

ผลลัพธ์ทางคลินิกของการบำบัดภาวะลิ้มเลือดหลุดหลุดเลือดด้วยเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ  
ในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2562  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CLINICAL OUTCOMES OF VENOUS THROMBOEMBOLISM TREATMENT WITH LOW  
MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN THAI CANCER PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลลัพธ์ทางคลินิกของการบำบัดภาวะลิ้มเลือดหลุดออก ตลอดเลือดด้วยเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วย มะเร็งชาวไทย
โดย	นายวรรณวัฒน์ สินเจริญ
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ณัฐธิดา อารีเปี่ยม

---

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ณัฐธิดา อารีเปี่ยม)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.อรั้มซ์ เจษฎาญาณเมธา)

วรรณวัฒน์ สินเจริญ : ผลลัพธ์ทางคลินิกของการบำบัดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดด้วยเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย. ( CLINICAL OUTCOMES OF VENOUS THROMBOEMBOLISM TREATMENT WITH LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN THAI CANCER PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ภญ. ดร. ณัฐธิดา อารีเปี่ยม

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดการใช้ยา LMWH กับผลลัพธ์ทางคลินิกด้านประสิทธิผลซึ่งประเมินจากอาการแสดงทางคลินิกและผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด และด้านความปลอดภัยซึ่งประเมินจากการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE รวมถึงศึกษาปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกข้างต้น เช่น เพศ อายุ ระยะของโรคมะเร็ง เป็นต้น โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม 2557 ถึงกุมภาพันธ์ 2562 จำนวน 140 ราย

ผลการศึกษาพบว่าขนาดการใช้ยา enoxaparin มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกทั้งด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย พบว่าขนาดยาสูงกว่ามาตรฐานทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น (ร้อยละ 100) มากกว่าขนาดมาตรฐาน (ร้อยละ 90.4) และขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 54.2) ( $P < 0.001$ ) เช่นเดียวกับการประเมินอาการด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาซึ่งพบว่าขนาดยาสูงกว่ามาตรฐานทำให้ผู้ป่วยมีผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาดีขึ้น (ร้อยละ 80) มากกว่าขนาดมาตรฐาน (ร้อยละ 77.1) และขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 34.0) ( $P < 0.001$ ) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ในระยะ 2-3 มีอาการทางคลินิกดีขึ้น (ร้อยละ 100) มากกว่าระยะลุกลาม (ร้อยละ 69) ( $P = 0.010$ ) และผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดก็ดีกว่าเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 93.8 และ 50.0 ตามลำดับ,  $P = 0.001$ ) ด้านความปลอดภัย พบว่าขนาดการใช้ยาสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออก ( $P < 0.001$ ) ขนาดยาสูงกว่ามาตรฐานทำให้ผู้ป่วยเกิดเลือดออกมากที่สุดร้อยละ 57.1 รองลงมาคือขนาดมาตรฐานและต่ำกว่ามาตรฐานซึ่งเกิดเลือดออกใกล้เคียงกันคือร้อยละ 8.6 และ 9.5 ตามลำดับ และพบว่าเพศหญิงเกิดเลือดออกที่รุนแรง (ร้อยละ 10.8) มากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 1.8) ( $P = 0.037$ )

สาขาวิชา           เภสัชกรรมคลินิก  
ปีการศึกษา         2562

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6076113533 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: : ● cancer ● venous thromboembolism ● low molecular weight heparin

Wannawat Sincharoen : CLINICAL OUTCOMES OF VENOUS THROMBOEMBOLISM  
TREATMENT WITH LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN THAI CANCER PATIENTS.

Advisor: Asst. Prof. NUTTHADA AREEPIUM, Ph.D.

This retrospective descriptive study was aimed to explore the association of dosing patterns of LMWH and the clinical outcomes of VTE. Efficacies were assessed by clinical VTE symptoms and venous radio-imaging. Safety was assessed by clinical bleeding events in cancer patients with VTE. In addition, we explored other factors that might affect to clinical outcomes such as sex, age, stage of cancer. We reviewed medical records of cancer patients with VTE who received LMWH at King Chulalongkorn Memorial hospital during the January 2014 and February 2019.

Among the 140 patients, we found that the dosing patterns of enoxaparin were associated with the clinical outcomes of VTE. Cancer patients who received supra-therapeutic dose had significantly clinical symptom improvement (100%) more than optimal dose (90.4%) or sub-therapeutic dose (54.2%) ( $P < 0.001$ ). Similar to venous radio-imaging evaluations, which revealed that patients who received supra-therapeutic dose had significantly venous radio-imaging improvement (80%) more than optimal dose (77.1%) or sub-therapeutic dose (34.0%) ( $P < 0.001$ ). Moreover, cancer patients with stage II or III had better clinical symptoms more than patients in stage IV (100% vs 69%,  $P = 0.010$ ) concordant with the results from venous radio-imaging (93.8% vs 50%,  $P = 0.001$ ). In term of safety, the dosing patterns of enoxaparin were associated with the bleeding. Cancer patients who received supra-therapeutic dose had significantly bleeding (57.1%) more than optimal dose (8.6%) or sub-therapeutic dose (9.5%) ( $P < 0.001$ ). we also found that female patients had higher rate of major bleeding (10.8% vs 1.8%,  $P = 0.037$ )

Field of Study: Clinical Pharmacy

Student's Signature .....

Academic Year: 2019

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี เนื่องจากได้รับความช่วยเหลือและกรุณาเป็นอย่างยิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ด้วยความเอาใจใส่ รวมถึงให้กำลังใจผู้วิจัยตลอดมา ผู้วิจัย ขอขอบพระคุณท่านเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ได้แก่ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ และ รองศาสตราจารย์ เกษัชร ดร.อรั้มซ์ เจษภิญญาณเมธา ที่กรุณาให้คำแนะนำและปรับปรุงวิทยานิพนธ์ให้มีความสมบูรณ์ มากยิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเกษตรกรรมปฏิบัติทุกท่าน ที่ให้โอกาสผู้วิจัยเข้ามา ศึกษา เรียนรู้ และให้คำแนะนำแก่ผู้วิจัยตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทีมบุคลากร ทั้งพยาบาล เกษัชร และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่ปฏิบัติงาน ณ ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก อาคารว่องวานิช รวมถึงเจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่กรุณาอำนวยความสะดวกและให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยใน การเก็บข้อมูล จนการเก็บข้อมูลเสร็จสิ้นสมบูรณ์

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมุทรปราการ และ เกษัชรหญิงศรีอโศก สุจริต หัวหน้ากลุ่มงานเกษตรกรรม โรงพยาบาลสมุทรปราการ ที่ให้โอกาสแก่ผู้วิจัยในการศึกษาหลักสูตร เกษัชรศาสตรมหาบัณฑิต

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ครอบครัว และเพื่อน ๆ ที่คอยสนับสนุนในการศึกษา และให้ กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด และขอขอบคุณเพื่อนนิสิตร่วมรุ่นทุกท่านที่คอยช่วยเหลือและเป็นกำลังใจ แก่ผู้วิจัยเสมอมา จนวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

วรรณวัฒน์ สิ้นเจริญ

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญแผนภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย.....	1
1.2. คำถามงานวิจัย.....	2
1.3. วัตถุประสงค์.....	2
1.4. สมมติฐานงานวิจัย.....	2
1.5. กรอบแนวคิดของงานวิจัย.....	3
1.6. นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย.....	3
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม.....	5
2.1. โรค อาการแสดง และการรักษาลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็ง.....	5
2.2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด DVT/PE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	18
2.2.1. ความอ้วน(obesity).....	18
2.2.2. อายุ (age).....	19
2.2.3. คะแนน ECOG.....	19

2.2.4. ชนิดของโรคมะเร็ง (primary site of cancer).....	20
2.2.5. ชนิดของยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัด (type of chemotherapy) .....	21
2.2.6. แบบแผนการสั่งใช้ยา LMWH (appropriate dosage regimens of LMWH).....	22
2.2.7. ความร่วมมือในการใช้ยา LMWH ของผู้ป่วย (medication adherence).....	23
2.3. คุณสมบัติ กลไก การปรับขนาด การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา LMWH .....	23
2.4. การติดตามประเมินผลลัพธ์ของการรักษา VTE ด้วย LMWH .....	36
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	46
3.1. รูปแบบการวิจัย .....	46
3.2. กลุ่มประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	46
3.3. การดำเนินการวิจัย.....	47
3.4. เครื่องมือเก็บข้อมูล .....	47
3.5. การเก็บข้อมูล .....	48
3.6. การวิเคราะห์ผลการวิจัย .....	48
3.7. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	49
3.8. ข้อจำกัดในงานวิจัย.....	50
3.9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	50
3.10. การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	51
3.11. รายละเอียดงบประมาณที่ใช้จ่ายในการวิจัย .....	51
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	53
4.1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	54
4.1.1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย .....	54
4.1.2. ข้อมูลโรคและการรักษามะเร็งของผู้ป่วย.....	56
4.2. ข้อมูลด้านโรค VTE และแบบแผนการรักษาด้วย enoxaparin .....	61
4.2.1. ข้อมูลโรค VTE.....	61



4.2.2. แบบแผนการรักษา VTE ด้วย enoxaparin.....	62
4.3. ข้อมูลด้านผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา enoxaparin.....	66
4.3.1. การประเมินประสิทธิภาพ enoxaparin .....	66
4.3.2. การประเมินความปลอดภัยของ enoxaparin.....	70
4.4. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และด้านผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา enoxaparin .....	72
4.4.1. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพซึ่งประเมินโดยอาการทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยา .....	72
4.4.1.1. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดการใช้ยาและผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของ enoxaparin.....	72
4.4.1.2. ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลเรื่องโรคมะเร็ง และการรักษาโรคมะเร็งกับผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของ enoxaparin	73
4.4.2. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยซึ่งประเมินจากการเกิดเลือดออกรุนแรง.....	76
4.4.2.1. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดการใช้ยาและภาวะเลือดออกจาก enoxaparin	76
4.4.2.2. ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลเรื่องโรคมะเร็ง และการรักษาโรคมะเร็งกับผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของ enoxaparin	77
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย .....	79
5.1. อภิปรายผลการวิจัย .....	79
5.2. สรุปผลการวิจัย .....	81
5.3. ข้อจำกัดของการวิจัย.....	82
5.4. ข้อเสนอแนะของการวิจัย .....	82
บรรณานุกรม.....	84
ภาคผนวก.....	92
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย .....	93

ภาคผนวก ข เอกสารรับรองจริยธรรมและอนุมัติการทำวิจัย.....	101
ภาคผนวก ค ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ .....	106
ภาคผนวก ง ข้อมูลระยะเวลาในการประเมินประสิทธิภาพของ enoxaparin.....	107
ภาคผนวก จ ข้อมูลโรคร่วมของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย.....	108
ประวัติผู้เขียน.....	109



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงระดับคะแนน ECOG และอาการแสดง.....	20
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอัตราส่วนการยับยั้ง FXa : IIa น้ำหนักโมเลกุลและขนาดยา .....	25
ตารางที่ 3 แสดงการคิดคะแนนเพื่อความเป็นไปได้ในการเกิด HIT .....	30
ตารางที่ 4 การติดตามอาการแสดงของโรค DVT/PE.....	37
ตารางที่ 5 การติดตามภาพทางรังสีวิทยาของโรค DVT/PE .....	38
ตารางที่ 6 การศึกษารายงานผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งที่รักษา VTE ด้วย LMWH ซึ่งปรับขนาดยาตามระดับ Anti-factor Xa .....	41
ตารางที่ 7 การติดตามระดับ Anti-Xa ตามค่าการทำงานของไต.....	42
ตารางที่ 8 ช่วงระดับ anti-factor Xa และความถี่ในการบริหารยาต่อวันที่เหมาะสม.....	43
ตารางที่ 9 การติดตามความปลอดภัยของการใช้ LMWH.....	44
ตารางที่ 10 การเก็บข้อมูลแต่ละส่วนของงานวิจัย .....	48
ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ .....	49
ตารางที่ 12 แผนการดำเนินการวิจัย .....	51
ตารางที่ 13 งบประมาณที่ใช้จ่ายในการวิจัย.....	52
ตารางที่ 14 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละช่วงขนาดการใช้ยา enoxaparin .....	54
ตารางที่ 15 ข้อมูลด้านโรคและการรักษาโรคมะเร็ง.....	57
ตารางที่ 16 ข้อมูลโรค การรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษา VTE.....	62
ตารางที่ 17 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin ที่เริ่มต้นสั่งใช้เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1 mg/kg sc q 12 hrs).....	63
ตารางที่ 18 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin ที่เริ่มต้นสั่งใช้เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1.5 mg/kg sc q 24 hrs).....	63

ตารางที่ 19 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin คงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1 mg/kg sc q 12 hrs).....	64
ตารางที่ 20 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin คงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1.5 mg/kg sc q 24 hrs).....	64
ตารางที่ 21 แบบแผนการรักษา VTE ด้วย enoxaparin.....	65
ตารางที่ 22 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin ของผู้ป่วย VTE.....	67
ตารางที่ 23 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin ของผู้ป่วย PE.....	68
ตารางที่ 24 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin ของผู้ป่วย DVT.....	69
ตารางที่ 25 ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ enoxaparin.....	70
ตารางที่ 26 ค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin ที่ทำให้เกิดเลือดออกรุนแรง.....	71
ตารางที่ 27 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา enoxaparin และผลการรักษาภาวะ VTE ซึ่งประเมินจากอาการทางคลินิก.....	72
ตารางที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา enoxaparin ผลการรักษาภาวะ VTE ซึ่งประเมินจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยา.....	73
ตารางที่ 29 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ และประสิทธิภาพของยา enoxaparin ซึ่งและประเมินจากอาการแสดงทางคลินิก.....	74
ตารางที่ 30 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ และประสิทธิภาพของยา enoxaparin ซึ่งและประเมินจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด.....	75
ตารางที่ 31 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดการใช้ยา enoxaparin และ การเกิดเลือดออกรุนแรง.....	77
ตารางที่ 32 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ และการเกิดเลือดออกรุนแรงจากยา enoxaparin.....	78

## สารบัญแผนภาพ

	หน้า
แผนภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดของงานวิจัย .....	3
แผนภาพที่ 2 แสดง biological activities ของ Heparin .....	24



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism : VTE) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็ง [1] และโรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE [2] โดยการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดพบผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคมะเร็งประมาณ 7 เท่า [3] และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดยังมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติและการตายในผู้ป่วยโรคมะเร็งสูง[4,5] ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดจะเพิ่มโอกาสในการตายเป็น 2-6 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่มีภาวะนี้ [2,5] มีการศึกษาในประเทศไทยพบความชุกของภาวะหลอดเลือดแดงปอดอุดตันจากลิ่มเลือด (pulmonary embolism : PE) พบร้อยละ 2.4 [6] และพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำลึกที่ส่วนล่างของลำตัวอุดตัน เช่น ขา (deep vein thrombosis : DVT) มีโรคมะเร็งร่วมด้วยถึงร้อยละ 39 [7]

ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกเพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วยมะเร็งในระยะเฉียบพลันคือ low molecular weight heparin (LMWH) [8] เนื่องจากมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา LMWH มีประสิทธิภาพลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดได้มากกว่ายา warfarin และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกอีกด้วย [9]

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ 1. ปัจจัยด้านผู้ป่วย เช่น อายุ โรคร่วม ความอ้วน การทำงานของไต เป็นต้น 2. ปัจจัยจากมะเร็ง เช่น ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง 3. ปัจจัยจากการรักษา เช่น การผ่าตัด ชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดที่ให้กับผู้ป่วย [10] การศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน คือ ผู้สูงอายุ การใช้ยาสเตียรอยด์ ภาวะอ้วน ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด [11] นอกจากนี้ยังพบว่า ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทตินัม (platinum-based) มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดมากกว่ายาในกลุ่มอื่น [12]

เนื่องจากยังไม่มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับแบบแผนและผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยา LMWH กับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LMWH ที่ใช้รักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดยา LMWH กับการตอบสนองทางการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ LMWH ในการรักษาโรค PE และ DVT ในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย

## 1.2. คำถามงานวิจัย

1.2.1. การใช้ยา LMWH ในขนาดมาตรฐาน (enoxaparin 1 mg/kg sc q 12 hr หรือ 1.5 mg/kg sc q 24 hr) ในการรักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็งให้ผลการตอบสนองทางการรักษาดีกว่าขนาดยาที่ต่างจากมาตรฐานหรือไม่

1.2.2. การใช้ยา LMWH ในขนาดมาตรฐาน (enoxaparin 1 mg/kg sc q 12 hr หรือ 1.5 mg/kg sc q 24 hr) ในการรักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็งให้ผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น major bleeding น้อยกว่าขนาดยาที่ต่างจากมาตรฐานหรือไม่

## 1.3. วัตถุประสงค์

### 1.3.1. วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดการใช้ LMWH และการตอบสนองต่อการรักษา และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา LMWH ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด

### 1.3.2. วัตถุประสงค์เฉพาะ

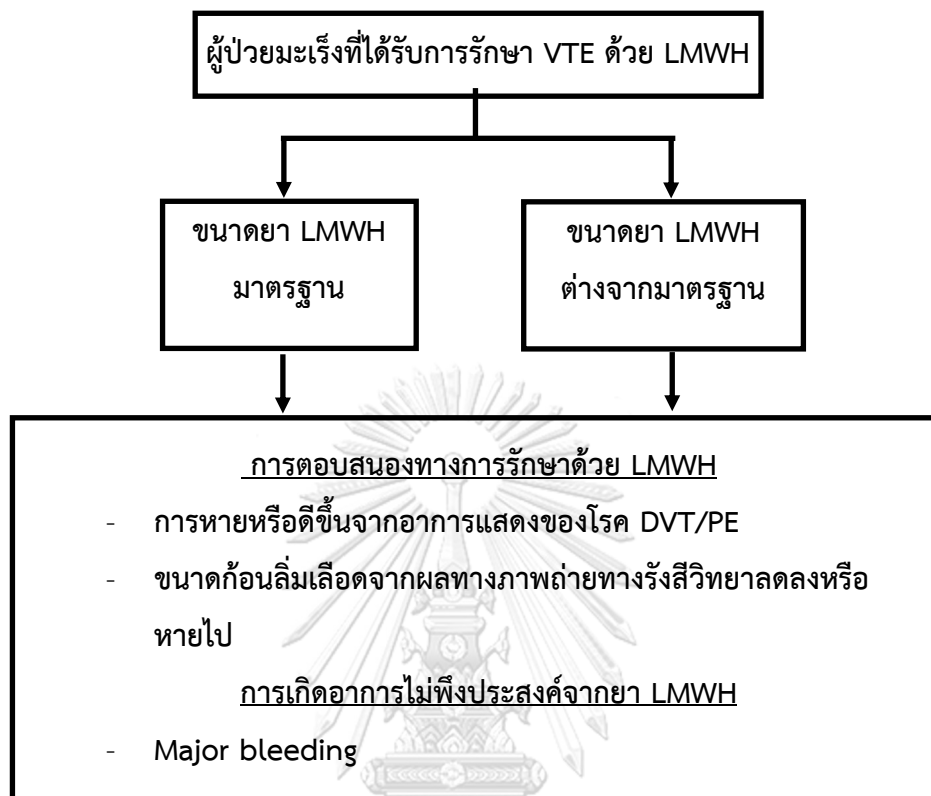
1.3.2.1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดการใช้ LMWH และอาการทางคลินิกและผลทางภาพถ่ายรังสีวิทยาของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด

1.3.2.2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดการใช้ LMWH และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ major bleeding จากยา LMWH ซึ่งใช้ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดของผู้ป่วยมะเร็ง

## 1.4. สมมติฐานงานวิจัย

ขนาดการใช้ LMWH มีความสัมพันธ์กับผลการตอบสนองทางการรักษาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา LMWH ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด

### 1.5. กรอบแนวคิดของงานวิจัย



แผนภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดของงานวิจัย

### 1.6. นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

1.6.1. ผู้ป่วย หมายถึง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งร่วมกับโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ

1.6.2. ผู้ป่วยสูงอายุ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป [17]

1.6.3. LMWH คือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดหนึ่งซึ่งใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ในงานวิจัยนี้ LMWH คือ enoxaparin เพียงชนิดเดียวเท่านั้น

1.6.4. การตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง ผลลัพธ์จากการได้รับยา LMWH ในการรักษา VTE จากอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นซึ่งแพทย์ได้บันทึกไว้ในเวชระเบียน และ/หรือขนาดลิ่มเลือดที่ลดลงหรือหายไปจากการตรวจวัดด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยา เช่น computerized tomography (CT), venography เป็นต้น [13] ภายในระยะเวลาตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไปจนถึง 6 เดือนหลังจากได้รับยา enoxaparin [8]



1.6.5. ความปลอดภัยจากการใช้ยา คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา LMWH ได้แก่ การเกิดเลือดออก การเกิด heparin-induced thrombocytopenia (HIT) การเกิดเนื้อเยื่อผิวหนังตาย ตับวาย ฉีดยาปล้น กระดูกพรุน ระดับโพแทสเซียมในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าเกณฑ์ปกติ เป็นต้น [13] ประเมินจากอาการแสดงที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนและผลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับอาการข้างเคียงนั้น ๆ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

1.6.6. ECOG score คือ คะแนนที่ใช้สำหรับการประเมินภาวะคุณภาพของโรคและประเมินผลกระทบต่อความสามารถของร่างกายในการดำเนินชีวิตและยังใช้ในการประเมินการรักษาที่เหมาะสมโดยแพทย์ด้วย [58]

1.6.7. ขนาดยา LMWH ที่มาตรฐาน (optimum dose) หมายถึง ขนาดยา LMWH ของผู้ป่วยที่คำนวณตามน้ำหนักตัวจริง (actual body weight) จากขนาดยาที่แนะนำ คือ enoxaparin 1 mg/kg sc q 12 hr [17] หรือ 1.5 mg/kg sc q 24 hr [69] และปรับขนาดยา LMWH ตามการทำงานของไตโดยพิจารณาจากค่า creatinine clearance ซึ่งประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยาขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน

1.6.8. ขนาดยา LMWH ที่ต่ำกว่ามาตรฐาน (Subtherapeutic dose) หมายถึง ขนาดยา LMWH ของผู้ป่วยที่คำนวณตามน้ำหนักตัวจริง (Actual body weight) ต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำเกินกว่า 10% ซึ่งประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยาขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน

1.6.9. ขนาดยา LMWH ที่สูงกว่ามาตรฐาน (Supratherapeutic dose) หมายถึง ขนาดยา LMWH ของผู้ป่วยที่คำนวณตามน้ำหนักตัวจริง (Actual body weight) สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำเกินกว่า 10% ซึ่งประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยาขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน

1.6.10. การเกิดเลือดออกรุนแรง (major bleed) คือ [23]

(1) เลือดออกที่อวัยวะที่สำคัญของร่างกาย เช่น ช่องท้อง (peritoneal), สมอง (intracranial) และลูกตา (intraocular)

(2) การสูญเสียเลือดที่ต้องมีการทดแทนด้วยการให้เม็ดเลือดแดง (packed red cell) มากกว่า 2 ยูนิต

(3) การลดลงของฮีโมโกลบิน (Hb) มากกว่า 2 g/dL

(4) การเกิดเลือดออกจนเกิดเหตุการณ์ทางคลินิกซึ่งมีภาวะคุกคามต่อชีวิตซึ่งต้องการความช่วยเหลือทางการแพทย์

1.6.11. ผู้ป่วยดีขึ้น หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลทางภาพถ่ายทางรังสีวิทยาที่ดีขึ้น กรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้มีการติดตามผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาจะยึดตามการประเมินด้วยอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น

## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เรียงตามลำดับหัวข้อต่อไปนี้

- 2.1. โรค อาการแสดง และการรักษาลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็ง
- 2.2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด DVT/PE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง
  - 2.2.1. ปัจจัยด้านอายุ
  - 2.2.2. ปัจจัยด้านความอ้วน
  - 2.2.3. ปัจจัยด้าน ECOG score
  - 2.2.4. ปัจจัยด้านชนิดของโรคมะเร็ง
  - 2.2.5. ปัจจัยด้านชนิดของยาเคมีบำบัดและฮอร์โมนบำบัด
  - 2.2.6. ปัจจัยด้านความเหมาะสมของขนาดยา
  - 2.2.7. ปัจจัยด้านความร่วมมือในการใช้ยา
- 2.3. คุณสมบัติ กลไก การปรับขนาดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา LMWH
- 2.4. การติดตามประเมินการตอบสนองและความปลอดภัยของยา LMWH

#### 2.1. โรค อาการแสดง และการรักษาลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็ง

##### 2.1.1. โรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (venous thromboembolism : VTE)

โรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (venous thromboembolism : VTE) เป็นความผิดปกติที่มีความรุนแรงและเป็นปัญหาที่สำคัญในสังคมผู้สูงวัยในปัจจุบัน [13] และในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีก็พบได้เช่นเดียวกัน ภาวะนี้มักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลเป็นเวลานาน เนื่องจากไม่ได้มีการเคลื่อนไหวของร่างกายมากนัก ทำให้เกิดสภาวะการแข็งตัวของเลือดมากกว่าปกติ โรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (VTE) สามารถแบ่งออกเป็น deep vein thrombosis (DVT) และ pulmonary embolism (PE) [13] เกิดจากการที่เกล็ดเลือดอุดตันในระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งบริเวณที่พบได้บ่อยคือ ขา นอกจากนี้ยังพบที่บริเวณแขน หลอดเลือด mesenteric และหลอดเลือดสมอง การเกิด DVT นั้นมักไม่รุนแรงมากนัก แต่การเกิด PE นั้นสามารถทำให้เสียชีวิตได้รวดเร็วหลังจากเกิดอาการถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ทั้งนี้นอกจากการเกิดอาการที่รุนแรงและฉับพลันแล้ว VTE ยังทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนขึ้นภายหลังได้อีกเช่น postthrombotic syndrome และ chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) ซึ่งมีความรุนแรงและทำให้พิการได้อีกด้วย[13] ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant drug) ถูก

นำมาใช้ในการป้องกันและรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (VTE) ซึ่งให้ตามขนาดยาที่มีการแนะนำไว้และมีการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด แนวทางในการจัดการการรักษา VTE ด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดต้องคำนึงความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงและสามารถเกิดขึ้นได้ผลลัพธ์ในการป้องกันและรักษาจะดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด หากมีการวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้องและรวดเร็วตลอดจนการได้รับการรักษาที่เหมาะสม [13] อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเหมาะสมต้องอาศัยความรู้เชิงลึกทางด้านเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ของยา และแนวทางในการรักษาที่ครอบคลุมปัญหาทางด้านของผู้ป่วย ลิ่มเลือดจะเกิดขึ้นหลังจากที่หลอดเลือดได้รับการบาดเจ็บหรือฉีกขาด ซึ่งจะมีกระบวนการที่ซับซ้อนของร่างกายโดย Dr. Rudolf Virchow นักพยาธิวิทยาชาวเยอรมันได้เสนอทฤษฎีเกี่ยวกับหน้าที่การทำงานของหลอดเลือด สารประกอบที่อยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตและความเร็วของการไหลเวียนของเลือดจะเป็นตัวกำหนดการเกิดลิ่มเลือดขึ้น หรือ Virchow's triad ซึ่งต่อมามีการอธิบายรูปแบบในการเกิดลิ่มเลือดจากข้อมูลหลักฐานใหม่ ๆ แต่ก็ยังไม่มีความชัดเจน

#### 2.1.1.1. กลไกการห้ามเลือด [13]

เป็นกระบวนการที่มีความซับซ้อนเพื่อที่จะรักษาสมดุลในหลอดเลือด หลังจากหลอดเลือดได้รับบาดเจ็บทำให้เกิดเลือดไหลออกมานอกร่างกาย กลไกการห้ามเลือดนี้จะเกิดขึ้นเฉพาะบริเวณที่หลอดเลือดได้รับบาดเจ็บเท่านั้น ไม่ส่งผลไปทั่วร่างกาย ในทางกลับกัน VTE เกิดจากการที่การไหลเวียนเลือดของร่างกายน้อยลงและอาจจะอุดตันหลอดเลือดโดยสมบูรณ์ ปกติแล้ว endothelial cell ของหลอดเลือดจะทำหน้าที่รักษาภาวะการไหลเวียนเลือดให้แยกกับสารน้ำภายนอกหลอดเลือดซึ่งจะไม่กระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด เช่น collagen, tissue actor และ clotting factors (activated factor VII : VIIa) เพื่อป้องกันการเกิดกลไกการห้ามเลือดขึ้นเอง แต่เมื่อหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บจะเกิดการปลดปล่อยปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ จากเกล็ดเลือดและ endothelial cell ของหลอดเลือดทำให้เกิดกระบวนการห้ามเลือดเกิดเป็นลิ่มเลือด (fibrin) อุดตันบริเวณที่หลอดเลือดได้รับบาดเจ็บ กระบวนการแข็งตัวของเลือดแบ่งออกเป็น 2 ทางคือ platelet pathway และ Tissue factor pathway

