

ย่อวารสาร

Comparison between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in asian individuals with cancer-associated venous thromboembolism

JAMA Netw Open. 2021;4(2):e2036304. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36304

ผู้ป่วย มะเร็ง จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำสูงกว่าประชากรทั่วไป 4 ถึง 7 เท่า แต่เดิมการรักษาที่เป็นมาตรฐานคือการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิดฉีด คือ low molecular weight heparin เนื่องจากพบว่าสามารถลดอัตรา กลับเป็นซ้ำได้ดีกว่า warfarin ในขณะที่ภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการใช้ยาฉีดในระยะยาวมักก่อให้เกิดความไม่สะดวก ในปัจจุบันจึงมีการนำยาในกลุ่ม Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) หรือ Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น เนื่องจากพบว่าประสิทธิภาพของยาไม่แตกต่างจาก low molecular weight heparin แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ใช่ประชากรในทวีปเอเชีย จึงอาจทำให้ผลการรักษาและอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนแตกต่างออกไป

รูปแบบการศึกษาและกลุ่มประชากร (Study design and population)

เป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลในประเทศไต้หวัน ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยจากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและโรงเรียนแพทย์ จำนวนผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ของประเทศ โดยประชากรที่ศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำที่ขา (deep vein thrombosis) หรือลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary embolism) เป็นครั้งแรก โดยที่ได้รับการยืนยันด้วยภาพถ่ายรังสี ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NOACs (apixaban, rivaroxaban, edoxaban หรือ dabigatran) หรือ enoxaparin ทำการเก็บข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ (การกลับเป็นซ้ำ) และความปลอดภัย (การเกิดเลือดออกรุนแรง) โดยผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome) จะเป็นผลรวมระหว่างประสิทธิภาพและความปลอดภัย (composite outcome) ระยะเวลาในการติดตามนับตั้งแต่วันแรก ที่ผู้ป่วยได้รับยาจนถึง เวลาที่กลับเป็นซ้ำ มีเลือดออกรุนแรง เสียชีวิต หรือสิ้นสุดการศึกษา โดยติดตามเป็นเวลอย่างน้อย 1 ปี

ผลการวิจัย (Results)

ประชากรที่ทำการศึกษารวมทั้งสิ้น 1,109 คน อายุเฉลี่ย 66 ปี เป็นเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของไตปกติ ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า $100 \times 10^9 /L$ และระดับของฮีโมโกลบินมากกว่า 8 g/dL โรคประจำตัวที่พบเรียงตามลำดับได้แก่ มะเร็งปอดร้อยละ 18.9 มะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 13.6 มะเร็งของระบบทางเดินปัสสาวะร้อยละ 6.8 มะเร็งของอวัยวะสตรีร้อยละ 6.5 มะเร็งตับอ่อนร้อยละ 4.1 และมะเร็งกระเพาะอาหารร้อยละ 4.1 โดยผู้ป่วยร้อยละ 48.3 เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย สำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตันนั้น พบการอุดตันของหลอดเลือดดำที่ขาร้อยละ 55 และหลอดเลือดแดงปอดร้อยละ 41.6 ยาในกลุ่ม NOACs ที่ใช้มากที่สุดคือ rivaroxaban ร้อยละ 70.7 รองลงมาคือ apixaban ร้อยละ 9.6

จากการศึกษา เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม NOACs และ enoxaparin พบว่ายาในกลุ่ม NOACs มีแนวโน้มที่ จะลดการกลับเป็นซ้ำของลิ่มเลือดและอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกรุนแรงได้ดีกว่า enoxaparin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ายาในกลุ่ม NOACs มีเลือดออกรุนแรงจากทางเดินอาหาร และมีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่ายา enoxaparin แสดงดังตาราง

จากการวิเคราะห์กลุ่มประชากรย่อย (subgroup analysis) พบว่าให้ผลไปในแนวทางเดียวกับผลการวิเคราะห์โดยรวม ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า $50 \times 10^9 /L$ หรือมีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 g/dL การใช้ยา NOACs จะมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำและมีภาวะเลือดออกสูงกว่า enoxaparin

จากผลการศึกษาจึงสรุปได้ว่ายาในกลุ่ม NOACs มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งชาวเอเชียได้เท่ากับการใช้ยา enoxaparin และมีภาวะเลือดออกรุนแรงไม่ต่างกัน แต่มีภาวะเลือดออกรุนแรงในระบบทางเดินอาหารที่น้อยกว่า

Outcome	No. (%)		Weighted		Competing risk	
	NOAC (n = 529)	LMWH (n = 580)	HR (95%CI)	p-value	SHR (95%CI)	p-value
Recurrent VTE or major bleeding	75 (14.1)	101 (17.4)	0.77 (0.56-1.07)	.11	0.79 (0.59-1.07)	.12
Recurrent VTE	38 (7.2)	60 (10.3)	0.68 (0.45-1.01)	.05	0.68 (0.45-1.01)	.05
Recurrent DVT	22 (4.2)	27 (4.7)	0.88 (0.50-1.55)	.40	0.88 (0.50-1.55)	.66
Recurrent PE	16 (3.0)	33 (5.7)	0.52 (0.29-0.95)	.05	0.52 (0.29-0.95)	.03
Major bleeding (overall)	39 (7.4)	55 (9.5)	0.69 (0.46-1.04)	.32	0.77 (0.51-1.16)	.21
Major GI bleeding	10 (1.9)	41 (7.1)	0.23 (0.12-0.47)	<.001	0.26 (0.13-0.52)	<.001
Non-GI bleeding	29 (5.5)	18 (3.1)	1.61 (0.90-2.90)	.05	1.79 (1.00-3.23)	.05
All-cause mortality	82 (15.5)	186 (32.1)	0.43 (0.33-0.55)	<.001	NA	NA

หมายเหตุ: SHR, subdistribution hazard ratio

วิจารณ์

ยาในกลุ่ม NOACs เป็นทางเลือกที่เหมาะสมในการใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง เนื่องจากการบริหารยาโดยการรับประทานและไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยาในเลือดในผู้ป่วยทุกราย จึงทำให้มีความสะดวก อันจะส่งผลทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยในทวีปเอเชีย ซึ่งมีความใกล้เคียงกับผู้ป่วยในประเทศไทย โดยใช้จำนวนตัวอย่างจำนวน 1,109 ราย ซึ่งมีลักษณะที่เหมือนกับผู้ป่วยมะเร็งในเวชปฏิบัติจริง เช่น มีภาวะซีด เกล็ดเลือดต่ำ (ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้านี้ไม่นับรวมผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 หรือ 10 g/dL) และมีการใช้สถิติที่เหมาะสมในการตัดปัจจัยรบกวน อีกทั้งยังมีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยที่ยาวนานเพียงพอในการประเมินการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน นอกจากนี้ยาในกลุ่มควบคุมได้แก่ยา enoxaparin เป็น low molecular weight heparin ชนิดเดียวกับที่มีใช้ในประเทศไทย จึงทำให้สามารถนำผลการศึกษามาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยในประเทศไทยได้

การศึกษานี้มีรูปแบบการวิจัยเชิงพรรณนา จึงอาจทำให้ความน่าเชื่อถือของผลที่ได้ลดลง เนื่องจากคุณลักษณะและการรักษาประคับประคองอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับอาจไม่เหมือนกัน สำหรับผลการศึกษาที่พบว่ายาในกลุ่ม NOACs มีภาวะเลือดออกจากทาง

เดินอาหารที่ต่ำกว่า อาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีสัดส่วนของโรคมะเร็งในระบบทางเดินอาหารที่ต่ำกว่า ส่วนอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่า อาจเกิดจากการพบผู้ป่วยโรคมะเร็งในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่น้อยกว่าด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าให้ผลการรักษาที่นี้ขัดแย้งกับการศึกษาชนิดควบคุมแบบสุ่ม (randomized controlled trial) ซึ่งพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม NOACs มีอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกจากทางเดินอาหารที่สูงกว่ายา dalteparin ความแตกต่างดังกล่าวอาจมาจากกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันในเรื่องเชื้อชาติและลักษณะอื่นๆ ของประชากร การศึกษาในอนาคตในรูปแบบการควบคุมแบบสุ่มจะทำให้มีผลการรักษาที่น่าเชื่อถือมากกว่า สำหรับการประยุกต์ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยนั้น หากต้องการใช้ยา NOACs ควรจะต้องเลือกใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่เป็นปกติ มีระดับฮีโมโกลบินเกิน 8 g/dL มีระดับเกล็ดเลือดที่สูงกว่า $50 \times 10^9 /L$ และควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหารเนื่องจากผลการศึกษายังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

นพ. รัฐพันธ์์ ละมูล