



วารสาร ไทยเภสัชวิทยานิตยสาร

ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาดูแลผู้ป่วยตามมาตรฐาน (on-line)



Clopidogrel Resistance: Mechanism, Clinical Impact and Management

วิธนา ไชยวิทย์, ภ.บ.

นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมปฏิบัติ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รหัส 1-000-SPU-000-1007-04

จำนวนหน่วยกิต 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553

วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้ผู้อ่านบทความมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ

1. ภาวะ clopidogrel resistance
2. กลไกการเกิด clopidogrel resistance
3. ผลกระทบทางคลินิกที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเมื่อเกิด clopidogrel resistance
4. การจัดการเมื่อเกิด clopidogrel resistance

บทคัดย่อ

clopidogrel เป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้อย่างแพร่หลายในการบำบัดรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหลอดเลือดสมองอุดตัน ปัจจุบันพบอัตราการใช้ยาที่สูงขึ้น¹ จึงพบอุบัติการณ์ clopidogrel resistance หรือ ภาวะดื้อต่อการตอบสนองของยาเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย

การตอบสนองต่อ clopidogrel ที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล สามารถอธิบายได้จากหลายกลไก ได้แก่ ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด อันตรกิริยากับยาอื่น ความแตกต่างทางพันธุกรรมของระบบเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) และความผันแปรทางพันธุกรรมของ P2Y₁₂ ซึ่งเป็นตัวรับของยา²

ภาวะ clopidogrel resistance ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกที่รุนแรงแก่ผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในรายที่ได้รับการผ่าตัดโดยการใส่ขดลวดเปิดทางเดินของหลอดเลือดหัวใจ เพราะอาจทำให้เกิดการอุดตันบริเวณที่ใส่ขดลวด นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย นำไปสู่การเสียชีวิตได้ จึงมีความจำเป็นในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยแต่ละรายให้ทราบโดยเร็ว และการแก้ไขอย่างเหมาะสมที่สุด²

คำสำคัญ: Clopidogrel, Resistance, Antiplatelet, P2Y₁₂ receptor, Stent thrombosis

บทนำ

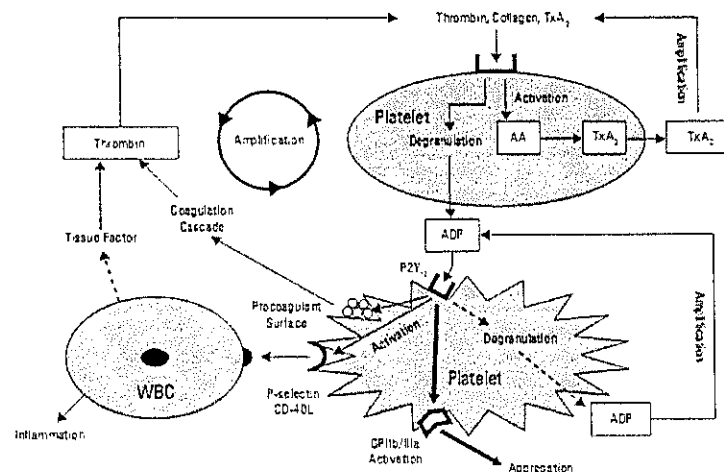
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหลอดเลือดสมองอุดตันเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญอันดับต้น ๆ ในประชากรทั่วโลก จากข้อมูลการสำรวจขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2004 พบประชากรเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีจำนวน 7.20 ล้านคน และเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) จำนวน 5.71 ล้านคน ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 1 และ 2 ของประชากรทั่วโลกตามลำดับ³

ปัจจุบันมีการพัฒนาด้านการแพทย์เพื่อรักษาและป้องกันกลุ่มโรคหลอดเลือดเพิ่มขึ้นมาก ไม่ว่าจะเป็นการทำหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านทางสายสวน (percutaneous coronary intervention: PCI) การใส่ขดลวดเพื่อถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ (stenting) หรือ การรักษาด้วยยา ยากลุ่มสำคัญที่ใช้รักษาและป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดคือ ยาต้านเกล็ดเลือด

Clopidogrel เป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีหลักฐานการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นว่ายามีประสิทธิภาพที่ดี โดยมักให้คู่กับ aspirin (dual antiplatelet therapy) เนื่องจากแนวโน้มการใช้ยาที่มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น ทำให้พบอุบัติการณ์ของการเกิด clopidogrel resistance เพิ่มขึ้นตามไปด้วย²