### 1.) กระบวนการแข็งตัวของเลือดโดยเกล็ดเลือด [13]

กระบวนการนี้เกล็ดเลือดจะเป็นตัวกระตุ้นการเกิดก้อนเลือด (thrombus formation) ผ่าน 2 ทางคู่ขนานไปพร้อมกัน คือ ทางแรกจะวิ่งไปในกระแสเลือดไปจับกับ collagen ที่ชั้น subendothelial ของหลอดเลือดหลังจากที่หลอดเลือดได้รับการบาดเจ็บ ส่วนอีกทางหนึ่งเกล็ดเลือดจะถูกกระตุ้นด้วย thrombin ที่เกิดจาก tissue factor ซึ่งสร้างจากผนังหลอดเลือด หลังจากการทำปฏิกิริยาระหว่างเกล็ดเลือดและผนังหลอดเลือด ทำให้มีการปลดปล่อยโปรตีนหลายชนิด เช่น ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ von willebrand factor และ fibrinogen ทำให้การเกาะติดของเกล็ดเลือดบริเวณที่บาดเจ็บแข็งแรงมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้น platelet  $\alpha$  และ dense granules ให้ปลดปล่อย adenosine diphosphate (ADP) และ calcium ions กระตุ้นทำให้เกิดก้อนลิ่มเลือด (thrombus formation) ขึ้นบริเวณจุดที่ได้รับการบาดเจ็บ ต่อมามีการกระตุ้นให้เกล็ดเลือดมารวมตัวมากขึ้น เกิดการสร้าง tissue factor มากขึ้น และนำไปสู่การเกิด fibrin clot formation ผ่านทาง coagulation cascade

### 2.) กระบวนการแข็งตัวของเลือดโดย tissue factor [13]

กระบวนการแข็งตัวของเลือดผ่าน tissue factor เกิดขึ้นโดยการมีสร้าง thrombin ในปริมาณน้อย ซึ่งก่อนที่ thrombin ที่มีในปริมาณน้อยนี้จะถูกสร้างขึ้น tissue factor pathway ไม่ได้มีบทบาทในการแข็งตัวของเลือดเลยเพราะ factors VIII และ V ของกระบวนการนี้เป็น procofactors ต้องได้รับการกระตุ้นจาก tenase และ prothrombinase complex ให้เป็น active form ซึ่งเกิดขึ้นในภายหลัง platelet pathway เมื่อ thrombin ในปริมาณน้อยนี้สามารถเปลี่ยน factors VIII และ V ไปเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ ซึ่งคือ factors VIIIa และ Va ขณะเดียวกัน tenase และ prothrombinase complexes ที่เกิดขึ้นก็จะนำไปสู่การสร้าง thrombin จำนวนมาก tissue factor pathway เกิดกระบวนการ down regulate ได้อย่างรวดเร็ว หรือถูกยับยั้งด้วย tissue factor pathway inhibitor ก็จะทำให้การเกิด thrombin ถูกสร้างขึ้นโดยปราศจาก tissue factor

### 3). กระบวนการสร้างก้อนลิ่มเลือด [13]

กระบวนการสุดท้ายในการสร้าง thrombus เกิดจาก thrombin เปลี่ยนแปลง fibrinogen เป็น fibrin monomers ซึ่ง fibrin monomers ที่เพิ่มมากขึ้นจนถึงความเข้มข้นที่เหมาะสมก็จะเกิดจับกันเป็นก้อน เกิด polymerize เป็น สาย fibrin ส่วนด้าน Factor XIIIa ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นของ thrombin จะกระตุ้นให้เกิดพันธะ covalent ระหว่างสาย fibrin จนเกิดเป็นโครงข่ายที่แข็งแรง ยึดเกาะเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดแดง บริเวณที่บาดเจ็บเกิดเป็นลิ่มเลือดที่ปิดบาดแผลไว้และสามารถห้ามเลือดไม่ให้ไหลออกมาได้และกระบวนการนี้ไม่สามารถเคลื่อนย้ายไปยังบริเวณ หลอดเลือดที่ไม่ได้รับการบาดเจ็บได้

#### 2.1.1.2 การเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วยมะเร็ง [14]

##### 1).การเกิดพยาธิสภาพของเลือดแข็งตัวมากกว่าปกติในผู้ป่วยมะเร็ง

[14]

นอกจากปัจจัยด้านคลินิกของผู้ป่วย เช่น อายุ ความอ้วน การติดเชื้อ ชนิดของโรคมะเร็ง การใช้ยาเคมีบำบัดและอื่น ๆ แล้ว ยังมีปัจจัยทางด้านชีวภาพ (biological factors) ที่เซลล์มะเร็งไปกระตุ้นระบบการห้ามเลือดของร่างกายทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนหลายชนิดในกระแสเลือดเปลี่ยนแปลงสมดุลของระบบการห้ามเลือดเป็นสภาวะที่เกิดการแข็งตัวของเลือดง่ายขึ้น

เซลล์มะเร็งมีความสามารถในการรบกวนกระบวนการห้ามเลือดของร่างกายได้หลายทาง กระตุ้นให้เกิดการปลดปล่อย procoagulant factors รวมถึง procoagulant proteins เช่น tissue factor (TF) และ cancer procoagulant (CP), microparticles (MPs), adhesion molecules และ cytokines TF มีลักษณะเป็น transmembrane glycoprotein ซึ่งเป็นตัวเริ่มต้นในกระบวนการแข็งตัวของเลือด และจับตัวกับ factor VIIa เป็นสารเชิงซ้อน TF/FVIIa ส่งสัญญาณการแข็งตัวของเลือดโดยกระตุ้นการทำงานของ FIX และ FX โดยในเซลล์ปกติ endothelial cells monocyte macrophages จะไม่ปลดปล่อย TF ออกมา แต่อาจจะกระตุ้นให้เกิดการปลดปล่อย TF ได้โดยการกระตุ้นของสาร proinflammatory เช่น IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ bacterial lipopolysaccharides จากการติดเชื้อในกระแสเลือด และแตกต่างกันในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง TF จะถูก

ปลดปล่อยจากการกระตุ้นด้วยเซลล์มะเร็ง (malignant cell) ซึ่งมีหลายชนิด เช่น solid tumor (breast cancer, glioma) หรือ leukemia blast cells, tumor-associated macrophages ได้เช่นกัน procoagulant protein อีกตัวหนึ่งคือ cancer procoagulant (CP) มีคุณสมบัติเป็น cysteine protease ซึ่งสามารถไปกระตุ้น factor X ได้โดยตรงโดยไม่ขึ้นอยู่กับ factor VII ซึ่ง CP ถูกสร้างขึ้นโดยเซลล์มะเร็ง (malignant cells) และการทำงานของมันก็ถูกค้นพบในการสกัดจากเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ และจากการที่ CP จะพบให้เซลล์มะเร็งหลายชนิดมันจึงถูกนำมาใช้เป็น tumor marker หรือปัจจัยในการทำนายการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอย่างประสบความสำเร็จ

เซลล์มะเร็งยังสามารถปลดปล่อย microparticles (MPs) ซึ่งมีลักษณะเป็น membrane vesicles ขนาดเล็กเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.1–1 ไมครอน ส่วนประกอบหลักๆคือ lipids, proteins และ nucleic acids ซึ่ง MPs มีความสัมพันธ์กับสภาวะเลือดแข็งตัวมากกว่าปกติของผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน เช่น pancreas และ breast adenocarcinoma, giant-cell lung carcinoma, colorectal cancer มีการตรวจพบว่ามี MPs ลอยอยู่ในกระแสเลือด ส่วนมะเร็งที่พบระดับ MP ขนาดสูง คือ haematological cancer เช่น acute leukaemias, multiple myeloma และ essential thrombocythemia ซึ่ง MPs จะไปสนับสนุนการทำงานของ thrombin โดยการจับกับ phosphatidylserine และ procoagulant proteins เช่น TF และยังสามารถทำให้ระดับ TF เพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือดของผู้ป่วยมะเร็ง

นอกจากนี้เซลล์มะเร็งยังมีการปลดปล่อย inflammatory cytokines เช่น  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  และ proangiogenic factors เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) ซึ่งกระตุ้นและเหนี่ยวนำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดโดย monocytes และ endothelial cell (EC) การแสดงออกบนผิวเซลล์มะเร็งจะมีโมเลกุลที่ใช้ยึดเกาะ (adhesion molecules) และมี counter-receptors ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยากับเซลล์ปกติของผู้ป่วย เช่น endothelial cell (EC), platelets และ leukocytes. เซลล์มะเร็งสามารถยึดเกาะกับ vascular EC โดยใช้ adhesion molecules มากมายซึ่งเป็นเหตุการณ์ที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดที่ผนังหลอดเลือดในบริเวณนั้น

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาทดลองด้านโมเลกุลในรูปแบบของ

เซลล์มะเร็งของมนุษย์ โดยการนำเซลล์มะเร็ง เช่น hepatoma, brain tumors และ colon cancer มาทำการทดลองสัปดาห์พบว่ามี การแสดงของ oncogene และ repressor gene-mediated ในการกระตุ้นให้เกิดเนื้องอก (neoplastic transformation) ซึ่งยีนส์เหล่านี้ยังกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดได้ด้วย นอกจากนี้ยังมีการกลายพันธุ์ของ EGFR gene ทำให้เซลล์มะเร็งเกิด hypersensitive ในการกระตุ้นให้เกิด coagulation proteins เช่น TF ซึ่งเป็นผลให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตได้อย่างรวดเร็วยิ่งขึ้นแสดงให้เห็นว่ามะเร็งกับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมีความเกี่ยวข้องซึ่งกันและกัน ซึ่งเซลล์มะเร็งจะสนับสนุนให้เกิดการแข็งตัวของเลือดและโปรตีนการแข็งตัวของเลือดก็สนับสนุนให้เซลล์มะเร็งเติบโต และรุนแรงมากขึ้น

## 2).ระบบการแข็งตัวของเลือดกับพัฒนาการของเซลล์มะเร็ง

เซลล์ที่เป็นส่วนประกอบในระบบการห้ามเลือดมีบทบาทหลายด้านในการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ซึ่ง Procoagulant proteins เช่น TF, activated factor X (FXa), thrombin และ fibrin มีบทบาทในการสนับสนุนให้เซลล์มะเร็งมีพัฒนาการมากขึ้นโดยการกระตุ้นกระบวนการ

neovascularization และ การเกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยเซลล์ที่เป็นองค์ประกอบในระบบการห้ามเลือด เช่น เกล็ดเลือดและเซลล์เม็ดเลือดขาวก็มีบทบาทในกระบวนการเหล่านี้เช่นเดียวกัน ส่วนของ TF และ thrombin จะเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ angiogenesis ผ่านทางกลไกการแข็งตัวของเลือดซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ platelet activation และ fibrin deposition นอกจากนี้ thrombin และ TF ยังมีส่วนร่วมในการพัฒนาของเซลล์มะเร็งผ่านทางกลไกการแข็งตัวของเลือดและการกระตุ้น Protease-activated receptor (PAR) ซึ่ง Thrombin จะกระตุ้น PARs เหนี่ยวนำให้เกิดการ up regulation ของ angiogenesis-related genes เช่น VEGF, VEGFR, TF, bFGF และ metalloproteinase (MMP)-2. อย่างไรก็ตาม thrombin ยังเป็นตัวที่ส่งสัญญาณให้มีการปลดปล่อย growth factors, chemokines, และ extracellular proteins ในการเกิด proliferation และ migration ของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ TF ที่เกิด complex กับ FVIIa และ FXa ยังกระตุ้น PAR2 เพื่อสนับสนุนกระบวนการ angiogenesis ในสัตว์ทดลองและยังสนับสนุนการแสดงของ VEGF และลดการแสดงของ antiangiogenic peptide thrombospondin ขณะเดียวกัน TF ยังสนับสนุนการลุกลามและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งโดยสารเชิงซ้อนของ

TF/FVIIa จะร่วมกับ TF pathway inhibitor (TFPI) ซึ่งสร้างจาก tumor vessels ทำให้เกิดการจับกันระหว่างเซลล์และเคลื่อนย้ายตำแหน่งไปตามวงจรของ thrombin ส่วนของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นจะช่วยทำให้การจับกันของเซลล์มะเร็ง และ endothelial cell (EC) เป็นไปได้สะดวกมากยิ่งขึ้นและสามารถเคลื่อนย้ายตำแหน่งไปตามผนังของหลอดเลือดโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ heparanase นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์มะเร็งและเกล็ดเลือดจะช่วยให้เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปได้ดีขึ้น เนื่องจากเกล็ดเลือดจะเป็นตัวปกป้องเซลล์มะเร็งจากภูมิคุ้มกันภายในร่างกาย

กระบวนการสร้างไฟบริน นั้นเหนี่ยวนำทำให้เกิดทั้งกระบวนการสร้างลิ่มเลือดและกระบวนการเจริญของเซลล์มะเร็งซึ่งไฟบรินจะเกาะอยู่ภายใน endothelium ของหลอดเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่ หรือ จับอยู่บริเวณที่เกิดการอักเสบหรือบริเวณเซลล์มะเร็งและจะคอยช่วยให้การจับกันระหว่างเซลล์มะเร็ง ลิ่มเลือด และผนังหลอดเลือดแข็งแรงมากยิ่งขึ้น ภายใต้แรงกดดันที่สูงก็สามารถทนได้ นอกจากนี้โครงข่ายไฟบรินยังช่วยให้การสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็งเป็นไปได้อย่างสะดวกมากขึ้นและจะช่วยป้องกันการทำลายและย่อยสลาย proangiogenic growth factors เช่น bFGF, VEGF และ insulin like growth factor-1 นอกจากนี้ polymorphonuclear leukocytes จะช่วยสนับสนุนการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งและอำนวยความสะดวกในการเกิดปฏิกริยาระหว่างเซลล์มะเร็งและ EC ซึ่งเป็นกระบวนการเริ่มต้นของขั้นตอนการลุกลามภายนอกหลอดเลือด (extravasation) และการสร้างจุดแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งใหม่

### 2.1.1.3. การไหลเวียนของเลือดที่ช้าลงในผู้ป่วย [15]

ปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดของ Virchow's triad คือ การไหลของเลือดในหลอดเลือด ผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจจะมีการไหลเวียนของเลือดช้าลงจากการที่ต้องนอนพักอยู่บนเตียงเป็นเวลานานโดยเฉพาะในระยะท้ายๆหรือจากการที่ก้อนเนื้องอกกดทับหลอดเลือด เช่น มะเร็งในช่องเชิงกราน มะเร็งช่องท้อง เป็นต้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจมีการเปลี่ยนแปลงของความหนืดของเลือดหรือมีการสร้างหลอดเลือดผิดปกติทำให้การไหลเวียนของเลือดช้าลงซึ่งจะทำให้เกิดลิ่มเลือดง่ายขึ้น



#### 2.1.1.4. ความผิดปกติของผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยมะเร็ง [15]

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดจะทำให้มีอันตรายต่อผนังหลอดเลือด นอกจากนี้เซลล์มะเร็งบางชนิดยังสามารถทำอันตรายต่อ vascular endothelium โดยตรงทำให้ endothelial cell อาจจะถูกกระตุ้นให้สร้างสารพวก procoagulant โดยตรงจาก tumor-specific antigen หรือโดยอ้อมจาก cytokine เช่น interleukin-1, tumor necrosis factor ซึ่งถูกหลั่งจาก immune cell อื่นๆ โดยเป็นการตอบสนองต่อ tumor-related antigen นอกจากนี้ endothelial cell ที่ถูกกระตุ้นจะมี fibrinolytic activity ลดลง มี expression ของ thrombomodulin ลดลง มี expression ของ leukocyte adhesion molecule, platelet-activating factor และ TF เพิ่มขึ้น การเปลี่ยนแปลงใน adhesion molecule ของ endothelial cell พบว่าอาจมีส่วนทำให้เซลล์มะเร็งแพร่กระจายเพิ่มขึ้น

#### 2.1.2. อาการแสดงทางคลินิกของโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด [13]

อาการแสดงทางคลินิกของ VTE สามารถแบ่งได้เป็น 2 ส่วน คือ อาการแสดงทางคลินิกของ DVT และ อาการแสดงทางคลินิกของ PE ซึ่งอาการแสดงเหล่านี้จะไม่ได้เฉพาะเจาะจงกับโรคนี้เท่านั้น ต้องใช้การตรวจร่างกายหรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยร่วมด้วย ผู้ป่วยที่เป็น DVT ส่วนมากจะมีอาการแสดง คือ ปวดขา ข้างใดข้างหนึ่งร่วมกับมีอาการขาบวมร่วมด้วย ส่วนภาวะ Postthrombotic syndrome เป็นภาวะแทรกซ้อนสำหรับผู้ป่วยที่เป็น DVT มาเป็นเวลานาน สาเหตุมาจากการที่ลิ้นของหลอดเลือดดำถูกทำลายจึงเป็นผลทำให้เกิดอาการขาบวมและปวดเรื้อรัง ขาน้ำมี ผิวหนังบริเวณที่อุดตันมีการเปลี่ยนสีและอาจเกิดเป็นแผลสำหรับผู้ป่วยที่เป็นรุนแรง สำหรับผู้ป่วยที่เป็น PE มักจะมีอาการเจ็บหน้าอก (chest pain), หายใจสั้น (shortness of breath), หายใจถี่ (tachypnea) และมีอาการใจสั่น (tachycardia) สำหรับผู้ป่วยที่เป็น PE นั้นจะมีความเสี่ยงและอยู่ในสถานะที่มีความรุนแรงของโรคต่อชีวิตมากที่สุดเนื่องจากมีผลเกี่ยวข้องกับหัวใจ และสามารถเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว

##### 2.1.2.1. โรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด (pulmonary embolism) [13]

PE เป็นภาวะแทรกซ้อนเกิดจากการที่มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นในหลอดเลือดและหลุดไปอุดตันที่หลอดเลือดที่ปอด โดยมากมักเกิดที่บริเวณหลอดเลือดดำที่ขา (DVT)

มาก่อนมีส่วนน้อยที่เกิดบริเวณหลอดเลือดดำที่แขน ซึ่งมีกลไกที่ทำให้เกิดลิ่มเลือด 3 ปัจจัย (Virchow's triad) ได้แก่ (1) การไหลเวียนของเลือดลดลงเกิดจากร่างกายไม่ได้เคลื่อนไหว (immobilization) เป็นเวลานาน เช่น การนอนโรงพยาบาลเป็นเวลานาน (hospitalised) (2) ความผิดปกติของเลือดที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดได้ง่าย (hypercoagulable states) (3) มีผนังหลอดเลือดที่ผิดปกติเกิดจากมี local trauma หรือมีการอักเสบ ก้อนลิ่มเลือดดังกล่าวหากเกิดขึ้นแล้วมีโอกาสสูงที่จะหลุดเข้าสู่หลอดเลือดดำ inferior หรือ superior venacava ก่อนผ่านเข้าหัวใจห้องขวาและหลุดมาอุดกั้นที่หลอดเลือดในปอดทำให้เลือดดำไม่สามารถไปแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนเกิดภาวะออกซิเจนพร่อง (hypoxia) และหากก้อนลิ่มเลือดมีขนาดใหญ่จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของแรงเสียดทานในหลอดเลือดปอด (pulmonary vascular resistance) ทำให้ความดันในหัวใจห้องขวาสูงขึ้นและมีการเคลื่อน (shift) ของผนังกันหัวใจห้องล่างไปทางหัวใจห้องซ้ายล่าง ผลดังกล่าวร่วมกับปริมาณเลือดที่ผ่านเนื้อปอดมาสู่หัวใจห้องซ้ายก็ลดลงทำให้ cardiac output ลดลง ผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตลดต่ำลงช็อกและเสียชีวิตในที่สุด

#### อาการแสดงทางคลินิกของ PE

ผู้ป่วยมักจะมีอาการหายใจหอบเหนื่อยมากอย่างกะทันหัน ใจสั่น แน่นหน้าอก เจ็บหน้าอกบางรายมีอาการหน้ามืด เป็นลมหรือหมดสติ พบไม่บ่อยที่ผู้ป่วยจะมีอาการไอเป็นเลือดซึ่งเกิดจากการที่มีการตายของเนื้อปอด เมื่อตรวจร่างกาย ผู้ป่วยมักหายใจเร็วมีระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia) หัวใจเต้นเร็วและมีหลอดเลือดดำที่คอโป่ง (elevated jugular venous pressure) ฟังเสียงปอดมักจะมีปกติหรืออาจฟังพบเสียง วิต (wheezing) ของหลอดลม บางครั้งอาจได้ยินเสียงการเสียดสีของเยื่อหุ้มปอด (pleural rub) ได้ อย่างไรก็ตามพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีอาการไม่มาก การที่จะวินิจฉัยจึงขึ้นอยู่กับความสงสัยของแพทย์ผู้ดูแลเป็นสำคัญในรายที่มีลิ่มเลือดขนาดใหญ่ไปอุดตันในหลอดเลือดปอด (massive PE) ผู้ป่วยจะตัวเย็นมีความดันต่ำช็อกร่วมกับมีอาการตัวเขียวคล้ำ (cyanosis) ผู้ป่วยที่สงสัย PE ควรจะตรวจดูว่ามีขาหรือน่องบวม ปวด หรือไม่ ซึ่งมักเป็นข้างใดข้างหนึ่ง ในรายที่มีการอักเสบของหลอดเลือดดำร่วมด้วยอาจมีอาการแดง ร้อนร่วมด้วย ถ้าพบว่ามีลักษณะของ deep vein thrombosis ดังกล่าวจะสนับสนุนการวินิจฉัยว่าเป็น PE มากขึ้น

### สัญญาณชีพ

ผู้ป่วยจะการหายใจถี่ อัตราการหายใจจะเพิ่มสูงขึ้น และมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยมีเหงื่อออก และ เลือดดำที่คอจะโป่งขึ้นในผู้ป่วยที่มีก้อน ลิ่มเลือดขนาดใหญ่อุดตันผู้ป่วยมีลักษณะตัวเขียว และความดันต่ำลงต้องมีการติดตามออกซิเจนในกระแสเลือด (oxygen saturation) โดยใช้ pulse oximetry หรือ เจาะ arterial blood gas ดูภาวะขาดออกซิเจน (hypoxic) ในรายที่แย่มากอาจเกิด cardiogenic shock และเสียชีวิตทันที

### ผลทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจระดับ D-dimer ซึ่งเกิดจากการที่ fibrin ถูกย่อยสลายโดย plasmin บ่งบอก ว่ามีกระบวนการสลายลิ่มเลือดเกิดขึ้นภายในร่างกาย (endogenous thrombolysis) ถ้าค่า D-dimer ปกติจะสามารถ exclude การวินิจฉัย PE ออกไป ได้ แต่หากค่าที่วัดได้สูงกว่าปกติก็สนับสนุนว่าน่าจะเป็น PE อย่างไรก็ตามพบว่าค่า D-dimer นี้จะไม่จำเพาะสำหรับ PE เท่านั้นแต่อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคอื่นๆ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย ปอดอักเสบ ติดเชื้อในกระแสเลือดมะเร็ง หญิงตั้งครรภ์ช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 และหลังการผ่าตัดใหม่เป็นต้น

ตรวจระดับ Troponin-I หรือ T อาจสูงกว่าปกติได้บ่งบอกว่าการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ ห้องล่างขวา (right ventricular infarction) ซึ่งสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### การตรวจวินิจฉัย

Computerized tomography (CT) scan เป็นวิธีการในการตรวจวินิจฉัย PE ที่เป็นที่นิยมมากที่สุด computerized tomography (CT) ชนิด spiral CT with intravenous contrast หรือ CT angiography การตรวจ spiral CT มีความแม่นยำสูง ในกรณีพยาธิสภาพอยู่ที่หลอดเลือด pulmonary ขนาดใหญ่หรือ lobar หรือ segmental artery ถ้าพยาธิสภาพอยู่ที่ peripheral artery อาจจะไม่พบ ข้อดีของการตรวจ spiral CT หรือ CT angiography ได้แก่ ความจำเพาะสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพยาธิสภาพที่เกิดที่หลอดเลือด pulmonary artery ขนาดใหญ่ หรือ lobar/segmental, มีความปลอดภัยสูง และสามารถเห็นพยาธิสภาพอื่นๆร่วมด้วย ข้อจำกัดของการตรวจชนิดนี้คือขึ้นอยู่กับ

ความชำนาญของผู้อ่านผล มีความจำกัดในพยาธิสภาพของหลอดเลือดระดับ peripheral ที่ เล็กกว่า segmental artery จึงไม่สามารถตรวจพบ PE ขนาดเล็ก ได้และความเสี่ยงที่ต้องได้รับ contrast media ในปริมาณพอๆกับ pulmonary angiography จึงมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มี renal insufficiency หรือ แพ้ contrast

ปัจจุบันการตรวจโดยเทคนิค CT pulmonary angiography venography โดยใช้ multirow detector สำหรับหา PE และ DVT ในเวลาเดียวกัน สามารถ detect PE ที่อยู่บริเวณ peripheral/subsegmental PE ได้มาก (sensitivity 83%, specificity 96%, negative predictive value 95%)

Pulmonary angiography ถือว่าเป็น gold standard เนื่องจากสามารถมองเห็น emboli ได้โดยตรงแม้ ใน artery ขนาดเล็ก (subsegmental) ทำโดยฉีด contrast เข้าไป ใน pulmonary artery โดยสวนใหญ่ผ่านทาง femoral vein อาจจะมีพิจารณาทำให้ ในกรณีที่ยังสงสัย PE แต่ผลการตรวจด้วยวิธี non-invasive ยังไม่สามารถยืนยัน การวินิจฉัยได้ วิธีการ pulmonary angiography นี้เป็นวิธีที่ค่อนข้าง invasive ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการตรวจ pulmonary angiography ควรจะมี hemodynamic stable เนื่องจากมีข้อจำกัดได้แก่ ผู้ที่แพ้ contrast หรือมี renal insufficiency เนื่องจากมีความเสี่ยงต่ออัตราถึงชีวิต [13]

#### 2.1.2.2. โรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึก [13]

Deep vein thrombosis (DVT) ส่วนมากแล้วเกิดมาจากผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเป็น VTE มาก่อน ผู้ป่วยอัมพฤกษ์ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในระบบเลือด และผู้ป่วยนอนติดเตียง เป็นต้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะเกิด DVT ขึ้นมาก่อนแล้ว จึงเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันบริเวณอื่น เช่น ปอด ผู้ป่วยที่เป็น DVT มักไม่ค่อยแสดงอาการ รุนแรงนักแต่มักจะเสียชีวิตจาก PE

#### อาการแสดงทางคลินิกของ DVT

ผู้ป่วยจะมักจะมีมาด้วยอาการขาบวม ปวด หรือ อุ่น ซึ่งอาการต่างๆเหล่านี้ ไม่ได้เป็นอาการที่จำเพาะต่อ DVT เท่านั้นต้องมีการตรวจหรือใช้ผลทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยต่อไป

### สัญญาณโรค DVT

หลอดเลือดขนาดเล็กที่อยู่บนผิวหนังของผู้ป่วยจะขยายบวมขึ้นมาให้เห็น เป็นลักษณะเส้นเลือดขด (palpable cord) ส่วนมากจะเกิดขึ้นที่หลอดเลือดบริเวณขา ผู้ป่วย จะมีการปวดบริเวณข้อพับด้านหลังเขาเมื่อมีการตรวจสอบด้วยวิธี dorsiflex ที่เท้าหรือที่ เรียกว่า Homan's sign

### ผลทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจระดับ serum D-dimer มักจะสูงขึ้นเช่นเดียวกับ PE ซึ่งก็ไม่ใช่ว่าตรวจที่ จำเพาะเจาะจงกับ DVT

### การตรวจวินิจฉัย

**Compression ultrasound** เป็นวิธีการในการตรวจวินิจฉัย DVT ที่เป็นที่นิยม มากที่สุดซึ่งเป็นวิธีที่ไม่อันตราย (noninvasive) ที่สามารถมองเห็นก้อนลิ่มเลือดในหลอดเลือดบริเวณขาได้ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่สามารถที่จะตรวจสอบลิ่มเลือดที่มีขนาดเล็กที่หลอดเลือดดำส่วนปลายได้ต้องอาศัยการประเมินอาการทางคลินิกร่วมด้วย

**Venography** วิธีนี้ถือเป็นบรรทัดฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา คือพบมี intraluminal filling defect แต่มีข้อเสีย คือ เป็นการตรวจที่ invasive เนื่องจากต้องมีการฉีดสารทึบรังสีเข้าไปที่หลอดเลือดดำที่บริเวณเท้า รังสีแพทย์ต้องมีความชำนาญสูง ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจแพ้สารทึบแสงที่ใช้ในการตรวจ ผู้ป่วยอาจเกิดพิษต่อไต หรือเกิดภาวะ phlebitis ตามมาได้ อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูง อีกด้วย

### 2.1.3. การรักษาลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด [17]

การรักษาในระยะเฉียบพลัน ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดขณะฉุนิจฉัยหรือระหว่าง การประเมินโรคดังนี้

- low molecular weight heparin (LMWH) (ตัวเลือกแรก) ซึ่งแบ่งออกเป็น
  - dalteparin (200 unit/kg sc q 24 hrs)
  - enoxaparin (enoxaparin 1 mg/kg sc q 12 hr หรือ 1.5 mg/kg sc q 24 hr)
  - fondaparinux (5 mg [< 50 kg]; 7.5 mg [50-100 kg]; 10 mg [> 100 kg] sc

q 24 hrs)

