

กรณีศึกษา: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยา Ceftaroline ในผู้ป่วยวิกฤติ

Case Report: Ceftaroline-Induced Thrombocytopenia in Critically Ill Patients

นิพนธ์ปริทัศน์

นารัตน์ ด่านวัฒนา และ พรชนก พัววณยาลัด*

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
*Corresponding author: nawarat.dan@mahidol.edu

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2567;19(4):408-414.

Review Article

Nawarat Danwattana and Pornchanok Puawanyalad*

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok Noi, Bangkok, 10700 Thailand
*Corresponding author: nawarat.dan@mahidol.edu

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2024;19(4):408-414.

บทคัดย่อ

ยา ceftaroline เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม cephalosporin ที่ออกฤทธิ์กว้าง รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวก แกรมลบ แบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจน และไม่ใช้ออกซิเจน รวมถึงแบคทีเรียดื้อยา บทความนี้กล่าวถึงกรณีศึกษาผู้ป่วยที่รักษาภาวะติดเชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ในกระแสเลือดด้วยยา ceftaroline แล้วมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการใช้ยา มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ เกล็ดเลือด (platelet) ต่ำกว่าค่ามาตรฐานเดิมของผู้ป่วยหลังได้รับยา 1 วัน ผลการตรวจไขกระดูก (bone marrow biopsy) ตรวจเสมียร์เลือด (peripheral blood smear; PBS) และ Anti-PF4 antibody ไม่พบความผิดปกติที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ หลังจากหยุดยา 7 วัน พบว่าระดับเกล็ดเลือดสูงขึ้นจนถึงระดับปกติ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยา ceftaroline และได้เพิ่มประวัติเตือนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ceftaroline

คำสำคัญ : เซฟทาโรลีน; ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ; ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยา

Editorial note

Manuscript received in original form: August 18, 2024;
Revision notified: October 14, 2024;
Revision completed: November 9, 2024;
Accepted in final form: November 9, 2024;
Published online: December 31, 2024.

Abstract

Ceftaroline is a broad-spectrum cephalosporin with bactericidal activity against gram-positive, gram-negative, aerobic, anaerobic as well as drug-resistant bacteria. This article discusses a case of an elderly man given with ceftaroline for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) septicemia. After treatment with ceftaroline for 1 day, platelet (Plt) had declined from baseline. The result of bone marrow biopsy, peripheral blood smear, Anti-PF4 antibody showed no abnormalities. After discontinuing ceftaroline for 7 days, the patient's platelet counts improved. The patient was diagnosed with ceftaroline-induced thrombocytopenia, and it was added to his medical history.

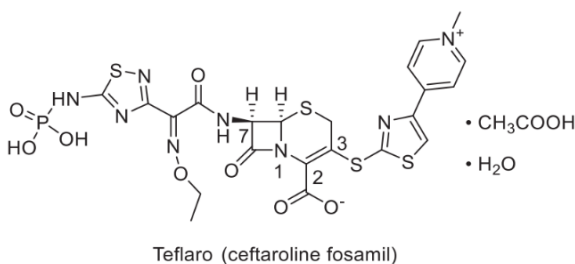
Keywords: ceftaroline; thrombocytopenia; drug-induced thrombocytopenia

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

ยา ceftaroline เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม cephalosporin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน โรคปอดอักเสบชุมชน โดยออกฤทธิ์รักษาทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ แบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจน และไม่ใช้ออกซิเจน รวมถึงแบคทีเรียดื้อยา เช่น methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA), heteroresistant VISA (hVISA) และ vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) เป็นต้น

โครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา



ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างยา Ceftaroline Fosamil¹

ข้อบ่งใช้ในการรักษา

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้รับความเห็นชอบการใช้ยา ceftaroline ในการรักษา ผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กที่มีอายุมากกว่า 2 เดือนขึ้นไปในข้อบ่งใช้ดังนี้

- การติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (acute bacterial skin and skin structure infection; ABSSI) เนื่องจากเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*
- โรคปอดอักเสบชุมชน (community-acquired pneumonia; CAP)

เภสัชจลนศาสตร์²⁻⁴

ยา Ceftaroline เป็นยาที่อยู่ในรูปแบบโปรดรัก (prodrug) ที่ละลายน้ำ เมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยให้ผ่านทางหลอดเลือดดำ จะถูกเมแทบอลิซึมเป็นยาที่ออกฤทธิ์ ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด (Tmax) ใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง โดยยาจับกับพลาสมาโปรตีน (plasma protein) ได้น้อยประมาณร้อยละ 20 คุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftaroline แสดงไว้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกสัชจลนศาสตร์ของยา ceftaroline^{2,4}

