วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 39 ฉบับที่ 3
กรกฎาคม-กันยายน 2562

แบบแผนการใช้ยาเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่มีภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด

วรรณวัฒน์ สินเจริญ **ณัฏฐดา อารีเปี่ยม**

บทคัดย่อ ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism: VTE) มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี VTE 2-6 เท่า เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin: LMWH) เป็นยาที่เป็นตัวเลือกแรกสำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะนี้ LMWH ที่มีการสั่งใช้มากที่สุดได้แก่ enoxaparin ซึ่ง NCCN และ ASCO แนะนำให้ใช้ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมวันละ 2 ครั้ง หรือ 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมวันละ 1 ครั้ง และปรับขนาดยาตามการทำงานของไต อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติพบว่ามีความหลากหลายในแบบแผนการใช้ยาเนื่องจากสาเหตุต่าง ๆ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแบบแผนการใช้ยา LMWH ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE และได้รับยา LMWH ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2562 ผลการศึกษาพบว่า รวบรวมผู้ป่วยได้ 140 ราย ส่วนใหญ่ร้อยละ 59 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 60$\pm$15 ปี โรคมะเร็งที่พบมากที่สุดคือมะเร็งปอดพบร้อยละ 33.6 ส่วนใหญ่ร้อยละ 85.7 โรคอยู่ในระยะลุกลาม ภาวะ VTE ที่พบส่วนใหญ่เป็นภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำที่ขา (deep vein thrombosis: DVT) พบร้อยละ 51 ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาอินอกซาพาริน เมื่อเปรียบเทียบกับมาตรฐานคำแนะนำการให้ยาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 ได้ยาในขนาดมาตรฐาน ขณะที่ร้อยละ 45 ได้รับยาขนาดต่ำกว่ามาตรฐานและร้อยละ 5 ได้รับยาขนาดสูงกว่ามาตรฐาน เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 3 เดือนขึ้นไปพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 72.9 และ 71.4 มีการบันทึกการตอบสนองต่อการรักษาโดยระบุอาการทางคลินิกและได้รับการติดตามด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 11.4 มีเลือดออก ผู้ป่วยที่ได้รับยา LMWH ขนาดสูงกว่ามาตรฐานเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดมาตรฐาน หรือต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 57, 8.6 และ 9.5 ตามลำดับ, P=0.000) โดยสรุปการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE ร่วมด้วยส่วนใหญ่ได้รับยา LMWH ขนาดมาตรฐาน และได้รับการติดตามผลการรักษาด้วยการประเมินอาการทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดในสัดส่วนใกล้เคียงกัน และการได้รับยาขนาดสูงกว่ามาตรฐานมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออก *(วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:103-110)*

คำสำคัญ: ผู้ป่วยมะเร็ง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

Patterns of Low Molecular Weight Heparin Dosage Regimen in Thai Cancer Patients with Venous Thromboembolism

by **Wannawat Sincharoen, Nutthada Areepium**

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330

Abstract **Cancer patients with venous thromboembolism (VTE) have a 2-6 times higher mortality rate than those without VTE. Low molecular weight heparin (LMWH) is the drug of choice for the treatment of VTE in cancer patients. Enoxaparin is the LMWH most often prescribed for VTE in Thai cancer patients. NCCN and ASCO recommend enoxaparin at a dose of 1 mg/kg subcutaneously twice daily or 1.5 mg/kg once a day, with dose adjustment according to renal function. However, in clinical practice, there are many patterns of use for enoxaparin for VTE in Thai cancer patients. This study aimed to explore the patterns of use for LMWH for VTE treatment among patients with cancer. We conducted a retrospective chart review of cancer patients with VTE who had received LMWH at King Chulalongkorn Memorial hospital between January 2014 and February 2019; the relevant data of 140 cancer patients were collected and reviewed . Most of the patients were female (59%) and the average age was 60 $\pm$ 15 years. The most common cancer was lung cancer (33.6%) and most of the patients were in the advanced stage (85.7%). Deep vein thrombosis (DVT) was most common type of VTE found (51%). All patients were prescribed enoxaparin with optimal dose (50%). However, 45% of the cancer patients received enoxaparin at a subtherapeutic dose and 5% received enoxaparin in a supratherapeutic dose. At 3 months' follow-up, 72.9% and 71.4% of cancer patients had undergone efficacy evaluation by clinical assessment or venous radio-imaging, respectively. Adverse effects (bleeding) were found among 11%. Cancer patients who received supratherapeutic doses had significantly more bleeding (57%) than the optimal dose (8.6%) or subtherapeutic dose (9.5%) (*P*=0.000). In conclusion, most of the cancer patients with VTE received LMWH at the optimal dose and underwent clinical-symptom assessment and venous radio-imaging. Supratherapeutic doses of enoxaparin were associated with increased bleeding.** *(Thai Cancer J 2019;39:103-110)*

Keywords: cancers, venous thromboembolism, low molecular weight heparin

บทนำ

โรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism: VTE)[1,2] ความชุกของการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคมะเร็งประมาณ 7 เท่า[3] นอกจากนั้นยังพบว่า VTE มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งมากขึ้น[4,5] โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มี VTE มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่มีภาวะนี้ 2-6 เท่า[2,5] ในประเทศไทยพบความชุกของภาวะหลอดเลือดแดงในปอดอุดตันจากลิ่มเลือด (pulmonary embolism: PE) ร้อยละ 2.4[6] และพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำลึกที่ส่วนล่างของลำตัวอุดตัน เช่น ขา (deep vein thrombosis: DVT) มีโรคมะเร็งร่วมด้วยถึงร้อยละ 39[7] ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ อายุ โรคร่วม ภาวะอ้วน การทำงานของไต นอกจากปัจจัยจากลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแล้ว ตัวโรคมะเร็ง ได้แก่ ตำแหน่ง และการลุกลามของโรค[10] รวมถึงการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น การผ่าตัด ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับยังสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็งด้วยเช่นกัน[11,12]

ในปัจจุบันยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรก

ในการรักษา DVT ระยะเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งคือ low molecular weight heparin (LMWH) โดยให้ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง หรือ 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง โดยปรับขนาดยาตามการทำงานของไต[8,13] LMWH มีประสิทธิภาพลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดได้มากกว่ายา warfarin โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา LMWH เกิดเลือดออกประมาณร้อยละ 20[9] แม้ว่าจะมีการกำหนดมาตรฐานของขนาดยาดังกล่าวข้างต้น แต่ในทางปฏิบัติพบว่าแบบแผนการใช้ยา LMWH มีความหลากหลาย การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแบบแผนของการรักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง รวมถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะภาวะเลือดออกในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้รับยา LMWH

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาชนิดย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น VTE และได้รับยา LMWH ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2557 ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 จำนวนทั้งหมด 140 ราย การวิจัยครั้งนี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้ดำเนินการจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB.No.071/62) และผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (จพ.ล. 2066/2562)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรคมะเร็งในหน่วยงานเคมีบำบัดผู้ป่วยนอก อาคารว่องวานิช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ดังนี้คือ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคร่วม คะแนนสมรรถภาพของร่างกาย (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ชนิด ระยะและการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง ข้อมูลด้านการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ วิธีการรักษาโรคมะเร็งและสูตรยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัด ข้อมูลด้านโรคและการรักษา VTE ได้แก่ ชนิดของโรค VTE และขนาดการใช้ยา LMWH และข้อมูลด้านผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษา VTE ได้แก่ การประเมินอาการแสดงทางคลินิก ผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด และการเกิดเลือดออก

เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วนเพียงพอต่อการวิเคราะห์ข้อมูลหรือผู้ป่วยที่ไม่มาตามนัดระหว่างการรักษาจะถูกคัดออกจากการศึกษา การจำแนกว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดมาตรฐาน ต่ำกว่ามาตรฐาน หรือสูงกว่ามาตรฐานพิจารณาจากขนาดยาต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยร่วมกับหน้าที่การทำงานของไตของผู้ป่วย ณ เวลาที่สั่งใช้ยา ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มหรือลดขนาดยาจะใช้ขนาดยาที่ได้รับก่อนหน้าการประเมินผลการรักษาด้วยอาการทางคลินิกหรือภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานลักษณะของกลุ่มประชากรแสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบของความถี่ ร้อยละ ข้อมูลแบบต่อเนื่อง เช่น อายุ ดัชนีมวลกาย แสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบของค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและผลลัพธ์ทางคลินิก เช่น ขนาดการใช้ยา LMWH กับการเกิดเลือดออก ทดสอบด้วย Chi-square หรือ Fisher's exact test การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok, Thailand)

ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าศึกษาทั้งหมด 140 ราย เป็นเพศหญิง 83 ราย (ร้อยละ 59.3) และเพศชาย 57 ราย (ร้อยละ 40.7) อายุเฉลี่ย 60$\pm$15 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.4$\pm$3.7 กิโลกรัม/ตารางเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคะแนน ECOG เท่ากับ 1 จำนวน 117 ราย (ร้อยละ 83.6) และมีโรคร่วมคือโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุด 62 ราย (ร้อยละ 44.3) ส่วนมากเป็นมะเร็งปอด 47 ราย (ร้อยละ 33.6) รองลงมาคือมะเร็งลำไส้ใหญ่ 19 ราย (ร้อยละ 13.6) ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 4 หรือระยะแพร่กระจาย 120 ราย (ร้อยละ 85.7) และอวัยวะที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปมากที่สุด คือ ปอด และตับจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 31.4) เท่ากัน (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัดร้อยละ 99.4 รองลงมาคือการผ่าตัดร้อยละ 64.3 และรังสีรักษาร้อยละ 39.3 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำนวน 140 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	83 (59.3)
ชาย	57 (40.7)
คะแนน ECOG	
0	12 (8.6)
1	117 (83.6)
2	9 (6.4)
3	1 (0.7)
4	1 (0.7)
ชนิดของโรคร่วม	
ความดันโลหิตสูง	62 (44.3)
ไขมันในเลือดสูง	43 (30.7)
เบาหวาน	21 (15.0)
โลหิตจาง	7 (5.0)
อื่นๆ	33 (24)
ตำแหน่งโรคมะเร็ง	
ปอด	47 (33.6)
ลำไส้ใหญ่	19 (13.6)
ท่อทางเดินน้ำดี	15 (10.7)
เต้านม	13 (9.3)
ตับอ่อน	8 (5.7)
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	8 (5.7)
อื่นๆ	30 (21.4)
ระยะโรคมะเร็ง	
2	9 (6.4)
3	11 (7.9)
4	120 (85.7)
การแพร่กระจายของมะเร็ง	
แพร่กระจาย	120 (85.7)
ไม่แพร่กระจาย	20 (14.3)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำนวน 140 ราย (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานของ	จำนวน (ร้อยละ)
อวัยวะที่เซลล์มะเร็งลุกลาม	
ปอด	44 (31.4)
ตับ	44 (31.4)
ต่อมน้ำเหลือง	34 (24.3)
เยื่อหุ้มปอด	30 (21.4)
กระดูก	27 (19.3)
ช่องท้อง	15 (10.7)
สมอง	13 (9.3)
อื่นๆ	22 (15.7)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

หรือฮอร์โมนพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 139 รายได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และร้อยละ 22.3 ได้รับยา Carboplatin ร่วมกับ Gemcitabine ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

จากตารางที่ 3 VTE ที่พบในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็น DVT พบร้อยละ 51.4 รองลงมาคือ PE พบร้อยละ 38.6 และผู้ป่วย 14 ราย (ร้อยละ 10) มี PE ร่วมกับ DVT ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยยา enoxaparin ตามขนาดมาตรฐาน 70 ราย (ร้อยละ 50) ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน 63 ราย (ร้อยละ 45) และขนาดสูงกว่ามาตรฐาน 7 ราย (ร้อยละ 5) ในจำนวนนี้มีการบันทึกในเวชระเบียนเกี่ยวกับการประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะ VTE จำนวน 102 ราย (ร้อยละ 72.9) ได้รับการประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดจำนวน 100 ราย (ร้อยละ 71.4) และได้รับการเจาะติดตามระดับ anti-factor Xa จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 4.3) และยังพบว่ามีภาวะ

ตารางที่ 2 วิธีการรักษาและสูตรยารักษาโรคมะเร็ง

วิธีการและสูตรยารักษา	จำนวน (ร้อยละ)
วิธีการรักษา	
เคมีบำบัด/ฮอร์โมนบำบัด	139 (99.4)
ผ่าตัด	90 (64.3)
ฉายรังสี	55 (39.3)
สูตรยาเคมีบำบัด/ฮอร์โมนบำบัด	
Cisplatin	139 (100)
Carboplatin+Gemcitabine	31 (22.3)
Carboplatin+Paclitaxel	14 (11.0)
Carboplatin+Pemetrexed	9 (6.5)
XELOX	7 (5.0)
FOLFOX4	7 (5.0)
CHOP	7 (5.0)
Thyrosine kinase Inhibitor	7 (5.0)
Single gemcitabin	5 (3.6)
Single docetaxel	5 (3.6)
Paclitaxel+Trastruzumab	4 (2.9)
TS-one	4 (2.9)
Mayo's 5-FU	4 (2.9)
VAC	3 (2.2)
Irrinotecan+Cetuximab	3 (2.2)
BEP	3 (2.2)
อื่นๆ	26 (18.6)

XELOX: Capecitabine+Oxaliplatin, FOLFOX4: 5-Fluorouracil+Folinic Acid+Oxaliplatin, CHOP: Cyclophos-phamide+Doxorubicin+Vincristine+Prednisolone, TS-One: Tegafur+Gimeracil+Oteracil, 5-FU: 5-Fluorouracil, VAC: Vincristine+Doxorubicin+Cyclophosphamide, BEP: Bleomycin+Etoposide+Cisplatin

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยแบ่งตามชนิดของ VTE ขนาดยา LMWH และผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
ชนิดของ VTE	
DVT เท่านั้น	72 (51.4)
PE เท่านั้น	54 (38.6)
DVT ร่วมกับ PE	14 (10.0)
ขนาดยา LMWH	
ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	7 (5.0)
ขนาดมาตรฐาน	70 (50.0)
ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	63 (45.0)
ได้รับการประเมินอาการทางคลินิก	102 (72.9)
ได้รับการประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยา	100 (71.4)
ได้รับการประเมินระดับ anti-factor Xa	6 (4.3)
การเกิดเลือดออกจากยา LMWH	16 (11.4)

DVT: Deep Vein Thrombosis, PE: Pulmonary Embolism, LMWH: Low molecular weight heparin

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบขนาดการใช้ยาของผู้ป่วยและภาวะการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา LMWH

ขนาดการใช้ยา LMWH	เกิดเลือดออกราย (ร้อยละ)	ไม่เกิดเลือดออกราย (ร้อยละ)	*P*
ขนาดมาตรฐาน	6 (8.6)	64 (91.4)	
ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	6 (9.5)	57 (90.5)	0.000
ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	4 (57.1)	3 (42.9)	

เลือดออกเกิดขึ้นในผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 11.4) โดยพบว่า ตำแหน่งที่เกิดเลือดออกมากที่สุดคือทางเดินอาหารส่วนล่าง

นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงกว่ามาตรฐานเกิดภาวะเลือดออก (ร้อยละ 57) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดมาตรฐาน (ร้อยละ 8.6) หรือ ต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 9.5) ($P = 0.000$) ดังแสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับแบบแผนการให้ยา LWMH ครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE ร่วมด้วย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา enoxaparin และส่วนใหญ่ร้อยละ 50 ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยเกือบครึ่งคือร้อยละ 45 ที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน และอีกร้อยละ 5 ที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่ามาตรฐาน แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง จึงเป็นการยากที่จะระบุเหตุผลของการที่ผู้ป่วยได้รับยาต่ำกว่าหรือสูงกว่าขนาดมาตรฐาน จากข้อมูลที่มีบันทึกในเวชระเบียนที่เป็นเหตุผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาต่ำกว่าขนาดมาตรฐาน พบว่าการลดจำนวนครั้งในการบริหารยาฉีดเป็นเหตุผลที่พบมากที่สุดโดยพบร้อยละ 16 สำหรับการประเมินผลลัพธ์การรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการประเมินและบันทึกอาการทางคลินิกและมีการตรวจภาพถ่ายทางรังสีของหลอดเลือด อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามอย่างน้อย 3 เดือน พบว่ายังคงมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 ที่ไม่มีบันทึกการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยา ซึ่งเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ การศึกษานี้ไม่ได้ติดตามผลการกลับเป็น VTE ซ้ำซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักที่รายงานในการวิจัยทางคลินิกส่วนใหญ่ เนื่องจากงานวิจัยนี้ศึกษาเก็บข้อมูลการประเมินการรักษา enoxaparin ระยะสั้นที่เวลา 3 เดือน ทำให้ยังไม่พบการกลับเป็นซ้ำของภาวะ VTE ซึ่งกำลังทำการรักษาอยู่ในขณะช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล และเมื่อติดตามการใช้ยา enoxaparin เป็นระยะเวลานานขึ้นพบว่าข้อมูลของผู้ป่วยลดลงอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากการส่งตัวผู้ป่วยกลับไปรักษายังโรงพยาบาลในภูมิลำเนา การขาดการติดตาม การหยุดใช้ยาจากเหตุผลต่าง ๆ และการบันทึกข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงรวบรวมได้เพียงข้อมูลการประเมินการรักษาเบื้องต้นว่ามีการติดตามการรักษาด้วยวิธีใดบ้าง ด้านความปลอดภัยพบว่า มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คือการเกิดเลือดออก พบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในการศึกษานี้ร้อยละ 11.4 ซึ่งเมื่อจำแนกตามขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับแล้วพบว่า อุบัติการณ์สูงสุดเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่ามาตรฐานคือ ร้อยละ 57.1 ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐานและต่ำกว่ามาตรฐานมีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกใกล้เคียงกันที่ร้อยละ 8.6 และ 9.5 ตามลำดับ จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่าผู้ป่วยได้รับ enoxaparin ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมงและ 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมวันละครั้ง ซึ่งเป็นขนาดมาตรฐานเช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ และยังพบอุบัติการณ์เกิดเลือดออกใกล้เคียงกัน โดยพบร้อยละ 7 และ 11 ตามลำดับ[14,15] จึงอาจกล่าวได้ว่า การให้ยา enoxaparin ขนาดมาตรฐานหรือต่ำกว่ามาตรฐานที่เกิดขึ้นทางเวชปฏิบัติมีอัตราการเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกัน และที่ขนาดมาตรฐานพบการเกิดเลือดออกไม่แตกต่างจากที่รายงานไว้ในการศึกษาอื่น อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกที่รายงานในการศึกษานี้เป็นอุบัติการณ์รวมทั้งการเกิดเลือดออกที่รุนแรงและไม่รุนแรง ดังนั้น หากพิจารณาเฉพาะการเกิดเลือดออกที่รุนแรง อาจมีความแตกต่างจากที่เคยมีการรายงานในงานวิจัยอื่นที่ได้กล่าวมาข้างต้น

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE ร่วมด้วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา LMWH ทั้งหมดได้รับยาชนิดเดียวคือ enoxaparin การศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยเพียงครึ่งเดียวเท่านั้นที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน ขณะที่เกือบครึ่ง

ได้รับยาต่ำกว่ามาตรฐาน และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่ามาตรฐานมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าอีกสองกลุ่ม ขณะที่อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมาตรฐานและต่ำกว่ามาตรฐานใกล้เคียงกันและใกล้เคียงกับที่เคยมีการรายงานในงานวิจัยทางคลินิกก่อนหน้า อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก รวมถึงผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลในการรักษาต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยงานเคมีบำบัดผู้ป่วยนอกและหน่วยงานเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่มีส่วนช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการเข้าถึงเวชระเบียนอิเล็กโทรนิกส์ และให้คำปรึกษาในการอ่านคำสั่งใช้ยาจากเวชระเบียนของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Arklel YS. Thrombosis and cancer. Semin Oncol 2000;27:362-74.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l' hotel-dieu de Paris. London: New Sydenham Society, 1865;3:94.
3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293:715-22.
4. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000;343:1846-50.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5:632-4.
6. ฉัตรวดี ลิ้มไพบูลย์, กมลวรรณ จึงมีโชค, ศุภชจี แสงเรืองอ่อน. การศึกษาความชุกของภาวะหลอดเลือดแดงปอดอุดตันจากลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง โดยใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความเร็วสูง 64 สไลซ์ของช่องอก ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. เวชสารแพทย์ทหารบก 2554;64:19-27.
7. Mutirangura, P, Rüengsethakit, C, Wongwanit, C. Epidemiologic analysis of proximal deep vein thrombosis in Thai patients: malignancy, the predominant etiologic factor. Int J Angiol 2004;13:81-3.
8. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease (Version 1.2014). Available at: http://williams.medicine.wisc.edu/vtecancer.pdf. Accessed April 12, 2018.
9. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-53.
10. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. Curr Oncol 2014;21:134-43.
11. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, Wallaert JB, Corriere MA, Rzucidlo EM, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. J Vasc Surg 2012;55:1035-40.
12. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. Ann Oncol 2006;17:297-303.
13. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41:81-91.
14. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in pa-tients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med 2002;162:1729-35.
15. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost 2006;12:389-96.