- unfractionated heparin (333 unit/kg loading ต่อด้วย 250 unit/kg sc 12 hrs)

#### การรักษาในระยะยาว

- LMWH จะใช้เป็นตัวเลือกแรกในการเป็น monotherapy ในช่วง 6 เดือนแรก โดยไม่ใช้ warfarin ในการรักษาผู้ป่วย DVT หรือ PE และใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrent VTE) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ลุกลามและแพร่กระจายในกระแสเลือด ในขนาดเดียวกับการให้ในระยะเฉียบพลัน

- Warfarin (2.5-5 mg every day initially, subsequent dosing based on INR value; target INR 2-3) กรณีเลือกให้ warfarin ในการรักษาในระยะยาว ควรเริ่มยา warfarin ควบคู่ไปกับยาฉีดต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างน้อยเป็นเวลา 5 วันและจนกระทั่ง INR  $\geq$  2 เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง ช่วงระหว่างที่ทำการปรับเปลี่ยนจากยาฉีดต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น warfarin monotherapy ควรมีการติดตามค่า INR อย่างน้อยอาทิตย์ละ 2 ครั้ง เมื่อได้ขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมซึ่งทำให้ INR อยู่ระหว่าง 2 ถึง 3 อย่างสม่ำเสมอแล้วก็ค่อยลดการเจาะตรวจ INR ลงไปเหลือเป็นเดือนละครั้งหรือนานกว่านั้น

- ระยะเวลาการรักษาด้วยยา anticoagulation แนะนำให้ใช้ระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่เป็น catheter associated thrombosis การใช้ anticoagulate จะให้เป็นระยะเวลานานตลอดช่วงเวลาที่ผู้ป่วยใส่ catheter อยู่ในร่างกาย

#### การวางตะแกรงกรองลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำใหญ่ (vena caval filter)

[17]

ข้อบ่งใช้ในการใส่ vena cava filter เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดที่อาจจะหลุดไปอุดกั้นที่ปอด ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ เช่น จะต้องผ่าตัด มีเลือดออก หรือ ยังเกิดมี DVT หรือ PE แม้ได้ยาละลายลิ่มเลือด ตลอดการใส่อาจเป็นแบบชั่วคราวและเอาออกภายใน 12 สัปดาห์หรือใส่แบบถาวรก็ได้ พบว่าในระยะยาวผู้ป่วยที่ใส่ filter มีอุบัติการณ์การเกิด DVT ได้บ่อยขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามการให้ยาละลายลิ่มเลือดอีกต่อไปก็ควรที่จะรับประทานยาละลายลิ่มเลือดร่วมด้วยเพื่อป้องกัน DVT และป้องกัน filter อุดตัน

## 2.2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด DVT/PE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

### 2.2.1. ความอ้วน (obesity)

ความอ้วน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อ้วนมาก (morbidly obesity) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยสูงในการเกิด VTE และขนาดยาปกติของ unfractionated heparins, low-molecular-weight heparins และ factor Xa inhibitors ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยในกลุ่มกล่าวคือผู้ป่วยที่อ้วนมากต้องมีการปรับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้เหมาะสมกับสภาวะทางเภสัชพลศาสตร์ของร่างกายที่มีไขมันมากกว่าปกติและลดความเสี่ยงในการเกิด VTE

ความชุกของคนอ้วนมากขึ้น โดยผู้ใหญ่ชาวอเมริกาประมาณ 33.8% มีภาวะอ้วน (obese, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) และ 5.7% มีภาวะอ้วนรุนแรง (morbidly obese ,BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) [14] โดยกลไกของความอ้วนมีความสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันดังนี้ [54]

1. สนับสนุนการทำงานของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยอ้วนจะมีการสร้าง Adipokinins (leptin, adiponectin), การเกิด Insulin resistance, การเกิด low-grade inflammation
2. เกิดภาวะ Procoagulant state ได้แก่ การเพิ่มจำนวน tissue factor, fibrinogen, factor VII และ VIII, เกิดการสร้าง thrombin เพิ่มขึ้น
3. กระบวนการสลายลิ่มเลือดบกพร่อง เพราะเกิดการสร้าง Plasminogen activator inhibitor (PAI-I) และ Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) ที่มากกว่าปกติ
4. กระตุ้นการทำงานของผนังหลอดเลือดเกิดภาวะ tissue hypoxia

ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณร้อยละของไขมันต่อกลีโกรัมของน้ำหนักตัวทั้งหมดเป็นผลให้เพิ่มการกระจายตัวของยาที่ละลายในไขมัน อย่างไรก็ตามการลดลงของการเคลื่อนที่ผ่านชั้นไขมันของยา LMWH เป็นผลให้ยาในขนาดปกติซึ่งคำนวณตามน้ำหนักตัวนั้นเกินขนาดในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน LMWHs จะพบปริมาณการสะสมของยาในกระแสเลือดหรือหลอดเลือดเนื่องจากยามี bioavailability ใกล้เคียง 100% แม้ในขนาดยาที่ต่ำ การใช้ยา LMWHs นั้นต้องพิจารณาการทำงานของไตร่วมด้วยและต้องมีการลดขนาดยาเมื่อ creatinine clearance  $< 30$  ml/min นอกจากนี้ต้องคำนึงถึงขนาดยาที่อาจเกินขนาดในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน และการติดตามการรักษาด้วยระดับ anti-FXa activity assay ความถี่ในการให้ยาที่เหมาะสมคือวันละ 2 ครั้ง และระดับของ peak anti-FXa ที่เหมาะสมคือการเจาะหลังจากให้ยาไป 4 ชั่วโมงต้องมีค่าอยู่ในช่วง 0.6–1.0 u/ml [54] ผู้ป่วยมะเร็งที่

มีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ (BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>) หรืออ้วนขั้นรุนแรง (BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>) นั้นมีความเสี่ยงในการเกิด VTE เพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์อาจมีภาวะการลุกลามของมะเร็งที่รุนแรงร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อนอื่นจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนรุนแรง (severe obesity) มีโอกาสเป็น VTE เนื่องจากลักษณะทางกายภาพของร่างกายมีไขมันปริมาณมากจะไปกระตุ้น prothrombotic state ของร่างกายได้ดังนั้นกล่าวคือความอ้วนจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE ในผู้ป่วยและคนทั่วไป [55] นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งที่มี BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด VTE [17]

### 2.2.2. อายุ (age)

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งป่วย 1,015,598 พบว่ามีจำนวน 34,357 (3.4%) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DVT ร่วมด้วยและ 11,515 (1.1%) ได้รับการวินิจฉัยว่ามี PE ร่วมด้วยและมีอัตราการเป็น VTE โดยรวมเป็น 4.1%. การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ multivariate analysis ถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิด VTE นั้นพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป เพศหญิง ชาวผิวดำ การใช้ chemotherapy ชนิดของโรคมะเร็ง การมีโรคร่วม มีความสัมพันธ์ในการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งจากการวิเคราะห์ปัจจัยด้านอายุพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปมีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE 4.4% และผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปีมีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE 3.9% [56]

การศึกษาที่วิเคราะห์หาอุบัติการณ์การเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการผ่าตัดและหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิด VTE พบว่าการวิเคราะห์ด้วยสถิติ multivariable analysis พบว่ามี 5 ปัจจัยที่ความสัมพันธ์กับการเกิด VTE ได้แก่ อายุที่มากกว่า 60 ปี การเคยมีประวัติการเกิด VTE มาก่อน การเป็นมะเร็งระยะลุกลาม การได้รับยาตามสลักก่อนรับการผ่าตัด 2 ชั่วโมง และการนอนบนเตียงมากกว่า 3 วัน [57]

จากทั้ง 2 การศึกษาจะเห็นว่าปัจจัยด้านอายุมีความสัมพันธ์ในการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านอายุกับผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ LMWH ในการรักษา VTE

### 2.2.3. คะแนน ECOG

คะแนนนี้จะใช้สำหรับการประเมินความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยและประเมินผลกระทบของร่างกายต่อความสามารถในการดำเนินชีวิตและนำมาใช้ในการประเมินการรักษาที่เหมาะสมโดยแพทย์ และการจัดการที่เหมาะสมของผู้วิจัย ซึ่งคะแนน ECOG (score Eastern Cooperative Oncology Group) มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ [58]



ตารางที่ 1 แสดงระดับคะแนน ECOG และอาการแสดง

ECOG Scale	Performance Status
0	Fully active, able to carry out all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare, but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry out any selfcare. Totally confined to bed or chair.
5	Dead.

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยสูงอายุในการเกิด chemotherapy-associated venous thromboembolism พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน ECOG  $\geq 2$  มีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE การศึกษายังแสดงให้เห็นถึงระดับ ECOG กับการเกิด VTE พบว่า ผู้ป่วยที่มี ECOG = 0 เกิด VTE 5%, ผู้ป่วยที่มี ECOG = 1 เกิด VTE 19% และ ผู้ป่วยที่มี ECOG = 2 เกิด VTE 50% [59]

#### 2.2.4. ชนิดของโรคมะเร็ง (primary site of cancer)

การศึกษาอุบัติการณ์การเกิด VTE หลังจากการวินิจฉัยมะเร็งและผลของ VTE กับการตายพบว่าอุบัติการณ์เกิด VTE เกิดภายใน 1-2 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง โดยมีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE และการตาย ได้แก่ ชนิดของมะเร็งและการลุกลามของมะเร็ง โดยพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนเกิด VTE มากที่สุด 20% ต่อมาคือมะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งปัสสาวะ, มะดลูก, ไตและปอด ซึ่งเกิด 10.7%, 7.9%, 6.4%, 6.0% และ 5% ตามลำดับ เมื่อมีการควบคุมปัจจัยด้านอายุ เชื้อชาติ และระยะของโรค พบว่า ปัจจัยด้านชนิดของโรคมะเร็ง สามารถทำนายการเกิด VTE ในปีแรกหลังจากการวินิจฉัยโรคมะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[60]

การศึกษาประเมินชนิดของมะเร็ง การลุกลาม และการมีความผิดปกติในระบบการแข็งตัวของเลือด กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE เฉพาะรายบุคคล พบว่าผู้ป่วยที่มี

โรคมะเร็งระบบเลือด hematological malignancies มีความเสี่ยงในการเกิด VTE มากที่สุด เมื่อควบคุมปัจจัยทางด้านอายุ เพศ แล้วและพบว่ามะเร็งปอดและมะเร็งทางเดินอาหาร มีความเสี่ยงในการเกิด VTE รองลงมา [61]

การศึกษาในผู้ป่วย 1,041 คนซึ่งเป็นมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น VTE การวิเคราะห์ด้วย multivariate analysis พบว่าระยะของโรคมะเร็งชนิดของโรคมะเร็ง เช่น ไต ตับอ่อน กระเพาะอาหารและสมองเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [62]

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็ง 1,015,598 คนซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DVT 34,357 คน (3.4%) และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PE 11,515 คนพบว่าปัจจัยด้านเชื้อชาติ การได้รับเคมีบำบัด ชนิดของโรคมะเร็ง เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE มากขึ้น [64] ทั้งนี้ตามข้อชี้แจงใน NCCN 2014 ระบุถึงชนิดของโรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด VTE ได้แก่ มะเร็งสมอง ตับอ่อน กระเพาะอาหาร กระเพาะปัสสาวะ มะเร็งทางสูตินารีเวช ปอด ต่อม้ำเหลือง ไต และมะเร็งที่ลุกลามเข้ากระแสเลือด เป็นต้น [17]

### 2.2.5. ชนิดของยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัด (type of chemotherapy)

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง 66,329 คนพบว่าผู้ป่วย 1,240 คนมีภาวะ DVT ร่วมด้วย และผู้ป่วย 696 มีภาวะ PE ร่วมด้วย การศึกษาพบว่าการใช้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิดเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของ VTE เป็น 2.2 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ และการใช้ฮอร์โมนบำบัดเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของ VTE 1.6 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ และพบว่าผู้ป่วยที่รักษาโรคมะเร็งด้วยการฉายรังสีและการผ่าตัดไม่เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของ VTE[64]

การศึกษาการใช้ยา tamoxifen เทียบกับการใช้ tamoxifen ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร 3 รายการร่วมกันคือ CMF (cyclophosphamide, Metrotexate, 5-fluorouracil) สำหรับการรักษามะเร็งเต้านม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร CMF เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ tamoxifen เป็นยาเดียวในการรักษามะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าการเกิด VTE สัมพันธ์กับการเพิ่มยาเคมีบำบัดสูตร CMF ในการรักษามะเร็งเต้านมร่วมกับ tamoxifen [65] การศึกษาทั้ง 2 แสดงให้เห็นว่าปัจจัยด้านชนิดของยาเคมีบำบัดและฮอร์โมนบำบัดมีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE

### 2.2.6. แบบแผนการสั่งใช้ยา LMWH (appropriate dosage regimens of LMWH)

ตาม NCCN และ ASCO [13,69] ใช้ขนาดยาตามน้ำหนักตัวผู้ป่วยมะเร็งที่เป็น VTE ซึ่งมีการทำงานของไตปกติและไม่จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยอ้วนซึ่งขนาดยาและความถี่ในการบริหารยา LMWH ที่เหมาะสมมีดังต่อไปนี้

#### การรักษาในระยะเฉียบพลัน (acute management VTE)

- low molecular weight heparin (ตัวเลือกแรก): Enoxaparin (1 mg/kg sc 12 hrs หรือ 1.5 mg/kg sc 24 hrs )

#### การรักษาในระยะยาว (chronic management VTE)

- LMWH ในขนาดยาเดียวกับระยะเฉียบพลันให้เป็นยาเดี่ยวเป็นระยะเวลา 6 เดือนและอย่างน้อยเป็นเวลา 3 เดือน

#### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง [17]

การปรับขนาดยาตามการทำงานของไตมีดังนี้

- ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance 50-80 mL/min ไม่ต้องการปรับขนาดของยา แต่เฝ้าสังเกตอาการ bleeding

- ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance 30-50 mL/min ไม่ต้องการปรับขนาดของยา แต่เฝ้าสังเกตอาการ bleeding

- ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance < 30 mL/min ต้องมีการปรับขนาดของยา LMWH จากเดิมเป็น LMWH 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้งเดียว

#### การใช้ LMWH ในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ [17]

- LMWHs อยู่ใน pregnancy category B ซึ่งยา LMWH เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากยามีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่จึงไม่ผ่านรก ซึ่งสามารถใช้แทน UFH ในระยะยาวได้

- ผู้ป่วยที่สูงอายุมากกว่า 65 ปี ให้ใช้ขนาดยาและ regimens เหมือน adult ปกติ และติดตามระดับ anti-Xa

- ผู้ป่วยอ้วน (BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) คำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัว และติดตามระดับ anti-Xa

### 2.2.7. ความร่วมมือในการใช้ยา LMWH ของผู้ป่วย (medication adherence)

ความร่วมมือในการใช้ยา (medication adherence) คือ ระดับของการปฏิบัติตามคำสั่งใช้ยาที่ได้รับเพื่อรักษาโรคที่ผู้ป่วยเป็น นอกจากนี้ยังหมายถึงการที่ผู้ป่วยเข้าใจยอมรับและตัดสินใจว่าจะปฏิบัติตามรับประทานยาหรือฉีดยาสำหรับรักษาโรคที่ผู้ป่วยเป็นให้ถูกต้องตามแผนการรักษาที่ตนเองมีส่วนร่วมร่วมกับแพทย์[66]

ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (medication non-adherence) จะมีความหมายตรงข้ามกับความร่วมมือในการใช้ยาซึ่งการวางแผนการรักษาผู้ป่วยของบุคลากรทางการแพทย์นั้นจะต้องให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยามากที่สุดซึ่งความไม่ร่วมมือในการใช้ยาจะครอบคลุมถึงประเด็นต่างๆต่อไปนี้ [67]

#### 1. การใช้ยามากเกินกว่าที่แพทย์สั่ง

##### 1.1. ใช้ยาในขนาดที่มากกว่าขนาดที่แพทย์สั่ง

##### 1.2. ใช้ยามากกว่าจำนวนครั้งที่แพทย์สั่ง หมายถึงจำนวนครั้งต่อวัน หรือ

การใช้ยานานเกินกว่าจำนวนวันที่แพทย์สั่ง

#### 2. การใช้ยาน้อยกว่าที่แพทย์สั่ง

##### 2.1. ใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่าขนาดที่แพทย์สั่ง

##### 2.2. ใช้ยาน้อยกว่าจำนวนครั้งที่แพทย์สั่ง

##### 2.3. หยุดใช้ยาก่อนที่แพทย์สั่ง

##### 2.4. ไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง

#### 3. การใช้ยาผิดเทคนิค

#### 4. การใช้ยาเสื่อมคุณภาพหรือหมดอายุ

#### 5. การใช้ยาอื่นๆ นอกเหนือจากคำสั่งแพทย์ ซึ่งอาจจะเกิดปฏิกิริยากับยาที่แพทย์สั่งใช้

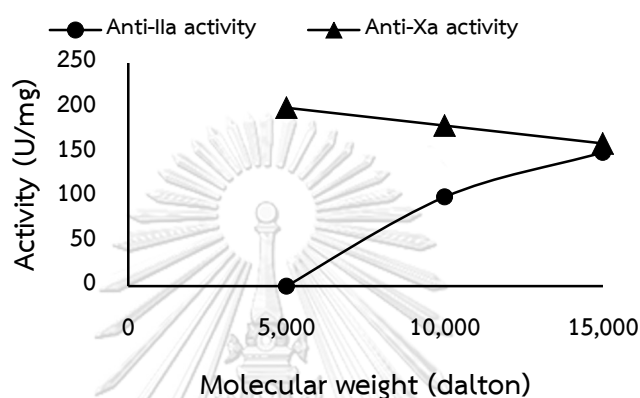
#### 6. การไม่มาตามนัดหรือขาดการติดต่อกับแพทย์ทำให้ไม่มีการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง

## 2.3. คุณสมบัติ กลไก การปรับขนาด การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา LMWH

### 2.3.1. คุณสมบัติของ Low molecular weight heparin (LMWHs) [18]

Heparin เป็นสารที่ต้านการแข็งตัวของเลือด สกัดจากลำไส้หมูหรือปอดวัวซึ่งเป็น Heterogeneous mixture ของสารประกอบ Sulphate polysaccharide คุณสมบัติพิเศษของสารดังกล่าว คือมี specific pentasaccharide ที่จับกับ Antithrombin III (AT III)

โดยที่ biological activity ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ Heparin นั้นๆ ทั้งนี้พบว่าการออกฤทธิ์ต้าน Thrombin ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุล หากน้ำหนักโมเลกุลน้อยจะมีฤทธิ์ต้าน thrombin activity ต่ำ หากมีน้ำหนักโมเลกุลมาก ฤทธิ์ต้าน thrombin activity จะสูงขึ้น ทั้งนี้แตกต่างจากการออกฤทธิ์ต้าน Xa activity ซึ่งค่อนข้างจะคงที่ไม่ว่าน้ำหนักโมเลกุลของ Heparin จะมากหรือน้อยก็ตาม ดังแผนภาพที่ 2 [18]



แผนภาพที่ 2 แสดง biological activities ของ Heparin

ทั้งนี้ Antithrombin III ที่มี activity ต่อ Xa จะถูกขยายผลโดย Heparin ที่เป็น oligosaccharide โมเลกุลเล็ก (Pentasaccharides) แต่ในกรณีที่ activity ต่อ Thrombin นั้นจะต้องเป็น Heparin ที่มีขนาดใหญ่กว่า Octade-casaccharides ซึ่งฤทธิ์ต้าน Thrombin activity ของ Heparin มีความสัมพันธ์กับปัญหาเรื่องเลือดออกผิดปกติ ในขณะที่การออกฤทธิ์ต้าน Xa activity ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกดังกล่าว จึงได้มีการแยก Heparin ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เรียกว่า low molecular weight heparin ซึ่งพบว่ามีคุณสมบัติบางอย่างแตกต่างจาก Heparin ธรรมดา (Unfractionated heparin, UFH) LMWH ถูกผลิตขึ้นด้วยวิธีการทางเคมี โดยใช้ enzymatic depolymerization ย่อย UFH ให้ได้สารที่มีมวลโมเลกุลเล็กลง โดย LMWH จะมีน้ำหนักโมเลกุลเพียง 1/3 ของ UFH หรือประมาณ 5,000 ดาลตัน ถึงแม้ว่าจะมีขนาดมวลโมเลกุล แตกต่างกันแต่ก็มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกันและยาในกลุ่มนี้มีข้อดีเหนือกว่า UFH คือ

1. สามารถทำนายการออกฤทธิ์กับขนาดยาได้แน่นอนกว่า UFH
2. เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง SC แล้วยาจะมีค่า bioavailability ดีกว่า UFH
3. ถูกขจัดออกจากร่างกายแบบ dose-independent
4. มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่าทำให้ไม่ต้องบริหารยาบ่อย

5. มีอุบัติการณ์ของการเกิด thrombocytopenia น้อย

6. ลดความยุ่งยากในการติดตามผลการรักษา

ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ LMWHs ที่นิยมใช้ 3 ชนิดคือ enoxaparin, dalteparin และ tinzaparin ซึ่งสามารถใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึกและลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณ ปอดและโรคหัวใจ หลอดเลือดอื่นๆ เช่น acute coronary syndrome [19] ได้อีกด้วย

### 2.3.2. กลไกการออกฤทธิ์ [13]

ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ UFH คือจับกับ antithrombin III โดยใช้ส่วนที่เรียกว่า pentasaccharide sequence แล้วไปยับยั้ง factor Xa และ IIa โดย LMWHs ชอบจับกับ Xa มากกว่า IIa 3-4 เท่า นอกจากความแตกต่างระหว่าง UFH และ LMWH ในการยับยั้ง factor Xa และ IIa แล้ว ยังมีความแตกต่างกันของ LMWHs แต่ละชนิดซึ่งมีการออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa และ IIa ดังที่แสดงในตารางที่ 2 อีกด้วย [22]

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอัตราส่วนการยับยั้ง FXa : IIa น้ำหนักโมเลกุลและขนาดยาของ low molecular weight heparin แต่ละชนิด

ชื่อยา	ชื่อการค้า	Xa : IIa	ค่าเฉลี่ยน้ำหนักโมเลกุล (ดาลตัน)	ขนาดยา
Enoxaparin	Lovenox, Clexane	2.7:1	4,500	1 mg/kg sc b.i.d.
Dalteparin	Fragmin	2.0:1	5,000	100 U/kg sc b.i.d.
Ardeparin	Normiflo	2.0:1	6,000	130 U/kg sc b.i.d.

b.i.d. = วันละ 2 ครั้ง; Xa = activated factor X ; sc = ฉีดเข้าใต้ชั้นไขมัน

### 2.3.3.เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)[13]

LMWH สามารถทำนายผลการเกิดการต้านการแข็งตัวของเลือดได้ดีกว่า UFH เนื่องจากมีการจับกับ protein ได้น้อยกว่า โดยมีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 85-99 เมื่อบริหารยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) มีระดับยาในเลือดสูงสุด 3-5 ชั่วโมง ยาถูกขับออกจากร่างกายเป็นหลักดังนั้นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต



#### 2.3.4. ขนาดยาและการบริหารยา (Dosing and administration) [13]

ขนาดของ LMWH จะให้ตามน้ำหนักตัวดังเช่นได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อการรักษา DVT/PE ในผู้ป่วยมะเร็งข้างต้นโดยหน่วยของ enoxaparin จะคิดในหน่วยของมิลลิกรัม (mg) ส่วนหน่วยของ dalteparin และ tinzaparin จะคิดในหน่วยยูนิต (unit) การบริหารยาส่วนมากจะให้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทางหน้าท้องทุก 12-24 ชั่วโมง

#### 2.3.5. การติดตามผลการรักษา (therapeutic monitoring)[13]

เนื่องจากยาในกลุ่มนี้สามารถทำนายผลการต้านการแข็งตัวของเลือดได้ดีโดยมีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 85-99 เมื่อบริหารยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องติดตามผลการแข็งตัวของเลือด แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องติดตามผลทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ PT, aPTT, CBC, platelet count, SCr โดยมากจะติดตาม CBC ทุก 5-10 วัน ในช่วงแรกของการให้ LMWH เพื่อติดตามความปลอดภัย และอาจติดตามผล Anti-factor Xa activity เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา ดังจะกล่าวโดยละเอียดต่อไปในหัวข้อการติดตามการตอบสนองของยา LMWH

#### 2.3.6. การใช้ LMWHs ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

##### ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (pregnancy and lactation)

LMWH เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากยามีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่จึงไม่ผ่านรก ซึ่งสามารถใช้แทน UFH ในระยะยาวได้ และจากการศึกษาเกี่ยวกับพิษพบว่า LMWHs ไม่มีผลต่อการเจริญของกระดูกโดย US-FDA จัด LMWHs อยู่ใน pregnancy category B ส่วนการรักษาลิ้มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีจะใช้ enoxaparin 1.5 mg/kg q 12 hrs และเด็กอายุมากกว่า 1 ปีจะให้ขนาด 1 mg/kg q 12 hrs [20,21]

##### การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (renal insufficiency) [13]

ผู้ป่วยโรคไตวายเฉียบพลันหรือไตวายเรื้อรัง มักจะมีโรคร่วมหรือความผิดปกติ เกี่ยวกับหลอดเลือดอุดตันจึงมักจะได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการรักษาภาวะนั้นๆ เช่น warfarin โดยที่ยา warfarin นั้นขับออกทางไตน้อยจึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต ส่วนยา enoxaparin มีการขับออกทางไตเป็นหลัก ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะทำให้มียาสะสมอยู่ในปริมาณมากจนทำให้เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากขึ้น (bleeding) ดังนั้นจึงต้องมีการปรับขนาดยาลดลงตามการทำงานของไต กรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่

บกพร่องอย่างรุนแรงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา enoxaparin ซึ่งการปรับขนาดยาตามการทำงานของไตมีดังนี้

- ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance 50-80 mL/min ไม่ต้องมีการปรับขนาดของยา แต่เฝ้าสังเกตอาการ bleeding
- ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance 30-50 mL/min ไม่ต้องมีการปรับขนาดของยา แต่เฝ้าสังเกตอาการ bleeding
- ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance < 30 mL/min ต้องมีการปรับขนาดของยา LMWH จากเดิมเป็น enoxaparin 1 mg/kg sc q 24 hrs

### 2.3.7. อาการไม่พึงประสงค์ของ LMWH (Adverse drug reactio) [13]

#### 2.3.7.1. เลือดออกผิดปกติ ( Bleeding )

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคืออาการเกิดเลือดออกซึ่งสามารถเกิดได้ทั้งชนิดรุนแรง (major) และไม่รุนแรง (minor) จากรายงานการใช้ที่ผ่านมาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) จะพบได้น้อยกว่าร้อยละ 3 และแปรผันตามตัวยาแต่ละตัว ข้อบ่งใช้ กลุ่มประชากร และวิธีการบริหารยา สำหรับอาการเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ที่พบบ่อยคือ ปวดหรือมีเลือดออกในบริเวณที่ฉีด นอกจากนี้ยังมีอาการที่รุนแรงแต่พบได้ไม่บ่อยคือ spinal และ epidural hematoma จนอาจทำให้เกิดอัมพาตอย่างถาวรได้ซึ่งเป็นผลจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) จะแนะนำให้ใช้ protamine sulfate ฉีดทางหลอดเลือดดำ แต่ protamine sulfate จะออกฤทธิ์ได้เพียงร้อยละ 60-70 เท่านั้นเนื่องจากโมเลกุลของ LMWH จะมีสายที่สั้นกว่า UFH มาก ทำให้เกิด neutralize เกิดได้ไม่สมบูรณ์ ขนาดของ protamine ที่ใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) ในกรณีที่ได้รับ LMWHs มาแล้วไม่เกิน 8 ชั่วโมงคือ 1 mg protamine sulfate ต่อ enoxaparin 1 mg หรือ 1 mg : 100 unit anti-factor Xa ของ daltaparin หรือ tinzaparin แต่ถ้าได้รับมาแล้ว 8-12 ชั่วโมงจะให้ในขนาด 0.5 mg: 100 unit antifactor Xa และถ้าได้รับ LMWH มานานมากกว่า 12 ชั่วโมงจะไม่ให้ protamine sulfate ในกรณีที่ไม่มี Protamine sulfate หรือใช้แล้วยังไม่สามารถหยุดภาวะเลือดออกได้ ให้ใช้ Fresh frozen plasma 10-20 mL/kg



### เกณฑ์การเกิด Major และ Minor bleed [23]

#### Major bleed

1. เลือดออกที่อวัยวะที่สำคัญของร่างกาย เช่น ช่องท้อง สมอ และลูกตา
2. การสูญเสียเลือดที่ต้องมีการทดแทนด้วยการให้เม็ดเลือดแดง (packed red cell) มากกว่า 2 ยูนิต
3. การลดลงของฮีโมโกลบิน (Hb) มากกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิต
4. การเกิดเลือดออกจนเกิดเหตุการณ์ทางคลินิกซึ่งมีภาวะคุกคามต่อชีวิตซึ่งต้องการความช่วยเหลือทางการแพทย์

