



อุบัติเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
และการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรม
สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล

โดย

นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
และการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรม
สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

INCIDENCE AND RELATED FACTORS OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING
AND DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL CARE PRACTICE GUIDELINES FOR
PATIENTS WITH ASPIRIN AND CLOPIDOGREL



A Thesis Submitted in partial Fulfillment of Requirements
for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)
Graduate School, Silpakorn University
Academic Year 2017
Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ	อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติในการบริหารทางเวชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล
โดย	บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย
สาขาวิชา	เวชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเวชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.ปานใจ ชารัตน์วงศ์)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นันทิ พรประภา)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(พันโทหญิง ดร. ศนิตา หิรัญรัมย์)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(รองศาสตราจารย์ ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(ดร. พีรวัฒน์ จินาทองไทย)

57351201 : เกสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทบัณฑิต

คำสำคัญ : แอสไพริน, โคลพิโดเกรล, ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น, ยาต้านการลั้งกรต, โพรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์, แนวทางเภสัชปฏิบัติ

นางสาว บุณรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย: อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่เป็นผลจากการได้รับยาแอสไพริน ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล และพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันการภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยาแอสไพริน ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล โดยมีรูปแบบการศึกษาแบบโคฮอร์ตแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2558 กลุ่มศึกษาเป็นผู้ป่วยที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยาแอสไพริน ขนาด 75-162 มิลลิกรัม ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนกลุ่มควบคุมเป็นผู้ป่วยที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยาแอสไพริน ขนาด 75-162 มิลลิกรัม เพียงชนิดเดียว และมีการจับคู่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยใช้ปัจจัยเพศและอายุ ด้วยหลักการคะแนนความโน้มเอียง (propensity score matching) ในสัดส่วน 1:1 เพื่อให้ได้กลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีปัจจัยเพศและอายุใกล้เคียงกัน

ผลการศึกษาพบมีผู้ป่วยที่สามารถสืบค้นข้อมูลตามเกณฑ์ที่กำหนดกลุ่มละ 184 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 127 ราย (ร้อยละ 69.02) และมีอายุเฉลี่ย 70.5±13.14 ปี และ 70.5±14.36 ปี ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.994) อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในกลุ่มควบคุมพบเพียง 1 ราย (ร้อยละ 0.54) และในกลุ่มศึกษาพบ 9 ราย (ร้อยละ 4.89) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.034, OR 9.41 (95%CI 1.74-174.46)) จากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้นที่ศึกษา ได้แก่ อายุ, ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร, ระยะเวลาที่ได้รับยา, ประวัติการได้รับยาบางชนิดที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร, ประวัติการได้รับยาด้านการลั้งกรต ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกส์ตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) พบว่าปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (p-value = 0.002, OR 9.79 (95%CI 1.96-39.31)) ส่วนผลการวิเคราะห์การถดถอยแบบพหุโลจิสติกส์ (multivariate logistic regression analysis) พบว่าการได้รับยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เป็นครั้งคราวมีผลเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.014, OR 3.83 (95%CI 1.30-50.15))

จากข้อมูลอุบัติการณ์ ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และปัญหาจากการได้รับยาแอสไพริน ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่พบนี้ ได้นำมาพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ภายใต้คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญและผู้มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ และมีการตรวจสอบคุณภาพของร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ โดยผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอีกชุดหนึ่ง เพื่อใช้เป็นแนวทางการปฏิบัติงานสำหรับเภสัชกรในการวางแผนการประเมินและดูแลผู้ป่วยได้ตรงตามลักษณะปัญหาการใช้ยาที่พบ

57351201 : Major (CLINICAL PHARMACY)

Keyword : aspirin, clopidogrel, pharmaceutical care practice guidelines, upper gastrointestinal bleeding, antisecretory drugs, proton pump inhibitors

MISS BOONRAK CHATRATTANAKULCHAI : INCIDENCE AND RELATED FACTORS OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AND DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL CARE PRACTICE GUIDELINES FOR PATIENTS WITH ASPIRIN AND CLOPIDOGREL THESIS ADVISOR : INTHARA KANCHANAPHIBOOL, PH.D.

The purpose of this study were to determine the incidence and related factors associated with upper gastrointestinal bleeding and to develop pharmaceutical care practice guidelines (PCPGs) for pharmacists to prevent upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel. The retrospective cohort study was conducted on patients with coronary artery disease at Phramongkutkloa hospital during January 2011 – December 2015. The study group was patients with aspirin 75-162 mg and clopidogrel 75 mg and the control group was patients with aspirin only. The propensity score matching was employed for adjustment of potential differences in sex and age with the ratio of 1:1.

Among 184 patients in both study and control groups, most of them were male (69.02%) in both groups and the means of age were 70.5 ± 13.14 years and 70.5 ± 14.36 years, respectively (p -value = 0.994). The incidence of upper gastrointestinal bleeding in the study group was statistically significant higher than in the control group (0.54% and 4.89%, respectively) with p -value = 0.034, OR 9.41 (95%CI 1.74-174.46). From the univariate logistic regression analysis of risk factors, the history of previous GI bleeding or peptic ulcer was the significant associated risk factors (p -value = 0.002, OR 9.79 (95%CI 1.96-39.31)). The multivariate logistic regression analysis demonstrated that occasional NSAIDs use was a statistically significant increase in upper gastrointestinal bleeding events (P -value = 0.014, OR 3.83 (95%CI 1.30-50.15))

The finding of the significant higher incidence of aspirin and clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding compared to the aspirin only seemed to be the important related factors and drugs-related problems in patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy. From these actual evidence, the pharmaceutical care practice guidelines (PCPGs) for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel was developed with the recommendations of the cardiovascular disease specialists, and was confirmed by another group of cardiovascular disease specialists. In conclusion, the PCPGs may help pharmacists to evaluate and manage drug related problems in patients with upper gastrointestinal bleeding receiving dual antiplatelet.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ เกสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ และ พันโทหญิง เกสัชกรหญิง ดร.ศนิดา หิรัญรัมย์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์และให้กำลังใจจนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบพระคุณ เกสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงษ์ชัยเดชา ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับสถิติ สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล และผู้เชี่ยวชาญทุกท่าน ประกอบด้วย นายแพทย์ณัฐ น้อมพรรณโณภาส, นายแพทย์ปณณธร ตั้งกงพานิช, เกสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรวัลย์ บุญเมือง, เกสัชกร อาจารย์ ดร.พีรวัฒน์ จินาทองไทย, เกสัชกรหญิง อาจารย์จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง, พันตรีหญิง เกสัชกรหญิงเข็มจิตรา สนิทวงศ์ ณ อยุธยา, ร้อยเอกหญิง เกสัชกรหญิงปานรดา นวลโสภากาน และ เกสัชกร กาลัญญา เปี่ยมลาภโชติกุล ที่ได้กรุณาให้ข้อคิดเห็นและช่วยตรวจสอบความเที่ยงตรงของเนื้อหาร่าง แนวทางเภสัชปฏิบัติฯ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ให้ความอนุเคราะห์ พื้นที่ในการวิจัย และขอขอบพระคุณบุคลากรทุกท่านที่ให้การสนับสนุนและช่วยเหลือในการทำวิจัยในครั้งนี้

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการสนับสนุนบางส่วนจากคณะเภสัชศาสตร์และบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	5
ขอบเขตของการวิจัย.....	5
กรอบแนวคิดการวิจัย	6
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	9
1. การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy).....	10
2. การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน.....	16
3. ปัญหาจากการใช้ยา.....	24
4. แนวทางปฏิบัติ (Practice Guideline).....	30
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	37
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	37
วิธีการดำเนินการวิจัย	39
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	40

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	44
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	45
ส่วนที่ 1 อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น .	47
ส่วนที่ 2 การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel	57
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	66
สรุปผลการศึกษา	74
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ.....	74
รายการอ้างอิง	76
ภาคผนวก.....	84
ประวัติผู้เขียน.....	152



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 การเกิดภาวะเลือดออกจากการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน..... 15

ตารางที่ 2 ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จากการศึกษาเชิงทดลอง 18

ตารางที่ 3 ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จากการศึกษาเชิงสังเกต..... 19

ตารางที่ 4 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel 20

ตารางที่ 5 การจัดการประเภทยาที่เกิดจากการใช้ยาตามระบบของ Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) V 7.0..... 25

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบขั้นตอนการสร้างแนวปฏิบัติขององค์กรต่างๆ..... 34

ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา) 46

ตารางที่ 8 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)..... 47

ตารางที่ 9 อาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)..... 48

ตารางที่ 10 ผลการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา) 48

ตารางที่ 11 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา) 50

ตารางที่ 12 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี univariate binary logistic regression 51

ตารางที่ 13 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี multivariate binary logistic regression 53

ตารางที่ 14 ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel 54

ตารางที่ 15 สาเหตุของแนวโน้มการเกิดปัญหาจากการใช้ยาที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel..... 56

ตารางที่ 16 ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหารายชื่อของแนวทางเวชปฏิบัติฯ และข้อเสนอแนะเพิ่มเติมโดยผู้เชี่ยวชาญ..... 60

ตารางที่ 17 อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในการศึกษาเชิงสังเกต..... 68



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) เป็นกลุ่มอาการทางคลินิก ซึ่งมีลักษณะการเกิดโรคคล้ายคลึงกัน คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดออกซิเจน แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามความรุนแรงและอาการแสดงของโรค ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีอาการคงที่ (stable ischemic heart disease) และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ซึ่งปัจจุบันพบว่าเป็นโรคที่มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยด้วย ข้อมูลจากสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุขได้รายงานอัตราผู้ป่วยกลุ่มโรคนี้ 308.39 รายต่อแสนประชากร ในปี 2550 และในปี 2556 มีอัตราเพิ่มสูงขึ้นเป็น 460.76 รายต่อแสนประชากร สำหรับรายงานสถิติผู้ป่วยรายใหม่ ปี 2556 เป็น 43.91 ต่อประชากรแสนคน⁽¹⁾

การรักษาหลักโดยทั่วไปประกอบด้วยการให้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) เพื่อยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด โดยแนวทางการรักษาเดิมแนะนำให้ใช้ยา aspirin เพียงชนิดเดียว แต่ในปัจจุบันแนวทางการรักษาของสมาคมแพทย์และวิทยาลัยแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย (American heart association/ American college of cardiology) ตั้งแต่ปี 2555 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลังจากรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนและใส่ขดหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary intervention : PCI) แนะนำการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำ หมายถึง ผู้ป่วยต้องได้รับยา aspirin ขนาดต่ำ (75-162 มิลลิกรัมต่อวัน) ตลอดชีวิต ร่วมกับยากกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists เช่น ยา clopidogrel, prasugrel หรือ ticagrelor ตัวใดตัวหนึ่ง โดย ซึ่งมีการศึกษาพบว่ามีผลลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) และหลอดเลือดสมองตีบตัน (stroke) ได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว⁽²⁻⁴⁾ ทั้งนี้ชนิดของยาและระยะเวลาของการใช้ยากกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists จะขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของอาการทางคลินิก⁽⁵⁾ โดยพบว่ายา clopidogrel เป็นยาที่มีการศึกษาทดลองและมีการใช้ร่วมกับยา aspirin มากที่สุด

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่พบว่าการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (bleeding risk) โดย

เพิ่มการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความรุนแรง (major bleeding) มากกว่าการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว และตำแหน่งที่พบภาวะเลือดออกมากที่สุด คือ บริเวณทางเดินอาหาร⁽⁶⁻¹¹⁾ ซึ่งการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารที่มีอุบัติการณ์การเกิดสูงและมีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding) โดยมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตและทำให้ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลสูงขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการ⁽¹²⁾ เป็นผลทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย⁽¹³⁾ ผลจากการศึกษาเชิงสังเกตพบว่าการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงกว่าประมาณ 2-5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียวและเกิดสูงถึงประมาณ 3-7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด^(14, 15)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ 1) อายุ^(13, 16, 17), 2) ขนาดของยา aspirin ที่ได้รับ^(16, 18) 3) ระยะเวลาที่ได้รับยา^(14, 16), 4) ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร^(16, 19, 20), 5) ประวัติการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)^(20, 21) และ 6) ยาที่ได้รับร่วม ได้แก่ ยาในกลุ่ม nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)^(14, 20, 21) ยากลุ่ม corticosteroids⁽¹⁴⁾ และยา warfarin^(17, 22) โดยความรุนแรงจะขึ้นกับขนาดและจำนวนชนิดของยาที่ได้รับ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่อาจมีผล ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ โดยขึ้นกับปริมาณที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ทั้งนี้ในปัจจุบันผลของแอลกอฮอล์และบุหรี่ยังมีผลการศึกษิต่าง ๆ ที่ยังขัดแย้งกันอยู่^(14, 23-25)

โดยทั่วไปการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เป็นความเสี่ยงที่สามารถป้องกันได้ด้วยยา ในปัจจุบันยาที่มีประสิทธิภาพและเป็นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกัน ได้แก่ ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs)⁽²⁶⁾ อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม PPIs ก็มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 จึงอาจทำให้เกิดอันตรกิริยากับยา clopidogrel ได้ โดยความชุกของประชากรที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องจะมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดอันตรกิริยาที่แตกต่างกัน⁽²⁷⁾ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเรื่องผลจากการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับยา clopidogrel แนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs เฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน และอาจพิจารณาการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูง ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin, ยากลุ่ม NSAIDs หรือยากลุ่ม corticosteroids และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*⁽²⁶⁾

การศึกษาเชิงทดลองในยุโรปและสหรัฐอเมริกา รายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ประมาณร้อยละ 1-3^(6, 8, 11)

และการศึกษาการศึกษาเชิงสังเกตพบรายงานอุบัติการณ์ร้อยละ 2.7 – 12.5^(16, 20, 28) สำหรับข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยมีรายงานการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหลังได้รับการทำ percutaneous coronary intervention (PCI) พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร (GI complications) โดยรวมทั้งหมดร้อยละ 9.05 ทั้งนี้รายงานอุบัติการณ์ที่พบมากที่สุด ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดจางที่คาดว่ามิสาเหตุจากการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (clinically significant anemia of presumed occult GI origin) ร้อยละ 66.7⁽²⁹⁾ โดยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ในผู้ป่วยคนไทย

เนื่องจากการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาต้านเกล็ดเลือดที่สามารถป้องกันได้ เกสซ์กรจึงเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่มีบทบาทสำคัญยิ่ง ในการช่วยค้นหา แก้ไข และป้องกันหรือลดความรุนแรงในการเกิดภาวะนี้ได้ เช่น 1) การป้องกันการสั่งใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกับการยาที่มีผลต่อทางเดินอาหารอื่น เช่น ยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids และ warfarin 2) การประเมินความเหมาะสมในการได้รับยาลดการหลั่งกรด (antisecretory drugs) เพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ 3) การประเมินขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายและ 4) การให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาที่เหมาะสม เป็นต้น โดยจะต้องมีการปฏิบัติงานบนหลักฐานเชิงประจักษ์ทางคลินิก (evidence-based clinical practice) เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการดูแลผู้ป่วย นำไปสู่คุณภาพการรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

ในระบบบริการสาธารณสุข แนวทางปฏิบัติ (practice guidelines) จัดเป็นเครื่องมือที่สำคัญแบบหนึ่งที่สามารถเพิ่มคุณภาพในการดูแลผู้ป่วยที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยหมายถึงเอกสารที่ได้รับการพัฒนาขึ้นอย่างเป็นระบบเพื่อช่วยการตัดสินใจของผู้ให้บริการและผู้รับบริการหรือผู้ป่วยเกี่ยวกับการรักษาที่เหมาะสมในสถานการณ์เฉพาะ⁽³⁰⁾ ตามหลักการ evidence-based practice ในปัจจุบันจำเป็นต้องใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อนำมาเป็นแนวทางในการปฏิบัติงานร่วมกับประสบการณ์ทางคลินิกและความต้องการของผู้รับบริการ โดยแนวทางปฏิบัติสามารถช่วยในการตัดสินใจในการปฏิบัติได้สะดวกขึ้นเกิดมาตรฐานการปฏิบัติที่ดีและเกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วย การนำแนวปฏิบัติทางคลินิกไปใช้ในการดูแลผู้ป่วย มีประโยชน์ทั้งต่อผู้รับบริการ ผู้ให้บริการ และระบบบริการสุขภาพ โดยทำให้มีข้อมูลที่น่าเชื่อถือในการตัดสินใจทางคลินิก ลดความหลากหลายและความเสี่ยงของความผิดพลาดจากการปฏิบัติงาน เกิดการดูแลผู้ป่วยที่มีคุณภาพ เกิดผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ดีขึ้น ส่งผลให้ประหยัดต้นทุนของระบบบริการสุขภาพ⁽³¹⁾ ในปัจจุบันพบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับการ

พัฒนาแนวทางปฏิบัติของแพทย์ (clinical practice guidelines) และพยาบาล (clinical nursing practice guidelines) จำนวนมาก โดยแนวทางเวชปฏิบัติของแพทย์ มักเน้นแนวทางการตรวจเพื่อวินิจฉัยและการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับสภาวะโรค การตรวจติดตามอาการและอาการแสดง เพื่อประเมินผลการรักษา แนวทางปฏิบัติทางการพยาบาลมักเน้นบทบาทการประเมินอาการและการดูแลผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาเป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้ สำหรับวิชาชีพเภสัชกรรมพบว่าการพัฒนาแนวทางปฏิบัติในวงจำกัด โดยส่วนใหญ่เน้นแนวทางที่เกี่ยวข้องกับการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย การติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์และการแก้ไข การให้ข้อมูลคำแนะนำที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา เช่น แนวทางการใช้ยา warfarin⁽³²⁾ แนวทางป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา allopurinol, capecitabine^(33, 34) โดยการปฏิบัติตามแนวทางสามารถลดการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ อย่างไรก็ตามการใช้ยาให้เกิดความเหมาะสมนั้น ยังต้องคำนึงถึง การจัดการด้านที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาโดยตรง เช่น วิธีการบริหารยาด้วยเทคนิคพิเศษ ความคงตัว ความเข้ากันได้ของยา การเก็บรักษาที่เหมาะสม คุณภาพของยา และประเด็นอื่นๆ เช่น ความครอบคลุมของรายการยาในแต่ละสิทธิการรักษา การมีระบบบริหารจัดการเพื่อการเข้าถึงยาที่ไม่มีในบัญชียาโรงพยาบาล ฯลฯ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ไม่พบในแนวทางปฏิบัติของวิชาชีพอื่น ๆ ทำให้ไม่สามารถใช้แนวทางปฏิบัติร่วมกันได้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการพัฒนาแนวทางปฏิบัติเฉพาะสำหรับเภสัชกร เพื่อเป็นแนวทางในการบริหารทางเภสัชกรรมที่อ้างอิงข้อมูลตามเอกสารหลักฐานทางวิชาการและระดับวิทยาของปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่พบจริงในประเทศ เพื่อช่วยในการตัดสินใจ ทำให้เกิดการใช้อย่างเหมาะสม ลดความหลากหลายของการปฏิบัติที่เป็นผลจากความเชื่อหรือความแตกต่างส่วนบุคคล ลดความเสี่ยงของความผิดพลาดทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยและเกิดประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยา

การสร้างแนวทางปฏิบัติที่มีความเฉพาะสำหรับโรงพยาบาล นอกจากจะใช้ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์แล้วยังต้องอาศัยข้อมูลระดับวิทยาของปัญหาการใช้ยาในผู้ป่วยของโรงพยาบาลนั้น ๆ ด้วย เพื่อให้แนวทางปฏิบัติมีความจำเพาะเจาะจงมากขึ้น การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และนำข้อมูลที่ได้มาพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติที่ตรงตามลักษณะของปัญหาการใช้ยาที่พบจริงในโรงพยาบาล เพื่อให้มีการบริหารทางเภสัชกรรมการดูแลผู้ป่วยที่ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเพิ่มคุณภาพการดูแลผู้ป่วยของโรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

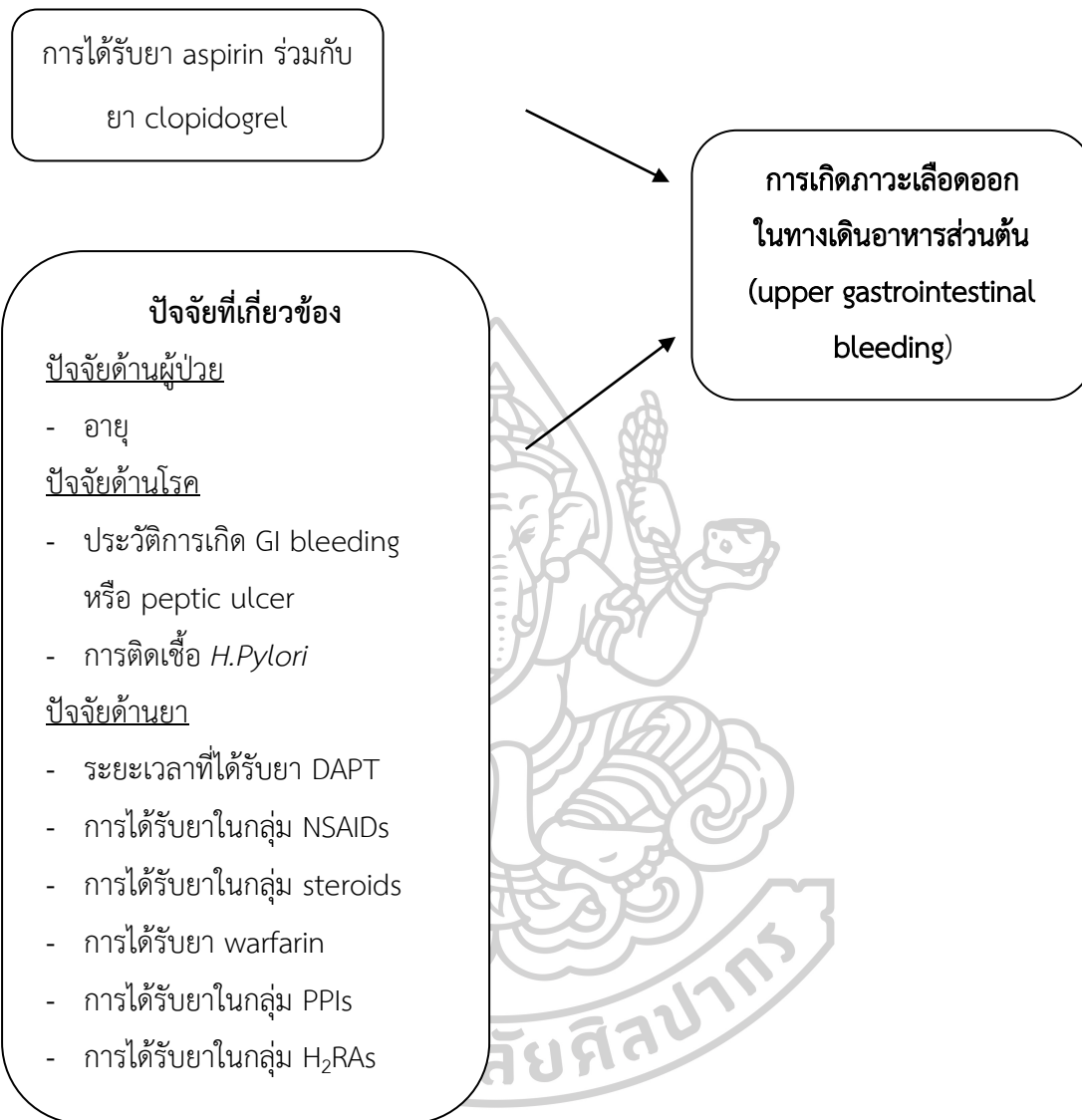
1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding) ที่เป็นผลจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
2. เพื่อสร้างแนวทางเภสัชปฏิบัติ (pharmaceutical care practice guidelines : PCPGs) สำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ขอบเขตของการวิจัย

การเกิดภาวะเลือดออกในทางอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2558



กรอบแนวคิดการวิจัย



นิยามศัพท์เฉพาะ

1. **ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น (upper Gastrointestinal bleeding : UGIB)**
หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร (endoscopy) ยืนยัน ซึ่งตามแนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะ UGIB เป็นวิธีที่แนะนำสำหรับการวินิจฉัยเพื่อยืนยันการเกิดภาวะ UGIB ในผู้ป่วยทุกราย^(35, 36)
2. **การได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel**
หมายถึง มีข้อมูลการส่งใช้ยาในระยะเวลาเป็นร่วมน้อยกว่า 2 สัปดาห์ ก่อนได้รับการวินิจฉัย UGIB⁽²⁰⁾
3. **ประวัติการเกิด gastrointestinal bleeding หรือ peptic ulcer**
หมายถึง ผู้ป่วยที่มีการบันทึกข้อมูลการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นหรือแผลในกระเพาะอาหาร ภายใน 6 เดือนก่อนได้รับการวินิจฉัย UGIB⁽³⁷⁾
4. **การได้รับยาร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs, steroids, warfarin เป็นประจำ**
หมายถึง ผู้ป่วยมีข้อมูลการส่งใช้ยาต่อเนื่องกันทุกครั้งร่วมกับการรับยาต้านเกล็ดเลือด⁽³⁸⁾
5. **การได้รับยาร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs, steroids, warfarin เป็นครั้งคราว**
หมายถึง ผู้ป่วยมีข้อมูลการส่งใช้ยามากกว่าหนึ่งครั้งร่วมกับการรับยาต้านเกล็ดเลือด⁽³⁸⁾
6. **การได้รับยาร่วมกับยาในกลุ่ม H2RAs และ PPIs**
หมายถึง ผู้ป่วยมีข้อมูลการส่งใช้ยาต่อเนื่องกันทุกครั้งร่วมกับการรับยาต้านเกล็ดเลือด
7. **แนวทางเภสัชปฏิบัติในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (pharmaceutical care practice guideline : PCPG)**
หมายถึง คู่มือการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน เพื่อช่วยการตัดสินใจของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นได้อย่างเหมาะสม โดยครอบคลุมบทบาทของเภสัชกรในด้านการส่งใช้ยา การให้ข้อมูลคำแนะนำที่เหมาะสม การติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์และการแก้ไข การจัดการด้านที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบอุบัติการณ์และปัจจัยการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่เป็นผลจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
2. มีแนวทางสำหรับเภสัชกรในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel



บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ประกอบด้วย

1. การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน
 - 1.1 ข้อบ่งใช้ของยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน
 - 1.2 แนวทางการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน
 - 1.3 อาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน
2. การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน
 - 2.1 กลไกการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร
 - 2.2 ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากยา aspirin และยา clopidogrel
 - 2.3 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากยา aspirin และยา clopidogrel
 - 2.4 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากยา aspirin และยา clopidogrel
 - 2.5 แนวทางการใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากยา aspirin และยา clopidogrel
3. ปัญหาจากการใช้ยา (drug related problems)
 - 3.1 การจัดประเภทของปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา (classification for drug related problems)
 - 3.2 ปัญหาจากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด
 - 3.3 บทบาทเภสัชกรในการป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

4. แนวทางปฏิบัติ (practice guideline)

4.1 ที่มาของการสร้างแนวทางปฏิบัติ

4.2 ประโยชน์ของแนวทางปฏิบัติ

4.3 หลักการสร้างแนวทางปฏิบัติ (practice guideline development) และขั้นตอนการดำเนินการ

โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy)

dual antiplatelet therapy (DAPT) หมายถึง การใช้ยา aspirin ร่วมกับยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists ได้แก่ ยา clopidogrel หรือ prasugrel หรือ ticagrelor ตัวใดตัวหนึ่ง

1.1 ข้อบ่งใช้ของยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน

ข้อบ่งใช้ตามแนวทางการรักษาโรค (clinical practice guidelines)

1) ผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) หรือกลุ่มโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และผู้ป่วยที่ได้รับใส่ขดหลอดเลือดหัวใจ การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันสามารถลดการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction), โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ได้สูงกว่าการได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว⁽²⁻⁴⁾

2) ผู้ป่วยที่มีการตีบตันแบบอุดกั้นหรือไม่อุดกั้นของหลอดเลือด (obstructive or non-obstructive atherosclerotic) extracranial carotid หรือ vertebral arteries และเคยมีประวัติภาวะสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดสมองตีบตันหรือหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราวได้ เป็นยาทางเลือกสำหรับโดยพิจารณาเป็นรายกรณีไป ขึ้นกับความเสี่ยงในการเป็นซ้ำและการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย โดยยาที่แนะนำอันดับแรก ได้แก่ ยา aspirin ขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง (level of evidence : A) อาจพิจารณาใช้ยา aspirin ร่วมกับ dipyridamole 25-200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง (level of evidence : B)⁽³⁹⁾

นอกจากนี้สามารถพิจารณาใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ตามผลการศึกษาทางคลินิก เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติหลอดเลือดสมองตีบตันไม่รุนแรง (minor ischemic stroke) หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว (transient ischemic attack) โดยเริ่มให้ยา clopidogrel loading

300 มิลลิกรัม ตามด้วย 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยา aspirin 75 มิลลิกรัม ภายใน 24 ชั่วโมง แรกที่มีอาการ ระยะเวลาให้ยาร่วมกันนาน 21 วัน มีการศึกษารายงานว่าสามารถลดการเกิด recurrent stroke ได้ดีกว่าการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว ที่ระยะเวลา 90 วัน⁽⁴⁰⁾

ปัจจุบันการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน มีการใช้เป็นจำนวนมากในผู้ป่วยกลุ่มโรค หลอดเลือดหัวใจเนื่องจากเป็นโรคที่มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ข้อมูลจากสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข รายงานจำนวนผู้ป่วย ในปี 2550 เท่ากับ 308.39 รายต่อแสนประชากร ในปี 2556 มีอัตราเพิ่มสูงขึ้นเป็น 460.76 รายต่อแสน ประชากร สำหรับรายงานสถิติผู้ป่วยรายใหม่ ปี 2556 เท่ากับ 43.91 ต่อประชากรแสนคน⁽¹⁾ รวมถึง แนวทางการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในปัจจุบันมุ่งเน้นให้ผู้ป่วยได้รับการเปิด หลอดเลือดและใส่ขดเลือดค้ำยัน (stent) มากขึ้น เนื่องจากช่วยรักษากล้ามเนื้อหัวใจไม่ให้ตายหรือ ขาดเลือดเป็นบริเวณกว้าง ซึ่งจะช่วยให้ลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนได้ ส่งผลให้ปัจจุบัน การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันเข้ามามีบทบาทและมีจำนวนการใช้ที่สูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้

1.2 แนวทางการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันในโรคหลอดเลือดหัวใจ

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นกลุ่มอาการทางคลินิก ซึ่งมีลักษณะการเกิดโรคคล้ายคลึงกัน คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดออกซิเจน อาการส่วนใหญ่ ได้แก่ อาการเจ็บปวดบริเวณ หน้าอก (chest pain) แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามความรุนแรงและอาการแสดงของโรค ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีอาการคงที่ (stable ischemic heart disease) และภาวะกล้ามเนื้อ หัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ซึ่งสามารถแบ่งตามลักษณะความผิดปกติ ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ได้เป็น non ST elevated myocardial infraction (NSTEMI) และ ST elevated myocardial infraction (STEMI) โดยทั่วไปการรักษาหลักประกอบด้วย (1) การให้ยา ต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) เพื่อยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด (2) การเปิดหลอดเลือดหัวใจ (reperfusion) เพื่อให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้ ได้แก่ การผ่าตัดใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary Intervention: PCI) การผ่าตัดต่อหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft: CABG) รวมถึงการให้ยากลุ่ม fibrinolytics ในผู้ป่วยกลุ่ม STEMI และ (3) การให้ยา เพื่อลดอาการเจ็บหน้าอก (anti-ischemic pain)⁽⁴¹⁾

ขนาดและระยะเวลาการให้ยาต้านเกล็ดเลือด⁽⁵⁾

1) ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST และ non-ST elevation (acute ST and non-STEMI)

1.1) ผู้ป่วย NSTEMI และ STEMI ที่ได้รับการทำ percutaneous coronary intervention (PCI)

- loading dose ยา Aspirin 162 - 325 มิลลิกรัม ร่วมกับ ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists ได้แก่ ยา clopidogrel 600 มิลลิกรัม หรือ prasugrel 60 มิลลิกรัม หรือ ticagrelor 180 มิลลิกรัม
- maintenance dose ยา aspirin 81 มิลลิกรัมต่อวัน (75 - 100 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับ clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ prasugrel 10 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ ticagrelor 90 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
- ระยะเวลาการให้ยาร่วมกันอย่างน้อย 12 เดือน

1.2) ผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับยากลุ่ม fibrinolytics

- loading dose ยา aspirin 162 - 325 มิลลิกรัม ร่วมกับ ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists ได้แก่ ยา clopidogrel (ไม่แนะนำ prasugrel และ ticagrelor เนื่องจากไม่มีการศึกษา)
- หากได้รับ PCI ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยากลุ่ม fibrinolytics ให้ยา clopidogrel 300 มิลลิกรัม กรณีได้รับการทำ PCI นานกว่า 24 ชั่วโมงหลังได้รับยากลุ่ม fibrinolytics ให้ยา clopidogrel 600 มิลลิกรัม
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม fibrinolytics หากมีอายุน้อยกว่า 75 ปี loading dose ยา clopidogrel 300 มิลลิกรัม กรณีอายุมากกว่า 75 ปี ไม่ต้องให้ loading dose
- maintenance dose ยา aspirin 81 มิลลิกรัมต่อวัน (75 - 100 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับยา clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน
- ระยะเวลาการได้รับยาร่วมกันกรณีได้รับยากลุ่ม fibrinolytics ให้ยาอย่างน้อย 14 วัน และควรให้ถึง 12 เดือน

1.3) ผู้ป่วย NSTEMI และ STEMI กรณีไม่ได้รับยาในกลุ่ม fibrinolytics และไม่ได้รับการทำให้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ ticagrelor 90 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลาการได้รับยาร่วมกันอย่างน้อย 12 เดือน

2) ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดคงที่ (Stable ischemic heart disease)

2.1) ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการทำ PCI หรือ CABG ให้ได้รับการรักษาด้วยยา aspirin 81 มิลลิกรัมต่อวัน (75 - 100 มิลลิกรัมต่อวัน) เพียงอย่างเดียว

2.2) ผู้ป่วยที่มีประวัติการทำ PCI

- ให้ยา aspirin 81 มิลลิกรัมต่อวัน (75 - 100 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับยา clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน

- ระยะเวลาการได้รับยาร่วมกัน ขึ้นกับชนิดของ stent ที่ได้รับ โดยกรณีเป็น bare-metal stents (BMS) ระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน และสำหรับ drug-eluting stents (DES) ระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

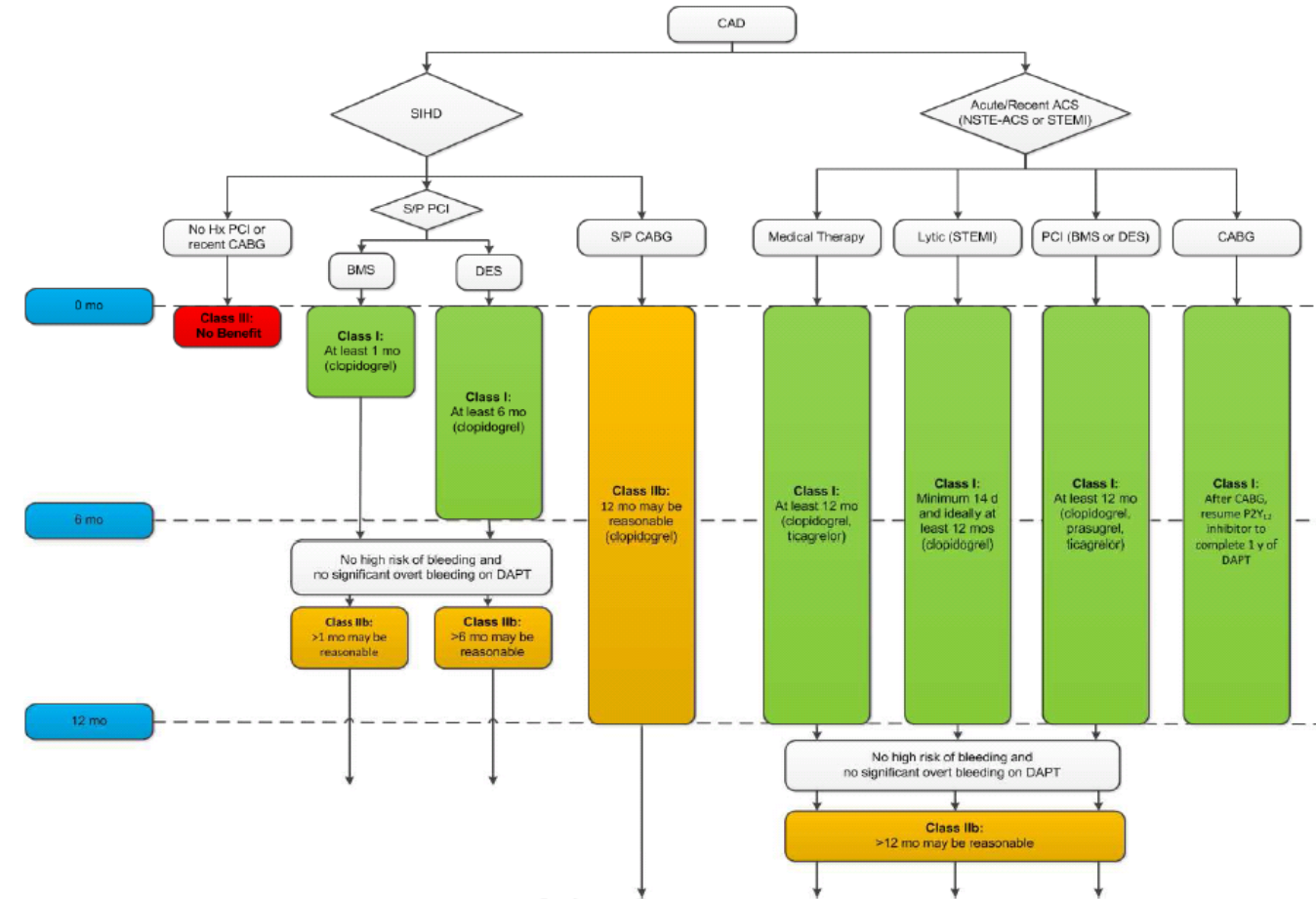
2.3) ผู้ป่วยที่มีประวัติการทำ CABG

- ให้ยา aspirin 81 มิลลิกรัมต่อวัน (75 - 100 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับยา clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน

- ระยะเวลาการได้รับยาร่วมกัน 12 เดือน

ทั้งนี้ระยะเวลาการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดร่วมสองชนิดร่วมกันอาจยาวนานขึ้นได้ เมื่อประเมินว่าผู้ป่วยได้รับประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก

โดยจากแนวทางการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจของสมาคมแพทย์และวิทยาลัยแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย (American heart association/ American college of cardiology) ปี 2016 พบว่ายาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists ที่มีข้อบ่งใช้ร่วมกับยา aspirin มากที่สุด ได้แก่ ยา clopidogrel ข้อมูลแสดงดังรูปที่ 1 ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมุ่งเน้นทำการวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา aspirin



รูปที่ 1 แนวทางการเลือกใช้ยาและระยะเวลาการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ⁽⁵⁾

1.3 อาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน

การใช้ยา aspirin ร่วมกับยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists ทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse drug reaction) ที่เกิดเหมือนกันทั้งกลุ่ม (class effect) ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (bleeding risk) จากผลการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มขนาดใหญ่จำนวน 6 ฉบับ⁽⁶⁻¹¹⁾ ข้อมูลแสดงให้เห็นว่าผลการเสียชีวิตจากการเกิดภาวะเลือดออก (fatal bleeding) แตกต่างอย่างไม่มีความสำคัญทางสถิติ แต่การใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง (major bleeding) สูงกว่าการได้รับยา aspirin หรือยา clopidogrel อย่างเดียวอย่างมีความสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาบริเวณที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง พบว่าการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (major gastrointestinal bleeding) ในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีความเสี่ยงสูงกว่าการได้รับยา aspirin หรือยา clopidogrel อย่างเดียว อย่างมีความสำคัญทางสถิติ ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเกิดภาวะเลือดออกจากการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน

Bleeding risk (%)	CURE ⁽⁶⁾			MATCH ⁽⁸⁾			ACTIVE ⁽¹¹⁾		
	aspirin + clopidogrel	aspirin	relative risk (95%CI)	aspirin + clopidogrel	clopidogrel	relative risk (95%CI)	aspirin + clopidogrel	aspirin	relative risk (95%CI)
Fatal bleeding	0.18	0.24	0.74 (0.33-1.60)	0.42	0.29	1.46 (0.68-3.14)	1.11	0.71	1.56 (0.96-2.53)
Major bleeding	3.7	2.7	1.38 (1.13-1.67)	4.45	1.87	2.37 (1.80-3.12)	6.65	4.28	1.75 (1.29-1.92)
Major GI bleeding	1.33	0.75	1.77 (1.24-2.53)	2.45	0.84	2.91 (1.95-4.33)	3.49	1.79	1.96 (1.46-2.63)

2. การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาด้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน

2.1 กลไกการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร^(26, 42)

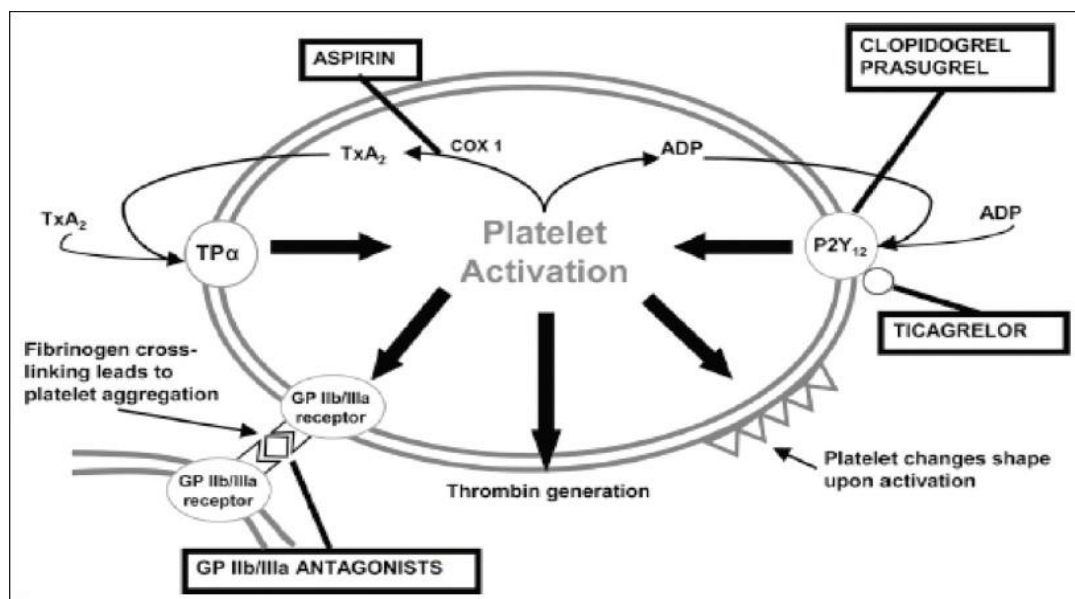
1) ยา aspirin

ยา aspirin ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase enzyme (COX) ภายในเกล็ดเลือด ยับยั้งการสังเคราะห์ thromboxane A₂ ซึ่งเป็นสารที่ปลดปล่อยออกจากเกล็ดเลือด ผลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เกิดจากการที่ยา aspirin ยับยั้งการสร้าง prostaglandin E₂ (PGE₂) ผ่านการยับยั้งการทำงานของ COX-1 ซึ่ง PGE₂ มีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยตรงในกระเพาะอาหาร จึงก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร จนเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุได้ นอกจากนี้ยังมีผลระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารโดยตรง โดยการเพิ่มสภาพการซึมผ่านได้ (permeability) ของผนังกระเพาะอาหารต่อ cation ทำให้เพิ่มการสัมผัสของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อกรด

2) ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists

ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม (1) thienopyridines เช่น ยา clopidogrel และ prasugrel (2) cyclopentyltriazolopyrimidine เช่น ยา ticagrelor โดยยา clopidogrel และ prasugrel การออกฤทธิ์ต้องผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่จับโดย cytochrome P450 ได้เป็น active metabolites ส่วนยา ticagrelor เมื่อเข้าสู่ร่างกายออกฤทธิ์ได้เลย ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการรวมตัวของ ADP กับ P2Y₁₂ receptors จึงป้องกันการกระตุ้นเกล็ดเลือดจากสาร ADP ที่ปล่อยออกมาจากเกล็ดเลือด

ผลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ไม่มีผลต่อ cyclooxygenase pathway ดังนั้นจึงไม่ได้เป็นสาเหตุทำให้เกิด ulcers หรือ erosions ในระบบทางเดินอาหาร แต่ผลจากการยับยั้งด้านเกล็ดเลือดของยา อาจเพิ่มภาวะเลือดออกบริเวณที่เป็นรอยโรคอยู่แล้ว ซึ่งมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *H. pylori* หรือจากการได้รับยา aspirin /NSAIDs โดยจากการศึกษาพบว่ายา clopidogrel ทำให้การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ peptic ulcer ได้สูงถึงร้อยละ 12



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา aspirin และยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists

การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจากการได้รับยา aspirin และยา clopidogrel มีรายงานการเกิดทั้งในทางเดินอาหารส่วนต้นและส่วนล่าง (upper and lower gastrointestinal tract) การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการรายงานการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหารส่วนบน โดยความรุนแรงของอาการมีตั้งแต่เล็กน้อย เช่น dyspepsia, petechiae หรือ erosions ไปจนถึงอาการรุนแรง เช่น แผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) และเลือดออกในทางเดินอาหาร

การรายงานการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดส่วนใหญ่จะรายงานการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding : UGIB) เนื่องจากมีหลักฐานการเกิดที่ชัดเจน ส่วนผลต่อทางเดินอาหารส่วนล่างยังไม่เป็นที่แน่ชัด ประเด็นที่สำคัญ คือ UGIB มีความรุนแรงสูง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เป็นสาเหตุของการนอนโรงพยาบาลโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ โดยมีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่าภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนล่าง (lower gastrointestinal bleeding : LGIB) ประมาณ 4-5 เท่า มีความรุนแรงสูงโดย UGIB มีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 10 ซึ่งสูงกว่า LGIB ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 2-4⁽⁴³⁾ มีการศึกษารายงานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน พบว่าในกลุ่มที่เกิด UGIB มีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการ⁽¹²⁾ ทำให้ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น เป็นผลทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มมากขึ้น⁽¹³⁾ นอกจากนี้ยังเป็นการเกิดภาวะเลือดออกในตำแหน่งที่สามารถป้องกันได้ด้วยการใช้ยา

2.2 ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากยา aspirin และยา clopidogrel

การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการได้รับยา aspirin อย่างเดียวมีความเสี่ยงสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel จากการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ จำนวน 19185 ราย ติดตามระยะเวลาเฉลี่ย 1.9 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin สูงกว่ายา clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) โดยเกิดในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ร้อยละ 1.99 และในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร้อยละ 2.66⁽⁴⁴⁾

การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเมื่อใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้นมากกว่าการใช้ยา aspirin หรือยา clopidogrel เพียงตัวเดียว 1.78-2.47 เท่า ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จากการศึกษาเชิงทดลอง

การศึกษา	ประชากร/ ระยะเวลา	ยาที่ได้รับ	ภาวะเลือดออก	ผลการศึกษา
CAPRIE ⁽⁴⁴⁾ (1996)	myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease 19185 ราย 1-3 ปี เฉลี่ย 1.9 ปี	aspirin 325 mg VS clopidogrel 75 mg	GI bleeding	clopidogrel 1.99% aspirin 2.66% relative risk 0.69 (0.48-1.00) ($P < 0.05$)
CURE ⁽⁶⁾ (2001)	non-ST elevated acute coronary syndrome 12562 ราย 3-12 เดือน	aspirin 75-325 mg VS aspirin + clopidogrel 75 mg	GI bleeding	aspirin 0.7% aspirin + clopidogrel 1.3% relative risk 1.78 (1.25-2.54) ($P < 0.05$)
MATCH ⁽⁸⁾ (2004)	ischemic stroke, transient ischemic attack 7599 ราย 18 เดือน	clopidogrel 75 mg VS aspirin 75 mg + clopidogrel	Major GI bleeding (Transfusion < 3 units)	clopidogrel 0.84% aspirin + clopidogrel 2.47% ($P < 0.05$)

การศึกษา	ประชากร/ ระยะเวลา	ยาที่ได้รับ	ภาวะเลือดออก	ผลการศึกษา
ACTIVE ⁽¹¹⁾ (2009)	atrial fibrillation 7554 ราย 1 ปี	aspirin 75 mg VS aspirin + clopidogrel 75 mg	Major GI bleeding (Transfusion > 2 units)	aspirin 0.5% aspirin + clopidogrel 1.1% relative risk 1.96 (1.46-2.63)

การศึกษาเชิงสังเกต (observational study) แสดงให้เห็นว่า การได้รับยา aspirin อย่างเดียวมีความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่าการได้รับยา clopidogrel เช่นเดียวกัน โดยการศึกษาแบบ case-control study พบว่าการได้รับยา aspirin มีความเสี่ยงในการเกิด UGIB มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ประมาณ 1.5-2 เท่า^(19, 45) และเมื่อใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้น การศึกษาโดยใช้วิธีการสืบค้นจากฐานข้อมูลย้อนหลังในประเทศอังกฤษพบว่า เมื่อใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีการเกิด UGIB 3.71 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel⁽¹⁴⁾

ตารางที่ 3 ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จากการศึกษาเชิงสังเกต

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	ผลการเกิด UGIB (odds ratio)
Ibanz L, et al. ⁽⁴⁵⁾ (2006)	case-control	case 2813 control 7193	clopidogrel 2.3 (0.9-6.0) aspirin 4.0 (3.2-4.9)
Hallas J, et al. ⁽¹⁵⁾ (2006)	Case-control	case 1443 control 57720	clopidogrel 1.1 (0.6-2.1) low dose aspirin 1.8 (1.5-2.1) aspirin + clopidogrel 7.4 (3.5-15.00)
Garcia Rodriguez LA, et al. ⁽¹⁴⁾ (2011)	Case-control	Case 2049 Control 2000	clopidogrel 1.67 (1.24-2.24) low dose aspirin 1.80 (1.59-2.03) aspirin + Clopidogrel 3.71 (2.38-5.76)

2.3 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากยา aspirin และยา clopidogrel

การศึกษาเชิงทดลองพบรายงานอุบัติการณ์การเกิด GIB ประมาณ 1-3%^(6, 8, 11) สำหรับการศึกษาแบบสถานการณ์การใช้ยาจริง (real situation) ในต่างประเทศพบว่ามีกรายงานอุบัติการณ์ UGIB อยู่ที่ร้อยละ 2.7-12.5 โดยมีความแตกต่างกันของกลุ่มผู้ป่วย, วิธีการวัดผลลัพธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารและการได้รับยาในกลุ่มด้านการหลังกรด ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

การศึกษา/ ประเทศ	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	การวัดผลลัพธ์	การได้รับ ยาด้านการ หลังกรด (ร้อยละ)	UGIB (ร้อยละ)
Alli O, et al. ⁽²⁰⁾ (2011) USA	Retrospective cohort study	1852 patients during hospitalization	Sign of bleeding	NA	2.7
Ng FH, et al. ⁽¹⁶⁾ (2008) Hongkong	Retrospective cohort study	987 patients after hospital discharge	Endoscopy	PPIs 21.6 H ₂ RAs 29.1	4
Huang KW, et al. ⁽²⁸⁾ (2013) Taiwan	Retrospective cohort study	534 patients during hospitalization	Positive stool occult blood in nasogastric aspirate or positive finding of esogastroduodenoscopy	PPIs 9.1 H ₂ RAs 21.7	12.5

สำหรับข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยมีรายงานการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหลังได้รับการทำ percutaneous coronary intervention (PCI) พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร (GI complications)

โดยรวมทั้งหมดร้อยละ 9.05 ทั้งนี้รายงานอุบัติการณ์ที่พบมากที่สุด ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดจางที่ คาดว่ามีสาเหตุจากการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (clinically significant anemia of presumed occult GI origin) ร้อยละ 66.7⁽²⁹⁾

2.4 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin และยา clopidogrel

เนื่องจากกลไกการเกิดแผลในทางเดินอาหารมีสาเหตุมาจากยา aspirin ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร จึงเป็นทบทวนวรรณกรรมจากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin รายการเดียว ร่วมกับปัจจัยจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

- 1) อายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลชัดเจนในการทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร อายุของผู้ป่วยที่มากขึ้นจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดสูงขึ้น โดยผลนี้เหมือนกันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin อย่างเดียว และได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel^(13, 16, 17, 20, 28)
- 2) ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer disease) หรือการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และเคยมีประวัติการเกิดแผลในทางเดินอาหารหรือเลือดออกในทางเดินอาหารมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติ ประมาณ 2-3 เท่า^(19, 24, 25) เช่นเดียวกับผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel^(16, 20)
- 3) ยาที่ได้รับร่วม (concomitant Medications)

traditional NSAIDs และ COX-2 selective NSAIDs การได้รับยา aspirin มีผลทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้น โดยการศึกษาของ Lanas L และคณะ⁽¹⁹⁾ ทำการศึกษาแบบ case control พบว่ากลุ่มที่เกิด major upper GI bleeding พบว่าการได้รับยา aspirin ร่วมกับ NSAIDs ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด UGIB RR 5.3 (95%CI 4.5-6.2) การได้รับยาร่วมกับ COX-2 selective RR 2.1 (95% CI 1.1-4.0) ผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel พบว่าการได้รับยาร่วมกับยาในกลุ่ม traditional NSAIDs และ COX-2 selective มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารเช่นกัน^(14, 20, 21) แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel และได้รับยาร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้นเช่นกัน^(16, 28)

corticosteroids การได้รับยา aspirin ร่วมกับ oral corticosteroids มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้นเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง RR 2.43 (95%CI 1.57-3.77)⁽¹⁴⁾ สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel การได้รับยาร่วมกับยา oral corticosteroids ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยง^(16, 28)

anticoagulants การได้รับยาในกลุ่ม anticoagulants ไม่มีผลโดยตรงต่อ GI mucosa แต่มีผลต่อการยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (anti-hemostatic effect) การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา warfarin พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษา aspirin เพียงตัวเดียว โดยในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin เกิดร้อยละ 0.39 กลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับ warfarin เกิดร้อยละ 0.55⁽²²⁾ ผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา warfarin มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.0004)⁽¹⁷⁾

- 4) ขนาดของยา aspirin โดยขนาดของยา aspirin ที่สูงขึ้นพบว่าทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเพิ่มสูงขึ้น จากการศึกษาพบว่ายา aspirin ขนาด 75, 150 และ 300 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเท่ากับ 2.3, 3.2 และ 3.9 เท่าตามลำดับ⁽¹⁸⁾ สำหรับการศึกษาที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel พบว่าการได้รับ high dose aspirin (300 มิลลิกรัม) เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ low dose aspirin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.02)⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาแบบ meta-analysis ทำการเปรียบเทียบความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ low dose (< 100 มิลลิกรัม), moderate dose (100-200 มิลลิกรัม) และ high dose (> 200 มิลลิกรัม) พบว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่แตกต่างกัน⁽⁴⁶⁾
- 5) ระยะเวลาการได้รับยา ระยะเวลาการได้รับยาที่ยาวนานขึ้น เพิ่มความเสี่ยงและเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้น จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel เกิด UGIB ร้อยละ 1.3 ภายใน 30 วันแรกของการรักษา⁽⁶⁾ การศึกษาที่ทำการศึกษาติดตามระยะเวลา 6 เดือน พบอุบัติการณ์ร้อยละ 4⁽¹⁶⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอุบัติการณ์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าอุบัติการณ์การเกิดเท่ากับร้อยละ 4.5 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 9.2 เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี⁽⁴⁷⁾
- 6) การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H.pyroli* infection) การศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับมีภาวะติดเชื้อ *H.pyroli* มีความเสี่ยงในการเกิด UGIB 4.7

เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ⁽⁴⁸⁾ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel พบว่าผลของการการติดเชื้อ *H. pylori* เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเช่นกัน^(20, 21)

- 7) ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (alcohol consumption) แอลกอฮอล์มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยความเสี่ยงจะขึ้นอยู่กับปริมาณแอลกอฮอล์ที่ได้รับ การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ low dose aspirin การดื่มแอลกอฮอล์จะมีผลเพิ่มความเสี่ยงเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับปริมาณ ≥ 25 units/week^(14, 23)
- 8) ประวัติการสูบบุหรี่ (cigarette smoking) การศึกษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin พบว่าไม่มีผลต่อการเกิด UGIB⁽²³⁻²⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin บางฉบับรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงการเกิด UGIB (RR 1.45, 95% CI 1.27-1.66)⁽¹⁴⁾
- 9) ประวัติโรคร่วม (comorbidity) การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา low dose Aspirin จำนวน 903 ราย พบว่า โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน, atrial fibrillation และ rheumatic heart disease ไม่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงการเกิด UGIB⁽²⁴⁾ การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel พบว่าโรคไตเรื้อรัง^(16, 20, 28) โรคความดันโลหิตสูง^(17, 20, 28) และโรคเบาหวาน^(17, 20) ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิด UGIB

อย่างไรก็ตามพบว่าการได้รับยาในกลุ่มลดการหลั่งกรด (antisecretory drugs) ได้แก่ ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) หรือ histamine-2 receptor antagonists (H₂RAs) สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการใช้ยาได้ โดยในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา antisecretory drugs พบว่าความเสี่ยงเท่ากับร้อยละ 5.95 เป็นกลุ่มที่ได้รับ H₂RA ร้อยละ 3.14 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs เกิดเพียงร้อยละ 0.47⁽¹⁶⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Huang KW และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.5 แนวทางการใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับ

ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในผู้ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดได้ โดยพบว่าสามารถป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารได้ดีกว่ายาในกลุ่ม H₂RA แต่อย่างไรก็ตาม การให้ยาในกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันผลไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารจากยา clopidogrel ควรใช้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยาในกลุ่ม PPIs อาจมีผลลดฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel จากการที่

ยาในกลุ่ม PPIs ออกฤทธิ์เป็น CYP2C19 inhibitors และกลไกการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในรูป prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายต้องได้รับการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 เพื่อเปลี่ยนเป็น active metabolite โดยเอนไซม์ที่สำคัญ ได้แก่ CYP2C19 ดังนั้นการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs อาจมีผลทำให้ยา clopidogrel ถูกเปลี่ยนเป็น active metabolite ได้ลดลง ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดลดลงได้ จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการอุดตันของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมีผลเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมของ CYP2C19 เนื่องจากความชุกของประชากรที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่อง (poor metabolizer) มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ส่งผลต่อการเกิดอันตรกิริยาแตกต่างกัน จากการศึกษาในประชากรไทย พบว่ามีการทำงานบกพร่องของยีน CYP2C19 ร้อยละ 9.2 ซึ่งมากกว่าชาวยุโรปที่มีเพียงร้อยละ 2-5⁽²⁷⁾ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มียาที่แน่ชัดเรื่องผลจากการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับยา clopidogrel การศึกษาในคนไทยที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา omeprazole พบว่ายังมีผลขัดแย้งกันในเรื่องการเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด^(49, 50)

American college of cardiology (ACC)/ American college of Gastroenterology (ACG) และ American heart association (AHA)⁽²⁶⁾ แนะนำแนวทางการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในการป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา clopidogrel ดังนี้ ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน แนะนำให้ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ทุกวัน และอาจพิจารณาการให้ยากลับ PPIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูง ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ที่ได้รับยา warfarin, ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือยาในกลุ่ม corticosteroids , มีภาวะติดเชื้อ *H. pylori* โดยความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร มีผลเพิ่มขึ้นตามจำนวนของปัจจัยเสี่ยง

3. ปัญหาจากการใช้ยา

ปัญหาจากการใช้ยา (drug related problems : DRPs) หมายถึง เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเนื่องจากการใช้ยา ปรากฏการณ์ดังกล่าวอาจรบกวนหรือมีแนวโน้มที่จะรบกวนผลการรักษาที่ต้องการ

3.1 การจัดประเภทของปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา ตามระบบของ The Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Version 7.0⁽⁵¹⁾ แบ่งออกเป็น 5 หมวดหลัก ได้แก่

- 1) ปัญหาเกี่ยวกับยา (problems)
- 2) สาเหตุของปัญหา (causes)
- 3) แผนการแก้ไขปัญหา (planned interventions)

4) การยอมรับของแผนการแก้ไขปัญหา (intervention acceptance)

5) ผลลัพธ์ของการแก้ไขปัญหา (Outcome)

การแบ่งประเภทแบบนี้เป็นแบ่งปัญหาและสาเหตุออกจากการกันอย่างชัดเจน ซึ่งเป็นการจัดประเภทที่ครอบคลุม เหมาะแก่การใช้งาน ทำให้ทราบผลลัพธ์การปฏิบัติงาน รายละเอียดการจัดประเภทปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การจัดประเภทปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาตามระบบของ Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) V 7.0

	หมวดหมู่หลัก (primary domains)	รายละเอียด
1. ปัญหาเกี่ยวกับยา (problems)	1.1 ประสิทธิภาพการรักษา (treatment effectiveness)	ไม่ได้ผลจากการรักษาหรือการรักษาล้มเหลว ได้รับผลการรักษาจากยาไม่พอ ได้รับยาที่ไม่จำเป็น มีข้อบ่งชี้ที่ยังไม่ได้ทำการรักษา
	1.2 อาการอันไม่พึงประสงค์ (adverse event)	เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
	1.3 อื่นๆ (others)	ผู้ป่วยไม่พอใจการรักษา ปัญหาไม่ชัดเจน ไม่สามารถหาสาเหตุได้
2. สาเหตุของปัญหา (causes)	2.1 การเลือกใช้ยา (drug selection)	ใช้ยาไม่เหมาะสม ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับยาดังกล่าว ใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่ไม่เหมาะสม ใช้ยากลุ่มเดียวกันหรือออกฤทธิ์เหมือนกัน ไม่ระบุข้อบ่งชี้ของยาที่สั่ง ใช้ยามากเกินไปสำหรับข้อบ่งชี้เดียวกัน มียาที่มีประสิทธิภาพและคุ้มค่ามากกว่าให้ เลือกใช้ ไม่มีการใช้ยาที่จำเป็นต้องใช้เพื่อเสริมฤทธิ์ หรือป้องกันผลข้างเคียงจากยา มีข้อบ่งชี้จำเป็นต้องได้รับยา
	1.3 รูปแบบยา (drug form)	ใช้ยารูปแบบไม่เหมาะสม

	หมวดหมู่หลัก (primary domains)	รายละเอียด
	1.4 การเลือกขนาดใช้ยา (dose selection)	ใช้ยาขนาดต่ำเกินไป ใช้ยาขนาดสูงเกินไป ช่วงระยะเวลาการให้ยาห่างเกินไป ช่วงระยะเวลาการให้ยาถี่เกินไป ไม่มีการติดตามระดับยาในเลือด มีปัญหาทางเภสัชจลนศาสตร์จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา สภาวะโรคเปลี่ยนแปลงจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา
	3.2 ระยะเวลาการรักษา (treatment duration)	ระยะเวลาการรักษาสั้นเกินไป ระยะเวลาการรักษานานเกินไป
	3.3 การจ่ายยา (dispensing)	ไม่สามารถจ่ายยาตามที่แพทย์สั่งได้ สั่งใช้ยาคลาดเคลื่อนเนื่องจากได้รับข้อมูล ที่จำเป็นไม่ครบ จ่ายยาคลาดเคลื่อน
	2.6 การใช้ยา (drug use/ process)	ไม่ได้รับยาตามช่วงเวลาที่กำหนด ได้รับยาน้อยกว่าที่กำหนด ได้รับยามากกว่าที่กำหนด ไม่ใช้ยา ใช้ยาผิด ใช้ยาในทางที่ผิด ไม่สามารถใช้ยาตามสั่งได้
	2.3 ผู้ป่วย (patient related)	ลืมใช้ยา ใช้ยาที่ไม่จำเป็น รับประทานอาหารที่มีผลต่อยา เก็บรักษายาไม่เหมาะสม
	2.4 อื่นๆ (others)	ไม่มีการติดตามหรือการติดตามไม่เหมาะสม เช่น TDM ไม่มีสาเหตุชัดเจน
4 วิธีการแก้ไข ปัญหา	3.1 ไม่มีการแก้ไข (no intervention)	ไม่มี

	หมวดหมู่หลัก (primary domains)	รายละเอียด
(planned interventions)	3.2 การแก้ไขปัญหาที่ผู้สั่งใช้ยา (at prescriber level)	แจ้งให้แพทย์ทราบเพียงอย่างเดียว ติดต่อแพทย์เพื่อทราบข้อมูลเพิ่มเติม เสนอวิธีการแก้ไขต่อแพทย์และแพทย์ตอบรับข้อเสนอ เสนอวิธีการแก้ไขต่อแพทย์และแพทย์ไม่ตอบรับข้อเสนอ เสนอวิธีการแก้ไขต่อแพทย์แต่ไม่ทราบผลการตอบสนอง
	3.3 การแก้ไขปัญหาที่ผู้ป่วย (at patient level)	ให้คำแนะนำโดยวาจาแก่ผู้ป่วย ให้คำแนะนำโดยการเขียนแจ้งผู้ป่วย ส่งต่อผู้ป่วยพบแพทย์ ให้คำแนะนำแก่ญาติหรือผู้ดูแล
	3.4 การแก้ไขที่ตัวยา (at drug level)	เปลี่ยนตัวยา เปลี่ยนขนาดยา เปลี่ยนรูปแบบยา เปลี่ยนวิธีการใช้ยา หยุดยา สั่งใช้ยาตัวใหม่
	3.5 อื่นๆ (other)	อื่นๆ (โปรดระบุ) ระบบการรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
5 การยอมรับของแผนการแก้ไขปัญหา (intervention acceptance)	4.1 ได้รับการยอมรับจากแพทย์และผู้ป่วย (intervention accepted)	ได้รับการยอมรับและนำไปปฏิบัติทั้งหมด ได้รับการยอมรับและนำไปปฏิบัติบางส่วน ยอมรับแต่ไม่นำไปปฏิบัติ ยอมรับแต่ไม่ทราบว่านำไปปฏิบัติหรือไม่
	4.2 ไม่ได้ได้รับการยอมรับจากแพทย์และผู้ป่วย (intervention not accepted)	เป็นไปได้ ไม่เป็นไปตามข้อตกลง เหตุผลอื่นๆ (โปรดระบุ) ไม่ทราบเหตุผล
	4.3 อื่นๆ (other)	ไม่ทราบผล

	หมวดหมู่หลัก (primary domains)	รายละเอียด
6 ผลลัพธ์ของการ แก้ไขปัญหา (Outcome)	5.1 ไม่ทราบผลลัพธ์ (unknown)	--
	5.2 ปัญหาแก้ไขได้ทั้งหมด (totally solved)	--
	5.3 ปัญหาแก้ไขได้บางส่วน (partially solved)	--
	5.4 ปัญหาไม่ได้รับการแก้ไข (not solved)	เพราะขาดการประสานงานกับผู้ป่วย เพราะขาดการประสานงานกับแพทย์ เพราะวิธีการแก้ไขไม่มีประสิทธิภาพ ไม่มีความจำเป็นต้องแก้ไขปัญหา หรือ เป็นไปได้ที่จะแก้ไขปัญหา

3.2 ปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจส่วนใหญ่มีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดทำให้มีโอกาสในเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ได้สูง⁽⁵²⁾ โดยรายการยาที่มีการรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเมื่อใช้ร่วมกับยา aspirin และยา clopidogrel⁽⁴²⁾ ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) นอกจากนี้ยังพบว่ายาแผนโบราณหรือสมุนไพรมีเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกด้วยเช่นกัน⁽⁵³⁾ ซึ่งการศึกษาในประเทศไทยพบว่าการซื้อยาชุดแก้ปวด ยาสมุนไพรหรือยา ลูกกลอนที่มักพบที่มีการผสมยาในกลุ่ม steroids ร่วมด้วยเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่ได้จากการออกเยี่ยมบ้านโดยเภสัชกร^(54, 55)

ปัญหาเกี่ยวกับการสั่งใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันในระยะเวลานานเกินไป มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันนานเกิน 1 ปี ไม่ได้ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ ภาวะเลือดออก ซึ่งควรมีการพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกก่อนพิจารณาให้ยานานกว่าที่แนะนำ⁽⁵⁾ การศึกษาเรื่องความสมเหตุผลในการสั่งใช้ยา

clopidogrel ร่วมกับยา aspirin ในประเทศไทย พบว่ายังมีการสั่งใช้ยา clopidogrel ในระยะเวลาไม่เหมาะสม โดยมีการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย non-STEMI และผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดค้ำยัน (stent) นานเกิน 1 ปี ประมาณร้อยละ 18⁽⁵⁶⁾

สำหรับปัญหาเกี่ยวกับการเลือกใช้ยาสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนต้นจากการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษา โดยแนวทางการป้องกันในปัจจุบันแนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs เฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน และอาจพิจารณาการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin, NSAIDs, corticosteroids และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*⁽²⁶⁾ โดยการศึกษารายงานว่าการเลือกใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่เหมาะสม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs สำหรับป้องกันการเกิด GIB สูงถึงร้อยละ 52.4⁽⁵⁷⁾ การศึกษาที่พบส่วนใหญ่เป็นการไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในผู้ที่มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น สูงถึงประมาณร้อยละ 50^(57, 58) โดยการศึกษาของ Morneau KM และคณะ⁽⁵⁷⁾ รายงานว่าการเลือกใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่เหมาะสมตามแนวทางการรักษา ร้อยละ 52.4 เป็นการไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นร้อยละ 22.8 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Jensen BE และคณะ⁽⁵⁸⁾ รายงานว่าการเลือกใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่เหมาะสมตามแนวทางการรักษา ร้อยละ 49.4 เป็นการไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงถึงร้อยละ 56.4

3.3 บทบาทเภสัชกรในการป้องกันอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาต้านเกล็ดเลือด ซึ่งเภสัชกรสามารถมีบทบาทช่วยในการป้องกันหรือลดความรุนแรงในการเกิดได้ เช่น การป้องกันการสั่งใช้ยาร่วมกับการยาที่มีผลต่อทางเดินอาหารอื่น ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs, steroids, warfarin การประเมินความเหมาะสมในการได้รับยาลดการหลั่งกรด (antisecretory drugs) เพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ การประเมินขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายและการให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาที่เหมาะสม จากการศึกษาการมีขั้นตอนการปฏิบัติงานหรือมีแนวทางการทำงานที่ชัดเจนสำหรับเภสัชกร มีผลในการลดความรุนแรงของการ

เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ เช่น แนวทางการใช้ยา warfarin⁽³²⁾ แนวทางป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา allopurinol, capecitabine^(33, 34) ดังนั้นการมีแนวทางปฏิบัติสำหรับเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน น่าจะสามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงของอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

4. แนวทางปฏิบัติ (Practice Guideline)

แนวทางปฏิบัติ⁽³⁰⁾ (practice guidelines) หมายถึง เอกสารที่ได้รับการพัฒนาขึ้นอย่างเป็นระบบเพื่อช่วยการตัดสินใจของผู้ให้บริการและผู้รับบริการหรือผู้ป่วย เกี่ยวกับการรักษาที่เหมาะสมในสถานการณ์เฉพาะ ตามหลักการ evidence-based practice ในปัจจุบันจำเป็นต้องใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อนำมาเป็นแนวทางในการปฏิบัติงานร่วมกับประสบการณ์ทางคลินิกและความต้องการของผู้รับบริการ โดยแนวทางปฏิบัติสามารถช่วยในการตัดสินใจในการปฏิบัติได้สะดวกขึ้นเกิดมาตรฐานการปฏิบัติที่ดีและเกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

4.1 ที่มาของการสร้างแนวทางปฏิบัติ⁽³⁰⁾

แนวทางปฏิบัติถูกกล่าวถึงครั้งแรกเมื่อเดือน พฤศจิกายน 1989 เมื่อรัฐสภาสหรัฐอเมริกาได้ประกาศในพระราชบัญญัติการบริการสาธารณสุข (Public Health Service Act) ให้มีการก่อตั้งหน่วยงานที่รับผิดชอบการวิจัยระบบสุขภาพ คือ Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) ซึ่งต่อมาเปลี่ยนชื่อเป็น Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) และกำหนดให้มีหน้าที่ในการสนับสนุนการวิจัย การพัฒนาฐานข้อมูล และกิจกรรมอื่นๆ ที่เพิ่มคุณภาพ ความเหมาะสมและประสิทธิภาพในการให้บริการทางด้านสุขภาพ นอกจากนี้ยังได้กำหนดให้ AHCPR มีหน้าที่ในการสร้าง การเผยแพร่ และการประเมินแนวทางปฏิบัติร่วมด้วย โดยได้กำหนดว่า จะต้องจัดให้มีการพัฒนาและการทบทวน ดังนี้

1) แนวทางที่เกี่ยวข้องทางคลินิก ที่สามารถใช้ได้โดยแพทย์ ผู้ให้ความรู้และผู้ให้บริการทางสุขภาพในการตัดสินใจการประเมินโรค ความผิดปกติ หรือสภาวะสุขภาพอื่น ให้มีประสิทธิภาพและความเหมาะสมในการป้องกัน การวินิจฉัย การรักษาและการจัดการดูแล

2) มาตรฐานที่มีคุณภาพ การวัดประสิทธิภาพและเกณฑ์การตรวจสอบทางการแพทย์ เพื่อให้ผู้บริการทางการแพทย์ใช้ในการประเมินหรือตรวจสอบการให้บริการและเป็นการประกันคุณภาพการรักษานั้น

หลังจากนั้น AHCPR จึงได้ร่วมกับสถาบันการแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา (Institute of Medicine : IOM) เพื่อร่วมกันในการกำหนดนิยาม คุณลักษณะเฉพาะที่สำคัญของแนวทางปฏิบัติที่ดี รวมถึงแนวทางการเผยแพร่และประเมินแนวทางปฏิบัติ ซึ่งต่อมาแนวทางปฏิบัติเป็นเรื่องที่ได้รับการสนใจจากบุคลากรสาธารณสุขทั่วโลก เนื่องมาจากค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทั้งจากความต้องการการดูแลที่เพิ่มขึ้น ค่าใช้จ่ายด้านเทคโนโลยี จำนวนประชากรสูงอายุเพิ่มมากขึ้น รวมถึงรูปแบบการรักษาที่มีความหลากหลาย โดยขึ้นกับแพทย์สถานพยาบาลและความแตกต่างด้านพื้นที่ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการรักษาที่ไม่เหมาะสม โดยอาจเป็นการให้บริการที่มากเกินไปหรือน้อยเกินไป แพทย์จึงต้องการหาเครื่องมือที่มีความน่าเชื่อถือและมีประสิทธิภาพเพื่อลดช่องว่างระหว่างการตัดสินใจของแพทย์กับข้อมูลที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ แนวทางปฏิบัติจึงเข้ามามีบทบาทสำคัญในการนำความรู้จากการวิจัยมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยและเป็นตัวช่วยในการตัดสินใจของผู้ให้บริการ ซึ่งต่อมาในส่วนของภาคเอกชน (private initiatives) ได้แก่ บริษัทประกันสุขภาพ ได้เห็นความสำคัญของการใช้แนวทางปฏิบัติ และได้นำไปกำหนดให้เป็นบริการขั้นพื้นฐานและปฏิเสธการจ่ายเงินหากพบว่ามีการรักษาที่ไม่เหมาะสม

4.2 ประโยชน์ของแนวทางปฏิบัติ⁽³¹⁾

การนำแนวปฏิบัติทางคลินิกไปใช้ในการดูแลผู้ป่วย มีประโยชน์ ดังนี้

- 1) ประโยชน์ต่อผู้รับบริการ (benefits for patients) ทำให้ผู้รับบริการได้รับการดูแลที่มีคุณภาพ เกิดผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ดีขึ้น โดยแนวทางการรักษาจะแนะนำการรักษาที่เป็นประโยชน์เพื่อลดความเจ็บป่วยและลดการเสียชีวิตหรือเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ช่วยลดข้อขัดแย้งอันเนื่องมาจากความคิดเห็นที่แตกต่างของแพทย์และผู้เชี่ยวชาญ แนวทางปฏิบัติจะช่วยให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุด ถึงแม้ว่าจะมีความแตกต่างกันในเรื่องสถานบริการหรือแพทย์ผู้รักษา นอกจากนี้แนวปฏิบัติยังสรุปประโยชน์และความเสี่ยงเป็นทางเลือกให้แก่ผู้ป่วยเลือกการรักษาที่ดีที่สุด
- 2) ประโยชน์ต่อผู้ให้บริการทางสุขภาพ (benefits for healthcare professionals) ทำให้มีข้อมูลในการตัดสินใจทางคลินิกที่ง่ายขึ้น โดยมีข้อมูลที่น่าเชื่อถืออ้างอิงหลักฐานข้อมูลทางวิชาการ การปฏิบัติงานมีมาตรฐานและลดความหลากหลายของการปฏิบัติที่เป็นผลจากความเชื่อหรือความแตกต่างส่วนบุคคลของผู้ให้บริการ ลดความเสี่ยงของความผิดพลาดจากการปฏิบัติงาน

- 3) ประโยชน์ต่อระบบบริการสุขภาพ (benefits for healthcare systems) การมีแนวทางที่เป็นมาตรฐานช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ทำให้มีการใช้ทรัพยากรอย่างเหมาะสม ลดการนอนโรงพยาบาล การใช้ยา การผ่าตัดหรือหัตถการอื่นๆ ส่งผลให้ประหยัดต้นทุนของระบบบริการสุขภาพ

แนวทางปฏิบัติแบ่งตามกลุ่มที่จัดทำขึ้นเพื่อการนำไปใช้ ดังนี้

1. แนวทางปฏิบัติสำหรับระหว่างประเทศ (international practice guidelines)
2. แนวทางปฏิบัติสำหรับภายในประเทศ (national practice guidelines)
3. แนวทางปฏิบัติสำหรับภูมิภาค (regional practice guidelines)
4. แนวทางปฏิบัติระดับพื้นที่ (local practice guidelines)

4.3 หลักการสร้างแนวปฏิบัติ (guideline Development)

หลักการสร้างแนวปฏิบัติตามหลักการขององค์กรต่างๆ⁽⁵⁹⁻⁶²⁾ ดังนี้

- 1) WHO Guidelines review committee
- 2) Committee of ministers of the Council of Europe
- 3) National Health and Medical Research Council (NHMRC)
- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

การสร้างแนวปฏิบัติประกอบด้วยขั้นตอนหลัก 4 ขั้นตอนเหมือนกัน⁽⁶³⁾ ได้แก่

- 1) **ขั้นเตรียมการ (Preparing for practice guideline development)** ประกอบด้วย
 - การกำหนดหัวเรื่อง (topic selection) เป็นการกำหนดปัญหาที่ต้องการแก้ไขและขอบเขตการดำเนินงาน โดยพิจารณาจากปัญหาที่มีจำนวนมาก (high volume) มีความเสี่ยงสูง (high risk) และผลลัพธ์ที่เกิดอันตรายสูงต่อผู้ป่วย
 - การกำหนดขอบเขตของแนวปฏิบัติ (scoping the practice guideline) เป็นการกำหนดวัตถุประสงค์ กลุ่มเป้าหมาย และผลลัพธ์ที่ต้องการจากการใช้แนวปฏิบัติทางคลินิก
 - การปรับปรุงจากแนวปฏิบัติเดิมที่มีอยู่ (adaptation of existing practice guideline)
 - การกำหนดกลุ่มคนที่มาสร้างแนวปฏิบัติ (forming a multidisciplinary group) เป็นการกำหนดทีมพัฒนาในการสร้างแนวปฏิบัติ โดยทีมพัฒนาแนวทางปฏิบัติทาง

คลินิก ควรประกอบด้วย กลุ่มคนที่มีความสนใจ กลุ่มที่มีความเชี่ยวชาญ และผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในเรื่องนั้น

- 2) ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรม (systematically reviewing the evidence)
 - การสร้างคำถามหลัก (establishing clinical questions) สร้างคำถามเพื่อใช้สำหรับการทบทวนวรรณกรรม
 - การกำหนดขอบเขตหัวข้องานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้ในการสืบค้นข้อมูล (including and excluding identified research)
 - การสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบ (systematic search) ทำการทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาหลักฐานเชิงประจักษ์
 - การประเมินคุณค่าของข้อมูล (appraising research) ทำการคัดเลือกและประเมินคุณภาพวรรณกรรม
- 3) ขั้นตอนการร่างและการยกร่างแนวปฏิบัติ (drafting the practice guideline)
 - สร้างคำแนะนำ (developing recommendation) โดยการรวบรวมข้อสรุปจากหลักฐานเชิงประจักษ์
 - ทบทวนความถูกต้องโดยผู้เชี่ยวชาญ (consulting on the draft) นำร่างแนวทางปฏิบัติไปให้ผู้ทรงคุณวุฒิประเมินความตรงตามเนื้อหาและปรับปรุงเนื้อหาของแนวปฏิบัติทางคลินิกตามข้อเสนอแนะ
 - สรุปแนวทางปฏิบัติ (writing of summary versions)
- 4) ขั้นตอนการทบทวนแนวปฏิบัติ (reviewing the practice guideline)
 - การประเมินผลและทบทวนแนวปฏิบัติ (planning for evaluating the impact, revising and updating)

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบขั้นตอนการสร้างแนวปฏิบัติขององค์กรต่างๆ

ขั้นตอนหลัก	กระบวนการ	Council of Europe	NHMRC	NICE	WHO
Preparing	Topic selection	✓	✓	✓	✓
	Scoping the practice guideline	✗	✓	✓	✗
	Adaptation of existing practice guideline	✓	✓	✓	✗
	Forming of the guideline development group	✓	✓	✓	✓
Systematically reviewing	Establishing clinical questions	✓	✓	✓	✓
	Systematic searching	✓	✓	✓	✓
	Including and excluding identified research	✗	✓	✓	✗
	Appraising research	✓	✓	✓	✓
Drafting	Developing recommendation	✓	✓	✓	✓
	Consulting on the draft	✓	✓	✓	✓
	Writing of summary versions	✗	✓	✓	✗
Reviewing	Planning for evaluating the impact, revising and updating	✓	✓	✓	✓

สรุปขั้นตอนการสร้างแนวปฏิบัติจากการทบทวนวรรณกรรม ประกอบด้วย

1. การกำหนดหัวเรื่อง (topic selection)
2. การกำหนดขอบเขตของแนวปฏิบัติ (scoping the practice guideline)
3. การกำหนดทีมร่วมสร้างแนวปฏิบัติ (forming of the guideline development group)
4. การสร้างคำถามหลักสำหรับทบทวนวรรณกรรม (formulation of the key questions)
5. การสืบค้นข้อมูลเชิงประจักษ์ (search evidence or systematic search)
6. การประเมินคุณค่าของข้อมูล (appraising of research)
7. การเขียนคำแนะนำ (developing recommendation)
8. การทบทวนความถูกต้องโดยผู้เชี่ยวชาญ (consultation and review)
9. การสรุปแนวทางปฏิบัติก่อนนำไปเผยแพร่และนำไปปฏิบัติจริง (writing of summary versions, dissemination and implementation)
10. การประเมินผลและทบทวนแนวปฏิบัติ (guideline evaluation, revising and updating)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า แนวปฏิบัติของแพทย์และพยาบาล มีการสร้างและการศึกษาเป็นจำนวนมาก สำหรับรายละเอียดในแนวเวชปฏิบัติของแพทย์ เน้นแนวทางการตรวจเพื่อวินิจฉัยและการเลือกจ่ายยาให้เหมาะสมกับสภาวะโรค การตรวจติดตามอาการและอาการแสดง เพื่อประเมินผลการรักษา แนวปฏิบัติทางการพยาบาลจะเน้นบทบาทการประเมินอาการและการดูแลผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาเป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้ ส่วนของเภสัชกร พบว่ามีการทำแนวปฏิบัติเพียงเล็กน้อย เช่น แนวทางการใช้ยากลุ่มเสี่ยงสูง (High alert drugs) และยา warfarin ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลสำหรับการบริหารทางเภสัชกรรม เริ่มตั้งแต่ระบบการจัดการยา การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา การติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์และการแก้ไข การให้ความรู้ผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาและเกิดการใช้ยาที่เหมาะสม ลดการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งมีความแตกต่างจากแนวปฏิบัติของวิชาชีพอื่น ทำให้ไม่สามารถใช้แนวปฏิบัติร่วมกับวิชาชีพอื่นได้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการสร้างแนวปฏิบัติสำหรับการบริหารทางเภสัชกรรม เพื่อเป็นแนวทางในการทำงานแก่เภสัชกรในการให้บริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วย มีข้อมูลที่นำเชื่อถืออ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการเพื่อช่วยในการตัดสินใจทำให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม ลดความหลากหลาย

ของการปฏิบัติที่เป็นผลจากความเชื่อหรือความแตกต่างส่วนบุคคล ลดความเสี่ยงของความผิดพลาด
ทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยและเกิดประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยา



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้ใช้วิธีการศึกษาแบบผสมผสาน (mix-method research) โดยใช้วิธีการวิจัยเชิงปริมาณ (quantitative method) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่เป็นผลจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ร่วมกับการวิจัยเชิงคุณภาพ (qualitative method) เพื่อสร้างแนวทางเวชปฏิบัติ (pharmaceutical care practice guidelines: PCPGs) สำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel โดยอาศัยข้อมูลเชิงปริมาณเกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นมาเป็นข้อมูลตั้งต้นเพื่อให้สามารถพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติที่ตรงต่อปัญหาและสามารถปฏิบัติได้จริง

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

สิงหาคม 2559 ถึง ธันวาคม 2560

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่าง ปี พ.ศ. 2554 – 2558

เกณฑ์การคัดข้อมูลผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

1. มีข้อมูลการส่งใช้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) ชนิดเดิมในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา
2. มีข้อมูลการรับบริการต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน

กลุ่มศึกษา (treatment) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการส่งใช้ยา aspirin ขนาด 75-162 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา clopidogrel ในระยะเวลาเป็นติดต่อกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์

กลุ่มควบคุม (control) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการส่งใช้ยา aspirin ขนาด 75 -162 มิลลิกรัมต่อวันเพียงรายการเดียว ในระยะเวลาเป็นติดต่อกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดข้อมูลผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีประวัติมะเร็งในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น (gastric or duodenum cancer)
2. ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดในหลอดอาหารหรือกระเพาะอาหารโป่งพอง (esophageal or gastric varices)
3. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในระยะเวลาเป็นไม่ครบถ้วน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างตามวัตถุประสงค์หลัก คือ อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

(1) สูตรคำนวณตัวอย่างเพื่อประมาณค่าสัดส่วน⁽⁶⁴⁾

$$n = \frac{(z_{\alpha/2}^2 P(1-P))}{e^2}$$

$Z_{\alpha/2}$ = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% type I error 0.05 เท่ากับ 1.96

P = ค่าสัดส่วนที่คาดว่าจะพบในประชากร จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องของ Ng FH และคณะ⁽¹⁶⁾ พบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เท่ากับ ร้อยละ 4

e = ช่วงกว้างของความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ในการศึกษาที่กำหนดเป็นร้อยละ 3

$$n = \frac{1.96^2 (0.04)(0.96)}{0.03^2} = 163.90$$

(2) ปัจจัยที่มีผลทำนายการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด

จำนวนตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์หา odds ratio จาก Binary logistic regression⁽⁶⁵⁾

ต้องมีตัวอย่าง $n \geq 20x$ โดยที่ x = จำนวนตัวแปรอิสระ

โดยการศึกษานี้มีจำนวนตัวแปรอิสระ = 9

ดังนั้นต้องใช้จำนวนตัวอย่าง ≥ 180 ราย

คำนวณขนาดตัวอย่างเพิ่มสำหรับกรณีข้อมูลในเวรระเบียบไม่สมบูรณ์ ร้อยละ 5
สรุปขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ เท่ากับ 190 ราย

วิธีการดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้แบ่งวิธีการดำเนินการวิจัยเป็น 2 ส่วน

ส่วนที่ 1 : การวิจัยเชิงปริมาณ

การศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น มีขั้นตอนการดำเนินการ ดังนี้

1. สืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ระหว่างปี พ.ศ.2554-2558 และระบุผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ด้วย ICD-10 ดังนี้ I25.0-I25.5
2. ค้นหาผู้ป่วยกลุ่มศึกษา (treatment) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel และค้นหาผู้ป่วยกลุ่มควบคุม (control) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว
3. สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (treatment) จำนวน 190 ราย โดยใช้วิธีการสุ่มอย่างเป็นระบบ (systematic random sampling)
4. เก็บข้อมูลกลุ่มศึกษา (treatment) ได้แก่ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ข้อมูลที่บันทึก ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย เพศ อายุ โรคร่วม สิทธิการรักษา และ ข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ประกอบด้วย ประวัติการเกิด GI bleeding หรือ peptic ulcer, ขนาดยา aspirin ที่ได้รับ ระยะเวลาที่ได้รับยา, ประวัติการใช้ยาในกลุ่ม traditional NSAIDs, COX-II inhibitors, steroids, warfarin, PPIs และ H₂RAs
5. ระบุผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วย ICD-10 ดังนี้ K25.0-25.6, K26.0-26.6, K 27.0-27.6, K28.0-28.6, K29.0, K92.0-92.2
6. สืบค้นประวัติการวินิจฉัยจากเวชระเบียน เพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น สืบค้นประวัติการวินิจฉัยจากเวชระเบียน เพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น
7. คัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (control) โดยดำเนินการจับคู่ผู้ป่วยด้วยหลักการคะแนนความโน้มเอียง (propensity score matching) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (treatment) โดยปัจจัยเพศและอายุ ด้วยอัตราส่วนจำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นอัตรา 1:1
8. เก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มควบคุม (control) ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป, ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้นและการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เช่นเดียวกับกลุ่มศึกษา (ข้อ 4-6)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ R-program version 3.3.0 โดยใช้สถิติ ดังนี้

1. การจับคู่คะแนนความโน้มเอียง (propensity score matching) สำหรับจับคู่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม⁽⁶⁶⁾ ด้วยปัจจัยเพศและอายุของผู้ป่วย ด้วยอัตราส่วนจำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นอัตรา 1:1 เพื่อให้ลักษณะพื้นฐาน (baseline characteristics) ที่สำคัญของกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกันมากที่สุดและสามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของผลของปัจจัยเสี่ยงของ UGIB ที่มีความสำคัญต่อการเกิด UGIB ได้อย่างชัดเจนมากที่สุด เช่น ผลจากการใช้ยาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
2. สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด
 - ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)
3. สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics)
 - unpaired t-test และ chi-square เพื่อแสดงความแตกต่างของลักษณะทั่วไปและปัจจัยที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ที่นัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$ ในกรณีที่ค่า expected value มีค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของเซลล์ทั้งหมดใช้ fisher's exact test
 - binary logistic regression เพื่อหาค่า odds ratio แสดงขนาดความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% Confidence Interval ประกอบด้วยการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามและตัวแปรต้นทีละคู่ แบบ univariate analysis และการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตาม (UGIB) และตัวแปรต้น (related factors of UGIB) ทีละหลายตัวแปร แบบ multivariate analysis

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

- แบบบันทึกประวัติการใช้ยาผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)

ส่วนที่ 2 : การวิจัยเชิงคุณภาพ

การพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel โดยใช้ข้อค้นพบจากส่วนที่ 1 มาตั้งต้นในการดำเนินการ

การศึกษานี้ นำหลักการสร้างแนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guidelines) ของ World Health Organization (WHO, Council of Europe, National Health and Medical Research Council (NHMRC) และ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) มาพัฒนาให้เหมาะสมกับบริบทของสถานที่ทำการวิจัย โดยมีขั้นตอนในการดำเนินการดังนี้

1. ทบทวนวรรณกรรมเพื่อนำมาใช้เป็นกรอบแนวคิดในการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันและแก้ไขภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
2. นำข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดปัญหาและปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่ได้จากการวิจัยเชิงปริมาณมาพัฒนาหัวข้อ ประเด็นปัญหาและข้อมูลที่จำเป็น ที่ต้องระบุในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ เพื่อให้ได้แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ตรงกับปัญหาที่มีข้อมูลว่าเกิดขึ้นจริงในโรงพยาบาล
3. แต่งตั้งผู้เชี่ยวชาญและผู้มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด 5-7 ท่าน (กลุ่มที่ 1) และจัดการประชุมระดมสมองเพื่อสอบถามความคิดเห็นเกี่ยวกับประเด็นปัญหาและข้อมูลที่จำเป็นในการดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันและแก้ไขการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
4. จัดทำแนวเภสัชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันและแก้ไขการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
 - 4.1 สืบค้นหลักฐานวิชาการเชิงประจักษ์
 - 4.2 จัดระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานวิชาการเชิงประจักษ์
 - 4.3 จัดทำคำแนะนำ (recommendation)
5. ตรวจสอบคุณภาพของแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ โดยการประยุกต์ใช้หลักการหาค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา ทำการรวบรวมความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิโดยใช้หลักการเทคนิคเดลฟาย (Delphi technique) โดยเชิญผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3-5 ท่านที่เป็นผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยวิกฤตและผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (กลุ่มที่ 2) โดยเป็นคนละกลุ่มกับผู้เชี่ยวชาญในกลุ่มที่ 1 หรือมีจำนวนซ้ำกันไม่เกินร้อยละ 20 เพื่อทำการประเมินความตรงของเนื้อหาโดยใช้แบบสอบถาม แบ่งระดับความเห็นเป็น 4 ระดับ⁽⁶⁷⁾ ดังนี้
 - ระดับ 1 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติไม่สอดคล้องกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

ระดับ 2 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติมีความสอดคล้องบางส่วนกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง จำเป็นต้องได้รับการพิจารณาทบทวนและปรับปรุงอย่างมาก

ระดับ 3 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติค่อนข้างสอดคล้องกับกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง จำเป็นต้องได้รับการปรับปรุงเล็กน้อย

ระดับ 4 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติสอดคล้องกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

โดยระดับ 1 และ 2 หมายถึง ไม่สอดคล้อง , ระดับ 3 และ 4 หมายถึง มีความสอดคล้อง

6. ส่งแบบสอบถามให้ผู้เชี่ยวชาญตรวจสอบ โดยแบบสอบถามรอบที่ 1 เป็นการให้ผู้เชี่ยวชาญลงระดับความคิดเห็น และคำแนะนำเพิ่มเติม นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ความสอดคล้องคำนวณค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหารายชื่อ (Item - Content Validity Index : ICVI)⁽⁶⁷⁾

$$ICVI = \frac{\text{จำนวนผู้ทรงคุณวุฒิที่ให้ความคิดเห็นระดับสอดคล้องกับแนวคิดหรือทฤษฎี}}{\text{จำนวนผู้ทรงคุณวุฒิทั้งหมด}}$$

โดยกำหนดให้ค่า ICVI มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.6 หมายถึงคำแนะนำในหัวข้อนั้นมีความเหมาะสม

7. ส่งแบบสอบถามรอบที่ 2 ซึ่งแสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากความคิดเห็นจากการสำรวจรอบที่ 1 เพื่อให้ผู้ทรงคุณวุฒิได้ยืนยันหรือเปลี่ยนแปลงคำตอบ พร้อมทั้งเสนอความคิดเห็นเพิ่มเติม หาก ICVI มีค่าน้อยกว่า 0.6 หัวข้อนั้นจะต้องปรับปรุงแก้ไขตามความเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิ และทำการส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิประเมินซ้ำอีกครั้ง

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

- แบบเก็บข้อมูลสำหรับการระดมสมอง เพื่อกำหนดหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ (ภาคผนวก ข)
- แบบสอบถามสำหรับผู้เชี่ยวชาญลงความคิดเห็นความตรงตามเนื้อหาของคำแนะนำในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ (ภาคผนวก ค)

ประเด็นจริยธรรม

เนื่องจากในการศึกษานี้ ใช้วิธีสืบค้นประวัติผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลและไม่มีการทำหัตถการใดกับผู้ป่วย ดังนั้นประเด็นจริยธรรมจึงมีเพียงการรักษาความลับของผู้ป่วยเท่านั้น ทั้งนี้ผู้วิจัยดำเนินการรักษาความลับของผู้ป่วยโดยใช้รหัสแทนการระบุตัวบุคคล แหล่งเก็บข้อมูลเอกสารเกี่ยวกับผู้ป่วยมีเพียงผู้วิจัยเท่านั้นที่เข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยได้รวมถึงมีระบบป้องกันการเข้าถึงเอกสารอย่างรัดกุม

โดยการศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ในวันที่ 3 ตุลาคม 2559 (รหัสโครงการ: 21/2559) (ภาคผนวก ง) และได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก ในวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2560 (รหัสโครงการ: Q032h/59) (ภาคผนวก จ)

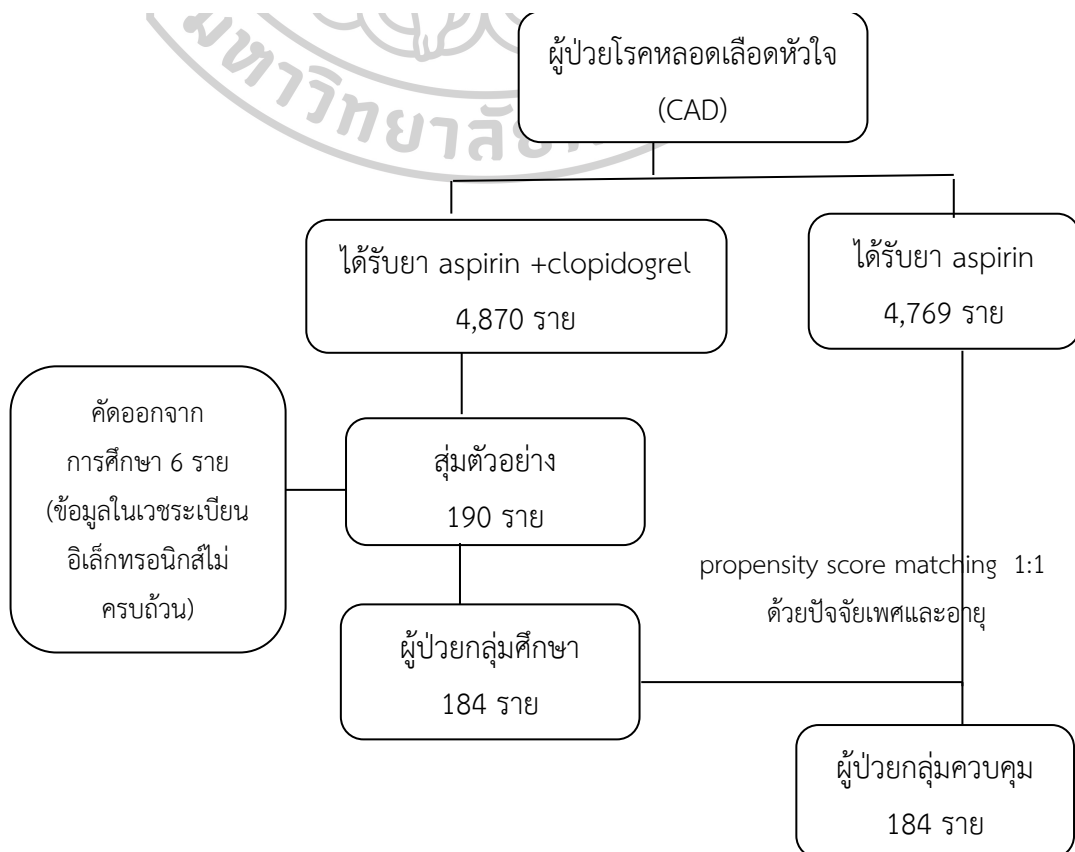


บทที่ 4

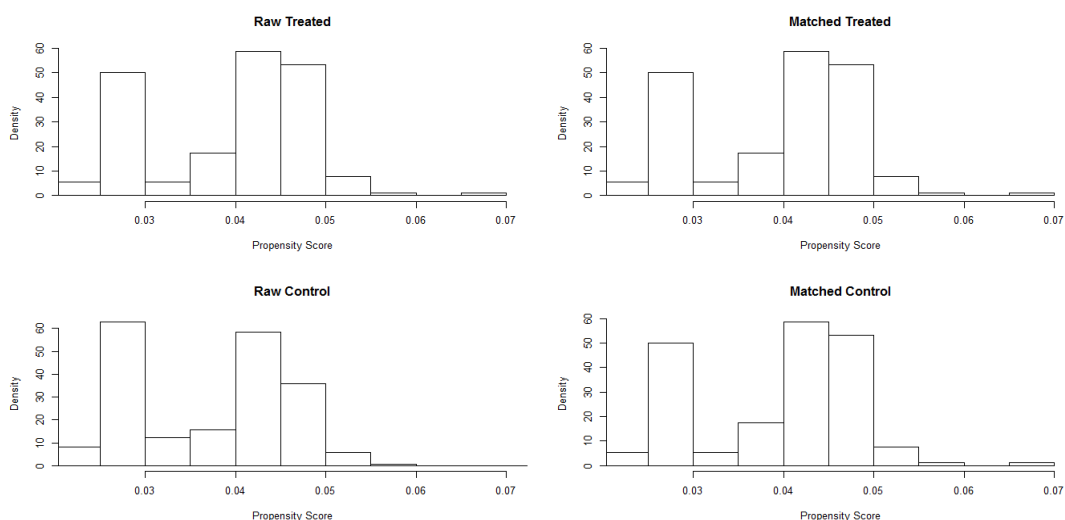
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษาพบว่าระหว่างปี พ.ศ.2554 ถึง 2558 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ทั้งหมด 9,639 ราย โดยเป็นผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel 4,870 ราย ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว จำนวน 4,769 ราย ดำเนินการสุ่มตัวอย่างจากกลุ่มศึกษาจำนวน 190 ราย เพื่อทำการสืบค้นข้อมูลปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ทั้งนี้สามารถเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยได้ 184 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา 6 ราย เนื่องจากข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ไม่สมบูรณ์ และทำการจับคู่ (match) กับกลุ่มที่ได้รับยา aspirin โดยใช้หลักการคะแนนความโน้มเอียง (propensity score matching) ด้วยปัจจัยเพศและอายุของผู้ป่วย ด้วยอัตราส่วนจำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นอัตรา 1:1 เพื่อให้ลักษณะพื้นฐาน (baseline characteristics) ที่สำคัญของกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกันมากที่สุด รวมทั้งสิ้น 368 ราย (กลุ่มศึกษา 184 รายและกลุ่มควบคุม 184 ราย) รายละเอียดการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา แสดงดังแผนภูมิที่ 1 และค่าคะแนนความโน้มเอียงก่อนและหลังการจับคู่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม แสดงดังแผนภูมิที่ 2

แผนภูมิที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา



แผนภูมิที่ 2 ค่าคะแนนความโน้มเอียง (propensity score) ก่อนและหลังการจับคู่ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)



ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งหมด 368 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 184 ราย ข้อมูลทั่วไปพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 69.02 และอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 70.5 ปี ซึ่งมีลักษณะแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 1.00 และ 0.994 ตามลำดับ)

ประวัติการมีโรคร่วมในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีโรคร่วม 1 โรค ร้อยละ 19.02 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 17.39, ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีโรคร่วม 2 โรค ร้อยละ 42.94 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 44.02 และผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีโรคร่วม 3 โรค ร้อยละ 38.04 กลุ่มควบคุม 38.59 สถิติการรักษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีสถิติประกันสุขภาพถ้วนหน้า ร้อยละ 11.41 กลุ่มควบคุม 15.22, สถิติกองทุนประกันสังคม กลุ่มศึกษา ร้อยละ 1.63 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 2.72, สถิติการข้าราชการ กลุ่มศึกษา ร้อยละ 80.89 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 71.19 และสถิติข้าราชการ กลุ่มศึกษา ร้อยละ 5.98 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 10.87 โดยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.920 และ 0.153 ตามลำดับ) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย แสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)

ข้อมูลผู้ป่วย	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	P- value
เพศ			
ชาย	127 (69.02)	127 (69.02)	1.000 ^a
หญิง	57 (30.98)	57 (30.98)	
อายุ (ปี)			
< 60	38 (20.65)	37 (20.11)	0.999 ^a
60-69	46 (25.00)	46 (25.00)	
70-79	49 (26.63)	49 (26.63)	
80-89	42 (22.83)	42 (22.83)	
≥ 90	9 (4.89)	10 (5.43)	
อายุเฉลี่ย (mean ± SD)	70.5±13.14	70.5±14.36	0.994 ^b
โรคร่วมในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (DM, HT, DLP)			
มีโรคร่วม 1 โรค	32 (17.39)	35 (19.02)	0.920 ^a
มีโรคร่วม 2 โรค	81 (44.02)	79 (42.94)	
มีโรคร่วม 3 โรค	71 (38.59)	70 (38.04)	
สิทธิการรักษา			
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	28 (15.22)	21 (11.41)	0.153 ^a
กองทุนประกันสังคม	5 (2.72)	3 (1.63)	
สวัสดิการข้าราชการ	131 (71.19)	149 (80.98)	
ชำระเงิน	20 (10.87)	11 (5.98)	

หมายเหตุ^a วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ chi square test

^b วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ unpaired t- test

การรายงานผลการศึกษแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

- 1.1 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin และการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
- 1.2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
- 1.3 ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (drug related problems; DRPs) ที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ส่วนที่ 2 การพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ส่วนที่ 1 อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

- 1.1 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin และการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงชนิดเดียว พบการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น 1 ราย (ร้อยละ 0.54) และในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 4.89) โดยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.034, odds ratio 9.41, (95%CI 1.74-174.46)) ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)

กลุ่มผู้ป่วย	เกิด UGIB ราย (ร้อยละ)	ไม่เกิด UGIB ราย (ร้อยละ)	OR (95% CI)	P-value
กลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (184 ราย)	9 (4.89)	175 (95.11)	9.41 (1.74-174.46)	0.034*
กลุ่มที่ได้รับยา aspirin (184 ราย)	1 (0.54)	183 (99.46)		

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ binary logistic regression

อาการแสดงและผลการผลการตรวจยืนยันด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม แสดงดังตารางที่ 9 และ 10 ตามลำดับ

ตารางที่ 9 อาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)

อาการแสดง	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Melena	1 (100)	4 (44.45)
Drop in Hemoglobin	0	2 (22.22)
Hematemesis	0	1 (11.11)
Coffee ground and melena	0	1 (11.11)
Stool occult blood positive	0	1 (11.11)
รวม	1 (100)	9 (100)

ตารางที่ 10 ผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)

ผลการตรวจยืนยันด้วย esogastroduodenoscopy	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Gastric ulcer	1 (100)	4 (44.45)
Duodenal ulcer	0	3 (33.33)
Esophagitis and gastritis	0	2 (22.22)
รวม	1 (100)	9 (100)

1.2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

การศึกษาในครั้งนี้ติดตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ทั้งหมด 9 ปัจจัย ได้แก่ 1) อายุ, 2) ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือแผลในกระเพาะอาหาร, 3) การติดเชื้อ *H. pylori*, 4) ระยะเวลาการได้รับยาต้านเกล็ดเลือด, การได้รับยาที่มีผลเพิ่มความเสี่ยง ได้แก่ 5) ยาในกลุ่ม NSAIDs, 6) ยาในกลุ่ม corticosteroids, 7) ยา warfarin และการได้รับยาที่มีผลลดความเสี่ยง ได้แก่ 8) ยาในกลุ่ม PPIs, 9) ยาในกลุ่ม H₂RAs สำหรับการรายงานผลปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น แบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้

1.2.1 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

1.2.2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี univariate binary logistic regression

1.2.3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี multivariate binary logistic regression

1.2.1 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

ผลการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงด้านอายุ, ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือแผลในกระเพาะอาหาร, ระยะเวลาการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดนานกว่า 1 ปี, ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นประจำ, ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids เป็นประจำและเป็นครั้งคราว และการได้รับยาในกลุ่ม H₂RAs ของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.999, 0.053, 0.257, 0.174, 1.000, 0.121 และ 0.371 ตามลำดับ)

ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว มีจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นครั้งคราว และการได้รับยา warfarin มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.003 และ 0.010 ตามลำดับ)

ส่วนประวัติการได้รับยาในกลุ่ม PPIs พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.000)

สำหรับปัจจัยด้านประวัติการติดเชื้อ *H. pylori* ไม่สามารถเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนได้ เนื่องจากตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาล ไม่ได้มีข้อกำหนดให้มีการตรวจก่อนเริ่มใช้ยาต้านเกล็ดเลือด

ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น แสดงดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา)

ปัจจัย	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	P- value
อายุมากกว่า 60 ปี	146 (79.35)	147 (79.89)	0.999 ^a
ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร	13 (7.06)	5 (2.71)	0.053 ^c
ระยะเวลาการได้รับยานานกว่า 1 ปี	148 (80.43)	139 (75.54)	0.257 ^a
การได้รับยากลุ่ม NSAIDs เป็นประจำ	7 (3.80)	2 (1.08)	0.174 ^c
การได้รับยากลุ่ม NSAIDs เป็นครั้งคราว	28 (15.21)	11 (5.97)	0.003 ^a
การได้รับยากลุ่ม Steroid เป็นประจำ	1 (0.54)	0 (0)	1.000 ^c
การได้รับยากลุ่ม Steroid เป็นครั้งคราว	6 (3.26)	1 (0.54)	0.121 ^c
การได้รับยา Warfarin	10 (5.43)	1 (0.54)	0.010 ^c
ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม PPIs	56 (30.43)	138 (75)	0.000 ^a
ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม H ₂ RA	1 (0.54)	4 (2.57)	0.371 ^c

หมายเหตุ^a วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ chi square test

^c วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ fisher-exact probability test

1.2.2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี

univariate binary logistic regression

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น โดยใช้ binary logistic regression แบบ univariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การได้รับยา clopidogrel (p-value 0.034, OR 9.41 (95%CI 1.74-174.46)) และประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือแผลในกระเพาะอาหาร (p-value 0.002, OR 9.79 (95%CI 1.96-39.31))

ปัจจัยการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids เป็นประจำ, การได้รับยา warfarin และยาในกลุ่ม H₂RAs มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี univariate binary logistic regression

Factors	Coefficient	Odds ratio	95%CI	P-value
Clopidogrel	2.242	9.41	1.74-174.46	0.034*
Age	-0.003	0.99	0.95-1.04	0.886
Duration	0.000	0.99	0.99-1.00	0.517
History of GIB/PUD	2.282	9.79	1.96-39.31	0.002*
Occasional NSAIDs use	1.343	3.83	0.79-14.46	0.059
Occasional steroids use	1.874	6.51	0.32-44.13	0.097
PPIs use	1.308	3.69	0.91-24.73	0.101

1.2.3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี

multivariate binary logistic regression

จากผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น โดยใช้ binary logistic regression แบบ univariate analysis พบว่ามีเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จึงนำข้อมูลมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ซึ่งวิธีการนำตัวแปรเข้าไปทำนายในสมการที่ใช้บ่อยมี 4 วิธี ได้แก่ 1) enter method หรือ select all independent variables 2) forward method 3) backward method 4) stepwise

method สำหรับการศึกษาเนื่องจากมีเพียงตัวแปรประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือแผลในกระเพาะอาหารที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และอีกหลายปัจจัยที่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากเพียงพอ ในการวิเคราะห์ข้อมูล จึงมีความจำเป็นในการเลือกวิธีการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค select all independent variables⁽⁶⁸⁾ โดยนำตัวแปรต้นที่มีความสัมพันธ์ทั้งหมด ทั้งแบบที่มีและไม่มี นัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์แบบ univariate analysis ทุกตัวแปรเข้าในสมการ ซึ่งเหมาะ สำหรับการศึกษที่มีการทบทวนมาแล้วว่าตัวแปรอิสระทุกตัวที่ศึกษามีอิทธิพลต่อตัวแปรตาม และ โดยทั่วไปวิธีการนี้สามารถใช้ได้ในกรณีการวิเคราะห์ผลที่มีลักษณะ ดังต่อไปนี้ 1) ความไม่สมดุลของ ขนาดตัวอย่าง (unbalanced sample size) 2) อิทธิพลของข้อมูลสูญหาย (influence of missing data) 3) มีความแปรปรวนในกลุ่มและระหว่างกลุ่มตัวอย่างสูงมาก (extremely large within group variation, relative to between group variation) และ 4) ตัวแปรอิสระมีอิทธิพลร่วมกัน ในการส่งผลต่อตัวแปรตาม (presence of interaction)⁽⁶⁹⁾ ซึ่งการศึกษานี้พบว่ามีตัวแปรอิสระมี อิทธิพลร่วมกัน เช่น อายุมีผลต่อการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs และประวัติการเกิด GI bleeding ที่ มากขึ้น⁽⁷⁰⁾

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น โดยใช้ binary logistic regression แบบ multivariate analysis ด้วยการนำปัจจัยที่สามารถวิเคราะห์ผลทางสถิติ ได้จาก univariate analysis ทุกปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาการได้รับยา, ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ในทางเดินอาหารหรือแผลในกระเพาะอาหาร, ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids เป็นครั้งคราว และการได้รับยาในกลุ่ม PPIs พบว่าปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออก ทางเดินอาหารส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดิน อาหารหรือแผลในกระเพาะอาหาร (p-value 0.000, OR 9.79 (95%CI 5.91-334.14)) และการ ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs (p-value 0.014, OR 3.83 (95%CI 1.30-50.15)) ข้อมูลแสดงดังตารางที่

ตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยวิธี multivariate binary logistic regression

Factors	Coefficient	OR	95%CI	P-Value
Clopidogrel	3.590	9.41	3.69-960.85	0.006*
Duration	0.000	0.99	0.99-1.00	0.698
Hx of GIB/PUD	3.730	9.79	5.91-334.14	0.000*
Occasional NSAIDs use	2.170	3.83	1.30-50.15	0.014*
Occasional steroids use	3.784	6.51	0.56-2885.57	0.075
PPIs use	-0.370	3.69	0.11-5.46	0.690

1.3 ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (drug related problems; DRPs) ที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

การศึกษานี้ทำการบันทึกปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ร่วมด้วย โดยจำแนกประเภทปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา (Drug related problem; DRPs) ตามแนวทางของ Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) 7.0 แบ่งออกเป็น 2 ประเด็นหลัก ได้แก่ ลักษณะของปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (problems) และสาเหตุของแนวโน้มการเกิดปัญหาจากการใช้ยา (causes)

1.3.1 ลักษณะของปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (problems) ที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิด

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel พบทั้งหมด 218 ครั้ง เป็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพการรักษาทั้งหมด ปัญหาที่พบมากที่สุด ได้แก่

- 1) ระยะเวลาการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ไม่เหมาะสม ร้อยละ 63.76 การศึกษานี้พบการบันทึกระยะเวลาที่เหมาะสมของการใช้ยาในเวชระเบียนเพียง 4 ราย เป็นการระบุแผนการหยุดยาเมื่อครบ 1 ปีในการนัดครั้งถัดไป แต่เมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษายังได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันอยู่ และเมื่อประเมินจากข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดพบผู้ป่วยถึงร้อยละ 75.54 ที่มีการได้รับยานานกว่า 1 ปี

- 2) การเลือกใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษา ร้อยละ 35.33 มี 2 ประเด็น ได้แก่
- 2.1) มีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาป้องกัน แต่ไม่ได้รับยา 34 ราย (ร้อยละ 18.48) โดยเป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัย 1 ข้อ ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ 33 ราย อีก 1 รายเป็นผู้ป่วยสูงอายุที่มีการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมด้วย และได้รับยาป้องกันที่ไม่ใช่ยาในกลุ่ม PPIs ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม H₂RAs 3 ราย (ร้อยละ 1.63)
- 2.2) มีการสั่งใช้ยาป้องกันในรายที่ไม่มีข้อบ่งชี้ 28 ราย (ร้อยละ 15.22) โดยเป็นการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่ม PPIs กับยา clopidogrel ทำให้เกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้
- 3) ปัญหาการได้รับยาที่มีผลเพิ่มความเสี่ยง ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs และ corticosteroids ร้อยละ 6.42 รายละเอียดข้อมูล แสดงดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา	รายละเอียด	จำนวน ครั้ง (ร้อยละ)
1. การได้รับยาที่มีผลเพิ่มความเสี่ยง	การได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids	14 (6.42)
2. ระยะเวลาการได้รับยา dual antiplatelet ไม่เหมาะสม	ระยะเวลาการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel นานเกินไป (มากกว่า 1 ปี)	139 (63.76)
3. การได้รับยาป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ไม่เหมาะสม	3.1 ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในรายที่มีข้อบ่งชี้	37 (16.97)
	3.2 ได้รับยาในกลุ่ม PPIs โดยไม่มีข้อบ่งชี้	28 (12.85)

1.3.2 สาเหตุของแนวโน้มการเกิดปัญหาจากการใช้ยา (causes) เมื่อพิจารณาตามสาเหตุของแนวโน้มการเกิดปัญหาจากการใช้ยาพบว่าส่วนใหญ่เกิดจากระยะเวลาการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันที่นานกว่าคำแนะนำตามแนวทางการรักษา ร้อยละ 63.76 ส่วนที่เหลือเป็นปัญหาการเลือกใช้ยา ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 15



ตารางที่ 15 สาเหตุของแนวโน้มการเกิดปัญหาจากการใช้ยาที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

หมวดหมู่หลัก (primary domains)	รายละเอียด	จำนวน ครั้ง (ร้อยละ)
1. การเลือกใช้ยา (drug selection)	1.1 ไม่มีการใช้ยาที่จำเป็นต้องใช้เพื่อเสริมฤทธิ์หรือ ป้องกันผลข้างเคียงจากยา (synergistic/preventive drug required and not given) ได้แก่ ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในรายที่มีข้อบ่งชี้	34 (15.60)
	1.2 ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับยาดังกล่าว (no indication for drug) ได้รับยาในกลุ่ม PPIs โดยไม่มีข้อบ่งชี้	28 (12.85)
	1.3 เลือกใช้ยาไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษา (inappropriate drug according to guidelines/formulary) ได้แก่ ได้รับยาในกลุ่ม H ₂ RAs แทน PPIs	3 (1.37)
	1.4 เลือกใช้ยาไม่เหมาะสม (inappropriate drug : within guidelines but otherwise contra- indicated) ได้แก่ การได้รับยาในกลุ่มที่เพิ่ม ความเสี่ยงของการเกิด UGIB	14 (6.42)
2. ระยะเวลาการรักษา (treatment duration)	ระยะเวลาการรักษาสั้นหรือนานเกินไป (duration of treatment too short/long) ได้แก่ ได้รับยา DAPT นานเกินระยะเวลา 1 ปี	139 (63.76)
รวม		218

ส่วนที่ 2 การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจาก การได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ขั้นตอนการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ ประกอบด้วย 6 ขั้นตอน ได้แก่ 1) การทบทวนวรรณกรรมเพื่อนำมาใช้เป็นกรอบแนวคิดในการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ 2) การกำหนดหัวข้อประเด็นปัญหาและข้อมูลที่สำคัญ ที่ต้องระบุในแนวทางเวชปฏิบัติฯ 3) การกำหนดทีมร่วมสร้างแนวปฏิบัติฯ 4) การจัดทำร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ 5) การตรวจสอบคุณภาพของแนวทางเวชปฏิบัติฯ 6) การสรุปแนวทางปฏิบัติฯ ผลการดำเนินการ มีรายละเอียด ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การทบทวนวรรณกรรมเพื่อนำมาใช้เป็นกรอบแนวคิดในการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ ผลการทบทวนหลักการสร้างแนวทางปฏิบัติ ของ WHO, Council of Europe, NHMCR และ NICE สามารถสรุปขั้นตอนการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ ได้ 6 ขั้นตอนหลัก ดังนี้

1. การกำหนดหัวเรื่อง (topic selection)
2. การกำหนดขอบเขตของแนวทางปฏิบัติ (scoping the practice guideline)
3. การกำหนดทีมร่วมสร้างแนวทางปฏิบัติ (forming of the guideline development group)
4. การร่างแนวทางปฏิบัติ ประกอบด้วย ขั้นตอนการสร้างคำถามหลักสำหรับทบทวนวรรณกรรม (formulation of the key questions), การสืบค้นข้อมูลเชิงประจักษ์ (search evidence or systematic search), การประเมินคุณค่าของข้อมูล (appraising of research) และการเขียนคำแนะนำ (developing recommendation)
5. การทบทวนความถูกต้องของแนวทางปฏิบัติโดยผู้เชี่ยวชาญ (consultation and review)
6. การสรุปแนวทางปฏิบัติก่อนนำไปเผยแพร่และนำไปปฏิบัติจริง (writing of summary versions, dissemination and implementation)

สำหรับการศึกษานี้ได้กำหนดหัวเรื่องของการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ไว้แล้ว ดังนั้นขั้นตอนพัฒนาจึงเริ่มตั้งแต่ขั้นตอนการกำหนดขอบเขตของแนวทางปฏิบัติ เป็นต้นไป

ขั้นตอนที่ 2 การกำหนดหัวข้อ ประเด็นปัญหาและข้อมูลที่สำคัญ ที่ต้องระบุในแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยการนำผลการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น และแนวโน้มการเกิดปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่ได้จากการศึกษาเชิงปริมาณ ในส่วนที่ 1 นำมาสรุปประเด็นหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ ในครั้งนี้เป็นการเน้นการดำเนินการของเภสัชกรเพื่อป้องกันการเกิด

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จึงได้ใช้กรอบแนวคิดของ PCNE version 7.0 ในส่วนของการแก้ไขปัญหา (interventions) มากำหนดบทบาทของเภสัชกร ประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วน ดังนี้วิธี

1.1) ประเด็นด้านการสั่งจ่ายยา (prescriber) เภสัชกรควรมีบทบาทในการให้ข้อมูลแก่แพทย์เพื่อส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล ในประเด็น ดังนี้

- การประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
- การประเมินระยะเวลาที่เหมาะสมของการได้รับยาต้านเกล็ดเลือด
- การประเมินความเหมาะสมของการได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
- การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
- การติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

1.2) ประเด็นด้านผู้ป่วย (patients) เภสัชกรควรมีบทบาทในการให้คำแนะนำผู้ป่วยในประเด็น ดังนี้

- ข้อมูลเกี่ยวกับยาต้านเกล็ดเลือดและยาสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
- ข้อมูลเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
- ความสำคัญของการให้ความร่วมมือในการใช้ยา

1.3) ประเด็นด้านผลิตภัณฑ์ยา (drugs) เภสัชกรควรมีบทบาทในการให้คำแนะนำการเลือกรูปแบบยาและวิธีการบริหารยาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย ในประเด็น ดังนี้

- ข้อมูลการบริหารยาต้านเกล็ดเลือดและยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยเทคนิคพิเศษ

1.4) ประเด็นอื่นๆ (others) เภสัชกรควรมีบทบาทเภสัชกรควรมีการสร้างระบบการบันทึกข้อมูลเพื่อใช้สำหรับประกอบการประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยา การติดตามและรายงานการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาติดตามเพื่อการใช้ยา ในประเด็น ดังนี้

- การบันทึกข้อมูลเพื่อประเมินความเหมาะสมการสั่งใช้และติดตามการใช้ยา
- ระบบป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- ระบบการรายงานข้อมูลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ขั้นตอนที่ 3 การกำหนดทีมร่วมสร้างแนวปฏิบัติ โดยการแต่งตั้งผู้เชี่ยวชาญและผู้มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด 5 ท่าน ได้แก่ แพทย์ประจำบ้านและ

เภสัชกร (ภาคผนวก ฉ) และดำเนินการจัดการประชุมระดมสมองเพื่อสอบถามความคิดเห็นเกี่ยวกับประเด็นหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ ผลจากการประชุมระดมสมอง สรุปเห็นควรให้มีประเด็นตามที่คุณวิจัยได้นำเสนอ และได้เสนอประเด็นที่ควรเพิ่มเติม ดังนี้

- ข้อมูลรายการยาและรูปแบบยา aspirin, clopidogrel และยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ที่มีในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- ระบบการแจ้งเตือนเพื่อพิจารณาการหยุด dual antiplatelet therapy ทุก 1 ปี
- ความครอบคลุมรายการยาและเงื่อนไขการสั่งใช้ยาตามสิทธิการรักษาของยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists และ proton pump inhibitors (insurance coverage)

ขั้นตอนที่ 4 การจัดทำร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ โดยในขั้นตอนนี้ประกอบด้วยขั้นตอนย่อย ได้แก่ การสร้างคำถามหลักสำหรับทบทวนวรรณกรรม การสืบค้นหลักฐานวิชาการเชิงประจักษ์ การจัดระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานวิชาการเชิงประจักษ์และจัดทำคำแนะนำ (recommendation) ในการดูแลผู้ป่วย

ขั้นตอนที่ 5 การตรวจสอบคุณภาพของร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ โดยการประยุกต์ใช้หลักการหาค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา โดยเชิญผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด จำนวน 3 ท่าน (ภาคผนวก ข) ตรวจสอบคุณภาพของร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ ทำการรวบรวมความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิโดยใช้หลักการเทคนิคเดลฟาย (Delphi technique) การประเมินความตรงของเนื้อหาโดยใช้แบบสอบถาม และประยุกต์ใช้หลักการหาค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ความสอดคล้องโดยคำนวณค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา รายข้อ (ICVI) และสรุปข้อเสนอแนะเพิ่มเติมโดยผู้เชี่ยวชาญ ผลการวิเคราะห์ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา รายข้อของร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ เท่ากับ 1.0 ในทุกประเด็นที่ประเมิน นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญได้เสนอแนะเพิ่มในส่วนรายละเอียดที่นอกเหนือจากประเด็นหลัก เช่น ให้มีการระบุสถานพยาบาลที่นำแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ มาปฏิบัติ, การบันทึกวันที่ผู้ป่วยได้รับการทำหัตถการ PCI หรือ CABG สำหรับช่วยในการพิจารณาระยะเวลาการได้รับยา dual antiplatelet ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย และการบันทึกความเหมาะสมของการได้รับหรือไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ของผู้ป่วย เป็นต้น รายละเอียด แสดงดังตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหารายชื่อของแนวทางเกสรชปฏิบัติฯ และข้อเสนอแนะเพิ่มเติมโดยผู้เชี่ยวชาญ

ประเด็น	ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ [#]			ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา (ICVI)	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
	(1)	(2)	(3)		
ส่วนที่ 1 บทนำ					
1.1. วัตถุประสงค์ของแนวทางเกสรชปฏิบัติฯ	4	4	4	1.0	(2) ควรพิจารณาเพิ่มเติมข้อความที่ระบุถึงการเป็นแนวทางในการนำไปใช้เฉพาะในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตามที่ได้กล่าวไว้ในบทนำ เพื่อให้เกิดความชัดเจนของการจัดทำแนวทางดังกล่าวให้มากยิ่งขึ้น
1.2. ขอบเขตเนื้อหาของแนวทางเกสรชปฏิบัติฯ	4	4	4	1.0	—
1.3. ระดับของหลักฐาน	4	3	4	1.0	(1) แก้ไขข้อความที่พิมพ์ไม่ถูกต้อง (2) พิจารณาแก้ไขข้อความ (ตามเอกสารที่แนบกลับ) ไม่แน่ใจว่าระดับของหลักฐานในระดับที่ 1 ควรพิจารณาถึงหลักฐานทางวิชาการที่มีจากการศึกษาในหน่วยงานอื่นๆ ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศหรือไม่ แม้ผู้ดำเนินโครงการพิจารณาว่าเป็นแนวทางการใช้ที่จะนำไปใช้ในเฉพาะโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า อย่างไรก็ตามข้อมูลทางวิชาการจากหน่วยงานอื่นอาจช่วยให้การพิจารณาคำแนะนำมีความชัดเจนและน้ำหนักมากยิ่งขึ้นได้

ประเด็น	ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ [#]			ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา (ICVI)	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
	(1)	(2)	(3)		
ส่วนที่ 2 บทบาทของเภสัชกร					
1. บทบาทเภสัชกรในการให้ข้อมูลเพื่อส่งเสริมการใช้อย่างสมเหตุผล (prescriber)					
1.1 การทบทวนความสอดคล้องของการสั่งจ่าย					
1) การประเมินปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	4	4	4	1.0	--
2) ระยะเวลาการได้รับยา dual antiplatelet therapy	4	3	4	1.0	(2) ควรพิจารณาเพิ่มประเด็นของการดำเนินการของเภสัชกร โดยควรระบุให้เภสัชกรมีการบันทึกการวันที่ผู้ป่วยได้รับการทำ PCI (index date) และมีการทบทวนทุกครั้งในการติดตามและรับยา เพื่อให้สามารถติดตามได้ว่าผู้ป่วยได้รับยา DAPT อย่างต่อเนื่องตลอดช่วงระยะเวลาที่ควรได้รับ และจะได้แจ้งเตือนแพทย์ผู้รักษาเพื่อพิจารณาหยุดยาหรือวางแผนการหยุดยาเมื่อครบตามกำหนดของช่วงเวลาการให้ DAPT
3) การใช้ยาในกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	4	3	4	1.0	(2) ควรพิจารณาเพิ่มประเด็นของการดำเนินการของเภสัชกร โดยควรระบุให้มีการแจ้งเตือนและบันทึกช่วยจำเพื่อช่วยในการติดตามผู้ป่วย กรณีที่ได้รับยา DAPT ร่วมกับ PPIs (เนื่องจาก PPIs อาจลดฤทธิ์ของยา DAPT) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด complication (เช่น stent thrombosis) จาก

ประเด็น	ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ [#]			ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา (ICVI)	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
	(1)	(2)	(3)		
					PCI สูง (เช่น ใส่ขดลวดหลายเส้น มีรอยโรคมาก เป็นเบาหวาน ฯลฯ) เพื่อจะได้วางแผนในการป้องกันและรักษากรณีผู้ป่วยเกิด complication ดังกล่าวได้ (เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาประเด็น risk vs. benefit) ไม่แน่ใจว่าควรมีประเด็นของยา PPIs ที่เหมาะสม หรือแนะนำให้ใช้เป็นแนวทางหลักหรือไม่ อาจพิจารณาทบทวนข้อมูลและปรับปรุงแนวทางอีกครั้งถ้าจำเป็น
4) การประเมินความร่วมมือในการใช้ยา และการประเมินความสามารถในการบริหารยาของผู้ป่วย	4	3	4	1.0	(2) ควรพิจารณาเพิ่มประเด็นของการดำเนินการของเภสัชกร ในการติดตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการเกิดภาวะเลือดออก โดยเฉพาะปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้ เช่น ขนาดยา ยาร่วม การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร แอลกอฮอล์และบุหรี่ เป็นต้น
1.2 การติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	4	4	4	1.0	--
2. บทบาทเภสัชกรด้านการให้คำแนะนำผู้ป่วย (patient)					
2.1 ข้อมูลเกี่ยวกับยา - ชื่อและขนาดยา - ข้อบ่งใช้	4	3	4	1.0	(1) แก้ไขข้อความ “ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ” เป็น “ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ” แก้ไขข้อความ “acute ST เป็น “STEMI” (2) อาจพิจารณาปรับข้อความในส่วนข้อบ่งใช้ให้มีความสอดคล้องกับการใช้ยา

ประเด็น	ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ [#]			ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา (ICVI)	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
	(1)	(2)	(3)		
<ul style="list-style-type: none"> - อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ - การปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น - การเก็บรักษายา 					<p>DAPT ตามหลักฐานทางวิชาการให้มากขึ้น คือ “เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำบอลูนและ/หรือการใส่ขดลวด และป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหัวใจขาดเลือด”</p> <p>พิจารณาตรวจทานตาราง “ระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน” อีกครั้งว่าเป็นไปตามคำแนะนำของแนวทางการรักษาที่ใช้ในปัจจุบันหรือไม่ แต่หากอ้างอิงตามแนวทางของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าก็ให้ยึดตามนั้น</p> <p>(3) ประเด็นอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม PPIs อาจเพิ่มร้อยละในการเกิดแต่ละอาการหรืออาจจะเพิ่มเติมว่าเกิดใน PPIs ตัวไหนบ่อย เพราะเป็น ADR ที่พบน้อยแต่ค่อนข้างรุนแรง</p> <p>อาจเพิ่มเติมในส่วนของการรับประทานยาในกลุ่ม PPIs ว่าควรรับประทานก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาที และรับประทานวันละกี่ครั้ง เพราะข้อมูลส่วนนี้เป็นข้อมูลที่เป็นแนวทางในการอธิบายผู้ป่วย</p>
<p>2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรค</p> <ul style="list-style-type: none"> - การเกิดโรค - ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค - อาการและอาการแสดง 	4	4	4	1.0	<p>(1) แก้ไขข้อความ “การผ่าตัดใส่ขดหลอดเลือดหัวใจ” เป็น “การขยายหลอดเลือดด้วยบอลูนและใส่ขดหลอดเลือดหัวใจ”</p>

ประเด็น	ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ [#]			ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา (ICVI)	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
	(1)	(2)	(3)		
- แนวทางการรักษา					
2.3 ความสำคัญของการให้ความร่วมมือในการใช้ยา และการติดตามความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย	4	3	4	1.0	(2) อาจพิจารณาปรับข้อความให้สอดคล้องตามที่แนะนำไว้ในข้อ 2.1 เนื่องจากการใช้ DAPT ภายหลังจากการทำ PCI โดยเฉพาะการทำร่วมกับการใส่ขดลวดมีความสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดตรงตำแหน่งที่ทำ (stent thrombosis) เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมักมีอาการที่รุนแรง (เกือบร้อยละ 100 กลับมาเป็น STEMI) และเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง (ประมาณร้อยละ 40-60 เสียชีวิต)
3. บทบาทเภสัชกรในการใช้ผลิตภัณฑ์ยา (drugs)					
3.1 แนวทางการบริหารยาทางสายยางให้อาหาร	4	4	4	1.0	(3) ยา aspirin กรณียาทางสายยาง ถ้า รพ. ไม่มีรูปแบบยาแบบ dispersible จะมีแนวทางการให้ยา aspirin อย่างไร
4. บทบาทเภสัชกรต่อระบบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง (others)					
4.1 การบันทึกข้อมูลเพื่อประเมินความเหมาะสมการสั่งใช้และติดตามการใช้ยา	4	4	4	1.0	(2) พิจารณาทบทวนการเพิ่มข้อมูลที่ควรบันทึกไว้ดังที่แนะนำในข้อก่อนหน้า
4.2 ระบบป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์	4	4	4	1.0	(3) อาจมีระบบตรวจสอบหรือบันทึกข้อมูลเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยา PPIs ว่าได้รับหรือไม่ ถ้าไม่ได้รับเพราะอะไร ถ้าแพทย์มีการสั่งหยุดยาตัวใดตัวหนึ่งก่อนครบ 1 ปี จะสามารถตรวจสอบสาเหตุได้หรือไม่

ประเด็น	ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ [#]			ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา (ICVI)	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
	(1)	(2)	(3)		
4.3 ระบบการรายงานข้อมูล การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	4	4	4	1.0	(3) ไม่แน่ใจว่าอาการ bleeding ที่เกิดขึ้นเป็น ADR type A หากผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้รับต่อจะสามารถให้ได้หรือไม่ อาการที่เกิดขึ้นเกิดจากการไม่ได้รับการ prophylaxis ที่ดีหรือไม่ อาจจะมีแนวทางที่เก็บอุบัติการณ์ส่ง อย. แต่อาจจะไม่ได้ออกบัตรแพทย์ให้ผู้ป่วยในกรณีจำเป็นต้องได้รับยาต่อ เช่นคนไข้มีข้อบ่งชี้จำเป็นต้องได้รับยา warfarin รับประทานแล้วเกิดเกิด bleeding มา แต่ก็ยังคงได้รับยาต่อไป อาจจะออกบัตรแพทย์เมื่อมีความจำเป็นว่าต้องการห้ามให้จริงๆ

หมายเหตุ[#] (1) หมายถึง อายุรแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด

(2) หมายถึง อาจารย์เภสัชกรผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด

(3) หมายถึง เภสัชกรโรงพยาบาลที่ปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

ขั้นตอนที่ 6 นำข้อเสนอแนะเพิ่มเติมจากผู้เชี่ยวชาญในขั้นตอนที่ 5 มาปรับปรุงเนื้อหาและจัดทำเป็นแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel สำหรับใช้ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า รายละเอียดดั่งภาคผนวก ซ



บทที่ 5

สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางอาหารส่วนต้น และการพัฒนาแนวทางทางเภสัชปฏิบัติสำหรับการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline characteristic) ได้แก่ เพศ, อายุ, โรคร่วมในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงสิทธิการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel (กลุ่มศึกษา) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงชนิดเดียว (กลุ่มควบคุม) มีลักษณะแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึง ร้อยละ 4.89 (odds ratio 9.41) เมื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจส่งผลต่ออุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมด้านการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel และยาในกลุ่ม PPIs อาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น การศึกษาพบว่าความชุกของประชากรที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ดังนี้ คนไทยมีการทำงานบกพร่องของยีน CYP2C19 ร้อยละ 9.2 (ค่าเฉลี่ยของการพบการทำงานบกพร่องของยีน CYP2C19 ในกลุ่มชาวเอเชีย-ประมาณร้อยละ 11-23) สำหรับชาวยุโรปและอเมริกัน (Caucasian) พบการทำงานบกพร่องของยีน CYP2C19 ร้อยละ 2-5⁽²⁷⁾ ดังนั้นจากข้อมูลข้างต้น กลุ่มผู้ป่วยชาวไทยและชาวเอเชียน่าจะมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงยา clopidogrel ไปอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (active metabolite) ได้น้อยกว่าชาวยุโรปและอเมริกัน ส่งผลทำให้ยา clopidogrel ถูกเปลี่ยนแปลงในรูปออกฤทธิ์ได้น้อยลง ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จำแนกตามกลุ่มชาติพันธุ์ที่มีโอกาสพบการทำงานบกพร่องของยีน CYP2C19 ใกล้เคียงกัน ดังนี้

- 1) การเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมคล้ายคลึงกับชาวไทย ผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวเอเชียซึ่งมีลักษณะทางพันธุกรรมคล้ายคลึงกับผู้ป่วยชาวไทย 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ Ng FH และคณะ⁽¹⁶⁾ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวฮ่องกง และ

การศึกษาของ Huang KW และคณะ⁽²⁸⁾ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวไต้หวัน พบว่ารายงานการเกิด UGIB ของ Ng FH และคณะ เท่ากับ ร้อยละ 4 ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิด UGIB ต่ำกว่าการศึกษานี้ เมื่อพิจารณาในรายละเอียดของลักษณะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา พบความแตกต่างกันดังนี้ กล่าวคือในการศึกษาของ Ng FH และคณะ ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 66.9 ปี (การศึกษาในกลุ่มศึกษาอายุ 70.5 ปี) และได้รับยาในกลุ่ม corticosteroid ร้อยละ 0.4 (การศึกษานี้กลุ่มศึกษาได้รับ 0.54) เมื่อพิจารณาปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงพบความแตกต่างสำคัญ ได้แก่ การได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs โดยการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs รวมสูงถึงร้อยละ 7.05 แต่การศึกษาของ Ng FH และคณะ เท่ากับ ร้อยละ 0.3 ทำให้สามารถอนุมานได้ว่า การได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญในการเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด UGIB ในผู้ป่วยของการศึกษาในครั้งนี้ และเมื่อพิจารณาปัจจัยที่มีผลลดความเสี่ยง โดยการได้รับยาในกลุ่มต้านการลั้งกรด พบว่ากลุ่มตัวอย่างในการศึกษาของ Ng FH และคณะ ได้รับยาในกลุ่มต้านการลั้งกรดรวมด้วยเพียงร้อยละ 50.7 (การศึกษานี้กลุ่มศึกษาได้รับร้อยละ 77.57) สำหรับปัจจัยอื่นการได้รับยา warfarin ของผู้ป่วยไม่มีรายงาน

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษา Huang KW และคณะ รายงานการเกิด UGIB สูงถึงร้อยละ 12.5 ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์สูงกว่าการศึกษานี้ และเมื่อพิจารณาในรายละเอียดของลักษณะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา พบความแตกต่างกันดังนี้ กล่าวคือ ในการศึกษาของ Huang KW และคณะ กลุ่มผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 75 ปี, ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ร้อยละ 22.3, ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs ร้อยละ 9.5, การได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids ร้อยละ 13.4, การได้รับยาในกลุ่ม warfarin ร้อยละ 2.2 ซึ่งที่สูงกว่าการศึกษานี้ทั้งสิ้น รวมถึงมีประวัติการได้รับยาต้านการลั้งกรดรวมด้วยเพียงร้อยละ 30.8 นอกจากนี้ยังนับรวมผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดระหว่างนอนโรงพยาบาลรวมด้วย ซึ่งภาวะวิกฤตของผู้ป่วยอาจส่งผลให้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงกว่าการศึกษานี้ได้

2) การเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแตกต่างกับชาวไทย

จากการศึกษาของ Allli O และคณะ⁽²⁰⁾ ที่ติดตามอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ในกลุ่มผู้ป่วยผิวขาวชาวอเมริกัน พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ร้อยละ 2.7 และเมื่อพิจารณาลักษณะประชากรและปัจจัยที่มีผลเพิ่มและลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น พบว่าอายุเฉลี่ยมีความใกล้เคียงกัน คือ เท่ากับ 70.5 และ 70.9 ปี แต่มีผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ร้อยละ 17.85 ซึ่งสูงกว่าการศึกษานี้ และมีผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มต้านการลั้งกรดรวมด้วยเพียงร้อยละ 34.52 ซึ่งน้อยกว่า

การศึกษานี้ โดยไม่มีการรายงานข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids และ warfarin ของผู้ป่วย ซึ่งหากพิจารณาจากปัจจัยทางด้านพันธุกรรม (โอกาสการพบการทำงานบกพร่องของยีน CYP2C19) การศึกษานี้ที่ดำเนินการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยควรพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นต่ำกว่าการศึกษาของ Alli O และคณะที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยชาวอเมริกัน

ข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในแต่ละการศึกษา แสดงดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในการศึกษาเชิงสังเกต

Study	Estimate prevalence of CYP2C19 poor metabolizer (%)	UGIB (%)	<i>H.pylori</i> infection	Mean age (year)	history GIB/PUD	NSAID use (%)	Steroid use (%)	Warfarin use (%)	PPIs/H ₂ RAs use
Alli O, et al. ⁽²⁰⁾	Caucasians 2-5	2.7	NA	70.9	17.85	NA	NA	NA	34.52
Ng FH, et al. ⁽¹⁶⁾		4	NA	66.9	11.9	0.3	0.4	NA	50.7
Huang KW, et al. ⁽²⁸⁾	Aisians 11-23	12.5	NA	75	22.3	9.5	13.4	2.2	30.8
วิทยานิพนธ์		4.89	NA	70.5	2.17	7.05	0.54	0.54	77.56

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวยุโรปและอเมริกาอีก 3 ฉบับ ได้แก่ Yusuf S และคณะ⁽⁶⁾, Diener HC และคณะ⁽⁸⁾, Connolly SJ และคณะ⁽¹¹⁾ ที่ทำการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกด้านประสิทธิภาพของการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel และได้มีการรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินส่วนต้น เท่ากับ ร้อยละ 1.3, 2.47 และ 1.1 ตามลำดับ ซึ่งการศึกษาทั้ง 3 ฉบับ มีการรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นต่ำกว่าการศึกษานี้ทั้งหมด ซึ่งไม่สอดคล้องกับปัจจัยด้านพันธุกรรมที่กล่าวข้างต้น กล่าวคือ การศึกษานี้

น่าจะพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นต่ำกว่าการศึกษาของ Yusuf S และคณะ⁽⁶⁾, Diener HC และคณะ⁽⁸⁾, Connolly SJ และคณะ⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษา RCT ทั้ง 3 ฉบับนั้นไม่มีการรายงานข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น พบว่าการศึกษานี้ และ การศึกษาของ Ng FH และคณะ⁽¹⁶⁾ รวมถึงการศึกษา Huang KW และคณะ ไม่ปรากฏข้อมูลผลการตรวจการติดเชื้อ *H. pylori* ก่อนเริ่มใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ซึ่งมีรายงานการศึกษา รายงานว่าความชุกของผู้ที่มีภาวะติดเชื้อ *H. pylori* ในประเทศกำลังพัฒนาจะมีความชุกสูงกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว⁽⁷¹⁾ โดยประเทศกำลังพัฒนาพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 80 ในขณะที่ประเทศซึ่งพัฒนาแล้วพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 40⁽⁷²⁾ และประเทศในเอเชียมีความชุกสูงกว่าในยุโรปและอเมริกา⁽⁷³⁾ สำหรับประเทศไทย ฮองกงและไต้หวัน รายงานความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* ร้อยละ 57, 58.4 และ 54.5 ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษาในประเทศไทยยังรายงานว่าการติดเชื้อ *H. Pylori* เป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ UGIB⁽⁷⁴⁾

สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ ปัจจัยด้านพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel อื่นๆ เช่น ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน carboxylesterase1 (CES1), paroxonase1 (PON1)⁽⁷⁵⁾ ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ดังนั้นการศึกษานี้จึงไม่ได้อภิปรายในส่วนดังกล่าว

อาการแสดงของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ส่วนใหญ่พบอาการถ่ายดำ (melena) ร้อยละ 44.45 และผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่พบแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) ร้อยละ 44.45 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ng FH⁽¹⁶⁾ และ Alli O และคณะ⁽²⁰⁾ ที่รายงานว่าอาการถ่ายดำเป็นอาการนำและผลการตรวจส่องกล้องพบแผลในกระเพาะอาหารเป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

จากการอภิปรายข้อมูลข้างต้น พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ในการศึกษาครั้งนี้ที่ติดตามกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า มีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูง โดยปัจจัยที่คาดว่ามีส่วนต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ การได้รับยาใน

กลุ่มด้านการหลังกรด, ยาในกลุ่ม NSAIDs และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม รวมถึงมีความเป็นไปได้ว่า การติดเชื้อ *H. Pylori* อาจเป็นปัจจัยส่งเสริมสำคัญปัจจัยหนึ่ง

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ผลการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าการได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา aspirin มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นอย่างชัดเจน โดยมีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียวประมาณ 10 เท่า (p-value 0.034, OR 9.41, (95%CI 1.74-174.46)) และเมื่อพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องด้วยการวิเคราะห์ univariate binary logistic regression พบว่าปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือแผลในกระเพาะอาหารมีผลเพิ่มความเสี่ยงประมาณ 10 เท่า (p-value 0.002, OR 9.79, (95%CI 1.96-39.31)) โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น 9 ราย มีผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร จำนวน 2 ราย ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นๆ^(16, 20) ที่รายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงประมาณ 4-5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องด้วยการวิเคราะห์ multivariate binary logistic regression พบว่าปัจจัยด้านการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นครั้งคราวพบว่าเพิ่มความเสี่ยงประมาณ 4 เท่า (p-value 0.014, OR 3.83, (95%CI 1.30-50.15)) โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น 9 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมด้วย จำนวน 2 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยผลสอดคล้องกับการศึกษาส่วนใหญ่^(14, 20, 21) ที่รายงานว่า การได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นประมาณ 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยด้านอายุ ด้วยวิธี univariate binary logistic regression พบว่า ปัจจัยด้านอายุไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาส่วนใหญ่^(13, 16, 17, 20, 28) ที่รายงานว่า อายุเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น สาเหตุอาจเนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ อายุประมาณ ร้อยละ 80 ซึ่งเป็นผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) ทำให้ไม่มีความแตกต่างภายในกลุ่มผู้ป่วยด้วยตนเอง โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น 9 ราย มีผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 8 ราย

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยด้านระยะเวลาการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ด้วยวิธี univariate binary logistic regression พบว่า ปัจจัยด้านระยะเวลาการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยง ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาที่รายงานส่วนใหญ่ซึ่งรายงานว่า การได้รับยาในระยะเวลาที่นานขึ้นอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้น^(20, 47) ความแตกต่างนี้น่าจะเกิดจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ ร้อยละ 75.54 ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel นานกว่า 1 ปี โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นทั้ง 9 ราย ได้รับยานานกว่า 1 ปีทั้งหมด ทำให้ไม่มีความแตกต่างภายในกลุ่มผู้ป่วยด้วยกันเอง และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในประเทศไทยของนุชรินทร์ คงสิน และคณะ⁽⁵⁶⁾ พบว่าการศึกษาของนุชรินทร์ คงสิน และคณะ มีผู้ป่วยได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel นานกว่า 1 ปี เพียงร้อยละ 17.57

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยด้านการได้รับยาในกลุ่ม PPIs ด้วยวิธี univariate binary logistic regression ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยด้านการได้รับยาในกลุ่ม PPIs ไม่มีผลช่วยลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น 9 ราย ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ซึ่งเหมาะสมตามคำแนะนำ 7 ราย อีก 2 รายเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงแต่ไม่ได้รับยาในกลุ่มต้านการหลั่งกรด ซึ่งการศึกษานี้ให้ผลเหมือนกับการศึกษาของ Alli O และคณะ⁽²⁰⁾ แต่แตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ^(16, 28, 47) ที่รายงานผลว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs มีการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน เนื่องจากยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย นอกจากนี้อาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงอยู่แล้ว รวมถึงประเด็นเรื่องข้อมูลที่ชัดเจนของประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของผู้ป่วยก่อนได้รับยาต้านเกล็ดเลือดอีกด้วย

ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ปัจจัยการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids เป็นประจำ, การได้รับยา warfarin และยาในกลุ่ม H₂RA มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ จึงไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน

โดยสรุปการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ชัดเจน ได้แก่ ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนในการศึกษานี้ ได้แก่ ปัจจัยด้านอายุ, ระยะเวลาการได้รับยา, การได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids, warfarin, PPIs และ H₂RA

นอกเหนือจากนี้ยังมีประเด็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่มีแนวโน้มอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่เภสัชกรสามารถมีบทบาทดำเนินการป้องกันหรือแก้ไขได้

ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (drug related problems; DRPs) ที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ปัญหาเกี่ยวกับยาที่มีแนวโน้มอาจทำให้เกิดปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในการศึกษาพบทั้งหมด 218 ครั้ง เป็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพการรักษาทั้งหมด ปัญหาที่พบมากที่สุด ได้แก่

- 1) ระยะเวลาการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ไม่เหมาะสม ซึ่งจากแนวทางการรักษาแนะนำกรณีที่ต้องการให้ผู้ป่วยได้รับยานานกว่าระยะเวลาที่แนะนำ (1 ปี) ควรมีการพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์จากการได้รับยาด้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกันก่อน ดังนั้นระยะเวลาการได้รับยาที่เหมาะสมของผู้ป่วย จึงเป็นประเด็นที่สำคัญที่ต้องมีการทบทวน สำหรับสาเหตุของระยะเวลาการได้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจเกิดจากขาดระบบบันทึกผลการประเมินความเหมาะสมของการได้รับยา clopidogrel ของผู้ป่วยที่ชัดเจน ส่งผลให้ยายังมีการถูกสั่งใช้อย่างต่อเนื่อง
- 2) การเลือกใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษา ร้อยละ 35.33 ซึ่งพบน้อยกว่าการศึกษาของ Morneau KM และคณะ⁽⁵⁷⁾ ซึ่งรายงานว่าการเลือกใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่เหมาะสมตามแนวทางการรักษา ร้อยละ 52.4 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Jensen BE และคณะ⁽⁵⁸⁾ พบว่ามีการไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ร้อยละ 49.4 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยเฉพาะประเด็นการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่ม PPIs กับยา clopidogrel ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาและการเลือกใช้ยาในกลุ่ม PPIs ได้ ดังนั้นควรมีระบบการบันทึกความเหมาะสมของการได้รับหรือไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ของผู้ป่วยร่วมด้วย
- 3) ปัญหาการได้รับยาที่มีผลเพิ่มความเสี่ยง ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs และ corticosteroids ซึ่งจากแนวทางการรักษาแนะนำว่าการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids และ warfarin เป็นปัจจัยที่สำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น สำหรับสาเหตุที่พบในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยได้รับการตรวจรักษาจากแพทย์เฉพาะทางหลายคลินิก และอาจเกิดจากโรงพยาบาลไม่มีการกำหนดแนวทางการสั่งใช้ยาที่ชัดเจน และขาดการทบทวนประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยก่อนสั่งใช้ยา ทำให้แพทย์ขาดข้อมูลเรื่องปัจจัยเสี่ยงสำคัญเรื่องการได้รับยากลุ่มที่เพิ่มความเสี่ยง เช่น การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs นอกจากนี้ยังขาดการบันทึกประวัติการซื้อยาชุดแก้ปวด ยาสมุนไพรหรือยาลูกกลอนที่มัก

พบว่าการผสมยาในกลุ่ม steroids ร่วมด้วย ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่ได้จากการออกเย็บบ้านโดยเภสัชกร^(54, 55)

สำหรับประเด็นเรื่องการไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่งหรือเรื่องความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เป็นปัญหาสำคัญที่ไม่พบการบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยเช่นเดียวกัน ซึ่งจากการศึกษาปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหลายฉบับ พบว่าเป็นปัญหาที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ นอกจากนี้ผลจากการทบทวนเวชระเบียนแสดงให้เห็นว่าการประเมินผู้ป่วยโดยเภสัชกรยังไม่ครอบคลุม ในด้านการประเมินการเลือกใช้รูปแบบยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยและการประเมินปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวผู้ป่วยที่ทำให้ไม่สามารถบริหารยาได้ตามที่แพทย์สั่งได้ ซึ่งล้วนมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

จากข้อมูลอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น รวมทั้งลักษณะของปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่พบจากการศึกษานี้ สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลสร้างแนวทางปฏิบัติของเภสัชกร เพื่อใช้สำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่เหมาะสมกับกลุ่มผู้ป่วยใน รพ.พระมงกุฎเกล้าได้

การพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

การจัดทำแนวทางเภสัชปฏิบัติ ในการศึกษานี้ เป็นการนำข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ และข้อมูลเชิงปริมาณจากอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง รวมถึงปัญหาที่มีแนวโน้มเกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่เกิดขึ้นจริง นำมากำหนดเป็นประเด็น หัวข้อและเนื้อหาที่ควรมีในร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติ ทำให้ร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติ ได้รับการยอมรับจากผู้เชี่ยวชาญ โดยพิจารณาได้จากการตรวจสอบคุณภาพที่ไม่มีประเด็นใดที่ควรตัดออก และค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหา (ICVI) อยู่ในเกณฑ์สูงในทุกหัวข้อ การปรับปรุงแก้ไขมีเพียงประเด็นเพิ่มเติมเพื่อเพิ่มความสมบูรณ์ในเนื้อหา แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ ยังไม่ได้มีการนำไปปฏิบัติและยังไม่ถูกประเมินผลการใช้จริงในกลุ่มผู้ป่วย ทำให้สามารถสรุปได้เพียงว่าวิธีการในการจัดทำแนวทางเภสัชปฏิบัติ โดยการใช้เทคนิควิธีการเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูลแบบการวิจัย (research) ร่วมกับการวิเคราะห์ปัญหาการใช้ยาและนำมาเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการจัดทำร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติ โดยอ้างอิงบทบาทของเภสัชกรตามแนวทางการแก้ไขปัญหาของการใช้ยาของ Pharmaceutical care network Europe (PCNE) ทำให้มีแนวโน้มที่จะได้รับการยอมรับจากผู้เชี่ยวชาญสูง แสดงให้เห็นว่าหลักการในการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติที่น่าจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับกลุ่มผู้ป่วยอื่นๆ ได้

สรุปผลการศึกษา

1. ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว ประมาณ 10 เท่า
2. ปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ส่วนใหญ่เป็นปัจจัยที่สามารถป้องกันได้ โดยการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มยาต้านเกล็ดเลือด เช่น ประวัติการได้รับยาร่วมกับยาที่เพิ่มความเสี่ยง และการประเมินผู้ป่วยระหว่างได้รับยา เช่น ระยะเวลาที่เหมาะสมของการได้รับยา สำหรับปัจจัยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ เช่น อายุและประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น หากมีการทบทวนประวัติที่ครอบคลุม จะสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นอย่างเหมาะสมเหมาะสม
3. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นบางปัจจัย เช่น การได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids, warfarin ไม่สามารถแปรผลได้ชัดเจนว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เนื่องจากจำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ผลทางสถิติ
4. จากข้อมูลอุบัติการณ์ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องและลักษณะของปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ได้จากการศึกษานี้ สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปสร้างแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel สำหรับเภสัชกรเพื่อใช้ในการวางแผนการประเมินและดูแลผู้ป่วย ซึ่งเป็นข้อมูลอ้างอิงจากหลักฐานทางวิชาการ ทำให้เกิดมาตรฐานในการปฏิบัติงานของเภสัชกร ช่วยลดความหลากหลายของการปฏิบัติที่เป็นผลจากความแตกต่างส่วนบุคคล ลดความเสี่ยงของความผิดพลาดทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยและเกิดประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยา

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากเวชระเบียนมีความไม่สมบูรณ์ของข้อมูลปัจจัยเสี่ยงบางปัจจัยที่อาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เนื่องจากการบันทึกข้อมูลที่ไม่ครบถ้วน โดยเฉพาะปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ประวัติการดื่มสุรา, การสูบบุหรี่, การได้รับยาจากแหล่งอื่น, ประวัติการเข้ารับการรักษาพยาบาลด้วยภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในสถานพยาบาล แห่งอื่นรวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยาทั้งยาต้านเกล็ดเลือดและยาในกลุ่ม PPIs นอกจากนี้

ยังไม่สามารถวิเคราะห์ปัจจัยด้านการติดเชื้อ *H. pylori* ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญปัจจัยหนึ่งที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เนื่องจากไม่มีการกำหนดเป็นแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลในการตรวจก่อนเริ่มใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ดังนั้นจึงควรมีการเสนอแนะให้มีการระบุในแนวทางการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ให้ควรมีการตรวจการติดเชื้อ *H. pylori* ก่อนเริ่มใช้ยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

2. จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับปัจจัยเสี่ยงบางปัจจัยไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ binary logistic regression เนื่องจากการศึกษานี้ใช้วิธี propensity score matching ในสัดส่วน 1:1 ทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างจำกัด ค่าสถิติ odds ratio ที่ได้จึงมีค่า 95% CI ค่อนข้างกว้าง (1.74-174.46) ซึ่งแสดงถึงค่าความแม่นยำ (precision) ที่น้อย ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการจับคู่กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในสัดส่วนที่มากขึ้น เช่น 1:2 หรือ 1:4 เพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่เพียงพอที่จะทำให้มีความแม่นยำของผลการศึกษามากขึ้น
3. ควรมีการศึกษาในรูปแบบ prospective cohort study เพิ่มเติมเพื่อศึกษาปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงให้ครอบคลุม เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาทั้งยาต้านเกล็ดเลือดและยาในกลุ่ม PPIs ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
4. ควรมีการศึกษาเชิงคุณภาพกับกลุ่มผู้สั่งใช้ยา เพื่อทำความเข้าใจเหตุผลและปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกใช้ยาและทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัญหาด้านความปลอดภัยในการใช้ยา ได้แก่ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่ม PPIs และยา clopidogrel ซึ่งอาจมีผลต่อปัญหาในการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมสำหรับการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นของผู้ป่วย
5. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อศึกษาผลของการนำแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ไปใช้กับผู้ป่วยและประเมินผลของการใช้แนวทางเภสัชปฏิบัติฯ ทั้งในด้านกระบวนการและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย

รายการอ้างอิง

1. สำนักโรคไม่ติดต่อ, กระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราการตายด้วย 2 โรค (หลอดเลือดหัวใจ/อุบัติเหตุทางถนน)ต่อประชากรแสนคน จำแนกเป็นรายเขตสุขภาพ กทม.และภาพรวมของประเทศ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2558. [cited 2559 15 พฤษภาคม].
2. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):e354-471.
3. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):529-55.
4. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):2354-94.
5. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 23.
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-

- segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2411-20.
 8. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.
 9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
 10. 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. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.
 11. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78.
 12. Henriksen PA, Palmer K, Boon NA. Management of upper gastrointestinal haemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. *QJM*. 2008 Apr;101(4):261-7.
 13. Nikolsky E, Mehran R, Stone GW. Gastrointestinal bleeding in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009 Sep 7;104(5 Suppl):22C-9C.
 14. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):1108-15.
 15. 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. *BMJ*. 2006 Oct 7;333(7571):726.
 16. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion*. 2008;77(3-

- 4):173-7.
17. Cuschieri JR, Drawz P, Falck-Ytter Y, Wong RC. Risk factors for acute gastrointestinal bleeding following myocardial infarction in veteran patients who are prescribed clopidogrel. *J Dig Dis*. 2014 Apr;15(4):195-201.
 18. Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):e655-8.
 19. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez 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. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1731-8.
 20. Alli O, Smith C, Hoffman M, Amanullah S, Katz P, Amanullah AM. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Clin Gastroenterol*. 2011 May-Jun;45(5):410-4.
 21. Kawai T, Sugimoto H, Fukuzawa M, Kusano C, Gotoda T, Moriyasu F. Upper gastrointestinal complications induced by anti-platelet agents. *Clin J Gastroenterol*. 2013 Aug;6(4):264-8.
 22. 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. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):233-41.
 23. Cea Soriano L, Rodriguez LA. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding in a Cohort of New Users of Low-Dose ASA for Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes. *Front Pharmacol*. 2010;1:126.
 24. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Nov;16(11):1945-53.
 25. 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. *Hepatogastroenterology*. 2009 Nov-Dec;56(96):1665-9.
 26. 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. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 7;56(24):2051-66.
27. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006 Aug;21(4):286-90.
 28. Huang KW, Luo JC, Leu HB, Huang CC, Hou MC, Chen TS, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chin Med Assoc.* 2013 Jan;76(1):9-14.
 29. Iamworanirum C PP, Kuanprasert S, Thongsawat S, Chitapararux T, Leerapun A, Kijdamrongthum P. Gastrointestinal complications from antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Thai J Gastroenterol.* 2014;15(3):140-5.
 30. Field MJ and Lohr KN, editors. *Clinical practice guidelines : Directions for a new program* 1990.
 31. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999 Feb 20;318(7182):527-30.
 32. สำนักพัฒนาระบบบริการสุขภาพ, กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ. แนวทางปฏิบัติที่ดีเรื่อง การบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรค. 2551.
 33. Thomudtha A, Thomudtha P. Evaluation system to prevent adverse drug reaction from allopurinol in patients with chronic disease. *Journal of Health Science.* 2014;23(5):850-9.
 34. Aksornwong S, Chaobavorn N, Pitakburapa P. Outcomes of pharmacist-managed in cancer patients receiving capecitabine. *Thai Journal of Hospital Pharmacy.* 2011;21(3):213-9.
 35. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage:

- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Oct;47(10):a1-46.
36. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar;107(3):345-60; quiz 61.
37. Schmassmann A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998 Mar 30;104(3A):43S-51S; discussion 79S-80S.
38. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder M, Romio S, Schuemie MJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*. 2014 Oct;147(4):784-92 e9; quiz e13-4.
39. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):1002-44.
40. Huang DY, Eisert WG. CHANCE trial: early short-term dual antiplatelet treatment for stroke prevention. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3623-4.
41. Hillis LD, Lange RA. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 May 21;360(21):2237-40.
42. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2890-907.
43. Lanás A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding

- and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1633-41.
44. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
 45. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):235-42.
 46. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005 May 15;95(10):1218-22.
 47. Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Intern Med*. 2009;48(19):1725-30.
 48. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Apr;16(4):779-86.
 49. Uantyai N, Phromintikul A, Chinwong S, Niwatananun K. Clinical outcomes of Thai patients with acute coronary syndrome receiving clopidogrel concomitant with omeprazole. *NARESUAN PHAYAO JOURNAL*. 2014;7(3):212-25.
 50. Jantharuechai S UV, Cheawchanwattana A, Wongvipaporn C. Risk of cardiovascular adverse events in Thai patients with concomitant use of clopidogrel and omeprazole *IJPS*. 2016;11(suppl):207-17.
 51. Pharmaceutical care network Europe. PCNE classification for drug related problems V7.0.2016 [cited 2017 Jan 5]: Available from:
http://www.pcne.org/upload/files/152_PCNE_classification_V7-0.pdf.
 52. Abraham R. Drug related problems and reactive pharmacist interventions for inpatients receiving cardiovascular drugs. *IJBMS*. 2014;3(2):42-8.
 53. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ.2559; 2559.
 54. Rachaniyom S, Saramunee K. Family pharmacist's management of drug related problems for chronic diseases at patient's in home, Kranuan district health

- network. *The Journal of Pharmacy Practice*. 2016;8(1):169-81.
55. Papapae B, Sangasri S, Tonjarn T, Puwasitbenjapa A, Chanawirat R, Prametto O. Causes of patient's medication problems in home care visits by pharmacists in Wapipathum district, Maha Sarakham province. *Thai Pharm Health Sci J*. 2013;8(4):148-54.
 56. Kongsin N, Sappawittayakul K. Rational drug use of clopidogrel The southern college network journal of nursing and public health. 2014;1(2):17-24.
 57. Morneau KM, Reaves AB, Martin JB, Oliphant CS. Analysis of gastrointestinal prophylaxis in patients receiving dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Manag Care Pharm*. 2014 Feb;20(2):187-93.
 58. Jensen BE, Hansen JM, Junker AB, Lassen JF, Jensen SE, Muckadell OB. High prevalence of ulcer bleeding risk factors in dual antiplatelet-treated patients after percutaneous coronary intervention. *Dan Med J*. 2015;62(6):1-5.
 59. World Health Organization: WHO handbook for guideline development; 2010.
 60. Council of Europe: Developing a methodology for drawing up guideline on best medical practice: Ministers of the Council of Europe; 2001.
 61. NHMRC: A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines: National health and medical research council; 1998.
 62. NICE: The guideline manual: National institute for health and clinical excellence; 2007.
 63. Turner T, Misso M, Harris C, Green S. Development of evidence-based clinical practice guidelines (CPGs): comparing approaches. *Implement Sci*. 2008;3:45.
 64. Gerstman BB. *Basic biostatistics : statistics for public health practice*. Massachusetts: Jones and Bartlett; 2008.
 65. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. *Multivariate data analysis*. Seventh ed. New Jersey: Pearson Education, Inc.; 2010.
 66. Randolph JJ, Falbe K, Manuel AK, Balloun JL. A Step-by-Step Guide to Propensity Score Matching in R. *Practical Assessment, Research & Evaluation*. 2014;19(18):1-6.
 67. Polit DF, Beck CT. The content validity index: are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations. *Res Nurs Health*. 2006 Oct;29(5):489-97.
 68. นางลักขณ์ วิรัชชัย. การวิเคราะห์สหสัมพันธ์และการวิเคราะห์การถดถอย. กรุงเทพมหานคร: โรง

พิมพ์มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมมาธิราช; 2553.

69. Lo SK, Li IT, Tsou TS, See L. Non-significant in univariate but significant in multivariate analysis: a discussion with examples. *Chinese Medical Journal*. 1995;18(2):95-101.
70. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018 Feb;9(1):143-50.
71. Perez-Perez GI, RD, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2004;9(Suppl 1):1-6.
72. Deankanob W, Chomvarin C, Hahnvajanawon C, Intapan PM, Wongwajana S, Mairiang P, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of Helicobacter pylori in dyspeptic patients and volunteer blood donors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37:958-65.
73. Hooi JK LW, Ng WK, Suen MM. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-9.
74. Suchartlikitwong S, Lapumnuaypol K, PPerknimitr R, Werawatganon D. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding and Helicobacter pylori infection: review of 3,488 Thai patients. *Asian Biomedicine*. 2015;9(1):87-93.
75. Nakkam N, Kanjanawart S, Tiamkao S, Tassaneeyakul W. Pharmacology and factors affecting the therapeutic efficacy of clopidogrel. *Srinagarind Med J*. 2014;29(1):71-80.
76. Kanjanakiritamrong J, Reanmongkol W, Pongwecharak J, Wanakamane U. Assessment of non-adherence, adverse drug reactions, and drug interactions in patients with cardiovascular disease admitted to medical wards at Songkhla hospital. *Songkla Med J*. 2005;23(4):229-40.
77. Chanatepaporn P, Soontornpas C. Pharmacist roles in patients with acute coronary syndrome. *IJPS*. 2006;2(2):54-65.
78. Homdee S. Pharmaceutical care for ischemic heart disease outpatients at Ratchaburi hospital: Chulalongkorn University; 2002.



ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย			
รหัส	เพศ	อายุ	
	น้ำหนัก	ส่วนสูง	BMI
แอลกอฮอล์	<input type="checkbox"/> ไม่ดื่ม	บุหรี่	<input type="checkbox"/> ไม่สูบ
	<input type="checkbox"/> ดื่ม...../วัน		<input type="checkbox"/> สูบ...../วัน
	<input type="checkbox"/> เลิกแล้ว.....ปี		<input type="checkbox"/> เลิกแล้ว.....ปี
ระยะเวลาการได้รับยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel			
วันที่เริ่มยา.....	วันที่หยุดยา / นอนรพ.....	รวมเวลา.....วัน/เดือน/ปี	
ขนาดยา Aspirin (mg)			
<input type="checkbox"/> 75	<input type="checkbox"/> 81	<input type="checkbox"/> 162	<input type="checkbox"/>
เหตุผลการได้รับยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel			
<input type="checkbox"/> NSTEMI-ACS	<input type="checkbox"/> STEMI	<input type="checkbox"/> SIHD	<input type="checkbox"/>
Intervention			
<input type="checkbox"/> PCI	<input type="checkbox"/> BMS	<input type="checkbox"/> CABG	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> DES		
การได้รับ Antisecretory drugs			
<input type="checkbox"/> ไม่ได้รับ	<input type="checkbox"/> ได้รับ (ระบุ Tradname)	<input type="checkbox"/> PPIs	
		<input type="checkbox"/> H2RA	
		<input type="checkbox"/>	
โรคร่วม			
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Chronic kidney disease	<input type="checkbox"/> Chronic Liver disease	<input type="checkbox"/>
ผลการตรวจ <i>H.Pylori</i>			
<input type="checkbox"/> CLO test	<input type="checkbox"/> Positive	<input type="checkbox"/> Serology	<input type="checkbox"/> Positive
	<input type="checkbox"/> Negative		<input type="checkbox"/> Negative
ประวัติการเกิดแผลในทางเดินอาหาร/ เลือดออกในทางเดินอาหาร			
<input type="checkbox"/> Dyspepsia วันที่	<input type="checkbox"/> Peptic or gastric ulcer วันที่	<input type="checkbox"/> GI bleeding วันที่	<input type="checkbox"/>
ยาอื่นๆ ที่ได้รับ			
<input type="checkbox"/> Traditional NSAIDs		<input type="checkbox"/> COX-II inhibitors	
<input type="checkbox"/> Steroids.....	<input type="checkbox"/> Warfarin	<input type="checkbox"/>	
ข้อมูลการนอนโรงพยาบาลด้วย UGIB			
อาการแสดง			
<input type="checkbox"/> Melena	<input type="checkbox"/> Coffee ground	<input type="checkbox"/> Hematemesis	<input type="checkbox"/>
ผลการตรวจ EGD			
<input type="checkbox"/> Gastric ulcer	<input type="checkbox"/> Duodenal ulcer	<input type="checkbox"/> Esophageal ulcer	<input type="checkbox"/>

ภาคผนวก ข

แบบลงความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

หัวข้อที่ควรมีใน "แนวทางเวชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล"

หัวข้อ	รายละเอียด	ความคิดเห็น	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
บทนำ (Introduction)	แนวทางการจัดระดับคำแนะนำ (Grading recommendation) ขอบเขต (Scope) วัตถุประสงค์ (Objective)	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
1. การสั่งใช้ยา (Prescriber)			
1.1 การให้ข้อมูลแก่แพทย์และการเสนอวิธีการแก้ไข (Provide information and Intervention purpose for prescriber)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ข้อบ่งใช้และประสิทธิภาพของยา (Indication and efficacy) ▪ ความปลอดภัยในการใช้ยา (Safety) ▪ ปัจจัยที่มีผลเพิ่มหรือลดความเสี่ยงการเกิด UGIB (Risk factor/Factors affecting) 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
1.2 การติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ติดตามระยะเวลาการใช้ยาที่เหมาะสม (Duration) ▪ ปัจจัยร่วมที่อาจมีผลต่อการเกิด UGIB ได้แก่ Drug interaction, food, Dietary supplement, disease ▪ อาการและอาการแสดงของการเกิด UGIB (Common signs and symptoms of UGIB) 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	

หัวข้อ	รายละเอียด	ความคิดเห็น	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
1.3 ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (Compliance)	<ul style="list-style-type: none"> การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
1.4 ความครอบคลุมตามสิทธิการรักษา (Insurance coverage)	<ul style="list-style-type: none"> รายการยาตามสิทธิการรักษาของยาโรงพยาบาลกลุ่ม P2Y12 receptor antagonists, PPIs 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
1.5 ระบบการแจ้งเตือนปัญหาจากการใช้ยาที่พบบ่อย (Specific alerts)	<ul style="list-style-type: none"> 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
2. ผู้ป่วย (Patient)			
2.1 การให้คำแนะนำ (Patient counseling)	<ul style="list-style-type: none"> ข้อมูลเกี่ยวกับยา การเก็บรักษา การหยุดยาในระยะก่อน - หลังทำหัตถการ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา อาหาร อาหารเสริม สมุนไพรและโรคร่วม การใช้ยาซ้ำซ้อน (polypharmacy) การสังเกตอาการและอาการแสดงของการเกิด UGIB ความสำคัญของการให้ความร่วมมือในการใช้ยา 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
2.2 การให้คำแนะนำโดยการเขียนแจ้งแก่ผู้ป่วย (Written)	<ul style="list-style-type: none"> ถ้ามี 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย	

หัวข้อ	รายละเอียด	ความคิดเห็น	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
information)		เหตุผล.....	
2.3 การส่งต่อผู้ป่วยพบแพทย์ (patient referred to prescriber)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ถ้ามี 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
2.4 ให้คำแนะนำแก่ญาติหรือ ผู้ดูแล (spoken to family member/caregiver)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ บทบาทการดูแลความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
3. ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยา (Drugs)			
3.1 การบริหารยาทางสายอาหาร (NG feeding)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ การให้คำแนะนำแก่ญาติผู้ป่วย ▪ การให้คำแนะนำแก่พยาบาล 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
3.2 การปรับเปลี่ยนยาที่มีชื่อ สามัญเดียวกัน (generic substitution drugs)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ การปรับการจ่ายยาผู้ป่วยตามสิทธิการรักษา 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
4. ข้อมูลอื่นๆ (Others)			
4.1 การรายงาน (ADR report)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย	

หัวข้อ	รายละเอียด	ความคิดเห็น	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
	สุขภาพ	<input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	
4.2 การบันทึกข้อมูล (Documentation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ระบบการบันทึกข้อมูล 	<input type="checkbox"/> เห็นด้วย <input type="checkbox"/> ไม่เห็นด้วย เหตุผล.....	



ภาคผนวก ค
แบบประเมินความตรงของเนื้อหาโดยผู้ทรงคุณวุฒิ
ร่างแนวทางเก็ชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
จากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

คำชี้แจง: กรุณาทำเครื่องหมายในช่องที่ตรงกับความคิดเห็นของท่าน

โดยความคิดเห็นต่อความตรงของเนื้อหาแบ่งระดับความเห็นเป็น 4 ระดับ ดังนี้

ระดับ 1 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติไม่สอดคล้องกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

ระดับ 2 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติมีความสอดคล้องบางส่วนกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง จำเป็นต้องได้รับการพิจารณาทบทวนและปรับปรุงอย่างมาก

ระดับ 3 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติค่อนข้างสอดคล้องกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง จำเป็นต้องได้รับการปรับปรุงเล็กน้อย

ระดับ 4 หมายถึง คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติสอดคล้องกับแนวคิด/ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

โดยระดับ 1 และ 2 หมายถึง ไม่สอดคล้อง , ระดับ 3 และ 4 หมายถึง มีความสอดคล้อง

หัวข้อ	ความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิ				
	ระดับ 1	ระดับ 2	ระดับ 3	ระดับ 4	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
บทนำ					
ระบาศติวิทยาของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel					
บทบาทของเก็ชกร					
ส่วนที่ 1 บทบาทเก็ชกรในการให้ข้อมูลเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล					
การประเมินปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น					
การทบทวนความสอดคล้องของการสั่งใช้					

หัวข้อ	ความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิ				
	ระดับ 1	ระดับ 2	ระดับ 3	ระดับ 4	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
ยา (medication reconciliation)					
การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาและการประเมินความสามารถในการบริหารยาของผู้ป่วย					
การติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น					
ส่วนที่ 2 บทบาทเภสัชกรด้านการให้คำแนะนำผู้ป่วย					
แนวทางการให้คำแนะนำผู้ป่วยรายใหม่และญาติหรือผู้ดูแล					
ส่วนที่ 3 บทบาทเภสัชกรในการใช้ผลิตภัณฑ์ยา					
แนวทางการบริหารยาทางสายยางให้อาหาร					
รูปแบบยาที่มีในโรงพยาบาลและการเก็บรักษา					
ส่วนที่ 4 บทบาทเภสัชกรต่อระบบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง					
ระบบการจัดการข้อมูลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา					
ระบบการบันทึกข้อมูล					
ระบบการเข้าถึงข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยเพื่อประกอบการพิจารณาการสั่งใช้ยา					
ระบบแจ้งเตือนปัญหา					

หัวข้อ	ความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิ				
	ระดับ 1	ระดับ 2	ระดับ 3	ระดับ 4	ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม
จากการใช้ยาที่พบบ่อย					
แนวทางการสั่งใช้ยาตาม สิทธิการรักษาของ โรงพยาบาล					



ภาคผนวก ง

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์



คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
 วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
 โทรศัพท์ 034 - 255800, 034 - 218770 โทรสาร 034 - 255801

แบบ จว.5/2552

เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

เอกสารรับรองเลขที่.....3 / 2559.....

ชื่อโครงการ อุตติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและ
 การพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา
 แอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล

เลขที่โครงการ/รหัส ID21 / 2559.....

ชื่อหัวหน้าโครงการ นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับ
 แนวปฏิบัติยาเฮลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์
 มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลงนาม

ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.ชนะเศรษฐี จิวาวิทยพัฒน์)

ลงนาม

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.จูไรรัตน์ นันทานิช)

วันที่รับรอง วัน.....03...../เดือน.....ตุลาคม...../ปี...2559....

วันที่หมดอายุ วัน.....02...../เดือน.....ตุลาคม...../ปี...2560....

ภาคผนวก จ

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

RI. 01_2555



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

317/5 ถนน ราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์: (662) 763-4297, (662) 763-4270 โทรสาร (662) 354-9011

www.irbirta.pmk.ac.th, www.amed.go.th/tamed/irbirta/ E-mail: irbirta@yahoo.com, irbirta@amed.go.th

ที่ IRBRTA150...../2560

8 กุมภาพันธ์ 2560

เรื่อง ขอชี้แจงการดำเนินการต่างๆ เกี่ยวกับโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรอง
เรียน นางสาว บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย

ตามที่ท่านได้ส่งโครงการวิจัยและเอกสารที่เกี่ยวข้องเพื่อพิจารณาระเบียบวิธีวิจัยและจริยธรรม ฉบับที่ 2 วันที่ 30 มกราคม 2560 (รหัส Q032H/59) เรื่อง “อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล” [Incidence and related factors for upper gastrointestinal bleeding and the development of pharmaceutical care practice guidelines for patients with aspirin and clopidogrel] นั้น คณะอนุกรรมการฯ ได้พิจารณารับรองโครงการวิจัย เมื่อวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2560 และมีระยะเวลาการรับรอง 1 ปี นับตั้งแต่วันที่ได้รับการรับรองโครงการวิจัย และความถี่ในการส่งรายงานความก้าวหน้าทุก 1 ปี (ควรส่งรายงานความก้าวหน้างานวิจัย ภายใน 1 เดือน ก่อนหมดอายุ เพื่อพิจารณาการรับรองต่อเนื่อง) คณะอนุกรรมการฯ ขอชี้แจงเกี่ยวกับการส่งรายงานต่างๆ มายังคณะอนุกรรมการฯ ดังนี้

- (1) แบบรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (Amendment) (RF 02_2555) เมื่อมีการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย ผู้วิจัยต้องส่งโครงการวิจัยที่มีการแก้ไขเพิ่มเติม เพื่อแจ้งให้คณะอนุกรรมการฯ พิจารณารับรองก่อนดำเนินการตามที่ได้แก้ไขเพิ่มเติม (ยกเว้นในกรณีที่มีการแก้ไขเพิ่มเติมนั้นกระทำเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร)
- (2) รายงานความก้าวหน้าของการวิจัย (Progress report) (RF 03_2555) ผู้วิจัยต้องส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย ตามระยะเวลาที่คณะอนุกรรมการฯ กำหนด และในกรณีที่การวิจัยยังไม่สิ้นสุด ผู้วิจัยต้องส่งจดหมายขอต่ออายุการรับรองโครงการวิจัย
- (3) รายงานสรุปผลการวิจัย(Final report) (RF 04_2555) และบทคัดย่อภาษาไทยและ/หรือภาษาอังกฤษ เมื่อการวิจัยสิ้นสุดแล้ว
- (4) รายงานการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัย (RF 05_2555) เมื่อมีการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรอง
- (5) รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (RF 06_2555 หรือ RF 07_2555) เมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ให้รายงานตามข้อกำหนดของ ICH GCP

หมายเหตุ สามารถ Download แบบรายงานต่างๆ ได้ที่ <http://www.irbirta.pmk.ac.th>

จึงเรียนมาเพื่อกรุณาทราบ

ขอแสดงความนับถือ

พันเอกหญิง 

(แสงแข ชำนาญวงกิจ)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

ภาคผนวก ฉ

เอกสารแต่งตั้งผู้เชี่ยวชาญและผู้มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ
เพื่อสอบถามความคิดเห็นเกี่ยวกับประเด็นหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเวชปฏิบัติ



ที่ ศธ ๖๘๑๔/ 0526

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๒๓ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๐

เรื่อง ขอเชิญประชุมเพื่อให้ข้อมูลสำหรับงานวิจัย

เรียน นพ.ปัทมธร ดั่งกงพานิช

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
๑. โครงร่างการวิจัย
 ๒. สรุปผลการศึกษาส่วนที่ ๑
 ๓. เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
 ๔. ตัวอย่างการพัฒนาแนวทางปฏิบัติ
 ๕. ร่างหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเวชปฏิบัติ

ด้วย น.ส.บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลิโดเกรล โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างการดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ โดยจะต้องมีการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาหัวข้อและเนื้อหาที่จำเป็นสำหรับการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วย เพื่อป้องกันและแก้ไขการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับโคลิโดเกรลที่เหมาะสมสำหรับการปฏิบัติงานของเภสัชกรในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าต่อไป

ในกรณีนี้ จึงใคร่ขอเรียนท่านซึ่งเป็นผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในด้านการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ เข้าร่วมประชุมในวันที่ ๑ มีนาคม ๒๕๖๐ เวลา ๑๓.๐๐ - ๑๖.๐๐ น. ณ ห้องประชุมกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา จักขอบพระคุณยิ่ง

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)

ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ(บัณฑิตศึกษา) ปฏิบัติราชการแทน
คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

งานบัณฑิตศึกษา สำนักงานคณบดีคณะเภสัชศาสตร์
โทร. ๐ ๘๙๙๑ ๘๕๒๕๐ โทรสาร ๐ ๓๔๒๕ ๕๘๐๑

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)



ที่ ศธ ๖๘๑๔/ 0528

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๒๓ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๐

เรื่อง ขอเชิญประชุมเพื่อให้ข้อมูลสำหรับงานวิจัย

เรียน พต.หญิง เขมจิตรา สนิทวงศ์ ณ อยุธยา

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
๑. โครงร่างการวิจัย
 ๒. สรุปผลการศึกษาส่วนที่ ๑
 ๓. เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
 ๔. ตัวอย่างการพัฒนาแนวทางปฏิบัติ
 ๕. ร่างหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ

ด้วย น.ส.บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างการดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติ โดยจะต้องมีการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาหัวข้อและเนื้อหาที่จำเป็นสำหรับการจัดทำแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วย เพื่อป้องกันและแก้ไขการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลที่เหมาะสมสำหรับการปฏิบัติงานของเภสัชกรในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าต่อไป

ในการนี้ จึงใคร่ขอเรียนท่านซึ่งเป็นผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในด้านการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ เข้าร่วมประชุมในวันที่ ๑ มีนาคม ๒๕๖๐ เวลา ๑๓.๐๐ - ๑๖.๐๐ น. ณ ห้องประชุมกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา จักขอบพระคุณยิ่ง

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)

ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ(บัณฑิตศึกษา) ปฏิบัติราชการแทน
คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

งานบัณฑิตศึกษา สำนักงานคณบดีคณะเภสัชศาสตร์
โทร. ๐ ๘๘๙๑ ๘๕๒๕๐ โทรสาร ๐ ๓๔๒๕ ๕๘๐๑

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)

ที่ ศธ ๖๘๑๔/ ๐๕๒๗



คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๒๗ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๐

เรื่อง ขอเชิญประชุมเพื่อให้ข้อมูลสำหรับงานวิจัย

เรียน รอ.หญิง ปานรดา นวลโสภากณ

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
๑. โครงร่างการวิจัย
 ๒. สรุปผลการศึกษาส่วนที่ ๑
 ๓. เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
 ๔. ตัวอย่างการพัฒนาแนวทางปฏิบัติ
 ๕. ร่างหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ

ด้วย น.ส.บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างการดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติ โดยจะต้องมีการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาหัวข้อและเนื้อหาที่จำเป็นสำหรับการจัดทำแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วย เพื่อป้องกันและแก้ไขการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลที่เหมาะสมสำหรับการปฏิบัติงานของเภสัชกรในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าต่อไป

ในการนี้ จึงใคร่ขอเรียนท่านซึ่งเป็นผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในด้านการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ เข้าร่วมประชุมในวันที่ ๑ มีนาคม ๒๕๖๐ เวลา ๑๓.๐๐ - ๑๖.๐๐ น. ณ ห้องประชุมกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา จักขอบพระคุณยิ่ง

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ(บัณฑิตศึกษา) ปฏิบัติราชการแทน
คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

งานบัณฑิตศึกษา สำนักงานคณบดีคณะเภสัชศาสตร์
โทร. ๐ ๘๔๔๑ ๘๕๒๕๐ โทรสาร ๐ ๓๔๒๕ ๕๘๐๑

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)



บันทึกข้อความ

ส่วนงาน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร โทร. ๒๔๒๕๒

ที่ ศธ ๖๘๑๔/ 0529 วันที่ ๑๓ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๐

เรื่อง ขอเชิญประชุมเพื่อให้ข้อมูลสำหรับงานวิจัย

เรียน อ.ภญ.ผศ.ดร.พรพลัย บุญเมือง

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
๑. โครงร่างการวิจัย
 ๒. สรุปผลการศึกษาส่วนที่ ๑
 ๓. เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
 ๔. ตัวอย่างการพัฒนาแนวทางปฏิบัติ
 ๕. ร่างหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ

ด้วย น.ส.บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง อุปติการณณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล โดยมี ภญ.ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างการดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติ โดยจะต้องมีการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาหัวข้อและเนื้อหาที่จำเป็นสำหรับการจัดทำแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วย เพื่อป้องกันและแก้ไขการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลที่เหมาะสมสำหรับการปฏิบัติงานของเภสัชกรในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าต่อไป

ในการนี้ จึงใคร่ขอเรียนท่านซึ่งเป็นผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในด้านการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ เข้าร่วมประชุมในวันที่ ๑ มีนาคม ๒๕๖๐ เวลา ๑๓.๐๐ - ๑๖.๐๐ น. ณ ห้องประชุมกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา จักขอบพระคุณยิ่ง

ดร. วรณีย์ บุญช่วยเหลือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วรณีย์ บุญช่วยเหลือ)

ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ(บัณฑิตศึกษา)

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)



บันทึกข้อความ

ส่วนงาน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร โทร. ๒๔๒๕๒

ที่ ศธ ๖๘๑๔/ 0530 วันที่ ๒๓ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๐

เรื่อง ขอเชิญประชุมเพื่อให้ข้อมูลสำหรับงานวิจัย

เรียน อ.ภญ.จุชาทิพย์ สุพรรณกลาง

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
๑. โครงร่างการวิจัย
 ๒. สรุปผลการศึกษาส่วนที่ ๑
 ๓. เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
 ๔. ตัวอย่างการพัฒนาแนวทางปฏิบัติ
 ๕. ร่างหัวข้อที่ควรมีในแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ

ด้วย น.ส.บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างการดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติ โดยจะต้องมีการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาหัวข้อและเนื้อหาที่จำเป็นสำหรับการจัดทำแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วย เพื่อป้องกันและแก้ไขการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลที่เหมาะสมสำหรับการปฏิบัติงานของเภสัชกรในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าต่อไป

ในการนี้ จึงใคร่ขอเรียนท่านซึ่งเป็นผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในด้านการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ เข้าร่วมประชุมในวันที่ ๑ มีนาคม ๒๕๖๐ เวลา ๑๓.๐๐ - ๑๖.๐๐ น. ณ ห้องประชุมกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา จักขอบพระคุณยิ่ง

(นางพ บุญช่วยเหลือ)

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ(บัณฑิตศึกษา)

ภาคผนวก ข

เอกสารแต่งตั้งผู้เชี่ยวชาญและผู้มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ
เพื่อตรวจสอบคุณภาพของร่างแนวทางเวชปฏิบัติ



ที่ ศธ ๖๘๑๔/ ว. 2493

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
พระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๑๑ ตุลาคม ๒๕๖๐

เรื่อง ขอแต่งตั้งบุคลากรในสังกัดเป็นผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เรียน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุรศรีประชารักษ์

ด้วย นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง “อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล” โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งงานวิจัยอยู่ในขั้นตอนการตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ในการนี้ คณะฯ พิจารณาแล้วเห็นว่า “นายแพทย์ณัฐ น้อมพรโณภาส” บุคลากรในสังกัดของท่านเป็นผู้มีความรู้ความสามารถและประสบการณ์เป็นอย่างสูง จึงขอแต่งตั้งเป็นผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและให้ข้อเสนอแนะต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางการปรับปรุงเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยต่อไป

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์ คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความอนุเคราะห์จากท่านด้วยดี จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)
ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

สำนักงานคณบดี
งานการจัดการศึกษา (คุณชลลดา อามาบุรักษ์)
โทรศัพท์ ๐๓๔-๒๕๓๙๑๐-๑๙ ต่อ ๒๔๒๕๒
มือถือ ๐๘๙-๙๑๘๕๒๕๐, ๐๘๙-๙๑๘๕๐๒๘
โทรสาร ๐๓๔-๒๕๕๘๐๑

ภาคผนวก ข (ต่อ)



ที่ ศร ๖๘๑๔/จ. 2494

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
พระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๑๑ ตุลาคม ๒๕๖๐

เรื่อง ขอความอนุเคราะห์ตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เรียน นายแพทย์ณัฐ น้อมพรโณภาส

สิ่งที่ส่งมาด้วย ๑. ร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin
ร่วมกับยา clopidogrel

๒. แบบประเมินความตรงของเนื้อหาของร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออก
ในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ด้วย นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชา
เภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง “อุบัติการณ์และปัจจัยที่
เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรม
สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล” โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ ซึ่งงานวิจัยอยู่ในขั้นตอนการตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ในการนี้ คณะฯ ใคร่ขอความอนุเคราะห์จากท่านในการพิจารณาเนื้อหาของแนวทางเภสัชปฏิบัติ
ในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล และให้ข้อเสนอแนะต่างๆ
เพื่อใช้เป็นแนวทางการปรับปรุงเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยต่อไป ตามเอกสารที่แนบมาพร้อมนี้
ทั้งนี้ ขอความกรุณาส่งแบบประเมินกลับภายในวันที่ ๑๕ พฤศจิกายน ๒๕๖๐

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์ คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความอนุเคราะห์จากท่านด้วยดี จึง
ขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)
ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

สำนักงานคณบดี
งานการจัดการศึกษา (คุณชลลดา อากานูรักษ์)
โทรศัพท์ ๐๓๔-๒๕๓๙๑๐-๑๙ ต่อ ๒๔๒๕๒
มือถือ ๐๘๙-๙๑๘๕๒๕๐, ๐๘๙-๙๑๘๕๐๒๘
โทรสาร ๐๓๔-๒๕๕๘๐๑

ภาคผนวก ข (ต่อ)



ที่ ศธ ๖๘๑๔/๗. 2493

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
พระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๑๑ ตุลาคม ๒๕๖๐

เรื่อง ขอตงตั้งบุคลากรในสังกัดเป็นผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ด้วย นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง “อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล” โดยมี ญ.อ.ดร.อินทรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งงานวิจัยอยู่ในขั้นตอนการตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ในการนี้ คณะฯ พิจารณาแล้วเห็นว่า “อาจารย์ ดร.ภก.พีรวัฒน์ จินาทองไทย” บุคลากรในสังกัดของท่านเป็นผู้มีความรู้ความสามารถและประสบการณ์เป็นอย่างสูง จึงขอตงตั้งเป็นผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและให้ข้อเสนอแนะต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางการปรับปรุงเครื่องมื่อที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยต่อไป

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์ คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความอนุเคราะห์จากท่านด้วยดี จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วาระณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)
ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

สำนักงานคณบดี
งานกาจัดการศึกษา (คุณชลลดา อาภาบุรุษ)
โทรศัพท์ ๐๓๔-๒๕๓๔๑๐-๑๙ ต่อ ๒๕๒๕๒
มือถือ ๐๘๙-๙๑๘๕๒๕๐, ๐๘๙-๙๑๘๕๐๒๘
โทรสาร ๐๓๔-๒๕๕๘๐๑

ภาคผนวก ข (ต่อ)



ที่ ศธ ๖๘๑๔/ว 2494

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
พระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๑๒ ตุลาคม ๒๕๖๐

เรื่อง ขอความอนุเคราะห์ตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เรียน อาจารย์ ดร.ภก.พีรวัฒน์ จินาทองไทย

- สิ่งที่ส่งมาด้วย ๑. ร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
๒. แบบประเมินความตรงของเนื้อหาของร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ด้วย นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๓๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง “อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล” โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งงานวิจัยอยู่ในขั้นตอนการตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ในการนี้ คณะฯ ใคร่ขอความอนุเคราะห์จากท่านในการพิจารณาเนื้อหาของแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล และให้ข้อเสนอแนะต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางการปรับปรุงเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยต่อไป ตามเอกสารที่แนบมาพร้อมนี้ ทั้งนี้ ขอความกรุณาส่งแบบประเมินกลับภายในวันที่ ๑๕ พฤศจิกายน ๒๕๖๐

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์ คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความอนุเคราะห์จากท่านด้วยดี จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)
ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

สำนักงานคณบดี
งานการจัดการศึกษา (คุณชลลดา อาภาบุรุษ)
โทรศัพท์ ๐๓๔-๒๕๓๙๑๐-๑๙ ต่อ ๒๔๒๕๒
มือถือ ๐๘๙-๙๑๘๕๒๕๐, ๐๘๙-๙๑๘๕๐๒๘
โทรสาร ๐๓๔-๒๕๕๘๐๑

ภาคผนวก ข (ต่อ)



ที่ ศธ ๖๘๑๔/ว . 2493

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
พระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๑๑ ตุลาคม ๒๕๖๐

เรื่อง ขอแต่งตั้งบุคลากรในสังกัดเป็นผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เรียน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

ด้วย นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง “อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลิโดเกรล” โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทรี กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งงานวิจัยอยู่ในขั้นตอนการตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ในการนี้ คณะฯ พิจารณาแล้วเห็นว่า “เภสัชกรกัลยาณี เปี่ยมลาภโชติกุล” บุคลากรในสังกัดของท่านเป็นผู้มีความรู้ความสามารถและประสบการณ์เป็นอย่างสูง จึงขอแต่งตั้งเป็นผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและให้ข้อเสนอแนะต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางการปรับปรุงเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยต่อไป

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์ คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความอนุเคราะห์จากท่านด้วยดี
จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)
ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

สำนักงานคณบดี
งานการจัดการศึกษา (คุณชลลดา อาภาบุรินทร์)
โทรศัพท์ ๐๓๔-๒๕๓๕๑๐-๑๙ ต่อ ๒๕๒๕๒
มือถือ ๐๘๙-๙๑๘๕๒๕๐, ๐๘๙-๙๑๘๕๐๒๘
โทรสาร ๐๓๔-๒๕๕๕๐๑

ภาคผนวก ข (ต่อ)



ที่ ศธ ๖๘๑๔/ว 2494

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
พระราชวังสนามจันทร์
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๑ ตุลาคม ๒๕๖๐

เรื่อง ขอความอนุเคราะห์ตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เรียน เภสัชกรกาสัญญ เปี่ยมลาภโชติกุล

สิ่งที่ส่งมาด้วย ๑. ร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
๒. แบบประเมินความตรงของเนื้อหาของร่างแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ด้วย นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย รหัสนักศึกษา ๕๗๓๕๑๒๐๑ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง "อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล" โดยมี ภญ.อ.ดร.อินทิรา กาญจนพิบูลย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งงานวิจัยอยู่ในขั้นตอนการตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ในการนี้ คณะฯ ไคร่ขอความอนุเคราะห์จากท่านในการพิจารณาเนื้อหาของแนวทางเภสัชปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล และให้ข้อเสนอแนะต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางการปรับปรุงเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยต่อไป ตามเอกสารที่แนบมาพร้อมนี้ ทั้งนี้ ขอความกรุณาส่งแบบประเมินกลับภายในวันที่ ๑๕ พฤศจิกายน ๒๕๖๐

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์ คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความอนุเคราะห์จากท่านด้วยดี จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอแสดงความนับถือ

(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ)
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)
ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

สำนักงานคณบดี
งานการจัดการศึกษา (คุณชลลดา อาภาบุรุษ)
โทรศัพท์ ๐๓๔-๒๕๓๙๑๐-๑๙ ต่อ ๒๔๒๕๒
มือถือ ๐๘๙-๙๑๘๕๒๕๐, ๐๘๙-๙๑๘๕๐๒๘
โทรสาร ๐๓๔-๒๕๕๘๐๑

ภาคผนวก ข

แนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น
ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel
สารบัญ

	หน้า
ส่วนที่ 1 บทนำ	
▪ ระบาดวิทยาของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel	1
▪ วัตถุประสงค์ของแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ	4
▪ ขอบเขตเนื้อหาของแนวทางเภสัชปฏิบัติฯ	4
▪ ระดับของหลักฐาน	5
ส่วนที่ 2 บทบาทของเภสัชกร	
1 บทบาทเภสัชกรในการให้ข้อมูลเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล	
1.1 การทบทวนความสอดคล้องของการสั่งใช้ยา	
1) การประเมินปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	6
2) ระยะเวลาการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel	7
3) การใช้ยาในกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	8
4) การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาและการประเมินความสามารถในการบริหารยาของผู้ป่วย	10
1.2 การติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	
2 บทบาทเภสัชกรด้านการให้คำแนะนำผู้ป่วย	
2.1 ข้อมูลเกี่ยวกับยา	12
2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรค	17
2.3 ความสำคัญของการให้ความร่วมมือและการติดตามความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย	20
3 บทบาทเภสัชกรในการใช้ผลิตภัณฑ์ยา	
3.1 แนวทางการบริหารยาทางสายยางให้อาหาร	22

4	บทบาทเภสัชกรต่อระบบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง	
4.1	การบันทึกข้อมูลเพื่อประเมินความเหมาะสมการสั่งใช้และติดตามการใช้ยา	25
4.2	ระบบป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	26
4.3	ระบบรายงานข้อมูลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	26
	เอกสารอ้างอิง	29
	ภาคผนวก	35



บทนำ : ระบาดวิทยาของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) สองชนิดร่วมกัน ได้แก่ ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ มีบทบาทสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) และหลอดเลือดสมองตีบตัน (stroke) ได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว⁽¹⁻³⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่าการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel แล้วทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (bleeding risk) โดยเพิ่มการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความรุนแรง (major bleeding) มากกว่าการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ในขนาดต่ำเพียงชนิดเดียว เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 0.7 ในขณะที่เมื่อใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel การเกิดภาวะเลือดออกดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 1.3⁽⁴⁻⁶⁾ และตำแหน่งที่พบภาวะเลือดออกมากที่สุด คือ บริเวณทางเดินอาหาร⁽⁴⁻⁹⁾ ซึ่งการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารที่มีอุบัติการณ์การเกิดสูงและมีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding : UGIB) ผลจากการศึกษาเชิงสังเกตพบว่าการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงกว่าประมาณ 2-5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียวและเกิดสูงถึงประมาณ 3-7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดใดๆ^(10, 11) โดยการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นและทำให้ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้นเป็น 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการ⁽¹²⁾ นอกจากนี้เป็นผลให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย⁽¹³⁾

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ 1) ผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) เป็นปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร⁽¹³⁻¹⁵⁾, 2) ขนาดของยา aspirin ในขนาดสูง (high dose) 300 mg มีความเสี่ยงมากกว่าการได้รับยาในขนาดต่ำ (low dose) 75 mg^(14, 16) 3) ระยะเวลาที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel^(10, 14), 4) ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร^(14, 17, 18), 5)

ประวัติการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)^(18, 19) และ 6) ยาที่ได้รับร่วม ได้แก่ ยาวาร์ฟาริน (warfarin)^(15, 20) ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)^(10, 18, 19) และยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroids)⁽¹⁰⁾ โดยความรุนแรงจะขึ้นกับขนาดและจำนวนชนิดของยาที่ได้รับ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่อาจมีผล ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ โดยขึ้นกับปริมาณแอลกอฮอล์และบุหรี่ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ทั้งนี้ในปัจจุบันผลการศึกษาของการได้รับแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด UGIB ยังขัดแย้งกันอยู่^(10, 21-23)

โดยทั่วไปการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น อาจทำได้โดยลดปัจจัยเสี่ยงหรือการใช้ยาต้านการหลั่งกรด (antisecretory drugs) โดยในปัจจุบันยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) เป็นยาที่ถูกแนะนำเป็นอันดับแรกเนื่องจากมีประสิทธิภาพสูง⁽²⁴⁾ อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม PPIs บางชนิดก็มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 จึงอาจทำให้เกิดอันตรกิริยากับยา clopidogrel ได้ โดยความชุกของประชากรที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่องจะมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดอันตรกิริยาที่แตกต่างกัน ผลการศึกษาพบว่าในประเทศไทยพบความชุกของผู้ที่การทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่อง ร้อยละ 9.2 ซึ่งสูงกว่าชาวยุโรปซึ่งพบ ร้อยละ 2-5 ทำให้คนไทยมีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนยา clopidogrel จาก prodrug ไปเป็น active metabolite ได้ช้ากว่า⁽²⁵⁾ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเรื่องผลจากการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับยา clopidogrel แนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs เฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน และอาจพิจารณาการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูง ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin, ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือยาในกลุ่ม corticosteroids และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*⁽²⁴⁾

มีการศึกษาในต่างประเทศที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ประมาณร้อยละ 4 - 12.5^(14, 26) สำหรับข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยมีรายงานการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหลังได้รับการทำ percutaneous coronary intervention (PCI) พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร โดยรวมทั้งหมดร้อยละ 9.05 ทั้งนี้รายงานอุบัติการณ์ที่พบมากที่สุด ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดจางที่คาดว่ามีความเสี่ยงจากการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ร้อยละ 66.7⁽²⁷⁾ โดยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ในผู้ป่วยคนไทย

จากการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ระหว่างปี พ.ศ.2554-2558 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยา aspirin ขนาด 75-162 mg/day ร่วมกับยา clopidogrel ในระยะเวลาติดตามอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยา aspirin เพียงชนิดเดียว โดยทั้งสองกลุ่มได้รับการติดตามอย่างน้อย 6 เดือน ทั้งนี้มีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติมะเร็งในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น และผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น esophageal or gastric varices การจับคู่ (match) ผู้ป่วยเพื่อวิเคราะห์ขนาดความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ใช้หลักการคะแนนความโน้มเอียง (propensity matching score) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน กลุ่มละ 184 ราย จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ทั้งสองกลุ่มมีผู้ป่วยเพศชาย 127 ราย (ร้อยละ 69.02) และเพศหญิง 57 ราย (ร้อยละ 30.98) อายุเฉลี่ยกลุ่มควบคุม 70.51 ปี และกลุ่มศึกษา 70.44 ปี แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.994) ผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงชนิดเดียว จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.54) และในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับยา clopidogrel จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 4.89) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ng FH ที่รายงานการเกิด UGIB ร้อยละ 4⁽¹⁴⁾ โดยกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio 9.41, 95%CI 1.74-174.46)

สำหรับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้นที่ศึกษา ได้แก่ อายุ, ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (GI bleeding) หรือแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer), ระยะเวลาที่ได้รับยา, ประวัติการใช้ยา steroids, warfarin, traditional NSAIDs, selective COX-II inhibitors, H₂RAs และ PPIs ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการเกิด GI bleeding หรือ peptic ulcer (P -value = 0.002, OR 9.79 (95%CI 1.96-39.31) และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis พบว่าการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นครั้งคราวมีผลเพิ่มความ

เสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.014, OR 3.83 (95%CI 1.30-50.15) นอกจากนี้ยังมี การศึกษาเกี่ยวกับปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือด ในทางเดินอาหารส่วนต้นร่วมด้วย (ภาคผนวก ก)

จากข้อมูลระดับชาติที่ศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบรายงานอุบัติการณ์ของการ เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel สูงถึง ประมาณร้อยละ 5 ซึ่งเป็นภาวะที่มีความรุนแรงสูงทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลและเพิ่มโอกาส การเสียชีวิตได้ เมื่อพิจารณาจากแนวโน้มของการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา จากผลการศึกษา พบว่าเป็นปัจจัยที่สามารถป้องกันได้ ได้แก่ การหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs และ steroids, การใช้ยาด้านเกล็ดเลือดในระยะเวลาที่เหมาะสม และการเลือกใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออก ในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เกสซ์กรจึงควรมีบทบาทสำคัญในการช่วยค้นหา แก้ไขและป้องกันหรือลดความรุนแรงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่ม นี้ได้

แนวทางปฏิบัติ (practice guidelines) จัดเป็นเครื่องมือที่สำคัญแบบหนึ่งที่สามารถเพิ่ม คุณภาพในการดูแลผู้ป่วย การนำแนวปฏิบัติทางคลินิกไปใช้ในการดูแลผู้ป่วย มีประโยชน์ทั้งต่อ ผู้รับบริการ ผู้ให้บริการ และระบบบริการสุขภาพ โดยทำให้มีข้อมูลที่น่าเชื่อถือเพื่อสนับสนุนการ ตัดสินใจทางคลินิก ลดความหลากหลายและความเสี่ยงของความผิดพลาดจากการปฏิบัติงาน เกิดการ ดูแลผู้ป่วยที่มีคุณภาพ เกิดผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ดีขึ้น ส่งผลให้ประหยัดต้นทุนของระบบบริการสุขภาพ ⁽²⁸⁾ และจากบทบาทหน้าที่ของเกสซ์กรตามแนวทางการปฏิบัติงานด้านการบริหารทางเภสัชกรรม ภายใต้เกณฑ์มาตรฐานผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม จึงควรมีการพัฒนาแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับการ บริหารทางเภสัชกรรมเพื่อดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อเป็นแนวทางการ ปฏิบัติงานของเภสัชกรและส่งเสริมให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยในการใช้ยา

วัตถุประสงค์ของแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการ ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

เพื่อเป็นแนวทางสำหรับเภสัชกรในการบริหารทางเภสัชกรรม โดยการค้นหา แก้ไขและ ป้องกันความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เพื่อให้เกิดความปลอดภัยใน ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ขอบเขตเนื้อหาของแนวทางเภสัชปฏิบัติสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

แนวทางเภสัชปฏิบัติ (pharmaceutical care practice guidelines: PCPGs) เป็นแนวทางการดูแลและจัดการปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel โดยมีแนวทางการแบ่งกลุ่มบทบาทของเภสัชกรตาม Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) 7.0 ซึ่งแบ่งเนื้อหาออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 บทบาทเภสัชกรในการให้ข้อมูลเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล

ส่วนที่ 2 บทบาทเภสัชกรในด้านการให้คำแนะนำผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วย

ส่วนที่ 3 บทบาทเภสัชกรในด้านการดูแลการใช้ผลิตภัณฑ์ยา

ส่วนที่ 4 บทบาทเภสัชกรด้านการจัดการด้านยา ได้แก่ ระบบการรายงาน ระบบการบันทึก

ข้อมูล

ระดับของหลักฐาน (level of evidence)

ระดับ ① หมายถึง ข้อมูลจากการศึกษาระบาดวิทยาของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ระดับ ② หมายถึง ข้อมูลจากการศึกษาแนวโน้มนำที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ระดับ ③ หมายถึง ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมของการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

ระดับ ④ หมายถึง ข้อมูลที่ได้มาจากการลงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญจากการประชุมระดมสมอง

I บทบาทเภสัชกรในการให้ข้อมูลเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (prescriber)

มาตรฐานด้านความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย ตามแนวทางการปฏิบัติงานด้านการบริหารทางเภสัชกรรม ภายใต้เกณฑ์มาตรฐานผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม⁽²⁹⁾ และสถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล⁽³⁰⁾ แนะนำให้ควรมีการสร้างระบบในการรวบรวมและบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับและทำการเปรียบเทียบบัญชีรายการยาเพื่อตรวจสอบสอดคล้องระหว่างยากับสภาวะทางคลินิก ความคลาดเคลื่อนในขนาดยา โอกาสเกิดอันตรกิริยาและการสั่งใช้ยาซ้ำ จากข้อมูลระบาดวิทยาการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่พบและแนวโน้มการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ เภสัชกรจึงควรมีบทบาทดูแลผู้ป่วยเพื่อส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยมีขั้นตอนการปฏิบัติงานดังนี้

1.1 การทบทวนความสอดคล้องของการสั่งใช้ยา (medication reconciliation) โดยพิจารณาประเด็นดังนี้

1) การประเมินปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

ประเด็นพิจารณา

① ② ③ ④

1.1) ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ UGIB ที่พบบ่อย⁽³¹⁾ ได้แก่

- อายุ
- ประวัติ GIB หรือ complicated peptic ulcer
- การติดเชื้อ *H. pylori*

ผลการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าฯ ยังไม่มีแนวทางการตรวจการติดเชื้อ *H. pylori* ก่อนเริ่มใช้ยา และพบว่าความเสี่ยงในการเกิด UGIB สูงขึ้นในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิด GIB อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2) ปัจจัยจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าปัญหาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจส่วนใหญ่เป็นปัญหาจากการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ได้สูง⁽³²⁾

โดยรายการยาที่มีการรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเมื่อใช้ร่วมกับยา aspirin และยา clopidogrel⁽³¹⁾ ได้แก่

- ยาในกลุ่ม NSAIDs
- ยาในกลุ่ม corticosteroids
- ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)

นอกจากนี้ยังพบว่ายาแผนโบราณหรือสมุนไพรที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกที่ใช้บ่อยในประเทศไทย⁽³³⁾ ได้แก่

- ยาแผนโบราณ เช่น ยาหอมทิพโอสถ ยาหอมเทพจิตร ยาหอมวโกฐ ยาราศุบรจบ
- สมุนไพร เช่น เถาวัลย์เปรียงขมิ้นชัน, ขิง, ฟ้าทะลายโจร, กระเทียม, แปะก๊วย

ผลการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบว่ามีกรที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs และ steroids ร่วมกับการใช้ยา dual antiplatelet จำนวน 14 ราย และเมื่อวิเคราะห์ผลทางสถิติพบว่าความเสี่ยงในการเกิด UGIB สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าไม่พบการบันทึกข้อมูลในส่วนของการใช้ยาสมุนไพรและอาหารเสริมของผู้ป่วย

การดำเนินการของเภสัชกร

- ทบทวนประวัติการรับยาของผู้ป่วยทั้งหมดทั้งในและนอกโรงพยาบาล
- สัมภาษณ์ประวัติผู้ป่วยเกี่ยวกับ การซื้อยา สมุนไพรหรืออาหารเสริมมารับประทานเอง
- ให้คำแนะนำกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงนั้นสามารถปรับเปลี่ยนได้โดยผู้ป่วยเองและบันทึกข้อมูลส่งต่อแก่บุคลากรทางการแพทย์
- แจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อพบปัญหาด้านยาที่จำเป็นต้องได้รับการตรวจหรือรักษาเพิ่มเติม

2) ระยะเวลาการได้รับยา dual antiplatelet therapy ที่เหมาะสม

ประเด็นพิจารณา

② ③ ④

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการใช้ยา dual antiplatelet ร่วมกันนานเกิน 1 ปี ไม่ได้ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่

รุนแรง ได้แก่ ภาวะเลือดออก ซึ่งควรมีการพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกก่อนพิจารณาให้ยานานกว่าที่แนะนำ⁽³⁴⁾ การศึกษาเรื่องความสมเหตุผลในการสั่งใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยา aspirin ในประเทศไทย พบว่ายังมีการสั่งใช้ยา clopidogrel ในระยะเวลาไม่เหมาะสม โดยมีการสั่งใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย non-STEMI และผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดค้ำยัน (stent) นานเกิน 1 ปี ประมาณร้อยละ 18⁽³⁵⁾

จากการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบระยะเวลาการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่ไม่เหมาะสม เป็นประเด็นสำคัญที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel โดยพบว่าการปรับที่ระยะเวลาที่เหมาะสม โดยระบุแผนการหยุดยา dual antiplatelet เมื่อครบ 1 ปี เพียง 4 ราย และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 75.54 ที่ไม่มีการระบุเหตุผลหรือความจำเป็นของการได้รับยาต่อเนื่องนานกว่า 1 ปี

การดำเนินการของเภสัชกร

- ทบทวนการใช้ยาทั้งหมดของผู้ป่วยในปัจจุบันเพื่อให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาการสั่งใช้ยา dual antiplatelet แก่แพทย์
- ลงบันทึกข้อมูลในระบบแจ้งเตือนในฐานะข้อมูล PMK-HMS เพื่อให้แพทย์มีการประเมินความเหมาะสมก่อนสั่งใช้ยา (รายละเอียดตามส่วนที่ 4)
- ประเมินความเหมาะสมของระยะเวลาการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับยา
- แจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อพบปัญหาและให้ข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาการใช้ยาที่เหมาะสมแก่แพทย์

3) การใช้ยาในกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

ประเด็นพิจารณา

② ③ ④

จากการทบทวนวรรณกรรม แนวทางการป้องกันในปัจจุบันแนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs เฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน และอาจพิจารณาการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin, NSAIDs, steroids และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*⁽²⁴⁾ โดยการศึกษาวิจัยรายงานว่ามีการเลือกใช้ยาป้องกัน

การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่เหมาะสม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs สำหรับป้องกันการเกิด GIB สูงถึงร้อยละ 52.4⁽³⁶⁾

จากการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบการสั่งใช้ยาในกลุ่ม PPIs ไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาร้อยละ 35.53 ได้แก่ ผู้ป่วยไม่ได้รับยากลุ่ม PPIs ในรายที่มีข้อบ่งชี้ 37 ราย และได้รับยากลุ่ม PPIs โดยไม่มีข้อบ่งชี้ 28 ราย

นอกจากนี้การสั่งใช้ยาในกลุ่มนี้ยังต้องคำนึงถึงแนวทางการสั่งใช้ยาของโรงพยาบาลตามสิทธิการรักษาของผู้ป่วยอีกด้วย

การดำเนินการของ เภสัชกร

- ทบทวนการใช้ยาทั้งหมดของผู้ป่วยในปัจจุบันเพื่อให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาการสั่งใช้ยาของแพทย์
- ประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิด UGIB และความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (ischemic risk), การเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในขดลวด (stent thrombosis) ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีผลต่อการได้รับยาในกลุ่ม PPIs และให้ข้อมูลแก่แพทย์
- แจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อประเมินพบความไม่เหมาะสมของการได้รับยาในกลุ่ม PPIs
- แจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อพบการสั่งใช้ยาไม่เป็นไปตามแนวทางการสั่งใช้ยาตามสิทธิการรักษาของโรงพยาบาล (ภาคผนวก จ)

4) การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยและการประเมินความสามารถในการบริหารยาของผู้ป่วย

ประเด็นพิจารณา

② ③ ④

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าหากผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น ร้อยละ 50-80 และมีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสูงขึ้น ร้อยละ 10-40⁽³⁷⁾ และการหยุดยาด้านเกล็ดเลือด ได้แก่ ยา clopidogrel ก่อนระยะเวลาที่เหมาะสม เป็นสาเหตุของการเพิ่มอัตราการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็น 2 เท่าและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเป็น 9 เท่า^(38, 39)

ปัญหาที่พบจากการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมากที่สุด ได้แก่ ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา^(40, 41) สาเหตุของความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ประเด็นสำคัญ คือ ผู้ป่วยขาดความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งชี้หรือความจำเป็นในการ

ได้รับยา รวมถึงระยะเวลาของการได้รับยา และเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา⁽⁴⁰⁻⁴³⁾

นอกจากนี้ยังมีประเด็นของผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดส่วนใหญ่มักเป็นผู้สูงอายุ บางรายจำเป็นต้องได้รับยาทางสายอาหาร ซึ่งจากคุณสมบัติของยาบางชนิดที่มีข้อห้ามเรื่องการแบ่งหรือบดยา อาจทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย

การดำเนินการของเภสัชกร

- สัมภาษณ์ประวัติเพื่อประเมินความสามารถในการบริหารยาและวิธีที่เหมาะสมในการบริหารยาของผู้ป่วย
- แจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อพบว่ารูปแบบยากับวิธีบริหารยาไม่สอดคล้องกันและให้ข้อมูลรูปแบบหรือวิธีการบริหารยาที่เหมาะสมแก่แพทย์
- สัมภาษณ์ประวัติผู้ป่วยเพื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยา
- ประเมินความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับและสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อค้นหาปัจจัยที่อาจมีผลทำให้เกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยา
- ให้คำแนะนำกรณีพบว่าสาเหตุความไม่ร่วมมือนั้นสามารถปรับเปลี่ยนได้โดยผู้ป่วยเองและบันทึกข้อมูลส่งต่อแก่บุคลากรทางการแพทย์
- แจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อพบปัญหาที่จำเป็นต้องได้รับการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาหรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม

1.2 การติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

ประเด็นพิจารณา

① ③ ④

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอาการและอาการแสดงของ UGIB⁽⁴⁴⁾ ได้แก่

- อาการทั่วไป ได้แก่ ซีด อ่อนเพลีย ปวดท้อง เบื่ออาหาร
- อาเจียนเป็นเลือด
- อาการถ่ายดำหรือถ่ายเป็นเลือด
- ผลตรวจ stool occult blood
- ระดับ Hemoglobin ลดลง

การศึกษาการเกิด UGIB ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel พบว่าอาการที่เป็นสาเหตุของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ อาการถ่ายดำ ร้อยละ 40, อาเจียนเป็นเลือด ร้อย

ละ 22, ถ่ายเป็นเลือด, ผลตรวจ stool occult blood ร้อยละ 12, Drop in Hgb, Coffee ground เท่ากับร้อยละ 6⁽¹⁸⁾

สำหรับผลการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยอาการถ่ายดำร้อยละ 55.56 , Drop in Hgb ร้อยละ 22.22, อาเจียนเป็นเลือดและจากผลตรวจ stool occult blood ร้อยละ 11.11

**การดำเนินการของ
เภสัชกร**

- ก่อนเริ่มใช้ยาทำการสัมภาษณ์ประวัติเพื่อประเมินการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วย
 - สัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อประเมินและติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร (GI complications)
 - บันทึกประวัติการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ทุกครั้ง que ผู้ป่วยมารับยา
 - ประสานงานกับแพทย์เมื่อพบปัญหาที่จำเป็นต้องได้รับการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาหรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม
-



II บทบาทเภสัชกรด้านการให้คำแนะนำผู้ป่วย (patient)

การให้คำแนะนำผู้ป่วยรายใหม่และญาติหรือผู้ดูแล (patient counseling)

ตามเกณฑ์มาตรฐานผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม ด้านการบริหารจัดการทางเภสัชกรรม⁽²⁹⁾ กำหนดหลักการจ่ายยาที่ดี เภสัชกรมีหน้าที่ช่วยให้ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาทราบถึงสาเหตุที่ต้องใช้ยาและทราบข้อมูลที่สำคัญในการใช้ยาให้ได้ผลและปลอดภัย ได้แก่ ชื่อยา ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยและการหลีกเลี่ยง การปฏิบัติเมื่อเกิดปัญหาดังกล่าวรวมถึงการเก็บรักษา

การให้คำแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และยา clopidogrel ร่วมกัน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ตามแนวทางการจ่ายยาที่มีประสิทธิภาพนั้น เภสัชกรจึงควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในประเด็นต่างๆ ดังนี้

2.1 ข้อมูลเกี่ยวกับยา

2.1.1 ข้อมูลยา aspirin และยา clopidogrel

ชื่อยาและขนาดยาสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ

- ชื่อยา aspirin และยา clopidogrel
- เป็นยาในกลุ่มต้านเกล็ดเลือดหรือป้องกันการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด
- ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ ยา aspirin ขนาด 75 หรือ 81 mg และ ยา clopidogrel ขนาด 75 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง

ข้อบ่งใช้ของยาและระยะเวลาการได้รับยาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (1-3, 34)

- สำหรับป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ การกลับเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction), โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ในผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) หรือกลุ่มโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และผู้ป่วยที่ได้รับใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ
- ระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการได้รับยาด้านเกล็ดเลือด

สองชนิดร่วมกัน

กลุ่มผู้ป่วย	ระยะเวลา
STEMI and Non-STEMI	อย่างน้อย 12 เดือน
STEMI ที่ได้รับยา fibrinolytics	อย่างน้อย 14 วัน และควรให้ถึง 12 เดือน
NSTEMI และ STEMI กรณีไม่ได้รับยา fibrinolytics และไม่ได้รับการทำให้ PCI	อย่างน้อย 12 เดือน
Stable ischemic heart disease ที่มีประวัติการทำ PCI	ขึ้นกับชนิด stent <ul style="list-style-type: none"> ■ bare metal stents (BMS) อย่างน้อย 1 เดือน ■ drug-eluting stents (DES) อย่างน้อย 6 เดือน
Stable ischemic heart disease ที่มีประวัติการทำ CABG	12 เดือน

- ระยะเวลาการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดร่วมสองชนิดร่วมกัน อาจยาวนานขึ้นได้ เมื่อประเมินว่าผู้ป่วยได้รับประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก
- กรณีครบกำหนดตามระยะเวลาที่วางแผนไว้ควร สอบถามแพทย์เพื่อยืนยันการได้รับยาต่อ

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel

- การได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นประมาณ 2-3 เท่า
- ผู้ป่วยควรสังเกตว่าอาจเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่
 - อาเจียนเป็นเลือด โดยอาจมีอาการอาเจียนเป็นเลือดเก่าสีน้ำตาลคล้ายสีกาแฟ หรือเป็นสีแดงสด
 - ถ่ายดำ เป็นอาการที่พบได้บ่อยโดยมีอาการถ่าย

อุจจาระสีดำหรือเป็นยางมะตอย (black tarry stool) หรืออาจพบอาการถ่ายเป็นเลือด กรณีที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารปริมาณมาก ซึ่งพบได้น้อย

- อาการอื่นๆ ได้แก่ ภาวะซีดหรืออ่อนเพลีย ปวดท้อง คลื่นไส้ เบื่ออาหาร

- กรณีเกิดอาการดังกล่าวแนะนำให้กลับมาพบแพทย์ทันที

การปฏิบัติตัวเพื่อป้องกัน

การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

วิธีการปฏิบัติตัวและการรับประทานยาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิด UGIB

- หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์หรือสูบบุหรี่
- รับประทานยาหลังอาหารทันทีและ/หรือดื่มน้ำตามมากๆ เพื่อลดการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร
- บริโภคแพทย์หรือเภสัชกรก่อนซื้อยา สมุนไพร อาหารเสริมรับประทานเองเนื่องจากยาหรือสมุนไพรบางชนิดเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้ เช่น เกลือลิเทียม, ขมิ้นชัน, ขิง, ฟัฟฟะลายโจร, กระเทียม, แปะก๊วย
- หลีกเลี่ยงการทานยากลุ่ม NSAIDs และยาที่มี steroids เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ ยาชุด ยาลูกกลอน หรือยาแผนโบราณ เช่น ยาหอมทิฟโอสถ ยาหอมเทพจิตร ยาหอมนวโกฐ ยาธาตุบรจบบ

การเก็บรักษา

aspirin:

- เก็บยาที่อุณหภูมิ 15-30 °C
- ป้องกันจากความชื้นเนื่องจากยาสามารถเกิดกระบวนการ hydrolysis ได้จากการถูกน้ำหรือความชื้นในอากาศ

clopidogrel:

- เก็บยาที่อุณหภูมิ 15-30 °C

2.1.2 ข้อมูลยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs)

<p>ชื่อยาและขนาดยาสำหรับ</p> <p>ป้องกันการเกิดภาวะ</p> <p>เลือดออกในทางเดิน</p> <p>อาหารจากการได้รับยา</p> <p>ต้านเกล็ดเลือด</p>	<p>ยายับยั้งการหลั่งกรด</p> <p>ใช้สำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ยาในกลุ่มนี้ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ omeprazole ขนาด 20 mg ▪ esomeprazole ขนาด 20 mg ▪ lansoprazole ขนาด 30 mg ▪ rabeprazole ขนาด 20 mg ▪ pantoprazole ขนาด 40 mg ▪ dexlansoprazole ขนาด 30 mg <p>แนะนำให้รับประทานตอนท้องว่าง ก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาที</p>
<p>ข้อบ่งใช้ของยา</p>	<p>สำหรับป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ผู้ป่วยที่มีประวัติเกิด GIB หรือ complicated peptic ulcer ▪ ผู้สูงอายุ ▪ ผู้ที่ติดเชื้อ <i>H.pylori</i> ▪ ผู้ที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือด, ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือยาในกลุ่ม corticosteroids
<p>อาการอันไม่พึงประสงค์</p> <p>จากการใช้ยาที่เกิดจาก</p> <p>การได้รับยาในกลุ่ม PPIs</p> <p>ร่วมกับยา clopidogrel</p>	<p>จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาการได้รับยาในกลุ่ม PPIs สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นในการเปลี่ยนยา clopidogrel ไปเป็น active metabolite จึงเป็นไปได้ว่ายาในกลุ่ม PPIs อาจมีผลลดฤทธิ์การยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิด major adverse cardiovascular events ได้แก่ การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำ การรักษาโดยขยายหลอดเลือดหัวใจ (revascularization) และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงผลของการใช้ยาในกลุ่ม</p>

	PPIs ร่วมกับยา clopidogrel ในทางปฏิบัติจึงมีการเลือกใช้ยาในกลุ่ม PPIs เฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเท่านั้น
อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่อาจเกิดจากการใช้ยากลุ่ม PPIs	<p>การใช้ยากลุ่ม PPIs ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน มีการศึกษารายงานว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ การติดเชื้อ <i>Clostridium difficile</i> (CDI) ซึ่งเกิดจากยาลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารส่งเสริมให้เกิดการเจริญของเชื้อในทางเดินอาหาร ▪ ปอดอักเสบ (pneumonia) อาจเกิดจากยาลดกรดในกระเพาะอาหารส่งเสริมให้เกิดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งอาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปอดอักเสบได้ ▪ ภาวะกระดูกหัก (bone fracture) การดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารจำเป็นต้องอาศัยความเป็นกรดจากกระเพาะอาหาร ยาในกลุ่มนี้มีผลลดการหลั่งกรดจึงมีผลรบกวนการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร อาจทำให้มวลกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ▪ ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด
การปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำให้มีการตรวจเพิ่มเติม แนะนำใช้ยาในกลุ่ม PPIs เมื่อมีความจำเป็น และควรหยุดใช้ยา PPIs ทันทีเมื่อไม่มีข้อบ่งชี้
การเก็บรักษายา	เก็บยาที่อุณหภูมิ 15-30 °C ป้องกันจากแสงและความชื้น

2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรค

2.2.1 โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease)

<p>การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ โรคหลอดเลือดหัวใจ คือภาวะที่มีการตีบแคบลงของหลอดเลือดแดง ซึ่งเกิดจากสะสมของไขมันและเนื้อเยื่อในผนังหลอดเลือดทำให้เยื่อบุผนังหลอดเลือดหนาตัวขึ้น ส่งผลให้เลือดซึ่งนำออกซิเจนไหลไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจผ่านได้น้อยลงจนเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
<p>ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ อายุ ≥ 40 ปี ▪ บุคคลในครอบครัวมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ▪ มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูง, เบาหวาน ▪ สูบบุหรี่ ▪ ภาวะอ้วน
<p>อาการและอาการแสดงของโรค</p>	<p>โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นกลุ่มอาการทางคลินิก ซึ่งมีลักษณะการเกิดโรคคล้ายคลึงกัน อาการส่วนใหญ่ ได้แก่ อาการเจ็บปวดบริเวณหน้าอก (chest pain) แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามความรุนแรงและอาการแสดงของโรค ได้แก่</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีอาการคงที่ (stable ischemic heart disease) 2) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ซึ่งสามารถแบ่งตามลักษณะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ได้เป็น Non ST Elevated Myocardial Infraction (NSTEMI) และ ST Elevated Myocardial Infraction (STEMI)
<p>แนวทางการรักษา</p>	<p>การรักษาหลักประกอบด้วย^{(41) (45)}</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) การให้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) เพื่อยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด โดยขนาดและระยะเวลาที่ได้รับยาขึ้นอยู่กับสถานะของผู้ป่วยและหัตถการที่ได้รับ 2) การเปิดหลอดเลือดหัวใจ (reperfusion) เพื่อให้เลือดไป

เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้ ได้แก่ การขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนและใส่ขดหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary Intervention : PCI) การผ่าตัดต่อหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft) รวมถึงการให้ fibrinolytic ในผู้ป่วยกลุ่ม STEMI

3) การให้ยาเพื่อลดอาการเจ็บหน้าอก (anti-ischemic pain)

2.2.2 ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding)

การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin และยา clopidogrel

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น หมายถึง การมีเลือดออกตั้งแต่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม (duodenum)

ยา aspirin และยา clopidogrel มีกลไกการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร^(26, 42) ดังนี้

aspirin ผลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เกิดจากการที่ยา aspirin ยับยั้งการสร้าง prostaglandin E₂ (PGE₂) ผ่านการยับยั้งการทำงานของ COX-1 ซึ่ง PGE₂ มีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยตรงในกระเพาะอาหาร จึงก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร จนเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุได้ นอกจากนี้ยังมีผลระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารโดยตรง โดยการเพิ่มสภาพการซึมผ่านได้ (permeability) ของผนังกระเพาะอาหารต่อแคตไอออน ทำให้เพิ่มการสัมผัสของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อกรด

clopidogrel ผลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ไม่มีผลต่อ cyclooxygenase pathway ดังนั้นจึงไม่ได้เป็นสาเหตุทำให้เกิด ulcers หรือ erosions ในระบบทางเดินอาหาร แต่ผลจากการยับยั้งต้านเกล็ดเลือดของยา อาจเพิ่มภาวะเลือดออกบริเวณที่เป็นรอยโรคอยู่แล้ว ซึ่งมีสาเหตุมาจาก

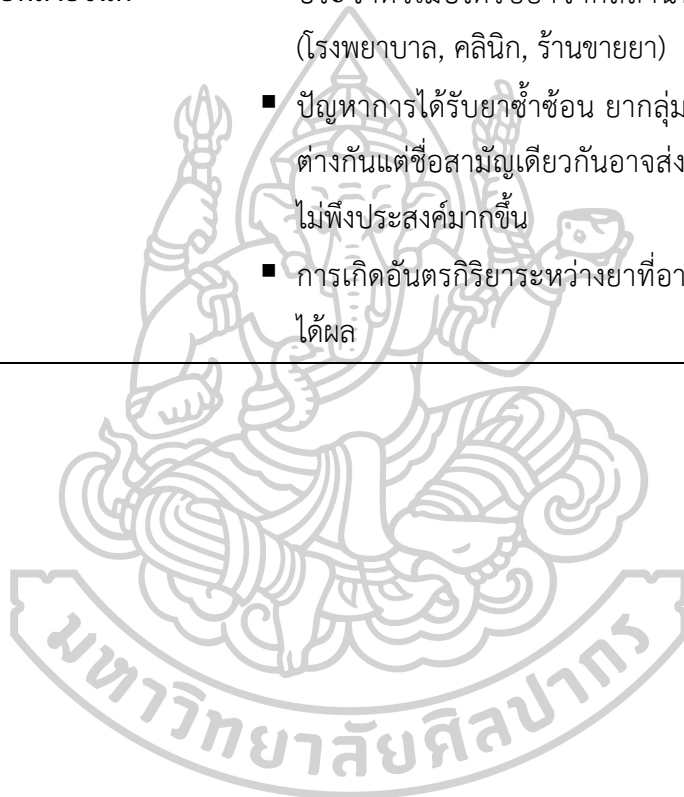
	การติดเชื้อ <i>H.pylori</i> หรือจากการได้รับยา aspirin /NSAIDs
ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด UGIB ในผู้ที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel	<p>ปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด UGIB ได้แก่</p> <p>10) ผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลชัดเจนในการทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร⁽¹³⁻¹⁵⁾</p> <p>11) ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารโดยผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดแผลในทางเดินอาหารหรือเลือดออกในทางเดินอาหารมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติ ประมาณ 2-3 เท่า^(16, 19, 20) (14, 17, 18)</p> <p>12) ยาที่ได้รับร่วม (concomitant Medications) ได้แก่ ยาวาร์ฟาริน (warfarin)^(15, 20) ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)^(10,18,19) และยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroids) (10)</p> <p>13) ขนาดของยา aspirin โดยการได้รับ high dose aspirin (300 mg) เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ low dose aspirin (75 mg)^(14, 16)</p> <p>14) ระยะเวลาการได้รับยา ระยะเวลาการได้รับยาที่ยาวนานขึ้น เพิ่มความเสี่ยงและเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้น^(10, 14)</p> <p>15) ประวัติการติดเชื้อ <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)^(18, 19)</p> <p>16) ปัจจัยอื่นที่อาจมีผล ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ โดยขึ้นกับปริมาณที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย</p>

อาการและอาการแสดง ของ UGIB	อาการและอาการแสดงของ UGIB ⁽⁴⁴⁾ ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> ▪ อาการทั่วไป ได้แก่ ซีด อ่อนเพลีย ปวดท้อง เบื่ออาหาร ▪ อาเจียนเป็นเลือด ▪ อาการถ่ายดำหรือถ่ายเป็นเลือด ▪ ผลตรวจ stool occult blood ▪ ระดับ Hemoglobin ลดลง
แนวทางการรักษา	การรักษาหลักประกอบด้วย <ol style="list-style-type: none"> 1) การรักษาด้วยการใช้ยา โดยการใช้ยาในกลุ่ม PPIs เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำ และอาจให้ยา somatostatin, somatostatin analogue(octerotide), tranexamine ร่วมด้วย 2) การส่องกล้อง (esophagogastroduodenoscope: EGD) เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องและการหยุดเลือดผ่านอุปกรณ์ช่วยหยุดเลือด (hemostasis instrument) 3) การผ่าตัด ในกรณีที่ไม่สามารถส่องกล้องได้หรือทำการหยุดเลือดไม่ได้ผล
2.3 ความสำคัญของการให้ความร่วมมือในการใช้ยาและการติดตามความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย	
ความสามารถในการบริหารยาของผู้ป่วย	<ul style="list-style-type: none"> ▪ แนะนำผู้ป่วยว่าหากได้รับยาไม่ต่อเนื่องจะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ การกลับเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction), โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ▪ แนะนำวิธีการปฏิบัติเมื่อลืมรับประทานยา หากลืมรับประทานยาให้ทานทันทีที่นึกได้ กรณีลืมทานยาแล้วนึกได้เมื่อถึงมือถัดไปให้ทานยาในขนาดปกติ ▪ สอบถามวิธีการบริหารยาของผู้ป่วยก่อนจ่ายยาทุกครั้ง

-
- ให้คำแนะนำกับญาติหรือผู้ดูแลเกี่ยวกับวิธีการบริหารยาที่เหมาะสม (ข้อมูลตามส่วนที่ 3:ผลิตภัณฑ์ยา)
 - แนะนำให้ญาติหรือผู้ดูแลมีบทบาทในการช่วยกำกับดูแลและช่วยแจ้งแพทย์หรือเภสัชกรเมื่อมีปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาได้

ปัญหาการใช้ยาร่วมกันหลายขนานหรือหลายชนิด

- แนะนำผู้ป่วยให้แจ้งแพทย์/ เภสัชกรทราบว่า มีโรคประจำตัวเมื่อได้รับยาจากสถานพยาบาลหลายแห่ง (โรงพยาบาล, คลินิก, ร้านขายยา)
 - ปัญหาการได้รับยาซ้ำซ้อน ยากลุ่มเดียวกัน ชื่อการค้าต่างกันแต่ชื่อสามัญเดียวกันอาจส่งผลให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์มากขึ้น
 - การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล
-



III บทบาทเภสัชกรในการใช้ผลิตภัณฑ์ยา (drugs)

ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ บางรายจำเป็นต้องได้รับยาทางสายอาหาร (enteral feeding) เช่น nasogastric tube, nasojejunal tube, gastrostomy tube และ jejunostomy tube จากคุณสมบัติของยาบางชนิดที่มีข้อห้ามเรื่องการแบ่งหรือบดยา นอกจากนี้อาจมีปัญหาเรื่องตัวยาคัดค้ำตามสายให้อาหาร ปัญหาเรื่องการแตกตัวและการดูดซึมของยา ซึ่งเหล่านี้ล้วนมีผลต่อประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยา ทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย ดังนั้นเภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำการเลือกรูปแบบยาที่เหมาะสมในการสั่งจ่ายยาและวิธีบริหารยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วย

3.1 แนวทางการบริหารยาทางสายยางให้อาหาร ⁽⁴⁶⁾

การบริหารยาทางสายอาหารโดยปลายสายอยู่ที่กระเพาะอาหาร (intra gastric tube) ได้แก่ ชนิดสายผ่านจมูก (nasogastric tube) และ สายเปิดเข้ากระเพาะ (gastrostomy tube)

การบริหารยาทางสายอาหารโดยปลายสายอยู่ที่ลำไส้เล็ก (intra jejunal tube) ได้แก่ ชนิดสายผ่านจมูก (nasojejunal tube) และสายเปิดเข้าลำไส้เล็ก (jejunostomy tube)

3.1.1 ยา aspirin และ clopidogrel

รายการยา	รูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยทั่วไป	รูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบริหารยาทาง intragastric และ intrajejunal tube
Aspirin	enteric-coated tablet ห้ามบดแบ่งเคี้ยวก่อนบริหารยา	dispersible tablet ยาสามารถละลายน้ำได้ ไม่ต้องบดก่อนบริหารยา
Clopidogrel	film-coated tablet	film-coated tablet บดให้เป็นผงละเอียดก่อนบริหารยา

ยาในรูปแบบ enteric-coated tablet ไม่สามารถบดให้ละเอียดได้ แต่จะแตกเป็นชิ้นเล็กๆ เมื่อสัมผัสกับความชื้นหรือน้ำจะจับกลุ่มกัน อาจทำให้เกิดการอุดตันของสายอาหาร

3.1.2 ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors

รายการยา	รูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยทั่วไป	รูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบริหารยาทาง intragastric และ intrajejunal tube
Omeprazole	enteric coated granule within hard gelatin capsule	<p>สารละลายยา</p> <p>การเตรียมสามารถทำได้ 2 วิธี</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ถอดแคปซูลนำแกรนูลยาผสมในน้ำสะอาดหรือน้ำผลไม้ที่มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน เช่น น้ำแอปเปิ้ลหรือน้ำส้ม 15-30 ml 2. ถอดแคปซูลนำแกรนูลยาผสมใน 7.5% หรือ 8.4% sodium bicarbonate 10 ml ได้สารละลายความเข้มข้น 2 mg/ml <ul style="list-style-type: none"> ➤ กรณีผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้น้ำผลไม้ และมีข้อจำกัดของปริมาณน้ำที่ให้อาจพิจารณาเลือกใช้ 7.5% หรือ 8.4% sodium bicarbonate แต่ต้องติดตามค่า electrolyte ในเลือดเป็นระยะ ➤ กรณีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อาจพิจารณา PPIs ตัวอื่นแทน
Esomeprazole**	gastro-resistant tablet	gastro-resistant tablet ยาสามารถละลายน้ำได้ ไม่ต้องบดก่อนบริหารยา
Lansoprazole	hard gelatin capsule containing gastro-resistant	hard gelatin capsule containing gastro-resistant granules นำยาผสม 8.4% Sodium bicarbonate

รายการยา	รูปแบบยาที่เหมาะสม สำหรับผู้ป่วยทั่วไป	รูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย บริหารยาทาง intragastric และ intrajejunal tube
	granules	10 ml เพื่อให้กระจายตัวก่อนนำไป บริหาร
Pantoprazole**	gastro-resistant coated tablet	gastro-resistant coated tablet สามารถบดและละลายในสารละลาย 8.4% sodium bicarbonate 10 ml ถึงแม้ว่า pantoprazole จะสามารถ บริหารยาผ่าน NG tube ได้ อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ใช้ยา omeprazole หรือ lansoprazole ซึ่งมีวิธีการบริหารยาที่ สะดวกกว่า
Dexlansopra zole**	delayed release capsule	delayed release capsule สามารถ นำไปผสมกับน้ำไม่ต้องบดก่อนบริหารยา
Rabeprazole	gastro-resistant coating tablet	ไม่สามารถบริหารยาได้ทาง enteral feeding tube (no suitable formulation is available for administration via an enteral feeding tube)

** หมายถึง ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการบริหารยาแบบ intrajejunal tube

IV บทบาทเภสัชกรต่อระบบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง (others)

การส่งเสริมเพื่อให้เกิดการสั่งจ่ายอย่างสมเหตุสมผล เภสัชกรควรมีระบบการบันทึกข้อมูลเพื่อใช้สำหรับประกอบการประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่าย การติดตามและรายงานการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการจ่ายยาติดตามเพื่อการใช้ยา ดังนี้

4.1 การบันทึกข้อมูลเพื่อประเมินความเหมาะสมการสั่งใช้และติดตามการใช้ยา

การบันทึกข้อมูล	กลุ่มผู้ป่วย
1.1 ทบทวนประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย (ภาคผนวก ข)	ผู้ป่วยทุกราย
1.2 รายงานการเกิดปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา (ภาคผนวก ข)	ผู้ป่วยทุกราย
1.3 การประเมินความเหมาะสมการสั่งจ่ายยา (DUE) (ภาคผนวก ค)	ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิการรักษาเบิกได้ทุกรายที่ได้รับยา ticagrelor esomeprazole lansoprazole rabeprazole pantoprazole dexlanxoprazole
1.4 ใบประกอบการสั่งจ่ายนอกบัญชียาหลัก แห่งชาติ (NED) (ภาคผนวก ง)	ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิการรักษาเบิกได้ทุกรายที่ได้รับยา clopidogrel 75 mg/ aspirin 75 mg prasugrel ticagrelor esomeprazole lansoprazole rabeprazole pantoprazole dexlanxoprazole

4.2 ระบบป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์

ระบบการแจ้งเตือนปัญหาจากการใช้ยาที่พบบ่อย (specific alerts)

ระบบแจ้งเตือนในระบบปฏิบัติการ PMKHMS เพื่อพิจารณาประเมินความเหมาะสมการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ทุก 1 ปี

ผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

เภสัชกรบันทึกข้อมูลในฐานข้อมูล ได้แก่

- ข้อบ่งใช้
- วันที่ผู้ป่วยได้รับการทำ PCI หรือ CABG
- วันที่เริ่มใช้ยา
- วันที่สมควรหยุดยา ตามระยะเวลาที่แพทย์วางแผนการรักษา
กรณีแพทย์ไม่ระบุแผนการใช้ยาให้ลงระยะเวลาการใช้ยาเป็น 1 ปี
กรณีแพทย์ระบุใช้ยาตลอดชีวิต ให้ระบุเป็นตลอดชีวิต
- ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด UGIB ระบุรายการยาในกลุ่ม PPIs ที่ได้รับ และระบุเหตุผลกรณีไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs

ผู้ป่วยรายเก่า

- เภสัชกรประเมินระยะเวลาการใช้ยา เมื่อครบตามระยะเวลาแผนการใช้ยา หรือครบกำหนด 1 ปี แล้วยังไม่มีการสั่งหยุดใช้ เภสัชกรให้ข้อมูลและประสานงานกับแพทย์เพื่อพิจารณาความเหมาะสมของการใช้ยาต่อ
- กรณีแพทย์มีการปรับแผนการใช้ยา เช่น ระยะเวลาเป็นตลอดชีวิต ให้ลงบันทึกข้อมูลระยะเวลาการใช้ยาใหม่

4.3 ระบบการรายงานข้อมูลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อให้

เห็นภาพรวมของอุบัติการณ์ที่พบบ่อยนำไปสู่การจัดการระบบแจ้งเตือนและการให้คำแนะนำผู้ป่วย

ขั้นตอนการรายงานการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

- 1) สอบถามประวัติเกี่ยวกับอาการที่คาดว่าจะเกิดภาวะ เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นของผู้ป่วยทุกครั้ง

- 2) กรณีพบว่าผู้ป่วยมีประวัติหรือเข้ารับการรักษาด้วยอาการของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เกสซ์กรบันทึกข้อมูลที่ซักประวัติและแจ้งให้แพทย์ทราบเพื่อตรวจวินิจฉัยเพื่อยืนยันอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา
- 3) เกสซ์กรร่วมประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยากับทีมสหสาขาวิชาชีพ โดยมีขั้นตอนการปฏิบัติงาน ได้แก่

- 3.1) สัมภาษณ์ประวัติการใช้ยาและประเมินความสัมพันธ์ของยากับอาการอันไม่พึงประสงค์โดยใช้แบบประเมินตาม Naranjo's algorithm
- 3.2) รายงานข้อมูลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยใน “แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ” และส่งรายงานไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- 3.3) บันทึกข้อมูลใน “แบบบันทึกประวัติการแพ้ยา/ADR” และติดแบบบันทึกกับเวชระเบียนผู้ป่วย
- 3.4) บันทึกข้อมูลในระบบฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล เพื่อป้องกันการสั่งใช้ยาที่มีประวัติการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ซ้ำ
- 3.5) กรณีแพทย์พิจารณาแล้วพบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกสูงกว่าการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (ischemic risk), การเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (stent thrombosis)
พิจารณาออกบัตรแพ้ยา/แจ้งเตือนเรื่องยา อธิบายและส่งมอบให้ผู้ป่วย โดยมีแนวทางปฏิบัติต่อไปนี้

- ระบุชื่อ นามสกุล HN ของผู้ป่วยโรงพยาบาล
- เขียนชื่อยาที่สงสัยด้วยชื่อ generic name (tradename®) และเขียนคำอ่านเป็นภาษาไทยไว้ด้วย
- ระบุอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (ADR) และผลการประเมินความสัมพันธ์
- ลงชื่อเกสซ์กร และวันที่ประเมินด้วยลายมือตัวบรรจง

- อ่านชื่อตัวยาที่สงสัยว่าทำให้ผู้ป่วยแพ้/เกิด ADR ให้ผู้ป่วยทราบและให้พูดทบทวนชื่อยาซ้ำ
- อธิบายความหมายของคำต่าง ๆ ที่เขียนในบัตร และคำแนะนำระวังการแพ้ยาในกลุ่มเดียวกันให้ผู้ป่วยทราบ
- แนะนำให้ผู้ป่วยพกติดตัวเวลาเดินทางและแสดงบัตรให้เจ้าหน้าที่ แพทย์ และเภสัชกรทราบทุกครั้งก่อนรับบริการ
- ควรให้ญาติผู้ป่วยรับทราบข้อมูลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ร่วมด้วย



เอกสารอ้างอิง

1. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):e354-471.
2. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):529-55.
3. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):2354-94.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-5.
5. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.

6. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2411-20.
8. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
9. 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. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.
10. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):1108-15.
11. 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. *BMJ*. 2006 Oct 7;333(7571):726.
12. Henriksen PA, Palmer K, Boon NA. Management of upper gastrointestinal haemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. *QJM*. 2008 Apr;101(4):261-7.
13. Nikolsky E, Mehran R, Stone GW. Gastrointestinal bleeding in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009 Sep 7;104(5 Suppl):22C-9C.
14. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion*. 2008;77(3-4):173-7.

15. Cuschieri JR, Drawz P, Falck-Ytter Y, Wong RC. Risk factors for acute gastrointestinal bleeding following myocardial infarction in veteran patients who are prescribed clopidogrel. *J Dig Dis*. 2014 Apr;15(4):195-201.
16. Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):e655-8.
17. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez 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. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1731-8.
18. Alli O, Smith C, Hoffman M, Amanullah S, Katz P, Amanullah AM. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Clin Gastroenterol*. 2011 May-Jun;45(5):410-4.
19. Kawai T, Sugimoto H, Fukuzawa M, Kusano C, Gotoda T, Moriyasu F. Upper gastrointestinal complications induced by anti-platelet agents. *Clin J Gastroenterol*. 2013 Aug;6(4):264-8.
20. 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. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):233-41.
21. Cea Soriano L, Rodriguez LA. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding in a Cohort of New Users of Low-Dose ASA for Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes. *Front Pharmacol*. 2010;1:126.
22. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Nov;16(11):1945-53.

- 23.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. *Hepatogastroenterology*. 2009 Nov-Dec;56(96):1665-9.
- 24.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. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 7;56(24):2051-66.
- 25.Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2006 Aug;21(4):286-90.
- 26.Huang KW, Luo JC, Leu HB, Huang CC, Hou MC, Chen TS, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chin Med Assoc*. 2013 Jan;76(1):9-14.
- 27.Iamworanirun C PP, Kuanprasert S, Thongsawat S, Chitapararux T, Leerapun A, Kijdamrongthum P. Gastrointestinal complications from antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Thai J Gastroenterol*. 2014;15(3):140-5.
- 28.Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999 Feb 20;318(7182):527-30.
- 29.สภาเภสัชกรรม. เกณฑ์มาตรฐานผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม ด้านการบริหารจัดการทางเภสัชกรรม พ.ศ.2554, 2554.
- 30.สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล. Patient safety goal : SIMPLE 2551.

31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2890-907.
32. Abraham R. Drug related problems and reactive pharmacist interventions for inpatients receiving cardiovascular drugs. *IJBMS*. 2014;3(2):42-8.
33. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาจากสมุนไพรร พ.ศ.2559; 2559.
34. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 23.
35. Kongsin N, Sappawittayakul K. Rational drug use of clopidogrel. *The southern college network journal of nursing and public health*. 2014;1(2):17-24.
36. Morneau KM, Reaves AB, Martin JB, Oliphant CS. Analysis of gastrointestinal prophylaxis in patients receiving dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Manag Care Pharm*. 2014 Feb;20(2):187-93.
37. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):772-9.
38. Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2006 Aug 01;98(3):352-6.
39. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006 Jun 20;113(24):2803-9.

- 40.Chanatepaporn P, Soontornpas C. Pharmacist roles in patients with acute coronary syndrome. *IJPS*. 2006;2(2):54-65.
- 41.Kanjanakiritamrong J, Reanmongkol W, Pongwecharak J, Wanakamamee U. Assessment of non-adherence, adverse drug reactions, and drug interactions in patients with cardiovascular disease admitted to medical wards at Songkhla hospital. *Songkla Med J*. 2005;23(4):229-40.
- 42.Ackman ML, Bucci C, Callaghan M, Kertland H, Pharand C, Robertson P, et al. A pharmacist's guide to the 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can Pharm J (Ott)*. 2015 Mar;148(2):71-81.
- 43.Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, Mauri L. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2014 Aug;37(8):505-13.
- 44.Kim BS, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15;5(4):467-78.
- 45.Hillis LD, Lange RA. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 May 21;360(21):2237-40.
- Rebecca W and Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Cambridge: Cambridge university press; 2007.



ภาคผนวก ก

ปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

การศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ระหว่างปี พ.ศ.2554-2558 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยา aspirin ขนาด 75-162 mg/day ร่วมกับยา clopidogrel ในระยะเวลาเป็นติดต่อกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อมูลการสั่งใช้ยา aspirin เพียงชนิดเดียว โดยทั้งสองกลุ่มได้รับการติดตามอย่างน้อย 6 เดือน ทั้งนี้มีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติมีแรงในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น และผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น esophageal or gastric varices การจับคู่ (match) ผู้ป่วยเพื่อวิเคราะห์ขนาดความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ใช้หลักการคะแนนความโน้มเอียง (propensity matching score) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน กลุ่มละ 184 ราย

ผลการศึกษาปัญหาจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น โดยการศึกษาที่แบ่งประเภทปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาตามแนวทางของ Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) 7.0 พบปัญหาเกี่ยวกับยาที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาจากการใช้ยา จำนวน 218 ครั้ง แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (drug related problems; DRPs) ที่มีแนวโน้มอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา	รายละเอียด	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
1. การได้รับยาที่มีผลเพิ่มความเสี่ยง	การได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs, corticosteroids	14	6.42
2. ระยะเวลาการได้รับยา dual antiplatelet ไม่เหมาะสม	ระยะเวลาการได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel นานเกินไป (มากกว่า 1 ปี)	139	63.76

ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา	รายละเอียด	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
3. การได้รับยาป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ไม่เหมาะสม	3.3 ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในรายที่มีข้อบ่งชี้	37	16.97
	3.4 ได้รับยาในกลุ่ม PPIs โดยไม่มีข้อบ่งชี้	28	12.85

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตามสาเหตุของแนวโน้มการเกิดปัญหาจากการใช้ยา (causes) แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สาเหตุของแนวโน้มการเกิดปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

หมวดหมู่หลัก (primary domains)	รายละเอียด	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
1. การเลือกใช้ยา (drug selection)	1.1 ไม่มีการใช้ยาที่จำเป็นต้องใช้เพื่อเสริมฤทธิ์หรือป้องกันผลข้างเคียงจากยา (synergistic/preventive drug required and not given) ได้แก่ ไม่ได้รับยา PPIs ในรายที่มีข้อบ่งชี้	34	15.60
	1.2 ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับยาดังกล่าว (no indication for drug) ได้รับยาในกลุ่ม PPIs โดยไม่มีข้อบ่งชี้	28	12.85
	1.3 เลือกใช้ยาไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษา (inappropriate drug according to guidelines/formulary) ได้แก่ ได้รับยากลุ่ม H ₂ RAs แทนยาในกลุ่ม PPIs	3	1.37
	1.4 เลือกใช้ยาไม่เหมาะสม (inappropriate drug : within guidelines but	14	6.42

หมวดหมู่หลัก (primary domains)	รายละเอียด	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
	otherwise contra-indicated)		
2. ระยะเวลาการ รักษา (treatment duration)	ระยะเวลาการรักษาสั้นหรือนานเกินไป (duration of treatment too short/long) ได้แก่ ได้รับยา DAPT นานเกินระยะเวลา 1 ปี	139	63.76



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel

ข้อมูลผู้ป่วย			
ชื่อ-สกุล.....HN.....			
ประวัติแพ้ยา	เพศ	อายุ	BMI
	น้ำหนัก	ส่วนสูง	
แอลกอฮอล์	<input type="checkbox"/> ไม่ดื่ม	บุหรี่	<input type="checkbox"/> ไม่สูบ
	<input type="checkbox"/> ดื่ม...../วัน		<input type="checkbox"/> สูบ...../วัน
	<input type="checkbox"/> เลิกแล้ว.....ปี		<input type="checkbox"/> เลิกแล้ว.....ปี
ข้อบ่งชี้ของการได้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel			
<input type="checkbox"/> NSTEMI-ACS	<input type="checkbox"/> STEMI	<input type="checkbox"/> SIHD	<input type="checkbox"/>
Intervention			
<input type="checkbox"/> PCI	<input type="checkbox"/> BMS	<input type="checkbox"/> CABG	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> DES		
ระยะเวลาที่สมควรได้รับยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel			
<input type="checkbox"/> 1 เดือน	<input type="checkbox"/> 3 เดือน	<input type="checkbox"/> 12 เดือน	<input type="checkbox"/>
การได้รับ Antisecretory drugs			
<input type="checkbox"/> ไม่ได้รับ	<input type="checkbox"/> ได้รับ (ระบุ Tradname)	<input type="checkbox"/> PPIs	
		<input type="checkbox"/> H2RA	
		<input type="checkbox"/>	
โรคร่วม			
<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> HT	<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> DLP
ประวัติการเกิดแผลในทางเดินอาหาร/ เลือดออกในทางเดินอาหาร			
<input type="checkbox"/> dyspepsia วันที่	<input type="checkbox"/> peptic or gastric ulcer วันที่	<input type="checkbox"/> GI bleeding วันที่	<input type="checkbox"/>
ยาอื่นๆ ที่ได้รับ			
<input type="checkbox"/> traditional NSAIDs		<input type="checkbox"/> COX-II inhibitors	
<input type="checkbox"/> steroids.....	<input type="checkbox"/> warfarin	<input type="checkbox"/>	
ประวัติการใช้ สมุนไพร อาหารเสริม			
<input type="checkbox"/> ไม่เคย	<input type="checkbox"/> เคย ได้แก่		
		

ภาคผนวก ค

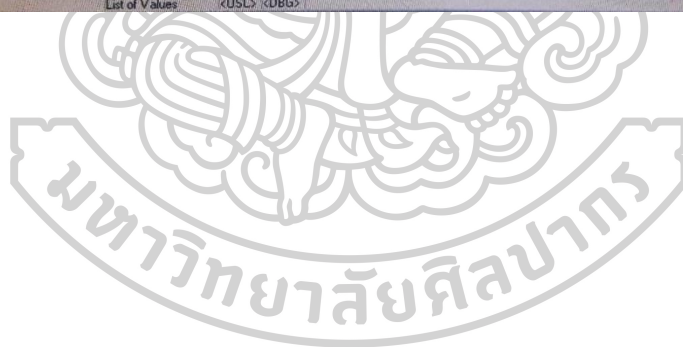
ตัวอย่าง ใบประกอบการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติและ
เอกสารประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors

VN 60105183	949	Find	%
VN พ. 4983312	1	Find	
Status	ช่อง	Default	Global
วันที่ 29-06-2017	16:18		
ห้องยา 0001	ห้องยาเฉลิมมา		
Opd 1620	นอกเวลาทั่วไป		
แพทย์ 10445	พล.อ.ชุมพล เมื		
สิทธิ [(12255135)จ่ายตรงกรม]			
จ.เงิน 3672.5	ส่วนลด		
เครดิต 3672.5	--> [ยา		
รายละเอียดยาเวชภัณฑ์ (ค้นด้วยชื่อ			
รหัส			
N	3	JAN101N	DS:JANUV
	4	AML102E	AMLODIP
	5	SIM101E	*SIMVAS
	6	ALL103E	ALLOPURINOL 100 MG (CHUMCI
	7	DIC102E	*HYDROCHLOROTHIAZIDE (HCT
	8	CON104N	D:CONTROLOC 40 MG TAB(PAN
D:CONTROLOC 40 MG TAB(PANTOPRAZOLE)[TAB]			
เหตุผลในการใช้ยา 3-4			
1			
2			

ข้อชี้แจง	หมายเหตุ	Default	Global
A	เกิดอาการข้างเคียงในการใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ(ADR)หรือแพ้ยา		Y
B	ผู้ป่วยใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว ผลการรักษา ไม่บรรลุเป้าหมาย		Y
C	ไม่มียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ใช้ แต่ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้การใช้ยาที่สอดคล้องกับงานคณะกรรมการอาหารและยา(อย.)กำหนด		Y
D	มี Contraindication หรือ drug interaction กับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ		Y
E	ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติราคาแพงกว่า		Y
F	ผู้ป่วยแสดงความประสงค์การใช้ (เบิกไม่ได้)		Y
PA	ยาที่สั่งของมูลนิธิกับการใช้ เช่น ยาระงับ 6 ชนิด, ยากลุ่มโปรตามิดและโรดะกักเงิน 2 ชนิด		Y
XPP11	ใช้ยา Omeprazole แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์		
XPP12	ใช้ยา Omeprazole 20 มก./วันนาน 30 วัน ไม่ได้ผล		
XPP13	ไม่มีภาวะ Gastro-esophageal reflux disease/Esohagitis/esophageal ulcer		
XPP14	ไม่มีประวัติ recent bleeding peptic ulcer		
XPP15	ใช้ร่วมกับยารักษา PU and DU จาก H. Pylon		

วิธีใช้	ITB	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด
เวลา	XIACA	ก่อนอาหารเช้า
ค่าเดือน	AHH	ก่อนอาหาร ครั้ง ชั่วโมง
สรรพคุณ	XAN	ยาลดกรด รักษาแผลในกระเพาะอาหาร
วิธีใช้พ.		
Dr.Use Remark	ประเมินการใช้ยา(DUE)กลุ่ม PPIในการสั่งใช้ครั้งแรกโดยแพทย์เฉพาะทาง เริ่ม 1 ต.ค. 5.	
หมายเหตุ		

Choices in list: 12
Record: 8/8
List of Values <DSC> <DBG>



ภาคผนวก ง

ตัวอย่าง ใบประกอบการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ

ในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor antagonists

หน้าจอระบบประมวลผลใบสั่งยา (Pthxdrug)

Menu: Action Edit Block Field Record Query ลจวสรอบ LAB maXray DRUG Window Help

Toolbar: พิมพ์ผลลาก, [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons], [Icons]

Form Fields:

VN: 60105974 | 191 | **จัดหมวดหมู่ในการใช้ยา**

VN พ.: 4983474 | 1 | <- Cle

Status: ช่าง

วันที่: 29-06-2017 | 17:43

ห้องยา: D007 | ห้องยาพิเศษ

Opd: 0904 | แผนกเวลาPED

แพทย์: 31378 | พ.ท.หญิงชานัน ม...

สิทธิ: [(12260311)] (จ่ายตรงกรมบัญชี)

จน.เงิน: 2329 | ส่วนลด

เครดิต: 2329 -> [ยา]

รายละเอียดของเวชภัณฑ์ (ค้นด้วยชื่อ)

รหัส	ชื่อ	หน่วย	ราคา	จำนวน	รวม
N 1	AUG302N AUGMENTIN				
2	ZYR301N ZYRTEC 0.1				
N 3	FLU303N FLUJIFORT S				
4	AVA401N AVAMYS NS				
5	NSS213E NSS 1000 ML (PLASTIC) IRRIG/	3	108		
6	COPL103N COPLAVIX 75/75 MG TAB (CLOP				

COPLAVIX 75/75 MG TAB (CLOPIDOGREL 75 + ASA 75 MG)[TAB]

หมวดหมู่ในการใช้ยา: 3-4

1

2

Choices in list: 7
Record: 6/6
List of Values: <DSC> <DB5>

Dialog Box: **จัดหมวดหมู่ในการใช้ยา**

Find: %

ตัวอักษร	หมายเหตุ	Default	Global
A	ใช้ยาครั้งแรกในกรณีใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (ADR) หรือใช้ยา		
B	ผู้ป่วยใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว ผลการรักษา ไม่ตรงจุด / หมด	Y	
C	ไม่มียาในบัญชียาหลักแห่งชาติใช้ แต่ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้การใช้ยาในสถานศึกษา คณะกรรมการวิชาการ (สม.) กำหนด	Y	
D	มี Contraindication หรือ drug interaction กับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	Y	
E	ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติจากแพทย์	Y	
F	ผู้ป่วยหมดสติขณะสั่งจ่าย (ยังไม่ได้ใช้)	Y	
PA	ยาที่สั่งจ่ายขึ้นก่อนการใช้ เช่น ยาน้ำ ฝัง 6 ชนิด, ยาคุมกำเนิด และโรคเรื้อรัง 2 ชนิด	Y	

Buttons: Find, OK, Cancel

Bottom Panel:

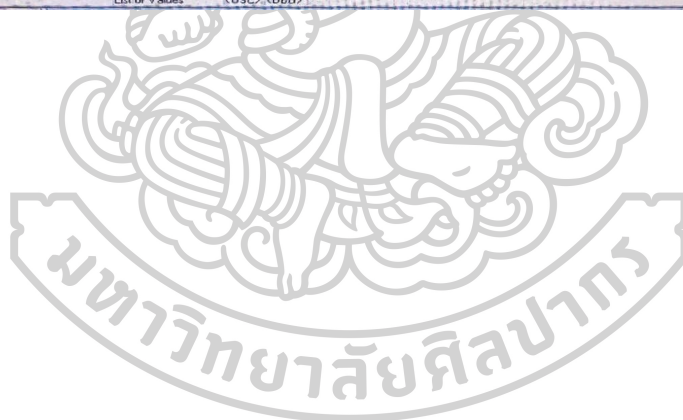
เวลา: XIPCA

ค่าเดือน: W04

สรรพคุณ: ASP

วิธีใช้: Copy...

Dr Use Remark: สั่งใช้โดยแพทย์เฉพาะทางที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด, หลอดเลือดสมอง/ หมายเหตุ



ภาคผนวก จ

ความครอบคลุมรายการยาและเงื่อนไขการสั่งใช้ยาตามสิทธิการรักษาของยาในกลุ่ม

P2Y₁₂ receptor antagonists และ proton pump inhibitors1. บัญชียาโรงพยาบาลกลุ่มยา P2Y₁₂ receptor antagonists

รายการยา	ชื่อการค้า	บัญชียาหลัก	ครอบคลุมสิทธิการรักษา	เงื่อนไข
Clopidogrel 75 mg	Apolet	ED (ง)	ประกันสุขภาพถ้วนหน้า ประกันสังคม เบิกได้	<ul style="list-style-type: none"> สั่งใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญไม่ระบุสาขา
Clopidogrel 75 mg/ aspirin 75 mg	Co-plavix	NED	เบิกได้	<ul style="list-style-type: none"> สั่งใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขาด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง มีใบประกอบการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ
Prasugrel 10 mg	effient	NED	เบิกได้	<ul style="list-style-type: none"> สั่งใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขาด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง มีใบประกอบการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ
Ticagrelor 90 mg	brilinta	NED	เบิกได้	<ul style="list-style-type: none"> สั่งใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขาด้านโรคหัวใจ

รายการยา	ชื่อการค้า	บัญชียาหลัก	ครอบคลุมสิทธิ์การรักษา	เงื่อนไข
				<p>และหลอดเลือดสมอง</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ มีใบประกอบการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ■ มีเอกสารประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา

2. บัญชียาโรงพยาบาลในกลุ่ม proton pump inhibitors

รายการยา	ชื่อการค้า	บัญชียาหลัก	ครอบคลุมสิทธิ์การรักษา	เงื่อนไข
Omeprazole 20 mg	miracid	ED (ก)	ประกันสุขภาพถ้วนหน้า ประกันสังคม เบิกได้	■ ไม่มี
Esomeprazole 20 mg	nexium	NED	เบิกได้	<ul style="list-style-type: none"> ■ สั่งใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญไม่ระบุสาขา ■ มีใบประกอบการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ■ มีเอกสารประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา
Lansoprazole 30 mg	prevacid	NED	เบิกได้	
Rabeprazole 20 mg	pariet	NED	เบิกได้	
Pantoprazole 40 mg	controloc	NED	เบิกได้	
Dexlansoprazole 30 mg	dexilant	NED	เบิกได้	

ภาคผนวก ฉ

รูปแบบยาที่มีในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

1. ยา aspirin และยา clopidogrel

รายการยา	รูปแบบยา
Aspirin 81 mg	enteric-coated tablet
Clopidogrel 75 mg	film-coated tablet
Aspirin 75 mg/ Clopidogrel 75 mg (co-plavix)	film-coated tablet

2. ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors

รายการยา	รูปแบบยา
Omperazole	enteric coated granule within hard gelatin capsule
Esomeprazole	gastro-resistant tablets
Lansoprazole	hard gelatin capsule containing gastro-resistant granules
Pantoprazole	gastro-resistant coated tablet
Dexlansoprazole	delayed release capsule
Rabeprazole	gastro-resistant coating tablet

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวบุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย
วัน เดือน ปี เกิด	25 เมษายน 2526
สถานที่เกิด	จังหวัดพิษณุโลก
วุฒิการศึกษา	พ.ศ.2550 สำเร็จการศึกษาปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต (สาขาบริหารเภสัชกรรม) มหาวิทยาลัยนเรศวร พ.ศ.2557 ศึกษาต่อระดับปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยศิลปากร
ที่อยู่ปัจจุบัน	333/44 ถ.ไชยานุภาพ ซ.10 ต.ในเมือง อ.เมือง จ.พิษณุโลก

