MI) โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal stroke) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ในระหว่างช่วงที่ทำการติดตาม โดยพบว่ายา prasugrel สามารถลดการเกิดเหตุการณ์การเสียชีวิตจากโรค cardiovascular, MI และ stroke ได้ 138 เหตุการณ์ ซึ่งส่วนใหญ่สามารถลดอัตราการเกิด nonfatal MI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.001$) แต่ไม่ได้มีความสัมพันธ์ในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรค cardiovascular ($P=0.31$) และ nonfatal stroke ($P = 0.93$) ขณะที่การเกิดเลือดออกมากที่ไม่เกี่ยวกับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (non-CABG bleeding) เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกันตามระยะเวลาของการใช้ยาทั้งจาก prasugrel และ clopidogrel นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่า prasugrel ลดอุบัติการณ์ของ primary efficacy endpoint ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ clopidogrel (9.9% vs 12.1%, HR 0.81, 95%CI 0.73-0.90) อัตราการเกิดขดลวดอุดตัน (stent thrombosis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ PCI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากร้อยละ 2.4 เหลือร้อยละ 1.1 ($P = 0.001$) จากการใช้ยา prasugrel

สำหรับผลลัพธ์หลักในด้านความปลอดภัยโดยการวัดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) major bleeding) เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่ามีผู้ป่วย 3 กลุ่มที่การใช้ยา prasugrel หรือ clopidogrel ให้ประโยชน์ไม่ต่างกัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (prior stroke) หรือ สมองขาดเลือดชั่วคราว ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุ หรือน้ำหนักน้อย จะมี active metabolite

ของยา prasugrel สูงขึ้น ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้เมื่อได้รับยาในขนาดปกติ จึงมีการกำหนดข้อห้ามใช้ prasugrel ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ stroke, TIA และ active pathological bleeding โดยมีคำแนะนำให้ระงับการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตและเลือดออกในสมอง ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน หรือมีประวัติการเกิด prior MI หรือในคนที่จะได้รับประโยชน์จากยาอย่างชัดเจน ซึ่งควรจะได้รับการพิจารณาให้ใช้ยา prasugrel ขณะที่ non-CABG bleeding เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกันตามระยะเวลาของการใช้ยาทั้งจาก prasugrel และ clopidogrel (4.3% vs 3.3%, HR 1.42, 95%CI 0.93-2.15, P=0.10)

การศึกษาของ Wallentin และคณะ⁽¹²⁾ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา ticagrelor ในการป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดและการเสียชีวิตของผู้ป่วย ACS ซึ่งเป็นรูปแบบการศึกษาแบบ double-blind, randomized controlled trial เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา clopidogrel กับ ticagrelor ในผู้ป่วย ACS จำนวน 18,642 ราย ซึ่งส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 59 เป็น NSTEMI หรือ UA ส่วนที่เหลือเป็น STEMI หรือ left bundle-branch block (LBBB) โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับ aspirin เป็นการรักษาลูกก่อนแล้ว การรักษาจะถูกสุ่มต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor ขนาดเริ่มต้น 180 มิลลิกรัม และตามด้วย 90 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เปรียบเทียบกับ clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 300 ถึง 600 มิลลิกรัม ตามด้วย 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง primary efficacy endpoint คือ ระยะเวลาจนเกิด vascular death, MI หรือ stroke และ primary safety endpoint คือ การเกิด major bleeding ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ticagrelor ลดภาวะแทรกซ้อนในผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพรวม (composite primary endpoint) คือ CV death MI หรือ stroke ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ clopidogrel (9.8% vs 11.7%, HR 0.84, 95%CI 0.77-0.92, P<0.001) แต่การใช้ ticagrelor พบว่าเกิด non-CABG TIMI major bleeding มากกว่า clopidogrel (4.5% vs 3.8%, HR 1.19, 95%CI 1.02-1.38, P=0.03) นอกจากนี้ยังพบการเกิดภาวะหายใจหอบเหนื่อย (dyspnea) และทำให้ระดับ creatinine และ uric acid สูงขึ้นจาก base line ในกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001)

ในปี ค.ศ.2016 มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง prasugrel กับ ticagrelor⁽⁶⁰⁾ โดยทำการศึกษาแบบสุ่ม ในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ PCI จำนวน 1,230 ราย เวลาในการติดตามผลที่ 7 และ 30 วัน ซึ่งผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันทั้งในเรื่องการลดลงของการเกิดผลลัพธ์หลัก (OR 0.98, 95%CI 0.55-1.73, P=0.939) ผลลัพธ์รอง (OR 1.06, 95%CI 0.53-2.15, P=0.864) และอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง (OR 1.07, 95%CI 0.39-2.96, p=0.9) ระหว่าง prasugrel กับ ticagrelor แต่อย่างไรก็ตาม

การศึกษานี้มีจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษาค่อนข้างน้อยและทำการติดตามผลในระยะสั้น ซึ่งอาจส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา จึงควรมีการศึกษาต่อไปในอนาคต

2.4 การใช้ยาลดกรดกลุ่ม PPIs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด

การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นความเสี่ยงที่สามารถป้องกันได้ด้วยการใช้ยา โดยยาที่ได้รับการแนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร ได้แก่ ยากลุ่ม PPIs⁽⁶¹⁾ การศึกษาที่ผ่านมามีผลว่าการใช้ยาในกลุ่ม PPIs สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดได้⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพ (metabolized) ผ่านทางเอนไซม์ CYP450 และมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CYP2C19 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการ metabolized ยา clopidogrel เช่นกัน จึงอาจส่งผลให้เกิดอันตรกิริยากับยา clopidogrel ได้⁽⁶²⁾ โดยยาในกลุ่ม PPIs อาจมีผลลดฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel ทำให้ clopidogrel ถูกเปลี่ยนเป็นสารที่มีฤทธิ์ (active metabolite) ได้ลดลง ส่งผลให้ประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดลดลงได้ จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการอุดตันของหลอดเลือด อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดของผลจากการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับยา clopidogrel และจากการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole พบว่ายังมีผลขัดแย้งกันในเรื่องการเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด^(22, 63) สำหรับยา PPIs ชนิดอื่น ๆ เช่น lansoprazole rabeprazole และ pantoprazole การ metabolized ผ่าน CYP2C19 ค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับ omeprazole⁽⁶⁴⁾

ดังนั้นแนวทางการรักษาปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PPIs เฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน และอาจพิจารณาการใช้ยากลุ่ม PPIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยากลุ่ม NSAIDs หรือ ยากลุ่ม corticosteroids ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*^(26, 38) ดังนั้นการใช้ยาลดกรดกลุ่ม PPIs จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกันสองชนิดสำหรับรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

2.5 ผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด

การศึกษาของ Ho และคณะ⁽²³⁾ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังและไปข้างหน้า (retrospective cohort) เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ PPIs และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา PPIs พบว่าการให้ clopidogrel ร่วมกับยา PPIs เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและการกลับเข้าอนโรโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (adjusted odds ratio ; AOR 1.25, 95%CI 1.11-1.41) สำหรับการศึกษาของ Juurlink และคณะ⁽²⁴⁾ ทำการศึกษากการเกิดอันตรกิริยาของยากลุ่ม PPIs และ clopidogrel ในผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน จำนวน 13,636 ราย โดยยากลุ่ม PPIs ที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ omeprazole lansoprazole rabeprazole และ pantoprazole ผลการศึกษาพบว่าการได้รับยากลุ่ม PPIs ร่วมกับ clopidogrel เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (AOR 1.27, 95% CI 1.03–1.57) ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับ pantoprazole (AOR 1.02, 95% CI 0.70–1.47) อาจเนื่องมาจากการที่ยา pantoprazole ไม่มีผลยับยั้ง CYP2C19

การศึกษาของ Stanek และคณะ⁽²⁵⁾ ทำการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจ จำนวน 16,690 ราย พบว่าการได้รับยากลุ่ม PPIs ร่วมกับ clopidogrel เพิ่มอัตราการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดภายใน 1 ปี ร้อยละ 32.5 เทียบกับร้อยละ 21.1 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยากลุ่ม PPIs (AOR 1.79, 95% CI 1.62–1.97)

อย่างไรก็ตามยังมีหลายงานวิจัยตีพิมพ์เผยแพร่ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน โดยมีการศึกษาย้อนหลังที่ประเมินผลการให้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับ clopidogrel และ ticagrelor ไม่พบความสัมพันธ์ของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause death) การกลับเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (re-infarction) และการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารชนิดรุนแรง (severe bleeding) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel (adjusted HR: 1.036; 95% CI: 0.903–1.189) หรือยา ticagrelor (adjusted HR: 2.320; 95% CI: 0.875–6.151) ร่วมกับยากลุ่ม PPIs⁽⁶⁵⁾ และในการศึกษาของ O'Donoghue และคณะ⁽⁶⁶⁾ ได้นำข้อมูลจากสองการศึกษาก่อนหน้า^(11, 67) มาประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกและผลต่อการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel และ prasugrel ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ซึ่งพบว่าแม้ค่าเฉลี่ยของการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.02) ในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ PPIs แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ในกลุ่มที่ได้รับ PPIs ร่วมด้วย ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ clopidogrel (HR 0.94, 95% CI 0.80–1.11) หรือ prasugrel (HR 1.00, 95% CI 0.84–1.20)

