



อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ ยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์

นริศ รื่นเรืองบุญ¹, เกตน์สิรี คงสุวรรณ¹, มาลีวัลย์ ดอกแก้วกลาง¹, อภิษฎา ลักขร¹, อาภาภรณ์ อาจแสน¹,
ปิยวรรณ ศรีมณี², ณัฐพงศ์ กาญจนะโกมล³, กวิณ ดวงมี^{1,*}

¹ สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

² กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครปฐม นครปฐม

³ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนครปฐม นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: duangmee_k@su.ac.th

บทคัดย่อ

ยาละลายลิ่มเลือดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันสำหรับหลายข้อบ่งใช้ แต่สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ตลอดจนการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 ในทางปฏิบัติจึงมีการใช้ยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อป้องกันปฏิกิริยาดังกล่าวก่อนการบริหารยาละลายลิ่มเลือด อย่างไรก็ตามการใช้ยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้เช่นกัน งานวิจัยนี้จึงศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ณ โรงพยาบาลนครปฐม โดยเก็บข้อมูลด้วยฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และเวชระเบียนตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2562 ถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2565 ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 106 คน ที่ได้รับยา streptokinase หรือ alteplase ร่วมกับยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์เกิดภาวะเลือดออกร้อยละ 14.3 และ 44.8 ตามลำดับ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ได้แก่ โรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (OR 10.11, 95%CI 1.4 - 74.0, p -value 0.023) โรคความดันโลหิตสูง (OR 8.45, 95%CI 1.8 - 40.1, p -value 0.007) และได้รับยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ 2 ชนิด (OR 6.07, 95%CI 1.3 - 28.3, p -value 0.022) ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์จึงควรต้องระมัดระวังการใช้ยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ตลอดจนติดตามการเกิดภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: ยาละลายลิ่มเลือด, สเตียรอยด์, streptokinase, alteplase

รับต้นฉบับ: 5 มิถุนายน 2566; แก้ไข: 15 กรกฎาคม 2566; ตอรับตีพิมพ์: 23 กรกฎาคม 2566

INCIDENCE AND FACTORS ASSOCIATED WITH BLEEDING IN PATIENTS RECEIVING CONCOMITANT FIBRINOLYTIC AGENTS AND CORTICOSTEROIDS THERAPY

Narisa Ruenroengbun¹, Ketsiree Kongsuwan¹, Maleewan Dokkaewklang¹,
Apichaya Lakkasorn¹, Arphapron Ardsean¹, Piyawan Srimanee², Nattapong Kanchanakomala³,
Kawin Daungmee^{1,*}

¹ Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

² Pharmacy Department, Nakhon Pathom Hospital, Nakhon Pathom

³ Medicine Department, Nakhon Pathom Hospital, Nakhon Pathom

* Corresponding author: duangmee_k@su.ac.th

ABSTRACT

Fibrinolytic agents are used to treat thromboembolism for several indications due to their efficacy. However, they can increase the risk of bleeding and type I hypersensitivity reactions. In clinical practice, the premedication strategy with corticosteroids was used to prevent these hypersensitivity reactions but may also increase the risk of bleeding. This retrospective cohort study analyzed the incidence and factors associated with bleeding in patients receiving concomitant fibrinolytic agents and corticosteroid therapy. Data were collected by electronic databases and medical records at Nakhon Pathom Hospital from January 2019 to July 2022 using a data collecting form. A total of 106 patients who received streptokinase or alteplase in combination with corticosteroids were bleeding in 14.3% and 44.8%, respectively. Factors associated with bleeding that are statistically significant include the history of cerebrovascular accident (OR 10.11, 95%CI 1.4 - 74.0, *p*-value 0.023), hypertension (OR 8.45, 95%CI 1.8 - 40.1, *p*-value 0.007) and receiving two corticosteroids (OR 6.07, 95%CI 1.3 - 28.3, *p*-value 0.022). Therefore, it is necessary for healthcare professionals to closely monitor the occurrence of bleeding in patients receiving fibrinolytic drugs and corticosteroids, especially among patients with these risk factors.