เภสัชจลนศาสตร์	
การดูดซึม	ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) ภายในประมาณ 1 ชั่วโมง
การกระจายยา	- จับกับพลาสมาโปรตีน (protein binding) ร้อยละ 20 - ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) 0.37 L/kg
การเปลี่ยนแปลงยา	- เปลี่ยนจาก Ceftaroline fosamil ซึ่งเป็น prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจากเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ฟอสฟาเทสได้ยาที่ออกฤทธิ์คือ ceftaroline - มีเมแทบอลิซึมที่ไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ ceftaroline M-1 - ceftaroline ไม่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ P450 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ceftaroline กับยาอื่นจึงเกิดขึ้นได้น้อย
การขจัดยา	- ขับออกทางไตเป็นหลักประมาณร้อยละ 75 ร้อยละ 50 ในรูปเมแทบอลิซึมที่ออกฤทธิ์ (ceftaroline) และร้อยละ 7 ในรูปเมแทบอลิซึมที่ไม่ออกฤทธิ์ (ceftaroline-M-1) - ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) • ceftaroline fosamil ประมาณ 0.4 ชั่วโมง • ceftaroline ประมาณ 2.5 ชั่วโมง • ceftaroline-M-1 ประมาณ 4.5 ชั่วโมง

กลไกการออกฤทธิ์

Ceftaroline เป็นยาในกลุ่ม Cephalosporin รุ่นที่ 5 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้ทำการรับรองเมื่อปี ค.ศ.2010 เป็นยาปฏิชีวนะที่อยู่ในรูปแบบของโปรดรัก (Prodrug) คือ cefaroline fosamil เมื่อฉีดเข้าสู่ร่างกายจะถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ฟอสฟาเทสในพลาสมาได้เป็น ceftaroline ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) โดยครอบคลุมทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ แบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน จนถึงแบคทีเรียที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant bacteria: MDR)¹ รวมถึง methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA), heteroresistant VISA (hVISA) vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* และ *Streptococcus pneumoniae* ที่ดื้อยา แต่ไม่สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและแบคทีเรียแกรมบวกชนิดที่ไม่สามารถย่อยน้ำตาลกลูโคส (non-fermentative) เช่น *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) และเชื้อแบคทีเรียแบบไม่ใช้ออกซิเจนอีกหลายตัว ฤทธิ์ของยาขึ้นอยู่กับเวลาระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ (minimum inhibitory concentration; MIC)⁵ ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ โดยยาจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ของเชื้อทำให้หยุดการสังเคราะห์ peptidoglycan ยา ceftaroline แตกต่างกับยาในกลุ่ม β -lactams ตัวอื่นเนื่องจากยาจะสามารถจับกับ penicillin binding proteins ที่กลายพันธุ์ได้ เช่นใน *S. aureus* จะสามารถสร้าง enzyme mecA ทำให้ PBPs กลายพันธุ์เป็น PBP2a MRSA และใน *S. pneumonia* เกิดการเปลี่ยนแปลงของ PBPs เป็น PBP1A, PBP2X และ PBP2B⁶

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของยา ceftaroline ที่พบบ่อยสุดมากกว่าร้อยละ 10 คือ ระบบเลือดโดยสามารถตรวจพบแอนติบอดีจากปฏิกิริยา Direct Coombs' test โดยที่ไม่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก รองลงมาพบได้ร้อยละ 1 - 10 คือระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจเต้นช้า ใจสั่น ระบบผิวหนัง เช่น ผื่น ระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย ท้องผูก อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น ความเป็นพิษต่อตับ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ความผิดปกติของระบบประสาท เป็นต้น³

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)

เกล็ดเลือดมีความสำคัญต่อระบบการแข็งตัวของเลือด ค่าปกติของเกล็ดเลือดคือ 150,000-450,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร (cells/mcL) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) เป็นภาวะที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร ซึ่งผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตมากกว่าร้อยละ 50 มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และร้อยละ 5 - 20 พบว่าภาวะเกล็ดเลือดต่ำชนิดรุนแรง (เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร)⁷ โดยผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำที่มีระดับของเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร จะไม่ค่อยแสดงอาการ ระดับเกล็ดเลือด 30,000 - 50,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร อาจจะทำให้เกิดเลือดออกตามเยื่อและผิวหนัง (petechiae) ระดับเกล็ดเลือดที่อยู่ระหว่าง 10,000 - 30,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกและเกิดการบาดเจ็บได้เล็กน้อย ระดับเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 5,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร อาจทำให้เกิดเลือดออกเองได้โดยไม่

