

บทบรรณาธิการ

ภาวะดื้อยาต้านเกล็ดเลือด

Antiplatelet Drug Resistance

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคหลอดเลือดแดงอุดตัน (arterial thrombosis) ที่สำคัญ ได้แก่ โรคหลอดเลือดโคโรนารีอุดตันทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมองอุดตันทำให้สมองขาดเลือดและเกิดอัมพาต โรคดังกล่าวเป็นสาเหตุของความพิการและการเสียชีวิตที่สำคัญโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ สำหรับกลไกที่ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดงมีความเกี่ยวข้องกับเกล็ดเลือดอย่างชัดเจน¹ ดังนั้นการให้ยาต้านเกล็ดเลือดจึงเป็นการรักษาหลักที่สำคัญ ปัจจุบันมียาต้านเกล็ดเลือด 3 กลุ่มหลัก คือ (1) กลุ่มยับยั้ง cyclooxygenase-1 (COX-1 inhibitors) ได้แก่ แอสไพริน (2) กลุ่มต้าน adenosine diphosphate (ADP) P2Y₁₂ receptor ได้แก่ ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor และ (3) กลุ่มยับยั้ง glycoprotein (GP)IIb/IIIa ได้แก่ abciximab, eptifibatide, tirofiban

แอสไพรินเป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติ เนื่องจากสามารถต้านการทำงานของเกล็ดเลือดได้ดี อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำระหว่างที่ยังได้รับแอสไพรินพบสูงถึงร้อยละ 8-18 ภายใน 2 ปี² ที่เรียกว่าภาวะดื้อแอสไพริน

ภาวะดื้อแอสไพรินมีสองแบบคือ (1) ดื้อยาทางคลินิก (clinical resistance) หมายถึงผู้ป่วยที่กินแอสไพรินอยู่แล้วยังพบมีอาการของหลอดเลือดแดงอุดตันเกิดขึ้น และ (2) ดื้อยาทางห้องปฏิบัติการ (laboratory resistance) หมายถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบว่าเกล็ดเลือดยังถูกกระตุ้นได้ ซึ่งเกิดจากการดื้อยาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic resistance) โดยพบความชุกของภาวะดื้อแอสไพรินทางคลินิกประมาณร้อยละ 13 และความชุกของภาวะดื้อแอสไพรินทางห้องปฏิบัติการพบตั้งแต่ร้อยละ 6.7 ถึงร้อยละ 59.5 ขึ้นอยู่กับกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษ และวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ² แม้ว่าจะเป็นการดื้อยาจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการแต่มีกรณีศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าการดื้อแอสไพรินทางห้องปฏิบัติการสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตันซ้ำสูง³ สำหรับกลไกการดื้อแอสไพรินเชื่อว่าเกิดจากกลไกหลาย

ประการร่วมกัน² เช่น ภาวะที่มีการสร้างเกล็ดเลือดหมุนเวียนเพิ่มขึ้น (increased platelet turnover เช่น polycythemia vera, acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting) ภาวะที่เกล็ดเลือดมีปฏิสัมพันธ์กับผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (เช่น เบาหวาน) ภาวะที่มีการสร้าง thromboxane A2 เพิ่มขึ้นจาก COX-2 activity จากเซลล์อื่นนอกเหนือจากเกล็ดเลือด อาทิ โมโนไซต์ แมคโครฟาจ เอนโดทีเลียม (เช่น เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง บุหรี่ หัวใจวาย) ความแตกต่างทางพันธุกรรมของยีนส์ COX-1, platelet collagen-receptor's glycoprotein Ia/IIa เป็นต้น สำหรับการดื้อแอสไพรินทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic resistance) อาจเกิดจากการไม่กินยาไม่สม่ำเสมอ (non-compliance) การกินยาอื่นที่มีปฏิกิริยากับแอสไพริน (เช่น NSAIDs, COX-2 inhibitor) การกินยา proton pump inhibitor ซึ่งอาจลดชีวประสิทธิผลของแอสไพริน การกินแอสไพรินแบบเม็ดเคลือบ (enteric-coated aspirin) และภาวะอ้วน

สำหรับ clopidogrel ซึ่งเป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่สำคัญทางคลินิกพบมีภาวะดื้อยาได้เช่นกัน โดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 5-40 เนื่องจากมีความหลากหลายในการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยแต่ละคนไม่เท่ากัน ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น พันธุกรรม ลักษณะทางคลินิก วิธีการตรวจ⁴ เป็นต้น โดยพบว่าการตอบสนองต่อยา clopidogrel ต่ำ มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำ⁵ อย่างไรก็ดีเนื่องจากวิธีการทดสอบการทำงานของเกล็ดเลือดหลังกินยา clopidogrel และเกณฑ์ที่กำหนดการดื้อยา clopidogrel มีหลากหลาย ดังนั้นจึงยังไม่ได้แนะนำให้ตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดหลังกินยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยทุกราย นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดที่บ่งชี้ว่าการปรับเปลี่ยนการรักษาตามผลการตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดหลังกินยาต้านเกล็ดเลือดได้ประโยชน์ในทางคลินิก⁶ ในปัจจุบันมีการกำหนดเกณฑ์การดื้อยา clopidogrel เฉพาะกรณีของการทำหัตถการสวนหลอดเลือดโคโรนารี (percutaneous coronary intervention) ที่เรียกว่า high on-treatment platelet reactivity โดยถือว่าดื้อยาหากพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ (1) Platelet reactivity

index (PRI) มากกว่าร้อยละ 50 โดย VASP-P analysis (2) > 235-240 P2Y₁₂ reaction units โดยวิธี VerifyNow P2Y12 assay (3) การตรวจ ADP-induced platelet aggregation (final concentration 5- μ mol/L) และพบว่าความสามารถสูงสุดของเกล็ดเลือดในการเกาะกลุ่มกันมากกว่าร้อยละ 46 และ (4) เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันมากกว่า 468 arbitrary aggregation units/นาที่ โดย Multiplate analyzer

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจหาภาวะดื้อยาต้านเกล็ดเลือดมีหลายวิธี ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยอาศัยหลักการตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดแบบต่างๆ³ คือ

1. ตรวจการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (aggregation) ได้แก่ light transmittance aggregometry (turbidimetric) (LTA) ซึ่งเป็นการตรวจมาตรฐานแต่ดั้งเดิม โดยใช้พลาสติกที่มีเกล็ดเลือดในการตรวจวัดแสงที่ลอดผ่านพลาสติกหลังเติมสารกระตุ้นเกล็ดเลือด อีกเทคนิคคือ impedance aggregometry ซึ่งใช้หลักการคล้าย LTA แต่ใช้เลือดแทนพลาสติกในการตรวจวัดความต้านทานต่อไฟฟ้ากระแสสลับ

2. ตรวจวัดปริมาณการแสดงออกของ receptor บนผิวเกล็ดเลือด โดยวิธี flow cytometry และย้อมด้วย monoclonal antibodies เช่น P-selectin, GP IIb/IIIa, monocyte-platelet aggregates เป็นต้น

3. ตรวจหา intracellular signaling ได้แก่ การตรวจวัดปริมาณ phosphorylated vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) ซึ่งบ่งชี้ถึงการกระตุ้นเกล็ดเลือดผ่าน P2Y₁₂ โดยวิธี flow cytometry และย้อมด้วย monoclonal antibodies ใช้ประเมินการตอบสนองต่อยาต้าน ADP P2Y₁₂ receptor

4. ตรวจวัดสารที่หลั่งจากเกล็ดเลือด เช่น serum thromboxane B2, urinary 11-dehydro-thromboxane B2 ซึ่งใช้ประเมินการตอบสนองต่อแอสไพริน และการตรวจวัด soluble CD40 ligand, soluble P-selectin โดยวิธี immunoassay

5. การตรวจที่ได้ผลทันที (point-of-care assay) เช่น

- วิธี Verify-Now method ซึ่งใช้ arachidonic acid, ADP, thrombin receptor-activating peptide (TRAP) เพื่อประเมินการตอบสนองต่อแอสไพริน ยาท้าน P2Y₁₂ และยาท้าน GP IIb/IIIa ตามลำดับ โดยเป็นการวัดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดกับวัสดุที่เคลือบด้วยไฟบริโนเจน (fibrinogen-coated beads)

- วิธี thrombelastogram (TEG), Platelet Mapping technique ประเมินผลการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจากการกระตุ้นด้วย arachidonic acid หรือ ADP ที่มีต่อความแข็งแรงของลิ่มเลือดที่เกิดขึ้น
- วิธี Platelet function analyzer (PFA)-100 assay ซึ่งดูดเลือดผ่านอุปกรณ์เฉพาะอย่างรวดเร็ว แล้ววัดเวลาที่เลือดหยุดไหลจากการเกิดกลุ่มก้อนเกล็ดเลือดมาปิดช่องที่มีผิวเมมเบรนเคลือบอยู่ โดยเมมเบรนมีทั้งแบบคอลลาเจนร่วมกับ epinephrine (CEPI) หรือคอลลาเจนร่วมกับ ADP (CADP)
- วิธี impact cone and platelet analyzer ประเมินการเกาะผิวของเกล็ดเลือดภายใต้การไหลเวียนของเลือด (shear-induced platelet adhesion)

References

1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
2. Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GY. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:242-50.
3. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822-34.
4. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009;102:7-14.
5. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33.

Table 1. Methods to assess platelet response after antiplatelet medications

Method	Advantage	Disadvantage	Aspirin	P2Y ₁₂ receptor antagonist	GP IIb/IIIa inhibitor
LTA	specific and gold standard for aspirin response	expensive, dependent on sample preparation, large sample volume, time-consuming, variable reproducibility	AA, ADP	ADP	-
Impedance aggregometry	whole-blood assay, also check interactions between platelets and other blood cellular elements	similar to LTA	AA	ADP	Yes
PFA-100	whole-blood assay, simple, automated, rapid, good reproducibility, small blood volume, also check interactions between platelets and other blood cellular elements, high shear (like physiologic)	expensive, not widely available, no instrument adjustment, depend on vWF&Hct, not an aspirin-specific test	CEPI	NR	NR
VerifyNow	whole-blood assay, simple, rapid, small blood volume, correlate well with LTA	no instrument adjustment, unclear diagnostic criteria of aspirin resistance	AA	ADP	TRAP
TEG/mTEG	whole-blood assay, simple, rapid, good agreement with LTA	limited studies	AA	ADP	ADP
Impact cone and plate(let) analyzer	whole-blood assay, simple, rapid, small blood volume, high shear	not widely available, not predict outcome	AA	ADP	NR
Platelet surface P-selectin, GP IIb/IIIa, monocyte-platelet aggregates	whole-blood assay, small blood volume, great sensitivity eliminating the need of an agonist, reflects an <i>in vivo</i> activation	expensive, requires flow cytometer, experienced staff	AA	ADP	Yes
VASP phosphorylation	whole-blood assay, small blood volume	expensive, requires flow cytometer, experienced staff	-	Yes	-
Serum TXB2	COX-1 dependent; platelet specific when measurement of TXB2 generated in clotted blood after 1 hour incubation in glass tubes at 37°C	indirect, not-platelet-specific	Yes	-	-
Urinary 11-dehydro-TXB2	COX-1 dependent	indirect, not-platelet-specific, depends on renal function	Yes	-	-

AA = arachidonic acid; GP = glycoprotein; TXB2 = thromboxane B2; NR = not recommended