Keywords: thrombolytic agents, steroids, streptokinase, alteplase

Received: 5 June 2023; Revised: 15 July 2023; Accepted: 23 July 2023

บทนำ

ยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic agents) เป็นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้ลิ่มเลือดสลายตัว มีข้อบ่งใช้หลากหลายสำหรับโรคที่มีการอุดตันของลิ่มเลือด ไม่ว่าจะเป็นโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดที่ช่วง ST ยกขึ้น (ST-elevated myocardial infarction, STEMI) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism, PE) โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงหรือหลอดเลือดดำ (artery or vein thrombosis) รวมถึงโรคลิ่มเลือดอุดตันที่ลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic valve thrombosis) เนื่องจากเป็นยาเพียงกลุ่มเดียวที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการสลายลิ่มเลือด จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง¹ อย่างไรก็ตามยาละลายลิ่มเลือดสามารถทำให้เกิดภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงไปจนถึงชนิดที่รุนแรงหรืออันตรายถึงแก่ชีวิต ตลอดจนการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินหรือภาวะความดันโลหิตต่ำได้²⁻⁴ แนวทางเวชปฏิบัติในบางโรงพยาบาลจึงมีการบริหารยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) สำหรับ premedication ก่อนได้รับยาละลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว³

หลักฐานเชิงประจักษ์ถึงข้อมูลด้านประสิทธิผลของยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการป้องกันปฏิกิริยาภูมิไวเกินยังมีค่อนข้างจำกัดในปัจจุบัน การศึกษาของกวิณวัฒน์ และคณะ พบว่า การให้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อเป็น premedication อาจไม่ได้ช่วยป้องกันการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 แต่ช่วยลดความรุนแรงที่เกิดขึ้นได้³ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์จากการยับยั้งเอนไซม์ phospholipase A2 ทำให้การสังเคราะห์ prostaglandin ลดลง จำนวนของ parietal cell และการหลั่ง gastrin เพิ่มขึ้น จึงทำให้การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารมากขึ้น ร่วมกับการสังเคราะห์เมือกลดลง

ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหารได้⁵ จากการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ของ Narum และคณะ ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ระหว่างเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล พบว่า เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 1.42 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์⁶

ปัจจุบันข้อมูลและหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ศึกษาเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ยังมีจำกัด คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ณ โรงพยาบาลนครปฐม เพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อไป

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทุกชนิดร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ในโรงพยาบาลนครปฐม จังหวัดนครปฐม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) คือ ได้รับการบริหารยาละลายลิ่มเลือดทุกชนิดที่มีในโรงพยาบาล ได้แก่ streptokinase, alteplase และ tenecteplase ร่วมกับการได้รับการบริหารยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ทั้งชนิดรับประทานหรือบริหารทางหลอดเลือดดำขณะที่กำลังรักษาอยู่ในโรงพยาบาล นครปฐมในช่วงระยะเวลาเดียวกับที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ hydrocortisone, dexamethasone และ prednisolone กรณีที่ผู้ป่วยรายใดไม่สามารถสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมได้ เช่น ค้นหาเวชระเบียนไม่พบ หรือไม่มีการ

บันทึกในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การวิจัยนี้ได้ผ่านการขอรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (เลขที่โครงการ REC 65.1017-168-8752) ผ่านคณะกรรมการสำนักงานบริหารการวิจัย นวัตกรรมและการสร้างสรรค์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ภาวะเลือดออกจะแบ่งความรุนแรงตามเกณฑ์ประเมนของ Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries (GUSTO) และ Bleeding Academic Research Consortium (BARC)⁷ โดยเกณฑ์ประเมนของ TIMI จะแบ่งเป็นภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) และภาวะเลือดออกเล็กน้อย (minimal bleeding) เกณฑ์ประเมนของ GUSTO จะแบ่งเป็นภาวะเลือดออกรุนแรงหรือถึงแก่ชีวิต (severe or life-threatening bleeding) ภาวะเลือดออกปานกลาง (moderate bleeding) และภาวะเลือดออกเล็กน้อย (mild bleeding) ส่วนเกณฑ์ประเมนของ BARC จะแบ่งเป็นประเภทที่ 0, 1, 2, 3a, 3b, 3c, 4, 5a และ 5b โดยผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลภาวะเลือดออกของผู้ป่วยในช่วงภายหลังที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจนกระทั่งผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

การวิเคราะห์ทางสถิติสำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยทั่วไปที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และสัญญาณชีพ หากเป็นการแจกแจงแบบไม่ปกติ วิเคราะห์เป็นค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ แต่หากเป็นการแจกแจงแบบปกติ จะแสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ standard deviation) ข้อมูลผู้ป่วยทั่วไปที่เป็นตัวแปรไม่ต่อเนื่อง เช่น เพศ โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา และประวัติการไ้ยาาเดิม จะรายงานเป็นความถี่ (ร้อยละ) สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของปัจจัยเสี่ยงนำมาประเมินผลทางสถิติเป็นความถี่ (ร้อยละ) นอกจากนี้

