

ความเหมาะสมของขนาดยาเริ่มต้นในการส่งใช้อีโนอกซาพารินและการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST segment ไม่ยกขึ้น

สินธุ์วิสุทธิ สุทธิชัย¹, ชاکกร เลิศวิริยเสถียร², ชลธร วิสเกตุ³, มนต์วีร์ นิมวรพันธุ์^{1,4}

¹ศูนย์ฝึกอบรมการบริหารทางเภสัชกรรม ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร

³ร้านคลังยาศรีชุม อำเภอเมือง จังหวัดลำปาง

⁴ศูนย์วิจัยการประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพและการแพทย์ ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความเหมาะสมของขนาดยาเริ่มต้นในการส่งจ่ายยาอีโนอกซาพารินและการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST segment ไม่ยกขึ้น หรือ non ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) วิธีการ: เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยาอีโนอกซาพารินในการรักษา NSTEMI ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 – 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โดยสำรวจความเหมาะสมของขนาดยาอีโนอกซาพารินเริ่มต้นที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งควรมีความแตกต่างจากขนาดยาแนะนำไม่เกิน 10 มก./วันหรือไม่เกินร้อยละ 10 การศึกษาติดตามการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงตาม Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type 3a-c และ type 5 ภายในระยะ 30 วัน ผลการวิจัย: ผู้ป่วยจำนวน 255 รายได้รับการวินิจฉัยเป็น non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) 200 ราย และ unstable angina 55 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 63.8 ± 12.2 ปี เป็นเพศชาย 151 ราย มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 58 ± 13.4 กิโลกรัม eGFR เฉลี่ย 69.97 ± 24.03 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ค่าเฉลี่ยของขนาดยาอีโนอกซาพารินต่อน้ำหนักตัวที่ได้รับ คือ 0.88 ± 0.17 มก./กก. ผู้ป่วยได้รับยาอีโนอกซาพารินในขนาดเริ่มต้นเหมาะสมโดยมีความแตกต่างจากขนาดยาแนะนำไม่เกิน 10 มก./วัน จำนวน 96 ราย (ร้อยละ 36.1) หรือแตกต่างจากขนาดยาแนะนำไม่เกินร้อยละ 10 จำนวน 80 ราย (ร้อยละ 31.4) พบภาวะเลือดออกที่รุนแรงในผู้ป่วยจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 4.3) การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพบว่า อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกที่รุนแรง (aOR= 5.47, 95%CI: 1.41 - 21.16, P = 0.01) สรุป: ผู้ป่วย NSTEMI โดยส่วนใหญ่ได้รับยาอีโนอกซาพารินในขนาดที่ไม่เหมาะสม การส่งจ่ายยาอีโนอกซาพารินควรพิจารณาตามน้ำหนักจริง และควรเฝ้าระวังการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในผู้ป่วยที่สูงอายุ

คำสำคัญ: อีโนอกซาพาริน ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ภาวะเลือดออก ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST segment ไม่ยกขึ้น ภาวะหัวใจขาดเลือดชนิด ST segment ไม่ยกขึ้น

รับต้นฉบับ: 18 ม.ค. 2566, ได้รับความฉบับปรับปรุง: 17 ก.พ. 2566, รับลงตีพิมพ์: 21 ก.พ. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: มนต์วีร์ นิมวรพันธุ์ ศูนย์ฝึกอบรมการบริหารทางเภสัชกรรม ศูนย์วิจัยการประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพและการแพทย์ ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย เชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200 E-mail: mantiwee.nim@cmu.ac.th

Appropriateness of the Initial Dose of Enoxaparin and the Occurrence of Major Bleeding in Patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes

Sinwisuth Sutheechai¹, Chakorn Lertwiriyaathira², Chonlathorn Witsaket³, Mantiwee Nimworapan^{1,4}

¹Pharmaceutical Care Training Center (PCTC), Department of Pharmaceutical Care,
Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

²Department of Pharmacy, Rajavithi Hospital, Bangkok

³Klang-Ya-Sri-Chum Community Pharmacy, Muang District, Lampang

⁴Center for Medical and Health Technology Assessment (CM-HTA), Department of Pharmaceutical Care,
Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Abstract

Objective: To study the appropriateness of the initial dose of enoxaparin and the occurrence of major bleeding in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMACS). **Methods:** A retrospective study was conducted on patients receiving enoxaparin for NSTEMACS treatment between January 1, 2014 and June 30, 2017 at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. The study determined the appropriateness of the initial dose of enoxaparin defined as being different from the recommended dose not more than 10 mg/day or not more than 10%. The major bleeding events according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type 3a-c and type 5 within 30 days were follow-ups. **Results:** Of the 255 patients, 200 were diagnosed with the non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and 55 were unstable angina. The patients were 63.8 ± 12.2 years old, 151 males with mean body weight of 58 ± 13.4 kg and mean eGFR of 69.97 ± 24.03 ml/min/1.73 m². Mean of enoxaparin dose per body weight was 0.88 ± 0.17 mg/kg. Ninety-six (36.1%) patients received an appropriate initial dose of enoxaparin with a difference of no more than 10 mg/day from the recommended dose, while 80 cases (31.4%) received the initial dose with a difference of no more than 10% from the recommended dose. Major bleeding was found in 11 patients (4.3%). Multivariate logistic regression analysis found that age 75 years and over was a risk factor for major bleeding (aOR=5.47, 95%CI: 1.41 - 21.16, P=0.01). **Conclusion:** Most NSTEMACS patients received inappropriate doses of enoxaparin. Enoxaparin prescribing should be based on actual weight. Major bleeding should be monitored in elderly patients.

