

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วย กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน Gastrointestinal Bleeding in Patients with Acute Coronary Syndrome

จุลจักร ลิ่มศรีวิไล
สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศิริราช

ปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) เป็นจำนวนมาก ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาโดยยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets) และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในขนาดที่สูงเป็นเหตุให้พบภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (upper gastrointestinal bleeding, UGIB) ได้สูงขึ้น โดยพบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 1 ถึง 3 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันทั้งหมด¹⁻³ ซึ่งภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมาก มีการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 10 ภายในระยะเวลา 30 วันหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เทียบกับร้อยละ 1 ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร่วมด้วย³ โดยสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เป็นสาเหตุจากภาวะผิดปกติทางหัวใจ (cardiac death) เช่นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยพบถึงร้อยละ 77 ของการเสียชีวิตทั้งหมด ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจาก (1) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจะส่งผลกระทบต่อระบบการไหล

เวียนโลหิตของผู้ป่วยทำให้เลือดนำออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายได้น้อยลงรวมถึงหัวใจด้วย ทำให้ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดรุนแรงมากขึ้น (2) ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนหนึ่งจะไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดต่อโดยมีการศึกษาพบว่าร้อยละ 20 ไม่ได้รับยาต่อวันที่ออกจากโรงพยาบาล ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำสูงขึ้น และ (3) ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนมักจะมีสุขภาพพื้นฐานที่แย่กว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดเลือดออก³

การรักษาภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประกอบด้วยการหยุดยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดจนกว่าแพทย์จะสามารถห้ามเลือดออกได้ ซึ่งวิธีการห้ามเลือดประกอบด้วยการให้ยาและการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy, EGD) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาอย่างชัดเจน โดยเฉพาะในหลายประเด็นได้แก่

1. การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนซึ่งถือเป็นการรักษาหลักเนื่องจากสามารถให้ทั้งการวินิจฉัยและรักษาได้ดีนั้นคุ้มค่าที่จะทำหรือไม่ เทียบกับความเสี่ยงของการทำหัตถการที่อาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยกำลังมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และ/หรือ ภาวะน้ำท่วมปอดอยู่

2. ต้องหยุดยาต้านเกล็ดเลือดไปนานเท่าใดหลังจากที่สามารถห้ามเลือดที่ออกได้แล้ว เนื่องจากการหยุดยานานเกินไปมีความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำและการเริ่มให้ยาใหม่เร็วเกินไปก็จะมีเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำได้

3. การให้ยาลดการหลั่งกรดชนิด proton pump inhibitor (PPI) เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (primary prophylaxis) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรให้หรือไม่โดยเทียบประโยชน์ของยาในการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนกับปัญหาเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา เนื่องจากยา PPI อาจลดประสิทธิภาพของยา clopidogrel บทความนี้จะทบทวนหลักฐานจากการศึกษาและเสนอแนวทางการรักษาตามกรณีที่มีทั้งเป็นปัญหาดังกล่าวข้างต้น

1. การส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนคุ้มค่าที่จะทำหรือไม่

การตัดสินใจว่าควรจะทำการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนหรือไม่ขึ้นกับ

- ความปลอดภัยของการส่องกล้องในผู้ป่วยที่กำลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
 - ความสามารถในการตรวจพบรอยโรค โอกาสที่จะห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง และประสิทธิภาพในการห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง
 - ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยากรณีที่ไม่ได้ห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง
 - ความจำเป็นเร่งด่วนของการสวนหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery angiography/ angioplasty) เนื่องจากในระหว่างการทำอาจต้องมีการให้ยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดขนาดสูงซึ่งเพิ่มโอกาสของการเกิดเลือดออกกรณีที่มีพยาธิสภาพที่มีความเสี่ยงสูงอยู่เดิม การส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อให้ได้การวินิจฉัยและรักษาพยาธิสภาพที่มีความเสี่ยงสูงจะช่วยให้ข้อมูลแก่แพทย์ผู้ดูแลรักษาโรคหัวใจในการตัดสินใจรักษาผู้ป่วยต่อไปได้

ความปลอดภัยของการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยที่กำลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

Cappell และคณะ⁸ ศึกษาความปลอดภัยของการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 200 คน โดย 150 คนเป็นการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ส่วนอีก 50 คนเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วยที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนภายใน 30 วันอีกกลุ่มคือผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในช่วง 6 เดือนก่อนที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน แล้วเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการส่องกล้อง พบว่ากลุ่มที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันร่วมด้วย มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าโดยพบ 15 ราย (ร้อยละ 7.5) และเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายถึงชีวิต 2 ราย (ร้อยละ 1) เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันพบภาวะแทรกซ้อน 3 ราย (ร้อยละ 1.5) โดยเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงทั้งหมด ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างมีนัยสำคัญคือ ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำภายในช่วง 6 ชั่วโมงก่อนการส่องกล้อง และผู้ป่วยที่มี APACHE II score ≥ 16 โดยพบว่าหากผู้ป่วยมี APACHE II score ≥ 16 มีภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้อง

สูงถึงร้อยละ 21 แต่หาก APACHE II score < 15 มีภาวะแทรกซ้อนจากการทำเพียงร้อยละ 2 เท่านั้น จึงสรุปได้ว่าการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยที่เพิ่งมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันนั้นมีความเสี่ยงสูง แต่ไม่ใช่ข้อห้าม เนื่องจากสามารถคัดเลือกทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงไม่มากได้

ความสามารถในการตรวจพบรอยโรค โอกาสที่จะห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง และประสิทธิภาพในการห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง

มีการศึกษาอย่างชัดเจนแล้วว่า การห้ามเลือดโดยการรักษาผ่านกล้องในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน สามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ ลดอัตราการผ่าตัด และลดอัตราการตายได้ในผู้ป่วยแผลเป็บติคที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk ulcer bleeding)⁴ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันแล้วเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน เกิดได้จากหลายสาเหตุ ไม่ใช่จาก high-risk ulcer bleeding เพียงอย่างเดียว สาเหตุบางอย่างก็ไม่ได้มีความจำเป็นต้องห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง เช่น หลอดอาหารอักเสบ กระเพาะอักเสบ หรือแผลเป็บติคที่ก้นแผลสะอาด (clean base) Lin และคณะ⁹ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังถึงประสิทธิภาพของการส่องกล้องในการรักษาผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนในช่วงเวลาเดียวกันในผู้ป่วย 105 รายที่ได้รับการส่องกล้องภายใน 7 วันหลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่าสามารถตรวจพบพยาธิสภาพได้ร้อยละ 80 โดยพยาธิสภาพที่พบส่วนใหญ่เป็นแผลเป็บติคและพยาธิสภาพอื่นๆ (ตารางที่ 1) และจากการศึกษาเดียวกันนี้ ผู้ป่วยสามารถห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้องเพียงร้อยละ 17 (ตารางที่ 2)

นอกจากนี้ยังพบว่า อาการของผู้ป่วยที่มีโอกาสต้องห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้องสูง ได้แก่

- ผู้ป่วยที่อาเจียนเป็นเลือดสด (hemaemesis) ได้รับการทำหัตถการหยุดเลือดร้อยละ 48
- ผู้ป่วยที่ถ่ายเป็น melenae ชัดเจน ได้รับการทำหัตถการหยุดเลือดร้อยละ 34
- ผู้ป่วยที่มี hemodynamics ไม่คงที่

ตารางที่ 1 สาเหตุของเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนที่ตรวจพบจากการส่องกล้องในผู้ป่วยกลุ่มเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน 105 ราย⁹

	จำนวน (ร้อยละ)
Diagnostic yield	84/105 (80)
Esophagitis/ gastritis/duodenitis	26 (25)
Peptic ulcer disease	31 (30)
- High-risk	11/31 (35)
- Low-risk	20/31 (65)
Mallory-Weiss tear	7 (7)
Nasogastric tube trauma	5 (5)
Varices	1 (1)
Vascular lesions	6 (6)
Dieulafoy lesion	1 (1)
Malignancy	3 (3)
Others	4 (4)
No diagnosis	21 (20)