ต้องมีอุบัติเหตุ (spontaneous bleeding) และถือเป็นภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยา⁸

สาเหตุที่ทำให้เกิดเลือดต่ำมีหลายปัจจัย เช่น ภาวะติดเชื้อ (sepsis), การเจือจางจากการได้รับสารน้ำหรือเลือดปริมาณมาก (hemodilution), ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (Disseminated intravascular coagulation; DIC), ยากระตุ้นให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Drug induce thrombocytopenia), การใช้เครื่องมือช่วยการทำงานของระบบหมุนเวียนเลือด, โรคมะเร็งเลือดเม็ดขาว (Leukemia), โรคไมอีโลดิสพลาสติกซินโดรม (myelodysplasia syndrome; MDS), ภาวะไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia)⁹ ซึ่งยาที่เป็นสาเหตุที่กระตุ้นให้มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้บ่อยสุดคือยาเคมีบำบัด เนื่องจากกลไกการทำงานของไซกระดุก⁷ ส่วนยา ceftaroline มีรายงานทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้แต่พบน้อย

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยา

(Drug induce thrombocytopenia; DITP)^{10,11}

Drug induce thrombocytopenia (DITP) คือภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการใช้ยา สมุนไพร อาหาร และสารต่างๆ โดยชนิดของยาที่มีรายงานการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำแสดงในตารางที่ 2 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำอาจเกิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยาประมาณ 1 สัปดาห์ หรือสามารถลดต่ำลงอย่างรวดเร็วภายใน 2 - 3 วัน หากผู้ป่วยเคยได้รับยานั้นมาก่อน อาการแสดงที่พบได้คือมีจุดเลือดออกขนาดเล็ก (petechial hemorrhage) จ้ำเลือด (ecchymoses) จนไปถึงมีเลือดออกจากจมูก เหงือก ระบบทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงสามารถเกิดขึ้นได้แม้จะได้รับยาครั้งแรก เช่น ยาในกลุ่ม anti-thrombotic ที่มีกลไกยับยั้งการจับกันของ fibrinogen กับ GPIIb-IIIa receptor ได้แก่ยา abciximab, tirofiban และ eptifibatide ส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นเมื่อหยุดยา 1 ถึง 2 วัน และระดับเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นเป็นค่าปกติใช้เวลาน้อยกว่า 1 สัปดาห์ ขึ้นกับกลไกของยาที่ทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำและค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) โดยกลไกของยายังทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยวิกฤตแสดงในตารางที่ 2

ระบาดวิทยา

รายงานการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาไม่ได้มีการรายงานอย่างชัดเจน เนื่องจากเป็นการรายงานโดยความสมัครใจ จากการศึกษาระบาดวิทยาในอเมริกาและยุโรปมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาอย่างน้อย 10 รายต่อประชากร 1 ล้านคน ต่อปี และพบอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะ เช่น ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยสูงอายุ¹⁰ ความชุกของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตพบได้ถึงร้อยละ 8.3 - 67.6 และอุบัติการณ์เกิดภาวะเกล็ด

เลือดต่ำระหว่างที่นอนรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตพบได้ถึงร้อยละ 14 - 44⁹

การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ⁸

โดยทั่วไปการแบ่งภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะใช้ระดับเกล็ดเลือด ซึ่งระดับความรุนแรงจะสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกและอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น สามารถแบ่งความรุนแรงได้ 3 ระดับ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การแบ่งประเภทความรุนแรงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำตามระดับของเกล็ดเลือด⁸

ความรุนแรง	ระดับของเกล็ดเลือด (เซลล์ต่อมค.)
เล็กน้อย	<150,000 เซลล์ต่อมค.
ปานกลาง	70,000-150,000 เซลล์ต่อมค.
รุนแรง	20,000 เซลล์ต่อมค.

