

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดขนานใหม่

สมชาย อินทศิริพงษ์ พ.บ.*

ในปี พ.ศ. 2545 มีรายงานขององค์การอนามัยโลก กล่าวถึงสาเหตุการตายของคนไทยที่พบมากที่สุดคือการติดเชื้อเอดส์ กลุ่มที่รองลงมาคือ โรคหลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดสมอง ซึ่งทั้ง 2 อย่างนี้นับว่าเกี่ยวข้องกับการแข็งตัวผิดปกติของเลือดนั่นเอง ในขณะที่สาเหตุการตายจากอุบัติเหตุการจราจร ตกไปอยู่อันดับที่ 5 ต่อจากโรคเบาหวาน⁽¹⁾ แพทย์เกือบทุกท่านจึงน่าจะมีโอกาสได้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเสมอ โดยยาที่มีใช้มานานแล้ว คือ

1. Heparin มี 2 แบบ คือ un-fractionated heparin (UFH) และ low molecular weight heparin (LMWH)

Heparin ออกฤทธิ์โดยการช่วยเหลือของ anti-thrombin ซึ่งมีอยู่แล้วในร่างกายของเราต่อต้านการทำงานของ thrombin ไม่ให้สลาย fibrinogen จึงไม่มีการสร้าง fibrin monomer อีกต่อไป นอกจากต่อต้าน thrombin แล้ว heparin ยังออกฤทธิ์ต่อต้าน factor IXa, Xa, XIa และ XIIa ได้ด้วย โดยจะออกฤทธิ์ที่ thrombin และ factor Xa มากที่สุด ผลคือไม่มีการสร้างลิ่มเลือดใหม่ สรุปลงแล้ว heparin ออกฤทธิ์ป้องกันไม่ให้มีการสร้างลิ่มเลือดใหม่นั้นเอง

ส่วน UFH และ LMWH มีส่วนที่ต่างกันคือ⁽²⁾ การออกฤทธิ์ต่อต้านการแข็งตัวของเลือด ของยาทั้ง 2 ประเภทคือ ห้ามการทำงานของ activated factor X (or factor Xa) ส่วนฤทธิ์ที่ร่วมกับ anti-thrombin (AT) เพื่อต่อต้าน thrombin นั้น เป็นส่วนที่รับผิดชอบในการทำให้เกิดอาการเลือดออก UFH ออกฤทธิ์ทั้ง 2 ตำแหน่งเท่ากัน ในขณะที่ LMWH ออกฤทธิ์ที่ activated factor X เป็น 2-4 เท่าของฤทธิ์ที่ออกที่ thrombin ทั้งนี้ขึ้นอยู่ขนาดของโมเลกุลของ LMWH ผลคือลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกลง ในขณะที่ฤทธิ์ป้องกันเลือดแข็งตัวยังคงอยู่ตามปกติ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องติดตามการรักษาด้วย aPTT แบบ UFH แต่ถ้ามีปัญหาเลือดออกก็ตรวจ anti-factor Xa โดยตรง

ทั้ง UFH และ LMWH ออกฤทธิ์ทันที ในการป้องกัน further clot ซึ่งแตกต่างจาก oral anticoagulant ที่ต้องใช้เวลานานวันในการออกฤทธิ์ ในขนาดต่ำก็ใช้ป้องกัน venous thrombosis

UFH ต้องการการประเมินติดตามผลบ่อย ๆ และต้องฉีดเข้าเส้น จึงต้องใช้ในโรงพยาบาล ขณะที่ LMWH ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และไม่ต้องตรวจประเมินบ่อย จึง

* แพทย์ประจำ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์ จ.นครราชสีมา 30000

สะดวกที่จะใช้เองที่บ้าน ในกรณีที่ต้องใช้ในระยะยาว ยามักจะถูกเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ยกเว้นในกรณีตั้งครรภ์ที่ต้องหันกลับมาใช้ heparin เหมือนเดิม

heparin มีข้อบ่งชี้คือ ป้องกัน venous thromboembolism (VTE), รักษา deep vein thrombosis (DVT), pulmonary emboli (PE), unstable angina, acute myocardial infarction, นอกจากนี้ยังใช้ในผู้ที่กำลังจะเข้ารับการผ่าตัดหัวใจ bypass, vascular surgery, coronary angioplasty, coronary stent รวมทั้งผู้ป่วย disseminated intravascular coagulation (DIC)

2. Warfarin⁽³⁾

ออกฤทธิ์โดยแย่งจับ (competitive inhibitor) กับวิตามินเคซึ่งเป็นวิตามินที่มีความจำเป็นต่อการทำให้ factor II, VII, IX และ X อยู่ในรูป active form บริหารได้ด้วยการให้รับประทานจึงสะดวกกว่า heparin แต่เป็นยาที่มีปฏิกิริยาอันตรรกกับยาหลายชนิด และบางครั้งก็เป็นยาที่ใช้บ่อย

ยาที่ออกฤทธิ์ เพิ่มผลการต้านการแข็งตัวของเลือดของ warfarin ได้แก่

- ยาปฏิชีวนะ 6 ขนาน ได้แก่ cotrimoxazole, erythromycin, fluconazole, isoniazid, metronidazole และ miconazole

- ยาหัวใจ 5 ขนาน ได้แก่ amiodarone, clofibrate, propranolol, sulfipyrazone และ propafenone

- ยาอื่น ๆ ได้แก่ phenylbutazone, piroxicam, alcohol, cimetidine, omeprazole

ยาที่ออกฤทธิ์ ลดผลการต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่

- ยาปฏิชีวนะ 3 ขนาน ได้แก่ griseofulvin, rifampicin, nafcillin

- ยาระบบประสาท 3 ขนาน ได้แก่ barbiturate, carbamazepine และ chlorthalidone

- ยาอื่น ๆ ได้แก่ cholestyramine, sucralfate และ

อาหารที่มีวิตามินเคสูง เช่น ผักใบเขียว และ อโวคาโด เมื่อมีการใช้ยาเหล่านี้ร่วมด้วย อย่างใดอย่างหนึ่ง การบริหารยา warfarin ต้องปรับบ่อย ๆ ด้วยการติดตามการรักษาโดยการเจาะค่าการแข็งตัวของเลือด (prothrombin time; PT)

ปัจจุบันมียาต้านการแข็งตัวของเลือดออกใหม่จึงน่าจะได้มีการทบทวนยาใหม่ดังต่อไปนี้

Danaparoid⁽⁴⁾

เป็นส่วนผสมระหว่าง heparan sulfate, dermatan sulfate และ chondroitin sulfate ออกฤทธิ์ห้ามการทำงานของ thrombin และ activated factor X คล้าย heparin แต่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่เป็น heparin-induced thrombocytopenia (HIT) ได้ เพราะมีส่วนที่ร่วมกับ heparin น้อย แม้จะมีรายงานว่าทำให้เกิดเลือดดำบ้างในผู้ป่วยที่เป็น HIT แต่ก็ไม่ได้ทำให้เกิดอาการ thrombosis แบบ HIT บางท่านจึงเรียกสารประกอบนี้ว่า heparinoid

ฤทธิ์ที่ห้ามการทำงานของ activated factor X มีประมาณ 28 เท่าของฤทธิ์ที่ห้าม thrombin ในขณะที่อัตราส่วนการออกฤทธิ์เช่นนี้ของ LMWH มีประมาณ 3:1 ส่วนของ UFH ออกฤทธิ์ทั้ง 2 ที่เท่า ๆ กัน โดยทฤษฎีจึงอาจจะกล่าวได้ว่า ถ้ายาทั้ง 3 ขนานนี้ออกฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้เท่ากัน โดย LMWH มีความเสี่ยงที่จะทำให้เลือดออกน้อยกว่า UFH โดยมี danaparoid มีความเสี่ยงน้อยที่สุด

ยานี้ใช้รักษา deep vein thrombosis ได้ดีเท่า ๆ กับ UFH โดยการให้ IV bolus 2,000 หน่วยตามด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 2,000 หน่วยวันละ 2 ครั้ง ในการทดลองป้องกัน DVT ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดข้อสะโพก พบว่าป้องกันได้ดีกว่า ASA, warfarin, dextran-70 และป้องกันได้ดีเท่า ๆ กับ enoxaparin และ dalteparin⁽⁵⁾

การติดตามการรักษา Danaparoid ใช้การตรวจ anti-factor Xa assay โดยตรง ไม่ต้องตรวจ aPTT เช่นเดียวกับ LMWH ขนานอื่น ๆ

เนื่องจากเป็นยาที่ขับออกทางไต ในผู้ป่วยไตบกพร่อง จึงต้องมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

แม้จะเป็นยาประสิทธิภาพดี แต่ปัญหาการใช้ danaparoid ได้แก่ ราคาที่แพงมาก ในอเมริกาอยู่ที่ประมาณวันละ 1,000 เหรียญสหรัฐ ยามีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 25-100 ชั่วโมง ดังนั้นถ้ามีภาวะแทรกซ้อนอาการเลือดออกผิดปกติ จะมีปัญหายุ่งยากเพราะไม่มียาแก้พิษได้โดยตรง และ ยานานนี้ยังขาดตลาดชั่วคราวในอเมริกาอีกด้วย

Direct thrombin inhibitors (DTIs)

ตัวอย่างของยากลุ่มนี้ได้แก่ hirudin, argatroban, bivalirudin, lepirudin เนื่องจาก heparin ไม่สามารถ inactivate thrombin ที่อยู่ใน blood clot ได้ ซึ่งตัวสาร thrombin ที่ติดอยู่ใน clot (clot-bound thrombin) นี้เองที่เป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญในการทำให้เกิด thrombus ต่อๆ ไปเช่นที่พบในก้อน thrombus ของเส้นเลือดหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเวลาที่ก้อน thrombus แดกหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย thrombolytic agents ยากลุ่มนี้จึงได้รับการพัฒนาขึ้นมาเพื่อปิดจุดอ่อนนี้ของกลุ่มน heparin

ยากลุ่ม direct thrombin inhibitors ออกฤทธิ์ห้าม thrombin โดยตรงโดยไม่ต้องอาศัย anti-thrombin มาช่วยออกฤทธิ์ห้าม thrombin ได้แม้แต่โมเลกุลที่อยู่ใน clot แล้วเพราะตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ไม่ถูกบดบัง นอกจากนี้ยังช่วยแก้ปัญหาอื่นๆ ของ heparin ได้อีกเช่น

Heparin ถูกยับยั้งได้โดย circulating inhibitors ที่หลังจาก activated platelets เช่น platelet factor 4 (PF-4) และ heparinase แต่ยากลุ่มนี้ไม่ถูกยับยั้ง

Heparin จะอ่อนฤทธิ์ทันทีถ้าขาดสาร anti-thrombin ซึ่งภาวะขาดสารนี้อาจจะเกิดโดยกำเนิด (congenital deficiency) ตามกรรมพันธุ์ หรืออาจจะเกิดทีหลังก็ได้ เช่นในผู้ป่วย nephrotic syndrome, chronic liver disease หรือการตั้งครรภ์เป็นต้น

Heparin รวมตัวกับเนื้อเยื่อและโปรตีนได้หลาย

ชนิด ทำให้การออกฤทธิ์ และการทำลาย heparin มีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง แม้แต่ LMWH ที่ได้รับการพัฒนามาเพื่อแก้ปัญหานี้แล้วก็ตาม ก็ยังแก้ได้ไม่ทั้งหมด ในขณะที่ hirudin ออกฤทธิ์เฉพาะต่อต้าน thrombin เท่านั้น

Heparin อาจจะออกฤทธิ์ด้าน platelet ได้ด้วยตัวเองต่อทุกหน้าที่ของเกล็ดเลือด แต่ hirudin ด้านเกล็ดเลือดเฉพาะส่วนที่เป็น thrombin-induced aggregation เท่านั้น ไม่ต่อต้านหน้าที่อื่นๆ ของเกล็ดเลือด

direct thrombin inhibitors ไม่ก่อให้เกิดปัญหา heparin induced thrombocytopenia (HIT)

การที่ยากลุ่มนี้ ไม่รวมกับ PF-4 นี้เอง ที่ช่วยหลีกเลี่ยงปัญหา HIT ของ heparin ไปได้ เพราะ heparin ที่รวมตัวกับ PF-4 ที่ผิวเกล็ดเลือด ทำให้เกิดเป็น complex ที่กระตุ้นให้เกิดการสร้าง antibody เข้าทำลายเกล็ดเลือด และก่อปัญหา thrombosis ยากลุ่มนี้จึงใช้เพื่อรักษา thrombosis ในผู้ป่วยที่มีปัญหา HIT ได้

ยาในกลุ่มนี้ที่ได้รับการยืนยันว่าใช้รักษาได้จริง โดย FDA ของอเมริกา มี 4 ชนิด ได้แก่ hirudin (เป็นสารออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดที่พบในน้ำลายปลิงน้ำจืด [fresh water leech] ปลิงจึงมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Hirudo medicinalis*)⁽⁶⁾ และ argatroban เพื่อใช้รักษา HIT, bivalirudin ใช้ป้องกันในผู้ป่วย percutaneous coronary intervention และ desirudin ใช้สำหรับป้องกัน venous thromboembolism ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก⁽⁷⁾

direct thrombin inhibitors ใช้รักษาและป้องกัน DVT, ป้องกัน embolic stroke ในผู้ป่วย atrial fibrillation, ใช้ใน unstable angina หรือ myocardial infarction ในช่วงเฉียบพลัน

Hirudin มี amino-acid 65 ตัว ออกฤทธิ์ด้าน thrombin ได้โดยตรง ด้วยการรวมตัวเข้าด้วยกันอย่างเหนียวแน่น การติดตามฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ ใช้ aPTT ไม่ใช้ TT และมีการสังเคราะห์ยานานใหม่ได้แก่ lepirudin

ยากลุ่มนี้ยังมีข้อด้อยเช่น ราคาแพง และ ไม่มียาแก้พิษ (antidote)

ในการทดลองรักษา unstable angina และ myocardial infarction พบว่า hirudin ได้ผลดีกว่า heparin เล็กน้อย

ในการใช้ desirudin ป้องกัน DVT ในผู้ป่วย total hip replacement ได้ผลดีกว่า enoxaparin (18.4% vs. 25.5% สำหรับ lower extremity deep venous thrombosis และ 4.5% vs. 7.5 % สำหรับ proximal deep venous thrombosis ไม่มีภาวะเลือดออกทั้ง 2 กลุ่ม

Lepirudin เป็น recombinant hirudin ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาภาวะ HIT จากการศึกษานักวิจัย HIT 82 ราย โดย 56 รายมี thrombosis ร่วมด้วย, 18 รายไม่มี thrombosis และอีก 8 ราย ทำ cardiopulmonary bypass surgery เมื่อให้ lepirudin (0.1 to 0.4 mg/kg bolus followed by 0.1 to 0.15 mg/kg per hour infusion) พบว่าเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ร้อยละ 89 แสดงว่าไม่มีการ cross กันระหว่าง lepirudin กับ HIT

ใช้ aPTT ติดตามการใช้ lepirudin โดยให้ค่าอยู่ระหว่าง 1.5-3.0 เท่าของ baseline

การขับยาขายนานนี้ต้องผ่านไต จึงต้องใช้ความระวังพิเศษในผู้ป่วยไตวายเพราะไม่มียาต้านพิษ

ร้อยละ 40-70 ของผู้ที่ได้รับ lepirudin นานเกิน 5 วันจะสร้าง antibodies แต่เป็น antibody ที่ไม่มีฤทธิ์ neutralizing จึงไม่ลดฤทธิ์ของ lepirudin แต่มองว่าจะเพิ่มฤทธิ์ด้วยซ้ำ

Argatroban ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาอื่น ๆ คือต่อต้าน thrombin ใช้ aPTT ติดตามการรักษา ส่วนที่ต่างคือต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคตับแต่ไม่ต้องปรับในผู้ป่วยโรคไต ได้รับการรับรองโดย FDA ของอเมริกาในปีพ.ศ. 2543 ให้ใช้ป้องกันหรือรักษา thrombosis ในผู้ป่วย HIT

เมื่อทดลองใช้ Argatroban ร่วมกับการรักษา thrombolysis ในผู้ป่วย acute myocardial infarction พบว่าทำให้เลือดไหลผ่านได้ดีกว่า heparin แต่ composite

endpoints ได้แก่ อัตราตาย, recurrent infarction, cardiogenic shock or heart failure, revascularization, or recurrent ischemia ในวันที่ 30 ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

Bivalirudin (hirulog)⁽⁸⁾ นิยมใช้ในหัตถการทางหัวใจ เช่น percutaneous coronary intervention (PCI) ไม่เหมือน DTIs ตัวอื่นในท้องตลาดตรงที่ถูกกำจัดโดยกระบวนการ proteolysis ไม่ต้องใช้เอนไซม์ใดโดยเฉพาะ และมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นมากประมาณ 5 นาทีฤทธิ์ต่อต้าน thrombin มีค่าอยู่ระหว่างค่าสูงสุดที่เกิดจาก lepirudin กับค่าต่ำสุดที่เกิดจาก argatroban

Bivalirudin ได้รับการรับรองจาก FDA ของอเมริกาครั้งแรกให้ใช้ใน percutaneous transluminal coronary angioplasty ("balloon angioplasty"), ซึ่งเป็นหัตถการทาง PCI ที่ทำบ่อยที่สุด หรือจะใช้ร่วมกับ glycoprotein IIb/IIIa antagonist ในการทำ PCI ก็ได้ ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นหรือมีความเสี่ยงที่จะเป็น HIT ทั้งที่มีและไม่มี thrombosis ก็ได้

Direct thrombin inhibitors ที่รับประทานได้

Ximelagatran (Exanta) เป็น prodrug ของ melagatran เมื่อใช้ทดลองป้องกัน VTE ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก เทียบกับ enoxaparin แล้วพบว่า มี VTE มากกว่ากลุ่มที่ได้ enoxaparin โดยมีผลข้างเคียงด้านเลือดออกรุนแรงเท่ากัน และเนื่องจากเป็นยาที่มีพิษต่อตับบริษัทจึงถอนยาออกไปจากท้องตลาด

Melagatran มีการทดสอบประสิทธิภาพโดยการฉีด melagatran เข้าใต้ผิวหนังต่อการรับประทาน Ximelagatran ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือข้อสะโพก เปรียบเทียบกับ enoxaparin พบว่า มีอัตราการเกิด VTE เท่ากัน และอาการเลือดออกชนิดรุนแรงเท่ากัน แต่ใน EXPRESS study พบว่า กลุ่ม melagatran-ximelagatran มีอัตรา VTE น้อยกว่ากลุ่ม enoxaparin

Dabigatran etexilate ได้รับการพัฒนาขึ้นมาเพื่อ

ป้องกันและรักษา venous and arterial thromboembolic disorders ในกรณีต่าง ๆ เช่น ป้องกัน VTE หลังการผ่าตัด total knee หรือ total hip arthroplasty, และใช้รักษา acute VTE

จาก meta-analysis พบว่า dabigatran ขนาด 220 mg once daily มีฤทธิ์และความปลอดภัยไม่ต่างจาก enoxaparin (40 mg/day) ในการป้องกัน VTE หลังการผ่าตัด total knee หรือ total hip arthroplasty

ใน RECOVER study ซึ่งเป็น randomized, double-blind, noninferiority trial ผู้ป่วยจำนวน 2,539 ราย ที่เป็น acute VTE เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง dabigatran (150 mg twice a day) เทียบกับ dose-adjusted warfarin ผลการศึกษาเป็นดังนี้

primary outcome ได้แก่ ผลรวมของ recurrent symptomatic, objectively confirmed VTE and related deaths 2.4% ในกลุ่ม dabigatran เทียบกับ 2.1% ในกลุ่ม warfarin

Major bleeding พบ 1.6% ในกลุ่ม dabigatran เทียบกับ 1.9% ในกลุ่ม warfarin ขณะที่อาการเลือดออกเล็กน้อยพบ 16.1% เทียบกับ 21.9%

สรุปว่า dabigatran มีฤทธิ์ในการรักษา VTE ได้ผลดีไม่แตกต่างกับ warfarin ในขณะเดียวกันผลข้างเคียงก็ไม่ได้แตกต่างกัน ส่วนที่ต่างคือราคาต่างกันประมาณ 10 เท่า แต่กลุ่มที่ใช้ dabigatran ไม่ต้องติดตามผลการรักษาโดยการเจาะเลือดเพื่อตรวจ PT บ่อย ๆ ก็พอช่วยประหยัดค่าตรวจและเวลาที่ผู้ป่วยเสียไปได้

Factors Xa Inhibitors เช่นเดียวกับ DTIs กล่าวคือ ออกฤทธิ์เร็ว ออกฤทธิ์เต็มที่ภายใน 2-4 ชั่วโมง รับประทานได้ จึงอาจจะใช้ทดแทนยาในกลุ่ม parenteral anticoagulant อย่าง heparin หรือ LMWH ได้ในอนาคต

ยาในกลุ่มนี้ได้รับการดัดแปลงให้มีความคงทนในทาง pharmacodynamic จึงอาจจะทำให้การเจาะเลือดเพื่อติดตามการรักษาในระยะยาวแบบที่ใช้กับ warfarin หมดความจำเป็นในอนาคตก็ได้ หรือถ้าจำเป็นอาจ

จะตรวจ anti-Xa activity แบบเดียวกับที่ติดตาม LMWH ก็ได้ แต่ราคายากลุ่มนี้ก็ยังถือว่าแพงมากเมื่อเทียบกับราคาของ warfarin

Idraparinax ได้รับการดัดแปลงโครงสร้างจาก fondaparinux ซึ่งเป็น synthetic heparin pentasaccharide ออกฤทธิ์ร่วมกับ anti-thrombin ในการยับยั้ง factor Xa แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง thrombin, ออกฤทธิ์นานกว่า fondaparinux สามารถให้ได้สัปดาห์ละครั้ง เนื่องจากมีปัญหาเลือดออกแทรกซ้อนบ่อย สูตรจึงได้รับการดัดแปลงด้วยขบวนการ biotinylation เพื่อให้ได้ยาชนิดใหม่ชื่อ Idrabiotaparinax ซึ่งยาชนิดใหม่นี้ ถ้าต้องการลดฤทธิ์ที่ต้าน factor Xa ก็ทำได้ง่าย ด้วยการหยด avidin เพื่อให้รวมกันเป็นสารประกอบเพื่อให้ถูกกำจัดออกจากร่างกายง่ายขึ้น ยาชนิดนี้กำลังอยู่ในระหว่างการทดลอง รักษา DVT และ PE

ในการทดลองแบบ randomized, open-label noninferiority trials ในผู้ป่วย DVT 2,904 ราย และผู้ป่วย PE 2,215 ราย เปรียบเทียบระหว่าง idraparinax vs. standard therapy โดยใช้ idraparinax 2.5 mg subcutaneously once weekly หรือ heparin ตามด้วย adjusted-dose vitamin K antagonist เป็นเวลา 3-6 เดือน, primary efficacy outcome คือ อัตราการเกิด symptomatic recurrent VTE ในเดือนที่ 3

พบว่า ในกลุ่ม DVT มี recurrence 2.9% ในกลุ่ม idraparinax เทียบกับ 3.0% ในกลุ่ม standard-therapy (OR, 0.98; 95% CI, 0.63-1.50) ณ เดือนที่ 6, hazard ratio สำหรับ idraparinax เป็น 1.01 ภาวะเลือดออก ณ เดือนที่ 3 เป็น 4.5% ในกลุ่ม idraparinax และ 7.0% ในกลุ่ม standard-therapy ($P=0.004$) ณ เดือนที่ 6 อัตราการมีเลือดออกไม่แตกต่างกัน

ในกลุ่ม PE พบ recurrence ณ เดือนที่ 3 คือ 3.4% ในกลุ่ม idraparinax และ 1.6% ในกลุ่ม standard-therapy (OR, 2.14; 95% CI, 1.21-3.78) ถือว่าไม่เป็นไปตามเกณฑ์ noninferiority requirement⁽⁹⁾

SR123781A เป็น Orally-active heparin mimetic ชนิด synthetic hexadecasaccharide ออกฤทธิ์ผ่าน anti-thrombin ต่อต้าน factor Xa และ factor IIa มีรายงานการศึกษาถึงการใช้นี้ในการป้องกัน VTE หลังการผ่าตัด total hip replacement

AVE5026 เป็น hemisynthetic, ultra low molecular weight heparin ได้จากการคัดแยกเอาเฉพาะส่วน anti-thrombin-binding oligosaccharides ของ heparin น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยประมาณ 2,000-3,000 ดาลตัน ในขณะที่ LMWH มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 4,000-5,000 ดาลตัน ถือว่ามีฤทธิ์เป็น pure anti-factor Xa activity ยานานนี้อยู่ในระหว่างการทดลอง

Rivaroxaban (BAY 59-7939; Xarelto) เป็น oral direct factor Xa inhibitor พบมี peak plasma concentrations ภายใน 2.5-4 ชั่วโมงหลังรับประทาน ขนาด 10 mg/day กำลังได้รับการทดลองเพื่อป้องกัน VTE ในผู้ที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกและข้อ และขนาด 20-40 mg/day ก็กำลังได้รับการทดลองใช้รักษา VTE

ในการศึกษาชนิด randomized, double-blind phase III studies เพื่อป้องกัน VTE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดสะโพกหรือหัวเข่า เปรียบเทียบระหว่าง rivaroxaban ขนาดป้องกัน เปรียบเทียบกับ enoxaparin 40 mg/day ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยมี primary efficacy outcome เป็นผลรวมของ DVT, nonfatal PE, หรือการตายจากสาเหตุใด ๆ ภายใน 13-17 วัน หลังผ่าตัดหัวเข่า หรือภายใน 36 วันหลังผ่าตัดสะโพก พบว่า:

กลุ่มผ่าตัดสะโพก, primary efficacy outcome เป็น 1.1% และ 3.7% ในกลุ่ม rivaroxaban และ enoxaparin ตามลำดับ (absolute risk reduction 2.6%; 95% CI 1.5-3.7) major bleeding พบ 0.3 และ 0.1% ตามลำดับ (p=0.18)

กลุ่มผ่าตัดหัวเข่า มี primary efficacy outcome เป็น 9.6% และ 18.9% ในกลุ่ม rivaroxaban และ enoxaparin ตามลำดับ (absolute risk reduction 9.2 %; 95% CI 5.9-12.4) พบ major bleeding 0.6 และ 0.5 % ตามลำดับ

ในการทดลอง randomized, double-blind phase III study สำหรับป้องกัน VTE ในผู้ป่วย 3,148 ราย ที่เข้ารับการผ่าตัดเข่า เปรียบเทียบระหว่าง rivaroxaban (10 mg once daily โดยเริ่ม 6-8 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดและให้ต่อไปอีก 10-14 วัน) กับ enoxaparin (30 mg ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 10-14 วัน โดยเริ่ม 12-24 ชั่วโมงหลังจากผ่าตัด พบว่า primary efficacy outcome พบ 6.9% และ 10.1% ในกลุ่ม rivaroxaban และกลุ่ม enoxaparin ตามลำดับ (absolute risk reduction 3.2%; 95% CI 0.71-5.67; relative risk reduction 31%; 95% CI 7.5-49), major bleeding ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

Rivaroxaban ได้รับอนุญาตในยุโรปและแคนาดา ให้ใช้ป้องกัน VTE ในผู้ป่วยที่จะเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวเข่าหรือสะโพก ใช้ขนาด 10 mg/day โดยไม่ต้องเฝ้าระวังแต่ต้องเลียงในผู้ป่วยไตหรือตับบกพร่อง อาจจะใช้ในการรักษาผู้ป่วย HIT ได้ ยานานนีกำลังอยู่ในระหว่างการทดลองใช้รักษาผู้ป่วย acute coronary syndromes

Apixaban ในการทดลองแบบ double-blind randomized เปรียบเทียบระหว่าง apixaban กับ enoxaparin ในการป้องกัน thrombosis หลังการผ่าตัดเปลี่ยนเข่า พบว่า apixaban ไม่เข้ากับเกณฑ์ของ noninferiority trial เพียงแต่ bleed น้อยกว่าในขณะที่ผลข้างเคียงอื่นเท่ากัน

ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งกลับพบว่า apixaban เทียบเท่ากับ enoxaparin และ warfarin ในการป้องกัน VTE ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนเข่า

ในการเปรียบเทียบ apixaban 3 ขนาด (oral 5 mg twice daily, 10 mg twice daily, or 20 mg once daily) เทียบกับ LMWH + warfarin เป็นเวลา 84-91 วัน ในผู้ป่วยที่เป็น symptomatic DVT 520 ราย ผลการศึกษานี้ primary efficacy end-point ซึ่งประกอบด้วย symptomatic recurrent VTE และ perfusion lung scan ที่แปลผลหลังสิ้นสุดการรักษาก็ พบ 4.7% และ 4.2% ในกลุ่ม apixaban และ LMWH+warfarin ตามลำดับ

primary safety end-point ซึ่งมี non-major bleeding เป็นหลัก ก็พบ 7.3% และ 7.9% สำหรับ apixaban และ LMWH+warfarin ตามลำดับ

ไม่มีหลักฐานของ dose-response relationship ของ apixaban ทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย และไม่มีพิษต่อตับ

ในการทดลอง phase II double-blind, placebo-controlled พบว่าขนาดของยามีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออก และมีแนวโน้มจะลด ischemic events จากการให้ apixaban ร่วมกับ antiplatelet agents (aspirin, clopidogrel) แก่ผู้ป่วยที่เป็น recent acute coronary syndrome

การทดลองล่าสุดในปี 2010 พบว่า apixaban เหนือกว่า enoxaparin ในการป้องกัน thrombosis ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก โดยมีอัตราเลือดออกไม่ต่างกัน⁽¹⁰⁾

Razaxaban รายงานการศึกษาเบื้องต้นในการป้องกัน DVT ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนเข่า ได้ผลเหนือกว่า enoxaparin แต่ถ้าใช้ doses > 25 mg PO twice daily อาจจะทำให้เลือดออกที่ตำแหน่งแผลผ่าตัดมากกว่า ปกติ Otamixaban เป็น direct, selective inhibitor of factor Xa ชนิดฉีด มีค่าครึ่งชีวิต 30 นาที

Anticoagulants ที่อยู่ในระหว่างการพัฒนา

มีความพยายามหาหาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยมีเป้าหมายต่าง ๆ กัน

กลุ่มที่ต่อต้าน tissue factor และ factor VII เป็นเป้าหมายที่กำลังทดสอบ เช่น recombinant form of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) ซึ่งเป็น physiologic inhibitor of the TF/FVIIa complex

กลุ่มที่ต่อต้าน Factor V และ factor VIII เป็นเป้าหมาย โดยทั่วไปยาต้านการแข็งตัวของเลือด มักออกฤทธิ์ที่ active enzymes แต่ละตัวใน clotting cascade แต่ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ cofactors 2 ตัวพร้อมกัน เช่นต้าน factor

Va และ factor VIIIa พร้อมกัน ความได้เปรียบของยากลุ่มนี้คือฤทธิ์ในการห้าม cofactors ของมันไม่ได้ block การสร้าง thrombin อย่างสิ้นเชิงแบบที่ hirudin ทำ ยากลุ่มนี้จึงน่าจะมีโอกาสใช้ในทางคลินิกมากกว่า

กลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ protein C เช่น recombinant activated protein C ซึ่งได้รับอนุญาตให้ใช้รักษา advanced sepsis ได้, ในธรรมชาติ activated protein C ร่วมมือกับ protein S ช่วย inactivate factors Va และ VIIIa นั้นเท่ากับการบล็อกการสร้าง prothrombinase นั้นเอง

กลุ่มที่เป็นสารกระตุ้น protein C เป็นหลัก (protein C activator) เช่น recombinant thrombomodulin ซึ่งเมื่อรวมตัวกับ thrombin แล้วจึงค่อยเปลี่ยน protein C ให้ไปอยู่ในรูปของ activated protein C

กลุ่มที่เลือกโจมตีเฉพาะส่วน procoagulant properties ของ thrombin, ปกติ thrombin มีคุณสมบัติทั้งส่วน procoagulant และส่วน anticoagulant properties ซึ่งแยกส่วนกันทำงาน โดยส่วน procoagulant properties ประกอบด้วยการสร้าง fibrin clot, การกระตุ้น protease activated receptor (PAR-1), การกระตุ้น thrombin receptor บนเกล็ดเลือดและเซลล์เส้นเลือด, การกระตุ้น factors V, VIII, XI, และ XIII, และการกระตุ้น thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor ซึ่งห้ามขบวนการ fibrinolysis

แต่ถ้า thrombin รวมตัวเข้ากับ thrombomodulin ที่อยู่บนผิวเซลล์ของผนังหลอดเลือด จะสูญเสียคุณสมบัติ procoagulant ทันที นั่นคือไม่สามารถแยกสลาย fibrinogen ให้เปลี่ยนเป็น fibrin ได้ หรือไม่สามารถกระตุ้นเกล็ดเลือดได้ก็ต่อไป ในทางตรงข้าม thrombin จะกลายเป็น anticoagulant enzyme โดยการช่วยเหลือของ activated protein C

ในหนูที่ตัดยีนส์ที่สร้าง thrombomodulin จาก vascular endothelium จะมีการกระตุ้น coagulation system อย่างรุนแรง จนเกิด juvenile-onset thrombosis ที่กว้างไกล

โดยทั่วไปยาที่ต้านการทำงานของ thrombin มักจะต้านคุณสมบัติทั้งด้าน ส่วนน้อยที่จะต้านเพียง pro-coagulant properties อย่างเดียว และปล่อยคุณสมบัติ anticoagulant ที่จะทำงานร่วมกับ protein C ไว้

สารสังเคราะห์ชื่อ thrombin mutant (E229K) ได้จากการที่โมเลกุลของ glutamic acid ณ ตำแหน่งที่ 229 ในโมเลกุล thrombin ธรรมชาติถูกแทนที่ ด้วยโมเลกุลของ lysine มีคุณสมบัติใกล้เคียงตามที่ต้องการคือ บล็อก procoagulant properties ของ thrombin จนเหลือน้อยกว่า 1% ในขณะที่ thrombin นั้นยังคงความสามารถกระตุ้น protein C ได้ประมาณ 50% ด้วยลักษณะเฉพาะเช่นนี้ จึงนับเป็นสารที่ใกล้เคียงอุดมคติ มัน ไม่สลาย fibrinogen, ไม่ใช้ clotting factors หรือเกล็ดเลือด, ไม่ prolong bleeding time จึงต่างจาก hirudin หรือ platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists.

Recombinant activated protein C (drotrecogin alfa) มีทั้งฤทธิ์ต่อต้านการแข็งตัว และฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ ได้ผลดีในการรักษา severe sepsis ใน randomized, double-blind, placebo-controlled trial จะเห็นฤทธิ์ต้านการแข็งตัวที่เกี่ยวข้องกับ severe sepsis โดยดูจากการลดลงของ D-dimer รวมทั้งลดอัตราการตายจาก 30.8% ในกลุ่มควบคุม เป็น 24.7% ในกลุ่มทดลอง FDA อนุญาตให้ใช้ลดอัตราการตายใน severe sepsis (associated with organ dysfunction) ในผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงตายสูง (เช่น APACHE II score 25)

Recombinant soluble thrombomodulin (ART-123) มีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน นั่นคือ 2-3 วันหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จึงสามารถให้ได้ 5-6 วันต่อครั้ง ใน phase II trial, ART-123 ได้รับการพิสูจน์ว่าได้ผลดีในการป้องกัน VTE ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก

Inhibition of factor IXa ได้แก่ REG1 ประกอบด้วย RB006 ซึ่งเป็น injectable RNA aptamer มีฤทธิ์ต่อต้าน factor IXa ได้ และ RB007 ซึ่งเป็น complementary oligonucleotide มีฤทธิ์ neutralize ฤทธิ์ที่ต่อต้าน factor

IXa ยาวนานนี้ยังอยู่ในระหว่างการทดลองรักษาผู้ป่วย stable angina

Inhibition of factor XIIa หรือ rHA-Infestin-4 (recombinant human albumin fused to the factor XIIa inhibitor Infestin-4) มีฤทธิ์ปกป้องหนูไม่ให้มี thrombus โดยไม่รบกวนกระบวนการ hemostasis เลย กำลังได้รับการพิจารณาว่าจะให้ใช้ป้องกันและรักษา โรคหัวใจหลอดเลือด และสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

Infestin-4 ในธรรมชาติได้มาจากลำไส้ส่วนกลางของแมลงปีกแข็งชนิดหนึ่ง ชื่อ *Triatoma infestans* fuse เข้ากับ recombinant human albumin (rHA) ได้สารลูกผสมเป็น protein rHA-Infestin-4 ออกฤทธิ์ห้าม factor XIIa ทำให้ aPTT ยาวนานขึ้น เมื่อฉีดสารประกอบนี้เข้าไปในหนูและหนูบ้านที่ถูกทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิด thrombus ปรากฏว่า rHA-Infestin-4 สามารถป้องกันการเกิด occlusive arterial thrombus ได้อย่างเด็ดขาด โดยไม่รบกวนกระบวนการ hemostasis เลย นอกจากนี้ สารนี้ยังมีฤทธิ์ปกป้องสัตว์ทดลองที่มี ischemic stroke ได้เป็นอย่างดี⁽¹¹⁾

การใช้ยาต้านการแข็งตัวทุกครั้ง มีความเสี่ยงที่จะเลือดออก ถ้าเป็น heparin ก็มี protamine แก้พิษ warfarin ก็มี vitamin K แต่ยาใหม่ทั้งหลาย ยังไม่มียาแก้การรักษาภาวะเลือดออกจากยาใหม่เหล่านี้ จึงยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน มีเพียงคำแนะนำทั่ว ๆ ไปดังนี้

- ต้องประเมินผู้ป่วยอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง รวมทั้งให้การดูแลทั่วไป ได้แก่ airway, blood pressure, body temperature, blood pH, และ electrolyte, Ca
- ต้องประเมิน coagulation status, Hb, platelet count
- ต้องหาสาเหตุเฉพาะที่ ที่ทำให้มีภาวะเลือดออก ซึ่งอาจจะต้องใช้วิธีการที่ดูค้นไขช่วยหยุดเลือด เช่น การส่องกล้อง, radiologic interventions, หรือการผ่าตัด
- ต้องเอา anticoagulant ทุกขนานออกจากข้างเตียงผู้ป่วย และจากสายน้ำเกลือ

- พิจารณาใช้ยาในกลุ่มที่ส่งเสริมให้เลือดหยุด (prohemostatic agents) เช่น antifibrinolytic agents หรือ tranexamic acid, desmopressin, recombinant factor VIIa
- ต้องหาวิธีเอา anticoagulant ที่มีอยู่ในร่างกาย ออกให้ได้ เช่น dialysis, hemoperfusion, plasmapheresis เป็นต้น

บทสรุปและคำแนะนำ

มียาต้านการแข็งตัวของเลือดออกมามากหลายขนาน บางขนานวางตลาดแล้ว บางขนานอยู่ในระหว่างการศึกษาทดลอง บางขนานบริหารด้วยการรับประทาน กลไกการออกฤทธิ์:

1. Direct thrombin inhibitor เช่น ximelagatran, dabigatran
2. Factor Xa inhibitor เช่น idraparinux, rivaroxaban
3. Inhibitors of other coagulation factors เช่น ยาต้าน tissue factor, factor VII, factor V, factor VIII, factor IXa

ยังไม่มียาแก้ฤทธิ์ของยาใหม่เหล่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. Available at: http://www.who.int/whosis/mort/profiles/mort_searo_tha_thailand.pdf.

2. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688-98.
3. Wells PS, Holbrook AM, Renee Crowther N, Hirsh J. Interactions of Warfarin with Drugs and Food. Ann Internal Med 1994; 121: 676-83.
4. Leung LLK. Anticoagulants other than heparin and warfarin. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
5. Ibbotson T, Perry CM. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. Drugs 2002; 62: 2283-314.
6. Salzet M. Leech thrombin inhibitors. Current Pharmaceutical Design 2002; 8: 125-33.
7. Di Nisio M, Middeldorp S, Bller HR. Direct Thrombin Inhibitors. N Engl J Med 2005; 353: 1028-40.
8. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. Thromb Haemost 2008; 99: 830-9.
9. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. N Engl J Med 2007; 357: 1094-104.
10. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Eng J Med 2010; 363: 2487-98.
11. Available at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/CIRCULATIONAHA.109.924761 v1>.