



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี 2562

เรื่อง

การศึกษาการใช้ยาอินอกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน  
ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี

Study of Enoxaparin use in cancer

associated venous thromboembolism at Chonburi Hospital

โดย

นสภ. นิชาภัทร

สุทธิวิโรตมะกุล

รหัส 58210044

นสภ. ณัฐชา

มณีรัตน์

รหัส 58210168

นสภ. พิมพ์อำไพ

แสงนาค

รหัส 58210222

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2562

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี 2562

เรื่อง

การศึกษาการใช้ยาอินออกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน  
ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี

Study of Enoxaparin use in cancer

associated venous thromboembolism at Chonburi Hospital

โดย

นสภ. นิชาภัทร	สุทธิวิโรตมะกุล	รหัส 58210044
นสภ. ณัฐชา	มณีรัตน์	รหัส 58210168
นสภ. พิมพ์อำไพ	แสงนาค	รหัส 58210222

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2562

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## คำนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ที่พบได้บ่อย ซึ่งมะเร็งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism; VTE) โดยภาวะ VTE คือ การเกิด deep-vein thrombosis (DVT) หรือเส้นเลือดอุดตันที่ปอด (pulmonary embolism; PE) โดยการรักษา VTE ตามแนวทางการรักษาโดยมาตรฐานจะเริ่มต้นการรักษาโดยยาในกลุ่มของ Heparin ที่มีน้ำหนักของโครงสร้างโมเลกุลต่ำ (Low-molecular-weight heparin; LMWH) ซึ่ง ยาอินอกซาพาริน (Enoxaparin) เป็นยาที่ใช้สำหรับการแข็งตัวของเลือด ในกลุ่ม low molecular weight heparin (LMWH) โดยทางการแพทย์นำยานี้มาใช้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (Deep vein thrombosis) ได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีเป้าหมายเพื่อศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE เพื่อที่จะนำไปเป็นข้อมูลไปใช้ประโยชน์ต่อไป

จากข้อมูลข้างต้น คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี โดยคาดหวังว่างานวิจัยฉบับนี้จะให้ข้อมูลที่สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางให้แก่โรงพยาบาล แพทย์ และ ผู้ป่วยได้

สุดท้าย ทางคณะผู้วิจัยหวังว่าการศึกษานี้ จะเป็นประโยชน์หรือแนวทางในการศึกษาต่อสำหรับผู้ที่สนใจในเรื่องการศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง

คณะผู้วิจัย

## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี 2562

**เรื่อง** การศึกษาการใช้ยาอินออกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี

### คณะผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- |                   |                 |      |          |
|-------------------|-----------------|------|----------|
| 1. นสภ. ณิชากัทธ  | สุทธิวิโรตมะกุล | รหัส | 58210044 |
| 2. นสภ. ณัฐชา     | มณีรัตน์        | รหัส | 58210168 |
| 3. นสภ. พิมพ์อาไพ | แสงนาค          | รหัส | 58210222 |

### อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- |                       |          |                      |                      |
|-----------------------|----------|----------------------|----------------------|
| 1. เกสัชกร ดร.จิตติพล | ตันติวิท | อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก |                      |
| 2. เกสัชกร วัชรพงศ์   | พริกสี   | โรงพยาบาลชลบุรี      | อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม |

### บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นการศึกษาการใช้ยาอินออกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี เนื่องจากโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน โดยยาอินออกซาพารินเป็นหนึ่งในยาที่แนวทางการรักษาแนะนำสำหรับการป้องกันและรักษาโรคนี้ ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลกลุ่มประชากรจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2562 มีจำนวนทั้งสิ้น 27 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยาอินออกซาพารินเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน จำนวน 10 คน และผู้ป่วยที่ใช้ยามากกว่า 6 เดือน จำนวน 17 คน พบว่ามีทั้งผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำ คือ 1 มก./กก. ฉีดได้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมง และไม่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำ จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาจากการใช้ยา ในด้านประสิทธิภาพ พบว่าไม่มีการรายงานการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE และมีรายงานความคิดเห็นจากแพทย์ในการแนะนำให้ใช้ยาอินออกซาพารินเนื่องจากมีอาการทางคลินิกหรือค่าทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่ามีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น ในด้านความปลอดภัย ผู้ป่วยที่แพทย์พิจารณาเปลี่ยนให้ใช้ยาอินออกซาพารินแทนการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน แพทย์รายงานว่าผู้ป่วยไม่เกิดผลข้างเคียงหรือปัญหาจากการใช้ยาอีก

สรุปผลการศึกษาการใช้ยาอินออกซาพารินครั้งนี้พบว่า มีการใช้ยามีทั้งตรงตามขนาดยาที่แนะนำ และไม่ตรงตามขนาดยาที่แนะนำจึงส่งผลให้เกิดปัญหาจากการใช้ยาในบางราย แต่โดยส่วนมากระหว่างการใช้ยาอินออกซาพาริน ไม่พบรายงานการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE และมีรายงานถึงอาการทางคลินิกหรือค่าทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่ามีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น และผู้ป่วยไม่เกิดผลข้างเคียงหรือปัญหาจากการใช้ยาอีก

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2019

Title Study of Enoxaparin use in cancer associated venous thromboembolism at Chonburi Hospital

By

- |                   |                   |    |          |
|-------------------|-------------------|----|----------|
| 1. Miss Nichaphat | Sutthiwarotamakul | ID | 58210044 |
| 2. Miss Natcha    | Maneerat          | ID | 58210168 |
| 3. Miss Pimampai  | Saengnak          | ID | 58210222 |

Advisor

- |                     |                             |            |
|---------------------|-----------------------------|------------|
| 1. Mr. Jittipon     | Tantivit                    | Advisor    |
| 2. Mr. Watcharapong | Priksri (Chonburi Hospital) | Co-advisor |

ABSTRACT

The objective of this research is to study the use of Enoxaparin in patients with venous thromboembolism (VTE) associated with cancer at Chonburi hospital. As cancer is a leading cause of death and as a high-risk factor of venous thromboembolism, Enoxaparin, one of the recommended drugs, is used for the prevention and treatment of this disease. The data were collected from electronic patient records from 1 January 2017 to 31 October 2019. With a total of 27 patients, two groups can be classified such as 1) patients using Enoxaparin for 3-6 months, consisting of 10 patients, and 2) patients using Enoxaparin for more than 6 months, consisting of 17 patients. The patients were found both receiving the recommended dose, 1 mg/kg SC q 12h, and not receiving the recommended dose which can be the cause of drug related problems. In the term of efficacy, there were no reports of recurrence of VTE and the doctor's comments reported the recommendation of using Enoxaparin due to better clinical outcomes which was confirmed by clinical symptoms and laboratory results. In the term of safety, patients in which the doctors considered using Enoxaparin instead of oral anticoagulant drugs were reported that no adverse effects or problem were found.

In conclusion, Enoxaparin was used both met and didn't met the recommended dose which resulted in drug related problems in some patients. However, in most of the patients using Enoxaparin, no reported of VTE recurrence were found. There were reports of clinical symptoms and laboratory results which confirmed better clinical outcomes and also the patients didn't experienced adverse effects or problems using the drugs.

Major Advisor.....

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการใช้ยาอินอกซาพาริน (Enoxaparin) ในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี โดยการศึกษาครั้งนี้สำเร็จลงไปได้ด้วยดีด้วยคำแนะนำ คำปรึกษาและความช่วยเหลือจาก อาจารย์ที่ปรึกษา ภก.อ.จิตติพล ตันติวิท และ อาจารย์ที่ปรึกษา ร่วม ภก.วัชรพงศ์ พริกสี ที่ได้ให้ความช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งที่มีการใช้ยา Enoxaparin ณ โรงพยาบาลชลบุรี อีกด้วย นอกจากนี้ยังได้รับคำแนะนำในการแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูลจาก ภก.รศ.ดร. ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย สุดท้ายนี้ทางคณะผู้จัดทำขอขอบคุณทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้นและขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้การสนับสนุนเงินทุนในการทำวิจัย และให้ความช่วยเหลือในด้านสถานที่อุปกรณ์ต่าง ๆ รวมถึงอำนวยความสะดวกในหลาย ๆ ด้าน ซึ่งส่งผลให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

6 พฤศจิกายน 2562

# สารบัญ

หน้า

<b>บทที่ 1</b> .....	1
<b>บทนำ</b> .....	1
ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
กรอบแนวคิดงานวิจัย.....	3
สมมติฐานในการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
คำนิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	9
<b>บทที่ 2</b> .....	10
<b>การทบทวนวรรณกรรม</b> .....	10
ความรู้เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ้มเลือด.....	10
ความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็ง.....	12
ความรู้เกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออก.....	13
แนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่มีหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ้มเลือด.....	14
ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยาอื่นนอกซาพาริน (Enoxaparin).....	15
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	21
<b>บทที่ 3</b> .....	29
<b>วิธีการดำเนินการวิจัย</b> .....	29
รูปแบบงานวิจัย.....	29
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	29
ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง.....	29
วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง.....	29

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล .....	30
ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย .....	30
สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล .....	32
<b>บทที่ 4.....</b>	<b>33</b>
<b>ผลการดำเนินงาน .....</b>	<b>33</b>
1. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน .....	34
2. ข้อมูลการใช้ยา Enoxaparin ในระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน .....	37
3. ปัญหาจากการใช้ยา Enoxaparin (Drug related problem; DRP) .....	40
4. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา Enoxaparin .....	41
<b>บทที่ 5.....</b>	<b>43</b>
<b>สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา.....</b>	<b>43</b>
อภิปรายผลการศึกษา .....	43
สรุปผลการศึกษา .....	46
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	47
ข้อเสนอแนะ .....	47
<b>เอกสารอ้างอิง .....</b>	<b>48</b>
<b>ภาคผนวก .....</b>	<b>49</b>
ภาคผนวก ก.....	49
ภาคผนวก ข .....	49
ภาคผนวก ค .....	49
ภาคผนวก ง.....	49
ภาคผนวก จ.....	49



## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดง Causes of provoked VTE .....	10
ตารางที่ 2 แสดง Causes of thrombophilia .....	11
ตารางที่ 3 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับ ST elevation myocardial infarction (STEMI).....	16
ตารางที่ 4 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (Severe renal impairment)ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (Severe renal impairment) ระดับ CrCl <30ml/min.....	16
ตารางที่ 5 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ทำ PCI.....	16
ตารางที่ 6 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วย Deep Vein Thrombosis (DVT).....	16
ตารางที่ 7 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ทำ Hemodialysis.....	17
ตารางที่ 8 แสดง เกณฑ์จลนศาสตร์ด้านการดูดซึมของยา Enoxaparin .....	20
ตารางที่ 9 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเหตุผลในการหยุดยา Enoxaparin ในผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่ถึง 3 เดือน .....	34
ตารางที่ 10 แสดง ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin.....	34
ตารางที่ 11 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเป้าหมายของแพทย์ในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด .....	36
ตารางที่ 12 แสดง จำนวนผู้ป่วยและขนาดยา Enoxaparin .....	37
ตารางที่ 13 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเหตุผลของการหยุดใช้ยา Enoxaparin .....	37
ตารางที่ 14 แสดง รูปแบบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วย.....	38
ตารางที่ 15 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเหตุผลของการเปลี่ยนรูปแบบยาต้านการแข็งตัวของเลือด.....	39
ตารางที่ 16 แสดง ปัญหาจากการใช้ยา Enoxaparin.....	40

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย.....	3
รูปภาพที่ 2 แสดง กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขา .....	5
รูปภาพที่ 3 แสดง การแบ่ง proximal DVT และ distal DVT .....	6
รูปภาพที่ 4 แสดง กลไกการออกฤทธิ์ของยา Enoxaparin.....	19
รูปภาพที่ 5 แสดง โครงสร้างของยา Enoxaparin .....	19
รูปภาพที่ 6 แสดง ตัวอย่างการคัดเข้าของประชากร .....	33

# บทที่ 1

## บทนำ

### ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของคนทั่วโลก องค์การอนามัยโลกพบว่าในปี พ.ศ. 2551 มีผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 12.7 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งราว 7.6 ล้านคน หรือคิดเป็น 13% จากสาเหตุการเสียชีวิตของคนทั่วโลก ซึ่งจำนวนผู้เสียชีวิตพบได้มากกว่าการเสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ วัณโรค และ มาลาเรียรวมกัน (1)

มะเร็งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism; VTE) โดยโรค VTE คือรวมถึงการเกิด deep-vein thrombosis (DVT) หรือเส้นเลือดอุดตันที่ปอด (pulmonary embolism; PE) ซึ่งมีรายงานการเกิดมากถึง 20% ของผู้ป่วยมะเร็งในประเทศสหรัฐอเมริกา มีการวิเคราะห์ผู้ป่วยในโรงพยาบาลมากกว่าหนึ่งล้านคนที่เป็นมะเร็งพบว่าอัตราการเกิด VTE เพิ่มขึ้นถึง 28% ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะ VTE มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมสั้นกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไม่มี VTE ในระยะเดียวกันและได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งที่เหมือนกัน และยังพบว่าการเกิดลิ่มเลือดเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับสองในผู้ป่วยมะเร็งอีกด้วย นอกจากนี้ VTE ยังเป็นปัจจัยที่สามารถพยากรณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งได้ ด้วยเหตุผลทั้งหมดนี้จึงทำให้ผู้ที่รักษาและดูแลผู้ป่วยมะเร็งจำเป็นต้องตระหนักถึงผลกระทบของการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็งมากขึ้น (2)

การศึกษาความชุกของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมีหลายการศึกษา โดยการศึกษา MEGA study (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis) มีผู้ป่วยจำนวน 5,300 ราย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งประมาณ 7 เท่า และหากดูชนิดของมะเร็งพบว่า มะเร็งเม็ดเลือดเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากที่สุด (ประมาณร้อยละ 28) รองลงมา ได้แก่ มะเร็งปอด (ร้อยละ 22.2) มะเร็งระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 20.3) มะเร็งระยะกระจาย (ร้อยละ 19.8) และมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 4.9) ตามลำดับ โดยภาวะลิ่มเลือดอุดตันประมาณร้อยละ 70 จะเกิดขึ้นภายใน 12 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยมะเร็ง (3)

ความชุกของ DVT ในหมู่ชาวเอเชียและชาวหมู่เกาะแปซิฟิกที่อาศัยอยู่ในแคลิฟอร์เนียคือ 6 คนใน 100,000 คนและ 23 คนใน 100,000 คน ในคนผิวขาวที่อาศัยอยู่ในแคลิฟอร์เนีย (4)

ในผู้ป่วยไทยพบว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำจะพบร่วมกับมะเร็ง (ประมาณร้อยละ 20) โดยมะเร็งชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด (ประมาณร้อยละ 40) จากรายงานของโรงพยาบาลรามธิบดี ปีพ.ศ. 2546-2550 พบ

ความชุกของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่สูงสุด ร้อยละ 8.01 ส่วนในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก พบร้อยละ 7.47 และมะเร็งปากมดลูก พบร้อยละ 3.29 และจากการศึกษาของ ศ.นพ.ประมุข มุทิรางกูร พบว่ามีผู้ป่วยขาบวมที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะ DVT ที่ขาแบบมีอาการในโรงพยาบาลศิริราช ในปีพ.ศ. 2549-2552 พบผู้ป่วยใหม่ ปีละ 300 คน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโรค DVT ที่ขา นั้นเป็นโรคที่พบได้บ่อยในคนไทย (5)