Keywords: enoxaparin, acute coronary syndromes, bleeding, non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, non ST-elevation myocardial infarction

บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด (parenteral anticoagulants) เป็นยาที่สำคัญในการรักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndromes; ACS) แนวเวชปฏิบัติปี พ.ศ. 2563 แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดกับผู้ป่วยทันทีเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST segment ไม่ยกขึ้น (non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; NSTEMI) (1, 2) อีโนกซาพาริน (enoxaparin) เป็นยาที่นิยมใช้มากที่สุดในกลุ่ม low molecular weight heparins (LMWH) (3, 4) เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการตายและการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction; MI) ในผู้ป่วย NSTEMI เทียบเท่ากับหรือเหนือกว่ากว่ายาเฮพาริน (unfractionated heparin; UFH) (4–6) แต่มีความเสี่ยงในการเกิด heparin-induced thrombocytopenia ต่ำกว่า (2) และสามารถบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาดคงที่ตามน้ำหนักตัวโดยไม่ต้องมีการตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการ (4, 7) อย่างไรก็ตามภาวะเลือดออกยังคงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ (1, 3, 4) การเกิดเลือดออกที่รุนแรง (major bleeding) ทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และสัมพันธ์กับการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง การเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดหัวใจ (stent thrombosis) และการเสียชีวิตทั้งในโรงพยาบาลและในระยะยาว (2, 5, 8–10) อัตราการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วย NSTEMI ที่ได้รับยาอีโนกซาพารินอยู่ในช่วงร้อยละ 1.0 - 8.8 โดยขึ้นอยู่กับคุณลักษณะของผู้ป่วย การรักษาที่ได้รับ ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย และการกำหนดนิยามภาวะเลือดออก (5,10) ซึ่งในแต่ละการศึกษามีนิยามของภาวะเลือดออกที่แตกต่างกัน ทำให้การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างการศึกษามีข้อจำกัด (3–5, 10)

การศึกษาในอดีตพบว่า การให้ยาอีโนกซาพารินในขนาดที่ไม่เหมาะสม เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและการเสียชีวิต (11) อีกทั้งรูปแบบของยาอีโนกซาพารินที่เป็นผลิตภัณฑ์บรรจุในหลอดฉีดยาร่วมใช้ (prefilled syringe) เช่น ขนาด 40 มิลลิกรัมในปริมาตร 0.4 มิลลิลิตร และ 60 มิลลิกรัมในปริมาตร 0.6 มิลลิลิตร ซึ่งไม่สามารถวัดปริมาตรได้โดยตรง ทำให้มีการเลือกใช้ขนาดยาตามปริมาณยาในบรรจุภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกับขนาดยาที่คำนวณได้จากน้ำหนักจริงของผู้ป่วย ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ผู้ป่วยได้รับยาใน

ขนาดไม่เหมาะสม (12, 13) และอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ การได้รับขนาดยาเริ่มต้นของยาอีโนกซาพารินที่เหมาะสมตั้งแต่ครั้งแรกจะทำให้การรักษามีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และมีความปลอดภัยจากภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติ ในต่างประเทศ Macie และคณะศึกษาความเหมาะสมของขนาดยาอีโนกซาพารินและปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน โดยกำหนดว่า ขนาดยาอีโนกซาพารินที่เหมาะสมควรอยู่ในช่วงไม่เกินร้อยละ 10 ของขนาดยาแนะนำที่ 1 มก./กก. (4) การศึกษาของ LaPointe และคณะศึกษาเกี่ยวกับความเหมาะสมของขนาดยาอีโนกซาพารินและความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วย NSTEMI เช่นเดียวกัน แต่กำหนดนิยามของความเหมาะสมของขนาดยาอีโนกซาพารินต่อวันว่า ต้องอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก. จากขนาดยาที่แนะนำ (5) แต่ไม่พบการศึกษาความเหมาะสมของขนาดยาอีโนกซาพารินและภาวะเลือดออกในประเทศไทย ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความเหมาะสมของขนาดยาเริ่มต้นในการส่งจ่ายยาอีโนกซาพารินและอัตราการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในผู้ป่วย NSTEMI รวมทั้งค้นหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (study code: NONE-2560-04571)

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา คือ ผู้ป่วยไทยอายุ 18 ปี ขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมด้วย NSTEMI ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2557 – 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 และได้รับยาอีโนกซาพารินขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ขาดข้อมูลน้ำหนักตัว 2) ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผลการตรวจระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine; SCr) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษา 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นร่วมด้วย หรือได้รับยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytics) ขณะรักษาตัวใน

โรงพยาบาล 4) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft; CABG) ภายในระยะเวลา 30 วันหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 5) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) ระยะ 5 หรือผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate; eGFR) น้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และ 6) ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษา

ขนาดตัวอย่างคำนวณโดยใช้สูตรสำหรับการประมาณค่าสัดส่วนในประชากร (14) โดยคาดการณ์ภาวะเลือดออกที่รุนแรงร้อยละ 18 (3) กำหนดค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ร้อยละ 5 และระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่ต้องการมีจำนวน 227 คน

นิยามทางคลินิกและการตรวจติดตามผู้ป่วย

ขนาดแนะนำของยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย หมายถึง ขนาดยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย 1 มก./กก. บริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง หรือทุก 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีค่าการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance; CrCl) น้อยกว่า 30 มล./นาที (1, 7)

ขนาดยาเริ่มต้นของยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย หมายถึง ขนาดยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยรายแรกที่แพทย์สั่งจ่ายให้กับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมด้วยข้อบ่งชี้ NSTEMI/ACS

ขนาดยาเหมาะสมของยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย หมายถึง ขนาดยาเริ่มต้นของยาต้านเกล็ดเลือดที่มีความแตกต่างไม่เกิน 10 มก./วัน (5) หรือไม่เกินร้อยละ 10 (4) จากขนาดยาแนะนำที่คำนวณตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วย

ขนาดยามากเกินไปของยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย หมายถึง ขนาดยาเริ่มต้นของยาต้านเกล็ดเลือดที่มีขนาดสูงกว่า 10 มก./วัน หรือสูงกว่าร้อยละ 10 จากขนาดยาแนะนำที่คำนวณตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วย

ขนาดยาลดเกินไปของยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย หมายถึง ขนาดยาเริ่มต้นของยาต้านเกล็ดเลือดที่มีขนาดต่ำกว่า 10 มก./วัน หรือต่ำกว่าร้อยละ 10 จากขนาดยาแนะนำที่คำนวณตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วย

การเกิดเลือดออกที่ออกฤทธิ์รุนแรง หมายถึง การเกิดเลือดออกตามนิยามของ Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type 3a-c และ type 5 (10, 15) ภายในระยะเวลา 30 วัน นับตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (ตารางที่ 1 ของภาคผนวก)

การเก็บข้อมูล

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป เช่น อายุ เพศ น้ำหนักตัว ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ เช่น SCr ฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และข้อมูลทางคลินิก เช่น การวินิจฉัยโรค ขนาดและระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายในการเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมด้วย NSTEMI/ACS เป็นครั้งแรกเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปข้อมูลเชิงปริมาณใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปความถี่และร้อยละ และใช้ Fisher's exact test ในการเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มผู้ที่ได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมและไม่เหมาะสม สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณรายงานในรูปค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) หรือค่ามัธยฐาน (median) พิสัยควอไทล์ (interquartile rang; IQR) รวมทั้งพิสัย และใช้สถิติ Student's t-test หรือ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มผู้ที่ได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมและไม่เหมาะสม

