

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ Fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ Rivaroxaban และ Enoxaparin หลังการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ปานรดา นวลโสภาน¹ และ ปวีณา สนธิสมบัติ²

¹กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

บทคัดย่อ การผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ ถือเป็น การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูงและนำไปสู่การเกิด ภาวะเส้นเลือดดำอุดตัน (Venous Thromboembolism; VTE) ซึ่งป้องกันด้วยการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (thromboprophylaxis) **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban ซึ่งเป็นรูปแบบใหม่เปรียบเทียบกับ enoxaparin ที่เป็นมาตรฐานของการรักษา **วิธีการ** รวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มเวชระเบียน จากผู้ป่วย 255 ราย แบ่งเป็น กลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban 147 ราย และ enoxaparin 108 ราย ประเมินประสิทธิภาพโดยการวินิจฉัยของ แพทย์ร่วมกับอาการทางคลินิก และความปลอดภัยโดยการประเมินภาวะเลือดออกและการได้รับเกล็ดเลือดทดแทน **ผลการศึกษา** ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพจากทั้งสองรูปแบบ อย่างไรก็ตามพบการเกิดเลือดออก 64 ครั้ง แบ่งเป็นกลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban 41 ครั้ง (ร้อยละ 64.06) และ enoxaparin 23 ครั้ง (ร้อยละ 35.94) **สรุป** แม้ว่าการศึกษานี้ไม่พบ ความแตกต่างของประสิทธิภาพระหว่างการให้ยา เนื่องจากประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาน้อย แต่พบแนวโน้มการเกิดเลือดออกในกลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban มากกว่า enoxaparin ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีประโยชน์ต่อการเฝ้าระวังและติดตาม อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ thromboprophylaxis หลังการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ

Keywords: ● Fondaparinux ● Rivaroxaban ● Enoxaparin ● Total knee and total hip arthroplasty
● Efficacy ● Safety

เวชสารแพทย์ทหารบก 2557;67:11-20.

บทนำ

การผ่าตัดข้อเข่าเทียมทั้งข้อ (Total Knee Arthroplasty; TKA) และ การผ่าตัดข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ (Total Hip Arthroplasty; THA) เป็นการผ่าตัดศัลยศาสตร์ออร์โธพีดิกส์ขนาดใหญ่ (major orthopedic surgery) ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเส้นเลือดดำอุดตัน (Venous Thromboembolism; VTE) ซึ่งแบ่งเป็นภาวะ หลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (Deep Vein Thrombosis; DVT) และ ภาวะเส้นเลือดดำในปอดอุดตัน (Pulmonary Embolism ;PE) พบอุบัติการณ์การเกิด DVT ภายหลัง TKA และ THA เท่ากับ ร้อยละ 40 - 60 และพบการเกิด DVT มากกว่า PE¹ จากอุบัติการณ์

การเกิด VTE ที่สูงของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด TKA และ THA ส่งผลให้ American College of Chest Physicians (ACCP) แนะนำการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (thromboprophylaxis agents) ได้แก่ Low Molecular Weight Heparin (LMWH), fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, Low-Dose Unfractionated Heparin (LDUH), Vitamin K Antagonist (VKA) และ aspirin ก่อนการผ่าตัดเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 - 14 วัน (initial prophylaxis) ถึง 35 วัน (extended prophylaxis) ซึ่งสามารถลดการเกิด symptomatic VTE จากร้อยละ 4.3 เหลือ 1.8² อย่างไรก็ตามอาจทำให้เกิด อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ซึ่งยาป้องกันการแข็งตัวของ เลือดส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม anticoagulants ทั้งรูปแบบยาฉีดและ ยารับประทาน โดยยาแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพและอาการไม่พึง

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 26 มิถุนายน 2557 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 15 กรกฎาคม 2557

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร.ท.หญิง ปานรดา นวลโสภาน กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ประสงค์ที่แตกต่างกัน เช่น LMWH ที่ถือเป็นมาตรฐานการรักษาทันที (gold standard) มีประสิทธิภาพดีต่อการป้องกันการเกิด VTE³ ลดความเสี่ยงในการเกิด DVT และ PE ประมาณร้อยละ 50-60 แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ คือ การเกิดเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) (RR 0.81; 95%CI 0.38 - 1.72) หรือยาที่มีความจำเพาะต่อการยับยั้ง factor Xa (selective factor Xa inhibitors) ในรูปแบบยาฉีด ได้แก่ fondaparinux ที่ลดการเกิด VTE ได้ไม่แตกต่างจากการใช้ LMWH แต่พบการเกิด major bleeding มากกว่า (RR 1.35; 95%CI 0.89 - 2.05) รวมทั้งรูปแบบยารับประทาน เช่น rivaroxaban ที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิด DVT ได้มากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับ LMWH แต่มีแนวโน้มการเกิด major bleeding มากกว่าการใช้ LMWH (RR 1.58; 95%CI 0.84 - 2.97) เป็นต้น² โดยยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งสามชนิดอาจทำให้เกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ร่วมด้วย นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2008 มีการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group ณ ประเทศญี่ปุ่น เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของการตอบสนองกับปริมาณยา fondaparinux ที่แตกต่างกัน ได้แก่ 0.75, 1.5, 2.5 และ 3.0 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 วัน สำหรับผู้ป่วย 426 รายหลังการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ ผลการศึกษาพบว่าการใช้ fondaparinux ขนาด 1.5 และ 2.5 มิลลิกรัม สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด VTE ในผู้ที่ได้รับการผ่าตัด THA ได้เท่ากับร้อยละ 86.4 และ 78.1 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ TKA และใช้ fondaparinux ขนาด 1.5 และ 2.5 มิลลิกรัม จะลดความเสี่ยงของการเกิด VTE ได้เท่ากับร้อยละ 67.4 และ 75.2 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การใช้ fondaparinux 2.5 มิลลิกรัมทำให้เกิด major bleeding มากกว่าในขนาด 1.5 มิลลิกรัมทั้งในผู้ที่ได้รับ THA และ TKA⁴

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าให้บริการผ่าตัด THA และ TKA และผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิด VTE ภายหลังจากการผ่าตัดและนำสาย radivac drain ออก ในช่วง พ.ศ. 2550-2556 การใช้ยาตาม ACCP มีความหลากหลาย เช่น enoxaparin 40 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง หรือ เป็นเวลา 10-14 วัน หรือ fondaparinux 2.5 มิลลิกรัม เข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5-9 วัน แต่ก็อาจพบการเกิด bleeding รวมทั้งความไม่สะดวกต่อการบริหารยาหลังออกโรงพยาบาล ดังนั้น

รูปแบบการใช้ยาในทางปฏิบัติจึงเปลี่ยนแปลงไปเป็นการฉีด fondaparinux 1.25 มิลลิกรัม (low dose) เข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 1-2 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับ rivaroxaban 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10-14 วัน จนถึง 30-35 วัน ขึ้นกับชนิดของการผ่าตัด ทั้งนี้ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินอาการทางคลินิกร่วมกับการตรวจ doppler ultrasonography หรือหากพบรอยจำหรือแผลมีเลือดซึม ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา ยังไม่พบการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban ซึ่งเป็นการใช้ยาแบบใหม่ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban โดยเปรียบเทียบกับ enoxaparin

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นรูปแบบ retrospective cohort study โดยทำการเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม จำแนกตามรูปแบบการใช้ยา ได้แก่กลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin หลังการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ ทำการเก็บข้อมูลจากระบบฐานข้อมูล Oracle ด้วยการสืบค้นหาจากรหัสหัตถการ [International Classification of Disease - 9 - Clinical Modification (ICD - 9 - CM)] ทั้งหมด 5 รหัส (8151, 8152, 8015, 8154, 5814) และรหัสยา (CLE201E, CLE202E, CLE203E, AR101N, XAR101N, XAR102N, XAR103N) จากนั้นจึงเชื่อมข้อมูลด้วย Hospital Number ผ่านทางโปรแกรมสำเร็จรูป และทำการทบทวนเพิ่มเวชระเบียนออนไลน์ของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556

เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัยและเก็บข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่าหรือข้อสะโพก โดยแบ่งเป็นทั้งหมด 3 ส่วน ประกอบด้วย คุณสมบัติของผู้ป่วย ข้อมูลการได้รับยา ได้แก่ รูปแบบการใช้ยาและระยะเวลาของการได้รับยา (วัน) ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

การวัดผลของการวิจัย แบ่งเป็น ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา

1. ประสิทธิภาพจากการใช้ยา ติดตามเป็นระยะเวลา 90 วันหลังนับจากวันที่ผ่าตัดโดยวัดจากจำนวนครั้งของการเกิด symptomatic VTE ประกอบด้วย (1) จำนวนครั้งของการเกิด Symptomatic DVT เก็บข้อมูลจากการวินิจฉัยของแพทย์ด้วยวิธี doppler ultrasonography ร่วมกับการประเมินอาการทางคลินิก และ (2) จำนวนครั้งของการเกิด Symptomatic PE เก็บข้อมูลจากการวินิจฉัยของแพทย์ด้วยวิธี Computed Tomographic Angiography (CTA) ร่วมกับการประเมินอาการทางคลินิก

2. ความปลอดภัยจากการใช้ยาติดตามตั้งแต่ได้รับยาป้องกันแข็งตัวเป็นครั้งแรกจนถึง 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของการได้รับยาครั้งสุดท้าย ประกอบด้วย

(1) Major bleeding คือ เลือดออกชนิดรุนแรงที่ต้องรับ red blood cells มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิตภายใน 24 ชั่วโมง หรือการมีค่า hemoglobin ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตร หรือการผ่าตัดอีกครั้ง หรือเกิดเลือดออกที่อวัยวะสำคัญ ได้แก่ เลือดออกในสมอง (intracranial) เลือดออกในไขสันหลัง (intrapinal) เลือดออกในดวงตา (intraocular) เลือดออกที่เยื่อช่องท้อง (retro-peritoneal) เลือดออกที่เยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial) เลือดออกบริเวณข้อที่ไม่ได้รับการผ่าตัด หรือ เลือดออกบริเวณชั้นกล้ามเนื้อ ร่วมกับ compartment syndrome⁵

(2) minor bleeding คือ ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (3) การได้รับเกล็ดเลือดทดแทน (platelet transfusion)

การวิเคราะห์ข้อมูลวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยตัวแปรเชิงกลุ่มใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) และทดสอบความแตกต่างด้วยการใช้ Chi square test หรือ Fisher's exact test ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณจะทดสอบการกระจายของข้อมูลด้วย Kolmogorov-smirnov test ร่วมกับการใช้สถิติเชิงพรรณนา และทดสอบความแตกต่างของข้อมูลเชิงประมาณด้วยการใช้ Independent T test หรือ Mann Whitney U Test

ผลการวิจัย

พบผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ จำนวน 255 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin จำนวน 147 และ 108 ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban (ร้อยละ 75.51) และ enoxaparin (ร้อยละ 77.75) มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 66.09 ± 10.10 และ

64.94 ± 11.20 ปี ตามลำดับ ในส่วนของค่า BMI พบกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin มีค่า BMI เฉลี่ยเท่ากับ 26.38 ± 4.28 และ 26.27 ± 3.78 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ตามลำดับ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin มีประวัติการเกิด VTE เท่ากับร้อยละ 1.36 และ 0.96 ตามลำดับ ขณะที่พบการเกิด bleeding ในกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban (ร้อยละ 8.84) มากกว่ากลุ่ม enoxaparin (ร้อยละ 7.41) นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยา NSAIDs มากที่สุดทั้งในกลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin เท่ากับร้อยละ 53.04 และ 58.60 ตามลำดับ ในส่วนของระยะเวลาการได้รับยาทั้งหมดพบผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่าเทียมทั้งข้อได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin เท่ากับ 15.00 ± 5.00 และ 5.00 ± 1.00 วัน ตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดข้อสะโพกเทียมทั้งข้อมีระยะเวลาการได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin เท่ากับ 26.00 ± 18.00 และ 4.00 ± 2.50 วัน ตามลำดับ เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 พบว่า เพศ อายุ BMI ประวัติการเกิด VTE ประวัติการเกิด bleeding และประวัติการได้รับยา ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin อย่างไรก็ตามกลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban มีระยะเวลาในการได้รับยาเป็นเวลานานกว่ากลุ่ม enoxaparin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.01)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการผ่าตัดของผู้ป่วยจำนวน 255 ราย พบค่า creatinine clearance และค่า hemoglobin ของกลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin มีค่าเฉลี่ย 79.32 ± 24.20 , 77.19 ± 29.37 มิลลิกรัมต่อนาที และ 12.99 ± 1.38 และ 12.74 ± 1.29 กรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ขณะที่พบว่า platelet count ของกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin มีค่า 254.50 ± 66.40 และ $281.30 \pm 80.70 \times 1,000$ ต่อยูนิตลิตร ตามลำดับ ส่วนค่า hematocrit ก่อนผ่าตัดพบว่ากลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin มีค่าร้อยละ 38.53 ± 3.96 และ 37.76 ± 3.73 ตามลำดับ หลังการผ่าตัดสามารรถติดตามค่า hematocrit ในผู้ป่วยจำนวน 250 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban จำนวน

205 ราย และ enoxaparin จำนวน 45 ราย มีค่า hematocrit หลังการผ่าตัดลดลง เท่ากับร้อยละ 33.00 ± 3.50 และ 33.00 ± 5.00 ตามลำดับ เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 พบว่า creatinine clearance, hemoglobin, hematocrit ก่อนผ่าตัด ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin ขณะที่ทั้งสองกลุ่ม มีค่า platelet count และค่า hematocrit ที่ตรวจติดตามหลังการผ่าตัดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.004 และ 0.026 ตามลำดับ) ดังตารางที่ 1

ด้านประสิทธิภาพ ติดตามการเกิด symptomatic VTE เป็นระยะเวลา 90 วันหลังจากวันที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่าหรือข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่เกิด symptomatic DVT และ PE อย่างไรก็ตาม จากการเก็บข้อมูลพบผู้ป่วยที่แสดงอาการทางคลินิกและสงสัยว่าอาจเกิด symptomatic DVT ทั้งหมด 11 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin จำนวน 7 และ 4 ราย ผู้ป่วยทุกรายไม่เคยมีประวัติการเกิด VTE ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าอาจเกิด symptomatic DVT ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นด้วยการประเมินอาการทางคลินิก ซึ่งมีระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 25.86 ± 16.97 วัน หลังการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อ โดยมีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ได้รับการวินิจฉัยยืนยันด้วย doppler ultrasonography แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin อย่างละ 4 ราย ผลการวินิจฉัยด้วย doppler ultrasonography พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิด symptomatic DVT ขณะที่ผู้ป่วยอีก 3 ราย ถึงแม้ว่าจะไม่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันด้วย doppler ultrasonography แต่จากการติดตามประวัติการรักษาของผู้ป่วย พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับการรักษาหรือวินิจฉัยว่าเป็น symptomatic DVT ส่วน symptomatic PE ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการแสดงทางคลินิกและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น symptomatic PE

ส่วนของความปลอดภัยพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกทั้งชนิดรุนแรง (major bleeding) และ ชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ทั้งหมด 64 ราย (ร้อยละ 25.10) แบ่งเป็นเลือดออกชนิดรุนแรงจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 14.06) ซึ่งผู้ป่วยทุกรายที่เกิดเลือดออกชนิดรุนแรง ไม่เคยมีประวัติการเกิด bleeding หากจำแนกตามรูปแบบยา พบการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin จำนวน 8 และ 1

ราย โดยพบประเภทของการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรง เฉพาะการมี hemoglobin ลดลงอย่างน้อย 2 ยูนิตเท่านั้น ส่วนการเกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรง พบผู้ป่วยจำนวน 55 ราย (ร้อยละ 85.94) เมื่อจำแนกตามรูปแบบการให้ยา พบผู้ป่วย fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin จำนวน 33 และ 22 ราย ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยเกิดเลือดซึมจำนวน 44 ราย มี ecchymosis หรือจ้ำเลือด จำนวน 10 ราย และ hematoma จำนวน 1 ราย นอกจากนี้พบระยะเวลาของการเกิดเลือดออกทั้งหมดหลังจากได้รับยาครั้งแรกในกลุ่ม fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin เท่ากับ 3.00 ± 1.00 และ 3.00 ± 2.00 ตามลำดับ เมื่อใช้สถิติวิเคราะห์ Chi square test และ Fisher's exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการเกิดเลือดออกระหว่างการให้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาของการเกิดเลือดออกทั้งหมดหลังจากได้รับยาครั้งแรก โดยใช้สถิติวิเคราะห์คือ Mann Whitney U Test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการให้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin ต่อระยะเวลาการเกิดเลือดออก ดังตารางที่ 2 และ 3

วิจารณ์

การผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อจัดเป็นการผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด VTE¹ เนื่องจากการผ่าตัดนำไปสู่การฉีกขาดของหลอดเลือด (vessel injury) กอปรกับภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวร่างกายน้อย (stasis of blood flow) ส่งผลให้เกิดการสลายลิ่มเลือดขึ้นและเกิด VTE⁶ ซึ่งป้องกันได้ด้วยการใช้ thromboprophylactic agents โดย thromboprophylactic agents ที่ทำการศึกษา คือ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin

ในส่วนของประสิทธิภาพในการให้ยาเมื่อเปรียบเทียบการใช้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมจะมีความเสี่ยงสูง และพบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด VTE ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่า BMI มากกว่า 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (OR = 1.8) และอายุมากกว่า 40 ปี (OR, 1.1)² โดยจากการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ตั้งแต่ ค.ศ. 2007 ถึง 2011 ในผู้ป่วยจำนวน 907 รายที่ได้รับยา enoxaparin

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะพื้นฐาน	Total Knee Arthroplasty (n = 210)			Total Hip Arthroplasty (n = 45)			รวม (n = 255)		
	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 116)	Enoxaparin (n = 94)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 31)	Enoxaparin (n = 14)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 147)	Enoxaparin (n = 108)	p value		
เพศหญิง : จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	97 (83.62)	77 (81.92)	14 (45.16)	7 (50.00)	111 (75.51)	84 (77.75)	0.673		
อายุ (ปี) : ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	68.73 ± 7.56	67.04 ± 9.12	56.17 ± 12.53	50.86 ± 13.82	66.09 ± 10.10	64.94 ± 11.20	0.394		
BMI (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	27.53 ± 3.79	26.30 ± 3.43	22.09 ± 3.17	26.08 ± 5.78	26.38 ± 4.28	26.27 ± 3.78	0.836		
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน									
ประวัติการเกิด VTE :	1 (0.86)	1 (1.06)	1 (3.23)	0 (0.00)	2 (0.01)	1 (1.36)	1.000		
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)									
ประวัติการเกิดเลือดออก	10 (8.62)	6 (6.38)	3 (9.68)	2 (14.29)	13 (8.84)	8 (7.41)	0.680		
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)									
ระยะเวลาการได้รับยา (วัน)	15.00 ± 5.00	5.00 ± 1.00	26.00 ± 18.00	4.00 ± 2.50	15.00 ± 5.00	5.00 ± 1.00	0.01*		
ค่ามัธยฐาน ± Interquartile range									
ลักษณะพื้นฐาน	Total Knee Arthroplasty (n = 240)			Total Hip Arthroplasty (n = 45)			รวม (n = 285)		
	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 133)	Enoxaparin (n = 107)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 31)	Enoxaparin (n = 14)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 164)	Enoxaparin (n = 121)	p value		
ประวัติการใช้ยา จำนวนครั้ง (ร้อยละ)	1 (0.75)	0 (0.00)	1 (3.23)	0 (0.00)	2 (1.22)	0 (0.00)	0.01**		
Anticoagulants									
Antiplatelets	31 (23.31)	14 (13.08)	5 (16.13)	1 (7.14)	36 (21.95)	15 (12.40)			
NSAIDs	72 (54.13)	75 (70.9)	15 (48.38)	8 (57.14)	87 (53.04)	83 (68.60)			
อื่นๆ	1 (0.75)	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.61)	1 (0.83)			

* ทดสอบด้วย Chi square test

** ทดสอบด้วย Fisher's exact Test

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	Total Knee Arthroplasty (n = 210)		Total Hip Arthroplasty (n = 45)		รวม (n = 255)		p value
	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 116)	Enoxaparin (n = 94)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 31)	Enoxaparin (n = 14)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 147)	Enoxaparin (n = 108)	
Creatinine Clearance (มิลลิกรัมต่อวินาที)	77.66 ± 23.16	73.14 ± 26.54	85.52 ± 27.25	104.41 ± 33.82	79.32 ± 24.20	77.19 ± 29.37	0.540
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน							
Platelet count (x 1,000 ต่อคิวบิกมิลลิกรัม)	245.06 ± 57.47	280.34 ± 82.74	289.84 ± 84.64	287.71 ± 67.70	254.50 ± 66.40	281.30 ± 80.70	0.004*
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน							
Hemoglobin (กรัมต่อเดซิลิตร)	12.98 ± 1.23	12.62 ± 1.19	13.01 ± 1.85	13.55 ± 1.64	12.99 ± 1.38	12.74 ± 1.29	0.147
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน							

ลักษณะพื้นฐาน	Total Knee Arthroplasty (n = 210)		Total Hip Arthroplasty (n = 45)		รวม (n = 255)		p value
	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 112)	Enoxaparin (n = 93)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 31)	Enoxaparin (n = 14)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 143)	Enoxaparin (n = 107)	
Hematocrit ก่อนผ่าตัด (ร้อยละ)	38.41 ± 3.52	37.30 ± 3.49	38.98 ± 5.32	40.20 ± 4.49	38.53 ± 3.96	37.76 ± 3.73	0.121
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน							
Hematocrit หลังผ่าตัด (ร้อยละ)	34.00 ± 3.38	33.00 ± 5.00	33.00 ± 6.00	32.00 ± 5.25	33.00 ± 3.50	33.00 ± 5.00	0.026**
ค่ามัธยฐาน ± Interquartile range							

* ทดสอบด้วย Independent T Test
 ** ทดสอบด้วย Mann Whitney U Test

ตารางที่ 2 แสดงการเลือดออกทั้งชนิดรุนแรง (major bleeding) และชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) จำแนกตามรูปแบบการเข้าและการผ่าตัด

ประเภทของการเลือดออก	Total Knee Arthroplasty (n = 210)			Total Hip Arthroplasty (n = 45)			รวม (n = 255)		
	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 31)	Enoxaparin (n = 21)	p value	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 10)	Enoxaparin (n = 2)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 46)	Enoxaparin (n = 23)	p value	
การเกิดเลือดออก	31 [§] (63.16)	21 [§] (36.84)	0.185*	10 (83.33)	2 (16.67)	41 (64.06)	23 (35.94)	0.356*	
Major bleeding	8	0		0	1	8	1		
- การได้รับเลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต	0	0		0	1	0	0		
- การมีค่า Hemoglobin ลดลงอย่างน้อย 2 กรัมต่อเดซิลิตร	8	0		0	0	8	1		
- เลือดออกบริเวณอวัยวะสำคัญ	0	0		0	0	0	0		
- การผ่าตัดซ้ำ	0	0		0	0	0	0		
Minor bleeding จำนวนครั้ง (ร้อยละ)	23	21		10	1	33	22		

* ทดสอบด้วย Fisher's exact test

ตารางที่ 3 แสดงระยะเวลาการเกิดเลือดออกหลังจากได้รับยาครั้งแรก (วัน) จำแนกตามรูปแบบการเข้าและการผ่าตัด

ระยะเวลา (วัน)	Total Knee Arthroplasty (n = 52)			Total Hip Arthroplasty (n = 12)			รวม (n = 64)		
	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 31)	Enoxaparin (n = 21)	p value	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 10)	Enoxaparin (n = 2)	Fondaparinux ขนาดต่ำ ร่วมกับ rivaroxaban (n = 46)	Enoxaparin (n = 23)	p value	
ค่ามัถุนฐาน ± Interquartile range	2.50 ± 1.00	3.00 ± 2.00	0.099*	3.00 ± 1.50	2.50	3.00 ± 1.00	3.00 ± 2.00	0.290*	

* ทดสอบด้วย Mann Whitney U Test

ณ ประเทศเกาหลีใต้ พบอุบัติการณ์การเกิด DVT ในผู้ป่วยชาวเอเชีย เท่ากับร้อยละ 0.44⁷ และการศึกษาของ Kye Youl Cho และคณะ แบบ double blind, prospective, randomized controlled trial ที่พบการอุบัติการณ์การเกิด DVT และ PE ในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตกที่ได้รับ thromboprophylaxis เท่ากับ ร้อยละ 6.8 และ 25.7 ตามลำดับ⁸ จากการศึกษาข้างต้น พบอุบัติการณ์การเกิด symptomatic VTE ที่ต่ำในชาวเอเชียเมื่อเทียบกับชาวตะวันตก กอปรกับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด VTE ต่ำกว่าการศึกษาอื่น ได้แก่ มีประวัติการเกิด VTE น้อย (ร้อยละ 1.18) รวมทั้งผู้ป่วยจะเริ่มฝึกเดินในวันที่ 3 ภายหลังจากผ่าตัด ซึ่งจะลดความเสี่ยงของการเกิด VTE ได้

ในส่วนของความปลอดภัยต่อการใช้ยา ภายหลังจากหลังการผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการใส่สาย radivac drain เพื่อระบายเลือดเล็ดออกจากแผลผ่าตัด หลังจากนั้น 24-48 ชั่วโมง แพทย์จะนำสาย radivac drain ออก และเริ่มให้ thromboprophylaxis agents ในอีก 12-24 ชั่วโมงต่อมา ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban มีความปลอดภัยจากการใช้ยาไม่แตกต่างจากการใช้ enoxaparin อย่างไรก็ตาม พบการเกิดเลือดออกจากการใช้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban (52 ราย) มากกว่า enoxaparin (12 ราย) เท่ากับร้อยละ 62.50 ของผู้ป่วยทั้งหมด ขณะที่ไม่พบการได้รับเกล็ดเลือดหลังได้รับการผ่าตัด เมื่อแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดเลือดออก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban มีการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) มากกว่า enoxaparin เท่ากับ 8 และ 1 รายตามลำดับ ซึ่งประเภทของเลือดออกชนิดรุนแรงที่พบ คือ การมีค่า hemoglobin ลดลงอย่างน้อยเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตร ขณะที่ไม่พบอาการเลือดออกที่ได้รับ RBC อย่างน้อย 2 ยูนิต การได้รับการผ่าตัดซ้ำหรือพบเลือดออกที่อวัยวะสำคัญ โดยพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ การผ่าตัดข้อเข่าเทียมมากกว่าข้อสะโพกเทียม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา RECORD III พบการเกิด major bleeding ในกลุ่มที่ได้รับ rivaroxaban 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 10-14 วัน (ร้อยละ 0.6) (95%CI: 0.2-1.2) สูงกว่า enoxaparin 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (ร้อยละ 0.5) (95%CI: 0.2-1.1)⁹ และ RECORD I ที่พบการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรงทั้งผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และได้รับ enoxaparin 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 31-39 วัน เท่ากับ

ร้อยละ 0.3 และ 0.1 ตามลำดับ¹⁰ สำหรับการเกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban มีการเกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรง มากกว่า enoxaparin เท่ากับ 33 และ 22 รายตามลำดับ เมื่อนำมาทดสอบทางสถิติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการใช้ fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban และ enoxaparin ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบ systematic review ที่รวบรวมทั้งหมด 6 การศึกษา ระหว่างการใช้ rivaroxaban 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ enoxaparin 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของการเกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (RR = 0.97, 95%CI: 0.82-1.16, p = 0.77)¹¹ และการศึกษาแบบ prospective cohort study เปรียบเทียบระหว่างการใช้ rivaroxaban 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ enoxaparin 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หลังการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียม เป็นระยะเวลา 14 และ 35 วัน ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ enoxaparin 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เท่ากับร้อยละ 2 และ 0 ตามลำดับ (p = 0.58) รวมทั้งพบการเกิด hematoma ในผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.5) และ enoxaparin จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.8)¹² ดังนั้น ผลการศึกษาพบการเกิดเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง ในกลุ่มที่ได้รับ anticoagulants ชนิดใหม่ (fondaparinux ขนาดต่ำร่วมกับ rivaroxaban) มากกว่า conventional anticoagulants (enoxaparin)

จากแนวทางการรักษาของ ACCP ได้แนะนำให้ใช้ enoxaparin ฉีดใต้ผิวหนังครั้งละ 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 10-14 วัน โดยเริ่มยาภายหลังการผ่าตัด 12 ชั่วโมง² อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่มีการใช้ enoxaparin ฉีดใต้ผิวหนังครั้งละ 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยเริ่มยา 24-36 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัด เพื่อลดการเกิดเลือดออก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นที่เปรียบเทียบการได้รับ enoxaparin ครั้งแรกที่ระยะเวลา 12 และ 24 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่าได้รับ enoxaparin ที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัด สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกได้มากกว่าที่ 12 ชั่วโมง¹³ ในส่วนของระยะเวลาในการได้รับยา enoxaparin พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ enoxaparin เป็นระยะเวลาประมาณ 5 วันหลังจากได้รับยาครั้งแรก ขณะที่ ACCP แนะนำให้ใช้ enoxaparin เป็น

ระยะเวลา 10-14 วัน² อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการได้รับ enoxaparin ไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษา แต่ยังไม่พบอุบัติการณ์การเกิด VTE ที่น้อยกว่า ดังนั้น ในผู้ป่วยชาวเอเชียที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกเทียมทั้งข้อเป็นครั้งแรก สามารถใช้ thromboprophylaxis agents เป็นระยะเวลาสั้นกว่าชาวตะวันตก ซึ่งสามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกจากการใช้ thromboprophylaxis agents ร่วมด้วย

ข้อจำกัดของงานวิจัย คือ ประชากรที่เข้าร่วมงานวิจัยน้อย กอปรกับอุบัติการณ์การเกิดต่ำ เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจึงไม่แตกต่างกัน สำหรับข้อเสนอนี้มาจากงานวิจัยนี้ คือ ควรเพิ่มจำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา รูปแบบการศึกษาควรเป็นแบบ prospective cohort study เพื่อเพิ่มการเก็บข้อมูลด้านอื่น รวมทั้งอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ thromboprophylaxis agents และไม่ได้รับ thromboprophylaxis agents เพื่อประเมินถึงความจำเป็นของการใช้ thromboprophylaxis agents ในผู้ป่วยชาวเอเชีย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร. ปวีณา สนธิสมบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้คำแนะนำและแก้ไขข้อบกพร่องจนงานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e278S-325S.

3. Kinov P, Tanchev PP, Ellis M, Volpin G. Antithrombotic prophylaxis in major orthopaedic surgery: an historical overview and update of current recommendations. *Int Orthop* 2014;38:169-75.
4. Fuji T, Fujita S, Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *Int Orthop* 2008;32:443-51.
5. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202-4.
6. วิระพล ภิมาลย์. เภสัชกรรมบำบัดในผู้ป่วย Venous thromboembolism [อินเทอร์เน็ต]. 2555. [เข้าถึงเมื่อ 3 พ.ย. 2556]. เข้าถึงได้จาก [http://www.kpi.msu.ac.th/upload/ag_tor_ref_byval/ag_16_in_1.2.4_896\(2555\).pdf](http://www.kpi.msu.ac.th/upload/ag_tor_ref_byval/ag_16_in_1.2.4_896(2555).pdf)
7. Kim GH, Park BY, Bae TY, Kang JW, In Y. Can enoxaparin reduce thromboembolism related events after primary TKA in Asian patients? *J Arthroplasty* 2013;28:1862-7.
8. Cho KY, Kim KI, Khurana S, Bae DK, Jin W. Is routine chemoprophylaxis necessary for prevention of venous thromboembolism following knee arthroplasty in a low incidence population? *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133:551-9.
9. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
11. Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thromb Res* 2011;127:525-34.
12. Sindali K, Rose B, Soueid H, Jeer P, Saran D, Shrivastava R. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013;23:481-6.
13. Liu F, Chu X, Huang J, Tian K, Hua J, Tong P. Administration of enoxaparin 24 h after total knee arthroplasty: safer for bleeding and equally effective for deep venous thrombosis prevention. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:679-83.

Efficacy and Safety of Low Dose of Fondaparinux with Rivaroxaban and Enoxaparin after Total Knee and Total Hip Replacement Surgery, Phramongkutklao Hospital

Parnrada Nulsopapon¹ and Paveena Sonthisombat²

¹Department of Pharmacy, Phramongkutklao Hospital; ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

Abstract: *Total Knee Arthroplasty (TKA) and Total Hip Arthroplasty (THA) are a high risk of surgery and lead to Venous Thromboembolism (VTE) that can prevent by using thromboprophylaxis. The purposes of this study were to compare efficacy and safety between low dose of fondaparinux with rivaroxaban (new regimen) and enoxaparin (gold standard) after total knee and hip replacement surgery at Phramongkutklao Hospital. We performed a retrospective cohort study from the medical record and collected data from 255 patients. They were divided to 147 patients who received low dose of fondaparinux and rivaroxaban, 108 patients who received enoxaparin. The outcome of study determine by clinical manifestation and bleeding events. The results of this study were found that efficacy between low dose of fondaparinux with rivaroxaban and enoxaparin had no differences between groups. However, bleeding occurred 64 times, low dose of fondaparinux with rivaroxaban and enoxaparin were 41 (64.06%) and 23 times (35.94%), respectively. Although this study did not find differences of efficacy because of small population, low dose of fondaparinux with rivaroxaban are proved to be a higher change of bleeding than enoxaparin. Therefore, this study is useful for the surveillance and monitoring of adverse reactions from thromboprophylaxis after total knee and total hip replacement surgery.*

Keywords: ● Fondaparinux ● Rivaroxaban ● Enoxaparin ● Total knee and total hip arthroplasty
● Efficacy ● Safety

RTA Med J 2014;67:11-20.