

นิพนธ์ต้นฉบับ

**การใช้ยากกลุ่ม Proton pump inhibitor เพื่อลดโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
ในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพริน**

วรรณพร นครชัย, พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี

Received: July 30, 2019 Revised: September 4, 2019 Accepted: November 8, 2019

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา : ผลข้างเคียงที่สำคัญในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด คือเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ซึ่งอาจมีความรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ ยากลุ่ม Proton pump inhibitor (PPI) สามารถช่วยเรื่องการหายของแผลในกระเพาะอาหารและถูกนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงประโยชน์ของการใช้ยา PPI ในข้อบ่งชี้ดังกล่าว

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและเลือดออกรุนแรงในตำแหน่งอื่น ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้และไม่ใช้ยากกลุ่ม PPI

วัสดุและวิธีการ: ศึกษาแบบย้อนหลังจากข้อมูลเวชระเบียน ในผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในโรงพยาบาลบางละมุง ระหว่างวันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561

ผลการศึกษา: มีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 207 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา PPI ร่วมกับยาแอสไพริน 87 ราย และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ใช้ยา PPI 120 ราย ยา PPI ในการศึกษานี้ใช้ยา

โอเมพราโซลทั้งหมด ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาโอเมพราโซลร่วมกับยาแอสไพรินมี HAS-BLED score ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ในระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 1.1 ± 1.0 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาโอเมพราโซลเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เลือดออกรุนแรงในตำแหน่งอื่นและเสียชีวิต ร้อยละ 9.2, 10.3 และ 14.9 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเกิดภาวะดังกล่าวร้อยละ 5, 5.8 และ 9.2 ตามลำดับ จากการเปรียบเทียบกันพบว่า Hazard ratio ของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในกลุ่มที่ใช้ยาโอเมพราโซลเป็น 2.07 (95% Confidence interval [CI] 0.71-6.03, $P = 0.18$) เลือดออกรุนแรงในตำแหน่งอื่น 1.83 (95% CI 0.68-4.93, $P = 0.23$) และเสียชีวิต 1.65 (95% CI 0.74-3.67, $P = 0.22$)

สรุป: จากการศึกษาพบว่าการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น และเลือดออกรุนแรงที่ตำแหน่งอื่นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยาโอเมพราโซลร่วม

คำสำคัญ: ยาต้านการแข็งตัวของเลือด; แอสไพริน; เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น; ยาโอเมพราโซล; proton pump inhibitor

Original article

**Proton Pump Inhibitors to The Reduce Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding
in Patients Using Warfarin****Watsaporn Nakornchai, M.D.**

Department of Medicine Banglamung Hospital, Chonburi Province

Abstract

Background : Upper gastrointestinal bleeding is one of the most common side effects among patients using anticoagulants. The combination of anticoagulants with proton pump inhibitors (PPI) has also been used in patients who appear to be at risk for upper gastrointestinal bleeding. However, evidence of efficacy for this indication is limited.

Objectives: To compare upper gastrointestinal bleeding and the major bleeding as well as side effects in other sites during anticoagulant use, with and without PPI co-therapy.

Materials and methods: This work involved a retrospective cohort study of patients who started warfarin treatment at Banglamung Hospital between 1 January 2015 and 31 December 2018.

Results: The study enrolled 207 participants comprised of 87 patients who took warfarin with omeprazole co-therapy and 120 controls. The

HAS-BLED score did not differ between the two groups. In terms of omeprazole co-therapy, the ratios for upper gastrointestinal tract bleeding (UGIB), non-UGIB major bleeding, and death were 9.2%, 10.3%, and 14.9%, respectively, while those of the control group were 5%, 5.8%, and 9.2%, respectively. The hazard ratios were 2.07 (95%Confidence interval [CI] 0.71-6.03, P 0.18) for UGIB, 1.83 (95%CI 0.68-4.93, P 0.23) for non-UGIB major bleeding, and 1.65 (95%CI 0.74-3.67, P 0.22) for death.

Conclusion: There was no significant reduction in UGIB or non-UGIB major bleeding in patients with warfarin and omeprazole co-therapy when compared with control.