การศึกษานี้ใช้สถิติการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) ในการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง โดยการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) และพิจารณานำตัวแปรที่มีค่า $P < 0.2$ มาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุ (multiple logistic regression) โดยวิธี sequential method ซึ่งใส่ปัจจัยโดยเรียงลำดับจากค่า P ที่น้อยที่สุดก่อน ปัจจัยที่เพิ่มเข้ามาจะคงอยู่เมื่อเพิ่ม R^2 อย่างน้อยร้อยละ 10 โดยเพิ่มความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error) ไม่เกินร้อยละ 10 เพื่อให้ได้โมเดลที่ดีที่สุด การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้ใช้โปรแกรม IBM SPSS version 17.0

ผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่าง

ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2557 – 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 มีผู้ป่วยจำนวน 306 รายที่ได้รับการวินิจฉัย NSTEMI/ACS และได้รับยาต้านเกล็ดเลือด โดยผู้ป่วยถูกคัดออกจำนวน 51 ราย เนื่องจากไม่มีข้อมูลน้ำหนักตัว 5 ราย ไม่มีผลการตรวจ SCr 1 ราย ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นร่วมด้วย 25 ราย ได้รับการผ่าตัด CABG

13 ราย และเป็นผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 หรือมี eGFR < 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. จำนวน 7 ราย ดังนั้นจึงมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาทั้งสิ้น 255 ราย จากตารางที่ 1 อาสาสมัครเป็นผู้ป่วย non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) จำนวน 200 ราย (ร้อยละ 78.4) และ unstable angina (UA) จำนวน 55 ราย (ร้อยละ 21.6) ผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 35 – 91 ปี และมีน้ำหนักตัวอยู่ในช่วง 33 – 110 กิโลกรัม คุณลักษณะพื้นฐานอื่น ๆ ของกลุ่มตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 1

รูปแบบการส่งจ่ายยาอีโนกซาพาริน

กลุ่มตัวอย่างมีค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของขนาดยาเริ่มต้นของยาอีโนกซาพาริน 60 มก. (40 - 60 มก.)

โดยผู้ป่วยจำนวน 85 ราย (ร้อยละ 33.3) และ 150 ราย (ร้อยละ 58.8) ได้รับยาอีโนกซาพารินในขนาด 40 และ 60 มก. ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยของขนาดยาเริ่มต้นของยาอีโนกซาพารินต่อน้ำหนักตัว 0.88 ± 0.17 มก./กก. โดยขนาดยาเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวในเพศชาย และเพศหญิงเท่ากับ 0.87 ± 0.18 มก./กก. และ 0.90 ± 0.17 มก./กก. ตามลำดับ ($P=0.252$) กลุ่มตัวอย่างมีค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของการได้รับยาอีโนกซาพาริน 3 ครั้ง (1 - 8 ครั้ง) และค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของจำนวนวันที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีโนกซาพารินเท่ากับ 2 วัน (0.5 - 4 วัน)

ผู้ป่วยจำนวน 92 ราย (ร้อยละ 36.1) และ 80 ราย (ร้อยละ 31.4) ได้รับยาอีโนกซาพารินในขนาดที่เหมาะสมเมื่อพิจารณาจากขนาดยาเริ่มต้นที่ได้มีความแตกต่างจาก

ตารางที่ 1 คุณลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (n = 255 คน)

คุณลักษณะ	
อายุ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	63.8 $\pm$ 12.2 ปี
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	151 คน (59.2)
น้ำหนักตัว (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	59.8 $\pm$ 13.4 กิโลกรัม
ผลการตรวจเส้นเลือดหัวใจ, จำนวน (ร้อยละ)	
เส้นเลือดหัวใจตีบ 1 เส้น (single vessel disease)	55 คน (21.6)
เส้นเลือดหัวใจตีบ 2 เส้น (double vessel disease)	51 คน (20.0)
เส้นเลือดหัวใจตีบ 3 เส้น (triple vessel disease)	78 คน (30.6)
ไม่ได้ตรวจหรือไม่พบข้อมูล	71 คน (27.8)
หัตถการ, จำนวน (ร้อยละ)	
Coronary Angiography (CAG)	153 คน (60)
Percutaneous Coronary Intervention (PCI)	93 คน (36.5)
โรคร่วม*, จำนวน (ร้อยละ)	
ความดันโลหิตสูง	191 คน (74.9)
ไขมันในเลือดผิดปกติ	134 คน (52.5)
เบาหวาน	102 คน (40)
โรคแผลเปบติค	2 คน (0.8)
ยาที่ได้รับ*, จำนวน (ร้อยละ)	
ACEIs/ARBs	174 คน (68.2)
Aspirin	251 คน (98.4)
Beta-blockers	189 คน (74.1)
Calcium channel blockers	62 คน (24.3)
Diuretics	77 คน (30.2)
Furosemide	74 คน (29)
HCTZ	16 คน (6.3)

ตารางที่ 1 คุณลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (n = 255 คน) (ต่อ)

คุณลักษณะ	
GP IIb/IIIa inhibitors IIb/IIIa inhibitors	12 คน (4.7)
Insulin	43 คน (16.9)
Nitrates	155 คน (60.8)
NSAIDs	2 คน (0.8)
P2Y12 inhibitors [§]	254 คน (99.6)
Proton pump inhibitors	167 คน (65.5)
Statins	234 คน (91.8)
SCr (ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์))	1.05 มก./ดล. (IQR 0.83 – 1.30)
eGFR [#] (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	69.97 $\pm$ 24.03 มล./นาที/1.73 ตร.ม.
CrCl ^{##} (ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์))	52.06 มล./นาที (IQR 36.15 – 70.24)

หมายเหตุ: ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, CrCl = creatinine clearance, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HCTZ = hydrochlorothiazide, IQR = interquartile range, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SCr = serum creatinine; *ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีโรคร่วมหรือยาที่ได้รับมากกว่า 1 ชนิด; [§]ผู้ป่วยรับประทานยา clopidogrel จำนวน 236 ราย, ticagrelor จำนวน 16 ราย และ prasugrel จำนวน 2 ราย; [#]คำนวณโดยใช้สูตร The 2021 CKD-EPI equation (18); ^{##}คำนวณโดยใช้สูตร The Cockcroft-Gault equation (19)

ขนาดแนะนำของยาอีโนกซาพารินไม่เกิน 10 มก./วัน หรือไม่เกินร้อยละ 10 จากขนาดยาแนะนำที่คำนวณตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วย ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