#### Minor bleed : เหตุการณ์ใดเหตุการณ์หนึ่งต่อไปนี้

1. เลือดกำเดาไหล(epistaxis) มากกว่า 5 นาที
2. จ้ำเลือด (ecchymosis) หรือห้อเลือด (hematoma) ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร
3. เลือดออกทางปัสสาวะ (hematuria) ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวนปัสสาวะ
4. เลือดออกในทางเดินอาหารซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการใส่ท่อให้อาหาร
5. แผลพุพอง หรือ อาการแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดแผลที่มีเลือดออก ซึ่งมีเลือดออกไม่มากและไม่เกี่ยวข้องกับการเลือดออกในเยื่อบุดวงตาซึ่งต้องเข้ารับการรักษาทางการแพทย์

#### 2.3.7.2. ภาวะ Heparin-induced thrombocytopenia( HIT)

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยา Heparin นั้นมีอุบัติการณ์การเกิดขึ้นอยู่กับชนิดของ heparin ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา unfractionated heparin พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิด HIT เพิ่มขึ้นเป็น 10 เท่าเมื่อเทียบกับ low-molecular weight heparin [24] อุบัติการณ์ของการเกิด HIT จาก heparin และ low molecular weight heparin (LMWH) ในผู้ป่วยศัลยกรรมและอายุกรรมในข้อบ่งใช้และขนาดยาต่างๆ

- ผู้ป่วยหลังการผ่าตัด : LMWH, ขนาดยาสำหรับป้องกันและรักษา อุบัติการณ์การเกิดภาวะ HIT ร้อยละ 0.1-1 [25]

- ผู้ป่วยอายุกรรม : LMWH, ขนาดยาสำหรับป้องกันและรักษา อุบัติการณ์การเกิดภาวะ HIT (ร้อยละ) 0.6 [25]

#### พยาธิสภาพของ HIT

HIT เกิดจากการจับกันระหว่าง heparin กับ platelet factor 4 (PF4) ซึ่งสร้างจาก megakaryocyte และถูกเก็บในแกรนูลของเกล็ดเลือด สารนี้จะหลั่งออกมาเมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้น เช่น การผ่าตัด โดยปกติแล้วทั้ง heparin และ PF4 จะไม่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่เมื่อ heparin จับกับ PF4 บริเวณ Fc receptor บนผิวเซลล์เกิด

เป็นสารประกอบเชิงซ้อน heparin-PF4 complex ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น antigen จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง specific anti-heparin-PF4 หรือ HIT antibody ซึ่ง antibody ที่ตรวจพบส่วนใหญ่เป็น immunoglobulin G (IgG) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย HIT น้อยกว่า ร้อยละ 10 อาจตรวจพบ antibody ชนิด IgA และ IgM ได้ [26-28] เมื่อ HIT antibody จับกับสารประกอบเชิงซ้อน heparin-PF4 complex จะเปลี่ยนเป็น tetramer หรือ PF4 tetramer และกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด (thrombosis) ซึ่งจะให้กระตุ้นเกล็ดเลือดและ monocyte หลัง pro-coagulant substances ได้แก่ serotonin, histamine และ adenosine diphosphate (ADP) ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในกระบวนการ platelet aggregation กระตุ้นให้มีการสร้าง thrombin ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดอุดตันหลอดเลือดได้ [29]

### อาการแสดงของ HIT [30]

ผู้ป่วยส่วนมากตรวจพบว่าเกล็ดเลือดลดลงหลังจากที่ได้รับ heparin 5-10 วัน แต่ในคนที่เคยได้รับ heparin มาก่อนภายใน 3 เดือนอาจเกิดได้เร็วกว่านี้ เนื่องจากร่างกายเคยสร้าง antibody มาแล้ว บางกรณีอาจพบเกล็ดเลือดต่ำหลังจาก 10 วันได้ แต่ถ้าหลังจาก 15 วันไปแล้วพบน้อยมาก เกล็ดเลือดมักจะลดต่ำกว่า 50% ของ lower limit ในคนปกติ คือ  $55 \times 10^9 / L$  พบได้น้อยที่เกล็ดเลือดจะลดต่ำมาก ( $< 15 \times 10^9 / L$ ) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด heparin ทางชั้นไขมันใต้ผิวหนังและเกิด HIT พบว่าประมาณ 10-20% มีผื่นผิวหนังตำแหน่งที่ได้รับการฉีดยา ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เกิด HIT พบว่า มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันร่วมด้วยและในกรณีที่ไม่มีการลิ่มเลือดอุดตันก็มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ถ้ายังไม่ได้หยุดให้ heparin

### การวินิจฉัย HIT

มีการคำนวณคะแนนเพื่อบอกลักษณะความเป็นไปได้ที่จะเกิด Heparin induced thrombocytopenia ในผู้ป่วย เรียกว่าคะแนน 4T (Thrombocytopenia, Time of platelet count fall, Thrombosis or other sequelae, other cause for thrombocytopenia) ดังตารางที่ 3 คะแนน 6-8 คะแนน แสดงว่าโอกาสที่จะเป็น HIT สูง คะแนน 4-5 คะแนน มีโอกาสเป็น HIT ปานกลาง และคะแนน 0-3 มีโอกาสเป็น HIT ต่ำ [31,32]

ตารางที่ 3 แสดงการคิดคะแนนเพื่อความเป็นไปได้ในการเกิด HIT

สภาวะ	คะแนน		
	2	1	0
เกล็ดเลือดต่ำ	ลดลง >50% หรือระดับ เลือด $20-100 \times 10^9/L$	ลดลง 30-50% หรือระดับ เกล็ดเลือด $10-19 \times 10^9/L$	ลดลง <3 0% หรือ ระดับ เกล็ดเลือด $<10 \times 10^9/L$
ระยะเวลาที่เกล็ด เลือดต่ำ	ระหว่างวันที่ 5-10 หรือ น้อย กว่า 1 วัน (ในกรณีที่เคยได้รับ heparin ภายใน 100 วัน )	ระยะเวลาเข้าได้กับการเกิด antibody แต่เวลาไม่ชัดเจน หรือเกล็ดเลือดต่ำหลังจาก 10 วันไปแล้ว	ระยะเวลาเร็วเกินไป
ลิ่มเลือดอุดตัน	เกิดลิ่มเลือดอุดตันใหม่ ผิวหนังตาย (skin necrosis) มีอาการแพ้หลังจากฉีด heparin	ลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้นหรือเป็น ซ้ำ ผิวหนังแดง สงสัยว่ามีลิ่ม เลือดอุดตันแต่ยังไม่พิสูจน์	ไม่มี
สาเหตุอื่นที่ทำให้ เกล็ดเลือดต่ำ	ไม่มี	มีสาเหตุอื่นที่มีหลักฐาน	มีสาเหตุอื่นที่ชัดเจน

### การรักษา

ผู้ป่วยที่เกิด HIT พบว่าประมาณ 50% มีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันร่วมด้วย ดังนั้นเป้าหมายหลักในการรักษาผู้ป่วย HIT คือลดความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ถ้าความเป็นไปได้จากการประเมินอาการทางคลินิกของ HIT เป็นขั้นปานกลางถึงมาก อย่างแรกต้องหยุด heparin ทุกชนิด และเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น แต่ในกลุ่มที่มีความเป็นไปได้ต่ำในการเกิด HIT ไม่จำเป็นต้องหยุด heparin และไม่จำเป็นต้องให้ยาต้าน

การแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น [33] ชนิดของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulant) ที่ใช้ในการรักษา HIT มีดังนี้

- Direct Thrombin Inhibitors (แนะนำ) [17]
- Argatroban (เป้าหมาย aPTT ratio 1.5-3)
- ผู้ป่วยที่การทำงานของตับปกติ (non-ICU patient) ขนาดยา 1 mcg/kg/min ปรับตาม aPTT ratio
- ผู้ป่วยที่การทำงานของมิตตับปกติ (Total bilirubin, 1.8-3.6 mg/dL, AST/ALT 150-600 IU/L) หรือผู้ป่วยวิกฤต หรือหัวใจล้มเหลวให้ขนาดยา 0.25-0.5 mcg/kg/min
- ผู้ป่วยที่การทำงานของมิตตับผิดปกติรุนแรง (Total bilirubin > 3.6 mg/dL or AST/ALT > 600 IU/L) ให้เลียงไปใช้ bivalirudin หรือ fondaparinux แทน
- Bivalirudin (เป้าหมาย aPTT ratio 1.5-2.5) พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีทั้งภาวะตับและไตบกพร่อง
- Creatinine Clearance > 60 mL/min): 0.15 mg/kg/hr ปรับตาม aPTT
- Creatinine Clearance 45-60 mL/min : 0.1 mg/kg/hr
- Creatinine Clearance 30-44 mL/min : 0.75 mg/kg/hr
- Creatinine Clearance < 30 mL/min : 0.05 mg/kg/hr
- Indirect Factor Xa Inhibitor [18]

#### Fondaparinux

ผู้ป่วยที่มี Creatinine Clearance < 30 mL/min หลีกเลี่ยงการใช้ Fondaparinux โดยขนาดยาคือ

- 5 mg sc q 24 hrs (สำหรับผู้ป่วยน้ำหนัก < 50 kg)
- 7.5 mg sc q 24 hrs (สำหรับผู้ป่วยน้ำหนัก 50 - 100 kg)
- 10 mg sc q 24 hrs (สำหรับผู้ป่วยน้ำหนัก > 100 kg)

#### ระยะเวลาของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละคนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HIT มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว แต่ไม่มีลิ่มเลือดอุดตันจะให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจนกว่าระดับของเกล็ดเลือดจะกลับมาสู่ระดับปกติหรือเพิ่มขึ้นอย่างคงที่และ

แนะนำให้เปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินหรือ warfarin ต่ออย่างน้อย 4 สัปดาห์ เนื่องจากความเสี่ยงสูงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์แรก สำหรับผู้ป่วยที่เป็น HIT และมีลิ่มเลือดอุดตันร่วมด้วยควรให้ยาต้านการแข็งตัวของลิ่มเลือดข้างต้นและให้ warfarin ต่อหลังจากที่เกล็ดเลือดมากกว่า  $150,000/\text{mm}^3$  แล้วเท่านั้น ซึ่งการให้ warfarin ต้องให้ก่อนยาต้านการแข็งตัวของลิ่มเลือดอย่างน้อย 5 วันและ INR ปกติอย่างน้อย 48 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะผิวหนังตายจาก warfarin (warfarin induced skin necrosis) [34]

### 2.3.7.3. ภาวะ LMWH-induced skin necrosis

ภาวะนี้พบน้อยกว่า UFH มากและมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างจาก UFH คือ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ LMWH-induced skin necrosis ส่วนใหญ่เคยได้รับ heparin มาก่อนและผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่จะเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะ Thromboembolism ร่วมด้วย [35]

มีการรายงานเคสผู้ป่วยที่เกิดเนื้อเยื่อผิวหนังตายจากการใช้ทั้ง unfractionated heparin และ low molecular weight heparin ตลอดจน warfarin ก็สามารถเกิดขึ้นได้ส่วนมากแล้วเนื้อเยื่อผิวหนังตายจะเกิดขึ้นบริเวณที่มีการฉีด LMWH และ UFH อย่างไรก็ตามภาวะนี้สามารถลุกลามไปยังบริเวณอื่นได้อีกด้วย ซึ่งร่องรอยของการเกิด heparin-induced skin necrosis มักจะเกิดขึ้นหลังจากเริ่มการรักษาด้วย LMWH ไปแล้วในช่วง ระหว่าง 5-10 วัน. ลักษณะของรอยโรคจะเริ่มจากการเกิดเป็นก้อนเลือดใต้ผิวหนังหนึ่งก้อนหรือมากกว่านั้น ผู้ป่วยจะมีอาการปวดมากซึ่งขนาดเริ่มแรกจะเป็นก้อนเล็กๆแล้วขยายวงกว้างขึ้นจนเกิดเป็นตุ่มน้ำพุพอง ส่วนใหญ่แล้วจะเกิดกับผู้หญิงมากกว่าผู้ชายโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด [36]

กลไกการเกิด LMWH-induced skin necrosis ยังไม่เป็นที่แน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากการที่ LMWH เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ Hypersensitivity โดยที่ยา LMWH อาจกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้เกิดการสร้าง antibody และไปเหนี่ยวนำให้เกล็ดเลือดจับกันเป็นลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดได้นำไปสู่การเกิดภาวะขาดเลือดของเซลล์ผิวหนังและเกิดการตายในที่สุด นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจพบ heparin-dependent platelet-activated IgG ในเลือดของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ heparin-induced skin necrosis ดังนั้นจึงใช้ Antibody นี้เป็นการยืนยันการเกิด heparin/LMWH-induced skin necrosis ได้และการเกิดภาวะนี้มีความสัมพันธ์

กับการเกิด HIT อีกด้วย. การวินิจฉัยแยกโรคนั้นต้องแยก LMWH-induced skin necrosis ออกจาก calciphylaxis, pyoderma gangrenosum (โดยการนำเนื้อเยื่อบริเวณรอยโรคไปเพาะเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ) โรค disseminated intravascular coagulation, necrobiosis lipoidica และ necrotising vasculitis ซึ่งโรคเหล่านี้สามารถแยกได้โดยจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อ นอกจากนี้ยังสามารถแยกโรค bullous erythema multiforme, pemphigus vulgaris และ bullous impetigo ได้อีกด้วย ผู้ป่วย heparin-induced skin necrosis ระบบการแข็งตัวของเลือดโดยทั่วไปจะปกติและมีระดับ protein C และ protein S ที่ปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะขาด protein C และ protein S มักจะเป็นผู้ป่วยที่เกิด skin necrosis จาก warfarin ผู้ป่วยที่เกิด heparin-induced skin necrosis มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของร่างกายสูงและมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยในบางโอกาส

การรักษา尚无แนวทางที่ชัดเจน แต่แนะนำให้หยุดยา Heparin หรือ LMWH ทันทีและผู้ป่วยห้ามกลับมาใช้ยา heparin ทุกรูปแบบอีก การใช้ Low molecular weight heparins ก็ถือเป็นข้อห้ามเนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนและเกิดปฏิกิริยาการแพ้ข้ามกันได้ผ่านทาง IgG ของผู้ป่วย การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดควรไปเลือกใช้ยาในกลุ่มอื่น เช่น danaparoid หรือ new recombinant hirudin เป็นต้นแต่ต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น [36]

#### 2.3.7.4. การทำงานของตับบกพร่อง (liver impairment) [37]

พบอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการแสดงทางคลินิก แต่จะตรวจพบว่าค่า aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น 3 เท่าของขอบบนของช่วงค่าปกติ โดยที่ระดับ bilirubin ปกติ และความผิดปกตินี้จะหายไปเมื่อหยุดใช้ยา LMWH การทำงานของตับบกพร่องถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ LMWH แต่พบได้น้อย

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิดสามารถเกิด drug-induced liver injury (DILI) ได้ และในกลุ่มของ heparin พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางตับมากที่สุด พบว่ามีรายงานอุบัติการณ์เกิดตับวายเฉียบพลันดังนี้คือ

ผู้ป่วยที่ได้รับ UFH มีรายงานเกิดตับวายเฉียบพลัน (liver injury) 8 % ผู้ป่วยที่ได้รับ LMWH มีรายงานเกิดตับวายเฉียบพลัน 4-13 % ผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin มีรายงานเกิดตับวายเฉียบพลันน้อยมากเพียง 1-3 % ผู้ป่วยที่ได้รับ

factor Xa inhibitors (fondaparinux, apixaban, rivaroxaban) มีรายงานเกิดตัววายเฉียบพลันน้อยเช่นกันเพียง 1.5–3 % และ ผู้ป่วยที่ได้รับ direct thrombin inhibitors (dabigatran) มีรายงานเพียง 1.5–3 % เช่นกัน

ผู้ป่วยตัววายเฉียบพลันที่ได้รับ UFH และ LMWH จะมีลักษณะที่คล้ายกัน คือ ผลทางห้องปฏิบัติการ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น 3 เท่าของขอบบนของช่วงค่าปกติโดยที่ระดับ bilirubin ปกติ ซึ่งกลไกการเกิดตัววายนั้นยังไม่ทราบแน่ชัดและพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะ hypersensitivity ของผู้ป่วย โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีค่าเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้นในช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยาและหลังจากนั้นจึงต้องรีบหยุดยา LMWH แนวทางการจัดการที่ดีที่สุดคือการหยุด LMWH และเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดตัวอื่นๆ เช่น Fondaparinux และติดตามค่าเอนไซม์ทั้ง AST และ ALT ซึ่งจะลดลงจนเป็นปกติภายใน 2 สัปดาห์ [37]

#### 2.3.7.5.ภาวะ LMWH-induced osteoporosis

อุบัติการณ์เกิด Heparin-induced osteoporosis ในการศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่า LMWH เกิดน้อยกว่า UFH มากและพบว่าสามารถใช้ LMWH แทน UFH ในผู้ป่วยมี UFH-induced osteoporosis ได้อย่างปลอดภัย [38] การใช้ unfractionated heparin ระยะยาวพบว่ามีอุบัติการณ์เกิด heparin-induced osteoporotic fracture 2.2–5% แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับ low molecular weight heparin (LMWH) การเกิด heparin-induced osteoporotic พบน้อยมากและการรายงานผลก็ไม่ชัดเจน แต่ก็มีกรณีศึกษาที่เผยแพร่ในวารสารทางการแพทย์เกี่ยวกับ LMWH-induced osteoporosis อยู่บ้าง

การศึกษาขนาดเล็กการศึกษาหนึ่งได้นำเสนอเกี่ยวกับผลของการใช้ LMWH ระยะเวลายาวนานและผลของการใช้ LMWH ที่ต่างชนิดกันซึ่งพบว่ามีความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone density) ของผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ซึ่งพบว่าการใช้ LMWH ระยะยาวมีความสัมพันธ์กับมวลกระดูกที่ลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [39] อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีอายุน้อยซึ่งไม่ค่อยมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะกระดูกพรุนและยังไม่ค่อยมีการศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ ผู้ป่วยผู้ชายหรือผู้ป่วยสูงอายุ [39]



จาก systematic review ในผู้ป่วยหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ซึ่งเป็นโรค VTE มะเร็งและมีโรคร่วมอื่นๆพบว่าการใช้ LMWH ระยะยาวจะลดค่าเฉลี่ยของ bone mass density (BMD) จากลดลง 1.2- 2.8 % เป็นลดลง 4.8 % หลังการใช้ LMWH รักษา VTE มา 3 ถึง 24 เดือน ซึ่งผลนี้พบใน 2 การศึกษาแบบ prospective observational studies แต่พบว่าในอีก 5 การศึกษาที่เป็น clinical trials นั้นไม่มีการเปลี่ยนที่มีนัยสำคัญทางสถิติ [39]

จาก systematic review และ meta-analysis นั้นแสดงให้เห็นว่าการใช้ LMWH 3-6 เดือนไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเมื่อเปรียบเทียบกับ UFH หรือ warfarin แต่การที่ได้รับ LMWH นานถึง 24 เดือนจะมีความสัมพันธ์กับ BMD ที่ลดลง ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรพิจารณาการติดตาม BMD และให้ผู้ป่วยได้รับ vitamin D และ calcium เสริมในกรณีที่ต้องใช้ LMWH ระยะยาวเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกพรุนและกระดูกหักได้ [40]

#### 2.3.7.6. ภาวะ LMWH-induced hyperkalemia

LMWH ที่มีผลต่อระบบ renin-angiotensin-aldosterone system ซึ่งมีผลลดการสร้าง aldosterone โดยตรงที่ต่อมหมวกไตซึ่งมักจะเกิดภายในสัปดาห์แรกหลังใช้ยาในภาวะปกติ aldosterone จะกระตุ้นการทำงานของ principle cell บริเวณ collecting tubule ของไต ทำให้ขับโปแตสเซียมออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น แต่เมื่อระดับของ aldosterone ต่ำลงทำให้ potassium คั่งอยู่ในกระแสเลือดมากขึ้น เกิด Hyperkalemia [41]

การเกิด Hyperkalemia จาก heparin มีรายงานการเกิด 7% [42] สำหรับการให้ low molecular weight heparins (LMWH) แทน UFH ในการป้องกันการเกิด hyperkalemia นั้นไม่เป็นข้อแนะนำเนื่องจาก LMWH มีความสัมพันธ์กับการเกิด hyperkalemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน [43] ส่วนผลของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม non-heparin ต่อระดับ potassium ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมากและผู้ป่วยวิกฤตนั้นยังไม่ทราบข้อมูลแน่ชัดที่บ่งบอกว่าการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มอื่นเช่น factor Xa inhibitor (fondaparinux) จะมีความเหมาะสม

ดังนั้นแพทย์จึงควรติดตามระดับ Potassium ในเลือดระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับ



การรักษาด้วย LMWH อย่างไรก็ตามภาวะนี้ก็จะหายไปหลังจากหยุดการใช้ยา LMWH [44]

## 2.4. การติดตามประเมินผลลัพธ์ของการรักษา VTE ด้วย LMWH

การรักษาผู้ป่วย VTE เบื้องต้นมีเป้าหมาย คือ การฟื้นฟูและช่วยเหลือนชีวิต (resuscitation) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการช็อกหรือหัวใจวายและการให้การรักษาเฉพาะโรค ได้แก่ การให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytics) และ/หรือ ยาต้านลิ่มเลือด (anticoagulant) การฟื้นฟูชีวิต ได้แก่ การแก้ไขภาวะขาดออกซิเจนในเลือดโดยการให้ออกซิเจน ถ้าผู้ป่วยไม่รู้สีกตัวอาจต้องมีการใส่ท่อหลอดลมคอ (endotracheal tube) เพื่อช่วยการหายใจได้ดีขึ้น การให้สารเพื่อเพิ่มปริมาณไหลเวียนของเลือด หากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำร่วมกับการให้ยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ (inotropic agents) เช่น dopamine หรือ epinephrine ทางหลอดเลือดดำ กรณีที่ผู้ป่วยฟื้นฟูหรือมีอาการที่ดีขึ้นหลังจากการได้รับการรักษาด้วยยาต้านแข็งตัวของเลือด แล้วนั้นตามแนวทางการรักษาที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วนั้น ผู้ป่วยยังคงต้องได้รับยาต่อไปอีกอย่างน้อย 3 เดือน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ VTE (recurrent VTE) การติดตามผลลัพธ์ทางการรักษาจะแบ่งออกเป็น การติดตามประสิทธิภาพของยา LMWH (efficacy monitoring) และการติดตามความปลอดภัยของยา LMWH (safety monitoring) ดังนี้

### 2.4.1. การติดตามประสิทธิภาพของยา LMWH

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีงานวิจัยซึ่งศึกษาผลของการใช้ยา LMWH ในการรักษาผู้ป่วย DVT/PE ซึ่งมีการติดตามประสิทธิภาพของยา LMWH และการตอบสนองของร่างกายที่มีต่อยา LMWH โดยการใช้การประเมินหลากหลายวิธีได้แก่ การประเมินอาการแสดงทางคลินิกของโรค DVT/PE ที่ดีขึ้น การติดตามด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาและการตรวจติดตามระดับการออกฤทธิ์ของยาในกระแสเลือดซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

## 2.4.1.1.การติดตามอาการแสดงทางคลินิกของโรคDVT/PE [13]

ตารางที่ 4 การติดตามอาการแสดงของโรค DVT/PE

การติดตาม	deep vein thrombosis (DVT)	pulmonary embolism (PE)
อาการแสดงของโรค	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ขาบวม (leg swelling)</li> <li>- ปวด (pain)</li> <li>- ร้อน (warmth)</li> <li>- เส้นเลือดที่ผิวหนังโป่ง (palpable cord)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ไอ (cough)</li> <li>- เจ็บหน้าอก (chest pain)</li> <li>- แน่นหน้าอก (chest tightness)</li> <li>- หายใจสั้น (shortness of breath)</li> <li>- ใจสั่น (palpitation)</li> <li>- ไอปนเลือด (blood cough)</li> <li><b>กรณีลิ้มเลือดขนาดใหญ่อุดตัน</b></li> <li>- มึนเวียนศรีษะ (dizziness)</li> <li>- หน้ามืด หมดสติ (light-headedness)</li> <li>- หายใจเร็ว (tachypnea)</li> <li>- หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia)</li> <li>- ตัวเขียว (cyanotic)</li> <li>- เส้นเลือดบริเวณคอโป่งพอง</li> </ul>
การตรวจวัด	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เกิดการปวดหลังข้อพับเข่าเมื่อกระดูกปลายเท้าขึ้น (dorsiflexes)</li> <li>- ความยาวเส้นรอบวงขาเพิ่มขึ้น (calf circumference)</li> <li>- อาการบวมแล้วกดเป็นรอยบุ๋ม (pitting edema)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อัตราการหายใจที่เพิ่มขึ้น (respiratory rate)</li> <li>- อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้น (heart rate)</li> <li>- ความดัน (hypotensive)</li> <li>- ออกซิเจนในเลือดต่ำลง (oxygen saturation)</li> </ul>

การติดตามการรักษาโดยติดตามอาการแสดงดังตารางที่ 4 นั้นมีการนำมาใช้ใน งานวิจัยเพื่อประเมินว่าอาการผู้ป่วยดีขึ้นหรือมีพัฒนาการขึ้นจากการรักษา VTE ด้วยยา LMWH ซึ่งมีการศึกษาของ Naz R. และคณะ [46] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ การรักษา DVT ระหว่าง UFH และ LMWH ซึ่งผลลัพธ์ที่ติดตามคือ อาการทางแสดงทาง คลินิกได้แก่ การลดลงของอาการขาบวม การปวดขาที่ลดลง เป็นต้น ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกัน

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ถือเป็นตัวอย่างในการใช้อาการแสดงทางคลินิก มาเป็นเครื่องมือติดตามการรักษา VTE

นอกจากนี้อาการแสดงทางคลินิกของทั้ง DVT/PE ก็ใช้เป็นเครื่องมือติดตามการกลับเป็นซ้ำของทั้งโรค DVT/PE (recurrent rate DVT/PE) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ทางคลินิกที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของการติดตามประสิทธิภาพของLMWH [47]

#### 2.4.1.2. การติดตามผลตรวจทางรังสี (radiation imaging) [13]

ตารางที่ 5 การติดตามภาพทางรังสีวิทยาของโรค DVT/PE

การติดตาม	deep vein thrombosis (DVT)	pulmonary embolism (PE)
วิธีที่เป็นบรรทัดฐาน (gold standard)	venography	pulmonary angiography
วิธีที่เป็นที่นิยม (common method)	compression ultrasound	computerized tomography (CT)
การตรวจวัดอื่นๆ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- venous ultrasound</li> <li>- duplex ultrasound</li> <li>- impedance plethysmography</li> <li>- <math>^{125}</math>I fibrinogen leg scan</li> <li>- magnetic resonance imaging</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ventilation-perfusion lung scan</li> <li>- magnetic resonance imaging (MRI)</li> </ul>

การติดตามการรักษาโดยภาพทางรังสีวิทยาของโรคดังตารางที่ 5 นั้นมีการนำมาใช้ในงานวิจัยเพื่อประเมินว่าอาการผู้ป่วยดีขึ้นหรือมีพัฒนาการขึ้นจากการรักษา VTE ด้วยยา LMWH การศึกษาของ CHEN Li-ying และคณะ [47] ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา PE ระหว่างยา UFH และ LMWH พบว่ายา LMWH ลดขนาดของก้อนลิ่มเลือดได้มากกว่า UFH โดยดูผลจาก CTPA (computed tomography-pulmonary angiography) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการใช้ภาพทางรังสีวิทยาของโรคในการประเมินประสิทธิภาพของยา LMWH ก็เป็นทางเลือกที่สามารถทำได้

**2.4.1.3. การตรวจติดตามระดับการออกฤทธิ์ของยา LMWH ในกระแสเลือด** การติดตามการใช้ยา LMWH ด้วย aPTT พบว่าไม่เกิดประโยชน์เนื่องจากค่า aPTT สะท้อนถึงการออกฤทธิ์ ยับยั้งการทำงานของ factor IIa (anti-IIa activity) ซึ่งเกิดขึ้นน้อยกับ LMWH อย่างไรก็ตาม LMWH สามารถทำให้ aPTT ยาวนานมากขึ้นบ้างได้แต่ก็ไม่นิยมนำมาใช้ในการติดตามประสิทธิภาพของ LMWH

การใช้ LMWH สำหรับรักษา VTE นั้นสามารถที่จะคาดการณ์ผลรักษาได้ดีกว่า UFH เนื่องจาก LMWH มี bioavailability ดีกว่าและความชอบในการจับกับ plasma proteins หรือ macrophages น้อยมาก ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นในการติดตามการรักษาด้วยผลทางห้องปฏิบัติการ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (serum creatinine >2.0 mg/dL) เพราะว่า LMWH ขับออกทางไตเป็นหลักและจะสะสมในร่างกายผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่บกพร่องอาจเสี่ยงต่อเลือดออกจึงจำเป็นต้องมีการติดตามการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนก็จะมี การกระจายของยามากขึ้นทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกเช่นกันจึงควรมีการตรวจติดตามการรักษา[48]