นอกจากนี้ในการศึกษารูปแบบ RCT ของ Bhatt และคณะ⁽¹⁷⁾ เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาสูตรผสม clopidogrel 75 มิลลิกรัม และ omeprazole 20 มิลลิกรัม กับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ clopidogrel ผสมยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน หรือผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจ ทั้งหมด 3,761 คน จาก 15 ประเทศ และผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับ aspirin ในขนาด 75-325 มก.ต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า ที่ระยะเวลา 180 วัน มีผู้ป่วย 51 คน เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร โดยพบอัตราการเกิดร้อยละ 1.1 ในกลุ่มที่ได้ยาสูตรผสม clopidogrel และ omeprazole และร้อยละ 2.9 ในกลุ่มที่ได้ clopidogrel ผสมยาหลอก (HR 0.34, 95% CI 0.18-0.63, P < 0.001) และพบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่ทางเดินอาหารส่วนบนลดลงในกลุ่มที่ได้ยาสูตรผสม omeprazole เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (HR 0.13, 95% CI 0.03-0.56, P = 0.001) เมื่อพิจารณาเรื่องผลลัพธ์ทางหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular outcome) ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาสูตรผสม omeprazole และกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ผสมยาหลอก (HR 0.99, 95% CI 0.68-1.44, P = 0.96) ผลการศึกษาสรุปว่าการใช้ยาสูตรผสม clopidogrel และ omeprazole สามารถป้องกันการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้ และการใช้ omeprazole ร่วมกับ clopidogrel ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular event ใดๆก็ตาม การศึกษานี้มีระยะเวลา 180 วัน ซึ่งยุติก่อนถึงเวลาที่วางแผนไว้ จึงอาจทำให้จำนวนของการเกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ น้อยกว่าที่ควรจะเป็น และส่งผลต่ออำนาจการทดสอบ (power of the test) ของการศึกษา นอกจากนี้ในการศึกษาใช้ยาสูตรผสมระหว่าง omeprazole 20 มิลลิกรัม และ clopidogrel 75 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นชนิดที่ไม่มีในประเทศไทย จึงอาจมีผลต่อความแตกต่างด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ จากผลการศึกษาข้างต้นสรุปว่าการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับ clopidogrel เพิ่มความเสี่ยงและอัตราการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับยา antiplatelet ในผู้ป่วยผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน

สำหรับในประเทศไทย มีรายงานการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หลังได้รับการทำ PCI พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหาร (GI complications) โดยรวมเท่ากับร้อยละ 9.05 และรายงานอุบัติการณ์ที่พบมากที่สุด ได้แก่ การเกิดภาวะโลหิตจาง (anemia) ที่คาดว่ามีส่วนเกิดจากการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ร้อยละ 66.7⁽⁶⁸⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา omeprazole ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา omeprazole มีอุบัติการณ์การตายจากทุกสาเหตุหรือการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันไม่

แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา omeprazole (ร้อยละ 22.5 และร้อยละ 26.0 ตามลำดับ) และไม่พบความแตกต่างของการตายจากทุกสาเหตุ ($P = 0.950$) และการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน ($P = 0.206$) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา omeprazole และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา omeprazole ร่วมด้วย⁽²²⁾

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาทั้งหมดสะท้อนให้เห็นว่า งานวิจัยสนับสนุนข้อมูลทางด้านความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs ยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศ นอกจากนี้ข้อมูลของการบำบัดด้วย DAPT ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs ในด้านประโยชน์ของการป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงต่อระบบทางเดินอาหารและการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนในผู้ป่วยชาวไทย การศึกษานี้จะทำให้ทราบถึงประโยชน์และความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดและยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทยได้ชัดเจนขึ้น เพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และนำไปพัฒนาให้ได้ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดีขึ้นของผู้ป่วยต่อไป

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

แบ่งเป็น 3 ขั้นตอนดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 : การเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย

ขั้นตอนที่ 2 : การดำเนินงานวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 : การวิเคราะห์ และแผนการดำเนินงานวิจัย

3.1 การเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย

3.1.1 ทบทวนวรรณกรรมและข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

3.1.2 สร้างและจัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

3.1.3 ยื่นโครงร่างงานวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ณ สถาบันโรคทรวงอก

3.1.4 ขออนุญาตการเก็บข้อมูลผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน ณ สถาบันโรคทรวงอก

3.2 การดำเนินงานวิจัย

3.2.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytic study) เพื่อประเมินความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ ที่ได้รับและไม่ได้รับยาลดกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเข้างานวิจัย

3.2.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.2.1 ประชากร คือ ผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด โดยเข้ารับการรักษา ณ สถาบันโรคทรวงอก

3.2.2.2 กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด โดยเข้ารับการรักษา ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560

3.2.3 เกณฑ์การคัดผู้เข้าร่วมการวิจัยเข้า

3.2.3.1 ผู้ป่วย ACS ชนิด STEMI non-STEMI และ unstable angina ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจ (PCI) หรือการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (CABG) ที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี

3.2.3.2 ผู้ป่วย ACS ที่ได้รับการส่งใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดครั้งแรก ระหว่างเดือน มกราคม 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

3.2.4 เกณฑ์การคัดผู้เข้าร่วมการวิจัยออก

3.2.4.1 ผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น หรือไม่มาตามนัดภายใน 1 ปีหลังได้รับ DAPT

3.2.4.2 ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดกระเพาะอาหาร เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เยื่ออุกระเพาะอาหารอักเสบระหว่างที่รับการรักษาหรือก่อนที่จะเข้ามารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ภายใน 1 เดือน

3.2.4.3 ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หรือภาวะเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือดต่ำชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic thrombocytopenic purpura)

3.2.4.4 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) หรือยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic)

3.2.4.5 ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยา clopidogrel prasugrel หรือ ticagrelor ที่มีความสำคัญทางคลินิกระดับรุนแรง (major) โดยอ้างอิงข้อมูลจาก IBM Micromedex® และ Drug interaction facts เช่น ketoconazole, itraconazole, erythromycin, rifampicin, phenytoin และ fluoxetine เป็นต้น

3.2.4.6 ผู้ป่วยที่เวชระเบียนสูญหายหรือไม่สมบูรณ์ โดยไม่สามารถระบุระยะเวลาที่เริ่มให้ DAPT หรือยาในกลุ่ม PPIs ผลการวินิจฉัย และวันที่ออกจากโรงพยาบาลได้

3.2.5 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

การคำนวณขนาดตัวอย่างในกรณีเปรียบเทียบสัดส่วน (proportions) ระหว่างสองกลุ่ม โดยตัวแปรตามที่จะใช้เปรียบเทียบสัดส่วนเป็นแบบเชิงคุณลักษณะ (qualitative) และเป็นการทดสอบสองทาง (two-sided tests) จึงใช้สูตร⁽⁶⁹⁾ ดังนี้

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{2pq} + Z_{\beta}\sqrt{p_1q_1 + p_0q_0}]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

กำหนด

n = ขนาดของตัวอย่างแต่ละกลุ่มที่ต้องการศึกษา

p_0 = สัดส่วนของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นในกลุ่ม DAPT without PPIs

q_0 = สัดส่วนของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่ไม่เกิดขึ้นในกลุ่ม DAPT without PPIs

p_1 = สัดส่วนของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นในกลุ่ม DAPT with PPIs

q_1 = สัดส่วนของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่ไม่เกิดขึ้นในกลุ่ม DAPT with PPIs

\bar{p} = สัดส่วนเฉลี่ยของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นในกลุ่ม DAPT with PPIs และ DAPT without PPIs

\bar{q} = สัดส่วนเฉลี่ยของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่ไม่เกิดขึ้นในกลุ่ม DAPT with PPIs และ DAPT without PPIs

$Z_{\alpha/2}$ = ค่า Z ที่ระดับ $\alpha/2$ เท่ากับ 2.240

Z_{β} = ค่า Z ที่ระดับ β เท่ากับ 0.840

จากผลการศึกษาหน้าของ Bhatt และคณะ⁽¹⁷⁾ เมื่อนำอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs มีค่าร้อยละ 2.2 และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ PPIs มีค่าร้อยละ 5.8 มาคิดเป็นค่าสัดส่วนของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับยาลดกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย ได้ค่าเท่ากับ 0.022 และ 0.058 ตามลำดับ

$$n = \frac{[2.240\sqrt{2(0.04)(0.96)} + 0.84\sqrt{(0.022)(0.978) + (0.058)(0.942)}]^2}{(0.022 - 0.058)^2}$$

$$n = 561$$

เมื่อแทนค่าในสูตรจะได้จำนวนตัวอย่างกลุ่มละ 561 ราย รวม 2 กลุ่ม ดังนั้นขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยต้องมีอย่างน้อย 1,122 ราย

3.2.6 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล คือ แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ เชื้อชาติ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ประวัติการแพ้ยาหรือแพ้อาหาร และสิทธิการรักษาพยาบาล

ส่วนที่ 2 ประวัติการรักษาและปัจจัยเสี่ยง

3.2.7 การเก็บรวบรวมข้อมูล

3.2.7.1 สืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอกย้อนหลัง 2 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยใช้รหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน จากระหัส I20 - I25.1

3.2.7.2 เก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนผู้ป่วย เช่น ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติการรักษา และรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น แล้วบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลงานวิจัย

3.2.7.3 นำข้อมูลที่ได้จัดแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการลิ่มกรดกลุ่ม PPIs และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้รับยายับยั้งการลิ่มกรดกลุ่ม PPIs

3.2.7.4 รวบรวมข้อมูลเพื่อประเมินผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา ดังนี้