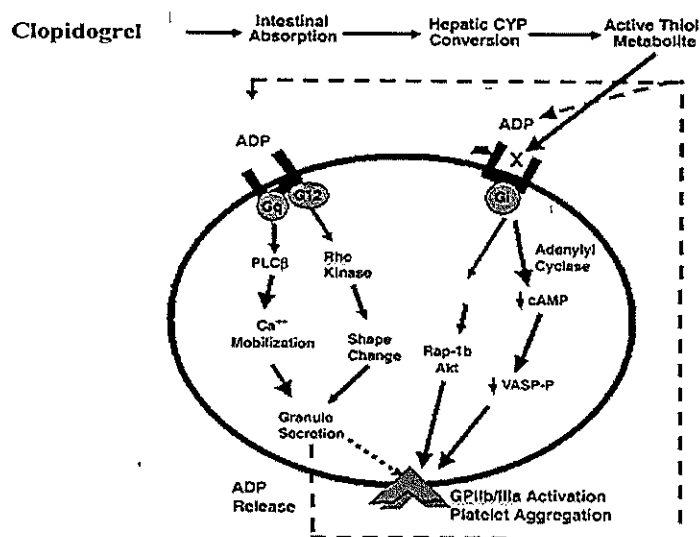
เภสัชวิทยาและข้อบ่งใช้ของ clopidogrel

Clopidogrel มีโครงสร้างทางเคมีจัดอยู่ในกลุ่ม thienopyridines ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด จึงช่วยป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง อันจะนำไปสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน Clopidogrel ยับยั้งการจับตัวรับ (receptor) ซึ่งอยู่บนผนังเกล็ดเลือดของสาร adenosine diphosphate (ADP) ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทในกระบวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด โดยยาจะไปจับกับตัวรับที่มีชื่อว่า P2Y₁₂ อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ ADP ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทในกระบวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด จับกับตัวรับไม่ได้ ส่งผลด้านการกระตุ้นและเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด⁵

เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดที่บริเวณลำไส้เล็กและถูกเปลี่ยนแปลงด้วยระบบเอนไซม์ esterase ได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาร้อยละ 85 และถูกเปลี่ยนแปลงโดยระบบเอนไซม์ cytochrome p450 (CYP 450) ได้เป็นสารออกฤทธิ์ในรูปอนุพันธ์ของไฮดรอกซีร้อยละ 15 เอนไซม์ที่มีบทบาทหลักในการเปลี่ยนแปลงยาได้แก่ CYP2C19 รองลงมาได้แก่ CYP3A4, CYP1A2 และ CYP3A5 (รูปที่ 2)^{2,4}



รูปที่ 2 เกล็ดขจลนศสตร์ของ clopidogrel²

ปัจจุบัน clopidogrel ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) หลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) หลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (peripheral arterial disease) และ กลุ่มอาการของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ได้แก่ ภาวะ unstable angina และ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลันทั้งชนิด non ST และ ST elevation myocardial infarction โดยมีการศึกษายืนยันว่ายาช่วยลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและหลอดเลือดสมองอุดตันครั้งใหม่ และ ช่วยลดอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ รวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลันได้ ขนาดยาปกติคือ 75 mg สำหรับกลุ่มอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลันจะใช้ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) 300 mg ตามด้วย 75 mg ทุกวัน โดยให้ร่วมกับ aspirin ขนาด 75 – 325 mg

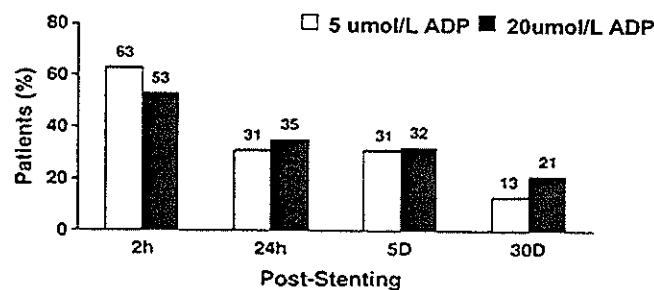
Clopidogrel Resistance

Gurbel และ Tantry² กำหนดคำจำกัดความของภาวะดื้อต่อการตอบสนองของยาด้านเกล็ดเลือดว่า เป็นภาวะที่ยาไม่สามารถยับยั้งตัวรับบนเกล็ดเลือดได้ หรือ การที่ clopidogrel ไม่สามารถยับยั้งการจับของ ADP กับตัวรับ P2Y₁₂ บนผนังเกล็ดเลือดได้อย่างที่ควรจะเป็น ส่งผล