การตรวจปริมาณ anti-factor Xa assay ซึ่งวัดการออกฤทธิ์ของยา LMWH ในการยับยั้ง Xa ซึ่งเป็นการตรวจวัดที่เหมาะสม การประเมินประสิทธิภาพของยา LMWH ก็จะทำให้การตรวจติดตามระดับ Anti factor Xa ที่อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งช่วงการรักษาจะแตกต่างกันออกไปตามชนิดของ heparin [49]

#### **การตรวจวัดและระดับ Anti factor Xa activity ที่เหมาะสมของยา LMWH**

Factor Xa เป็น Coagulation factor ที่สำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือดและเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดของยา LMWH ในการศึกษาซึ่งจะกล่าวถึงบทบาทของ Factor Xa ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด การตรวจวัด และค่าเป้าหมายที่เหมาะสมในการติดตามขนาดยา LMWH

#### **บทบาทของ Factor Xa การแข็งตัวของเลือด (coagulation) [50]**

กระบวนการห้ามเลือดเกิดจากการทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์และโปรตีนในเลือด ซึ่งก็คือ เซลล์ผนังหลอดเลือด เกล็ดเลือด และปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ (coagulation factor) เมื่อมีบาดแผลเกิดขึ้นหลอดเลือดจะเกิดการฉีกขาด การตอบสนองของร่างกายในขั้นแรกคือ การห้ามเลือดขั้นปฐมภูมิ (primary hemostasis) โดยหลอดเลือดมีการหดตัว (vasoconstriction) เพื่อลดปริมาณของเลือดที่ไหลมายังบริเวณหลอดเลือดที่มีการฉีกขาด ต่อมาเกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดให้มารวมกันและเกาะกลุ่ม (aggregation) ได้เป็น

ลิ่มเกล็ดเลือด (platelet plug) อุดตรงบริเวณหลอดเลือดที่มีการฉีกขาดนั้นระยะต่อมาจะมีการกระตุ้นให้เกิดการห้ามเลือดขั้นทุติยภูมิ (secondary hemostasis) ซึ่งเป็นการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนชนิดต่างๆ ที่เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ทำให้ได้ไฟบริน (fibrin) ซึ่งมีลักษณะสานกันเป็นร่างแหเกิดขึ้นบนลิ่มเกล็ดเลือดได้เป็นลิ่มเลือด (fibrin clot) ที่มีประสิทธิภาพในการห้ามเลือดและทนต่อการถูกย่อยด้วยกระบวนการละลายลิ่มเลือด กระบวนการ Coagulation cascade เป็นปฏิกิริยาการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพื่อสร้างไฟบรินจาก 2 ทางคือ

การกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดทาง extrinsic pathway ซึ่งปัจจัยที่กระตุ้น ให้เกิดการแข็งตัวของเลือดทาง pathway นี้จะไม่พบในกระแสเลือดในสภาวะปกติ แต่จะหลั่งออกมาจากชั้น subendothelial ของหลอดเลือดเมื่อเกิดการฉีกขาด ปฏิกิริยาแรกของ extrinsic pathway เกิดขึ้นจากการรวมตัวกันระหว่าง tissue factor (TF) กับ factor VII (FVII) เป็นสารประกอบเชิงซ้อนในอัตราส่วน 1:1 บนผิวของเซลล์ชั้นเอ็นโดทีเลียมของหลอดเลือดที่มีการฉีกขาดโดยมีแคลเซียมเป็นตัวเชื่อมระหว่าง TF และ FVII ซึ่งจะไปกระตุ้น factor X (FX) ให้เปลี่ยนเป็น FXa หลังจากนั้น FXa จะจับกับ factor Va (FVa), phospholipid (PL) บนผิวของเกล็ดเลือด และ  $Ca^{2+}$  เป็นสารประกอบเชิงซ้อน ที่เรียกว่า Prothrombinase complex และสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะเปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin และ thrombin จะไปเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin การกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดทาง intrinsic pathway ซึ่งปัจจัยที่กระตุ้นการแข็งตัวของเลือดพบว่ามีอยู่ในกระแสเลือดแต่อยู่ในรูปที่ไม่ทำงาน (inactive) กระบวนการเริ่มจาก factor XII (FXII) ถูกกระตุ้นโดยสารประกอบที่อยู่ใน subendothelium ส่วนใหญ่เป็น collagen หรือสารที่มีประจุลบที่ผิว เปลี่ยนให้เป็น active form คือ FXIIa ซึ่งจะกระตุ้น FXI ให้เปลี่ยนเป็น FXIa หลังจากนั้น FXIa จะเปลี่ยน FIX ให้เป็น FIXa และ FIXa ที่ได้จะจับกับ FVIIIa, PL บนผิวของเกล็ดเลือดและ  $Ca^{2+}$  ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนเรียกว่า Tenase complex ซึ่งจะไปกระตุ้น FX ให้เป็น FXa หลังจากนั้น FXa จะจับกับ FVa, phospholipid (PL) และ  $Ca^{2+}$  เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เรียกว่า Prothrombinase complex และสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะเปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin หลังจากนั้น thrombin จะเปลี่ยน fibrinogen ได้เป็น fibrin จะเห็นได้ว่า factor Xa ซึ่งเป็น active form ของ Factor X ซึ่งสังเคราะห์มาจากตับ เป็นปัจจัยสำคัญของซึ่งได้จากทั้งกระบวนการ Extrinsic และ Intrinsic pathway ในการเกิด fibrin ซึ่งนำไปสู่การเกิดลิ่มเลือดอุดตันบาดแผล ทั้งนี้ factor Xa เป็นเป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ยับยั้งของยา LMWH ซึ่งใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งที่เป็น VTE ในงานวิจัยนี้ด้วย

### การติดตามการใช้ยา LMWH ด้วยระดับ Anti-factor Factor Xa ในผู้ป่วยมะเร็ง[51]

การใช้ LMWH ถือเป็นข้อแนะนำในผู้ป่วย cancer-associated venous thromboembolism (CA-VTE) ซึ่งการติดตามประสิทธิภาพของ LMWH นั้นมีการศึกษาถึงการใช้ระดับ Anti factor Xa ที่เหมาะสมในช่วงการรักษา (therapeutic range) เป็นเกณฑ์ในการปรับขนาดยา LMWH มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ทางคลินิกซึ่งใช้การปรับขนาดยา LMWH ตามระดับ Anti Xa ที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็น VTE ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การศึกษารายงานผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งที่รักษา VTE ด้วย LMWH ซึ่งปรับขนาดยาตามระดับ Anti-factor Xa

study	patient with cancer (n,%)	Therapeutic range	recurrent thrombosis	Bleeding
Alhenc-Gelas et al.	4/64 (6%)	0.5-1 IU/mL	2/64 (3%)	3/64 minor (5%)
Busby et al.	1/1 (100%)	0.5-1.1 IU/mL	0/0 (0%)	0/0 (0%)
Cunningham et al.	1/1 (100%)	1 IU/mL	0/0 (0%)	0/0 (0%)
Krajewski et al	1/1 (100%)	0.5-1 IU/mL	0/0 (0%)	0/0 (0%)

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าการใช้ระดับ anti-Xa ในการปรับขนาดยา LMWH ให้ผลการรักษา VTE ไม่แตกต่างกับการปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัวผู้ป่วยนอกจากนี้ การศึกษา CLOT trial พบว่าระดับ anti-Xa levels ที่สัปดาห์แรกและสัปดาห์ที่ 4 ของการใช้ยา LMWH ไม่มีความแตกต่างกัน และระดับ Anti-Xa ไม่มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไต แม้ว่าผู้ป่วยจะมี creatinine clearance > 30 mL/min ก็ตามแม้ว่าผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงในการเกิด bleeding และ thrombosis เพิ่มขึ้นก็ยังไม่มีความสัมพันธ์ที่แน่ชัดในการเจาะตรวจติดตามค่า anti-Xa และปรับขนาดยาตาม LMWH อย่างเป็นประจำ การศึกษา meta-analysis แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างระดับ anti-Xa ที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงการเกิดเลือดออก (major bleed) เพิ่มขึ้นด้วยในผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่บกพร่องที่ได้รับ LMWH ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่บกพร่องอย่างรุนแรง creatinine clearance < 30 mL/min ควรเจาะระดับ anti-Xa เพื่อติดตามผลการรักษาและการปรับขนาดยา LMWH ตามระดับ anti Xa ควรทำในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance ระหว่าง 20-30 mL/min [51] ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องมีการติดตามระดับ Anti-Xa มีดังนี้

### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment) [52]

Low molecular weight heparins มีคุณสมบัติเป็น hydrophilic drugs ซึ่งมีการขับออกทางไตประมาณ 80% ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะมีการสะสมของยาในร่างกายซึ่งได้รับยาในขนาดปกติสูง และจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (bleeding) การศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึง peak และ trough ของระดับ anti-Xa ที่สูงมากกว่าปกติในผู้ป่วยไตบกพร่อง ซึ่งการเจาะ anti Xa จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยไตบกพร่องเนื่องจากการติดตามความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและทำให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถปรับขนาดยาได้อย่างเหมาะสมซึ่งข้อแนะนำการเจาะตรวจ anti Xa ในผู้ป่วยไตบกพร่องมีดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การติดตามระดับ Anti-Xa ตามค่าการทำงานของไต

Renal function (mL/min) (calculated using Cockcroft-Gault equation)	Anti-Xa monitoring
Severe impairment (<30)	Always
Moderate impairment (30-60)	for extended therapy (more than 48 hours)
Normal (>60)	no required

### ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน [52]

ขนาดยาและการติดตามการรักษา low molecular weight heparins ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนนั้นยังเป็นที่ถกเถียงกัน ยา LMWH มีคุณสมบัติ hydrophilic จะกระจายตัวในพลาสมาและมีส่วนน้อยที่จะไปจับกับเนื้อเยื่อไขมันของผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน การขจัดออกของยา LMWH จึงมีความสัมพันธ์กับร่างกายส่วนที่ไม่มีไขมันดังนั้นผู้ป่วยที่มีไขมันในร่างกายเยอะจึงอธิบายถึงการปรับขนาดยาได้ยาก แต่การให้ยาในขนาดปกติจะมีผลทำให้ anti-Xa สูงขึ้นมากกว่าปกติเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกแพทย์จึงมักปรับขนาดยาทันที ดังนั้นการเจาะติดตามระดับ Anti-Xa จึงมีความจำเป็นโดยเฉพาะผู้ป่วยที่อ้วนมากๆ (morbidly obese) คือมากกว่า 100 กิโลกรัมแนะนำให้ติดตามทุกราย

### ผู้ป่วยตั้งครรภ์ [52]

ผู้ป่วยตั้งครรภ์มักจะมีการเปลี่ยนการทำงานของไตและปริมาณน้ำในร่างกายซึ่งมีผลต่อการขจัดยา LMWH ทำให้ปรับยาให้อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมได้ยาก ดังนั้น การเจาะติดตาม anti Xa จึงเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในการติดตามผลรักษาและปรับขนาดยา LMWH นอกจากนี้ผู้ป่วยตั้งครรภ์ยังไม่สามารถใช้ยา warfarin ได้อีกด้วย การเจาะระดับ anti-Xa จึงจำเป็นในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่จำเป็นต้องได้ LMWH

นอกจากผู้ป่วยข้างต้นที่กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยที่มีการใช้ LMWH แล้วเกิดการ recurrent DVT/PE บ่อยครั้ง ผู้ป่วยเกิดการเลือดออกได้ง่ายหลังจากได้ LMWH เหล่านี้ แพทย์ก็สามารถเจาะระดับ anti Xa เพื่อวางแผนการรักษาหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยเหล่านี้ได้เช่นกัน [52]

### ช่วงการรักษาของระดับ anti factor Xa (therapeutic range) [52]

การใช้ LMWH นั้นได้มีการศึกษาช่วงของระดับ anti Xa ที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโดยที่คำนึงถึงความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดให้ น้อยที่สุด ซึ่งมีการศึกษาพบว่าความเข้มข้นของ anti-Xa > 1.0 IU/mL จะเพิ่มอุบัติการณ์เกิดเลือดออกได้ ซึ่งช่วงของ anti-Xa ที่เหมาะสมแสดงในตารางที่ 8 [53]

ตารางที่ 8 ช่วงระดับ anti-factor Xa และความถี่ในการบริหารยาต่อวันที่เหมาะสม

LMWH	Target anti- factor Xa, IU/mL	
	Twice daily	Once daily
Enoxaparin	0.6-1.0	1.0-2.0
Daltaparin	-	0.5-1.5
Nadroparin	0.6-1.0	1.3
Tinzaparin	-	0.85

### การตรวจวัดระดับ anti-Xa (measuring anti-Xa activity) [52]

การเก็บตัวอย่างหรือเจาะเลือดแนะนำให้ที่ความเข้มข้นสูงสุด (peak) คือ 4 ชั่วโมงหลังจากให้ยาแล้ว ส่วนการเจาะที่ความเข้มข้นต่ำสุด (trough) ให้เจาะหลังการให้ยา 12



ชั่วโมง หรือ เจาะทันทีก่อนให้ยาครั้งถัดไป ทั้งนี้การเจาะตรวจต้องให้ยาอยู่ในระดับคงที่ (steady stage) ซึ่งประมาณ 3 ชั่วโมง

ส่วนเทคนิคการตรวจวัดเป็น chromogenic assay หลักการคือ factorXa (FXa) จะถูก inactivate ด้วย antithrombin โดยมี heparin ช่วย catalyze ให้การเกิดปฏิกิริยา ดีขึ้นปริมาณของ FXa ที่เหลือจะเป็นสัดส่วนผกผันกับระดับ heparin ในพลาสมาวัดระดับของ FXa ทำได้โดยใส่ chromogenic substrate ซึ่งเมื่อถูกย่อยสลายด้วย FXa ซึ่งมีฤทธิ์เป็นenzyme จะเกิดสี วัดความเข้มของสีที่ 405 nM น้ำยาทดสอบมี dextran sulfate ซึ่งจะทำให้มีการปล่อย heparin ออกจาก bound form heparin ที่จับกับปัจจัยรบกวน เช่น platelet factor IV ทำให้ปัจจัยดังกล่าวไม่มีผลต่อการตรวจ สิ่งรบกวนต่อการตรวจวิเคราะห์ (interference) คือ การปนเปื้อนของ heparin นอกในร่างกาย เช่น จาก catheter

#### 2.4.2. การติดตามความปลอดภัยของยา LMWH (safety monitoring)

การติดตามความปลอดภัยของการใช้ยา LMWH คือการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่างที่สามารถเกิดขึ้นได้หลังจากการใช้ยา LMWH ในการรักษา VTE ผู้วิจัยได้ทำการรวบรวมอาการไม่พึงประสงค์ของ LMWH จากข้อมูลในหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์ของยา LMWH และสรุปข้อมูลดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การติดตามความปลอดภัยของการใช้ LMWH

อาการไม่พึงประสงค์		การติดตาม	
		อาการ	ผลทางห้องปฏิบัติการ
อาการเลือดออก (bleeding)	major bleed	- เลือดออกในอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง ช่องท้อง และดวงตาและตามเกณฑ์ที่ระบุในหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์ของยา LMWH	- Hb, Hct, RBC ลดลง
	minor bleed	- เลือดออกตามเกณฑ์ที่ระบุในหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์ของยา LMWH	- Hb, Hct, RBC ลดลง
LMWH induced Thrombocytopenia		- แสดงลิ้มเลือดอุดตัน/ไม่แสดงก็ได้	Platelet ลดต่ำ

อาการไม่พึงประสงค์	การติดตาม	
	อาการ	ผลทางห้องปฏิบัติการ
LMWH induced skin necrosis	- เนื้อเยื่อผิวหนังคล้ำเป็นวงกว้างบริเวณที่ฉีดหรือบริเวณอื่นก็ได้ - อาจพบภาวะ HIT ร่วมด้วย	- พบ heparin IgG - Protein C,S ปกติ
LMWH induced liver injury	- ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือ ไม่แสดงอาการ	- AST, ALT เพิ่มขึ้น มากกว่า 3 เท่าของขอบ บนค่าปกติ - billirubin จะปกติ
LMWH induced osteoporosis	- กระดูกเปราะ ไม่แสดงอาการ	- bone mass density (BMD) ลดลง
LMWH induced hyperkalemia	- ใจสั่น หรือไม่แสดงอาการ	- potassium เพิ่มขึ้น

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1. รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยา enoxaparin ขนาดมาตรฐานและต่างจากมาตรฐานต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา enoxaparin ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะ VTE

#### 3.2. กลุ่มประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### กลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เข้ารับการรักษาภาวะ VTE ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และได้รับการรักษาด้วยการให้ยา LMWH

##### กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เข้ารับการรักษา VTE และได้รับยา LMWH ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกของงานวิจัย

##### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

- 1) เป็นผู้ป่วยชาวไทย อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- 2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดใด ๆ ร่วมกับโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดส่วนดำลึกที่บริเวณแขนและขา (deep vein thrombosis) และ/หรือโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด (pulmonary embolism) เป็นครั้งแรก และได้รับการรักษาด้วยการให้ยา low molecular weight heparin (LMWH)

##### เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

- 1). ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น เช่น unfractionated heparin ก่อนหน้าภายใน 1 เดือน
- 2). ผู้ป่วยที่ได้รับยา LMWH เพียง dose เดียว
- 3). ผู้ป่วยที่มีการบันทึกข้อมูลด้านการรักษา VTE ด้วย LMWH ไม่สมบูรณ์

### 3.3.การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณจำนวนตัวอย่าง (n) อ้างอิงจากตารางขนาดของกลุ่มตัวอย่างสำหรับศึกษาสัดส่วนของประชากรของ Yamane T ณ ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซนต์ เมื่อ ยอมให้ความคลาดเคลื่อน (E) ของการประมาณค่าสัดส่วนเกิดขึ้นได้ในระดับ  $\pm 5\%$  [68] งานวิจัยนี้วางแผนเก็บข้อมูลย้อนหลัง 5 ปีตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 จากการสืบค้นฐานข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ LMWH พบประชากรเป้าหมายทั้งหมด 240 คน เมื่อกำหนดจากสูตร

$$n = N / 1 + Ne^2$$

ได้จำนวนขนาดตัวอย่าง 148 คน ผู้วิจัยเพิ่มจำนวนอย่าง 10% เพื่อป้องกันการสูญเสียตัวอย่างจากข้อมูลไม่สมบูรณ์ ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 148+10% เท่ากับ 162 คน

### 3.3. การดำเนินการวิจัย

3.3.1. เสนอโครงการวิจัยเข้ารับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.3.2. ขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อเข้าเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างในเวชระเบียน

3.3.3. เก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็ง ข้อมูลการใช้ยา LMWH ข้อมูลผลการรักษาจากการบันทึกที่มีในเวชระเบียนเกี่ยวกับอาการทางคลินิกโดยแพทย์ และ/หรือผลทางภาพถ่ายทางรังสีวิทยา เช่น CT-scan หรือ Venography และเก็บข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของยา enoxaparin เช่น การเกิด major bleed และ heparin-induced-thrombocytopenia (HIT) รวมถึงผลทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง

3.3.4. รวบรวม สรุปผล วิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS รุ่น 22.0 และอภิปรายผล

### 3.4. เครื่องมือเก็บข้อมูล

แบบเก็บข้อมูลของผู้ป่วยประกอบด้วย

3.4.1. ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคร่วม ระยะความรุนแรงของโรคมะเร็ง ขนาดของก้อนมะเร็ง สูตรและขนาดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ คะแนนความสามารถของผู้ป่วยในการดูแลตนเอง (ECOG)

3.4.2. แบบแผนการสั่งใช้ enoxaparin การปรับขนาดยา enoxaparin

3.4.3. ข้อมูลการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา

LMWH

### 3.5. การเก็บข้อมูล

ตารางที่ 10 การเก็บข้อมูลแต่ละส่วนของงานวิจัย

ช่วงเวลา	การเก็บข้อมูล
เริ่มต้น (เดือนที่ 0,3,6)	<b>ข้อมูลทั่วไป</b> - อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคร่วม ระยะเวลารุนแรงของโรคมะเร็ง ขนาดและการปรับของยา LMWH สูตรและชนิดยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัดที่ได้รับ คะแนนความสามารถของผู้ป่วยในการดูแลตนเอง (ECOG) และ ค่าการทำงานของไต เป็นต้น
เดือนที่ 3-6	<b>ข้อมูลด้านผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ</b> - การตอบสนองต่อการรักษาของยา enoxaparin ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง - อาการแสดงของโรค VTE ดีขึ้น เช่น หายจากอาการของโรค VTE - ขนาดก้อนมะเร็งลดลงจากผลทางภาพถ่ายทางรังสีวิทยาลดลง/หายไป
ตลอดเวลา	<b>ข้อมูลด้านผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย</b> - การเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยา enoxaparin (adverse drug event) : bleeding

### 3.6. การวิเคราะห์ผลการวิจัย

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 ( SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand.) ดังนี้

#### 3.6.1. การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ข้อมูลที่เป็นเชิงกลุ่ม เช่น เพศ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา ระยะเวลาของโรค ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ เหล่านี้จะแสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบของร้อยละ ส่วนข้อมูลแบบต่อเนื่อง เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ขนาดของก้อนมะเร็ง ขนาดยาที่ใช้ แสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบของค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

### 3.6.2. การวิเคราะห์ข้อมูลในส่วนผลการศึกษา

ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

สมมติฐาน	ประเภทตัวแปร	สถิติที่ใช้
1. การใช้ยา enoxaparin ในขนาดมาตรฐานในการรักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็งจะให้การตอบสนองทางการรักษาแตกต่างจากขนาดยาที่ต่างจากมาตรฐาน	<b>ตัวแปรต้น</b> : ขนาดการใช้ยา enoxaparin <b>ตัวแปรตาม</b> : - การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา enoxaparin ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (ตัวแปรกลุ่ม)	Chi-square / Fisher's exact test
2. การใช้ยา enoxaparin ในขนาดมาตรฐานในการรักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็งจะให้ผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น major bleeding แตกต่างจากขนาดยาที่ต่างจากมาตรฐาน	<b>ตัวแปรต้น</b> : ขนาดการใช้ยา enoxaparin <b>ตัวแปรตาม</b> : การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา enoxaparin ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (ตัวแปรกลุ่ม)	Chi-square / Fisher's exact test

### 3.7. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยครั้งนี้สามารถวิเคราะห์ข้อพิจารณาตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ดังนี้

#### 3.7.1 หลักความเคารพต่อบุคคล (respect for person)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective descriptive ทำในผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งในขั้นตอนการเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูล การวิเคราะห์และรายงานผลงานวิจัยนั้นผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลการรักษาโรคของผู้ป่วยไว้เป็นความลับ โดยไม่มีการระบุชื่อและนามสกุลหรือที่อยู่ของผู้ป่วยในแบบบันทึกข้อมูลทั้งใด ๆ ทั้งสิ้น ทั้งนี้ข้อมูลที่รายงานในงานวิจัยจะไม่สามารถระบุไปถึงตัวผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยเป็นรายบุคคลได้ การวิเคราะห์และรายงานผลการวิจัยจะนำเสนอในภาพรวมเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น

#### 3.7.2. หลักแห่งการเกิดผลประโยชน์ (beneficence)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงใด ๆ จากการเข้าร่วมงานวิจัยครั้งนี้ แต่ผลงานวิจัยจะทำให้เกิดความรู้ใหม่ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยส่วนรวม

### 3.7.3. หลักแห่งความยุติธรรม (justice)

ผู้ป่วยทุกคนที่เป็นกลุ่มเป้าหมายมีโอกาสในการได้รับเลือกเข้าร่วมงานวิจัยเท่ากัน โดยไม่มีอคติและมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าและออกจากงานวิจัยที่ชัดเจน

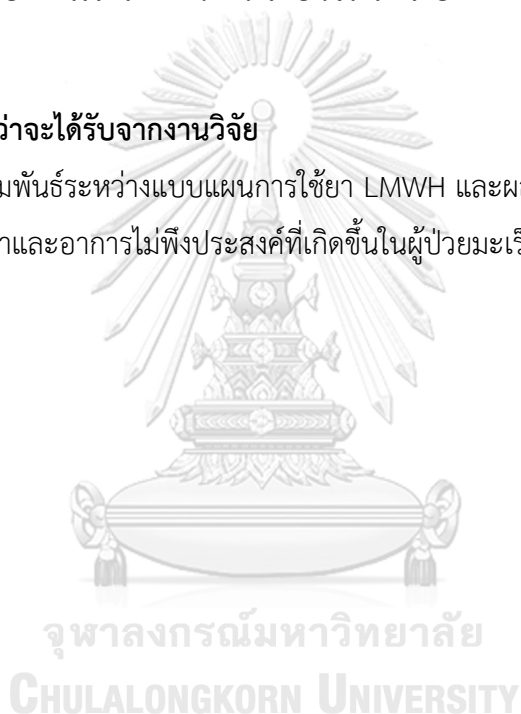
### 3.8. ข้อจำกัดในงานวิจัย

3.8.1. งานวิจัยนี้อาจไม่สามารถนำไปอ้างอิงถึงกลุ่มประชากรโรคมะเร็งที่ได้รับ LMWH ทั้งหมดได้เนื่องจากทำในสถานพยาบาลแห่งเดียว

3.8.2. งานวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง อาจมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่ได้มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน ทำให้อุบัติการณ์ที่ได้ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

### 3.9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทราบความสัมพันธ์ระหว่างแบบแผนการใช้ยา LMWH และผลลัพธ์ทางคลินิกทั้งการตอบสนองต่อการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE







ตารางที่ 13 งบประมาณที่ใช้จ่ายในการวิจัย

ค่าใช้จ่าย	รายละเอียด	จำนวนเงิน
ค่าเอกสารแบบบันทึกข้อมูลทั่วไปผู้ป่วยและแบบบันทึกข้อมูลการตอบสนองและความปลอดภัยของการรักษา DVT/PE ด้วยยา enoxaparin	แผ่นละ 1 บาท ชุดละ 4 แผ่น จำนวน 210 ชุด	840 บาท
ค่าพิมพ์และจัดทำรูปเล่มรายงาน	เล่มละ 1,000 บาท จำนวน 3 เล่ม	3,000 บาท
<b>รวมค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น</b>		3,840 บาท



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective-descriptive study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น VTE และเข้ารับการรักษาด้วยยา enoxaparin ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ.2557 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 ซึ่งช่วงเวลาดังกล่าวผู้วิจัยตรวจสอบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยา enoxaparin ทั้งสิ้น 240 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้ enoxaparin รักษาภาวะ VTE 214 ราย ในจำนวนนี้ถูกคัดออกการศึกษา 74 ราย ทำให้เหลือผู้ป่วยในการวิจัย 140 ราย (ร้อยละ 65.4) โดยสาเหตุที่คัดผู้ป่วยออกมีดังนี้

- 1) ผู้ป่วยเป็นชาวต่างชาติ 10 ราย (ร้อยละ 4.7)
- 2) ผู้ป่วยมีการใช้ยาละลายลิ่มเลือดตัวอื่นร่วมด้วยขณะที่กำลังได้รับ enoxaparin 16 ราย (ร้อยละ 7.5)
- 3) ผู้ป่วยหยุดยา enoxaparin เนื่องจากเปลี่ยนคำวินิจฉัยจาก VTE เป็นโรคอื่น ๆ 8 ราย (ร้อยละ 3.7)
- 4) ผู้ป่วยได้รับ enoxaparin เพียงเข็มเดียว 3 ราย (ร้อยละ 1.4)
- 5) ข้อมูลการบันทึกเวชระเบียนของผู้ป่วยไม่สมบูรณ์ ทำให้ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ 37 ราย (ร้อยละ 17.3)

ผลการศึกษา ประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วน คือ

ส่วนที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

- 4.1.1. ข้อมูลทั่วไป
- 4.1.2. ข้อมูลโรคและการรักษามะเร็งของผู้ป่วย

ส่วนที่ 4.2 ข้อมูลด้านโรค VTE และแบบแผนการรักษาด้วย enoxaparin

- 4.2.1. ข้อมูลโรค VTE
- 4.2.2. แบบแผนการรักษา VTE ด้วย enoxaparin

ส่วนที่ 4.3 ข้อมูลด้านผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา enoxaparin

- 4.3.1. ข้อมูลด้านการประเมินประสิทธิภาพของ enoxaparin
- 4.3.2. ข้อมูลด้านการประเมินความปลอดภัยของ enoxaparin

ส่วนที่ 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และด้านผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา enoxaparin

4.4.1. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของยา enoxaparin

4.4.2. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยจากยา enoxaparin

#### 4.1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

##### 4.1.1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าศึกษาทั้งหมด 140 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 83 ราย (ร้อยละ 59.3) รับประทาน enoxaparin ขนาดมาตรฐาน ผู้ป่วย 81 ราย (ร้อยละ 59.3) มีอายุน้อยกว่า 65 ปี และมีอายุเฉลี่ย  $60 \pm 15$  ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $22.4 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> ผู้ป่วยมีประวัติสูบบุหรี่และดื่มสุรา 24 และ 11 ราย (ร้อยละ 9.8 และ 7.9) ตามลำดับ ส่วนใหญ่มีระดับ ECOG score เท่ากับ 1 จำนวน 117 ราย (ร้อยละ 83.6) และมีโรคเรื้อรังร่วมด้วย 90 ราย (ร้อยละ 63.4) ดังแสดงในตารางที่ 14 (รายละเอียดชนิดของโรคเรื้อรังที่พบแสดงใน ภาคผนวก จ)

