

คู่มือยาความเสี่ยงสูง (High Alert Drug : HAD) โรงพยาบาลยโสธร

Heparin injection

รูปแบบและความแรง: Heparin Injection 5000 units/mL (5 mL/vial)

ขั้นตอน	แนวทางปฏิบัติ						
กลุ่มยา/การออกฤทธิ์	<p>กลุ่มยา Anticoagulants</p> <p>กลไกการออกฤทธิ์ : Heparin ออกฤทธิ์โดยใช้ส่วนที่เรียกว่า pentasaccharide บนโมเลกุล (พบส่วน pentasaccharide เพียง 1/3 ของโมเลกุล) จับกับ antithrombin III ซึ่งเป็น alpha-globulin ที่ทำหน้าที่ยับยั้ง active clotting factor เช่น IIa, IXa, Xa, XIIa โดยในภาวะที่ไม่มี heparin การยับยั้ง active clotting factor ของ antithrombin III จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ แต่ในภาวะที่มี heparin จะเกิดการยับยั้ง ได้เร็วกว่าถึง 1,000 เท่า ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว (onset สั้น)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (onset)</th> <th>ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์สูงสุด (peak)</th> <th>ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SC: 20-60 นาที IV: ทันที</td> <td>SC: 2 ชั่วโมง IV: 5-10 นาที</td> <td>SC: 8-12 ชั่วโมง IV: 2-6 ชั่วโมง</td> </tr> </tbody> </table>	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (onset)	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์สูงสุด (peak)	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration)	SC: 20-60 นาที IV: ทันที	SC: 2 ชั่วโมง IV: 5-10 นาที	SC: 8-12 ชั่วโมง IV: 2-6 ชั่วโมง
ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (onset)	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์สูงสุด (peak)	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration)					
SC: 20-60 นาที IV: ทันที	SC: 2 ชั่วโมง IV: 5-10 นาที	SC: 8-12 ชั่วโมง IV: 2-6 ชั่วโมง					
การสั่งใช้ยา	<p>ข้อบ่งใช้</p> <p>ต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ใช้ในภาวะต่าง ๆ ได้แก่</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atrial fibrillation 2. Pulmonary embolism 3. Thromboembolism 4. Hemodialysis 5. Operation on heart 6. Disseminated intravascular coagulation 7. Myocardial infarction 8. Unstable angina <p>การสั่งใช้ยา</p> <ul style="list-style-type: none"> - Double check ชื่อผู้ป่วย ชนิดและขนาดยา - ไม่เขียนคำย่อ U เพราะอาจดูเหมือนเลขศูนย์ควรใช้ unit แทน - ขนาดยาขึ้นกับ indication <p>ขนาดการรักษา:</p> <p>ขนาดยาในผู้ใหญ่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acute coronary syndrome: 60 to 70 units/kg IV bolus (ขนาดสูงสุด 5000 units) ตามด้วย 12 to 15 units/kg/hr (ขนาดสูงสุด 1000 units/hr) - Acute ST segment elevation myocardial infarction: (กรณีผู้ป่วยได้รับ streptokinase): IV heparin 5000 units bolus ตามด้วย 1000 						

units/hr สำหรับผู้ป่วยที่หนักมากกว่า 80 kg และ 800 units/hr สำหรับผู้ป่วยที่หนักน้อยกว่า 80 kg โดยมีเป้าหมาย aPTT of 50-75 sec or subcutaneous heparin 12,500 units ทุก 12 hr เป็นเวลา 48hr

- Acute ST segment elevation myocardial infarction: (กรณีผู้ป่วยได้รับ alteplase, tenecteplase, or reteplase): ขนาดยา heparin 60 units/kg bolus (ขนาดยาสูงสุด 4000 units) ตามด้วย 12 units/kg/hr (ขนาดสูงสุด 1000 units/hr) ปรับขนาดยาให้ aPTT 50 -70 sec เป็นเวลา 48 hr
- Acute ST segment elevation myocardial infarction: (กรณีที่ผู้ป่วยจะดำเนินการทำหัตถการ PCI): ในผู้ป่วยได้รับยา glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, heparin 50 -70 units/kg (เป้าหมาย Activated clotting time (ACT) มากกว่า 200 sec); ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, heparin 60 - 100 units/kg (เป้าหมาย Activated clotting time(ACT) 250 - 350 sec)
- Anticoagulant therapy –กรณีเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ: 70 - 150 units/10 - 20 mL ของตัวอย่าง whole blood
- Anticoagulant therapy –กรณีการให้เลือด: 400- 600 units/100 mL ของ whole blood
- Atrial fibrillation - Thromboembolic disorder: intermittent IV injection, 10,000 units bolus ตามด้วย 5000-10,000 units ทุก 4 - 6 hr
- Atrial fibrillation - Thromboembolic disorder: continuous IV infusion, ขนาดเริ่มต้น 5000 units bolus ตามด้วย 20,000-40,000 units/day
- Atrial fibrillation - Thromboembolic disorder: SUBCUTANEOUS injection, 5000 units IV bolus ตามด้วย 10,000-20,000 units SUBCUTANEOUS, จากนั้น 8000 -10,000 units ทุก 8 hr หรือ 15,000-20,000 units ทุก 12 hr
- Atrial fibrillation - Thromboembolic disorder: (cardioversion) heparin รักษาขนาด aPTT ที่ 60 sec (ค่ากลางในช่วง 50 to 70 sec)
- Cancer-Venous thromboembolism; Prophylaxis: 5000 units subcutaneous ทุก 8 hr; perioperative prophylaxis, ให้ยาอย่างน้อย 7-10 วัน อาจให้ต่อเนื่องถึง 4 สัปดาห์
- Disseminated intravascular coagulation(DIC): intermittent IV injection, 10,000 units bolus ตามด้วย 5000-10,000 units ทุก 4-6 hr
- Disseminated intravascular coagulation: continuous IV infusion, initial 5000 units bolus ตามด้วย 20,000 to 40,000 units/day
- Disseminated intravascular coagulation: SUBCUTANEOUS injection, 5000 units IV bolus ตามด้วย 10,000 to 20,000 units

SUBCUTANEOUS, then 8000 -10,000 units ทุก 8 hr หรือ 15,000-20,000 units ทุก 12 hr

- Operation on heart: total perfusion for open-heart surgery, 150-400 units/kg IV
- Percutaneous coronary intervention: (ST-segment elevation MI undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)) 60 - 100 units/kg IV (เป้าหมาย activated clotting time (ACT) 250-350 sec)
- Percutaneous coronary intervention: (ST-segment elevation MI undergoing PCI with concomitant glycoprotein IIb/IIIa inhibitor) 50-70 units/kg IV (เป้าหมาย activated clotting time (ACT) มากกว่า 200 sec)
- Peritoneal dialysis: 500 units/L ของน้ำยา dialysate
- Pregnancy - Thromboembolic disorder; Prophylaxis: (prophylactic dose) 5000 units SUBCUTANEOUS ทุก 12 hr
- Pulmonary embolism; Prophylaxis: 5000 units SUBCUTANEOUS 2 hr ก่อนทำการผ่าตัดและ 5000 units ทุก 8-12 hr เป็นเวลา 7 days จากนั้นจนกระทั่งผู้ป่วยสามารถช่วยเหลือตนเองได้หรือตลอดไป
- Unstable angina: initial, 60 units/kg (ขนาดยาสูงสุด 4000 units) ตามด้วย initial infusion ขนาด 12 units/kg/hr (ขนาดสูงสุด 1000 units/hr) โดยมีเป้าหมาย activated partial thromboplastin time (aPTT) range of 1.5 -2.5 เท่าของ the control aPTT value
- Venous catheter occlusion, Central; Prophylaxis: ขึ้นอยู่กับชนิดของอุปกรณ์, โดยทั่วไป inject a quantity of heparin 10 or 100 units/mL sufficient to fill the entire device (3 to 5 mL), เปลี่ยนสารละลายทุกครั้งที่ใช้ Devices
- Venous catheter occlusion, Peripheral; Prophylaxis: inject a quantity of heparin 10 units/mL or 100 units/mL sufficient to fill the entire device (โดยทั่วไปใช้ 1 - 3 mL),เปลี่ยนสารละลายทุกครั้งที่ใช้ Devices
- Venous thromboembolism: initial, 80 units/kg หรือ 5000 units IV bolus, ตามด้วย 18 units/kg/hr or 1300 units/hr; เป้าหมาย aPTT สอดคล้องกับ anti-factor Xa level of 0.3 to 0.7 unit/mL (guidelines dosing)
- Venous thromboembolism: initial, 5,000 units IV, then 20,000 to 40,000 units/24 hours IV continuous infusion (manufacturer's dosing)
- Venous thromboembolism: initial IV 5000 units, then 250 units/kg

SUBCUTANEOUS twice a day OR initial 333 units/kg
 SUBCUTANEOUS, then 250 units/kg SUBCUTANEOUS twice a day
 (guidelines dosing)

- Venous thromboembolism; Prophylaxis: (low-dose postoperative prophylaxis) 5000 units SUBCUTANEOUS 2 hr before surgery and 5000 units SUBCUTANEOUS every 8 to 12 hr for 7 days thereafter or until fully ambulatory
- Venous thromboembolism; Prophylaxis: total perfusion for open-heart surgery, 150 to 400 units/kg IV

คำแนะนำ American College Of Cardiology/American Heart Association

Acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator:	
Bolus:	60 units/kg (Maximum 4000 units)
Infusion:	12 units/kg/hr (Maximum 1000 units/hr)
Target aPTT:	50 to 70 seconds
Unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction:	
Bolus:	60 to 70 units/kg (Maximum 5000 units)
Infusion:	12 to 15 units/kg/hr (Maximum 1000 units/hr)
Target aPTT:	50 to 70 seconds
Established deep venous thrombosis:	
Bolus:	80 units/kg
Infusion:	18 units/kg/hr
Target aPTT:	50 to 70 seconds

aPTT= activated partial thromboplastin time
Venous thromboembolism; Prophylaxis The dosing adjustment schedule for subcutaneous heparin according to the activated PTT 6 hours post-injection was as follows:

APPT (seconds)	Adjustment in Heparin Dose*
Less than 27.5	+1000 units
Less than 28 to 31	+500 units
Less than 31.5 to 36.0	0
Less than 36.6 to 39.0	-500 units
Greater than 39.5	-1000 units

*The initial dose was 3500 units every 8 hours

ขนาดยาในเด็ก

ข้อห้ามใช้ 100 unit/mL heparin flush ไม่แนะนำในเด็กทารก

- Anticoagulant therapy – การเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ 70 -150 units/10 to 20 mL ของตัวอย่างที่ส่งตรวจ
- Anticoagulant therapy – การให้เลือด 400 to 600 units/100 mL ของ whole blood
- Atrial fibrillation - Thromboembolic disorder 50 units/kg IV infusion ตามด้วย 100 units/kg ทุก 4 hr หรือ continuous infusion 20,000 units/meter² ใน 24 hr
- Disseminated intravascular coagulation (DIC) IV bolus 25 units/kg
- Operation on heart -total perfusion for open-heart surgery, 150 - 400 units/kg IV
- Thrombosis, Non-Venous Catheter Related; Prophylaxis -

peripheral arterial catheters in situ 5 units/mL at 1 mL/hr through the catheter, preferably by continuous infusion - umbilical artery catheter patency 0.25 -1 units/mL low dose infusion โดยผ่านทาง Catheter

- Venous catheter occlusion, Central; Prophylaxis ขึ้นอยู่กับลักษณะของ device, ปริมาณที่ใช้โดยทั่วไป คือ heparin 10 หรือ 100 units/mL sufficient to fill the entire device (3 to 5 mL), replace the solution each time the device is used, เปลี่ยนสารละลายทุกครั้งที่ใช้ devices.
- Venous thromboembolism
ขนาดเริ่มต้น 50 units/kg IV; ตามด้วย 100 units/kg IV ทุก 4 hr หรือ 20,000 units/m² ภายใน 24 hours IV continuously (manufacturer dosing) - กรณีที่อายุ น้อยกว่า 1 ปี loading dose 75 units/kg เป็นเวลา 10 min; ตามด้วย 28 units/kg/hr; เป้าหมาย aPTT สอดคล้องกับ anti-factor Xa level of 0.35 to 0.7 unit/mL - กรณีอายุ มากกว่า 1 ปี Loading dose 5 units/kg เป็นเวลา 10 min; ตามด้วย 20 units/kg/hr; เป้าหมาย aPTT สอดคล้องกับ anti-factor Xa level of 0.35 to 0.7 unit/mL
- Venous thromboembolism;
Prophylaxis: following cardiac catheterization 100-150 unit/kg IV bolus total perfusion for open-heart surgery 150 to 400 units/kg IV

Venous thromboembolism

Initial Recommended Dose

Loading Dose	75 units/kg/hr
Initial Maintenance Dose	
Infants younger than 1 year	28 units/kg/hr
Children older than 1 year	20 units/kg/hr
kg: kilogram; hr: hour	

ข้อห้ามในการใช้ยา (Contraindication)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ uncontrolled bleeding, severe thrombocytopenia หรือแพ้ยา หรือส่วนประกอบของตำรับ

ข้อควรระวัง

- ไม่ควรให้ยาถ้าเกล็ดเลือด (platelet) ต่ำกว่า 100,000/mm³ เนื่องจากมีรายงาน thrombocytopenia จากยา heparin ระมัดระวังการใช้ในทารก และสตรีมีครรภ์เนื่องจากในผลิตภัณฑ์มี benzyl alcohol เป็นส่วนประกอบ (ข้อมูลจากผลิตภัณฑ์ HeparinLEO.)
- ระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเลือดออก : subacute bacterial endocarditis, severe hypertension, gastrointestinal ulceration, continuous tube drainage ของ stomach หรือ small intestine,

	<p>congenital หรือ acquired bleeding disorders (hemophilia, thrombocytopenia และ vascular purpuras), liver disease ที่มี impaired hemostasis, menstruation</p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้สูงอายุมากกว่า 60 ปีเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก
Drug interaction	ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยาที่มีความรุนแรงระดับ contraindication
Pregnancy/Lactation	Pregnancy category C
การจัดยา/ ตรวจสอบยา	<ul style="list-style-type: none"> - ทำสัญลักษณ์เตือนให้ระวัง - Double check ชื่อผู้ป่วย ชนิดและขนาดยา Drug interaction ข้อห้ามและข้อควรระวังหากพบคำสั่งให้ยาที่ไม่ชัดเจนปรึกษาแพทย์ก่อนจ่ายยา
การให้ยาแก่ผู้ป่วย	<p>การผสมยา</p> <ul style="list-style-type: none"> - ระวังการหยาบสลับกับ insulin - การผสมในขวดหรือถุงสารน้ำต้องพลิกกลับไปมาให้เข้ากันดีกับสารน้ำก่อนให้ผู้ป่วยเสมอ - สารน้ำที่เข้ากันได้คือ D5W, NSS - Usual concentration ที่แนะนำในการบริหารยาทาง IV drip คือ 50-100 units/mL - วิธีผสม heparin 5000 unit/ml ให้ได้ 100 unit/ml <ul style="list-style-type: none"> - ดูด NSS 100 ml ออก 2 ml - ดูดยา heparin 2 ml (10,000unit) เติมลงใน NSS ที่เตรียมไว้ พลิกไปมาให้ยาเข้ากัน <p>การบริหารยา</p> <ul style="list-style-type: none"> - ควรให้ยาผ่าน infusion pump - สำหรับการฉีด SC ทิศทางการปักเข็มใช้ 2 แนวคือ 45 องศา และ 90 องศา ก่อนฉีดให้ตั้งหนังขึ้นให้ตึง ไม่ต้องนวดคลึงผิวหนังหลังการฉีดยา - ควรหลีกเลี่ยงการฉีดแบบ IM เนื่องจากอาจทำให้เกิด hematoma และปวดบริเวณที่ฉีดยา <p>การจัดเก็บยาและความคงตัวหลังผสม</p> <p>แบบ vial ความแรง 5,000 units/mL ก่อนเปิดใช้ เก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หลังเปิดใช้แล้วเก็บได้ 14 วัน ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (ข้อมูลจากบริษัทยา) กรณียาที่เจือจางในสารน้ำ D5W หรือ NSS แล้วควรใช้ภายใน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 15-25 องศาเซลเซียส</p>
อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ	Hemorrhage ,Hematoma, Tissue necrosis, Vasospasm, Hypotension
การติดตามผลการใช้ยา (Monitoring)	<ul style="list-style-type: none"> - ควรตรวจสอบ infusion pump เสมอ อย่างน้อยทุก 2 ชั่วโมง - ตรวจ aPTT ก่อนให้ยา หลังให้ยา และ ระหว่างที่ให้ยาอยู่ ตามแนวทางการใช้ยา heparin - หากมีการปรับเปลี่ยนขนาดยา ควรตรวจ aPTT ซ้ำหลังปรับขนาดยาไปแล้ว 6 ชั่วโมง - ตรวจ CBC ก่อนให้ยา หากให้ยาเกิน 7 วันควรตรวจซ้ำ การตรวจเกล็ดเลือดควร

	<p>ตรวจทุก 2 – 3 วันระหว่างการใช้นี้</p> <ul style="list-style-type: none"> - ตรวจติดตาม neurological signs และอาการแพ้ยา - ตรวจติดตามอาการข้างเคียง เช่น เกล็ดเลือดต่ำ เลือดออกง่าย - ตรวจติดตาม ค่า potassium level เนื่องจากอาจเกิด hyperkalemia จากการ suppressing aldosterone production - Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) และ thrombocytopenia/thrombosis (HITT) อาจเกิดได้ ให้หยุดยาและหลีกเลี่ยงการใช้ในอนาคตโดยเฉพาะภายใน 3-6 เดือนหลังตรวจพบหรือในขณะที่ผู้ป่วยมีผล HIT antibodies เป็นบวก - ยาต้านพิษ (antidote) คือ protamine sulphate <p>การให้ protamine เมื่อให้ heparin ขนาดสูงเกินไป</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>เวลาที่ให้ heparin ครั้งสุดท้าย</th> <th>Protamine dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 minutes</td> <td>1 mg/100 units heparin received</td> </tr> <tr> <td>30-60 minutes</td> <td>0.5 – 0.75 mg/ 100 units heparin received</td> </tr> <tr> <td>60-120 minutes</td> <td>0.375-0.5 mg/ 100 units heparin received</td> </tr> <tr> <td>>120 minutes</td> <td>0.25 – 0.375 mg/ 100 units heparin received</td> </tr> </tbody> </table> <p>หมายเหตุ: ขนาดยาสูงสุดของ protamine ไม่เกิน 50 mg</p>	เวลาที่ให้ heparin ครั้งสุดท้าย	Protamine dose	30 minutes	1 mg/100 units heparin received	30-60 minutes	0.5 – 0.75 mg/ 100 units heparin received	60-120 minutes	0.375-0.5 mg/ 100 units heparin received	>120 minutes	0.25 – 0.375 mg/ 100 units heparin received
เวลาที่ให้ heparin ครั้งสุดท้าย	Protamine dose										
30 minutes	1 mg/100 units heparin received										
30-60 minutes	0.5 – 0.75 mg/ 100 units heparin received										
60-120 minutes	0.375-0.5 mg/ 100 units heparin received										
>120 minutes	0.25 – 0.375 mg/ 100 units heparin received										

การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ

Risk	Monitor	Critical point:รายงานแพทย์เมื่อ
Vital sign	<ul style="list-style-type: none"> ■ Monitor Vital sign (V/S) - ทุก 5 นาที x 6 ครั้ง, - ทุก 15 นาที จนกระทั่งให้ยาหมด, - ทุก 30 นาที x 2 ครั้ง, - ทุก 1 ชั่วโมง X2 ครั้ง, - จากนั้น ทุก 2 ชม.จนครบ 24 ชม. 	SBP >185 mmHg หรือ <105 mmHg, DBP >105 mmHg หรือ <60 mmHg Keep HR 60-100 ครั้ง/นาที
Neuro sign (N/S)	ประเมิน N/S ทุก 2 ชม.	
Bleeding	ติดตาม PT,aPTT, PTT, CBC, INR ในกรณี มีประวัติเสี่ยงต่อ bleeding disorderเช่น เคยใช้ยา warfarin, โรคตับ - เลือดกำเดาไหล มีจ้ำเลือดตามตัว เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะหรืออุจจาระมีสีเข้มขึ้นหรือมีเลือดปน	<ul style="list-style-type: none"> - PTT > 70 sec - aPTT ratio >2.5 q 24 hr - Platelet , Hct q 2 day Platelet <100,000 /ml Hb ลดลง >2 gm/dl Hct ลดลง > 3% จาก baseline <p style="color: red;">*หรือตามที่แพทย์ระบุ*</p>

เอกสารอ้างอิง

1. โรงพยาบาลศิริราช คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด. คู่มือการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูง โรงพยาบาลศิริราช. ฉบับปรับปรุง 2564 : กันยายน 2564.
2. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook with International Trade Names Index. 26th ed. Ohio: Lexicomp Inc.; 2017-2018.
3. โรงพยาบาลโสธร คณะอนุกรรมการยาความเสี่ยงสูงและยาเคมีบำบัด โรงพยาบาลโสธร. คู่มือยาความเสี่ยงสูง โรงพยาบาลโสธร. ปรับปรุงครั้งที่ 2 : มิถุนายน 2557
4. [โรงพยาบาลราชวิถี](http://www.rajavithi.go.th/rj/wp-content/uploads/2017/09/HAD-7.pd) [อินเทอร์เน็ต]. ที่มา <http://www.rajavithi.go.th/rj/wp-content/uploads/2017/09/HAD-7.pd>. [วันที่อ้างอิง 25 กรกฎาคม 2566].