

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ปัจจัยในการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา Enoxaparin ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี

Factors Induce Hemorrhagic Complications of Enoxaparin Therapy in the Treatment of Coronary Heart Disease.

ขวัญใจ พงษ์สวัสดิ์ พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า

จังหวัดสมุทรสงคราม

Kwanjai Pongsawat M.D.

Department of Internal Medicine

Somdejphraphuttaletla hospital

Samutsongkram Province

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการใช้ Low molecular weight heparin (LMWH) ในการรักษาผู้ป่วยเจ็บหน้าอกและผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด Non-ST segment elevation Myocardial infarction มีข้อดีกว่าการใช้ Unfractionated heparin (UFH) เพราะ LMWH เกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับเลือดออกน้อยกว่า ใช้สะดวก ไม่ต้องติดตามดูค่า aPTT เพื่อควบคุมภาวะเสี่ยงต่อการมีเลือดออก แต่ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ LMWH ยังมีเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงได้ การศึกษานี้ ได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วย 50 คนที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า และได้รับยา Enoxaparin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม LMWH ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2542 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2545 ประเมินผลโดยเปรียบเทียบกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกและกลุ่มที่ไม่มีภาวะเลือดออก พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี เป็นปัจจัยสำคัญที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก ($p < 0.05$) อย่างไรก็ตามปัจจัยอื่น ๆ เช่น เพศ ประวัติเลือดออกในระบบทางเดินอาหารมาก่อน การใช้ยา Aspirin และ/หรือ NSAIDS การเจ็บป่วยด้วยโรคอื่นร่วมด้วยเช่น CHF, HT, CRF, เกล็ดเลือดต่ำกว่า $150,000/\text{cumm}$, และความเข้มข้นของปริมาณเม็ดเลือดแดงน้อยกว่าร้อยละ 30 ค่าครีอาตินิน $> 2.0 \text{ mg/dl}$ แม้ว่าจะมีผลส่งเสริมให้เกิดภาวะเลือดออกได้มากขึ้น แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น การใช้ยา Enoxaparin ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี จึงควรเพิ่มความระมัดระวังมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และแนะนำขนาดที่ใช้ไม่เกิน 1 mg/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง

ABSTRACT

Recently, Low molecular weight heparin (LMWH) has more advantage than Unfractionated heparin (UFH) treatment in Unstable angina and Non-ST Segment elevation myocardial patients because of its lesser bleeding complication, convenient use and no need to monitor a PTT level to control the risk of bleeding.

However in the clinical practice LMWH treatment could induce major and minor bleeding. The retrospective descriptive study for fifty Unstable angina and Non-ST Segment elevation MI patients whom admitted in ICU medicine ward in Somdejphraphuttalerta hospital during October 1, 1999 to September 30, 2002 and used Enoxaparin (a drug in LMWH group) for treatment were investigated. After comparison the bleeding to the non-bleeding groups it was founded that the age above 60 years old were significant critical factor to the bleeding complication ($p < 0.05$). However other factors such as sex, previous history of GI bleeding, history of Aspirin and/or NSAIDS used, Co-morbid diseases factor of congestive heart failure, hypertension and chronic renal failure, low platelets counts (less than 150,000/cumm), low pack red cell volume (hematocrit less than 30%), serum creatinine more than 2.0 mg/dl could sustain more bleeding complicate but were not statistically different. Thus Enoxaparin Therapy in Coronary heart disease should be precaution in the age above 60 years and recommended dose should not exceeded 1 mg/kg subcutaneous injection every 12 hours.