ข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ สำหรับปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดภาวะเลือดออกด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test หากเป็นตัวแปรกลุ่ม (categorical data) ส่วนตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) วิเคราะห์ด้วย Student's t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในแต่ละกลุ่มจะใช้สมการถดถอยเชิงเส้นแบบ univariate logistic regression โดยเลือกปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกที่ระดับนัยสำคัญ p -value ที่น้อยกว่า 0.1 จากนั้นนำตัวแปรที่ได้จากการวิเคราะห์แบบ univariate เข้าสู่การวิเคราะห์สมการถดถอยเชิงเส้น multivariate logistic regression แบบ forward selection โดยจะคัดเลือกตัวแปรพยากรณ์เข้ามาในสมการทีละตัว จากนั้นพิจารณาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกที่ระดับนัยสำคัญ p -value ที่น้อยกว่า 0.05 ร่วมกับตัวแปรที่มีอิทธิพลในทางคลินิกจากงานวิจัยก่อนหน้านี้เข้าสู่สมการสุดท้าย (final model) และรายงานผลเป็นค่า odd ratio (OR) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval, CI) ที่ร้อยละ 95 (95%CI) ที่ระดับนัยสำคัญ p -value น้อยกว่า 0.05 จากนั้นวิเคราะห์กลุ่มย่อยในยาละลายลิ่มเลือดแต่ละชนิด เพื่อจำแนกปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างจำเพาะเจาะจง

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ในโรงพยาบาลนครปฐม มีทั้งหมด 106 รายตามเกณฑ์การคัดเข้า ได้รับยา streptokinase จำนวน 77 ราย (ร้อยละ 72.0) และยา alteplase จำนวน 29 ราย (ร้อยละ 28.0) โดยลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 50.94 มีอายุ 60 ปีขึ้นไป ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 64.0) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.53 ± 5.13 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ความดันซิสโตลิกแรกรับเฉลี่ย 136.69 ± 32.55 มิลลิเมตรปรอท ความดันไดแอสโตลิกแรกรับเฉลี่ย 82.76 ± 23.72 มิลลิเมตรปรอท โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก

ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และโรคไขมันในเลือดผิดปกติ มีผู้ป่วยร้อยละ 30.19 ที่มีประวัติได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets) สำหรับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ได้รับร่วมด้วย ได้แก่ hydrocortisone, dexamethasone และ prednisolone ซึ่งพบทั้งผู้ป่วยที่ได้รับเพียงชนิดเดียวและได้รับร่วมกัน 2 ชนิด รายละเอียดดังตารางที่ 1

สำหรับข้อบ่งใช้ STEMI ผู้ป่วยจะได้รับยา streptokinase ขนาด 1,500,000 ยูนิต บริหารทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องภายใน 1 ชั่วโมง และยา alteplase ขนาด 15 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำทันที แล้วต่อด้วยขนาด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 50 มิลลิกรัม) ทางหลอดเลือดดำภายในเวลา 30 นาที จากนั้นให้ขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำภายในเวลา 60 นาที (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 35 มิลลิกรัม) โดยขนาดทั้งหมดรวมกันไม่เกิน 100 มิลลิกรัม สำหรับข้อบ่งใช้โรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน จะใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยแบ่งยาร้อยละ 10 ของขนาดทั้งหมดบริหารทางหลอดเลือดดำภายใน 1 นาที และที่เหลืออีกร้อยละ 90 บริหารทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 60 นาที ซึ่งน้ำหนักที่ใช้คำนวณมีทั้งน้ำหนักที่ชั่งได้และน้ำหนักที่ประมาณโดยแพทย์ ค่าเฉลี่ยของขนาดยา alteplase ในข้อบ่งใช้คือ 55.37 ± 14.32 มิลลิกรัม ส่วนข้อบ่งใช้โรคกล้ามเนื้ออุดกั้นปอด ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา alteplase ขนาด 100 มิลลิกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องภายใน 2 ชั่วโมง

ผู้ป่วยที่พบภาวะเลือดออกมีทั้งหมด 24 ราย ได้รับ streptokinase 11 ราย (ร้อยละ 14.3) alteplase 13 ราย (ร้อยละ 44.8) และไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับ tenecteplase ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะเลือดออกที่ทางเดินอาหาร รองลงมาคือที่สมอง และที่บริเวณสายสวนหลอดเลือด ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เกิดภาวะเลือดออกภายหลังได้รับ streptokinase และ alteplase ได้แก่ $1,876.88 \pm 2,503.59$ นาทีและ 744.29 ± 592.36 นาที ตามลำดับ โดยพบว่า

alteplase เพิ่มความเสี่ยงในการภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ 9.74 เท่าเปรียบเทียบกับ streptokinase

เมื่อจำแนกตามระดับความรุนแรง พบว่า ตามเกณฑ์ของ TIMI มีภาวะเลือดออกรุนแรงและเล็กน้อยมากที่สุด อย่างละ 10 ราย (ร้อยละ 41.67) ตามเกณฑ์ของ GUSTO มีภาวะเลือดออกปานกลางมากที่สุด จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 37.5) และตามเกณฑ์ของ BARC มีภาวะเลือดออกประเภทที่ 3a มากที่สุด จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 33.33) โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในประเภทที่ 3c และ 4 (รูปที่ 1)

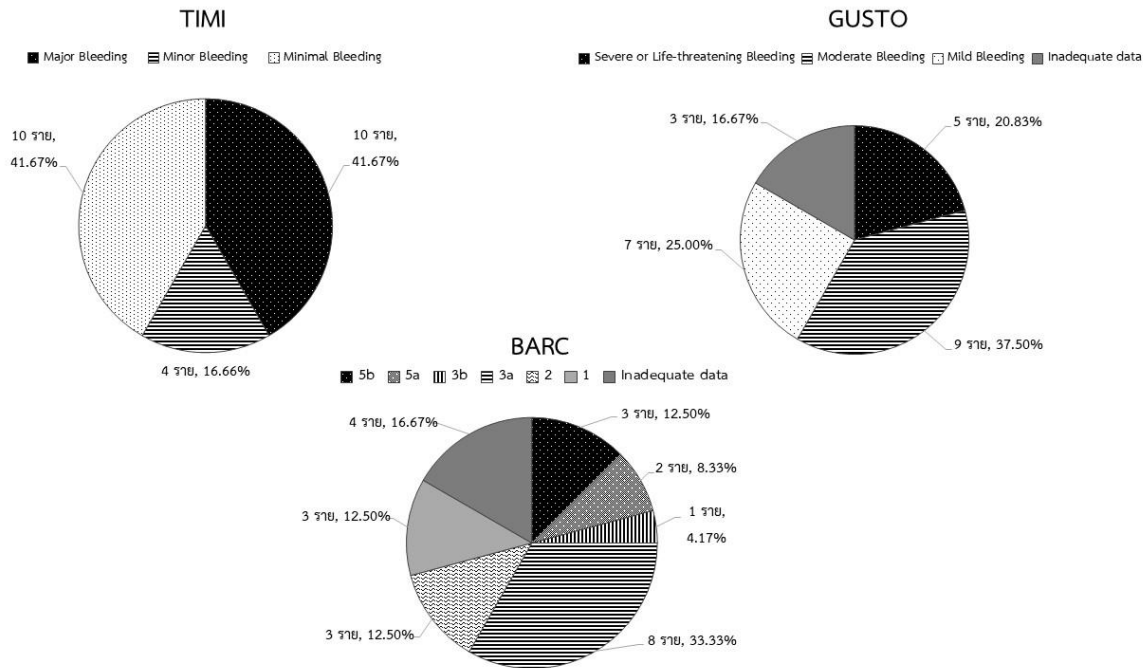
ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด จากวิธีสมการถดถอยเชิงเส้นแบบ univariate และ multivariate แสดงดังตารางที่ 2 โดยการวิเคราะห์วิธีสมการถดถอยเชิงเส้น univariate พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี โรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง โรคความดันโลหิตสูง ยาเดิมที่ได้รับเป็นยาต้านเกล็ดเลือดหรือยา aspirin ได้รับยา dexamethasone และได้รับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ 2 ชนิด ในขณะที่การวิเคราะห์วิธีสมการถดถอยเชิงเส้น multivariate พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ โรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง โรคความดันโลหิตสูง และได้รับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ 2 ชนิด

เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามชนิดของยาละลายลิ่มเลือด พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ streptokinase ได้แก่ ประวัติการได้รับยาต้านเกล็ดเลือด ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา alteplase ไม่มีปัจจัยใดที่สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จำนวน 106 ราย

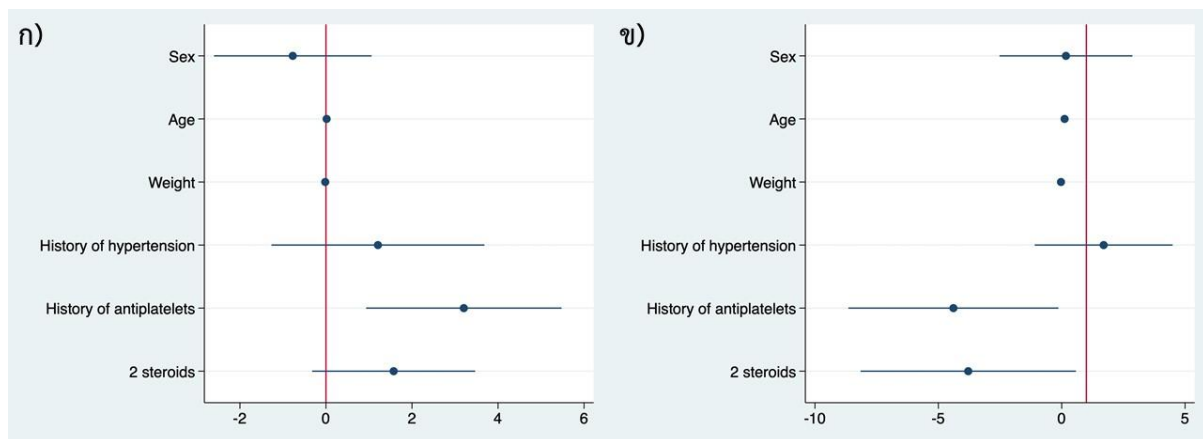
ลักษณะพื้นฐาน	ผู้ป่วยทั้งหมด (106 ราย)	ผู้ป่วยที่ได้รับยา streptokinase (77 ราย)	ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase (29 ราย)
อายุเฉลี่ย (ปี)	61.14 ± 14.30	59.82 ± 12.78	64.66 ± 17.45
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			
ชาย	67 (64.0)	52 (67.53)	15 (51.72)
หญิง	39 (36.0)	25 (32.47)	14 (48.28)
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	66.05 ± 14.77	66.79 ± 14.53	64.00 ± 15.52
โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)			
โรคความดันโลหิตสูง	60 (56.6)	44 (57.14)	16 (55.17)
โรคเบาหวาน	35 (33.0)	26 (33.77)	9 (31.03)
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	30 (28.3)	24 (31.17)	6 (20.69)
โรคหลอดเลือดสมอง	7 (6.6)	4 (5.19)	3 (10.34)
ยาเดิมที่ได้รับ, จำนวน (ร้อยละ)			
ยาต้านเกล็ดเลือด	32 (30.19)	24 (31.17)	8 (27.59)
Aspirin	19 (17.92)	13 (16.88)	6 (20.69)
Aspirin ร่วมกับ	11 (10.38)	9 (11.69)	2 (6.90)
Clopidogrel			
Ticagrelor	1 (0.94)	1 (1.30)	0
Cilostazol	1 (0.94)	1 (1.30)	0
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด			
Warfarin	8 (7.55)	3 (3.90)	5 (17.24)
ข้อบ่งใช้, จำนวน (ร้อยละ)			
STEMI	79 (74.53)	77 (100.0)	2 (6.90)
Acute ischemic stroke	20 (18.87)	0	20 (68.96)
Pulmonary embolism	6 (5.66)	0	6 (20.69)
Valve thrombosis	1 (0.94)	0	1 (3.45)
ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์, จำนวน (ร้อยละ)			
Hydrocortisone	68 (64.2)	65 (84.42)	3 (10.34)
Dexamethasone	19 (17.9)	0	19 (65.52)
Prednisolone	4 (3.8)	0	4 (13.80)
ได้รับยา 2 ชนิด	15 (14.2)	12 (15.58)	3 (10.34)

* STEMI: ST-elevated myocardial infarction



รูปที่ 1 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด 24 ราย จำแนกตามความรุนแรง

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction, GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tpa For Occluded Arteries, BARC: Bleeding Academic Research Consortium



รูปที่ 2 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามชนิดของยาละลายลิ่มเลือด ก) กลุ่มที่ได้รับ streptokinase ข) กลุ่มที่ได้รับ alteplase

อภิปรายผลการศึกษา

หลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบันได้บ่งชี้ถึงการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาละลายลิ่มเลือดและยากุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันทั้งที่มีการใช้ยาดังกล่าวในทางปฏิบัติหลาย

โรงพยาบาลในประเทศไทย การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาที่มีการวิเคราะห์ถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยากุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์

ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดสมองในการศึกษานี้จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกจากวิธีสมการถดถอยเชิงเส้น univariate และ multivariate

ลักษณะพื้นฐาน	ไม่พบภาวะเลือดออก (82 ราย)	พบภาวะเลือดออก (24 ราย)	Univariate analysis OR (95%CI)	p-value	Multivariate analysis OR (95%CI)	p-value
อายุ, จำนวน (ร้อยละ)						
อายุเฉลี่ย (ปี)	59.6 ± 1.6	66.3 ± 14.0		0.046		
อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	48 (84.21)	9 (15.79)	1.00			
อายุมากกว่า 60 ปี	34 (69.39)	15 (30.61)	1.03 (1.00 - 1.07)			
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.131		
ชาย	55 (82.1)	12 (17.9)	1.00			
หญิง	27 (69.2)	12 (30.8)	0.49 (0.81 – 5.13)			
น้ำหนัก, จำนวน (ร้อยละ)						
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	66.18 ± 14.56	66.32 ± 14.42				
น้ำหนักน้อยกว่า 67 กิโลกรัม	42 (72.41)	16 (27.59)				
น้ำหนัก 67 กิโลกรัมขึ้นไป	37 (84.09)	7 (15.91)				
โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)						
โรคความดันโลหิตสูง	41 (68.3)	19 (31.7)	3.70 (1.26 - 10.89)	0.017	8.45 (1.8 - 40.1)	0.007
โรคเบาหวาน	26 (74.3)	9 (25.7)	1.27 (0.49 - 3.28)	0.622		
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	5 (16.7)	25 (83.3)	0.59 (0.20 - 1.76)	0.343		
โรคหลอดเลือดสมอง	3 (42.9)	4 (57.1)	5.20 (1.08 - 25.13)	0.04	10.11 (1.4 - 74.0)	0.023

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกจากวิธีสมการถดถอยเชิงเส้น univariate และ multivariate (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	ไม่พบภาวะเลือดออก (82 ราย)	พบภาวะเลือดออก (24 ราย)	Univariate analysis OR (95%CI)	p-value	Multivariate analysis OR (95%CI)	p-value
ยาเดิมที่ได้รับ, จำนวน (ร้อยละ)						
ยาด้านเกล็ดเลือด	20 (62.5)	12 (37.5)				
Aspirin	9 (47.37)	10 (52.63)	3.56 (1.37 - 9.25)	0.009		
Aspirin ร่วมกับ clopidogrel	9 (81.8)	2 (18.2)	0.74 (0.15 - 3.67)	0.710		
Ticagrelor	1 (100.0)	0				
Cilostazol	1 (100.0)	0				
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด			1.15 (0.22 - 6.11)	0.868		
Warfarin	6 (75.0)	2 (25.0)				
ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์, จำนวน (ร้อยละ)						
Hydrocortisone	60 (88.2)	8 (11.8)	1.00			
Dexamethasone	12 (63.2)	7 (36.8)	4.38 (1.33 - 14.36)	0.015		
Prednisolone	2 (50.0)	2 (50.0)	7.50 (0.92 - 60.89)	0.059		
ได้รับยา 2 ชนิด	8 (53.3)	7 (46.7)	6.56 (1.87 - 23.00)	0.003	6.07 (1.3 - 28.3)	0.022

ได้ 10.1 เท่า ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Huynh และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันจำนวน 12,739 คน ที่ได้รับยา streptokinase, alteplase และ reteplase ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้ 2.4 เท่า (OR 2.4, 95%CI 1.3 - 4.7, p -value 0.007)⁸ ทั้งนี้ประชากรในการศึกษาของผู้วิจัยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย แตกต่างกับการศึกษาดังกล่าวที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับยาละลายลิ่มเลือดเพียงอย่างเดียว ดังนั้น การใช้ร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์นั้นอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกได้มากยิ่งขึ้น

จากการศึกษาของลิสซา กองเงิน ที่ศึกษาภาวะเลือดออกในสมอง ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันภายหลังการได้รับ alteplase ในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ การวิเคราะห์แบบ univariate พบว่า อายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์ในการเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดเลือดออกในสมอง แต่ในการวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ⁹ ส่วนการศึกษาของ Huynh และคณะ พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ถึง 75 ปี และอายุมากกว่า 75 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก 3.4 และ 6.9 เท่า ตามลำดับ⁸ รวมถึงการศึกษาของ Van de Werf และคณะ รูปแบบสุ่มที่มีการควบคุม ในผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับ tenecteplase เปรียบเทียบกับ alteplase ก็พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้น เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงตามเกณฑ์ประเมินของ GUSTO เช่นกัน¹⁰ สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น 1.03 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าเท่ากับ 60 ปี

ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมความดันโลหิตสูง เป็นอีกปัจจัยที่สัมพันธ์ในการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในการวิเคราะห์วิธีสมการถดถอยเชิงเส้นแบบ univariate และ multivariate โดยผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วม

เป็นความดันโลหิตสูงจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 8.45 เท่า อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์แบ่งตามระดับความดันโลหิต พบว่าระดับความดันซิสโตลิกที่มากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท หรือระดับความดันไดแอสโตลิกที่น้อยกว่า 70 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้^{8,10} กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาของผู้วิจัย ทั้งนี้อาจมาจากการบันทึกค่าสัญญาณชีพที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา กลุ่มประชากรที่ไม่เหมือนกัน ตลอดจนการควบคุมระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาของ Gou และคณะ ที่วิเคราะห์ผลของกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงแบ่งตามการควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย และได้รับการรักษาด้วยยา alteplase ซึ่งพบว่าในกลุ่มที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น¹¹ ดังนั้น ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง หรือผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตสูงแรกหรือขณะที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้เช่นกัน

ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ streptokinase ที่ออกฤทธิ์ต่อไฟบรินอย่างไม่จำเพาะ ทั้งที่บริเวณลิ่มเลือดและทั้งที่อยู่ในระบบไหลเวียนโลหิต จึงส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกได้สูงกว่า alteplase ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะต่อไฟบรินที่อยู่บนลิ่มเลือดเท่านั้น และพบอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยกว่า¹² อย่างไรก็ตามจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ McLeod และคณะ พบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิกใน 96 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา alteplase และ streptokinase ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อยู่ที่ร้อยละ 30.5 และ 31.9 ตามลำดับ ซึ่งไม่ได้แตกต่างกัน¹³ นอกจากนี้การศึกษาของ Huynh และคณะ ยังพบว่าการใช้ยา alteplase เพิ่มความเสี่ยงให้เกิดภาวะเลือดออกได้ 2.3 เท่า (OR 2.3, 95%CI 1.2 - 4.3, p -value 0.008)⁸ ในส่วนของผลการศึกษาค้าง

นี้พบสัดส่วนของผู้ที่มีภาวะเลือดออกจาก alteplase มากกว่า streptokinase อีกทั้งยังพบว่า alteplase สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ 9.74 เท่าเปรียบเทียบกับ streptokinase ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับ alteplase จากข้อบ่งใช้ของโรคหลอดเลือดสมอง โดยพบว่าเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกได้เช่นเดียวกัน อาจส่งผลให้กลุ่มที่ได้รับ alteplase มีความเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ streptokinase ที่ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้ได้รับยาในข้อบ่งใช้ของ STEMI

การศึกษารูปแบบบอริวเคราะห์ในผู้ป่วยชาวจีนที่มีโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันและได้รับยาละลายลิ่มเลือดพบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น ประวัติการเกิดภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ประวัติการได้รับยาด้านเกล็ดเลือดคະแนน NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) ที่สูงขึ้น ความดันซิสโตลิกหรือความดันไดแอสโตลิก และระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง¹¹ สอดคล้องกับผลของการศึกษานี้เฉพาะในส่วนของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและการได้รับยาด้านเกล็ดเลือด ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดอาจได้รับในข้อบ่งใช้ของการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ ทำให้ได้รับยามาเป็นระยะเวลานาน และมักจะได้รับยาต่อเนื่องขณะที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วย จึงอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้

ปัจจัยเกี่ยวกับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก คือการได้รับยากลุ่มดังกล่าว 2 ชนิด ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงถึง 6.07 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการได้ยาเพียง 1 ชนิด โดยผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวส่วนใหญ่จะได้รับการรักษา hydrocortisone ขนาด 100 มิลลิกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำทันทีก่อนบริหารยา streptokinase

เพื่อเป็น premedication และหลังจากนั้นจะได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์อีก 1 ชนิดด้วยข้อบ่งใช้อื่น ๆ เช่น ความดันโลหิตต่ำ อาการหอบกำเริบ เป็นต้น ซึ่งชนิดและขนาดยาแตกต่างกันไปตามข้อบ่งใช้ ในขณะที่การได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงชนิดเดียว มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงได้เช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เป็นไปตามสมมติฐานของผู้วิจัยที่ว่า ยาละลายลิ่มเลือดที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างการเกิดภาวะเลือดออกได้อยู่แล้ว เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้เช่นกัน อีกทั้งหากผู้ป่วยได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์หลายชนิดร่วมกันก็ยิ่งทวีคูณความเสี่ยงมากขึ้นได้

ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ที่พบจากการศึกษาก่อนหน้าไม่ว่าจะเป็นเพศหญิง น้ำหนักน้อยกว่า 67 กิโลกรัม ภาวะ large artery atherosclerosis โรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่เกิดจาก cardioembolism และ embolic stroke ที่ไม่ทราบแหล่งที่มา¹⁰⁻¹¹ ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เกิดภาวะเลือดออกช้ากว่าการศึกษาก่อนหน้าในกลุ่มที่ได้รับ streptokinase ที่โดยทั่วไปจะพบภายใน 24 ชั่วโมง¹⁴ จึงอาจมาจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาละลายลิ่มเลือดได้เช่นกัน

เกณฑ์การแบ่งประเภทของการเกิดภาวะเลือดออกที่ต่างกันเป็นอีกปัจจัยที่ทำให้ผลลัพธ์จากแต่ละการศึกษามีความแตกต่าง โดยการศึกษานี้พบว่า เมื่อประเมินตามเกณฑ์ของ GUSTO จะพบภาวะเลือดออกปานกลางมากที่สุด ในขณะที่เมื่อประเมินตามเกณฑ์ของ TIMI และ BARC กลับพบภาวะเลือดออกรุนแรงมากที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากเกณฑ์ของ TIMI และ BARC กำหนดให้ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกและต้องได้รับการรักษาอยู่ในกลุ่มภาวะเลือดออกรุนแรง ส่วนเกณฑ์ของ GUSTO จะกำหนดให้อยู่ในระดับปานกลางเท่านั้น และจะจัดเป็นภาวะเลือดออกรุนแรงก็ต่อเมื่อมีภาวะเลือดออกในสมองหรือเลือดออกที่ส่งผลให้เกิดพลวัตของระบบไหลเวียนโลหิตที่ไม่คงที่⁷

ดังนั้น หากต้องการเปรียบเทียบผลการเกิดภาวะเลือดออกในการศึกษาต่าง ๆ จะต้องพิจารณาเกณฑ์การแบ่งประเภทควบคู่กันไปด้วย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ รูปแบบการศึกษาย้อนหลังที่ทำให้ข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วน เช่น ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ค่าการทำงานของตับหรือไต ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ในการศึกษาได้เช่นกัน การเก็บข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่ไม่ได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกจากการได้รับยาละลายลิ่มเลือดที่ไม่ได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย จึงไม่สามารถเปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกระหว่างกลุ่มได้ และการศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ถึงขนาดของยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่แตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งใช้ นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังมีจำนวนประชากรที่น้อยและเป็นการศึกษาที่โรงพยาบาลเพียงแห่งเดียว หากต้องการทำการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต อาจศึกษาในรูปแบบพหุสถาบัน เพื่อให้มีความหลากหลายและเพิ่มจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น ส่งผลให้พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกอย่างชัดเจน

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ไม่ว่าจะเป็น streptokinase หรือ alteplase ร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ควรระมัดระวังการเกิดภาวะเลือดออก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอันได้แก่ โรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือความดันโลหิตสูง และได้รับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ 2 ชนิด ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์จึงควรพิจารณาถึงความจำเป็นของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว และควรติดตามการเกิดภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอชี้แจงว่าไม่ได้มีผลประโยชน์ทับซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ ตลอดจนทุนการวิจัยต่าง ๆ ทั้งนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณหน่วยสารสนเทศของโรงพยาบาลนครปฐม ผู้เอื้อเฟื้อในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากฐานอิเล็กทรอนิกส์อันนำมาซึ่งผลการวิจัยของการศึกษานี้ ตลอดจนขอขอบคุณ รศ.ดร.ภญ.พรวลัย บุญเมือง เป็นอย่างสูง สำหรับคำแนะนำที่ทรงคุณค่าในการเขียนนิพนธ์ฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

- Baig MU, Bodle J. Thrombolytic therapy [Internet]. 2023 [cited 2023 May 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557411/>
- David CS, Robert MC. Complications of thrombolytic therapy. In: Eric RB, editor. Thrombolysis and adjunctive therapy for acute myocardial infarction. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 91-115.
- Duangmee K, Boonmuang P, Santimaleeworagun W, Prasitdumrong H. Urticaria, angioedema, and type I hypersensitivity reactions associated with fibrinolytic agents. Asian Pac J Allergy Immunol. 2022;40(4):379-85.
- Prasitdumrong H, Duangmee K, Boonmuang P, Santimaleeworagun W, Oppamayun Y, Sonsupap C, et al. Incidence of urticaria, angioedema, and type I hypersensitivity reactions associated with fibrinolytic agents in Thailand using the database of the health product vigilance center. Asian Pac J Allergy Immunol. 2023;41(1):67-72.
- Tseng CL, Chen YT, Huang CJ, Luo JC, Peng YL, Huang DF, et al. Short-term use of glucocorticoids and risk of peptic ulcer bleeding: A nationwide population-based case-crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(5):599-606.
- Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2014;4(5):e004587.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123(23):2736-47.
- Huynh T, Cox JL, Massel D, Davies C, Hilbe J, Warnica W, et al. Predictors of intracranial hemorrhage with fibrinolytic

- therapy in unselected community patients: A report from the FASTRAK II project. *Am Heart J.* 2004;148(1):86–91.
9. Kongngern L. Risk factors of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke in Buriram Hospital. *Med J Srisaket Surin Buriram Hosp.* 2022;37:65-75. (in Thai)
 10. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berlioli S, Barbash G, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: A comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J.* 2001;22(24):2253–61.
 11. Guo Y, Yang Y, Zhou M, He L. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(4):203–8.
 12. Tsikouris JP, Tsikouris AP. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy.* 2001;21(2):207–17.
 13. McLeod DC, Coln WG, Thayer CF, Perfetto EM, Hartzema AG. Pharmacoepidemiology of bleeding events after use of r-alteplase or streptokinase in acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):956–62.
 14. Franchini M, Zaffanello M, Mannucci PM. Bleeding disorders in primary fibrinolysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7027.