การเกิดเลือดออกที่รุนแรง

ผู้ป่วยจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 4.3) เป็นเพศชาย 8 ราย และเพศหญิง 3 ราย เกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง

ภายในระยะเวลา 30 วัน ผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล โดยระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกแบ่งเป็น BARC 3a จำนวน 7 ราย และ BARC 3b จำนวน 4 ราย คุณลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกที่รุนแรง แสดงในตารางที่ 3 โดยผู้ป่วยจำนวน 7 ราย ได้รับอีโนกซาพารินในขนาดเหมาะสม เมื่อพิจารณาจากขนาดยาที่ได้รับมีความแตกต่างจากขนาดแนะนำไม่เกิน 10 มก./วัน และมีผู้ป่วย 4

ตารางที่ 2. จำนวนผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดชนิด NSTEMI/ACS จำแนกตามขนาดยาเริ่มต้นของยาอีโนกซาพาริน (n = 255 คน)

เกณฑ์ความเหมาะสม	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยจำแนกตามขนาดยาเริ่มต้น		
	ขนาดยาดต่ำกว่าขนาดแนะนำ	ขนาดยาเหมาะสม	ขนาดยาสูงกว่าขนาดแนะนำ
ขนาดยาอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน ของขนาดยาที่แนะนำ*	132 (51.8)	92 (36.1)	31 (12.2)
ขนาดยาอยู่ในช่วงไม่เกิน ร้อยละ 10 ของขนาดยาที่แนะนำต่อวัน*	137 (53.7)	80 (31.4)	38 (14.9)
ขนาดยาอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน และไม่เกินร้อยละ 10 ของขนาดยาที่แนะนำต่อวัน*, **	127 (49.8)	75 (29.4)	31 (12.2)

หมายเหตุ: *ขนาดที่แนะนำคำนวณจากขนาดยา 1 มก./กก. บริหารทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีค่าการชำระครีเอตินินเท่ากับหรือมากกว่า 30 มล./นาที หรือทุก 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีค่าการชำระครีเอตินินน้อยกว่า 30 มล./นาที

**มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 22 คน (ร้อยละ 8.6) ที่ได้รับขนาดยาเหมาะสมตรงตามนิยามใดนิยามหนึ่งเท่านั้น (ขนาดยาอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน หรือไม่เกินร้อยละ 10 ของขนาดยาที่แนะนำต่อวัน)

ตารางที่ 3 คุณลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกที่รุนแรง (major bleeding)

ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (ปี)	การวินิจฉัย	น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	CrCl (มล./นาที)	ขนาดยาเริ่มต้นของยา อินน็อกซาพาริน	ระดับความรุนแรงของ การเกิดเลือดออก	หมายเหตุ
1	ชาย	64	NSTEMI	60	57.58	60 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3a	
2	ชาย	67	UA	58	53.46	60 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3a	
3	ชาย	83	NSTEMI	55	48.38	60 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3a	ได้รับยา GP IIb/IIIa inhibitors
4	หญิง	90	NSTEMI	46	16.97	40 มก. ทุก 24 ชั่วโมง	3a	ได้รับยา ticagrelor
5	หญิง	81	NSTEMI	50	20.49	40 มก. ทุก 24 ชั่วโมง	3a	
6	ชาย	76	NSTEMI	65.4	48.44	60 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3a	
7	ชาย	88	NSTEMI	53	38.28	40 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3a	
8	ชาย	59	NSTEMI	58	46.61	60 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3b	
9	ชาย	80	NSTEMI	58	60.42	60 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3b	
10	หญิง	77	NSTEMI	68	84.29	60 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3b	
11	ชาย	79	UA	50	35.30	40 มก. ทุก 12 ชั่วโมง	3b	

หมายเหตุ: CrCl = creatinine clearance, NSTEMI = Non ST segment elevation myocardial infarction, UA = unstable angina

ราย ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดที่แนะนำ และเมื่อพิจารณาความเหมาะสมของขนาดยา เริ่มต้นจากขนาดยาที่ได้รับมีความแตกต่างจากขนาดแนะนำไม่เกินร้อยละ 10 พบว่ามี ผู้ป่วยจำนวน 6 รายได้รับยาในขนาดเหมาะสม ส่วนผู้ป่วยอีก 5 ราย ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดแนะนำ ดังแสดงในตารางที่ 4

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกที่รุนแรง

การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวเพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออก ที่รุนแรงจากการได้รับยาอินน็อกซาพาริน พบปัจจัยที่มีความเป็นไปได้ ($P < 0.20$) จำนวน 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป การได้รับขนาดยาเริ่มต้นของยาอินน็อกซาพารินพาริน เหมาะสมอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน จากขนาดแนะนำ การได้รับขนาดยาเริ่มต้นของยา

อินน็อกซาพารินพารินอยู่ในช่วงไม่เกินร้อยละ 10 จากขนาดแนะนำ โรคเบาหวาน การได้รับ ยากลุ่ม ACEIs/ARBs และการได้รับยากลุ่ม proton-pump inhibitors (PPIs) (ตารางที่ 2 ในภาคผนวก)

เมื่อนำปัจจัยที่มีค่า $P < 0.20$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดี่ยว มาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์โลจิสติกพหุโดยวิธี sequential method พบว่า อายุตั้งแต่ 75 ปี ขึ้นไป เป็นปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกที่รุนแรง (adjusted odds ratio (aOR) = 5.47, 95%CI: 1.41 - 21.16, $P = 0.01$) เมื่อมีการควบคุมปัจจัยการได้รับขนาดยาที่เหมาะสมของยาอินน็อกซาพาริน โรคเบาหวาน การได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs และการ ได้รับยากลุ่ม PPIs ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 4. ขนาดยาเริ่มต้นของยาอีโนกซาพารินในผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกที่รุนแรงจำนวน 11 ราย

ผู้ป่วย รายที่	ความรุนแรงของ การเกิดเลือดออก	ความแตกต่างของขนาดยาเริ่มต้นที่ผู้ป่วย ได้รับกับขนาดยาแนะนำ (มก. ต่อวัน)*	ร้อยละของขนาดยาเริ่มต้นที่ผู้ป่วยได้รับ เทียบกับขนาดยาแนะนำ (ร้อยละ)**
1	BARC 3a	0 มก.	100
2	BARC 3a	+4 มก.	103.5
3	BARC 3a	+10 มก.	109.1
4	BARC 3a	-6 มก.	87
5	BARC 3a	-10 มก.	80
6	BARC 3a	-10.8 มก.	91.7
7	BARC 3a	-26 มก.	75.5
8	BARC 3b	+4 มก.	103.5
9	BARC 3b	+4 มก.	103.5
10	BARC 3b	-16 มก.	88.2
11	BARC 3b	-20 มก.	80

หมายเหตุ: *วิธีคำนวณ คือ ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน (มก.) – ขนาดยาที่แนะนำต่อวัน (มก.)

