

พิษวิทยาของเฮพาริน

Toxicity of Heparin

พรชนก มนแก้ว, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: mook_monkaew@hotmail.com

Pornchanok Monkaew, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: mook_monkaew@hotmail.com

บทคัดย่อ

เฮพารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีใช้มา ยาวนานทางการแพทย์ เป็นสารจำพวก glycosamino-glycan ที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ และมีประจุลบ ทำให้ไม่สามารถดูดซึมในระบบทางเดินอาหารได้ จึงต้องบริหารยาในรูปแบบฉีด กลไกการออกฤทธิ์ คือ การเข้าจับกับ antithrombin III (ATIII) และไปมีผลยับยั้งการทำงานของ clotting factor จึงเกิดกระบวนการยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด ผลข้างเคียงที่สำคัญของ heparin คือการเกิดภาวะเลือดออก การได้รับเฮพารินเกินขนาดมีอัตราการเสียชีวิตต่ำ อย่างไรก็ตามหากเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินความรุนแรงของภาวะเลือดออกและติดตามค่า activated partial thromboplastin time อย่างเหมาะสม ร่วมกับหยุดเฮพาริน จากนั้นให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้รับยาต้านพิษโดยเฉพาะรายที่มีภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งยาต้านพิษที่ใช้คือ protamine ซึ่งต้องมีการคำนวณขนาดยาให้เหมาะสมโดยคำนึงถึงเฮพารินที่ผู้ป่วยได้รับและยังอยู่ในกระแสเลือด ร่วมกับติดตามภาวะความดันโลหิตต่ำและปฏิกิริยาการแพ้ระหว่างที่ได้รับ protamine อย่างใกล้ชิด

Abstract

Heparin is one of the oldest anticoagulants used in medical practice. It is a glycosaminoglycan with a large molecular size and a highly negative charge structure. Because of these properties, heparin is poorly absorbed from the gastrointestinal tract. Consequently, heparin must be administered parenterally. Heparin binds to antithrombin III (ATIII) and inhibits clotting factor activity, thus causing the process of inhibiting blood clot formation. Bleeding is an important side effect of heparin. Heparin overdoses can cause death in rare cases. However, if it occurs, the patient should be evaluated for the severity of bleeding and appropriately monitored for activated partial thromboplastin time with discontinuation of heparin. Then provide symptomatic and supportive treatments. Some cases need a heparin antidote named protamine, especially when there is significant bleeding. The dose of protamine requires an appropriate dose calculation by determining the amount of heparin expected to be found in blood along with closely monitoring hypotension and allergic reactions while receiving protamine.

คำสำคัญ: พิษวิทยา; เฮพาริน; เกินขนาด; เลือดออก; โปรตามีน

Keyword: toxicity; heparin; overdose; bleeding; protamine

การอ้างอิงบทความ:

พรชนก มนแก้ว. พิษวิทยาของเฮพาริน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):338-50.

Citation:

Monkaew P. Toxicity of heparin. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):338-50.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ผู้อ่านมีความรู้และความเข้าใจเรื่อง heparin เกินขนาด และสามารถให้คำแนะนำเบื้องต้นกับบุคลากรทางการแพทย์ได้
2. ผู้อ่านมีความเข้าใจในการให้ยาต้านพิษ (antidote) protamine และสามารถคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมได้

บทนำ

Unfractionated heparin (UFH) หรือที่เรียกโดยทั่วไปในทางปฏิบัติว่าเฮพาริน (heparin) เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลระหว่างการสร้างลิ่มเลือดและการสลายลิ่มเลือด heparin ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2459 โดยตอนเริ่มต้นถูกแยกออกมาจากเซลล์ตับของสุนัข (canine liver cells) จึงได้รับการตั้งชื่อว่า heparin (ในภาษากรีก “hepar” มีความหมายว่า “ตับ”)¹ แต่ในปัจจุบัน heparin ที่ใช้ในทางการแพทย์สกัดมาจากเยื่อぶลาไส้ของสุกร และปอดของโคเป็นหลัก² ในทางคลินิกได้นำ heparin มาใช้ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2478¹ และยังคงใช้เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน

Heparin เป็นสารจำพวก glycosaminoglycan ที่มีหมู่ซัลเฟตอยู่ในโครงสร้างเป็นจำนวนมาก¹ เป็นสารที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ มีประจุลบ และมีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 15,000 ดาลตัน ทำให้ไม่สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ ต้องให้ยาทางการฉีดเท่านั้น^{2,3} ข้อบ่งใช้ของ heparin เช่น ใช้ป้องกันและรักษาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) และหลอดเลือดปอดอุดตัน (pulmonary embolism) ใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายบางส่วนเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarc-

tion) และหลอดเลือดแดงอุดตัน (arterial embolism) ใช้ป้องกันการแข็งตัวของเลือดในการผ่าตัดหลอดเลือดแดง (arterial surgery) และการผ่าตัดหัวใจ (heart surgery) และป้องกันลิ่มเลือดอุดตันของเส้นเลือดในสมอง (cerebral thrombosis) นอกจากนี้ยังใช้ในการถ่ายเลือด (blood transfusion) เพื่อไม่ให้เลือดข้น⁴ หรือนำมาใช้ในการคาสายฉีดยาเพื่อไม่ให้เกิดการอุดตัน (heparin lock)³

กลไกการออกฤทธิ์

ในภาวะปกติของร่างกาย เมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือด ร่างกายจะมีระบบการทำให้เลือดแข็งตัวเป็นลิ่มเพื่อป้องกันการสูญเสียเลือดออกจากระบบไหลเวียนโลหิต และมีระบบการสลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดลิ่มเลือดมากเกินไปหรือเกิดผิดตำแหน่งจนอุดตันระบบไหลเวียนโลหิต โดยทั้ง 2 ระบบต้องทำงานร่วมกันอย่างสมดุล เพื่อให้การห้ามเลือดเป็นไปอย่างปกติ ไม่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และไม่เกิดภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติ หากพิจารณาที่ระบบการทำให้เลือดแข็งตัวเป็นลิ่ม พบว่ามี 2 กระบวนการสำคัญที่ทำงานตรงข้ามกัน⁵ ได้แก่

1. กระบวนการสร้างลิ่มเลือด เป็นการทำให้เลือดแข็งตัวเพื่อห้ามเลือด โดยมี 2 ระยะสำคัญเกิดขึ้น

ได้แก่ ภาวะปฐมภูมิ คือ มีการทำให้หลอดเลือดหดตัว ทำให้เลือดไหลผ่านได้ลดลง จึงลดปริมาณการเสียเลือดได้ และมีการกระตุ้นเกล็ดเลือดให้เข้ามาอุดตันบริเวณหลอดเลือดที่เกิดความเสียหาย และภาวะทุติยภูมิ ซึ่งมีผลในการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (clotting factor) ต่าง ๆ ให้ทำงานเป็นลำดับ โดยมี 2 วิธี⁶ ได้แก่