ตารางที่ 14 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละช่วงขนาดการใช้ยา enoxaparin

ข้อมูลพื้นฐาน		จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			
		ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน n (%)	ขนาดมาตรฐาน n (%)	ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน n (%)	รวม n=140 (100)
เพศ	หญิง	32(38.6)	45(54.2)	6(7.2)	83(59.3)
	ชาย	31(54.4)	25(43.9)	1(1.8)	57(40.7)
อายุ	<65	38(46.9)	40(49.4)	3(3.7)	81(57.8)
	≥65	25(42.4)	30(50.8)	4(6.8)	59(42.2)
สถานะ	โสด	4(18.2)	17(77.3)	1(4.5)	22(15.7)

ข้อมูลพื้นฐาน		จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			
		ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน n (%)	ขนาดมาตรฐาน n (%)	ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน n (%)	รวม n=140 (100)
	สมรส	59(50.0)	53(44.9)	6(5.1)	118(84.3)
สิทธิ	เบิกจ่ายตรง	9(32.1)	17(60.7)	2(7.1)	28(20.0)
	ประกันสังคม	8(53.3)	7(46.7)	0(0.0)	15(10.7)
	สปสช.	34(48.6)	31(44.3)	5(7.1)	70(50.0)
	ชำระเอง	12(44.4)	15(55.6)	0(0.0)	27(19.3)
การสูบบุหรี่	สูบบุหรี่	12(50.0)	12(50.0)	0(0.0)	24(17.1)
	ไม่สูบบุหรี่	51(44.0)	58(50.0)	7(5.0)	116(82.9)
การดื่มสุรา	ดื่ม	8(72.7)	3(27.3)	0(0.0)	11(7.9)
	ไม่ดื่ม	55(42.6)	67(51.9)	7(5.4)	129(92.1)
ECOG score	0	4(33.3)	7(58.3)	1(8.3)	12(8.6)
	1	54(46.2)	59(50.4)	4(3.4)	117(83.6)
	2	3(33.3)	4(44.4)	2(22.2)	9(6.4)
	3	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
	4	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
โรคร่วม	มี	42(46.7)	43(47.8)	5(5.6)	90(64.3)
	ไม่มี	21(42.0)	27(54.0)	2(4.0)	50(35.7)

ผู้วิจัยติดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ช่วงเวลาก่อนได้รับ enoxaparin และที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน ตามลำดับ พบว่าค่าเฉลี่ยของน้ำหนักผู้ป่วยทั้ง 140 ราย คือ

57.4 ± 10.9 กิโลกรัม ที่ระยะเวลา 3 เดือนลดลงเป็น 56.2 ± 10.7 กิโลกรัม และที่ระยะเวลา 6 เดือนลดลงเหลือ 56.0 ± 12.5 กิโลกรัมซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มน้ำหนักตัวลดลงเรื่อย ๆ อาจจะเนื่องมาจากภาวะโรคมาเรียมะเร็งของผู้ป่วยที่แย่ง ซึ่งข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีการบันทึกน้ำหนักตัวที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนก็ลดลงเช่นกันเนื่องมาจากเมื่อผู้ป่วยเริ่มใช้ยา enoxaparin ผู้ป่วยบางรายได้รับการบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยบางรายขาดการติดตามโดยไม่มีสาเหตุ ผู้ป่วยบางรายถูกส่งตัวกลับไปรักษาในสถานพยาบาลอื่นตามสิทธิ์การรักษาและผู้ป่วยบางรายหยุดใช้ยาจากสาเหตุต่าง ๆ ทำให้ข้อมูลผู้ป่วยที่เวลา 3 และ 6 เดือนไม่ครบถ้วนตามจำนวน 140 ราย จำนวนข้อมูลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องก็เป็นไปในทิศทางเดียวกันคือ เมื่อระยะเวลาผ่านไป ข้อมูลจะลดลงเรื่อย ๆ พบว่า ค่าฮีโมโกลบินเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ 10.7 ± 1.9 g/dL ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน คือ 10.5 ± 1.9 g/dL และ 11.0 ± 2.1 g/dL ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีค่า ฮีโมโกลบิน ต่ำกว่าเกณฑ์ตั้งแต่ก่อนเริ่มใช้ยา enoxaparin เนื่องจากการภาวะโรคมาเรียมะเร็ง หรือยาเคมีบำบัด (cancer or chemotherapy induced anemia) [70] อย่างไรก็ตามพบว่าผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น ค่าเฉลี่ยฮีมาโตคริต ค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาว ค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือด อยู่ในเกณฑ์ที่ปกติ ส่วนค่าการทำงานของไตนั้นพบว่าผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยสูงกว่า 30 ml/min ซึ่งไม่ต้องมีการปรับขนาดยา ยกเว้นมีผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันก่อนเริ่มยา ซึ่งก็ได้มีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตแล้ว (รายละเอียดข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการที่ระยะเวลาก่อนการเริ่มยา enoxaparin และที่เวลา 3 และ 6 เดือน แสดงในภาคผนวก ค)

#### 4.1.2. ข้อมูลโรคและการรักษามะเร็งของผู้ป่วย

ส่วนใหญ่โรคมาเรียมะเร็งของผู้ป่วยมีจุดกำเนิดอยู่ที่ปอด 47 ราย (ร้อยละ 33.6) รองลงมาคือโรคมาเรียมะเร็งลำไส้ใหญ่ 19 ราย (ร้อยละ 13.6) และโรคมาเรียมะเร็งต่อทางเดินน้ำดี 15 ราย (ร้อยละ 10.7) ผู้ป่วยส่วนมากเป็นโรคมาเรียมะเร็งในระยะลุกลาม 120 ราย (ร้อยละ 85.7) ส่วนใหญ่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังบริเวณปอดและตับจำนวนเท่ากัน คือ 44 ราย (ร้อยละ 31.4) (ตารางที่ 15) ทั้งนี้ผู้ป่วย 1 รายอาจมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะมากกว่า 1 อวัยวะในเวลาเดียวกันได้

ตารางที่ 15 ข้อมูลด้านโรคและการรักษาโรคมะเร็ง

ข้อมูลโรคและ การรักษาโรคมะเร็ง		จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			
		ขนาดต่ำกว่า มาตรฐาน n(%)	ขนาดมาตรฐาน n(%)	ขนาดสูงกว่า มาตรฐาน n(%)	รวม n=140 (100)
จุดกำเนิด โรคมะเร็ง	ปอด	18(38.3)	28(59.6)	1(2.1)	47(33.6)
	ลำไส้ใหญ่	10(52.6)	6(31.6)	3(15.8)	19(13.6)
	ท่อน้ำดี	9(60.0)	5(33.3)	1(6.7)	15(10.7)
	เต้านม	5(38.5)	8(61.5)	0(0.0)	13(9.3)
	ตับอ่อน	5(62.5)	3(37.5)	0(0.0)	8(5.7)
	ต่อมน้ำเหลือง	3(37.5)	4(50.0)	1(12.5)	8(5.7)
	อื่นๆ	13(43.3)	16(53.3)	1(3.4)	30(21.4)
ระยะของ โรคมะเร็ง	2	4(44.4)	4(44.4)	1(11.1)	9(6.4)
	3	5(45.5)	4(36.4)	2(18.2)	11(7.9)
	4	54(45.0)	62(51.7)	4(3.3)	120(85.7)
ระยะลุกลาม	ใช่	54(45.0)	62(51.7)	4(3.3)	120(85.7)
	ไม่ใช่	9(45.0)	8(40.0)	3(15.0)	20(14.3)
อวัยวะที่มี การลุกลาม	ตับ	18(40.9)	25(56.8)	1(2.3)	44(31.4)
	ปอด	20(45.5)	21(47.7)	3(6.8)	44(31.4)
	ต่อมน้ำเหลือง	14(41.2)	19(55.9)	1(2.9)	34(24.3)
	เยื่อหุ้มปอด	10(33.3)	20(66.7)	0(0.0)	30(21.4)

ข้อมูลโรคและ การรักษามะเร็ง		จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			
		ขนาดต่ำกว่า มาตรฐาน n(%)	ขนาดมาตรฐาน n(%)	ขนาดสูงกว่า มาตรฐาน n(%)	รวม n=140 (100)
	กระดูก	11(40.7)	16(59.3)	0(0.0)	27(19.3)
	ช่องท้อง	8(53.3)	6(40.0)	1(6.7)	15(10.7)
	สมอง	8(61.5)	5(38.5)	0(0.0)	13(9.3)
	ต่อมหมวกไต	1(16.7)	5(83.3)	0(0.0)	6(4.3)
	ช่องอก	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	3(2.1)
	ตับอ่อน	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	3(2.1)
	รังไข่	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	2(1.4)
	ม้าม	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	2(1.4)
	ต่อมไทรอยด์	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	2(1.4)
	อื่นๆ	2(50.0)	2(50.0)	0(0.0)	4(2.8)
วิธีการรักษา โรคมะเร็ง	เคมีบำบัดหรือ ฮอร์โมนบำบัด	63(45.3)	69(49.7)	7(5.0)	139(99.4)
	การผ่าตัด	39(43.3)	45(50.0)	6(6.7)	90(64.3)
	การฉายรังสี	25(45.5)	27(49.1)	3(5.4)	55(39.3)
การรักษา ร่วมกัน	ผ่าตัดวิธีเดียว	0(0)	1(100)	0(0)	1(0.7)
	เคมีบำบัดวิธีเดียว	14(50)	14(50)	0(0)	28(20.0)
	ผ่าตัดร่วมกับเคมี บำบัด	24(42.9)	28(50.0)	4(7.1)	56(40.0)

ข้อมูลโรคและ การรักษามะเร็ง		จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			
		ขนาดต่ำกว่า มาตรฐาน n(%)	ขนาดมาตรฐาน n(%)	ขนาดสูงกว่า มาตรฐาน n(%)	รวม n=140 (100)
	ฉายแสงร่วมกับ เคมีบำบัด	10(45.5)	11(50.0)	1(4.5)	22(15.7)
	ทั้ง 3 วิธีร่วมกัน	15(45.5)	16(48.5)	2(6.1)	33(23.6)
สูตรยาเคมี บำบัด/ ฮอร์โมน บำบัด/การ รักษาแบบ จำเพาะ เจาะจงต่อ เซลล์มะเร็ง	cisplatin/ carboplatin + gemcitabine	12(38.7)	18(58.1)	1(3.2)	31(22.3)
	carboplatin + paclitaxel	8(57.1)	6(42.9)	0(0.0)	14(11.0)
	carboplatin + pemetrexed	4(44.4)	5(55.6)	0(0.0)	9(6.5)
	XELOX <sup>a</sup>	3(42.9)	3(42.9)	1(14.3)	7(5.0)
	FOLFOX4 <sup>b</sup>	2(28.6)	3(42.9)	2(28.6)	7(5.0)
	CHOP <sup>c</sup>	3(42.9)	3(42.9)	1(14.3)	7(5.0)
	tyrosine kinase inhibitor	2(28.6)	5(71.4)	0(0.0)	7(5.0)
	single gemcitabine	4(80.0)	1(20.0)	0(0.0)	5(3.6)
	single docetaxel	2(40.0)	3(60.0)	0(0.0)	5(3.6)
	paclitaxel +	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	4(2.9)



ข้อมูลโรคและ การรักษามะเร็ง		จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			
		ขนาดต่ำกว่า มาตรฐาน n(%)	ขนาดมาตรฐาน n(%)	ขนาดสูงกว่า มาตรฐาน n(%)	รวม n=140 (100)
	trastuzumab				
	TS-one <sup>d</sup>	4(100)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.9)
	Mayo's 5-FU	3(75.0)	1(25.0)	0(0.0)	4(2.9)
	VAC <sup>e</sup>	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	3(2.2)
	irinotecan + cetuximab	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	3(2.2)
	BEP <sup>f</sup>	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	3(2.2)
	อื่นๆ	10(38.5)	15(57.7)	1(3.8)	26(18.6)
<sup>a</sup> capecitabine + oxaliplatin, <sup>b</sup> 5-fluorouracil + oxaliplatin + folinic acid <sup>c</sup> cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone <sup>d</sup> tegafur + gimeracil + oteracil <sup>e</sup> vincristine + actinomycin-D + cyclophosphamide <sup>f</sup> bleomycin + etoposide + cisplatin					

ด้านการรักษาโรคมะเร็ง (ตารางที่ 15) พบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัด 139 ราย (ร้อยละ 99.4) มากกว่าวิธีอื่น ๆ ได้แก่การผ่าตัด 90 ราย (ร้อยละ 99.4) และการฉายรังสี 55 ราย (ร้อยละ 39.3) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาโรคมะเร็งร่วมกันมากกว่า 1 วิธี การรักษาร่วมที่พบมากที่สุด คือ การใช้ยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัดร่วมกับการผ่าตัด 56 ราย (ร้อยละ 40.0) รองลงมาคือการได้รับการรักษาด้วยวิธีทั้ง 3 ร่วมกัน คือ เคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัดร่วมกับการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี 33 ราย (ร้อยละ 23.6) เมื่อพิจารณาจากสูตรการใช้ยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาสูตรที่มี platinum ร่วมด้วยคือสูตร Cisplatin หรือ Carboplatin ร่วมกับ

Gemcitabine 31 ราย (ร้อยละ 22.3) สูตร Carboplatin ร่วมกับ Paclitaxel 14 ราย (ร้อยละ 11.0) และสูตร Carboplatin ร่วมกับ Pemetrexed 9 ราย (ร้อยละ 6.5)

## 4.2. ข้อมูลด้านโรค VTE และแบบแผนการรักษาด้วย enoxaparin

### 4.2.1. ข้อมูลโรค VTE

เมื่อจำแนกชนิดของ VTE พบว่ามีผู้ป่วยเป็น DVT อย่างเดียว 72 ราย (ร้อยละ 51.4) ผู้ป่วยเป็น PE อย่างเดียว 54 ราย (ร้อยละ 38.6) และมีภาวะทั้ง 2 ร่วมกัน 14 ราย (ร้อยละ 10.0) อาการแสดงของโรคซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย enoxaparin พบว่า ผู้ป่วยมีอาการขาบวมมากที่สุด 66 ราย (ร้อยละ 47.1) รองลงมา คืออาการแน่นหน้าอก 43 ราย (ร้อยละ 30.7) ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจมีหลายอาการรวมกันได้ และมีผู้ป่วย 35 ราย (ร้อยละ 25.0) ที่ไม่ปรากฏอาการแสดงของภาวะ VTE แต่พบภาวะ VTE จากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด เช่น CT-scan, MRI หรือ Ultrasound doppler ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ข้อมูลโรค การรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษา VTE

ข้อมูลด้านโรค VTE		จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			
		ขนาดต่ำกว่า มาตรฐาน n(%)	ขนาด มาตรฐาน n(%)	ขนาดสูงกว่า มาตรฐาน n(%)	รวม n=140 (100)
ชนิด ของ VTE	DVT เท่านั้น	36(50.0)	33(45.8)	3(4.2)	72(51.4)
	PE เท่านั้น	24(44.4)	29(53.7)	1(1.9)	54(38.6)
	DVT ร่วมกับ PE	3(21.4)	8(57.1)	3(21.4)	14(10.0)
อาการ แสดง <sup>a</sup>	ขาบวม	28(42.4)	34(51.5)	4(6.1)	66(47.1)
	แน่นหน้าอก	17(39.5)	25(58.2)	1(2.3)	43(30.7)
	pitting edema	7(46.7)	8(53.3)	0(0.0)	15(10.7)
	แขนบวม	4(66.7)	2(33.3)	0(0.0)	6(4.3)
	เส้นเลือดที่คอโป่ง พอง	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	3(2.1)
	ไอเรื้อรัง	0(0.0)	1(100)	0(0.0)	1(0.7)
	ใจเต้นเร็ว	1(100)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
	ไม่มีข้อมูล	15(42.9)	17(48.6)	3(8.6)	35(25.0)
<sup>a</sup> ผู้ป่วย 1 รายอาจมีอาการแสดงของ VTE มากกว่า 1 อาการ					

#### 4.2.2. แบบแผนการรักษา VTE ด้วย enoxaparin

LMWH เพียงชนิดเดียวที่พบว่ามีการสั่งใช้ในการศึกษานี้ได้แก่ enoxaparin และพบว่าขนาดการใช้ยาของผู้ป่วยมีหลากหลายรูปแบบ เมื่อคำนวณจากน้ำหนักตัวจริงของผู้ป่วยโดยใช้ขนาดมาตรฐาน 1 mg/kg sc q 12 hrs หรือ 1.5 mg/kg sc q 24 hrs

จากตารางที่ 17 พบว่าผู้ป่วยเริ่มใช้ยา enoxaparin ขนาดเริ่มต้นต่ำกว่ามาตรฐานเมื่อคำนวณจากขนาดมาตรฐาน 1 mg/kg sc q 12 hrs ค่าเฉลี่ยคือ  $0.77 \pm 0.11$  mg sc q 12 hrs

จำนวน 25 ราย ขนาดมาตรฐาน ค่าเฉลี่ยคือ  $0.99 \pm 0.04$  mg sc q 12 hrs ซึ่งพบมากที่สุดจำนวน 39 ราย และ ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน ค่าเฉลี่ยคือ  $1.28 \pm 1.12$  mg sc q 12 hrs ซึ่งพบน้อยที่สุดจำนวน 3 ราย

พบว่าผู้ป่วยเริ่มใช้ยา enoxaparin ขนาดเริ่มต้นต่ำกว่ามาตรฐานเมื่อคำนวณจากขนาดมาตรฐาน  $1.5$  mg/kg sc q 24 hrs ค่าเฉลี่ยคือ  $1.05 \pm 0.15$  mg sc q 24 hrs จำนวน 8 ราย ไม่มีผู้ป่วยที่เริ่มใช้ enoxaparin ขนาดมาตรฐาน หรือสูงกว่ามาตรฐาน ดังตารางที่ 18

**ตารางที่ 17 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin ที่เริ่มต้นสั่งใช้เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1 mg/kg sc q 12 hrs)**

ขนาดการใช้ยา enoxaparin	N	ค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin (1 mg/kg sc q 12 hrs $\pm$ SD)	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	15	$0.77 \pm 0.11$	0.99	0.54
ขนาดมาตรฐาน	39	$0.99 \pm 0.04$	1.10	0.92
ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	3	$1.20 \pm 0.08$	1.28	1.12

**ตารางที่ 18 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin ที่เริ่มต้นสั่งใช้เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1.5 mg/kg sc q 24 hrs)**

ขนาดการใช้ยา enoxaparin	N	ค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin (1.5 mg/kg sc q 24 hrs $\pm$ SD)	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	8	$1.05 \pm 0.15$	1.25	9.48
ขนาดมาตรฐาน	-	-	-	-
ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	-	-	-	-

หลังจากได้รับยา enoxaparin ในการรักษา VTE ขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือนขึ้นไป ตามแนวทางเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา enoxaparin ซึ่งขนาดยาเฉลี่ยที่คงที่แสดงในตารางที่ 19 และ 20

ตารางที่ 19 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin คงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1 mg/kg sc q 12 hrs)

ขนาดการใช้ยา enoxaparin	<i>n</i>	ค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin (1 mg/kg sc q 12 hrs ± SD)	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	16	0.78 ± 0.06	0.87	0.70
ขนาดมาตรฐาน	53	0.98 ± 0.04	1.10	0.93
ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	7	1.22 ± 0.05	1.33	1.17

ตารางที่ 20 ค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยา Enoxaparin คงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อจำแนกจากขนาดมาตรฐาน (1.5 mg/kg sc q 24 hrs)

ขนาดการใช้ยา enoxaparin	<i>n</i>	ค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin (1.5 mg/kg sc q 24 hrs ± SD)	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	48	0.95 ± 0.16	1.29	0.57
ขนาดมาตรฐาน	16	1.48 ± 0.05	1.58	1.40
ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	-	-	-	-

ค่าเฉลี่ยของการใช้ยา enoxaparin ขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน จากตารางที่ 19 พบว่าผู้ป่วยได้รับ enoxaparin ขนาดต่ำกว่ามาตรฐานเมื่อคำนวณจากขนาดมาตรฐาน 1 mg/kg sc q 12 hrs ค่าเฉลี่ยคือ 0.78 ± 0.06 mg sc q 12 hrs จำนวน 16 ราย ขนาดมาตรฐาน ค่าเฉลี่ยคือ 0.98 ± 0.04 mg sc q 12 hrs ซึ่งพบมากที่สุดจำนวน 53 ราย และ ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน ค่าเฉลี่ยคือ 1.22 ± 0.05 mg sc q 12 hrs ซึ่งพบน้อยที่สุดจำนวน 7 ราย

จากตารางที่ 20 พบว่าผู้ป่วยได้รับ enoxaparin ขนาดต่ำกว่ามาตรฐานเมื่อคำนวณจากขนาดมาตรฐาน 1.5 mg/kg sc q 24 hrs ค่าเฉลี่ยคือ 0.95 ± 0.16 mg sc q 24 hrs จำนวน 48 ราย และขนาดมาตรฐาน ค่าเฉลี่ยคือ 1.48 ± 0.05 mg sc q 24 hrs ซึ่งพบจำนวน 16 ราย ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับ enoxaparin สูงกว่ามาตรฐาน

ตารางที่ 21 แบบแผนการรักษา VTE ด้วย enoxaparin

ข้อมูลขนาดการใช้ยา enoxaparin	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ขนาดการสั่งใช้ยา LMWH (ตามขนาดมาตรฐานคือ 1 mg/kg sc q 12 hrs หรือ 1.5 mg/kg sc q 24 hrs) ที่ขนาดยาคงที่ 3 เดือน		
ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	7	5.0
ขนาดมาตรฐาน	70	50.0
ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	63	45.0
การปรับขนาดยา enoxaparin		
ปรับขนาดยาขึ้น	9	6.4
ปรับขนาดยาลง	55	39.3
ไม่ปรับ	76	54.3
เหตุผลการปรับขนาดยา enoxaparin ลดลง	55	100.0
ภาวะ VTE ดีขึ้น	18	32.7
ลดจำนวนครั้งในการบริหารยา	10	18.2
เกิดเลือดออก	6	10.9
น้ำหนักลดลง	2	3.6
เกล็ดเลือดต่ำลง	1	1.8
ไม่ระบุเหตุผล	18	32.7

CHULALONGKORN UNIVERSITY

เมื่อพิจารณาผู้ป่วย VTE ซึ่งได้รับการจำแนกขนาดการใช้ยา enoxaparin โดยภาพรวมทั้ง 2 แบบแผนการรักษา (ตารางที่ 21) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน (optimal dose) 70 ราย (ร้อยละ 50.0) รองลงมาคือ ได้รับขนาดยาต่ำกว่ามาตรฐาน (subtherapeutic dose) 63 ราย (ร้อยละ 45.0) และพบน้อยที่สุดคือ ขนาดยาสูงกว่ามาตรฐาน (supratherapeutic dose) 7 ราย (ร้อยละ 5.0) นอกจากนี้ผู้ป่วยบางส่วนได้รับการพิจารณาปรับขนาดยา enoxaparin ซึ่งพบว่ามี การปรับขนาดยาขึ้น 9 ราย (ร้อยละ 6.4) ปรับขนาดยาลง 55 ราย (ร้อยละ 39.3) และไม่ปรับขนาด ยา 76 ราย (ร้อยละ 54.3) ซึ่งผู้ป่วยที่ปรับขนาดยา enoxaparin ขึ้นทุกรายเนื่องจากภาวะ VTE ไม่ดี ขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาลดลงพบว่าส่วนใหญ่ปรับขนาดยาลดลงเนื่องจากภาวะ VTE ดีขึ้นและไม่ ระบุเหตุผล 18 ราย (ร้อยละ 32.7) เหตุผลรองลงมาคือ การลดจำนวนครั้งในการบริหารยาเพื่อความ สะดวกของผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 18.2) และลดขนาดยาเพราะเกิดเลือดออก 6 ราย (ร้อยละ 10.9)

#### 4.3. ข้อมูลด้านผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา enoxaparin

งานวิจัยนี้ศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ enoxaparin รักษา VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่งติดตามประเมินผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพจากอาการแสดงทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดซึ่งผู้ป่วยได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็ง ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา enoxaparin จะประเมินจากภาวะการเกิดเลือดออก

##### 4.3.1. การประเมินประสิทธิภาพ enoxaparin

ผลลัพธ์การรักษาประเมินโดยอาการแสดงทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดซึ่งผู้ป่วยได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งหลังจากได้รับยา enoxaparin ในขนาดคงที่อย่างน้อย 3 เดือน พบว่าจากผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา 140 ราย ได้รับการประเมินอาการทางคลินิก 102 ราย (ร้อยละ 72.9) ได้รับการประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยา 100 ราย (ร้อยละ 71.4) ได้รับการประเมินทั้ง 2 วิธีร่วมกัน 66 ราย (ร้อยละ 47.1) และมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการประเมินทั้ง 2 วิธี 4 ราย (ร้อยละ 2.9) ผู้ป่วย VTE ซึ่งได้รับการประเมินอาการทางคลินิกทั้งหมด 102 ราย มีการรอดชีวิตขึ้น 75 ราย (ร้อยละ 73.5) ผู้ป่วยได้รับการประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยาทั้งหมด 100 ราย พบว่ามีผลภาพถ่ายดีขึ้น 57 ราย (ร้อยละ 57.0) และไม่ดีขึ้น 43 ราย (ร้อยละ 43.0) และผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินทั้งอาการทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาทั้งหมด 66 ราย พบว่ามีผลอาการทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาดีขึ้น 36 ราย (ร้อยละ 54.5) และไม่ดีขึ้น 30 ราย (ร้อยละ 45.5) ดังแสดงในตารางที่ 22 และแสดงข้อมูลแยกตามโรคในตารางที่ 23 และ 24

ตารางที่ 22 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin ของผู้ป่วย VTE

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin	จำนวน (คน)	ร้อยละ
การประเมินประสิทธิภาพของ VTE	140	100
ประเมินอาการทางคลินิก	102	72.9
ประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยา	100	71.4
ประเมินทั้ง 2 วิธี	66	47.1
ไม่ได้รับการประเมิน	4	2.9
การประเมินประสิทธิภาพโดยอาการทางคลินิกของ VTE	102	100
ดีขึ้น	75	73.5
ไม่ดีขึ้น	27	26.5
การประเมินประสิทธิภาพโดยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ VTE	100	100
ดีขึ้น	57	57.0
ไม่ดีขึ้น	43	43.0
การประเมินประสิทธิภาพโดยอาการทางคลินิกร่วมกับภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ VTE	66	100
ดีขึ้น	36	54.5
ไม่ดีขึ้น	30	45.5



ตารางที่ 23 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin ของผู้ป่วย PE

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin	จำนวน (คน)	ร้อยละ
การประเมินประสิทธิภาพของ PE	68	100
ประเมินอาการทางคลินิก	43	63.2
ประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยา	55	80.9
ประเมินทั้ง 2 วิธี	32	47.1
ไม่ได้รับการประเมิน	2	2.9
การประเมินประสิทธิภาพโดยอาการทางคลินิกของ PE	43	100
ดีขึ้น	34	79.1
ไม่ดีขึ้น	9	20.9
การประเมินประสิทธิภาพโดยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ PE	55	100
ดีขึ้น	32	58.2
ไม่ดีขึ้น	23	41.8
การประเมินประสิทธิภาพโดยอาการทางคลินิกร่วมกับภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ PE	32	100
ดีขึ้น	18	56.6
ไม่ดีขึ้น	14	43.4

ตารางที่ 24 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin ของผู้ป่วย DVT

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ enoxaparin	จำนวน (คน)	ร้อยละ
การประเมินประสิทธิภาพของ DVT	86	100
ประเมินอาการทางคลินิก	68	79.1
ประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยา	46	53.5
ประเมินทั้ง 2 วิธี	33	38.4
ไม่ได้รับการประเมิน	5	5.8
การประเมินประสิทธิภาพโดยอาการทางคลินิกของ DVT	68	100
ดีขึ้น	49	72.1
ไม่ดีขึ้น	19	27.9
การประเมินประสิทธิภาพโดยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ DVT	46	100
ดีขึ้น	25	54.3
ไม่ดีขึ้น	21	45.7
การประเมินประสิทธิภาพโดยอาการทางคลินิกพร้อมกับภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ DVT	33	100
ดีขึ้น	20	60.6
ไม่ดีขึ้น	13	39.4

#### 4.3.2. การประเมินความปลอดภัยของ enoxaparin

การติดตามข้อมูลความปลอดภัยซึ่งประเมินจากการเกิดเลือดออกซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของยา enoxaparin ผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มใช้ยา enoxaparin ในการรักษา VTE จนกระทั่งเกิดเหตุการณ์เลือดออก พบว่า มีผู้ป่วยเกิดเลือดออกทั้งหมด 16 ราย (ร้อยละ 11.4) เมื่อแบ่งตามระดับความรุนแรงพบว่าผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleed) 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.5 ของผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกทั้งหมด หรือร้อยละ 7.1 ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ และพบว่าบริเวณที่เกิดเลือดออกรุนแรงมากที่สุด คือ ทางเดินอาหารส่วนล่าง ซึ่งพบ 4 ราย (ร้อยละ 40.0) รองลงมาคือสมองและทางเดินปัสสาวะ ซึ่งพบเท่ากัน คือบริเวณละ 2 ราย (ร้อยละ 20.0) ถัดมาคือทางเดินอาหารส่วนบนและช่องท้องพบอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 10.0)