**วิธีคำนวณ คือ $\left[\frac{\text{ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน (มก.)}}{\text{ขนาดยาที่แนะนำต่อวัน (มก.)}} \right] \times 100$

การอภิปรายและสรุปผล

ยาอีโนกซาพารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดที่นิยมใช้ในการรักษา ACS ในประเทศไทย (3, 4) แนวเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันแนะนำการบริหารยาอีโนกซาพารินในขนาด 1 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง (หรือทุก 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มี CrCl น้อยกว่า 30 มล./นาที่) (1, 7) มีคำแนะนำว่าในการคำนวณขนาดยาควรใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วย และไม่ต้องปรับลดขนาดยาในคนอ้วน (6, 11, 16) เนื่องจากไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกอย่างรุนแรง (6) และการปรับลดขนาดยาอาจลดประสิทธิภาพในการรักษา รวมทั้งลดอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ (11)

ในการศึกษานี้พบว่า ขนาดยาเริ่มต้นของยาอีโนกซาพารินมักเป็นขนาด 40 หรือ 60 มก. ซึ่งเป็นขนาดที่บรรจุในผลิตภัณฑ์แบบพร้อมใช้ของยาอีโนกซาพารินที่มีในโรงพยาบาล เมื่อพิจารณาจากรูปแบบการส่งจ่ายยาพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 36.1 เท่านั้นที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้นเหมาะสมเมื่อพิจารณาจากขนาดยาที่ได้รับมีความแตกต่างจากขนาดแนะนำอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน และมีผู้ป่วยสูงถึงร้อยละ 51.8 ที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดแนะนำ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ LaPointe และคณะ (5) ในกลุ่มผู้ป่วย NSTEMI จาก the CRUSADE initiative

จำนวน 10,687 ราย และใช้นิยามของความเหมาะสมของขนาดยาเหมือนกัน พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 52.1 ได้รับยาในขนาดเหมาะสม และร้อยละ 29.2 ได้รับยาต่ำกว่าขนาดที่แนะนำ และการศึกษาของ Jinathongthai และคณะ (3) ในกลุ่มผู้ป่วย ACS ชาวไทยจำนวน 323 ราย (ร้อยละ 75.9 เป็นผู้ป่วย NSTEMI) พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 40.9 เท่านั้นที่ได้รับยาอีโนกซาพารินในขนาดที่เหมาะสม ในขณะที่ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 48.3) ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดแนะนำ

เมื่อพิจารณาจากขนาดยาที่ได้รับมีความแตกต่างจากขนาดแนะนำอยู่ในช่วงไม่เกินร้อยละ 10 มีผู้ป่วยในการศึกษาเพียงร้อยละ 31.4 เท่านั้นที่ได้รับยาในขนาดแนะนำ ในขณะที่ผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 53.7) ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดแนะนำ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Macie และคณะ (4) ในผู้ป่วย NSTEMI จำนวน 208 ราย และใช้นิยามเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 77 ได้รับยาอีโนกซาพารินในขนาดเหมาะสม ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 15 ที่ได้รับขนาดยาต่ำกว่าขนาดแนะนำ โดยภาพรวมผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Spinler และคณะ (17) ที่วิเคราะห์ข้อมูลจาก CRUSADE national quality improvement initiative database และพบว่า ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากมีแนวโน้มจะได้ขนาดยาต่อน้ำหนักตัว

ตารางที่ 5. การวิเคราะห์โพลีस्टิกพหุที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกที่รุนแรงจากการได้รับยาอีโนกซาพารินขนาดเริ่มต้น

ปัจจัยเสี่ยง	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		การวิเคราะห์โพลีस्टิกพหุ แบบที่ 1*		การวิเคราะห์โพลีस्टิกพหุ แบบที่ 2**	
	odds ratio (95% CI)	P	adjusted OR (95% CI)	P	adjusted OR (95% CI)	P
อายุ ≥ 75 ปี	5.47 (1.41-21.16)	0.01	5.21 (1.28 - 21.20)	0.02	6.18 (1.47 - 25.96)	0.01
การได้รับขนาดยาอีโนกซาพาริน เหมาะสมอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน ของขนาดยาที่แนะนำ	3.27 (0.93-11.50)	0.06	2.99 (0.79-11.40)	0.11	-	-
การได้รับขนาดยาอีโนกซาพาริน เหมาะสมอยู่ในช่วงไม่เกินร้อยละ 10 ของขนาดยาที่แนะนำต่อวัน	2.76 (0.82-9.32)	0.10	-	-	3.04 (0.79-11.69)	0.11
การได้รับยา proton pump inhibitors	5.54 (0.70-44.01)	0.11	6.36 (0.76-53.55)	0.09	6.78 (0.79-58.19)	0.08
การได้รับยา ACEIs/ARBs	4.88 (0.61-38.77)	0.13	6.60 (0.79-55.44)	0.08	6.39 (0.76-53.87)	0.09
โรคเบาหวาน	0.32 (0.68-1.51)	0.15	0.29 (0.06-1.48)	0.14	0.30 (0.06-1.52)	0.15

หมายเหตุ: ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, CI = confidence interval, OR = odds ratio

*Nagelkerke $R^2 = 0.26$ นิยามของคำว่าขนาดยาเหมาะสม คือ การได้รับขนาดยาอีโนกซาพารินเหมาะสมอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน ของขนาดยาที่แนะนำ

**Nagelkerke $R^2 = 0.25$ นิยามของคำว่าขนาดยาเหมาะสม คือ การได้รับขนาดยาอีโนกซาพารินเหมาะสมอยู่ในช่วงไม่เกินร้อยละ 10 ของขนาดยาที่แนะนำต่อวัน

น้อยลง และผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมมักได้รับยาอีโนกซาพารินในขนาดยาต่ำกว่าขนาดแนะนำ สำหรับการศึกษานี้ผู้วิจัยคาดว่า สาเหตุที่ผู้ป่วยมักได้รับยาอีโนกซาพารินในขนาดต่ำกว่าที่แนะนำอาจมาจากบรรจุกัมมันต์ของยาอีโนกซาพารินที่ไม่สามารถวัดปริมาณได้โดยตรง ทำให้แพทย์สั่งจ่ายยาโดยคำนึงถึงขนาดบรรจุของยาอีโนกซาพารินเพื่อความสะดวกการบริหารยา นอกจากนี้อาจเกิดจากการพิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยบางรายที่แพทย์เห็นว่ามีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลจากการศึกษาของ LaPointe และคณะพบว่า การได้รับยาในขนาดเริ่มต้นน้อยกว่าขนาดที่แนะนำนั้นไม่มีผลลดอัตราการเกิดเลือดออกที่รุนแรงและอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต

อีกด้วย (5) ดังนั้นแพทย์จึงควรพิจารณาให้ยาตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วย และในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูงอาจพิจารณาใช้ยา UFH แล้วติดตามระดับ activated partial thromboplastin time เพื่อปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงของการรักษา หรือให้ยา fondaparinux แทนยาอีโนกซาพารินในกรณีที่ไม่พิจารณาทำการตรวจและรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention, PCI) (7)

การศึกษานี้พบอัตราการเกิดเลือดออกที่รุนแรงตามนิยามของ BARC type 3a-c และ type 5 จำนวน 11 คน (ร้อยละ 4.3) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kiatchoosakun และคณะ (8) ในผู้ป่วย NSTEMI จาก Thai Acute Coronary Syndrome Registry

(TACSR) ที่พบอัตราการเกิดเลือดออกรุนแรงร้อยละ 4.6 อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่ได้ระบุนิยามของภาวะเลือดออกที่รุนแรงและมีการคัดเข้าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด CABG เข้าร่วมในการศึกษา ส่วนการศึกษาของ Jinathongthai และคณะ(3) ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย ACS ชาวไทยจำนวน 323 ราย พบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามนิยาม CRUSADE สูงถึงร้อยละ 18.3 อย่างไรก็ตาม นอกจากนิยามของภาวะเลือดออกที่รุนแรงที่แตกต่างกันแล้ว การศึกษาดังกล่าวมีผู้ได้รับยาละลายลิ่มเลือดและยา warfarin ร่วมด้วย รวมทั้งมีอัตราการได้รับยาในกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa inhibitors สูงถึงร้อยละ 10.8 อาจทำให้พบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงสูงกว่า สำหรับการศึกษานี้พบว่า ยาที่ได้รับรวมไม่ได้เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกที่รุนแรง รวมถึงการได้รับยาในกลุ่ม antiplatelets ได้แก่ aspirin ยาในกลุ่ม P2Y12 inhibitors และยาในกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa inhibitors เนื่องจากผู้ป่วยเกือบทุกคนได้รับยาในกลุ่ม antiplatelets โดยได้รับยา aspirin จำนวน 251 คน (ร้อยละ 98.4) ยาในกลุ่ม P2Y12 inhibitors จำนวน 254 คน (ร้อยละ 99.6) ดังนั้นมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม antiplatelets จำนวนน้อยมาก และมีผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa inhibitors จำนวนเพียง 12 คน (ร้อยละ 4.7) ซึ่งทำให้การวิเคราะห์เปรียบเทียบอาจมีอำนาจจำแนกไม่เพียงพอสำหรับการทดสอบความแตกต่างทางสถิติ

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพบพบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกที่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีการควบคุมควบคุมตัวแปร ได้แก่ ความเหมาะสมของขนาดยา อีโนกซาพาริน การได้รับยาในกลุ่ม PPI การได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และโรคเบาหวาน สอดคล้องกับการศึกษาของ Macie และคณะ (4) ที่พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปี เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่รุนแรง ในผู้ป่วยสูงอายุอาจมีปัจจัยทางด้านคลินิกที่สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก เช่น สภาวะร่างกายที่มีความเปราะบางหรืออ่อนแอ (frailty) มีความเสี่ยงต่อการล้ม และการเกิดแผลเป็บติก (peptic ulcer disease) ที่ยังไม่ได้รับการรักษา (20, 21) อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเหล่านี้ไม่ได้มีการนำมาประเมินเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในการศึกษา นอกจากนี้ผู้ป่วยสูงอายุอาจมีภาวะการทำงานของไตที่ลดลงทำให้เกิดการสะสมของขนาดยาอีโนกซาพาริน

ที่มีการขจัดออกทางไต ดังนั้นในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในผู้สูงอายุ ควรมีการปรับขนาดยาอีโนกซาพารินตามน้ำหนักและการทำงานของไต (22, 23) อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าการทำงานของไตกับการเกิดเลือดออกที่รุนแรง อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงของการทำงานของไตมีจำนวนไม่เพียงพอทำให้การวิเคราะห์ทางสถิติมีอำนาจการทดสอบน้อย

การศึกษาของผู้วิจัยพบว่า ขนาดยาอีโนกซาพารินสูงกว่าขนาดแนะนำไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่รุนแรง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ LaPointe และคณะ (5) ที่พบว่า ขนาดยาเริ่มต้นของยาอีโนกซาพารินสูงกว่าขนาดแนะนำเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกที่รุนแรง (OR=1.43, 95%CI: 1.18 - 1.75) ผู้วิจัยคาดว่าสาเหตุอาจเกิดจากอัตราการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในการศึกษานี้น้อยกว่าที่คาดไว้ และมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ได้รับยาอีโนกซาพารินในขนาดที่สูงกว่าขนาดแนะนำทำให้อำนาจการทดสอบทางสถิติไม่เพียงพอในการจำแนกความแตกต่างได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Jinathongthai และคณะ(3) และการศึกษาของ Macie และคณะ(4) ก็พบว่าขนาดของยาอีโนกซาพารินไม่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกที่รุนแรงเช่นกัน

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากข้อมูลในสภาวะการณจริง (real-world data) และมีการประเมินภาวะเลือดออกโดยใช้นิยามที่เป็นมาตรฐานสากลที่น่าเชื่อถือ ผลการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการให้ยาอีโนกซาพารินในขนาดที่เหมาะสมโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุซึ่งมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังเกี่ยวกับขนาดเริ่มต้นของยาอีโนกซาพารินในผู้ป่วย NSTEMI/ACS เท่านั้น ซึ่งขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอาจมีการเปลี่ยนแปลงในขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้ และยังไม่ได้ประเมินความเหมาะสมของระยะเวลาในการให้ยาอีโนกซาพารินซึ่งแนะนำว่าควรให้ผู้ป่วย NSTEMI/ACS ระหว่างนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือจนกระทั่งผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน (7)

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยได้เลือกใช้นิยามการเกิดเลือดออกโดยอ้างอิงจาก the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) และพบอัตราการเกิดเลือดออกที่รุนแรงร้อยละ 4.3 ซึ่งน้อยกว่าที่คาดไว้ จึงอาจ

ส่งผลต่ออำนาจการทดสอบทางสถิติในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออก นอกจากนี้ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกที่เปลี่ยนแปลงไปในขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เช่น ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสี (contrast-induced acute kidney injury; CI-AKI) ซึ่งส่งผลต่อระดับของยาต้านเกล็ดเลือดที่ขับออกทางไต (12) ปัจจัยเกี่ยวกับการทำหัตถการ เช่น การเลือกเส้นเลือดที่ใช้ในการทำหัตถการ (vascular access site) (23) เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้วิจัยเลือกติดตามเฉพาะภาวะเลือดออกที่รุนแรงเท่านั้น อย่างไรก็ตามการบริยายยาต้านเกล็ดเลือดมักพบจ้ำเลือด (ecchymosis หรือ hematoma) ซึ่งเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงจากการบริยายยาได้ (6, 11, 24) การศึกษานี้คำนวณขนาดตัวอย่างตามวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยคืออัตราการเกิดเลือดออกที่รุนแรงจากการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดในการรักษา NSTEMI แต่ไม่ได้คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการใช้สถิติการวิเคราะห์หัตถการโดยอิงจากการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกที่รุนแรง ดังนั้นในการศึกษานี้ อาจมีจำนวนผู้ป่วยไม่เพียงพอสำหรับการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต้านเกล็ดเลือดกับภาวะเลือดออก

การศึกษาในอนาคตควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) และควรทำเป็นโครงการศึกษาวิจัยพหุสถาบัน (multicenter study) เพื่อเพิ่มจำนวนตัวอย่างในการศึกษาและทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะหลากหลายเหมาะสมที่จะเป็นตัวแทนของผู้ป่วยชาวไทยมากขึ้น และมีขนาดตัวอย่างเพียงพอในการหาความสัมพันธ์ของขนาดยาต้านเกล็ดเลือดกับการเกิดภาวะเลือดออก

โดยสรุปผู้ป่วย NSTEMI มักได้รับขนาดยาเริ่มต้นของยาต้านเกล็ดเลือดในขนาดต่ำกว่าขนาดที่แนะนำ แพทย์ควรพิจารณาคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักจริงและให้ยาตามขนาดที่คำนวณได้ และควรเฝ้าระวังการเกิดเลือดออกที่รุนแรงในผู้ป่วยที่สูงอายุ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ รศ.พญ. อรินทยา พรหมมินธิกุล รศ. ดร.ภญ. ดุจดฤดี ชินวงศ์ และ ผศ.ภญ.วริมา อยู่ดี ที่ให้ข้อเสนอแนะที่มีประโยชน์ในงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. The Heart Association of Thailand. Thai acute coronary syndromes guideline 2020. Bangkok: Nextstep d-sign; 2020.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42: 1289–367.
3. Jinatongthai P, Khaisombut N, Likittanasombat K, Chaiyakunapruk N, Watcharathanakij S, Nathisuwan S. Use of the CRUSADE bleeding risk score in the prediction of major bleeding for patients with acute coronary syndrome receiving enoxaparin in Thailand. Heart Lung Circ. 2014; 23: 1051–8.
4. Macie C, Forbes L, Foster GA, Douketis JD. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. Chest. 2004; 125: 1616–21.
5. LaPointe NMA, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Pollack CV, Lytle BL, et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes. Arch Intern Med. 2007; 167: 1539–44.
6. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. Am Heart J. 2003; 146: 33–41.
7. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 64: e139–228.
8. Kiatchoosakun S, Wongvipaporn C, Buakhamsri A, Sanguanwong S, Moleerergpoom W, Sarakarn P, et

- al. Predictors of in-hospital mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome in Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR). *J Med Assoc Thai*. 2007; 90 Suppl 1: 41–50.
9. Cavender MA, Rao SV, Ohman EM. Major bleeding: management and risk reduction in acute coronary syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 1869–83.
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123: 2736–47.
11. Spinler SA, Dobesh P. Dose capping enoxaparin is unjustified and denies patients with acute coronary syndromes a potentially effective treatment. *Chest* 2005; 127: 2288–9.
12. Enoxaparin. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2022 [updated 11 Apr 2022; cited 14 Nov 2022]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
13. Enoxaparin. In: Clinical Pharmacology [database on the Internet]. Tampa (FL): Elsevier; 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: www.clinicalpharmacology.com. Subscription required to view.
14. Wayne WD. Biostatistics: A foundation of analysis in the health sciences. 6th ed. Atlanta, GA: John Wiley & Sons; 1995; p. 180.
15. Xu Y, Gomes T, Wells PS, Pequeno P, Johnson A, Sholzberg M. Evaluation of definitions for oral anticoagulant-associated major bleeding: A population-based cohort study. *Thromb Res*. 2022; 213: 57–64.
16. Chua D, Tataru A. Enoxaparin dosing for acute coronary syndromes in obese patients-should there be a maximum dose? *J Cardio Cardiovasc Med* 2016; 1: 1-4.
17. Spinler SA, Ou FS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Pollack CV, et al. Weight-based dosing of enoxaparin in obese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *Pharmacotherapy*. 2009; 29: 631–8.
18. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1737–49.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31–41.
20. Henderson MC, White RH. Anticoagulation in the elderly. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 5: 365–70.
21. Cinch D, Banerjee AK, Ostick G. Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer. *Age Ageing*. 1984; 13: 120–3.
22. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res*. 1991; 63: 385–90.
23. Damluji AA, Forman DE, Wang TY, Chikwe J, Kunadian V, Rich MW, et al. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 147: e32-62.
24. Ibbotson T, Goa KL. Enoxaparin: an update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs*. 2002; 62: 1407–30.

ภาคผนวก

ตารางที่ 1. นิยามของภาวะเลือดออกโดย the Bleeding Academic Research Consortium (BARC)(10)

ระดับความรุนแรง	นิยาม
0	ไม่มีภาวะเลือดออก
1	ภาวะเลือดออกที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการจัดการโดยบุคลากรทางการแพทย์ เนื่องจากไม่ส่งผลให้ผู้ป่วยมาพบบุคลากรทางการแพทย์เพื่อตรวจรักษาหรือต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยอาจพิจารณาหยุดยาด้วยตนเอง
2	ภาวะเลือดออกที่ต้องได้รับการจัดการโดยบุคลากรทางการแพทย์ (รวมถึงภาวะเลือดออกที่ตรวจพบจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาเท่านั้น) แต่มีความรุนแรงไม่ถึงระดับ 3 - 5 โดยจะต้องเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้ 1. ต้องได้รับการดูแลโดยบุคลากรทางการแพทย์ แต่ไม่รวมถึงการได้รับการผ่าตัด 2. ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องยกระดับการดูแลผู้ป่วย 3. ต้องได้รับการประเมินอย่างเร่งด่วน
3	3a ภาวะเลือดออกที่พบร่วมกับระดับฮีโมโกลบินลดลง 3 แต่ต่ำกว่า 5 ก./ดล.* หรือได้รับเลือดเนื่องจากภาวะเลือดออก 3b ภาวะเลือดออกที่พบร่วมกับระดับฮีโมโกลบินลดลงอย่างน้อย 5 ก./ดล.*, ภาวะการบีบรัดหัวใจ (cardiac tamponade), จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อควบคุมภาวะเลือดออก (ยกเว้นด้านทันตกรรม, จมูก, ผิวหนัง และริดสีดวงทวารหนัก) หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องได้รับยาบีบหลอดเลือด (vasoactive agents) 3c ภาวะเลือดออกในกระโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage) รวมถึงในไขสันหลัง (intraspinal) แต่ไม่รวมถึงจุดเลือดออกขนาดเล็ก (microbleed) และภาวะเลือดออกในสมองส่วนที่ขาดเลือด (hemorrhagic transformation) โดยยืนยันจากผลชันสูตร, ภาพถ่ายรังสีหรือการเจาะไขสันหลัง (lumbar puncture) หรือภาวะเลือดออกในลูกตา (intraocular) จนส่งผลต่อทัศนวิสัย
4**	ภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft; CABG) ภาวะเลือดออกในกระโหลกศีรษะภายในระยะเวลา 48 หลังทำการหัตถการ มีการเปิดแผลผ่าตัดที่กระดูกอก (sternotomy) เข้าเพื่อควบคุมภาวะเลือดออก ได้รับเลือดอย่างน้อย 5 ยูนิตภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมงหลังหัตถการ มีปริมาตรของเหลวจากสายระบายทรวงอก (chest tube) อย่างน้อย 2 ลิตร ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง
5	ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิต
5a	ภาวะเลือดออกน่าจะเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต (probable fatal bleeding) โดยสันนิษฐานจากอาการทางคลินิก ภาวะเลือดออกเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต (definite fatal bleeding) โดยยืนยันจากการหลักฐานการมี
5b	ภาวะเลือดออกอย่างชัดเจน, การผ่าชันสูตรหรือภาพถ่ายรังสี

หมายเหตุ: *การได้รับเลือดจาก packed red cells หรือ whole blood ปริมาตร 1 ยูนิต เท่ากับฮีโมโกลบิน 1 ก./ดล.

**ภาวะเลือดออกต้องมีความรุนแรงอย่างน้อยตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป

ตารางที่ 2. การวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกที่รุนแรง

ปัจจัยเสี่ยง	odds ratio (95% CI)	P
อายุ ≥ 75 ปี (เทียบกับอายุ < 75 ปี)	5.47 (1.41-21.16)	0.01
เพศหญิง (เทียบกับเพศชาย)	0.53 (0.14-2.05)	0.36
น้ำหนัก	0.98 (0.93-1.03)	0.41
หัตถการ		
Coronary Angiography	1.82 (0.47-7.03)	0.39
Percutaneous Coronary Intervention	2.17 (0.64-7.31)	0.21
โรคประจำตัว		
NSTEMI	1.25 (2.62-5.96)	0.78
ความดันโลหิตสูง	1.53 (0.32-7.29)	0.59
ไขมันในเลือดผิดปกติ	0.74 (0.22-2.5)	0.63
เบาหวาน	0.32 (0.68-1.51)	0.15
SCr สูงกว่าปกติ* (เทียบกับ Scr ปกติ)	0.61 (0.16-2.35)	0.47
eGFR (CKD-EPI)		
eGFR < 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. (เทียบกับ eGFR ≥ 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	0.71 (0.19-2.76)	0.63
eGFR < 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. (เทียบกับ eGFR ≥ 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	1.1 (0.23-5.28)	0.91
CrCl		
CrCl < 60 มล./นาที (เทียบกับ CrCl ≥ 60 มล./นาที)	2.72 (0.58-12.88)	0.21
CrCl < 45 มล./นาที (เทียบกับ CrCl ≥ 45 มล./นาที)	0.84 (0.239-2.94)	0.78
CrCl < 30 มล./นาที (เทียบกับ CrCl ≥ 30 มล./นาที)	1.13 (2.40-5.44)	0.88
การได้รับยาอินออกซาพารินมากกว่า 3 ครั้ง (doses) (ค่ามัธยฐาน)	1.9 (0.54-6.66)	0.32
จำนวนวันที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินออกซาพาริน มากกว่า 2 วัน (ค่ามัธยฐาน)	1.41 (0.42-4.76)	0.58
ขนาดยาอินออกซาพารินเหมาะสมอยู่ในช่วงไม่เกิน 10 มก./วัน ของขนาดยาที่แนะนำ	3.27 (0.93-11.50)	0.06
ขนาดยาอินออกซาพารินเหมาะสมอยู่ในช่วงไม่เกินร้อยละ 10 ของขนาดยาที่แนะนำต่อวัน	2.76 (0.82-9.32)	0.10
ยาที่ได้รับ		
ACEIs/ARBs	4.88 (0.61-38.77)	0.134
Beta-blockers	1.6 (0.34-7.6)	0.55
Calcium channel blockers	1.18 (0.30-4.58)	0.82
Diuretics	0.86 (0.22-3.34)	0.83
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	2.12 (0.25-18.53)	0.49
Insulin	0.48 (0.6-3.86)	0.49
Nitrates	0.77 (0.23-2.58)	0.67
Proton pump inhibitors	5.54 (0.70-44.01)	0.105
Statins	0.89 (0.11-7.33)	0.92

หมายเหตุ: ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, CI = confidence interval, CrCl = creatinine clearance, eGFR = estimated glomerular filtration rate, , SCr = serum creatinine

*Scr ≥ 1.3 มก./ดล. ในเพศชาย และ SCr ≥ 1.0 มก./ดล. ในเพศหญิง เป็นระดับครีเอตินีนในซีรัมที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด contrast-induced nephropathy (Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, et al. Baseline renal function screening. Am J Cardiol. 2006;98(6A):21-6.)