ตารางที่ 2 โอกาสที่จะห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง และประสิทธิภาพในการห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง

	จำนวน (ร้อยละ)
Received therapy	18/105 (17)
Treated finding	
Peptic ulcers	11 11
Vascular lesions	4 4
Varices	0 0
Dieulafoy	1 1
Mallory Weiss tear	1 1
Bleeding surgastrointestinalcal site	1 1
Initial hemostasis	18/18 (100)
Repeat endoscopic therapy	2/18 (12)
Angiography/surgery	1/18 (12)
Severe complication	1/105 (1)

อาการของผู้ป่วยที่มีโอกาสต้องห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้องต่ำ ๖ ได้แก่

- ผู้ป่วยที่อาเจียนเป็น coffee ground ๖ ได้รับการทำหัตถการหยุดเลือดร้อยละ

13

- ผู้ป่วยที่ตรวจพบ occult bleeding ๖ ได้รับการทำหัตถการหยุดเลือดร้อยละ

4

จากการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 83) ๖ ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง ซึ่งการส่องกล้องในกลุ่มนี้จึงมีประโยชน์ในแง่การวินิจฉัยสาเหตุเท่านั้น อาการของผู้ป่วยพอจะช่วยแยกผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงที่จะต้องห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง ๖ ได้แก่ผู้ป่วยที่อาเจียนเป็นเลือดสด ผู้ป่วยที่มี melena ชัดเจน และผู้ป่วยที่มี hemodynamics ๖ ไม่คงที่

ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา กรณีที่ไม่ได้ห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาแผล ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน มีแต่ข้อมูลเฉพาะในผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนทั่วไป ซึ่งสรุปว่ามีเพียงยา PPI เท่านั้นที่มีหลักฐานสนับสนุนว่าได้ประโยชน์⁴ โดยกลไกเกิดจาก PPI ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น ทำให้เลือดจับตัวเป็นลิ่มเลือดได้ดีและยับยั้งเอนไซม์เปปซินไม่ให้ย่อยสลายลิ่มเลือดที่เกิดขึ้น⁵

การศึกษาประโยชน์ของ PPI ที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นการให้ PPI ร่วมกับการห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง มี double-blind, placebo-controlled trial เพียง 2 การศึกษาที่ศึกษาผลของยา PPI เทียบกับยาหลอกโดยไม่มีการห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง การศึกษาแรกโดย Khuroo และคณะ⁶ ศึกษาผู้ป่วย 220 รายที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและส่องกล้องพบแผลเป็บติกที่มีความเสี่ยงสูง (spurting, non bleeding visible vessel, adherent clot) แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา omeprazole รับประทาน 40 มก. วันละ 2 ครั้ง ส่วนอีกกลุ่มได้ยาหลอก พบว่า omeprazole สามารถช่วยห้ามเลือดได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีผู้ป่วยที่เลือดออกไม่หยุดร้อยละ 11 เทียบกับร้อยละ 36 ในกลุ่มยาหลอก และลดการผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน แต่ไม่ลดอัตราการ

เสียชีวิตได้อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ทำเฉพาะในรายที่เป็นแผลเป็บติคที่มีความเสี่ยงสูงเท่านั้น จึงไม่สะท้อนถึงผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนทั้งหมดได้ การศึกษาที่สองโดย Daneshmend และคณะ⁷ ศึกษาผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน 1,147 ราย กลุ่มแรก 578 รายได้รับการรักษาด้วยยา omeprazole (80 มก.ฉีดทางหลอดเลือดดำต่อด้วย 40 มก.ทุก 8 ชั่วโมง 3 ครั้งต่อด้วย 40 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง 3 วัน หลังจากนั้นให้ตามการพิจารณาของแพทย์ผู้ดูแล) กลุ่มที่สอง 569 รายได้ยาหลอก โดยมีผู้ป่วยได้รับการห้ามเลือดด้วยการรักษาฟานกล็อง 15 รายในกลุ่มแรกและ 17 รายในกลุ่มที่ 2 ผลการศึกษา กลับพบว่า omeprazole ไม่ลดการเกิดเลือดออกซ้ำ การผ่าตัด และอัตราการตายเมื่อเทียบกับยาหลอก

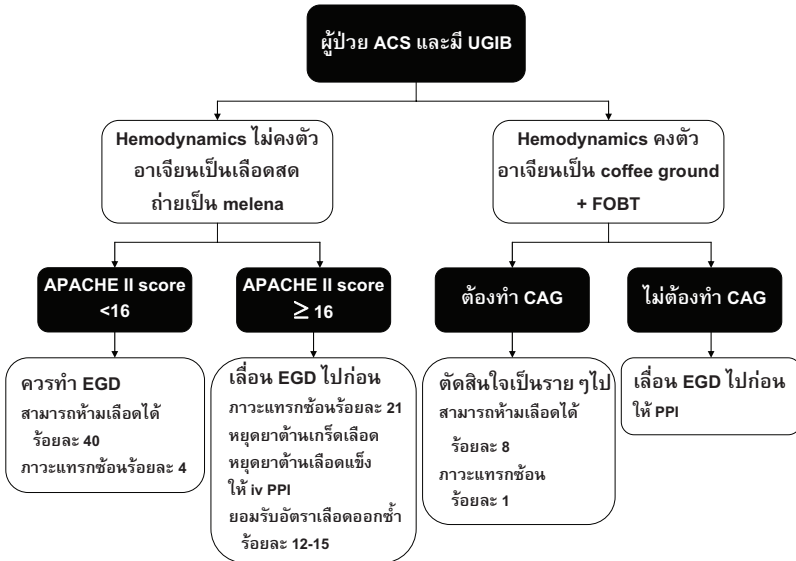
สรุปได้ว่า PPI มีประสิทธิภาพในการช่วยหยุดเลือดออก ลดอัตราการการเกิดเลือดออกซ้ำ และอาจจะลดอัตราการผ่าตัดในภาวะเลือดออกจากแผลเป็บติคได้ และจากการศึกษาและ meta-analysis พบว่าดูจะได้ผลดีเฉพาะในผู้ป่วยเอเชีย แต่ยังไม่ลดการเสียชีวิต และยังไม่เห็นประโยชน์ชัดเจนในภาวะเลือดออกจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ใช่แผลเป็บติค และถึงแม้จะลดอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกซ้ำได้แต่อัตราการเกิดก็ยังคงสูงถึงร้อยละ 12-15

จากข้อมูลข้างต้นทั้งหมด ผู้เขียนขอเสนอแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนไว้ดังรูปที่ 1

จากรูปที่ 1 แบ่งผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนหลังจากได้รับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันโดยยาต้านเกล็ดเลือด ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นสองกลุ่มคือ

กลุ่มแรก ได้แก่ (1) กลุ่มที่มี hemodynamics ไม่คงที่ที่เกิดจากเลือดออก (2) กลุ่มที่อาเจียนออกเป็นเลือดสด และ (3) กลุ่มที่ถ่ายลักษณะเป็น melena ชัดเจน ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มว่าต้องห้ามเลือดด้วยการรักษาฟานกล็องสูง จึงควรได้รับการส่องกล้อง อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมี APACHE II score \geq 16 แล้วจะมีความเสี่ยงจากการส่องกล้องค่อนข้างสูง (ร้อยละ 21) แพทย์ผู้ดูแลควรปรึกษากับผู้ป่วยและญาติและตัดสินใจโดยดูจากประโยชน์และความเสี่ยงจากการส่องกล้องอย่างดีที่สุด

กลุ่มที่สอง คือกลุ่มที่มีอาเจียนออกลักษณะเป็น coffee ground หรือมีเฉพาะ fecal occult blood เป็นผลบวก กลุ่มนี้การส่องกล้องส่วนใหญ่มีประโยชน์ในแง่การวินิจฉัยเท่านั้น



รูปที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (ACS, acute coronary syndrome; UGIB, upper GI bleeding; FOBT, fecal occult blood test; CAG, coronary angiography; EGD, esophagogastroduodenoscopy; PPI, proton pump inhibitor; ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 9)

เนื่องจากพยาธิสภาพที่พบส่วนใหญ่ไม่ต้องการการห้ามเลือดด้วยการรักษาผ่านกล้อง การส่องกล้องจึงมักไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา กลุ่มนี้จึงไม่ควรได้รับการทำการส่องกล้องตรวจในช่วงที่ยังมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอยู่ อย่างไรก็ตามหากการทราบพยาธิสภาพในทางเดินอาหารที่แน่ชัดมีผลต่อการตัดสินใจเลือกการรักษาทางหัวใจเช่น การทำ coronary angiography หรือ percutaneous coronary intervention ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ควรได้รับการส่องกล้องเช่นเดียวกัน

2. ต้องหยุดยาต้านเกล็ดเลือดไปนานเท่าใดหลังจากที่สามารถห้ามเลือดที่ออกจากทางเดินอาหารได้แล้ว

เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันต้องได้รับยาต้านเกล็ด

เลือดเพื่อป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำ ขณะเดียวกันการให้ยาต้านเกล็ดเลือดเร็วเกินไปก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารซ้ำ ซึ่งจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยมากดังกล่าวไปข้างต้น ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่สามารถให้ข้อมูลชัดเจนว่าควรเริ่มยาต้านเกล็ดเลือดได้เมื่อไหร่จึงจะได้ผลดีที่สุด มีข้อตกลงระหว่าง American College of Cardiology Foundation, American College of Gastroenterology และ the American Heart Association เมื่อปี ค.ศ. 2008¹⁰ โดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Sung และคณะ¹¹ ที่ทำเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มที่เป็นโรคหัวใจต้องได้รับยาแอสไพรินแล้วมาโรงพยาบาลด้วยอาการเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน ส่งกล้องตรวจพบแผลเป็บติคที่มีความเสี่ยงสูง โดยกลุ่มแรกได้รับยาแอสไพริน 80 มก.ต่อวันทันทีหลังจากสามารถห้ามเลือดได้ กลุ่มที่สองได้รับยาหลอกเป็นเวลา 8 สัปดาห์ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ใช้รักษาแผลเป็บติคจนหายแล้วจึงให้แอสไพริน 80 มก.ต่อวัน โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับ pantoprazole 80 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำแล้วให้ยา pantoprazole ทางหลอดเลือดดำขนาด 8 มก./ชม.ติดต่อกันเป็นเวลา 3 วันหลังจากนั้นให้ pantoprazole รับประทาน 40 มก.ต่อวันไปจนครบ 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่รับยาแอสไพรินทันทีที่มีอัตราการเกิดเลือดออกจากทางเดินอาหารซ้ำมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 10.3 เทียบกับ ร้อยละ 5.4, hazard ratio 1.9, 95%CI 0.6-6.0) แต่อัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 1.3 เทียบกับร้อยละ 9 ที่ 30 วัน และร้อยละ 1.3 เทียบกับร้อยละ 12.9 ที่ 56 วัน, hazard ratio 0.2, 95%CI 0.06-0.6) โอกาสเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำมักเกิดหลังจากหยุดยาแอสไพรินแล้ว 7-10 วันเนื่องจากเป็นเวลาที่ฤทธิ์ของยาแอสไพรินจะหมดไป จึงสรุปเป็นคำแนะนำว่าควรเริ่มยาต้านเกล็ดเลือดเมื่อห้ามเลือดได้แล้ว 3-7 วัน

3. การให้ PPI มีประโยชน์ในแง่ primary prophylaxis ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนหรือไม่และจะมีโทษจากปฏิกิริยาระหว่างยากับยา clopidogrel หรือไม่

Hong และคณะ² ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ PPI กับยาหลอกในผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนระหว่างได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพริน

ร่วมกับ clopidogrel และ enoxaparin พบว่า PPI ช่วยลดการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนทั้งเลือดออกชนิด overt (ร้อยละ 0.6 เทียบกับร้อยละ 4.8) และ occult (ร้อยละ 2.7 เทียบกับร้อยละ 8.3)

ประเด็นเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา PPI กับ clopidogrel ในปี ค.ศ. 2008 มีรายงานถึงผลข้างเคียงว่ายา PPI จะลดฤทธิ์ของยา clopidogrel เนื่องจาก PPI ยับยั้งการทำงานของ CYP2C19 ซึ่งจำเป็นในการเปลี่ยน clopidogrel ให้เป็นรูปที่ active¹² และจากการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel + PPI มีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยได้ clopidogrel อย่างเดียว¹³ แต่มีการศึกษาล่าสุดคือ Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT) trial ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า¹⁴ ศึกษาถึงผลของ PPI ต่อ clopidogrel โดยทำในผู้ป่วย 3,627 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 1,806 รายได้รับ clopidogrel + แอสไพริน + omeprazole กลุ่มที่สอง 1,821 รายได้รับ clopidogrel + แอสไพริน โดยเปรียบเทียบ cardiovascular event และ gastrointestinal event ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างในด้าน cardiovascular event ในระหว่างสองกลุ่ม แต่พบว่าการใช้ omeprazole มี gastrointestinal events น้อยกว่า (hazard ratio 0.55, 95% CI 0.36-0.85, p = 0.007) ซึ่งถึงแม้การศึกษานี้ถูกยุติลงก่อนจะเสร็จสมบูรณ์เนื่องจากปัญหาด้านการเงินแต่ผลการศึกษาก็ค่อนข้างชัดเจน

จึงสรุปว่า PPI มีประโยชน์ในแง่การให้เป็น primary prophylaxis ป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยกลุ่มเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาโดยยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดสูง

Gao และคณะ¹⁵ ได้ทำการศึกษายืนยันข้อสรุปข้างต้นโดยทำการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับ PPI prophylaxis (omeprazole 40 มก. หนึ่งครั้งต่อวันตลอดระยะเวลา 7 วัน) แล้วให้ omeprazole รับประทาน 20 มก. ต่อวันเป็นเวลา 7 วัน) กับผู้ป่วยกลุ่มเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาหลอกพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา omeprazole มีอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เลือดออกร้อยละ 5.3 เทียบกับร้อยละ 14.6 และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 3.5 เทียบกับร้อยละ 10.6 ตามลำดับ)

สรุป

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนที่เกิดขึ้นภายหลังจากการรักษาภาวะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดด้วยยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและมีอัตราการเสียชีวิตสูง การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนแม้เป็นการรักษาที่ได้ผลดี มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยและการรักษาสูงแต่ก็มีความเสี่ยงจากการทำหัตถการที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงควรดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยแบ่งผู้ป่วยตามโอกาสที่จะมีพยาธิสภาพที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการส่องกล้องและความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นจากการตรวจสอบส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน เพื่อจะได้นำข้อมูลมาประกอบการตัดสินใจและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยได้ดีมากยิ่งขึ้น การเริ่มให้ยาต้านเกล็ดเลือดใหม่หลังการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารควรให้หลังจากสามารถห้ามเลือดได้แล้ว 3-7 วันและควรให้ยา PPI เป็น primary prophylaxis ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด และ/หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Cappell MS. The safety and clinical utility of esophagogastroduodenoscopy for acute gastrointestinal bleeding after myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 1993;88:344-50.
2. Fook-Hong Ng, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:865-71.
3. Nikolsky E, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome : incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1293-302.
4. Rockey DC, Gastrointestinal bleeding. In : Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease : pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2006:

255-316.

5. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, et al. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
6. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-58.
7. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 1992;304:143-47.
8. Cappell MS, Iacovone FM Jr. Safety and efficacy of esophagogastroduodenoscopy after myocardial infarction. *Am J Med* 1999;106:29-35.
9. Lin S, Konstance R, Jollis J, et al. The utility of upper endoscopy in patients with concomitant upper gastrointestinal bleeding and acute myocardial infarction. *Dig Dis Sci* 2006;51:2377-83.
10. Bhatt et al: ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAIDs use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-907.
11. Sung J, Lau J, Ching J, et al. Continuation of low-dose aspirin in peptic ulcer bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
12. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
13. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome *JAMA*. 2009;301:937-44.
14. Bhatt D, Cryer B, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
15. Gao QP, Sun Y, Sun YX et al. Early use of omeprazole benefits patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:282-7.