ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาเฮปาริน

HEPARIN - INDUCED THROMBOCYTOPENIA

พรวลัย บุญเมือง[1*], วิชัย สันติมาลีวรกุล[1] และ ปิยรัตน์ พิมพ์สี[1,2]
[1]ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
[2]เภสัชกรประจำบ้าน หลักสูตรวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชบำบัด วิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย
*ติดต่อผู้นิพนธ์ : pharm_md@hotmail.com
PORNWALAI BOONMUANG[1*], WICHAI SANTIMALEEWORAGUN[1] AND PIYARAT PIMSI[1,2],
[1]Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom
[2]Pharmacy Residency Program, Board Certified Pharmacotherapy, The College of Pharmacotherapy of Thailand
*Corresponding Author: pharm_md@hotmail.com

รหัส 1-000-SPU-000-1403-02
จำนวนหน่วยกิต 1.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 12 มีนาคม 2557
วันที่หมดอายุ : 12 มีนาคม 2559

บทคัดย่อ

Heparin เป็นยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือดที่นำมาใช้อย่างแพร่หลาย อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ การเกิดเลือดออก ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก heparin หรือ heparin - induced thrombocytopenia (HIT) ซึ่งพบได้บ่อยและอาจทำให้เสียชีวิตได้ HIT แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ตามลักษณะทางคลินิกคือ HIT type I และ HIT type II บทความนี้จะกล่าวเน้นเฉพาะ HIT type II ที่เป็นผลจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและอาจทำให้มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ เป้าหมายสำคัญของการรักษา HIT คือลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ดังนั้นกรณีที่สงสัยว่าเกิด HIT โดยมีระดับความน่าจะเป็นตั้งแต่ระดับปานกลางถึงสูง ควรหยุดบริหาร heparin ทุกชนิดและพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ใช่ heparin แทน heparin จากข้อมูลของคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) และแนวทางการรักษา HIT ของ American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ปี 2012 แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม direct thrombin inhibitor (DTIs) หรือกลุ่ม indirect factor-Xa inhibitors แทน heparin โดยยากลุ่ม indirect factor-Xa inhibitor ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีเพียงชนิดเดียวคือ fondaparinux

คำสำคัญ : ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาเฮปาริน, เฮปาริน, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

doi : 10.14456/tbps.2014.14

Abstract

Heparin is an anticoagulant widely used in many clinical situations. However, it can cause serious adverse effects, including abnormal bleeding and heparin induced thrombocytopenia (HIT) which is a common, serious and potentially life-threatening condition. Two different types of HIT are recognized as HIT type I and type II. This article focuses on HIT type II which is immune-mediated and associated with a risk of thrombosis. The goal of the treatment of HIT is to reduce thrombosis. When clinical patients are suspected of demonstrating HIT effects at intermediate to high levels, the use of every type of heparin and heparin derivative should be cancelled. The United States Food and Drug Administration (U.S. FDA), and the American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2012, recommended non-heparin anticoagulants, such as direct thrombin inhibitors (DTIs) and indirect factor-Xa inhibitors, instead. Currently, only one type of indirect factor-Xa inhibitor is available for patients with HIT in Thailand which is fondaparinux.

Keywords: heparin - induced thrombocytopenia, heparin, thrombocytopenia

บทนำ

Heparin เป็นยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1916[1] และมีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายทั้งในแง่ของการป้องกันและรักษาภาวะ venous thromboembolism และใช้รักษาภาวะ acute coronary syndrome รวมถึงบทบาทการนำมาใช้ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่มีภาวะไตวาย ซึ่งเป็นข้อจำกัด ทำให้ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม anticoagulant ชนิดใหม่ได้ สำหรับอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ heparin คือ การเกิดเลือดออก และภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก heparin หรือ heparin-induced thrombocytopenia (HIT) มีพยาธิสภาพสัมพันธ์กับ antibody ที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้างขึ้น ปฏิกิริยาตอบสนองต่อ antibody นี้ จะกระตุ้น coagulation cascade นำไปสู่ภาวะ thromboembolism ซึ่งอาจจะทำให้เกิดการสูญเสียอวัยวะหรือเสียชีวิตได้ ดังนั้นควรมีการเฝ้าระวังการเกิด HIT จาก heparin ตลอดจนการจัดการแก้ไขที่ถูกต้องเพื่อลดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต

อุบัติการณ์ของการเกิด HIT และปัจจัยเสี่ยง

อุบัติการณ์ของการเกิด HIT พบร้อยละ 0.6 และภาวะดังกล่าวสามารถนำไปสู่การเกิดลิ่มเลือดอุดตันและทำให้เสียชีวิตได้มากถึงร้อยละ 23.9[2] โดยอุบัติการณ์การเกิด HIT มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย อาทิเช่น ชนิดของ heparin (heparin หรือ unfractionated heparin มีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่า low molecular weight heparin (LMWH) หรือ heparin จาก bovine มีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่า porcine) ระยะเวลาที่ได้รับยา และลักษณะของผู้ป่วย (ตารางที่ 1)

doi : 10.14456/tbps.2014.14

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ของการเกิด HIT จาก heparin และ low molecular weight heparin (LMWH) ในผู้ป่วยศัลยกรรมและอายุกรรม ในข้อบ่งใช้และขนาดยาต่าง ๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่(3))

ลักษณะของประชากร (ได้รับ heparin อย่างน้อย 4 วัน)	อุบัติการณ์การเกิดภาวะ HIT (ร้อยละ)
ผู้ป่วยหลังการผ่าตัด	
Heparin, ขนาดยาสำหรับป้องกัน	1-5
Heparin, ขนาดยาสำหรับรักษา	1-5
Heparin, flushes[a]	0.1-1
LMWH, ขนาดยาสำหรับป้องกันและรักษา	0.1-1
การผ่าตัดหัวใจ	1-3
ผู้ป่วยอายุรกรรม	
โรคมะเร็ง	1
Heparin, ขนาดยาสำหรับป้องกันและรักษา	0.1-1
LMWH, ขนาดยาสำหรับป้องกันและรักษา	0.6
ผู้ป่วยอาการหนัก	0.4
Heparin, flushes	< 0.1
Obstetrics patients	< 0.1

[a] หมายถึงรายงานที่ได้มาจาก case reports เท่านั้น

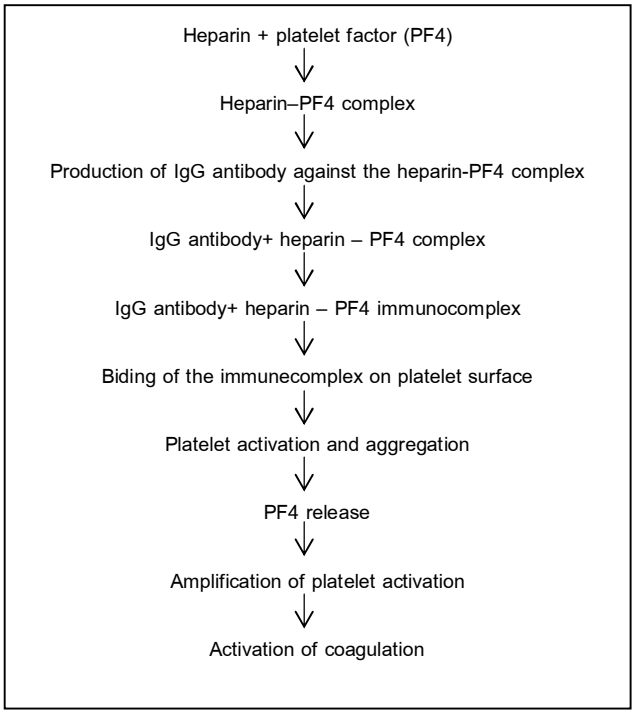
พยาธิสภาพของ HIT

HIT เป็นผลจากการจับกันระหว่าง heparin กับ platelet factor 4 (PF4) ที่สร้างจาก megakaryocyte และถูกเก็บในแกรนูลของเกล็ดเลือด สารนี้จะหลั่งออกมาเมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นเช่น การผ่าตัด โดยปกติแล้ว ทั้ง heparin และ PF4 จะไม่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่เมื่อ heparin จับกับ PF4 บริเวณ Fc receptor บนผิวเซลล์ เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน heparin-PF4 complex ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น antigen จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง specific anti-heparin-PF4 complex antibodies หรือ HIT antibody ซึ่ง antibody ที่ตรวจพบส่วนใหญ่เป็น immunoglobulin G (IgG) (ดังภาพที่ 1) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย HIT น้อยกว่าร้อยละ 10 อาจตรวจพบ antibody ชนิด IgA และ IgM ได้[4-6]

เมื่อ HIT antibody จับกับสารประกอบเชิงซ้อน heparin-PF4 complex จะเปลี่ยนเป็น tetramer หรือ PF4 tetramer และกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด (thrombosis) โดย

doi : 10.14456/tbps.2014.14

- กระตุ้นเกล็ดเลือดและ monocyte ให้หลั่ง pro-coagulant substances ได้แก่ serotonin, histamine, และ adenosine diphosphate (ADP) ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในกระบวนการ platelet aggregation[7]
- กระตุ้นให้มีการสร้าง thrombin ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด[7]



ภาพที่ 1 กลไกของการเกิด HIT[6]

การแบ่งประเภทของ HIT

HIT แบ่งเป็น 2 ประเภทตามลักษณะทางคลินิกดังนี้

1. HIT type I หรือ non-immune heparin-associated thrombocytopenia (HAT) พบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ได้รับ heparin การเกิด HIT type I เป็นประเภทที่ไม่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกัน บางการศึกษาจึงไม่จัด HIT type I เป็น HIT แต่เป็นเพียงการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โดยทั่วไปเกิดขึ้นหลังจากได้รับ heparin ประมาณ 1-4 วันและเกล็ดเลือดมักลดลงอยู่ในระดับ 100,000 – 130,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ระดับเกล็ดเลือดมักกลับสู่ระดับปกติได้เองโดยไม่ต้องหยุดยา[3,8]

2. HIT type II เป็นชนิดที่มีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกิดจากร่างกายมีการสร้าง HIT antibody หลังจากได้รับ heparin และส่งผลให้เกล็ดเลือดลดลง โดยทั่วไปเกล็ดเลือดมักลดลงต่ำกว่า 100,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร หรือลดลงต่ำกว่าร้อยละ 50 ของระดับเกล็ดเลือดก่อนได้รับ heparin HIT type II มักเกิดขึ้นในช่วง 5 - 10 วันหลังเริ่มใช้ heparin อย่างไรก็ตาม ในผู้ที่เคยได้รับ heparin มาก่อนในระหว่าง 100 วัน จะมีโอกาสเกิด

doi : 10.14456/tbps.2014.14

HIT ได้เร็วขึ้น โดยมีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันจาก HIT type II พบประมาณร้อยละ 25 – 50 และพบความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันร้อยละ 5[3,8]

บทความนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมเฉพาะ HIT type II เท่านั้น เนื่องจากเป็นภาวะที่ต้องมีการจัดการที่เหมาะสม จึงจะลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ซึ่งต่างจาก HIT type I ที่ระดับเกล็ดเลือดสามารถกลับมาสู่ระดับปกติได้โดยไม่ต้องหยุดยา

อาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin อาจแสดงหรือไม่แสดงอาการของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน โดยทั่วไปหลักฐานที่ยืนยันว่าเกิดภาวะ HIT คือเกล็ดเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากระดับก่อนได้รับยา หรืออาจพิจารณาจากเกล็ดเลือดลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 ร่วมกับมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน[4,8]

สำหรับระดับความรุนแรงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ขึ้นอยู่กับจำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลงหลังได้รับ heparin เทียบกับจำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยา ซึ่งระดับความรุนแรงนี้ ใช้ในการทำนายการเสียชีวิต การสูญเสียอวัยวะ หรือการดำเนินโรคของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน[4]

นอกจากมีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงแล้วอาจมีอาการอื่น ๆ เช่นอาการไข้ ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว จ้ำเลือดบริเวณที่ฉีด heparin เป็นต้น อาการแสดงบริเวณที่ฉีด heparin มักมีลักษณะแดง โดยอาจมีหรือไม่มีการตายของเนื้อเยื่อบริเวณตรงกลาง นอกจากนี้ ยังสามารถพบ heparin - induced skin necrosis บริเวณผิวหนังส่วนอื่น ๆ ซึ่งรอยโรคบริเวณผิวหนังนี้พบได้ในผู้ป่วยที่มี HIT antibody แต่ไม่เกิด thrombocytopenia ก็ได้[7,8] (ดังภาพที่ 2)

ภาพที่ 2 การเกิด heparin - induced skin necrosis[9]

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันจาก HIT เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและรุนแรง ไม่สามารถทำนายช่วงเวลาและตำแหน่งที่เกิดได้ โดยอาจเกิดในช่วงที่เกล็ดเลือดต่ำหรือในช่วงที่เกล็ดเลือดกำลังเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลังจากหยุด heparin แล้ว ซึ่งตำแหน่งของเส้นเลือดที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสามารถเกิดได้ทุกตำแหน่ง ที่พบบ่อยได้แก่ภาวะ deep vein thrombosis, pulmonary embolism, เส้นเลือดบริเวณแขนอุดตันในผู้ที่ใส่

doi : 10.14456/tbps.2014.14

central venous catheter และลิ่มเลือดอุดตันที่ adrenal vein โดยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ adrenal vein พบประมาณร้อยละ 50 และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต[4,10]

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง ความดันโลหิตต่ำร่วมกับมีไข้ ในช่วงที่ได้รับ heparin โดยการเกิดสัมพันธ์กับการลดลงของเกล็ดเลือด อาจเกิดจากภาวะ HIT-associated acute adrenal insufficiency ร่วมได้[4]

การวินิจฉัยภาวะ HIT

การวินิจฉัย HIT ควรพิจารณาทั้งอาการทางคลินิกของภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น จำนวนเกล็ดเลือด การตรวจ HIT antibody และพิจารณาถึงสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วยเช่น การติดเชื้อ การได้รับยาบางชนิด ความผิดปกติของไขกระดูกหรือผู้ป่วยหลังการผ่าตัด เป็นต้น[4]

การวินิจฉัยจากอาการแสดงทางคลินิก

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เป็นอาการแสดงที่สำคัญของ HIT นอกจากนี้ ในผู้ป่วยบางรายอาจมีการตรวจพบภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือรอยโรคบริเวณที่ฉีด heparin ร่วมด้วย ในกรณีที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลังจากหยุด heparin โดยอาจมีหรือไม่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ให้สงสัยว่าอาจเกิดภาวะ HIT แบบ delayed-onset HIT คือ เกิด HIT ในช่วง 3 สัปดาห์หลังจากหยุด heparin

การวินิจฉัยจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ปัจจุบันการวินิจฉัยภาวะ HIT จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มี 2 วิธีหลักดังนี้

1. Functional assays เป็นการทดสอบการกระตุ้นเกล็ดเลือด (platelet activation) โดย HIT antibody ในพลาสมา วิธีที่นิยมใช้คือ serotonin release assay (SRA) วิธีนี้ทำโดยเติมพลาสมาของผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด HIT (มี HIT antibody) ลงในเกล็ดเลือดที่มี ^{14}C-serotonin และ heparin กรณีที่ได้ผลบวกจะพบว่า มีการปลดปล่อย ^{14}C-serotonin ออกจาก platelet granule จากการกระตุ้นของ HIT antibody วิธีนี้มีความจำเพาะเจาะจงและความไวสูง จึงใช้เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) แต่เนื่องจากมีวิธีการทดสอบค่อนข้างยุ่งยากจึงไม่นิยมนำมาใช้มากนัก[3,11]

2. Antigen assays โดยเทคนิค enzyme-linked immunosorbent assay หรือ ELISA เป็นวิธีการตรวจหา heparin-PF4 antibodies ในที่นี้หมายรวมถึง IgG, IgA และ IgM ข้อจำกัดของวิธีการนี้คือ ผลบวกที่เกิดขึ้นมีความจำเพาะเจาะจงค่อนข้างต่ำ เนื่องจาก heparin-PF4 antibodies สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ HIT แต่ใช้ในกรณีที่ตรวจไม่พบ heparin-PF4 antibodies จะช่วยสนับสนุนว่าไม่เกิดภาวะ HIT[3,11]

นอกจากนี้ยังมีเกณฑ์การให้คะแนนที่เรียกว่า “4Ts score” ที่ใช้ประเมินความน่าจะเป็นในการเกิด HIT[3,12] โดยพิจารณา 4 ปัจจัยหลักคือ thrombocytopenia, timing

doi : 10.14456/tbps.2014.14

of the fall in platelet count, thrombosis และ other causes of thrombocytopenia (ดังภาพที่ 3) โดยแต่ละปัจจัยมีคะแนนตั้งแต่ 0-2 คะแนน การแปลผลจะพิจารณาจากคะแนนรวม หากได้คะแนนรวม 0-3 คะแนน จัดเป็น unlikely คือมีความน่าจะเป็นในการเกิดภาวะ HIT ต่ำ คะแนนรวม 4-5 คะแนน จัดเป็น intermediate คือมีความน่าจะเป็นในระดับปานกลาง และคะแนนรวม 6-8 จัดเป็น high คือมีความน่าจะเป็นในการเกิดภาวะ HIT สูง[3]

	Score = 2	Score = 1	Score = 0
Thrombocytopenia Compare the highest platelet count within the sequence of declining platelet counts with the lowest count to determine the % of platelet fall. **(Select only 1 option)**	○ > 50% platelet fall AND nadir of ≥ 20 AND no surgery within preceding 3 days	○ > 50% platelet fall BUT surgery within preceding 3 days OR ○ any combination of platelet fall and nadir that does not fit criteria for Score 2 or Score 0 (eg, 30-50% platelet fall or nadir 10-19)	○ < 30% platelet fall ○ any platelet fall with nadir < 10
Timing (of platelet count fall or thrombosis*) Day 0 = first day of most recent heparin exposure **(Select only 1 option)**	○ platelet fall day 5-10 after start of heparin ○ platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin within past 5-30 days	○ consistent with platelet fall days 5-10 but not clear (eg, missing counts) ○ platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin in past 31-100 days ○ platelet fall after day 10	○ platelet fall ≤ day 4 without exposure to heparin in past 100 days
Thrombosis (or other clinical sequelae) **(Select only 1 option)**	○ confirmed new thrombosis (venous or arterial) ○ skin necrosis at injection site ○ anaphylactoid reaction to IV heparin bolus ○ adrenal hemorrhage	○ recurrent venous thrombosis in a patient receiving therapeutic anticoagulants ○ suspected thrombosis (awaiting confirmation with imaging) ○ erythematous skin lesions at heparin injection sites	○ thrombosis suspected
oTher cause for Thrombocytopenia** **(Select only 1 option)**	○ no alternative explanation for platelet fall is evident	**Possible other cause is evident:** ○ sepsis without proven microbial source ○ thrombocytopenia associated with initiation of ventilator ○ other	**Probable other cause present:** ○ within 72 h of surgery ○ confirmed bacteremia/ fungemia ○ chemotherapy or radiation within past 20 days ○ DIC due to non-HIT cause ○ posttransfusion purpura (PTP) ○ platelet count < 20 AND given a drug implicated in causing D-ITP (see list) ○ non-necrotizing skin lesions at LMWH injection site (presumes DTH) ○ other

Drugs implicated in drug-induced immune thrombocytopenia (D-ITP)

Relatively Common: glycoprotein IIb/IIIa antagonists (abciximab, eptifibatide, tirofiban); quinine, quinidine, sulfa antibiotics, carbamazepine, vancomycin
Less Common: actinomycin, amitriptyline, amoxicillin/piperacillin/nafcillin, cephalosporins (cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone), celecoxib, ciprofloxacin, esomeprazole, fexofenadine, fentanyl, fucidic acid, furosemide, gold salts, levofloxacin, metronidazole, naproxen, oxaliplatin, phenytoin, propranolol, propoxyphene, ranitidine, rifampin, suramin, trimethoprim. Note: This is a partial list.

ภาพที่ 3 เกณฑ์การให้คะแนนของ 4Ts score[3]

การจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะHIT

เป้าหมายของการจัดการผู้ป่วยที่เกิด HIT คือลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ในกรณีที่สงสัยว่าเกิด HIT โดยมีระดับความน่าจะเป็นตั้งแต่ระดับปานกลางถึงระดับสูง ควรหยุดบริหาร heparin ทุกชนิด รวมทั้ง heparin ใน heparin-coated catheter และ heparin flushed[7] เนื่องจากภาวะ HIT สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แม้มี heparin เพียงเล็กน้อยจะสามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ หลังจากหยุด heparin ในช่วงแรกอาจไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แต่พบว่าประมาณร้อยละ 30 - 50 ของผู้ป่วยที่เกิด HIT มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในช่วง 1 เดือนแรก ดังนั้น หากสงสัยว่าผู้ป่วย

doi : 10.14456/tbps.2014.14

เกิด HIT หรือระหว่างรอผลการวินิจฉัย ควรพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ใช่ heparin (non-heparin anticoagulants) สำหรับ LMWH พบว่า สามารถเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross reactivity) กับ heparin ได้เกือบร้อยละ 100 และทำให้เกิด HIT ที่มีความรุนแรง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ LMWH ในผู้ป่วยภาวะ HIT จากการใช้ heparin

การพิจารณายาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อมาทดแทน heparin เมื่อเกิด HIT ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้ การทำงานของตับและไต โดยคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S.FDA)[5] และแนวทางการรักษา HIT จาก American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ปี 2012[3] แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ใช่ heparin ได้แก่ ยาในกลุ่ม direct thrombin inhibitors (DTIs) เช่น argatroban, lepirudin หรือ bivalirudin หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม indirect factor-Xa inhibitors เช่น danaparoid หรือ fondaparinux สำหรับยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีเพียงชนิดเดียวคือ fondaparinux

Argatroban

Argatroban เป็น synthetic L-arginine -derived DTI ออกฤทธิ์โดยจับกับ catalytic site ของ thrombin (factor IIa) แบบผันกลับได้ ยานี้ออกฤทธิ์เร็ว และมีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 45 นาที ยาถูกกำจัดทางตับและน้ำดีเป็นหลัก ติดตามการรักษาโดยใช้ค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) ค่าเป้าหมายควรอยู่ในช่วง 1.5-3.0 เท่าของ baseline (ไม่ควรเกิน 100 วินาที)

การศึกษาที่สำคัญของ argatroban ในผู้ป่วย HIT คือ ARG 911 study[13] และ ARG 915 study[14] ซึ่งเป็น non-randomized multicenter study ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ใช้ argatroban ลดผลรวมของการเสียชีวิต ผลรวมของ limb amputation และภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เกิดขึ้นใหม่ (new thrombosis events) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ โดยประโยชน์ส่วนใหญ่เกิดจากการลด new thrombosis events เป็นหลัก สำหรับการเกิดเลือดออกพบประมาณร้อยละ 6[15]

Lepirudin

Lepirudin เป็น recombinant analogue ของ hirudin ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง thrombin แบบผันกลับได้ มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 80 นาที ยาถูกขจัดทางไตเป็นหลัก และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยไตบกพร่อง

Lubenow และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ lepirudin กับยาหลอก (placebo) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ lepirudin เกิดผลรวมของการเสียชีวิต ผลรวมของ limb amputation และการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เกิดขึ้นใหม่น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ[16] ข้อควรระวังของการใช้ lepirudin คือการเกิด fatal anaphylaxis ในผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับ lepirudin จะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง antibodies ประมาณร้อยละ 30 ดังนั้นจึงไม่ควรได้รับยานี้ซ้ำไม่ว่ากรณีใดก็ตาม[17]

doi : 10.14456/tbps.2014.14

Bivalirudin

Bivalirudin เป็นเปปไทด์สังเคราะห์ที่ประกอบด้วย hirudin peptide fragment 2 สาย มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา 25 นาที ยาถูกกำจัดโดยเอนไซม์ร้อยละ 80 และร้อยละ 20 ถูกกำจัดทางไต ยานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ต้องทำการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention) ที่เกิด HIT หรือมีประวัติเกิด HIT หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิด HIT

สำหรับการศึกษาของ bivalirudin ในผู้ป่วย HIT ยังมีอยู่จำกัด รายงานที่พบเป็นเพียงงานวิจัยขนาดเล็ก ที่ศึกษาการใช้ bivalirudin ในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจเพื่อทำหัตถการ cardiopulmonary bypass และพบว่าสามารถใช้ bivalirudin ทดแทน heparin ได้[18]

Danaparoid

Danaparoid ประกอบด้วย glycosaminoglycan 3 ชนิด ได้แก่ heparin sulfate, dermatan sulfate และ chondroitin sulfate ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor Xa activity และมีฤทธิ์เป็น antithrombin ได้เล็กน้อย ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 24 ชั่วโมงและถูกกำจัดทางไตเป็นหลัก ปัจจุบันยานี้ได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษา HIT ในประเทศนิวซีแลนด์, เดนมาร์ก, ฝรั่งเศส, เยอรมันนี, ลักเซ็มเบอร์ก, เบลเยียม, โปรตุเกส, สวีเดน และเนเธอร์แลนด์[8]

จากการศึกษาแบบ randomized ของ Chong และคณะ ศึกษาผลของการใช้ยา warfarin ร่วมกับ danaparoid เปรียบเทียบกับการใช้ยา warfarin ร่วมกับ dextran sulfate แบบ randomized study พบว่า กลุ่มที่ได้รับ danaparoid เกิดการสลายของ thrombus ได้ดีกว่า[19]

Fondaparinux

Fondaparinux เป็น synthetic pentasaccharide ออกฤทธิ์เป็น selective indirect factor-Xa inhibitor โดยการจับกับ antithrombin III อย่างจำเพาะเจาะจง ประมาณร้อยละ 98 มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 17-21 ชั่วโมง และถูกกำจัดทางไตเป็นหลัก ยานี้ไม่พบการเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับ HIT antibodies จึงพบความเสี่ยงต่อการเกิด HIT น้อยมาก แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีรายงานการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับ fondaparinux ในผู้ที่เคยเกิด HIT จาก LMWH[20] รวมถึงมีการรายงานว่า fondaparinux สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด heparin-PF4 antibodies like complex ได้[21]

Lobo และคณะ[22] ได้ศึกษาเปรียบเทียบการเกิด platelet recovery ในผู้ป่วยที่เกิด HIT โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่ใช้ fondaparinux จำนวน 7 รายกับกลุ่มที่ใช้ยากลุ่ม DTIs (ได้แก่ argatroban หรือ lepirudin) จำนวน 10 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ fondaparinux ทุกรายเกิด platelet recovery และไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันเกิดขึ้นใหม่ สำหรับกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม DTIs พบว่ามีจำนวน 8 รายที่เกิด platelet recovery โดย

doi : 10.14456/tbps.2014.14

ไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันเกิดขึ้นใหม่ เมื่อพิจารณาการเกิดเลือดออกในระดับไม่รุนแรง (minor) พบว่าไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ในปัจจุบันการศึกษา fondaparinux กับการรักษา HIT มีจำกัด ดังนั้น คณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา จึงยังไม่ได้รับรองให้ใช้ยานี้เพื่อรักษาภาวะ HIT

Warfarin

จากแนวทางการรักษาภาวะ HIT ของ American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ปี 2012[3] แนะนำว่าการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ HIT ไม่ควรเริ่มใช้ในขณะที่ผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำอยู่ เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด skin necrosis หรือ limb gangrene ดังนั้น ในช่วงแรกแนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นไปก่อน หากจำนวนเกล็ดเลือดกลับสู่ระดับปกติจึงเริ่มยา warfarin และใช้ควบคู่กันไปประมาณ 5 วันหรือจนกระทั่งระดับ INR เข้าสู่เป้าหมาย และใช้ต่อเนื่องถึง 4 สัปดาห์ กรณีที่เกิด HIT แต่ไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันร่วมด้วย

Platelet transfusion

ผู้ป่วย HIT ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับเกล็ดเลือด เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าการเกิดเลือดออก ดังนั้น การให้เกล็ดเลือดอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วย HIT มีภาวะ severe thrombocytopenia ร่วมกับภาวะเลือดออก หรือต้องทำหัตถการแบบ invasive สามารถให้เกล็ดเลือดได้[3]

การติดตาม

การติดตามจำนวนเกล็ดเลือดทั้งก่อนและระหว่างการได้รับ heparin เป็นสิ่งสำคัญ โดยสถาบัน American College of Chest Physicians ปี 2012[3] ได้แนะนำให้ติดตามจำนวนเกล็ดเลือด ในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin ในขนาดต่ำ และกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin ขนาดสูง

- ในกรณีผู้ป่วยเคยได้รับ heparin ในช่วง 100 วัน ก่อนหน้านี้ ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดก่อนเริ่ม heparin และ 24 ชั่วโมงแรก หลังเริ่ม heparin
- ในกรณีผู้ป่วยได้รับ heparin เป็นระยะเวลา 4-14 วัน ร่วมกับเป็นผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงสูง ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดทุกวัน และทุก 2 - 3 วันในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงปานกลาง
- ในผู้ป่วยที่เกิดอาการของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หลังจากได้รับ heparin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus เป็นเวลา 30 นาที ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดทันที

บทสรุป

ปัจจุบันยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยเฉพาะ heparin ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในหลายข้อบ่งใช้ ข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้ยา นอกเหนือไปจากการเกิดเลือดออกแล้ว ได้แก่ การเกิด heparin-

doi : 10.14456/tbps.2014.14

induced thrombocytopenia ซึ่งเป็นภาวะที่มีความสำคัญทางคลินิกเป็นอย่างมาก และเนื่องจากยาที่เป็นทางเลือกสำหรับนำมาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ HIT ในประเทศไทยมีอยู่เพียงชนิดเดียว คือ fondaparinux ยานี้มีข้อมูลค่อนข้างจำกัด ดังนั้นการเฝ้าระวัง โดยการติดตามจำนวนเกล็ดเลือดทั้งก่อนและระหว่างการได้รับ heparin รวมถึงการติดตามอาการที่สำคัญของภาวะ HIT โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง จึงเป็นสิ่งสำคัญที่เภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ควรปฏิบัติ เพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยสูงสุดจากการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V; American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001;103(24):2994-3018.
2. Sakr Y, Haetscher F, Gonsalves MD, Hoffman M, Theis B, Barz D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia type II in a surgical intensive care unit. J Crit Care. 2012;27(3):232-41.
3. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.Chest. 2012; 141(2 Suppl):e495S-530S.
4. Shantsila E, Lip GY, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. Chest. 2009;135(6):1651-64.
5. Ziporen L, Li ZQ, Park KS, Sabnekar P, Liu WY, Arepally G, et al. Defining an antigenic epitope on platelet factor 4 associated with heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 1998;92(9):3250–9.
6. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. Thrombosis Journal 2005;3:1-5.
7. Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. Br J Haematol. 1996;92: 494-7.
8. Hassan Y, Awaisu A, Al-Meman AA. The Pharmacotherapy of Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT): A Review of Contemporary Therapeutic Challenges in Clinical Practice. Malays J Med Sci. 2008;15(2):3-13.
9. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK. Image in clinical medicine: Heparin induced skin necrosis. N Eng J Med. 1996;335(10):715.
10. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM , Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated

doi : 10.14456/tbps.2014.14

with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. Blood. 2003;110(8):2955–2959.

11. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia.Blood.1986;67(1): 27–30.
12. Warkentin TE, Linkins LA. Non-necrotizing heparin-induced skin lesions and the 4T's score. J Thromb Haemost. 2010;8(7):1483-5.
13. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation. 2001;103(14):1838-43.
14. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting JM, Kelton GJ. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med. 2003;163(15): 1849–56.
15. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombo-cytopenia. N Eng J Med. 2006; 355(8):809-17.
16. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombo-cytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. J Thromb Haemost. 2005;3(11):2428-36.
17. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P.Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation. 2003; 108(17):2062-5.
18. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardio-pulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. Ann Thorac Surg. 2007; 83(2):572-7.
19. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. Thromb Haemost. 2001;86(5):1170-5.
20. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux - related thrombo-cytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombo-cytopenia (HIT). Thromb Haemost. 2008;99(4):779-81.

doi : 10.14456/tbps.2014.14

21. Warkentin TE, Maurer BT. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med. 2007;356:2653-5.
22. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2008;99(1):208-14.
23. Burch M, Cooper B. Fondaparinux-associated heparin - induced thrombocytopenia. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2012; 25(1):13–5.

doi : 10.14456/tbps.2014.14

คำถาม

1. ข้อใดเป็นข้อบ่งใช้ของยา heparin
    1) ป้องกันภาวะ deep vein thrombosis ในผู้ป่วย total knee arthroplasty (TKA)/ total hip arthroplasty (THA)
    2) รักษาภาวะ deep vein thrombosis
    3) รักษาภาวะ pulmonary embolism
    4) รักษาภาวะ acute coronary syndrome
    5) ถูกทุกข้อ
2. ปัจจัยใดที่มีผลต่ออุบัติการณ์ของการเกิด HIT
    1) ชนิดของ heparin
    2) ระยะเวลาการใช้ยา heparin
    3) ลักษณะของผู้ป่วย
    4) ข้อ 2 และ 3 ถูกต้อง
    5) ถูกทุกข้อ
3. ผู้ป่วยในข้อใดมีอุบัติการณ์ของการเกิด HIT มากที่สุด
    1) ผู้ป่วยอายุรกรรมโรคมะเร็ง
    2) ผู้ป่วยอายุรกรรมที่ใช้heparin flush
    3) ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดที่ได้รับยา heparin เพื่อป้องกันการเกิด VTE
    4) ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดที่ได้รับ heparin flush
    5) ผู้ป่วยอายุกรรมที่ได้รับยา LMWH เพื่อป้องกันการเกิด VTE
4. เมื่อ heparin จับกับ platelet factor 4 (PF4) จะกระตุ้นให้มีการสร้าง antibody หรือเซลล์ชนิดใดมากที่สุด
    1) IgM
    2) IgG
    3) IgA
    4) Macrophage
    5) Interleukin-6
5. อาการหรือความผิดปกติใด ที่อาจพบร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้
    1) ไข้
    2) heparin - induced skin necrosis
    3) หัวใจเต้นเร็ว
    4) ความดันโลหิตสูง
    5) ถูกทุกข้อ

6. HIT แบบ delayed-onset มักเกิดภายในกี่วันหลังการใช้ยา
    1) 1 วัน
    2) 3 วัน
    3) 3 สัปดาห์
    4) 3 เดือน
    5) 1 ปี
7. ข้อใดเป็นเกณฑ์การให้คะแนนเพื่อใช้ประเมินความน่าจะเป็นในการเกิด HIT
    1) 4Rs score
    2) 3Ts score
    3) 4A score
    4) 4Ts score
    5) HASBLED score
8. ข้อใดคือยาสำหรับใช้แทน heparin เมื่อเกิด HIT ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
    1) Argatroban
    2) Lepirudin
    3) Fondaparinux
    4) Danaparoid
    5) Bivalirudin
9. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา heparin
    1) หากผู้ป่วยเคยได้รับ heparin ในช่วง 100 วัน ก่อนหน้านี้ ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดก่อนเริ่ม heparin และ 24 ชั่วโมงแรก หลังเริ่ม heparin
    2) หากผู้ป่วยได้รับ heparin เป็นระยะเวลา 4-14 วัน ร่วมกับเป็นผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงสูงควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดทุกวัน
    3) ในผู้ป่วยที่เกิดอาการของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หลังจากได้รับ heparin IV bolusเป็นเวลา 30 นาที ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดทันที
    4) ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดในผู้ป่วยทุกรายหลังได้รับยา heparin
    5) ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดทั้งก่อนและระหว่างการได้รับยา heparin

10.ข้อใดผิด

1) เป้าหมายสำคัญของการจัดการเมื่อเกิด HIT คือลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
2) ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด HIT โดยมีระดับความน่าจะเป็นตั้งแต่ระดับปานกลาง ระดับสูง สามารถใช้ heparin flush ได้
3) LMWH เกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross reactivity) กับ heparin ได้
4) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันจาก HIT อาจเกิดในช่วงที่เกล็ดเลือดกำลังเพิ่มขึ้นหรือเกิดหลังจากหยุด heparin ก็ได้
5) HIT type II เป็นชนิดที่มีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน