

ย่อวารสาร

Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis.

Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011 Mar; 140(3): 791-8

Clopidogrel เป็นยาต้านเกร็ดเลือดที่ใช้ป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ที่มีประสิทธิภาพและใช้อย่างแพร่หลาย ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยที่ใช้ clopidogrel จะมีอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารน้อยกว่า aspirin แต่ยังมีผู้ป่วยที่มีประวัติแผลในทางเดินอาหารร้อยละ 12 เกิดภาวะเลือดออกขณะใช้ clopidogrel ในระยะเวลา 1 ปี นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกจากแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ใช้ clopidogrel อย่างเดียวมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกซ้ำสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ร่วมกับยายับยั้งบีมโปรตอน กลไกการเกิดภาวะเลือดออกจากแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการใช้ clopidogrel ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากยายับยั้งการหลั่ง platelet-derived growth factor ส่งผลให้แผลหายช้า

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเปิด (open label) ตามแผน (prospective) เชิงสุ่ม (randomized study) ในไต้หวัน จุดประสงค์หลักของการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ esomeprazole ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นในระยะเวลา 6 เดือน และปฏิกริยาระหว่างกันระหว่างยาทั้งสองชนิด ในผู้ป่วยที่เคยมีแผลในทางเดินอาหารส่วนต้น และจำเป็นต้องได้รับ clopidogrel ขนาด 37.5 หรือ 75 มก. ในระยะยาว โดยผู้ป่วยต้องให้ยามาแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนเข้า

การศึกษาและต้องไม่มีแผลในทางเดินอาหารส่วนต้น ซึ่งวินิจฉัยจากการส่องกล้องกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ NSAIDs, steroid, anticoagulant ในระยะยาว ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดทางเดินอาหารส่วนต้นนอกเหนือจากการเย็บซ่อมรอยรั่ว ผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่ได้รับคัดเลือกให้เข้าร่วมการศึกษา เฉพาะผู้ป่วยที่ให้คำยินยอมในการศึกษาพันธุกรรม จะได้รับการตรวจรูปแบบพันธุกรรม (genotype) ของ *CYP2C19*

ผู้ศึกษาทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ในกลุ่มแรก ผู้ป่วยได้รับ clopidogrel วันละ 1 ครั้งก่อนนอน ร่วมกับ esomeprazole 20 มก. วันละ 1 ครั้งก่อนอาหารเช้า ในกลุ่มที่สอง ผู้ป่วยได้รับ clopidogrel ก่อนนอนอย่างเดียว ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ซึ่งวินิจฉัยจากผล rapid urease test หรือพยาธิวิทยาจากการส่องกล้องกระเพาะอาหารเมื่อแรกเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยา triple therapy 7 วัน แล้วตรวจติดตามด้วย urea breath test 4 สัปดาห์หลังรักษาครบ ถ้ายังมีการติดเชื้ออยู่จะให้การรักษาด้วย quadruple therapy นาน 10 วัน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามอาการเดือนละหนึ่งครั้ง เว้นแต่จะมีอาการปวดท้องเลือดออกจากทางเดินอาหาร อาการทางระบบหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจนอกเหนือจากที่ระบุไว้ เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาศึกษา 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารร่วมกับตัดชิ้นเนื้อ หากผู้ป่วยมีอาการปวดท้องรุนแรง หรือเลือดออกจากทางเดินอาหาร จะได้รับการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารเพิ่มเติมก่อนถึงกำหนด จากการคำนวณขนาดประชากรโดยคาดการณ์ว่าการให้ esomeprazole สามารถลดโอกาสเกิดแผลซ้ำจากร้อยละ 20 เหลือร้อยละ 5 โดยกำหนดความผิดพลาดชนิดที่หนึ่งเท่ากับ 0.05 และความผิดพลาดชนิดที่สองเท่ากับ 0.2 ได้ขนาดประชากรที่ต้องศึกษากลุ่มละ 76 ราย ผู้ศึกษาทำการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ของ clopidogrel จะเชิญผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาข้างต้น

จำนวน 42 ราย เพื่อหาความแตกต่างของ percentage of platelet aggregation (PPA) ร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่ใช้ยาสองชนิด เปรียบเทียบกับค่า PPA ของผู้ป่วยที่ใช้ clopidogrel อย่างเดียว (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับร้อยละ 33 ± 20) โดยมีความผิดพลาดชนิดที่หนึ่ง และสองเป็น 0.05 และ 0.1 ตามลำดับ

ในระยะเวลาศึกษา 2 ปี ผู้ศึกษาทำการคัดกรองผู้ป่วยที่มีประวัติมีแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นในขณะที่ใช้ยา clopidogrel จำนวน 253 ราย โดยคัดผู้ป่วยออก 88 ราย เหลือผู้ป่วยจำนวน 165 ราย ได้รับการสุ่มเลือกการรักษาเป็นกลุ่มที่ได้ยาสองชนิด 83 ราย และกลุ่มที่ได้ยา clopidogrel อย่างเดียว 82 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ย เพศ ชนิดของโรคหลอดเลือดหัวใจ สถานะการติดเชื้อ *H. pylori* ขนาดยา clopidogrel และ รูปแบบพันธุกรรมของ *CYP2C19* ไม่แตกต่างกัน มีผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาได้ครบร้อยละ 2.4 และ 2.4 ผู้ป่วยไม่สามารถทนยาที่ใช้ศึกษาได้ร้อยละ 2.4 และ 3.7 และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการส่องกล้องกระเพาะอาหารเมื่อสิ้นสุดการศึกษาร้อยละ 19.3 และ 18.3 ในกลุ่มแรก และกลุ่มที่สองตามลำดับ ในการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ศึกษาอนุমানให้ผลการส่องกล้องเป็นปกติในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจส่องกล้องติดตามเมื่อสิ้นสุดการรักษา จากการศึกษาร้อยละ 22.9 และ 28.0 รายงานอาการปวดช่องท้องส่วนบน ผู้ป่วยเกิดแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นซ้ำร้อยละ 1.2 และ 11 อัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 0 และ 1.2 ในกลุ่มแรก และกลุ่มที่สองตามลำดับ ซึ่งอัตราการเกิดแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นซ้ำของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีผู้ป่วย 4 รายในกลุ่มแรก และ 8 รายในกลุ่มที่สองติดเชื้อ *H. pylori* โดยสามารถกำจัดเชื้อได้ในผู้ป่วยทุกรายของกลุ่มแรก และ 7 ราย ในผู้ป่วยกลุ่มที่สอง โดยไม่พบการเป็นแผลซ้ำหรือเลือดออกจากทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดร้อยละ 4.8 และ 3.7 ในผู้ป่วยกลุ่มแรก และกลุ่มที่สองตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีผู้ป่วย 125 จากผู้ป่วยทั้งหมด ยินยอมให้ศึกษารูปแบบพันธุกรรมของ *CYP2C19*

(61 รายจากกลุ่มแรก และ 64 รายจากกลุ่มที่สอง) โดยผู้ป่วยมีลักษณะ homogeneous extensive metabolizer (HomEM), heterogeneous extensive metabolizer (HetEM) และ poor metabolizer (PM) จำนวน 59, 52 และ 14 ราย ตามลำดับ อุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันเป็นร้อยละ 0, 5.7 และ 14.3 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติพบว่ากลุ่ม HomEM มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ใช่ HomEM (HetEM + PM) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วย 42 รายที่ได้รับการศึกษา PPA ไม่พบความแตกต่างระหว่างค่า PPA ในวันที่ 1 และ 28 ของการศึกษา ในแต่ละกลุ่ม ไม่พบความแตกต่างของค่า PPA เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทั้งในวันที่ 1 และ 28 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มย่อยตามรูปแบบพันธุกรรมของ *CYP2C19*

การศึกษานี้สามารถพิสูจน์สมมติฐานว่า esomeprazole สามารถลดอัตราการเกิดแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นซ้ำ ในผู้ป่วยที่เคยมีแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นและจำเป็นต้องใช้ clopidogrel ในระยะยาว โดยลดอัตราการเกิดแผลจากร้อยละ 11 เหลือ 1.2 ที่ระยะเวลา 6 เดือน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรกมีผู้ป่วยร้อยละ 17 ปฏิเสธการส่องกล้องกระเพาะอาหารซ้ำเมื่อสิ้นสุดการรักษาเนื่องจากไม่มีอาการ โดยผู้ศึกษานับผู้ป่วยเหล่านี้เป็นกลุ่มที่ไม่เกิดแผลซ้ำ อาจส่งผลให้อุบัติการณ์การเกิดแผลซ้ำน้อยกว่าความเป็นจริง ประการที่สอง การศึกษานี้ไม่อาจนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะหลอดเลือดแข็ง เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านั้นมักจะได้ยาต้านเกร็ดเลือดสองชนิดร่วมกัน ประการที่สาม แม้ว่าการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าค่า PPA ในผู้ป่วยที่ได้ esomeprazole ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้ clopidogrel เพียงอย่างเดียว และการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน สัมพันธ์กับรูปแบบพันธุกรรมของ *CYP2C19* อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่สามารถพิสูจน์สมมติฐานว่าการใช้ esomeprazole ร่วมกับ clopidogrel มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันหรือไม่ เนื่องจากขนาดประชากรน้อยเกินกว่าจะพิสูจน์สมมติฐานนั้นได้

A prospective evaluation of iron deficiency anemia in the GI endoscopy setting: role of standard endoscopy, videocapsule endoscopy, and CT-enteroclysis.

Milano A, Balatsinou C, Filippone A, Caldarella MP, Laterza F, Lapenna D, Pierdomenico SD, Pace F, Cuccurullo F, Neri M. A prospective evaluation of iron deficiency anemia in the GI endoscopy setting: role of standard endoscopy, videocapsule endoscopy, and CT-enteroclysis. *Gastrointest Endosc* 2011 May; 73(5): 1002-8

ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กมักเกิดจากโรคทางนรีเวชในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ หรือโรกระบบทางเดินอาหารในผู้ชาย และผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งสาเหตุของโรคทางระบบทางเดินอาหารเกิดได้จากทั้งความผิดปกติในการดูดซึมธาตุเหล็ก หรือการสูญเสียเลือดเรื้อรัง การวินิจฉัยจุดเลือดออกในทางเดินอาหารยังมีข้อจำกัด พบว่าการตรวจด้วยการส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่สามารถวินิจฉัยสาเหตุได้เพียงร้อยละ 60 เนื่องจากการตรวจทั้งสองชนิดไม่สามารถทำการตรวจบริเวณลำไส้เล็กได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้การตรวจลำไส้เล็กด้วยวิธีการทางรังสีวิทยา หรือการทำ push enteroscopy มีความสามารถในการวินิจฉัยโรคไม่มากนัก ในปัจจุบันมีการตรวจลำไส้เล็กด้วย videocapsule endoscopy (VCE) และการตรวจด้วย CT enteroclysis (CTE) ที่เป็นการตรวจที่ไม่ยุ่งยาก และมีประสิทธิภาพดีในการวินิจฉัยโรคบริเวณลำไส้เล็ก อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงการตรวจวินิจฉัยสาเหตุของภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กอย่างเป็นระบบเปรียบเทียบระหว่าง VCE และ CTE ในผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุจากการส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเปิดไปข้างหน้า ในโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์ในประเทศอิตาลี

จุดประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการสืบค้นอย่างเป็นระบบในการหาสาเหตุภาวะซีดจาก การขาดธาตุเหล็ก และเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการวินิจฉัยระหว่าง VCE และ CTE โดยทำการคัดผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ในผู้หญิง หรือ 13 กรัม/ดล. ในผู้ชาย ร่วมกับ MCV < 80 ฟล. ระดับ serum iron < 37 ไมโครกรัม/ดล. ระดับ ferritin < 30 ไมโครกรัม/ล. เกณฑ์คัดออกได้แก่ผู้ป่วยที่มีสาเหตุเลือดออกนอกทางเดินอาหาร ตั้งครรภ์ ประวัติผ่าตัดในช่องท้อง มีอาการแสดงของเลือด ออกจากระบบทางเดินอาหาร (obscure-overt bleeding) ไตวายเรื้อรัง ไข้ยา NSIADs เรื้อรัง และ ผู้ป่วยที่ใช้ cardiac pacemaker อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ใช้ aspirin ขนาด 75-150 มก. สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือด ส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ร่วมกับส่องกล้องลำไส้ใหญ่จนถึง ileum ตอนปลาย หากไม่พบสาเหตุของภาวะเลือดออกผู้ป่วยจะได้รับการตรวจด้วยการทำ small bowel follow-through ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะลำไส้ตีบขนาดน้อยกว่า 1 ซม. จะได้รับการตรวจด้วย CTE และ VCE โดยแพทย์ผู้ตรวจแต่ละวิธีไม่ทราบผลการตรวจด้วยวิธีอื่น และทำการตรวจทั้งหมดภายใน 2 สัปดาห์ ในการตรวจด้วย VCE รอยโรคที่พิจารณาเป็นสาเหตุได้แก่ รอยถลอกหรือแผล arteriovenous malformation (AVM) ที่มีมากกว่า 10 รอยโรคขึ้นไป ดั้งเนื้อที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ขึ้นไป ก้อนเนื้องอก และ พบเลือดสดในลำไส้

ในระยะเวลาที่ศึกษา มีผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก 189 ราย ซึ่งสามารถวินิจฉัยสาเหตุได้ด้วยการส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่ 144 ราย (ร้อยละ 76) มีผู้ป่วย 45 ราย (เพศชาย 26 ราย เพศหญิง 19 ราย อายุเฉลี่ย 55 ปี) ที่ไม่พบสาเหตุ และเข้าร่วมในการศึกษา โดยทั้งหมดไม่พบลำไส้ตีบจากการทำ small bowel follow-through ในกลุ่ม CTE ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นจากการตรวจ และสามารถวินิจฉัยสาเหตุได้ร้อยละ 22 ของผู้ป่วย ได้แก่ ก้อนเนื้องอก 4 ราย Crohn's disease 4 ราย และดั่งเนื้อ 2 ราย ในกลุ่ม VCE สามารถวินิจฉัย

สาเหตุุ้ได้ร้อยละ 80 แตกต่างจาก CTE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) สาเหตุที่พบได้แก่ AVM 13 ราย Crohn's disease 4 ราย ตังเนื้อ 2 ราย ก้อนเนื้ออก 4 ราย เลือดสดในลำไส้ 4 ราย โรค celiac 4 ราย และรอยถลอกในลำไส้ส่วน jejunum 2 ราย ในกลุ่ม VCE มีภาวะแทรกซ้อนได้แก่ capsule ค้างในร่างกาย 2 ราย สาเหตุจากลำไส้ตีบ 1 ราย และ มะเร็งลำไส้เล็ก 1 ราย นอกจากนี้มีผู้ป่วยอีก 2 รายที่แบดเตอร์ หมดก่อนที่จะตรวจลำไส้เล็กได้ครบ เมื่อเปรียบเทียบความถี่ผู้ป่วย 2 รายที่การตรวจทั้งสองชนิดให้ การวินิจฉัยที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยรายแรก AVM ที่ jejunum ร่วมกับเลือดสดที่ ileum ตอนปลายจาก VCE แต่จาก CTE พบ stromal tumor ซึ่งยืนยันการวินิจฉัยเนื้องอกด้วยผลทางพยาธิวิทยา การที่ VCE ไม่สามารถวินิจฉัยเนื้องอกในรายนี้อาจเป็นจากการเตรียมลำไส้ที่ไม่ดี รายที่สองตรวจพบ metastatic melanoma จาก VCE โดยที่ CTE ไม่เห็นรอยโรค เมื่อรวมการตรวจทั้งสองชนิดพบว่าสามารถวินิจฉัยสาเหตุของภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กได้ร้อยละ 85.7 ผู้ป่วย Crohn's disease 7 รายได้รับการรักษาจำเพาะและมีระดับฮีโมโกลบินกลับสู่ภาวะปกติ และสามารถรักษาระดับปกติได้ตลอดระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย 2 ปี ผู้ป่วย 6 รายได้รับการติดตาม VCE ภายใน 9 เดือนหลังรักษาพบว่าโรค Crohn's disease สงบลง ผู้ป่วย 1 รายที่มีแผลที่ ileum ส่วนปลายได้รับการติดตามด้วยการส่องกล้อง พบว่าแผลดีขึ้น ผู้ป่วย AVM 13 ราย ได้รับการรักษาด้วย argonplasma

coagulation (APC) 8 ราย ปฏิเสธการรักษาด้วย APC ให้การรักษาด้วยการให้ธาตุเหล็กทดแทน 3 ราย และไม่มาตรวจติดตาม 2 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 7 ราย (จาก 8 ราย) มีค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินเพิ่มจาก 6.7 กรัม/ดล. เป็นมากกว่า 11 กรัม/ดล. ในระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย 2 ปี ผู้ป่วยที่พบเนื้องอกทุกรายได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด และผู้ป่วยที่พบตังเนื้อทุกรายได้รับการรักษาด้วยการตัดตังเนื้อออกผ่านการส่องกล้อง

การตรวจด้วย VCE และ CTE เพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กจากการตรวจด้วยการส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 20 ทำให้อัตรา การวินิจฉัยสาเหตุโดยรวมสูงถึงร้อยละ 95.7 โดยที่ VCE สามารถวินิจฉัยรอยโรคของชั้นเยื่อสูงกว่ CTE เช่น AVM (ร้อยละ 100 และ 0 ตามลำดับ) และ Crohn's disease (ร้อยละ 88 และ 50 ตามลำดับ) แต่อัตราการวินิจฉัยเนื้องอกไม่แตกต่างกัน การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า VCE สามารถวินิจฉัยรอยโรคที่ แบนราบได้ดีกว่า CTE และเป็น การตรวจที่ควรเลือกใช้ หลังจากไม่สามารถวินิจฉัยจากการส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่ ทั้งนี้ผู้ป่วยจะต้องได้รับการเตรียมลำไส้ที่ดีเพื่อเพิ่มโอกาสการมองเห็นรอยโรค อย่างไรก็ตาม CTE อาจมีประโยชน์ในด้านการวินิจฉัยรอยโรคที่ผนังลำไส้ ซึ่งอาจวินิจฉัยพลาดจาก VCE ได้

พรเทพ อังศุวัชรการ