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกจากยา enoxaparin ส่วนใหญ่แพทย์มีคำสั่งให้หยุดใช้ยา 9 ราย (ร้อยละ 56) และปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดชนิดอื่นหรือเปลี่ยนวิธีการรักษาไปเป็นแบบอื่น มีผู้ป่วยได้รับคำสั่งแพทย์ให้หยุดยาและเริ่มยาใหม่ในขนาดยาที่ต่ำลง 6 ราย (ร้อยละ 37) นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 6) ที่แพทย์มีคำสั่งให้ใช้ยาต่อเนื่องโดยไม่ต้องหยุดยา (ตารางที่ 25)

ตารางที่ 25 ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ enoxaparin

ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ enoxaparin	จำนวน(คน)	ร้อยละ
การเกิดภาวะเลือดออก (bleeding)	140	100
เกิด	16	11.4
ไม่เกิด	124	88.6
ประเภทของการเกิดเลือดออก	16	100
ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleed)	10	62.5
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleed)	6	37.5

ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ enoxaparin	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ตำแหน่งที่เกิดเลือดออกรุนแรง (major bleed)	10	100
ทางเดินอาหารส่วนล่าง	4	40.0
สมอง	2	20.0
ทางเดินปัสสาวะ	2	20.0
ทางเดินอาหารส่วนบน	1	10.0
ช่องท้อง	1	10.0
การแก้ไขภาวะเลือดออก	16	100
หยุดยาและปรับเปลี่ยนการรักษา	9	56.0
หยุดยาและลดขนาดยา	6	37.0
ให้ต่อเนือง	1	6.0

ตารางที่ 26 ค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin ที่ทำให้เกิดเลือดออกรุนแรง

ขนาดการใช้ยา	N	ค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin ที่ทำให้เกิดเลือดออก $\pm$ SD	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
1 mg/kg sc q 12 hrs	7	1.13 $\pm$ 0.13	1.33	0.97
1.5 mg/kg sc q 24 hrs	3	1.33 $\pm$ 0.28	1.51	1.00

เมื่อพิจารณาขนาดยา enoxaparin ที่ผู้ป่วยใช้แล้วเกิดอาการข้างเคียงเลือดออกรุนแรง ทั้งหมด 10 ราย จากตารางที่ 26 พบว่าผู้ป่วย 7 รายมีค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin ที่ทำให้เกิดเลือดออกรุนแรง คือ 1.13  $\pm$  0.13 mg sc q 12 hrs และผู้ป่วย 3 รายมีค่าเฉลี่ยขนาดยา enoxaparin ที่ทำให้เกิดเลือดออกรุนแรง คือ 1.33  $\pm$  0.13 mg sc q 24 hrs (ตารางที่ 26)

#### 4.4. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา enoxaparin

##### 4.4.1. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพซึ่งประเมินโดยอาการทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยา

การวิจัยนี้ทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ เช่น เพศ อายุ ระยะของโรคมะเร็ง การแพร่กระจายของมะเร็ง การได้รับยาในกลุ่มแพลทินัม รวมถึงขนาดการใช้ยา enoxaparin กับผลลัพธ์ทางคลินิก ซึ่งประเมินจากอาการทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีวิทยา พบความสัมพันธ์ที่น่าสนใจบางประการ เช่น

##### 4.4.1.1. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดการใช้ยาและผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของ enoxaparin

เมื่อพิจารณาขนาดการใช้ยา enoxaparin กับผลลัพธ์คลินิกซึ่งประเมินจากอาการทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาขนาดสูงกว่ามาตรฐานมีอาการทางคลินิกดีขึ้น (ร้อยละ 100) ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดมาตรฐานมีอาการทางคลินิกดีขึ้นร้อยละ 90.4 ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่ามาตรฐานอาการดีขึ้นน้อยที่สุด คือ ร้อยละ 54.2 ขนาดการใช้ยา มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านอาการแสดงทางคลินิก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) ดังแสดงในตารางที่ 27

ตารางที่ 27 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา enoxaparin และผลการรักษาภาวะ VTE ซึ่งประเมินจากอาการทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิกของ VTE	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			รวม
	ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	ขนาดมาตรฐาน คน (ร้อยละ)	ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน คน (ร้อยละ)	
ดีขึ้น	2 (100)	47 (90.4)	26 (54.2)	75
ไม่ดีขึ้น	0 (0)	5 (9.6)	22 (45.8)	27
รวม	2 (100)	52 (100)	48 (100)	102

*Fisher's exact test, Asymp. Sig. (P Value) < 0.001*

ความสัมพันธ์ของขนาดการใช้ยา enoxaparin กับผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อประเมินจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงกว่ามาตรฐานมีผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาดีขึ้นมากที่สุด คือ ร้อยละ 80 รองลงมาคือ ขนาดมาตรฐานซึ่งผู้ป่วยมีผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาดีขึ้นร้อยละ 77.1 และขนาดยาต่ำกว่ามาตรฐานทำให้ผู้ป่วยมีผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาดีขึ้นน้อยที่สุด คือร้อยละ 34.0 ซึ่งพบว่าขนาดการใช้ยา มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านภาพถ่ายทางรังสีวิทยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) (ตารางที่ 28)

**ตารางที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา enoxaparin ผลการรักษาภาวะ VTE ซึ่งประเมินจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยา**

ผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ VTE	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			รวม
	ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน	ขนาดมาตรฐาน คน (ร้อยละ)	ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน คน (ร้อยละ)	
ดีขึ้น	4 (80.0)	37 (77.1)	16 (34.0)	57
ไม่ดีขึ้น	1 (20.0)	11 (22.9)	31 (66.0)	43
รวม	5 (100)	48 (100)	47 (100)	100

*Fisher's exact test, Asymp. Sig. (P Value) < 0.001*

#### 4.4.1.2. ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลเรื่องโรคมะเร็ง และการรักษาโรคมะเร็งกับผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของ enoxaparin

การวิจัยครั้งนี้พบว่า ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านอาการแสดงทางคลินิก ( $P=0.286$ ) และผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยา ( $P=0.835$ ) เช่นเดียวกับอายุที่ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย VTE ( $P=0.750$ ) และผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดผู้ป่วย VTE ( $P=0.388$ )

ด้านข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็ง พบว่าจำนวนอวัยวะที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านอาการแสดงทางคลินิก ( $P=0.581$ ) และผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด ( $P=0.374$ ) เมื่อพิจารณาเรื่องการลุกลามของมะเร็งไปที่ตับ พบว่าการลุกลามของโรคมะเร็งไปที่ตับไม่มีความสัมพันธ์กับทั้งผลลัพธ์ด้านอาการแสดงทางคลินิก

ของผู้ป่วย VTE ( $P=0.132$ ) และผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดของผู้ป่วย VTE ( $P=0.609$ ) รวมถึงการมีประวัติได้รับยากลุ่มแพลททินัมก็ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย VTE ( $P=0.687$ ) และผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดของผู้ป่วย VTE ( $P=0.929$ ) (ตารางที่ 29,30)

ตารางที่ 29 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ และประสิทธิภาพของยา enoxaparin ซึ่งและประเมินจากอาการแสดงทางคลินิก

ตัวแปรต่างๆ		การประเมินประสิทธิภาพด้วยอาการแสดงทางคลินิก		P-Value
		ดีขึ้น จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ดีขึ้น จำนวน (ร้อยละ)	
เพศ	ชาย	30 (68.2)	14 (31.8)	0.286
	หญิง	45 (77.6)	13 (22.4)	
ระยะของโรคมะเร็ง	II - III	15 (100)	0 (0)	0.010
	IV	60 (69.0)	27 (31.0)	
จำนวนอวัยวะที่มีการแพร่กระจายไปถึง (ตำแหน่ง)	1	26 (72.2)	10 (27.8)	0.581
	>1	34 (66.7)	17 (33.3)	
การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับ	ใช่	19 (63.3)	11 (36.7)	0.132
	ไม่ใช่	56 (77.8)	16 (22.2)	
อายุ (ปี)	< 65	40 (70.2)	17 (29.8)	0.388
	≥ 65	35 (77.8)	10 (22.2)	
ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี Platinum	กลุ่ม Platinum	45 (75.0)	15 (25.0)	0.687
	ไม่ใช่กลุ่ม platinum	30 (71.4)	12 (28.6)	

ตารางที่ 30 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ และประสิทธิภาพของยา enoxaparin ซึ่งและประเมินจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด

ตัวแปรต่างๆ		การประเมินประสิทธิภาพด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยา		P-Value
		ดีขึ้น จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ดีขึ้น จำนวน (ร้อยละ)	
เพศ	ชาย	24 (55.8)	19 (44.2)	0.835
	หญิง	33 (57.9)	24 (42.1)	
ระยะของโรคมะเร็ง	II - III	15 (93.8)	1 (6.2)	0.001
	IV	42 (50.0)	42 (50.0)	
จำนวนอวัยวะที่มีการแพร่กระจายไปถึง (ตำแหน่ง)	1	15 (44.1)	19 (55.9)	0.374
	>1	27 (54.0)	23 (46.0)	
การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับ	ใช่	20 (60.6)	13 (39.4)	0.609
	ไม่ใช่	37 (55.2)	30 (44.8)	
อายุ (ปี)	< 65	34 (55.7)	27 (44.3)	0.750
	≥ 65	23 (59.0)	16 (41.0)	
ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี Platinum	กลุ่ม Platinum	31 (57.4)	23 (42.6)	0.929
	ไม่ใช่กลุ่ม platinum	26 (56.5)	20 (43.5)	



ปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับอาการแสดงทางคลินิกที่ตีขึ้นและสอดคล้องกับผลการประเมินด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของผู้ป่วยคือ ระยะของโรคมะเร็งพบว่ามีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านอาการแสดงทางคลินิก ( $P=0.010$ ) (ตารางที่ 29) ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ในระยะ 2-3 มีอาการทางคลินิก VTE ที่ตีขึ้นทุกราย (ร้อยละ 100) ขณะที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ในระยะสุดท้าย ซึ่งมีอาการทางคลินิกตีขึ้น ร้อยละ 69.0 และเป็นไปในลักษณะเดียวกันกับผลลัพธ์ทางคลินิกซึ่งประเมินจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด (ตารางที่ 30) ที่พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ในระยะ 2-3 มี ผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาที่ตีขึ้นมากกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ในระยะสุดท้าย คือ ร้อยละ 93.8 และ 50.0 ตามลำดับ ( $P=0.001$ )

#### 4.4.2. ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยซึ่งประเมินจากการเกิดเลือดออกรุนแรง

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ เช่น เพศ อายุ ระยะของโรคมะเร็ง การแพร่กระจายของมะเร็ง การได้รับยากลุ่มแพลททินัม รวมถึงขนาดการใช้ยา enoxaparin กับผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของยา enoxaparin ซึ่งประเมินจากเหตุการณ์เกิดเลือดออกรุนแรงและพบข้อมูลที่น่าสนใจดังต่อไปนี้

##### 4.4.2.1. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดการใช้ยาและภาวะเลือดออกจาก enoxaparin

เมื่อพิจารณาขนาดการใช้ยา enoxaparin กับผลลัพธ์การเกิดเลือดออกรุนแรง (ตารางที่ 31) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงกว่ามาตรฐานเกิดเลือดออกรุนแรงมากที่สุด คือ ร้อยละ 57.1 รองลงมา คือ ขนาดมาตรฐานและขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน คือร้อยละ 7.1 และ 1.6 ตามลำดับ พบว่าขนาดการใช้ยามีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ )

ตารางที่ 31 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดการใช้ยา enoxaparin และ การเกิดเลือดออกรุนแรง

การเกิดเลือดออก รุนแรง	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดต่างๆ			รวม
	ขนาดสูงกว่ามาตรฐาน คน (ร้อยละ)	ขนาดมาตรฐาน คน (ร้อยละ)	ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน คน (ร้อยละ)	
เกิด	4 (57.1)	5 (7.1)	1 (1.6)	10
ไม่เกิด	3 (42.9)	65 (92.9)	62 (98.4)	130
รวม	7 (100)	70 (100)	63 (100)	140

*Fisher's exact test, Asymp. Sig. (P Value) < 0.001*

#### 4.4.2.2. ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลเรื่องโรคมะเร็ง และการรักษาโรคมะเร็งกับผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของ enoxaparin

การวิจัยครั้งนี้พบว่าเพศมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกรุนแรง ( $P=0.037$ ) โดยผู้ป่วยเพศหญิงเกิดเลือดออกรุนแรงร้อยละ 10.8 มากกว่าเพศชายร้อยละ 1.8

สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกรุนแรง ได้แก่ อายุ ( $P=0.322$ ) จำนวนอวัยวะที่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง ( $P=0.436$ ) การลุกลามของมะเร็งไปที่ตับ ( $P=0.421$ ) การได้รับยากุ่มแพลทตินัม ( $P=0.745$ ) เช่นเดียวกับระยะของโรคมะเร็ง ( $P=0.155$ ) (ตารางที่ 32)

ตารางที่ 32 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ และการเกิดเลือดออกรุนแรงจากยา enoxaparin

ตัวแปรต่างๆ		การประเมินความปลอดภัยด้วย การเกิดเลือดออกรุนแรง (Major bleed)		P-Value
		เกิดเลือดออกรุนแรง จำนวน (ร้อยละ)	ไม่เกิดเลือดออกรุนแรง จำนวน (ร้อยละ)	
เพศ	ชาย	1 (1.8)	56 (98.2)	0.037
	หญิง	9 (10.8)	74 (89.2)	
ระยะของโรคมะเร็ง	II - III	3 (15.0)	17 (85.0)	0.155
	IV	7 (5.8)	113 (94.2)	
จำนวนอวัยวะที่มีการ แพร่กระจายไปถึง (ตำแหน่ง)	1	4 (8.3)	44 (91.7)	0.436
	>1	3 (4.2)	69 (95.8)	
การแพร่กระจายของ มะเร็งไปที่ตับ	ใช่	1 (2.3)	43 (97.7)	0.421
	ไม่ใช่	6 (7.9)	70 (92.1)	
อายุ (ปี)	< 65	4 (4.9)	77 (95.1)	0.322
	≥ 65	6 (10.2)	53 (89.8)	
ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี Platinum	กลุ่ม Platinum	5 (6.2)	75 (93.8)	0.745
	ไม่ใช่กลุ่ม platinum	5 (8.3)	55 (91.7)	

## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

#### 5.1. อภิปรายผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาครั้งแรกในประเทศไทยที่เกี่ยวกับแบบแผนการใช้ยา LMWH เพื่อรักษาภาวะ VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งที่มาได้รับการรักษา VTE ด้วย enoxaparin ตั้งแต่ มกราคม 2557 - กุมภาพันธ์ 2562 มีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย 140 ราย เพนเพศหญิง 83 ราย (ร้อยละ 59.3) อายุเฉลี่ย  $60 \pm 15$  ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ  $22.4 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคะแนน ECOG เท่ากับ 1 จำนวน 117 ราย (ร้อยละ 83.6) และมีโรคเรื้อรังร่วมคือโรคความดันโลหิตสูงพบมากที่สุด 62 ราย (ร้อยละ 68.9) โรคมะเร็งที่พบมากที่สุดคือมะเร็งปอด 47 ราย (ร้อยละ 33.6) รองลงมาคือมะเร็งลำไส้ใหญ่ 19 ราย (ร้อยละ 13.6) และส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งจะอยู่ในระยะแพร่กระจาย คือ 120 ราย (ร้อยละ 85.7) ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัดมากที่สุด 139 ราย (ร้อยละ 99.4) และสูตรยาเคมีบำบัดที่พบมากที่สุดได้แก่ cisplatin/Carboplatin+Gemcitabine 31 ราย (ร้อยละ 22.3)

ในการศึกษานี้พบว่า VTE ในผู้ป่วยมะเร็งเป็น DVT เท่านั้น ร้อยละ 51.4 และ พบผู้ป่วยที่เป็นทั้ง DVT และ PE ร้อยละ 10 เท่ากันสอดคล้องกับการศึกษาของ Schulman S. และคณะ [73] ที่พบผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ DVT เท่านั้นร้อยละ 51 และผู้ป่วยที่มีทั้ง PE ร่วมกับ DVT ร้อยละ 10 และใกล้เคียงกับการศึกษาของ Javier Trujillo-Santos และคณะ [74] ที่พบผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ DVT ร้อยละ 47.6 ซึ่งหมายความว่า VTE ที่พบส่วนใหญ่ในผู้ป่วยมะเร็งมักเป็นชนิด DVT LMWH เพียงชนิดเดียวที่ถูกสั่งใช้เพื่อรักษา VTE ในการศึกษานี้คือ enoxaparin เนื่องจากเป็น LMWH เพียงชนิดเดียวในบัญชีรายการยาของโรงพยาบาล ผู้ป่วยครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 50) ได้รับยา enoxaparin ในขนาดมาตรฐาน ขณะที่ผู้ป่วยเกือบครึ่ง (ร้อยละ 45) ได้รับยาขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน และยังมีผู้ป่วยร้อยละ 5 ที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่ามาตรฐาน 7 คน

เมื่อพิจารณาขนาดยา enoxaparin มาตรฐานซึ่งคำนวณจากน้ำหนักตัวจริงของผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 3 เดือน ที่อ้างอิงในการศึกษานี้คือ 1 mg/kg sc q 12 hrs ซึ่งจากผลการวิจัยพบว่าค่าเฉลี่ยของขนาดยามาตรฐาน (53 ราย) คือ  $0.98 \pm 0.04$  mg sc q 12 hrs ต่ำกว่าขนาดที่อ้างอิงร้อยละ 2 ส่วนค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่ำมาตรฐาน (16 ราย) คือ  $0.78 \pm 0.06$  mg sc q 12 hrs ต่ำกว่าขนาดที่อ้างอิงร้อยละ 22 และค่าเฉลี่ยของขนาดยาสูงมาตรฐาน (7 ราย) คือ  $1.22 \pm 0.05$  mg sc q 12 hrs สูงกว่าขนาดที่อ้างอิงร้อยละ 22 อาจกล่าวได้ว่า ขนาดยามาตรฐานคือ 0.90-1.10 mg sc q 12 hrs ขนาดยาต่ำกว่ามาตรฐานคือ ต่ำกว่า 0.9 mg sc q 12 hrs และ ขนาด

ยาสูงกว่ามาตรฐานคือ มากกว่า 1.10 mg sc q 12 hrs ซึ่งไม่มีการศึกษาใดกล่าวถึงช่วงของขนาดยาข้างต้นนี้

ส่วนขนาดยามาตรฐาน 1.5 mg/kg sc q 24 hrs ซึ่งจากผลการวิจัยพบว่าค่าเฉลี่ยของขนาดยามาตรฐาน (16 ราย) คือ  $1.48 \pm 0.05$  mg sc q 24 hrs ต่ำกว่าขนาดที่อ้างอิงร้อยละ 1.3 ส่วนค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่ำมาตรฐาน (48 ราย) คือ  $0.95 \pm 0.16$  mg sc q 24 hrs ต่ำกว่าขนาดที่อ้างอิงร้อยละ 36.6 และไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่ามาตรฐานเมื่อคำนวณตามขนาดอ้างอิงนี้ อาจกล่าวได้ว่า ขนาดยามาตรฐานคือ 1.40 -1.60 mg sc q 24 hrs ขนาดยาต่ำมาตรฐานคือ ต่ำกว่า 1.40 mg sc q 24 hrs

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการประเมินผลการรักษาในจำนวนใกล้เคียงกันทั้งการประเมินผลโดยพิจารณาจากอาการทางคลินิกร้อยละ 72.9 และการพิจารณาจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดร้อยละ 71.4 อย่างไรก็ตาม ยังคงมีผู้ป่วยร้อยละ 2.9 ที่ไม่มีการบันทึกผลการประเมินการตอบสนองในวิธีใดเลย เมื่อพิจารณาเฉพาะอาการทางคลินิก พบว่ามีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นสูงกว่าเมื่อพิจารณาจากผลการพิจารณาภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดที่มีผลการรักษาที่ดีขึ้น (ร้อยละ 74 เทียบกับ ร้อยละ 57 ตามลำดับ) ซึ่งหมายความว่ายังคงมีผู้ป่วยเกือบครึ่งหนึ่งที่ขนาดของก้อนเลือดไม่ลดลงหรือหายไปแม้จะได้รับยา enoxaparin มากกว่า 3 เดือน และมีประมาณ 1 ใน 4 ราย ที่อาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น การศึกษานี้พบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นมากกว่าการศึกษาของ Uwe Pelzer และคณะ [75] ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE และได้รับการรักษาด้วยยา enoxaparin มีอาการทางคลินิกดีขึ้นร้อยละ 36.3 และ 65.6 ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องจากขนาดยาที่ให้คือ 1 mg sc q 24 hrs ซึ่งต่ำกว่าขนาดมาตรฐานในการศึกษาครั้งนี้ ผลการรักษา VTE ของผู้ป่วยในงานวิจัยส่วนใหญ่ นอกจากพิจารณาด้วยอาการทางคลินิกและ/หรือผลของภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดแล้ว ยังมีผลด้านการกลับเป็น VTE ซ้ำ ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้เนื่องจากไม่ได้มีการติดตามและบันทึกผลลัพธ์นี้ในเวชระเบียนผู้ป่วยส่วนใหญ่

อย่างไรก็ตามการพิจารณาผู้ป่วยดีขึ้นโดยรวม ควรพิจารณาผลจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาเป็นหลักเนื่องจากเป็นหลักเชิงประจักษ์ กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาจึงพิจารณาจากอาการทางคลินิก ซึ่งพบว่าผู้ป่วย 36 ราย มีผลการประเมินทั้ง 2 แบบดีขึ้น ผู้ป่วย 21 รายมีผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาดีขึ้นอย่างเดียว และผู้ป่วย 39 รายมีอาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างเดียว ดังนั้นพบว่าผู้ป่วย 96 ราย (ร้อยละ 68.5) ดีขึ้นจากการใช้ยา enoxaparin ขนาดคงที่รักษา VTE เป็นระยะเวลา 3 เดือนขึ้นไป

การศึกษานี้พบการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย 16 คน (ร้อยละ 11) จัดเป็นภาวะเลือดออกรุนแรง 10 ราย ซึ่งขนาดยาเฉลี่ยที่ทำให้เกิดเลือดออกรุนแรงคือ  $1.13 \pm 0.13$  mg sc q 12 hrs และ  $1.33 \pm$

0.28 mg sc q 24 hrs ตำแหน่งที่เกิดเลือดออกมากที่สุดคือทางเดินอาหารส่วนล่าง ผู้ป่วยที่ได้รับยา ในขนาดมาตรฐาน เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาใน ขนาดมาตรฐานทั้งหมด อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่พบในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับที่ เคยรายงานไว้ในการศึกษา CANTHANOX และ ONCENOX ซึ่งผู้ป่วยได้รับ enoxaparin ขนาด 1 mg/kg sc q 12 hrs และ 1.5 mg/kg sc q 24 hrs และเกิดเลือดออกรุนแรงที่ร้อยละ 7 และ 11 ตามลำดับ.[71,72]

ในการศึกษานี้พบว่าขนาดยา enoxaparin ที่ผู้ป่วยได้รับมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ในการ รักษา VTE ของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาดมาตรฐานมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น มากกว่า (90.4% vs 54.2% , p=0.000) และมีการตอบสนองที่ดีขึ้นเมื่อพิจารณาจากภาพถ่ายทาง รังสีวิทยาของหลอดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (77.1% vs 34.0%, p=0.000) ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่ามาตรฐานมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 100 และมีผลการตอบสนองที่ดีขึ้นเมื่อพิจารณาจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดร้อยละ 80.0 อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีอัตราการเกิดการเลือดออกมากกว่ากลุ่มอื่นๆ (57.1%)

ด้านความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และผลการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย จาก enoxaparin ซึ่งประเมินจากการเกิดเลือดออก พบว่าระยะของโรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับ อาการทางคลินิกและผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value= 0.010 และ 0.001 ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยมะเร็งระยะไม่ลุกลามมีผลการรักษาดีกว่าระยะลุกลาม ทั้งนี้ปัจจัยอื่น ๆ เช่น เพศ อายุ จำนวนอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย การแพร่กระจายไปที่ตับของมะเร็งและการได้รับ ยากลุ่มแพลทินัมไม่มีความสัมพันธ์กับการประเมินผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของ enoxaparin ทั้ง 2 แบบ ด้านความปลอดภัย พบว่าเพศมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออก ซึ่งพบว่าเพศหญิงเกิด เลือดออกที่รุนแรงมากกว่าเพศชาย (10.8% vs 1.8% ,p-value= 0.037) ปัจจัยด้านอายุ ระยะของ โรคมะเร็งและการลุกลามไปที่ตับและการได้รับยากลุ่มแพลทินัมไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด เลือดออกจาก enoxaparin

งานวิจัยนี้สรุปได้ว่าการใช้ยา enoxaparin ขนาดมาตรฐานในการรักษาภาวะ VTE ของผู้ป่วย มะเร็งได้ผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีกว่าการให้ยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานทั้งในด้านอาการทางคลินิกและ ผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดมาตรฐานมีอัตราการ เกิดเลือดออกรุนแรงการเกิดที่สูงกว่า

## 5.2. สรุปผลการวิจัย

การใช้ enoxaparin ขนาดมาตรฐานให้ผลการรักษาที่ดีกว่าขนาดต่ำกว่ามาตรฐานทั้งในแง่ ของอาการแสดงทางคลินิกและผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือด ในขณะที่การเกิดเลือดออก

ที่รุนแรงนั้นก็มากกว่าเช่นกัน การใช้ enoxaparin ขนาดสูงกว่ามาตรฐานทำให้เกิดเลือดออกที่รุนแรงมากที่สุด ด้านปัจจัยอื่น ๆ พบว่าระยะของโรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกทั้ง 2 ด้าน โดยที่ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 2-3 มีผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพทั้ง 2 ด้าน ดีขึ้นมากกว่าระยะแพร่กระจาย ส่วนการเกิดเลือดออกพบว่าเพศหญิงเกิดเลือดออกที่รุนแรงมากกว่าเพศชาย

ดังนั้นการใช้ enoxaparin อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในทางเวชปฏิบัติควรพิจารณา ด้านขนาดยาของผู้ป่วยร่วมกับปัจจัยเพศรวมถึงระยะของโรคมะเร็งของผู้ป่วย

### 5.3. ข้อจำกัดของการวิจัย

1. การวิจัยครั้งนี้ศึกษานี้ประเมินผลการรักษา VTE ของ enoxaparin ที่ระยะเวลา 3 -6 เดือน ด้วยอาการทางคลินิกและผลภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดเท่านั้น ไม่สามารถติดตามการกลับเป็น VTE ซ้ำซึ่งเป็นผลลัพธ์การรักษที่สำคัญของการใช้ LMWH
2. จำนวนข้อมูลผู้ป่วยที่รวบรวมได้ในการวิจัยครั้งนี้ต่ำกว่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้ เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาในการเก็บข้อมูลของผู้วิจัย
3. การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ enoxaparin ในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยครั้งแรกจึงขาดข้อมูลในการเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางประสิทธิภาพด้านการประเมินอาการแสดงหรือภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของการใช้ enoxaparin กับการศึกษาอื่นๆที่เคยทำมาก่อนหน้า

### 5.4. ข้อเสนอแนะของการวิจัย

1. การวิจัยครั้งนี้อาจใช้เป็นแนวทางในการสั่งใช้ยา enoxaparin ในขนาดที่เหมาะสมในการรักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง อย่างไรก็ตามยังมีอีกหลายปัจจัยที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิก เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา enoxaparin หรือการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาต่อกัน ซึ่งควรนำมาร่วมหาความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ enoxaparin ในการศึกษาต่อไป
2. การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยย้อนหลังซึ่งข้อมูลในเวชระเบียนบางอย่างไม่ครบถ้วน เช่น การประเมินอาการทางคลินิก ผลทางห้องปฏิบัติการ ค่าวินิจฉัยของแพทย์ หรือข้อมูลบางอย่างไม่มีการบันทึก เช่น การประเมินความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น ตลอดจนวันเวลานัดหมายในการให้ยาเคมีบำบัด วันทำการตรวจภาพถ่ายทางรังสีวิทยา การศึกษาในอนาคตควรทำเป็น การศึกษาไปข้างหน้า



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



## บรรณานุกรม

1. Arkel, Y., *Thrombosis and cancer*. Semin Oncol, 2000. 27(3): p. 362-374.
2. Trousseau, A., *Phlegmassia alba dolens*. Clinique Medicale del Hotel-Dieu de Paris. London. New Sydenham Society, 1983. 3: p. 94.
3. Blom JW, D.C., Osanto S, Rosendaal FR., *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis*. JAMA., 2005. 293(6): p. 715-722.
4. Sorensen 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 ลิ้มไพบูลย์และคณะ. การศึกษาความชุกของภาวะหลอดเลือดแดงปอดอุดตันจากลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่เป็น โรคมะเร็ง โดยใช้เครื่องมือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความเร็วสูง 64 สไลซ์ของของอก 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. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline): Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. National comprehensive cancer network. 2014; 1.
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(2):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(3):134-43.
11. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer

- operations. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1035-1040.e4
12. Kroger 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. Haines ST, Zeolla M, Witt DM. Venous thromboembolism. In DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* 9<sup>th</sup> ed. Appleton & Lange Stamford ;2014 [Internet] . [cited:3September.2018]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=689&sectionid=48811458#57503186>
  14. Anna Falanga , Laura Russo, Cristina Verzeroli. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thrombosis Research* 131,Suppl.1(2013) S59–S62
  15. สมาคมมะเร็งแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งชนิดเรื้อรัง พ.ศ.2557. [internet]. [cited : 10 october 2018]. Available from : <http://www.tgcsthai.com/file/2359044553.pdf>
  16. Moores LK, Holley AB. Computed tomography pulmonary angiography and venography: diagnostic and prognostic properties. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(1):3-14.
  17. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease (Version 1.2014)
  18. Duclos JP (1984). L heparin: Fabrication, Structure, Proprieties, Analyses. Paris: Masson.
  19. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA, et al. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 2001;344:619-25.
  20. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188S–203S.
  21. Sherman DG. Prevention of venous thromboembolism, recurrent stroke, and other vascular events after acute ischemic stroke: the role of low-molecular-weight heparin and antiplatelet therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*

- 2006;15(6):250-9.
22. Scott C, Litin, John A. heit and Karla A. mees. Use of Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolic Disease: Answers to Frequently Asked Questions. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:545-55
  23. Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population?. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Feb;93(2):251-6.
  24. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced Thrombocytopenia. *New Engl J Med.* 2006;355:809-17.
  25. Linkins L, Dans A, Moores L, Bona R, Davidson B, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e495S-530S.
  26. Shantsila E, Lip GY, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest.* 2009;135(6):1651-64.
  27. Ziporen L, Li ZQ, Park KS, Sabnekar P, Liu WY, Arepally G, et al. Defining an antigenic epitope on platelet factor 4 associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 1998;92(9):3250-9.
  28. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis Journal.* 2005;3:1-5.
  29. Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol.* 1996;92: 494-7.
  30. Polprasert C. Department of Internal medicine, Faculty of medicine, Srinakarinwirot university. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Journal of Medicine and Health Sciences.* 2008; 15(3):115-122
  31. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;133:259-69
  32. Gruel Y, Regina S, Pouplard C. Usefulness of pretest clinical score (4Ts) combined with immunoassay for the diagnosis of heparin- induced thrombocytopenia. *Curr opin pulm med.* 2008;14:397-402.

