

การศึกษาแบบสุ่มปกปิดเปรียบเทียบการใช้ยาป้องกันลิ่มเลือด แข็งตัวในอกซาพารินชนิดต้นแบบและชนิดเหมือนต้นแบบ ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ด้วยการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ

ไพบุลย์	โชตินพรัตน์ภัทร	พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคหัวใจ*
กิติกร	วิชัยเรืองธรรม	พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคหัวใจ*
ธีรานันท์	อังคนานาม	พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคหัวใจ**
ภาวิดา	พัชธิยานนท์	พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคหัวใจ***

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบระดับ anti-factor Xa และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกด้านหัวใจ (major adverse cardiac events; MACE) ในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัว enoxaparin ชนิดต้นแบบ และชนิดเหมือนต้นแบบ

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิด มีกลุ่มเปรียบเทียบ ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) และชนิดเรื้อรัง (chronic stable angina) ที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจและรักษาด้วยการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจที่ห้องสวนหัวใจ คณะแพทยศาสตร์-วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมกราคม ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2553 โดยสุ่มให้ยาป้องกันลิ่มเลือด enoxaparin ชนิดต้นแบบ หรือชนิดเหมือนต้นแบบ ก่อนทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ และวัดระดับ anti-factor Xa ก่อนการฉีดยา enoxaparin และที่ 1 และ 4 ชั่วโมงหลังการฉีดยา enoxaparin และติดตามอาการในขณะผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล เดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 หลังการรักษา

ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่าง 30 รายได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ และ 36 ราย ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 65.5 ± 5.5 ปี และ 64.2 ± 4.5 ปี ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ ใช้ขดลวดชนิดเคลือบยามากกว่ากลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ (ร้อยละ 70.0 และร้อยละ 55.6) ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ เช่น เวลาที่ใช้ในการทำหัตถการ ลักษณะรอยโรคใกล้เคียงกัน กลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ มีค่า มัชยฐาน anti-factor Xa ที่ 1 และ 4 ชั่วโมง 1.20 ยูนิต/มล. และ 0.63 ยูนิต/มล. ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ (1.43 ยูนิต/มล. และ 0.67 ยูนิต/

* หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

** หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

*** ศูนย์หัวใจโรงพยาบาลกรุงเทพ

¹ ผู้ติดต่อ, อีเมล: paibooc2@gmail.com

มล.) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.126 และ 0.635 ตามลำดับ) แต่กลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ พบลิ้มเลือดอุดตันขณะทำการหัตถการ 2 ราย (ร้อยละ 6.7) พบภาวะ MACE 3 ราย (ร้อยละ 10.0) โดยผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 6.7) มีกล้ามเนื้อหัวใจตาย และผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.3) มีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ จำเป็นต้องทำการรักษาใหม่ด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ ไม่มีรายใดมีลิ้มเลือดอุดตันขณะทำการหัตถการ (p -value = 0.202) และไม่พบภาวะ MACE (p -value = 0.089)

สรุป: การใช้ยา enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ จะมีระดับ anti-factor Xa แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ แต่มีแนวโน้มที่จะมีภาวะ MACE สูงกว่า จึงควรระมัดระวังการใช้ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ ในการรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจ

Abstract

Comparison of Original and Generic Enoxaparin for Coronary Artery Disease Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Double Blind Controlled Trial

Paiboon	Chotenoparatpat	MD^{*1}
Kitigon	Vichairuangthum	MD[*]
Teeranan	Angkananart	MD^{**}
Pavida	Patchariyanon	MD^{***}

^{*} Division of Cardiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, University of Bangkok Metropolis

^{**} Division of Cardiology, Charoenkrung Pracharuk Hospital, Bangkok, Thailand

^{***} Division of Cardiology, Bangkok Heart Hospital, Bangkok, Thailand

¹ Corresponding author, email address: paiboonc2@gmail.com

Objectives: To compare the anti-factor Xa level and major adverse cardiac events (MACE) in coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary intervention who were treated with original enoxaparin and generic enoxaparin.

Methods: This study was a randomized double blind controlled trial studied in coronary artery disease patients (unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction, chronic stable angina) who underwent percutaneous coronary intervention in our institute between January and August 2010. The coronary artery disease patients were randomly assigned to receive either original or generic enoxaparin before the percutaneous coronary intervention. Anti-factor Xa level were measured before and at 1 and 4 hours after percutaneous coronary intervention. Major adverse cardiac events were monitored during admission and at 1 and 3 month after the procedure.

Results: Thirty patients received generic enoxaparin, while 36 patients received original enoxaparin. The mean age of the two groups were 65.5 ± 5.5 and 64.2 ± 4.5 years respectively. The baseline characteristics of two groups were comparable except for type of stent. The drug eluting stents were used more in generic enoxaparin group compared to original enoxaparin group (70.0% and 55.6%). There was no significant difference of anti-factor Xa level at 1 hour (1.20 vs 1.43; p-value = 0.126) and 4 hours (0.63 vs 0.67; p-value = 0.635) after the intervention between both groups. However, in the generic enoxaparin group, there were 2 patients (6.7%) who had thrombus formation during the intervention and there were 3 (10.0%) of major adverse cardiac events (2 patients (6.7%) had nonfatal myocardial infarction and 1 patient (3.3%) had repeat coronary revascularization), while in the original enoxaparin group, there was no patient who had thrombus formation during the intervention (p-value = 0.202) and no one had major adverse cardiac events (p-value = 0.089).

Conclusion: Anti-factor Xa level was not significantly different between those who received generic or original enoxaparin. However, MACE tended to be higher in the generic enoxaparin group. Hence, a physician should be cautious in prescribing a generic enoxaparin for patients who had percutaneous coronary intervention.

Keywords: original enoxaparin, generic enoxaparin, anti-factor Xa level, major adverse cardiac events

บทนำ

ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และชนิดเรื้อรัง (chronic stable angina) ด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจ มีความจำเป็นต้องใช้ยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัวร่วมด้วยในการรักษา โดยยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัวเฮปาริน (heparin) หรือเฮปารินขนาดโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin; LMWH) ซึ่งก่อนหน้านี้ได้มีหลายการศึกษาพบประโยชน์ของการใช้เฮปารินขนาดโมเลกุลต่ำชนิด enoxaparin ในการขยายหลอดเลือดหัวใจได้อย่างปลอดภัย¹⁻⁹ และยังพบว่าเฮปารินขนาดโมเลกุลต่ำชนิด enoxaparin มีผลต่อต้าน factor Xa (anti-factor Xa activity) ได้ดีกว่าเฮปาริน^{3,7,9} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัวฉีดเข้าหลอดเลือดดำทั้งสองชนิดนี้หลายการศึกษา^{2,4,8} ดังเช่นในการศึกษาของ Montalescot และคณะ² ได้ทำการศึกษา prospective, open-label, multi-center, randomized trial (STEEPLE Trial) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการทำการขยายหลอดเลือดหัวใจแบบไม่เร่งด่วน จำนวน 3,528 รายโดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ในขนาด 0.5 หรือ 0.75 มก./กก. กับกลุ่มที่ได้รับเฮปาริน ซึ่งพบว่าได้ผลด้านลดการเกิดอาการของการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจ (ischemic event)

ไม่แตกต่างกัน แต่พบผลแทรกซ้อนด้านเลือดออกผิดปกติเล็กน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin ในขนาด 0.5 มก./กก. นอกจากนี้ Choussat และคณะ³ พบว่าการให้ enoxaparin ทางหลอดเลือดดำขนาด 0.5 มก./กก. สามารถทำให้ระดับ anti-factor Xa อยู่ในระดับการรักษา (therapeutic level) คือ 0.5–1.5 ยูนิต/มล. (IU/ml) โดยไม่ขึ้นกับอายุน้ำหนักตัว

เนื่องจากปัจจุบันได้มีการผลิตยา enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ (generic enoxaparin) ซึ่งราคาถูกกว่าชนิดต้นแบบ (original enoxaparin) Lage และคณะ¹ ได้ทำการศึกษาในประเทศบราซิลเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา enoxaparin ทั้งสองแบบ โดยทำการศึกษาแบบ prospective, randomized, unicenter open-labeled trial ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) จำนวน 100 ราย พบว่าผลการรักษาในทางคลินิก รวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา และระดับ anti-factor Xa แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาจำเพาะกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเชื้อชาติไทย การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบผลการรักษาของยา enoxaparin ชนิดต้นแบบ และชนิดเหมือนต้นแบบ ในผู้ป่วยไทยในกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ

ตีบตันเฉียบพลันและเรื้อรัง ซึ่งได้วางแผนการรักษาด้วยการสวนหลอดเลือดหัวใจเพื่อถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ โดยจะเปรียบเทียบระดับ anti-factor Xa และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกด้านหัวใจ (major adverse cardiac events; MACE) เดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 หลังการรักษา

วิธีดำเนินการวิจัย

หลังจากได้รับการรับรองให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานครแล้ว ได้เชิญผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ชนิด unstable angina และ non-ST elevation myocardial infarction และกรณีชนิดเรื้อรัง (chronic stable angina) เฉพาะผู้ที่ยังมีอาการอยู่หลังได้รับการปรับยาเต็มที่แล้ว ที่ได้รับการนัดหมายเพื่อทำการสวนหลอดเลือดหัวใจเพื่อถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจที่ห้องสวนหัวใจ (Vajira cath-lab) คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร ตั้งแต่ เดือนมกราคม ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2553 ให้เข้าร่วมการวิจัย โดยมีเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 30 ปี หรืออายุมากกว่า 70 ปี ผู้ป่วยหญิงที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง โดยมีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2.5 มก./ดล. ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานเฉียบพลัน เช่น มีภาวะกรดคีโตนในเลือด (diabetic ketoacidosis) ผู้ป่วยโรคเมร็งในระบบต่าง ๆ และ ผู้ป่วยที่มีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

กลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการฉีดยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัว enoxaparin ชนิดต้นแบบ หรือชนิดเหมือนต้นแบบ โดยทำการสุ่มเลือกการได้รับยาแบบ block randomization โดยแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยจะไม่ทราบว่ารายใดได้รับ enoxaparin ชนิดใด ทั้งนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดแดงบริเวณต้นขา (femoral artery) ขนาด 1.0 มก./กก. ก่อนทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ ในกรณีที่ระยะเวลาในการทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจนานกว่า 1 ชั่วโมง กลุ่มตัวอย่างจะได้รับยา enoxaparin ชนิดเดิมเพิ่มเติมในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดครั้งแรก และทุกรายจะได้รับยาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่เป็นมาตรฐานเหมือนกันคือ aspirin อย่างน้อย 75 มก./วัน และยา clopidogrel 75 มก./วัน การเลือกชนิดของ

ขดลวดที่ใช้ว่าเป็นขดลวดธรรมดา หรือขดลวดเคลือบยาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการหัตถการและข้อบ่งชี้ โดยจะเลือกใช้ขดลวดชนิดเคลือบยาในผู้ป่วยเบาหวาน^{10,11} หรือผู้ที่มีหลอดเลือดขนาดเล็กกว่า 2.5 มม.^{12,13} เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วยดังกล่าวนี้การใช้ขดลวดชนิดเคลือบยาจะพบอัตราการตีบซ้ำน้อยกว่า¹⁰⁻¹³

กลุ่มตัวอย่างจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือด 5 มล. เพื่อวัดระดับ anti-factor Xa ก่อนการฉีดยา enoxaparin และที่ 1 และ 4 ชั่วโมงหลังการฉีดยา ซึ่งระดับ anti-factor Xa คือระดับการต่อต้าน factor Xa (ซึ่งเป็นสารแข็งตัวในเลือด) ของยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัวชนิด LMWH ซึ่งสามารถวัดระดับเป็นค่าตัวเลขได้ โดยค่าในระดับการรักษาเพื่อป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัว คือ 0.5-1.5 ยูนิต/มล.³

กลุ่มตัวอย่างจะได้รับการติดตามอาการแทรกซ้อนทางคลินิกด้านหัวใจ (MACE) โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด โดยจะติดตามอาการในขณะที่ผู้ป่วยนอนรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจเพื่อถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ จะต้องนอนโรงพยาบาลประมาณ 3 วัน และจะติดตามในเดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 หลังการรักษา MACE หมายถึงอาการดังต่อไปนี้คือ การเกิดอาการแน่นหน้าอก และการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย การต้องสวนและถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำ การตายจากสาเหตุทางหัวใจ การเกิดภาวะขาดเลือดหรือเลือดออกในสมอง และการเกิดเลือดออกผิดปกติตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัย thrombolysis in myocardial infarction bleeding (TIMI bleeding)² ซึ่งหมายถึง ภาวะมีเลือดออกรุนแรง (fatal bleeding) ภาวะมีเลือดออกด้านหลังช่องท้อง (retroperitoneal bleeding) ภายในสมอง (intracranial bleeding) และภายในเบ้าตา (intraocular bleeding) ภาวะมีเลือดออกมากซึ่งเป็นสาเหตุของความดันเลือดต่ำหรือช็อก ภาวะเลือดออกที่ต้องการการให้เลือดทดแทนมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ยูนิต ภาวะเลือดออกที่เป็นสาเหตุให้มีการลดลงของระดับเฮโมโกลบินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 กรัม/ดล. หรือมีการลดลงของความเข้มข้นของเลือดแดงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10

ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้คำนวณจากสมมติฐานว่ายาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัว enoxaparin ชนิดต้นแบบและชนิดเหมือนต้นแบบนั้นให้ผลต่อระดับ anti-factor Xa แตกต่างกันไม่มากกว่าร้อยละ 10 และ ค่า anti factor Xa ที่ 4 ชั่วโมง อ้างอิงจากการศึกษาของ National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators -1 study (NICE -1 study)¹⁴ ซึ่งศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ enoxaparin ในการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ ใน ผู้ป่วย 828 คน โดยให้ enoxaparin

ชนิดต้นแบบ 1 มก./กก. ทางหลอดเลือดขณะเริ่ม การถ่างขยาย หลอดเลือดหัวใจ แล้วติดตาม ค่า anti-factor Xa พบว่าที่ 4 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ย anti-factor Xa เท่ากับ 0.8 ± 0.3 ยูนิต/มล. เมื่อกำหนดให้ α error เท่ากับร้อยละ 5 β error เท่ากับร้อยละ 20 จะได้ขนาด ตัวอย่างกลุ่มละ 220 ราย

ในการศึกษานี้ได้กำหนดเกณฑ์ว่าเมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น การศึกษาจะถูกเปิดเผย (un-blind) และวิเคราะห์ โดย monitor committee ซึ่งเป็นบุคคลที่สาม (อายุรแพทย์โรคหัวใจจำนวน 2 คน) ผู้ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียกับการวิจัย โดยที่ผู้วิจัย ถูกปกปิดผล และ monitor committee จะมีเกณฑ์ประกาศหยุด การวิจัยเมื่อกลุ่มตัวอย่างเกิดภาวะ MACE อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือ ขอลอนตัวออกจากการศึกษาที่กำหนด มากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง เกินร้อยละ 10

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป โปรแกรม SPSS version 12.0 รายงานเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ ค่ามัธยฐาน ทดสอบความสัมพันธ์ ทางสถิติของทั้งสองกลุ่มโดยใช้ Mann-Whitney U test ส่วน MACE วิเคราะห์ด้วย Fisher's exact test และถือค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

การศึกษานี้วางแผนจะศึกษาในกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 220 ราย แต่หลังจากพบว่ากลุ่มตัวอย่างกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ 30 ราย มีผู้ป่วยที่เกิด ภาวะ MACE 3 ราย หรือร้อยละ 10 ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ 36 ราย ไม่มีรายใดเกิด ภาวะ MACE ซึ่งพบภาวะ MACE ในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมร้อยละ 10 ซึ่งเข้าเกณฑ์ หยุดการวิจัย จึงได้หยุดการศึกษา ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง แสดงในตารางที่ 1 พบว่าข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ สัดส่วนของ เพศชาย ผู้ที่เป็นเบาหวาน ผู้ที่สูบบุหรี่ ข้อบ่งชี้ในการสวนหัวใจ ลักษณะของรอยโรคของหลอดเลือดหัวใจ ของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียง กัน โดยผู้ป่วยที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ และ ชนิดต้นแบบ มีอายุเฉลี่ย 65.5 ± 5.5 ปี และ 64.2 ± 4.5 ปี ตามลำดับ เวลาที่ใช้ในการทำหัตถการใกล้เคียงกันคือประมาณ 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือด เฉลี่ย 3.1 มม. เท่ากัน และจำนวนขดลวดต่อรอยโรคที่ใช้ ใกล้เคียงกัน โดยร้อยละ 40 ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มใช้ขดลวด

เส้นเดียว ในด้านชนิดของขดลวดที่ใช้ กลุ่มที่ได้ยา enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ มีสัดส่วนของผู้ที่ได้ขดลวดเกลียวมากกว่า กลุ่มที่ได้ยา enoxaparin ชนิดต้นแบบ (ร้อยละ 70.0 และ ร้อยละ 55.6)

ผลของการวัดระดับ anti-factor Xa ก่อนการฉีดยา enoxaparin และที่ 1 และ 4 ชั่วโมงหลังการฉีดยา enoxaparin เข้าหลอดเลือดแดงของทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) โดย ค่ามัธยฐานของ anti-factor Xa ที่ 1 ชม. และ 4 ชม. ในกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ มีค่า 1.20 และ 0.63 ยูนิต/มล. ตามลำดับ และในกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ มีค่า 1.43 และ 0.67 ยูนิต/มล. ตามลำดับ และ พบว่าที่ 1 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ ผู้ป่วยทั้งในกลุ่ม enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ และ ชนิดต้นแบบ ทุกคน มีค่า anti-factor Xa เกินระดับที่สามารถป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัวได้ (> 0.5 ยูนิต/มล.) แต่ที่ 4 ชั่วโมงพบว่า มีจำนวน 28 คน (ร้อยละ 93.3) ในกลุ่ม enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ และ 35 คน (ร้อยละ 97.2) ในกลุ่ม enoxaparin ชนิดต้นแบบที่มีค่า anti-factor Xa เกินระดับที่สามารถป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัวได้

กลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ ไม่มีรายใดที่เกิด ลิ่มเลือด thrombus formation ขณะทำหัตถการ หรือเกิดภาวะแทรกซ้อน MACE แต่ในกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือน ต้นแบบ พบมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombus formation) ขณะ ทำหัตถการจนจำเป็นต้องใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดฉีด (adjunctive glycoprotein IIb/IIIa) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.7) และมีผลแทรกซ้อนทางคลินิกด้านหัวใจ (MACE) 3 ราย (ร้อยละ 10.0) ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ แต่ยังไม่ถึง ระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.089) โดยพบภาวะ กล้ามเนื้อหัวใจตาย 2 ราย (ร้อยละ 6.7) และ 1 ราย (ร้อยละ 3.3) มีการเจ็บหน้าอกซ้ำ จนจำเป็นต้องสวนหัวใจอีกครั้ง สำหรับ ผู้ป่วยที่พบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย รายแรก เป็นผู้ป่วยเบาหวาน อายุ 56 ปี ที่สวนหัวใจและถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยขดลวด เกลียวยา มีอาการเจ็บหน้าอก 3 วันหลังสวนหลอดเลือดหัวใจ ตรวจพบ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ชนิด ST segment elevated myocardial infarction (STEMI) ที่บริเวณกล้ามเนื้อ หัวใจด้านล่าง (inferior wall) โดยพบก้อนเลือดอุดตัน บริเวณ หลอดเลือดด้านขวา (right coronary artery) ส่วนรายที่สอง เป็นผู้ป่วย อายุ 60 ปี มีอาการเจ็บหน้าอก 1 วันหลังสวนหัวใจ เป็นรายที่ใช้ขดลวดธรรมดา พบลิ่มเลือดอุดตันบริเวณหลอดเลือด หัวใจด้านซ้าย (left ascending coronary artery) สำหรับราย ที่มีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ จนจำเป็นต้องสวนหัวใจอีกครั้งพบการ

ตารางที่ 1 ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบและชนิดต้นแบบ (n=66)

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง	ชนิดของ enoxaparin			
	ชนิดเหมือนต้นแบบ (n=30)		ชนิดต้นแบบ (n=36)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อายุ (ปี) ^a	65.5 ± 5.5		64.2 ± 4.5	
เพศ				
ชาย	20	66.7	28	77.8
หญิง	10	33.3	8	22.2
มีภาวะเบาหวาน				
ใช่	8	26.7	9	25.0
ไม่ใช่	22	73.3	27	75.0
สูบบุหรี่				
ใช่	9	30.0	10	27.8
ไม่ใช่	21	70.0	26	72.2
ข้อบ่งชี้ทางคลินิกในการสวนรักษาหัวใจ				
chronic stable angina	24	80.0	29	80.5
unstable angina	4	13.3	6	16.7
non ST elevation myocardial infarction	2	6.7	1	2.8
ลักษณะของรอยโรคของหลอดเลือดหัวใจ				
lesion type B2, type C	12	40.0	16	44.4
bifurcation lesion	18	60.0	20	55.6
ปริมาณ enoxaparin ที่ได้รับ (มก.) ^a	60.0 ± 5.5		62.5 ± 5.3	
การทำหัตถการสวนรักษาหลอดเลือดหัวใจ				
เวลาในการทำหัตถการ (นาที) ^a	66.5 ± 10.1		69.5 ± 12.7	
จำนวนขดลวดที่ได้				
1 ตัว/รอยโรค	12	40.0	15	41.7
2 ตัว/รอยโรค	18	60.0	21	58.3
ชนิดของขดลวด				
ขดลวดธรรมดา	9	30.0	16	44.4
ขดลวดเคลือบยา	21	70.0	20	55.6
minimal luminal diameter (มม.) ^a	3.1 ± 0.2		3.1 ± 0.3	

^a แสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ 2 ระดับ anti-factor Xa และภาวะแทรกซ้อน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบและชนิดต้นแบบ (n=66)

ผลการรักษา	ชนิดของ enoxaparin				p-value
	ชนิดเหมือนต้นแบบ (n=30)		ชนิดต้นแบบ (n=36)		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ระดับ anti-factor Xa ^a					
ก่อนทำการหัตถการ (IU/mL) ^a		0.16		0.16	1.000
1 ชั่วโมง หลังทำการหัตถการ (IU/mL) ^a		1.20		1.43	0.126
4 ชั่วโมง หลังทำการหัตถการ (IU/mL) ^a		0.63		0.67	0.635
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันขณะทำการหัตถการ ^b	2	6.7	–	–	0.202
การใช้ Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor ^b	2	6.7	–	–	0.202
ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกด้านหัวใจ ^b	3	10.0			0.089
กล้ามเนื้อหัวใจตาย ^b	2	6.7	–	–	0.202
เจ็บหน้าอกและต้องสวนหัวใจซ้ำ ^b	1	3.3	–	–	0.455

^a แสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Mann-Whitney U test

^b แสดงข้อมูลเป็นจำนวน ร้อยละ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Fisher's exact test

ตีบซ้ำของหลอดเลือดขา ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังการสวนหัวใจครั้งแรก ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะ MACE มีระดับ anti-factor Xa ในระดับ > 0.5 ยูนิต/มล. และในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีรายใดเสียชีวิต หรือ เกิดภาวะสมองขาดเลือดหรือเลือดออกในสมอง จากการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 3 เดือนหลังทำการหัตถการ

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ และชนิดต้นแบบมีข้อมูลพื้นฐานใกล้เคียงกัน แต่กลุ่มที่ได้รับยา enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ มีสัดส่วนของผู้ที่ได้ขนาดเล็กละเอียดน้อยกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง ทั้งนี้การเลือกใช้ขนาดเล็กละเอียดอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการหัตถการและขึ้นกับข้อบ่งชี้ของการเลือกใช้ขนาดเล็กละเอียด เช่น เบาหวาน หรือ หลอดเลือดขนาดเล็กกว่า 2.5 มม. นอกจากนี้แพทย์บางท่านมีความโน้มเอียงในการใช้ขนาดเล็กละเอียด และในบางรายขนาดเล็กละเอียดไม่มีขนาดที่ต้องการใน

ขณะนั้น แพทย์ผู้ทำการหัตถการจึงใช้ขนาดเล็กละเอียดแทน ชนิดของขนาดเล็กละเอียดและไม่เล็กละเอียดไม่มีผลแตกต่างกันในการขบวนการทำการหัตถการ คือ ผู้ป่วยจะได้รับยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัว enoxaparin ขนาดเดียวกับกลุ่มที่ใช้ขนาดเล็กละเอียด จากการศึกษานี้ที่ผ่านมา พบว่าโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำที่หลอดเลือดไม่แตกต่างกันในระยะ 3 เดือนแรก¹⁰ แต่ในระยะยาว การใช้ขนาดเล็กละเอียดมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำที่หลอดเลือดน้อยกว่า^{10,11} การศึกษานี้ในกลุ่ม enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ ถึงแม้จะมีการใช้ขนาดเล็กละเอียดมากกว่าก็ตาม แต่ก็ยังพบภาวะแทรกซ้อนมากกว่า ดังนั้นผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นน่าจะมีผลจากชนิดของ enoxaparin

การตรวจวัดระดับ anti-factor Xa ของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ และอยู่ในช่วงที่สามารถป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัวได้ แต่ผลการรักษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ มี 2 ราย พบมีลิ่มเลือดอุดตัน (thrombus formation) ขณะทำการหัตถการจำเป็นต้องใช้ adjunctive GP IIb/IIIa และพบ MACE 3 ราย คือ พบกล้ามเนื้อหัวใจตาย 2 ราย รวมทั้งมีผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำจนจำเป็นต้องทำการรักษาใหม่ด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจซ้ำ 1 รายซึ่งสูงกว่ากลุ่ม

ที่ได้รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ แต่ยังไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบระหว่าง enoxaparin ชนิดต้นแบบและชนิดเหมือนต้นแบบเช่นเดียวกับการศึกษานี้ คือการศึกษาของ Lage และคณะ¹ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ทั้งในแง่การป้องกัน และ รักษา เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจวาย หลอดเลือดหัวใจตีบตันเฉียบพลัน ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออุดตันที่ขา ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ปอด พบว่า ระดับ anti-factor Xa ในวันที่ 1 และ 2 ของ enoxaparin ชนิดต้นแบบ และเหมือนต้นแบบ และอาการทางคลินิกต่าง ๆ ทั้งในกลุ่มป้องกัน กลุ่มรักษา แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาที่เปรียบเทียบระดับ anti-factor Xa และผลการรักษาของยาทั้งสองชนิดนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจโดยตรง เช่นการศึกษานี้

การที่ระดับการแข็งตัวของเลือด anti-factor Xa ของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน แต่ผลการรักษาในระดับคลินิกแตกต่างกัน สาเหตุอาจเกิดจาก enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ อาจจะมีการละลายยาในกระแสเลือด (diffusion) และการกระจายยาเข้าไปในหลอดเลือดหัวใจไม่เท่ากับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ¹⁵⁻¹⁶ ทั้งที่ระดับ anti-factor Xa ใกล้เคียงกัน¹⁶⁻¹⁹

โดยสรุปการให้ยา enoxaparin ชนิดเหมือนต้นแบบ ในผู้ป่วยที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจและทำการรักษาด้วยการฉีดยาขยายหลอดเลือดหัวใจ แม้จะมีระดับ anti-factor Xa แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่รับ enoxaparin ชนิดต้นแบบ แต่มีแนวโน้มที่จะมีผลแทรกซ้อนด้านหัวใจสูงกว่า

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณาบดีคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร ที่ให้การสนับสนุนในการทำวิจัยและนำเสนอผลงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Lage SG, Carvalho RT, Kopel L, Bastos JF, Ribeiro MA, Fagundes AAP Jr, et al. Safety and efficacy of sodium enoxaparin in anti-thrombotic prophylaxis and treatment. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; 19: 67-73.
2. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 1006-17.
3. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V, et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1943-50.
4. Borentain M, Montalescot G, Bouzamondo A, Choussat R, Hulot JS, Lechat P. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: a combined analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 212-21.
5. Chen WH, Lau CP, Lau YK, Ng W, Lee PY, Yu CM, et al. Stable and optimal anticoagulation is achieved with a single dose of intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 439-42.
6. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, et al; NICE-3 Investigators. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003; 146: 628-34.
7. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4 Suppl S): 55S-61S.
8. Montalescot G, Bal-dit-Sollier C, Chibedi D, Collet JP, Soulat T, Dalby M, et al; ARMADA Investigators. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am J Cardiol* 2003; 91: 925-30.

1. Lage SG, Carvalho RT, Kopel L, Bastos JF, Ribeiro MA, Fagundes AAP Jr, et al. Safety and efficacy of sodium enoxaparin in anti-thrombotic pro-

9. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, Fareed J, Hoppensteadt DA, Grines LL, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1391–5.
10. Scheen AJ, Warzée F, Legrand VM. Drug-eluting stents: meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 2167–8.
11. Marso SP. Diabetes and drug-eluting stents: what you get and what you don't. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 148–9.
12. Jabara R, Gradman M, Chen JP, King SB 3rd, Gadesam R, Chronos NA. Clinical and angiographic features of small vessel stenting in the drug-eluting stent era. *Clin Cardiol* 2009; 32: E40–5.
13. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ. The approach to small vessels in the era of drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6 Suppl 1: S31–7.
14. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, Esente P, Hoppensteadt D, Midei M, et al; NICE 1 and NICE 4 Investigators. National Investigators Collaborating on Enoxaparin. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 272–8.
15. Harenberg J, Kakkar A, Bergqvist D, Barrowcliffe T, Casu B, Fareed J, et al; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight-heparins. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1222–5.
16. Gray E, Mulloy B. Biosimilar low-molecular-weight heparin products. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1218–21.
17. Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Walenga J, Wahi R, et al. Generic low molecular weight heparins: some practical considerations. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 703–13.
18. Jeske WP, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Vandenberg C, Brubaker A, Adiguzel C, et al. Differentiating low-molecular weight heparins based on chemical, biological and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 74–85.
19. Glauser BF, Vairo BC, Oliveira CP, Cinelli LP, Pereira MS, Mourão PA. Generic versions of enoxaparin available for clinical use in Brazil are similar to the original drug. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1419–22.