3.2.7.4.1 ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal event) ประกอบด้วย อาการปวด มวน แน่น แสบ ไม่สบายบริเวณช่องท้องส่วนบน ภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร อาการแสดงของโรคแผลในกระเพาะอาหาร กรดไหลย้อนที่เกิดขึ้นครั้งแรก โดยจะติดตามผลลัพธ์หลักเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 24 หลังจากที่ได้รับ DAPTหรือจนกระทั่งผลลัพธ์อย่างใดอย่างหนึ่งเกิดก่อนและจะนับเป็นเหตุการณ์เดียว

3.2.7.4.2 ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด (major adverse cardiovascular events; MACE) ประกอบด้วย การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด การรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม การเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องมาจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการเกิดภาวะสมองขาดเลือด โดยจะติดตามผลลัพธ์รองตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 หลังจากที่ได้รับ DAPT

3.2.7.5 ตรวจสอบความเรียบร้อยและความถูกต้องของข้อมูลก่อนนำไปวิเคราะห์

3.2.7.6 วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผลการวิจัย

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.3.1 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา

3.3.1.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา ตำแหน่งและจำนวนของหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการผ่าตัด ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ การเป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาก่อน ประวัติการทำ CABG หรือ PCI มาก่อน ผลการวินิจฉัย โรคร่วม ยาที่ได้รับร่วม และชนิดของยาต้านเกล็ดเลือด แสดงเป็นความถี่และร้อยละ

3.3.1.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ค่าการบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction; EF) แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือแสดงเป็นค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ในกรณีที่มีการแจกแจงไม่ปกติ

3.3.2 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมาน

ใช้สถิติ chi-square test ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม เปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาโดยใช้ cox proportional hazards model แล้วรายงานค่าความเสี่ยงเป็นค่า adjusted hazard ratio และ 95% CI (confidence interval) ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมาน

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร และอัตราการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ของยาต้านเกล็ดเลือด กลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y12 ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับและไม่ได้รับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย ไม่มีความแตกต่างกัน	ตัวแปรต้น : ยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มยับยั้งตัวรับ P2Y12 ได้แก่ clopidogrel, prasugrel และ ticagrelor ยาลดกรดกลุ่ม PPIs ได้แก่ omeprazole, lansoprazole และ rabeprazole ตัวแปรตาม : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด	chi-square test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha=0.05$

3.3.3 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้สามารถวิเคราะห์ข้อพิจารณาทางจริยธรรมที่เกี่ยวข้องตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ดังนี้

3.3.3.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for Person)

ข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับทั้งในกระบวนการเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลและการรายงานข้อมูล กล่าวคือ ไม่มีการระบุชื่อ ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมวิจัยในแบบบันทึกข้อมูลทั้งสิ้น จึงไม่สามารถระบุตัวผู้เข้าร่วมวิจัยได้ การวิเคราะห์ผลและรายงานผลการวิจัยจะนำเสนอในภาพรวมซึ่งเป็นไปเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น และจะไม่กระทบต่อผู้เข้าร่วมวิจัย เพราะไม่ปรากฏข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่อย่างใด

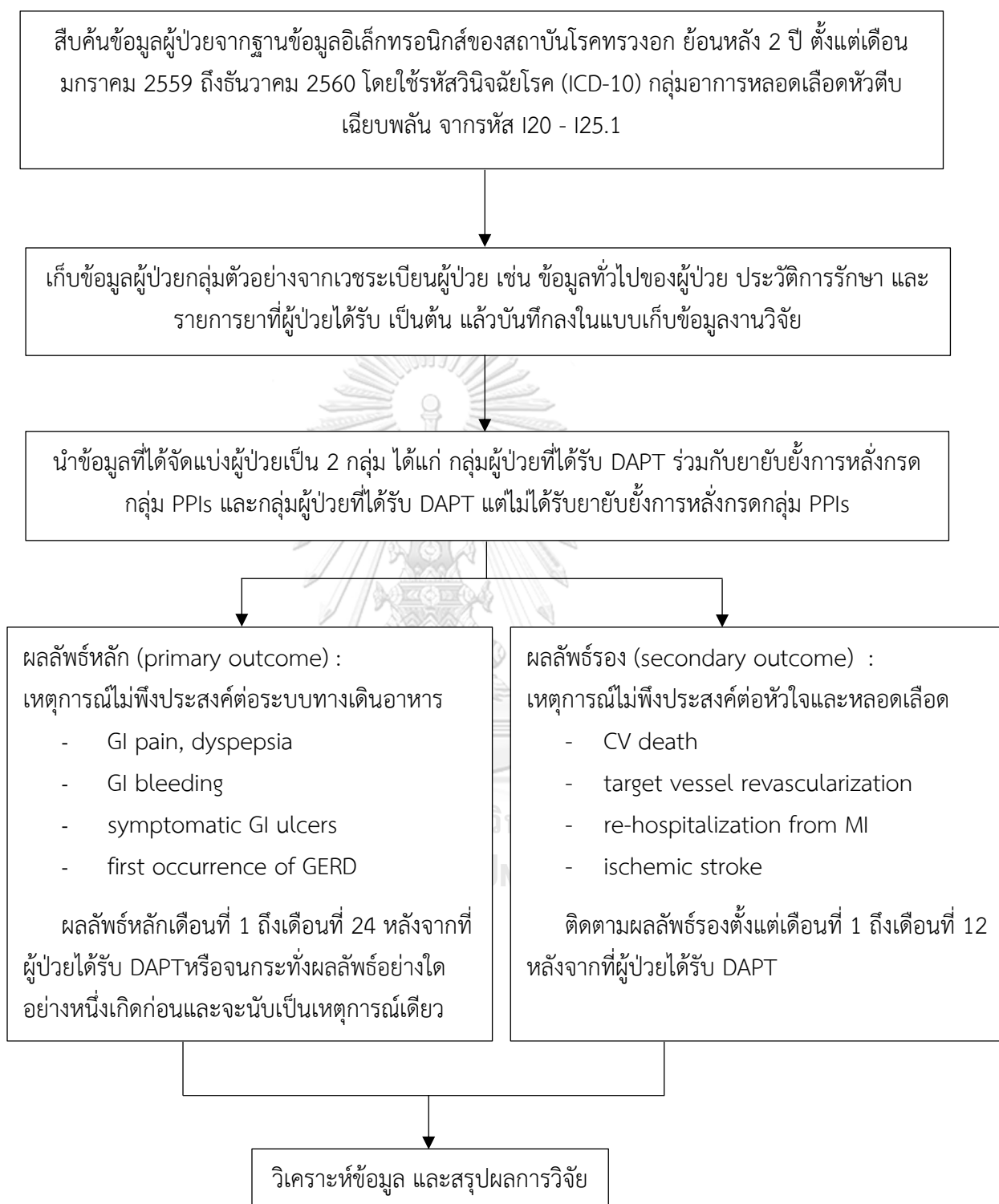
3.3.3.2 หลักแห่งผลประโยชน์ (Beneficence)

การวิจัยครั้งนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงใด ๆ จากการเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ แต่ผลการวิจัยจะก่อให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวม

3.3.3.3 หลักแห่งความยุติธรรม (Justice)

ในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้ ทุกคนที่เป็นกลุ่มเป้าหมายจะมีโอกาสในการได้รับเลือกเข้างานวิจัยเท่ากัน ไม่มีผลประโยชน์ขัดกันในการดำเนินการวิจัย และมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมวิจัย และเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการวิจัยที่ชัดเจน

3.3.4 แผนผังแสดงวิธีดำเนินการวิจัย



บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น 5 หัวข้อดังนี้

- 4.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
- 4.2 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง
- 4.3 ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ
- 4.4 ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา
- 4.5 การใช้ยาในกลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผล

4.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทยที่มารับการรักษาที่สถาบันโรคทรวงอก จำนวน 900 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs จำนวน 738 ราย (ร้อยละ 82) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้รับยา ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs จำนวน 162 ราย (ร้อยละ 18) อนึ่งจากบทที่ 3 ซึ่งผู้วิจัยคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างจากงานวิจัยก่อนหน้าได้ 1,122 ราย ผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์อัตราการผลิตผลลัพธ์หลักขั้นต้น ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย พบว่ามีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่เก็บข้อมูลผู้ป่วยได้ประมาณ 600 ราย และเมื่อเก็บข้อมูลได้ถึง 900 ราย พบว่าความต่างของผลลัพธ์หลักยังคงเป็นไปในทิศทางที่แตกต่างกันมากยิ่งขึ้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงรวบรวมข้อมูลและสรุปผลการวิจัยครั้งนี้

จากผู้ป่วย 900 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 62.91 ± 11.27 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยา ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว เท่ากับ 24.86 ± 3.99 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 25.36 ± 4.41 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีประวัติการตีบแอสลอสฮอลล์และสูบบุหรี่ ณ ปี พ.ศ.2559 ถึง พ.ศ.2560 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.600$ และ $P=0.318$ ตามลำดับ) และส่วนใหญ่ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจ (ร้อยละ 81.11) ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)		
	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 738)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 162)	P-value ^a
เพศ ชาย	448 (60.70)	91 (56.17)	0.287
หญิง	290 (39.30)	71 (43.83)	
อายุเฉลี่ย (ปี) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	62.89 ± 11.38	63.00 ± 10.78	0.914 ^b
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (กก./ตรม. ²) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	24.86 ± 3.99	25.36 ± 4.41	0.189 ^b
ประวัติการสูบบุหรี่			0.600
ไม่สูบบุหรี่	388 (52.57)	78 (48.15)	
เคยสูบบุหรี่	198 (26.83)	53 (32.72)	
ปัจจุบันสูบบุหรี่	152 (20.60)	31 (19.14)	
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์			0.318
ไม่ดื่ม	564 (76.42)	125 (77.16)	
เคยดื่ม	83 (11.25)	21 (12.96)	
ปัจจุบันดื่ม	91 (12.33)	16 (9.88)	
มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจ	141 (19.11)	29 (17.90)	0.723