บทนำ

Unfractionated heparin (UFH) มีข้อบ่งใช้อีกด้านหนึ่งคือ การรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี มีข้อมูลทางการแพทย์สนับสนุนว่า ช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ชนิด Unstable angina และ Non-ST segmente elevation Myocardial infarction แต่เนื่องจากการใช้ UFH ต้องมีการเจาะเลือดหาค่า aPTT บ่อย ๆ เพื่อปรับขนาดยา ซึ่งเป็นการยุ่งยากและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย อีกทั้ง UFH ยังเกิดภาวะแทรกซ้อนในการรักษาหลายประการ เลือดออกเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่แพทย์ต้องตระหนัก และเตรียมป้องกันไม่ให้เกิดกับผู้ป่วยด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงมีผู้พัฒนา heparin ชนิดใหม่ เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ๆ แต่ยังมีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด และมีวิธีการใช้ที่สะดวกคือ Enoxaparin เป็น heparin ตัวใหม่จัดอยู่ในกลุ่ม Low molecular weight heparin (LMWH) สามารถนำมาใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย

อย่างไรก็ตาม การใช้ LMWH ยังมีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยเฉพาะภาวะเลือดออก ซึ่งแพทย์ผู้รักษาไม่สามารถคาดล่วงหน้าหรือหาทางป้องกันได้

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาหาปัจจัยในการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ Enoxaparin ในผู้ป่วย Unstable angina และ Non-ST Segment elevation MI เพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังป้องกัน และลดภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออกของผู้ป่วย และเป็นแนวทางที่สามารถนำไปปฏิบัติได้ง่าย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ LMWH ในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า
2. เพื่อสร้างแนวทางการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ LMWH ที่ไม่ต้องการทดสอบจากห้องปฏิบัติการที่ยุ่งยาก ทักษะความสามารถเฉพาะตัวอย่างมาก ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่าย และสามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้ทั้งในสถานพยาบาลระดับปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และตติยภูมิ

วิธีการศึกษา

ศึกษาข้อมูลย้อนหลังเชิงพรรณนา

นิยามตัวแปรที่ใช้ในการวิจัย

Unstable angina¹³ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน แต่ยังไม่มีการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ

Non-ST segment elevation Myocardial infarction¹³ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันอย่างรุนแรง จนกระทั่งมีการตายของกล้ามเนื้อหัวใจเกิดขึ้นในวงแคบ คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงไป แต่ไม่พบ Q wave

ลักษณะที่เข้าข่ายว่ามีเลือดออกผิดปกติ

1. ในระบบเส้นประสาทและสมอง : ผู้ป่วยซีมีลง มีแขนขาอ่อนแรงด้านใดด้านหนึ่งในซีกเดียวกันของร่างกาย และพิสูจน์ด้วยการทำ CT Scan พบว่ามีเลือดออกในสมอง

2. ในระบบทางเดินหายใจ : ผู้ป่วยไอเป็นเลือด หรือคุดเสมหะมีเลือดปนโดยที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคปอดดั้งเดิม ไม่ได้เกิดจากภาวะ Congestive heart failure และไม่ได้เกิดจาก trauma

3. ในระบบทางเดินปัสสาวะและสืบพันธุ์ : ผู้ป่วยมีภาวะ microscopic hematuria จนถึงปัสสาวะเป็นเลือดที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า

4. ในระบบเนื้อเยื่อผิวหนัง ซองหู คอ และจมูก : ผู้ป่วยมีจ้ำเลือดที่ผิวหนังโดยไม่ได้เกิดจากการกระทบกระแทกอย่างรุนแรง มีเลือดกำเดาออก หรือมีเลือดออกตามไรฟัน

Major⁸ bleeding หมายถึง มีภาวะเลือดออกจนถึงแก่ความตาย หรือต้องให้เลือดมากกว่า หรือเท่ากับ 2 unit หรือมี Hemoglobin น้อยกว่า 10 gm% หรือมีภาวะเลือดออกในสมอง ในลูกตา หรือ Retroperitoneum

Minor⁸ bleeding หมายถึง มีภาวะเลือดออกแต่ยังไม่เข้าข่าย major bleeding

Hypertension หมายถึง ผู้ป่วยที่วัดความดันพบว่า systolic blood pressure \geq 140 mmHg และ/หรือ diastolic blood pressure \geq 90 mmHg. (ใช้ตัวย่อว่า HT)

Chronic renal failure หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่า มี Serum Creatinin $>$ 2.0 mg/dl (ใช้ตัวย่อว่า CRF)

Congestive heart failure หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการหอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้ ตรวจร่างกายและถ่ายรังสีทรวงอกพบว่าเข้าได้กับภาวะ Congestive heart failure (ใช้ตัวย่อว่า CHF)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยภาวะเจ็บหน้าอกและ/หรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด Non-ST segment elevation MI ที่ได้รับยา Enoxaparin ในหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ในช่วง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2542 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2545 จำนวน 50 คน เปรียบเทียบเป็น 2 กลุ่ม ระหว่างกลุ่มที่พบภาวะเลือดออก กับกลุ่มที่ไม่พบภาวะเลือดออก โดยเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้

อายุ เพศ ประวัติเคยมีภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหาร ประวัติการใช้ยา Aspirin และ/หรือ NSAIDS ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Hct., จำนวนเกล็ดเลือด, serum creatinine ประวัติโรคที่เป็นร่วม (ความดันโลหิตสูง ภาวะไตวายเรื้อรัง ภาวะหัวใจวาย)

Inclusion criteria

1. เป็นผู้ป่วย Unstable Angina และ/หรือ Non-ST segment elevation MI

2. ใช้ LMWH ชนิด Enoxaparin ขนาด^{8,12} 1 mg/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง ต่อเนื่องกันเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ครั้ง

3. เป็นผู้ป่วยที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม อย่างน้อย 3 วัน

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยที่ได้รับ Enoxaparin น้อยกว่า 6 ครั้ง หรือได้รับไม่ต่อเนื่อง

2. ผู้ป่วยที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม น้อยกว่า 3 วัน

ขนาดของกลุ่มประชากร

$$\text{จากสูตร}^{14} n = \frac{Z\alpha^2 p (1-p)}{D^2}$$

n = ขนาดตัวอย่าง

p = โอกาสเกิด bleeding จากการใช้ LMWH (Enoxaparin) จากการเก็บข้อมูลเบื้องต้นพบว่าค่า p = 0.32

Z = ค่ามาตรฐานตามตาราง z Standard normal distribution ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% จะได้ $Z\alpha/2 = 1.96$

D = ค่าความผิดพลาดที่ยอมรับให้เกิดขึ้นได้ในการนำผลที่ได้จากข้อมูลตัวอย่างไปประมาณค่าที่แท้จริงในประชากร ในการศึกษานี้ให้ความคลาดเคลื่อนได้ร้อยละ 5 เท่ากับ 0.05

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.32) (0.68)}{0.05} = 3.8416 \rightarrow 0.3359$$

$$= 16.7$$

$$= 17 \text{ คน}$$

การศึกษานี้ใช้กลุ่มประชากรทั้งสิ้น 50 คน

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Chi-square (Fisher's exact test)

ผลการศึกษา

กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา 50 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ได้แก่ กลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกจำนวน 16 คน คิดเป็นร้อยละ 32 ของจำนวนทั้งหมด เป็นชาย 8 คน เป็นหญิง 8 คน กลุ่มที่ 2 ได้แก่ กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกจำนวน 34 คน คิดเป็นร้อยละ 68 เป็นชาย 20 คน หญิง 14 คน ค่า p-value 0.638 แสดงว่าเพศไม่ใช่

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออก	กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก
	คน (%)	คน (%)
จำนวน (n)	16 (32%)	34 (68%)
อายุ (ปี) / (อายุสูงสุด - อายุต่ำสุด)	68.93 (83-49)	64.20 (92-45)
เพศ		
- ชาย	8 (50%)	20 (58.82%)
- หญิง	8 (50%)	14 (41.18%)
- ประวัติเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร	5 (31.25%)	3 (8.32%)
- ประวัติการได้รับยากลุ่ม Aspirin และ/หรือ NSAIDS	3 (18.75%)	5 (14.70%)
- ภาวะโรคที่เป็นร่วม		
- CHF	3 (18.75%)	3 (8.82%)
- HT	6 (37.50%)	16 (47.10%)
- CRF	3 (18.75%)	2 (5.88%)
- ไม่มีภาวะโรคใด ๆ	4 (25.00%)	13 (38.24%)
ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ		
- Hct < 30%	0 (0%)	1 (2.94%)
- จำนวนเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 150,000 /cumm	3 (18.75%)	3 (8.82%)
- Serum Creatinine > 2.0 mg/dl	3 (18.75%)	2 (5.88%)

ตารางที่ 2 ตารางแสดงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ปัจจัย	กลุ่มที่เกิด ภาวะเลือดออก	กลุ่มที่เกิด ภาวะเลือดออก	p-value
อายุ			< 0.05
≥ 60 ปี	81.25%	64.7%	
< 60 ปี	18.75%	35.3%	
เพศ			0.638
ชาย	50%	58.82%	
หญิง	50%	41.18%	
ประวัติเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร	31.25%	8.32%	0.092
ประวัติการได้รับยา Aspirin และ/หรือ NSAIDS	18.75%	8.82%	0.699
ภาวะโรคที่เป็นร่วมด้วย (CHF, HT, CRF)	75%	61.76%	0.323

ตารางที่ 3 แสดงตำแหน่งที่เกิดภาวะเลือดออกในกลุ่มที่มีภาวะเลือดออก

	จำนวน (n)	ร้อยละ
1. บริเวณเนื้อเยื่อผิวหนัง และช่องหู คอ จมูก	3	18.75
2. ระบบทางเดินอาหาร	4	25.0
3. ระบบทางเดินปัสสาวะและสืบพันธุ์	8	50.0
4. ระบบทางเดินหายใจ	1	6.25
5. ระบบประสาทและสมอง	0	0.00
รวม	16	100

ตารางที่ 4 แสดงระยะเวลาที่ตรวจพบว่ามีภาวะเลือดออกภายหลังจากได้รับยา Enoxaparin

เวลา (วัน)	จำนวน (n) / (ค่าเฉลี่ยเป็นวัน)	ร้อยละ
1-3 วัน (mean)	11 (1.5)	68.75
4-6 วัน (mean)	3 (4.3)	18.75
7-9 วัน (mean)	1 (7)	6.25
10-12 วัน (mean)	1 (12)	6.25
รวม	16	100

ปัจจัยที่ส่งเสริมทำให้เกิดภาวะเลือดออก กลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ถึง 13 คน คิดเป็นร้อยละ 81.25 และมีอายุเฉลี่ย 68.9 ปี ในขณะที่กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีเพียง 22 คน ในจำนวน 34 คน คิดเป็นร้อยละ 64.70 อายุเฉลี่ยคือ 64.2 ปี พบว่าค่า p-value < 0.05 แสดงให้เห็นชัดเจนว่า อายุเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมทำให้เกิดภาวะเลือดออก ส่วนปัจจัยในด้านอื่น ๆ เช่น ประวัติ การเคยมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (p = 0.92) ประวัติการใช้ยา Aspirin และ/หรือ NSAIDS (p = 0.696) ประวัติโรคที่เป็นร่วมด้วย เช่น CHF, HT, CRF (p = 0.32) รวมทั้งข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Hct < ร้อยละ 30 ปริมาณเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 150,000 /cumm, serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 mg/dl จากการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตำแหน่งที่มักพบว่า มีเลือดออกมากที่สุดเรียงตามลำดับ ได้แก่ ระบบทางเดินปัสสาวะและสืบพันธุ์ร้อยละ 50 ระบบทางเดินอาหารร้อยละ 25 ระบบเนื้อเยื่อผิวหนังและช่องหู คอ จมูก ร้อยละ 18.75 ระบบทางเดินหายใจ ร้อยละ 6.25 จากการศึกษาไม่พบภาวะเลือดออกในสมอง และ major bleeding ลักษณะของการเกิดภาวะเลือดออกเป็น minor bleeding 16 คน

หลังจากได้รับ Enoxaparin พบว่า มีโอกาสพบภาวะเลือดออกมากที่สุด คือ 1-3 วัน (เฉลี่ย 1.5 วัน) รองลงมาคือ 4-6 วัน (เฉลี่ย 4.3 วัน) และ 7-9 วัน (เฉลี่ย 7 วัน) ตามลำดับ มีผู้ป่วย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.25 ที่พบว่า มีภาวะเลือดออกหลังจากได้รับยา Enoxaparin นาน 12 วัน