33. Norbert Lubenow. New Developments in Diagnosis and Treatment of Heparin-induced Thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost and Thromb.* 2004;33:407-12.
34. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;133:259-69
35. Furedur W, Kyrle PA, Gisslinger H, Lechner K. Low-molecular-Weight-heparin induced skin necrosis. *Ann Hematol.* 1998;77:127-30
36. Zahida Khan and D. K. Watson. case report : Heparin-induced skin necrosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2000; 107:1315-1316
37. Katherine J. Hahn S. hannon J. Morales • James H. Lewis. Enoxaparin-Induced Liver Injury: Case Report and Review of the Literature and FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drug Saf - Case Rep.* 2015;2:17
38. Melissari E, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost.* 1992;68:652-6.
39. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G and Hunt BJ. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: A myth or an existing entity?. *Lupus.* 2010;19:3-12.
40. Gajic-Veljanoski O, et al. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 31(8):947-57.
41. Edes TE. Heparin-induced hyperkalemia. *Postgrad Med.* 1990;87(4):104-6
42. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med.* 1995;98(6):575-586.
43. Gheno G, Cinetto L, Savarino C, Vellar S, Carraro M, Randon M. Variations of serum potassium level and risk of hyperkalemia in inpatients receiving low-molecular-weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(5-6):373-377.
44. Hirsh J, Raschke R, Warkentin T. Heparin Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest.* 1995; 108: 258-275.
45. Naz R, Naz S, Mehboob M, [Khalid GH](#). Comparison of unfractionated heparin

- vs low molecular weight heparin in the treatment of acute deep vein thrombosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005 Oct;15(10):601-4.
46. Clive K, Elie A, Anthony J, Comerota, Paolo P, Henri B, Et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012; 141(2)(Suppl):e419S–e494S
  47. CHEN Li-ying, YING Ke-jing, HONG Wu-jun and ZHOU Pan. Comparison of low-molecular-weight-heparin and unfractionated heparin for acute PTE. *J Zhejiang Univ SCIENCE B*. 2005 6(12):1195-1199
  48. Kessler CM. Low molecular weight heparins: practical considerations. *Semin Hematol* 1997;34(4):35-42
  49. Kessler C, Esparraguera I, Jacobs H, Druy E, Fortune W, Holloway D, et al. Monitoring the anticoagulant effects of a low molecular weight heparin preparation: correlation of assays in ortho- pedic surgery patients receiving ardeparin sodium for prophylaxis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol*. 1995;103:642-648
  50. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014; 58(5): 515-523.
  51. Kreuziger L and Streiff M. Anti-Xa monitoring of low-molecular-weight heparin in adult patients with cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):206-207.
  52. Barras M. Anti-Xa assays. *Aust Prescr*. 2013;36:98–101
  53. Wei MY, Ward SM. The anti-factor Xa range for low molecular weight heparin thromboprophylaxis. *Hematology Reports*. 2015; 7:5844.
  54. Freeman AL, Pendleton RC and Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Dec 2010; 8(12): 1711–1721
  55. Ashrani AA, Gullerud RE, Petterson TM, Marks RS, Bailey KR, and Heit JA. Risk Factors for Incident Venous Thromboembolism in Active Cancer Patients: A Population Based Case-Control Study. *Thromb Res*. Mar 2016 ; 139: 29–37.
  56. Alok A. Khorana, Charles W. Francis, Eva Culakova, Nicole M. Kuderer and Gary

- H. Lyman. Frequency, Risk Factors, and Trends for Venous Thromboembolism Among Hospitalized Cancer Patients. *Cancer*. 2007;110:2339–4
57. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006; 243(1):89–95.
58. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* .1982; 5:649-655.
59. Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, Cereda V, [Tosetto L](#), [La Farina F](#), [Guadagni F](#), [Roselli M](#). Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res*. Jun 2013;16(3):224-31
60. Helen K. Chew, Theodore Wun, Danielle Harvey, Hong Zhou, Richard H. White. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-464
61. Blom J, Doggen C, Osanto S, Rosendaal F. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293(6):715–22
62. Sallah S, Wan J, Nguyen N. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002; 87(4):575–9.
63. Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007; 110(10):2339–46.
64. Blom J, Vanderschoot J, Oostindier M, Osanto S, Van der Meer F, Rosendaal F. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(3):529–35.
65. Pritchard K, Paterson A, Paul N, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*. 1996; 14(10):2731–7.

66. Ho PM , Bryson CL , and Rumsfeld JS. Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028–3035
67. นันทลักษณ์ สถาพรนานนท์. ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (medication non adherence). *ไทยเฝ้าระวัง-นิพนธ์*. 2555; มกราคม-ธันวาคม 2555: 1-17.
68. ศิริชัย กาญจนวาสี. การเลือกใช้สถิติที่เหมาะสมสำหรับการวิจัย. คณะครุศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. พิมพ์ครั้งที่ 7. โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2559. หน้า 150-151.
69. 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
70. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline): Cancer and Chemotherapy induced Anemia. National comprehensive cancer network. 2018;2:14
71. 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 patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729-35.
72. 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(4):389-96.
73. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, Gallus A, Lecumberri R, Molnar S, Ageno W, Le Gal G, Falanga A, Hulegardh E, Ranta S, Kamphuisen P, Debourdeau P, Rigamonti V, Ortel TL, Lee A. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1010–8.
74. Trujillo-Santos J, Martos FM, Font C, Farge-Bancel D, Rosa V, Lorenzo A, et al. Analysis of clinical factors affecting the rates of fatal pulmonary embolism and bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. *Heliyon* 3 (2017) e00229

75. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 33:2028-2034.







ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

ภาคผนวก ก  
แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย

Factors associated with response and safety in treatment of Venous  
Thromboembolism with Low Molecular Weight Heparin in Thai cancer patient

1. รหัสวิจัย .....
2. อายุ.....
3. ประวัติแพ้ยา  ไม่มีประวัติแพ้ยา  มีประวัติแพ้ยา .....(ระบุ)
4. น้ำหนัก..... กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร ตั้ช้มีมวลกายที่คำนวณได้..... กิโลกรัมต่อเมตร<sup>2</sup>
5. เพศ  ชาย  หญิง
6. สถานภาพ  โสด  สมรส  หย่าร้าง
7. เชื้อชาติ  ไทย  อื่นๆ.....
8. สิทธิการรักษา  ข้าราชการ  ประกันสังคม  ประกันสุขภาพ  ขำระเอง
9. การสูบบุหรี่  สูบ ..... มวนต่อวัน  ไม่สูบ ,การดื่มแอลกอฮอล์  ดื่ม  ไม่ดื่ม
10. Performance status (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG,0-4) .....
11. โรคเรื้อรังร่วม ( Comorbidities )
  - Diabetes Mellitus  Hypertension  Congestive heart failure
  - Coronary artery disease  Cerebrovascular disease  Renal disease
  - Others.....
12. การแพร่กระจายของมะเร็ง (Metastasis)  แพร่กระจาย (Present)  ไม่แพร่กระจาย (Absent) กรณีแพร่กระจายไปยังตำแหน่ง(ระบุ) .....
13. การรักษามะเร็ง (Treatment)
  - ผ่าตัด (Surgery)  การรักษาด้วยยา (Chemotherapy & Targeted therapy)
  - รังสีรักษา (Radiotherapy)  ยาร่วมกับการผ่าตัด  ยาร่วมกับรังสีรักษา
14. ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง (Primary Tumor Type & stage of cancer)
  - Bladder  Brain  Breast  Chronic lymphoid leukemia
  - Colorectal  Gallbladder  Gastric  Gynecologic
  - Kidney  Lung  Lymphoma  Multiple myeloma
  - Esophageal/gastroesophageal  Ovarian  Pancreatic
  - Postate  Sarcoma  Unknown  Other.....

- ระยะของโรคมะเร็งของผู้ป่วย (Stage of cancer) .....
15. สูตรยาเคมีบำบัด การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง การใช้ฮอร์โมนรักษา (Type of Chemtherapy, Targeted therapy, Hormonal therapy)  
Regimens: .....
16. ระยะเวลาหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง การใช้ฮอร์โมนรักษา (สัปดาห์) จนกระทั่งวันเก็บข้อมูล .....
17. ระยะเวลาของการมะเร็งรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง การใช้ฮอร์โมนรักษา (สัปดาห์) (Duration of treatment).....
18. ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา VTE ด้วย LMWH หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น VTE  
วันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง.....วันที่ได้รับการวินิจฉัย VTE .....รวม ... ปี...เดือน...วัน  
วันที่ได้รับการวินิจฉัย VTE .....วันที่ได้รับ LMWH รักษา VTE.....รวม ... ปี...เดือน...วัน
19. ประเภทของหลอดเลือดอุดตัน (Type of Venous thromboembolism : VTE)  
 PE without DVT  PE with DVT  DVT only
20. อาการแสดง (Symtoms)  
 มีอาการแสดง (Present) :  Dyspnea  Chest pain  
 DVT symptoms  others.....  
 ไม่มีอาการแสดง (Absent)
21. ประวัติการเกิด VTE ในอดีต (History of VTE) ก่อนเป็นมะเร็ง  
 เคยเป็น ระบุรายละเอียด.....  
 ไม่เคยเป็น
22. ประวัติการรับยาต้านแข็งตัวของเลือดก่อนเป็นมะเร็ง (History of Anticoagulant recieving)  
 เคยได้รับ ชนิด.....ระยะเวลาที่ได้รับ.....ระบุรายละเอียดโรค.....  
 ไม่เคยได้รับ

## 23. แบบแผนการรักษา VTE ของผู้ป่วยในปัจจุบัน

## 23.1. Acute Management (NCCN Guideline 2014)

Medication	Route	Dose
<input type="checkbox"/> Low-molecular-weight heparin (LMWH) <input type="checkbox"/> Tinzaparin (175 IU/kg sc daily) <input type="checkbox"/> Enoxaparin (1mg/kg every 12 hours)	SC	

## 23.2. Chronic Management (NCCN Guideline 2014)

Medication	Route	Dose
<input type="checkbox"/> Low-molecular-weight heparin (LMWH) (continuous at least 6 months without warfarin) <input type="checkbox"/> Tinzaparin (175 IU/kg sc daily) <input type="checkbox"/> Enoxaparin (1mg/kg every 12 hours)	SC	
<input type="checkbox"/> Warfarin (dosing based on INR value, target 2-3)	Oral	

## 24. ข้อมูลการได้รับยา LMWH ในปัจจุบัน

24.1. วันแรกที่ได้รับยา LMWH วันที่ .....ขนาดยา.....ได้รับมาเป็นระยะเวลา .....

24.2. การปรับขนาดยา LMWH (ถ้ามี) วันที่ .....ขนาดยา.....

ได้รับมาเป็นระยะเวลา ..... เหตุผลที่ปรับขนาดยา .....

24.3. บันทึกความร่วมมือและเทคนิคการใช้ยา LMWH ของผู้ป่วย (ถ้ามี).....

24.4. วันนี้ได้รับยา LMWH วันที่ .....ขนาดยา.....ได้รับมาเป็น

ระยะเวลา .....



## 25. Laboratory

LAB test	ก่อนเริ่ม LMWH (ถ้ามี)	หลังเริ่ม LMWH (วันที่)					
HT/BW							
RBC							
HGB/ HCT							
WBC, x10							
Platelets, x10							
AST/ ALT/ ALP							
TB/ DB/ Albumin							
BUN/ Scr							
CrCl (ml/min)							
D-dimer,ug/L							
Anti-factor Xa							
blood urine							
Potassium level							

26.แบบติดตามการตอบสนองของยา LMWH โดยอาการแสดงของโรค DVT/PE						
การติดตาม	deep vein thrombosis (DVT)	หลังใช้ยา		pulmonary embolism (PE)	หลังใช้ยา	
		หาย	ไม่หาย		หาย	ไม่หาย
อาการแสดงของโรค	24ขาบวม (leg swelling) <input type="checkbox"/> ปวด (pain) <input type="checkbox"/> ร้อน (warmth) <input type="checkbox"/> เส้นเลือดที่ผิวหนังโป่ง (palpable cord)			<input type="checkbox"/> ไอ (cough) <input type="checkbox"/> เจ็บหน้าอก (chest pain) <input type="checkbox"/> แน่นหน้าอก (chest tightness) <input type="checkbox"/> หายใจสั้น (shortness of breath) <input type="checkbox"/> ใจสั่น (palpitation) <input type="checkbox"/> ไอปนเลือด (blood cough) <b>กรณีลิ่มเลือดขนาดใหญ่อุดตัน</b> <input type="checkbox"/> มึนเวียนศีรษะ (dizziness) <input type="checkbox"/> หน้ามืด หมดสติ (light-headedness) <input type="checkbox"/> หายใจเร็ว (tachypnea) <input type="checkbox"/> หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) <input type="checkbox"/> ตัวเขียว (cyanotic) <input type="checkbox"/> เส้นเลือดบริเวณคอโป่งพอง		
การตรวจวัด	<input type="checkbox"/> เกิดการปวดหลังข้อพับเข้าเมื่อกระดูกปลายเท้าขึ้น (dorsiflexes) <input type="checkbox"/> ความยาวเส้นรอบวงขาเพิ่มขึ้น (calf circumference) <input type="checkbox"/> อาการบวมแล้วกดเป็นรอยบุ๋ม (pitting edema)			<input type="checkbox"/> อัตราการหายใจที่เพิ่มขึ้น (respiratory rate) <input type="checkbox"/> อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้น (heart rate) <input type="checkbox"/> ความดัน (hypotensive) <input type="checkbox"/> ออกซิเจนในเลือดต่ำลง (oxygen saturation)		

27.แบบติดตามการตอบสนองของยา LMWH โดยภาพทางรังสีวิทยาของโรค DVT/PE						
การติดตาม	deep vein thrombosis (DVT)	หลังใช้ยา		pulmonary embolism (PE)	หลังใช้ยา	
		ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น		ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น
การตรวจวัด	<input type="checkbox"/> Venography <input type="checkbox"/> compression ultrasound <input type="checkbox"/> venous ultrasound <input type="checkbox"/> duplex ultrasound <input type="checkbox"/> impedance plethysmography <input type="checkbox"/> magnetic resonance imaging			<input type="checkbox"/> pulmonary angiography <input type="checkbox"/> computerize tomography (CT) <input type="checkbox"/> ventilation-perfusion lung scan <input type="checkbox"/> magnetic resonance imaging (MRI)		



## 28. การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา LMWH

- (0) Bleeding
- (a) Major Bleeding : การได้รับเลือดทดแทนอย่างน้อย 2 ยูนิต, การมีค่า Hemoglobin ลดลงอย่างน้อย 2 g/dL, เลือดออกบริเวณอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง ช่องท้อง เป็นต้น
- (b) Minor Bleeding.....

ระยะเวลาการเกิดเลือดออกหลังจากได้รับยาครั้งแรก ..... วัน, บริเวณที่มีเลือดออก.....

- (1) LMWH induced Thrombocytopenia
- (2) LMWH induced skin necrosis
- (3) LMWH induced liver injury
- (4) LMWH induced osteoporosis
- (5) LMWH induced hyperkalemia
- (6) Others.....

**ภาคผนวก ข**  
**เอกสารรับรองจริยธรรมและอนุมัติการทำวิจัย**

1. เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ฉบับภาษาอังกฤษและไทย

		COA No. 304/2019 IRB No. 071/62
<b>INSTITUTIONAL REVIEW BOARD</b> Faculty of Medicine, Chulalongkorn University 1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493		
<hr/> <b>Certificate of Approval</b> <hr/>		
<p>The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)</p>		
Study Title	: Clinical outcomes of venous thromboembolism treatment with low molecular weight heparin in Thai cancer patients.	
Study Code	: -	
Principal Investigator	: Mr. Wannawat Sincharoen	
Affiliation of PI	: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.	
Review Method	: Expedited	
Continuing Report	: At least once annually or submit the final report if finished.	
Document Reviewed	:	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Full Protocol version 2.0 dated 5/3/2562</li> <li>2. Protocol Synopsis version 1.0 dated 23/01/2562</li> <li>3. Case Record form Version 1.0 dated 23/01/2562</li> <li>4. Curriculum Vitae and GCP Training               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mr. Wannawat Sincharoen</li> <li>- Assist.Prof. Nutthada Areepium, Ph.D.</li> </ul> </li> </ol>	
Signature .....		Signature .....
(Associate Professor Unnop Jaisamrarn MD, MHS) Vice-Chairman, Acting Chairman The Institutional Review Board		(Assistant Professor Thananya Thongtan, PhD.) Member and Assistant Secretary, Acting Secretary The Institutional Review Board
Date of Approval	: March 11, 2019	
Approval Expire Date	: March 10, 2020	
Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)		

All approved investigators must comply with the following conditions:

1. Strictly conduct the research as required by the protocol;
2. Use only the information sheet, consent form (and recruitment materials, if any), interview outlines and/or questionnaires bearing the Institutional Review Board's seal of approval ; and return one copy of such documents of the first subject recruited to the Institutional Review Board (IRB) for the record;
3. Report to the Institutional Review Board any serious adverse event or any changes in the research activity within five working days;
4. Provide reports to the Institutional Review Board concerning the progress of the research upon the specified period of time or when requested;
5. If the study cannot be finished within the expire date of the approval certificate, the investigator is obliged to reapply for approval at least one month before the date of expiration.
6. If the research project is completed, the researcher must be from the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

\* A list of the Institutional Review Board members (names and positions) present at the meeting of Institutional Review Board on the date of approval of this study has been attached. All approved documents will be forwarded to the principal investigator.

*[Handwritten signatures in blue ink]*



COA No. 304/2019

IRB No. 071/62

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย  
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

#### เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : ผลลัพธ์ทางคลินิกของการบำบัด ภาวะล้มเลือดหลุดออกหลอดเลือดด้วยเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นายวรรณวัฒน์ สินเจริญ

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีบททวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

#### เอกสารรับรอง

1. Full Protocol version 2.0 dated 5/3/2562
2. Protocol Synopsis version 1.0 dated 23/01/2562
3. Case Record form Version 1.0 dated 23/01/2562
4. Curriculum Vitae and GCP Training
  - Mr. Wannawat Sincharoen
  - Assist.Prof. Nutthada Areepium, Ph.D.

ลงนาม.....

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์อรณพ ใจสำราญ)  
 รองประธานปฏิบัติหน้าที่แทนประธาน  
 คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 11 มีนาคม 2562

วันหมดอายุ : 10 มีนาคม 2563

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

ลงนาม.....


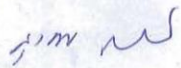

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธัญญา ทองตัน)  
 กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ  
 คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

นักวิจัยทุกท่านที่ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยต้องปฏิบัติตามดังต่อไปนี้

1. ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุไว้ในโครงร่างการวิจัยอย่างเคร่งครัด
2. ใช้เอกสารแนะนำอาสาสมัคร ใบยินยอม (และเอกสารเชิญเข้าร่วมวิจัยหรือใบโฆษณาถ้ามี) แบบสัมภาษณ์ และหรือ แบบสอบถาม เฉพาะที่มีตราประทับของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมเท่านั้น และส่งสำเนาเอกสารดังกล่าวที่ใช้กับผู้เข้าร่วมวิจัยจริงรายแรกมาที่ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ เพื่อเก็บไว้เป็นหลักฐาน
3. รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นหรือการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมวิจัยใดๆ ต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ภายใน 5 วันทำการ
4. ส่งรายงานความก้าวหน้าต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ตามเวลาที่กำหนดหรือเมื่อได้รับการร้องขอ
5. หากการวิจัยไม่สามารถดำเนินการเสร็จสิ้นภายในกำหนด ผู้วิจัยต้องยื่นขออนุมัติใหม่ก่อน อย่างน้อย 1 เดือน
6. หากการวิจัยเสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยต้องแจ้งปิดโครงการตามแบบฟอร์มของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\* รายชื่อของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (ชื่อและตำแหน่ง) ที่อยู่ในที่ประชุมวันที่รับรองโครงการวิจัยได้แนบมาด้วย เอกสารที่รับรองทั้งหมดจะถูกส่งไปยังผู้วิจัยหลัก

## 2. เอกสารอนุมัติการทำวิจัยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

<p>ที่ จพ.ล 20๖๖ / 2562</p>	 <b>สภากาชาดไทย</b> <small>The Thai Red Cross Society</small>	<p>โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330</p>
<p>๗ พฤษภาคม 2562</p>		
<p>เรื่อง ยินดีให้ นายวรรณวัฒน์ สินเจริญ เข้ามาเก็บข้อมูลการวิจัย  เรียน คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  อ้างถึง หนังสือที่ ศธ 0512.14 บค.0056/2562 ลงวันที่ 22 มกราคม 2562</p>		
<p>ตามหนังสือที่อ้างถึง แจ้งว่า นายวรรณวัฒน์ สินเจริญ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ขออนุมัติทำวิจัยในรพ.จุฬาลงกรณ์ เรื่อง ผลลัพธ์ทางคลินิกของการบำบัดภาวะลิ้มเลือดหลุดออกตลอดด้วยเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย ดังรายละเอียดแจ้งแล้วนั้น</p>		
<p>รพ.จุฬาลงกรณ์ พิจารณาแล้ว ไม่ขัดข้อง ยินดีให้ดำเนินการตามที่ขอมา โดยติดต่อประสานงานได้ที่ ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ โทรศัพท์ 02-256-5466 ฝ่ายผู้ป่วยนอก โทรศัพท์ 02-256-5005, 02-256-5009 อนึ่ง สำหรับบุคคลภายนอกรพ.จุฬาลงกรณ์หรือคณะแพทยศาสตร์ ก่อนเข้าเก็บข้อมูลขอให้นำบัตรนิสิต/นักศึกษา หรือบัตรประชาชนพร้อมหนังสือฉบับนี้มาติดต่อ ขอรับบัตรประจำตัวผู้เก็บข้อมูล ณ กลุ่มธุรการประสานงาน ตึกอำนวยการ ชั้นล่าง (ห้องหมายเลข5) โดยให้ติดบัตรประจำตัวผู้เก็บข้อมูลตลอดเวลาที่เข้ามาทำการเก็บข้อมูลภายในรพ.จุฬาลงกรณ์ กรณีเป็นบุคลากรของรพ.จุฬาลงกรณ์ หรือคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โปรดคล้องบัตรประจำตัวเจ้าหน้าที่ตลอดเวลาที่ทำการเก็บข้อมูล</p>		
<p>จึงเรียนมาเพื่อทราบ</p>		
<p>ขอแสดงความนับถือ</p>		
		
<p>( รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุเทพ กลชาญวิทย์ )  รองผู้อำนวยการฯ ฝ่ายการแพทย์และวิจัย  ปฏิบัติกรแทน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์</p>		
<p>ผู้ตรวจสอบ.....</p>		
<p>ติดต่อประสานงาน : น.ส.สุภาวดี ศรีสำราญ งานสนับสนุนศูนย์ความเป็นเลิศและงานวิจัย โทรศัพท์ : 02-256-4645  E-mail : excellence.cu@gmail.com</p>		

ภาคผนวก ค  
ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ

ผลทางห้องปฏิบัติการ	จำนวน (คน)	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
น้ำหนักผู้ป่วยก่อนได้รับยา (กิโลกรัม)	140	57.5	10.9	84	37.1
เดือนที่ 3	138	56.2	10.7	82	37
เดือนที่ 6	64	56.0	12.5	85	36
ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยา (กรัมต่อเดซิลิตร)	140	10.7	1.9	16.1	6.6
เดือนที่ 3	138	10.5	1.9	16.3	6.1
เดือนที่ 6	71	11.0	2.1	16.0	6.6
ระดับฮีมาโตคริตก่อนได้รับยา (ร้อยละ)	133	32.9	5.7	49.9	21
เดือนที่ 3	133	32.1	5.6	48.8	19.5
เดือนที่ 6	68	32.8	7.2	48.5	23
ระดับเกล็ดเลือดก่อนได้รับยา (เซลล์ต่อไมโครลิตร)	122	318,205.7	152,859.6	907,000	44,000
เดือนที่ 3	119	300,300.7	149,913.7	870,000	31,000
เดือนที่ 6	64	278,742.1	125,307.0	754,000	66,000
Creatinine clearance ก่อนได้รับยา (มิลลิลิตรต่อนาที)	123	81.8	26.7	191.0	18.5
เดือนที่ 3	107	85.7	30.2	234.0	37.7
เดือนที่ 6	55	79.3	24.9	145.7	41.0



ภาคผนวก ง  
ข้อมูลระยะเวลาในการประเมินประสิทธิภาพของ enoxaparin

ระยะเวลาประเมินประสิทธิภาพหลังได้รับยา enoxaparin (วัน)	จำนวน (คน)	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
ระยะเวลาประเมินอาการทางคลินิกของ VTE	102	116.4	31.6	195	72
ระยะเวลาประเมินอาการทางคลินิกของ PE	43	118.5	29.5	184	79
ระยะเวลาประเมินอาการทางคลินิกของ DVT	68	117.4	33.1	195	72
ระยะเวลาประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ VTE	100	127.8	53.0	218	71
ระยะเวลาประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ PE	55	126.9	54.3	218	72
ระยะเวลาประเมินภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของ DVT	46	129.4	51.5	201	71



ภาคผนวก จ  
ข้อมูลโรคร่วมของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ชนิดของโรคร่วม <sup>a</sup>	90	100
ความดันโลหิตสูง	62	68.9
ไขมันในเลือดสูง	43	47.8
เบาหวาน	21	23.3
โลหิตจาง	7	7.8
หลอดเลือดและหัวใจ	6	6.7
ไทรอยด์	4	4.4
ไตวายเรื้อรัง	3	3.3
ข้ออักเสบรูมาตอยด์	3	3.3
ภาวะซึมเศร้า	2	2.2
เกาส์	2	2.2
ตับแข็ง	2	2.2
หัวใจวายเรื้อรัง	2	2.2
อื่นๆ	9	10.0
<sup>a</sup> ผู้ป่วย 1 รายอาจมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค		

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วรรณวัฒน์ สิ้นเจริญ
วัน เดือน ปี เกิด	25 พฤศจิกายน 2532
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา จังหวัดชลบุรี
วุฒิการศึกษา	สำเร็จการศึกษา เกษัตริศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยศิลปากร ขณะนี้ปฏิบัติงาน ตำแหน่งเภสัชกรปฏิบัติการ โรงพยาบาลสมุทรปราการ
ที่อยู่ปัจจุบัน	831/156 ไอคอนโดสุขุมวิท 105 ถนนสุขุมวิท105 บางนา บางนา กทม 10260



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY