ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ
Drug Use in Venous Thromboembolism

จำนวนหน่วยกิต : 4 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 12 ตุลาคม 2560
วันหมดอายุ : 11 ตุลาคม 2561
ผู้เขียน : ผศ.ภก.วิระพล ภิมาลย์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่
ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

แนวคิดรวบยอด

ภาวะการเกิดลิ่มเลือดผิดปกติ (Thromboembolism disorders) เป็นภาวะผิดปกติที่เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด และนำไปสู่การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ความผิดปกติที่เกิดขึ้นอาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลเสียค่าใช้จ่ายจำนวนมาก โดยการรักษาในปัจจุบันจะใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านการเกาะกลุ่มกันของเลือด นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเช่น warfarin ไปตลอดชีวิตเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในบทความนี้ผู้อ่านจะได้ทราบถึงพยาธิกำเนิด พยาธิสรีรวิทยา ปัจจัยเสี่ยง ยาที่ใช้ในการรักษาแต่ละกลุ่ม ข้อดี ข้อเสีย อาการไม่พึงประสงค์และการติดตามทางห้องปฏิบัติการหลังจากการใช้ยา

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เมื่อศึกษาจบบทเรียนนี้แล้วผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายปัจจัยเสี่ยง พยาธิสรีรวิทยาของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำได้
2. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างอาการและอาการแสดง ค่าทางห้องปฏิบัติการเพื่อใช้ในการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำได้
3. อธิบายการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ
4. อธิบายปัญหาในการใช้ยาและแนวทางในการแก้ปัญหา รวมทั้งการให้คำแนะนำเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยารักษา ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ได้และมีผลเสียน้อยที่สุด

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism) ซึ่งคำว่า Thrombosis หมายถึงการเกิดลิ่มเลือด (thrombus) ขึ้นในหลอดเลือด หรือในหัวใจ ถ้าเกิดขึ้นในหลอดเลือดแดง เรียกว่า arterial thrombosis ถ้าเกิดในหลอดเลือดดำ เรียกว่า venous thrombosis ก้อนลิ่มเลือดอาจหลุดออกจาก embolus ไปอุดหลอดเลือดที่อวัยวะอื่น เช่น ปอด หรือสมอง เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า thromboembolism ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ เป็นโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบการแข็งตัวของเลือด ซึ่งมีอันตรายจนถึงแก่ชีวิตได้ และพบได้บ่อยในปัจจุบัน โดยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำสามารถพบได้ในทุกช่วงอายุ ทุกเชื้อชาติ ซึ่งมักจะเกิดตามหลังการได้รับอุบัติเหตุ การผ่าตัดหรือการที่ร่างกายไม่ได้เคลื่อนไหวติดต่อกันเป็นระยะเวลานานหลายชั่วโมง เช่นการนั่งเครื่องบินระหว่างประเทศ หรือผู้ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบการแข็งตัวของเลือด (hypercoagulable disorder) ส่งผลให้เกิดการจับตัวเป็นก้อน (clot) ของก้อนเลือดในหลอดเลือด ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทย่อยคือ 1) ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis; DVT) และ 2) ลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism; PE) โดยการเกิดลิ่มเลือด

อุดตันที่บริเวณปอดจะมีการดำเนินโรคที่ค่อนข้างรวดเร็วและเกิดอัตราการตายมากกว่าลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำจะเสียชีวิตด้วยการเกิดก้อนเลือดอุดตันที่บริเวณปอด [1-3]

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ในปัจจุบันรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic drug) ซึ่งยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่ต้องอาศัยการติดตามการใช้อย่างใกล้ชิดเนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์หลักคือ ต้านการแข็งตัวของเลือด หรือป้องกันการเกิดจับตัวเป็นก้อนของเลือด (clot) ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ การมีเลือดออก (bleeding) [4]

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

อุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดจากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 2 ล้านคนเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ทุกๆ ปีจะมีผู้ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำและเสียชีวิตปีละ 60,000 คน อุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ จะเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มเป็น 2 เท่าในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี นอกจากนี้ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำยังสัมพันธ์กับเชื้อชาติด้วย ชาว African-American จะเสี่ยงมากกว่าชาว American หรือยุโรป หรือ Hispanic ส่วนชาว Pacific Islanders จะพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำน้อยมาก [1]

ปัจจัยเสี่ยงและพยาธิกำเนิด (Risk factor and etiology)

นอกจากปัจจัยเสี่ยงที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อีกดังแสดงในตารางที่ 1 โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญอย่างยิ่งยวด (Strong risk factors) เช่น การได้รับอุบัติเหตุ มะเร็งเม็ดเลือดขาว (malignancy) จะมีผลทำให้การแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป ปัจจุบันเราพบว่าพยาธิกำเนิดของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ เป็นผลสืบเนื่องมาจากการยับยั้งการไหลเวียนของเลือด เมื่อร่างกายมีการไหลเวียนเลือดลดลงทำให้กระบวนการขจัด และเจือจางปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) ลดลงทำให้เกิดลิ่มเลือด (thrombus) ขึ้นในหลอดเลือด โดยหลอดเลือดดำบริเวณส่วนล่างของร่างกายจะเกิดการสร้างลิ่มเลือด (thrombogenesis) ได้บ่อยกว่าส่วนบนเนื่องจากมีการไหลเวียนเลือดกลับสู่หัวใจช้ากว่าและลิ้นที่กั้นภายในหลอดเลือดดำมีการเปิด-ปิดที่ช้ากว่าส่วนบน [1, 5-7]

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำโดยจำแนกตามระดับความสำคัญ [1]

ระดับความเสี่ยง	ตัวอย่างความเสี่ยง
Strong risk factors (odds ratio >10) (อัตราส่วนออด (odds ratio) เป็นการคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 2 ตัวว่าตัวใดจะมีความเสี่ยงมากกว่ากัน เช่นในที่นี้ จะหมายความว่าการได้รับบาดเจ็บจนเกิดขาหักจะเสี่ยงต่อ VTE มากกว่าคนธรรมดามากกว่า 10 เท่า)	Fracture (hip or leg), Hip or knee replacement Major general surgery, Major trauma, Spinal cord injury
Moderate risk factors (odds ratio 2–9)	Arthroscopic knee surgery, Central venous lines, Chemotherapy, Congestive heart or respiratory failure, Hormone replacement therapy, Malignancy, Oral contraceptive therapy, Paralytic stroke, Pregnancy/, postpartum, Previous venous thromboembolism, Thrombophilia

ระดับความเสี่ยง	ตัวอย่างความเสี่ยง
Weak risk factors (odds ratio < 2)	Bed rest > 3 days, Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel), Increasing age Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy) Obesity, Pregnancy/, antepartum, Varicose veins

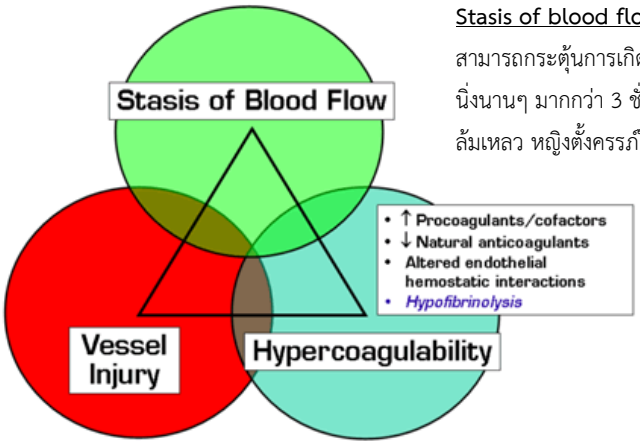
ปัจจุบันยังค้นพบความผิดปกติในระดับ gene ที่มีผลทำให้เกิด hypercoagulation ซึ่งสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ได้แก่ความผิดปกติของ protein C โดย Protein C เป็นพลาสมาโปรตีนโดยเป็น vitamin K dependent factor ที่ทำหน้าที่ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือด Va และ VIIIa (coagulation factor Va และ VIIIa) ประมาณร้อยละ 5 ในกลุ่มประชากรผิวขาว ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก (DVT) ในประชากรกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมีการเกิด factor V *Leiden* mutation เป็นการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) (ประมาณร้อยละ 20 – 40 ของผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ) และพบได้ประมาณร้อยละ 5 ในประชากรทั่วไป การกลายพันธุ์นี้ทำให้โปรตีน factor V ทำงานผิดปกติ (ในคนปกติ factor V ทำหน้าที่เป็นปัจจัยร่วม (cofactor) เพื่อช่วยให้ factor X ทำงานได้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ protein C ทำให้เกิด Activated protein C (APC) โดย APC สามารถพบได้ในร่างกายของเราซึ่งจะทำหน้าที่เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด) เมื่อร่างกายมี factor V *Leiden* mutation เกิดการยับยั้งที่การทำงาน protein C จะทำให้เกิดการแข็งตัวเป็นก้อนเลือด การเกิด factor V *Leiden* mutation เป็นการกลายพันธุ์ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดก้อนเลือด (thrombotic risk) คนที่เป็น heterozygote (-/+) ของการกลายพันธุ์นี้ (คือมี gene factor V ผิดปกติ 1 ข้าง) จะพบได้ประมาณร้อยละ 6 คนกลุ่มนี้จะเสี่ยงต่อโอกาสการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำมากกว่าผู้ที่ไม่มีความผิดปกติถึง 8 เท่า [1, 8-10]

การใช้ฮอร์โมน Estrogen เป็นยาคุมกำเนิดหรือฮอร์โมนทดแทนหรือยาในกลุ่ม selective estrogen-receptor modulators (SERMs) จะเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) ซึ่งกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าฮอร์โมน Estrogen จะมีผลเพิ่มปริมาณของ clotting factor และทำให้เกิดการขาด antithrombin III, protein C และ S นอกจากนี้ยังมี factor ชนิดอื่นๆ ที่มีผลต่อระบบการแข็งตัวเลือดในร่างกาย [1, 8]

เมื่อเกิดเลือดออกภายหลังจากการบาดเจ็บ ร่างกายจะมีกลไกในการห้ามเลือด ซึ่งในระหว่างการห้ามเลือดนี้ร่างกายจะมีสมดุลระหว่าง การเกิดก้อนเลือด (thrombogenesis) และการต้านการเกิดก้อนเลือด (antihrombogenesis) ซึ่งจะทำหน้าที่ตรงข้ามกันเพื่อรักษาสมดุลของระบบไหลเวียนโลหิต นอกจากนี้ยังมีปัจจัย 3 ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิด thrombosis ขึ้นคือ ผนังหลอดเลือด (vessel wall), องค์ประกอบของเลือดที่เกี่ยวข้องกับการไหลเวียนเลือด (Circulating elements) และการไหลเวียนของเลือด ในปี ค.ศ. 1800 Rudolf Virchow นักพยาธิวิทยาชาวเยอรมันได้อธิบายเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติไปว่ามีความเกี่ยวข้องกับ 3 ปัจจัยดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าเป็น Virchow's triad ดังแสดงในรูปที่ 1 [1, 9]

ในการรักษาสมดุลของร่างกายๆ จะมีกระบวนการ Coagulation inhibitor ซึ่งจะช่วยรักษาความสมดุลของเลือด คือ การห้ามการแข็งตัวของเลือด เพื่อให้เลือดคงความเป็นของเหลว ไหลเวียนในกระแสเลือด ปัจจัยที่มีผลยับยั้ง (inhibitory factors) ที่มีความสำคัญเกี่ยวกับการเกิดภาวะ thrombosis ที่พบ ได้แก่ antithrombin III, protein C และ S โดย Antithrombin III(AT III) หรือ heparin cofactor นี้ถูกสร้างที่ตับมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thrombin, Factor X_a, $FXII_a$, FXI_a และ FIX_a ที่เกิดจากการกระตุ้นกลไกการแข็งตัว ของเลือด ไม่ให้ออกฤทธิ์มากเกินไป การขาด AT III จะส่งเสริมการเกิดลิ่มเลือดโดยเฉพาะ venous thrombosis ภาวะการขาด AT III นั้นอาจพบร่วมกับโรคหรือยาบางอย่างได้ เช่น nephrotic syndrome, ยากลุ่ม estrogen เป็นต้น หรือจากพันธุกรรมซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant นอกจาก AT III แล้ว clotting inhibitor ที่สำคัญ คือ protein C และ S โดย protein S นั้นทำหน้าที่เป็น co-factor ของ protein C ในการออกฤทธิ์ ทั้งสองเป็น vitamin K dependent protein ซึ่งอยู่ในกระแสเลือดในสภาพ inactive form จะถูกกระตุ้น

ให้มีฤทธิ์ได้ด้วย thrombin มีหน้าที่นอกจากห้ามฤทธิ์ของ factor V และ factor VIII แล้วยังสามารถเพิ่ม fibrinolytic activity ของเลือดได้ด้วย จึงนับว่ามีฤทธิ์สำคัญที่ช่วยรักษาภาวะสมดุลของเลือด ป้องกันการเกิด thrombosis การขาด protein C และ S นั้น นอกจากจะสัมพันธ์กับการขาด vitamin K แล้ว ยังเป็นการพร่องแบบ hereditary ด้วย ผู้ป่วยที่ขาด protein ทั้งสองนี้ คล้ายภาวะการขาด AT III จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึก (DVT) รวมทั้ง thromboembolism ในขณะที่อายุน้อยได้ [1, 11]

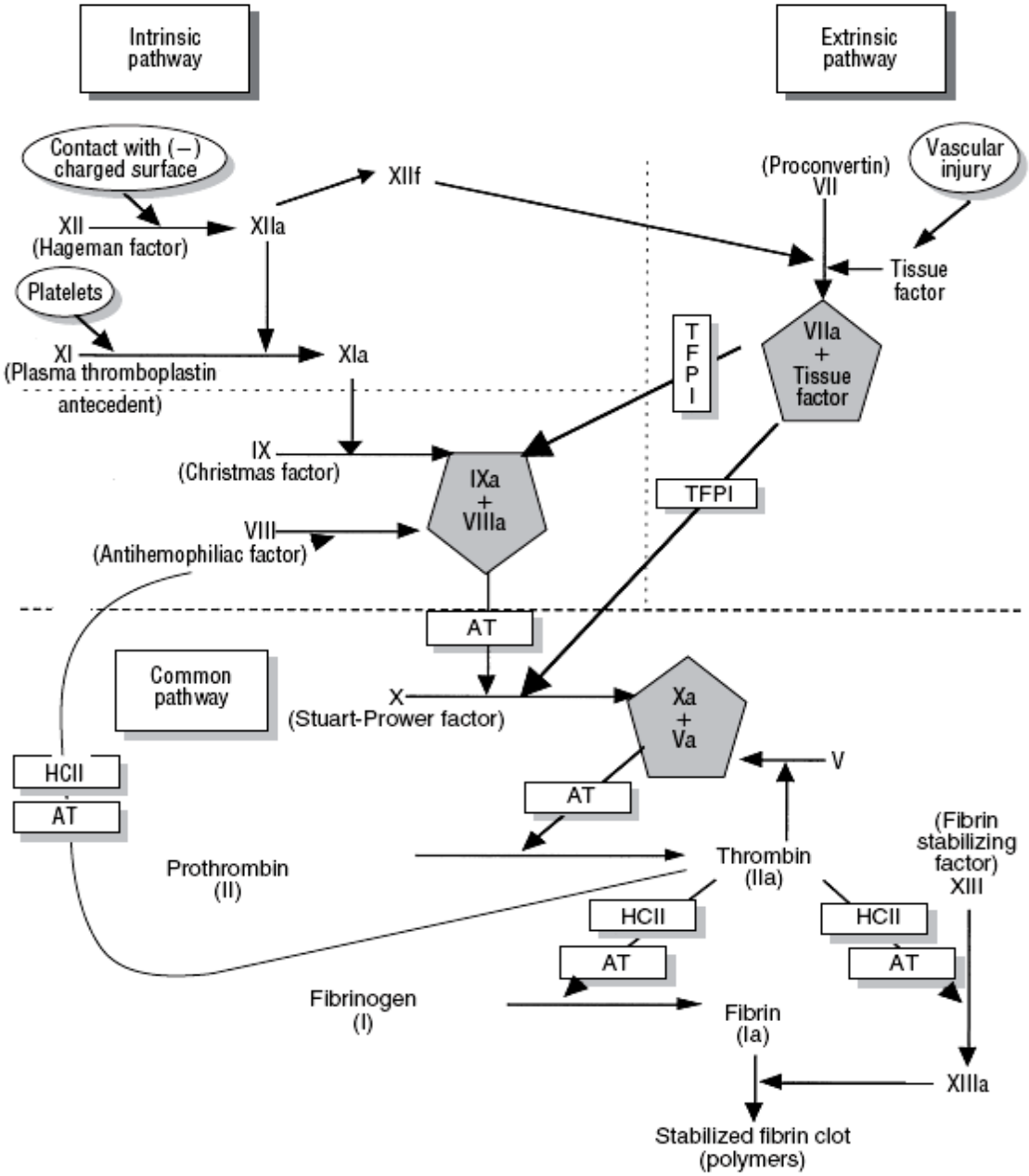


Stasis of blood flow การไหลเวียนเลือดที่ช้าลง สามารถกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือด พบได้ในผู้ป่วยที่อยู่นิ่งนานๆ มากกว่า 3 ชั่วโมง ผู้ป่วยโรคอ้วน หัวใจล้มเหลว หญิงตั้งครรภ์ในระยะใกล้คลอดเป็นต้น

Vessel injury การฉีกขาดหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเยื่อบุหลอดเลือด (endothelial) ทั้งนี้อาจเกิดจากแรงกระแทกหรือการได้รับสารเคมีที่กระตุ้นกระบวนการอักเสบ ซึ่งจะกระตุ้น coagulation cascade จนทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด การเกิด endothelial injury เช่นการได้รับ

Circulating element ภาวะบางอย่างที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติเช่น การขาด protein C, protein S และ homocysteinemia

รูปที่ 1 แสดง Virchow's triad [12]



รูปที่ 2 แสดง coagulation pathway โดย AT = antithrombin; HCII = heparin cofactor II; TFPI = tissue factor pathway inhibitor [1]

การตรวจวินิจฉัย (Diagnosis) [1, 8, 9]

1. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึก (Deep vein thrombosis; DVT)

การตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึก (DVT) จะอาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจด้วยวิธีพิเศษอื่น ๆ สาเหตุที่ต้องใช้การตรวจพิเศษอื่น ๆ ร่วมด้วย ซึ่งวิธีที่นิยมทำกันในปัจจุบันได้แก่

- Venography จัดเป็นมาตรฐานของการตรวจ systematic DVT (gold standard) เนื่องจากมีความไวสูงและเฉพาะเจาะจงแต่การตรวจด้วยวิธีนี้มีข้อเสียคือ เกิด invasive มีราคาแพง อาการไม่พึงประสงค์คือปวดบริเวณที่ต้องเจาะ เกิด phlebitis และห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ contrast media อย่างรุนแรงและผู้ที่ไตทำงานบกพร่อง
- Venous ultrasound เป็นการตรวจแบบ noninvasive เพื่อดูการอุดตันของหลอดเลือดดำตั้งแต่ femoral vein ลงมาจนถึง popliteal vein การตรวจด้วยวิธีนี้จะไวถึงร้อยละ 95 และจำเพาะในผู้ป่วยชนิด proximal DVT ที่มีอาการร่วมด้วยถึงร้อยละ 96 ปัจจุบันเป็นการตรวจสำหรับวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึก
- Duplex ultrasound เป็นการตรวจแบบ noninvasive ที่มีความไวในผู้ป่วย proximal DVT โดยการตรวจวิธีนี้จะดูการไหลของเลือดร่วมด้วย แต่ยังไม่มีเกณฑ์ที่แน่นอนสำหรับการวินิจฉัยที่แน่นอน แต่วิธีนี้จะมีราคาไม่แพงมากนัก
- Impedance plethysmography เป็นการตรวจที่ดูการเปลี่ยนแปลงปริมาณเลือดที่น่องหลังจากมีการรัดและคลาย cuff ที่พันรอบขา โดยใช้ electrode ที่วางอยู่ที่น่องเป็นตัววัด การตรวจด้วยวิธีนี้จะไวและจำเพาะสำหรับผู้ที่เป็น proximal DVTเท่านั้นและวิธีนี้มีข้อเสียคือไม่สามารถแยกระหว่าง thrombolic และ nonthrombotic obstruction ได้ซึ่งอาจทำให้แปลผลผิดพลาดทำให้วิธีนี้ได้รับความนิยมน้อยลง
- ^{125}I fibrinogen leg scan เป็นการตรวจหาบริเวณที่กำลังมีการสร้างลิ่มเลือดโดยใช้ fibrinogen เป็นตัวติดตาม เนื่องจากการตรวจด้วยวิธีนี้จะได้ผลดีมากเฉพาะ proximal DVT ต้องใช้เวลาหลายวันกว่าจะทราบผลและต้องเตรียมสารที่ตรวจสำหรับเลือดจึงอาจทำให้เกิดผลเสียได้ วิธีนี้จึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน
- Magnetic resonance imaging (MRI) วิธีนี้เป็นวิธีใหม่สำหรับการตรวจวินิจฉัย ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึก (DVT) ที่ยังมีการศึกษาไม่มากแต่ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเป็นวิธีที่มีความไวและจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100 เมื่อใช้วินิจฉัยการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึกที่ช่องเชิงกรานและน่อง แต่การตรวจด้วยวิธีนี้มีราคาแพงจึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นวิธีแรก
- การตรวจ D-Dimer โดย D-dimer เป็น biomarkers ที่เกิดจากการสลาย fibrin โดย plasmin เป็นค่าที่บ่งบอกถึงการสลายลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นในร่างกายในผู้ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ หากเกิดค่านี้มีค่าสูงกว่าปกติก็จะสามารถใช้สนับสนุนว่าผู้ป่วยอาจเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำขึ้นได้ แต่ค่า D-Dimer นี้อาจมีค่าสูงจากภาวะอื่นๆ ได้เช่น ปอดอักเสบ ผู้ป่วยมะเร็งและผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเป็นต้น

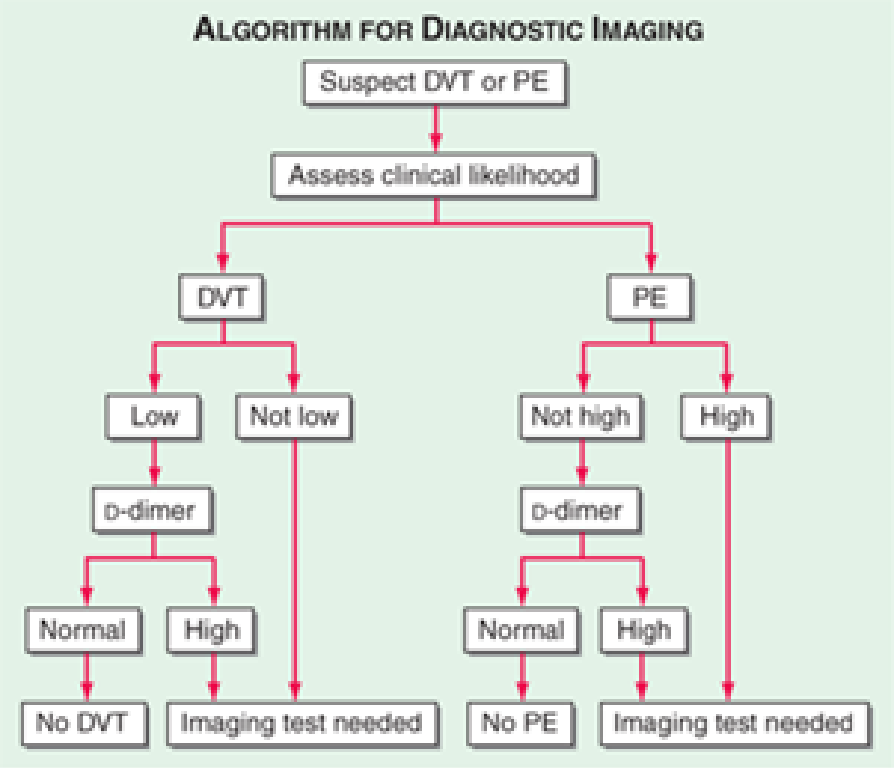
2. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (PE)

การวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอดจะอาศัยอาการและอาการแสดง การตรวจ chest x-ray การตรวจคลื่นหัวใจและ arterial blood gas พบว่าไม่มีความจำเพาะ โดยวิธีการตรวจยืนยันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอดในปัจจุบันได้แก่

- Pulmonary angiogram เป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัย PE วิธีนี้มีข้อเสียคือต้อง invasive และต้องอาศัยความชำนาญในการทำและเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย
- Ventilation-perfusion lung scan เป็นการตรวจเบื้องต้นแบบ noninvasive นิยมทำในผู้ที่สงสัยว่าจะเกิด PE
- Computerized tomography (CT) การตรวจด้วยเครื่อง CT ธรรมดาไม่เหมาะสมที่จะใช้วินิจฉัยเนื่องจากไม่สามารถเห็น contrast media ภายในระยะเวลาและปัญหาจากการหายใจของผู้ป่วยซึ่งอาจทำให้เกิดการแปลผลผิด แต่การจากศึกษาเรื่องความไวและความจำเพาะพบว่าวิธีนี้มีความไวถึงร้อยละ 72 และจำเพาะถึงร้อยละ 95

- Magnetic resonance imaging (MRI) เป็นวิธีที่มีการศึกษาค่อนข้างน้อยแต่มีความแม่นยำในการวินิจฉัยใกล้เคียงกับการวินิจฉัย DVT โดยมีความไวร้อยละ 85-100 และจำเพาะร้อยละ 62-77
- การตรวจระดับ D-dimer มักพบระดับ D-dimer สูงกว่าปกติ

ขั้นตอนการตรวจวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 ขั้นตอนการตรวจวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ [13]

อาการแสดงทางคลินิก (Clinical presentation) [1, 8]

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE) โดยทั่วไปจะไม่เฉพาะเจาะจง ซึ่งอาการที่พบทั่วไปของ DVT ได้แก่ ปวด บวม ผิวหนังเกิดการเปลี่ยนสี (อาจมีสีแดงเข้มขึ้นจากการอักเสบหรือขาวซีดจากการขาดเลือด) นอกจากนี้ยังขึ้นกับบริเวณที่เกิดก้อนเลือดอุดตันด้วย เช่นถ้าอุดตันบริเวณน่องจะมีอาการปวดที่บริเวณน่อง แต่ถ้าอุดตันที่ proximal vein จะมีการปวดแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย และปวดรุนแรงมากกว่า ส่วนอาการของ PE นั้นจะขึ้นกับขนาดและจำนวนของก้อนเลือดที่ไปอุดตันและบริเวณที่เกิดการอุดตัน โดยอาการที่พบได้บ่อยคือ ไอ หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว หอบเหนื่อย เจ็บหน้าอกเวลาหายใจลึกๆ หรือจาม ไอ มีเหงื่อออกมากและบางครั้งอาจมีไอเป็นเลือดร่วมด้วย

อาการแสดงทางคลินิกของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก ผู้ป่วยบางรายจะไม่มีอาการหรือมีอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น บวม ปวด แดงบริเวณที่เกิดโรค ผู้ป่วยอาจรู้สึกขาหนัก ตะคริวที่ขา รู้สึกร้อนที่ขา กดเจ็บและขาแดง เนื่องจากอาการแสดงส่วนใหญ่ไม่จำเพาะกับโรคดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการทดสอบด้วยวิธีการอื่นๆ ร่วมด้วย

อาการแสดงทางคลินิกของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด อาการที่พบได้แก่ หายใจลำบาก เจ็บหน้าอก อัตราการหายใจเร็ว (อัตราการหายใจมากกว่า 16 ครั้งต่อนาที) ไอ นอกจากนี้อาจพบอาการแน่นหน้าอก ใจสั่น (palpitation) อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น (tachycardia) เหงื่อออกมาก (diaphoretic) ไอเป็นเลือด (hemoptysis) หากมีอาการรุนแรงอาจพบอาการเวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ หรือภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยซึ่งอาจทำให้เกิดอาการช็อกและเสียชีวิตได้

เป้าหมายการรักษา

เป้าหมายของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE) ประกอบด้วย

1. ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอดและป้องกันการเสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด
2. ป้องกันการเกิด postphlebitic syndrome
3. บรรเทาและรักษาผู้ป่วยโดยทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาน้อยที่สุด
4. ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE)

1. Unfractionated heparin (UFH) [1, 9]

การใช้ UFH การป้องกันและรักษา thrombosis นั้นมีมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1930 โดย UFH ถูกค้นพบโดย McLean ในปี ค.ศ. 1916 ซึ่งค้นพบว่าสารสกัดจากตับสุนัขสามารถยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้ และในปี ค.ศ.1939 ก็ได้เรียกสารชนิดนี้ว่า heparin cofactor ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือด heparin เป็นสารจำพวก D-glycosaminoglycan ออกฤทธิ์โดยการจับกับ antithrombin III เนื่องจาก heparin เป็นสารที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ (5,000-30,000 ดาลตัน เฉลี่ย 15,000 ดาลตัน) ทำให้ไม่ถูกดูดซึมและถูกทำลายด้วยกรดจากทางเดินอาหาร จึงต้องบริหารยาโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำ (IV) และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) เท่านั้น และการฉีด heparin มีอาการไม่พึงประสงค์คือ hematoma

<u>กลไกการออกฤทธิ์</u> [1]

Heparin ออกฤทธิ์โดยใช้ส่วนที่เรียกว่า pentasaccharide บนโมเลกุล (พบส่วน pentasaccharide เพียง 1/3 ของโมเลกุล heparin) จับกับ antithrombin III ซึ่งเป็น alpha-globulin ที่ทำหน้าที่ยับยั้ง active clotting factor เช่น IIa, IXa, Xa, XIIa โดยในภาวะที่ไม่มี heparin การยับยั้ง active clotting factor ของ antithrombin III จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ แต่ในภาวะที่มี heparin จะเกิดการยับยั้งได้เร็วกว่าถึง 1,000 เท่า ทำให้ยานี้สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว (onset สั้น)

<u>เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) [1, 9]</u>

UFH ไม่ถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารเพราะมีโมเลกุลที่ใหญ่และมีสูตรโครงสร้างเป็น anionic นอกจากนี้ค่า bioavailability ยังขึ้นกับ protein หรือ plasma binding, platelet factor-4 (PF-4), macrophage, fibrinogen, lipoproteins และ endothelial cell การบริหารยาแบบ SC ค่า bioavailability จะเป็นแบบ dose dependent หลังจากที่บริหารยาไปแล้วจะมีค่า onset of action อยู่ที่ 1-2 ชั่วโมงเนื่องจากการให้ยาแบบ SC จะไม่สามารถทำนายการออกฤทธิ์ได้อย่างแน่นอน ถ้าต้องการฤทธิ์ anticoagulant อย่างรวดเร็วควรให้แบบ IV โดยส่วนใหญ่จะให้แบบ IV infusion เพราะการให้แบบ IV bolus จะเสี่ยงต่อการเกิด bleeding มากกว่า สำหรับการให้แบบ IM จะไม่นิยมให้เพราะจะเกิด hematomas ได้ง่าย

UFH มีค่า volume of distribution = 60 mL/kg ดังนั้นการให้ยาต้องคำนวณตามน้ำหนักตัว (weigh-based dosing) โดยขนาดยาสูงสุดสำหรับการให้แบบ loading dose คือ 10,000 unit/day และ infusion rate คือ 2,300 unit/h แต่อย่างไรก็ตามสำหรับคนที่อ้วนมากๆ ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าการให้ในขนาดเกินกว่า maximum dose จะเกิดผลดี ยามีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 30-90 นาที แต่อาจมากถึง 150 นาทีในผู้ป่วยบางรายเมื่อให้ยาในขนาดสูง ยาถูกขจัดออกทางไตเป็นหลัก มีส่วนน้อยถูกขจัดออกทางตับ ดังนั้นจึงต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตและตับ

<u>ขนาดยาและการบริหาร (Dosing and administration)</u> [1]

ขนาดและวิถีทางการบริหารยา จะขึ้นกับข้อบ่งใช้ และเป้าหมายของการรักษาทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายจะมีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน โดยการใช้สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE) นั้นจะให้แบบฉีดเข้า

ใต้ผิวหนัง (SC) ในขนาด 5,000 unit ทุก 8-12 ชั่วโมงแต่ถ้าต้องการฤทธิ์ anticoagulant อย่างรวดเร็วจะให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ IV bolus แล้วตามด้วย IV continuous ดังแสดงในตาราง 2 นอกจากนี้ยังมีวิธีการบริหารยาแบบอื่นๆ คือแบบ time-honored dosing requirement โดยจะเริ่มให้ยาในขนาด 5,000 unit ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ IV bolus แล้วตามด้วย IV infusion rate 1,000-2,000 unit/h ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการให้แบบ weigh-based dosing จะทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ therapeutic response ได้เร็วกว่าการให้แบบ time-honored dosing requirement และยังลดการกลับเป็นซ้ำของ thrombotic event ได้ดีกว่า

ตาราง 2 แสดงขนาดการใช้ heparin และการติดตามผลการรักษา [1]

(Weight-Base Dosing for UFH Administered by Continuous Intravenous Infusion)

Indication	Initial Loading Dose	Initial Infusion Rate
DVT/PE	80–100 units/kg (Maximum = 10,000 units)	17–20 units/kg/h (Maximum = 2300 units/h)
aPTT (s)		**Maintenance Infusion Rate (Dose Adjustment)**
<37 (or >12 s below institution specific therapeutic range)		80 units/kg bolus; then increase infusion by 4 units/kg/h
37–47 (or 1–12 s below institution specific therapeutic range)		40 units/kg bolus; then increase infusion by 2 units/kg/h
48–71 (within institution specific therapeutic range)		No change
72–93 (or 1–22 s above institution specific therapeutic range)		Decrease infusion by 2 units/kg/h
>93 (or >22 s above institution specific therapeutic range)		Hold infusion for 1 h; then decrease by 3 units/kg/h
Use actual body weight for all calculations. Adjusted body weight may be used for obese patients (>130% of IBW).		

นอกจากการปรับตามน้ำหนักตัวแล้วยังมีวิธีการปรับขนาดยา heparin แบบอื่นๆ อีก โดยปรับตามค่า aPTT ดังแสดงในตาราง 3

ตาราง 3 แสดงการปรับขนาดยา heparin ตามค่า aPTT [1, 11]

ให้ 5,000 ยูนิต bolus dose ตามด้วย 1,260 ยูนิต/กก.				
aPTT (วินาที)	Bolus (ยูนิต)	Stop infusion (นาที)	Rate of change (มล./ชม.)	ค่า aPTT ซ้ำ
< 50	5000	0	+3	ใน 6 ชั่วโมง
50-59	0	0	+3	ใน 6 ชั่วโมง
60-85	0	0	0	วันรุ่งขึ้น
86-95	0	0	-2	วันรุ่งขึ้น
96-120	0	30	-2	ใน 6 ชั่วโมง
> 120	0	60	-4	ใน 6 ชั่วโมง

Intravenous dose ปรับตามขนาด aPTT ขนาดเริ่มต้น bolus 5,000 ยูนิต ตามด้วย 40,000 ยูนิต/24 ชม. (ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกต่ำ) หรือ 30,000 ยูนิต/24 ชม. (ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง)			
aPTT (วินาที)	Intravenous infusion		Additional action
	Rate of change (มล./ชั่วโมง)	ขนาดยาที่ปรับ (ยูนิต/24 ชั่วโมง)	
< 45	+6	+5,760	aPTT ซ้ำ 4-6 ชั่วโมง
46-54	+3	+2,880	aPTT ซ้ำ 4-6 ชั่วโมง
55-85	0	0	ไม่ต้องเจาะ
86-110	-3	-2,880	หยุดยา 1 ชั่วโมง, aPTT ซ้ำ 4-6 ชั่วโมง หลังเริ่มให้ยา
> 110	-6	-5,760	หยุดยา 1 ชั่วโมง, aPTT ซ้ำ 4-6 ชั่วโมง หลังเริ่มให้ยา

การติดตามผลการรักษา (Therapeutic mornitoring) [1]

การติดตามผลการรักษาด้วย UFH จะอาศัยผลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดซึ่งได้แก่ whole blood clotting time, activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT), anti factor Xa activity และ plasma heparin concentrations ในประเทศไทยจะนิยมใช้ค่า aPTT (ค่าปกติ 20-30 นาที) ในการติดตามผลการรักษาด้วย UHF มากที่สุดโดยจะกำหนดค่า aPTT ให้อยู่ในช่วง 1.5-2.5 เท่าของค่าปกติ

อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction) [1]

ภาวะเลือดออก (bleeding) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ โดยเฉพาะการให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ IV bolus ซึ่งสามารถป้องกันได้โดยการปรับขนาดยาให้เหมาะสมโดยใช้ค่า aPTT และประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วยร่วมด้วย

Hypersensitivity reaction อาการที่พบได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ลมพิษ และ anaphalactic shock ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยจากการใช้ heparin ที่ไม่บริสุทธิ์หรือชนิดที่เตรียมจากสัตว์

Thrombocytopenia (ภาวะที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000/mm^3) ซึ่งภาวะนี้อาจเกิดได้ภายใน 5 วันแรกของการใช้ยา ซึ่งเป็นผลจาก heparin-induced platelet aggregation ซึ่งภาวะนี้มักจะหายได้เองและไม่มีอันตรายมีเพียงส่วนน้อยที่เกิดจนเป็นอันตราย นอกจากนี้อาจเกิดการสร้าง antibody ต่อต้าน heparin-platelet factor 4 complex จนเกิด thromboembolism ได้ดังนั้นในผู้ที่ได้รับ UFH จำเป็นที่จะต้องตรวจนับระดับ platelet เป็นระยะ ๆ

ข้อห้ามใช้ (contraindication) [1]

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยา และผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก นอกจากนี้ยังห้ามใช้ในระหว่างหรือหลังการผ่าตัดสมอง ไขสันหลัง ตา หรือผู้ที่ได้รับการเจาะน้ำไขสันหลัง หรือได้รับการฉีดยาชาเพื่อทำ Regional anesthetic block

การรักษาภาวะเลือดออก (Bleeding) อันเนื่องมาจากการได้รับ UFH เกินขนาด [1, 8]

การได้รับ UFH เกินขนาดจะเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ที่เกิดเลือดออกอย่างรุนแรง หรือเกิดเลือดออกในอวัยวะสำคัญเช่น intracranial, pericanial, intraocular และต่อมหมวกไต ซึ่งอาจเป็นอันตรายจนถึงแก่ชีวิตได้ ส่วนอาการทั่วไปได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดข้อ เจ็บแน่นหน้าอก ปวดท้อง บวมตามแขนขา ปัสสาวะเป็นเลือด หรือถ่ายเป็นเลือดสด ในผู้ที่เกิดเลือดออกอย่างรุนแรง จำเป็นที่จะต้องได้รับยารักษาที่เฉพาะคือ protamine sulfate บริหารแบบ IV ในขนาด 1 mg ของ protamine ต่อ 100 unit ของ UFH โดยสามารถเพิ่มปริมาณของ protamine ได้จนถึง maximum dose คือ 50 มิลลิกรัมหลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว protamine ซึ่งเป็น basic peptide ที่มีประจุตรงข้ามกับ UFH จะมารวมตัวกันและทำให้ UFH หมดฤทธิ์ภายใน 5 นาที ในผู้ป่วยที่มีโรคไตร่วมด้วย อาจเกิดเลือดออกซ้ำ (rebound bleeding) ได้เนื่องจากยาถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจให้ protamine ซ้ำร่วมกับการติดตามค่า Hct, Hgb และอาการอย่างใกล้ชิด

2. Low molecular weight heparin (LMWHs) [1, 14]

LMWH ถูกผลิตขึ้นด้วยวิธีการทางเคมี โดยใช้ enzymatic depolymerization ย่อย UFH ให้ได้สารที่มีมวลโมเลกุลเล็กลง โดย LMWH จะมีน้ำหนักโมเลกุลเพียง 1/3 ของ UFH หรือประมาณ 5,000 ดาลตัน ถึงแม้ว่าจะมีขนาดมวลโมเลกุลแตกต่างกันแต่ก็มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกัน และยาในกลุ่มนี้มีข้อดีเหนือกว่า UFH คือ

- สามารถทำนายการออกฤทธิ์กับขนาดยาได้แน่นอนกว่า UFH
- เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง SC แล้วยาจะมีค่า bioavailability ดีกว่า UFH
- ถูกขจัดออกจากร่างกายแบบ dose-independent

- มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่าทำให้ไม่ต้องบริหารยาบ่อย
- มีอุบัติการณ์ของการเกิด thrombocytopenia น้อย
- ลดความยุ่งยากในการติดตามผลการรักษา

ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ LMWHs ที่นิยมใช้ 3 ชนิดคือ enoxaparin, dalteparin และ tinzaparin ซึ่งสามารถใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึกและลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอดและโรคหัวใจ หลอดเลือดอื่นๆ เช่น acute coronary syndrome [14]

กลไกการออกฤทธิ์ [1]

ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ LMWH คือจับกับ antithrombin III โดยใช้ส่วนที่เรียกว่า pentasaccharide sequence แล้วไปยับยั้ง factor Xa และ IIa โดย LMWHs (ชอบจับกับ Xa มากกว่า IIa 3-4 เท่า)

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) [1]

LMWHs สามารถทำนายผลการเกิด anticoagulant ได้ดีกว่า UFH เนื่องจากมีการจับกับ protein ได้น้อยกว่า โดยมีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 85-99 เมื่อบริหารยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) มีระดับยาในเลือดสูงสุด 3-5 ชั่วโมง ยาถูกขับออกจากทางไตเป็นหลัก ดังนั้นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

ขนาดยาและการบริหารยา (Dosing and administration) [1]

ขนาดของ LMWHs จะให้ตามน้ำหนักตัว โดยหน่วยของ enoxaparin จะคิดในหน่วยของมิลลิกรัม (mg) ส่วนหน่วยของ dalteparin และ tinzaparin จะคิดในหน่วยยูนิต (unit) การบริหารยาส่วนมากจะให้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทางหน้าท้องทุก 12-24 ชั่วโมง

การติดตามผลการรักษา (therapeutic monitoring) [1]

เนื่องจากยาในกลุ่มนี้สามารถทำนายผล anticoagulant ได้จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องติดตามผลการแข็งตัวของเลือด แต่ในผู้ป่วยบางราย อาจจำเป็นต้องติดตามผลทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ PT, ACT, aPTT, CBC, platelet count, SCr โดยมากจะติดตาม CBC ทุก 5-10 วัน ในช่วงแรกของการให้ LMWHs

อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction) [1]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือการเกิดเลือดออกซึ่งสามารถเกิดได้ทั้งชนิดรุนแรง (major) และไม่รุนแรง (minor) จากรายงานการใช้ที่ผ่านมาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) จะพบได้น้อยกว่าร้อยละ 3 และแปรผันตามตัวยาแต่ละตัว ข้อบ่งใช้ กลุ่มประชากร และวิถีการบริหารยา สำหรับอาการเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ที่พบบ่อยคือ ปวดหรือมีเลือดออกในบริเวณที่ฉีด นอกจากนี้ยังมีอาการที่รุนแรงแต่พบได้ไม่บ่อยคือ spinal และ epidural hematoma จนอาจทำให้เกิดอัมพาตอย่างถาวรได้ซึ่งเป็นผลจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ในระยะยาว

สำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) จะแนะนำให้ใช้ protamine sulfate ฉีดทางหลอดเลือดดำแต่ protamine sulfate จะออกฤทธิ์ได้เพียงร้อยละ 60-70 เท่านั้นเนื่องจากโมเลกุลของ LMWH จะมีสายที่สั้นกว่า UFH มาก ทำให้เกิด neutralize เกิดได้ไม่สมบูรณ์ ขนาดของ protamine ที่ใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) ในกรณีที่ได้รับ LMWHs มาแล้วไม่เกิน 8 ชั่วโมงคือ 1 mg protamine sulfate ต่อ enoxaparin 1 มิลลิกรัมหรือ 1 มิลลิกรัม : 100 ยูนิต antifactor Xa ของ daleteparin หรือ tinzaparin แต่ถ้าได้รับมาแล้ว 8-12 ชั่วโมงจะให้ในขนาด 0.5 มิลลิกรัม: 100 ยูนิต antifactor Xa และถ้าได้รับ LMWH มานานมากกว่า 12 ชั่วโมงจะไม่ให้ protamine sulfate

การใช้ LMWHs ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ [1]

LMWHs เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากยามีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่จึงไม่ผ่านรก ซึ่งสามารถใช้แทน UFH ในระยะยาวได้ และจากการศึกษาเกี่ยวกับพิษพบว่า LMWHs ไม่มีผลต่อการเจริญของกระดูกโดย US-FDA จัด LMWHs อยู่ใน pregnancy category B ส่วนการรักษาลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีจะใช้

enoxaparin 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุกๆ 12 ชั่วโมงและเด็กอายุมากกว่า 1 ปีจะให้ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุกๆ 12 ชั่วโมง [15, 16]

3. Heparinoids

ยากลุ่มนี้ได้แก่ danaparoid sodium ยานี้เป็นสารในกลุ่ม glycosaminoglycan ที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ heparin ยานี้พัฒนามาจากเนื้อเยื่อบุลำไส้หมู โดย danaparoid ประกอบด้วย sulfate glycosaminoglycan 3 ชนิดในรูปของ mixture คือ heparin (ร้อยละ 84), dermatan (ร้อยละ 12) และ chondroitin (ร้อยละ 4) ยาออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการจับกับ antithrombin III แล้วไปยับยั้ง factor Xa และ thrombin แต่ชอบจับกับ factor Xa มากกว่า thrombin ถึง 20 เท่า เมื่อเปรียบเทียบการยับยั้งที่ factor Xa กับ LMWHs พบว่า danaparoid มีฤทธิ์ดีกว่าถึง 5 เท่า เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังยาจะมีค่า bioavailability มากกว่าร้อยละ 95 มีค่าครึ่งชีวิต 22-24 ชั่วโมง โดยไม่ทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำเหมือน UFH ดังนั้น US FDA จึงได้รับรองให้ใช้ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำในผู้ที่ได้รับการผ่าตัดที่ตะโพก และใช้ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในผู้ที่มีข้อห้ามใช้ heparin [15]

4. Fondaparinux

Fondaparinux มีสูตรเคมี คือ $C_{31}H_{43}N_{10}O_{49}S_8$ และมีน้ำหนักโมเลกุล 1,728 ดาลตัน ยานี้เป็น pentasaccharide ที่ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี [17]

<u>กลไกการออกฤทธิ์ [1, 17, 18]</u>

Fondaparinux ออกฤทธิ์โดยการจับกับ antithrombin III และ factor Xa อย่างเฉพาะเจาะจงถึงร้อยละ 100 จึงจัดเป็น selective factor Xa inhibitor ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลของ antithrombin III โดย fondaparinux 1 โมเลกุลจะจับกับ antithrombin III 1 โมเลกุล แต่เมื่อจับแล้วจะปล่อยโมเลกุลออกจากกันได้ ทำให้จับกับ antithrombin III โมเลกุลอื่นได้อีก ดังนั้นจึงทำให้ antithrombin III จับและยับยั้งการทำงานของ clotting factor Xa ได้มากขึ้น และทำให้สร้าง thrombin ลดลง ซึ่งช่วยลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดได้ ยาชนิดนี้จะไม่มีผลต่อการทำงานของ platelet factor-4 และ thrombin ทำให้ไม่เกิดภาวะ thrombocytopenia เหมือนกับการใช้ heparin หรือ LMWH

<u>เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)</u> [1]

Fondaparinux ถูกดูดซึมได้ดีและสมบูรณ์เมื่อบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยมีค่า bioavailability ร้อยละ 100 มีค่า peak concentration ประมาณ 2 ชั่วโมงเมื่อบริหารยาแบบ single dose เมื่อยาเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะไปจับกับ antithrombin อย่างเฉพาะเจาะจงโดยไม่จับกับองค์ประกอบอื่นๆ ในกระแสเลือด ยาถูกขับออกจากทางไตเป็นหลัก ในรูปเดิมโดยไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้นในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (creatinine clearance < 30 มิลลิลิตรต่อนาที) ควรมีการปรับลดขนาดยาลง เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดการเกิดเลือดออกและยามีค่าครึ่งชีวิตนาน 17-21 ชั่วโมง

<u>ขนาดและการบริหารยา (Dosing and administration)</u> [1]

Fondaparinux ได้รับการรับรองให้ใช้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำหลังจากการผ่าตัดใหญ่และรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึกและลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดขนาดยาสำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE) คือ 2.5 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังวันละครั้ง โดยจะเริ่มให้ในชั่วโมงที่ 6-8 หลังจากการผ่าตัดแล้วสาเหตุที่ไม่ให้ทันทีเนื่องจากผู้ป่วยอาจเกิดเลือดออกได้ และมีระยะเวลาการใช้ยานาน 5-9 วัน

การรักษา DVT และ PE จะให้ fondaparinux 7.5 mg SC วันละครั้ง ส่วนผู้ที่หนักน้อยกว่า 50 kg จะให้ขนาด 5 mg SC และผู้ที่หนักมากกว่า 100 kg จะให้ขนาด 10 mg SC

รูปแบบยา fondaparinux จะมีลักษณะยาเป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสี ปริมาณ 0.5 mL (เทียบเท่าตัวยา fondaparinux 2.5 mg) บรรจุใน หลอดฉีดยาพร้อมฉีด (prefilled syringe) ปราศจากสารกันเสีย (preservative free) มีค่า pH อยู่ระหว่าง 5-8

Therapeutic monitoring [1]

ในผู้ที่ได้รับ fondaparinux ควรมีการวัด CBC ก่อนให้ยาและประเมินการทำงานของไต เนื่องจากยานี้ ไม่มีผลต่อ prothrombin time, bleeding time และ activated thromboplastin time และในระหว่างที่ได้รับยาต้องมีการตรวจวัด CBC เป็นประจำทุกวัน

Idraparinux

เป็น analog ของ fondaparinux ที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า โดยการฉีดสัปดาห์ละครั้งทาง SC ปัจจุบันยานี้ยังอยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิก [1]

5. ยากลุ่ม Direct factor xa inhibitors

Rivaroxaban เป็น oral factor Xa inhibitor ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษา DVT จากการศึกษาของ The EINSTEIN โดยมีรูปแบบการศึกษาแบบ open-label, randomized, event-driven, noninferiority study เปรียบเทียบการใช้ rivaroxaban ชนิดรับประทานขนาด 15 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งนาน 3 สัปดาห์แล้วตามด้วยขนาด 20 มิลลิกรัมวันละครั้ง เปรียบเทียบกับการใช้ enoxaparin ฉีด SC แล้วตามด้วย Warfarin ผลการศึกษาการใช้ rivaroxaban ในผู้ป่วย 1731 คน เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 1718 คนที่ได้รับ enoxaparin พบว่า rivaroxaban ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ enoxaparin ในการรักษา DVT (hazard ratio, 0.68; 95% confidence interval [CI], 0.44 to 1.04; P<0.001) [1,19]

Apixaban เป็น oral factor Xa inhibitor ชนิดรับประทานจากการศึกษาของ Agnelli G และคณะ (2013) ทำการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบผู้ป่วย VTE ที่ได้รับ Apixaban ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา warfarin จากการศึกษานาน 12 เดือนผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Apixaban 2.5 มิลลิกรัม (n=813) และ Apixaban 5 มิลลิกรัม (n=840) พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา warfarin ในการรักษา VTE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (a difference of 7.0 percentage points; 95% CI, 4.9 to 9.1) (P<0.001 for both comparisons) [20]

6. Direct thrombin inhibitors (DTIs)

เป็นยาที่มีฤทธิ์ anticoagulant ค่อนข้างแรง ออกฤทธิ์โดยการจับกับ thrombin โดยตรง ยากลุ่มนี้แบ่งเป็นยาฉีดได้แก่ desirudin, bivalirudin และ argatroban ส่วนยารับประทานได้แก่ dabigatran ยากลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์เร็วปานกลาง มีช่วงในการรักษาที่ค่อนข้างกว้างและสามารถกำหนดขนาดยาได้อย่างแน่นอน [21, 22]

กลไกการออกฤทธิ์ [1, 21]

ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยยับยั้งทั้ง free thrombin และ thrombin ที่เกาะอยู่บนก้อนเลือดที่แข็งตัวไปแล้ว จึงทำให้มีฤทธิ์แรงกว่า UFH และ LMWHs ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ hiridin ซึ่งเป็นสารที่แยกได้จากน้ำลายของปลิง (*Hirudo medicinalis*) ต่อมามีการพัฒนายาโดยผ่านกระบวนการ recombinant DNA ได้เป็นยา lepirudin ที่มีความจำเพาะกับ thrombin เพิ่มมากขึ้น โดย lepirudin, desirudin และ bivarudin จะสามารถจับได้ทั้งบริเวณ catalytic site และ fibrin site ส่วน argatroban และ ximelagatran จะจับได้เฉพาะส่วน catalytic site เท่านั้น

Bivalirudin เป็นสารกึ่งสังเคราะห์จาก Hirudin โดยมีคุณสมบัติเป็น 20-amino-acid polypeptide analog ได้รับการรับรองจาก US FDA ให้ใช้ในผู้ป่วย unsatable angina ที่ได้รับการทำ percutaneous trasluminal angioplasty

(PCTA) ยามีค่าครึ่งชีวิต 20-30 นาที ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก หลังจากที่ใช้ยานี้แล้วต้องติดตามค่า ACT อย่างใกล้ชิด [1, 21]

Desirudin เป็น recombinant hirudin ที่บริหารยาทาง SC โดย US FDA ได้รับรองให้ใช้ในผู้ป่วย acute MI และ UA และยานี้ยังสามารถให้ทาง IV ได้อีกด้วย ยาถูกขับออกทางไตเป็นหลักดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตจึงต้องปรับขนาดยา [1]

Argatroban จะมีความแตกต่างจาก hirudin และ analog เนื่องจากมีขนาดโมเลกุลที่เล็กกว่าออกฤทธิ์โดยการจับกับ catalytic site แบบ reversible ยานี้ถูกกำจัดออกทางตับโดยกระบวนการ hydroxylation และ aromatization ได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ ดังนั้นยานี้จึงต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ [1]

Dabigatran เป็นยาในกลุ่มนี้ที่มีวิธีการบริหารยาโดยการรับประทาน ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ยานี้ถูกนำมารักษา VTE จากการศึกษาของ Schulman S และคณะ (2013) ศึกษาการใช้ dabigatran เปรียบเทียบกับ warfarin ในผู้ป่วย VTE จำนวน 2,856 คน โดยมีรูปแบบการศึกษาแบบ RCT ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับ dabigatran 1,430 คนและกลุ่มที่ได้รับ warfarin 1,426 คน ผลการศึกษาพบว่า dabigatran ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า warfarin ในการรักษา VTE (hazard ratio with dabigatran, 1.44; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 2.64; P = 0.01 for noninferiority) ในด้านของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ major bleeding การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ dabigatran เกิด major bleeding 2 ราย และไม่พบการรายงานอาการประสงค์ในกลุ่มควบคุม [23]

<u>การติดตามผลการรักษา (therapeutic monitoring)</u>

ยาในกลุ่มนี้มีผลทำให้ PT, aPTT เพิ่มสูงซึ่งจะใช้เป็นค่าทางห้องปฏิบัติการในการติดตามการรักษา โดยเป้าหมายของการรักษาคือ ให้มีระดับ aPTT อยู่ที่ 1.5-3.0 เท่าของค่าปกติ และในผู้ที่ได้รับ Bivalirudin ควรจะได้รับการตรวจค่า ACT ร่วมด้วยและผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจ CBC ก่อนได้รับยา [1]

<u>อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse effects)</u>

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ bleeding จากการติดตามการใช้ยา lepirudin พบว่ามีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 13-17 ที่เกิด bleeding หลังจากใช้ยาแต่ยังไม่พบว่าเกิดเลือดออกจนถึงแก่ชีวิต อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบได้แก่ ไข้ คลื่นไส้อาเจียน ผื่นแพ้ [1, 21]

7. Warfarin

เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) หรืออาจเรียกว่า vitamin K antagonist ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย ยานี้ถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ.1940 โดยยานี้มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ การเกิดก้อนเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายลิ้นหัวใจ และผู้ป่วย MI เนื่องจากยานี้เป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยา และยา-อาหารมาก และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือการเกิดเลือดออก จึงจำเป็นที่จะต้องติดตามและให้คำแนะนำผู้ที่ได้รับยาในกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด [24]

<u>กลไกการออกฤทธิ์</u> [1, 24]

โดยปกติการสร้าง clotting factor II, VII, IX และ X จะอยู่ในรูปของ inactive ก่อนและต้องอาศัยปฏิกิริยา carboxylation ในการเปลี่ยนเป็น clotting factor ที่ออกฤทธิ์ได้ ซึ่งในปฏิกิริยา carboxylation จะต้องใช้ vitamin K ยา warfarin จะต้านฤทธิ์การแข็งตัวของเลือดโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ reductase ใน vitamin K cycling ในที่นี้หมายถึง vitamin K reductase และ vitamin K epoxide reductase) ซึ่งจะทำให้ clotting factor II, VII, IX และ X ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ทำให้เลือดไม่เกิดการแข็งตัว

<u>เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) [1]</u>

Warfarin เป็น oral anticoagulant ประกอบด้วย enatiomer 2 ชนิดคือ S-และ R-warfarin ในสัดส่วนเท่าๆ กัน โดย S-warfarin จะมีความแรงมากกว่า R-warfarin ถึง 4 เท่า ยานี้มีค่า bioavailability ร้อยละ 100 เมื่อให้โดยการ

รับประทาน แม้ว่าอาหารทำให้ยาดูดซึมช้าลงแต่ไม่ทำให้ปริมาณการดูดซึมลดลง ยาจับกับ albumin มากกว่าร้อยละ 99 ทำให้มีค่า Vd ที่ค่อนข้างต่ำและไม่กระจายตัวไปที่ cerebrospinal fluid (CSF) และน้ำนม ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้สารที่ไม่มีฤทธิ์และถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ

ขนาดยาและการบริหาร (Dosing and administration) [24]

ขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกัน เนื่องมีปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาไม่เท่ากัน การกำหนดขนาดยา warfarin จะคิดในหน่วย total weekly dose (TWD) ในผู้ที่เพิ่งได้รับยาครั้งแรกจะให้ยาในขนาด 30-40 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ [1] แล้วทำการติดตามค่า INR (international normalized ratio) โดยจะกำหนดเป้าหมายของค่า INR ไว้ที่ 2-3 โดยในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยานี้ผู้ป่วยควรจะได้รับความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้ ขนาดการรับประทาน วิธีการรับประทาน อันตรกิริยาระหว่างยา-ยา ยา-อาหาร ภาวะโรคและปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

การใช้ยา warfarin ในตอนเริ่มต้นจะเริ่มให้รับประทานร่วมกับการให้ heparin แบบ IV infusion อย่างน้อย 4-5 วันเพื่อรอเวลาให้ warfarin ออกฤทธิ์เต็มที่ แล้วจึงค่อยๆ หยุดยา heparin และให้รับประทาน warfarin ต่ออีก 3-6 เดือน ร่วมกับการติดตาม INR [1, 24]

อาการไม่พึงประสงค์ [1, 24]

การเกิด bleeding เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ซึ่งอาจทำให้ต้องมีการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ค่า INR ที่เหมาะสมในกรณีที่มีเลือดออกไม่รุนแรง อาจให้หยุดยาและให้ vitamin K1 แบบรับประทาน แต่ถ้ามีเลือดออกอย่างรุนแรงจะให้ vitamin K ทาง IV หรืออาจพิจารณาให้ whole blood, fresh frozen plasma หรือ plasma concentrations หรือ clotting factor ร่วมด้วย

7. Thrombolytic [1]

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ละลายลิ่มเลือดโดยการเปลี่ยน plasminogen ไปเป็น plasmin ยาที่สามารถใช้ในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ได้คือ urokinase, streptokinase และ tissue plasminogen activators (t-PA) ยาในกลุ่มนี้ไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าสามารถต้องใช้ในระยะเวลานานเท่าใดสำหรับรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ จากการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก ที่ได้รับ streptokinase จะช่วยลดอาการบวม ปวด และลดความผิดปกติของลิ้นภายในหลอดเลือดดำได้ และการศึกษาในลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด ก็พบว่ายา thrombolytic หลัง heparin จะทำลดการเกิดลิ่มเลือดได้ดีกว่าการได้รับ heparin เพียงอย่างเดียวแต่การใช้ยานี้เป็นระยะเวลานานเท่าใดจึงจะเกิดประโยชน์สูงสุดยังไม่มีใครทราบ แต่ในทางปฏิบัติจะให้ urokinase และ streptokinase เป็นเวลา 48-72 ชั่วโมง สำหรับลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก และให้ urokinase เป็นเวลา 12 ชั่วโมงในลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด นอกจากนี้การใช้ Thrombolytic ในลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก เชื่อว่าสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหลังการรักษาได้ แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ thrombolytic ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า anticoagulant ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือด

บทสรุป

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้น ภาวะนี้มีปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยที่ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้เพิ่มขึ้นเช่น อายุที่เพิ่มมากขึ้น การผ่าตัดใหญ่ ประวัติการเป็น โรคนี้มาก่อน อุบัติเหตุ มะเร็งเม็ดเลือดและภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบการแข็งตัวของเลือด การรักษาจะให้การรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด จำเป็นที่จะต้องติดตามอย่างเป็นระบบทั้งทางด้านประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ รวมถึงการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยการใช้ยาและการปฏิบัติตัวอย่างถูกต้องจะสามารถทำให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ชีวิตเป็นปกติได้ โดยการรักษาในปัจจุบันเริ่มแรกจะให้ยาที่ต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดซึ่งออกฤทธิ์เร็วเช่น unfractionated heparin, low molecular weight heparin หรือ

fondaparinux ร่วมกับการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานคือ warfarin เป้าหมายของการรักษาคือค่า INR มากกว่า 2 โดยการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานจำเป็นต้องได้รับติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงอาจจำเป็นต้องได้รับตลอดชีวิต อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดที่พบได้บ่อยคือการเกิดเลือดออก (bleeding) ซึ่งการใช้ยากลุ่มนี้ต้องระวังในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ ยาที่ใช้ร่วมกันที่อาจเสริมการเกิดเลือดออกเช่นยากลุ่ม NSAIDs ประวัติการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร อายุที่เพิ่มมากขึ้นเป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Haines ST, Zeolla M, Witt DM. Venous thromboembolism. In DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. Appleton&Lange: Stamford; 2014.
2. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease. N Engl J Med 2007; 357:1094-104.
3. Douketis JD. Kearon C. Bates S. Duku EK. Ginsberg JS. Risk of Fatal Pulmonary Embolism in Patients With Treated Venous Thromboembolism. JAMA. 1998; 279(6):458-462
4. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133;234-256.
5. American Heart Association. Risk Factors for Venous Thromboembolism. Circulation. 2003;107:I-9 –I-16.)
6. Davies AH. Varicose Vein. In: Davies AH, Beard JD, Wyatt MG, editors. Essential Vascular Surgery. London: W.B.Saunders; 1999. p. 252-60.
7. The minimal invasive specialist. Deep vein thrombosis overview. Available from : URL : http://www.sirweb.org/patients/deep-vein-thrombosis/Accessed: 15 May 2015.
8. Tapson VF. Venous thromboembolism. Clin chest med 2003; 24:1-177.
9. น้ำฝน ศิวนาวินทร์. Venous thromboembolism. ใน ตำราเภสัชกรรมบำบัด. ธานี เมฆะสุวรรณดิษฐ์, ปรีชา มนทกานติกุล, จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และสุรเกียรติ อาชานุภาพ บรรณาธิการ. โฮลิสติก พับลิชชิ่ง. กรุงเทพฯ 2546.
10. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. Arch Intern Med 2000; 160:761–768.
11. Chalmers EA, Bonduel MM. Antithrombotic therapy in children. Progress in Pediatric Cardiology 21 (2005) 31 – 43.
12. Meltzer ME, Lisman T, Doggen CJ, et al. Synergistic effects of hypofibrinolysis and genetic and acquired risk factors on the risk of a first venous thrombosis. PLoS Med 2008;5:e97.
13. Goldhaber SZ. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e New York, NY: McGraw-Hill; 2014. http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&sectionid=79744095. Accessed October 02, 2017.
14. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA, et al. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N Engl J Med 2001; 344:619-25.

15. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:188S–203S.
16. Sherman DG. Prevention of venous thromboembolism, recurrent stroke, and other vascular events after acute ischemic stroke: the role of low-molecular-weight heparin and antiplatelet therapy. J Stroke Cerebrovasc Dis 2006;15(6):250-9.
17. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Engl J Med 2001; 345:1298-304.
18. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N Engl J Med 2001; 345:1305-10.
19. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510.
20. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, *et al*. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.
21. Hirsh J, Dalen JE, Poller L, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001; 119:8s-21s.
22. Nutescu EA, Wittkowsky AK. Direct thrombin inhibitors for anticoagulation. Ann Pharmacother 2004;38:99–109.
23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, *et al*. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18.
24. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:204S–33S.