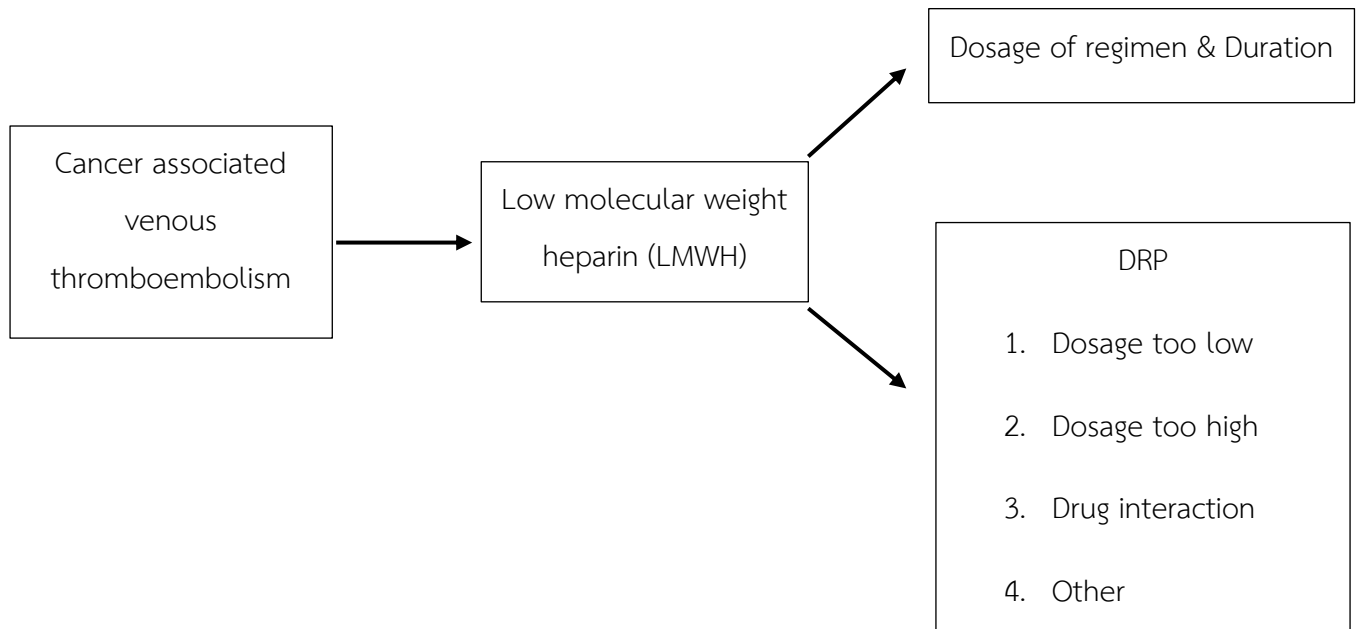
การรักษา VTE โดยมาตรฐานจะเริ่มต้นการรักษาโดยยา low-molecular-weight heparin (LMWH) ตามด้วยการรักษาในระยะยาวโดยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) แต่การใช้ยา oral anticoagulant นั้นถือเป็นปัญหาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง เนื่องจากปัจจัยหลายสาเหตุ เช่น ปฏิกริยาระหว่างยากับการขาดสารอาหารเนื่องจากการอาเจียน ความผิดปกติของตับ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากยาเคมีบำบัด สามารถนำไปสู่ระดับที่ไม่แน่นอนของยาในกระแสเลือด และส่งผลต่อการรักษาได้ ยา LMWH จึงถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่มากกว่า เนื่องจากมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถคาดการณ์ได้ การดูดซึมทางเดินอาหารที่ไม่ดีไม่ส่งผลต่อการใช้ยา LMWH เนื่องจากยา LMWH นั้นฉีดเข้าผ่านทางใต้ผิวหนัง ขนาดของยาขึ้นอยู่กับน้ำหนักของผู้ป่วยและไม่จำเป็นต้องมีการติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการเป็นประจำ และเนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ไวและสามารถทำนายค่า clearance ได้ จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่ต้องการหยุดฤทธิ์ของการต้านการแข็งตัวของเลือดบ่อยครั้ง (6)

ผู้วิจัยจึงเล็งเห็นถึงความสำคัญของการศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม low molecular weight heparin (LMWH) ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE เพื่อที่จะนำไปเป็นข้อมูลสำหรับแนะนำผู้ป่วยและแพทย์ในการสั่งใช้ยาต่อไป

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม low molecular weight heparin (LMWH) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

## กรอบแนวคิดงานวิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย

## สมมติฐานในการวิจัย

มีการใช้ยา Enoxaparin ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันอย่างเหมาะสม

## ขอบเขตของการวิจัย

### 1. กลุ่มประชากร

กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ได้รับยา Enoxaparin ณ โรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึง วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ.2562

### 2. ระยะเวลา

ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึง วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ.2562

### 3. ตัวแปร

#### 3.1 ตัวแปรตาม

- 3.1.1 การมีรายงานภาวะเลือดออกโดยแพทย์ และความรุนแรงของภาวะเลือดออกแบบ major bleeding หรือ minor bleeding
- 3.1.2 Hemoglobin (Hgb) คือ ความเข้มข้นของระดับฮีโมโกลบินในเลือด บันทึกข้อมูลเป็นหน่วย g/dL
- 3.1.3 Platelet count (PLT) คือ จำนวนเกล็ดเลือด บันทึกข้อมูลเป็นหน่วย  $10^3/\mu\text{L}$
- 3.1.4 การเกิดการกลับมาเป็น VTE ซ้ำโดยอาศัยการวินิจฉัยจากแพทย์
- 3.1.5 ปัญหาที่พบจากการใช้ยา Enoxaparin (Drug related problem; DRP)

#### 3.2 ตัวแปรต้น คือ ปัจจัยต่าง ๆ ที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์การรักษาด้วยยา Enoxaparin ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ดังรายละเอียดต่อไปนี้

- 3.2.1 อายุ (Age) หมายถึง อายุของผู้ป่วยโรคมะเร็งนับจากวันเดือนปีเกิดที่ระบุไว้ในเวชระเบียน จนถึงวันที่ตรวจวินิจฉัยว่าเป็น VTE และได้รับยา Enoxaparin บันทึกข้อมูลเป็นหน่วยปี
- 3.2.2 น้ำหนักตัว (weight) หมายถึง น้ำหนักของผู้ป่วยที่ระบุไว้ในเวชระเบียน ณ วันที่ได้รับยา Enoxaparin บันทึกข้อมูลเป็นหน่วย กิโลกรัม (kg)
- 3.2.3 ส่วนสูง (Height)
- 3.2.4 ระยะเวลาในการใช้ยา Enoxaparin (DUR)
- 3.2.5 เพศ (Gender)
- 3.2.6 โรคร่วม (Comorbidity)
- 3.2.7 ขนาดของยา Enoxaparin (Dose regimen)
- 3.2.8 การใช้ยาหลายชนิด (Polypharmacy)
- 3.2.9 การทำงานของไต (Renal function)
- 3.2.10 ชนิดของมะเร็ง (Type of cancer)
- 3.2.11 ชนิดของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (Type of VTE)

### 4. ผลลัพธ์

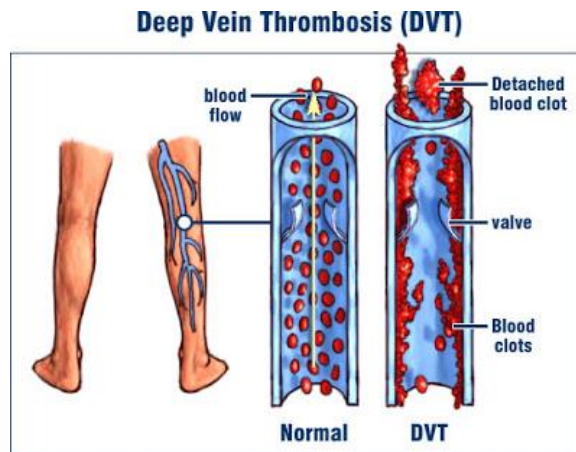
ปัญหาที่พบจากการใช้ยา Enoxaparin (Drug related problem; DRP) โดยดูจากข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย, การรายงานโดยแพทย์และค่าห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของค่า Hemoglobin (Hgb), Platelet count (PLT) และ Glomerular filtration rate (eGFR)

## คำนิยามศัพท์เฉพาะ

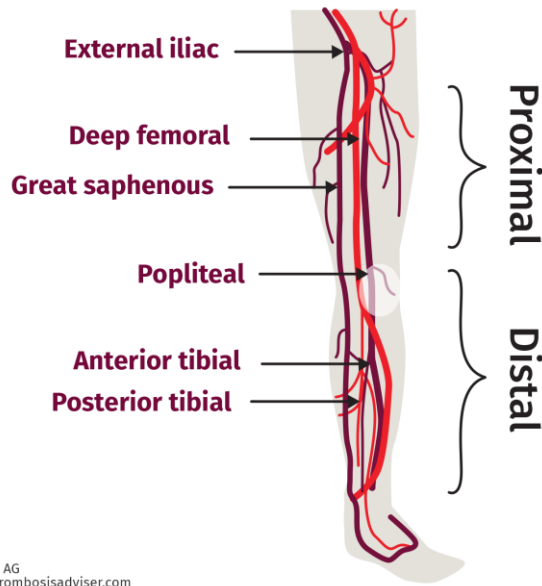
### 1. Venous thromboembolism (VTE)

คือ หลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือดโดยตำแหน่งที่อุดตันบ่อยคือ หลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis, DVT) ที่ขา และหลอดเลือดแดงที่ปอด (pulmonary embolism, PE) ซึ่งสองตำแหน่งนี้เรียกเป็น usual site โดยส่วนน้อยพบที่หลอดเลือดดำที่อื่น (unusual site) เช่น แขน สมอง (cerebral venous sinus thrombosis, CVST), ช่องท้อง (splanchnic vein thrombosis, SVT) ได้แก่ mesenteric vein, splenic vein, portal vein, hepatic vein, เรตินา (retinal vein) เป็นต้น (7)

ส่วนใหญ่จะพบ VTE ได้ตั้งแต่หลอดเลือดดำที่น่อง (isolated calf vein thrombosis) มีอาการปวดน้อยมากไปจนถึงอาการปวดบวมแดงขาบริเวณหลอดเลือดดำใหญ่ที่ iliofemoral vein ก็ได้ และแบ่งชนิด VTE เป็น 2 ประเภทดังนี้ Proximal DVT คือภาวะหลอดเลือดดำอุดตันใน popliteal vein หรือหลอดเลือดดำที่อยู่สูงกว่าเข้าขึ้นไป และ distal DVT คือภาวะหลอดเลือดดำอุดตันใน calf vein ซึ่งเป็นหลอดเลือดดำที่อยู่ต่ำกว่าเข่าลงไป จะพบว่า distal clot มักมีการสลายก้อนเลือดที่อุดตันได้เองแต่ก็มีโอกาสก่อลิ่มเลือดอุดตันลามขึ้นไปเป็น proximal DVT ได้ 20% และ มากกว่า 90% ของ acute PE มักเกิดมาจาก proximal DVT (8)



รูปภาพที่ 2 แสดง กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขา



รูปภาพที่ 3 แสดง การแบ่ง proximal DVT และ distal DVT

## 2. Recurrent venous thromboembolism

คือ การกลับมาเป็น VTE ซ้ำ หลังจากได้รับการรักษา VTE มาก่อนหน้านี้แล้ว

## 3. Cancer (9)

คือ โรครที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย โดยโรคมะเร็งสามารถเริ่มต้นได้ทุกที่ในร่างกาย โดยมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติเกิดเป็นก้อนเนื้อที่มีการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง หรือกระจายไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกายได้ ผ่านทางระบบเลือด หรือระบบทางเดินน้ำเหลือง โรคมะเร็งมีหลากหลายชนิดขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เป็นจุดกำเนิดของโรค และชนิดของเซลล์มะเร็ง โดยทั่วไปมะเร็งแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ดังนี้

**3.1 Carcinoma** คือ มะเร็งที่มีจุดกำเนิดมาจากผิวหนัง หรือ เนื้อเยื่อบุอวัยวะ เช่น Skin Cancer

**3.2 Sarcoma** คือ มะเร็งที่มีจุดกำเนิดมาจากกระดูก กระดูกอ่อน ไขมัน กล้ามเนื้อ หรือเส้นเลือด เช่น Bone Cancer, Osteosarcoma, Rhabdomyosarcoma, Soft Tissue Sarcoma, Uterine Sarcoma เป็นต้น

**3.3 Leukemia** คือ มะเร็งที่มีจุดกำเนิดมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูก ทำให้มีความผิดปกติของเม็ดเลือด เช่น Leukemia, Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) เป็นต้น



**3.4 Lymphoma and myeloma** คือ มะเร็งที่มีจุดกำเนิดมาจากเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myeloid Leukemia (AML), Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Chronic Myeloid Leukemia (CML) เป็นต้น

**3.5 Central nervous system cancers** คือ มะเร็งระบบสมอง และไขสันหลัง เช่น Brain and Spinal Cord Tumors เป็นต้น

#### 4. Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

คือ การแยกเฉพาะ Heparin ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำออกมา และพบว่ามีความสมบัติบางอย่างแตกต่างกับ heparin ดั้งเดิม (unfractionated heparin, UFH) ซึ่งเป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัวที่สกัดจากลำไส้หมูหรือปอดวัว โดยเป็นสารที่เป็น Heterogeneous mixture ของสารประกอบ sulphate polysaccharide คุณสมบัติพิเศษของ Low molecular weight คือ มี specific pentasaccharide ที่จับกับ antithrombin III (AT III) โดยที่ biological activity ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ heparin (10)

#### 5. Bleeding (11)

คือ การสูญเสียเลือด อาจหมายถึงการสูญเสียเลือดภายในร่างกายที่เรียกว่า เลือดออกภายใน หรืออาจหมายถึงการสูญเสียเลือดภายนอกที่เรียกว่า เลือดออกภายนอก การสูญเสียเลือดสามารถเกิดขึ้นได้ในเกือบทุกที่ของร่างกาย เลือดออกภายในเกิดขึ้นเมื่อมีเลือดรั่วไหลออกทางหลอดเลือดหรืออวัยวะที่เสียหาย เลือดออกภายนอกเกิดขึ้นเมื่อเลือดออกจากผิวหนัง หรือมันยังเกิดขึ้นเมื่อเลือดไหลออกจากช่องเปิดในร่างกาย เช่น ปาก ช่องคลอด จมูก เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาต้านแข็งตัวของเลือด คือ ภาวะการเกิดเลือดออกแบ่งตามความรุนแรง ดังนี้

5.1 ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minor bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่จำเป็นต้อง เข้ารับการรักษายาบาล ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล จำเลือดบริเวณผิวหนัง เป็นต้น

5.2 ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) คือ อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหารถ่ายดำ ปัสสาวะเป็นเลือด ไอบนเลือด หรือมีเสมหะเป็นเลือด เป็นต้น หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 unit รวมถึงภาวะเลือดออกที่ต้องช่วยเหลือชีวิต หรือ เสียชีวิต

ภาวะเลือดออกเป็นอาการที่พบได้บ่อย สาเหตุที่เป็นไปได้ ได้แก่ การบาดเจ็บที่ทำให้เกิดบาดแผล เช่น รอยขีดข่วน ห้อเลือดหรือฟกช้ำ แผลฉีกขาดหรือแผลทะลุ การมีเลือดออกง่ายหรือหยุดยากที่ตำแหน่งเฉพาะที่ (local cause) เช่น แผลที่กระเพาะอาหาร เกิดจากความผิดปกติในกลไกของการห้ามเลือด (hemostatic disorders) ได้แก่ ความผิดปกติของผนังหลอดเลือด ปริมาณและการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือด และปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรม เช่น โรคฮีโมฟีเลีย หรือโรคอื่นที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น โรคไขเลือดออก รวมถึงยาบางตัวสามารถเพิ่มโอกาสตกเลือดหรือทำให้เลือดออก เลือดออก เช่น antithrombotic, anticoagulant เป็นต้น

## 6. Hematuria

คือ คืออาการที่คนไข้มาด้วยปัสสาวะเป็นเลือด ซึ่งเป็นภาวะที่ตรวจ พบมีเม็ดเลือดแดงในกระเพาะปัสสาวะ โดยในปัจจุบันถือว่าค่าที่ มากกว่า 3 ตัว/HPF ถือว่าเป็นภาวะ microscopic hematuria ซึ่งในภาวะ microscopic hematuria นี้การตรวจปัสสาวะจะมีสีที่ปกติ ไม่ได้มีสีแดงซึ่งสามารถแยกจากภาวะ gross hematuria ได้โดยจะมองเห็นปัสสาวะเป็นสีแดงด้วยตาเปล่า (12)

## 7. Hematoma

คือ ก้อนเลือดที่เกิดจากการมีเลือดออกใต้ผิวหนังจำนวนมาก ทำให้เลือดคั่งบริเวณนั้นจนเกิดเป็นก้อนนูนแข็งได้ (13)

## 8. Loss to follow up

คือ ผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อหรือเสียชีวิต (14)

## 9. ชนิดของมะเร็ง (15)

- 9.1 Malignant neoplasm of liver คือ เนื้องอกร้ายของตับ
- 9.2 Malignant neoplasm of ovary คือ เนื้องอกร้ายของรังไข่
- 9.3 Malignant neoplasm of ureter คือ เนื้องอกร้ายของท่อไต
- 9.4 Malignant neoplasm of stomach คือ เนื้องอกร้ายของกระเพาะอาหาร
- 9.5 Malignant neoplasm of cervix uteri คือ เนื้องอกร้ายของปากมดลูก มดลูก
- 9.6 Malignant neoplasm of bone & bone marrow คือ เนื้องอกร้ายของกระดูกและไขกระดูก
- 9.7 Malignant neoplasm of rectum คือ เนื้องอกร้ายของทวารหนัก
- 9.8 Malignant neoplasm of caecum คือ เนื้องอกร้ายของกระพุ้งลำไส้ใหญ่
- 9.9 Malignant neoplasm of Vagina คือ เนื้องอกร้ายของช่องคลอด
- 9.10 Malignant neoplasm of bronchus or lung คือ เนื้องอกร้ายของหลอดลมหรือปอด

- 9.11 Malignant neoplasm of lymph node of head face and neck คือ เนื้องอกร้ายของต่อมน้ำเหลืองที่ศีรษะ ใบหน้า และลำคอ
- 9.12 Non-hodgkin's lymphoma คือ เนื้องอกร้ายของต่อมน้ำเหลือง ในส่วนของ B-cell หรือ T/NK-cell
- 9.13 CA papillary คือ เนื้องอกร้ายของต่อมไทรอยด์ชนิดหนึ่ง
- 9.14 Secondary and unspecified Malignant neoplasm of intra-abdominal lymph nodes คือ เนื้องอกร้ายของต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง
- 9.15 Chronic lymphocytic leukemia คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CLL
- 9.16 Secondary malignant neoplasm of brain & cerebral meninges คือ เนื้องอกร้ายของสมองและเยื่อหุ้มสมอง
- 9.17 CA lymphoma คือ เนื้องอกร้ายของต่อมน้ำเหลือง
- 9.18 Intra hepatic bile duct cancer คือ เนื้องอกร้ายของท่อน้ำดีที่ตับ

### **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

1. ศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในประเทศไทย
2. สามารถนำข้อมูลไปใช้เป็นแนวทางให้แก่โรงพยาบาล แพทย์ และ ผู้ป่วยได้

## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยในครั้งนี้เป็นงานวิจัยเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอินอกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี ซึ่งผู้วิจัยได้ศึกษาแนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นพื้นฐานและแนวทางในการวิจัย โดยเสนอตามลำดับ ดังนี้

1. ความรู้เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด
2. ความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็ง
3. ความรู้เกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออก
4. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่มีหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด
5. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยาอินอกซาพาริน (Enoxaparin)
6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### ความรู้เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (7)

โรคหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด หรือ Venous thromboembolism (VTE) ในทางคลินิก มักแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่มีปัจจัยกระตุ้น (provoked VTE) ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 1 แสดง Causes of provoked VTE

1. Surgery, perioperative period	9. Inferior vena cava filter
2. Trauma, fracture	10. Chemotherapy e.g. L-asparaginase, thalidomide
3. Prolonged immobilization หรือ Plaster cast immobilization	11. Myeloproliferative neoplasm (MPN)
4. Long-distance travel	12. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

5. Hormone therapy หรือ Oral contraceptives	13. Inflammatory or rheumatologic disease
6. Pregnancy, postpartum	14. Nephrotic syndrome
7. Known malignancy	
8. Central venous catheter	

และกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked VTE) ซึ่งสาเหตุของ VTE มักเกิดจาก endothelial injury venous stasis และ hypercoagulability โดยแบ่งสาเหตุเป็นสองกลุ่ม คือ สาเหตุทางกรรมพันธุ์ (hereditary thrombophilia) และ สาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired thrombophilia) ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2 แสดง Causes of thrombophilia

สาเหตุทางกรรมพันธุ์ (Hereditary thrombophilia)	สาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลัง (Acquired thrombophilia)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antithrombin deficiency</li> <li>- Protein C deficiency</li> <li>- Protein S deficiency</li> <li>- Factor V Leiden</li> <li>- Prothrombin gene 20210 A/G mutation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malignancy</li> <li>- Antiphospholipid syndrome</li> <li>- Heart failure</li> <li>- Medications</li> <li>- Collagen vascular diseases</li> <li>- Nephrotic syndrome</li> <li>- Recurrent pregnancy loss</li> <li>- Myeloproliferative disorders</li> <li>- สาเหตุจาก provoked VTE</li> </ul>

ในปัจจุบันเชื่อว่า VTE เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกันมาเป็นสาเหตุของจุดเริ่มที่กระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือด จนเกิด VTE ดังนั้น ผู้ป่วยหลายรายอาจมีสาเหตุหลายอย่างร่วมกัน

## เป้าหมายการรักษา

เป้าหมายของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE) ประกอบด้วย

1. ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอดและป้องกันการเสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณ ออ
2. บรรเทาและรักษาผู้ป่วยโดยทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาน้อยที่สุด
3. ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

## แนวทางการรักษา VTE ตาม CHEST GUIDLINE (16)

1. ในผู้ป่วยที่มี proximal DVT หรือ pulmonary embolism (PE) จะแนะนำให้รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว (3 เดือน) (Grade 1B)
2. ในผู้ป่วยที่มี DVT ของขาหรือ PE และไม่มีมะเร็งแนะนำให้รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว (3 เดือนแรก) ขอแนะนำให้ใช้ dabigatran, rivaroxaban, apixaban หรือ edoxaban มากกว่ารักษาด้วย vitamin K antagonist (VKA) (Grade 2B)
3. ในผู้ป่วยที่มี DVT ของขาหรือ PE และเป็นมะเร็ง (“cancer-associated thrombosis”) จะแนะนำให้รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว (3 เดือน) จะแนะนำ LMWH มากกว่าการบำบัดด้วย VKA (Grade 2B), dabigatran (Grade 2C), rivaroxaban (Grade 2C), apixaban (Grade 2C) หรือ edoxaban (Grade 2C)
4. ในผู้ป่วยที่มี DVT ของขาหรือ PE ที่ได้รับการรักษาแบบ extended therapy แนะนำว่าไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลังจากรักษา 3 เดือนแรก (Grade 2C)

## **ความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็ง (9)**

มะเร็ง คือ เนื้อเยื่อที่เกิดขึ้นอย่างผิดปกติในร่างกาย เติบโตอย่างไร้การควบคุมจากระบบภูมิคุ้มกัน เซลล์มะเร็งมีพื้นฐานการกำเนิดมาจากการกลายพันธุ์ของเซลล์ปกติในร่างกายเรานั่นเอง โดยโรคมะเร็งที่พบ 5 อันดับแรกของโลก ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งต่อมลูกหมาก ในบรรดาผู้ป่วยใหม่จำนวน 12.7 ล้านคน พบมะเร็งปอด 1.6 ล้านคน มะเร็งเต้านม 1.38 ล้านคน มะเร็งลำไส้ใหญ่ 1.2 ล้านคน มะเร็งกระเพาะอาหาร 0.99 ล้านคน และมะเร็งต่อมลูกหมาก 0.90 ล้านคน ส่วนจำนวนผู้เสียชีวิต 7.6 ล้านคน เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอด 1.37 ล้านคน มะเร็งกระเพาะอาหาร 736,000 คน มะเร็งตับ 695,000 คน มะเร็งลำไส้ใหญ่ 608,000 คน และมะเร็งเต้านม 458,000 คน องค์การอนามัยโลกคาดการณ์

ว่าในปี ค.ศ. 2030 จะมีผู้ป่วยโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นเป็น 21.4 ล้านคน และคาดว่าจะมีผู้เสียชีวิตราว 13 ล้านคน และประมาณ 70% ของผู้เสียชีวิตจะอยู่ในประเทศที่มีรายได้ปานกลางถึงต่ำ (17)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็ง โดยทั่วไปแพทย์ไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่ามะเร็งในแต่ละบุคคลเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่งเพียงสาเหตุเดียว อย่างไรก็ตามข้อมูลในปัจจุบันพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โอกาสในการเกิดมะเร็งเพิ่มมากขึ้น เช่น

1. อายุ โดยอายุที่เพิ่มขึ้นมีโอกาสเกิดมะเร็งได้มากขึ้น
2. บุหรี่ มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด, มะเร็งกล่องเสียง, มะเร็งช่องปากและลำคอ, มะเร็งหลอดอาหาร, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ, มะเร็งไต, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งปากมดลูก
3. แสงแดด หรือแสงอัลตราไวโอเล็ต (UV) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งผิวหนัง
4. รังสีธรรมชาติ หรือเอกซเรย์ รังสีนิวเคลียร์ แก๊สเรดอน หากได้รับปริมาณสูงเกินกำหนด สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลิวคีเมีย มะเร็งไทรอยด์ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งกระเพาะอาหาร
5. สารเคมี เช่น asbestos, benzene, benzidine, cadmium, nickel หรือ vinyl chloride
6. เชื้อไวรัส หรือเชื้อแบคทีเรียบางชนิด เช่น เอชพีวี ไวรัส, ไวรัสตับอักเสบบี ซี, ไวรัสเอชไอวี เป็นต้น
7. การได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม
8. ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง มะเร็งบางชนิดสัมพันธ์กับความผิดปกติของสารพันธุกรรม ที่เรียกว่า “ยีน” อย่างไรก็ตามมะเร็งที่ถ่ายทอดในครอบครัวพบได้เป็นส่วนน้อย
9. แอลกอฮอล์ สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งช่องปากและลำคอ มะเร็งทางเดินอาหาร มะเร็งกล่องเสียง มะเร็งตับ และมะเร็งเต้านม
10. วิธีการดำเนินชีวิตบางอย่าง เช่นการกินอาหารไขมันสูง สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ มะเร็งโพรงมดลูก และมะเร็งต่อมลูกหมาก ความอ้วนหรือออกกำลังกายน้อย สัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งไต และ มะเร็งโพรงมดลูก

## ความรู้เกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออก

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก

1. โรคที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะเลือดออก
  - 1.1 ผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) (18)
  - 1.2 ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับหรือโรคไต (liver disease) : มีผลต่อการกำจัดยาหรือขับยาออกจากร่างกาย (18)
  - 1.3 ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง : ทำให้ผนังหลอดเลือดอ่อนแอเปราะบางและแตกง่าย (19)

- 1.4 ผู้ป่วยที่เป็นโรค Hemophilia : ขาด coagulation factor (20)
- 1.5 ผู้ป่วยที่เป็นโรค Vonwillebrand's disease (Pseudohemophilia) : มีความผิดปกติที่ factor VIII ทำให้ bleeding time นานขึ้น (20)
- 1.6 ผู้ป่วยที่มีภาวะขาด vitamin K (Vitamin K deficiency) : ส่งผลต่อ factor II, VII, IX, X (21)
- 1.7 ผู้ป่วยที่มีภาวะ Disseminated intravascular coagulation (DIC) : ภาวะที่กลไกการแข็งตัวของเลือดทำงานผิดปกติและเกิดการแพร่กระจาย ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดลิ่มเลือด และ ภาวะเลือดออก (22)
- 1.8 ผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางไขกระดูกไม่ทำงาน (Aplastic anemia) : เป็นภาวะผิดปกติ ทำให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดได้น้อยลง ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด (23)

## 2. ปัจจัยส่วนบุคคลของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

- 2.1 เพศ : จากการศึกษาของ Marwa Shoeb. พบว่าจากเกณฑ์การประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเลือดออกจากการใช้ยาต้านแข็งตัวของเลือด ของ Kuijer, 1999 และ ของ Shireman, 2006 ได้มีการประเมินให้เพศหญิงเป็นตัวแปรหนึ่งของปัจจัยเสี่ยงด้วย ดังนั้นเพศจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งซึ่งเพศหญิงจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าเพศชาย (24)
- 2.2 อายุ : จากการศึกษาของ Sophie Liabeuf. พบว่าในผู้สูงอายุจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าในเด็กเมื่อได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการเลือดออกได้มากขึ้น ดังนั้นอายุที่มากขึ้นจึงมีผลต่อการทำให้เกิดภาวะเลือดออก (25)
- 2.3 น้ำหนักตัว : จากการศึกษาของ Ogunsua AA. พบว่าเมื่อประเมินค่า Body mass index (BMI) จากน้ำหนักผู้ป่วย ได้ผลว่าผู้ที่มี BMI อยู่ในช่วงค่าปกติจะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่าผู้ที่มี BMI อยู่ในช่วงของ น้ำหนักเกินเกณฑ์มาตรฐาน (overweight) หรือ อ้วน (obese) ดังนั้นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากจะส่งผลต่อ BMI ที่มากขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกได้ (26)

## แนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่มีหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (16)

จากแนวทางการรักษาของ American college of chest physician (CHEST guideline) ปี 2016 ในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็น DVT หรือ PE (cancer-associated thrombosis) การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว (3 เดือนแรก) จะแนะนำให้รักษาด้วย LMWH มากกว่าการรักษาด้วย vitamin K antagonist (VKA) (Grade 2B), dabigatran (Grade 2C), rivaroxaban (Grade 2C), apixaban (Grade 2C), or edoxaban (Grade 2C)



ในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็น DVT หรือ PE (cancer-associated thrombosis) ทั้งมีหรือไม่มีความเสี่ยงต่อการเลือดออกสูงจะแนะนำให้รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบ extended anticoagulant therapy (ไม่ได้กำหนดระยะเวลาในการใช้) มากกว่า 3 เดือนของการรักษาทั้งหมด (Grade 1B)

มีหลักฐานคุณภาพปานกลางได้กล่าวไว้ว่า การรักษาด้วย LMWH มีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วย VKA ในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็น VTE ดังนั้นการเปลี่ยนเป็น full-dose LMWH จึงมักเกิดขึ้นหากมีการเกิดการกลับมาเป็น VTE ซ้ำโดยไม่ทราบสาเหตุในการรักษาด้วย VKA หรือ non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) หากเกิดการกลับมาเป็น VTE ซ้ำขณะรักษาด้วย LMWH สามารถเพิ่มขนาดของ LMWH ได้ หากมีการลดขนาดของ LMWH ก่อนหน้านี้ (เช่น 25% หลังจากการรักษา 1 เดือน) ก็มักจะเพิ่มขึ้นให้ถึงระดับก่อนหน้า หากผู้ป่วยได้รับยา full-dose LMWH อยู่ อาจจะสามารถเพิ่มขนาดยาได้อีกประมาณ 25% หรืออาจเปลี่ยนจากการใช้วันละ 1 ครั้งเป็นใช้วันละ 2 ครั้ง

## ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยาอินออกซาพาริน (Enoxaparin) (27)

### 1. ข้อบ่งใช้และขนาดที่ใช้

#### ข้อบ่งใช้

Enoxaparin เป็นยาที่ใช้ต้านการแข็งตัวของเลือด ในกลุ่มของ Heparin ที่มีน้ำหนักของโครงสร้างโมเลกุลต่ำ (Low molecular weight Heparin) โดยทางการแพทย์นำยามาใช้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (Deep vein thrombosis), รักษาหลอดเลือดในปอดอุดตัน (Pulmonary embolism) ทั้งแบบจากมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดหรือไม่มีลิ่มเลือดร่วมด้วย และช่วยทำให้เลือดหมุนเวียนได้ดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome: ACS)

#### ขนาดที่ใช้ (28)

- การบริหารยา : การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC)
- ขนาดยา : 40 mg/0.4 ml (4,000 axti Xa IU), 60 mg/0.6 ml (6,000 axti Xa IU) และ 80 mg/0.8 ml (8,000 axti Xa IU)
- 1.1 โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
  - Unstable Angina หรือ Non-ST elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI)  
: 1mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง (ระยะเวลา 2-8 วัน)

- ST elevation myocardial infarction (STEMI): ดังในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับ ST elevation myocardial infarction (STEMI)

อายุ < 75 ปี	อายุ > 75 ปี
30 mg single IV bolus ร่วมกับ 1mg/kg SC ทุก 12 ชั่วโมง	ไม่มี initial IV bolus; 0.75 mg/kg SC ทุก 12 ชั่วโมง

ตารางที่ 4 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (Severe renal impairment) ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (Severe renal impairment) ระดับ CrCl <30ml/min

อายุ < 75 ปี	อายุ > 75 ปี
30 mg single IV bolus ร่วมกับ 1mg/kg SC ทุก 24 ชั่วโมง	ไม่มี initial IV bolus; 1 mg/kg SC ทุก 24 ชั่วโมง

1.2 ผู้ป่วยที่ทำ PCI : หลังจากการได้รับยา Enoxaparin เป็นครั้งสุดท้าย

ตารางที่ 5 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ทำ PCI

ก่อนการทำ balloon inflation < 8 ชั่วโมง	ไม่จำเป็นต้องได้รับยา
ก่อนการทำ balloon inflation > 8 ชั่วโมง	0.3 mg/kg IV bolus

1.3 ในผู้ป่วย Deep Vein Thrombosis (DVT)

ตารางที่ 6 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วย Deep Vein Thrombosis (DVT)

	ขนาดยาและระยะเวลา
การรักษา DVT ที่มีภาวะ/ไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอด (Pulmonary embolism : PE)	1 mg/kg SC วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 10 วัน หรือ 1.5 mg/kg SC วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 10 วัน  กรณี CrCl <30ml/min : 1mg/kg วันละครั้ง
การป้องกัน DVT	40 mg SC วันละครั้งเป็นระยะเวลา 7-10 วัน หรือ 4 สัปดาห์ โดยให้ 12 ชั่วโมง ก่อนการดมยาสลบ ก่อนผ่าตัด หรือ 2 ชั่วโมง ในการฉีดยาหลังการทำ catheter removal  กรณี CrCl <30ml/min : 20 mg วันละครั้ง

#### 1.4 ผู้ป่วยที่ทำ Hemodialysis

ตารางที่ 7 แสดง ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ทำ Hemodialysis

	ขนาดยาและระยะเวลา
สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไต  (Chronic hemodialysis)	0.5-1 mg/kg IV bolus ทางหลอดเลือดแดง เมื่อเริ่มฟอกไตภายใน 4 ชั่วโมง หากฟอกไตเกิน 4 ชั่วโมง จะลดขนาดยาลงเป็นครึ่งหนึ่งของขนาดเดิม และให้ทุก ๆ 2 ชั่วโมง
สำหรับผู้ป่วยที่ฟอกไตและมีความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก (Hemodialysis in patients with hemorrhagic risk)	0.5-0.75 mg/kg IV bolus ทางหลอดเลือดแดง เมื่อเริ่มฟอกไต

### กรณียาเกินขนาด

- น้อยกว่า 8 ชั่วโมง : ฉีดยา Protamine 1 mg/mg ของยา Enoxaparin ซ้ำ ๆ ทางหลอดเลือดดำ
- 8 ชั่วโมง -12 ชั่วโมง : ฉีดยา Protamine 0.5 mg/mg ของยา Enoxaparin ซ้ำ ๆ ทางหลอดเลือดดำ
- มากกว่า 12 ชั่วโมง : อาจไม่จำเป็นต้องให้ยา Protamine

### 2. ผลข้างเคียง (28)

- ต่อระบบเลือด : เพิ่มภาวะเลือดออกง่าย (Hemorrhage), เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) เพิ่มค่าเอนไซม์ของตับ (AST, ALT levels) และ มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)
- อาจเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา (Hypersensitivity) มีอาการดังนี้ หนาว, ไข้, ผื่นชนิด urticaria และ หอบหืด (asthma)
- อาจพบอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ได้แก่ ปวด, ระคายเคือง หรือ ผื่นแดงบริเวณที่ฉีดยา

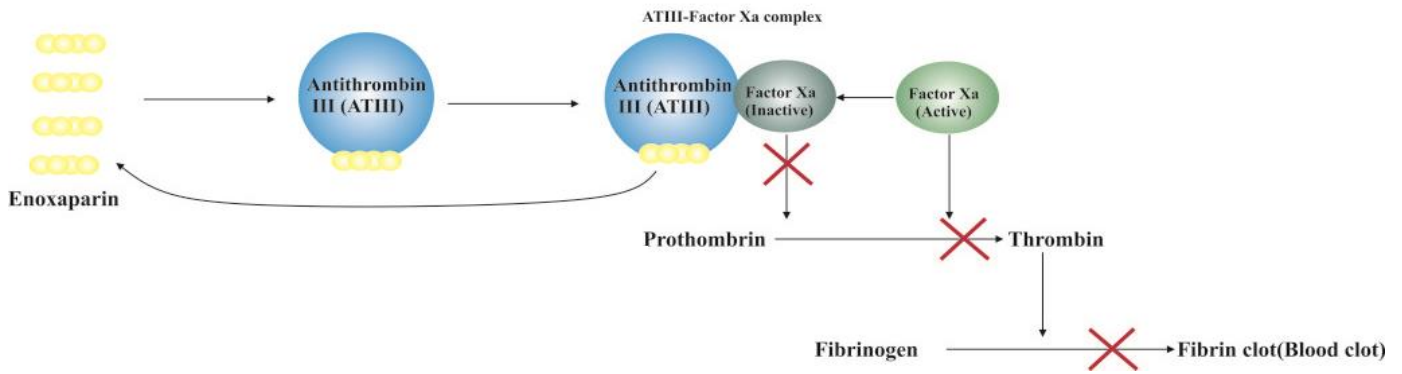
### ข้อห้ามใช้ (28)

- ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา Enoxaparin , heparin , แบบเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง (severe thrombocytopenia) และ เลือดออกง่าย

### ข้อควรระวัง (28)

- ผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่พร่องลง (Renal impairment) มีค่า CrCl < 30 mL/min
- โรคอ้วนชนิด Morbid Obesity (น้ำหนัก > 190kg)
- ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย (น้ำหนัก < 50 kg)
- เด็ก (Pediatrics)
- ผู้ป่วยโรคตับ (Liver disease)
- หญิงตั้งครรภ์ (Pregnancy)

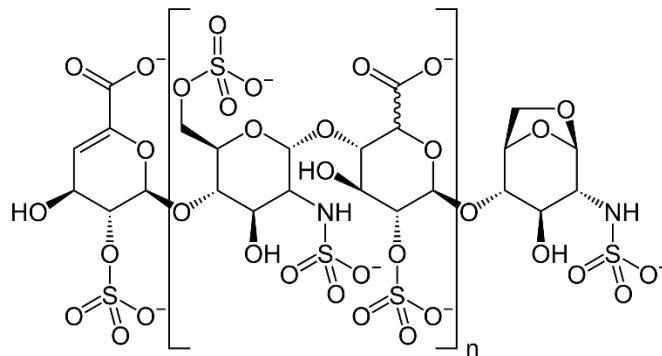
### 3. กลไกการออกฤทธิ์



รูปภาพที่ 4 แสดง กลไกการออกฤทธิ์ของยา Enoxaparin

Enoxaparin เป็นยากลุ่มยับยั้งการแข็งตัวของเลือด ในกลุ่มที่มีมวลโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin: LMWH) มีฤทธิ์ในการเพิ่มอัตราการยับยั้งการกระตุ้น clotting factor ซึ่งประกอบด้วย thrombin (factor IIa) และ factor Xa ผ่านการทำงานของ antithrombin III จึงสามารถยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้ (27)

### 4. โครงสร้างของยา



รูปภาพที่ 5 แสดง โครงสร้างของยา Enoxaparin

### 5. เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

ตัวยา Enoxaparin จะออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด โดยการยับยั้งที่ Factor Xa และ Factor IIa (thrombin) จึงไม่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ (27)

## 6. เกล็ดชงจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) (27)

### 6.1 การดูดซึม (Absorption)

ตารางที่ 8 แสดง เกล็ดชงจลนศาสตร์ด้านการดูดซึมของยา Enoxaparin

Route	Bioavailability	Onset	Peak effect	Duration
ฉีดใต้ผิวหนัง (SC)	100%	20-60 นาที	3-5 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง

6.2 กระบวนการเผาผลาญ (Metabolism) : Half-life = 4.5-7 ชั่วโมง

6.3 การกระจายยา (Distribution) :  $V_d = 4.3$  L, จับกับ albumin 80%, ไม่จับโปรตีนที่ ปกติจับกับ heparin, อาจผ่านรกและผ่านน้ำนมได้

6.4 การกำจัด (Excretion) : ทางปัสสาวะ (Urine)

## 7. การติดตามระดับยา (Drug Monitoring)

อาจวัดระดับยาของ Enoxaparin จากการตรวจระดับ Anti-Xa ได้ แต่ไม่ต้องตรวจวัดระดับ Anti-Xa เป็นประจำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Enoxaparin ซึ่งการตรวจจะพิจารณาสำหรับผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มเพื่อให้มั่นใจในระดับการรักษาและระดับยาไม่ก่อให้เกิดพิษ (29)

## 8. การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interactions) (30)

การใช้ยา Enoxaparin อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นได้ ดังนี้

8.1 หลีกเลี่ยงการใช้ Enoxaparin กับยาแก้ปวด เช่น Aleve (naproxen), Advil/Motrin (ibuprofen) หรือ Excedrin เนื่องจากเสี่ยงทำให้เลือดออกมากขึ้น อาจใช้ Tylenol (acetaminophen) แทนได้ แต่ต้องมีการติดตามให้แน่ชัดว่าได้รับยาไม่เกินขนาดที่แนะนำให้ใช้

8.2 หลีกเลี่ยงการใช้ยาสมุนไพร เนื่องจาก มีสมุนไพรหลายชนิดที่เกิดอันตรกิริยา และ ส่งผลให้มีภาวะเลือดออกมากขึ้น

9. ข้อดีของ Low molecular weight heparin (LMWH) เทียบกับ unfractionated heparin (UFH)<sup>10</sup>

LMWH มีคุณสมบัติแตกต่างกับ UFH ดังนี้

9.1 น้ำหนักโมเลกุลของ LMWH ประมาณครึ่งหนึ่งของ UFH

9.2 LMWH จับกับ plasma proteins และ vascular endothelium น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ UFH

(UFH จับกับ platelet-factor 4, histidine-rich glycoprotein, fibronectin, vitronectin, von Willebrand factor, fibrinogen และ acute phase reactants อีกหลายตัว) ทำให้ LMWH มี bioavailability ดีกว่า, half-life ยาวกว่า และสามารถคาดการณ์ถึงเภสัชจลนศาสตร์ได้ดีกว่า ทำให้ไม่จำเป็นต้องติดตามค่าผลห้องปฏิบัติการ

9.3 LMWH ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต (renal mechanism) ซึ่งแตกต่างจาก UFH ซึ่งจะถูกกำจัดโดย 2 กลไก คือ cellular mechanism และทางไต (renal mechanism)

9.4 UFH มีฤทธิ์ anti-Xa : anti-IIa ในอัตราส่วน 1:1 ส่วน LMWH อัตราส่วน 2:1-4:1 แล้วแต่ชนิด

9.5 LMWH มี half-life 2-4 ชั่วโมง เมื่อให้ทางเส้นเลือดดำ และ 3-6 ชั่วโมง เมื่อฉีดใต้ผิวหนังและขับออกทางไต เนื่องจาก half-life ที่ยาวทำให้สามารถให้ได้วันละครั้ง หรือ วันละ 2 ครั้ง

9.6 LMWH เกิดปัญหาเรื่องเกล็ดเลือดต่ำ (heparin induced thrombocytopenia: HIT) และ โรคกระดูกบาง (osteopenia) น้อยกว่า UFH

9.7 LMWH สามารถยับยั้งขบวนการ platelet adhesion ได้ในหลอดทดลอง

9.8 การกระตุ้นให้เกิด platelet aggregation นั้นขึ้นกับขนาดและน้ำหนักโมเลกุลของ heparin ยิ่งมีน้ำหนักโมเลกุลน้อย โอกาสกระตุ้นก็จะน้อยตามไปด้วย โดยทั่วไปถ้าน้อยกว่า 3,000 dalton มักจะไม่กระตุ้นให้เกิดขบวนการดังกล่าว

## งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Davide Imberti และ คณะ (2004) (31) ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา Enoxaparin ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism : VTE) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน (Acute leukemia) ตั้งแต่เดือนธันวาคม ปี ค.ศ.2000 ถึง เดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2002 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันจำนวน 35 คน (24 คนเป็น acute myeloid leukemia ส่วนอีก 11 คนเป็น acute lymphoid leukemia) และมีผู้ป่วยจำนวน 4 คนที่เกิดภาวะแทรกซ้อน VTE รวมด้วยคิดเป็น 11.4% ของผู้ป่วยทั้งหมดโดยเป็นเพศชาย 3 คนและเพศหญิงอีก 1 คน

ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 55.7 ปี (27-77) โดยการวินิจฉัยทางคลินิกของอาการ VTE ได้รับการยืนยันโดยถ่ายภาพแบบ objective imaging procedures รวมถึงการถ่ายภาพ Doppler และ การตรวจทางรังสีโดยใช้ ventilation-perfusion scan (V/Q scan) ซึ่งผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาด้วย Enoxaparin 100 IU/kg ทางการฉีดใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้งเป็นเวลาหนึ่งเดือนตามด้วย 150 IU/kg วันละครั้งเป็นเวลาอย่างน้อย 5 เดือน โดยเมื่อจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $20,000 \times 10^9/L$  จะลดขนาดยาลง 50% จากเดิม

ผลการศึกษาพบว่าในระหว่างการรักษาด้วยยาต้านลิ่มเลือดไม่เกิดภาวะ VTE ซ้ำหรือภาวะแทรกซ้อนเลือดออกหรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจาก heparin (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) แต่พบว่าเมื่อเริ่มต้นของการรักษาด้วย Enoxaparin จะมีจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ในระดับต่ำมาก มีค่าเฉลี่ย  $55,750 \times 10^9/L$  ( $12,000-121,000 \times 10^9/L$ ) แม้จะมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง แต่ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin นั้นประสบความสำเร็จ โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกใด ๆ และจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 4 รายที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันและมีภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำนั้นได้รับการรักษาด้วย Enoxaparin เป็นเวลานาน พบว่าจำเป็นต้องใช้เวลาประมาณ 1 เดือนที่จะถึงระดับยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน และต้องใช้เวลาประมาณ 5 เดือน ในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ จึงสรุปได้ว่ายา Enoxaparin มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน สามารถป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำและไม่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกแม้จะมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงเป็นเวลานาน

Martha L. และคณะ (2009) (32) ศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม Low molecular weight heparin (LMWH) ประกอบไปด้วย Enoxaparin, Daltaparin, Tinzaparin และ Nadroparine เปรียบเทียบกับ Vitamin K antagonists (VKAs) ในการรักษาระยะยาวของภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism : VTE) ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง โดยเก็บข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic literature) จาก MEDLINE (ปีค.ศ.1950 ถึงเดือนมกราคม ค.ศ. 2008), EMBASE (ปีค.ศ.1980 ถึง 2008), the Cochrane Register of Controlled Trials (ไตรมาสที่ 1 ปีค.ศ. 2008) และ Medline in-process using an OVID interface (12 กุมภาพันธ์ ปีค.ศ.2008) โดยวัดผลจากอัตราการเกิดซ้ำของอาการ VTE ในช่วงระยะเวลาของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด และรายงานเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk : RR) และ 95% confidence intervals (95% Cis)

ผลการศึกษาพบว่าเมื่อเปรียบเทียบยาในกลุ่ม LMWH กับ VKAs ในรักษาและการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง จะมีค่า RR ของการเกิด VTE ซ้ำ



เท่ากับ 0.53 (95% CI: 0.36-0.76;  $p = 0.007$ ) และพบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding) เท่ากับ 0.98 (95% CI: 0.49-1.93,  $p = 0.95$ ) ส่วนภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (Minor bleeding) และสาเหตุการเสียชีวิตนั้นไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม จึงสรุปได้ว่า การใช้ LMWH ในระยะยาวหลังการรักษาในสัปดาห์แรกนั้นมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาและป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรค VTE เหนือกว่า VKAs สำหรับการป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็ง

Elie A Akl และ คณะ (2008) (33) ศึกษาศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม Low molecular weight heparin (LMWH) ที่เหนือกว่า vitamin K antagonists (VKAs) ในการรักษาระยะยาวของภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism : VTE) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดย LMWH ที่ศึกษามาจากการทบทวนวรรณกรรม ได้แก่ Enoxaparin จากงานวิจัย Meyer 2002 (CANTHANOX trial) Cesarone 2003 และ Dietcher 2006 (ONCENOX trial), Daltaparin จากงานวิจัย Lee 2003 (CLOT trial), Tinzaparin จากงานวิจัย Hull 2006 (LITE study) และ Nadroparine จากงานวิจัย López-Beret 2001 และประเมินคุณภาพงานวิจัยโดย Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology ซึ่งรายงานเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk : RR), Hazard ratio (HR) และ 95% confidence intervals (95% Cis)

ผลการศึกษาพบว่าเปรียบเทียบผลของยาในกลุ่ม LMWH กับ VKAs เกี่ยวกับการรอดชีวิต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio (HR) = 0.96; 95% CI = 0.81-1.14) แต่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการรักษาหลอดเลือดดำอุดตัน (HR = 0.47; 95% CI = 0.32-0.71) และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง LMWH และ VKAs ของการเกิดภาวะเลือดออก (RR = 0.91; 95% CI = 0.64-1.31) หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (RR = 1.02; 95% CI = 0.60-1.74) การศึกษาจึงสรุปได้ว่าการรักษาหลอดเลือดดำอุดตันในระยะยาวในผู้ป่วยโรคมะเร็ง เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษา พบว่า LMWH ช่วยลดการอุดตันของหลอดเลือดดำได้ดีกว่ายาในกลุ่ม VKAs

Katherine Fuller และ คณะ (2018) (34) ศึกษาความแตกต่างของผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE ที่ได้รับ Enoxaparin วันละครึ่งกับผู้ที่ได้รับ Enoxaparin วันละสองครั้ง ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบ observational cohort โดยเลือกผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งและเกิด DVT แบบเฉียบพลันหรือเกิด PE และได้รับยา Enoxaparin ขนาด 1.5 mg/kg/day หรือ 1 mg/kg วันละสองครั้งระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2011 จนถึง 30 มิถุนายน 2016 จากผู้ป่วย 456 คน มีเพียง 123 คนที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก และจาก 123 คนนี้ มีผู้ป่วย 85 ราย (69.1%) ได้รับการรักษาด้วย Enoxaparin วันละครึ่งและ 38 ราย (30.9%) ได้รับการรักษาด้วย

Enoxaparin วันละสองครั้ง มีอายุเฉลี่ย  $61.45 \pm 13.87$  ปีในกลุ่มที่ได้รับยา Enoxaparin วันละครั้งและ  $58.26 \pm 12.66$  ปีในกลุ่มที่ได้รับยา Enoxaparin วันละสองครั้ง มีผู้หญิง 63.5% ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งและมี 47.4% ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้ง

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 123 คน มีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกเนื่องจากการรักษา (clinically relevant bleeding; CRB) ไม่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Enoxaparin วันละสองครั้งเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Enoxaparin วันละครั้ง (5.3% เทียบกับ 2.4%;  $P = 0.587$ ) ที่ 30 วัน 90 วัน และ 180 วัน ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 30 วันนับจากการเริ่มต้นยา Enoxaparin แต่ภายใน 90 วันและ 180 วันพบผู้ป่วยเสียชีวิต แต่ไม่มากอย่างมีนัยสำคัญ ไม่มีผู้เสียชีวิตที่เกิดจาก VTE หรือเลือดออก ผู้ป่วย 6 รายเสียชีวิตจากมะเร็งและผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย การศึกษานี้พบว่าร้อยละของการมีเลือดออกที่เกี่ยวข้องทางคลินิก (CRB) ที่ 30 วันของการใช้ยา Enoxaparin วันละสองครั้งมีมากกว่าใช้วันละครั้ง แต่ที่ 90 และ 180 วันการใช้ยาวันละครั้งมีมากกว่า และยังพบอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำและการเสียชีวิตที่มากกว่า แต่การศึกษานี้ขาดการวิเคราะห์ทางสถิติ จึงแนะนำให้ใช้ยา Enoxaparin วันละสองครั้งไปก่อนที่จะพบหลักฐานที่ตีพิมพ์ขึ้น

Kimo C. Stine และ คณะ (2007) (35) ทำการศึกษาเพื่อทบทวนการใช้ยา Enoxaparin ในเด็กที่เป็นมะเร็งที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันในขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัด เนื่องจากเขามีความสนใจในประสิทธิภาพของยา Enoxaparin ในผู้ป่วยเหล่านี้ว่าจะสามารถรักษาด้วยยาเคมีบำบัดต่อได้หรือไม่โดยไม่ต้องปรับหรือหยุดยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออก เขาได้รับการอนุมัติเพื่อเข้าดูข้อมูลของคนไข้ ตั้งแต่ปี 1999 ถึง 1 เมษายน 2004

จากการเก็บข้อมูลพบว่ามีผู้ป่วยอายุอยู่ในช่วง 4-17 ปี ได้รับวินิจฉัยว่าเป็น B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) ( $n=3$ ) T-ALL, Hodgkin's disease, anaplastic large cell lymphoma, and rhabdomyosarcoma ( $n$ =อย่างละ 1 คน) ผู้ป่วย 6 รายเกิดภาวะ deep vein thrombosis (DVT) และ 1 ใน 6 คนเหล่านี้เกิด pulmonary embolus ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่ายังคงสามารถให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปพร้อมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ได้ การให้ยา Enoxaparin นั้นถือว่าปลอดภัยสำหรับเด็กที่ได้รับเคมีบำบัดและต้องการลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของลิ่มเลือดที่มีอยู่เดิม

YAIR HERISHANU และ คณะ (36) ทำการรายงานผู้ป่วย 10 รายระหว่างปี 2000 ถึง 2002 ที่เป็น hematological neoplasias และได้รับการรักษาด้วย low molecular weight heparin (LMWH) ในช่วงภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรงที่เกิดจากการทำเคมีบำบัดอย่างหนัก โดยผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะต้องเป็นผู้ที่เกิดลิ่มเลือดจากการใช้ catheter (catheter related central venous thrombosis (CRCVT))

catheter related central venous thrombosis; CRCVT) หรือ thromboprophylaxis สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

จากการรายงานพบว่าในระหว่างการรักษาโดยลดขนาดของยา Enoxaparin ตามความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก ไม่มีภาวะเลือดออกเกิดขึ้นในผู้ป่วยคนใดเลย แต่โดยสรุปแล้วการตัดสินใจเริ่มการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรงเป็นการตัดสินใจที่ยาก จากประสบการณ์ของเขาพบว่า การลดขนาดยา LMWH สามารถใช้งานได้อย่างปลอดภัยในช่วงเวลาชั่วคราวของภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง เขาแนะนำว่าการรักษาด้วย Enoxaparin สำหรับ CRCVT และ thromboprophylaxis สามารถนำไปใช้กับเหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันอื่น ๆ ได้ แต่เนื่องจากมีข้อมูลที่จำกัด การศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา LMWHs ในระหว่างภาวะเกล็ดเลือดต่ำจึงควรได้รับการประเมินต่อไปในการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่

Alannah Smrke และ คณะ (2018) (37) ได้ทำการ review หลักฐานและข้อควรพิจารณาสำหรับการใช้ยา DOACs ในการรักษาภาวะ VTE ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง พบว่าการทดลองแบบสุ่มเพื่อเปรียบเทียบ LMWH กับ oral anticoagulant เพื่อใช้ในการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE พบว่า Dalteparin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม LMWH มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงในการเกิดการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE เหนือกว่า Warfarin โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องของการเกิดภาวะเลือดออก และมีการทดลองที่เทียบการเกิดภาวะเลือดออกระหว่าง Enoxaparin กับ Warfarin พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ VTE และใช้ Warfarin มีการเกิดภาวะเลือดออกหรือการกลับมาเป็น VTE ซ้ำมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ Enoxaparin

แต่ผลสรุปการ review คือการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่เกิด VTE มาตรฐานคือการใช้ยา LMWH นั้นมีค่าใช้จ่ายสูงและไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วย อาจส่งผลให้มีผู้ป่วยมี compliance ที่ต่ำตามมา มีหลักฐานเกิดขึ้นใหม่ว่าการรักษาด้วย DOACs อาจเทียบเท่ากับการรักษาด้วย Warfarin ในโรคนี้นี้ แม้ว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่เกิด VTE เฉียบพลันจะยังคงเป็น LMWH แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกอย่างเหมาะสมอาจมีการเปลี่ยนไปใช้ DOACs ได้ ผลลัพธ์ของการทดลองอย่างต่อเนื่องจะทำให้แพทย์ทราบเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ DOACs ได้ดียิ่งขึ้น

Amber H Diaz , George M Rodgers และ Jeffrey A Gilreath (38) ได้ทำการศึกษาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่มีอยู่ในปัจจุบันโดยใช้รูปแบบการใช้ยา Enoxaparin เพื่อแบ่งผู้ป่วยโรคมะเร็งตามความเสี่ยง ซึ่งอาจจะเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาหนึ่งครั้งแล้วดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น การวิเคราะห์

แสดงให้เห็นว่ายา Enoxaparin ที่ 1.5 mg/kg ฉีดใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้งอาจเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสำหรับการรักษา VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ซ้ำ และเลือดออก ในกรณีที่ไม่มีการศึกษาเพิ่มเติมการใช้ยา Enoxaparin สำหรับผู้ป่วยมะเร็งควรพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

Merli et al. ได้ทำการศึกษาในปี 2001 โดยเปรียบเทียบการใช้ยา Enoxaparin วันละครั้งเทียบกับการใช้ยาวันละสองครั้งในผู้ป่วย 900 รายที่มี VTE. การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้ป่วยโรคมะเร็งกลุ่มหนึ่ง แสดงให้เห็นว่าอัตราการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ Enoxaparin 1.5 mg/kg ฉีดแบบ SC วันละ 1 ครั้ง (ผู้ป่วย 6 จาก 49 ราย 12.2%) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ให้ Enoxaparin 1 mg/kg ฉีดแบบ SC วันละ 2 ครั้ง (ผู้ป่วย 3 จาก 47 ราย 6.4%) ที่น่าสนใจคือการวิเคราะห์กลุ่มย่อยยังพบว่าไม่มีผู้ป่วย (0%) ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งเสียชีวิตในระหว่างการศึกษา ในขณะที่รายงานการเสียชีวิต 4 จาก 47 คน (8.5%) ในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ครั้งต่อวัน สาเหตุของการเสียชีวิตสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่จำเพาะไม่ได้รายงานเอาไว้ จึงสรุปว่ายา Enoxaparin ฉีดแบบ SC วันละ 1.5 mg/kg วันละ 1 mg หรือ 1 mg/kg วันละ 2 ครั้ง ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน การศึกษาครั้งนี้ได้รับการดำเนินไปอย่างเหมาะสมเพื่อประเมินประสิทธิภาพและผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา แต่การวิเคราะห์กลุ่มย่อยผู้ป่วยยังมีขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป

CANTHANOX trial ศึกษาการรักษา VTE ด้วย Enoxaparin ในผู้ป่วยมะเร็งในปีพ.ศ. 2545 เป็นการทดลองแบบสุ่มและ open-label โดยมีวัตถุประสงค์เปรียบเทียบยา Enoxaparin แบบ fixed-dose วันละ 1 ครั้ง กับ การรับประทานยา Warfarin ว่ายาใดเหนือกว่ากัน โดยทำการสุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง 146 คน ให้ได้รับยา Enoxaparin ฉีดแบบ SC 1.5 mg. / kg. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือนหรือได้รับ Enoxaparin ฉีดแบบ SC 1.5 mg/ kg วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 4 วัน ในขณะที่ได้รับ Warfarin เป็นเวลา 3 เดือน ในกลุ่ม Enoxaparin 8 คน (11.3%) เกิด PE, 19 คน (26.8%) เกิด DVT และ 44 คน (62%) เกิดทั้ง DVT / PE และกลุ่ม Warfarin 11 คน (14.7%) เกิด PE, 25 คน (33.3%) เกิด DVT และ 39 คน (52%) เกิดทั้ง DVT / PE

ดู Primary outcome จากการเกิด VTE ซ้ำและการเกิดเลือดออก (major bleeding) ในช่วงการรักษา 3 เดือน Primary outcome ที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม Enoxaparin (7 คน จาก 67 คน , 10.5%) และกลุ่ม Warfarin (15 คน จาก 71 คน, 21.1%,  $p = 0.09$ ) อย่างไรก็ตามเวลาที่ทำให้เกิด primary outcome ที่รายงานโดยใช้ Kaplan–Meier curve ทำให้เห็นว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม Enoxaparin ( $p = 0.04$ )

ดู Secondary outcome จากการเสียชีวิต, การพัฒนาของโรคมะเร็งใน 6 เดือน, major and minor bleeding, heparin-induced thrombocytopenia (HIT) และ การเกิด VTE ซ้ำในช่วงการศึกษา 6 เดือน Secondary outcome ในการเกิด major hemorrhage และการเสียชีวิตโดยรวมพบว่าทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการเลือดออก กลุ่ม Warfarin (6 คน จาก 75 คน, 8%) จะมีค่าสูงกว่าเมื่อเทียบกับ กลุ่ม Enoxaparin (0 คน, 0%,  $p = 0.03$ ) และไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง (ไม่มีรายงาน p-value)

สรุปผลได้ว่าการได้รับ Enoxaparin 1.5 mg/kg แบบฉีด SC วันละ 1 ครั้งอาจเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับ VTE ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง ทำให้เสียชีวิตน้อยลงจากการเลือดออกเมื่อเทียบกับยา Warfarin อย่างไรก็ตามพวกเขาไม่สามารถระบุได้ว่า Enoxaparin เหนือกว่า Warfarin เนื่องจากมีข้อจำกัดจากการศึกษาคือเป็นการทดลองแบบ open-label, มีขนาดตัวอย่างเล็กและจบเร็วเนื่องจากหาคนเพิ่มไม่ได้, ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Warfarin มีค่า INR ที่อยู่ในช่วงการรักษาเพียง 41% ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยในกลุ่ม Warfarin

จากแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (VTE) ตาม CHEST Guideline แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะ Deep vein thrombosis (DVT) หรือ pulmonary embolism (PE) ร่วมกับเป็นโรคมะเร็ง ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน (39) (ระดับที่แนะนำคือ 1B)

จากงานวิจัยที่ทำการศึกษาเพื่อประเมินระยะเวลาในการรักษา VTE และศึกษาว่าอาการทางคลินิกมีผลต่อความเสี่ยงของการกลับมาเป็น VTE ซ้ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด และเพื่อประเมินว่าระยะเวลาที่สั้นที่สุดของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเท่าใดที่สามารถลดความเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำได้มากที่สุด จากผลการศึกษาพบว่าความเสี่ยงของการกลับมาเป็น VTE ซ้ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นเวลา 4 ถึง 6 สัปดาห์ สูงกว่าในผู้ที่ได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 เดือนหรือมากกว่า (hazard ratio, 1.52; 95% CI, 1.14-2.02) และให้ผลที่คล้ายกันเมื่อเทียบระหว่างรักษาเป็นระยะเวลา 3 เดือนกับ 6 เดือน (hazard ratio, 1.19, 0.86 to 1.65) (40)

จากงานวิจัยที่ศึกษาระยะเวลาในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการรักษา DVT และ PE โดยจะเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีภาวะ DVT และ PE ที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ เทียบกับ 3 เดือน พบว่าระยะ 3 เดือนจะมีจำนวนคนที่กลับมาเป็น DVT และ PE ซ้ำน้อยกว่าการใช้เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ (14 [4.0%] vs 28 [7.8%],  $p=0.04$ ) ดังนั้นทางงานวิจัยจึงแนะนำให้ผู้ที่ไม่ได้มีสาเหตุอื่น หรือ มี

ความเสี่ยงในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างน้อยเป็นระยะเวลา 3 เดือน (41)

จากงานวิจัยที่ศึกษาระยะเวลาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในคนที่เป็น deep vein thrombosis (DVT) หรือ pulmonary embolism (PE) หรือเป็นทั้ง 2 อย่าง ผลลัพธ์ที่ออกมาพบว่าการเกิด VTE และ PE ซ้ำเมื่อผู้ป่วยได้รับยาไป 3 เดือน และ 6 เดือนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $P=0.80$ , 95% confidence interval for difference  $-3.1\%$  to  $4.7\%$ ) (42)

จากเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นนี้ ทางคณะผู้วิจัยจึงสนใจและเลือกเก็บข้อมูลสำหรับนำมาวิเคราะห์ เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ซึ่งมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 27 คน และคัดผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่า 3 เดือนออก

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบ Descriptive research แบบ Cross sectional study โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic patient records) ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลชลบุรี ที่เป็นมะเร็งและเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 – 31 ตุลาคม พ.ศ. 2562

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือดและได้รับยา Enoxaparin ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 – 31 ตุลาคม พ.ศ.2562 มีจำนวน 63 ราย

ในงานวิจัยนี้เก็บจำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับจำนวนประชากรทั้งหมด 63 ราย

#### ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากรของโรงพยาบาลชลบุรีระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 – 31 ตุลาคม พ.ศ.2562 หลังจากผ่านคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลชลบุรี มีการติดตามการได้รับยา Enoxaparin การวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย ผลทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ระหว่างวันที่ 10 สิงหาคม พ.ศ.2562 – 31 ตุลาคม พ.ศ.2562

#### วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง

##### เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยจะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยหากมีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์ดังนี้

1. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งและเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือดและใช้ยา Enoxaparin
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

## เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการ (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยหากมีลักษณะดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลไม่เพียงพอที่จะใช้ในการศึกษา

## เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic patient records) เวชระเบียนจากโรงพยาบาลชลบุรี อ.เมือง จ. ชลบุรี
2. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form, CRF)

## ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมก่อนทำงานวิจัย

1. สำรวจความเป็นไปได้ที่จะเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ้มเลือดและได้รับการรักษาด้วย Enoxaparin โดยดึงข้อมูลผ่านทางระบบคอมพิวเตอร์จากฝ่ายคอมพิวเตอร์ของทางโรงพยาบาลชลบุรี

1.1 เข้าพบเภสัชกรชำนาญการโรงพยาบาลชลบุรี เพื่อปรึกษาเกี่ยวกับรายละเอียดและรูปแบบของงานวิจัย

1.2 คณะผู้วิจัยสร้างแบบเก็บข้อมูล โดยแบบเก็บข้อมูลได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการที่โรงพยาบาลชลบุรีเรียบร้อยแล้ว และนำข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการให้กับเภสัชกร โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการเก็บข้อมูลจะประกอบด้วยข้อมูล ดังนี้

1.2.1 อายุ (AGE)

1.2.2 น้ำหนัก (Weight)

1.2.3 ส่วนสูง (Height)

1.2.4 เพศ (Gender)

1.2.5 โรคร่วม (Comorbidity)

1.2.6 ขนาดของยา Enoxaparin ที่ได้รับ



1.2.7 ระยะเวลาในการใช้ยา Enoxaparin (DUR)

1.2.8 การใช้ยาหลายชนิด (Polypharmacy)

1.2.9 ผลทางห้องปฏิบัติการ

- 1) Hemoglobin (Hgb) คือ ความเข้มข้นของระดับฮีโมโกลบินในเลือด บันทึกข้อมูลเป็นหน่วย g/dL
- 2) Platelet count (PLT) คือ จำนวนเกล็ดเลือด บันทึกข้อมูลเป็นหน่วย  $10^3/\mu\text{L}$
- 3) Glomerular filtration rate (eGFR) คือ อัตราการกรองของไต ใช้วัดการทำงานของไต บันทึกข้อมูลเป็นหน่วย  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

1.2.10 บันทึกทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับปัญหาในการใช้ยา

1.2.11 การวินิจฉัยจากแพทย์ เกี่ยวกับการกลับมาเป็น VTE ซ้ำ

1.2.12 ชนิดของมะเร็ง (Type of cancer)

1.2.13 ชนิดของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (Type of VTE)

2. ทบทวนวรรณกรรมและศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ความรู้เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด

2.2 ความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็ง

2.3 ความรู้เกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออก

2.4 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งที่มีหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด

2.5 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยาอินอกซาพาริน (Enoxaparin)

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

3. วางแผนการวิจัย ออกแบบเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลย้อนหลังและเขียนโครงร่างงานวิจัย

4. เสนอโครงร่างงานวิจัย

5. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## 6. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลชลบุรี และดำเนินการเก็บข้อมูล

1. เก็บรวบรวมข้อมูลจากข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ ซึ่งประกอบไปด้วย ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2562 โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้จากเภสัชชำนาญการได้มีการปกปิดชื่อ-สกุลผู้ป่วย , Hospital number (HN) โดยแปลงเป็น Code HN และแพทย์ผู้สั่งใช้ยา
2. นำข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ข้างต้นร่วมกับทำเก็บข้อมูลเพิ่มเติม โดยผ่านฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ลงในแบบเก็บข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้ สร้างขึ้นมา โดยได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการ

## 7. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้หลักการทางสถิติ

## 8. สรุปผลการศึกษา

## 9. นำเสนอผลงานวิจัย

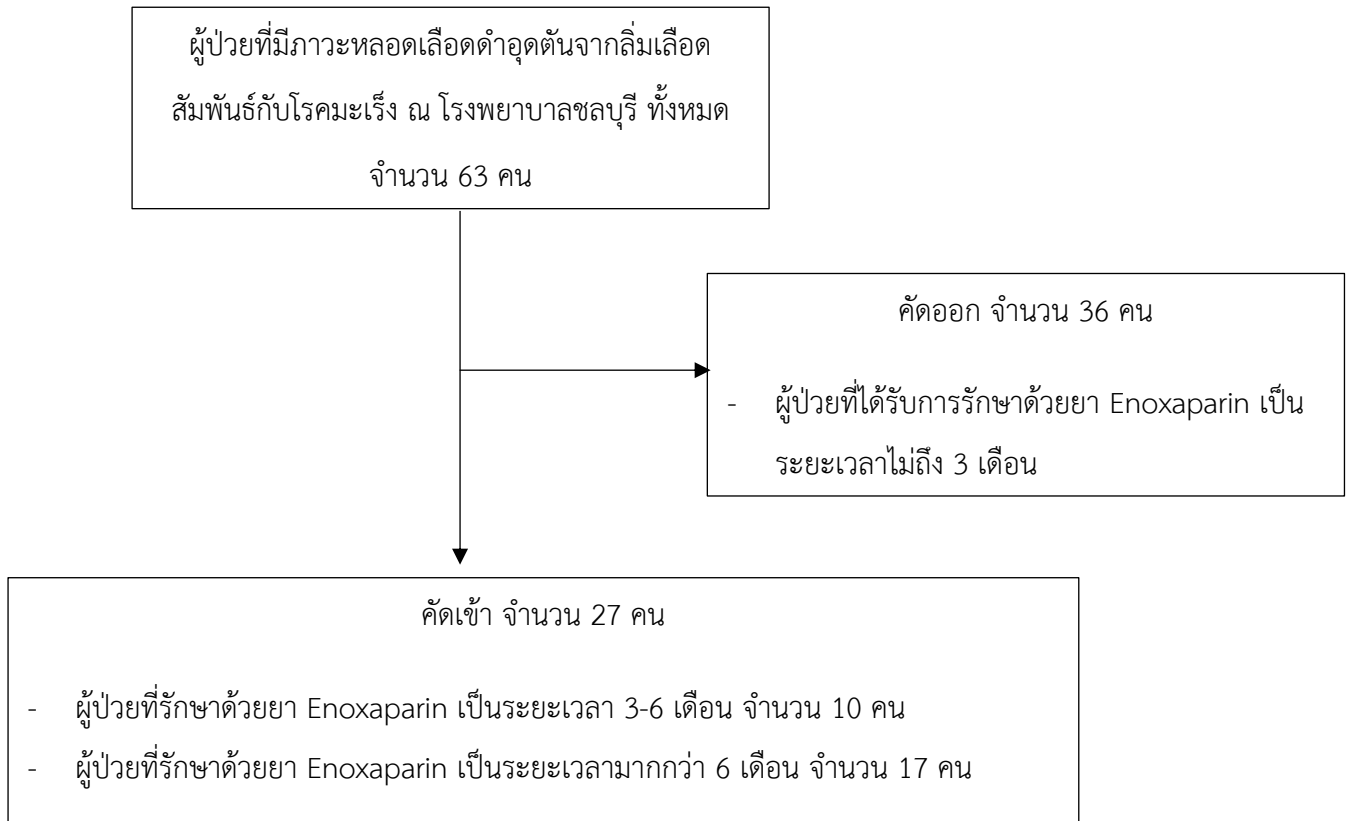
## สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้หลักการทางสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) เพื่อแสดงข้อมูลดังนี้

1. ร้อยละ (ข้อมูลที่เป็น Nominal scale และ Ordinal scale)
2. ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean และ SD) (ข้อมูลที่เป็น Ratio scale)

## บทที่ 4

### ผลการดำเนินงาน



รูปภาพที่ 6 แสดง ตัวอย่างการคัดเข้าของประชากร

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่า 3 เดือน พบว่ามีสาเหตุมาจาก การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ADR; minor bleed), ข้อมูลไม่เพียงพอเนื่องจากผู้ป่วยถูกส่งต่อไปสถานพยาบาลอื่น, แพทย์ตั้งใจเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (OAC), เพิ่งเริ่มการรักษา, เกิดผลข้างเคียงจากยา, เสียชีวิตในระหว่างการศึกษา, lost to follow up, มีอาการทางคลินิกดีขึ้น หรือ ปฏิเสธการรักษา

ตารางที่ 9 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเหตุผลในการหยุดยา Enoxaparin ในผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่ถึง 3 เดือน

ระยะเวลาในการใช้ยา	เหตุผลในการหยุดยา	จำนวน (คน)
<3 เดือน	ADR (minor bleed)	1
	ผู้ป่วยถูกส่งต่อไปสถานพยาบาลอื่น	7
	แพทย์ตั้งใจเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (OAC)	3
	เพิ่งเริ่มการรักษา	1
	เกิดผลข้างเคียงจากยา	1
	เสียชีวิตในระหว่างการศึกษา	2
	lost to follow up	19
	อาการทางคลินิกดีขึ้น	1
	ปฏิเสธการรักษา	1
จำนวนทั้งหมด		36

### 1. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

จากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน จำนวนทั้งหมด 27 คน แสดงในตารางที่ 4.2

ตารางที่ 10 แสดง ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin

Characteristic	3-6 เดือน (n=10,%)	>6 เดือน (n=17,%)
อายุ (ปี)		
18-45	2 (20%)	4 (23.53%)
45-60	4 (40%)	4(23.53%)
>60	4 (40%)	9 (52.94%)
เพศ		
เพศชาย	4 (40%)	8 (47.06%)
เพศหญิง	6 (60%)	9 (52.94%)
สิทธิการรักษา		

Characteristic	3-6 เดือน (n=10,%)	>6 เดือน (n=17,%)
ประกันสุขภาพ	8 (80%)	14 (82.35%)
ประกันสังคม	1 (10%)	3 (17.65%)
เบิกจ่ายตรง	1 (10%)	-
ชนิดของมะเร็ง		
Malignant neoplasm of liver	1 (10%)	2 (11.76%)
Malignant neoplasm of ovary	-	3 (17.68%)
Non-hodgkin's lymphoma	2 (20%)	1 (5.88%)
Malignant neoplasm of cervix uteri	2 (20%)	3 (17.64%)
Chronic lymphocytic leukemia	-	2 (11.76%)
CA papillary	-	1 (5.88%)
Malignant neoplasm of rectum	1 (10%)	2 (11.76%)
Malignant neoplasm of caecum	1 (10%)	-
Malignant neoplasm of Vagina	1 (10%)	-
Malignant neoplasm of bronchus or lung	4 (40%)	5 (29.41%)
Secondary and unspecified Malignant neoplasm of intra-abdominal lymph nodes	1 (10%)	-
Malignant neoplasm of lymph node of head face and neck	-	1 (5.88%)
Malignant neoplasm of bone & bone marrow	-	1 (5.88%)
Secondary malignant neoplasm of brain & cerebral meninges	-	1 (5.88%)
Malignant neoplasm of stomach	-	1 (5.88%)
CA lymphoma	1 (10%)	-
Intra hepatic bile duct	1 (10%)	-
Malignant neoplasm of ureter	1 (10%)	-
ชนิดของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน		
PE	3 (30%)	5 (29.41%)
DVT	7 (70%)	7 (41.18%)
Upper DVT	-	1 (5.88%)
Lower DVT	5 (50%)	4 (23.53%)

Characteristic	3-6 เดือน (n=10,%)	>6 เดือน (n=17,%)
proximal DVT	5 (50%)	4 (23.53%)
distal DVT	-	-
Non-specific DVT	2 (20%)	2 (11.75%)
Both PE+DVT	-	5 (29.41%)
Upper DVT	-	1 (5.88%)
Lower DVT	-	3 (17.65%)
proximal DVT	-	3 (17.65%)
distal DVT	-	-
Non-specific DVT	-	1 (5.88%)

ตารางที่ 11 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเป้าหมายของแพทย์ในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด

เป้าหมายในการรักษา	N (คน) (n = 27,%)
3 เดือน	1 (3.7%)
6 เดือน	-
ตลอดชีวิต	7 (25.93%)
ไม่มีระบุระยะเวลาที่ชัดเจน	19 (70.37%)

## 2. ข้อมูลการใช้ยา Enoxaparin ในระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน (ซึ่งเป็นระยะเวลาในช่วงที่ทำการศึกษา)

ตารางที่ 12 แสดง จำนวนผู้ป่วยและขนาดยา Enoxaparin

	3-6 เดือน (n=10,%)	>6 เดือน (n=17,%)
ขนาดยา Enoxaparin		
1 mg/kg SC q 12 h	6(60%)	1 (5.88%)
1 mg/kg SC q 24 h (กรณี CrCl <30 ml/min)	-	-
1.5 mg/kg SC q 24 h	-	-
40 mg SC OD	-	-
30 mg SC BID	-	-
ไม่ใช่ขนาดยาตามที่แนะนำ	3(30%)	12 (70.59%)
แพทย์ตั้งใจให้ยาขนาด 1 mg/kg SC q 12 h แต่ติดตาม น้ำหนักตัวแล้ว ไม่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำ	1(10%)	4 (23.53%)

ตารางที่ 13 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเหตุผลของการหยุดใช้ยา Enoxaparin

ระยะเวลาที่ใช้ยา	เหตุผลที่หยุดยา Enoxaparin	N (คน), %
3-6 เดือน	ADR (minor bleed)	1 (10%)
(n=10)	ไม่ระบุเหตุผล	1 (10%)
	ข้อมูลสิ้นสุด	4 (40%)
	อาการทางคลินิกดีขึ้นหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องดีขึ้น	2 (20%)

ระยะเวลาที่ใช้ยา	เหตุผลที่หยุดยา Enoxaparin	N (คน), %
	สิ้นสุดการศึกษาแต่ยังได้รับการรักษาอยู่	1 (10%)
	เสียชีวิตในระหว่างการศึกษา	1 (10%)
>6 เดือน (n=17)	ข้อมูลสิ้นสุดในเวลาที่ทำการศึกษา	4 (23.53%)
	แพทย์สั่งหยุดยาเนื่องจากคนไข้มีความเสี่ยงต่อการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	1 (5.88%)
	สิ้นสุดการศึกษาแต่ยังได้รับการรักษาอยู่	6 (35.29%)
	แพทย์ตั้งใจเปลี่ยนเป็น Oral anticoagulant	3 (17.65%)
	หยุดยาตามความต้องการของผู้ป่วย	2 (11.76%)
	เสียชีวิตในระหว่างการศึกษา	1 (5.88%)

ตารางที่ 14 แสดง รูปแบบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วย

ระยะเวลาที่ใช้ยา	รูปแบบการใช้ anticoagulant	N (คน), %
3-6 เดือน (n=10)	Enoxaparin	7 (70%)
	OAC -> Enoxaparin	2 (20%)
	Enoxaparin -> OAC	1 (10%)
>6 เดือน (n=17)	Enoxaparin	8 (47.06%)
	Enoxaparin -> OAC	2 (11.76%)



ระยะเวลาที่ใช้ยา	รูปแบบการใช้ anticoagulant	N (คน), %
	OAC -> Enoxaparin	3 (17.65%)
	OAC -> Enoxaparin -> OAC -> Enoxaparin	1 (5.88%)
	OAC-> Enoxaparin -> OAC	1 (5.88%)
	Enoxaparin -> OAC -> Enoxaparin	2 (11.76%)

ตารางที่ 15 แสดง จำนวนผู้ป่วยและเหตุผลของการเปลี่ยนรูปแบบยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ระยะเวลาที่ใช้ยา	รูปแบบการใช้ยา	เหตุผลที่เปลี่ยน	N (คน), %
3-6 เดือน	Enoxaparin		7 (70%)
(n=10)	OAC -> Enoxaparin	เกิด GI bleed	1 (10%)
		ไม่ระบุเหตุผล	1 (10%)
	Enoxaparin -> OAC	แพทย์ตั้งใจเปลี่ยนโดยไม่ทราบสาเหตุ	1 (10%)
>6 เดือน	Enoxaparin		8 (47.06%)
(n=17)	OAC -> Enoxaparin	ไม่ระบุเหตุผล	1 (5.88%)
		วางแผนจะทำหัตถการร่วมกับไม่ตอบสนองต่อ ยา warfarin	1 (5.88%)

ระยะเวลาที่ใช้ยา	รูปแบบการใช้ยา	เหตุผลที่เปลี่ยน	N (คน), %
		วางแผนจะทำหัตถการร่วมกับ OAC เกิดอันตราย	
		กิริยากับยาเคมีบำบัดและมี prolong INR	1 (5.88%)
		ถ่ายเป็นเลือด (Major bleed)	1 (5.88%)
		เกิด UGIB(Major bleed) ร่วมกับมีค่า PTT	
		และ INR prolong	1 (5.88%)
		warfarin overdose	1 (5.88%)
	Enoxaparin -> OAC	วางแผนจะทำ RT ร่วมกับแพทย์ตั้งใจเปลี่ยน	
		โดยไม่ทราบสาเหตุ	1 (5.88%)
		แพทย์ตั้งใจเปลี่ยนโดยไม่ทราบสาเหตุ	1 (5.88%)
		ฉีดแล้วเกิด hematoma เป็นก้อนร่วมกับความ	
		ต้องการของคนไข้เอง	1 (5.88%)

OAC, Oral anticoagulant

### 3. ปัญหาจากการใช้ยา Enoxaparin (Drug related problem; DRP)

ตารางที่ 16 แสดง ปัญหาจากการใช้ยา Enoxaparin

Drug related problem; DRP	N (คน), %
Dosage too low	15 (55.56%)
Dosage too high	10 (37.04%)
ไม่มีระบุ DRP	6 (22.22%)
จำนวนเหตุการณ์ที่เกิด DRP ทั้งหมด(เหตุการณ์)	25

#### 4. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา Enoxaparin

ในด้านของประสิทธิภาพ พบว่าระหว่างการรักษาด้วยยา Enoxaparin ไม่มีการรายงานการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE และมีรายงานความคิดเห็นจากแพทย์ แนะนำให้ใช้ยา Enoxaparin เพื่อลดการเกิดการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE มากกว่าการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ร่วมกับพบผู้ป่วยที่ใช้ยา Enoxaparin มีอาการทางคลินิกหรือค่าทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่ามีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น

ในด้านของความปลอดภัย พบว่ามีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน เกิดการถ่ายเป็นเลือด หรือ มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น แพทย์จึงพิจารณาเปลี่ยนมาใช้ยา Enoxaparin และพบว่าระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยา Enoxaparin ไม่พบผลข้างเคียงดังกล่าว และมีรายงานว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ระดับ INR ไม่อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการเกิดอันตรกิริยากับยาเคมีบำบัด หรือ อาหารบางชนิดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ ทำให้การควบคุมระดับ INR เป็นไปได้ยาก ซึ่งเมื่อแพทย์พิจารณาเปลี่ยนมาใช้ยา Enoxaparin พบว่าไม่มีรายงานการปัญหาเหล่านั้น

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบรายงานการเกิดปัสสาวะเป็นเลือด (Hematuria) ซึ่งถือเป็น minor bleeding ในผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 74 ปี น้ำหนัก 58 กิโลกรัม ได้รับยา Enoxaparin ครั้งแรกขนาด 60 cc SC q 12h คิดเป็น 1.03 mg/kg q 12h ซึ่งขณะนั้นผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไต eGFR เท่ากับ 47 mL/min ต่อมาผู้ป่วยมีค่า eGFR ลดลงน้อยกว่า 30 mL/min แต่แพทย์ก็ไม่ได้เปลี่ยนขนาดยาเป็น 1 mg/kg q 24h ดังนั้นจึงถือว่ามีปัญหาจากการใช้ยา คือ ผู้ป่วยได้รับขนาดยาสูงเกินไป (dosage too high) และเมื่อได้รับยาเป็นเวลา 22 วัน พบว่าผู้ป่วยมีการเกิด Hematuria ระหว่างที่ใช้ยาอยู่ และมีค่า D-dimer เท่ากับ 1.4 และเพิ่มขึ้นเป็น 1.6, 1.8, 2.3 และ 4.421 ตามลำดับจากการมีเลือดออกเพิ่ม แพทย์จึงสั่งหยุดยา และส่งตรวจค่า anti-Xa ผลตรวจได้ค่าเท่ากับ 1.13 (ค่าปกติคือ 0.5-1) ซึ่งถือว่าสูงกว่าค่าปกติ หลังจากการหยุดยา เมื่อไม่มีภาวะ Hematuria แพทย์จึงให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ยา Enoxaparin อีกครั้ง และไม่มีรายงานการเกิดการกลับมาเป็นซ้ำอีก

ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin ซึ่งเมื่อประเมินจากเกณฑ์ประเมินนารันโจ (43) (Naranjo's algorithm) พบว่ามีรายงานการเกิด hematuria จากการใช้ยา Enoxaparin มาก่อน โดยเป็นรายงานจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) เมื่อให้ Enoxaparin ขนาด 1.5 mg/kg q.d.

SC ในผู้ป่วยทั้งหมด 298 คนพบว่ามีอาการเกิด hematuria คิดเป็น 2% จากคนทั้งหมด และให้ขนาด 1 mg/kg q 12 h SC ในผู้ป่วยทั้งหมด 559 คน พบว่ามีอาการเกิด hematuria คิดเป็น <1% จากคนทั้งหมด (44)

ซึ่งการเกิด hematuria ในผู้ป่วยรายนี้เกิดขึ้นภายหลังจากที่ได้รับยา Enoxaparin และอาการบรรเทา ลงเมื่อหยุดยา Enoxaparin แต่ไม่มีรายงานว่าเกิดการกลับมาเป็นซ้ำอีกเมื่อกลับมารักษาด้วยยา Enoxaparin หรือไม่ และไม่พบสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยา Enoxaparin ที่จะเป็สาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการเกิด Hematuria โดย ไม่มีการทดสอบว่าปฏิกิริยาดังกล่าวนี้เกิดขึ้นอีกเมื่อผู้ป่วยได้รับยาหลอก เมื่อผู้ป่วยตรวจวัดระดับยา Enoxaparin พบว่าผู้ป่วยมีค่า Anti-Xa เท่ากับ 1.13 ซึ่งถือว่าสูงกว่าค่าปกติ (ค่าปกติเท่ากับ 0.5-1) บ่งบอกว่า ผู้ป่วยเกิด Hematuria เนื่องจากมีระดับยา Enoxaparin ที่สูงเกินไป และไม่ทราบว่าการเกิด Hematuria มีความรุนแรงเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา หรือมีความรุนแรงลดลงเมื่อลดขนาดยา Enoxaparin และไม่ทราบว่าผู้ป่วย รายนี้เคยเกิด Hematuria มาก่อนในอดีตเมื่อใช้ยา Enoxaparin หรือยาที่คล้ายกันหรือไม่ โดยจะสามารถยืนยัน การเกิด Hematuria ได้เนื่องจากตรวจพบเลือดในปัสสาวะของผู้ป่วย และพบค่า Hb ของผู้ป่วยลดลงจาก 10.6 g/dL เป็น 8.1 g/dL และลดลงอีกไปจนถึง 6.8 g/dL จากการประเมินทั้งหมดพบว่ามีคะแนนเท่ากับ 8 (น่าจะ ใช้; Probable) ซึ่งหมายถึง การเกิด Hematuria น่าจะมีสาเหตุมาจากการใช้ยา Enoxaparin

## บทที่ 5

### สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

#### อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือดสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 63 คน แบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Enoxaparin เป็นระยะเวลา มากกว่า 3 เดือน จำนวน 27 คน และผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 3 เดือน จำนวน 36 คน โดยเหตุผลที่ผู้ป่วยใช้ยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 3 เดือน ในบางรายอาจจะเคยได้รับการรักษาในช่วงเวลาที่เราจะทำการรักษาแล้ว และในช่วงระยะเวลาที่เราทำการศึกษามีอย่างจำกัด จึงทำให้ระยะเวลาที่ติดตามไม่ถึง 3 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน จำนวน 27 คน แพทย์ได้ตั้งเป้าหมายว่าจะให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 3 เดือนคิดเป็นร้อยละ 3.7, ตลอดชีวิตคิดเป็นร้อยละ 25.93 และ ไม่มีระยะระยะเวลาที่ชัดเจนคิดเป็นร้อยละ 70.37 ซึ่งในจำนวน 27 คนดังกล่าวประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่รักษาเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน จำนวน 10 คน และผู้ป่วยที่รักษาเป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน จำนวน 17 คน

ผู้ป่วยที่รักษาเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน จำนวน 10 คน มีอายุเฉลี่ย  $59.8 \pm 15.14$  ปี เป็นเพศชายคิดเป็นร้อยละ 40 และเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 60 มีสิทธิการรักษา คือประกันสุขภาพคิดเป็นร้อยละ 80, ประกันสังคมคิดเป็นร้อยละ 10 และเบิกจ่ายตรงคิดเป็นร้อยละ 10 และพบว่าชนิดมะเร็งของผู้ป่วยที่พบเป็น 3 อันดับแรก คือ Malignant neoplasm of bronchus or lung คิดเป็นร้อยละ 40, Non-hodgkin's lymphoma คิดเป็นร้อยละ 20 และ Malignant neoplasm of cervix uteri คิดเป็นร้อยละ 20 ตามลำดับ และเมื่อแบ่งชนิดของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน พบว่ามีผู้ที่เป็น PE คิดเป็นร้อยละ 30 และ DVT คิดเป็นร้อยละ 70 ซึ่งพบว่าเป็น DVT ชนิด Lower DVT(proximal DVT) คิดเป็นร้อยละ 50 และผู้ป่วยเป็น DVT ที่ไม่ทราบชนิด คิดเป็นร้อยละ 20 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ในส่วนของข้อมูลการใช้ยา พบว่าขนาดยา Enoxaparin ที่ผู้ป่วยได้รับ ประกอบด้วย ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมงคิดเป็นร้อยละ 60, ไม่ใช่ขนาดยาตามที่แนะนำคิดเป็นร้อยละ 30 และแพทย์ตั้งใจให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมง แต่ติดตามน้ำหนักตัวแล้วไม่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำคิดเป็นร้อยละ 10 และพบว่าผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin ต่อ โดยมีเหตุผลของการหยุดยา ได้แก่ เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ hematuria ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบ minor bleed คิดเป็นร้อยละ 10, ไม่ระบุเหตุผลการหยุดยาคิด

เป็นร้อยละ 10, ข้อมูลสิ้นสุดในช่วงที่ทำการศึกษาคิดเป็นร้อยละ 40, มีอาการทางคลินิกดีขึ้น หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องดีขึ้นคิดเป็นร้อยละ 20, สิ้นสุดระยะเวลาในการศึกษาแต่ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาต่อคิดเป็นร้อยละ 10 และเสียชีวิตในระหว่างการรักษาและเก็บข้อมูลคิดเป็นร้อยละ 10 ซึ่งจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ใช้ยา Enoxaparin ตลอดระยะเวลาการรักษาคิดเป็นร้อยละ 70 และผู้ป่วยบางรายมีการเปลี่ยนรูปแบบการใช้ยา โดยพบว่ามีการเปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็นยา Enoxaparin คิดเป็นร้อยละ 20 โดยให้เหตุผลของการเปลี่ยนรูปแบบยา คือ เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารคิดเป็นร้อยละ 10 และไม่ระบุเหตุผลที่เปลี่ยนรูปแบบยาคิดเป็นร้อยละ 10 และมีผู้ป่วยบางรายที่เปลี่ยนจากยา Enoxaparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน คิดเป็นร้อยละ 10 โดยให้เหตุผลของการเปลี่ยนรูปแบบยา คือ แพทย์ตั้งใจเปลี่ยนโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด

ผู้ป่วยที่รักษาเป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน จำนวน 17 คน มีอายุเฉลี่ย  $58.5 \pm 14.89$  ปี เป็นเพศชาย คิดเป็นร้อยละ 47.06 และเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 52.94 มีสิทธิการรักษา คือ ประกันสุขภาพคิดเป็นร้อยละ 82.35 และประกันสังคมคิดเป็นร้อยละ 17.65 และพบว่าชนิดมะเร็งของผู้ป่วยที่พบเป็น 3 อันดับแรก คือ Malignant neoplasm of bronchus or lung คิดเป็นร้อยละ 29.41, Malignant neoplasm of ovary คิดเป็นร้อยละ 17.65 และ Malignant neoplasm of cervix uteri คิดเป็นร้อยละ 17.65 และเมื่อแบ่งชนิดของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน พบว่ามีผู้ที่ เป็น PE คิดเป็นร้อยละ 29.41 และเป็น DVT คิดเป็นร้อยละ 41.18 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยเป็น DVT ชนิด Lower DVT (proximal DVT) คิดเป็นร้อยละ 23.53 และผู้ป่วยเป็น DVT ที่ไม่ทราบชนิดคิดเป็นร้อยละ 11.75 ในกลุ่มสุดท้ายผู้ป่วยที่เป็นทั้ง PE และ DVT คิดเป็นร้อยละ 29.41 จากผู้ป่วยทั้งหมด และในส่วนของข้อมูลการใช้ยา พบว่าขนาดยา Enoxaparin ที่ผู้ป่วยได้รับ ประกอบด้วย ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมงคิดเป็นร้อยละ 5.88, ไม่ใช่ขนาดยาตามที่แนะนำคิดเป็นร้อยละ 70.59 และแพทย์ตั้งใจให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมง แต่คิดตามน้ำหนักตัวแล้วไม่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำคิดเป็นร้อยละ 23.53 และพบว่าผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการรักษาด้วยยา Enoxaparin ต่อ โดยมีเหตุผลของการหยุดยา ได้แก่ ข้อมูลสิ้นสุดในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา คิดเป็นร้อยละ 23.53, แพทย์สั่งหยุดยาเนื่องจากคนไข้มีความเสี่ยงต่อการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด คิดเป็นร้อยละ 5.88, สิ้นสุดการศึกษาแต่ยังได้รับการรักษาอยู่ คิดเป็นร้อยละ 35.29, แพทย์ตั้งใจเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน คิดเป็นร้อยละ 17.65, หยุดยาตามความต้องการของผู้ป่วย คิดเป็นร้อยละ 11.76 และเสียชีวิตในระหว่างการศึกษา คิดเป็นร้อยละ 5.88 ซึ่งจากผู้ป่วยทั้งหมดมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ใช้ยา Enoxaparin ตลอดระยะเวลาการรักษาคิดเป็นร้อยละ 47.06 และผู้ป่วยบางรายมีการเปลี่ยนรูปแบบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็นยา Enoxaparin คิดเป็นร้อยละ

17.65, เปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็นยา Enoxaparin จากนั้นเปลี่ยนกลับไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานและได้เปลี่ยนเป็นยา Enoxaparin อีกครั้ง คิดเป็นร้อยละ 5.88, เปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็นยา Enoxaparin จากนั้นเปลี่ยนกลับไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเหมือนเดิม คิดเป็นร้อยละ 5.88, เปลี่ยนจากยา Enoxaparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน คิดเป็นร้อยละ 11.76 และเปลี่ยนจากยา Enoxaparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานและเปลี่ยนกลับมาเป็น Enoxaparin เหมือนเดิม คิดเป็นร้อยละ 11.76 โดยมีการระบุเหตุผลของการเปลี่ยนรูปแบบยาต้านการแข็งตัวของเลือดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็นยา Enoxaparin เนื่องจากเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารคิดเป็นร้อยละ 10 และไม่ระบุเหตุผลในการเปลี่ยนยาคิดเป็นร้อยละ 10 และมีการระบุเหตุผลการเปลี่ยนจากยา Enoxaparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเนื่องจากแพทย์ตั้งใจเปลี่ยนโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด คิดเป็นร้อยละ 10

ซึ่งเมื่อมาวิเคราะห์ปัญหาจากการใช้ยา Enoxaparin (Drug related problem; DRP) ในผู้ป่วยทั้งหมด 27 คน พบว่ามีผู้ป่วยได้รับขนาดยาต่ำกว่าขนาดแนะนำ (Dosage too low) คิดเป็นร้อยละ 55.56, ขนาดยาสูงกว่าขนาดที่แนะนำ (Dosage too high) คิดเป็นร้อยละ 37.04 และไม่มีการรายงานระบุ DRP คิดเป็นร้อยละ 22.22

จากการวิเคราะห์ข้อมูลในด้านของประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่าในด้านของประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วยยา Enoxaparin ไม่มีการรายงานการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE และมีรายงานความคิดเห็นจากแพทย์ ในการแนะนำให้ใช้ยา Enoxaparin หรือมีการระบุอาการทางคลินิกหรือค่าทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่ามีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น ส่วนในด้านของความปลอดภัยพบว่าในผู้ป่วยที่แพทย์พิจารณาเปลี่ยนให้ใช้ยา Enoxaparin แทนการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน แพทย์รายงานว่าผู้ป่วยไม่เกิดผลข้างเคียงหรือปัญหาจากการใช้ยา เช่น การเกิดอันตรกิริยากับยาเคมีบำบัด หรือ การเกิดอันตรกิริยากับอาหารอีก

## สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการใช้ยา Enoxaparin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม low molecular weight heparin (LMWH) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน จำนวน 63 คน แบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Enoxaparin เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 3 เดือน จำนวน 36 คน และเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน จำนวน 27 คน ซึ่งจะวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ยาอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (VTE) ตาม CHEST Guideline โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Enoxaparin เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน จำนวน 10 คน มีอายุเฉลี่ย  $59.8 \pm 15.14$  ปี และผู้ป่วยที่รักษาเป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน จำนวน 17 คน มีอายุเฉลี่ย  $58.5 \pm 14.89$  ปี ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มมักเป็นผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และพบว่าชนิดมะเร็งของผู้ป่วยที่พบส่วนมากเป็น Malignant neoplasm of bronchus or lung, Non-hodgkin's lymphoma, Malignant neoplasm of cervix uteri และ Malignant neoplasm of ovary เป็นต้น และพบผู้ป่วยมีภาวะ VTE ชนิด DVT ชนิด Lower DVT (proximal DVT) มากกว่า PE และมีผู้ป่วยที่เป็นทั้ง PE และ DVT บางส่วน โดยข้อมูลการใช้ยา Enoxaparin ของผู้ป่วยพบว่าทั้งผู้ป่วยที่ใช้ยา Enoxaparin เพียงยาเดียวตลอดการศึกษา และผู้ป่วยที่เปลี่ยนรูปแบบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ส่วนขนาดยา Enoxaparin พบว่ามีทั้งผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำ คือ 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดได้ผิวหนึ่ง ทุก 12 ชั่วโมง และไม่ใช้ขนาดยาตามที่แนะนำ โดยผู้ป่วยบางรายแพทย์ตั้งใจให้ยาขนาดดังกล่าวแต่คิดตามน้ำหนักตัวแล้วไม่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำ จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาจากการใช้ยา (Drug related problem; DRP) ประกอบไปด้วย ได้รับขนาดยาดำกว่าขนาดแนะนำ (Dosage too low) และขนาดยาสูงกว่าขนาดที่แนะนำ (Dosage too high)

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าในด้านของประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วยยา Enoxaparin ไม่มีการรายงานการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE และมีรายงานความคิดเห็นจากแพทย์ ในการแนะนำให้ใช้ยา Enoxaparin หรือมีการระบุอาการทางคลินิกหรือค่าทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่ามีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น ส่วนในด้านของความปลอดภัยพบว่าในผู้ป่วยที่แพทย์พิจารณาเปลี่ยนให้ใช้ยา Enoxaparin แทนการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน แพทย์รายงานว่าผู้ป่วยไม่เกิดผลข้างเคียงหรือปัญหาจากการใช้ยาอีก



## ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ระยะเวลาทำการศึกษายังไม่มากพอ เนื่องจากเราศึกษาเป็นเวลา 1 ปี 11 เดือน ซึ่งผู้ป่วยบางรายก็ยังคงทำการรักษาอยู่เมื่อสิ้นสุดการเก็บข้อมูล จึงควรเพิ่มระยะเวลาการศึกษา เพื่อดูแนวโน้มความปลอดภัยและประสิทธิภาพจากการใช้ยา Enoxaparin ได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น และมีข้อมูลมากขึ้นทำให้ความน่าเชื่อถือมากขึ้น
2. จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีปริมาณน้อย เนื่องจากโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์การเกิดน้อย จึงทำให้แปลผลได้ยาก ข้อมูลที่ได้เป็นเพียงข้อสมมติฐานสำหรับนำไปใช้ในการศึกษาต่อไป
3. ข้อมูลผู้ป่วยไม่เพียงพอ เนื่องจากมีผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาแล้วไม่ได้มาหาหมอตตามนัดหรือไปรับยาที่อื่นแทน ทำให้มีข้อมูลการใช้ยาน้อย ส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มที่ใช้ยา Enoxaparin น้อยกว่า 3 เดือน รวมไปถึงมีผู้ป่วยส่วนหนึ่ง loss to follow up จากการเสียชีวิตในช่วงการศึกษาวิจัย

## ข้อเสนอแนะ

จากข้อจำกัดดังกล่าว หากมีคณะผู้วิจัยที่สนใจศึกษาเพิ่มเติมควรเพิ่มจำนวนของกลุ่มประชากร เพื่อให้เห็นผลการศึกษาที่ชัดเจนมากขึ้นนอกจากนี้ควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาเพื่อให้การประเมินเห็นผลที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

จากการที่ศึกษาเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลชลบุรีแค่เพียงแห่งเดียวอาจทำให้ไม่ได้รับผู้ที่อยู่ในการศึกษาที่หลากหลาย ควรเพิ่มแหล่งที่เก็บข้อมูลเป็นโรงพยาบาลอื่น ๆ เพิ่มเติมเป็นการเพิ่มจำนวนผู้เข้ารับการศึกษา และเพิ่มความน่าเชื่อถืออีกด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แผนการป้องกันและควบคุม โรคมะเร็งแห่งชาติ [Internet]. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400; 9 p. Available from: [http://www.nci.go.th/th/File\\_download/D\\_index/NCCP\\_2556-2560.pdf](http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/NCCP_2556-2560.pdf)
2. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013 Jan;11(1):56-70.
3. Tanapathomsinchai N, Dechaphunkul A, Sathitruangsak C. Cancer-associated Thromboembolism. 2014;32(3):185-93.
4. Wongkhantee S, Jennetisin V, Anukulanantchai T, Sawanyawisuth K. Prevalence and risk factors for deep vein thrombosis in hospitalized high-risk patients at a tertiary care hospital in Thailand. 2014;8(6):759-62.
5. สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย. แนวทางการดูแลภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช. 2557;8.
6. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
7. Galioto NJ, Danley DL, Van Maanen RJ. Recurrent venous thromboembolism. *Am Fam Physician*. 2011 Feb 1;83(3):293-300.
8. ผศ.พญ.รพีพร โรจน์แสงเรือง. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขาและในปอด [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2562]. Available from: <http://wongkarnpat.com/upfilepat/เฉพาะโรค421.pdf>
9. Gary M. Reedy. American Cancer Society [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.cancer.org/>

10. จันทราภา ศรีสวัสดิ์, ตันตัญญ์ นำเบญจผล, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, อภิชัย ลีละสิริ, วิชัย ประยูรวิวัฒน์. Low Molecular Weight Heparin [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. 2543. Available from: [http://www.tsh.or.th/file\\_upload/files/v10%20n1%20061.pdf](http://www.tsh.or.th/file_upload/files/v10%20n1%20061.pdf)
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47.
12. ญัฐพงศ ปิณชรี. Hematuria. *Royal Thai Army Medical Journal*. 2011;64(4):213-8.
13. Naowapanich S, Fooseang W, Kheawklee L, Robkob H, Tancharoon Ouangjan P. Randomized controlled trial of cold application on the occurrence of bruise, hematoma and pain at the injection site of subcutaneous low molecular weight heparin. *Siriraj Nursing Journal*. 2008;2(2):14-23.
14. สุรศักดิ์ เสาก้าว, ญัฐพล สัมประสิทธิ์. การอ่านงานวิจัยทางสุขภาพอย่างมีวิจารณญาณ. *วารสารนเรศวรพะเยา*. 2014;7(3):286-97.
15. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดกระบี่. ICD 10 TM [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 24 ต.ค. 2562]. เข้าถึงได้จาก: [http://203.157.232.109/hdc\\_report/frontend/web/index.php?r=cicd10tm%2Findex&page=63](http://203.157.232.109/hdc_report/frontend/web/index.php?r=cicd10tm%2Findex&page=63)
16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb 1;149(2):315-52.
17. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แผนการป้องกันและควบคุม โรคมะเร็งแห่งชาติ [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 27 ต.ค. 2562]. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400; 9 p. Available from: [http://www.nci.go.th/th/File\\_download/D\\_index/NCCP\\_2556-2560.pdf](http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/NCCP_2556-2560.pdf)
18. Lambert MP. Platelets in liver and renal disease. *ASH Education Program Book*. 2016 Dec 2;2016(1):251-5.
19. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, An Y, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K. Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk

- of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: the fushimi AF registry. *American journal of hypertension*. 2017 May 30;30(11):1073-82.
20. Swystun LL, James PD. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. *Blood reviews*. 2017 Jan 1;31(1):47-56.
  21. Phillippi JC, Holley SL, Morad A, Collins MR. Prevention of vitamin K deficiency bleeding. *Journal of midwifery & women's health*. 2016 Sep;61(5):632-6.
  22. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. In *Seminars in perinatology* 2013 Aug 1 (Vol. 37, No. 4, pp. 257-266). WB Saunders.
  23. Moore CA, Krishnan K. Anemia, Aplastic. In *StatPearls* [Internet]. [cited 2019 Oct 24]. 2018 Nov 14. StatPearls Publishing.
  24. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2013 Apr 1;35(3):312-9.
  25. Liabeuf S, Scaltieux LM, Masmoudi K, Roussel B, Moragny J, Andrejak M, Gras-Champel V. Risk factors for bleeding in hospitalized at risk patients with an INR of 5 or more treated with vitamin K antagonists. *Medicine*. 2015 Dec;94(52).
  26. Ogunsua AA, Touray S, Lui JK, Ip T, Escobar JV, Gore J. Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2015 Nov 1;40(4):494-8.
  27. Burke K, Hoffman J. *Drug Information Handbook with international trade names index*. 26th ed. USA: Lexicomp; 2017. 825-828 p.
  28. ผู้ช่วยศาสตราจารย์อัจฉริยา พงษ์นุ่มกุล, ผู้ช่วยศาสตราจารย์รัตนาภรณ์ คงคา. แนวปฏิบัติการใช้ยา Enoxaparin. 1916;4-10. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 24 ต.ค. 2562]. Available from: <http://www.ns.mahidol.ac.th/english/th/departments/MN/th/doc/km54/แนวปฏิบัติการใช้ยา Enoxaparin.pdf>
  29. Wyoming Medical Center. WMC PHARMACY ANTICOAGULATION PROTOCOL. 2017;(July):5.

30. wakemed. STANDARDIZED ENOXAPARIN ( LOVENOX ) INPATIENT COUNSELING FORMAT FOR NURSING AND PHARMACY USE ONLY- NOT TO BE GIVEN TO PATIENTS [Internet]. [cited 2019 Mar 24]. Available from: <https://www.wakemed.org/>
31. Imberti D, Vallisa D, Anselmi E, Moroni CF, Bertè R, Lazzaro A, Bernuzzi P, Arcari AL, Cavanna L. Safety and efficacy of enoxaparin treatment in venous thromboembolic disease during acute leukemia. *Tumori Journal*. 2004 Jul;90(4):390-3.
32. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight-heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thrombosis research*. 2009 Apr 1;123(6):837-44.
33. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann HJ. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2008 Jul;27(1):21.
34. Fuller K, Malecki S, Anselmo L, Borrego ME, Jakeman B, Burnett A. Once-Daily Versus Twice-Daily Enoxaparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018 Mar;52(3):257-62.
35. Stine KC, Saylor RL, Suzanne Saccente C, Becton DL. Treatment of deep vein thrombosis with enoxaparin in pediatric cancer patients receiving chemotherapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2007 Apr;13(2):161-5.
36. Herishanu Y, Misgav M, Kirgner I, Ben-Tal O, Eldor A, Naparstek E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leukemia & lymphoma*. 2004 Jul 1;45(7):1407-11.
37. Smrke A, Gross PL. Cancer-associated venous thromboembolism: a practical review beyond low-molecular-weight heparins. *Frontiers in medicine*. 2017 Aug 28;4:142.
38. Diaz AH, Rodgers GM, Gilreath JA. Enoxaparin once daily vs. twice daily dosing for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a literature summary. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2012 Jun;18(2):264-70.

39. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb 1;149(2):315-52.
40. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036
41. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. 1992 Oct 10;340(8824):873-6.
42. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334(7595):674-677
43. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสารคาม. ความหมายของการประเมินนาร์ันโจ (Naranjo's algorithm). [อินเทอร์เน็ต]. 2016 [เข้าถึงเมื่อ 24 ต.ค. 2562]. เข้าถึงได้จาก:  
<https://sites.google.com/site/drugallergiesmsu/naranjo>
44. U.S. Food and Drug (FDA). Lovenox (enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use [Internet]. 2009 [cited in 27 Sep. 2019]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020164s085lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020164s085lbl.pdf)

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย





ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย  
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและยินยอม

หมายเลขข้อเสนอการวิจัย ๘/๒๕๖๒  
(งบประมาณประจำปี ๒๕๖๒)

ข้อเสนอการวิจัยนี้และเอกสารประกอบของข้อเสนอการวิจัยตามรายการแสดงด้านล่าง  
ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย  
บูรพาแล้ว คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่าข้อเสนอการวิจัยที่จะดำเนินการมีความสอดคล้องกับหลักจริยธรรม  
สากล ตลอดจนกฎหมาย ข้อบังคับ

ชื่อข้อเสนอโครงการวิจัย : ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้อินอกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ้ม  
เลือดในหลอดเลือดดำอุดตันซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี  
สถาบันที่สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ผู้วิจัย : นสภ.พิมพ์อาไพ แสงนาค  
นสภ.ณัฐชา มณีรัตน์  
นสภ.ณิชากัทธ สุทธิวิโรตมะกุล

ลงนาม

(เภสัชกรหญิง ดร.ณัฐณี ธีรกุลกิตติพงศ์)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

หมายเลขรับรอง : ๘/๒๕๖๒  
วันที่ให้การรับรอง : วันที่ ๗ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๒  
วันหมดอายุรับรอง : วันที่ ๗ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๓

## ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างโรงพยาบาลชลบุรี

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด

### ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล

โปรดตอบแบบสอบถาม โดยกาเครื่องหมาย  ลงในช่อง  ที่ตรงกับคำตอบของท่าน หรือเติมคำตอบลงในช่องว่าง (.....) ที่เว้นให้

#### 1.1 ข้อมูลส่วนบุคคล

1.1.1 สิทธิการรักษา  ประกันสุขภาพถ้วนหน้า  ประกันสังคม  เบิกจ่าย  
ตรง

1.1.2 อายุ.....ปี

1.1.3 เพศ  ชาย  หญิง

#### 1.2 พฤติกรรมสุขภาพ (Health Behavior)

1.2.1 น้ำหนัก.....กิโลกรัม (kg)

1.2.2 ส่วนสูง.....เซนติเมตร (cm)

1.2.3 ค่า BMI.....กิโลกรัมต่อตารางเมตร (kg/m<sup>2</sup>)

1.2.4 ภาวะ/โรคประจำตัว  DM  HTN  CVD

Stroke  Dyslipidemia  อื่น ๆ.....

1.2.5 ชนิดของโรคมะเร็ง.....

1.2.6 ชนิดของภาวะ VTE

DVT  PE

Upper extremity DVT

Lower extremity DVT

Proximal DVT

Distal DVT

## ส่วนที่ 2 การใช้ยา Enoxaparin

ขนาดยาที่ได้รับ..... ระยะเวลาที่ใช้.....

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1 mg/kg SC q 12 h                        | <input type="checkbox"/> 40 mg SC OD             |
| <input type="checkbox"/> 1 mg/kg SC q 24 h (กรณี CrCl <30 ml/min) | <input type="checkbox"/> 30 mg SC BID            |
| <input type="checkbox"/> 1.5 mg/kg SC q 24 h                      | <input type="checkbox"/> ไม่ใช่ขนาดยาตามที่แนะนำ |

### 1. ยาที่ได้รับร่วมกับยา Enoxaparin

- Warfarin (กรณีมีการ bridging และไม่ถือว่าเป็น combine drug)
- Aspirin
- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cilostazol

### 2. Drug related problem

- ADR  
ระบุรายละเอียด.....
- Dosage too low  
ระบุรายละเอียด.....
- Dosage too high  
ระบุรายละเอียด.....
- Drug interaction  
ระบุรายละเอียด.....
- Others .....

3. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

List	Normal	วันที่ monitor			
		วันที่.....	วันที่.....	วันที่.....	วันที่.....
Hb	12-14 g/dL				
PLT count	140-450 $10^3/\mu\text{L}$				
eGFR	-				

4. ข้อมูลอื่น ๆ ที่แพทย์สั่งจ่าย

.....

.....

.....

.....

.....

ภาคผนวก ค

อักขรวิธี

# Plagiarism Checking Report

Created on Oct 31, 2019 at 17:54 PM

## Submission Information

ID	SUBMISSION DATE	SUBMITTED BY	ORGANIZATION	FILENAME	STATUS	SIMILARITY INDEX
1424203	Oct 31, 2019 at 17:54 PM	58210222@go.buu.ac.th	มหาวิทยาลัยบูรพา	การศึกษาการใช้ยาต้านออกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี.docx	Completed	0.00 %

## Match Overview

NO.	TITLE	AUTHOR(S)	SOURCE	SIMILARITY INDEX
No data available in table				

ภาคผนวก ง  
แบบฟอร์มรายงานการเงิน



## รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2562 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การศึกษาการใช้ยาอินออกซาพารินในผู้ป่วยภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง ณ โรงพยาบาลชลบุรี

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยและผู้รับทุน

นสภ. ณิชกัททร.....สุทธิโรตมะกุล.....รหัส 58210044

นสภ. ณิชฐา.....มณีรัตน์.....รหัส 58210168

นสภ. พิมพ์อำไพ.....แสงนาค.....รหัส 58210222 (หัวหน้าโครงการวิจัย)

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ (วัน/เดือน/ปี) ..... 1/1/62 ..... ถึงวันที่ (วัน/เดือน/ปี) ..... 8/11/62

ระยะเวลาดำเนินการ.....ปี..... 10 .....เดือน ตั้งแต่วันที่ (วัน/เดือน/ปี) ..... 1/1/62 .....

### รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%)..... 9000 .....บาท เมื่อวันที่ เดือน ปี..... 24/9/62 .....

### รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1.ค่าตอบแทน	2,000	2,000	0
3.ค่าวัสดุ	5,000	5,000	0
4.ค่าใช้สอย	2,000	2,000	0
รวม	9,000	9,000	0

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

## ภาคผนวก จ

เอกสารประกอบการวิเคราะห์ผลที่เกี่ยวข้อง

## ระดับคุณภาพงานวิจัย

ระดับ	ประโยชน์ และ โทษ	คุณภาพหลักฐาน
1A	มีประโยชน์และ คุ้มค่าต่อผู้ป่วย แนะนำว่า “ควรใช้”	งานวิจัยชนิด RCT หลายงานวิจัย ที่ไม่มีข้อจำกัดงานวิจัยที่สำคัญ,มีหลักฐานที่น่าเชื่อถืออย่างมากจากงานวิจัยชนิด observational study หลายงานวิจัย ไม่มีแนวโน้มงานวิจัยในอนาคตที่จะเปลี่ยนแปลงข้อสมมติฐานที่เชื่อมั่นนี้
1B		งานวิจัยชนิด RCT หลายงานวิจัย ที่ไม่มีข้อจำกัดงานวิจัยที่สำคัญ,มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือจากงานวิจัยชนิด observational study หลายงานวิจัย งานวิจัยที่มีคุณภาพดีในอนาคตอาจส่งผลเปลี่ยนแปลงแนวโน้มข้อสมมติฐานที่เชื่อมั่นนี้
1C		มีอย่างน้อย 1 งานวิจัยชนิด RCT ที่มีข้อบกพร่องชัดเจน,มีงานวิจัยชนิด observational study, case series งานวิจัยที่มีคุณภาพดีในอนาคตอาจส่งผลเปลี่ยนแปลงแนวโน้มข้อสมมติฐานที่เชื่อมั่นนี้
2A	ประโยชน์และโทษ ต่อผู้ป่วยมีเท่า ๆ กัน การใช้จะขึ้นกับ สภาวะ หรือฐานะ	งานวิจัยชนิด RCT หลายงานวิจัย ที่ไม่มีข้อจำกัดงานวิจัยที่สำคัญ,มีหลักฐานที่น่าเชื่อถืออย่างมากจากงานวิจัยชนิด observational study หลายงานวิจัย ไม่มีแนวโน้มงานวิจัยในอนาคตที่จะเปลี่ยนแปลงข้อสมมติฐานที่เชื่อมั่นนี้
2B	หรือฐานะ ของผู้ป่วย	งานวิจัยชนิด RCT หลายงานวิจัย ที่ไม่มีข้อจำกัดงานวิจัยที่สำคัญ,มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือจากงานวิจัยชนิด observational study หลายงานวิจัย งานวิจัยที่มีคุณภาพดีในอนาคตอาจส่งผลเปลี่ยนแปลงแนวโน้มข้อสมมติฐานที่เชื่อมั่นนี้
2C	ประโยชน์และโทษ ต่อผู้ป่วยมีเท่า ๆ กัน การรักษาด้วย ทางเลือกอื่นก็ สามารถใช้ได้เช่นกัน	มีอย่างน้อย 1 งานวิจัยชนิด RCT ที่มีข้อบกพร่องชัดเจน,มีงานวิจัยชนิด observational study, case series งานวิจัยที่มีคุณภาพดีในอนาคตอาจส่งผลเปลี่ยนแปลงแนวโน้มข้อสมมติฐานที่เชื่อมั่นนี้

## เกณฑ์ประเมินนาร์นโจ (Naranjo's algorithm)

### Naranjo Algorithm

<u>Questions</u>	<u>Yes</u>	<u>No</u>	<u>Don't know</u>	<u>Score</u>
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	+1
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	+2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	+1
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?	+2	-1	0	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	+2
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	+1
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	+1
			<b><u>TOTAL</u></b>	<b>8</b>

(Naranjo CA et al. "A method for estimating the probability of adverse drug reactions". Clin. Pharmacol. Ther. August 1981)

The Adverse Drug Reaction is assigned to a probability category from the total score as follows:

**Definite** > 8

**Probable** 5 to 8

**Possible** 1 to 4

**Doubtful** < 1