กรณีศึกษา

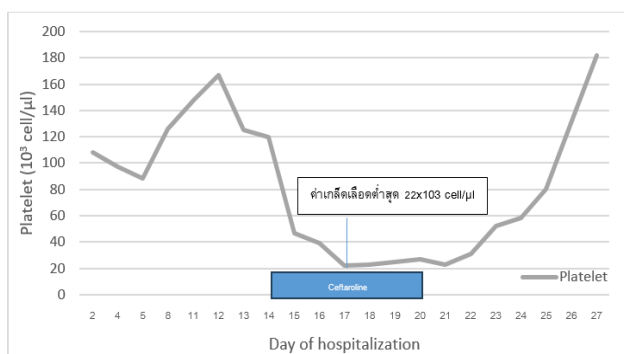
ผู้ป่วยชายไทย อายุ 77 ปี มีภาวะติดเชื้อ ประวัติโรคประจำตัว diabetes mellitus type 2, hypertension, dyslipidemia, end stage renal disease on hemodialysis, non-alcoholic steatohepatitis ได้รับการปลูกถ่ายตับ, Myelodysplastic syndrome, triple vessel disease status post Coronary artery bypass surgery มีประวัติแพ้ยา ampicillin และ co-trimoxazole มีอาการผื่นคัน

30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล เหนื่อยมากขึ้น จึงมาโรงพยาบาลที่แผนกฉุกเฉินสัญญาณชีพแรกเริ่ม อุณหภูมิร่างกาย 36.7 องศาเซลเซียส อัตราการเต้นของหัวใจ 90 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 113/85 มิลลิเมตรปรอท ปริมาณออกซิเจนในเลือด (หายใจทางปากปกติ) 88% จากนั้น ผลตรวจเลือดพบฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) 10.4 กรัมต่อเดซิลิตร ฮีมาโตคริต (hematocrit; Hct) 35.5% จำนวนเม็ดเลือดขาว (white blood cell; WBC) 8,070 เซลล์ต่อมค. เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophile) 86.8% เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) 8.2% เกล็ดเลือด (platelet; Plt) 108,000 เซลล์ต่อมค. จากนั้น 1 วันผู้ป่วยมีอาการหายใจเหนื่อยมากขึ้น ผลการตรวจเอกซเรย์ปอดพบ multilobar focal consolidation, VZV Ag : positive จึงเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ meropenem azithromycin และ acyclovir

วันที่ 5 ของการรักษา พบเชื้อในกระแสเลือดเป็น Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) จึงหยุดยา meropenem, azithromycin เริ่มให้ยา vancomycin โดยขนาดยาที่จะให้เป็นครั้งแรกหลังการฟอกเลือด ต่อมาผู้ป่วยอาการแย่ลง ต้องการการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (Continuous renal replacement therapy; CRRT) จึงเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต ในวันที่ 13 ของการรักษา

วันที่ 14 ของการรักษา เริ่มยา colistin และเปลี่ยน vancomycin เป็น ceftaroline เนื่องจากมีไข้สูงขึ้นขณะที่ได้รับยา vancomycin อยู่ หลังจากได้ยาไป 1 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ระดับเกล็ดเลือด 47,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร และลดลงต่ำสุดวันที่ 5 ของการรักษาด้วยยา colistin และ ceftaroline โดยพบระดับเกล็ดเลือด 22,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร. ปฏิบัติการแพทย์เฉพาะทางด้านโลหิตวิทยา เพื่อตรวจไขกระดูก (bone marrow biopsy) ตรวจสเมียร์เลือด (peripheral blood smear; PBS) และตรวจหา Anti-PF4 antibody ผลการตรวจไขกระดูกพบมีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง (erythroid) และเซลล์สร้างเกล็ดเลือด (megakaryocyte) จากไขกระดูก การตรวจสเมียร์เลือดพบจำนวนเกล็ดเลือดลดลง ไม่พบเม็ดเลือดแดงแตก และไม่พบ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) และผลตรวจ Anti-PF4 antibody เป็นลบ

การรักษาที่ได้รับคือหยุดยา ceftaroline และผู้ป่วยได้รับเกล็ดเลือด 2 ยูนิต หลังจากนั้นติดตามผลการรักษา ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นหลังหยุดยา ceftaroline 2 วัน ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 31,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร. และระดับเกล็ดเลือดกลับเข้ามาสู่ระดับปกติคือ 182,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร. หลังหยุดยา ceftaroline 7 วัน โดยกราฟความสัมพันธ์ระหว่างระดับเกล็ดเลือดกับวันที่ได้รับยา ceftaroline แสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับเกล็ดเลือด (Platelet x 10³ cell/μl) กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

