

การใช้ยาต้านการหลังกรดสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล*

Antisecretory drug use for prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in patients receiving aspirin together with clopidogrel

บุญรักษ์ ฉัตรรัตนกุลชัย (Boonrak Chatrattanakulchai)**

ศนิตา หิรัญรัมย์ (Sanita Hirunrassamee) ***

อินทิรา กาญจนพิบูลย์ (Inthira Kanchanaphibool) ***

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยาต้านการหลังกรดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น และการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน (aspirin) ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล (clopidogrel)

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลัง (retrospective cross-sectional study) นี้ได้ทบทวนเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีประวัติการได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิชั้นสูงแห่งหนึ่งในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2558 โดยศึกษาข้อมูลปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาต้านการหลังกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ตามเกณฑ์การรักษามาตรฐานของ American College of Cardiology (ACC)/ American College of Gastroenterology (ACG) และ American Heart Association (AHA) ปี 2010 กับภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ได้รับการยืนยันด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหาร โดยใช้สถิติโคสแควร์ในการวิเคราะห์

ผลการศึกษา: ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล จำนวน 184 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (127 คน, ร้อยละ 69.02) โดยส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี (146 คน, ร้อยละ 79.35) และส่วนใหญ่อายุมีปัจจัยเสี่ยงที่ควรได้รับยาต้านการหลังกรด (antisecretory drugs) เพื่อป้องกันการเกิด

* เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยศิลปากร

Partial fulfillment of the requirement for the Degree Master of Clinical Pharmacy, Silpakorn University

** นักศึกษาหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยศิลปากร

e-mail: chatrattanakulchai.b@gmail.com

Student of the Degree Master of Clinical Pharmacy, Silpakorn University

*** คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ e-mail: sanita_h@tu.ac.th

Faculty of Pharmacy, Thammasat University

*** คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร e-mail: kanjanaphibool_i@su.ac.th

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเพียงปัจจัยเดียว โดยปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุด ได้แก่ การมีอายุมากกว่า 60 ปี (131 คน, ร้อยละ 87.33) จากการศึกษาแบบการใช้ยาต้านการหลั่งกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ (proton pump inhibitors; PPIs) พบว่ามีผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่สมควรได้รับยาและการได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษา จำนวน 124 ราย (ร้อยละ 67.39) โดยมีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ได้รับการยืนยันจากการส่องกล้องในทางเดินอาหาร ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงและได้รับยาลดการหลั่งกรดสอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน (7 ราย, ร้อยละ 6.14) ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาตามแนวทางการรักษามาตรฐาน (2 ราย, ร้อยละ 5.55) ($p\text{-value} = 1.000$)

สรุปผลการศึกษา: รูปแบบการใช้ยาต้านการหลั่งกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ สำหรับป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ส่วนใหญ่มีความสอดคล้องตามแนวทางการรักษา อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลในการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีความชัดเจนมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษา เพื่อหาแนวทางการป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น, ยาต้านการหลั่งกรด, โปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์, ยาด้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน, แอสไพริน, โคลพิโดเกรล.

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to determine antisecretory drug use for prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) and the bleeding events in patients receiving aspirin together with clopidogrel.

Methods: A retrospective cross-sectional study using medical chart review of patients with coronary artery diseases receiving aspirin together with clopidogrel during January 2011 – December 2015 at a super-tertiary care hospital in Thailand. Related risk factors of UGIB in each patient were identified and collected. Consistency of proton pump inhibitors (PPIs) used in individual patients was determined using American College of Cardiology (ACC)/ American College of Gastroenterology (ACG) และ American Heart Association (AHA), 2010. The association between the consistency of PPIs used and the UGIB events confirmed by esophagoduodenoscopy was analysed using Chi-square test.

Results: Among 184 patients receiving aspirin together with clopidogrel, 127 patients (69.02%) were male and 146 patients (79.35%) were more than 60 years. 135 patients (90%) had only one risk factor for upper gastrointestinal bleeding. Most of the risk factor was age more than 60 years (131 patients, 87.33%). 124 patients (67.39%) had risk factors of UGIB and received PPIs complied with the standard treatment guidelines (STGs). In the group of patients with UGIB risk factors, UGIB events confirmed by esophagoduodenoscopy in the patients with

PPIs complied to the specified standard treatment guidelines were not statistically significant different with the patients with PPIs not complied to the guidelines (p-value = 1.000).

Conclusions: Most of the PPI antiseecretory drugs use for prophylaxis of UGIB was complied with the specified STGs. The further study on the UGIB outcomes in patients received PPIs not complied with the guidelines, however should be more clearly assessed to develop the guidelines for preventing of the drug related problems.

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, antiseecretory drugs, proton pump inhibitors, dual antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel

บทนำ

ปัจจุบันการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (dual antiplatelet therapy: DAPT) ได้แก่ ยาแอสไพริน (aspirin) ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มอื่น เช่น ยาโคลพิโดเกรล (clopidogrel) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ มีบทบาทสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) และหลอดเลือดสมอง (stroke) ได้มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาแอสไพรินเพียงอย่างเดียว (Fihn et al., 2012, O’Gara et al., 2013, Amsterdam et al., 2014) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่าการได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding; UGIB) โดยพบว่ามีอัตราการเกิดสูงกว่าการได้รับยาแอสไพรินเพียงอย่างเดียว ประมาณ 2-5 เท่า และมีอัตราการเกิดสูงถึงประมาณ 3-7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดใดๆ (Hallas et al., 2006, Garcia Rodriguez et al., 2011)

โดยทั่วไปการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เป็นความเสี่ยงที่สามารถป้องกันได้ด้วยการใช้ยาต้านการหลั่งกรด (antiseecretory drugs) ซึ่งในปัจจุบันแนวทางการรักษาต่าง ๆ มักแนะนำการใช้ยาต้านการหลั่งกรดที่มีประสิทธิภาพ โดยยาที่แนะนำให้เลือกใช้เป็นลำดับแรก ได้แก่ ยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ (proton pump inhibitors; PPIs) (Abraham et al., 2010) อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์บางชนิด เช่น omeprazole อาจมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอันตรกิริยากับยาโคลพิโดเกรลได้ ดังนั้นการใช้ยาคู่นี้ในกลุ่มประชากรที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่อง ก็อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยานี้ได้มากขึ้น โดยทั่วไปความชุกของประชากรกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ จึงอาจส่งผลต่อความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยานี้ได้แตกต่างกัน ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล แนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงแนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์เฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน และอาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูง ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ, กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาบางชนิดที่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เช่น ยาวาร์ฟาริน (warfarin), ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ส

เตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) หรือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) รวมทั้งผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (Abraham et al., 2010) จากการศึกษา ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน พบว่าปัญหาส่วนใหญ่เป็นการไม่ได้รับยาด้านการหลังกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ในผู้ที่มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น โดยพบสูงถึงประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน (Morneau et al., 2014, Jensen et al., 2015)

ปัจจุบันการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับปัญหาการใช้ยาด้านการหลังกรดสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ยังมีน้อยมาก นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินความสัมพันธ์ของการได้รับยาด้านการหลังกรดกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายในการศึกษารูปแบบการใช้ยาด้านการหลังกรดในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นตามแนวทางการรักษามาตรฐาน และความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล เพื่อนำข้อมูลไปใช้ในการพัฒนาแนวทางการแก้ไขปัญหาอย่างเป็นระบบ อันจะนำไปสู่การใช้ยาอย่างสมเหตุผล และเพิ่มคุณภาพการดูแลผู้ป่วยต่อไป

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลัง (retrospective cross-sectional study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีข้อมูลประวัติการสั่งใช้ยาแอสไพริน ขนาด 75-162 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ขนาด 75 mg จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ โดยได้รับยาติดต่อกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และได้รับการตรวจติดตาม (follow-up) ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน ทั้งนี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็งในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น (gastric or duodenum cancer) และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดในหลอดอาหารหรือในกระเพาะอาหารโป่งพอง (esophageal or gastric varices)

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก เมื่อวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2560 (รหัสโครงการ: Q032h/59)

วิธีการเก็บข้อมูล

ข้อมูลที่ใช้ถูกเก็บรวบรวมจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2558 ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศและอายุ, ข้อมูลประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล, ข้อมูลโรคร่วมที่เกี่ยวข้องกับโรคในกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง, ข้อมูลประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น, ข้อมูลการได้รับยาในกลุ่มที่อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เช่น ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่เตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ยาลดการหลังกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ (proton pump inhibitors: PPIs) และข้อมูลผลการเกิดภาวะ

เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีผลการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารยืนยันเท่านั้น

การใช้ยาต้านการหลั่งกรดสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่สอดคล้องกับแนวทางการรักษามาตรฐาน พิจารณาจากความสอดคล้องกับคำแนะนำในการใช้ยาต้านการหลั่งกรดสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ที่อ้างอิงตามแนวทางการรักษามาตรฐานของ American College of Cardiology (ACC)/ American College of Gastroenterology (ACG) และ American Heart Association (AHA) ปี 2010 (Abraham et al., 2010) ซึ่งแนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารโดยมีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ อย่างน้อย 1 ปัจจัย ได้แก่

- 1) มีอายุมากกว่า 60 ปี
- 2) ได้รับยาที่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ ยาวาร์ฟาริน, ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และ/หรือยาในกลุ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
- 3) มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (demographic data) ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของผู้ป่วย และข้อมูลการใช้ยาตามแนวทางการรักษามาตรฐาน แสดงผลเป็นร้อยละ ส่วนข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาที่สอดคล้องตามแนวทางการรักษากับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ได้รับการยืนยันด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหาร มีการแสดงผลเป็นค่าสถิติ chi-square ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ p-value <0.05

ผลการศึกษา

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (demographic data)

จากผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล จำนวน 184 ราย พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 127 ราย (ร้อยละ 69.02) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มผู้สูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) ประมาณร้อยละ 80 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80 มีโรคร่วมในกลุ่มโรคหัวใจจำนวน 2 โรคขึ้นไป และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านการหลั่งกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ จำนวน 138 ราย (ร้อยละ 75.00) ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 184 ราย)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย: ราย (ร้อยละ)
เพศชาย	127 (69.02)
อายุ (ปี)	
< 60	37 (20.11)
60-69	46 (25.00)
70-79	49 (26.63)
80-89	42 (22.83)
≥ 90	10 (5.43)
อายุเฉลี่ย (mean ± SD)	70.5±14.36
จำนวนโรคร่วมในกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ	
1 โรค	35 (19.02)
2 โรค	79 (42.94)
3 โรค	70 (38.04)
ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดการหลังกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์	138 (75.00)

ส่วนที่ 2 ความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงที่ควรได้รับยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ จำนวน 150 ราย (ร้อยละ 81.52) โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงเพียงปัจจัยเดียว จำนวน 135 ราย คิดเป็นร้อยละ 89.99 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ทั้งหมด โดยปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุด ได้แก่ การมีอายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 87.33 ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง 2 ปัจจัย โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุด ได้แก่ การมีอายุมากกว่า 60 ปี ร่วมกับการมีประวัติการได้รับยาในกลุ่มที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจำแนกตามจำนวนปัจจัย

จำนวนปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย: ราย (ร้อยละ)
มีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อ	
อายุมากกว่า 60 ปี	131 (87.33)
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินหายใจส่วนต้น	2 (1.33)
ประวัติการได้รับยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	2 (1.33)
มีปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อ	
อายุมากกว่า 60 ปีและมีประวัติการได้รับยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, ยาวาร์ฟาริน หรือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์	12 (8.00)
อายุมากกว่า 60 ปีและมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	3 (2.00)

ส่วนที่ 3 การใช้ยาต้านการหลังกรดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

เมื่อพิจารณาการได้รับยาสำหรับป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ตามแนวทางการรักษามาตรฐานของ American College of Cardiology (ACC)/ American College of Gastroenterology (ACG) และ American Heart Association (AHA) ปี 2010 พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จำนวน 150 ราย ส่วนใหญ่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน จำนวน 114 ราย (ร้อยละ 76.00)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น และเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ได้รับการยืนยันจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร มีจำนวน 9 ราย โดยเกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน จำนวน 7 ราย ทั้งนี้การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการหลังกรดสอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน และไม่ได้รับยาตามแนวทางการรักษามาตรฐาน ไม่แตกต่างกัน ($p\text{-value} = 1.000$) ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การใช้ยาต้านการหลังกรดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

การได้รับยาต้านการหลังกรด	จำนวนผู้ป่วย: ราย (ร้อยละ)	การเกิด UGIB		P-value
		เกิด UGIB ราย	ไม่เกิด UGIB ราย	
ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษา	114 (76.00)	7	107	1.000
ได้รับยาไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษา	36 (24.00)	2	34	
รวม	150 (100)	9	141	

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จำนวน 34 ราย ส่วนใหญ่ได้รับยาไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 70.59) และไม่พบผู้ป่วยรายใดที่มีการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การใช้ยาต้านการหลังกรดในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

การได้รับยาต้านการหลังกรด	จำนวนผู้ป่วย: ราย (ร้อยละ)
ไม่ได้รับยา (สอดคล้องตามแนวทางการรักษา)	10 (29.41)
ได้รับยา (ไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษา)	24 (70.59)
รวม	34 (100)

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ได้แก่ ยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ในผู้ป่วยโรงพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูงแห่งนี้ ส่วนใหญ่มีการใช้ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) ร้อยละ 20.11 กลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนโรคร่วมในกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ร้อยละ 42.94 และกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเพียงปัจจัยเดียว ได้แก่ การมีอายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 87.33 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านการหลังกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ร้อยละ 75.00 สำหรับการใช้ยาต้านการหลังกรดนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ส่วนใหญ่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาตามข้อบ่งชี้ที่แนวทางการรักษามาตรฐานแนะนำ มีการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีผลการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารยืนยันไม่แตกต่างกัน ($p\text{-value} = 1.000$)

การใช้ยาต้านการหลังกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ที่ไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษามาตรฐาน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ในการศึกษานี้มีอัตราเพียงร้อยละ 24.00 (ตารางที่ 3) ซึ่งต่ำกว่าที่พบในการศึกษาของ Morneau KM et al. (Morneau et al., 2014) และการศึกษาของ Jensen BE et al. (Jensen et al., 2015) ซึ่งมีอัตราสูงถึงร้อยละ 52.4 ร้อยละ 49.4 ตามลำดับ

ปัญหาการใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐานที่พบในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นแต่ไม่ได้รับยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ ร้อยละ 19.57 ซึ่งน้อยกว่าที่พบในการศึกษาของ Morneau KM et al. (Morneau et al., 2014) ที่รายงานผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงไม่ได้รับยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์สูงถึงร้อยละ 56.4 ส่วนผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงแต่ได้รับยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ในการศึกษานี้พบร้อยละ 70.59 โดยมีการใช้ยาไม่เป็นไปตามข้อบ่งชี้ที่ระบุในแนวทางการรักษามาตรฐาน ซึ่งมีอัตราการใช้ยาในลักษณะนี้สูงกว่าที่พบในการศึกษาของ Morneau KM et al. (Morneau et al., 2014) ที่รายงานการเกิดปัญหาการใช้ยา

ในลักษณะนี้ร้อยละ 43.5 อย่างไรก็ตามการพิจารณาความสอดคล้องของการใช้ยาต้านการอักเสบในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในการศึกษาแบบย้อนหลังนี้อาจมีข้อจำกัดของการเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง เช่นความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย หรือประวัติการติดเชื้อ *H. pylori* ที่ในทางปฏิบัติอาจไม่ได้รับการสังตรวจวินิจฉัยก่อนเริ่มได้รับยาในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดต่าง ๆ ในกรณีที่มีการใช้ยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ที่ไม่เหมาะสมโดยใช้เกินจำเป็น อาจมีโอกาสดังกล่าวให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจากการใช้ยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ร่วมกับยาโคลพิโดเกรลเพิ่มมากขึ้นได้ โดยอาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ นอกจากนี้ยังอาจส่งผลให้ค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นโดยไม่จำเป็นได้ด้วย

สำหรับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ได้รับการส่งกล้องทางเดินอาหารยืนยันในผู้ป่วยทั้ง 9 รายในการศึกษานี้ ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีใช้ยาต้านการอักเสบสอดคล้องตามข้อแนะนำในแนวทางการรักษามาตรฐาน จำนวน 7 ราย ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวนเพียง 2 รายเท่านั้นที่ไม่ได้รับยาต้านการอักเสบเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เมื่อพิจารณาผลการลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการอักเสบในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ตามแนวทางการรักษามาตรฐาน พบว่าไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับผลการลดการอักเสบไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีไม่มากพอที่จะพบความแตกต่างได้ หรืออาจเกิดเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นสูงอยู่แล้วจึงมีโอกาสพบภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นได้มากกว่า รวมถึงข้อจำกัดของข้อมูลที่ชัดเจนในการระบุประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของผู้ป่วยก่อนได้รับยาด้วยทั้งนี้ผลการศึกษานี้ไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาส่วนใหญ่ (Ng et al., 2008, Yasuda et al., 2009, Huang et al., 2013) ที่รายงานผลการลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นได้จากการได้รับยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ โดยมีเพียงการศึกษาของ Alli O et al. (Alli O et al., 2011) ที่ไม่พบความแตกต่างของการใช้ยาต้านการอักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นโดยไม่มีการใช้ยาต้านการอักเสบเพื่อป้องกันตามแนวทางการรักษามาตรฐานในการศึกษานี้ อาจเกิดเนื่องจากทางโรงพยาบาลยังไม่มีข้อกำหนดนโยบายการสั่งใช้ยาในการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่เป็นมาตรฐานเดียวกันทั้งโรงพยาบาลและยังขาดการทบทวนประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยก่อนการสั่งใช้ยา โดยเภสัชกรอาจช่วยให้มีข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ประวัติการได้รับยาในกลุ่มที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังขาดการบันทึกประวัติการใช้ในการดูแลรักษาด้วยตนเองของผู้ป่วย เช่น ยาชุดแก้ปวด ยาสมุนไพร หรือยาลูกกลอนอื่น ๆ ซึ่งยาเหล่านี้อาจเป็นผลิตภัณฑ์ที่ผสมยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย โดยมีข้อมูลจากการออกเยี่ยมบ้านโดยเภสัชกร ที่พบมีปัญหานี้บ่อยในผู้ป่วยโรคเรื้อรังต่างๆ (บุญถม ปาปะแพ และคณะ, 2555, สมทรง ราชนิยม และ ภุชณี สระมุณี, 2559) รวมทั้งจากการที่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวหลายโรค จึงอาจมีแนวโน้มของการได้รับยาซ้ำซ้อนได้มาก โดยเภสัชกรสามารถมีบทบาทในการทบทวน

ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยและการประสานรายการยาของยาที่ผู้ป่วยได้รับจากสถานพยาบาลต่าง ๆ หรือการใช้ยาด้วยตนเอง (medication reconciliation) เพื่อส่งต่อข้อมูลให้แก่แพทย์ผู้รักษา และช่วยเป็นส่วนหนึ่งในการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของทีมนสหวิชาชีพ (multidisciplinary healthcare team)

ในด้านการไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่งหรือปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย พบว่าเป็นปัญหาสำคัญที่มักไม่มีการบันทึกในเวชระเบียน ซึ่งความร่วมมือในการใช้ยามีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่นเดียวกัน จากการศึกษาปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหลายการศึกษา (สุภาพร หอมดี, 2545, จารูวี กาญจนศิริธำรง และคณะ, 2548, เพียงเพ็ญ ชนาเทพพร และเชิดชัย สุนทรภาส, 2549) พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาเป็นปัญหาที่พบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นเภสัชกรอาจมีบทบาทสำคัญในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเพื่อส่งต่อข้อมูลแก่แพทย์ด้วย

เนื่องจากการศึกษานี้มีการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง การประเมินข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย จึงทำได้ อย่างจำกัดเฉพาะข้อมูลที่ถูกรับบันทึกในเวชระเบียนเท่านั้น จึงอาจขาดข้อมูลบางส่วน เช่น การได้รับยาที่เป็นปัจจัยเสี่ยงจากแหล่งอื่น ๆ และการศึกษานี้ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อศึกษาเกี่ยวกับผลลัพธ์ในด้านความปลอดภัยในการใช้ยาโดยตรง ได้แก่ การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ที่อาจมีผลต่อการเลือกใช้ยา รวมถึงการบันทึกเหตุผลของการใช้หรือไม่ใช้ยาสำหรับการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นของผู้ป่วยทุกรายที่ไม่ได้มีอยู่ในเวชระเบียนของผู้ป่วย จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยออกแบบการศึกษาเพื่อให้มีการเก็บข้อมูลที่ครบถ้วนมากขึ้นต่อไป และอาจศึกษาเชิงคุณภาพเพื่อให้เข้าใจเหตุผลของการใช้ยาในผู้ป่วยแต่ละรายที่อาจจำเป็นต้องใช้แตกต่างจากคำแนะนำในแนวทางการรักษามาตรฐาน ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ออกแบบแนวทางการวางแผนการประเมินปัญหาการใช้ยา และป้องกันและแก้ไข ปัญหาเชิงระบบ เพื่อให้เกิดคุณภาพการรักษาที่ดีแก่ผู้ป่วยต่อไปได้

ในภาพรวมของการศึกษานี้ การใช้ยาด้านการหลังกรดในกลุ่มโปรตอนปั๊มอินฮิบิเตอร์ สำหรับป้องกัน ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ส่วนใหญ่มีรูปแบบ การใช้ที่สอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน โดยมีการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นไม่ แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการหลังกรดที่ไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษามาตรฐาน ซึ่งควรมีการศึกษา เพิ่มเติมถึงผลในการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีความชัดเจนในผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้น เพื่อยืนยันผลการศึกษา เพื่อนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการปฏิบัติงานของเภสัชกรในการแก้ไขและป้องกันปัญหา ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

- จารุวี กาญจนศิริธำรงและคณะ. (2548). "การประเมินปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมในโรงพยาบาลสงขลา." สงขลานครินทร์เวชสาร 23(4): 229-240.
- บุญถม ปาปะแพและคณะ. (2555). "สาเหตุของปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาของผู้ป่วยในการเยี่ยมบ้านโดยเภสัชกรในเขตอำเภอวาปีปทุม มหาสารคาม." ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 8(4): 148-154.
- เพียงเพ็ญ ชนาเทพพร และเชิดชัย สุนทรภาส. (2549). "บทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน บนหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์." วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2(2): 54-65.
- สมทรง ราชนิม และกฤษณี สระมุณี. (2559). "การจัดการปัญหาการใช้ยาของผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่บ้านโดยเภสัชกรครอบครัวในเครือข่ายบริการสุขภาพอำเภอกระนวน." วารสารเภสัชกรรมไทย 8(1): 169-181.
- สุภาพร หอมดี. (2545). "การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอกโรคหัวใจขาดเลือดที่โรงพยาบาลราชบุรี." วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบริหารธุรกิจ สาขาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

ภาษาต่างประเทศ

- Abraham NS., et al. (2010). "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 56(24): 2051-2066.
- Alli O., et al. (2011). "Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel." J Clin Gastroenterol 45(5): 410-414.
- Amsterdam EA., et al. (2014). "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 130(25): 2354-2394.

- Fihn SD., et al. (2012). "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* 126(25): e354-471.
- Garcia Rodriguez, LA., et al. (2011). "Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications." *Circulation* 123(10): 1108-1115.
- Hallas J., et al. (2006). "Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study." *BMJ* 333(7571): 726.
- Huang, KW., et al. (2013). "Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel." *J Chin Med Assoc* 76(1): 9-14.
- Jensen BE., et al. (2015). "High prevalence of ulcer bleeding risk factors in dual antiplatelet-treated patients after percutaneous coronary intervention." *Dan Med J* 62(6).
- Morneau KM., et al. (2014). "Analysis of gastrointestinal prophylaxis in patients receiving dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel." *J Manag Care Pharm* 20(2): 187-193.
- Ng FH., et al. (2008). "Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy." *Digestion* 77(3-4): 173-177.
- O'Gara PT., et al. (2013). "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* 127(4): 529-555.
- Yasuda H., et al. (2009). "Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting." *Intern Med* 48(19): 1725-1730