



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพ
เภสัชกรรม

เรื่อง

ความรู้พื้นฐานทางเภสัชวิทยาที่เภสัชกรควรทราบ เกี่ยวกับยาต้านการเกิดลิ่มเลือด

รหัส 0001-1-000-009-07-2561

จำนวน 2 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม 2561

วันที่หมดอายุ 30 มิถุนายน 2562

โดย ดร.ภก.ประยุทธ์ ภูวรรตนาวิวิช

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับพยาธิวิทยาของโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด
2. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับเภสัชวิทยาของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด

บทคัดย่อ

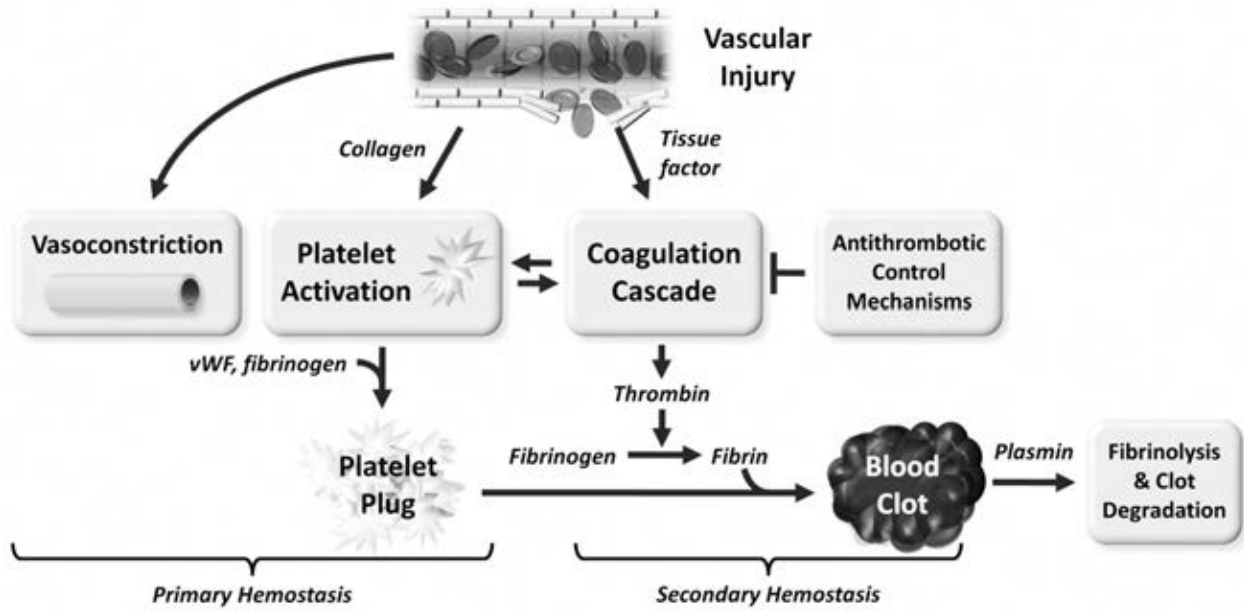
ภาวะอุดตันของลิ่มเลือดนำไปสู่การเกิดโรคของระบบหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตได้ ในที่สุด เวชปฏิบัติต่าง ๆ ในปัจจุบันระบุเกี่ยวกับการรักษาภาวะอุดตันของลิ่มเลือดไว้หลายแนวทาง ได้แก่ การผ่าตัด การทำหัตถการ และการใช้กลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งประกอบด้วย ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ยาต้านการเกิดลิ่มเลือด และยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งเภสัชกรมีบทบาทในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ใช้ยาเหล่านี้ได้เป็นอย่างมาก ตั้งแต่การช่วยเสริมข้อมูลแก่ทีมรักษา เพื่อระบุข้อบ่งชี้ยา การเสนอแนะการปรับขนาดการใช้ยาให้เหมาะสมกับสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยเฉพาะราย การติดตามผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา รวมถึงการสนับสนุนหรือหาแนวทางที่เหมาะสมเพื่อให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาสูงสุด บทความฉบับนี้จะมุ่งเน้นให้ความรู้พื้นฐานที่เภสัชกรควรทราบเกี่ยวกับยาต้านการเกิดลิ่มเลือด เนื่องจากเป็นยากลุ่มหนึ่งที่เภสัชกรเข้าไปมีบทบาทเกี่ยวข้องค่อนข้างมาก โดยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับพยาธิวิทยาของโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด และข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาต้านการเกิดลิ่มเลือดชนิดต่าง ๆ

บทนำ

การฉีกขาดของหลอดเลือดหรือการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือด ซึ่งสามารถไปอุดตันที่อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายจนส่งผลให้เกิดโรคหรือภาวะผิดปกติที่นำไปสู่ความพิการและการเสียชีวิตได้ ในปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่ใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์และแนวทางการเลือกใช้แตกต่างกันออกไป ยาในกลุ่มต่าง ๆ เหล่านี้จะต้องมีการใช้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากขนาดยาที่ต่ำหรือสูงกว่าช่วงการรักษาสามารถทำให้ลดประสิทธิภาพ หรือเกิดอาการ

อันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ เช่น หากใช้ขนาดยาต่ำเกินไปจะไม่สามารถแสดงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้อย่างเต็มที่ ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่หายจากโรค หรืออาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับลิ่มเลือดอุดตันได้ หากใช้ขนาดยาสูงเกินไปจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งในกรณีที่รุนแรงมากอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้

ด้วยเหตุนี้เองเภสัชกรจึงมีบทบาทที่สำคัญในการบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ใช้ยาเหล่านี้ ได้แก่ การให้ข้อมูลแก่ทีมรักษาเกี่ยวกับข้อบ่งชี้ของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด



รูปที่ 1 กลไกการห้ามเลือด²

หมายเหตุ: เมื่อหลอดเลือดเกิดการฉีกขาด ร่างกายจะกระตุ้นให้หลอดเลือดเกิดการหดตัว โดยในช่วงแรกจะมีการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด โดยสาร collagen ซึ่งหลังจากหลอดเลือดที่ถูกทำลาย และสาร Von Willebrand factor (vWF) และ fibrinogen จะกระตุ้นทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด จากนั้น tissue factors ที่หลอดเลือดจะกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade) ผ่านปัจจัยที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด (clotting factors) ต่าง ๆ จนเกิดการสร้างสาร thrombin และเข้าทำปฏิกิริยากับสาร fibrinogen ได้เป็นผลิตภัณฑ์ คือ fibrin (factor I) ทำให้เกิดลิ่มเลือด (blood-clot) ในที่สุด และหยุดเลือดที่ไหลออกมา^{1,2} แต่อย่างไรก็ตาม ร่างกายจะมีกระบวนการยับยั้งไม่ให้เกิดการสร้างลิ่มเลือดมากเกินไป (antithrombotic control mechanisms) โดยจะหลั่งสาร natural anticoagulant ได้แก่ antithrombin III (ATIII), protein C (PC) และ protein S (PS) จากนั้นลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นจะถูกทำให้สลายไปโดยกระบวนการ fibrinolysis และ clot degradation โดยอาศัย plasmin ทำให้เกิดกระบวนการดังกล่าวขึ้น

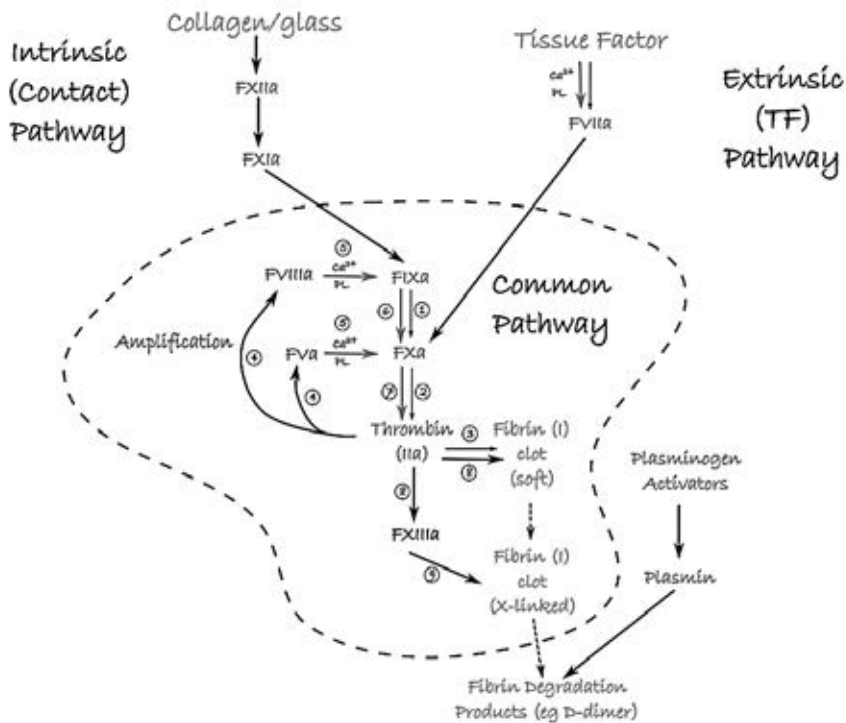
การติดตามการใช้ยาต้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความร่วมมือในการใช้ยา นอกจากนี้ในบางกรณีเภสัชกรอาจต้องให้ความเห็นเกี่ยวกับการปรับขนาดการใช้ยา ปรับเปลี่ยนชนิดยา หรือให้ข้อมูลเกี่ยวกับยาต้านพิษด้วย ในขั้นต้นเภสัชกรจึงควรทราบเกี่ยวกับพยาธิวิทยาของโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด และข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่สำคัญของยากลุ่มนี้

กลไกการห้ามเลือด

ในภาวะปกติร่างกายจะมีกระบวนการสร้างและทำลายลิ่มเลือดเกิดขึ้นอย่างสมดุล เรียกว่า กลไกการห้ามเลือด (hemostasis) แสดงดังรูปที่ 1 ซึ่งเป็นการสร้างลิ่มเลือดให้เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เมื่อมีการฉีกขาดของเนื้อเยื่อหรือมีภาวะเลือดออก (หากลิ่มเลือดดังกล่าวเกิดในหลอดเลือดแดงจะเรียกว่า white clot และหากเกิดในหลอดเลือดดำจะเรียกว่า red clot) ในภาวะ

ปกติลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นจะจำกัดอยู่ที่บริเวณรอยโรค และถูกทำลายไปได้ในที่สุด ดังนั้น hemostasis จึงเป็นกระบวนการปกติของร่างกายสำหรับป้องกันการสูญเสียเลือด แต่ในกรณีที่หลอดเลือดเกิดการฉีกขาดเสียหายอย่างหนักจะทำให้มีการสร้างลิ่มเลือดเกิดขึ้นในปริมาณมากเกินไป หรือในกรณีที่มีความผิดปกติบางอย่างทำให้ลิ่มเลือดไม่ถูกทำลาย จะยิ่งทำให้เกิดการสะสมและอุดตันของลิ่มเลือดที่ระบบหลอดเลือดและหัวใจมากขึ้น โดยลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นเรียกว่า thrombus และเรียกรวมกันว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดโรคต่าง ๆ เช่น atrial thrombosis, venous thrombosis, cardiac thrombosis, pulmonary thrombosis เป็นต้น และนำไปสู่ความพิการหรือเสียชีวิตได้ในที่สุด¹

กระบวนการสร้างลิ่มเลือด (coagulation cascade) แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ได้แก่ 1. extrinsic pathway 2. intrinsic pathway และ 3. common pathway แสดงดังรูปที่ 2



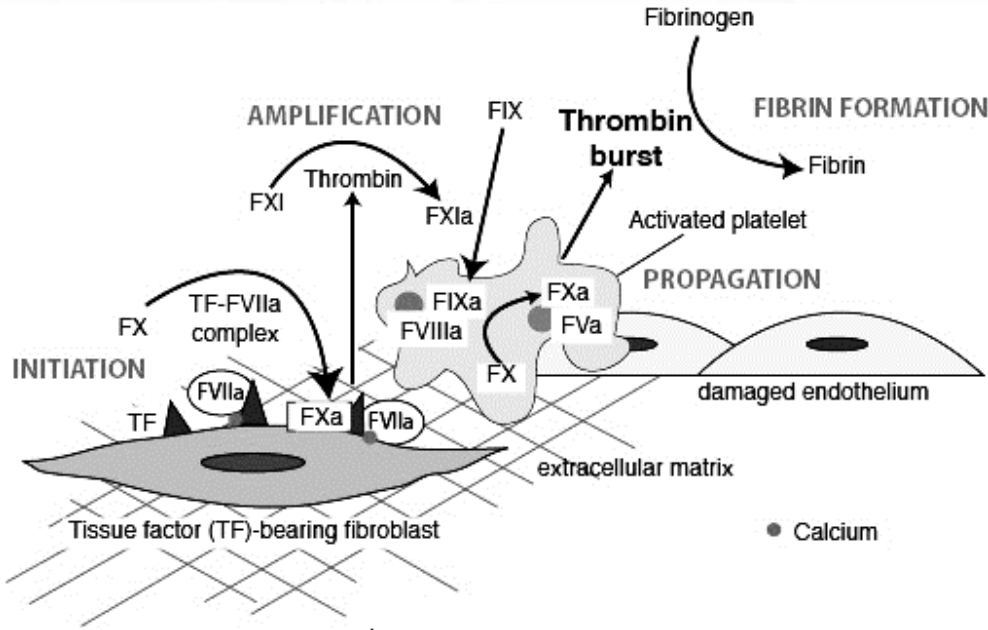
รูปที่ 2 กระบวนการสร้างลิ่มเลือด³

หมายเหตุ: เมื่อหลอดเลือดฉีกขาดจะมีการหลั่งสาร tissue factor ออกมา ซึ่งจะไปกระตุ้น factor VII (extrinsic tenase complex) ให้เป็น factor VIIa ซึ่งอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ จากนั้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยน factor X เป็น Xa (การขาด factor VII จะทำให้เกิด prothrombin time (PT) prolong) สำหรับสาร collagen จะกระตุ้น intrinsic pathway ผ่าน factor XIIa จนทำให้เกิดการเปลี่ยนจาก factor X เป็น Xa (intrinsic tenase complex ได้แก่ factor IXa และ VIIIa รวมกัน) จากนั้น factor Xa จะรวมกับ factor Va เป็น prothrombinase complex ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก prothrombin (factor II) เป็น thrombin (factor IIa) ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนจาก fibrinogen ให้เป็น fibrin ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการกระตุ้นกระบวนการสร้างลิ่มเลือด และเกิดเป็นลิ่มเลือด (clot) ได้ในที่สุด (การขาด factor XII, XI, IX และ VIII จะทำให้ activated partial thromboplastin time (aPTT) prolong) จากนั้นจะมี factor XIII เข้ามาช่วยทำให้เกิด fibrin cross-link ทำให้ลิ่มเลือดมีความแข็งแรงมากขึ้น ดังนั้น clotting factor VIIa และ Xa จึงมีความสำคัญอย่างมากในกระบวนการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะ factor Xa ซึ่งเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด^{3,4} แต่อย่างไรก็ตาม มีทฤษฎีที่อธิบายว่ากระบวนการสร้างลิ่มเลือดข้างต้นอาจไม่ได้สื่อถึงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจริงในร่างกาย เนื่องจากพบกรณีของผู้ป่วยที่มี factor XII deficiency แต่กลับไม่พบว่าเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยพบเพียง PT prolong เท่านั้น

ในปัจจุบันมีทฤษฎีที่อธิบายว่ากระบวนการสร้างลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นจริงในร่างกายเป็นแบบ cell-based coagulation^{4,5} แสดงดังรูปที่ 3 กล่าวคือ เมื่อเกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือด tissue factor bearing cell เช่น damaged endothelial cells จะมีการนำ tissue factor ออกมา ทำให้เกิดกระบวนการ extrinsic pathway เปลี่ยน factor VII เป็น VIIa และเปลี่ยน factor X เป็น Xa ในที่สุด โดย factor VIIa และ Xa ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนนี้ทำให้เกิด thrombin ได้ แต่มีปริมาณน้อย ซึ่งไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิด fibrin หน้าที่ของ thrombin ในขั้นตอนนี้คือ การกระตุ้น factor XI ให้เปลี่ยนเป็น XIa กระตุ้น factor XIII และทำให้เกิด factor VIIIa ในรูป activated form นอกจากนี้ thrombin ในขั้นตอนนี้

ยังสามารถกระตุ้น platelets ให้เกิดกระบวนการต่าง ๆ โดยกระบวนการสำคัญ ได้แก่ การกระตุ้น factor V ในขั้นตอนนี้เอง intrinsic tenase complex ได้แก่ factor IXa และ VIIIa รวมกัน จะเปลี่ยนจาก factor X เป็น Xa ซึ่งจะไปรวมกับ factor Va และเกิดเป็น prothrombinase complex ซึ่งสามารถเปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin ในปริมาณมากได้ เรียกว่า thrombin burst ซึ่งมากพอที่จะเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin ได้ จากนั้น factor XIII จะทำให้เกิด fibrin cross-link ในที่สุด

ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมีหลายประการ เรียกโดยรวมว่า “Virchow’s Triad” แสดงดังรูปที่ 4 ประกอบด้วย โรคของผู้ป่วย สภาวะผิดปกติบางอย่าง การใช้ยา



รูปที่ 3 Cell-based coagulation⁵



รูปที่ 4 Virchow's Triad

(สร้างโดยใช้แนวคิดจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

บางกลุ่ม หรือการเกิดบาดแผล หรือมีการรุกร้าของสิ่งแปลกปลอม เข้าสู่ระบบหลอดเลือด เป็นต้น ตัวอย่างโรคที่เกิดจากการอุดตันของลิ่มเลือด เช่น atrial fibrillation (AF), cardiac valve diseases, deep vein thrombosis (DVT) เป็นต้น ภาวะผิดปกติที่เกิดจากปัญหาการไหลเวียนของเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infraction: MI), ภาวะอุดตันของหลอดเลือดสมอง (thromboembolic stroke from AF), ภาวะอุดตันของหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism: PE) และนอกจากลิ่มเลือดที่เกิดจากการฉีกขาดของหลอดเลือดแล้ว ยังมีสาเหตุอื่นที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้อีก เช่น protein C หรือ protein S

deficiency, antiphospholipid antibody syndrome, antithrombin III deficiency และภาวะ malignancy เป็นต้น ยาบางกลุ่มก็สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ เช่น ฮอร์โมนกลุ่ม estrogen, ยาในกลุ่ม antipsychotics, ยา erythropoietin เป็นต้น นอกจากนี้การผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะบางอย่าง เช่น ข้อเข่า ข้อสะโพก ชนิดที่เป็นโลหะ หรือวัสดุทางการแพทย์ที่ไม่ใช่เนื้อเยื่อมนุษย์ หรือการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้น ซ่อมลิ้นหัวใจชนิดโลหะ หรือเนื้อเยื่อสัตว์ การใส่สายสวนในระบบหลอดเลือด เช่น central venous catheter ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้เช่นกัน⁵

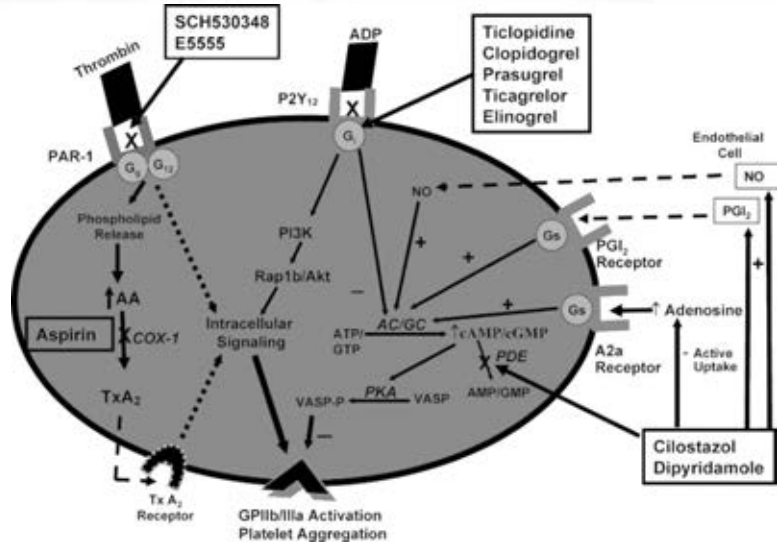
จากสาเหตุต่าง ๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นจึงต้องมีการยับยั้งหรือสลายลิ่มเลือดโดยวิธีการต่าง ๆ วิธีหนึ่งที่สำคัญคือ การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic) ซึ่งประกอบด้วย 3 กลุ่มย่อย ได้แก่

1. ยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelet)

จะออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการอุดตันของหลอดเลือดแดง (white clot) ในลักษณะการยับยั้งก่อนเกิดลิ่มเลือด โดยขัดขวางการทำงานของเกล็ดเลือด ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น aspirin, clopidogrel, ticlopidine, ticagrelor, cilostazol และ dipyridamole เป็นต้น⁷ กลไกการออกฤทธิ์แสดงดังรูปที่ 5

2. ยาด้านการเกิดลิ่มเลือด (anticoagulant)

จะออกฤทธิ์ป้องกันการสร้างลิ่มเลือดใหม่ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอุดตันของหลอดเลือดดำ (red clot) เป็นหลัก ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น



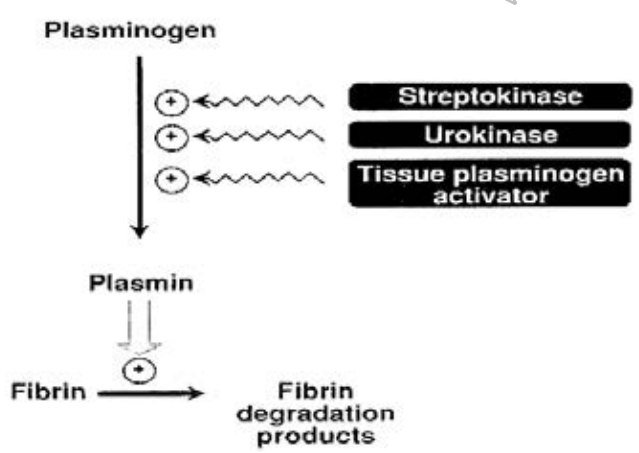
รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด⁷

หมายเหตุ: aspirin ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1 แบบไม่ผันกลับ clopidogrel และ ticlopidine ยับยั้งตัวรับ ADP บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเกล็ดเลือดแบบไม่ผันกลับ, ticagrelor และ cilostazol ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase ซึ่งที่เกี่ยวข้องกับการหด/ขยายตัวของหลอดเลือด และการทำงานของเกล็ดเลือด, dipyridamole ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ adenosine deaminase และ phosphodiesterase ทำให้ชะลอการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด

warfarin, heparin และ direct oral anticoagulants (DOACs) ซึ่งแบ่งออกเป็น direct thrombin inhibitor (dabigatran) และ direct Xa inhibitor (apixaban, rivaroxaban) เป็นต้น⁸

3. ยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic หรือ thrombolytic)

จะออกฤทธิ์ทำลายลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นแล้ว ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น alteplase (rt-PA) และ streptokinase เป็นต้น กลไกการออกฤทธิ์แสดงดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของยาละลายลิ่มเลือด⁹

เภสัชวิทยาของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด^{8,10,11}

ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดแบ่งออกเป็นอีก 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในรูปแบบฉีด ยาต้านการเกิด

ลิ่มเลือดชนิดรับประทาน ได้แก่ warfarin และยาต้านการเกิดลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ (direct oral anticoagulants: DOACs)

1. ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในรูปแบบฉีด ประกอบด้วย

unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH) และ fondaparinux

ข้อมูลโดยทั่วไป

ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในรูปแบบฉีดทั้ง 3 ชนิดจะใช้กรณีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือมีข้อห้ามใช้ยา warfarin เช่น กรณีตั้งครรภ์ หรือต้องเข้ารับการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง เป็นต้น การพัฒนายากลุ่มนี้แบ่งตามความเฉพาะเจาะจงต่อ antithrombin-III (AT-III) ซึ่งเป็น alpha globulin ที่ทำหน้าที่ยับยั้ง active clotting factor ออกฤทธิ์ต่อทั้ง thrombin และ clotting factor Xa ในภาวะปกติกระบวนการนี้จะเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ แต่เมื่อ AT-III จับกับยาจะเร่งกระบวนการยับยั้งให้เพิ่มมากขึ้น แต่ biological activity จะขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล และขนาดโมเลกุลของ heparin นั้น ๆ หากน้ำหนักโมเลกุลมาก เช่น UFH จะมีฤทธิ์ต้าน thrombin เพิ่มสูงขึ้น (น้ำหนักโมเลกุลมีผลต่อ clotting factor Xa activity ค่อนข้างคงที่) และหากขนาดโมเลกุลเล็ก (pentasaccharide) เช่น fondaparinux จะสามารถต้าน clotting factor Xa ได้มากขึ้น

คุณลักษณะที่แตกต่างกันระหว่าง unfractionated heparin, low molecular weight heparin และ fondaparinux

- UFH มีน้ำหนักโมเลกุลมากจึงออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin ได้ไว แต่ก็มีค่าครึ่งชีวิตสั้น โดยมี anticoagulation effect half-life ประมาณ 1.5 ชั่วโมง ดังนั้น จึงต้องปรับขนาดยาอยู่ตลอดเวลา UFH เหมาะสมกับการบริหารยาแบบ IV infusion และไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วยในการบริหารยาด้วยตนเอง นอกจากนี้ฤทธิ์ต้าน thrombin ของ UFH มีความสัมพันธ์กับปัญหาเลือดออกผิดปกติ กล่าวคือ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ และภาวะ thrombocytopenia ได้ ซึ่งหากพบอาการดังกล่าวให้พิจารณาหยุดใช้ยา และตรวจ complete blood count และ activated partial thromboplastin time (aPTT) ทันที โดยการใช้ UFH จะต้องปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับของ aPTT ให้อยู่ในช่วง 1.5-2 เท่าของค่าควบคุม และในกรณีที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงให้หยุด UFH ทันที และพิจารณาใช้ยาต้านพิษคือ protamine sulfate โดยขนาดที่ใช้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ให้ UFH แล้วเกิดพิษ แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การใช้ protamine sulfate ต้านพิษ UFH¹²

ระยะเวลาที่ให้ UFH แล้วเกิดพิษ	ขนาดของ protamine sulfate (mg) ต่อการ neutralize UFH 100 units
ทันที	1
30-60 นาที	0.5
มากกว่า 2 ชั่วโมง	0.25

หมายเหตุ: ต้องเจือจาง protamine ด้วย D5W หรือ NSS (ความเข้มข้น protamine 10 mg/mL) และบริหารยาตามแนวทางที่เหมาะสม

นอกจาก UFH จะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติแล้วยังสามารถทำให้เกิดภาวะอื่น ๆ ได้อีก เช่น hypersensitivity โดยเฉพาะ UFH ที่เตรียมจากสัตว์ ภาวะ hyperkalemia ดังนั้นจึงควรมีการติดตามระดับ potassium หลังใช้ยา และติดตามภาวะ osteoporosis ซึ่งพบรายงานการเกิดได้หากมีการใช้ยาต่อเนื่องกันมากกว่า 3 เดือน นอกจากนี้ UFH สามารถถูกกำจัดโดย cellular และ renal mechanism ดังนั้น จึงต้องระวังการใช้ UFH ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง โดยเฉพาะในกรณี end stage renal failure

- LMWH มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า และมีขนาดโมเลกุลเล็กกว่า UFH ดังนั้น จึงสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin ได้น้อยกว่า UFH แต่ก็ยังอยู่ในระดับที่มีประสิทธิภาพดีทางคลินิก

ด้วยเหตุนี้เองจึงทำให้ LMWH มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า UFH คือ ประมาณ 2-4 ชั่วโมงเมื่อให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ 3-6 ชั่วโมงเมื่อฉีดใต้ผิวหนัง จึงสามารถบริหารยาได้วันละ 1-2 ครั้ง ผู้ป่วยจึงสามารถบริหาร LMWH ได้ด้วยตนเอง และเนื่องจากยามีน้ำหนักโมเลกุลน้อยจึงเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติได้น้อยกว่า UFH ดังนั้น ในการใช้ยาโดยปกติจึงไม่ต้องติดตาม aPTT หลังการใช้ยา นอกจากนี้พบว่าทั้ง UFH และ LMWH ไม่ผ่านรกจึงปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ แต่ในทางปฏิบัติจะเลือกใช้ LMWH มากกว่าหากต้องใช้ในสตรีมีครรภ์ เนื่องจากมีโอกาสเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติได้น้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตาม หากเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ LMWH มีการแนะนำให้ใช้ fresh frozen plasma ได้ (protamine sulfate ไม่ใช่ยาต้านพิษหลักสำหรับ LMWH เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าอาจไม่สามารถลบล้างฤทธิ์ของ LMWH ได้หมดและถาวร) สำหรับอาการอื่นไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น thrombocytopenia, skin necrosis, liver impairment, osteoporosis และ hyperkalemia สามารถพบจาก LMWH ได้น้อยกว่า UFH มาก

- Fondaparinux มีโครงสร้างใกล้เคียงกับ LMWH แต่มีข้อดีที่เหนือกว่า ได้แก่ มีขนาดโมเลกุลเล็ก และเป็นแบบ pentasaccharide ดังนั้น จึงออกฤทธิ์ต้าน clotting factor Xa ได้มากขึ้น จับกับ plasma proteins แบบไม่เฉพาะเจาะจง และจับค่อนข้างน้อย จึงไม่พบปัญหาจากการใช้ยาในลักษณะเดียวกันกับ UFH และ LMWH นอกจากนี้ยังพบว่า fondaparinux มี bioavailability ดีกว่า คาดการณ์ผลการออกฤทธิ์ได้ง่ายกว่า UFH และ LMWH จึงมีการออกฤทธิ์ไม่ค่อยแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย และเนื่องจากการที่ยามีค่าครึ่งชีวิตยาวนานประมาณ 15-17 ชั่วโมง จึงบริหารยาวันละครั้งได้ แต่อย่างไรก็ตาม fondaparinux มีการขจัดยาทางไตแบบ dose independent ดังนั้น จึงต้องมี การปรับขนาดการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง



2. ยาด้านการเกิดลิ่มเลือดชนิดรับประทาน warfarin^{13,14}

ข้อมูลโดยทั่วไป

เป็นยาที่ถูกค้นพบมานานมากกว่า 65 ปี แต่ยังคงมีความสำคัญทางคลินิก ถึงแม้ว่ายาจะมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) แต่เนื่องจากยามีราคาถูกจึงทำให้มีประโยชน์ในการใช้รักษาผู้ป่วยในวงกว้าง โดยเฉพาะในบริบทด้านสาธารณสุขของประเทศไทย

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ

กลไกการออกฤทธิ์ของ warfarin คือ การยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase ซึ่งในสภาวะปกติ เอนไซม์นี้จะเปลี่ยนแปลง vitamin K จากรูป inactive ให้อยู่ในรูป active ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดการทำงานของ clotting factors ได้ ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่สำคัญคือ มีค่า bioavailability 100% สามารถจับกับ plasma protein ได้สูงมาก สามารถถูกเมตาบอลิไตต์โดย CYP450 หลายชนิด เช่น CYP2C9, CYP2C19,

CYP1A2 และ CYP3A4 ดังนั้น จึงเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้หลายชนิด และเนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยประมาณ 36-42 ชั่วโมง จึงสามารถบริหารยาได้วันละครั้ง หรือบางกรณีสามารถให้แบบวันเว้นวันได้ และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดให้ยาตามการทำงานของไต

Warfarin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ กล่าวคือขนาดยาที่สูงกว่าช่วงการรักษาทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ เช่น ภาวะเลือดออกผิดปกติ และขนาดยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษา ทำให้ไม่สามารถออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของลิ่มเลือดได้ ส่งผลให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดในระบบอวัยวะต่าง ๆ ได้ ดังนั้น จึงต้องมีการติดตามอาการแสดงทางคลินิกอย่างใกล้ชิด รวมถึงติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ prothrombin time (PT) และค่า international normalized ratio (INR) ในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสม

- PT เป็นค่าที่ได้จากการทดสอบการแข็งตัวของเลือด ในกระบวนการ extrinsic system โดยใช้ tissue thromboplastin

ตารางที่ 2 เภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม DOACs¹⁵

	dabigatran	apixaban	rivaroxaban	edoxaban
Oral bioavailability	3-7%	50%	66% ขณะท้องว่าง และ 100% เมื่อรับประทานพร้อมอาหาร	62%
ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา	อาหารไม่มีผล	อาหารไม่มีผล	อาหารเพิ่มการดูดซึม ≥ 39%	อาหารเพิ่มการดูดซึม 6-22%
รูปแบบยา prodrug	เป็น prodrug	ไม่เป็น prodrug	ไม่เป็น prodrug	ไม่เป็น prodrug
ค่า plasma protein binding	35%	87%	> 90%	55%
การเปลี่ยนแปลงยาค้นตับ และเกี่ยวข้องกับ CYP3A4	ไม่ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน แต่น้อยมาก
การขจัดยาผ่านไต	80%	27%	35%	50%
ความเสี่ยงของการเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน	เสี่ยงต่อการเกิด dyspepsia	ไม่มีปัญหาต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน	ไม่มีปัญหาต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน	ไม่มีปัญหาต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน
ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา	12-17 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง	5-9 ชั่วโมงในเด็ก 11-13 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ	9-11 ชั่วโมง

หมายเหตุ: prodrug คือ ยาที่อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ จะต้องเข้าไปเปลี่ยนแปลงในร่างกายก่อนจึงจะอยู่ในรูปที่พร้อมออกฤทธิ์ได้



ซึ่งสกัดจากเนื้อเยื่อสมองหรือปอดสัตว์ ประกอบด้วย tissue factor และ phospholipid เวลาตั้งแต่เริ่มต้นเติมผงสกัด thromboplastin จน plasma แข็งตัว คือ ค่า PT ซึ่งโดยปกติจะมีค่า 10.3-12.7 วินาที หากนานกว่านี้แสดงว่าอาจมีภาวะขาดหรือพร่องปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ prothrombin, factor V, VII, X เป็นต้น หรือได้รับการรักษาด้วยยาต้านการเกิดลิ่มเลือด

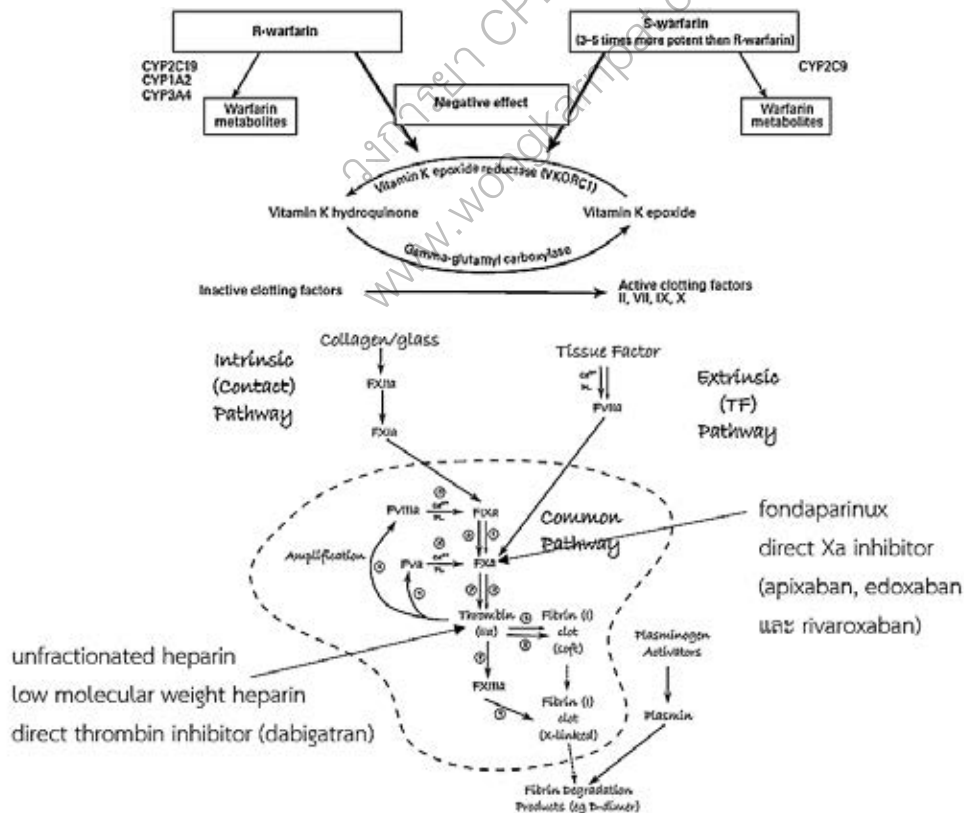
- INR เป็นค่าที่คำนวณได้จาก $[PT/PT_{control}]^{ISI}$ ซึ่งองค์การอนามัยโลกกำหนดขึ้นเพื่อเป็นค่ามาตรฐานสำหรับเปรียบเทียบค่าที่ได้จากห้องปฏิบัติการที่ต่างกันได้ เนื่องจากความไวของ tissue thromboplastin มีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อที่นำมาผลิต ค่า INR จะมีความแม่นยำสูงหากเลือกใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI ใกล้เคียง 1.0

3. ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ (direct oral anticoagulants [DOACs])¹⁵

เป็นยาซึ่งมีความจำเพาะในการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานเฉพาะจุดในการแข็งตัวของเลือด มีกลไกการออกฤทธิ์แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ direct thrombin inhibitor (dabigatran)

และ direct Xa inhibitor (apixaban, edoxaban และ rivaroxaban) มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ สรุปได้ดังตารางที่ 2

ยากลุ่ม DOACs เกือบทุกตัวเมื่อให้โดยวิธีรับประทาน จะมี oral bioavailability ปานกลาง ยกเว้น dabigatran มีการดูดซึมน้อย โดยอาหารจะมีผลเพิ่มการดูดซึมของ rivaroxaban และ edoxaban ดังนั้น ต้องแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาดังกล่าวพร้อมอาหาร ในแง่การกระจายยา ยากลุ่ม DOACs ทุกตัวสามารถจับกับ plasma protein ได้ค่อนข้างมาก โดยเฉพาะ rivaroxaban ที่มีค่า plasma protein binding สูงมากกว่า 90% ดังนั้น ต้องระวังการใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่มี plasma protein binding สูง เนื่องจากอาจทำให้ยาตัวใดตัวหนึ่งอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น และเกิดผลข้างเคียงจากระดับยาในพลาสมาสูงขึ้นได้ ยากลุ่มนี้ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และเกี่ยวข้องกับ CYP3A4 ยกเว้น dabigatran และ ยากลุ่ม DOACs ทุกตัวมีการขจัดยาผ่านไต ดังนั้น จึงต้องมีการปรับขนาดใช้ยาโดยคำนึงถึงการทำงานของไต จากค่า creatinine clearance (CrCl)¹⁵



รูปที่ 7 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด (สร้างโดยใช้แนวคิดจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6 และ 13)

หมายเหตุ: warfarin มี 2 รูปแบบ ได้แก่ R-form และ S-form โดย S-form จะมีความแรงมากกว่า R-form หลายเท่า แต่สำหรับ warfarin ที่มีใช้ในทางคลินิกจะอยู่ในรูปแบบ racemic mixture กล่าวคือ มีส่วนผสมทั้ง S และ R enantiomer เท่า ๆ กัน



เอกสารอ้างอิง

- Andrew J. Current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):273-80.
- 10 things to know about hemostasis. [On-line]. Retrieved June 5, 2018. from Website: <http://www.thrombocyte.com/hemostasis-definition/>
- Blood Coagulation. [On-line]. Retrieved June 5, 2018. from Website: <http://www.nataliescasebook.com/tag/blood-coagulation>
- Sanjeev P, Richa S, Anshu P. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014 Sep-Oct;58(5):515-23.
- Secondary hemostasis: The cell-based model. [On-line]. Retrieved June 5, 2018. from Website: <http://www.eclinpath.com/hemostasis/physiology/secondary-hemostasis/secondary-haemostasis/>
- David R, Erin H, Ingrid G, Joseph J, Steven H. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010 Dec;8(3-4):168-72.
- Paul A, Udaya S. Combination antithrombotic therapies. *Circulation.* 2010;121:569-83.
- Raffaele DC, Steen H, Lars W, Felicita A, Harald A, Fedor B. et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (section I). *Thromb Haemost.* 2013;109:569-79.
- Mycek MJ, Gertner SB, Perper MM. Drugs affecting blood. In: Harvey RA, Champe PC, editors. *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology.* 1st ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p185-198.
- Eziafa I, Robert J, Susan T. Heparin: past, present, and future. *Pharmaceuticals.* 2016;9:38.
- Jean PB. Fondaparinux: a new antithrombotic treatment strategy in venous thromboembolism and acute coronary syndromes. *Kardiovaskuläre Medizin.* 2008;11(9):278-85.
- Protamine sulfate. [On-line]. Retrieved June 5, 2018. from Website: <http://www.just.edu.jo/DIC/AZLibrary/Protamine%20sulphate.pdf>
- Jack H, James E, David R, Leon P, Henry B, Jack A. et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *CHEST.* 2001;119:8S-21S.
- ทรงขวัญ ศิลารักษ์ และคณะ. (2553). แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน. *สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์,* 14(6), 9-12.
- Rocio H, Jose J, Covadonga F, Jose L. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:134-45.

Quiz

CPEPLUS

1. ข้อใดไม่ใช่กระบวนการที่เกี่ยวข้องในกลไกการห้ามเลือด

- A. Platelet aggregation
- B. Vasoconstriction
- C. Coagulation cascade
- D. Inflammation

2. Clotting factor ใดเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาต้านการเกิดลิ่มเลือด

- A. I
- B. IIa
- C. XIII
- D. Xa

3. ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

- A. Protein C deficiency
- B. ปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย
- C. การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ
- D. การใส่สายสวนในระบบหลอดเลือด

4. ข้อใดคือโรคที่จะเกิดขึ้นหากผู้ป่วยมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

- A. Deep vein thrombosis
- B. Hypertension
- C. Pneumonia
- D. Asthma

5. ยาในข้อใดออกฤทธิ์ป้องกันการสร้างลิ่มเลือดใหม่

- A. Aspirin
- B. Warfarin
- C. Streptokinase
- D. Clopidogrel

6. ข้อใดคือกลไกการออกฤทธิ์ของ aspirin ในการต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด

- A. ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1 แบบไม่ผันกลับ
- B. ยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase
- C. ยับยั้งการเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin โดยตรง
- D. ยับยั้งการสร้าง factor Xa โดยตรง

7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับ LMWH

- A. สามารถบริหารยาได้วันละ 1-2 ครั้ง ได้
- B. ไม่ต้องปรับขนาดการใช้ยาตามการทำงานของไต
- C. มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่า fondaparinux
- D. เหมาะสมกับการบริหารยาแบบ IV infusion

8. ยาด้านการเกิดลิ่มเลือดตัวใดที่ไม่ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต

- A. UFH
- B. Warfarin
- C. Dabigatran
- D. Rivaroxaban

9. ข้อใดคือ antidote ของ unfractionated heparin

- A. Vitamin K
- B. Protamine sulfate
- C. Packed red blood cells
- D. Idarucizumab

10. ข้อใดไม่ใช่อาการอันไม่พึงประสงค์ของ LMWH

- A. Thrombocytopenia
- B. Skin necrosis
- C. Liver impairment
- D. Hypokalemia

11. ข้อใดคือกลไกการออกฤทธิ์ของ warfarin

- A. ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1 แบบไม่ผันกลับ
- B. ยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase
- C. ยับยั้งการเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin โดยตรง
- D. ยับยั้งการสร้าง factor Xa โดยตรง

12. การใช้ยา warfarin จะต้องมีการติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการใด

- A. INR
- B. CBC
- C. aPTT
- D. Serum potassium

13. ยากลุ่ม DOACs ตัวใดควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานพร้อมอาหารเพื่อเพิ่มการดูดซึม

- A. Dabigatran
- B. Apixaban
- C. Rivaroxaban
- D. อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยากลุ่ม DOACs ทุกตัว

14. ในกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารไม่ควรเลือกใช้ DOACs ตัวใด

- A. Dabigatran
- B. Apixaban
- C. Rivaroxaban
- D. Edoxaban

15. ผู้ป่วยกลุ่มใดต้องมีการปรับขนาดการใช้ยากลุ่ม DOACs

- A. มีโรคความดันโลหิตสูง
- B. มีโรคปอดอักเสบ
- C. มีโรคไตวายเรื้อรัง
- D. มีเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นกว่าค่าปกติเล็กน้อย

CPE PLUS

CONTINUING PHARMACEUTICAL EDUCATION

ภก. ภญ.

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี

ร.พ.รัฐบาล ร.พ.เอกชน ร้านขายยา อื่นๆ.....เลขที่สมาชิก.....

ที่อยู่เลขที่.....หมู่.....ซอย.....ถนน.....

อาคาร.....ชั้นที่.....แขวง/ตำบล.....

เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....มือถือ.....E-mail.....

ให้ขีดเครื่องหมาย ✓ หรือ X หน้าข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว

	A	B	C	D
1	A	B	C	D
2	A	B	C	D
3	A	B	C	D
4	A	B	C	D
5	A	B	C	D
6	A	B	C	D
7	A	B	C	D
8	A	B	C	D
9	A	B	C	D
10	A	B	C	D

	A	B	C	D
11	A	B	C	D
12	A	B	C	D
13	A	B	C	D
14	A	B	C	D
15	A	B	C	D

เรื่องความรู้พื้นฐานทางเภสัชวิทยาที่เภสัชกรควรทราบ

เกี่ยวกับยาต้านการเกิดลิ่มเลือด

.....
2 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส0001-1-000-009-07-2561

โปรด!! ส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่

บริษัท วงการแพทย์ พลัส มีเดีย จำกัด

71/16 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์ เขตบางกอกน้อย กทม. 10700

โทร. 0-2435-8111, 0-2435-8444

E-mail: answer.cpe@gmail.com

หรือแฟกซ์: 0-2423-2286

ข้อเสนอแนะในการจัดทำ CPE PLUS

หมายเหตุ

1. ขอสงวนสิทธิ์ในการตรวจนับและให้คะแนน CPE PLUS เฉพาะกระดาษคำตอบของผู้เป็นสมาชิกเท่านั้น
2. บทความนี้มีอายุ 1 ปี นับจากฉบับที่ลงตีพิมพ์
3. ผู้ที่เคยร่วมตอบคำถามกับแบบทดสอบนี้แล้ว ไม่ต้องส่งซ้ำ
4. สามารถตรวจสอบคะแนนหลังจากได้รับกระดาษคำตอบ 60 วัน

UBSUNAC

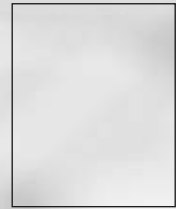
CPE

CPERUS

CONTINUING PHARMACEUTICAL EDUCATION

ชื่อและที่อยู่ผู้ฝาก

.....
.....
.....



กรุณาส่ง

บริษัท วงการแพทย์ พลัส มีเดีย จำกัด (ศูนย์ข้อมูล CPE)

71/16 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์

เขตบางกอกน้อย กทม. 10700

วิทยาลัย CPE240
www.wongkarnpat.com

© สงวนลิขสิทธิ์

QUIZ CPERUS