วิจารณ์

ผู้ป่วยกรณีศึกษานี้มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหลังได้รับยา ceftaroline โดยค่าเกล็ดเลือดเริ่มต้น 120,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร. หลังได้รับยา 1 วันผู้ป่วยมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำลงเป็น 47,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร. โดยที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา ceftaroline มาก่อน ได้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านโลหิตวิทยาเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคโดยการตรวจตรวจสเมียร์เลือดไม่พบเม็ดเลือดแดงแตก และไม่พบ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ทำให้ไม่สงสัยเรื่อง Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP) และ Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) ผลตรวจ Anti-PF4 antibody

เป็นลบ ทำให้ไม่สงสัย Heparin-induce thrombocytopenia (HIT) แพทย์จึงพิจารณาหยุดยา ceftaroline และให้เกล็ดเลือด

เมื่อพิจารณาว่ายาที่สามารถทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยรายนี้พบเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดโดยเริ่มการรักษาด้วย vancomycin ได้รับการรักษาเป็นเวลา 10 วัน แล้วเปลี่ยนเป็น ceftaroline พบว่าเกล็ดเลือดต่ำจับพลาสมาหลังจากได้รับยา 1 วัน และใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน ระดับเกล็ดเลือดลดลงต่ำสุดคือ 20,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร. และหลังจากหยุดยา ceftaroline ค่าเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นภายในเวลา 2 วัน และเข้าสู่ระดับปกติใช้เวลา 7 วัน โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำของผู้ป่วยไม่เข้ากับสาเหตุจาก vancomycin เนื่องจากเกิดอาการหลังหยุด vancomycin ไปแล้ว และเกล็ดเลือดลดลงอย่างต่อเนื่องโดยที่ผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (CRRT) ที่ทำให้ยาถูกขับออกได้ ยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับรวมขณะเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้แก่ colistin, omeprazole, acetylcysteine, atorvastatin, sodium bicarbonate, thiamine ซึ่งยังไม่ให้ยาต่อเนื่องหลังจากหยุดยา ceftaroline ระดับเกล็ดเลือดขึ้นทำให้ไม่เข้ากับสาเหตุจากยาอื่นๆ

ประเมินอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Naranjo 's algorithm พบว่าได้ 7 คะแนน คือ น่าจะใช่ (probable) ที่เกี่ยวข้องกับยา ceftaroline กลไกของ ceftaroline ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำยังไม่ทราบแน่ชัด โดยคาดว่าเกิดจากหลายกลไก โดยยากกลุ่ม penicillins และ cephalosporins ส่วนใหญ่ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำโดยผ่านระบบภูมิคุ้มกัน Hapten-induce antibodies (HIT)⁷

การศึกษากล่าวถึงการเกิด immune thrombocytopenia (ITP) จากยากกลุ่ม cephalosporin เคสผู้ป่วยชายอายุ 69 ปี ได้รับยา cefamandole พบว่ามีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหลังได้รับยาไป 10 วัน หลังจากนั้นหยุดยา และเปลี่ยนเป็นยา cephalexin แทน จำนวนเกล็ดเลือดกลับมาปกติภายใน 4 วัน การทดสอบ platelet antibody immunofluorescence test (PIFT) พบภูมิคุ้มกันกับเกล็ดเลือดมีปฏิกิริยาต่อยา cefoperazone และ moxalactam แต่ไม่มีปฏิกิริยากับยาตัวอื่น เช่น cephalexin ซึ่งบ่งบอกว่ามีหมู่ thiomethyltetrazole บน R2 side chain อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อภูมิคุ้มกันต่อเกล็ดเลือดนี้¹²

การศึกษา ceftriaxone ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก โดยศึกษาแอนติบอดีต่อยา ceftriaxone (drug- dependent antibodies; DDabs) โดยแอนติบอดีทำปฏิกิริยาต่อเกล็ดเลือดทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำมีความจำเพาะต่อยา ceftriaxone และไม่ทำปฏิกิริยากับยากกลุ่ม cephalosporins ตัวอื่น แอนติบอดีเหล่านี้มีความเฉพาะเจาะจงกับการแทนที่บน R2 side chain บนโครงสร้างของยา ซึ่งแตกต่างจากโครงสร้าง R1 เช่น cefotaxime มีโครงสร้าง R1 เหมือนกับ ceftriaxone แต่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ทำให้สันนิษฐาน

ว่าโครงสร้าง R2 อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อภูมิคุ้มกันต่อเกล็ดเลือดได้¹³

จากข้อมูลตารางที่ 4 รายงานแสดงกรณีศึกษาจากยา ceftaroline กระตุ้นให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ การรักษาที่ได้รับคือ ให้เกล็ดเลือดและหยุดยา การรักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาที่มีอาการเป็นจุดจ้ำเล็กๆ (petechial hemorrhage) หรือรอยช้ำ (ecchymosis) โดยทั่วไปไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงนอกจากการหยุดยาที่สงสัย และใช้ยาที่มีโครงสร้างต่างกันแทน ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง มีอาการจุดจ้ำขนาดใหญ่และมีเลือดออกจากเยื่อปวมด้วย (wet purpura) ควรได้รับการรักษาด้วยการให้เกล็ดเลือด เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) และเลือดออกในปอด (intrapulmonary hemorrhage) อาจให้ intravenous immunoglobulin (IVIG) ขนาด 1 กรัม/กก. และรักษาโดยการทำ plasma exchange ในผู้ป่วยวิกฤต ส่วนการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ยังไม่มีหลักฐานว่าได้ประสิทธิผลการรักษา และหลังจากผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยา ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา ceftaroline อีก¹⁰

กรณีศึกษาที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างฉับพลันหลังจากใช้ยา ceftaroline 1 วัน ที่คล้ายกับกรณีศึกษานี้ ได้แก่กรณีศึกษาของ Marler และคณะ¹⁴ และกรณีศึกษาของ Ortiz-Mendiguren D และคณะ¹⁵ โดยที่ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติได้ยา ceftaroline มาก่อน

กรณีศึกษาของ Marler และคณะ ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อรักษา MRSA เคยได้รับ daptomycin เป็นเวลา 6 สัปดาห์ไม่เคยเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ต่อมาเข้ารับการรักษารีกครั้ง ได้ยา cefepime และ daptomycin วันที่ 3 ของการรักษาเปลี่ยนยา cefepime เป็น ceftaroline ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน ค่าเกล็ดเลือดพื้นฐานก่อนได้รับยา 269,000 เซลล์ต่อมิลลิ. หลังได้รับยา 1 วันพบว่าค่าเกล็ดเลือดลดลงเป็น 27,000 เซลล์ต่อมิลลิ. แต่

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ปฏิเสธการรักษา และได้รับยา heparin และ ยากลุ่ม Beta-lactam อื่นๆ ก่อนหน้าทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะ thrombocytopenia จากยา ceftaroline ได้ หลังจากนั้น 10 วันผู้ป่วยเข้ารับการรักษารีกครั้ง ค่าเกล็ดเลือดเริ่มต้น 318,000 เซลล์ต่อมิลลิ. ได้รับยา ceftaroline ขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และยา daptomycin 1000 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง วันถัดมาผู้ป่วยมีค่าเกล็ดเลือด 7,000 เซลล์ต่อมิลลิ. ได้หยุดยา heparin และหาสาเหตุทางโลหิตวิทยาไม่พบภาวะ HIT, systemic lupus erythematosus ได้รับการรักษาด้วย IVIG และ dexamethasone และให้เกล็ดเลือด แต่ก็ไม่ตอบสนอง และหยุดยา ceftaroline ในวันที่ 9 ของการรักษา ค่าเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นในวันถัดมา กรณีศึกษานี้ประเมินอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Naranjo 's algorithm พบว่าได้ 10 คะแนน คือ ชัดแน่ (Definite) ที่เกี่ยวข้องกับยา ceftaroline¹⁴

กรณีศึกษาของ Ortiz-Mendiguren D และคณะ ผู้ป่วยได้รับยา ceftaroline เพื่อรักษา lower extremity purulent cellulitis ค่าเกล็ดเลือดเริ่มต้นคือ 204,000 เซลล์ต่อมิลลิ. ลดลงเป็น 30,000 เซลล์ต่อมิลลิ. หลังได้รับยา 1 วัน ได้ทำการปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยา และมะเร็งวิทยา เพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุ PLASMIC score ได้ 4 คะแนน ทำให้สงสัยภาวะ TTP ต่ำ ผู้ป่วยไม่เคยได้ยา heparin มาก่อนจึงไม่สงสัยภาวะ HIT กรณีศึกษานี้ได้รับการรักษาด้วย dexamethasone ให้เกล็ดเลือด และหยุดยา ceftaroline เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น vancomycin และ ciprofloxacin หลังจากหยุดยา ceftaroline ค่าเกล็ดเลือดกลับเข้าสู่ภาวะปกติภายใน 8 วัน การศึกษานี้ประเมินอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Naranjo 's algorithm พบว่าได้ 7 คะแนน คือ น่าจะใช่ (probable) ที่เกี่ยวข้องกับยา ceftaroline¹⁵

ตารางที่ 3 แสดงกลไกของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาในผู้ป่วยวิกฤต⁷

กลไก	คำอธิบาย	ยา
พบได้บ่อยสุด		
กดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow depression)	- ยากดฤทธิ์การทำงานของไขกระดูก	เคมีบำบัด, linezolid, NSAIDs, azathioprine, valproic acid
กลไกผ่านระบบภูมิคุ้มกัน		
Classic drug-dependent antibody	- เกิดการจับกลุ่มกันระหว่างยาไกลโคโปรตีนบนผิวเกล็ดเลือด (platelet glycoproteins) และแอนติบอดีทำให้เกิดเกล็ดเลือดถูกทำลายมากขึ้นใน reticuloendothelial system	Quinine, quinidine, antibiotic (sulfamethoxazole-trimethoprim, vancomycin, rifampicin, cephalosporins), antiepileptics (valproate, carbamazepine, phenytoin), diuretics (furosemide, thiazides), ranitidine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac, ibuprofen)
Hapten-induce antibodies	- ยาทำหน้าที่เป็นแฮปเทน (Hapten) ไปจับกับสารโมเลกุลใหญ่ เช่นโปรตีน บนผิวเกล็ดเลือด กระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดี	Penicillin, cephalosporins
Fibron-induce antibodies	- ยาจับกับเอพิโทป (epitopes) บน GPIIb/IIIa บนเกล็ดเลือด ทำให้เพิ่มความสามารถของแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดมากขึ้น (antiplatelet antibody)	Tirofiban, eptifibatide
	-	

(ต่อ)

ตารางที่ 3 แสดงกลไกของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาในผู้ป่วยวิกฤติ⁷ (ต่อ)

กลไก	คำอธิบาย	ยา
Drug-specific antibodies	- ยามีโครงสร้าง Fab fragment ของ monoclonal antibody จับกับ GPIIb/IIIa บนเกล็ดเลือด เกิดการทำลายเกล็ดเลือดโดยแอนติบอดี	Abciximab
Autoantibodies	- ยากระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีต่อตัวเอง เรียกว่าออโตแอนติบอดี (autoantibody) กลไกการเกิดออโตแอนติบอดียังไม่ทราบแน่ชัด	Procainamide, levodopa, and gold
กลไกผ่านทางระบบลิมโฟอิด		
Heparin induced thrombocytopenia	- IgG แอนติบอดี ต่อ platelet factor 4 (PF4) complex กระตุ้นให้เกล็ดเลือดผ่าน Fc-receptor ให้สร้าง thrombin มากขึ้น	Heparin, Low-molecular-weight heparin and potentially other polyanionic drugs (เช่น aptamers)
Thrombotic microangiopathy	- ยาทำให้เกิดออโตแอนติบอดีต่อ A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) ทำให้ร่างกายขาด ADAMTS13 ส่งผลให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด	Quinine, cyclosporin, tacrolimus และ gemcitabine

ตารางที่ 4 รายงานแสดงกรณีศึกษาจากยา ceftaroline กระตุ้นให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

อ้างอิง/ปี(ค.ศ.)	ผู้ป่วย (อายุ/ เพศ)	ขนาดยา	ระยะเวลาการเกิด	ค่าเกล็ดเลือด เริ่มต้น (cell/mcL.)	ค่าเกล็ดเลือด วันที่เกิดอาการ (cell/mcL.)	การจัดการ	ระยะเวลาที่ เกล็ดเลือดกลับเป็นภาวะปกติ
Jagadish Et al. /2023 ¹⁶	45/ชาย	600 mg วันละ 3 ครั้ง	ระยะเวลาหลังได้รับยาครั้งที่ 2: 1 วัน	321,000	<2000	หยุดยา Ceftaroline, ให้เกล็ดเลือด	3 วัน
Marler et al. /2020 ¹⁴	49/หญิง	300 mg ทุก 12 ชั่วโมง	ระยะเวลาหลังได้รับยาครั้งแรก: 1 วัน ครั้งที่ 2: 1 วัน	269,000	7000	หยุดยา Ceftaroline, ให้เกล็ดเลือด Dexamethasone และ IVIG	7 วัน
Britt et al. /2019 ¹⁷	83/หญิง	300 mg ทุก 8 ชั่วโมง	หลังได้ยาต่อเนื่อง 8 วัน และ 3 วันหลังได้รับยาครั้งที่ 2	191,000	<150,000	หยุดยา Ceftaroline	ไม่มีข้อมูล
Ortiz-Mendiguren D et al./2024 ¹⁵	69/ชาย	ไม่มีข้อมูล	ระยะเวลาหลังสัมผัสยาครั้งแรก: 1 วัน	204,000	30,000	หยุดยา Ceftaroline, ให้เกล็ดเลือด และ dexamethasone	5 วัน