1.1 Intrinsic pathway (ตัวกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดอยู่ภายในเลือด) เริ่มจาก factor XII ถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็น factor XIIa ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้น factor XI ให้เปลี่ยนเป็น factor XIa และเกิดการกระตุ้นเป็นลำดับต่อเนื่องกันจนได้ factor Xa ที่ไปกระตุ้นการเปลี่ยน prothrombin ให้กลายเป็น thrombin ซึ่ง thrombin ก็จะไปกระตุ้น fibrinogen ให้กลายเป็นเส้นใย fibrin ในที่สุด⁶

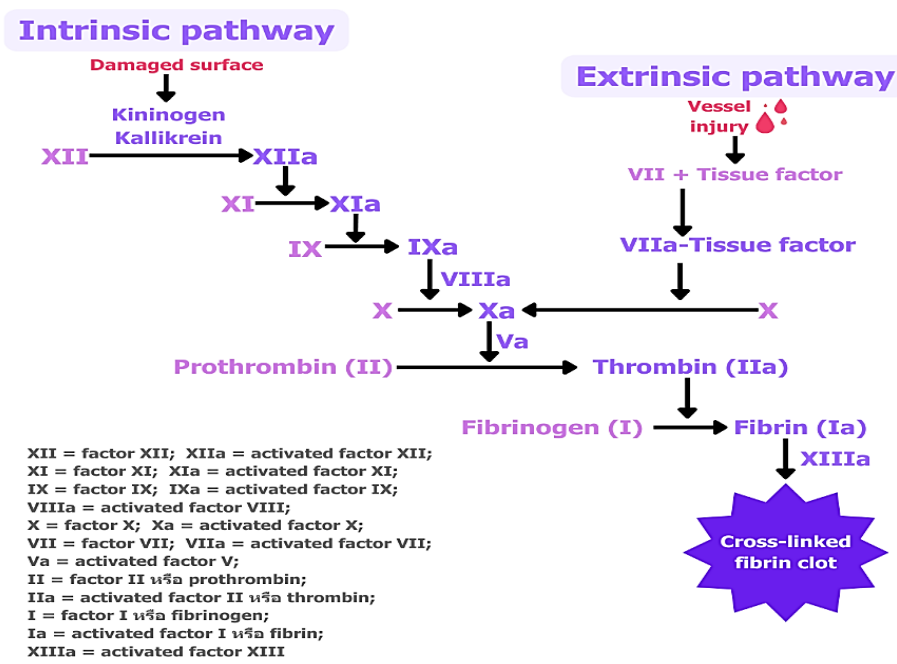
1.2 Extrinsic pathway (ตัวกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดมาจากสิ่งภายนอกที่ทำให้หลอดเลือดบาดเจ็บ) เริ่มจากหลอดเลือดที่บาดเจ็บมีการปลดปล่อยโปรตีนคือ tissue factor ออกมาเพื่อไปจับกับ factor VII

แล้วเหนี่ยวนำให้เปลี่ยนเป็น factor VIIa จากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง factor VIIa-tissue factor จะไปกระตุ้นต่อจนได้ factor Xa แล้วเข้าสู่การสร้าง thrombin และ fibrin ต่อไป⁶

ขั้นสุดท้ายของสองวิธีนี้ คือการกระตุ้นเพื่อให้ fibrinogen ที่ละลายน้ำได้ถูกเปลี่ยนเป็นเส้นใย fibrin ที่แข็งแรงและไม่ละลายน้ำเชื่อมโยงต่อกันเป็นเครือข่ายปกคลุมบริเวณหลอดเลือดที่เกิดความเสียหาย ทำให้เลือดไหลเวียนออกนอกระบบไม่ได้⁶ ตามรูปที่ 1

2. กระบวนการยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด ทำหน้าที่ไม่ให้เกิดการสร้างลิ่มเลือดมากเกินไป ซึ่งทำงานผ่านตัวยับยั้ง clotting factor ที่อยู่ในพลาสมา ได้แก่ tissue factor pathway inhibitor (TFPI), protein C inhibitor pathway และ antithrombin III (ATIII)⁵

ATIII เป็นตำแหน่งสำคัญในการออกฤทธิ์ของ heparin โดย ATIII คือ glycoprotein สร้างจากตับและเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ทำหน้าที่ยับยั้ง clotting factor ได้หลายชนิด เช่น factor IIa



รูปที่ 1 ขั้นตอนการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade)
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 และ 2)

(thrombin), IXa, Xa, XIa และ XIIa โดยปกติการยับยั้ง clotting factor เหล่านี้เกิดขึ้นในร่างกายอย่างช้า ๆ แต่ในภาวะที่มี heparin ซึ่งใช้ส่วน pentasaccharide (คิดเป็น 1/3 ของโมเลกุล heparin) เข้ามาจับกับ ATIII นั้น heparin จะช่วยเพิ่มฤทธิ์และเร่งให้ ATIII ทำงานได้เร็วขึ้นเป็นพันเท่า ในการจับกันนี้อาศัยความต่างกันระหว่างประจุ กล่าวคือ heparin ที่มีประจุลบจับกับ ATIII ที่มีประจุบวก แล้วมีผลเหนี่ยวนำให้โครงสร้างของ ATIII เปลี่ยนแปลง ทำให้ ATIII สามารถเข้าจับและยับยั้งการทำงานของ clotting factor โดยเฉพาะ factor Xa และ thrombin ได้รวดเร็วและดียิ่งขึ้น ผลสุดท้ายคือ ป้องกันการเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin ที่ทำให้เลือดแข็งตัว จึงทำให้ heparin สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้ และภายหลังจากที่ heparin ไปเร่งให้ ATIII จับกับ clotting factor ได้เรียบร้อยแล้ว heparin ก็จะถูกปลดปล่อยออกมาเพื่อไปทำหน้าที่กับ ATIII ตัวต่อไปได้อีก^{1,5-7} ดังแสดงในรูปที่ 2

เภสัชพลศาสตร์ หรือ กลไกการออกฤทธิ์ของ heparin แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล จึงต้องติดตามการตอบสนองต่อยาอย่างใกล้ชิด ค่าที่นิยมใช้ติดตามในทางปฏิบัติคือ activated partial thromboplastin time (aPTT) ซึ่งเป็นการวัดระยะเวลาเป็นวินาทีที่เลือดใช้ในการสร้างก้อนเลือด (clot) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ heparin ซึ่งออกฤทธิ์ป้องกันไม่ให้เกิดการสร้างก้อนเลือดจึงมีค่า

aPTT ที่ยาวขึ้นได้¹

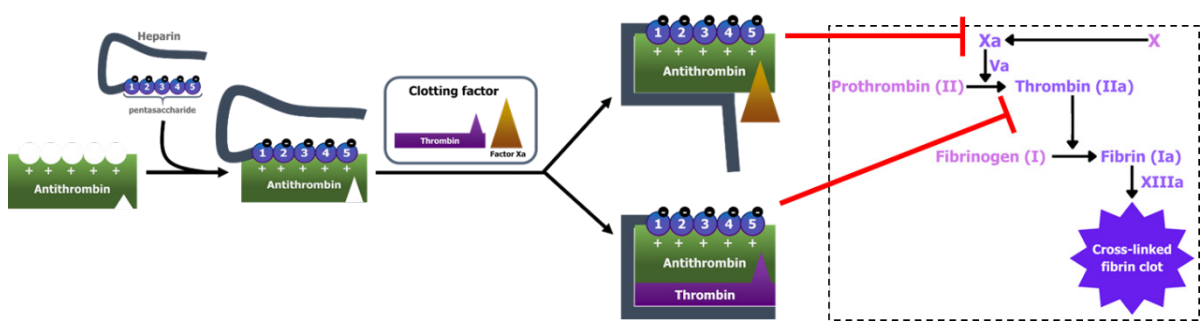
เภสัชจลนศาสตร์^{2-4,9,10}

การฉีด heparin ในปัจจุบันมี 2 วิธี คือ

1. การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) ซึ่ง heparin สามารถออกฤทธิ์ได้ทันที

2. การฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) ซึ่งระยะเวลาที่ heparin เริ่มมีฤทธิ์ (onset) โดยทั่วไปประมาณ 1 – 2 ชั่วโมง ซึ่งช้ากว่าการให้แบบ IV ในกรณีที่ต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที ควรบริหารยาทาง IV มากกว่า สำหรับระยะเวลาที่ heparin มีความเข้มข้นในเลือดสูงสุด (T_{max}) มีข้อมูลว่าเท่ากับ 2 - 4 ชั่วโมง

สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อนั้นไม่แนะนำ เนื่องจากทำให้เกิดก้อนเลือดบริเวณที่ฉีด (hematoma) ได้สูง เมื่อฉีด heparin เข้าไปในร่างกาย ตัวยาจะจับกับโปรตีนในเลือด เช่น lipoprotein, globulin (รวมถึง alpha-globulin antithrombin III) และ fibrinogen ปริมาณการกระจายตัวของ heparin เฉลี่ย 0.060 ลิตร/กิโลกรัม จึงพบ heparin กระจายตัวอยู่ในเลือดเป็นหลัก ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากร่างกายขึ้นกับขนาดยา แต่โดยทั่วไปประมาณ 60 – 90 นาที การเปลี่ยนสภาพของ heparin เกิดที่ตับได้อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ heparinase แล้ว heparin จะถูกขับออกทางปัสสาวะต่อไป มีข้อมูลว่าหลังจากฉีด heparin เข้าหลอดเลือด



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ heparin
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 และ 8)

เลือดดำไปแล้ว 8 ชั่วโมง จะสามารถพบตัวยานในปัสสาวะได้ถึงร้อยละ 80

ขนาดยาโดยทั่วไป^{10,11}

Heparin มีขนาดและวิธีการให้ยาที่หลากหลาย ขึ้นกับข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ในทางปฏิบัติจึงต้องติดตามค่า aPTT เพื่อปรับขนาดยาและติดตามผลการรักษา โดยตัวอย่างข้อบ่งใช้ ขนาดยา และค่าเป้าหมาย aPTT แสดงดังตารางที่ 1

ขนาดความเป็นพิษ

Heparin ไม่มีขนาดความเป็นพิษชัดเจน เพราะขนาดการให้ยามีหลากหลายขึ้นกับสภาวะและวิธีการบริหารยาในผู้ป่วยแต่ละราย การตั้งใจใช้ยาเกินขนาดด้วยตัวผู้ป่วยเองพบน้อยมาก เนื่องจาก heparin เป็นยาฉีดยาที่ใช้โดยบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาล

เป็นหลัก เหตุการณ์ความคลาดเคลื่อนส่วนใหญ่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ¹² เช่น การให้ยาฉีดชนิดหรือฉีดความแรงเนื่องจากขวดยามีความคล้ายคลึงกัน การล้าง (flush) สายให้ยาที่มี heparin หล่อสายอยู่ผิดพลาด ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาทั้งที่ไม่ควรได้ หรืออุปกรณ์ที่ควบคุมอัตราการไหลของยาทำงานผิดพลาดจนผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด²

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ heparin คือ การเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งพบได้ร้อยละ 9 - 45 ตำแหน่งที่เกิดเลือดออกได้บ่อยคือ ระบบทางเดินอาหาร บริเวณผิวหนัง ทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด³ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากกว่าคนทั่วไปเมื่อได้รับ heparin เช่น ใช้ยาป้องกันเกล็ดเลือดอุดตัน หรือยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs ร่วมด้วย ผู้ป่วยมีตำแหน่ง

ตารางที่ 1 ตัวอย่างข้อบ่งใช้ ขนาดยา และค่าเป้าหมาย aPTT ของ heparin

ข้อบ่งใช้	ยาขนาดโดม (loading dose)	ขนาดยาแบบต่อเนื่อง (continuous dose)	เป้าหมาย aPTT
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดเอส-ทียกสูง (acute ST segment elevation myocardial infarction) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (reperfusion with fibrinolytic therapy)	IV: 60 ยูนิต/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 4,000 ยูนิต)	IV: 12 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ขนาดสูงสุด 1,000 ยูนิต)	1.5 - 2 เท่าของค่าปกติ
ภาวะเจ็บหน้าอกชนิดไม่คงที่ (unstable angina)	IV: 60 ยูนิต/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 4,000 ยูนิต)	IV: 12 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ขนาดสูงสุด 1,000 ยูนิต)	1.5 - 2.5 เท่าของค่าปกติ
รักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism; VTE)	IV: 80 ยูนิต/กิโลกรัม (ขนาดยาคงที่ (fixed dose): IV 5,000 ยูนิต)	IV: 18 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง (fixed dose: IV 1,000 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง)	1.5 - 2 เท่าของค่าปกติ

aPTT = activated partial thromboplastin time
IV = intravenous

ST = คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง ST
VTE = venous thromboembolism

พิษวิทยา (Toxicology)

ที่เลือดออกอยู่เดิม มีภาวะไตล้มเหลว มีโรคทางตับ มีประวัติเพิ่งผ่าตัดหรือเพิ่งประสบอุบัติเหตุ เป็นโรคแผลทางเดินอาหาร หรือมีอายุมากกว่า 65 ปี^{10,13}

อาการแสดงหลักที่ต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด คือการเกิดภาวะเลือดออก ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจสอบว่ามีเลือดออกเกิดขึ้นหรือไม่ ซึ่งพบได้ตั้งแต่ เลือดกำเดา ปัสสาวะเป็นเลือด ถ่ายเป็นสีคล้ำ ปวกข้ำง่าย มีจุดเลือดออกเกิดขึ้น เป็นต้น³ สิ่งที่ต้องพึงระวังในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดเฉียบพลันคือผู้ป่วยอาจไม่มีลักษณะอาการใดที่แสดงออกมาอย่างเด่นชัด แต่ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงได้เกิดขึ้นแล้ว เช่น การเกิด hematoma ได้ผิวหนังบริเวณที่ฉีดยา การเกิดเลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ แม้อัตราการเสียชีวิตจาก heparin เกินขนาดจะต่ำ แต่เคยมีรายงานไว้เช่นกัน¹²

การวินิจฉัยและการติดตาม

การวินิจฉัยหรือตัดสินว่าผู้ป่วยเกิดพิษจาก heparin หรือไม่นั้น ไม่ได้มีเกณฑ์จำเพาะ เพียงแต่เมื่อทราบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินจากขนาดที่ควรใช้ ควรติดตามดูการเกิดเลือดออกในตำแหน่งต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เช่น ตำแหน่งที่มีการเจาะเลือด ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร ตรวจติดตามสัญญาณชีพ จดบันทึกเวลาที่พบว่าผู้ป่วยมีหลักฐานการเกิดเลือดออกหรือพบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด³ ร่วมกับติดตามค่า aPTT ในกรณีทั่วไปที่ผู้ป่วยได้รับ heparin ในขนาดรักษา การติดตามข้างต้นนี้ ก็ควรกระทำเช่นกัน

ค่า aPTT ของแต่ละห้องปฏิบัติการ อาจมีค่าปกติหรือค่าอ้างอิงที่แตกต่างกัน ขึ้นกับน้ำยาและเครื่องมือที่ใช้ทดสอบ อย่างไรก็ตาม ขนาด heparin ที่เหมาะสมจะปรับให้ aPTT อยู่ในช่วง 1.5 - 2.5 เท่าของค่าปกติ (ในบางห้องใช้ aPTT อาจเป็น 1.5 - 2.0 เท่าของค่าปกติ) มีการศึกษาย้อนหลังในปี พ.ศ. 2513 พบว่าหาก aPTT อยู่ในช่วง 1.5 - 2.5 เท่าของค่าปกติ จะลดความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของ VTE ลงได้¹⁰ การติดตามค่า aPTT ในกรณีทั่วไป จะติดตามภายใน 6 ชั่วโมงหลังให้ loading dose จากนั้นจึงปรับ continuous dose ตามผล aPTT

อีกครั้งเพื่อให้ค่า aPTT อยู่ในช่วงการรักษา⁹ แต่ในกรณี heparin เกินขนาด ควรติดตาม ค่า aPTT ทันที

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่แนะนำให้ติดตามด้วย เช่น complete blood count (CBC) ระดับอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) ในเลือด (อาจพบระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น) ค่าการทำงานของตับและไต และควรส่งตรวจ thrombin time (TT), fibrinogen, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) ร่วมด้วย เพื่อเป็นประโยชน์ในการพิจารณาหาสาเหตุอื่น¹²

การดูแลรักษาผู้ป่วย

เมื่อทราบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด ต้องรีบหยุดยาทันทีโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ จากนั้นให้การรักษาตามอาการและประคับประคองเพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่ เช่น จัดการภาวะความดันโลหิตต่ำด้วยการให้สารน้ำ หรือยาบีบหลอดเลือด (vasopressors เช่น dopamine, norepinephrine) ตามความเหมาะสม พิจารณาการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่ไม่สามารถหายใจเองได้ เช่น ไอเป็นเลือดอย่างรุนแรง (severe hemoptysis) มีเลือดออกในสมองหรือสงสัยการเกิดเลือดออกในสมอง ในกรณีนี้ควรปรึกษาประสาทศัลยแพทย์ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีการเสียเลือดอย่างรุนแรงจนอาจเกิดภาวะช็อก ควรเตรียมการให้เลือด และพลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma)^{3,12}

การรักษาแบบจำเพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด

มีคำแนะนำดังนี้

1. การเร่งการขับสารพิษออก เนื่องจาก heparin มีปริมาตรการกระจายตัวต่ำ จึงถูกกำจัดออกโดยการถ่ายเปลี่ยนเลือด (exchange transfusion) ได้ วิธีนี้อาจใช้ในทารกแรกเกิดที่ไม่สามารถให้ยาต้านพิษได้ อย่างไรก็ตาม การที่ heparin มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นการเร่งการขับสารพิษออกไม่ว่าจะด้วย exchange transfusion หรือการฟอกเลือด (hemodialysis) จึงไม่มีความจำเป็น^{2,12}

2. การให้ยาต้านพิษ protamine sulfate

Protamine

เป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง พบในสเปิร์มของปลาแซลมอน ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2411 โดย Friedric Miescher และได้รับการอนุมัติทะเบียนให้เป็นยาต้านพิษของ heparin ในปี พ.ศ. 2511¹⁴ กลไกการออกฤทธิ์คือ protamine ซึ่งมีประจุบวกเข้าไปสร้างพันธะไอออนิกกับ heparin ซึ่งมีประจุลบได้อย่างรวดเร็ว เกิดเป็น protamine - heparin complex ที่เป็นกลางและเสถียร ทำให้ heparin ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ การจับกันระหว่าง protamine - heparin นี้มีความแข็งแรงมากกว่า antithrombin (AT) - heparin^{2,14} โดยในการศึกษา immunoelectrophoretic แสดงให้เห็นว่า การเป็นประจุบวกของ protamine ทำให้มีความชอบจับกับ heparin มากกว่า AT จึงเกิดการแยกตัวของ AT - heparin complex แล้ว เกิดเป็น protamine - heparin complex แทน และถูกขับออกทางระบบ reticuloendothelial ต่อไป¹⁴

ข้อบ่งใช้

Protamine ถูกนำมาใช้ในทางพิษวิทยาเพื่อสะเทินฤทธิ์ของ heparin หลังจากที่ได้รับยาเกินขนาด¹⁵ แต่การตัดสินใจว่าจะให้ protamine หรือไม่นั้น ต้องพิจารณาปัจจัยหลายประการ เช่น ค่า aPTT เกินกว่าค่าปกติ ผู้ป่วยมีเลือดออกอย่างต่อเนื่อง หรือมีแนวโน้มที่จะเกิดเลือดออกรุนแรง หรือได้รับ heparin ในปริมาณที่สูงมาก^{3,14} การให้ protamine ในกรณีที่ยังไม่มีการเกิด

เลือดออก หรือเกิดเลือดออกที่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ยังมีข้อมูลขัดแย้งกันอยู่บ้าง เนื่องจาก heparin มีฤทธิ์สั้น บางครั้งการหยุด heparin และสังเกตอาการเบื้องต้น อาจเพียงพอแล้ว¹²

ขนาด protamine

Protamine ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ สามารถสะเทินฤทธิ์ heparin ได้เร็วภายใน 5 - 15 นาที¹⁶ การให้ยาซ้ำอาจจำเป็นในบางกรณี ทั้งนี้ควรพิจารณาจากความรุนแรงของอาการผู้ป่วย และระดับความผิดปกติของค่าการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะค่าของ aPTT ประกอบกัน¹⁵

การคำนวณขนาด protamine ต้องพิจารณาว่าให้ heparin ครึ่งสุดท้ายที่เวลาใด และขนาด heparin คือเท่าไร¹⁵ โดยคิดว่าค่าครึ่งชีวิตของ heparin เท่ากับ 60 - 90 นาที จากนั้นใช้สัดส่วนการคำนวณว่า protamine 1 มิลลิกรัม สามารถสะเทินฤทธิ์ heparin ได้ 100 ยูนิต โดยขนาดยาสูงสุดของ protamine ที่ใช้ต่อครั้งคือ 50 มิลลิกรัม² สำหรับขนาด protamine ที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กแสดงไว้ในตารางที่ 2 ทั้งนี้ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 50 มิลลิกรัม เช่นเดียวกัน³

กรณีผู้ป่วยได้รับ heparin แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (continuous IV infusion) ขนาด protamine อาจแตกต่างกันตามแหล่งข้อมูลที่ใช้ เช่น Olson KR, Smollin CG, editors. Poisoning & Drug Overdose 8th edition แนะนำขนาด protamine 25 - 50 มิลลิกรัม¹⁵ ส่วนในฐานข้อมูล UpToDate® แนะนำ

ตารางที่ 2 ขนาดยา protamine ที่ใช้เพื่อสะเทินฤทธิ์ heparin ที่เวลาต่าง ๆ หลังให้ heparin ในผู้ป่วยเด็ก³

ระยะเวลาหลังให้ heparin	ขนาด protamine
< 30 นาที	protamine 1 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต
30 - 60 นาที	protamine 0.5 - 0.75 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต
60 - 120 นาที	protamine 0.375 - 0.5 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต
>120 นาที	protamine 0.25 - 0.375 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต

ให้คำนวณขนาด heparin ที่ผู้ป่วยได้รับไปแล้วก่อนหน้านี้ ประมาณ 2 – 3 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ หรือ 2 - 4 ชั่วโมงในเด็ก แล้วคิดเทียบสัดส่วนว่าจะใช้ protamine เท่าใด¹⁷ เพื่อให้เข้าใจในการคำนวณขนาดยาของ protamine มากขึ้น จึงขอยกตัวอย่าง ดังนี้

1. ผู้ป่วยอายุ 2 ปีได้รับ heparin IV bolus ขนาด 10,000 ยูนิต แทนขนาด 1,000 ยูนิต เวลา 10:00 น. และ พบความคลาดเคลื่อนที่เวลา 11:30 น. หรือ 90 นาทีหลัง ให้ heparin ดังนั้นสัดส่วนที่ใช้ในการคำนวณคือ protamine 0.375 - 0.5 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต หรือเท่ากับ protamine 37.5 - 50 มิลลิกรัม : heparin 10,000 ยูนิต

2. ผู้ป่วยอายุ 50 ปีได้รับ heparin continuous IV infusion ขนาด 1,250 ยูนิต/ชั่วโมง แทนขนาด 800 ยูนิต/ชั่วโมง และได้รับยาไปแล้วประมาณ 6 ชั่วโมงก่อน จะทราบว่าบริหารยาผิด หากคำนวณขนาด heparin ในช่วง 2 – 3 ชั่วโมงก่อนหน้านี้ จะได้เป็น 2,500 - 3,750 ยูนิต ดังนั้น ขนาด protamine ที่ต้องใช้เพื่อสะเทิน heparin คือ protamine 1 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต หรือ protamine 30 มิลลิกรัม : heparin 3,000 ยูนิต^{10,17}

คำแนะนำในการบริหารยาฉีด protamine มีดังนี้^{3,14,16}

- รูปแบบยา: สารละลายใส ปราศจากสี บรรจุในหลอดยาฉีด (รูปที่ 3)

- ความแรงของผลิตภัณฑ์ยาที่มีในโรงพยาบาล: protamine sulfate ขนาด 50 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร

- การเจือจางยา: อาจเจือจางหรือไม่ก็ได้ หากเจือจางสามารถใช้สารน้ำ 0.9% sodium chloride หรือ dextrose 5% in water โดยความเข้มข้นสูงสุดคือ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

- การบริหารยา: หยดยาเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ นาน 10-15 นาที (อัตราเร็วในการบริหารยาไม่เกิน 5 มิลลิกรัม/นาที) เพื่อป้องกันความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาเร็ว

คำเตือนพิเศษในการใช้ protamine

- ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ

protamine หรือส่วนประกอบอื่นใดของตำรับยานี้¹⁶

- ควรมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ปฏิกิริยาการแพ้ (anaphylaxis และ anaphylactoid reactions) หัวใจเต้นช้า อาเจียน เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) การเกิดลิ่มเลือด (thrombogenicity) เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) เกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ภาวะความดันเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) และระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว (cardiovascular collapse)^{14,16}

- ข้อควรระวังในการใช้:

- Protamine อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ที่รุนแรง จึงควรเตรียมยาและอุปกรณ์กู้ชีพให้พร้อม¹⁶

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ ควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด ปักจี้เสี่ยงเหล่านี้ เช่น มีประวัติแพ้ปลา เคยใช้ protamine มาก่อน ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ protamine insulin ผู้ป่วยที่ทำหมันชาย (vasectomy)¹⁶

- การให้ยาเร็วเกินไป อาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำรุนแรง และ anaphylactoid reaction ได้ เนื่องจากมีการหลั่งของ histamine ออกมา ผู้ป่วยจึงเกิดความดันโลหิตต่ำรุนแรง หัวใจเต้นช้า ผิวดแดง (flushing) หายใจลำบาก (dyspnea) ผื่นลมพิษ (urticaria)³



รูปที่ 3 ยาฉีด protamine

- ผู้ป่วยที่ได้รับ protamine พบ anaphylactoid reaction ที่มีความดันโลหิตต่ำ ได้ประมาณร้อยละ 0.2 จึงต้องพิจารณาอย่างถี่ถ้วนว่าผู้ป่วยรายใดจะได้รับประโยชน์จากยา สำหรับสตรีตั้งครรภ์ ควรใช้ยาได้อย่างระมัดระวังเนื่องจากความดันโลหิตต่ำอาจเป็นอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์¹² รวมถึงยังไม่มีหลักฐานหรือมีหลักฐานอยู่อย่างจำกัดที่จะตัดสินว่า protamine มีความเสี่ยงต่อตัวอ่อนในครรภ์¹⁶

การติดตามผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด ควรได้รับการประเมินอาการทั่วไป และความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก³ แนะนำให้ติดตามค่า aPTT โดยให้ติดตามที่ 5 - 15 นาที และ 2 - 8 ชั่วโมง หลังจากให้ protamine ไปครั้งแรก¹⁵ การให้ protamine เพื่อสะเทินฤทธิ์ heparin เพิ่มเติม อาจจำเป็นในกรณีที่พบว่า heparin กลับมามีฤทธิ์ได้อีกครั้ง (heparin rebound) ซึ่งอาจพิจารณาจากการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย และค่า aPTT ที่ยังยาวกว่าปกติ^{14,15} สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น เช่น CBC, electrolyte ค่าการทำงานของตับและไต อาจติดตามวันละ 1 ครั้งได้ เว้นแต่ผู้ป่วยมีสถานะความเจ็บป่วยอื่นที่จำเป็นต้องติดตามก่อน

เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมแล้ว หากมีความจำเป็นต้องได้ heparin ต่อ ควรเริ่มยาเมื่อค่า aPTT อยู่ในเกณฑ์ปกติและมีความปลอดภัยเพียงพอที่จะให้ยาได้ หากผู้ป่วยยังมีภาวะเลือดออกอยู่ ควรหยุด heparin หรือพิจารณาการให้ยาต้านพิษไปก่อน²

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 5 เดือน หนัก 6.4 กิโลกรัม คลอดก่อนกำหนดตอนอายุครรภ์ (gestational age) 33 สัปดาห์ และมีปัญหาผนังหน้าท้องไม่ปิดแต่กำเนิด (gastroschisis) จึงได้รับการผ่าตัดและดูแลรักษาเรื่อยมา ล่าสุดผู้ป่วยเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเตรียมใส่สายอาหารทางหน้าท้อง และให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ เมื่อประมาณ 2 เดือนก่อน ผู้ป่วยได้รับ

การใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (สาย Hickman) มาแล้ว ล่าสุดขณะที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วย มีการเก็บตัวอย่างเลือดจากสาย Hickman ไปตรวจเชื้อแล้วพบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ *Enterobacter cloacae* อีกทั้งผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อได้ง่าย ทางแพทย์โรคติดเชื้อจึงแนะนำให้หล่อสาย Hickman ด้วยยาต้านแบคทีเรีย (antibiotic lock) โดยแนะนำเป็น gentamicin (1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) + heparin (2,500 ยูนิต/มิลลิลิตร) lock สายครั้งละ 2 มิลลิลิตร และเปลี่ยนสารละลายยาใหม่ทุก 24 ชั่วโมง

ประมาณ 20:00 น. ผู้ป่วยต้องได้รับการเปลี่ยนสารละลายยาใหม่ โดยวิธีปกติคือ ดูดสารละลายยาเก่าออกมาก่อน จากนั้นฉีดล้างสายด้วยน้ำเกลือ แล้วจึงใส่สารละลายยาใหม่เข้าไป แต่เกิดความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนการปฏิบัติงาน คือ มีการฉีดล้างสายด้วยน้ำเกลือโดยไม่ได้ดูดสารละลายยาเก่าออกมา ทำให้สารละลายยาเก่าทั้งหมดที่หล่อสายไว้ 2 มิลลิลิตร ถูกฉีดเข้าไปในตัวผู้ป่วย ผู้ป่วยจึงได้รับ gentamicin 2 มิลลิกรัม + heparin 5,000 ยูนิต เข้าไป เมื่อพยาบาลทางหอผู้ป่วยทราบเหตุการณ์ จึงแจ้งให้แพทย์เจ้าของไข้รับทราบทันที แพทย์ที่มาถึงได้ตรวจประเมินผู้ป่วยและเจาะเลือดส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3

เวลาประมาณ 23:30 น. แพทย์เจ้าของไข้โทรมาปรึกษาศุภนิพนธ์ พิชิตวิทยา เรื่องการให้ยาต้านพิษ protamine โดยขณะนี้ผู้ป่วยมีอาการทั่วไปคงที่ ยังไม่มีเลือดออกที่ตำแหน่งใด สัญญาณชีพปกติ ความดันโลหิต 96/51 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นหัวใจ 137 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 34 ครั้ง/นาที อุณหภูมิกาย 37.2 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) 100% หายใจเองปกติ และระดับความรู้สึกตัว (Glasgow Coma Score) E4V5M6 ส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดซ้ำเป็นครั้งที่ 2 แต่ค่า aPTT ยังนานกว่า 180 วินาที จึงปรึกษาเรื่องการให้ยาต้านพิษ protamine

คำแนะนำจากเภสัชกรศุภนิพนธ์ พิชิตวิทยาหลังจากปรึกษาอาจารย์แพทย์ด้านพิษวิทยา

ตารางที่ 3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าการแข็งตัวของเลือด (ก่อนปรึกษาศูนย์พิษวิทยา)

ค่าการแข็งตัวของเลือด	ค่าอ้างอิง	ครั้งที่ 1 เวลา 20:53 น.	ครั้งที่ 2 เวลา 23:24 น.
PT	10.3-12.3 วินาที	>120 วินาที	>120 วินาที
INR	2.00-3.00	>10	>10
aPTT	21.5-30.5 วินาที	>180 วินาที	>180 วินาที
aPTT ratio	1.8-2.5	>6.0	>6.0

PT = prothrombin time; INR = international normalized ratio; aPTT = activated partial thromboplastin time

1. เห็นด้วยในการให้ยาต้านพิษ protamine โดยคำนวณระยะเวลานับจากผู้ป่วยได้รับ heparin จนถึงเวลาปัจจุบันคือ 3.5 ชั่วโมง (20:00 – 23:30 น)

ขนาดยา protamine ในผู้ป่วยเด็ก ที่เวลาหลังให้ heparin ผ่านไปนานกว่า 120 นาที คือ protamine 0.25 - 0.375 mg : heparin 100 units

วิธีการคำนวณ

heparin 100 units : protamine 0.25 ถึง 0.375 mg

heparin 5,000 units : protamine

$$= (0.25 \text{ ถึง } 0.375 \text{ mg}) \times 5,000 / 100$$

$$= 12.5 \text{ ถึง } 18.75 \text{ mg}$$

ในผู้ป่วยรายนี้แนะนำขนาด protamine 12.5 มิลลิกรัม โดยให้เจือจางใน dextrose 5% in water 10 มิลลิตร IV ประมาณ 15 นาที ดูผลอย่างใกล้ชิดขณะให้ยาระวังความดันโลหิตต่ำ และปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylaxis

phylaxis

2. หลังให้ protamine ไปแล้ว 15 นาที ให้ส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดซ้ำ หากค่ายังผิดปกติให้แจ้งศูนย์พิษวิทยาอีกครั้ง หากค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติแล้ว ให้ติดตามผลซ้ำที่ 2-8 ชั่วโมง โดยช่วงเช้าให้ส่งตรวจ CBC, electrolyte ค่าการทำงานของตับและไต

3. gentamicin นั้น ผู้ป่วยได้รับไปเพียง 2 มิลลิกรัม ซึ่งถือว่าขนาดยาน้อยมาก และไม่เกินขนาดยาทั่วไปที่ผู้ป่วยรายนี้สามารถใช้ได้ จึงไม่คิดถึงภาวะพิษไต

การติดตามผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดครั้งที่ 3 - 5 (หลังให้ protamine) ได้ค่าดังแสดงใน**ตารางที่ 4** และได้รับการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นในช่วงเช้าของวันรุ่งขึ้น พบว่ามีค่าคงเดิม ไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ

ตารางที่ 4 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าการแข็งตัวของเลือด (หลังปรึกษาศูนย์พิษวิทยา)

ค่าการแข็งตัวของเลือด	ค่าอ้างอิง	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5
		เวลา 00:58 น.	เวลา 02:51 น.	เวลา 06:23 น.
PT	10.3-12.3 วินาที	14.0 วินาที	14.4 วินาที	14.2 วินาที
INR	2.00-3.00	1.28	1.31	1.29
aPTT	21.5-30.5 วินาที	32.1 วินาที	35.8 วินาที	34.1 วินาที
aPTT ratio	1.8-2.5	1.26	1.39	1.34

PT = prothrombin time; INR = international normalized ratio; aPTT = activated partial thromboplastin time

ไม่มีเม็ดเลือดแดงต่ำลง ผู้ป่วยมีอาการปกติดี ตอบสนองต่อการกระตุ้นได้เท่าเดิม ภายนอกร่างกายไม่พบตำแหน่งเลือดออก ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด จนถึงเข้าประมาณ 6 นาฬิกา เท่ากับ 10 ชั่วโมง (มากกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของ heparin) จึงคาดการณ์ว่าผู้ป่วยปลอดภัยจากการได้รับ heparin เกินขนาดแล้ว สำหรับ antibiotic lock ทางแพทย์โรคติดเชื้อแนะนำให้ใช้สูตรเดิมต่อ พยาบาลที่ปฏิบัติงานจึงมีการทบทวนขั้นตอนการเปลี่ยนสารละลายยาในสาย Hickman เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความคลาดเคลื่อนซ้ำอีก

อภิปรายกรณีศึกษา

Heparin เกินขนาดเป็นเหตุการณ์ที่พบได้น้อย ส่วนใหญ่เกิดในโรงพยาบาลเป็นหลักอันเนื่องมาจากความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งของการรักษา โดยในกรณีศึกษานี้เกิดขึ้นระหว่างการเปลี่ยน antibiotic lock ที่มี heparin ผสมอยู่ในสูตร ซึ่งทราบจากการรายงานของผู้ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วย โดยในขั้นตอนปกติต้องดูดสารละลายยาเก่าออกมาก่อน แล้วล้างสายด้วยน้ำเกลือ 0.9% sodium chloride ก่อนจะใส่สารละลายยาใหม่เข้าไป แล้วทำสัญลักษณ์แสดงว่าเป็นสาย antibiotic lock เพื่อให้ผู้ดูแลผู้ป่วยรับทราบ¹⁸ การระบุว่าแต่ละสายคืออะไร มีประโยชน์ที่ช่วยให้การปฏิบัติงานง่ายขึ้นและมีความคลาดเคลื่อนน้อยลง ดังนั้นผู้ปฏิบัติงานต้องทำความเข้าใจในขั้นตอนดังกล่าวด้วย หลังจากที่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด ควรส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดไว้เพื่อใช้ในการประเมินติดตามผู้ป่วย โดยค่าหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ที่ได้รับ heparin คือค่า aPTT ซึ่งเป็นการตรวจวัดระยะเวลาที่ใช้ในการสร้างสาย fibrin จากตัวอย่างเลือดที่ส่งตรวจ หากระดับ clotting factor ได้แก่ factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII และ fibrinogen ชนิดใดชนิดหนึ่งลดลงจะทำให้ค่า aPTT ที่วัดได้ยาวนานขึ้น ซึ่งค่าอ้างอิงของแต่ละห้องปฏิบัติการจะแตกต่างกันไป¹⁹ จากกรณีศึกษา ค่า aPTT ของผู้ป่วยยืดออกยาวนานมากคือ นานกว่า 180 วินาที แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยต้องใช้เวลา

กว่าเดิมประมาณ 6 - 7 เท่าในการสร้างสาย fibrin ที่ช่วยให้เลือดแข็งตัว

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยคือ เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเกิดเลือดออกจากการได้รับ heparin เกินขนาดจนเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต แม้อุบัติการณ์การเสียชีวิตจะน้อย แต่เคยมีรายงานผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2549 ซึ่งเป็นทารกคลอดก่อนกำหนด 6 รายที่รักษาอยู่ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต (neonatal intensive care unit; NICU) ที่ได้รับ heparin เกินขนาดไป 1,000 เท่าโดยไม่ตั้งใจ (ตั้งใจให้ heparin เพื่อสวนล้างสาย) จนทำให้มีผู้เสียชีวิต 3 ราย ใน 6 ราย²⁰ นอกจากนี้ยังมีอีกหนึ่งรายงานในปี พ.ศ. 2553 เป็นผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ heparin เกินขนาดจากความผิดพลาดในการตั้งค่าเครื่องควบคุมอัตราเร็วในการให้สารละลายทางหลอดเลือด (infusion pump) ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดไปนาน 5 ชั่วโมง จนเกิดเลือดออกในสมองและภาวะสมองตายตามมา²¹

ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด แพทย์จะตรวจร่างกายของผู้ป่วยเพื่อมองหาการเกิดเลือดออกในตำแหน่งต่าง ๆ ทั่วร่างกาย ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการแสดงโดยเด่นชัด แต่อาจมีเลือดออกภายในร่างกาย จึงต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ดังนั้นการซักประวัติผู้ป่วยเพื่อสอบถามอาการหรือความผิดปกติในร่างกาย และการตรวจติดตามสัญญาณชีพ ยังคงเป็นขั้นตอนพื้นฐานที่ควรปฏิบัติ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่คงที่ เช่น มีความดันโลหิตต่ำลง หรือระดับความรู้สึกเปลี่ยนแปลง แพทย์ผู้ดูแลจะให้การรักษาตามแนวทางการรักษาเบื้องต้นจนกว่าผู้ป่วยมีอาการคงที่ จากนั้นจึงประเมินวิธีการรักษาที่จำเพาะมากขึ้น โดยในผู้ป่วยรายนี้ หากพิจารณาอาการของผู้ป่วย จะไม่พบความผิดปกติใด แต่เมื่อพิจารณาค่า aPTT ร่วมด้วย พบว่าค่า aPTT ยาวกว่าปกติมาก อีกทั้งข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของ heparin ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนด พบว่าเด็กมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาที่สั้นกว่าผู้ใหญ่คือ 35 - 40 นาที²² ดังนั้นการที่ aPTT ยังยาวกว่าปกติทั้งที่ผ่านไปกว่า 3.5 ชั่วโมงแล้ว จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่สนับสนุนให้ผู้ป่วยรายนี้ควรได้

รับยาต้านพิษ protamine ทั้งที่ยังไม่พบตำแหน่งของการเกิดเลือดออก อีกทั้งผู้ป่วยเด็กยังไม่สามารถสื่อสารได้ และได้รับ heparin ในขนาดสูง ดังนั้นการให้ยาต้านพิษน่าจะมีความเสี่ยงมากกว่าความเสี่ยงจาก protamine ที่ผู้ป่วยอาจได้รับ สำหรับขนาด protamine ใช้สัดส่วน protamine 0.25 มิลลิกรัม ต่อ heparin 100 ยูนิตในการคำนวณ เพราะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ heparin นานกว่า 2 ชั่วโมง ส่วนการติดตามหลังผู้ป่วยได้รับยาต้านพิษแนะนำให้ติดตามที่ 15 นาทีหลังจากให้ protamine ไปครั้งแรก เนื่องจาก protamine สามารถทำให้ heparinหมดฤทธิ์ได้เร็วภายใน 5 – 15 นาที จากนั้นจึงติดตามที่เวลา 2 – 8 ชั่วโมง เพื่อประเมินว่าค่า aPTT กลับสู่ช่วงปกติหรือไม่

บทสรุป

Heparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบยาฉีดที่มีใช้มาอย่างยาวนาน แต่มีรายงานการใช้ยาเกินขนาดไม่บ่อยนัก ทั้งนี้เพราะ heparin มักถูกใช้โดยบุคลากรทางการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การได้รับ heparin เกินขนาดมักเป็นเหตุการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดขึ้น

โดยไม่ได้ตั้งใจ ซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าระวังเรื่องการเกิดเลือดออกอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในช่วงแรกที่ยายังไม่หมดไปจากร่างกาย การรักษาตามอาการและประคับประคองยังคงเป็นขั้นตอนสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยพ้นจากภาวะวิกฤต จากนั้นจึงพิจารณาถึงการรักษาแบบจำเพาะ ในที่นี้คือการให้ยาต้านพิษ protamine ซึ่งสามารถสะเทินฤทธิ์ของ heparin ได้อย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด ไม่จำเป็นต้องได้รับ protamine เสมอไป บางรายอาจได้รับการรักษาขั้นพื้นฐานและเฝ้าระวังเรื่องการเกิดเลือดออกก็เพียงพอแล้ว แต่ในบางรายที่มีเลือดออกรุนแรงหรือได้รับ heparin ในขนาดสูงมาก การให้ protamine อาจมีประโยชน์มากกว่า โดยขนาด protamine ต้องมีการคำนวณอย่างถูกต้อง ซึ่งเภสัชกรมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการให้ข้อมูลขนาดยาที่ใช้ วิธีการบริหารยาฉีด และการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือปฏิกิริยาการแพ้และความดันโลหิตต่ำ ซึ่งป้องกันไม่ให้เกิดได้โดยการบริหารยาฉีดช้า ๆ ร่วมกับเฝ้าระวังอาการความผิดปกติอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างปลอดภัยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Lee MS, Kong J. Heparin: physiology, pharmacology, and clinical application. Rev Cardiovasc Med. 2015;16(3):189-99. doi: 10.3909/ricm0778.
2. Chen BC, Su MK. Antithrombotics. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.883-91.
3. Merative™ Micromedex® POISINDEX®. Heparin. In: Merative™ Micromedex® POISINDEX® [electronic version]. Ann Arbor, Michigan, USA: Merative US L.P.; 2022 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
4. LEO Pharma A/S. Heparin LEO® [package insert]. Denmark: LEO Pharma A/S; 2016.
5. ชัชวาล ศรีสวัสดิ์. บทที่ 5 การห้ามเลือด. ใน: วรพรรณ ศิริวัฒน์อักษร, ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์, นิโบล เนื่องตัน, ภัทรบุตร มาศรัตน์, สมทรง เลขะกุล, บรรณาธิการ. E-book ชีวเคมีของเลือด [อินเทอร์เน็ต]. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2562 [สืบค้นเมื่อ 1 พ.ย. 2565]: 77-94. สืบค้นจาก: https://www.si.mahidol.ac.th/department/biochemistry/home/MD/Lecture/Biochemistry_of_blood.pdf
6. คัมภีร์พร บุญหล่อ. บทที่ 14 ยาที่ใช้รักษาความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด. ใน: วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์, ลัดดาวัลย์ เส็งกันไพโร, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา สำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 1. พิมพ์ครั้งที่ 9. ขอนแก่น: คลังนานาวิทยา;

2562. หน้า 287-312.
7. วีระพล ภิมาลย์. ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2560 [สืบค้นเมื่อ 30 ต.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=334
 8. Levy JH, Connors JM. Heparin resistance - clinical perspectives and management strategies. *N Engl J Med.* 2021;385(9):826-32. doi: 10.1056/NEJMra2104091.
 9. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anti-coagulant therapy: heparin: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;103(24):2994-3018. doi: 10.1161/01.cir.103.24.2994.
 10. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e24S-43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
 11. Merative™ Micromedex® DRUGDEX®. Heparin. In: Merative™ Micromedex® DRUGDEX® [electronic version]. Ann Arbor, Michigan, USA: Merative US L.P.; [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
 12. Smollin C. Heparins. In: Olson KR, Smollin CG, editors. *Poisoning & drug overdose.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. p. 255-7.
 13. Tahir R. A review of unfractionated heparin and its monitoring. *US Pharm* [Internet]. 2007 [cited 2023 Sep 8];32(7):HS-26-36. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-unfractionated-heparin-and-its-monitoring>
 14. Howland MA. Antidotes in depth: protamine. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.919-21.
 15. Zarate MR. Protamine. In: Olson KR, Smollin CG, editors. *Poisoning & drug overdose.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. p. 585-6.
 16. LEO Pharma A/S. Protamine sulphate LEO® [package insert]. Denmark: LEO Pharma A/S; 2016.
 17. Uptodate®. Protamine sulfate: pediatric drug information. In: Uptodate® [electronic version]. Waltham, Massachusetts: UpToDate Inc.; 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
 18. จากพจน์ เหมพรรณไพเราะ. Antibiotic lock therapy [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2563 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=850
 19. ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภณ. การตรวจระบบการแข็งตัวของเลือด (Hemostatic testing). ใน: ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภณ, วรพกา มโนสร้อย, กิตติ เทียนขาว, ปกป้อง พิริยคุณธร, บรรณาธิการ. *Handbook of clinical interpretation of diagnostic tests.* เชียงใหม่: ทริค อินค์; 2565. หน้า 83-6.
 20. Arimura J, Poole RL, Jeng M, Rhine W, Sharek P. Neonatal heparin overdose-a multidisciplinary team approach to medication error prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2008;13(2):96-8. doi: 10.5863/1551-6776-13.2.96.
 21. Institute for Safe Medication Practices. Latest heparin fatality speaks loudly-what have you done to stop the bleeding? [Internet]. Plymouth Meeting, PA: Institute for Safe Medication Practices (ISMP); 2010 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.ismp.org/resources/latest-heparin-fatality-speaks-loudly-what-have-you-done-stop-bleeding>
 22. Uptodate®. Heparin (unfractionated): pediatric drug information. In: Uptodate® [electronic version]. Waltham, Massachusetts: UpToDate Inc.; 2023 [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/>