



รายงานการศึกษาประสิทธิผลรักษา
และความปลอดภัยของยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม
Proton Pump Inhibitors



รายงานการศึกษาประสิทธิผลรักษา
และความปลอดภัยของยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม

Proton Pump Inhibitors

คณะทำงาน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

- ภญ. จิตติมา ต้วงเงิน
- รศ.ดร. สุรฉัตร จ้อสุรเชษฐ์

รายงานการศึกษาประสิทธิภาพการรักษา และความปลอดภัยของยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม Proton Pump Inhibitors

ISBN : 978-616-11-1395-7
จัดพิมพ์โดย : สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย
พิมพ์ครั้งที่ 1 : ธันวาคม 2555 จำนวน 1,500 เล่ม
ออกแบบและพิมพ์ที่ : สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์

คำนำ

การทบทวนข้อมูลยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) ในครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์ เพื่อรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผลการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม PPIs ประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม PPIs รวมทั้งการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา PPIs และ clopidogrel โดยได้เน้นเปรียบเทียบยา omeprazole ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เปรียบเทียบกับยา PPIs อื่น

ทั้งนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าผลงานฉบับนี้จะเกิดประโยชน์ในการนำไปใช้ เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณามาตรการควบคุมการใช้ยาดังกล่าว

คณะผู้วิจัย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์สมฤทธิ ศรีธำรงสวัสดิ์ ผู้อำนวยการสำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย และคุณพจน์ ธรรมวันนา ผู้จัดการงานวิจัยสำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย ที่ให้โอกาสคณะผู้วิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในการเขียนหนังสือเล่มนี้ขึ้น เพื่อให้แพทย์และเภสัชกร รวมถึงผู้ตัดสินใจระดับนโยบายสาธารณสุขของประเทศไทย ได้ใช้เป็นข้อมูลหรือแนวทางประกอบการตัดสินใจในการคัดเลือดยา และในการใช้อย่างสมเหตุสมผล เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับสังคมไทย คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพบุลย์ สุริยะวงศ์ไพศาล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่กรุณาให้คำแนะนำที่มีคุณค่าระหว่างการเขียนและอ่านร่างต้นฉบับ รวมถึงคอยเป็นกำลังใจให้กับคณะผู้วิจัยมาโดยตลอด หากหนังสือเล่มนี้มีข้อผิดพลาดประการใด คณะผู้วิจัยจะขอรับไว้ทั้งหมดและกราบขออภัยมา ณ โอกาสนี้

คณะผู้วิจัย

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ปัจจุบันยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) ที่ได้รับการจัดให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ฉบับปี พ.ศ. 2555 ได้แก่ ยา omeprazole รูปแบบรับประทาน ซึ่งได้รับการจัดให้อยู่บัญชีประเภท ก. ส่วนยาฉีด omeprazole และยาฉีด pantoprazole ได้รับการจัดให้อยู่ในบัญชีประเภท ข. และ ค. ตามลำดับ ที่ผ่านมามีในกลุ่มนี้มีจำนวนและมูลค่าการสั่งใช้ในปริมาณสูง โดยในปีงบประมาณ 2552 พบมีมูลค่าการเบิกจ่ายยาในกลุ่ม PPIs ทั้งที่มีอยู่ในบัญชีและนอกบัญชียาหลักแห่งชาติของผู้ป่วยนอกในสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการสูงถึง 580 ล้านบาท โดยกว่าร้อยละ 90 ของมูลค่าการเบิกจ่ายนั้นเป็นการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นจึงควรส่งเสริมให้มีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุผล

ในรายงานฉบับนี้ได้ทำการรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับผลการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม PPIs ประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม PPIs รวมทั้งการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา PPIs และ clopidogrel โดยได้เน้นเปรียบเทียบยา omeprazole ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เปรียบเทียบกับยา PPIs อื่นเพื่อประกอบการทบทวนการสั่งใช้ยาในกลุ่มนี้ต่อไป ผลการศึกษาพบดังนี้

- ยาในกลุ่ม PPIs มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์คล้ายคลึงกัน

- ผลการยับยั้งการหลั่งกรดของยาในกลุ่ม PPIs แปรผันตามขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ

- ในขนาดยาที่เท่ากันมีหลักฐานว่า rabeprazole สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้มากที่สุด รองลงมา คือ esomeprazole ซึ่งเป็น S-enantiomer ของ omeprazole ตามด้วย omeprazole ส่วนยา lansoprazole และ pantoprazole สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้น้อยกว่ายา omeprazole

- เมื่อพิจารณาค่า IC_{50} ของยาในกลุ่ม PPIs ต่อเอนไซม์ CYP2C19 เป็นไปได้ว่า pantoprazole และ rabeprazole ในขนาดรักษาไม่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19

○ ประสิทธิภาพของยา omeprazole เปรียบกับยา PPIs ชนิดอื่น

❖ ขนาดในการรักษาของยา omeprazole พบว่ายามีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดได้เทียบเท่ากับยาในกลุ่ม PPIs อื่น และขนาดยาที่สูงขึ้นจะช่วยให้ผู้ป่วยควบคุม intragastric pH ได้ดีขึ้น

❖ ไม่มีข้อมูลว่า omeprazole มีประสิทธิภาพต่างจากยา PPIs ชนิดอื่นในการรักษา peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease (GERD) และ non-erosive reflux disease (NERD) อีกทั้งในการป้องกัน stress-related mucosal damage, non-steroid antiinflammatory drug (NSAID) associated gastrointestinal ulcer และ antiplatelet-associated gastrointestinal bleeding

○ ยาในกลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับ histamine-2 receptor antagonists (H_2 RAs) ในการบรรเทาอาการอาหารไม่ย่อยในผู้ป่วย functional dyspepsia

○ มีหลักฐานว่าผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม PPIs อย่างต่อเนื่องมีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดุกหัก และอาจเพิ่มโอกาสเกิดการติดเชื้อ *Clostridium difficile* และโรคปอดอักเสบ

○ PPIs-induced hypomagnesemia ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด และมีรายงานกรณีศึกษาที่คาดว่าอาจเกิดได้กับยากกลุ่ม PPIs ทุกชนิด

○ PPIs สามารถใช้ได้ในหญิงตั้งครรภ์โดยไม่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดทารกวิรูป

○ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่มีคุณภาพที่ดีเพียงพอสำหรับตอบคำถามเรื่องการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง clopidogrel และยากกลุ่ม PPIs

❖ Non-Randomized controlled trial (RCT) study ซึ่งว่าการให้ clopidogrel ร่วมกับยากกลุ่ม PPIs ทุกชนิดเพิ่มโอกาสเกิด major cardiovascular event (MACE) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ clopidogrel เดี่ยวๆ แต่การวิเคราะห์พบ heterogeneity แสดงถึงการยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันของข้อมูล

❖ ผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ pantoprazole มีแนวโน้มที่เกิด MACE ได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ร่วมกับ omeprazole

❖ แม้ผลการศึกษาแบบ RCT ของยา omeprazole และ esomeprazole ไม่พบว่ายาทั้งสองเพิ่มโอกาสเกิด MACE เมื่อให้ยาร่วมกันนาน 6 เดือน แต่เนื่องจากการศึกษาทั้งสองมีข้อจำกัดหลายประการ จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า omeprazole และ esomeprazole ไม่เพิ่มโอกาสเกิด MACE เมื่อให้ร่วมกับ clopidogrel

○ กรณีที่เห็นควรให้มีการใช้ยา PPIs อื่นนอกบัญชียาหลักแห่งชาติ เสนอให้มีการใช้ยา pantoprazole โดยควรควบคุมให้มีการเบิกจ่ายยาเฉพาะในกรณีต่อไปนี้

❖ ผู้ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin หรือ

❖ ผู้ที่ได้รับยา clopidogrel เพียงชนิดเดียว (ไม่ได้รับ aspirin) และมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้

- ◆ อายุ 65 ปีขึ้นไป
- ◆ มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร
- ◆ ได้รับยา NSAID อื่นที่ไม่ใช่ aspirin ร่วมด้วย
- ◆ ได้รับยา corticosteroid, warfarin หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นร่วมด้วย

สำหรับหลักฐานการแสดงความคุ้มค่านั้นไม่สามารถใช้วิธีการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ได้เพราะมีข้อจำกัดในเรื่อง transferability ของตัวแปรนำเข้า เช่น ต้นทุนค่ายา หรือค่าบริการทางการแพทย์ ในแต่ละประเทศจะมีความจำเพาะเจาะจงทั้งด้านบริบทของวิธีการรักษาและต้นทุนเองที่แตกต่างกันไป ดังนั้นหากต้องการหลักฐานการแสดงความคุ้มค่าจะต้องทำการศึกษาและเก็บข้อมูลในประเทศซึ่งไม่ใช่เป้าประสงค์ของการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ในครั้งนี้

	หน้า
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	v
บทนำ	1
วิธีการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์	9
ผลการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์	13
คำถามหลักข้อที่ 1 คุณสมบัตการออกฤทธิ์ของ PPIs เป็น class effect หรือไม่	17
คำถามหลักข้อที่ 2 PPIs อื่นมีหลักฐานว่ามีข้อแตกต่างจาก omeprazole ในแง่ประสิทธิผล และความปลอดภัยหรือไม่	23
คำถามหลักข้อที่ 3 PPIs แต่ละชนิดมี drug interaction กับ clopidogrel อย่างไร	53
คำถามหลักข้อที่ 4 การใช้ omeprazole เพียงชนิดเดียวเพียงพอหรือไม่ ถ้าไม่เพียงพอ กรณีใดจึงควรใช้ PPIs อื่น	64
ข้อจำกัดของการศึกษา	67
เอกสารอ้างอิง	71
ภาคผนวก	83
ภาคผนวก 1 เจื่อนไขในการสรุปผลหลักฐานเชิงประจักษ์	85
ภาคผนวก 2 สรุปรายละเอียดผลงานวิจัยที่ทบทวนประกอบการตอบคำถามหลักที่ 2	86
ภาคผนวก 3 สรุปรายละเอียดผลงานวิจัยที่ทบทวนประกอบการตอบคำถามหลักที่ 3	105

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม PPIs ที่ขึ้นทะเบียน โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย	5
ตารางที่ 2 สรุปขนาดยา PPIs ในผู้ใหญ่ที่มีการแนะนำให้ใช้ในข้อบ่งใช้ต่างๆ	6
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา PPIs ชนิดต่างๆ ในผู้ใหญ่	17
ตารางที่ 4 ค่า intragastric pH เฉลี่ย 24 ชั่วโมงหลังให้ยากลุ่ม PPIs แบบ multiple dose ในประชากรกลุ่มต่างๆ	18
ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยร้อยละของระยะเวลาในการคงสภาพของ intragastric pH ให้มากกว่า 4 หลังการให้ยา PPIs ชนิดต่างๆ แบบ multiple dose	19
ตารางที่ 6 ขนาดยาที่สามารถคงสภาพค่าเฉลี่ย intragastric pH 24 ชั่วโมง เท่ากับ 4	21
ตารางที่ 7 Relative potency ในการควบคุม intragastric pH เฉลี่ย 24 ชั่วโมง ของยากลุ่ม PPIs โดยกำหนดให้ omeprazole เป็นยาอ้างอิง	21
ตารางที่ 8 สูตรยาสำหรับกำจัดเชื้อ <i>H. pylori</i>	24
ตารางที่ 9 Endoscopic predictors of recurrent peptic ulcer hemorrhage	28
ตารางที่ 10 Intragastric pH เฉลี่ย 72 ชั่วโมงเมื่อให้ยา PPIs รูปแบบรับประทาน และฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	29
ตารางที่ 11 สรุป Cochrane analysis ผลการรักษา NUD ของยา PPIs, H_2 RAs และ prokinetic เปรียบเทียบกับยาหลอก	33
ตารางที่ 12 สรุป meta-analysis ผลการรักษา FD ด้วยยา PPIs เปรียบเทียบกับยาหลอก	34
ตารางที่ 13 สรุป Cochrane analysis ผลการรักษา GERD ของยา PPIs เปรียบเทียบกับยาหลอก, H_2 RsA และ prokinetic	36
ตารางที่ 14 สรุป Cochrane analysis ผลการรักษา NERD ของยา PPIs เปรียบเทียบกับยาหลอก, H_2 RAs และ prokinetic	38

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 15 ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด NSAID-associated gastrointestinal toxicity	43
ตารางที่ 16 สรุป meta-analysis โอกาสเกิด CDI และ recurrent CDI ในผู้ที่ใช้ยา PPIs เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา	47
ตารางที่ 17 สรุป meta-analysis โอกาสเกิด pneumonia ในผู้ที่ใช้ยา PPIs เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา	47
ตารางที่ 18 สรุป meta-analysis แสดงผลการให้ยากลุ่ม PPIs กับการเสี่ยงต่อกระดูกหัก	48
ตารางที่ 19 สรุป meta-analysis ความปลอดภัยของการใช้ยา PPIs ในหญิงตั้งครรภ์ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา	50
ตารางที่ 20 ค่า IC ₅₀ ของยากลุ่ม PPIs และ famotidine ต่อเอนไซม์ CYP2C19	55
ตารางที่ 21 Odd ratio ของการเกิด major cardiovascular event และ myocardial infarction จากการให้ยา clopidogrel ร่วมกับยากลุ่ม PPIs	57

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม PPIs	4
รูปที่ 2 การกระจายตัวของร้อยละของระยะเวลาที่สามารถรักษา intragastric pH ได้มากกว่า 4 เมื่อให้ยา PPIs รับประทานแบบ multiple dose	20
รูปที่ 3 แนวทางดูแลผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเฉียบพลัน	31
รูปที่ 4 แนวทางเพื่อป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารซ้ำแยกตามสาเหตุของโรค	31
รูปที่ 5 แนวทางการรักษากรดไหลย้อน	35
รูปที่ 6 Metabolic pathway ของยา clopidogrel	53
รูปที่ 7 Meta-analysis ของการเกิด major adverse cardiac events ในผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ PPIs	58
รูปที่ 8 โอกาสเกิด major cardiovascular event ในระหว่างการใช้ยา PPIs เดี่ยวๆ โดยไม่ได้รับยา clopidogrel ร่วม	59
รูปที่ 9 Meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT ถึงการเกิด major adverse cardiac events และ myocardial infarction ในผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ PPIs	60

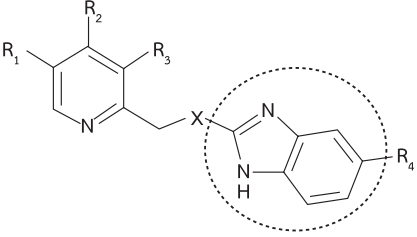
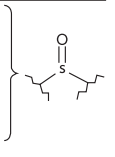


ບຸກນຳ

บทนำ

ยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase (proton pump) ที่ cytoplasmic membrane ของ parietal cell แบบถาวร ยกเว้นยา rabeprazole ซึ่งมีรายงานยับยั้ง proton pump แบบไม่ถาวร (irreversible inhibition หรือ partial inhibition) แม้ว่าค่าครึ่งชีวิตของยากลุ่ม PPIs จะสั้นแต่ผลลดกรดของยากลุ่ม PPIs มักเกิดนานมากกว่า 24 ชั่วโมง เนื่องจากร่างกายต้องใช้เวลาในการสร้างเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase ขึ้นใหม่เพื่อทำหน้าที่หลังกรด ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในการสร้างเอนไซม์ใหม่เฉลี่ยประมาณ 18 ชั่วโมง จึงเป็นผลให้ยากลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพในการลดกรดที่สูงกว่ายาลดกรดกลุ่มอื่นๆ ซึ่งไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง proton pump เช่น histamine-2 receptor antagonists (H_2 RAs) (Brunton et al., 2008)

เมื่อพิจารณาโครงสร้างทางเคมีของยากลุ่ม PPIs พบว่ายากลุ่มนี้มีโครงสร้างหลัก คือ benzimidazole (โครงสร้างในวงกลม) และมีหมู่แทนต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยที่ยาในกลุ่ม PPIs แทบทุกชนิดเป็น racemic mixture ยกเว้น esomeprazole ซึ่งเป็น S-enantiomer ของยา omeprazole และมีโครงสร้างที่เสถียรกว่า R-enantiomer จึงทำให้ค่า bioavailability สูงกว่าเมื่อเทียบกับยา omeprazole

					
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
Omeprazole	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	
Lansoprazole	H	OCH ₂ CF ₃	CH ₃	H	
Pantoprazole	H	OCH ₃	OCH ₃	OCHF ₂	
Rabeprazole	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	
Rabeprazole thioether	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	
Esomeprazole	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	
R-omeprazole	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม PPIs (ที่มา Kirchheir, et al., 2009)

PPIs ที่มีการขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายในประเทศไทยประกอบด้วย omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole และ rabeprazole โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ขึ้นทะเบียนให้ใช้ยากลุ่ม PPIs ในข้อบ่งใช้ต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนขนาดยา PPIs ที่มีแนะนำให้ใช้ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม PPIs ที่ขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย (อย.-unpublished data)

ข้อบ่งใช้	Omeprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabeprazole
รักษาแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น	✓	✓	✓	✓	✓ ⁽¹⁾
กำจัดเชื้อ <i>H. pylori</i> ที่แผลในระบบทางเดินอาหาร	✓	✓	✓	✓	✓
Symptomatic GERD	✓	✓	✓ ⁽²⁾	✓	✓
Reflux esophagitis	✓	✓		✓	✓
รักษาระยะยาวและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของหลอดอาหารอักเสบ		✓	✓ ⁽²⁾	✓	✓
ภาวะอาหารไม่ย่อยเนื่องจากมีกรดในกระเพาะอาหารมากเกินไป	✓		✓		
Zollinger-Ellison syndrome	✓		✓	✓	✓
รักษาและป้องกันแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการใช้ยา NSAID และ/หรือ COX-2 inhibitor		✓		✓	

COX-2 – cyclooxygenase-2; GERD – Gastroesophageal reflux disease; NSAID – non-steroid anti-inflammatory drug

(1) รับประทานใน anastomotic ulcer

(2) รับประทานในเด็กอายุ 1 – 17 ปี

ตารางที่ 2 สรุปขนาดยา PPIs ในผู้ใหญ่ที่มีคำแนะนำให้นำมาใช้ในข้อบ่งชี้ต่างๆ (Micromedex® และ Drug Facts and Comparisons, 2012)

ข้อบ่งชี้	Omeprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabeprazole
Treatment of gastric ulcer	20 mg QD	20 mg QD	30 mg QD	40 mg QD	10 – 20 mg QD
Prevention of relapse gastric ulcer	20 – 40 mg QD	20 – 40 mg QD	15 mg QD	20 – 40 mg QD	10 – 20 mg QD
Treatment of duodenal ulcer	20 – 40 mg QD	20 mg QD	30 mg QD	40 mg QD	10 – 20 mg QD
Prevention of relapse duodenal ulcer	10 – 40 mg QD	20 – 40 mg QD	15 mg QD	20 – 40 mg QD	10 – 20 mg QD
<i>Helicobacter pylori</i> eradication	20 – 40 mg BID	20 – 40 mg QD	30 mg BID	40 mg BID	20 mg BID
Symptomatic GERD	20 mg QD	20 mg QD	30 mg QD	40 mg QD	20 mg QD
Healing reflux esophagitis	20 mg QD	40 mg QD	15 – 30 mg QD	20 mg QD	20 mg QD
Prevention of relapse of recurrent esophagitis	10 – 40 mg QD	20 mg QD	15 mg QD	20 – 40 mg QD	10 mg QD
Acid-related dyspepsia	10 – 20 mg QD	-	15 – 30 mg QD	-	-
Zollinger-Ellison syndrome	20 – 120 mg/day	40 – 120 mg/day	60 – 120 mg/day	80 mg/day	60 – 120 mg/day
Treatment and prophylaxis of NSAID-associated gastric and duodenal ulcers	-	20 mg QD	15 – 30 mg QD	20 mg QD	-

BID – วันละ 2 ครั้ง; GERD – gastroesophageal reflux disease; NSAID – non-steroid anti-inflammatory drug; QD – วันละครั้ง

ในบรรดาของกลุ่ม PPIs ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีเพียงยา omeprazole รูปแบบยาแคปซูล รับประทานเท่านั้นที่ได้รับการจัดให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับปี พ.ศ.2555 ประเภท ก. ซึ่งหมายถึง ยาที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาลำไส้ที่พบบ่อย มีหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง และเป็นยาที่ควรได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรก และยา omeprazole รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้รับการจัดให้อยู่ในยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติประเภท ข. กรณีใช้ยา omeprazole ชนิดรับประทานไม่ได้ ส่วนยา PPIs อื่นที่ได้รับการจัดให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติคือ pantoprazole รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยได้รับการจัดให้อยู่ในบัญชียาประเภท ค. ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในโรคเฉพาะทางโดยผู้ชำนาญการ และสถานพยาบาลจะต้องมีมาตรการกำกับการใช้ โดยสถานพยาบาลจะต้องมีความพร้อมตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการติดตามการรักษา เนื่องจากยานี้มีแนวโน้มในการใช้ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้ และ/หรือมีราคาแพงกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน (บัญชียาหลักแห่งชาติ, 2555) ในขณะที่ยา pantoprazole รูปแบบเม็ดรับประทาน และยาในกลุ่ม PPIs อื่นที่ไม่ได้ระบุข้างต้นจัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ

ปัจจุบันยาในกลุ่ม PPIs เป็นยาที่มีจำนวนและมูลค่าการส่งใช้ในปริมาณสูง ในปี พ.ศ. 2553 สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.) ได้วิเคราะห์การเบิกจ่ายยาภายใต้ระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ โดยทำการรวบรวมรายงานการส่งจ่ายยาในกลุ่ม PPIs ทั้งที่มีอยู่ในบัญชีและนอกบัญชียาหลักแห่งชาติของผู้ป่วยนอกในสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการในปีงบประมาณ 2552 จากโรงพยาบาลของรัฐ 26 แห่ง พบว่ามูลค่าการเบิกจ่ายยาในกลุ่ม PPIs สูงเป็นอันดับ 3 รองจากยาในกลุ่มลดไขมันในเลือด และยาในกลุ่มต้านการอักเสบ NSAID-Glucosamine รวมมูลค่าการเบิกจ่ายยาในกลุ่ม PPIs ประมาณ 580 ล้านบาทในปีงบประมาณดังกล่าว ทั้งนี้กว่าร้อยละ 90 ของมูลค่าการเบิกจ่ายนี้เป็นการส่งจ่ายยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นจึงควรส่งเสริมให้มีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุผล

ดังนั้นคณะผู้วิจัยภายใต้การสนับสนุนจาก สวปก. จึงทำการรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนข้อมูลวิชาการด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ทั้งนี้จะได้นำผลการทบทวนไปประกอบการให้ข้อมูลชี้แจงทำความเข้าใจกับบุคลากรการแพทย์องค์การวิชาชีพ และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องเพื่อส่งเสริมการเบิกจ่ายยาในกลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุผลโดยมุ่งเน้นตอบคำถามในประเด็นหลัก 4 ข้อต่อไปนี้

คำถามหลักข้อที่ 1

คุณสมบัติการออกฤทธิ์ของ PPIs เป็น class effect หรือไม่

คำถามหลักข้อที่ 2

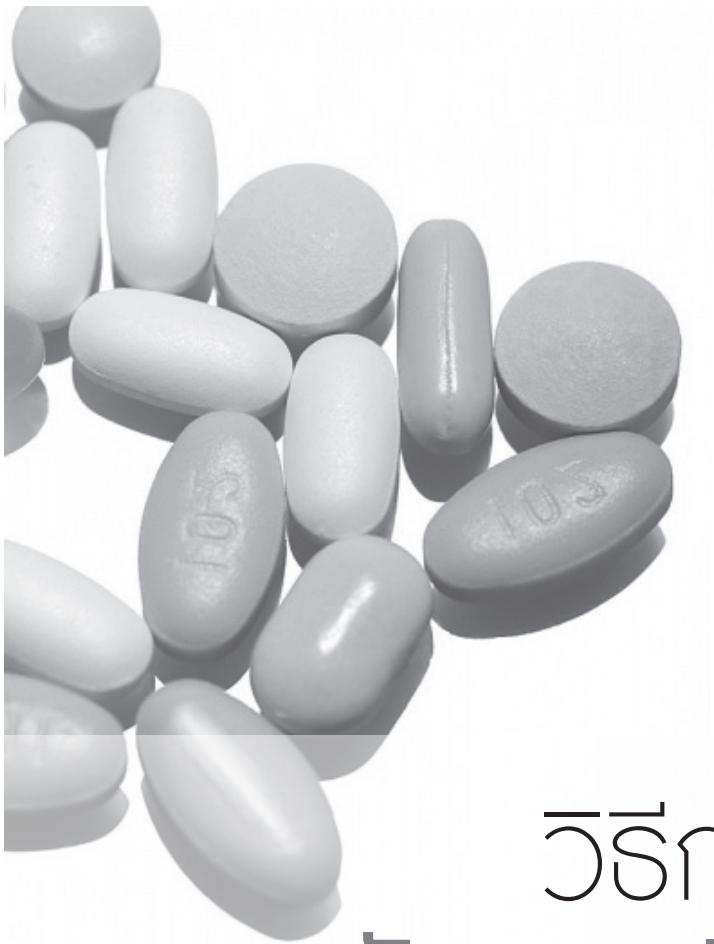
PPIs อื่นมีหลักฐานว่ามีข้อแตกต่างจาก omeprazole ในแง่ประสิทธิผล และความปลอดภัยหรือไม่

คำถามหลักข้อที่ 3

PPIs แต่ละชนิดมี drug interaction กับ clopidogrel อย่างไร

คำถามหลักข้อที่ 4

การใช้ omeprazole เพียงชนิดเดียวเพียงพอหรือไม่ถ้าไม่เพียงพอ กรณีใดจึงควรใช้ PPIs อื่น



วิธีการทบทวน หลักฐานเชิงประจักษ์

วิธีการทบทวน หลักฐานเชิงประจักษ์



การสืบค้นงานวิจัย

ในการสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาในกลุ่ม PPIs คณะผู้วิจัยได้ทำการสืบค้นจากฐานข้อมูล Cochrane, Pubmed และ SCOPUS โดยมีแนวทางการสืบค้นดังนี้

1. กำหนดคำค้น คือ ชื่อกลุ่มยา ชื่อยาในกลุ่ม (เชื่อมด้วย OR) ตามด้วย systematic review หรือ meta-analysis (เชื่อมกับชื่อยาด้วย AND)
2. สืบค้น systematic review, meta-analysis จากฐานข้อมูลที่ระบุข้างต้น
3. สืบค้น randomized controlled trial (RCT) ล่าสุด หลังจาก meta-analysis ที่สืบค้นได้

ทั้งนี้ได้จำกัดการสืบค้นเฉพาะงานวิจัยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษและกำหนดระยะเวลาในการสืบค้นถึงวันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2555

การคัดเลือกงานวิจัย

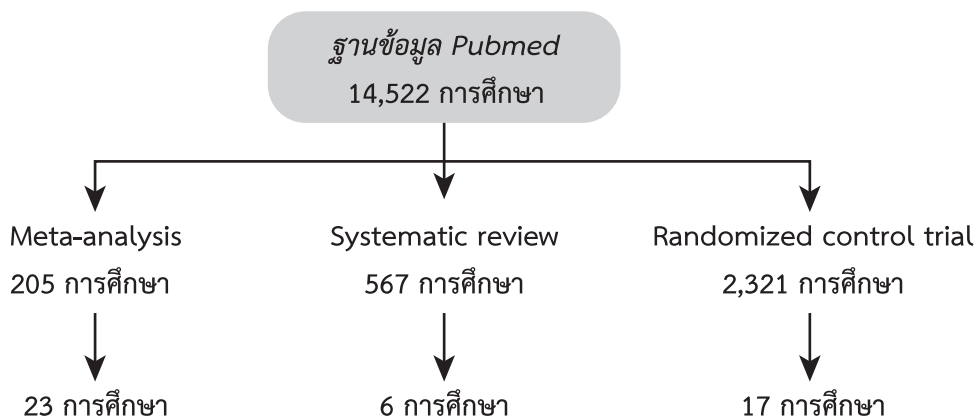
การสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์นี้ได้คัดเลือกงานวิจัยชนิด systematic review, meta-analysis, และ RCT ที่มีเนื้อหาสอดคล้องสำหรับการตอบคำถามหลักเพื่อหาหลักฐานที่ดีที่สุดของยา omeprazole และยาในกลุ่ม PPIs อื่นๆ จากนั้นนำการศึกษาที่คัดเลือกมารวบรวมสังเคราะห์โดยมีเงื่อนไขในการสรุปผลหลักฐานเชิงประจักษ์ดังแสดงในภาคผนวก 1 แล้วจึงทำการเรียบเรียงเขียนเป็นรายงานทบทวนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม PPIs และข้อเสนอแนะการใช้ยาในกลุ่ม PPIs อย่างสมเหตุสมผล รวมทั้งพิจารณาอย่างรอบคอบถึงยาในกลุ่ม PPIs ที่เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติว่ามีความจำเป็นในการใช้หรือไม่



ผลการทบทวน หลักฐานเชิงประจักษ์

ผลการทบทวน หลักฐานเชิงประจักษ์

ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูล Pubmed เมื่อใช้คำสืบค้นหลัก คือ proton pump inhibitors ตามด้วยชื่อยาในกลุ่ม (เชื่อมด้วย OR) และจำกัดเฉพาะงานวิจัยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษที่มีการตีพิมพ์จนถึงวันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2555 พบทั้งสิ้น 14,522 การศึกษา ในจำนวนนี้มีการศึกษาแบบ meta-analysis, systematic review และ randomized control trial จำนวน 205, 567 และ 2,321 การศึกษา ตามลำดับ จากนั้นทำการคัดเลือกการศึกษาแบบ meta-analysis และ systematic review ที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ด้วยกันเอง และระหว่างยากกลุ่ม PPIs กับยาลดกรดกลุ่มอื่น พบมีทั้งสิ้น 29 การศึกษา และสืบค้น RCT ล่าสุดหลังจาก meta-analysis และ systematic review ที่สืบค้นพบเพิ่มอีก 17 การศึกษา รวมมีการศึกษาที่ทบทวนทั้งสิ้น 46 การศึกษา



แผนผังที่ 1 ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูล Pubmed

ในฐานข้อมูล Cochrane analysis เมื่อใช้คำสืบค้นหลัก คือ proton pump inhibitors พบมี 36 การศึกษา ในจำนวนนี้มี 4 การศึกษาที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการทบทวน และทั้ง 4 การศึกษาได้ปรากฏในฐานข้อมูล Pubmed

ผลการสืบค้นเมื่อใช้ฐานข้อมูล SCOPUS เมื่อใช้คำสืบค้นหลักคือ proton pump inhibitors ตามด้วยชื่อยาในกลุ่ม (เชื่อมด้วย OR) และจำกัดเฉพาะงานวิจัยที่ตีพิมพ์จนถึงวันที่ 18 สิงหาคม พ.ศ. 2555 พบทั้งสิ้น 44,134 การศึกษา ในจำนวนนี้มีการศึกษาแบบ meta-analysis, systematic review และ randomized control trial จำนวน 1,171,929 และ 4,274 การศึกษา ตามลำดับ จากนั้นเมื่อทำการคัดเลือกการศึกษาแบบ meta-analysis และ systematic review ที่ทำการเปรียบเทียบ ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ด้วยกันเอง และระหว่างยากกลุ่ม PPIs กับยาลดกรดกลุ่มอื่นไม่พบว่ามีการศึกษาใดที่ต้องทบทวนเพิ่มเติมจากการศึกษาที่สืบค้นจากฐานข้อมูล Pubmed

คำถามหลักข้อที่ 1

คุณสมบัติการออกฤทธิ์ของ PPIs เป็น class effect หรือไม่

เนื่องจากยาในกลุ่ม PPIs มีโครงสร้างหลักเดียวกัน คือ benzimidazole (รูปที่ 1) จึงส่งผลให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้จึงมีความคล้ายคลึงกันดังแสดงในตารางที่ 3 โดยที่ยาในกลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่ถูกเมตาโบไลต์ที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C19 และ CYP3A4 และถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก ยกเว้นยา lansoprazole ที่ถูกขับออกทางอุจจาระมากกว่าทางปัสสาวะ

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา PPIs ชนิดต่างๆ ในผู้ใหญ่ (Micromedex® และ Drug Facts and Comparisons 2012)

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์	Omeprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabeprazole
Bioavailability (%)	30-40 ^(A)	≈64 (single dose) ≈90 (multidose)	80 (ก่อนอาหาร) 50 – 70 (หลังอาหาร)	≈77	≈52
Time to peak (ชั่วโมง)	0.5 – 3.5	≈1.5	1.7	≈2.5	2 – 5
Protein binding (%)	≈95	97	97	≈98	96
Metabolism	ตับ (inactive)	ตับ (inactive)	ตับ (active)	ตับ (inactive)	ตับ ^(B) (inactive)
Excretion (%)					
- ปัสสาวะ	80	80	33	71	90
- อุจจาระ	20	20	67	18	10
Half life (ชั่วโมง)	0.5 – 1 (3 ชั่วโมง ในผู้ที่มีการ ทำงานของตับ บกพร่อง)	1 – 1.5	1.5 ± 1 (3 – 7 ชั่วโมง ในผู้ที่มีการ ทำงานของตับ บกพร่อง)	1 (3.5 – 10 ชั่วโมง ใน ผู้ที่มีภาวะ พร่องเอนไซม์ CYP2C19)	1 – 2

^(A) ค่า bioavailability อาจเพิ่มจากนี้ในคนเอเชีย และผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

^(B) ส่วนหนึ่งของ rabeprazole ถูกเมตาโบไลต์ที่ตับได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์และมีบางส่วนที่ถูกเมตาโบไลต์ผ่านเอนไซม์อื่นนอกตับได้เป็นสารที่มีฤทธิ์ (rabeprazole thioether)

ในการศึกษาผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม PPIs ซึ่งส่วนใหญ่มักทำการติดตามค่า intragastric pH เฉลี่ยในเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อประเมินผลยับยั้งการหลั่งกรด Kirchheiner และคณะ (2009) ได้ทำการรวบรวมการศึกษาที่รายงานค่า intragastric pH ทั้งที่ทำในอาสาสมัครสุขภาพดี (43 การศึกษา) ในผู้ป่วย GERD (12 การศึกษา) และในผู้ที่ตรวจพบ *Helicobacter pylori* แต่ไม่มีอาการแสดงของโรค (2 การศึกษา) พบค่าเฉลี่ย intragastric pH ในผู้ที่ได้รับยาแบบ multiple dose ดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ย intragastric pH ของกลุ่มตัวอย่างมากกว่า 3 ภายหลังการให้ยา PPIs ในขนาดต่ำ และค่าเฉลี่ย intragastric pH จะเพิ่มขึ้นแปรผันตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 4 ค่า intragastric pH เฉลี่ย 24 ชั่วโมงหลังให้ยาในกลุ่ม PPIs แบบ multiple dose ในประชากรกลุ่มต่างๆ (ดัดแปลงจาก Kirchheiner, et al., 2009)

ยา	ขนาดยา/วัน	Intragastric pH เฉลี่ย (SD)		
		อาสาสมัครสุขภาพดี	GERD	HP
Omeprazole	20 mg	3.5 (1.0)	3.6 (0.1)	5.5
	40 mg	4.6 (1.4)		
Esomeprazole	20 mg	4.2 (0.6)	4.1	
	40 mg	4.8 (0.7)	4.4 (0.8)	
	80 mg	6.4	5.1	
Lansoprazole	15 mg	3.9 (0.6)		
	30 mg	4.1 (0.7)	3.7 (2.2)	5.4
	60 mg	4.7		
Pantoprazole	20 mg	3.2 (1.7)		
	40 mg	3.5 (1.4)	3.6 (0.9)	
	80 mg	4.3	4.7	
Rabeprazole	10 mg	4.1 (0.6)		5.7 (0.3)
	20 mg	4.5 (0.5)	3.3 (1.1)	6.2 (0.3)
	40 mg	4.9		6.4 (0.2)

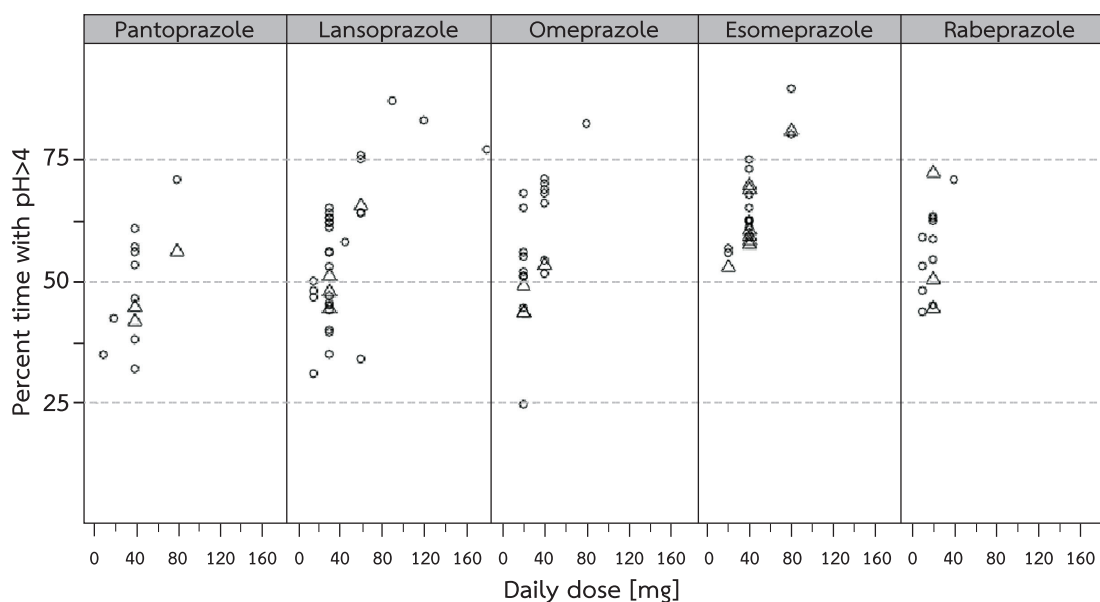
GERD – Gastroesophageal reflux; HP – ผู้ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* แต่ไม่แสดงอาการ

หลังจากที่อาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย GERD ได้รับยา PPIs อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาหนึ่งพบว่าจะสามารถควบคุม intragastric pH ให้มากกว่า 4 (surrogate parameter สำหรับการรักษา GERD) ได้เป็นเวลามากกว่าร้อยละ 40 ของระยะเวลาการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 5 (Kirchheiner, et al., 2009) ทั้งนี้พบว่าการเพิ่มขนาดยาจะช่วยให้กลุ่มตัวอย่างคงสภาพ intragastric pH ให้มากกว่า 4 ได้นานขึ้นดังแสดงในรูปที่ 2 (Kirchheiner, et al., 2009)

ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยร้อยละของระยะเวลาในการคงสภาพของ intragastric pH ให้มากกว่า 4 หลังการให้ยา PPIs ชนิดต่างๆ แบบ multiple dose (ดัดแปลงจาก Kirchheiner, et al., 2009)

ยา	ขนาดยา/วัน	ร้อยละระยะเวลาในการรักษา intragastric pH > 4 เฉลี่ย (SD)	
		อาสาสมัครสุขภาพดี	GERD
Omeprazole	20 mg	48.7 (20.5)	45.5 (19.7)
	40 mg	63.2 (17.3)	53.4
Esomeprazole	20 mg	56.3 (7.4)	53.0
	40 mg	64.6 (15.2)	62.5 (18.9)
	80 mg	84.9	81.0 (24.1)
Lansoprazole	15 mg	45.9 (14.3)	
	30 mg	55.1 (14.4)	48.0 (15.5)
	90 mg	64.7	65.6 (18.1)
Pantoprazole	20 mg	42.4 (23.6)	
	40 mg	53.6 (19.8)	43.3 (16.5)
	80 mg	70.8	56.2
Rabeprazole	10 mg	51.2 (13.1)	
	20 mg	57.7 (14.2)	50.8 (15.3)
	40 mg	70.8	

GERD – Gastroesophageal reflux



รูปที่ 2 การกระจายตัวของร้อยละของระยะเวลาที่สามารถรักษา intragastric pH ได้มากกว่า 4 เมื่อให้ยา PPIs รับประทานแบบ multiple dose โดยสัญลักษณ์ ○ เป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี และ Δ เป็นการศึกษาในผู้ป่วย GERD (ที่มา Kirchheiner, et al., 2009)

ส่วนขนาดยาที่คาดว่าจะสามารถคงสภาพ intragastric pH เฉลี่ย 24 ชั่วโมงเท่ากับ 4 เมื่อคำนวณโดยใช้ integrated population pharmacokinetic model ได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 6 และหากนำขนาดยาคำนวณดังกล่าวมาคิด relative potency โดยใช้ omeprazole เป็นยาอ้างอิงจะได้ค่า relative potency ตามลำดับดังนี้ Pantoprazole (0.23) < Lansoprazole (0.90) < Omeprazole (1.0) < Esomeprazole (1.60) < Rabeprazole (1.82) (Kirchheiner, et al., 2009) ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Klotz (2009) ที่พบว่าในขนาดยาที่เท่ากัน rabeprazole และ esomeprazole สามารถควบคุม intragastric pH ได้ดีกว่า omeprazole ส่วนยา pantoprazole และ lansoprazole มีประสิทธิภาพด้อยกว่า omeprazole เมื่อศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย GERD ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 ขนาดยาที่สามารถคงสภาพค่าเฉลี่ย intragastric pH 24 ชั่วโมง เท่ากับ 4 (ดัดแปลงจาก Kirchheiner, et al., 2009)

ยา	ขนาดยา (มิลลิกรัม/วัน)		
	อาสาสมัครสุขภาพดี	GERD	<i>H. pylori</i> - infected
Omeprazole	20.2	37.7	3.0
Esomeprazole	12.6	23.6	ไม่มีข้อมูล
Lansoprazole	22.6	41.8	3.3
Pantoprazole	89.2	166	ไม่มีข้อมูล
Rabeprazole	11.1	20.7	1.6

GERD – Gastroesophageal reflux

ตารางที่ 7 Relative potency ในการควบคุม intragastric pH เฉลี่ย 24 ชั่วโมง ของยากกลุ่ม PPIs โดยกำหนดให้ omeprazole เป็นยาอ้างอิง (ดัดแปลงจาก Klotz, 2009)

กลุ่มตัวอย่าง	Relative potency				
	Omeprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabeprazole
อาสาสมัครสุขภาพดี	1.00	1.25	1.00	0.42	2.00
ผู้ป่วย GERD	1.00	1.25	0.80	0.59	1.40

จากข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์จะเห็นได้ว่า ผลการยับยั้งการหลั่งกรดของยากกลุ่ม PPIs แปรผันตามขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ดังนั้นหากมีการเลือกใช้อายากลุ่ม PPIs ในขนาดที่เหมาะสมก็จะสามารถคงสภาพ intragastric pH ให้อยู่ในช่วงรักษาได้เช่นกัน

บทสรุปสำหรับคำถามที่ 1

- ยาในกลุ่ม PPIs มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์คล้ายคลึงกัน
- ยาในกลุ่ม PPIs ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก ยกเว้นยา lansoprazole ถูกขับออกทางอุจจาระมากกว่าทางปัสสาวะ
- ในขนาดยาที่เท่ากันมีหลักฐานว่า rabeprazole สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้มากที่สุด รองลงมา คือ esomeprazole ซึ่งเป็น S-enantiomer ของ omeprazole ตามด้วย omeprazole ส่วนยา lansoprazole และ pantoprazole สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้น้อยกว่ายา omeprazole
- ผลการยับยั้งการหลั่งกรดของยาในกลุ่ม PPIs แปรผันตามขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ
- ขนาดในการรักษาของยา omeprazole พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดได้เทียบเท่ากับยาในกลุ่ม PPIs อื่น และขนาดยาที่สูงขึ้นจะช่วยให้ผู้ป่วยควบคุม intragastric pH ได้ดีขึ้น

คำถามหลักข้อที่ 2

PPIs อื่นมีหลักฐานว่ามีข้อแตกต่างจาก omeprazole ในแง่ประสิทธิผล และความปลอดภัยหรือไม่

ประสิทธิผลการรักษาด้วยยากกลุ่ม PPIs

ในการประเมินประสิทธิผลการรักษาของยา omeprazole และยา PPIs อื่นในกลุ่มจะทำการวิเคราะห์แยกตามข้อบ่งใช้ของยาดังนี้

2.1 แผลเปื่อยในทางเดินอาหาร (Peptic ulcer disease, PUD)

แผลเปื่อยในทางเดินอาหารเป็นโรคในระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อย ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงหลากหลาย เช่น อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) ปวดแสบ (burning pain) ปวดท้องเมื่อรับประทาน อาหาร (postprandic epigastric discomfort) เป็นต้น หรือในบางรายอาจไม่มีอาการแสดงใดๆ เลย จนกระทั่งพบมีเลือดออกในทางเดินอาหาร สาเหตุหลักของการเกิด PUD คือ การติดเชื้อ *H. pylori* และการใช้ยากกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ส่วนยาอื่นที่มีรายงานทำให้เกิด PUD ได้แก่ corticosteroids, bisphosphonates, potassium chloride และยาเคมีบำบัด (เช่น IV fluorouracil) (Ramakrishnan, et al., 2007)

การวินิจฉัยเพื่อยืนยัน PUD ทำได้โดยการส่องกล้อง (endoscopy) เพื่อตรวจหาแผลในทางเดินอาหาร พร้อมกันนั้นควรทำการทดสอบหาเชื้อ *H. pylori* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรค PUD ด้วย ส่วนแนวทางการรักษา PUD คือ การให้ยาเพื่อยับยั้งการหลั่งกรดในทางเดินอาหาร และเมื่อ intragastric pH เพิ่มขึ้น จะช่วยทำให้แผลสมานเร็วขึ้น โดยยาที่นิยมใช้รักษา PUD ได้แก่ ยากลุ่ม PPIs และ Histamine-2 receptor antagonists (H_2 RAs) และทั้งนี้ควรทำการรักษาที่สาเหตุของโรคควบคู่ไปด้วย เช่น ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัดเชื้อ *H. pylori* หรือหยุดยาที่เป็นสาเหตุ เป็นต้น (Ramakrishnan, et al., 2007)

ในรายงานฉบับนี้จะเน้นสรุปผลของยา PPIs ในการรักษา PUD ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ *H. pylori* และการรักษาเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเฉียบพลันซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของ PUD ส่วนการเกิด PUD จากการใช้ยากกลุ่ม NSAIDs จะกล่าวในเชิงป้องกันในหัวข้อ 2.6.1

2.1.1 แผลเปื่อยในทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* (*H. pylori*-induced peptic ulcer)

การติดเชื้อ *H. pylori* ทำให้เกิดกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง และอาจนำไปสู่การเกิดแผลในทางเดินอาหาร (ประมาณร้อยละ 20) มะเร็งกระเพาะอาหาร (น้อยกว่าร้อยละ 1) และ mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (Berardi, et al., 2008) ดังนั้นในผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori* ควรทำการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนข้างต้น การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ทำได้โดยให้ยา PPIs ร่วมกับยาปฏิชีวนะ โดยสูตรยาที่มีการศึกษาและพบมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้สรุปไว้ในตารางที่ 8 ซึ่งเป้าหมายในการรักษาภาวะติดเชื้อ *H. pylori* ของการศึกษาเหล่านี้ คือ กำจัดเชื้อให้ได้อย่างน้อยร้อยละ 80 ในกลุ่ม intention-to-treat analysis หรือร้อยละ 90 ในกลุ่ม per-protocol analysis

ตารางที่ 8 สูตรยาสำหรับกำจัดเชื้อ *H. pylori* (ที่มา Fock, et al., 2009)

Standard PPIs-based triple therapy (7 – 14 days)

PPIs, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg BID

PPIs, metronidazole 400 mg, clarithromycin 500 mg BID

PPIs, amoxicillin 1 g, metronidazole 400 mg BID

Quadruple therapy (7 – 14 days)

PPIs BID, bismuth 240 mg BID, metronidazole 400 mg BID or TID, tetracycline 500 mg QID

Levofloxacin-based regimen (10 days)

PPIs, levofloxacin 250 – 500 mg, amoxicillin 1 g BID

Rifabutin-based triple therapy (7 – 10 days)

PPIs, rifabutin 150 mg, amoxicillin 1 g BID

BID = twice daily; PPIs = proton pump inhibitor; QID = four times daily

ยาที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* คือ ยาปฏิชีวนะ ซึ่งหากพบมีเชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่เลือกใช้จะส่งผลให้ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อลดลง (Fock, et al., 2009) ในขณะที่ยา PPIs ทำหน้าที่ส่งเสริมการกำจัดเชื้อ กล่าวคือ ยา PPIs ลดความเป็นกรดในทางเดินอาหาร จึงป้องกันไม่ให้ยาปฏิชีวนะถูกทำลายโดยกรดในทางเดินอาหาร อีกทั้ง PPIs ยังทำให้ปริมาณสารคัดหลั่งในทางเดินอาหาร (intra-gastric volume) ลดลง จึงทำให้ความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะที่เซลล์ผนังเยื่อทางเดินอาหารสูงขึ้นเพียงพอในการกำจัดเชื้อ (Berardi, et al., 2008)

Vergara และคณะ (2003) ทำ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เมื่อใช้ยาสูตร PPIs-based triple therapy โดยยา PPIs 4 ชนิดที่มีการศึกษา คือ omeprazole, esomeprazole, lansoprazole และ rabeprazole ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา omeprazole รวมอยู่ในสูตรดังกล่าวสามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้ไม่แตกต่างกันกับการใช้ยา esomeprazole, lansoprazole และ rabeprazole และผลการศึกษาไม่พบ heterogeneity ($p_{het} > 0.05$) ดังนั้นจากผลการศึกษานี้จึงสรุปว่า การใช้ยา omeprazole รวมอยู่ในสูตรมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ไม่ต่างจากการใช้ยา PPIs อื่น ซึ่งผลการศึกษาทั้งหมดได้สรุปในภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.1.1

แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากประสิทธิผลในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ไม่ได้ขึ้นอยู่กับผลการยับยั้งการหลั่งกรดของยา PPIs แต่เพียงอย่างเดียว ปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่ง คือ ความไวของเชื้อ *H. pylori* ต่อยาปฏิชีวนะ ซึ่งความชุกของเชื้อ *H. pylori* ต่อยาปฏิชีวนะอาจเปลี่ยนไปในแต่ละพื้นที่ที่ทำการศึกษา ดังนั้นในการนำผลการศึกษาที่ทำในประเทศต่างๆ มาใช้ควรทำด้วยความระมัดระวัง

นอกจากนี้การพบ CYP2C19 polymorphism ก็เป็นอีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจมาพิจารณา ทั้งนี้เนื่องจากยาในกลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C19 ได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ ยกเว้น rabeprazole ซึ่งส่วนหนึ่งสามารถเปลี่ยนรูปเป็นสารที่มีฤทธิ์ (rabeprazole thioether) โดยไม่ผ่านเอนไซม์ตับ ดังนั้น CYP2C19 polymorphism จึงเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดความสามารถของยา PPIs ในการรักษา *H. pylori* โดยผู้ที่มี CYP2C19 polymorphism ชนิด *2 และ *3 จะจัดเป็น poor metabolizer (PM) กล่าวคือ มีการทำงานของเอนไซม์น้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีเอนไซม์ปกติ (CYP2C19*1 หรือ wild type) และผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์มากกว่าปกติ (CYP2C19*17 หรือ extensive metabolizer (EM))

Zhoa และคณะ (2008) ได้ศึกษาผลของการเกิด CYP2C19 polymorphism ต่อความสามารถในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เมื่อใช้ยาสูตร PPIs-based triple therapy พบว่าผู้ป่วยที่เป็น CYP2C19 ชนิด PM มีอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้มากกว่าผู้ป่วยที่เป็น CYP2C19 ชนิด EM อย่าง

มีนัยสำคัญ (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.1.1) ทั้งนี้เนื่องจากผู้ที่เป็น CYP2C19 PM สามารถกำจัดยา PPIs ออกจากร่างกายช้ากว่าปกติ ทำให้มียาในรูบออกฤทธิ์ในร่างกายได้นาน และเมื่อวิเคราะห์ผลการใช้ยา PPIs ชนิดต่างๆ และประเภทของการเกิด CYP2C19 polymorphism ต่ออัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* พบว่า การเกิด CYP2C19 polymorphism ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการกำจัดเชื้อหากเลือกให้การรักษาด้วยยา rabeprazole ในสูตร triple therapy ในขณะที่ผู้ที่เป็น CYP2C19 ชนิด PM มีอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้มากกว่าหากได้รับยาสูตรที่ประกอบด้วย omeprazole หรือ lansoprazole ทั้งนี้เนื่องจากอุบัติการณ์ CYP2C19 ชนิด PM พบในคนไทยมากกว่าชนชาติอื่นๆ โดยคนไทยมีรายงานพบ CYP2C19 ชนิด PM สูงถึงร้อยละ 32 (Tassaneeyakul, et al., 2006) ทำให้สูตรยาที่ประกอบด้วย omeprazole หรือ lansoprazole จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในคนไทย

จากผลการประชุม APAGE (Asia-Pacific Association of Gastroenterology) ครั้งที่ 2 ซึ่งจัดขึ้นที่กรุงเทพมหานครในปี พ.ศ. 2551 เพื่อทบทวนแนวทางการรักษา *H. pylori* ในคนไทย ที่ประชุมตกลงเลือกแนะนำยาสูตร PPIs ร่วมกับยาปฏิชีวนะ amoxicillin และ clarithromycin ส่วนในกรณีผู้ที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins ให้ใช้ยา metronidazole แทน amoxicillin โดยกำหนดระยะเวลาในการรักษารวมทั้งสิ้น 7 วัน (Fock, et al., 2009) ในขณะที่ American College of Gastroenterology (ACG) แนะนำให้รักษานาน 10 ถึง 14 วัน (Chey, et al., 2007) ซึ่ง Fuccio และคณะ (2007) ทำ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร PPIs-amoxicillin based triple therapy ที่ระยะเวลาต่างๆ พบว่าเพิ่มระยะเวลาในการรักษาจาก 7 เป็น 10 วัน หรือ 14 วัน สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยค่า $RR = 1.05$ (95% CI: 1.01 - 1.10) และ $RR = 1.07$ (95% CI: 1.02 - 1.12) ตามลำดับ

แต่อย่างไรก็ตามผลที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวมีความสำคัญน้อยมากในทางคลินิก ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงผลการรักษาที่เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 5 ถึง 7 กับมูลค่าการรักษาที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงคิดว่าการรักษาด้วยยาสูตร PPIs-amoxicillin-clarithromycin (หรือ metronidazole) เป็นระยะเวลา 7 วัน ตามที่แนะนำโดย APAGE ก็น่าจะเพียงพอในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori*

ส่วนประเด็นเรื่องการให้ยายับยั้งการหลั่งกรดต่อไปเมื่อสิ้นสุดการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด ทั้งนี้ผู้ป่วย *H. pylori*-associated ulcer และผู้ป่วยยังคงมีอาการ dyspepsia หลังการรักษาด้วยยา PPIs ร่วมกับยาปฏิชีวนะครบตามที่กำหนดควรได้รับการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ซ้ำด้วยวิธี urea breath test, fecal antigen test หรือ upper endoscopy ภายหลังจากได้รับการรักษาไปแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์เพื่อติดตามผลการรักษา (Chey, et al., 2007; Fock, et al., 2009) และในกรณีที่ผู้ป่วยยังได้รับยา PPIs อย่างต่อเนื่อง ควรหยุดยา PPIs อย่างน้อย 1 – 2 สัปดาห์

ก่อนทำการตรวจหาเชื้อซ้ำ เพราะยา PPIs อาจทำให้เกิดผลลบลง (false negative) ได้ (Fock, et al., 2009) หากยังคงพบเชื้อ *H. pylori* ควรให้การรักษาด้วยยาสูตรอื่นที่ต่างจากครั้งแรก ในกรณีที่พบยังคงตรวจพบเชื้อแม้ให้การรักษาไปแล้วหลายครั้งอาจเกิดเชื้อ *H. pylori* ตื้อต่อยาขึ้น ดังนั้นจึงควรพิจารณาส่งหาความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะก่อนเริ่มการรักษาครั้งถัดไป

นอกจากนี้การรักษาแบบ sequential therapy โดยให้ยา PPIs ร่วมกับ amoxicillin ใน 5 วันแรกของการรักษาและอีก 5 วันต่อมาให้ยา 3 ชนิดร่วมกัน คือ PPIs, clarithromycin และ metronidazole ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่กำลังมีการสนใจศึกษาอย่างต่อเนื่อง แต่ส่วนใหญ่เป็น การศึกษาขนาดเล็กและจำกัดอยู่ในเพียงบางประเทศ

*ข้อสรุปของยา PPIs ในการรักษาแผลเปื่อยในทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori**

- ◎ ยา PPIs ทำหน้าที่ช่วยส่งเสริมการกำจัดเชื้อ แต่ประสิทธิภาพกำจัดเชื้อ *H. pylori* ขึ้นกับยาปฏิชีวนะที่เลือกใช้
- ◎ เนื่องจากคนไทยมีอุบัติการณ์ของ CYP2C19 polymorphism ชนิด poor metabolizer สูง หากเลือกใช้ยาสูตรที่มี omeprazole หรือ lansoprazole เป็น ส่วนประกอบ จะมีโอกาสประสบความสำเร็จในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้สูง

2.1.2 การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (Gastrointestinal bleeding, GIB)

การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารที่พบมักจะเป็นการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนต้นชนิดเฉียบพลัน (acute upper GI bleeding) โดยมีสาเหตุหลักจาก PUD (ร้อยละ 60) รองลงมา คือ gastrointestinal erosion (ร้อยละ 12) และ varicial bleeding (ร้อยละ 6) ผู้ป่วย มักมีอาการแสดง คือ อาเจียนเป็นเลือด และ/หรือถ่ายดำ ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงดังกล่าวควรได้รับการ ทำ endoscopy เพื่อวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงทันทีหรือภายใน 24 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล และในกรณีที่พบแผลในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยก็จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก ไม่หยุด หรือเลือดออกซ้ำ (ตารางที่ 9) ซึ่งควรพิจารณาทำ endoscopic therapy ทั้งนี้เพื่อหยุดเลือด และลดโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำ

ตารางที่ 9 Endoscopic predictors of recurrent peptic ulcer hemorrhage (ดัดแปลงจาก Laine, et al., 2012)

Endoscopic stigmata of recent hemorrhage	Forrest classification	Prevalence	Further bleeding	Surgery for bleeding	Mortality
Active bleeding	Ia	12 % (spurting + oozing)	55 %	35%	11%
Oozing without visible vessel	Ib				
Non-bleeding visible vessel	IIa	8 %	43 %	34%	11%
Adherent clot	IIb	8 %	22 %	10%	7%
Flat spot	IIc	16 %	10 %	6%	3%
Clean ulcer base	III	55 %	5 %	0.5%	2%

นอกจาก endoscopic therapy แล้ว ยายับยั้งการหลั่งกรดก็มีบทบาทสำคัญในการรักษา GIB โดยเป้าหมายของการรักษา GIB ระยะเฉียบพลันจะเป็นการควบคุมให้ intragastric pH ≥ 6 เพื่อช่วยป้องกันไม่ให้ clot บริเวณแผลถูกทำลาย และส่งเสริมการสมานแผล (wound healing) (Albeldawi, et al., 2010) นอกจากนี้การที่กระเพาะอาหารมีผลเป็นกรดลดลง กล่าวคือ intragastric pH > 4 ยังช่วยป้องกันการเปลี่ยน pepsinogen ไปเป็นกรดน้ำย่อย pepsin แบบชั่วคราว (irreversible inactivation)^a ทำให้มีปริมาณ pepsin ทำหน้าที่ย่อยสลายโปรตีนลดลง จึงมีผลช่วยลดการเกิดแผลเปื่อยในทางเดินอาหารอีกทางหนึ่งด้วย (Albeldawi, et al., 2010; Berardi, et al., 2008)

^a pH ที่เหมาะสมในการเปลี่ยนจาก pepsinogen ไปเป็นกรดน้ำย่อย pepsin จะอยู่ระหว่าง 1.8 – 3.5 หาก pH ≥ 4 จะสามารถยับยั้งการเปลี่ยนจาก pepsinogen ไปเป็นกรดน้ำย่อย pepsin แบบผันกลับได้ และหาก pH ≥ 7 จะเกิดการยับยั้งแบบถาวร

Javid และคณะ (2009) ได้ทำ RCT เพื่อเปรียบเทียบ intragastric pH เฉลี่ย 72 ชั่วโมง ระหว่างการให้ omeprazole, pantoprazole และ rabeprazole ขนาดสูงในรูปแบบยารับประทาน เปรียบเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วย GIB และผ่านการทำ endoscopic therapy ผลการศึกษาพบว่า intragastric pH เฉลี่ย และสัดส่วนผู้ป่วยที่สามารถคงสภาพ intragastric pH ≥ 6 ของยาทุกชนิดที่ทำการศึกษาไม่ต่างกันดังแสดงในตารางที่ 10 ดังนั้นกรณีที่ไม่มียา PPIs ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำจึงสามารถเลือกใช้ยา PPIs ในรูปแบบรับประทานขนาดสูงโดยแบ่งให้ยาวันละ 2 ครั้งเพื่อควบคุม intragastric pH และลดภาวะแทรกซ้อนจาก GIB

ตารางที่ 10 Intragastric pH เฉลี่ย 72 ชั่วโมงเมื่อให้ยา PPIs รูปแบบรับประทาน และฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ดัดแปลงจาก Javid, et al., 2009)

	Oral ^(A)			Infusion ^(B)		
	Omeprazole (n = 15)	Pantoprazole (n = 15)	Rabeprazole (n = 15)	Omeprazole (n = 15)	Pantoprazole (n = 15)	Rabeprazole (n = 15)
Intragastric pH						
Mean (SD)	6.56 (0.99)	6.34 (0.90)	6.11 (0.99)	6.93 (0.96)	6.32 (0.81)	6.18 (0.83)
95% CI	6.33 – 6.79	6.13 – 6.55	5.91 – 6.30	6.71 – 7.15	6.12 – 6.50	5.99 – 6.37
ระยะเวลาในการรักษา intragastric pH ≥ 6 (%)						
0 – 24 ชั่วโมง	98	97	96	98	98	97
24 – 48 ชั่วโมง	100	100	100	100	100	100
48 – 72 ชั่วโมง	100	100	100	100	100	100

^(A) Oral dose: omeprazole และ rabeprazole = 80 มิลลิกรัม รับประทานทันทีตามด้วย 40 มิลลิกรัม รับประทานทุก 12 ชั่วโมง นาน 72 ชั่วโมง; pantoprazole = 80 มิลลิกรัม รับประทานทันทีตามด้วย 80 มิลลิกรัม รับประทานทุก 12 ชั่วโมง นาน 72 ชั่วโมง

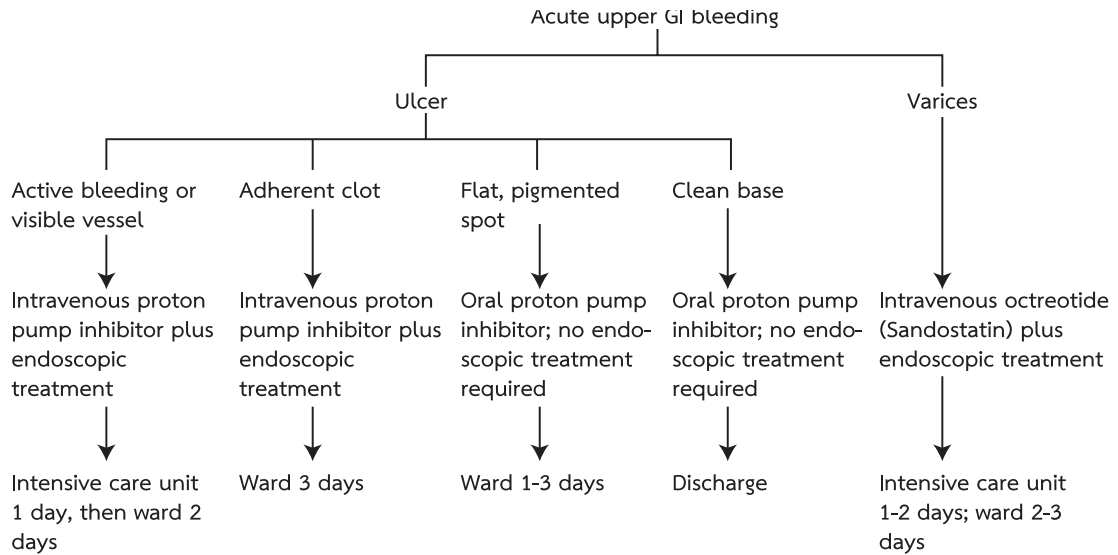
^(B) Infusion dose: 80 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันทีตามด้วย 8 มิลลิกรัม/ชั่วโมง นาน 72 ชั่วโมง

Cochrane analysis ที่รวบรวมการศึกษาแบบ RCT เกี่ยวกับการเริ่มให้ยาในกลุ่ม PPIs ก่อนการทำ endoscopic therapy ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาลด้วยโรคเลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลันเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ได้รับยาหลอก, ยาในกลุ่ม H₂ RAs หรือไม่ได้รับการรักษาใดๆ) ผลการวิเคราะห์พบว่า การเริ่มให้ยาในกลุ่ม PPIs ก่อนการทำ endoscopic therapy ไม่ได้ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจาก GIB เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยรายละเอียดของผลการศึกษารูปในภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.1.2 (Sreedharan, et al. 2010)

ดังนั้นอาจพิจารณาเริ่มให้ยา PPIs ก่อนการทำ endoscopy เฉพาะในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในปริมาณมากหรือมีเลือดออกไม่หยุด หรือในผู้ป่วยที่ยังไม่มีแผนทำ endoscopic therapy ในขณะที่มารับตัวเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเพื่อลดโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำ (Barkun, et al., 2010; Laine, et al., 2012)

เมื่อพิจารณาถึงผลของขนาดยา PPIs ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก GIB ภายหลังการทำ endoscopic therapy โดย Wang และคณะ (2010) ทำ systematic review ของ RCT ที่ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยา omeprazole และ pantoprazole ขนาดสูง (≥ 80 มิลลิกรัม IV bolus ตามด้วย 8 มิลลิกรัม/ชั่วโมง หรือเทียบเท่า) เปรียบเทียบกับขนาดที่ต่ำกว่า ผลการวิเคราะห์พบว่าโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการให้ PPIs ขนาดสูงไม่ต่างจากผู้ที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลที่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ($I^2 = 0\%$) แต่ทั้งนี้การที่จะนำผลการศึกษานี้ประยุกต์ใช้ควรทำด้วยความระมัดระวัง เพราะผลที่ได้ อาจไม่ได้เกิดจากยาเพียงอย่างเดียว แต่อาจจะเกิดจากการทำ endoscopic therapy ที่มีประสิทธิภาพก็ได้ ทั้งนี้รายละเอียดของผลการศึกษารูปในภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.1.2

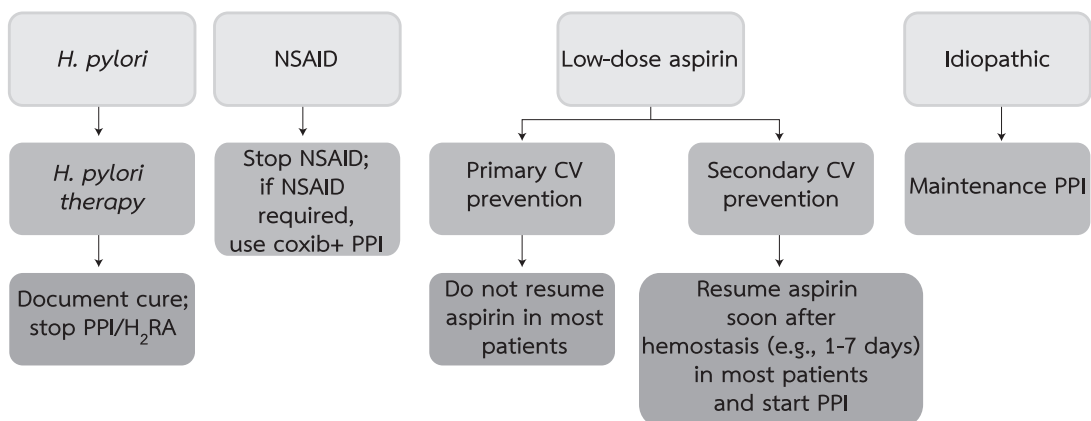
โดยสรุปแนวทางรักษา GIB ในปัจจุบัน คือ การทำ endoscopy ภายใน 24 ชั่วโมง หากพบแผลชนิด active bleeding หรือ non-bleeding visible vessel ซึ่งเป็นแผลที่มีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำสูง (ตารางที่ 8) ควรมีการทำ endoscopic therapy เพื่อหยุดเลือดและเริ่มให้ยา PPIs 80 มิลลิกรัม IV bolus ตามด้วย 8 มิลลิกรัม/ชั่วโมงเป็นเวลา 72 ชั่วโมง กรณีที่ไม่มียาฉีดเข้าหลอดเลือดดำอาจพิจารณาเปลี่ยนมาใช้ยา PPIs รับประทานในขนาดสูง แต่หากผล endoscopy พบแผลชนิด flat spot หรือ clean base ซึ่งมีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำน้อยก็สามารถเริ่มให้ยา PPIs ชนิดรับประทานได้ทันที (Albeldawi, et al., 2010)



รูปที่ 3 แนวทางดูแลผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเฉียบพลัน (ที่มา Albeldawi, et al., 2010)

เมื่อผู้ป่วยผ่านการรักษา GIB ระยะเฉียบพลันแล้ว ผู้ป่วยควรได้รับยา PPIs ชนิดรับประทานต่อเนื่อง (maintenance phase) อีก 6 – 8 สัปดาห์เพื่อส่งเสริมการสมานแผลและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ โดยขนาดยา PPIs ที่แนะนำให้ใช้ในกรณีดังกล่าวได้สรุปในตารางที่ 2 ในขณะเดียวกันควรมีการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิด GIB และแก้ไขที่สาเหตุด้วยเพื่อป้องกันการเกิด GIB ซ้ำ (Barkun, et al., 2010; Laine, et al., 2012) ซึ่งแนวทางเพื่อป้องกันเลือดออกซ้ำได้สรุปไว้ใน

รูปที่ 4



รูปที่ 4 แนวทางเพื่อป้องกันเลือดออกซ้ำแยกตามสาเหตุของโรค (ที่มา Laine, et al., 2012)

ข้อสรุปของยา PPIs ในการรักษาการเลือดออกในทางเดินอาหาร

- ◎ ยา PPIs ในขนาดสูงก่อนการทำ endoscopy ควรพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลันในปริมาณมาก หรือมีเลือดออกไม่หยุด
- ◎ ผู้ป่วยผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลันที่ยังไม่มีแผนทำ endoscopy ในขณะแรกรับตัวเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลควรได้รับยา PPIs ในขนาดสูงเป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อลดโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำ
- ◎ ทั้งยา PPIs รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และรูปแบบรับประทานในขนาดสูง สามารถควบคุม intragastric pH ให้สูงกว่า 6 จึงมีส่วนช่วยให้เกิดการสมานของแผล
- ◎ ควรทำการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร และแก้ไขที่สาเหตุร่วมด้วยเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ

2.2 กลุ่มอาการ dyspepsia ที่ไม่พบความผิดปกติใดๆ ในระบบทางเดินอาหาร (Functional dyspepsia, FD หรือ Non-ulcer dyspepsia, NUD)

กลุ่มอาการ dyspepsia ที่ไม่พบความผิดปกติใดๆ ในระบบทางเดินอาหารพบได้สูงถึงร้อยละ 60 ของผู้ที่มีอาการ dyspepsia การวินิจฉัย FD จะทำได้ภายหลังการคัดกรองโรคร่วมอื่นที่อาจก่อให้เกิดอาการ dyspepsia (เช่น PUD, GERD, gastroparesis, drug-induced dyspepsia, เบาหวาน เป็นต้น) ออกไปแล้ว

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัย functional dyspepsia (Rome III criteria) นั้นผู้ป่วยจะต้องมีอาการแสดงต่อไปนี้อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้

- Bothersome postprandial fullness
- Early satiation
- Epigastric pain
- Epigastric burning

ร่วมกับไม่พบความผิดปกติอื่นทางกายภาพของระบบทางเดินอาหารที่จะสามารถนำมาใช้อธิบายอาการแสดงของผู้ป่วยได้ โดยจะทำการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น FD หากผู้ป่วยมีอาการแสดงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลามากกว่า 3 เดือน และมากกว่า 6 เดือนนับจากวันที่เริ่มมีอาการแสดงของโรค (Tack, et al., 2006)

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับแนวทางในการใช้ยารักษา FD โดยกลุ่มยาที่มีการศึกษาเพื่อใช้ใน FD เช่น H₂ RAs, prokinetics และ PPIs เป็นต้น ทั้งนี้เป้าหมายในการรักษาคือ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยบรรเทาอาการ แต่ไม่ได้ทำเพื่อรักษาให้หายขาดจากโรค (Lacy, et al., 2012)

Cochrane analysis รวบรวม RCT ที่ทำการศึกษากลุ่มต่างๆ เช่น PPIs (ได้แก่ omeprazole, esomeprazole และ lansoprazole), H₂ RAs (ได้แก่ cimetidine, famotidine และ ranitidine), prokinetics (ได้แก่ cisapride และ domperidone) ในการบรรเทาอาการ dyspepsia ในผู้ป่วย NUD เปรียบเทียบกับยาหลอกตั้งแต่เดือนมกราคมปี ค.ศ.1996 ถึงเดือนสิงหาคม ค.ศ.2006 พบมีผู้ป่วยตอบสนองการรักษาด้วยยา PPIs (นาน 2 – 8 สัปดาห์) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วย NUD ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPIs มีน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาด้วยยาในกลุ่ม prokinetics และ H₂ RAs ดังแสดงในตารางที่ 11 และถึงแม้ผลการวิเคราะห์ชี้ว่าทั้งยาในกลุ่ม prokinetics, PPIs และ H₂ RAs มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการบรรเทาอาการ dyspepsia แต่ยังคงมีบางการศึกษาที่ไม่ได้ให้ผลไปในทางเดียวกัน (Moayyedi, et al., 2009)

ตารางที่ 11 สรุป Cochrane analysis ผลการรักษา NUD ของยา PPIs, H₂ RA และ prokinetic เปรียบเทียบกับยาหลอก (ดัดแปลงจาก Moayyedi, et al. 2009)

No. of studies (n)	Improvement of dyspepsia (%)		RRR (%); (95% CI)	NNT	I ²
10 (3,347)	PPIs = 34	Placebo = 25	13 (4 – 20)	11	71.3%
12 (2,183)	H ₂ RA = 54	Placebo = 40	23 (8 – 35)	7	80%
19 (3,178)	Prokinetic = 57	Placebo = 47	33 (18 - 45)	6	78.3%

ในขณะที่ Wang และคณะ (2007) ทำ meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT ที่ทำการเปรียบเทียบยา PPIs กับยาหลอกในผู้ป่วย FD จำนวน 7 การศึกษา ดังแสดงผลในตารางที่ 12 พบว่า PPIs สามารถบรรเทาอาการของผู้ป่วยได้ดีกว่ายาหลอก และเมื่อทำ subgroup analysis เพื่อแยกการตอบสนองต่อยา PPIs พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา PPIs คือ ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงชนิด ulcer-like และ reflux-like dyspepsia และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *H. pylori*

ตารางที่ 12 สรุป meta-analysis ผลการรักษา FD ด้วยยา PPIs เปรียบเทียบกับยาหลอก
(ดัดแปลงจาก Wang, et al., 2007)

Group	No. of studies (n)	RRR (%), (95% CI)	NNT	p_{het}
Overall	7 (3,725)	10.3 (2.7 – 14.6)	14.6	0.0005
Subgroup				
• Ulcer-like	3 (1,405)	12.8 (7.2 – 18.1)	10.9	0.88
• Reflux-like	3 (380)	19.7 (1.8 – 34.3)	6.8	0.10
• Dysmotility-like	3 (583)	5.1 (-10.9 ถึง 18.7)	8.5	0.04
• Unspecified	4 (289)	- 8.0 (-23.7 ถึง 5.6)	2.75	0.84
• <i>H. pylori</i> positive	6 (1,394)	13.3 (5 – 20.9)	11.4	0.11
• <i>H. pylori</i> negative	7 (2,284)	5.7 (-5.3 ถึง 15.5)	NR	NR

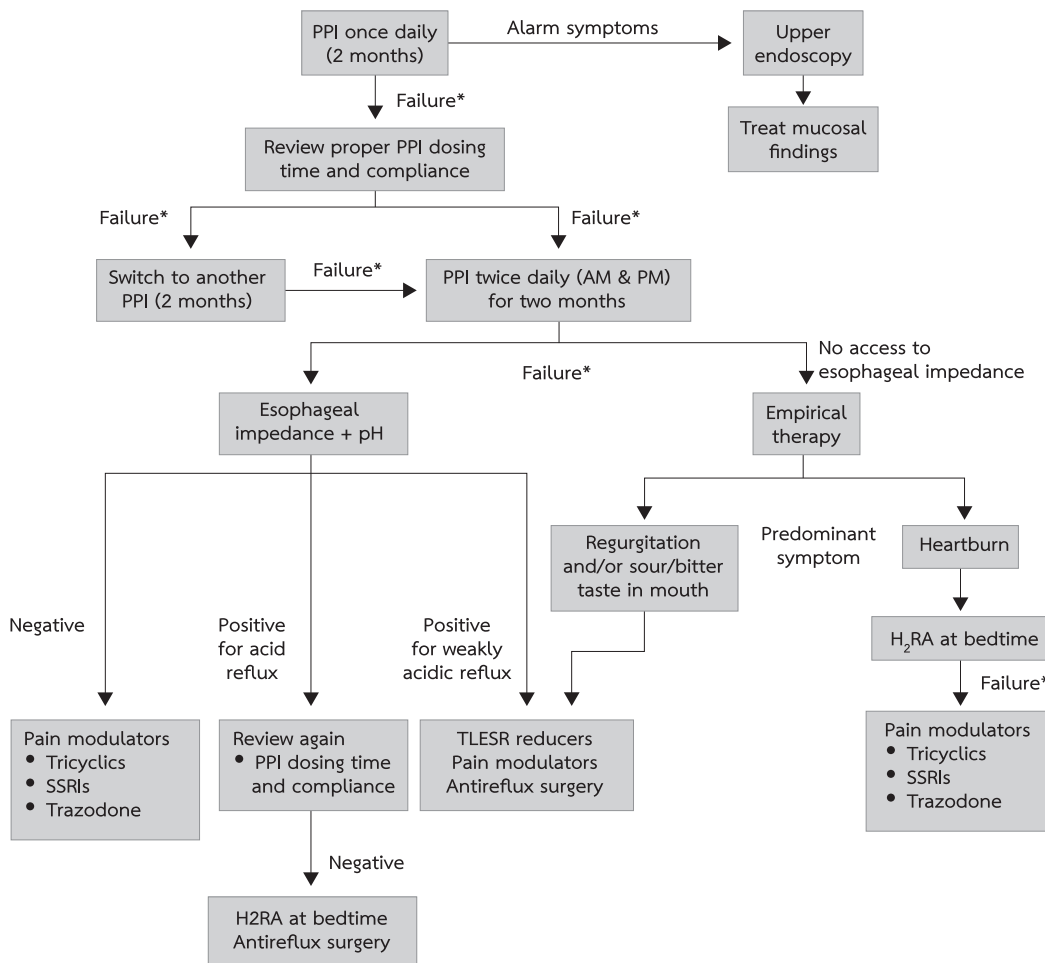
แม้ว่าในภาพรวมยา PPIs สามารถบรรเทาอาการในผู้ป่วย FD ได้ดีกว่ายาหลอก แต่อย่างไรก็ตามความสามารถในการบรรเทาอาการของยา PPIs ด้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา H_2 RAs และ prokinetics แต่เนื่องจากการศึกษาผลของยากลุ่ม prokinetics ส่วนใหญ่ใช้ยา cisapride ซึ่งปัจจุบันถูกจัดเป็นยาควบคุมพิเศษเนื่องจากปัญหาเรื่องการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง cisapride กับยาอื่นส่งผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง จึงเป็นข้อจำกัดในการนำ cisapride มาใช้ในทางคลินิก ส่วนยา metoclopramide และ domperidone มีการศึกษารองรับน้อย ในขณะที่ยา PPIs มีประเด็นเรื่องความปลอดภัยจากการใช้ยา PPIs ต่อเนื่องในระยะยาว ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ PPIs ในผู้ป่วย FD ที่มีอาการ reflux-like หรือ ulcer-like dyspepsia และหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPIs ภายหลังให้การรักษานาน 4 – 8 สัปดาห์ ควรพิจารณาเลือกใช้อีกกลุ่มอื่น เช่น tricyclic antidepressant (TCA), prokinetics เป็นต้น (Lacy, et al., 2012)

ข้อสรุปของยา PPIs ในการรักษา functional dyspepsia

- ⊙ ยา PPIs ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการ reflux-like หรือ ulcer-like dyspepsia
- ⊙ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPIs นาน 4 – 8 สัปดาห์ ควรพิจารณาใช้อื่นในการรักษา

2.3 โรคกรดไหลย้อน (Acid reflux disease)

โรคกรดไหลย้อนมักรู้จักกันในชื่อทั่วไปว่า gastroesophageal reflux disease (GERD) ซึ่งเกิดจากการที่ช่องเหลวในกระเพาะอาหารไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร อาการแสดงที่พบบ่อยคือ แสบร้อนบริเวณทรวงอก (heartburn) รongลงมา คือ เรอเปรี้ยว (regurgitation) และในรายที่มีอาการรุนแรงอาจเกิดกลืนลำบาก (dysphagia) ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของ GERD มักได้รับการรักษาเบื้องต้น (empiric therapy) ด้วยยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPIs หรือผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบากควรได้รับการทำ upper gastrointestinal endoscopy และตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัยแยกโรค แนวทางการรักษาโรคกรดไหลย้อนได้แสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 แนวทางการรักษาโรคกรดไหลย้อน (ที่มา Hershcovici, et al., 2010)

ในรายงานฉบับนี้จะประเมินประสิทธิผลของยา PPIs ในการบรรเทาอาการกรดไหลย้อน โดยแบ่งโรคกรดไหลย้อนออกเป็น 3 ประเภท คือ (1) GERD หมายถึงผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรคโดยที่ยังไม่ได้ทำ upper GI endoscopy; (2) NERD (non-erosive reflux disease) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของ GERD แต่ไม่พบมีความผิดปกติจากการทำ endoscopy; และ (3) ERD (erosive reflux disease) หมายถึง ผู้ป่วยที่พบมีเยื่อหลอดอาหารถูกทำลายเมื่อทำ endoscopy

2.3.1 โรคกรดไหลย้อนโดยที่ยังไม่ได้ทำ upper GI endoscopy (GERD)

Weijenborg และคณะ (2012) ทำ meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT (รวบรวมจนถึง ค.ศ. 2010) เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา PPIs กับกลุ่มควบคุม (ยาอื่นที่ใช้รักษา GERD หรือ ยาหลอก) ในผู้ใหญ่ที่มีอาการแสดงของ GERD แต่ไม่ได้ทำ endoscopy ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ใช้ยา PPIs สามารถบรรเทาอาการ heartburn ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมที่ 4 สัปดาห์ [pooled OR = 0.50 (95% CI: 0.43 – 0.57)] โดยรายละเอียดผลการศึกษาได้สรุปไว้ในภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.1

ในขณะที่ Cochrane analysis ของการศึกษาแบบ RCT (รวบรวมจนถึงเดือนตุลาคม ค.ศ. 2009) เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยา PPIs เมื่อให้เป็น empiric therapy ในผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ ผลการศึกษาพบว่า ยา PPIs สามารถบรรเทาอาการ heartburn ได้ดีกว่ายาหลอก รวมทั้งยังดีกว่า H₂ RAs และ prokinetics ดังสรุปในตารางที่ 13 (รายละเอียดผลการศึกษาแสดงในภาคผนวกที่ 2 หัวข้อ 2.3.1) (van Pinxteren, et al., 2010)

ตารางที่ 13 สรุป Cochrane analysis ผลการรักษา GERD ของยา PPIs เปรียบเทียบกับยาหลอก, H₂ RAs และ prokinetics (ดัดแปลงจาก van Pinxteren, et al., 2010)

Group	No. of studies (n)	RR, (95% CI)	I ²
PPIs vs. placebo	2 (760)	0.37 (0.32 – 0.44)	0%
PPIs vs. H ₂ RA	7 (3,147)	0.66 (0.60 – 0.73)	56%
PPIs vs. prokinetic	2 (747)	0.53 (0.32 – 0.87)	87%

จาก Systematic review ของประสิทธิภาพของยา PPIs ในการบรรเทาอาการ GERD ในผู้ป่วยเด็กวัยต่างๆ พบว่ายา omeprazole สามารถลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารได้ดี แต่ไม่สามารถบรรเทาอาการ GERD ได้ในทารก (0 – 12 เดือน) ในขณะที่ยา pantoprazole และ lansoprazole สามารถบรรเทาอาการของทารกได้ดีกว่ายาหลอก แต่ทั้งนี้การประเมนอาการ GERD ในเด็กทารกอาจทำได้ยากและขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ประเมิน ส่วนในเด็กวัยตั้งแต่ 1 - 18 ปี พบว่ายา PPIs สามารถบรรเทาอาการ GERD ของผู้ป่วยได้ดีกว่ายาหลอก และสามารถควบคุมความเป็นกรดได้ดีกว่ายา H₂ RAs (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.1) (van der Pol, et al., 2011)

ข้อสรุปของยา PPIs ในการรักษา GERD

- ◎ PPIs มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการ heartburn ดีกว่า placebo, H₂ RAs และ prokinetics
- ◎ ในผู้ป่วย GERD ที่ได้รับ PPIs เพื่อเป็น empiric therapy และไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อให้ยานาน 4 – 8 สัปดาห์ ควรพิจารณาทำ endoscopy เพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยและวางแผนรักษาที่เหมาะสม

2.3.2 โรคกรดไหลย้อนที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงของ GERD แต่ไม่พบมีความผิดปกติจากการทำ endoscopy (NERD)

Weijenborg และคณะ (2012) ทำ meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT (รวบรวมจนถึง ค.ศ. 2010) เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา PPIs เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ได้แก่ ยากลุ่มอื่นที่ใช้รักษา NERD และยาหลอก ในผู้ป่วย NERD ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ใช้ยา PPIs สามารถบรรเทาอาการ heartburn ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมที่ 4 สัปดาห์ [pooled OR = 0.49 (95% CI: 0.44 – 0.55)] (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.1)

Cochrane analysis ของการศึกษาแบบ RCT เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาของยา PPIs ในผู้ป่วย NERD พบว่ายา PPIs สามารถบรรเทาอาการ heartburn ได้ดีกว่ายาหลอก แม้ว่าผลการวิเคราะห์พบมี heterogeneity แต่การที่ค่า 95% CI แคบทำให้เชื่อได้ว่ายา PPIs ต่างชนิดกันมีประสิทธิผลต่างกันเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยา PPIs ยังมีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการดีกว่า H₂ RAs และ prokinetics อย่างมีนัยสำคัญเช่นกันดังสรุปผลในตารางที่ 14 (รายละเอียดแสดงใน

ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.1) (van Pinxteren, et al.,2010) ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับ meta-analysis ของ Hiyama และคณะ (2009) ที่ทำในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน (รายละเอียดแสดงในภาคผนวกที่ 2 หัวข้อ 2.3.1)

ตารางที่ 14 สรุป Cochrane analysis ผลการรักษา NERD ของยา PPIs เปรียบเทียบกับยาหลอก, H₂ RAs และ prokinetics (ดัดแปลงจาก van Pinxteren, et al.,2010)

Group	No. of studies (n)	RR, (95% CI)	I ²
PPIs vs. placebo	8(2,626)	0.73 (0.67 – 0.78)	62%
PPIs vs. H ₂ RA	4 (960)	0.78 (0.62 – 0.97)	47%
PPIs vs. prokinetic	1 (302)	0.72 (0.56 – 0.92)	-

ข้อสรุปของยา PPIs ในการรักษา NERD

- ◎ PPIs มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการ heartburn ในผู้ป่วย NERD ดีกว่า placebo, H₂ RAs และ prokinetics
- ◎ PPIs ต่างชนิดกันมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการ heartburn ในผู้ป่วย NERD ต่างกันเล็กน้อย

2.3.3 โรคกรดไหลย้อนที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงว่าเยื่อบุหลอดอาหารถูกทำลายเมื่อทำ endoscopy (ERD)

จากรายงาน meta-analysis ล่าสุดโดย Weijenborg และคณะ (2012) พบว่ายา PPIs ช่วยบรรเทาอาการ heartburn (complete relief) ได้ในผู้ป่วย ERD เมื่อให้การรักษา นาน 4 สัปดาห์ [pooled OR = 0.72 (95% CI: 0.69 – 0.74)] แต่ผลการวิเคราะห์พบมี heterogeneity ($p_{het} < 0.0001$) แสดงให้เห็นว่าการผลการศึกษายังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน และในการศึกษานี้ ไม่มีรายงานผลการหายของแผลบริเวณหลอดอาหาร (healing rate) หลังให้การรักษา (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.2)

เมื่อพิจารณาการศึกษาแบบ RCT ที่ทำในคนเอเชียเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา PPIs 4 ชนิด คือ omeprazole 20 มิลลิกรัม/วัน lansoprazole 30 มิลลิกรัม/วัน, pantoprazole 40 มิลลิกรัม/วัน และ esomeprazole 40 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วย ERD (n = 274 ราย) ผลการศึกษาพบว่ายาทั้ง 4 ชนิดสามารถบรรเทาอาการได้ตั้งแต่วันแรกของการรักษา และเมื่อให้การรักษาด้วยยานาน 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มมี healing rate ไม่แตกต่างกัน (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.2) (Zheng, 2009)

ในขณะที่ Pilotto และคณะ (2007) ทำ RCT เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาของยา PPIs 4 ชนิด คือ omeprazole 20 มิลลิกรัม/วัน, lansoprazole 30 มิลลิกรัม/วัน, pantoprazole 40 มิลลิกรัม/วัน และ rabeprazole 20 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยสูงอายุชาวอิตาลีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ERD ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี esophagitis grade I (แบ่งตาม Savary-Miller classification) ที่ได้รับยา omeprazole มี healing rate น้อยกว่าผู้ที่ได้รับยา PPIs ชนิดอื่น ส่วนผู้ป่วยที่มี esophagitis grade II – IV พบว่ามี healing rate ไม่ต่างกัน อีกทั้งผู้ป่วยที่ใช้อย่า pantoprazole และ rabeprazole สามารถบรรเทาอาการ heartburn ได้ดีกว่า omeprazole และ lansoprazole (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.2)

ส่วน meta-analysis ที่ทำเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา esomeprazole 40 มิลลิกรัม/วัน นาน 4 – 8 สัปดาห์ กับยา PPIs อื่น ได้แก่ omeprazole 20 - 40 มิลลิกรัม/วัน lansoprazole 30 มิลลิกรัม/วัน และ pantoprazole 40 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วย ERD ผลการวิเคราะห์พบว่าผู้ที่ได้รับ esomeprazole มี healing rate มากกว่าผู้ที่ได้รับยา PPIs ชนิดอื่นร้อยละ 10 (95% CI: 1.05 – 1.15) และมีค่า NNT เท่ากับ 25 (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.3.2) (Gralnek, et al., 2006) แม้ว่าผลการวิเคราะห์พบว่า esomeprazole มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา omeprazole และ PPIs อื่นๆ แต่การนำผลการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกควรทำด้วยความระมัดระวังเพราะขนาดยา esomeprazole ที่ใช้มีขนาดสูงกว่ายา omeprazole และยา PPIs อื่นๆ ที่ทำการเปรียบเทียบ อีกทั้งเมื่อพิจารณาค่า NNT หมายถึงว่าเราต้องให้การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา PPIs อื่นด้วยยา esomeprazole 25 คนเพื่อให้ผู้ป่วยเหล่านั้นหายจาก ERD เพิ่มขึ้นอีก 1 คน เนื่องจากยา esomeprazole มีราคาสูง

ข้อสรุปของยา PPIs ในการรักษา ERD

- ◎ PPIs มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการ heartburn ในผู้ป่วย ERD
- ◎ ยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่าผู้ป่วย ERD ที่ใช้ยา omeprazole จะมีอัตราการหายของแผลบริเวณหลอดอาหารได้เท่ากับผู้ที่ใช้ยา PPIs ชนิดอื่น
- ◎ การรักษา ERD อาจจำเป็นต้องให้ยา PPIs ในขนาดสูง

2.4 Zollinger-Ellison syndrome (ZES)

Zollinger-Ellison syndrome เกิดจาก gastrin-secreting tumor กระตุ้นให้มีการหลั่ง gastrin ในทางเดินอาหาร ทำให้มีการหลั่งกรดมากกว่าปกติในกระเพาะอาหารส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิด peptic ulcer แนวทางการรักษา ZES คือ การผ่าตัด และ/หรือร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ส่วนการให้ยา PPIs เพื่อยับยั้งการหลั่งกรดจะทำเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการหลั่งกรดที่มากเกินไป

ในอดีตที่ผ่านมาไม่มีการศึกษาแบบ RCT เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการควบคุมการหลั่งกรดของยา PPIs ต่างๆ ในผู้ป่วย ZES มีก็แต่เพียงการศึกษาขนาดเล็กที่พบว่า การให้ยา omeprazole ขนาดสูง (60 – 120 มิลลิกรัม/วัน) แก่ผู้ป่วย ZES สามารถควบคุมการหลั่งกรดให้เหลือน้อยกว่า 10 mEq/ชั่วโมงได้ และการให้ omeprazole ในขนาดดังกล่าวมีความปลอดภัยเมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานที่สุด 4 ปี (Maton, et al., 1989) ซึ่งปัจจุบันขนาดยา PPIs เริ่มต้นที่มีการแนะนำให้ใช้เพื่อควบคุมการหลั่งกรดในผู้ป่วย ZES อาจเป็น omeprazole 60 มิลลิกรัม/วันหรือ esomeprazole 120 มิลลิกรัม/วัน หรือ lansoprazole 45 มิลลิกรัม/วัน หรือ pantoprazole 120 มิลลิกรัม/วัน หรือ pabeprazole 60 มิลลิกรัม/วัน (Micromedex®) และในช่วงแรกของการรักษาอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นตามการตอบสนองของผู้ป่วย ต่อมาเมื่อควบคุมอาการได้จึงค่อยๆ ปรับลดขนาดยาลงอย่างช้าๆ

ข้อสรุปของยา PPIs ในผู้ป่วย ZES

- ◎ PPIs ขนาดสูงช่วยควบคุมการหลั่งกรดในผู้ป่วย ZES และช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่มากเกินไป

2.5 การป้องกันการทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารจากภาวะเครียด (Prophylaxis of stress-related mucosal disease (SRMD) หรือ Stress-induced ulcer)

การทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารจากภาวะเครียด (SRMD) พบเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยวิกฤตเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด SRMD คือ ผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) และมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมอย่างน้อยหนึ่งข้อต่อไปนี้

- มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) ได้แก่ เกล็ดเลือด $< 50,000/\text{mm}^3$, international normalized ratio (INR) ≥ 1.5 , activated partial thromboplastin time (aPTT) ≥ 2 เท่าของ control
- ใช้เครื่องช่วยหายใจนานกว่า 48 ชั่วโมง
- มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารภายในระยะเวลา 1 ปีก่อนเข้ารับรักษา
- มีค่า Glasgow coma score ≤ 10
- มีบาดแผลไหม้มากกว่าร้อยละ 35 ของพื้นที่ผิวกาย
- Partial hepatectomy
- Multiple trauma (injury severity score ≥ 16)
- ผู้ที่เพิ่งเข้ารับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะที่ยังคงรักษาตัวใน ICU (transplantation perioperatively in the ICU)
- ได้รับบาดเจ็บบริเวณกระดูกสันหลัง (spinal cord injury)
- มีภาวะตับวาย (hepatic failure)
- หรือ มีปัจจัยอื่นๆ อย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้:
 - Sepsis
 - เข้ารักษาตัวใน ICU มากกว่า 1 สัปดาห์
 - ตรวจพบเลือดออกในอุจจาระ (occult bleeding) นาน ≥ 6 วัน
 - ได้รับ corticosteroid ในขนาดสูงเทียบเท่ากับ hydrocortisone 250 มิลลิกรัม/วัน หรือมากกว่า (ASHP, 1999)

ดังนั้นในผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวใน ICU กลุ่มเสี่ยงจึงควรได้รับยาที่มีผลลดการหลั่งกรดเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยยาที่นิยมใช้ คือ PPIs และ H_2 RAs

Meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา omeprazole กับยา H_2 RAs ในการป้องกัน SRMD ในผู้ป่วยวิกฤตพบว่ายา omeprazole สามารถป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารได้มากกว่า H_2 RAs ร้อยละ 58 (95%CI: 0.20 – 0.91) (Pongprasobchai, et al., 2009) (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.5)

ล่าสุด Barkun และคณะ (2012) ทำ meta-analysis เพื่อวิเคราะห์การศึกษาแบบ RCT ถึงผลของยาในกลุ่ม PPIs (ได้แก่ omeprazole, rabeprazole, pantoprazole และ lansoprazole) ในการป้องกัน SRMD ในผู้ป่วยวิกฤตเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม H_2 RAs จำนวน 13 การศึกษา ผลการวิเคราะห์พบว่า PPIs มีประสิทธิภาพในการป้องกัน SRMD ได้ดีกว่า H_2 RA อย่างมีนัยสำคัญ [OR = 0.30, (95%CI: 0.17 – 0.54)] โดยมีค่า NNT เท่ากับ 39 (95% CI: 21 – 303) และผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน (I^2 = 0%) อีกทั้งยังพบว่าอัตราการเสียชีวิต อัตราเกิด nosocomial pneumonia และระยะเวลาในการเข้ารักษาในโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.5)

ดังนั้นผลป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตของยาในกลุ่ม PPIs เป็น class effect อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ยา PPIs เพื่อป้องกัน SRMD ในผู้ป่วยทั่วไปที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยอายุรกรรมอาจไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ เนื่องจากอุบัติการณ์ของเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวพบได้น้อยมาก ทำให้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างประโยชน์ที่ได้รับกับมูลค่ายาอาจไม่คุ้มค่าในทางเศรษฐศาสตร์ (Grube, 2007)

Amaral และคณะ (2010) ได้วิเคราะห์กรณีมีการสั่งใช้ยา omeprazole เพื่อป้องกัน SRMD ในผู้ป่วย 100 รายที่เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โดยมีระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลนาน 700 วัน หากมีการสั่งใช้ยา omeprazole ฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อยครึ่งหนึ่งของระยะที่เข้ารับการรักษ แล้วเปลี่ยนเป็นยาแคปซูลรับประทานจะทำให้มูลค่ายาเพิ่มขึ้นจากเดิมประมาณ € 900,000 (3,600,000 บาท) ดังนั้นจึงควรพิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในการป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตกลุ่มเสี่ยงเพื่อความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเทียบกับประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อสรุปของยา PPIs ในการป้องกัน SRMD

- ◎ PPIs มีประสิทธิผลในการป้องกันแผลในทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตกลุ่มเสี่ยง ได้ดีกว่า H_2 RAs
- ◎ เลือกให้ยา PPIs เพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และหยุดใช้ยา PPIs ทันทีเมื่อผู้ป่วยพ้นจากภาวะวิกฤต หรือปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด SRMD ถูกกำจัดไป
- ◎ ไม่ควรเลือกใช้ยา PPIs เพื่อป้องกัน SRMD สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยทั่วไป

2.6 การป้องกันผลไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารจากยา (Prophylaxis of drug-induced gastrointestinal ulcers)

ยาที่มีรายงานเป็นสาเหตุให้เกิดอาการระคายเคืองในระบบทางเดินอาหารบ่อย ได้แก่ NSAIDs และยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets) ส่วนยาอื่นที่มีรายงานทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหาร เช่น corticosteroids, bisphosphonates, potassium chloride และยาเคมีบำบัด (เช่น IV fluorouracil) เป็นต้น (Ramakrishnan, et al., 2007)

ในรายงานฉบับนี้จะทำการรวบรวมผลของการให้ยา PPIs เพื่อป้องกันผลไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารที่เกิดจาก NSAIDs และยาต้านเกล็ดเลือด โดยมีรายละเอียดดังนี้

2.6.1 การป้องกันแผลเปื่อยในทางเดินอาหารในผู้ที่ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Prophylaxis of NSAIDs-associated gastrointestinal ulcer)

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดผลไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs เช่น ผู้ที่มีประวัติแผลในทางเดินอาหาร, ผู้สูงอายุ และผู้ที่ได้รับยา NSAID ในขนาดสูง เป็นต้น สมาคมแพทยโรคทางเดินอาหารประเทศสหรัฐอเมริกา (ACG) ได้แบ่งกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs พร้อมเสนอแนวทางการป้องกันผลไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs ดังได้สรุปไว้ในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด NSAID-associated gastrointestinal toxicity (ดัดแปลงจาก Lanza, et al., 2009)

ระดับความเสี่ยง	แนวทางป้องกัน
(1) สูง	
• มีประวัติ complicated peptic ulcer ได้แก่ bleeding, perforation, penetration และ gastric outlet obstruction • มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 2 ปัจจัยต่อไปนี้ ◦ อายุ > 65 ปี ◦ ได้รับ NSAID ขนาดสูง ◦ มีประวัติ uncomplicated peptic ulcer ◦ ได้รับยา aspirin (รวมทั้ง low-dose), corticosteroids หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด รวมด้วย	• หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAID • กรณีจำเป็นต้องไปใช้ยา NSAIDs ให้ใช้ยา COX-2 inhibitors (เช่น celecoxib, etoricoxib) โดยให้ร่วมกับยา PPIs หรือ misoprostol

ตารางที่ 15 ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด NSAID-associated gastrointestinal toxicity (ดัดแปลงจาก Lanza, et al., 2009) (ต่อ)

ระดับความเสี่ยง	แนวทางป้องกัน
(2) ปานกลาง	
มี 1 – 2 ปัจจัยเสี่ยงข้างต้น	- เลือกใช้ยากลุ่ม COX-2 inhibitors เพียงชนิดเดียว หรือ - ใช้ยา NSAID ร่วมกับยา PPIs หรือ misoprostol
(3) ต่ำ	
ไม่มีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น	ใช้ยา NSAID ได้โดยไม่จำเป็นต้องให้ยา PPIs หรือ misoprostol เพื่อป้องกัน

นอกจากนี้ยังเสนอให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ low-dose aspirin ในระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยควรได้ทำการตรวจหา *H. pylori* และรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อลดโอกาสเกิดผลไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร (Lanza, et al., 2009)

Cochrane analysis ได้รวบรวม RCT จนถึงเดือนพฤษภาคม ค.ศ.2009 พบว่ายากลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ misoprostol ในการป้องกันแผลในกระเพาะอาหารและแผลในลำไส้เล็กส่วนต้นจากการใช้ยา NSAIDs แต่ยากลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพดีกว่ายากลุ่ม H₂RAs ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยากลุ่ม PPIs กับยาหลอก พบว่ายาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันแผลในทางเดินอาหารได้ดีกว่ายาหลอกและผลการศึกษาก็ไม่พบ heterogeneity ($I^2 = 0\%$) ซึ่งแสดงว่า ประสิทธิภาพในการป้องกันแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAID เป็น class effect (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.6.1) (Rostom, et al., 2011)

นอกจากนี้ยังมีรายงานของ Regula และคณะ (2006) ที่ได้ทำ RCT เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการป้องกันแผลในทางเดินอาหารของยา PPIs 2 ชนิด คือ omeprazole 20 มิลลิกรัม/วัน และ pantoprazole 20 และ 40 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่จำเป็นต้องได้รับยา NSAID อย่างต่อเนื่องผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดแผลในทางเดินอาหารของทั้ง 3 กลุ่มไม่ต่างกัน

ข้อสรุปของยา PPIs ในการป้องกัน NSAID-associated gastrointestinal ulcers

- ◎ ยา PPIs มีประสิทธิภาพในการป้องกันแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAID และผลเป็นแบบ class effect
- ◎ เลือกให้ยา PPIs เพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ใช้ยา COX-2 inhibitors หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางที่ใช้ยา NSAID ชนิด non-selective

2.6.2 การป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (Prophylaxis of antiplatelet-associated gastrointestinal bleeding)

การได้รับยาต้านเกล็ดเลือดไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเดี่ยว aspirin หรือ clopidogrel หรือการได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin ล้วนมีความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding; GIB) ได้ทั้งสิ้น (Abraham, et al., 2010) ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด GIB ในระหว่างที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด ได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีประวัติ GIB หรือ complicated peptic ulcer
- ผู้สูงอายุ
- ผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori*
- ผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยากลุ่ม NSAIDs รวมทั้ง aspirin ในขนาดต่ำ หรือยากลุ่ม corticosteroids (Abraham, et al., 2010)

ที่ผ่านมามีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ยากลุ่ม PPIs สามารถป้องกันการเกิด GIB ในผู้ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดได้ ตัวอย่างเช่น CONGENT (clopidogrel and the optimization of gastrointestinal events) study ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective RCT เปรียบเทียบระหว่างยา omeprazole กับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า omeprazole ช่วยลดอัตราเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารได้มากกว่ายาหลอกถึงร้อยละ 66 (Bhatt, et al., 2009) รายละเอียดของการศึกษานี้แสดงในคำถามหลักข้อที่ 3

Systemic meta-analysis โดย Seiler-Mutala และคณะ (2010) ที่รวบรวมทั้ง RCT และ observational study พบว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด clopidogrel ที่ได้รับยา PPIs (ไม่จำกัดชนิด) สามารถลดโอกาสเกิด GIB ได้มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา PPIs ถึงร้อยละ 50 โดยมีค่า $I^2 = 28\%$ ทำให้สรุปได้ว่าประสิทธิภาพในการป้องกัน GIB จากการให้ยา clopidogrel เป็น class effect (ภาคผนวก 2 หัวข้อ 2.1.3)

ที่ผ่านมาหลายการศึกษาชี้ให้เห็นว่ายากลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพในการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารได้ดีกว่ายากลุ่ม H_2 RAs (Abraham, et al., 2010; Seiler-Mutala, et al., 2010; Ng, et al., 2011) แต่อย่างไรก็ตาม การให้ยา PPIs เพื่อป้องกันผลไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารจากยา clopidogrel ควรทำด้วยความระมัดระวัง เพราะยา PPIs มีผลลดฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel และอาจเพิ่มโอกาสเกิด major cardiovascular events ได้ รายละเอียดการศึกษาแสดงในคำถามหลักข้อที่ 3

ข้อสรุปของยา PPIs ในการป้องกัน GIB จากยาต้านเกล็ดเลือด

- ◎ ยา PPIs มีประสิทธิผลในการป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารรวมทั้งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ในระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาด้านเกล็ดเลือดและผลเป็น class effect
- ◎ ควรเลือกให้ยา PPIs เพื่อป้องกันผลไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหารจากยา clopidogrel เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด GIB เท่านั้น

ความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม PPIs

ยากลุ่ม PPIs เป็นยาที่มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง แต่อย่างไรก็ตามในผู้ที่ใช้ยากลุ่มนี้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน มีรายงานว่าอาจเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้

● *Clostridium difficile* infection (CDI)

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันดีว่าการติดเชื้อ *Clostridium difficile* (CDI) เกี่ยวข้องกับการใช้ยาปฏิชีวนะ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อ CDI ได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยวิกฤต และผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับยาลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารอาจส่งเสริมให้เกิดการเจริญของเชื้อในทางเดินอาหาร และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด CDI ได้เช่นกัน

Kwok และคณะ (2012a) รายงานผล meta-analysis ที่รวบรวมการศึกษาแบบ case-control และ cohort ของการเกิด CDI กับการใช้ยากลุ่ม PPIs จำนวน 39 การศึกษา พบว่าผู้ที่ใช้ยา PPIs จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด CDI และยังเพิ่มโอกาสเกิด CDI กลับเป็นซ้ำ มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา PPIs อีกทั้งยังพบว่าผู้ที่ใช้ยา PPIs มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด CDI มากกว่าผู้ที่ใช้ยา H_2 RAs ดังสรุปในตารางที่ 16 ถึงแม้ว่าผลการวิเคราะห์ของการศึกษานี้พบมี heterogeneity ในแต่ละแนวโน้มของศึกษาต่างๆ แสดงไปในทิศทางเดียวกันว่าผู้ที่ใช้ยา PPIs มีความเสี่ยงต่อการเกิด CDI โดยได้ประมาณค่า number- needed to harm (NNH) ของการเกิด CDI จากการให้ยา PPIs ไว้เป็น 67 (95% CI: 48 - 101) ส่วน NNH จากการเกิด CDI จากการให้ยา H_2 RAs ประมาณไว้เท่ากับ 121 (95% CI: 74 - 262)

ตารางที่ 16 สรุป meta-analysis โอกาสเกิด CDI และ recurrent CDI ในผู้ที่ใช้ยา PPIs เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา (ดัดแปลงจาก Kwok, et al., 2012a)

PPIs users vs. non-users	Odd ratio (95% CI)	I^2
CDI	1.74 (1.47–2.05)	85%
CDI Recurrence	2.51 (1.16–5.44)	78%

ดังนั้น เพื่อเป็นการลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด CDI จึงควรใช้ยา PPIs เมื่อจำเป็นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และควรหยุดใช้ยา PPIs ทันทีเมื่อไม่มีข้อบ่งชี้

● Pneumonia

เป็นที่คาดกันว่ายาที่มีผลลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารส่งเสริมให้เกิดการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial colonization) จึงอาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด pneumonia ที่ผ่านมา ความเสี่ยงของการเกิด pneumonia จากการใช้ยาในกลุ่ม PPIs มีรายงานใน observational study

Eom และคณะ (2011a) ทำ meta-analysis เพื่อรวบรวมการศึกษาดังกล่าว พบพบว่าผู้ที่ได้รับยา PPIs จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด pneumonia มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา และ subgroup analysis พบว่าโอกาสเกิด pneumonia จะค่อยๆ ลดลงหลังหยุดยา PPIs โดยมีการรายงานโอกาสเสี่ยงต่อ pneumonia ภายหลังหยุดยา ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 สรุป meta-analysis โอกาสเกิด pneumonia ในผู้ที่ใช้ยา PPIs เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา (ดัดแปลงจาก Eom, et al., 2011a)

PPIs users vs. non users	Adjusted odd ratio (95% CI)	I^2
Pneumonia	1.27 (1.11–1.46)	90.5%
Subgroup analysis		
ใช้ยา PPIs ภายใน 7 วัน	3.95 (2.86–5.45)	0%
ใช้ยา PPIs ภายใน 30 วัน	1.61 (1.46–1.78)	30.6%
ใช้ยา PPIs ภายใน 30 – 180 วัน	1.36 (1.05–1.78)	84.3%

● Bone fractures

การดูดซึมแคลเซียมในรูปที่ไม่ละลาย (insoluble calcium) จากทางเดินอาหารจำเป็นต้องอาศัยกรดจากกระเพาะอาหารในการดูดซึม ดังนั้นยาที่มีผลลดการหลั่งกรดจึงมีผลรบกวนการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร จึงเป็นที่คาดว่าผู้ที่ใช้ยาลดการหลั่งกรดเป็นระยะเวลานานจะมีมวลกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ที่ผ่านมามี observational study หลายการศึกษาที่รายงานว่าผู้ที่ใช้ยา PPIs มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา แต่ทั้งนี้ไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก ดังนั้นจึงมีผู้ตั้งสมมติฐานว่าการเกิดกระดูกหักที่สัมพันธ์กับการใช้ยา PPIs น่าจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการ bone remodeling (Lau, et al., 2012)

ในวันที่ 25 พฤษภาคม พ.ศ. 2553 องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ออกประกาศเตือนผู้ที่ใช้ยา PPIs ว่าอาจเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือหัก ซึ่งความเสี่ยงดังกล่าวจะพบได้ในผู้ที่ได้รับยา PPIs ในขนาดสูง หรือผู้ที่ได้รับยาในขนาดปกติเป็นระยะเวลาต่อเนื่องนานกว่า 1 ปี (USFDA)

ในช่วงปีที่ผ่านมาผู้วิจัยหลายรายรวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษาต่างๆ อย่างเป็นระบบ ดังแสดงในตารางที่ 18 แม้ว่าผลการศึกษาส่วนใหญ่พบ heterogeneity แต่โดยภาพรวมทุกการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการได้รับยา PPIs เพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก (Kwok, et al., 2011; Yu, et al., 2011; Eom, et al., 2011b) โดยที่โอกาสเกิดกระดูกหักจะไม่ขึ้นกับขนาดยา (Eom, et al., 2011b) หรือระยะเวลาในการใช้ยา (Kwok, et al., 2011; Yu, et al., 2011; Eom, et al., 2011b) และความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักจะค่อยๆ ลดลงหลังหยุดใช้ยา (Lau, et al., 2012)

ตารางที่ 18 สรุป meta-analysis แสดงผลการให้ยาในกลุ่ม PPIs กับความเสี่ยงต่อกระดูกหัก

ผู้วิจัย	จำนวนการศึกษา	ประชากร	ผลการวิเคราะห์
Kwok (2011)	12 observational studies	N = 1,1521,062 F/U: 6.5 สัปดาห์ – 7.8 ปี	-Spine fracture: OR = 1.50 (95% CI:1.32-1.72), $I^2 = 0\%$ -Hip fracture: OR = 1.23 (95% CI:1.11-1.36), $I^2 = 72\%$ -Any fracture: OR = 1.20 (95% CI:1.11-1.30), $I^2 = 78\%$ <u>Duration of PPIs use</u> ≤ 1 ปี (5 การศึกษา): RR = 1.23 (95% CI:1.19-1.27), $I^2 = 0\%$ > 3 ปี (6 การศึกษา): RR = 1.40 (95% CI:1.14-1.72), $I^2 = 85\%$

ตารางที่ 18 สรุป meta-analysis แสดงผลการให้ยากลุ่ม PPIs กับการเสี่ยงต่อกระดูกหัก (ต่อ)

ผู้วิจัย	จำนวนการศึกษา	ประชากร	ผลการวิเคราะห์
Yu (2011)	10 studies (6 case-control +4 cohort)	N = 1,084,560	-Spine fracture: RR = 1.56 (95% CI:1.31-1.85) -Hip fracture: RR = 1.30 (95% CI:1.19-1.43) -Any fracture: RR = 1.16 (95% CI:1.02-1.32) <u>Duration of PPIs use</u> < 1 ปี: RR = 1.39 (95% CI:1.10-1.74) > 1 ปี: RR = 1.24 (95% CI:1.19-1.29)
Eom (2011b)	10 studies (4 case-control, 3 nested case-control, 3 cohort)	(ไม่ได้ระบุ)	-Spine fracture: OR = 1.56 (95% CI:1.31-1.85), $I^2 = 88.4\%$ -Hip fracture: OR = 1.31 (95% CI:1.11-1.54), $I^2 = 6.3\%$ -Any fracture: OR = 1.29 (95% CI:1.18-1.41), $I^2 = 69.8\%$ <u>Long-term PPIs use (> 1 ปี) & hip fracture</u> OR = 1.34 (95% CI:1.09-1.66), $I^2 = 87.4\%$ <u>ขนาดยา PPIs & hip fracture</u> High dose: OR = 1.53 (95% CI:1.18-1.97), $I^2 = 81.6\%$ Usual dose: OR = 1.42 (95% CI:1.31-1.53), $I^2 = 32.6\%$

● Hypomagnesemia

แม้ว่าการเกิดระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) จากยา PPIs พบได้น้อยที่ผ่านมามีรายงานกรณี hypomagnesemia ที่รุนแรงจนอาจเป็นเหตุให้ถึงแก่ชีวิตในผู้ที่ได้รับยา PPIs ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ซึ่งการเกิด hypomagnesemia มักพบคู่ไปกับการเกิด hypocalcemia โดยที่กลไกของการเกิด PPIs-induced hypomagnesemia ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ทั้งนี้ไม่เกี่ยวข้องกับการลดการดูดซึม หรือการเพิ่มการขับออกของ magnesium

จากกรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิด PPIs-induced hypomagnesemia จะมีระดับแมกนีเซียมกลับสู่ปกติภายใน 1 ถึง 2 สัปดาห์หลังหยุดยา PPIs หรือเปลี่ยนเป็นยาลดกรดชนิดอื่น เช่น H₂RA และหากเปลี่ยนไปให้ยาอื่นในกลุ่ม PPIs ซ้ำ ผู้ป่วยจะเกิด hypomagnesemia ได้ในเวลาอันรวดเร็ว (Yang, et al., 2010)

จากข้อมูลที่มีรายงานทำให้คาดได้ว่า การเกิด hypomagnesemia จากยา PPIs เป็นผลไม่พึงประสงค์จากยาชนิด idiosyncratic และผลการเกิดเป็นแบบ class effect ดังนั้นบุคลากรการแพทย์ควรเฝ้าระวังอาการแสดงของ hypomagnesemia อย่างใกล้ชิด และควรหยุดยาทันทีหากสงสัยว่ามีสาเหตุจากยา

- ความปลอดภัยของการใช้ยา PPIs ในหญิงตั้งครรภ์

กรดไหลย้อนเป็นอาการที่พบได้บ่อยในขณะตั้งครรภ์ และในบางรายจำเป็นต้องใช้ยา PPIs เพื่อบรรเทาอาการ องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาจัดยา omeprazole ให้อยู่ใน pregnancy category C^a ส่วนยา esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, และ rabeprazole ถูกจัดให้อยู่ใน pregnancy category B^b ในขณะที่องค์การอาหารและยา ประเทศออสเตรเลียจัดยา omeprazole และ pantoprazole ให้อยู่ใน pregnancy category B3^c

Gill และคณะ (2009) ทำ meta-analysis รวบรวมการศึกษาแบบ retrospective และ prospective cohort จำนวน 7 การศึกษา เพื่อวิเคราะห์ความปลอดภัยของการใช้ยา PPIs ในหญิงตั้งครรภ์ (n = 1,530 ราย) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติใช้ยา omeprazole ในระหว่างตั้งครรภ์ (n = 1,341 ราย) เปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ใช้ยา PPIs (n = 133,410 ราย) ผลการวิเคราะห์ พบดังแสดงในตารางที่ 19

ตารางที่ 19 สรุป meta-analysis ความปลอดภัยของการใช้ยา PPIs ในหญิงตั้งครรภ์ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา (ดัดแปลงจาก Gill, et al., 2009)

PPIs user vs. non-users	OR (95% CI)	I ²
ทารกวิรูป	1.12 (95% CI: 0.86 – 1.45)	0%
แท้งบุตร	1.29 (95% CI: 0.84 – 1.97)	0%
คลอดก่อนกำหนด	1.13 (95% CI: 0.96 – 1.33)	0%

^a US FDA pregnancy category C หมายถึง มีรายงานการเกิดผลไม่พึงประสงค์ในสัตว์ทดลอง แต่ไม่มีการศึกษาในมนุษย์

^b US FDA pregnancy category B หมายถึง การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบว่าก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อน แต่ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์หรือมีรายงานการเกิดอันตรายต่อตัวอ่อนจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ไม่พบความผิดปกติเมื่อศึกษาในหญิงตั้งครรภ์

^c AUS FDA pregnancy category B3 หมายถึง มีการศึกษาจำนวนจำกัดในหญิงตั้งครรภ์และไม่พบว่าเป็นสาเหตุให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อน แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองพบเสี่ยงให้เกิดอันตรายแก่ตัวอ่อน

เมื่อทำการวิเคราะห์แยกเฉพาะผู้ที่ได้รับยา omeprazole ในระหว่างตั้งครรภ์ก็ไม่พบว่าก่อให้เกิดทารกวิรูปเช่นกัน [OR = 1.17 (95% CI: 0.90 – 1.53)] ทำให้สรุปได้ว่าการใช้ยา PPIs รวมทั้ง omeprazole ในระหว่างตั้งครรภ์ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อตัวอ่อน

ดังนั้นในกรณีที่ต้องจ่ายยากลุ่ม PPIs แก่หญิงในขณะตั้งครรภ์ก็สามารถทำได้โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดทารกวิรูป

ส่วนการใช้ยา PPIs ในหญิงให้นมบุตร พบว่ายา pantoprazole มีรายงานแพร่ผ่านน้ำนมทางน้ำนม ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในหญิงให้นมบุตร ส่วนยา PPIs อื่นๆ พบว่ายังไม่มีข้อมูลปรากฏ (Micromedex®)

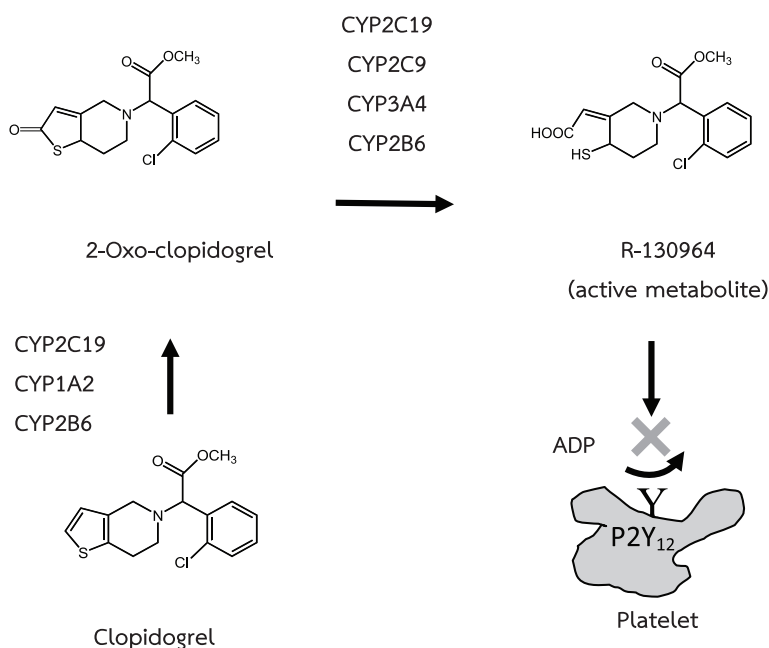
บทสรุปสำหรับคำถามที่ 2

- ไม่มีข้อมูลว่า omeprazole มีประสิทธิภาพต่างจากยา PPIs ชนิดอื่นในการรักษา peptic ulcer, GERD และ NERD และในป้องกัน SRMD และ NSIAD-associated GI toxicity
- ควรพิจารณาเลือกใช้ PPIs ขนาดสูงในผู้ป่วย erosive esophagitis
- PPIs มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับ H_2 RAs ในการบรรเทาอาการอาหารไม่ย่อยในผู้ป่วย functional dyspepsia
- ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม PPIs มีความเสี่ยงที่จะเกิด Clostridium difficile infection และ pneumonia มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับ
- ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม PPIs ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานอาจเสี่ยงต่อกระดูกหัก
- PPI-induced hypomagnesemia ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด และมีรายงานกรณีศึกษาที่คาดว่าอาจเกิดได้กับยากลุ่ม PPIs ทุกชนิด
- PPIs สามารถใช้ได้ในหญิงตั้งครรภ์โดยไม่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดทารกวิรูป

คำถามหลักข้อที่ 3

PPIs แต่ละชนิดมี drug interaction กับ clopidogrel อย่างไร

Clopidogrel เป็นยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่ม thienopyridines ชนิดรับประทาน ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง P2Y₁₂ receptor บนผิวของเกล็ดเลือดทำให้ไม่สามารถถูกกระตุ้นได้ด้วย adenosine diphosphate (ADP) จึงมีผลป้องกันการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ยา clopidogrel จัดเป็น pro-drug กล่าวคือ ยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วจะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ทันที ยาจะต้องถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ 2 ขั้นตอน จาก clopidogrel ไปเป็น 2-oxo-clopidogrel แล้วถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น R-130964 ซึ่งเป็น active metabolite จึงจะมีผลยับยั้งเกล็ดเลือด ในการเปลี่ยนยาที่ตับจำเป็นต้องอาศัย เอนไซม์ cytochrome 450 (CYP450) หลายชนิดดังแสดงในรูปที่ 6 ซึ่งในจำนวนนี้มีเอนไซม์ CYP2C19 เป็นเอนไซม์สำคัญของทั้งสองขั้นตอนในการเปลี่ยนยาให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (active metabolite) (Mega, et al., 2009)



รูปที่ 6 Metabolic pathway ของยา clopidogrel

ผลไม่พึงประสงค์สำคัญจากการใช้ยา clopidogrel คือ การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (GIB) ซึ่งโอกาสเกิดพบเพิ่มขึ้นประมาณ 2 – 3 เท่าหากผู้ป่วยได้รับร่วมกับ aspirin โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ผู้ใช้ยา clopidogrel เกิด GIB ได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีประวัติ GIB หรือ complicated peptic ulcer
- ผู้สูงอายุ
- ผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori*
- ผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาในกลุ่ม NSAIDs รวมทั้ง aspirin ในขนาดต่ำ หรือยาในกลุ่ม corticosteroids (Abraham, et al., 2010)

ดังนั้น ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่จำเป็นต้องได้รับยา clopidogrel ควรได้รับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดในกลุ่ม PPIs หรือ H_2 RAs เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (Abraham, et al., 2010) แต่ทั้งนี้ยาในกลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพในการป้องกัน GIB จากยา clopidogrel ได้ดีกว่ายาในกลุ่ม H_2 RAs (Abraham, et al., 2010; Seiler-Mutala, et al., 2010; Ng, et al., 2011)

อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม PPIs ทั้ง 5 ชนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทยถูกกำจัดทางตับเป็นหลักผ่านเอนไซม์ในระบบ CYP450 และที่สำคัญคือยาในกลุ่ม PPIs มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP450 หลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CYP2C19 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นในการเปลี่ยน clopidogrel ไปเป็น active metabolite

Ohbuchi และคณะ (2012) รายงานค่า IC_{50} (ค่าความเข้มข้นสูงสุดที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ร้อยละ 50) ของยาในกลุ่ม PPIs ต่อการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งถ้าค่า IC_{50} น้อย แสดงว่ายามีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ได้ดี ผลการศึกษาพบว่า lansoprazole มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 มากที่สุด รองลงมาคือ esomeprazole และ omeprazole ตามลำดับ ส่วนยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 น้อยที่สุด คือ pantoprazole ตามด้วย rabeprazole ดังแสดงในตารางที่ 20 ในขณะที่ยา famotidine ซึ่งเป็นยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม H_2 RAs ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19

ตารางที่ 20 ค่า IC_{50} ของยากลุ่ม PPIs และ famotidine ต่อเอนไซม์ CYP2C19 (ดัดแปลงจาก Ohbuchi, et al., 2012)

ยา	Mean $\pm$ SD ของ IC_{50}	
	IC_{50} (micromole/L)	IC_{50} (mg/L)
Omeprazole	10.3 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.3
Esomeprazole	8.9 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 0.3
Lansoprazole	4.3 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.0
Pantoprazole	48.3 $\pm$ 5.2	18.5 $\pm$ 2.0
Rabeprazole	36.2 $\pm$ 5.0	13.0 $\pm$ 1.8
Rabeprazole thioether*	30.5 $\pm$ 4.8	10.0 $\pm$ 1.6
Famotidine	> 100	> 34

* active metabolite ของ rabeprazole (metabolized mainly via non-enzymatic reduction)

ปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่ม PPIs และ Clopidogrel

จากการที่ยากลุ่ม PPIs สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นในการเปลี่ยน clopidogrel ไปเป็น active metabolite จึงเป็นไปได้ว่ายากลุ่ม PPIs อาจไปลดผลในการรักษาของยา clopidogrel และอาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้

ผลของการให้ยา clopidogrel ร่วมกับ PPIs ต่อการกำหนดค่าของเกล็ดเลือด

Gilard และคณะ (2006) เป็นนักวิจัยกลุ่มแรกที่เปิดประเด็นการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา omeprazole และยา clopidogrel โดยพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) ที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ omeprazole มีค่า platelet reactivity index (PRI)^e สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับ omeprazole อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวเป็น

^e ถ้าค่า PRI สูง แสดงถึงการมีเกล็ดเลือดที่เกาะกลุ่มได้ (functional platelet) จำนวนมาก หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ clopidogrel ไม่สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Harrison, et al., 2007)

observational study จึงยังไม่มีผู้ให้ความสนใจผลการศึกษานี้นัก ในอีก 2 ปีต่อมา Gilard และคณะ (2008) ได้ตีพิมพ์ OCLA (omeprazole clopidogrel aspirin) study ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย ACS ที่ใส่ coronary stent เพื่อยืนยันว่าการให้ clopidogrel ร่วมกับ omeprazole มีผลลดฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel นับจากนั้นเป็นต้นมาจึงมีผู้สนใจศึกษาถึงปฏิภยาระหว่างยา clopidogrel กับ omeprazole และยาอื่นในกลุ่ม PPIs ทั้งในอาสาสมัครสุขภาพดี และในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยา clopidogrel จำนวนมาก (Cuisset, et al., 2009; Siriswangwat, et al., 2010; Fontes-Carvalho, et al., 2011; Tunggal, et al., 2011) (รายละเอียดในภาคผนวก 3 หัวข้อ 3.1) ซึ่งผลการศึกษาส่วนใหญ่ชี้ไปในทางเดียวกันว่า ยากลุ่ม PPIs ยกเว้น pantoprazole มีผลลดฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel (Cuisset, et al., 2009; Fontes-Carvalho, et al., 2011)

อย่างไรก็ตาม การวัดความสามารถในการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดจัดเป็น surrogate marker ในการประเมินผลการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel โดยผลดังกล่าวอาจจะสอดคล้องกับผลทางคลินิกหรือไม่ก็ได้ อีกทั้งวิธีการวิเคราะห์การทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดยังไม่มีวิธีมาตรฐาน สิ่งเหล่านี้ล้วนเป็นข้อจำกัดในการนำผลลดฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเมื่อให้ยา clopidogrel ร่วมกับ PPIs มาทำนายปฏิภยาระหว่าง clopidogrel และยากลุ่ม PPIs ในทางคลินิก

ผลของการให้ยา clopidogrel ร่วมกับ PPIs ทางคลินิก

การศึกษาผลการใช้ PPIs ร่วมกับ clopidogrel ทางคลินิกยังมีจำนวนจำกัด ส่วนใหญ่เป็น observational study หรือ retrospective post-hoc RCT ซึ่งต่อมามีผู้นำผลการศึกษาเหล่านี้มาวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ ถึงแม้ว่าผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับ ยากลุ่ม PPIs เพิ่มโอกาสเกิด major cardiovascular event (MACE) (รายละเอียดแสดงในภาคผนวก 3 หัวข้อ 3.2) (Hulot, et al., 2010; Seiler-Matula, et al., 2010; Kwok, et al., 2010; Chen, et al., 2011) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปผลเช่นนั้นได้ เพราะการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการรวบรวมจากฐานข้อมูลการจ่ายยาของโรงพยาบาลหรือหน่วยงานที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาล โดยไม่สามารถยืนยันได้ว่าผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม PPIs ร่วมกับ clopidogrel จริงขณะเกิด MACE อีกทั้งผลการวิเคราะห์ของแทบทุกการศึกษา พบมี heterogeneity นั้นแสดงถึงการไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันของข้อมูล หรือการมีปัจจัยอื่นรบกวน

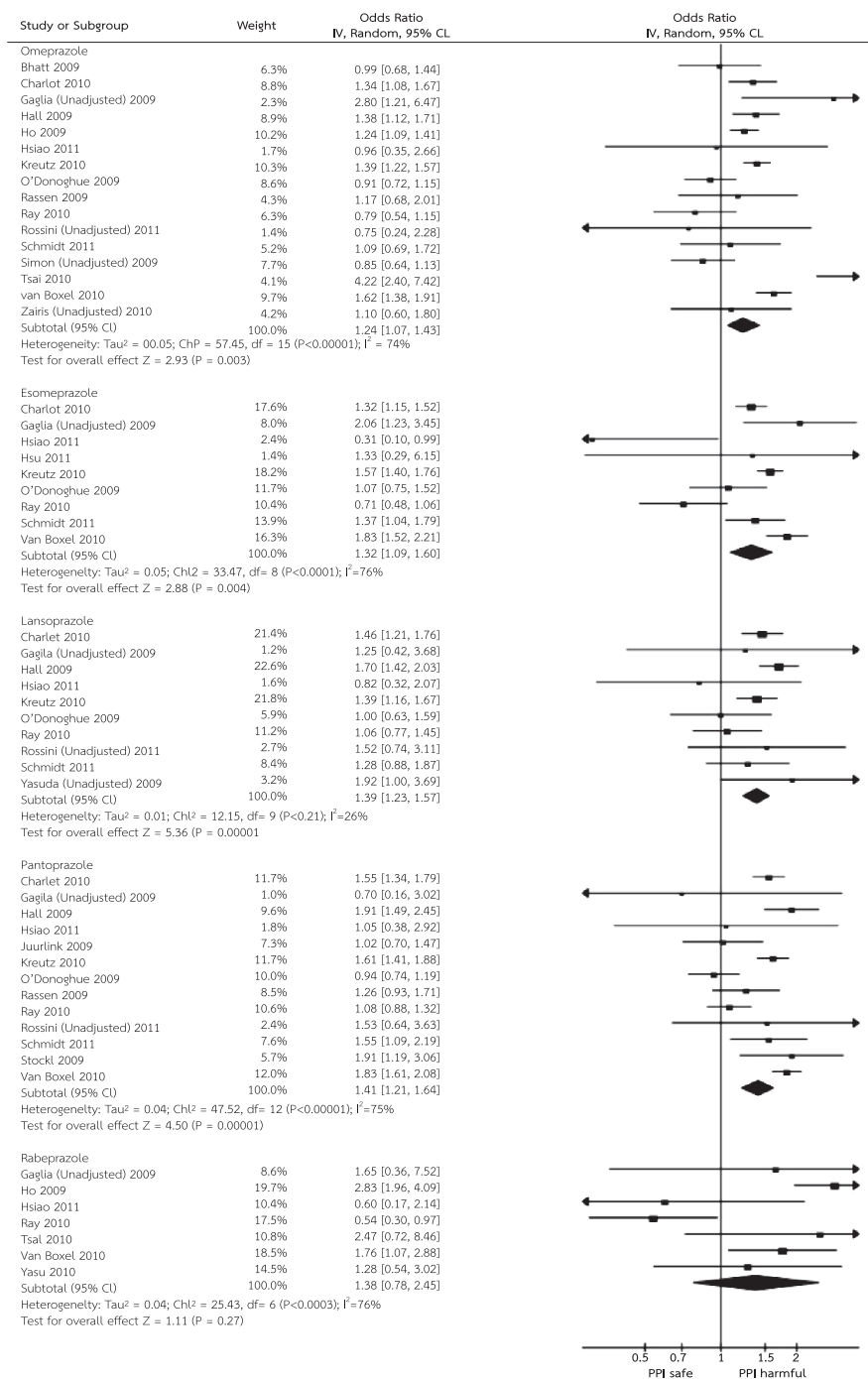
ล่าสุด Kwok และคณะ (2012b) ทำ meta-analysis เพื่อวิเคราะห์ผลของการใช้ clopidogrel ร่วมกับ PPIs แต่ละชนิดกับโอกาสเกิด MACE ดังแสดงในรูปที่ 7 ทั้งนี้การศึกษาส่วนใหญ่เป็น observational study มีเพียง 2 การศึกษาที่เป็น prospective RCT ผลการศึกษาเมื่อวิเคราะห์โดยใช้ random effect model พบว่ามีเพียงยา rabeprazole เท่านั้นที่ไม่เพิ่มโอกาสเกิด MACE แต่เมื่อเปลี่ยนมาวิเคราะห์โดยใช้ fixed effect model กลับพบว่า rabeprazole เพิ่มโอกาสเกิด MACE และยังคงพบ heterogeneity เช่นเดียวกัน ผลสรุป odd ratio ของการเกิด MACE และ myocardial infarction (MI) จากยาในกลุ่ม PPIs ทั้งหมดได้แสดงในตารางที่ 21 เนื่องจากมีรายงานการใช้ clopidogrel ร่วมกับ rabeprazole จำนวนจำกัดในแต่ละการศึกษา จึงทำให้ค่า 95% CI ของ rabeprazole กว้างจึงแสดงถึงความไม่น่าเชื่อถือของข้อมูล

ตารางที่ 21 Odd ratio ของการเกิด major cardiovascular event และ myocardial infarction จากการให้ยา clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs (วิเคราะห์โดยใช้ random effect model) (ดัดแปลงจาก Kwok, et al., 2012b)

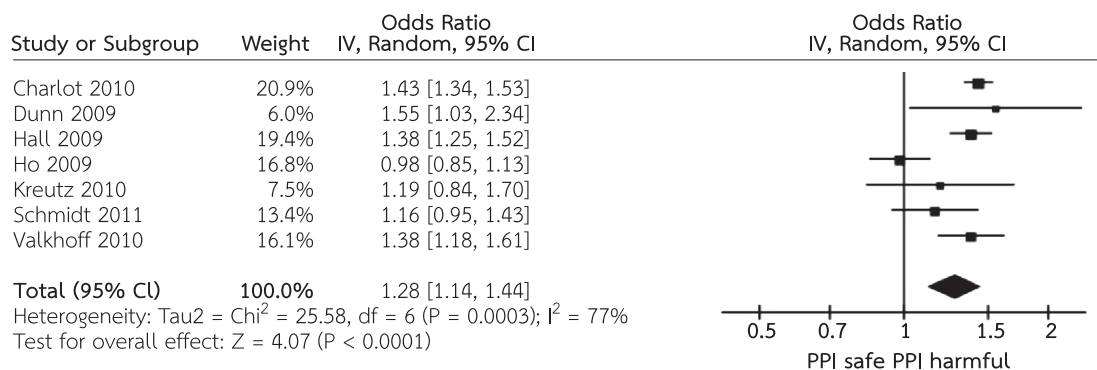
ยา	MACE			MI		
	จำนวนการศึกษา	OR [95% CI]	I^2	จำนวนการศึกษา	OR [95% CI]	I^2
Omeprazole	16	1.24 [1.07-1.43]	74%	4	1.06 [0.89-1.27]	0%
Esomeprazole	9	1.32 [1.09-1.60]	76%	1	1.18 [0.81-1.73]	-
Lansoprazole	10	1.39 [1.23-1.57]	26%	3	1.40 [0.74-2.67]	71%
Pantoprazole	13	1.41 [1.21-1.64]	75%	4	1.33 [0.89-1.98]	77%
Rabeprazole	7	1.38 [0.78-2.45]*	76%	1	0.88 [0.03-22.37]	-

* OR = 1.68 [95% CI: 1.32-2.13] เมื่อใช้ fixed effect model ในการวิเคราะห์ข้อมูล

แต่ประเด็นที่น่าสนใจคือ Kwok และคณะ (2012b) พบ 7 การศึกษาที่มีรายงาน MACE ในผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs โดยไม่ได้ clopidogrel พบว่าผู้ที่ใช้ยา PPIs เพิ่มโอกาสเกิด MACE ได้ 1.28 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ใช้ทั้ง clopidogrel และ PPIs ดังแสดงในรูปที่ 8 แม้ว่าจะยังคงพบ heterogeneity ($I^2 = 77\%$) แต่ก็ยังเป็นประเด็นที่ควรมีการศึกษาในเชิงลึกต่อไปถึงความปลอดภัยในการใช้ยาในกลุ่ม PPIs



รูปที่ 7 Meta-analysis ของการเกิด major adverse cardiac events ในผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ PPIs (ที่มา Kwok, et al., 2012b)



รูปที่ 8 โอกาสเกิด major cardiovascular event ในระหว่างการใช้ยา PPIs เดี่ยวๆ โดยไม่ได้รับยา clopidogrel ร่วม (ที่มา Kwok, et al., 2012b)

วิธีการศึกษาที่ดีที่สุดที่จะใช้ตอบคำถามเรื่องผลการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง clopidogrel กับ PPIs คือ การศึกษาแบบ prospective RCT นับจนถึงปัจจุบันมีการศึกษาแบบ prospective RCT ของ การเกิด MACE จากการให้ยา clopidogrel ร่วมกับยากลุ่ม PPIs เพียง 2 การศึกษา (ภาคผนวก 3 หัวข้อ 3.3)

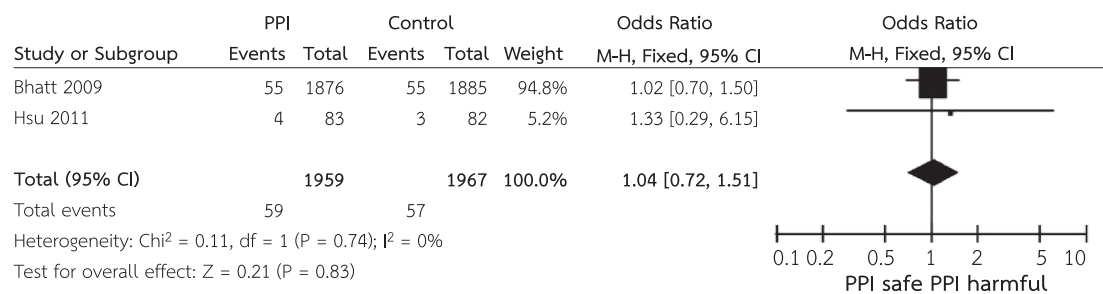
การศึกษาแรก คือ COGENT study (clopidogrel and the optimization of gastrointestinal events) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective RCT เพียงการศึกษาเดียวที่ประเมินผลการให้ยา clopidogrel ร่วมกับ omeprazole โดย Bhatt และคณะ (2010) ศึกษาผลการให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัม ร่วมกับ omeprazole 20 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ร่วมกับยาหลอกในผู้ป่วย ACS หรือ ผู้ป่วยที่ใส่ coronary stent จำนวน 3,761 ราย การศึกษานี้เดิมวางแผนการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี แต่ทว่าการศึกษายุติก่อนกำหนด เนื่องจากปัญหาด้านการเงินของผู้สนับสนุนทุนวิจัยทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ครบตามเวลาที่กำหนด (median ระยะเวลาที่ติดตาม 106 วัน และสูงสุด 341 วัน) ดังนั้นผู้วิจัยจึงรายงานผลการศึกษาที่ 6 เดือน พบว่าการให้ยา clopidogrel ร่วมกับ omeprazole ช่วยลดอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร ได้ร้อยละ 66 ในขณะที่อัตราการเกิด MACE (ประกอบด้วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย, coronary revascularization, ischemic stroke หรือเสียชีวิตจากโรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด) ไม่แตกต่างกันกับยาหลอก [ร้อยละ 5.7 ในกลุ่ม omeprazole และร้อยละ 4.0 ในกลุ่มยาหลอก ($HR = 0.99$ [95% CI: 0.68-1.44], $p = 0.98$)] สาเหตุที่ COGENT study ไม่พบความแตกต่างของ อัตราการเกิด MACE ส่วนหนึ่งอาจเป็นจากการที่ผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยได้สั้นกว่าระยะเวลาที่กำหนด

และยังพบอัตราการเกิด MACE ต่ำกว่าที่คาดการณ์ไว้ ทำให้การศึกษานี้ไม่สามารถจำแนกความแตกต่างได้ ดังนั้นเราจึงยังไม่สามารถนำผลของ COGENT study มาสรุปได้เช่นกันว่า ปฏิกริยาระหว่างยา clopidogrel และ omeprazole ไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย

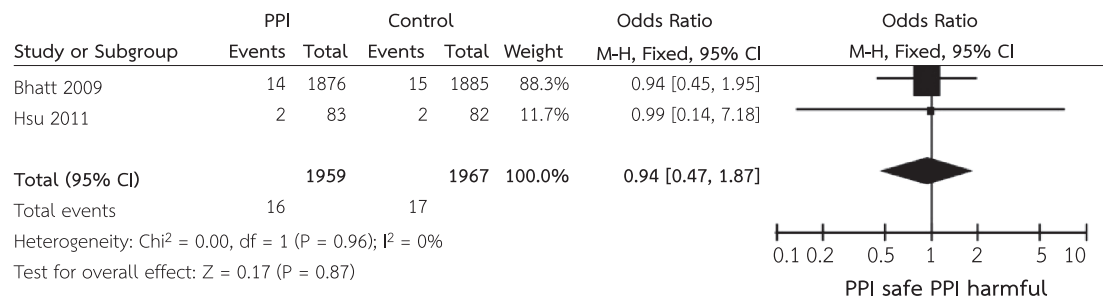
การศึกษาต่อมาเป็นการศึกษาขนาดเล็ก โดย Hsu และคณะ (2011) ศึกษาผลการให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัม ร่วมกับ esomeprazole 20 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับการให้ clopidogrel เพียงชนิดเดียว ในผู้ป่วยโรค atherosclerotic ที่ประเทศไต้หวัน (n = 165) โดยมีระยะเวลาในการติดตาม 6 เดือนเท่ากันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ และผลการศึกษาที่ได้ก็ไปในทิศทางเดียวกัน คือ โอกาสเกิด MACE ของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน [OR = 1.33 (95% CI: 0.29 – 6.15), $p = 1.00$] แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างน้อยกว่าทำให้ค่า 95% confidence interval กว้าง

Kwok และคณะ (2012b) นำผลของ prospective RCT ทั้งสองการศึกษาเข้าด้วยกันก็พบว่าการใช้ clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs ไม่ได้เพิ่มโอกาสการเกิด MACE ดังแสดงในรูปที่ 9

a



b



รูปที่ 9 Meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT ถึงการเกิด major adverse cardiac events (a) และ myocardial infarction (b) ในผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ PPIs (ที่มา Kwok, et al., 2012b)

การศึกษาเพื่อเลียงปฏิกิริยาระหว่าง Clopidogrel กับ Omeprazole

แม้ว่าข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่สามารถระบุได้ว่ายาในกลุ่ม PPIs สามารถลดฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel ที่ผ่านมามีผู้ทำการศึกษาเพื่อเสนอหาแนวทางลดหรือป้องกันผลจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาทั้งสองดังต่อไปนี้

- การเปลี่ยนจากยาในกลุ่ม PPIs เป็นยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มอื่น

ยาลดกรดกลุ่ม histamine 2 receptor antagonists (H_2 RAs) เช่น famotidine ซึ่งไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 (Ohbuchi, et al., 2012) และไม่มีผลรบกวนการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel (Tungal, et al., 2011) ก็อาจเป็นทางเลือกหนึ่งแต่หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม H_2 RAs มีประสิทธิภาพด้อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารในผู้ที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin (Ng, et al., 2011; Kwok, et al., 2011) ดังนั้นการเลียงมาให้ยาในกลุ่ม H_2 RAs เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ทางเดินอาหารจากการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin อาจไม่ใช่ทางเลือกที่เหมาะสมโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

- การบริหารยา clopidogrel ห่างจาก omeprazole อย่างน้อย 8 ถึง 12 ชั่วโมง

ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงผลสูงที่สุดในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ของยา omeprazole แต่จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา clopidogrel ห่างจาก omeprazole 8 – 12 ชั่วโมงเทียบกับการบริหารยาทั้งสองในเวลาเดียวกันกลับไม่พบความแตกต่างในการทำหน้าที่ยับยั้งเกล็ดเลือด (Ferreiro, et al., 2010; Angiolillo, et al., 2011) ทำให้สรุปได้ว่าการให้ยา clopidogrel ห่างจาก omeprazole ไม่เปลี่ยนแปลงผลการออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel

- การเลือกใช้ยา PPIs ที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 น้อย

เมื่อพิจารณาค่า IC_{50} ของยาในกลุ่ม PPIs ต่อเอนไซม์ CYP2C19 พบว่ายาที่มีผลน้อยในการยับยั้งเอนไซม์ คือ pantoprazole และ rabeprazole (Ohbuchi, et al., 2012) ซึ่งในทางทฤษฎีจึงเป็นไปได้ว่ายาเหล่านี้จะไม่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel การศึกษาแบบ RCT เพื่อวัด platelet activity ในผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ omeprazole เปรียบเทียบกับ clopidogrel ร่วมกับ pantoprazole พบว่าการให้ clopidogrel ร่วมกับยา pantoprazole มีผลลดฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดน้อยกว่า omeprazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Cuisset, et al., 2009; Fontes-Carvalho, et al., 2011) แต่เมื่อเปรียบเทียบการให้ clopidogrel ร่วมกับ rabeprazole

พบว่า ให้ผลยับยั้งเกล็ดเลือดของ clopidogrel ไม่ต่างจากการให้ร่วมกับ omeprazole (Siriswangwat, et al., 2010)

Meta-analysis ของการศึกษาแบบ observational study จำนวน 2 การศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบผลการให้ PPIs ต่างชนิดกันร่วมกับ clopidogrel พบโอกาสเกิด MACE หรือ MI เปรียบเทียบระหว่างยา omeprazole, esomeprazole และ lansoprazole เปรียบเทียบกับ pantoprazole ได้ผลดังนี้

Omeprazole vs. Pantoprazole (2 การศึกษา) OR = 0.70 (95%CI: 0.39 – 1.27)

Esomeprazole vs. Pantoprazole (1 การศึกษา) OR = 1.07 (95%CI: 0.58 – 1.98)

Lansoprazole vs. Pantoprazole (1 การศึกษา) OR = 1.00 (95%CI: 0.55 – 1.81)

แม้ว่าข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ pantoprazole มีโอกาสการเกิด MACE หรือ MI ไม่ต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยา PPIs อื่น แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ omeprazole มีแนวโน้มการเกิด MACE หรือ MI มากกว่าผู้ที่ได้รับร่วมกับ pantoprazole (Kwok, et al., 2012)

ส่วนผลของการให้ clopidogrel ร่วมกับ rabeprazole ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนจำกัด และทั้งหมดเป็น observational study ผลที่ได้ชี้ให้เห็นแนวโน้มของการเกิด MACE ในผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ rabeprazole ที่เพิ่มขึ้น (รูปที่ 7) [OR = 1.38 (95% CI: 0.78 – 2.45)] และผลการศึกษาที่ได้ยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ($I^2 = 76\%$) (Kwok, et al., 2012b)

ที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาแบบ prospective RCT ในระยะยาวยืนยันถึงผลทางคลินิกถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยา clopidogrel ร่วมกับยา pantoprazole หรือ rabeprazole

เนื่องจากยังไม่มีแนวทางใดที่สามารถพิสูจน์ได้ว่า สามารถลดการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง clopidogrel กับ PPIs ได้อย่างชัดเจน จากข้อมูลที่มีทั้งหมดในปัจจุบัน pantoprazole มีความเสี่ยงที่จะเพิ่มโอกาสเกิด MACE ได้น้อยที่สุดเมื่อให้ร่วมกับ clopidogrel ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรเลือกจ่ายยา PPIs ร่วมกับ clopidogrel เฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร และผู้ที่มีอาการระคายเคืองทางเดินอาหารในระหว่างที่ได้รับยา clopidogrel เป็นต้น และควรทำการติดตามผลการรักษาของยา clopidogrel อย่างใกล้ชิดในระหว่างที่ได้รับยาทั้งสองร่วมกัน

บทสรุปสำหรับคำถามที่ 3

- ◎ ยังไม่มีการศึกษาที่มีคุณภาพที่ดีเพียงพอสำหรับตอบคำถามเรื่องการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง clopidogrel และยากลุ่ม PPIs
- ◎ เมื่อพิจารณาค่า IC_{50} ต่อเอนไซม์ CYP2C19 เป็นไปได้ว่า pantoprazole และ rabeprazole ในขนาดรักษาไม่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19
- ◎ ยากลุ่ม PPIs ยกเว้น pantoprazole มีผลลด antiplatelet activity ของยา clopidogrel ในผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ aspirin
- ◎ Non-RCT study ชี้ว่าการให้ clopidogrel ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ทุกชนิดเพิ่มโอกาสเกิด MACE เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ clopidogrel เดี่ยวๆ แต่การวิเคราะห์พบ heterogeneity แสดงถึงการยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันของข้อมูล
- ◎ ผู้ที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ pantoprazole มีแนวโน้มที่เกิด MACE ได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ร่วมกับ omeprazole
- ◎ แม้ผลการศึกษาของ RCT (omeprazole และ esomeprazole) ไม่พบว่ายาทั้งสองเพิ่มโอกาสเกิด MACE เมื่อให้ยาร่วมกันนาน 6 เดือน แต่เนื่องจากการศึกษาทั้งสองมีข้อจำกัดหลายประการ จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า omeprazole และ esomeprazole ไม่เพิ่มโอกาสเกิด MACE เมื่อให้ร่วมกับ clopidogrel
- ◎ จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน pantoprazole มีความเสี่ยงที่จะเพิ่มโอกาสเกิด MACE ได้น้อยที่สุดเมื่อให้ร่วมกับ clopidogrel
- ◎ พิจารณาเลือกจ่าย PPIs ร่วมกับ clopidogrel เฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร และผู้ที่มีอาการระคายเคืองทางเดินอาหารในระหว่างที่ได้รับยา clopidogrel เป็นต้น
- ◎ ควรมีการติดตามผลการรักษาของ clopidogrel อย่างใกล้ชิดในระหว่างที่ได้รับร่วมกับ PPIs

คำถามหลักข้อที่ 4

การใช้ omeprazole เพียงชนิดเดียวเพียงพอหรือไม่ถ้าไม่เพียงพอ กรณีใดจึงควรใช้ PPIs อื่น

ผลการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ในคำถามหลักข้อที่ 1 และ 2 แสดงให้เห็นว่า เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ผลการรักษา และความปลอดภัยของการใช้ยา omeprazole ไม่ต่างจากยาในกลุ่ม PPIs ชนิดอื่น ทั้งนี้มีเพียงปัญหาเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา omeprazole กับยา clopidogrel ที่ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้เนื่องจากยังขาดการศึกษาที่ดีและมีขนาดใหญ่เพียงพอที่ได้อภิปรายไว้ในคำถามหลักข้อที่ 3 อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาถึงข้อเท็จจริงที่ว่ายา omeprazole ในขนาดรักษามีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ในขณะที่ยา pantoprazole ในขนาดรักษาแทบจะไม่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว อีกทั้งคนไทยมีโอกาสพบ CYP2C19 polymorphism ชนิด *2 และ *3 allele (poor metabolizer) ได้สูงกว่าชนชาติอื่น โดยในคนไทยมีรายงานพบ CYP2C19 polymorphism ชนิด poor metabolizer สูงถึงร้อยละ 32 (Tassaneeyakul, et al., 2006) ทำให้คนไทยมีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนยา clopidogrel จาก prodrug ซึ่งไม่มีฤทธิ์ไปเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดได้ช้ากว่า และในทางปฏิบัติยังไม่มี การตรวจหา CYP2C19 polymorphism ก่อนให้การรักษาด้วยยา clopidogrel ในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นจึงทำให้ไม่สามารถคาดการณ์ผลการรักษาของยา clopidogrel ได้ล่วงหน้า และหากมีการสั่งใช้ยา clopidogrel ร่วมกับ omeprazole โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น CYP2C19 poor metabolizer ยิ่งจะเสี่ยงให้ผลการยับยั้งเกล็ดเลือดของ clopidogrel ลดลงไปอีก ผู้ใช้ยาจึงมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิด MACE ได้มากขึ้น และในบางรายอาจรุนแรงจนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้

ดังนั้น ถึงแม้ว่าจากข้อมูลที่มีจำกัดในปัจจุบันทำให้ไม่สามารถสรุปเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ omeprazole ร่วมกับ clopidogrel ในระยะยาว (มากกว่า 6 เดือน) แต่เมื่อพิจารณาถึงประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับเปรียบเทียบกับผลไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งมูลค่าการรักษาที่เพิ่มขึ้นกรณีผู้ป่วยเกิด MACE จึงเสนอให้มีการพิจารณาเลือกใช้ยา pantoprazole ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด clopidogrel และ aspirin เพื่อป้องกันและ/หรือรักษาผลไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร โดยควรควบคุมให้มีการเบิกจ่ายยา pantoprazole เฉพาะในกรณีต่อไป

- ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin หรือ
- ผู้ที่ได้รับยา clopidogrel เพียงชนิดเดียว (ไม่ได้รับ aspirin) และมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้
 - อายุ 65 ปีขึ้นไป
 - มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร
 - ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ NSAID อื่นที่ไม่ใช่ aspirin
 - ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยา corticosteroids, warfarin หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่น

บทสรุปสำหรับคำถามที่ 4

- ⊙ Omeprazole เพียงชนิดเดียวเพียงพอสำหรับรักษา peptic ulcer disease, GERD, NERD รวมทั้ง ป้องกัน NSAID-associated GI toxicity และ stress-related mucosal disease ในผู้ป่วยวิกฤต
- ⊙ จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันยังไม่สามารถหาข้อสรุปเรื่อง ปฏิกริยาระหว่าง clopidogrel และ omeprazole ได้
- ⊙ เสนอให้มีการใช้ยา pantoprazole โดยควรควบคุมให้มีการเบิกจ่ายยาเฉพาะในกรณีต่อไปนี้
 - ⊙ ผู้ที่โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin หรือ
 - ⊙ ผู้ที่ได้รับยา clopidogrel เพียงชนิดเดียว (ไม่ได้รับ aspirin) และมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้
 - ✦ อายุ 65 ปีขึ้นไป
 - ✦ มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร
 - ✦ ได้รับยา NSAID อื่นที่ไม่ใช่ aspirin ร่วมด้วย
 - ✦ ได้รับยา corticosteroid, warfarin หรือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นร่วมด้วย



ข้อจำกัดของ การศึกษา



ข้อจำกัดของ การศึกษา

สำหรับหลักฐานการแสดงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์นั้น ไม่สามารถใช้วิธีการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ได้เพราะมีข้อจำกัดในเรื่อง transferability ของตัวแปรนำเข้า เช่น ต้นทุนค่ายาหรือค่าบริการทางการแพทย์ในแต่ละประเทศจะมีความจำเพาะเจาะจงทั้งด้านบริบทของวิธีการรักษาและต้นทุนเองที่แตกต่างกันไป ดังนั้นหากต้องการหลักฐานการแสดงความคุ้มค่าจะต้องทำการศึกษาและเก็บข้อมูลในประเทศซึ่งไม่ใช่เป้าหมายประสงค์ของการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ในครั้งนี้



เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt D, Bjorkman DJ, Ckark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thieopyridines: A focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2533-2549.
- Albeldawi M, Qadeer MA, Vargo JJ. Managing acute GI bleeding, preventing recurrences. *Clev Clin J Med* 2010;77:131-42. doi:10.3949/ccjm.77a.09035
- Amaral MC, Favas C, Alves JD, Riso N, Riscado MV. Stress-related mucosal disease: Incidence of bleeding and the role of omeprazole in its prophylaxis. *Eur J Intern Med* 2010;21:386-388.
- Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in health subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65-74.
- ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:347-379.
- Barkun AN, Bardou M, Kulpers EJ, Sung J, Hubt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
- Barkun AN, Bardou M, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:507-20.
- Berardi RR, Walage LS. Peptic ulcer disease. In. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. (eds). 7th ed. New York:McGraw-Hill Companies;2008: p 569-587.

- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363: 1909-17.
- Brunton L, Parker K, Blumenthal D, et al, eds. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 11thed. New York:McGraw-Hill Companies;2008: pp 621.
- Chen M, Wei JF, Xu YN, et al. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovascular Therapeutics* 2011;1-7. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00289.x .
- Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1808-1825.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose. *J Am Coll Cardio* 2009; 54:1149-53.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Drug Facts and Comparisons 2012. St. Louis, MO: Facts and Comparisons: p2052.
- Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011a;183:310-319.
- Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011b;9: 257-267.

- Ferreiro JL, Ueno M, Capodanno D, Desai B, Dharmashankar K, Darlington A, et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:436-41.
- Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt E, Talley NJ, et al. Second Asia-Pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1587-1600.
- Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araujo C, Piementel-Nunes P, Ribeiro VG. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:396-404.
- Fuccio L, Minardi ME, Zagari, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication [Abstract]. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
- Gilard M, Arnaud B, Gal GL, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-9.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Gal GL, Lacut K, Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardio* 2008;51:256-60.
- Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1541-1545.
- Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BMR. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1452-1458.
- Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health System Pharm* 2007;64:396-400.

- Harrison P, Frelinger III AL, Furman MI, Furman MI, Michelson AD. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thrombosis Research* 2007;120:323-36.
- Hershcovici T, Fass R. An algorithm for diagnosis and treatment of refractory GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:923.
- Hiyama T, Matsuo K, Urabe Y, Fukuhara T, Tanaka S, Yoshihara M, et al. Meta-analysis used to indentify factors associated with the effectiveness of proton pump inhibitors against non-erosive reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1326-1332.
- Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterol* 2011;140:791-798.
- Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix, Barthelemy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardio* 2010;56:134-43.
- Javid G, Zargar SA, U-Saif R, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, et al. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1236-1243.
- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton pump inhibitors – comparison of effects on intragastricp H. *Eur J ClinPharmacol* 2009;65:19 – 31.
- Klotz U. Proton pump inhibitors – their pharmacological impact on the clinical management of acid-related disorders. [Abstract] *Arzneimittelforschung*. 2009;59:271-82.
- Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:810-823.

- Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid suppressing medication. *Bone* 2011;48:768-776.
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. advance online publication, 24 April 2012a, DOI: 10.1038/ajg.2012.108
- Kwok CS, Jeevanantham, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012b, DOI:10.1016/j.ijcard.2012.03.085
- Lacy BE, Talley NJ, Locke GR III, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05128.x
- Lau YT, Ahmed NN. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2012;32:67-79.
- Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:345–360.
- Lanza FL, Chan FKL, Quigley EM, Practice Parameter Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728 –738.
- Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al. Long-term efficacy of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study [Abstract]. *Gastroenterology* 1989;97:827.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
- Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available from: <http://www.thomsonhc.com> (Assess date: 05/08/2012).

- Moayyedi P, Shelly S, Deeks JJ, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD001960.pub3.
- Ng FH, Tungal P, Chu WM, Lam KF, Li A, Chan K, et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. Am J Gastroenterol advance online publication, 2011 Nov 22. DOI: 10.1038/ajg.2011.385.
- Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, Usai T. Different effects of proton pump inhibitors and famotidine on the clopidogrel metabolic activation by recombinant CYP2B6, CYP2C19 and CYP3A4. Xenobiotica 2012 Feb 7. DOI: 10.3109/00498254.2011.653655.
- Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Paris F, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. World J Gastroenterol 2007;13: 4467-4472.
- Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumrulers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. J Med Assoc Thai 2009;92:632-637.
- Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician 2007;76:1005-1012.
- Regula J, Butruk E, Dekkers CPM, de Boer SY, Raps D, Simon L, et al. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. Am J Gastroenterol 2006;101:1747-1755.
- Rostom A, Dube C, Wells GA, Tungwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Collaboration of Systematic Reviews. 2011, Issue 6. Art No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.

- Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2624-41.
- Siriswangwat S, Sansanayudh N, Nathisuwan S, Panomvana D. Comparison between the effect of omeprazole and Rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel. *Circ J* 2010;74:2187-92.
- Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art.No.: CD005415. DOI: 10.1002/14651858.CD005415.pub3.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holymann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterol* 2006;130:1466-79.
- Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, NBangchang K, Krikreangsak N, Cykleng U, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations [Abstract]. *Drug Metab Pharmacokinet*.2006;21:286-90.
- Tunggal P, Mg FH, Lam KF, Chan FKL, Lau YK. Effect of esomeprazole versus famotidine on platelet inhibition by clopidogrel: a double-blind, randomized trial. *Am Heart J* 2011;162:870-4.
- van de Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:925-935.
- van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis O, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonist and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub4.

- Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative effectiveness of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:647 – 654.
- Wang CH, Ma HHM, Chou HC, Chou HC, Yen ZS, Yang CW, et al. High dose vs. non-high dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:751-758.
- Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HHX, Wong WM, Liu XG, et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:178-85.
- Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJPM, Bredenoord AJ. PPIs therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x
- Wu LC, Cao YF, Huang JH, Feng CL. High-dose vs low-dose proton pump inhibitor for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *WJG* 2010;16:2558-2565.
- Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115-1127.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Int Med* 2011;124:514-526.
- Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:990-995.
- Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:532-541.
- “ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2555” ลงวันที่ 29 มีนาคม 2555.

- สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.) การใช้ยา ผลกระทบต่อค่าใช้จ่าย และมาตรการควบคุมการใช้ยาของโรงพยาบาลนาร่อง กรณีผู้ป่วยนอกในระบบเบิกจ่ายตรง สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ ปีงบประมาณ 2552. (มกราคม 2553).
- U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: possible increased risk of fractures of hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. [cited 2012 May19]. Available from <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm213206.htm>



ภาคผนวก

ภาคผนวก 1

เงื่อนไขในการสรุปผลหลักฐานเชิงประจักษ์

การรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ของยากลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) นี้จัดทำขึ้นเพื่อมุ่งเน้นการตอบคำถามในประเด็นที่ว่าประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยของยากลุ่ม PPIs เป็น class effect หรือไม่ ดังนั้นคณะผู้จัดทำได้กำหนดเงื่อนไขในการสรุปผลการทบทวนดังนี้

➤ กรณีหลักฐานได้จากการศึกษาแบบ meta-analysis หรือ Cochrane review ที่มีการวิเคราะห์ heterogeneity ระหว่างการศึกษาของยากลุ่ม PPIs เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับตนเอง หรือเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ รวมทั้งยาหลอก หากได้พบมี heterogeneity นั่นคือ มีค่า $P_{het} < 0.05$ หรือมีค่า I^2 มากกว่า 50% (โดยที่ค่า I^2 เท่ากับ 0% แสดงถึงการมี homogeneity ส่วน I^2 มีค่าระหว่าง 30% ถึง 50% แสดงถึงการมี heterogeneity ระดับปานกลาง) (Deeks, 2008) แสดงว่าผลการรวบรวมการศึกษานั้นมีความหลากหลายและยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน จึงยังไม่สามารถนำมาสรุปได้ว่ายาหรือกลุ่มยาที่นำมาศึกษาเปรียบเทียบกับมีประสิทธิภาพและ/หรือความปลอดภัยเท่าเทียมกัน

➤ ในกรณีหลักฐานได้จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและ/หรือความปลอดภัยของยาในกลุ่ม PPIs ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป หากพบว่ายาที่ทำการเปรียบเทียบไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจะถือว่ายาที่ทำการเปรียบเทียบมีประสิทธิภาพและ/หรือความปลอดภัยเท่าเทียมกัน

สรุปรายละเอียดผลงานวิจัยที่พบวนสำหรับประกอบการตอบคำถามหลักที่ 2

2.1 Peptic ulcer disease (PUD) 2.1.1 *Helicobacter pylori* infection

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Vergara (2003)	Meta-analysis	<i>H. pylori</i> positive treated with PPIs-based triple therapy	14 RCTs	OME 20 mg BID ESO 20 mg BID LAN 30 mg BID RAB 20 mg BID	<i>H. pylori</i> eradication rate (intention-to-treat analysis) • OME vs. ESO (2 RCTs; n = 833) 87.7% vs. 89% [OR = 0.89 (95% CI: 0.58 – 1.35)], $p_{het} = 0.15$ • OME vs. LAN (6 RCTs; n = 1085) 74.7% vs. 76% [OR = 0.91 (95% CI: 0.69 – 1.21)], $p_{het} = 0.27$ • OME vs. RAB (4 RCTs; n = 825) 77.9% vs. 81.2% [OR = 0.81 (95% CI: 0.58 – 1.15)], $p_{het} = 0.51$ • LAN vs. RAB (3 RCTs; n = 550) 81% vs. 85.7% [OR = 0.77 (95% CI: 0.48 – 1.22)], $p_{het} = 0.95$	Instituto de Salus Carlos III (National Public Health Research Institute and the National Funding Agency for Health Research in Spain)

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Zhoa (2008)	Meta-analysis	<i>H. pylori</i> positive with known CYP2C19 polymorphisms HomEM = *1/*1 HetEM = *1/*2 and *1/*3 PM = *2/*2 and *3/*3	20 RCTs, n = 3,417 pts	Drugs: PPI-based triple therapy regimens Subjects: PM: CYP2C19 *2/*2 and *3/*3 HomEM: CYP2C19 *1/*1 HetEM:CYP2C19 *1/*2 and *1/*3	<u><i>H. pylori</i> eradication</u> ● <u>All PPIs</u> PM vs. HomEM: OR = 2.79 (95% CI: 1.77 – 4.41), $p < 0.0001$ PM vs. HetEM: OR = 1.73 (95% CI: 1.23 – 2.44), $p = 0.002$ HetEM vs. HomEM: OR = 2.00 (95% CI: 1.47 – 2.71), $p < 0.0001$ ● <u>Omeprazole</u> PM vs. HomEM: OR = 4.28 (95% CI: 1.88 – 9.74), $p = 0.0005$ PM vs. HetEM: OR = 1.43 (95% CI: 0.60 – 3.43), $p = 0.42$ HetEM vs. HomEM: OR = 3.22 (95% CI: 1.91 – 5.42), $p < 0.0001$	Natural Science Funds of China

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
					● <u>Lansoprazole</u> PM vs. HomEM: OR = 3.06 (95% CI: 1.56 – 6.00) , $p = 0.001$ PM vs. HetEM: OR = 1.62 (95% CI: 0.86 – 3.20) , $p = 0.040$ HetEM vs. HomEM: OR = 1.95 (95% CI: 1.03 – 3.70) , $p = 0.16$ ● <u>Rabeprazole</u> PM vs. HomEM: OR = 1.35 (95% CI: 0.42 – 4.32) , $p = 0.61$ PM vs. HetEM: OR = 1.57 (95% CI: 0.84 – 2.94) , $p = 0.19$ HetEM vs. HomEM: OR = 1.04 (95% CI: 0.54 – 2.00) , $p = 0.91$	

CI = confidence interval; ESO = esomeprazole; HomEM = homozygous extensive metabolizer; HetEM = heterozygous extensive metabolizer; LAN = lansoprazole; OME = omeprazole; OR = odd ratio; PM = poor metabolizer; PPI = proton pump inhibitor; RAB = rabeprazole; RCT = randomized control trial

2.1.2 Gastrointestinal bleeding (GIB)

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Sreedharan (2010)	Systematic review (Cochrane)	Adult patients with GIB (PPIs initiated before endoscopy in UGIB)	6 RCTs, N = 2,223	Study drugs: OME IV (#4) LAN PO (#1) and PAN IV (#1) Control: placebo, H2RA, or no treatment prior to endoscopy	1) Mortality within 30 days OR = 1.12 (95% CI: 0.72 - 1.73) 2) Rebleeding within 30 days OR (any PPIs) = 0.81 (95%CI: 0.61 - 1.09) - IV OME: OR = 0.84 (95%CI: 0.63 - 1.13) - IV PAN: OR = 0.39 (95%CI: 0.14 - 1.12) - PO LAN: OR = 1.01 (95%CI: 0.40 - 2.54) 3) Need for surgery for continued or recurrent bleeding within 30 days OR = 0.96 (95% CI 0.68 - 1.35)	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Wu (2010)	Meta-analysis	GIB underwent endoscopic therapy	9 RCTs, N = 1,342	<u>Study drug:</u> High dose (OME or PAN) <u>Comparator:</u> Low dose ** high dose – at least twice the low dose of any of PPIs	1) <u>Rebleeding</u> OR = 1.09 (95%CI: 0.77 – 1.53, $p = 0.617$), $I^2 = 0.0\%$ OME: low vs. high dose OR = 0.93 (95%CI: 0.55 – 1.56) 2) <u>Surgical intervention</u> OR = 1.52 (95%CI: 0.64 – 3.60, $p = 0.340$), $I^2 = 0.0\%$ 3) <u>Mortality</u> OR = 1.02 (95%CI: 0.48 – 2.20, $p = 0.955$), $I^2 = 0.0\%$	N/A
Wang (2010)	Meta-analysis	GIB underwent endoscopic therapy	7 RCTs, N = 1,157	<u>Study drug:</u> High dose (OME or PAN) <u>Comparator:</u> Non-high dose ** high dose – dose equivalent to an 80 mg bolus of OME/ PAN, followed by 8 mg IV infusion for 72 hours	1) <u>Rebleeding</u> (7 studies) OR = 1.30 (95%CI: 0.88 – 1.91), $I^2 = 0.0\%$ 2) <u>Surgical intervention</u> (6 studies) OR = 1.49 (95%CI: 0.66 – 3.37), $I^2 = 0.0\%$ 3) <u>Mortality</u> (6 studies) OR = 0.89 (95%CI: 0.37 – 2.13), $I^2 = 0.0\%$	N/A

GIB – gastrointestinal bleeding; H₂ RA – histamine 2 receptor antagonist; LAN = lansoprazole; N/A-not available OME – omeprazole; OR – odd ratio; PAN – pantoprazole; PPI = proton pump inhibitor; RCT – randomized control trial

2.2 Functional dyspepsia หรือ non-ulcer dyspepsia (NUD)

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Moayyedi (2006)	Systematic review (RCT) (Cochrane review)	Pts with unexplained chest pain w/ or w/out GERD	10 studies, n = 3,347	Study drugs: OME (#6) ESO (#1) LAN (#3) Control: placebo, H ₂ RAs, or prokinetic Duration of Tx: 2 – 8 weeks	Mean response (no or minimal dyspepsia) PPIs: 34% vs. Control: 25% [NNT = 11.1] RRR = 13% (95% CI: 4% – 20%), I ² = 71.3% <u>H₂RA vs. placebo (12 RCTs)</u> Mean response (no or minimal dyspepsia) H ₂ RA: 54% vs. Placebo: 40% [NNT = 7.1] RRR = 23% (95% CI: 8% – 35%), I ² = 80% <u>PPI vs. H₂RA (2 RCTs)</u> Global symptom response RRR = 7% (95% CI: -2% – 16%), I ² = 0%	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Wang (2008)	Meta-analysis (RCT)	Pts with functional dyspepsia	7 studies, n = 3,725	Study drugs: OME(#4) LAN (#3) Control: placebo Duration of Tx: 2 – 8 weeks	Overall response (symptom relief) PPIs: 40.3% vs. Placebo: 32.7% [NNT = 14.6] RRR = 10.3% (95% CI: 2.7% – 17.3%), p_{het} = 0.0005 <i>Subgroup</i> - Ulcer-like RRR = 10.9% (7.6% – 19.5%), p_{het} = 0.88 - Reflux-like RRR = 19.7% (1.8% – 34.3%), p_{het} = 0.10 - Dysmotility-like RRR = 5.1% (-10.9% – 18.7%), p_{het} = 0.04	University of Hong Kong

DB = double-blinded; ESO – esomeprazole; GERD – gastroesophageal reflux disease; H_2RA – histamine 2 receptor antagonist;

ITT = intention-to-treat; LAN – lansoprazole; N/A = not available OME- omeprazole; PAN = pantoprazole; PPIs – proton pump inhibitor;

RCT – randomized control trial; RRR = relative risk reduction

2.3 Reflux disease

2.3.1 Gastroesophageal reflux disease (GERD) และ Non-erosive reflux disease (NERD)

Authors (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Weijenborg (2012)	Meta-analysis	Adult with NERD or ERD	59 RCTs	<u>Study drugs:</u> OME, ESO, LAN, PAN, RAB <u>Control:</u> placebo, or other pharmacological intervention	<i>Symptom relief after 4 weeks of PPI therapy</i> <i>Empiric therapy for GERD (8 studies)</i> PPI > control: OR = 0.50 [95% CI: 0.43 – 0.57], $p_{het} < 0.0001$ <i>NERD with normal endoscopy</i> (12 studies) PPI > control: OR = 0.49 [95% CI: 0.43 – 0.55], $p_{het} < 0.0001$ <i>NERD with normal endoscopy and positive pH test</i> (2 studies) PPI > control: OR = 0.73 [95% CI: 0.69 – 0.77]	The Netherlands organization for scientific research

Authors (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Van Pinxteren (2010)	Systematic review (Cochrane)	Adult with NERD or GERD (empiric therapy)	10 studies	<u>Study drugs:</u> OME, ESO, LAN, PAN <u>Control:</u> placebo, H₂RA, or prokinetic Duration of Tx: ≥2 weeks	1) <i>Heartburn remission</i> <u>GERD</u> (empiric treatment) PPI > placebo: RR = 0.37 [95% CI: 0.32 – 0.44], <i>I</i>² = 0% PPIs > H₂RA: RR = 0.66 [95% CI: 0.60 – 0.73], <i>I</i>² = 56% PPIs > prokinetic: RR = 0.53 [95% CI: 0.32 – 0.87], <i>I</i>² = 87% <u>NERD</u> PPI > placebo: RR = 0.73 [95% CI: 0.67 – 0.78], <i>I</i>² = 62% PPI > H₂RA: RR = 0.78 [95% CI: 0.62 – 0.97], <i>I</i>² = 47% PPIs > prokinetic: RR = 0.72 [95% CI: 0.56 – 0.92] 2) <i>Overall improvement</i> <u>GERD</u> (empiric treatment) PPI > H₂RA: RR = 0.29 [95% CI: 0.17 – 0.51] <u>NERD</u> PPIs > placebo: RR = 0.61 [95% CI: 0.54 – 0.69], <i>I</i>² = 17% PPIs > H₂RA: RR = 0.82 [95% CI: 0.73 – 0.93], <i>I</i>² = 3%	N/A

Authors (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Hiyama (2009)	Meta-analysis	Adults with NERD	22 studies	Study drugs: PPIs Control: Placebo	Overall improvement rate All trials (#22) = 68% (95% CI: 67 – 69%), I^2 = 97% RCTs (#10) = 74% (95% CI: 72 – 75%), I^2 = 98% Non-RCTs (#12) = 64% (95% CI: 63 – 65%), I^2 = 93%	N/A

Authors (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
van de Pol (2011)	Systematic review	Children (0 – 17 year) with GERD	12 studies (RCT and crossover study)	Study drugs: OME, ESO, LAN, PAN Control: Placebo, H ₂ RA, alginate Duration of Tx: 1 week to 3 months	Infants (5 studies) - Reducing GERD symptoms - PAN = LAN > placebo - OME = placebo - Reducing gastric acidity - OME > placebo Children (5 studies) - Reducing GERD symptoms - OME = ESO = LAN = PAN > control - Reducing gastric acidity - LAN, OME > ranitidine, alginate - PPI AEs: headache and diarrhea Adolescents (2 studies) - Reducing GERD symptoms - ESO = PAN > control - PPI AEs: headache, infection, diarrhea	N/A

AEs – adverse events; ESO – esomeprazole; GERD – gastroesophageal reflux disease; LAN – lansoprazole; N/A = not available
NERD – non-erosive reflux disease; OME – omeprazole; PAN – pantoprazole; PPI – proton pump inhibitor; RAB – rabeprazole

2.3.2 Erosive reflux disease (ERD)

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Weijenborg (2012)	Meta-analysis	Adult with ERD	32 RCTs	Study drugs: OME, ESO, LAN, PAN, RAB Control: placebo, or other pharmacological intervention	<i>Symptom relief after 4 weeks of PPI therapy</i> <i>Confirmed ERD</i> (32 studies) PPI > control: OR = 0.72 [95% CI: 0.69 – 0.74], $p_{het} < 0.0001$	The Netherlands organization for scientific research
Gratnek (2006)	Meta-analysis	Adult; ERD LA grade A – D ^(A)	10 studies n = 15,316	Study drug: ESO 40 mg/d Comparators: OME 20 – 40 mg/d LAN 30 mg/d PAN 40 mg/d Duration of Tx: 4 - 8 weeks	1) Healing erosive esophagitis ● At 4 and 8 weeks ESO > other PPI: RR = 1.10 (5%CI: 1.05 – 1.15) ● At 8 weeks Absolute risk reduction = 4% [NNT = 25] ● NNT for LA grade A = 50; B = 33; C = 14; D = 8 2) GERD symptom relief ● At 4 weeks ESO > other PPI: RR = 1.08 (5%CI: 1.05 – 1.11)	EBMed with funding grant from AstraZeneca

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Pilotto (2007)	RCT (Italy)	Elderly (> 65) with esophagitis Grade I – IV ^(B)	n = 320 pts	OME 20 mg/d (#80) LAN 30 mg/d (#80) PAN 40 mg/d (#80) RAB 20 mg/d (#80) Duration of Tx: 8 weeks	1) Endoscopic healing rate after therapy ● Grade I esophagitis: OME < LAN, PAN, RAB ($p = 0.012$) 81.8%: 100%: 100%: 100% ● Grade II esophagitis: OME < LAN, PAN, RAB ($p = 0.215$) 81.8% : 96.5%: 90.0%: 95.8% ● Grade III – IV esophagitis: OME < PAN, RAB ($p = 0.458$) 78.9%: 71.4%: 94.1%: 84.6% 2) Symptom disappearance after therapy [OME:LAN:PAN:RAB] ● Heartburn: = 86.9%: 82.4%: 100%: 100% ● Acid regurgitation = 100%: 75.0%: 92.2%: 90.1% ● Epigastric pain: = 95.0%: 82.6%: 95.2%: 100%	Ministry of Health (Italy)

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Zheng (2009)	RCT (China)	Adult with reflux esophagitis – confirmed by EGD	N = 274 pts	OME 20 mg/d (#68) LAN 30 mg/d (#69) PAN 40 mg/d (#69) ESO 40 mg/d (#68) Duration of Tx: 8 weeks	<i>Symptoms relief in the first week of drug administration</i> ESO > OME: day 1 $p = 0.0018$ → day 5 $p = 0.0069$ ESO > PAN: day 1 $p = 0.0006$ → day 5 $p = 0.0119$ ESO > LAN: day 1 $p = 0.0020$ → day 5 $p = 0.0076$ <i>Endoscopic healing rate (8 weeks after drug administration)</i> OME = 87.7% LAN = 89.6% PAN = 91.1% ESO = 95.4% $p = NS$	N/A

EGD – esophagogastroduodenoscopy; ERD – erosive reflux disease; LAN – lansoprazole; N/A = not available OME – omeprazole; PAN – pantoprazole; RAB – rabeprazole; RCT – randomized controlled trial

^(A) Los Angeles classification: grade A = ≥ 1 mucosal breaks each ≤ 5 mm in length; grade B = ≥ 1 mucosal breaks each > 5 mm in length, but not continuous between the tops of adjacent mucosal folds; grade C = ≥ 1 mucosal break that is continuous between the tops of adjacent mucosal folds, but which is not circumferential; and grade D = mucosal break that involves at least three-fourths of the luminal circumference

^(B) Savary-Miller criteria and classification: grade I = non-confluent erosions; grade II = confluent erosion; grade III = lesions extending to the entire circumference of the lower esophagus; and grade IV = deep ulcer or esophagitis with complications

2.5 Prophylaxis of stress-related mucosal disease (SRMD) หรือ Stress-induced ulcer

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Barkun (2012)	Meta-analysis	Critically ill adult patients	13 studies, N = 1,587	Study drugs: OME (#7) RAB (#2) PAN (#3) LAN (#1) Control: H ₂ RAs	1) <i>GI bleeding</i> PPIs significant decreased GIB compared with H ₂ RA OR = 0.30 (95%CI: 0.17 – 0.54), I ² = 0.0% [NNT = 39] 2) <i>Nosocomial pneumonia</i> OR = 1.05 (95%CI: 0.69 – 1.62), I ² = 0.0% 3) <i>Mortality</i> OR = 1.19 (95%CI: 0.84 – 1.68), I ² = 0.0% 4) <i>Duration of hospital stay</i> OR = -0.12 (95%CI: -1.90 – 1.66), I ² = 52%	None
Pongprasobchai (2009)	Meta-analysis	Critically ill patients with risk factors (mechanical ventilator > 48 hours or coagulopathy)	3 RCTs, N = 569	Study drugs: OME PO (#2) OME IV (#1) Control: H ₂ RA IV	1) <i>GI bleeding</i> OME 3.5% vs. H ₂ RA 8% [NNT = 22] OR = 0.42 (95%CI: 0.20 – 0.91) 2) <i>Nosocomial pneumonia</i> PPIs: 10.2% vs. H ₂ RA 10.1% [NNH = 10,000] OR = 1.02 (95%CI: 0.59 – 1.75)	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Amaral (2010)	Retrospective study	Non-ICU patients (admitted to internal medicine ward) Length of hospital stay: 9.6 ± 7.7 days	N = 535	<u>Study drugs:</u> OME 40 mg IV daily, OME 20 mg PO daily <u>Control:</u> No SUP	- 1 episode (0.2%) of clinically relevant GIB in no SUP - No differences in the incidence of nosocomial pneumonia in the groups - No <i>Clostridium difficile</i> infection	N/A

ESO – esomeprazole; H₂RA – histamine 2 receptor antagonist; GIB – gastrointestinal bleeding; ICU – intensive care unit;
 IV – intravenous; LAN – lansoprazole; N/A = not available NNT – number need to treat; OME- omeprazole; OR – odd ratio;
 PAN – pantoprazole; PPI – proton pump inhibitor; RAB – rabeprazole; RCT – randomized control trial; SUP – stress ulcer prophylaxis;
 RRR = relative risk reduction

2.6 Prophylaxis of drug-induced gastrointestinal ulcers

2.6.1 NSAID-associated gastrointestinal ulcers

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Rostom (2011)	Systematic review (Cochrane)	Chronic NSAID users	9 RCTs of PPI	Study drugs: PPIs Control: Placebo, H ₂ RA, misoprostol	Reduce risk of endoscopic ulcers (≥ 12 weeks of treatment) PPIs vs placebo: RR = 0.35 (95%CI: 0.28 - 0.43), $I^2 = 0\%$ PPI vs H ₂ RA: RR = 0.28 (95%CI: 0.15 - 0.51) PPI vs Misoprostol: RR = 0.90 (95%CI: 0.47 - 1.72), $I^2 = 56\%$	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Regula (2006)	RCT, DB, multicenter (France, Germany, Hungary, Netherlands, Poland)	Rheumatic patients on continual NSAIDs	N = 595	OME 20 mg/d (#200) PAN 20 mg/d (#196) PAN 40 mg/d (#199) Duration of Tx: 6 months	1) % <u>treatment failure</u> OME20 = 11% PAN20 = 10% PAN40 = 7% 2) % <u>endoscopic failure</u> OME20 = 7% PAN20 = 9% PAN40 = 5% 3) % <u>symptomatic failure</u> OME20 = 2% PAN20 = 2% PAN40 = 0%	N/A

ESO – esomeprazole; LAN – lansoprazole; N/A = not available NSIAD – non-steroid anti-inflammatory drugs; OME – omeprazole;

PAN – pantoprazole; PPIs – proton pump inhibitor; RR = relative risk

2.6.2 Clopidogrel-associated gastrointestinal ulcers

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Seiler-Matula (2010)	Systematic meta-analysis	CAD receiving clopidogrel	3 studies N = 21,296 pts	Any PPI (n = 7806) vs. non-users (n = 13,490)	● GI bleeding RR reduction = 0.50 [95% CI: 0.37-0.69, $p < 0.01$], $I^2 = 28\%$	N/A
Bhatt (2010)	International RCT, DB, placebo controlled, parallel-group	Patients with indications for dual antiplatelet (aspirin + clopidogrel) for ≥ 12 months	3761 pts (94% Caucasians)	Clopidogrel + OME 20 mg/d (n = 1,876) vs. Clopidogrel + Placebo (n = 1,855)	● Composite of GI events at 180 days OME = 1.1% vs. Placebo = 2.9% HR = 0.34 (95% CI: 0.18-0.63, $p < 0.001$)	Congentus Pharmaceuticals

CAD – coronary artery disease; DB – double blind; GI – gastrointestinal; HR – hazard ratio; N/A = not available OME – omeprazole; PPI – proton pump inhibitor; RCT – randomized control trial; RR – relative risk

สรุปรายละเอียดผลงานวิจัยที่พบทวนประกอบการศึกษาหลักที่ 3

3.1 Antiplatelet activities สรุปการศึกษาที่ใช้ surrogate markers ปฏิสัมพันธ์ระหว่าง Clopidogrel และยากลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Gilard (2006)	Observational study (France)	ACS s/p stent receiving clopidogrel and aspirin	N = 105 pts	OME (n = 24) vs. without OME (n = 81)	● Mean PRI (%)^(A) — - OME users: 61.4 ± 23.2 vs. Non-users: 49.5 ± 16.3 - p = 0.007	N/A
Gilard (2008)	RCT, DB (France)	ACS s/p stent receiving clopidogrel 75 mg/day and aspirin	N = 124 pts	OME 20 mg/day (n = 64) vs. Placebo (n = 60) Duration of Tx: 7 days	● Mean PRI (%) on day 7 of therapy — - OME: 51.4 ± 16.4% (83.2 ± 5.6% on day 1) vs. Placebo: 39.8 ± 15.4% (83.9 ± 4.6% on day 1) - p < 0.0001 ● % Clopidogrel responders (PRI > 50 %) - OME: 60.9 vs. Placebo: 26.7 - p < 0.0001	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Cuisset (2009)	RCT, DB (France)	NSTEMI s/p stent receiving clopidogrel 150 mg/day and aspirin	N = 104 pts	OME 20 mg/day (n = 52) vs. PAN 20 mg/day (n = 52) Duration of Tx: 1 month	● Mean PRI (%) on day 30 of therapy — OME: 48 ± 17 vs. PAN 36 ± 20 $p = 0.007$ ● % Clopidogrel responders (PRI > 50 %) OME: 44 vs. PAN: 23, $p = 0.04$ OR = 2.6 (95 % CI: 1.2 – 6.5)	Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (Public University Hospital System)
Siriswangwat (2010)	RCT (ไทย)	Stable CAD or elective PCI receiving clopidogrel 75 mg/day and aspirin	N = 87 pts	OME 20 mg/day (n = 43) vs. RAB 20 mg/day (n = 44) Duration of Tx: ≥ 2 weeks	● Increase in mean MPA (%XB) on day 14 of treatment compared to baseline OME: 15 ± 19.6 vs. RAB: 12 ± 24.2 $p = 0.141$ ● % Clopidogrel responders (MPA > 50 %) OME: 65.1 vs. RAB: 52.3 $p > 0.05$	Chulalongkorn University graduate school

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Fontes-Carvalho (2011)	R, crossover study (Portugal)	AMI s/p stent receiving clopidogrel 75 mg/day and aspirin	34 pts	+ OME 20 mg/day for 1 month** + PAN 40 mg/day for 1 month** Baseline = clopidogrel alone **washout period 1 month	● Mean PRU⁽¹⁾ after 1 month of treatment - Baseline (no PPI): 201 ± 48 - OME: 235 ± 58 ($p < 0.001$, compared with baseline) - PAN: 215 ± 54 ($p = 0.16$, compared with baseline) $p = 0.004$, compared OME with PAN ● % Clopidogrel non-responders (PRU > 240) - Baseline: 26% - OME: 45% ($p = 0.03$, compared with baseline) - PAN: 23% ($p = 0.15$, compared with baseline)	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Tunggal (2011)	RCT, DB (Hong Kong China)	ACS or elective PCI receiving aspirin + clopidogrel	44 pts	ESO 20 mg/day vs. FAMO 40 mg/day Duration of Tx: 28 days	● Mean PRU on day 28 of treatment ESO = 242.6 ± 89.7 (baseline = 229.1 ± 85.6) FAMO = 237.5 ± 79.2 (Baseline = 220.4 ± 83.0) Mean difference = 5.1 (95% CI: 30.8 – 41.0, $p = 0.78$) ● % Clopidogrel poor responders (PRU > 240) Baseline: ESO = 50% vs. FAMO = 41% Day 28: ESO = 52% vs. FAMO = 43% ($p = 0.52$) ● UGIB within 28 days ESO = none vs. FAMO = 2 patients ($p = 0.49$)	Cardiac research fund, Ruttonjee Hospital

ACS = acute coronary syndrome; CAD = coronary artery disease; DB = double blind; ESO = esomeprazole; FAMO = famotidine;

MPA = maximal platelet aggregation; N/A = not available NSTEMI = non-ST elevation myocardial infarction; OME = omeprazole;

PAN = pantoprazole; PCI = percutaneous coronary intervention; PRI = platelet reactivity index; PRU = P2Y₁₂ reaction unit;

RCT = randomized control trial

^(A) PRI (platelet reactivity index) ถ้าค่า PRI สูง แสดงถึงการมีเกล็ดเลือดที่สามารถเกาะกลุ่มได้ (functional platelet) จำนวนมาก หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ clopidogrel ไม่สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Harrison, et al., 2007)

^(B) MPA (maximum platelet aggregation) ถ้าค่า MPA สูง แสดงถึงการที่ clopidogrel สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้น้อย (Harrison, et al., 2007)

^(C) PRU (P2Y₁₂ reaction unit) ถ้าค่า PRU สูงแสดงว่าเกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ P2Y₁₂ ได้มาก หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ผลยับยั้งเกล็ดเลือดของยา clopidogrel เกิดขึ้นได้น้อย (Harrison, et al., 2007)

3.2 Meta-analysis และ systematic review ของการเกิด major cardiovascular event ในผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ PPIs

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Hulot (2010)	Systematic meta-analysis	CAD with long-term exposure to clopidogrel	13 studies (9 observational studies, 3 post-hoc analysis, and 1 nested case-control) N = 48,674 pts	Any PPI (n = 19,614 pts ... included OME 50.3%, PAN 19.8%, ESO 19.3%, and RAB + LAN = 10.6%) vs. non-users	● MACE Any PPIs: 21.8% vs. non-users: 16.7%, $p < 0.001$ OR = 1.41 (95% CI: 1.34-1.48)], $p_{\text{het}} < 0.001$ OME: 19.0% vs. non-users: 16.6%, $p < 0.001$ OR = 1.37 [95% CI: 1.27-1.47] ● Mortality Any PPIs: 12.7% vs. non-users: 7.4% OR = 1.18 (95% CI: 1.07-1.30)], $p_{\text{het}} = 0.13$	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Seiler-Matula (2010)	Systematic meta-analysis	CAD receiving clopidogrel	25 studies (1 RCT and 24 non-RCTs) N = 159,138 pts	Any PPI vs. non-users	● MACE (20 studies) RR = 1.29 [95% CI: 1.15-1.44, $p < 0.001$], $I^2 = 72\%$ ◆ OME vs. non-users RR = 1.05 [95% CI: 0.79-1.40, $p = 0.11$], $I^2 = 74\%$ ◆ PAN vs. non-users RR = 1.23 [95% CI: 0.95-1.59, $p = 0.72$], $I^2 = 86\%$ ● Mortality (14 studies, mean follow up 16 months) RR = 1.04 [95% CI: 0.93-1.16, $p = 0.53$], $I^2 = 41\%$ ● MI (14 studies) RR = 1.31 [95% CI: 1.12-1.53, $p < 0.001$], $I^2 = 77\%$ ● Stent thrombosis (3 studies) RR = 1.88 [95% CI: 0.97-3.62, $p = 0.06$], $I^2 = 16\%$ ● GI bleeding (3 studies) RR reduction = 0.50 [95% CI: 0.37-0.69, $p < 0.01$], $I^2 = 28\%$	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Kwok (2010)	Meta-analysis	CAD receiving clopidogrel	23 studies (1 prospective RCT, 2 post hoc, and 20 retrospective studies) N = ?	Any PPI vs. non-users	● <u>MACE</u> (15 studies) Overall RR = 1.25 [95% CI: 1.09-1.42], $I^2 = 79\%$ <i>Propensity match or trial participant (5 studies)</i> Pooled RR = 1.07 [95% CI: 0.90-1.28], $I^2 = 49\%$ ● <u>Mortality</u> (13 studies) Overall RR = 1.09 [95% CI: 0.94-1.26], $I^2 = 60\%$ <i>Propensity match or trial participant (3 studies)</i> Pooled RR = 1.00 [95% CI: 0.66-1.53], $I^2 = 72\%$ ● <u>MI or ACS</u> (12 studies) Overall RR = 1.4. [95% CI: 1.15-1.77], $I^2 = 77\%$ <i>Propensity match or trial participant (4 studies)</i> Pooled RR = 1.15 [95% CI: 0.89-1.48], $I^2 = 53\%$	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Chen (2011)	Meta-analysis	CAD	13 studies	Any PPI vs. non-users	● <u>MACE</u> RCT (3 studies - COGENT, CREDO, TRITON-TIMI 38) Adjusted RR = 1.20 [95% CI: 0.85-1.76], $I^2 = 67\%$ Observational study (4 studies) Adjusted RR = 1.40 [95% CI: 1.15-1.70], $I^2 = 96\%$	N/A
Kwok (2012)	Meta-analysis	CAD	23 studies (19 cohort, 2 post-hoc, 2 prospective RCT) N = 222,311 pts	PPI vs. non-users	● <u>MACE</u> OME vs. non-users (16 studies) OR = 1.24 [95% CI: 1.07-1.43], $I^2 = 74\%$ ESO vs. non-users (9 studies) OR = 1.32 [95% CI: 1.09-1.60], $I^2 = 76\%$ LAN vs. non-users (10 studies) OR = 1.39 [95% CI: 1.23-1.57], $I^2 = 26\%$ PAN vs. non-users (13 studies) OR = 1.41 [95% CI: 1.21-1.64], $I^2 = 75\%$ RAB vs. non-users (7 studies) OR = 1.38 [95% CI: 0.78-2.45], $I^2 = 76\%$	N/A

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
					● <u>ML</u> OME vs. non-users (4 studies) OR = 1.06 [95% CI: 0.89-1.27], $I^2 = 0\%$ ESO vs. non-users (1 studies) OR = 1.18 [95% CI: 0.81-1.73] LAN vs. non-users (3 studies) OR = 1.40 [95% CI: 0.74-2.67], $I^2 = 71\%$ PAN vs. non-users (4 studies) OR = 1.33 [95% CI: 0.89-1.98], $I^2 = 77\%$ RAB vs. non-users (1 studies) OR = 0.88 [95% CI: 0.03-22.37] หมายเหตุ (1) เฉพาะ 2 RCTs: 1-OME and 1-ESO)	

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
					● <u>MACE</u> PPI = 3% (59/1959) vs. non-users = 2.9% (57/1967) OR: 1.04 [95% CI: 0.72-1.51], $I^2 = 0\%$ ● <u>MI</u> PPIs = 0.81% (16/1959) vs. non-users = 0.86% (17/1967) OR: 0.94 [95% CI: 0.47-1.87], $I^2 = 0\%$ (2) PPIs use in the absence of clopidogrel therapy ● <u>MACE</u> (favor PPI harmful) OR: 1.28 [95% CI: 1.14-1.44], $I^2 = 77\%$	

ACS – acute coronary syndrome; CAD – coronary artery disease; ESO – esomeprazole; LAN – lansoprazole; MACE – major cardiovascular event; MI – myocardial infarction; N/A = not available OME – omeprazole; OR – odd ratio; PPI – proton pump inhibitor; PAN – pantoprazole; PCI – percutaneous coronary intervention; RAB – rabeprazole; RCT – randomized control trial; RR – risk ratio

3.3 Prospective randomized control trials ในผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ PPIs

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Bhatt (2010) <i>COGENT study</i>	International RCT, DB, DM, placebo controlled, parallel-group	Patients with indications for dual antiplatelet (aspirin + clopidogrel) for ≥ 12 months	3761 pts (94% Caucasians)	Clopidogrel + OME 20 mg/d (n = 1,876) vs. Clopidogrel + Placebo (n = 1,855) Median F/U: 106 days (inter-quartile range, 55 – 166 days)	● <u>Composite of GI events at 180 days</u> OME = 1.1% vs. Placebo = 2.9% HR = 0.34 (95% CI: 0.18-0.63, $p < 0.001$) ● <u>Composite of cardiovascular events at 180 days</u> OME = 4.9% vs. Placebo = 5.7% HR = 0.99 (95% CI: 0.68-1.44, $p = 0.96$) ● <u>Myocardial infarction</u> OME = 0.75% vs. Placebo = 0.79% HR = 0.92 (95% CI: 0.44-1.90, $p = 0.81$) ● <u>Revascularization at 180 days</u> OME = 2.24% vs. Placebo = 2.39% HR = 0.91 (95% CI: 0.59-1.38, $p = 0.64$)	Congentus Pharmaceuticals หน่วยงาน การศึกษา ยุดีก่อนกำหนด เนื่องจาก sponsor ยุติกิจการ

Author (year)	Study design	Subjects	Sample size	Study drugs	Results	Funding source
Hsu (2011)	Prospective study open-labeled (Taiwan)	Atherosclerotic disease with normal EGD	165 pts	ESO 20 mg/day + clopidogrel (n = 83) vs. clopidogrel alone (n = 82) Duration of Tx: 6 months	● <u>Recurrent peptic ulcer within 6 months</u> ESO + clopidogrel = 1.2% (1/83) vs. clopidogrel alone = 11.0% (9/82), ($p = 0.009$) ● <u>Dyspepsia symptoms</u> ESO + clopidogrel = 22.9% vs. clopidogrel alone = 28.0% ($p = 0.447$) ● <u>UA + AMI + ischemic stroke</u> ESO + clopidogrel = 4.8% (4/83) vs. clopidogrel alone = 3.7% (3/82) [95% CI: - 0.5 – 7.3%, $p = 1.000$]	Kaohsiung Veterans General Hospital



เครือข่ายสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย
126/146 หมู่ 4 ชั้น 5 (อาคาร 10 ชั้น) สถาบันบำราศนราดูร
ช.ติวานนท์ 14 ถ.ติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000
โทรศัพท์ : 0 2965 9616 โทรสาร : 0 2965 9617
www.hisro.or.th