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test; ^b วิเคราะห์ด้วยสถิติ Independent t-test

4.2 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

สำหรับข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยพบว่า ผลการวินิจฉัยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชนิด STEMI (ร้อยละ 31.03) จำนวนหลอดเลือดหัวใจที่ทำหัตถการ (coronary angiography) พบว่าส่วนใหญ่มีหลอดเลือดหัวใจอุดตัน 3 เส้น (triple vessel disease) จำนวน 426 ราย (ร้อยละ 57.72) โรคร่วมที่เป็นความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ได้แก่ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ, โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน ตามลำดับ ส่วนประวัติการ

เป็นกล้ามเนื้อหัวใจตาย, การเป็นโรคหัวใจล้มเหลว, และประวัติการทำ PCI มาก่อนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)		
	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 738)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 162)	P-value ^a
ผลการวินิจฉัย			0.575
STEMI	229 (31.03)	49 (30.25)	
NSTEMI	223 (30.22)	44 (27.16)	
Unstable Angina	216 (29.27)	56 (34.57)	
Stable Angina	70 (9.49)	13 (8.02)	
มีประวัติเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน	29 (3.93)	3 (1.85)	0.196
มีประวัติเป็นโรคหัวใจล้มเหลวมาก่อน	70 (9.49)	13 (8.02)	0.561
มีประวัติการทำ PCI มาก่อน	116 (15.72)	29 (17.90)	0.494
มีประวัติการทำ CABG มาก่อน	27 (3.66)	4 (2.47)	0.452
จำนวนการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ			0.121
1 เส้น	108 (14.63)	34 (20.99)	
2 เส้น	204 (27.64)	44 (27.16)	
3 เส้น	426 (57.72)	84 (51.85)	
การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (LVEF น้อยกว่าร้อยละ 50)	134 (18.16)	29 (17.90)	0.939

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)		
	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 738)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 162)	P-value ^a
โรคร่วมที่เป็นความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ			
โรคหลอดเลือดสมอง	31 (4.20)	4 (2.47)	0.302
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	720 (97.56)	155 (95.68)	0.187
โรคความดันโลหิตสูง	679 (92.01)	148 (91.36)	0.785
โรคเบาหวาน	294 (39.84)	74 (45.68)	0.171
โรคปอดเรื้อรัง	40 (5.42)	11 (6.79)	0.495
โรคตับ	11 (1.49)	3 (1.85)	0.736
โรคไต			
CKD	36 (4.88)	9 (5.56)	0.720
On dialysis	5 (0.68)	3 (1.85)	0.149

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test

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; CKD, chronic kidney disease.

4.3 ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ

จากข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาลพบว่า ยาต้านเกล็ดเลือดที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่คือ aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัม และ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกันสองชนิดที่ตรงตามมาตรฐานการรักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน ส่วนกลุ่มยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยที่มีการสั่งจ่ายมากที่สุดคือ ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor และ Beta-adrenoceptor blocking drugs ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาชนิดของ Proton Pump Inhibitors ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs จำนวน 738 ราย โดยยาที่ได้รับการสั่งจ่ายมากที่สุดคือ omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง จำนวน 589 ราย (ร้อยละ 65.44) ส่วนยาอื่น ๆ ในกลุ่ม PPIs ที่อยู่ในบัญชียาของสถาบันโรคทรวงอก ได้แก่ lansoprazole และ rabeprazole พบการสั่งจ่ายร้อยละ 2.11 ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ

กลุ่มยา/รายการยา	จำนวน (ร้อยละ)		
	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 738)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 162)	P-value ^a
Aspirin			0.614
81 mg	699 (94.72)	155 (95.68)	
162 mg	39 (5.28)	7 (4.32)	
P2Y12			0.689
Clopidogrel 75 mg OD	659 (89.30)	148 (91.36)	
Prasugrel 10 mg OD	35 (4.74)	7 (4.32)	
Ticagrelor 90 mg BID	44 (5.96)	7 (4.32)	
PPIs			
Omeprazole 20 mg OD	589 (65.44)		
Omeprazole 20 mg BID	130 (14.44)	-	-
Lansoprazole, Rabeprazole	19 (2.11)		
ACEI	296 (40.11)	68 (41.98)	0.661
ARB	224 (30.35)	53 (32.72)	0.555
Beta-adrenoceptor blocker	558 (75.61)	136 (83.95)	0.022
HMG-CoA reductase inhibitor	736 (99.73)	161 (99.38)	0.489
Fibric acid derivatives	81 (10.98)	20 (12.35)	0.617
Calcium channel blockers	179 (24.25)	38 (23.46)	0.830
Diuretics drug	137 (18.56)	36 (22.22)	0.285
Nitrate	286 (38.75)	53 (32.72)	0.151
Antidiabetic drug			0.337
Oral antidiabetics	230 (31.17)	60 (37.04)	
Insulin	31 (4.20)	7 (4.32)	

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test

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

4.4 ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา

ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาแบ่งออกเป็น ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ อาการปวด มวน แน่น แสบ ไม่สุขสบายบริเวณช่องท้องส่วนบน (GI pain, dyspepsia), ภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร (GI bleeding), อาการแสดงของโรคแผลในกระเพาะอาหาร (symptomatic GI ulcers), กรดไหลย้อนที่เกิดขึ้นครั้งแรก (first occurrence of gastroesophageal reflux disease) โดยติดตามผลลัพธ์หลักเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 24 หลังจากผู้ป่วยได้รับ DAPT หรือจนกระทั่งผลลัพธ์อย่างใดอย่างหนึ่งเกิดก่อนและจะนับเป็นเหตุการณ์เดียว และผลลัพธ์รอง ได้แก่ การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด (CV death), การรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม (target vessel revascularization), การเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (re-hospitalization from myocardial infarction) และการเกิดภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke) โดยติดตามผลลัพธ์รองตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 หลังจากผู้ป่วยได้รับ DAPT

4.4.1 ผลลัพธ์หลัก

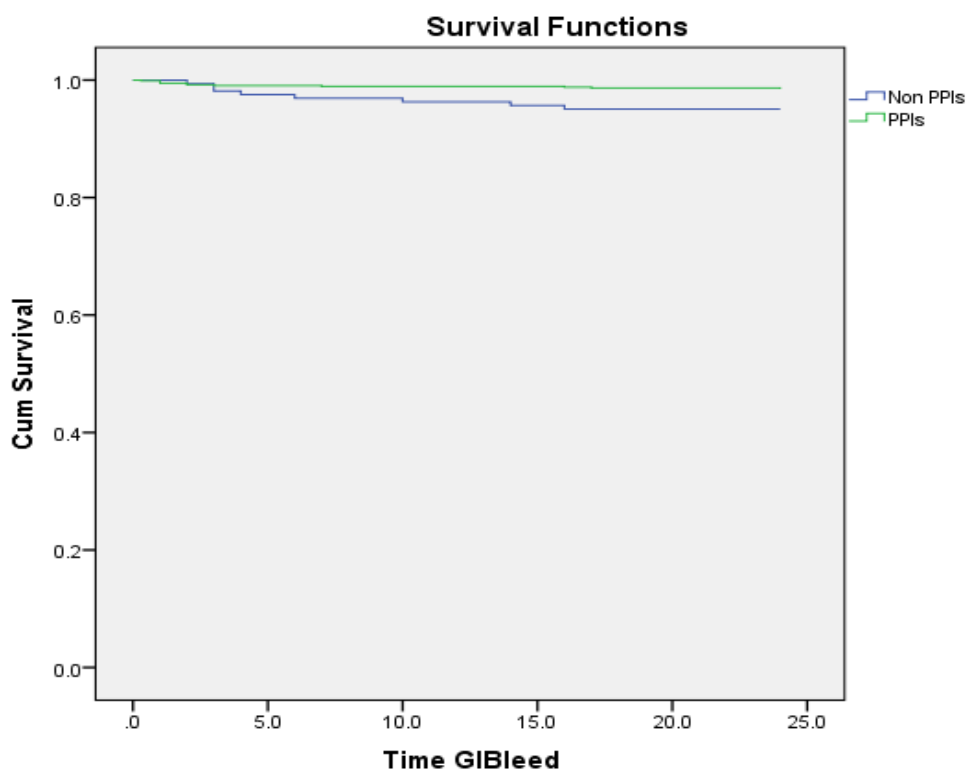
เมื่อพิจารณาผลลัพธ์หลักพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs เกิดอาการปวด มวน แน่น แสบ ไม่สุขสบายบริเวณช่องท้องส่วนบน น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ร้อยละ 6.37 และ ร้อยละ 11.11 ตามลำดับ โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (unadjusted HR 0.56; 95% CI, 0.32 to 0.96; P=0.032) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารลดลง ร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ร้อยละ 1.49 และ ร้อยละ 4.94 ตามลำดับ โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (unadjusted HR 0.30; 95% CI, 0.12 to 0.74; P=0.006) ส่วนอาการแสดงของโรคแผลในกระเพาะอาหารของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 0.41 และ ร้อยละ 0.62 ตามลำดับ, P=0.713) และพบอุบัติการณ์เกิดกรดไหลย้อนที่เกิดขึ้นครั้งแรก ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ร้อยละ 2.17 และ ร้อยละ 4.32 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.116) ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

เหตุการณ์	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 738)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 162)	Unadjusted HR (95% CI)	P-value*
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (ร้อยละ)				
ผลลัพธ์หลัก				
GI pain or dyspepsia	47 (6.37)	18 (11.11)	0.56 (0.32-0.96)	0.032
GI bleeding	11 (1.49)	8 (4.94)	0.30 (0.12-0.74)	0.006
Symptomatic GI ulcers	3 (0.41)	1 (0.62)	0.66 (0.07-6.31)	0.713
First occurrence of GERD	16 (2.17)	7 (4.32)	0.50 (0.21-1.21)	0.116

*log rank p-value

เมื่อนำปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งคาดว่าจะเป็นตัวแปรทวนของการศึกษามาวิเคราะห์ร่วม (multivariate) โดยใช้สถิติ cox proportional hazards model ด้วยวิธี forward stepwise พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่ส่งผลต่ออัตราการเกิดผลลัพธ์หลักของการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศ (P=0.308) อายุ (P=0.056) ดัชนีมวลกาย (P=0.128) ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (P=0.303) และประวัติการสูบบุหรี่ (P=0.579) นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์โอกาสที่ผู้ป่วยจะอยู่อย่างปลอดภัยกับระยะเวลาของการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารตั้งแต่เวลาที่ 0 ถึง 24 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs มีโอกาสของการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ร้อยละ 70 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.006) โดยความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารเท่ากับ ร้อยละ 1.49 และ ร้อยละ 4.94 ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 1



No. at Risk

Non-PPIs	162	157	156	154
PPIs	738	731	729	727

ภาพที่ 1 กราฟ Kaplan-Meier แสดงความน่าจะเป็นของการปลอดเหตุการณ์การที่ระยะเวลา 24 เดือน ความน่าจะเป็นของการปลอดเหตุการณ์ กับระยะเวลาการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารตั้งแต่เวลาที่ 0 ถึง 24 เดือน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs และกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank P-value=0.006)

4.4.2 ผลลัพธ์รอง

จากการติดตามผลลัพธ์รองตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 หลังจากผู้ป่วยได้รับ DAPT ไม่พบอุบัติการณ์การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และการรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม ในกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs พบผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 0.81) ที่เสียชีวิตโดยมีสาเหตุจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 0.95) ที่ต้องรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม อย่างไรก็ตามพบว่าผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.250$ และ $P=0.213$ ตามลำดับ) สำหรับอัตราการเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยา

ยับยั้งการหลังกรดกลุ่ม PPIs และกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2.03 และ ร้อยละ 1.85 ตามลำดับ, $P=0.885$) และพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะสมองขาดเลือดพบจำนวน 1 รายเท่ากันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ซึ่งอัตราการเกิดผลลัพธ์รองดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 0.14 และ ร้อยละ 0.62 ตามลำดับ, $P=0.238$) ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

เหตุการณ์	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 738)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 162)	P-value*
Cardiovascular death	6 (0.81)	0 (0.00)	0.250
Target vessel revascularization	7 (0.95)	0 (0.00)	0.214
Re-hospitalization from MI	15 (2.03)	3 (1.85)	0.885
Ischemic stroke	1 (0.14)	1 (0.62)	0.238

*log rank p-value

4.5 การใช้ยากกลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผล

แนวทางการรักษา ACS ในปัจจุบัน⁽¹⁸⁾ แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม PPIs ร่วมกับ DAPT ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร ได้แก่ มีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร หรือมีเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน, รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ร่วมด้วย, รับประทานยากกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือ corticosteroid เป็นระยะเวลานาน หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปต่อไปนี้คือ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี, มีประวัติเป็นโรค dyspepsia หรือ gastro-oesophageal reflux disease (GERD), มีประวัติการติดเชื้อ *H.pylori* และการดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานาน (chronic alcohol use)

ในการศึกษานี้ประเมินการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล (Drug use evaluation, DUE) โดยใช้ปัจจัยด้านอายุ (มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) และประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (เคยดื่ม และปัจจุบันดื่ม) เป็นเกณฑ์ในการจำแนกผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม เนื่องจากปัจจัยอื่น ๆ จัดอยู่ในเกณฑ์การคัดออกของการศึกษา โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาป้องกัน ณ ที่นี้หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง

สูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และควรได้รับยาในกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

- 1) มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาป้องกัน และได้รับยา
- 2) ไม่มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาป้องกัน แต่ได้รับยา (ได้รับยาโดยไม่จำเป็น)
- 3) มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาป้องกัน แต่ไม่ได้รับยา (ควรได้รับยาแต่ไม่ได้รับ)
- 4) ไม่มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาป้องกัน และไม่ได้รับยา

ทั้งนี้กลุ่มที่ 1 และ 4 จัดเป็นกลุ่มที่ได้รับยา PPIs อย่างเหมาะสม ขณะที่กลุ่มที่ 2 และ 3 เป็นกลุ่มที่ไม่ได้รับยา PPIs โดยไม่จำเป็น จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด GI bleed แต่ไม่ได้รับยา PPIs (กลุ่มที่ 3) มีอุบัติการณ์ในการเกิด GI bleed มากที่สุด โดยพบจำนวน 6 ราย จากผู้ป่วย 79 ราย (ร้อยละ 7.6) ซึ่งทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และมีประวัติเคยตี้มแอลกอฮอล์ 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 8 และผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันนี้ยังเกิดภาวะ dyspepsia สูงที่สุดถึงร้อยละ 11.4 เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น แสดงให้เห็นว่า หากผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา PPIs ร่วมด้วย อาจทำให้อุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารโดยรวมลดลงได้

ตารางที่ 8 อัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

	จำนวน (ร้อยละ)			
	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 738)		กลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว (n = 162)	
	เหมาะสม	ไม่เหมาะสม	เหมาะสม	ไม่เหมาะสม
การใช้ยาในกลุ่ม PPIs	335 (45.39)	403 (54.61)	83 (51.23)	79 (48.77)
GI bleeding	7 (2.1)	4 (1)	2 (2.4)	6 (7.6)
Dyspepsia	26 (7.8)	21 (5.2)	9 (10.8)	9 (11.4)

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร จำนวนทั้งหมด 19 ราย เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs จำนวน 11 ราย และกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว จำนวน 8 ราย พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ยมากกว่า 65 ปี เป็นเพศชายและเพศหญิงไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ไม่มีประวัติการสูบบุหรี่ เช่นเดียวกับประวัติการตี้มแอลกอฮอล์ ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs พบผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติตี้มแอลกอฮอล์ จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 72.73) และในกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียวพบจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 75) โดยยาด้านเกล็ดเลือดสองชนิดที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่

คือ aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยา omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 90.91) และได้รับยา lansoprazole ขนาด 30 มิลลิกรัม จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 9.09) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)		P-value ^a
	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 11)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 8)	
เพศ ชาย	5 (45.45)	4 (50)	0.845
หญิง	6 (54.55)	4 (50)	
อายุเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย±SD) ปี	67.27 ± 11.78	69.25 ± 10.98	0.714 ^b
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย±SD) กก./ตรม. ²	23.89 ± 3.78	23.27 ± 3.40	0.713 ^b
ประวัติการสูบบุหรี่			0.436
ไม่สูบบุหรี่	6 (54.55)	5 (62.5)	
เคยสูบบุหรี่	3 (27.27)	3 (37.5)	
ปัจจุบันสูบบุหรี่	2 (18.18)	0	
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์			0.395
ไม่ดื่ม	8 (72.73)	6 (75)	
เคยดื่ม	0	1 (12.5)	
ปัจจุบันดื่ม	3 (27.27)	1 (12.5)	
มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจ	1 (9.09)	1 (12.5)	0.811
ผลการวินิจฉัย			0.634
STEMI	4 (36.36)	3 (37.5)	
NSTEMI	4 (36.36)	4 (50)	
Unstable Angina	2 (18.18)	0	
Stable Angina	1 (9.09)	1 (12.5)	

ตารางที่ 9 ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)		P-value ^a
	กลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs (n = 11)	กลุ่มที่ได้รับ DAPT แต่ไม่ได้ PPIs (n = 8)	
Dual Antiplatelet			0.635
ASA 81 mg + Clopidogrel 75 mg OD	8 (72.73)	5 (62.5)	
ASA 81 mg + Prasugrel 10 mg OD	1 (9.09)	2 (25)	
ASA 81 mg + Ticagrelor 90 mg BID	2 (18.18)	1 (12.5)	
Proton Pump Inhibitors			
Omeprazole 20 mg OD	10 (90.91)		
Omeprazole 20 mg BID	0	-	
Lansoprazole 30 mg OD	1 (9.09)		
Rabeprazole 20 mg OD	0		

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test; ^b วิเคราะห์ด้วยสถิติ Independent t-test

บทที่ 5

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันชาวไทย ณ สถาบันโรคทรวงอก จำนวน 900 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs เกิดอาการปวด มวน แน่น แสบ ไม่สุขสบายบริเวณช่องท้องส่วนบนน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 6.37 และ ร้อยละ 11.11 ตามลำดับ, $P=0.032$) นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ลดลงร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว (unadjusted HR 0.30; 95% CI, 0.12 to 0.74; $P=0.006$) สำหรับอาการแสดงของโรคแผลในกระเพาะอาหาร และกรดไหลย้อนที่เกิดขึ้นครั้งแรก พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.713$ และ $P=0.116$ ตามลำดับ) โดยผลการศึกษาเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาของ Bhatt และคณะ⁽¹⁷⁾ (COGEN trial) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT เพียงการศึกษาเดียวที่ประเมินผลการให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัม ร่วมกับ omeprazole 20 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ร่วมกับยาหลอกในผู้ป่วย ACS หรือผู้ป่วยที่ทำ PCI ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ omeprazole (ร้อยละ 1.1) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ clopidogrel ร่วมกับยาหลอก (ร้อยละ 2.9) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.34, 95% CI 0.18-0.63, $P < 0.001$)

เมื่อนำปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งคาดว่าจะเป็นตัวแปรกวนของการศึกษามาวิเคราะห์ร่วมด้วย ได้แก่ เพศ, อายุ, ดัชนีมวลกาย, ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติการสูบบุหรี่ พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่ส่งผลต่ออัตราการเกิดผลลัพธ์หลักของการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อพิจารณาเฉพาะข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในพบว่าปัจจัยด้านอายุไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.714$) สาเหตุอาจเนื่องจากการวิจัยนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ (อายุเฉลี่ยมากกว่า 65 ปี) ทำให้ไม่มีความแตกต่างภายในกลุ่มผู้ป่วยด้วยตนเอง ซึ่งจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารทั้งหมด 19 ราย พบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 13 ราย ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาที่ผ่านมา^(50-52, 55) ที่รายงานว่าอายุเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อการเกิด

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ การตีบแอสคอสอล และการสูบบุหรี่ พบว่าไม่ส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์หลักของการวิจัย ($P=0.437$ และ $P=0.381$ ตามลำดับ) อาจเนื่องจากการในการวิจัยนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ไม่มีประวัติการสูบบุหรี่และการตีบ และความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจะขึ้นอยู่กับปริมาณแอสคอสอลที่ได้รับด้วย^(48, 58) เมื่อพิจารณาทางด้านเกล็ดเลือดสองชนิดของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้รับส่วนใหญ่ ได้แก่ aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัม โดยที่ชนิดของ P2Y12 inhibitors ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.635$) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ TRITON-TIMI 38 ที่พบว่าการเกิด non-CABG bleeding เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกันตามระยะเวลาของการใช้ยาทั้งจาก prasugrel และ clopidogrel (4.3% vs 3.3%, HR 1.42, 95%CI 0.93-2.15, $P=0.10$) อย่างไรก็ตามผลการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของการวิจัยนี้มีความขัดแย้งกับผลการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทำการศึกษาในประชากรชาวไทยเช่นกัน โดยพบว่าปัจจัยด้านการได้รับยาในกลุ่ม PPIs ไม่มีผลช่วยลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น⁽⁷⁰⁾

สำหรับผลลัพธ์รองจากการวิจัยนี้ไม่พบการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และการรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิมในกลุ่มที่ได้รับ DAPT เพียงอย่างเดียว ขณะที่พบผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 0.81) ที่เสียชีวิตโดยมีสาเหตุจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 0.95) ที่ต้องรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs แต่เมื่อนำไปทดสอบทางสถิติพบว่าผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นระหว่างทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.250$ และ $P=0.213$ ตามลำดับ) และสำหรับการเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเนื่องจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการเกิดภาวะสมองขาดเลือด พบว่าอัตราการเกิดผลลัพธ์ดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($P=0.882$ และ $P=0.238$ ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามเหตุผลที่การวิจัยนี้ไม่พบการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และการรักษาโดยการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำที่เส้นเดิม อาจเนื่องมาจากระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามผลไม่เพียงพอต่อการเกิดผลลัพธ์รองที่ต้องการศึกษา แต่จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดกลุ่ม PPIs ร่วมด้วย มีแนวโน้มการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ PPIs ร่วมด้วย โดยผลลัพธ์ที่ได้มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาของ O'Donoghue และคณะ⁽⁶⁶⁾ ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ PPIs ร่วมกับยา clopidogrel (HR 0.94, 95% CI 0.80–1.11) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ PPIs ร่วมกับยา prasugrel (HR 1.00, 95% CI 0.84–1.20) แม้ว่าค่าเฉลี่ยของการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ PPIs จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$)

และผลการศึกษานี้ยังเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษา COGEN⁽¹⁷⁾ ที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาสูตรผสม omeprazole และกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ผสมยาหลอก (HR 0.99, 95% CI 0.68-1.44, P=0.96) แต่สาเหตุที่การศึกษา COGEN ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด ส่วนหนึ่งอาจเนื่องจากการที่ผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยได้สั้นกว่าระยะเวลาที่กำหนดไว้ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบย้อนหลังในกลุ่มประชากรชาวไทย⁽²²⁾ ซึ่งให้ผลการศึกษาสอดคล้องกัน โดยทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา omeprazole พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole ไม่มีผลทำให้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (adjusted hazard ratio 1.00; 95%CI, 0.75-1.32) และไม่พบความแตกต่างกันของการตายจากทุกสาเหตุ (P-value=0.950) และการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (P-value=0.206) อย่างไรก็ตามผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ยังมีความขัดแย้งกับหลายการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด^(18, 23, 24, 63)

เมื่อพิจารณาด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยากกลุ่ม P2Y12 receptor inhibitors และยากกลุ่ม PPIs พบว่าในการศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ dyspnea ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญของยา ticagrelor จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 4) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor ซึ่งเป็นสาเหตุให้แพทย์ต้องเปลี่ยนไปใช้ยา clopidogrel หรือ prasugrel แทน ticagrelor โดยการศึกษาก่อนหน้านี้คือ PLATO⁽¹²⁾ รายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะ dyspnea ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจาง (anemia) จำนวน 44 ราย เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DAPT ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs จำนวน 42 ราย โดยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีภาวะ anemia และมีค่า hematocrit (Hct) ลดลงจากค่าเดิม (Hct ต่ำกว่าร้อยละ 25) ซึ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางที่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยากกลุ่ม PPIs อาจเกิดจากสภาวะความเป็นกรดที่ลดลงของกระเพาะอาหาร จึงส่งผลต่อการดูดซึมของธาตุเหล็ก โดยสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า^(71, 72) ที่พบการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม PPIs เป็นระยะเวลานาน และพบว่าค่า Hct ลดลงจากค่าเดิม (base line) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.02) ในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม PPIs ต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปีขึ้นไป สำหรับข้อมูลในประเทศไทย⁽⁶⁸⁾ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันหลังได้รับการทำ PCI รายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารที่พบอุบัติการณ์มากที่สุด ได้แก่ การเกิดภาวะโลหิตจางที่คาดว่ามีสาเหตุจากการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยพบร้อยละ 66.7 สำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ของการ

ได้รับยากลุ่ม PPIs ที่มีรายงานการเกิดมาก่อน⁽²⁶⁾ ในการวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะปอดอักเสบ (pneumonia) จำนวน 10 ราย โดยเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดกรดกลุ่ม PPIs จำนวน 7 ราย ซึ่งคาดว่าสาเหตุเกิดจากยามีผลลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารส่งเสริมให้เกิดการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial colonization) จึงอาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด pneumonia แต่ผลการศึกษาที่ผ่านมาเรื่องความเสี่ยงของการเกิด pneumonia จากการใช้ยากลุ่ม PPIs พบรายงานในการศึกษารูปแบบเชิงสังเกต (observational study) เท่านั้น นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) จำนวน 4 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาลดกรดกลุ่ม PPIs โดยจากกรณีศึกษาก่อนหน้ารายงานว่าผู้ป่วยที่เกิด PPIs-induced hypomagnesemia จะมีระดับแมกนีเซียมกลับสู่ปกติภายใน 1 ถึง 2 สัปดาห์หลังหยุดยา PPIs หรือเปลี่ยนเป็นยาลดกรดชนิดอื่น เช่น H₂ receptor antagonist (H₂RA) และหากเปลี่ยนไปให้ยาอื่นในกลุ่ม PPIs ซ้ำผู้ป่วยจะเกิด hypomagnesemia ได้ในเวลาอันรวดเร็ว โดยเมื่อนำข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไปทดสอบทางสถิติพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.489) ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs อย่างไรก็ตามการใช้ยากลุ่ม PPIs ควบคู่ไปกับการรักษาด้วย DAPT ต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นควรติดตามเฝ้าระวังการใช้ยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดเช่นกัน

ในปัจจุบันยากลุ่ม PPIs มีจำนวนและมูลค่าการสั่งใช้ในปริมาณสูง โดยเฉพาะยา omeprazole รูปแบบรับประทาน เนื่องจากเป็นยาที่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽⁷³⁾ ดังนั้นจึงควรส่งเสริมให้มีการใช้ยากลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผล เพื่อให้เกิดการใช้งบประมาณอย่างคุ้มค่ามากที่สุด ซึ่งจากแนวทางการรักษา ACS ในปัจจุบัน^(18, 61) แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PPIs ร่วมกับ DAPT ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร ผู้วิจัยจึงทำการประเมินการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล โดยใช้ปัจจัยด้านอายุและประวัติการตีมีแอลกอฮอล์ เป็นเกณฑ์ในการจำแนกผู้ป่วย จากการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงแต่ไม่ได้รับยากลุ่ม PPIs มีอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมากที่สุด (ร้อยละ 7.6) โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และมีประวัติเคยตีมีแอลกอฮอล์ 1 ราย อย่างไรก็ตามแม้ว่าการสั่งใช้ยากลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่มีความสมเหตุสมผลตามคำแนะนำ แต่พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมากที่สุดทั้ง GI bleeding และ ภาวะ dyspepsia ในผู้ป่วยที่ควรได้รับยากลุ่ม PPIs แต่ไม่ได้รับยา ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การได้รับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs อย่างถูกต้องสมเหตุสมผล และสอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติ จะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างสูงสุด แม้ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีหลายโรคร่วมและต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันเป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี

5.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ดังนั้นจึงมีข้อจำกัดในเรื่องของความไม่สมบูรณ์ของข้อมูล ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ปัจจัยด้านพฤติกรรมสุขภาพของผู้ป่วย และการได้รับยาที่มีผลเพิ่มความเสี่ยง ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้ว่าเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารหรือเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่ เนื่องจากการศึกษาแบบทบทวนข้อมูลเดิม เช่น ประวัติการได้รับยากลุ่ม NSAIDs มาก่อน และไม่สามารถตรวจสอบได้ว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม PPIs จากแพทย์ มีการซื้อยาดังกล่าวมารับประทานเองหรือไม่ นอกจากนี้ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยากลุ่ม PPIs ในเวชระเบียนยังไม่มีการบันทึกอย่างแน่ชัด รวมถึงการปรับเพิ่มขนาดยา PPIs โดยไม่ได้ระบุเหตุผล ซึ่งอาจส่งผลต่อผลการวิเคราะห์ได้ และในการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นโรคทางเดินอาหาร เช่น dyspepsia หรือ GERD และผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยากลุ่ม PPIs หรือยาลดกรดกลุ่มอื่น ๆ ออกจากการวิจัย เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายที่เคยได้รับการทำ PCI มาก่อนช่วงเวลาที่ทำการศึกษา จึงมีประวัติเคยได้รับ DAPT ร่วมกับ PPIs ซึ่งอาจส่งผลต่อผลการวิจัยเช่นกัน

ในประเทศไทยมีรายงานพบว่าการติดเชื้อ *H. Pylori* เป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ UGIB⁽⁷⁴⁾ แต่ในการวิจัยนี้ไม่มีข้อมูลผลการตรวจหาการติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยแต่ละรายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร มีเพียงผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการส่งต่อจากสถาบันโรคทรวงอกไปยังโรงพยาบาลอื่น เพื่อรับการรักษาภาวะเลือดออกทางเดินอาหารโดยการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนต้นเท่านั้น ที่มีบันทึกรายงานผลการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วย ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์หลักของการวิจัยได้

จากปัจจัยทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ที่มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ซึ่งส่งผลต่อการเกิดอันตรกิริยาที่แตกต่างกัน โดยมีการศึกษาพบว่าชาวไทยมีความชุกของประชากรที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่อง (poor metabolizers) ร้อยละ 9.2 ซึ่งมากกว่าชาวยุโรปที่มีเพียงร้อยละ 2 - 5⁽⁶²⁾ ทำให้ประชากรกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนยา clopidogrel จากสารไม่มีฤทธิ์ (prodrug) ไปเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดได้ช้า จึงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดได้มาก ดังนั้นเมื่อให้ยา clopidogrel ร่วมกับ omeprazole อาจทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อกันได้⁽⁷⁵⁾ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดของประชากรชาวไทยพบได้สูงกว่าชาวยุโรปได้ แต่อย่างไรก็ตามในการวิจัยนี้ไม่ได้ทำการศึกษาผลดังกล่าว และในทางปฏิบัติยังไม่มี การตรวจหาความแปรผันตามพันธุกรรม (polymorphism) ของ CYP2C19 ในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนการให้ยา clopidogrel ดังนั้นในอนาคตจึงควรมีการศึกษาอุบัติการณ์เกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ในผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย

เพื่อสามารถคาดการณ์ผลการรักษาของยา clopidogrel ได้ล่วงหน้าและทำให้เกิดผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดีขึ้น

นอกจากนี้การวิจัยยังพบข้อจำกัดในเรื่องยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole (ร้อยละ 89) จึงทำให้ข้อมูลจากการศึกษานี้ไม่สามารถนำไปใช้เป็นข้อสรุปที่ชัดเจนของการได้รับ PPIs หรือ P2Y12 inhibitors ชนิดอื่น ดังนั้นการศึกษาในอนาคตควรทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มากขึ้น โดยใช้รูปแบบการวิจัยเชิงวิเคราะห์ ชนิดติดตามผลไปข้างหน้า (prospective analytic studies) หรือรูปแบบการวิจัยแบบ randomized controlled trial เพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือของข้อมูลมากยิ่งขึ้น

5.3 สรุปผลการวิจัย

ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าการบำบัดด้วยยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs สามารถลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารได้ โดยไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติการพิจารณาเลือกใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ควรมีการประเมินประโยชน์ ความเสี่ยง และความปลอดภัยของการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีทางการรักษา ลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต่อไป

บรรณานุกรม

1. กรมควบคุมโรค กส. แผนยุทธศาสตร์การป้องกันและควบคุมโรคไม่ติดต่อ ระดับชาติ 5 ปี (พ.ศ.2560 - 2564). พิมพ์ครั้งที่ 2 ed. กรุงเทพฯ: สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
2. ญัตติวรรณ พันธมุง, อยู่เลิศลอบ อ. ประเด็นสารวันหัวใจโลก ปี พ.ศ.2560 2560 [cited 2561 10 กันยายน]. Available from: <http://www.lpho.go.th/main/?p=6349>.
3. เกียรติไกร เสงี่ยม, วิรัช เคหสุขเจริญ, เอนก กนกศิลป์, ธรรมรัฐ ฉันทแดนสุวรรณ, จรินทร์ อัครหาญฤทธิ์, พรวลี ปรปภขาม, et al. โรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Artery Disease). พิมพ์ครั้งที่ 1 ed. นนทบุรี: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2557.
4. สิทธิสุข ส. แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดในประเทศไทย ฉบับปรับปรุง ปี2557. พิมพ์ครั้งที่ 2 ed. ครุฑกุล ช, editor. กรุงเทพฯ สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์; 2557.
5. 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(3):213-60.
6. 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(25):e344-426.
7. Capodanno D, Ferreira JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. J Thromb Haemost. 2013;11 Suppl 1:316-29.
8. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. Circulation. 2012;126(25).
9. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a

report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

10. Shah R, Rashid A, Hwang I, Fan T-HM, Khouzam RN, Reed GLJTajoc. Meta-analysis of the relative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome. 2017;119(11):1723-8.

11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. 2007;357(20):2001-15.

12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. 2009;361(11):1045-57.

13. 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. 2018;97(3).

14. Lancet CcgJT. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. 2005;366(9497):1607-21.

15. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. 2006;354(16):1706-17.

16. Medicine AJNEJo. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. 2009;360(20):2066-78.

17. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. 2010;363(20):1909-17.

18. 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). 2016;37(3):267-315.

19. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Mèneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. 2009;360(4):363-75.
20. 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. 2009;373(9660):309-17.
21. Ramirez JF, Selzer F, Chakaprani R, Anderson WD, Lee JS, Smith C, et al., editors. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI: the NHLBI dynamic registry. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY; 2009: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
22. ใหญ่ นวอ, กุล อรทพพนธ์, วงศ์ สรรช, พะเยา กพนวนนทวน. ผลลัพธ์ ทาง คลินิก ของ ผู้ ป่วย ไทย กลุ่ม อาการ หลอดเลือด หัวใจ ตีบ เียบปล้น ที่ ได้รับ ยา โคล พิ โด เกร ล ร่วม กับ ยา โอ เม พ รา โซล. 2014;7(3):212-25.
23. 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. 2009;301(9):937-44.
24. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. 2009;180(7):713-8.
25. Stanek E, Aubert R, Flockhart D, Kreutz R, Yao J, Breall J, et al. 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 Study. 2009.
26. เงิน ฐมด, สุรเชษฐ์ สดม. การ ศึกษา ประสิทธิผล รักษา และ ความ ปลอดภัย ของ ยา ยับยั้ง การ หลั่ง กรด กลุ่ม Proton Pump Inhibitors. สำนักงาน วิจัย เพื่อ การ พัฒนา หลักประกัน สุขภาพ ไทย; 2012. Report No.: 6161113953.
27. สำนักงานปลัดกระทรวงกระทรวงสาธารณสุข ส. International statistical classification of Diseases and related health problems. กรุงเทพฯ: สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2014. Available from: <http://thcc.or.th/ebook5/2014/mobile/index.html#p=1>.