สรุปผล

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำเป็นภาวะที่ควรตระหนัก โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วม และผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤติ เนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้สูง เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะเลือดออก และทำให้ระบบการไหลเวียนเลือดบกพร่อง ทำให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิต ซึ่งในหอผู้ป่วยวิกฤติการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เกิดได้หลายสาเหตุ รวมถึงสาเหตุจากยา กลไกของยาที่ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำมีหลายกลไก ได้แก่ก่อดการทางานของไขกระดูก กลไกผ่านทางระบบภูมิคุ้มกัน หรือกลไกผ่านทางระบบลิมโฟอิด ยา ceftaroline พบอุบัติการณ์ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้น้อย โดยกลไกการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำยังไม่แน่ชัด คาดว่าเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันสร้างแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด การรักษาคือการใช้ยา ร่วมกับพิจารณาให้เกล็ดเลือด ถ้ามีอาการอยู่ในภาวะวิกฤติสามารถให้ IVIG หรือ รักษาโดยการทำให้ plasma exchange และหลีกเลี่ยงการกลับมาใช้ ceftaroline ซ้ำ ผู้ป่วยสามารถใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins ตัวอื่นที่มี side chain ต่างกันได้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม cephalosporin ที่มี R2 side chain เหมือนกับ ceftaroline

ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำโดยสาเหตุเข้ากันได้จากยา ceftaroline การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยรายนี้คือ ออกบัตรเตือนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ceftaroline และบันทึกประวัติลงในระบบเพื่อหลีกเลี่ยงการได้รับยาซ้ำ

References

1. Hori T, Owusu YB, Sun D. US FDA-approved antibiotics during the 21st century. In: Rezaei N (ed.). Encyclopedia of infection and immunity. Oxford. Elsevier, 2022. p. 556-585.

2. Steed ME, Rybak MJ. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against resistant gram- positive pathogens. Pharmacotherapy 2010;30(4):375-389.

3. Ceftaroline drug information [Internet]. 2024. (Accessed on May 6, 2024, at <https://www.uptodate.com>)

4. Pfizer. Zinforo® [package insert]. Bangkok. Thailand. Pfizer Co., Ltd., 2018.

5. Garrison MW, Kawamura NM, Wen MM. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram- positive organisms including MRSA. Expert Rev Anti Infect Ther 2012;10(10): 1087-1103.

6. Yim J, Molloy LM, Newland JG. Use of ceftaroline fosamil in children: Review of current knowledge and its application. *Infect Dis Ther* 2017;6(1):57-67.
7. Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood* 2016;128(26):3032-3042.
8. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician* 2012; 85(6):612-622.
9. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):660-666.
10. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357(6):580-587.
11. George JN, Aster RH. Drug- induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2009:153-158.
12. Lown JA, Barr AL. Immune thrombocytopenia induced by cephalosporins specific for thiomethyltetrazole side chain. *J Clin Pathol* 1987;40(6):700-701.
13. Grossjohann B, Eichler P, Greinacher A, Santoso S, Kroll H. Ceftriaxone causes drug- induced immune thrombocytopenia and hemolytic anemia: characterization of targets on platelets and red blood cells. *Transfusion* 2004;44(7):1033-1040.
14. Marler J, Twilla JD, Finch CK, Animalu C. Severe ceftaroline-Induced thrombocytopenia with rapid onset on rechallenge. *Ann Pharmacother* 2020;54(2):187-188.
15. Ortiz-Mendiguren D, Crespo-Orta I, Miranda-Márquez M, Rivera-Bobe N, San Vicente- Morales G. Ceftaroline- induced thrombocytopenia: A case report. *Cureus* 2024;16(7):e65488. (doi: 10.7759/cureus.65488)
16. Jagadish A, Hassan S, Notta S, Vedantam V, Vedantam N. A case of ceftaroline-associated thrombocytopenia. *Cureus* 2023;15(10):e47580. (doi: 10.7759/cureus.47580)
17. Britt RS, Pearson JC, Mahoney MV, Carlson AA. Ceftaroline-Induced Thrombocytopenia: A Case Report. *Ann Pharmacother* 2019; 53(7):762-763.