วิจารณ์

อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา Enoxaparin ในการรักษา^{1,4,12,13} ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีชนิด Unstable Angina และ Non-ST segment elevation MI จากการศึกษาในต่างประเทศพบ major bleeding ประมาณร้อยละ 1.9-6.5⁸ และ minor bleeding

ประมาณร้อยละ 13.8², ปัจจัยที่มีผลเพิ่มภาวะเลือดออก⁷ ได้แก่ อายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีขึ้นไป ประวัติการเคยมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารมาก่อน ประวัติการได้รับยา Aspirin และ/หรือ NSAIDS ร่วมด้วย ประวัติโรคร่วมต่าง ๆ เช่น CHF, HT, CRF, Liver failure ภาวะทุพโภชนาการ Obesity และดื่ม Alcohol เป็นประจำ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ เช่น Hct. < ร้อยละ 30 เกร็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 /cumm ค่า serum¹⁰ creatinine ที่มากกว่า 2.0 mg/dl

ข้อมูลจากการศึกษานี้จากตัวอย่างกลุ่มประชากร 50 คน พบภาวะเลือดออก 16 คน คิดเป็นร้อยละ 32 ซึ่งพบมากกว่าเมื่อเทียบกับรายงานต่างประเทศ ซึ่งอาจเป็นผลทางด้านเชื้อชาติ พันธุกรรมที่ต่างกันระหว่างประชากรไทยกับประชากรซีกโลกตะวันตก ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางสถิติคือ อายุ พบว่ากลุ่มที่มีภาวะเลือดออกมีอายุเฉลี่ย 68.9 ปี สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะเลือดออกซึ่งมีอายุเฉลี่ยเพียง 64.2 ปี (p < 0.05) หากพิจารณาละเอียดลงไปพบว่า กลุ่มที่มีภาวะเลือดออกนั้นมีจำนวนผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มากถึงร้อยละ 81.25 เทียบกับร้อยละ 64.70 ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะเลือดออก ข้อมูลนี้ตรงกับการศึกษาในต่างประเทศ ส่วนปัจจัยที่มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติเคยมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (p = 0.092) เพศ (p = 0.638) ประวัติการใช้ยา Aspirin และ/หรือ NSAIDS (p = 0.699) ประวัติโรคที่เป็นร่วมด้วย เช่น CHF HT, CRF (p = 0.323) สำหรับ HT เป็นโรคร่วมที่มีแนวโน้มที่จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าโรคอื่น (พบในผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเลือดออกร้อยละ 37.0)

เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง ข้อมูลบางประการบันทึกไว้ไม่ครบถ้วน เช่น ประวัติการดื่มสุรา ภาวะทุพโภชนาการและการชั่งน้ำหนักวัดส่วนสูงของผู้ป่วย ประวัติโรคร่วมบางอย่าง เช่น โรคทางโลหิตวิทยา ประวัติการใช้ยาบางชนิดที่เพิ่มฤทธิ์ป้องกันเลือดแข็งตัว

ของ Enoxaparin และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ เช่น การเจาะเลือดตรวจหน้าที่ของตับ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้นี้อาจมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา Enoxaparin ข้อมูลทางด้านห้องปฏิบัติการเช่น Hct < ร้อยละ 30, เกล็ดเลือด < 150,000 /cumm, serum creatinine > 2.0 mg/dl จากการศึกษาไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ และไม่ได้เจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อหาค่า Anti-factor Xa level^{4,5} เพื่อติดตามดูและเฝ้าระวังภาวะการเกิดเลือดออก ทั้งนี้เพราะการตรวจดังกล่าวสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก และได้ผลกลับมาช้า

ตำแหน่งที่พบว่ามักมีเลือดออกในการศึกษานี้พบที่ระบบทางเดินปัสสาวะ⁷ และระบบสืบพันธุ์มากที่สุด (ร้อยละ 50) รองลงมาได้แก่ ระบบทางเดินอาหารร้อยละ 25 ระบบเนื้อเยื่อผิวหนังและช่องหู คอ จมูก ร้อยละ 18.75 และระบบทางเดินหายใจร้อยละ 6.25 เหตุผลดังกล่าวอาจเป็นจากการแปลผลด้าน hematuria มีความเป็นไปได้ที่เกิดจากการตั้งรังสายนปัสสาวะด้วยเหตุต่าง ๆ เช่น พลิกตะแคงตัว ผู้ป่วยตั้งเอง บาดเจ็บจากการใส่สาย เป็นต้น แต่ทั้งนี้ทั้งลงไปว่าเกิดภายหลังจากการได้รับยา Enoxaparin

ระยะเวลาหลังจากได้รับยา Enoxaparin แล้วมีภาวะเลือดออก ในการศึกษารั้งนี้ประมาณ 1-3 วัน (เฉลี่ย 1.5 วัน) ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของต่างประเทศ ส่วนหนึ่งอาจเป็นจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการให้ Enoxaparin เช่น การดูดเสมหะรุนแรง การตั้งรังสายนปัสสาวะ การฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนังอย่างผิดวิธี เป็นต้น หากมีการเจาะหาค่า Anti-factor Xa level^{8,11} จะสามารถคาดคะเนว่าโอกาสเกิดภาวะเลือดออกนั้นประมาณวันที่เท่าใดหลังจากได้รับยา Enoxaparin

ลักษณะการเกิดภาวะเลือดออกที่แบ่งเป็น major bleeding และ minor bleeding นั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดของ Enoxaparin ที่ได้รับ กล่าวคือ หากได้รับขนาดที่มากกว่า^{8,9,11} 1 mg/kg มีโอกาสเกิดภาวะเลือด

ออกมากกว่าการใช้ขนาด 1 mg/kg ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เป็น minor bleeding 16 ราย ร้อยละ 32 และ ไม่พบผู้ป่วยที่เป็น major bleeding ทั้งนี้จะเนื่องมาจากผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้ได้ขนาดของยา Enoxaparin 1 mg/kg ดังนั้นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะเลือดออกอีกประการคือ ขนาดของยา Enoxaparin ที่ผู้ป่วยได้รับขนาดสูงมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าขนาดยาที่ต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นตัวอย่างการศึกษา นำร่องเพื่อนำไปสู่การพัฒนาเพิ่มประสิทธิภาพในการลดภาวะแทรกซ้อนด้านเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา Enoxaparin ที่ประยุกต์ใช้ข้อมูลทางการแพทย์และทักษะในการซักประวัติผสมผสานกัน เพื่อหาปัจจัยส่งเสริมภาวะเลือดออก โดยที่ประหยัดค่าใช้จ่าย สะดวก และสามารถใช้ได้แม้ในโรงพยาบาลชุมชน

สรุป

การศึกษานี้เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีชนิด Unstable Angina และ Non-ST segment elevation myocardial infarction จำนวน 50 คน ที่ใช้ LMWH ชนิด Enoxaparin ขนาด 1 mg/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมง นานต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 ครั้ง หรือ 3 วัน พบว่าผู้ป่วย 16 คนใน 50 คน คิดเป็นร้อยละ 32 เกิดภาวะเลือดออก เป็น minor bleeding ตำแหน่งที่พบว่าเลือดออกบ่อยที่สุดคือระบบทางเดินปัสสาวะและสืบพันธุ์ ระยะเวลาที่พบว่าเกิดภาวะเลือดออกส่วนใหญ่ประมาณ 1-3 วัน (เฉลี่ย 1.5 วัน) ภายหลังได้รับยา Enoxaparin ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปมีโอกาสดังกล่าวเลือดออกได้มากกว่า ส่วนปัจจัยในด้านอื่น ๆ เช่น เพศ ประวัติการเคยเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ประวัติการใช้ยา Aspirin และ/หรือ NSAIDS ร่วมด้วยประวัติโรคที่เป็นร่วม เช่น CHF HT, CRF และ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (Hct < 30%, จำนวนเกล็ดเลือด

< 150,000/cumm serum creatinine > 2.0 mgdl) ไม่ใช่ปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะเลือดออก และขนาดของยาที่ไม่เกิน 1 mg/kg มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าขนาดของยาที่มากขึ้น ดังนั้นการเฝ้าระวังและป้องกันภาวะเลือดออกจากการใช้ Enoxaparin สามารถใช้ปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าวมาใช้ทดแทนการเจาะเลือดหาค่า Anti-factor Xa level ซึ่งสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากกว่า และไม่สามารถนำมาใช้จริงในการดูแลผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์ชาติ บุษยาพร หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ที่สนับสนุนและอนุญาตให้เผยแพร่ การศึกษานี้ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกสถิติและเวชระเบียน ที่ให้ความช่วยเหลือในด้านการค้นหาเวชระเบียนทะเบียนประวัติผู้ป่วย ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงอัญชลี อารยชัยชาญ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านการใช้โปรแกรมและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Jeffrey I. Weitz. Low Molecular Weight Heparins. N Eng J Med 1977 ; 337 : 668-98.
2. Jack Hirsh, Theodore E. Warkentin, Robert Raschke, et al. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. Chest 1998 ; 114 : 489s-510s.
3. Jack Hirsh and Mark N. Lerine. Low Molecular Weight Heparin : Review article. Blood, 1992 ; 79 (1) : 1-17.
4. David Aguilar and Samuel Z Goldhaber. Clinical uses of Low Molecular Weight Heparin. Chest 1999 ; 115 ; 1418-23.
5. Jack Hirsh, Robert Rasche, Theodore E Waskentin, et al. Heparin : Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficiency and Safety. Chest 1995 ; 108 (suppl) : 2585-905.
6. Mark N Levine, Samuel Z Goldhaber, Joel M Gore, et

- al. Hematologic Complication of Thrombolytic Therapy in the Treatment of Myocardial infarction and venous Thromboembolism. Chest 1995 ; 108 (suppl) : 2918-3015.
7. C. Seth Landefeld and Rebecca J Beuth. Anticoagulant-Related Bleeding : Clinical Epidemiology, Prediction and Prevention. JAMA 1993 ; 95 : 315-28.
8. Stuart Noble and Caroline M. Spence. : Enoxaparin : A Review of its Clinical Potential in the Management of Coronary Artery Disease. Drug 1998 ; 56 (2) : 255-72.
9. Beth A. Duplaga and Christina W. Rivers. Dosing and Monitoring of Low Molecular Weight Heparin in Special Populations. Pharmacotherapy 2001 ; 21 (2) : 218-34.
10. Gerlach A.T., Pickworth K.K., Seth S.K., et al. Enoxaparin and Bleeding Complications : A Review in Patients with and without Renal insufficiency. Pharmacotherapy 2000 ; 20 (7) : 771-5.
11. Hirsh J. Low Molecular Weight Heparin. Monograph. Decker Periodicals , Inc. Hamilton, Ontario. Canada. 1994.
12. Braunwald E, Antman Em, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002 ; 40 (7) ; 1366-74.
13. วดีน พุทธาวรี.แนวทางการรักษา Unstable Angina/ Non - ST- Elevation Myocardial infarction, ใน วิทยาสรีรมาตา, ธานีรินทร์ อินทรกำธรชัย บรรณาธิการ. Evidence - Based Clinical Practice Guideline ทาง

อายุรกรรม, กรุงเทพฯ โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย 2546 406-21.

14. สุทธิพล อุดมพันธุ์รัก, จริญญา เลิศธรรมยณี, อุบล-
รัตน์ สันตวัตร. ใน จริญญา เลิศธรรมยณี, ประดิษฐ์
สมประกิจ, อุบลรัตน์ สันตวัตร. บรรณาธิการ. งาน
วิจัยทางคลินิก พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร งาน

ตำราวารสารและสิ่งพิมพ์ สถานเทคโนโลยีการศึกษา
แพทยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยเอกชน 2543 109-26.

15. สยมพร ศิรินาวิน. Descriptive study ใน ประทักษ์
โอประเสริฐสวัสดิ์ บรรณาธิการ. วิจัยทางคลินิก,
กรุงเทพฯ ไอลิสติก พับลิชชิ่ง. 2538 8-10.