Keywords: anticoagulant; warfarin; upper gastrointestinal bleeding; omeprazole; proton pump inhibitors

บทนำ

ในปัจจุบันมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) อย่างแพร่หลาย ในข้อบ่งชี้ต่างๆ กัน ผลข้างเคียงอย่างหนึ่งในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด คือการเกิดภาวะเลือดออก โดยพบว่าสามารถเกิดได้มากถึงเกือบร้อยละ 10 ต่อปี¹ ตำแหน่งที่พบได้มากที่สุด คือเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น¹⁻² โดยพบมากถึงร้อยละ 26-40 จากภาวะเลือดออกรุนแรงทั้งหมด ในการศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟารินในการรักษาการเต้นของหัวใจผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation³⁻⁶ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น โดยที่ภาวะดังกล่าวอาจมีความรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้⁷⁻⁸

ยากลุ่ม Proton pump inhibitor (PPI) ซึ่งมีการออกฤทธิ์เพื่อลดการสร้างกรดในกระเพาะอาหาร ช่วยเรื่องการหายของแผลในกระเพาะอาหาร รวมทั้งลดการเกิดซ้ำ⁹ น่าจะสามารถช่วยลดการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ แต่อย่างไรก็ตามในขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนในทางคลินิก และยังไม่มีความชัดเจนในแนวทางปฏิบัติเรื่องการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในข้อบ่งชี้ต่างๆ¹⁰⁻¹² อีกทั้งการใช้ยาในกลุ่มนี้บางตัว เช่น โอเมพราโซล ซึ่งเป็นยาตัวที่นิยมใช้ พบว่ามีปฏิกิริยาต่อกันกับยาออร์ฟาริน (drug interaction) ซึ่งทำให้เพิ่มระดับ International normalized ratio (INR) ได้ แม้ว่าจากการศึกษาการใช้ยา Proton pump inhibitor ร่วมกับยาออร์ฟาริน ไม่พบว่าต้องใช้ขนาดยาหรือมีค่า INR ที่แตกต่างกัน¹³ รวมทั้งไม่พบการเกิดเลือดออกในตำแหน่งอื่นเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹⁴

จากการทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศพบว่ามีการศึกษาในสหรัฐอเมริกาโดยตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2016 ทำการศึกษาแบบ Retrospective cohort ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟารินร่วมกับยากลุ่ม PPI¹⁴ และปี ค.ศ. 2018 Ray และคณะ ทำการศึกษาแบบ Retrospective cohort เพื่อศึกษาการใช้ยา PPI ร่วมกับยาออร์ฟารินหรือต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น¹⁵ พบว่าทั้ง 2 การศึกษาสามารถลดอัตราการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น โดยที่อัตราการ

เกิดเลือดออกบริเวณอื่นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ปี ค.ศ. 2011 Lin และคณะ ทำการศึกษาแบบ Case-control เพื่อวิเคราะห์ผลของยา PPI ในการลดอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา PPI ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยาต้านการอักเสบสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นได้ แต่เมื่อดูเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟารินพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ¹⁶ และจากการสืบค้นข้อมูลในประเทศไทยยังไม่พบว่ามีการศึกษาวิจัยในเรื่องนี้

เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานและคำแนะนำชัดเจน ผู้วิจัยจึงได้มีแนวคิดในการศึกษาการใช้ยาดังกล่าวเพื่อป้องกันหรือลดการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟาริน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลัก (primary objective) เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาออร์ฟารินร่วมกับยากลุ่ม Proton pump inhibitor และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา Proton pump inhibitor

วัตถุประสงค์รอง (secondary objective) เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในตำแหน่งอื่นๆ ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาออร์ฟารินร่วมกับยากลุ่ม Proton pump inhibitor และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา Proton pump inhibitor

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากข้อมูลเวชระเบียน (retrospective study) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟารินร่วมกับยากลุ่ม PPI เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินและไม่ใช้ยากลุ่ม PPI ในโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี งานวิจัยฉบับนี้ผ่านการอนุมัติการทำงานวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชลบุรี เลขที่วิจัย 06/62 มีการทำตามกฎจริยธรรมงานวิจัยอย่างเคร่งครัด ข้อมูล

ผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีการนำมาเปิดเผย และไม่มีการระบุถึงตัวผู้ป่วย

ผู้วิจัยได้สืบค้นข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลบางละมุง เก็บข้อมูลผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป que เริ่มรับการรักษาด้วยยา warfarin ระหว่างวันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 และมีระยะเวลาติดตามมากกว่า 1 เดือนหลังเริ่มยา โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยา กลุ่ม PPI ร่วมด้วย โดยเก็บรวบรวมข้อมูลลงในใบบันทึกข้อมูลซึ่งผู้วิจัยออกแบบจากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อให้เกิดความครอบคลุมข้อมูลที่ต้องการศึกษา ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน คือ เพศ อายุ โรคร่วม ยาที่รับประทาน การตั้งครรภ์ ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยา คือ Complete blood count, Platelet count, PT, PTT, INR, Liver function, Renal function ระยะเวลาที่ค่า INR ได้ระดับที่ใช้ในการรักษา (time in therapeutic ratio) โดยใช้วิธีของ Rosendaal¹⁷ ระยะเวลาที่ค่า INR เกินระดับที่ใช้ในการรักษา ระยะเวลาในการตรวจติดตาม จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ในตำแหน่งอื่นระหว่างใช้ยา warfarin ระดับ INR ในขณะมีอาการ และระยะเวลาที่ได้รับยาจนมีเลือดออก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ โดยค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นำเสนอตัวแปรในรูปแบบร้อยละ ค่าเฉลี่ย หรือค่ามัธยฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้การวิเคราะห์สถิติแบบ Chi square, t test หรือ Mann Whitney U test เปรียบเทียบการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการเกิดเลือดออกรุนแรงที่ตำแหน่งอื่นหลังได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยา กลุ่ม PPI โดยใช้สถิติแบบ Cox regression นำเสนอเป็น Hazard ratio และหาตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและทำการศึกษาต่อแบบพหุตัวแปร (multivariate)

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) อ้างอิง

จาก International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)¹⁸ หมายถึง ภาวะเลือดออกที่สามารถถึงแก่ชีวิต (life-threatening) และทำให้เกิดผลเสียตามมาในระยะยาว (chronic sequelae) โดยมี Criteria ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ซึ่งแนะนำโดย The control of anticoagulation subcommittee ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

1) ภาวะเลือดออกจนทำให้เสียชีวิต

2) เลือดออกในอวัยวะสำคัญ ได้แก่ เลือดออกในกะโหลกศีรษะ ไขสันหลัง ลูกตา ในข้อ ในเยื่อหุ้มหัวใจ Retroperitonium หรือเลือดออกในกล้ามเนื้อจนทำให้เกิด Compartment syndrome

3) ภาวะเลือดออกที่ทำให้ค่า Hemoglobin ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 20 g/L หรือได้รับเลือดทดแทนมากกว่า 2 Unit

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการของเลือดออกในหลอดอาหาร กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ได้แก่ อาเจียนเป็นเลือดสด เลือดเก่า (coffee ground) หรือถ่ายเป็น Melena หรือมีอาการร่วมกับพบรอยโรคที่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร หรือลำไส้เล็กส่วนต้นจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroscopy)

ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ร่วมกับยา กลุ่ม Proton pump inhibitor หมายถึง ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ร่วมกับยา PPI เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือนและคิดระยะเวลาศึกษาเฉพาะช่วงที่ใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วย que เริ่มรับการรักษาด้วยยา warfarin ในโรงพยาบาลบางละมุง ระหว่างวันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 1.1 ± 1.0 ปี มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 207 คน เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา PPI ร่วมกับยา warfarin 87 ราย และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ใช้ยา PPI 120 ราย ผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีอายุเฉลี่ย 62.9 (18-90) ปี เป็นเพศชาย 94 คน (ร้อยละ 45.4) ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา warfarin ส่วนใหญ่เป็นหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ Atrial fibrillation ร้อยละ 71 รองมาเป็นลิ้นเลือดอุดตันใน

เส้นเลือดดำ (venous thromboembolism) ร้อยละ 22.2 เริ่มยาวอร์ฟารินเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม แสดงในยา PPI ที่ผู้ป่วยใช้ในการศึกษานี้เป็นยาโอเมพราโซล ตารางที่ 1 (omeprazole) ทั้งหมด ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยก่อน

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

ปัจจัย	กลุ่ม PPI N=87 (%)	กลุ่มควบคุม N=120 (%)	P-value
อายุ; Mean $\pm$ SD	66.0 $\pm$ 15.3	60.7 $\pm$ 16.8	0.02
เพศ			0.32
ชาย	36 (41.4)	58 (48.3)	
หญิง	51 (58.6)	62 (51.7)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ μ L	1 (1.2)	1 (0.8)	1.00
INR* มากกว่า 1.5	3 (3.5)	1 (0.8)	0.30
Creatinine: Median (min, max)	0.98 (0.4-4.0)	0.91 (0.4-11.9)	0.17
ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาวอร์ฟาริน			
ลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำ	17 (19.5)	29 (24.2)	0.43
หัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation	64 (73.6)	83 (69.2)	0.49
ใส่ลิ้นหัวใจเทียม	0 (0.0)	1 (0.8)	1.00

*INR : International normalized ratio

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรวมทั้ง โอเมพราโซล มีการใช้ยาด้านเกร็ดเลือดร่วมด้วยมากกว่า HAS-BLED score¹⁹ เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม แสดง อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนตัวแปรอื่นๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาวอร์ฟารินร่วมกับ

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

ปัจจัย	กลุ่ม PPI N=87 (%)	กลุ่มควบคุม N=120 (%)	P-value
ความดันโลหิตสูง	56 (64.4)	72 (60.0)	0.52
โรคไต (Cr > 2.26)	3 (3.5)	6 (5.0)	0.74
โรคตับ	1 (1.2)	2 (1.7)	0.76
โรคเส้นเลือดสมอง	27 (31.0)	29 (24.2)	0.27
โรคกระเพาะหรือแผลในกระเพาะ	4 (4.6)	1 (0.8)	0.16
TTR* น้อยกว่า 60%	77 (88.5)	107 (89.2)	0.75
ระยะเวลาที่ยาเกินขนาด: Median (min, max)	7.7 (0.0, 97.9)	7.8 (0.0, 99.1)	0.68
อายุมากกว่า 65 ปี	47 (54.0)	59 (49.2)	0.49
ใช้ยาด้านเกร็ดเลือด	19 (21.8)	7 (5.8)	0.003
- Aspirin เท่านั้น	12 (13.8)	4 (3.3)	
- P2Y12 inhibitors เท่านั้น	1 (1.2)	1 (0.8)	
- ยาด้านเกร็ดเลือด 2 ตัว	6 (6.9)	2 (1.7)	
การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs**	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ดื่มสุรา	0 (0.0)	1 (0.8)	1.00
HAS-BLED score: Median (min, max)	2 (0.0, 4.0)	2 (0.0, 4.0)	0.24
HAS-BLED score มากกว่าเท่ากับ 3	24 (27.6)	27 (22.5)	0.40

* TTR : Time in therapeutic range, **NSAIDs : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

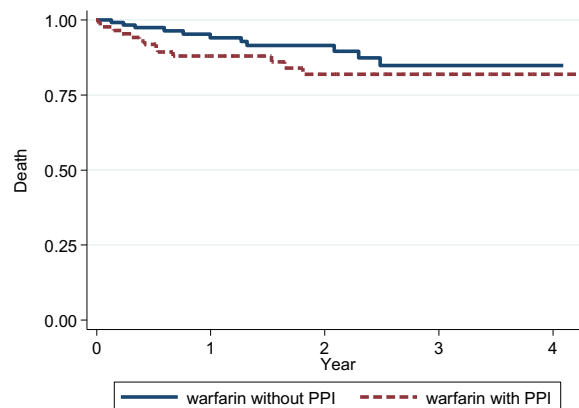
การคำนวณ HASBLED score เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้การทดสอบแบบ Mann-Whitney U พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่ามัธยฐานของ HASBLED Score และค่า HASBLED Score ที่อยู่ในกลุ่มมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (HASBLED Score มากกว่าหรือเท่ากับ 3) ไม่แตกต่าง

กันอย่างมีนัยสำคัญ

จากการติดตามผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเวลาเฉลี่ย 1.1 ± 1.0 ปี โดยมีเวลาติดตามเฉลี่ย 1.0 ± 0.9 ปี ในกลุ่ม PPI และ 1.3 ± 1.1 ปี ในกลุ่มควบคุม (P -value = 0.036) ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เลือดออกรุนแรง เลือดออกไม่รุนแรง และการเสียชีวิต เปรียบเทียบในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ PPI และกลุ่มควบคุม

ผลการศึกษา	กลุ่ม PPI N (%)	กลุ่มควบคุม N (%)	Hazard ratio	95% CI	P-value
เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	8 (9.2)	6 (5.0)	2.07	0.7-6.0	0.18
เลือดออกรุนแรง	9 (10.3)	7 (5.8)	1.83	0.7-4.9	0.23
เลือดออกไม่รุนแรง	11 (12.6)	23 (19.2)	0.65	0.3-1.4	0.25
เสียชีวิต	13 (14.9)	11 (9.2)	1.65	0.7-3.7	0.22



ระยะเวลา (ปี)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
ไม่ใช้ยา PPI	0	3	3	2	0	3	0	0	0
ใช้ยา PPI	0	7	3	0	3	0	0	0	0

รูปที่ 1 อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟารินร่วมกับยาโอเมพราโซล เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในรูปแบบ Kaplan-Meier curve

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาโอเมพราโซลร่วมกับยาออร์ฟาริน เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นทั้งหมด 8 ราย (ร้อยละ 9.2) โดยเป็นเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นแบบรุนแรง (major bleeding) 5 ราย (ร้อยละ 62.5) มีอาการนำมาด้วยอาเจียนเป็นเลือดสดหรือเลือดเก่า (coffee ground) 2 ราย (ร้อยละ 25) และมาด้วยถ่ายดำ (melena) 6 ราย (ร้อยละ 75) ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น 2 ราย มีแผลที่กระเพาะ 1 รายและผลปกติ 1 ราย ผู้ป่วยที่มีเลือดออกขณะค่า INR มากกว่า 3 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 75) และ

ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เสียชีวิตจากเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

สำหรับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมพบว่า เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น 6 ราย (ร้อยละ 5) โดยเป็นเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นแบบรุนแรง (major bleeding) 2 ราย (ร้อยละ 33.3) อาการนำมาด้วยอาเจียนเป็นเลือด 3 ราย (ร้อยละ 50) และมาด้วยถ่ายดำ (melena) 3 ราย (ร้อยละ 50) ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น 1 ราย มีติ่งเนื้อที่กระเพาะ (gastric polyp) และส่งต่อโรงพยาบาลศูนย์เพื่อส่องกล้อง 2 ราย ผู้ป่วยที่

มีเลือดออกขณะค่า INR มากกว่า 3 จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 66.7) และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เสียชีวิตจากเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาโอเมพราโซลร่วมกับยาแอสไพริน เกิดเลือดออกรุนแรงทั้งหมด 9 ราย (ร้อยละ 10.4) สาเหตุหลักเกิดจากเลือดออกในสมอง 3 ราย (ร้อยละ 33.3) ตำแหน่งอื่นที่เกิดเลือดออกรุนแรง ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนปลาย เลือดออกทางช่องคลอด เลือดออกในข้อ ปัสสาวะเป็นเลือด ก้อนเลือดที่หลัง และเลือดกำเดาไหล ตำแหน่งละ 1 ราย ผู้ป่วยที่มีเลือดออกขณะค่า INR มากกว่า 3 จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 77.8) โดยมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะเลือดออกรุนแรง 3 ราย ทั้งหมดมีสาเหตุจากเลือดออกในสมอง

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเกิดเลือดออกรุนแรงทั้งหมด

7 ราย (ร้อยละ 5.8) สาเหตุหลักเกิดจากเลือดออกในสมอง 4 ราย (ร้อยละ 57.1) โดยเกิดเอง 3 รายและเกิดจากการกระแทก 1 ราย ส่วนตำแหน่งอื่นที่เกิดเลือดออกรุนแรง ได้แก่ เลือดออกทางช่องคลอด ก้อนเลือดที่ผิวหนังและเลือดออกในข้อไหล่ ตำแหน่งละ 1 ราย ที่มีเลือดออกขณะค่า INR มากกว่า 3 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 42.9) โดยมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะเลือดออกรุนแรง 2 ราย ทั้งหมดมีสาเหตุจากเลือดออกในสมอง

จากข้อมูลในการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาโอเมพราโซลมีการใช้ยาต้านเกร็ดเลือดร่วมด้วยมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ผู้วิจัยจึงได้ทำการวิเคราะห์กลุ่ม (subgroup analysis) แยกศึกษาระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ยาต้านเกร็ดเลือด ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เลือดออกรุนแรง เลือดออกไม่รุนแรง และการเสียชีวิต ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่ใช้และไม่ใช้ยาต้านเกร็ดเลือด

ผลการศึกษา	ใช้ยาต้านเกร็ดเลือด					ไม่ใช้ยาต้านเกร็ดเลือด				
	กลุ่ม	กลุ่ม	Hazard	95% CI	p	กลุ่ม	กลุ่ม	Hazard	95% CI	p
	PPI N=19 (%)	ควบคุม N=7 (%)	ratio			PPI N=68 (%)	ควบคุม N=113 (%)	ratio		
เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	3 (15.8)	1 (14.3)	can't evaluate	-	-	5 (7.4)	5 (4.4)	1.70	0.5-5.9	0.41
เลือดออกรุนแรง	3 (15.8)	1 (14.3)	1.22	0.1-11.7	0.86	6 (8.8)	6 (5.3)	1.69	0.55-5.27	0.36

*UGIB: Upper gastrointestinal tract bleeding

จากการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในงานวิจัยนี้ด้วยวิธี Cox regression พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000, INR มากกว่า 1.5 ประวัติแผลในกระเพาะหรือภาวะ Dyspepsia และค่า HAS-BLED score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 จากการนำปัจจัยดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในการศึกษานี้ ได้แก่ เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000, INR มากกว่า 1.5 และค่า HAS-BLED score มากกว่าหรือเท่ากับ 3

อภิปรายผล

จากวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและภาวะเลือดออกรุนแรงในตำแหน่งอื่น ในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินร่วมกับยาโอเมพราโซลเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินโดยไม่มียาโอเมพราโซลพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินร่วมกับยาโอเมพราโซลเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและเลือดออกรุนแรงในตำแหน่งอื่นๆ และเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกแบบไม่รุนแรงเกิดน้อยกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาโอเมพราโซลแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษาที่แตกต่างกันกับสมมติฐานของการศึกษาซึ่งคาดว่ายาโอเมพราโซลน่าจะช่วยลดการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่ได้รับยาโอเมพราโซลมักเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากกว่า ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟารินร่วมกับยาโอเมพราโซลมีอายุและการใช้ยาต้านเกร็ดเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุม จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดเลือดออกมากกว่าได้

ผลการศึกษาที่แตกต่างกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในปี ค.ศ. 2016¹⁴ และ 2018¹⁵ โดย Ray และคณะ ซึ่งพบว่ายา PPI ช่วยลดการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟาริน แต่เข้าได้กับผลการศึกษาเมื่อปี ค.ศ. 2011 โดย Lin และคณะ¹⁶ ซึ่งเมื่อดูเฉพาะกลุ่มที่ใช้ยาออร์ฟารินร่วมกับยา PPI พบว่าอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้ทำในโรงพยาบาลเดียวและมีผู้ป่วยจำนวนน้อยกว่าการศึกษาในต่างประเทศก่อนหน้านี้ รวมทั้งมีกลุ่มที่ใช้ยาโอเมพราโซล มีอายุเฉลี่ยและการใช้ยาต้านเกร็ดเลือดร่วมด้วยมากกว่ากลุ่มควบคุม จึงอาจเป็นสาเหตุให้ผลการศึกษาแตกต่างกัน

จากการทำการวิเคราะห์กลุ่ม (subgroup analysis) ในกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ยาต้านเกร็ดเลือดร่วมด้วยพบว่า อัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและเลือดออกรุนแรงที่ตำแหน่งอื่นๆ ระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ยาโอเมพราโซลและกลุ่มควบคุม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่มย่อย คล้ายกับผลการศึกษาตั้งต้นที่ไม่ได้แบ่งกลุ่ม โดยในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีการใช้ยาต้านเกร็ดเลือดร่วมไม่สามารถคำนวณ Hazard ratio ได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเกร็ดเลือดในการศึกษานี้มีจำนวนน้อยจึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่าง

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในการศึกษานี้ ได้แก่ เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000, INR มากกว่า 1.5 และค่า HAS-BLED score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ซึ่งในการศึกษานี้ทั้ง 2 กลุ่ม มีผู้ป่วยดังกล่าว ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ในการศึกษานี้ตำแหน่งที่เกิดเลือดออกรุนแรงมากที่สุดคือเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและเลือดออก

ในสมอง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า INR ขณะเลือดออกมากกว่า 3

ในการศึกษานี้ครั้งนี้ผู้เข้าร่วมส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกต่ำ (low risk population) เนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเกร็ดเลือด ผู้ป่วยโรคตับ โรคไต ผู้ที่มีเกร็ดเลือดต่ำหรือ INR สูงก่อนเริ่มยามีจำนวนน้อย ผลจากการศึกษานี้จึงอาจนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่ำ ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม Proton pump inhibitor ในการป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เนื่องจากอัตราการเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และอาจเป็นต้นแบบเพื่อทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในหลายๆ สถาบัน เพื่อพัฒนาแนวทางการใช้ยากลุ่ม Proton pump inhibitor ในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในประเทศไทย

ข้อจำกัดของการศึกษา เนื่องจากเป็นแบบ Retrospective ผู้ป่วยบางส่วนอาจได้รับการเจาะเลือดหรือบันทึกข้อมูลบางส่วนไม่ครบ จึงอาจมีผลในการนำมาศึกษาวิเคราะห์ข้อมูล โดยเฉพาะปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก เช่น การดื่มสุรา หรือการใช้ยาอื่นๆ ซึ่งอาจมีผลต่อการแข็งตัวของเลือด เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs และอาจมีความเอนเอียงในการคัดเลือก (selection bias) กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่า มักมีโอกาสสูงกว่าที่แพทย์ผู้ให้การรักษาจะเลือกใช้ยา PPI จึงทำให้ผลที่ออกมาไม่ตรงกับสมมติฐานที่ตั้งไว้ได้ ดังนั้นหากมีการศึกษาในเรื่องนี้เพิ่มเติม จึงควรมีการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยแบบ Randomized เพื่อลดโอกาสเกิดความเอนเอียงในการคัดเลือกและอาจพิจารณาทำการศึกษาแบบ Multicenter เพื่อที่จะได้มีข้อมูลผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและผลของการศึกษาที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

จากการศึกษานี้พบว่าการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและเลือดออกรุนแรงที่ตำแหน่งอื่นในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยากลุ่ม Proton pump inhibitor ร่วม

เอกสารอ้างอิง

1. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Medicine* 1993; 95: 315-28.
2. Forfar JC. A 7-year analysis of haemorrhage in patients on long-term anticoagulant treatment. *Br Heart J* 1979; 42: 128-32.
3. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9397): 1691-8.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 10: 1-5.
7. Chen WC, Chen YH, Hsu PI, Tsay FW, Chan HH, Cheng JS, et al. Gastrointestinal hemorrhage in warfarin anticoagulated patients: incidence, risk factor, management, and outcome. *Biomed ResInt[Internet]*. 2014 [cited 2019 Feb 4]; 463767. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2014/463767.pdf>
8. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, Gatopoulou AG, Kartalis GN, Nikolopoulou VN. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1365-8.
9. Brunner G, Creutfeldt W. Omeprazole in the long-term treatment of patients with acid-related disease resistant to ranitidine. *Scand J GastroenterolSuppl* 1989; 166: 101-5.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am CollCardiol* 2014; 64: 1-76.
11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e419S-96S.
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
13. Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, Rasmussen L, Damkier P, Pottegard A. The potential drug-drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin. *Pharmacoepidemiol drug saf* 2015; 24: 1337-40.
14. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016; 151: 1105-12.
15. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018; 320: 2221-30.
16. Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 71-9.
17. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes AC, Martins C, et al. Is the time in therapeutic range using the ratio of tests equivalent to the Rosendaal method. *Blood CoagulFibrinolysis* 2015; 26: 972-6.
18. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J ThrombHaemost* 2005; 3: 692-4.
19. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *ClinCardiol* 2015; 38: 555-61.