ให้เกิดการกระตุ้นและการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในที่สุด โดยปกติแล้วการกระตุ้นเกล็ดเลือดเกิดได้จากหลายปัจจัยไม่เฉพาะแต่ ADP เท่านั้น ดังนั้นภาวะดื้อต่อการตอบสนองของ clopidogrel จึงไม่ใช่ต้นเหตุของความล้มเหลวในการรักษาทั้งหมด

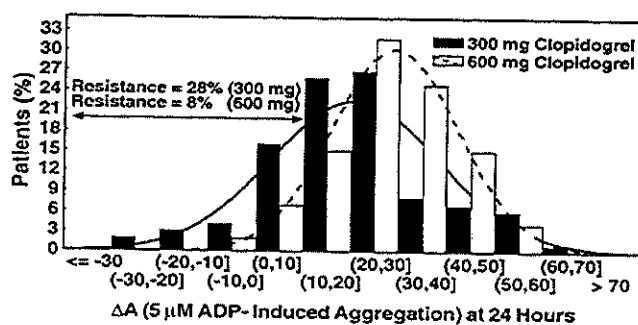
โดยทั่วไปแล้วการตอบสนองต่อ clopidogrel สามารถวัดได้จากการนำค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่สูงสุดก่อนได้รับยา ลบกับค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่สูงสุดหลังได้รับยา และนำค่าความแตกต่างที่ได้มาคิดเป็นร้อยละ หากค่าต่างกันน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 จัดว่ามีภาวะดื้อต่อยา ปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดเกณฑ์ที่แน่นอนสำหรับบ่งชี้ clopidogrel resistance หลายๆ การศึกษามีการกำหนดค่าเพื่อบ่งชี้ภาวะดื้อที่แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 10 – 40 ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะเปรียบเทียบและสรุปผลลัพธ์ของแต่ละการศึกษารวมกัน^{2,6}

จากสองการศึกษาของ Gurbel และคณะ⁷⁻⁸ สามารถสรุปได้ว่า การเกิด clopidogrel resistance มีความสัมพันธ์กับทั้งเวลาหลังจากได้รับยาและขนาดยา ดังปรากฏในกราฟรูปที่ 3 และ 4 การศึกษาแรก (รูปที่ 3) ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดที่หลอดเลือดหัวใจโคโรนารีจำนวน 96 คน โดยให้ clopidogrel ขนาดปกติ คือเริ่มต้น 300 mg ตามด้วย 75 mg ต่อวัน และวัดการตอบสนองต่อยาจากการกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วยสาร ADP ความเข้มข้น 5 และ 20 $\mu\text{mol/L}$ และวัดค่าการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดด้วยเครื่องมือ Chronolog Lumi-Aggregometer (model 560-Ca) โดยใช้หลักการวัดปริมาณแสงที่ทะลุผ่านเกล็ดเลือด ผลการศึกษาพบว่าเกิดภาวะดื้อแตกต่างกันที่เวลาต่าง ๆ ตั้งแต่ 2 ชั่วโมง ถึง 30 วัน โดยพบการดื้อมากที่สุดเมื่อเวลาผ่านไปเพียง 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา คิดเป็นผู้ป่วยร้อยละ 63 และ 53 ที่ ADP ความเข้มข้น 5 และ 20 $\mu\text{mol/L}$ ตามลำดับ และการเกิดภาวะดื้อจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป



รูปที่ 3 ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด clopidogrel resistance ที่เวลาต่างๆ⁷

การศึกษาดังกล่าว (รูปที่ 4) ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวด จำนวน 190 คน โดยสุ่มให้ clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 300 และ 600 mg แก่ผู้ป่วยจำนวน 138 และ 52 คน ตามลำดับ วัดการตอบสนองต่อยาโดยใช้สาร ADP ความเข้มข้น 5 $\mu\text{mol/L}$ ผลการศึกษาพบว่าเกิดภาวะดื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 300 และ 600 mg ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$) โดยคิดเป็นร้อยละ 28 และ 8 ตามลำดับ สรุปว่าภาวะดื้อเกิดลดลงเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น



รูปที่ 4 ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด clopidogrel resistance ที่ขนาดยา 300 และ 600 mg⁸

กลไกการเกิด clopidogrel resistance

มีหลายกลไกที่อธิบายการเกิด clopidogrel resistance ซึ่งอยู่บนพื้นฐานความรู้ด้านเภสัชวิทยาของยา⁹ กลไกแรกอธิบายได้จากชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) โดยมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อค่า bioavailability ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ขนาดรับประทาน ยาต่ำเกินไปไม่เพียงพอต่อการยับยั้งเกล็ดเลือด การดูดซึมยาไม่ดีจากปัญหาทางกายภาพของผู้ป่วยเอง เช่น โรคระบบทางเดินอาหาร และ อันตรกิริยาจากยาอื่นโดยเฉพาะยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ยาที่มีข้อมูลค่อนข้างชัดเจนว่ารบกวนการออกฤทธิ์ของ clopidogrel และมีการกล่าวถึงอย่างมากในปัจจุบัน ได้แก่ ยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump inhibitors (PPI) โดยยาที่มีรายงานมากที่สุดคือ omeprazole¹⁰ กลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้จากการที่ omeprazole ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ส่งผลให้การเปลี่ยนแปลง clopidogrel จากรูปสารตั้งต้นไปเป็นสารออกฤทธิ์ในรูปไฮดรอกไซด์ลดลง ปัจจุบันจึงมีการออกคำเตือนเพิ่มเติมในเอกสารกำกับยา clopidogrel ว่าควรระวังการใช้ร่วมกับ omeprazole

กลไกที่สอง คือ ความสามารถในการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดที่ไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลให้มีการตอบสนองต่อยาต้านเกล็ดเลือดที่แตกต่างกัน กล่าวคือในผู้ป่วยบางรายจะพบอัตราการเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดไปสู่สภาพหมดฤทธิ์ (accelerated platelet turnover) หรือเกล็ดเลือดมีความไวต่อการกระตุ้นด้วยสาร ADP (increased platelet sensitivity) มากกว่าปกติ

กลไกที่สาม ซึ่งมีการศึกษาเพิ่มขึ้นมากเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมกับตนเองที่สุดคือ ความผันแปรทางพันธุกรรม (single nucleotide polymorphism) ที่มีผลต่อ clopidogrel โดยมีความผันแปรทางพันธุกรรมที่สำคัญ 2 ลักษณะ ลักษณะแรกคือความแตกต่างทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP2C19 พบว่าผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์แบบ poor metabolism (PM) มีโอกาสเกิดภาวะดื้อสูง เนื่องจากเอนไซม์ทำหน้าที่ได้ต่ำกว่าปกติ ส่งผลให้มี clopidogrel ในรูปสารออกฤทธิ์ลดลง จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบ CYP2C19*3 จะเกิดภาวะดื้อได้มากที่สุด¹¹ ลักษณะที่สองคือความแตกต่างทางพันธุกรรมของตัวรับ P2Y₁₂ จาก

การศึกษาพบว่าผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบ H2 (H2 haplotype) จะเกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดมากกว่าปกติ นำไปสู่ภาวะตีอั้นที่สุด¹²

กลไกสุดท้าย คือ ปัจจัยอื่น ๆ เช่น การสูบบุหรี่ซึ่งส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ที่สูบบุหรี่ในระหว่างรับประทาน clopidogrel จะมีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดน้อยกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ โดยอธิบายได้จากการที่บุหรี่มีคุณสมบัติกระตุ้นเอนไซม์ CYP450 โดยเฉพาะชนิด CYP2A1 ซึ่งอาจส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของ clopidogrel เป็นสารออกฤทธิ์ได้มากขึ้น ทำให้ยับยั้งเกล็ดเลือดได้เพิ่มขึ้น¹³

ผลกระทบทางคลินิกของ clopidogrel resistance

Clopidogrel resistance ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกที่อันตรายแก่ผู้ป่วย Wang และคณะ¹⁴ ได้ทำการศึกษแบบไปข้างหน้า (cohort study) ถึงผลกระทบของ clopidogrel resistance ต่อการอุดตันของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโคโรนารี ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการทำ PCI โดยการใส่ขดลวดเคลือบยา (drug-eluting stent : DES) จำนวน 386 คน การศึกษาทำให้ clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 300 mg และวัดการตอบสนองโดยการกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วยสาร ADP ทำให้แบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกมีภาวะตีอั้น (resistance) ส่วนกลุ่มที่สองตอบสนองปกติ (normal) จากนั้นให้ยาขนาดต่อเนื่อง 75 mg ร่วมกับการให้ aspirin ทุกวัน และติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาคือเป็นผลลัพธ์รวม (composite endpoint) ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) กล้ามเนื้อหัวใจตายแบบไม่เสียชีวิต (nonfatal-MI) การอุดตันของขดลวด (stent thrombosis) และ โรคหลอดเลือดสมอง (CVA) ผลการศึกษาดังตารางที่ 1 พบว่า เกิดผลลัพธ์รวมในกลุ่ม resistance มากกว่ากลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.010$) คิดเป็นร้อยละ 16.9 และ 6.2 ตามลำดับ ผลการอุดตันของขดลวดพบว่า เกิดการอุดตันชนิดแน่นอน (definite) หรือน่าจะใช่ (probable) ในกลุ่ม resistance มากกว่ากลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.018$) คิดเป็นร้อยละ 9.2 และ 2.5 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาระยะเวลาของการอุดตันพบว่า การอุดตันภายใน 1 เดือน – 1 ปีหลังใส่ขดลวด หรือ แบบช้า (late) ในกลุ่ม resistance เกิดมากกว่ากลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.030$) คิดเป็นร้อยละ 6.2 และ 1.2 ตามลำดับ

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยวิธี multivariate cox regression ดังตารางที่ 2 สามารถสรุปได้ว่า กลุ่มที่มีภาวะตีอั้นจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์รวมเป็น 2.44 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการตอบสนองปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.031$)

ตารางที่ 1 ผลการศึกษา¹⁴

Event	Total (n = 386)	Response of clopidogrel		P value
		Resistance (n = 321)	Normal (n = 65)	
Composite end points, n (%)	31 (8.0)	11 (16.9)	20 (6.2)	0.010
Cardiovascular death	14 (3.6)	5 (7.7)	9 (2.8)	0.068
Nonfatal-MI	12 (3.1)	4 (6.2)	8 (2.5)	0.126
CVA	5 (1.3)	2 (3.1)	3 (0.9)	0.199
Definite or probable stent thrombosis, n (%)	14 (3.6)	6 (9.2)	8 (2.5)	0.018
Definite [#]	7 (1.8)	3 (4.6)	4 (1.2)	0.096
Probable ^{##}	7 (1.8)	3 (4.6)	4 (1.2)	0.096
Timing of stent thrombosis, n (%)				
Acute	0	0	0	
Subacute	6 (1.6)	2 (3.1)	4 (1.2)	0.267
Late	8 (2.1)	4 (6.2)	4 (1.2)	0.030

MI = myocardial infarction, CVA = cerebrovascular disease

[#] definite หมายถึง มีหลักฐานยืนยันจากผลการฉีดสี (angiography) และ การชันสูตร^{##} probable หมายถึง เกิดการตายภายใน 30 วันหลังทำ PCI หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลันโดยไม่
มีหลักฐานยืนยันตารางที่ 2 ผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยวิธี multivariate cox regression¹⁴

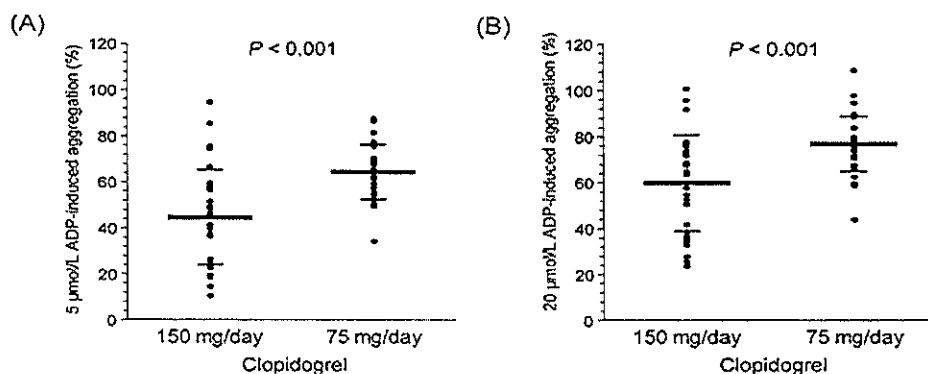
	Hazard ratio (95% CI)	P value
Composite thrombosis events		
Clopidogrel resistance	2.44 (1.09 – 5.45)	0.031
Diabetes	2.79 (1.24 – 6.29)	0.013
LV dysfunction (EF<30%)	3.22 (1.38 – 7.48)	0.007
Definite or probable stent thrombosis		
Clopidogrel resistance	4.46 (1.03 – 20.27)	0.046
LV dysfunction (EF<30%)	3.66 (1.09 – 12.32)	0.036
Total stent length (mm.)	2.77 (1.25 – 6.13)	0.012

LV = left ventricular, EF = ejection fraction

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า clopidogrel resistance เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประการหนึ่งต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง การอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ ตลอดจนการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ มีการวัดค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเพียงครั้งเดียวหลังจากให้ยาครั้งแรก ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการสรุปผลของการรักษาในระยะยาว อีกทั้งยังไม่มี การวัดการเกิดภาวะดีของ aspirin ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์รวมได้เช่นกัน

การจัดการ clopidogrel resistance

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการจัดการปัญหา clopidogrel resistance เพิ่มมากขึ้น โดยมีข้อเสนอหลัก 3 ประการ ประการแรกคือ การเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น จากขนาดเริ่มต้น (loading dose) 300 mg เป็น 600 mg ผลปรากฏว่ายับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ดีขึ้น แต่มีการตอบสนองที่ไม่แน่นอน และเพิ่มขนาดขึ้นเป็น 900 mg พบว่าไม่เกิดการยับยั้งเพิ่มเติมเมื่อเทียบกับขนาด 600 mg ส่วนขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) เพิ่มจาก 75 เป็น 150 mg ดังแสดงในรูปที่ 5 และวัดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยการกระตุ้นด้วยสาร ADP ความเข้มข้น 5 $\mu\text{mol/L}$ (กราฟ A) และ 20 $\mu\text{mol/L}$ (กราฟ B) ผลปรากฏว่ายานขนาด 150 mg สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้มากกว่า 75 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)¹⁵



รูปที่ 5 กราฟแสดงการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเปรียบเทียบระหว่าง clopidogrel ขนาด 75 และ 150 mg ต่อวัน¹⁵

เนื่องจากการศึกษาที่กล่าวมาเป็นเพียงการศึกษาระยะสั้น (30 วัน) ดังนั้นควรมีการศึกษาระยะยาวเพื่อยืนยันผลเพิ่มเติม จากการรวบรวมผลการศึกษาต่าง ๆ ทำให้สมาคมและวิทยาลัยโรคหัวใจ ประเทศสหรัฐอเมริกา (American college of cardiology และ American heart association: ACC/AHA) กำหนดคำแนะนำการใช้ clopidogrel สำหรับผู้ที่ได้รับการทำ PCI ในปี ค.ศ. 2005 โดยกล่าวว่า clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 600 mg ให้ผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ดีกว่าขนาด 300 mg อย่างไรก็ตามยังคงมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่มากนัก (class IIa, level C) ส่วนการใช้ขนาดต่อเนื่อง 150 mg ต่อวัน แนะนำให้ใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตจากภาวะหลอดเลือดอุดตัน เช่น มีการอุดตันที่เส้นเลือด left main coronary artery เป็นต้น โดยให้พิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดน้อยกว่าร้อยละ 50 จากการให้ยาขนาด 75 mg ต่อวัน (class IIb, level C)¹⁶

ประการที่สองคือ การใช้ยายับยั้งตัวรับตัว P2Y₁₂ ชนิดใหม่ ซึ่งมีการพัฒนาเพิ่มขึ้นหลายรายการในปัจจุบัน โดยยาชนิดแรกที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยได้แก่ prasugrel ซึ่งเป็นยาที่มีโครงสร้างเป็น thienopyridine

เช่นเดียวกับ clopidogrel แต่มีความสามารถในการยับยั้งเกล็ดเลือดได้มากกว่า และพบปัญหาเรื่องภาวะดื้อน้อยกว่า เนื่องจากเป็นยาใหม่จึงต้องติดตามประสิทธิผลและผลข้างเคียงในระยะยาว ส่วนยารายการอื่น ๆ ในขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา เช่น ticagrelor และ cangrelor ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเลียนแบบสาร adenosine triphosphate (ATP analog) และอยู่ในระหว่างการศึกษาระยะที่ 3 คาดว่าเมื่อยาเหล่านี้ได้รับการอนุมัติใช้ ผู้ป่วยจะมีทางเลือกในการใช้ยามากขึ้น^{2,9} (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ยายับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ ชนิดใหม่

Drug	Structure	Effect	Reversible	Route	Phase
Prasugrel	Thienopyridine	Indirect	No	PO	Approved
Cangrelor (ARC69931MX)	ATP analog	Direct	Yes	IV	3
Ticagrelor (AZD6140)	ATP analog	Direct	Yes	PO	3
PRT060128	N/A	Direct	Yes	PO,IV	1

ATP = adenosine triphosphate, N/A = not available

ประการที่สาม คือ การใช้ยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 3 ชนิด (triple antiplatelet therapy) จากข้อมูลการศึกษาและการใช้ทางคลินิกพบว่า การใช้ยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 2 ชนิด ได้แก่ การให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ให้ประสิทธิผลในการป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาตัวเดียวในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น กลุ่มที่ได้รับการทำ PCI โดยการใส่ขดลวด² แต่เนื่องจากเกิดภาวะดื้อต่อการตอบสนองของยาทั้งคู่ Shim และคณะ¹⁷ จึงทำการศึกษาระบบการทดลองเชิงสุ่ม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วย 400 ราย ที่ได้รับการทำ PCT ด้วยการใส่ขดลวดเคลือบยา การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มเท่า ๆ กัน ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual therapy) และ กลุ่มที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือด 3 ชนิด (triple therapy) โดยการเพิ่ม cilostazol เข้าไป เนื่องจากออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดด้วยกลไกที่แตกต่างจาก aspirin และ clopidogrel จากนั้นจึงติดตามการเกิดภาวะดื้อทั้งต่อ aspirin และ clopidogrel ใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยา ผลการศึกษาพบความชุกของการเกิดภาวะดื้อต่อ clopidogrel ในกลุ่ม triple therapy น้อยกว่ากลุ่ม dual therapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยคิดเป็นร้อยละ 19.7 และ 40.0 ตามลำดับ ดังตารางที่ 4

อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่องการใช้ยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 3 ชนิดยังไม่มีข้อมูลยืนยันถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ชัดเจนมากนัก ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาดังกล่าวต่อไป

ตารางที่ 4 ผลของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 2 หรือ 3 ชนิด¹⁷

	Dual therapy (n = 186)	Triple therapy (n = 193)	P value
Aspirin resistance			
Prevalence, n (%)	21 (11.3)	19 (9.8)	0.647
Aspirin reaction unit	448 ± 67	439 ± 64	0.200
Clopidogrel resistance			
Prevalence, n (%)	74 (40.0)	38 (19.7)	<0.001
Inhibition rate, %	26.5 ± 8.7	41.4 ± 24.3	<0.001

บทสรุป

ภาวะ clopidogrel resistance ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกที่ร้ายแรงต่อผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจล้มเหลว การอุดตันซ้ำของหลอดเลือดหัวใจและสมอง ตลอดจนการอุดตันของหลอดเลือด ผลกระทบดังกล่าวล้วนก่อให้เกิดความเสียหายต่อผู้ป่วยเป็นอย่างมาก และอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการวินิจฉัยให้ทราบถึงการเกิดขึ้นของภาวะดังกล่าวโดยเร็ว และดำเนินการแก้ไขด้วยวิธีที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตามวิธีการจัดการที่ได้ผลดีที่สุดยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

นอกจากนี้ยังพบข้อจำกัดในการนำไปใช้ทางคลินิกหลายประการ โดยเฉพาะในประเทศไทย เนื่องจากยังไม่มีคำจำกัดความที่แน่นอนของภาวะคือ ไม่ทราบข้อมูลทางด้านความชุกและอุบัติการณ์ของการเกิดที่แท้จริง ตลอดจนข้อจำกัดของเครื่องมือที่ใช้ในการวัดการตอบสนองของ clopidogrel ซึ่งยังมีใช้ไม่แพร่หลายนัก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นอย่างยิ่งที่กรุณาให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะในการเขียนบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Choudhry NK, Levin R, Avorn J. The economic consequences of non-evidence-based clopidogrel use. American Heart Journal 2008; 155(5): 904-9.
2. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? Thrombosis Research 2007; 120(3): 311-21.
3. World Health Organization. Top ten causes of death. Fact sheet. 2008; 310.
4. Nguyen TA, Diodati GJ, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A Review of the Evidence. Journal of the American College of Cardiology 2005; 45: 1157-64.

5. Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Antiplatelet treatment of cardiovascular disease: a translational research perspective. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008; 118(5): 289-97.
6. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent. *Thrombosis Research* 2009; 124(1): 46-51.
7. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107(23): 2908-13.
8. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(9): 1392-6.
9. Michelson AD. P2Y₁₂ antagonism: promises and challenges. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008; 28(3): s33-8.
10. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole: A possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51(3): 261-3.
11. Lee JM, Park S, Shin D-J, et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *The American Journal of Cardiology* 2009; 104(1): 46-51.
12. Staritz P, Kurz K, Stoll M, et al. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y₁₂-ADP receptor gene. *International Journal of Cardiology* 2009; 133(3): 341-5.
13. Bliden KP, DiChiara J, Lawal L, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(7): 531-3
14. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent. *Thrombosis Research* 2009; 124(1): 46-51.
15. Beckerath NV, Kastrati A, Wiecek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *European Heart Journal* 2007; 28: 1814-19

16. Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation. 2006; 113: e166-286.
17. Shim CY, Yoon S-J, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation. International Journal of Cardiology 2009; 134(3): 351-5.

คำถาม

1. เอนไซม์หลักที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง clopidogrel คืออะไร
 1. CYP2C9
 2. CYP2D6
 3. CYP2C19
 4. CYP3A4
 5. CYP2C8
2. Receptor ที่ clopidogrel ไปจับคือข้อใด
 1. ADP
 2. P2Y₁₂
 3. ATP
 4. P2Y₁
 5. ข้อ 1 และ 2 ถูก
3. ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิด clopidogrel resistance
 1. การดูดซึมยาที่ลำไส้เล็กไม่ดี
 2. การจับกับ ADP ได้ลดลง
 3. ความผันแปรของระบบเอนไซม์ CYP450
 4. ความผันแปรของ P2Y₁₂ เป็น H2 haplotype
 5. การเกิด CYP2C19*3
4. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการอธิบายปัญหา drug interaction ระหว่าง clopidogrel และ omeprazole
 1. omeprazole กระตุ้น CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์ลดลง
 2. omeprazole ยับยั้ง CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์ลดลง
 3. omeprazole กระตุ้น CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์มากขึ้น
 4. omeprazole ยับยั้ง CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์มากขึ้น
 5. ผิดทุกข้อ

5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ clopidogrel resistance
- ขนาดยาที่สูงขึ้นจะทำให้เกิด resistance น้อยลงเสมอ
 - ขนาดยา 600 mg ให้ผลดีกว่า 300 mg ในการต้านเกล็ดเลือด
 - ขนาดยา 900 mg ให้ผลต้านเกล็ดเลือดดีที่สุด
- ข้อ a ถูก
 - ข้อ a และ b ถูก
 - ข้อ a กับ c ถูก
 - ข้อ b ถูก
 - ถูกทุกข้อ
6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดจาก clopidogrel resistance
- ทำให้เกิด myocardial infarction
 - ทำให้เกิด stent thrombosis
 - ทำให้เกิด hemorrhagic stroke
 - ทำให้เกิดภาวะ resistance
- ข้อ a กับ b ถูก
 - ข้อ a, b และ c ถูก
 - ข้อ a, c และ d ถูก
 - ข้อ a, b และ d ถูก
 - ถูกทุกข้อ
7. เกี่ยวกับการศึกษาของ Wang และคณะ ข้อใดผิด
- ทำการศึกษาในผู้ป่วย acute coronary syndrome
 - ผลลัพธ์ที่สนใจคือ composite end point
 - clopidogrel resistance ทำให้เกิด late stent thrombosis น้อยที่สุด
 - ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อผลการศึกษาคือโรคเบาหวาน
- ข้อ a และ b
 - ข้อ a และ c
 - ข้อ a, b และ c
 - ข้อ a, c และ d
 - ผิดทุกข้อ

8. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ clopidogrel resistance

- a. การเพิ่มขนาดยาจาก 75 เป็น 150 mg ต่อวัน ควรทำในผู้ป่วยที่ resistance ทุกราย
- b. หากเกิด resistance ควรเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่ม P2Y₁₂ ตัวอื่นทันที
- c. การใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ช่วยลดปัญหา resistance ได้

- 1. ข้อ a
- 2. ข้อ a และ b
- 3. ข้อ a และ c
- 4. ข้อ b และ c
- 5. ผิดทุกข้อ

9. ข้อดีของ prasugrel ที่เหนือกว่า clopidogrel คือข้อใด

- 1. ยับยั้งเกล็ดเลือดได้ดีกว่า
- 2. ออกฤทธิ์เป็น indirect effect ขณะที่ clopidogrel เป็น direct
- 3. เกิดภาวะ resistance น้อยกว่า
- 4. ข้อ 1 และ 3 ถูก
- 5. ถูกทุกข้อ

10. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ triple antiplatelet therapy ของสูตรยา aspirin, clopidogrel และ cilostazol

- a. cilostazol มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจาก aspirin และ clopidogrel
- b. ให้การยับยั้งเกล็ดเลือดได้โดยไม่มีผลข้างเคียงเพิ่มจาก ยา 2 ชนิด
- c. ทำให้เกิด clopidogrel resistance ลดลง
- d. ควรใช้เป็นทางเลือกอันดับแรกหากเกิด clopidogrel resistance

- 1. ข้อ a และ b
- 2. ข้อ a และ c
- 3. ข้อ b และ d
- 4. ข้อ a, b และ c
- 5. ข้อ b, c และ d