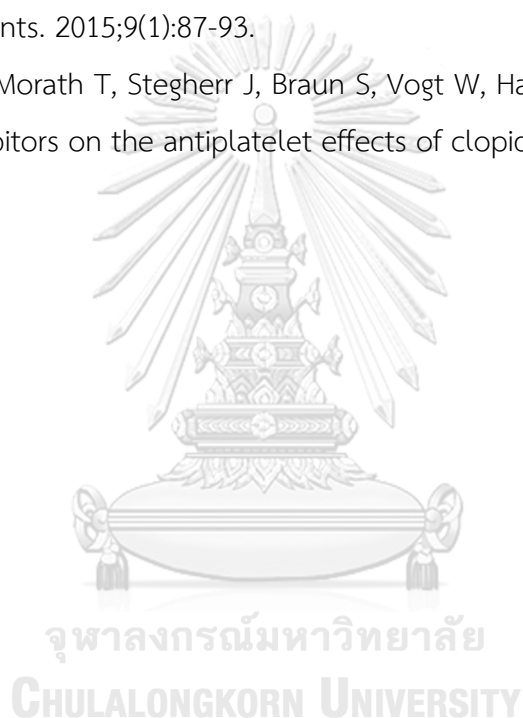
28. นิ ชรนสร, Nursing นลชนเกJTSCNJo, Health P. ผล ของ โปรแกรม ส่งเสริม การ รั้ รั้ ประโยชน์ และ ลด การ รั้ รั้ อุปสรรค ต่อ พฤติกรรม การ รั้ประทาน อาหาร ใน ผู้ ป่วย มุสลิม โรค หลอดเลือด หัวใจ. 2018;5(3):127-31.
29. Farooq V, Gogas BD, Serruys PWJCCI. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. 2011;4(2):195-205.
30. ช่วยแทน ธ. ผลของโปรแกรมส่งเสริมการรั้รั้ประโยชน์และการรั้รั้การจัดการอุปสรรคต่อความร่วมมือในการรั้ประทานยาของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหลังได้รับการขยายหลอดเลือดโคโรนารี: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554.
31. ศรีณย์ ควรประเสริฐ. Acute coronary syndrome. ขวัญ อรุณมานะกุล อพ, วรธิมา สีลวานิช, สุระรอง ชินวงศ์,, editor2559.
32. Degrauwe S, Pilgrim T, Aminian A, Noble S, Meier P, Iglesias JFJOH. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. 2017;4(2):e000651.
33. Leé S. Monitoring and optimizing antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention 2016.
34. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono CJTJoci. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. 1982;69(6):1366-72.
35. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, Richter RC, Stelzer P, Subramanian V, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. 1983;308(14):800-5.
36. Patrono C, Collet B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth GJC. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. 2004;126(3):234S-64S.
37. Trialists' Collaboration AJB. prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. 1994;30:81-106.
38. Agewall S, Cattaneo M, Collet J, Andreotti F, Lip GY, Verheugt F, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. 2013;34(23):1708-13.
39. Clement DJL. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). 1996;348(9038):1329-39.

40. Medicine CiUAtPRETIJNEJo. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. 2001;345(7):494-502.
41. Tran H, Mehta SR, Eikelboom JW, et al. Management of acute coronary syndromes. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). 2006;2(4):379.
42. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. 2005;352(12):1179-89.
43. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA, et al. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. 2010;50(2):126-42.
44. Kurihara A, et al. In vitro metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in the active metabolite formation. 2005;37(2):99.
45. Weber AA, Braun M, Hohlfeld T, Schwippert B, Tschöpe D, Schrör K, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. 2001;52(3):333-6.
46. US Food and Drug Administration. 2009 [updated 2014 Jul 21; cited 2018 Oct 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022307s002lbl.pdf.
47. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson SJC. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. 2011;123(10):1108-15.
48. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. 2006;333(7571):726.
49. Nikolsky E, Mehran R, Stone GW, et al. Gastrointestinal bleeding in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndromes. 2009;104(5):22C-9C.
50. Ng F-H, Lam K-F, Wong S-Y, Chang C-M, Lau Y-K, Yuen W-C, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. 2008;77(3-4):173-7.

51. Cuschieri JR, Drawz P, Falck-Ytter Y, Wong RCJJ. Risk factors for acute gastrointestinal bleeding following myocardial infarction in veteran patients who are prescribed clopidogrel. 2014;15(4):195-201.
52. Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. 2006;113(12):e655-e8.
53. Lanás A, García-Rodríguez L-A, Arroyo M-T, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. 2006;55(12):1731-8.
54. Alli O, Smith C, Hoffman M, Amanullah S, Katz P, Amanullah AMJJ. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. 2011;45(5):410-4.
55. Kawai T, Sugimoto H, Fukuzawa M, Fukuzawa M, Kusano C, Gotoda T, et al. Upper gastrointestinal complications induced by anti-platelet agents. 2013;6(4):264-8.
56. Lancet MRCsGPRFJT. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. 1998;351(9098):233-41.
57. Cea Soriano L, García Rodríguez LAJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in a cohort of new users of low-dose ASA for secondary prevention of cardiovascular outcomes. 2010;1:126.
58. Serrano P, Lanás A, Arroyo M, Ferreira IJA. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. 2002;16(11):1945-53.
59. Okada K, Inamori M, Imajo K, Chiba H, Nonaka T, Shiba T, et al. Clinical study of upper gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin in Japanese patients. 2009;56(96):1665-9.
60. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. 2016;134(21):1603-12.

61. 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 gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. 2010;56(24):2051-66.
62. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. 2006;21(4):286-90.
63. Jantharuechai SJJJoPS. Risk of Cardiovascular Adverse Events in Thai Patients with Concomitant Use of Clopidogrel and Omeprazole. 2015;11(5):207-17.
64. Ishizaki T, Horai YJAp, therapeutics. cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. 1999;13:27-36.
65. Yan Y, Wang X, Fan J-Y, Nie S-P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, et al. Impact of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel or ticagrelor on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. 2016;13(3):209.
66. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. 2009;374(9694):989-97.
67. Trenk D, O'Donoghue MJC. Prasugrel compared with high loading-and maintenance-dose Clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. 2007;116:2923-32.
68. Iamworanirum C PP KS, Thongsawat S, Chitapararux T, Leerapun A, Kijdamrongthum P. Gastrointestinal Complications from Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome Patients in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. 2014.
69. วรพงษ์ธร ช. หลักการวิจัยทางสาธารณสุขศาสตร์. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2543.
70. ฉัตรรัตน์กุลชัย บ. อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล 2560.
71. Dado DN, Loesch EB, Jaganathan SPJCTR. A case of severe iron deficiency anemia associated with long-term proton pump inhibitor use. 2017;84:1-3.

72. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick HJ, D, sciences. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. 2011;56(8):2349-53.
73. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๕ [Internet]. 2555 [cited 2562 มิถุนายน 22]. Available from: <http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2555/E/085/17.PDF>.
74. Suchartlikitwong S, Lapumnuaypol K, Rerknimitr R, Werawatganon DJAB. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding and Helicobacter pylori infection: review of 3,488 Thai patients. 2015;9(1):87-93.
75. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. 2009;101(04):714-9.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย

Case No.

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

เพศ ชาย หญิง อายุ.....ปี เชื้อชาติ.....
น้ำหนักkg. ส่วนสูง.....cm. BMI.....kg/m²

สิทธิการรักษาพยาบาล :

- บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า สวัสดิการข้าราชการ รัฐวิสาหกิจ ประกันสังคม
 เบิกประกันชีวิต ชำระเงินเอง อื่น ๆ
- ประวัติแพ้ยา/แพ้อาหาร ไม่แพ้ แพ้.....

ส่วนที่ 2 ประวัติการรักษาและปัจจัยเสี่ยง

ประวัติทางสังคม

ดื่มสุรา ดื่ม..... ไม่ดื่มสูบบุหรี่ สูบ ไม่สูบFamily History of Premature CAD : No YesPrior MI : No YesPrior Heart Failure : No YesIf Yes, NYHA : Class I Class II Class III Class IVPrior Valve Surgery/Procedure : No YesPrior PCI : No Yes

If Yes, Most Recent PCI Date :.....

Prior CABG : No Yes

If Yes, Most Recent CABG Date :.....

Cerebrovascular Disease : No YesAF/flutter : No YesDyslipidemia : No YesHypertension : No YesDiabetes Mellitus : No Yes

Chronic Lung Disease : No Yes

Cardiomyopathy or LV Systolic Dysfunction : No Yes

Hepatic disorder (cirrhosis or Child-Pugh \geq Class B) No Yes

Renal insufficiency (eGFR $<$ 30 ml/min/1.73m²)

Currently On Dialysis : No Yes

Coronary angiography :

single vessel disease

double vessel disease

triple vessel disease

Ejection fraction%

Hospital Status : Outpatient Inpatient

วันที่ Admit..... วันที่ Discharge.....

Diagnostic : STEMI Non-STEMI Unstable angina Stable angina

Primary outcomes : gastrointestinal event

GI pain, dyspepsia No Yes

GI bleeding No Yes

Symptomatic GI ulcers No Yes

First occurrence of GERD No Yes

Secondary outcomes : major adverse cardiovascular events

CV death No Yes

Stent thrombosis No Yes

Target Lesion Revascularization (TLR)

Target Vessel Revascularization (TVR)

Re-hospitalization from myocardial infarction No Yes

Ischemic stroke/TIA No Yes

Medications :

กลุ่มยา	ชื่อยา	ขนาด/ วิธีใช้	วันเดือนปี ที่เริ่มยา	วันเดือนปี ที่หยุดยา	ระยะเวลา ที่ใช้ยา
Antiplatelets	Aspirin				
	Clopidogrel				
	Prasugrel				
	Ticagrelor				
ACEI / ARBs					
Beta Blocker					
Lipid Lowering drugs					
Statin					
Non-statin					
PPIs	Omeprazole				
	Lanzoprazole				
	Rabeprazole				
CCBs					
Diuretic					
Nitrate					
Antidiabetic					

Adverse drug reaction of long term PPIs use

No

Yes

- *Clostridium diffcile* infection (CDI)
- Pneumonia
- Bone fractures
- Hypomagnesemia

ผู้บันทึกข้อมูล.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวศิวพร เสน่หา
วัน เดือน ปี เกิด	31 ตุลาคม 2532
สถานที่เกิด	จังหวัดนนทบุรี
วุฒิการศึกษา	สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยศิลปากร เมื่อปีการศึกษา 2555 และเข้าศึกษาต่อหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2560 ปัจจุบันปฏิบัติงานในตำแหน่งเภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก จังหวัดนนทบุรี



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY