

บทที่ 2

แนวเหตุผล ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่มที่มีโครงสร้าง 4-hydroxycoumarin ได้แก่ warfarin, phenprocoumon และ dicoumarol ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งมีโครงสร้าง indanedione ได้แก่ diphenadione, phenindione และ anisdione สารในกลุ่ม indanedione จะก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง เช่น agranulocytosis ไข้ชั้นสูง ตับอักเสบ ผิวหนังอักเสบ เป็นต้น ในปัจจุบันจึงยังไม่มีให้นำสารในกลุ่มนี้มาใช้ในการรักษาโรค ส่วนสารในกลุ่ม 4-hydroxycoumarin โดยเฉพาะยาวาร์ฟาริน ได้ถูกนำไปใช้ในทางคลินิกสำหรับรักษาหรือป้องกันโรค ทั้งในระยะสั้น (ไม่เกิน 12 เดือน) เช่น ภาวะหัวใจขาดเลือด ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด เป็นต้น หรือในระยะยาว เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม เป็นต้น (British Society of Haematology, 1990)

ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน

The American College of Chest Physicians (ACCP) และ The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ได้มีการประชุมร่วมกันในปีค.ศ. 1986, 1989, 1992, 1995 และ 1998 เพื่อหาช่วงการรักษาที่เหมาะสมในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยอาศัยผลการทดลองทางคลินิกที่ได้รับการตีพิมพ์เพื่อสนับสนุนข้อมูลของช่วงการรักษาที่เหมาะสมในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในข้อบ่งใช้ต่างๆ (ตารางที่ 1) และจากผลการประชุมในปีค.ศ. 1995 ได้เกิดข้อแนะนำให้ลดความแรงของการใช้ยาวาร์ฟารินในข้อบ่งใช้ต่างๆ เช่น ลดช่วงของการรักษาภาวะผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบ Mechanical จากช่วง 3.0-4.5 เป็น 2.5-3.5 เนื่องจากมีรายงานว่าช่วงการรักษาดังกล่าวจะให้มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ดี และช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกได้ง่าย

ตารางที่ 1 ช่วง INR ที่ให้การรักษาที่เหมาะสมของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (Hirsh et al., 1992, 1995)

ข้อบ่งใช้	INR
- รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	2.0-3.0
- รักษาภาวะลิ่มเลือดในปอด	2.0-3.0
- ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในร่างกาย ในภาวะต่อไปนี้	2.0-3.0
Tissue heart valves	
ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน*	
Valvular heart disease	
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	
- Mechanical prosthetic valves ที่มีความเสี่ยงสูง	2.5-3.5

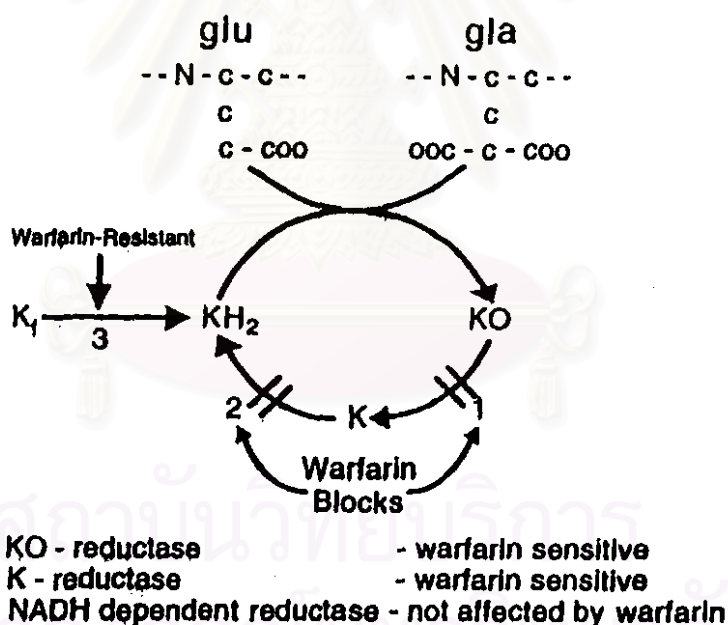
* ถ้าใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะหัวใจขาดเลือด องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ใช้ INR ช่วง 2.5-3.5

กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

ยาวาร์ฟารินจะรบกวนกระบวนการชีวสังเคราะห์ของ vitamin K-dependent coagulation factors ซึ่งได้แก่ ปัจจัย II (prothrombin), VII, IX และ X (Hathaway and Goodnight, 1993) โดยการยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเคและ vitamin K epoxide โดยปกติแล้ววิตามินเคเป็นปัจจัยร่วมในปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอกซิลให้แก่กรดอะมิโนกลูตามัท (glutamate residues, Glu) ไปเป็น γ -carboxyglutamate (Gla) บนปลายที่มีหมู่อะมิโนของโปรตีนใน vitamin K-dependent coagulation factors และ Gla จะทำให้โปรตีนนั้นเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเพื่อจับกับแคลเซียมซึ่งรวมอยู่กับ Phospholipid บนผิวของเกล็ดเลือด ส่งผลให้เกิดการแข็งตัวของเลือดต่อไป ปฏิกิริยาการเติมหมู่ carboxyl ให้กับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดนี้จะถูกเร่งโดยเอนไซม์ carboxylase ซึ่งต้องการวิตามินเคในรูปรีดิวซ์ (vitamin KH_2) ออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ ระหว่างการเกิดปฏิกิริยานี้ vitamin KH_2 จะถูกออกซิไดส์ไปเป็น vitamin K epoxide (KO) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนกลับมาเป็นวิตามินเคได้โดยเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase และถูกรีดิวซ์ต่อไปเป็น vitamin KH_2 โดยเอนไซม์ vitamin K reductase

ยาแวนาร์ฟารินจะออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดโดยยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase และอาจยับยั้งเอนไซม์ vitamin K reductase ด้วย กลไกดังกล่าวจะทำให้ปริมาณ vitamin KH_2 ลดลงและยังจำกัดอัตราการเกิดปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอกซิลให้แก่ vitamin K-dependent coagulation factors อีกด้วย นอกจากนี้ยาแวนาร์ฟารินยังจำกัดปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอกซิลให้แก่ protein C (ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ชนิดหนึ่งซึ่งจะใช้ย่อยปัจจัย V, VIII และชะลอการสร้าง thrombin) และ protein S ส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป

จากการที่ยาแวนาร์ฟารินออกฤทธิ์ดังกล่าว ส่งผลให้ตับผลิตและหลั่งโปรตีนที่จะเกิดการเติมหมู่คาร์บอกซิลได้เพียงบางส่วนหรือโปรตีนที่ไม่เกิดการเติมหมู่คาร์บอกซิลเลย โดยการลดจำนวนกรดอะมิโนในกลูตาเมทบนโมเลกุลของ prothrombin จากปกติ 10-13 Glu เป็น 9 Glu ทำให้ประสิทธิภาพในการแข็งตัวของเลือดลดลง 30 เปอร์เซ็นต์ แต่ถ้าลดลงจนต่ำกว่า 6 Glu ก็จะทำให้ประสิทธิภาพในการแข็งตัวของเลือดลดลงกว่า 95 เปอร์เซ็นต์ (Hirsh, 1991)

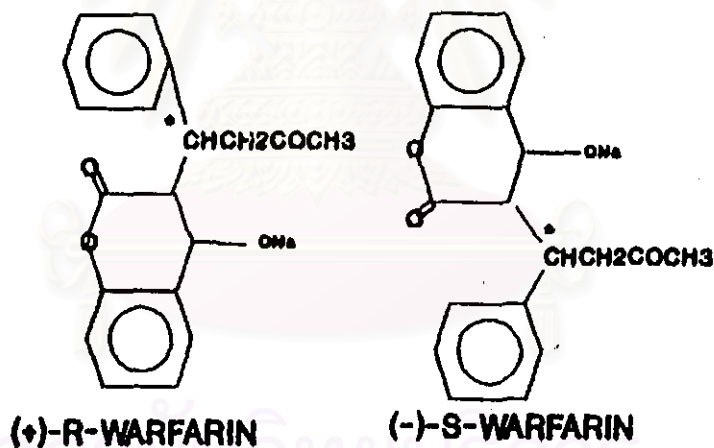


รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาแวนาร์ฟาริน

จากรูปที่ 1 ฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยาแวนาร์ฟารินจะลดลงเนื่องจาก vitamin K_1 จะถูกรีดิวส์ผ่าน warfarin-resistant vitamin K reductase enzyme system ก่อให้เกิดการติดต่อยาแวนาร์ฟารินได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ vitamin K_1 ในปริมาณสูง เนื่องจากยาแวนาร์ฟารินไม่สามารถยับยั้งเอนไซม์ NADH dependent reductase ที่ใช้ในการเปลี่ยน vitamin K_1 เป็น vitamin KH_2 ได้

เภสัชจลนศาสตร์ของยารวาร์ฟาริน

ยารวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากสามารถทำนายนระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาออกฤทธิ์ได้ และยังมี bioavailability ที่ดีอีกด้วย ยารวาร์ฟารินที่มีใช้ในทางคลินิกอยู่ในรูป racemic mixture ได้แก่ (+)-R- และ (-)-S-enantiomer (รูปที่ 2) (-)-S-warfarin จะมีความแรงมากกว่า (+)-R-warfarin 3-6 เท่า ไอแนนทิโอเมอร์เหล่านี้มีค่าครึ่งชีวิตที่ต่างกัน อาจจะเป็นเนื่องมาจากการมีความสามารถในการจับกับอัลบูมินแตกต่างกัน ยารวาร์ฟารินที่บริหารโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36 ชั่วโมง โดยที่ค่าครึ่งชีวิตของ (-)-S-warfarin มีค่า 49 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของ (+)-R-warfarin มีค่า 32 ชั่วโมง (Freedman, 1992)



รูปที่ 2 ไอโซเมอร์ของยารวาร์ฟาริน

ยวาร์ฟารินถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น และสามารถจับกับอัลบูมินได้ถึง 99 เปอร์เซ็นต์ (Kelly, and Malley, 1979) ยวาร์ฟารินจะถูกเมทาบอลิซึมที่ตับ โดยที่ (+)-R-warfarin จะเกิดกระบวนการรีดักชันที่ branch chain ไปเป็นแอลกอฮอล์ทุติยภูมิ 4 ชนิด ส่วน (-)-S-warfarin จะเกิดกระบวนการ hydroxylation ได้ 7-hydroxy-warfarin เมทาบอลิท์ที่ไม่ออกฤทธิ์เหล่านี้จะเกิดกระบวนการ glucuronide conjugation แล้วถูกขับเข้าสู่ลำไส้ทางน้ำดี ต่อมาจะเกิดการ deconjugation ที่ลำไส้และถูกดูดซึมได้อีก ผลสุดท้ายแล้วเมทาบอลิท์ที่ไม่ออกฤทธิ์จะถูกขับออกทางไตในปัสสาวะ (Freedman, 1992 ; Shetty, Fennerty and Routledge, 1989)

ผลทางสรีระวิทยาของยวาร์ฟารินขึ้นกับกระบวนการสังเคราะห์ vitamin K-dependent coagulation factor ส่วนผลทางเภสัชพลศาสตร์จะขึ้นกับอัตราการยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านั้น โดยเฉลี่ยแล้วผลด้านการแข็งตัวของเลือดของยวาร์ฟารินจะเข้าสู่ภาวะ steady state หลังจากบริหารยาไปแล้ว 3 วัน แต่อาจจะมีความแตกต่างกันไปได้ในผู้ป่วยแต่ละราย

อาการไม่พึงประสงค์ของยวาร์ฟาริน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดของยวาร์ฟาริน ได้แก่ ภาวะเลือดออกตามบริเวณต่างๆของร่างกาย Landefeld และ Beyth (1993) ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจาก 25 การศึกษา พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิต ภาวะเลือดออกรุนแรง (ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล) และภาวะเลือดออกไม่รุนแรงขณะที่ผู้ป่วยใช้ยวาร์ฟาริน ได้แก่ ร้อยละ 0.6, 3.0 และ 9.6 ต่อปี แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาภาวะเลือดออกในการศึกษาเหล่านี้จะมีความแตกต่างกันได้มากขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ขนาดใช้ยาของยวาร์ฟาริน และการติดตามดูแลผู้ป่วย ส่วนตำแหน่งที่พบภาวะเลือดออกได้บ่อย ได้แก่ ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ soft tissue และ oropharynx และยังสามารถพบภาวะเลือดออกได้ในทางเดินหายใจ (interstitial pulmonary hemorrhage) ระบบหัวใจ (hematopericardium) มดลูก รังไข่ และต่อมหมวกไต (Freedman, 1992) ส่วนปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกแก่ผู้ป่วยที่รับประทานยวาร์ฟาริน เช่น อายุมากกว่า 65 ปี เคยมีประวัติ stroke เคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร มีภาวะโรคไต โรคโลหิตจาง เป็นต้น

นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะ warfarin necrosis ซึ่งเป็นอาการแพ้ยาที่พบได้น้อย (McGeehee et al., 1984) เป็นอาการที่ผิวหนังร้อนแดงและเจ็บปวด แล้วแผ่ขยายไปยังบริเวณอื่นของร่างกายอย่างรวดเร็ว โดยเริ่มจากบริเวณที่มีเลือดออก ต่อมาจะเกิด gangrene ที่ผิวหนัง กล้ามเนื้อ และ soft tissue และเกิดการติดเชื้อในที่สุด ส่งผลให้ต้องตัดอวัยวะที่เกิดการตายของเนื้อเยื่อเหล่านั้นทิ้ง ส่วนใหญ่แล้วมักเกิดขึ้นกับส่วนล่างของร่างกาย เซลล์ไขมันบริเวณเต้านม สะโพก ช่องท้อง และโคนขา ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ warfarin necrosis ร้อยละ 90 เป็นเพศหญิง โดยมักเกิดอาการขึ้นในระหว่างวันที่ 2-5 หลังจากเริ่มใช้ยา warfarin กลไกการเกิดคาดว่าน่าจะเกิดจากการที่ยา warfarin ไปลดการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors และ protein C ซึ่งโดยปกติแล้ว protein C จะยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือดโดยการทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ซึ่งได้แก่ ปัจจัย V และ VIII หมดยฤทธิ์ และยังเหนี่ยวนำให้เกิดการสลายไฟบรินอีกด้วย ดังนั้นหลังการบริหารยา warfarin แล้วระดับของโปรตีนซีต่ำลงอย่างรวดเร็วกว่าการลดลงของปัจจัย II และ X จะก่อให้เกิดภาวะขาดโปรตีนซีและภาวะ hypercoagulable state ในที่สุด

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญอีกอาการหนึ่ง ได้แก่ Purple-toe syndrome มักพบหลังจากได้รับยา warfarin ไปแล้ว 3-8 สัปดาห์ เกิดเนื่องจากเส้นเลือดถูกอุดตันด้วยคอเลสเตอรอลจาก atheromatous plaques แล้วมีเลือดไหลไปยังบริเวณ plaques นั้น โดยเลือดที่ไหลเข้าป็นนั้นเป็นผลมาจากภาวะเลือดออกจากการใช้ยา warfarin (Peterson and Kwaan, 1986)

ข้อห้ามใช้ที่สำคัญของยา warfarin คือ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์ เนื่องจากยานี้จะก่อให้เกิดกลุ่มอาการ warfarin embryopathy ได้แก่ stippled epiphyses, punctate calcifications, saddle nose deformities และความผิดปกติของระบบกระดูกอื่นๆ (Peterson and Kwaan, 1986) ผลที่เกิดขึ้นนี้จะเห็นชัดเจนเมื่อมารดาได้รับประทานยา warfarin ในช่วง 6-12 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ แต่ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางและตา อาจเกิดความผิดปกติขึ้นในช่วงใดของการตั้งครรภ์ก็ได้ อาการเหล่านี้ขึ้นกับขนาดยา warfarin ที่มารดาได้รับประทานขณะตั้งครรภ์ด้วย พบว่ามารดาที่ได้รับประทานยา warfarin ในขนาดสูงกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวันจะมีอัตราการเกิด warfarin embryopathy ได้สูง (Vitale et al., 1999) นอกจากนี้ยังพบภาวะเลือดออกในตัวอ่อน (fetal hemorrhage) (Hirsh, 1991) และการตายของทารกได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างการคลอด อย่างไรก็ตามยา warfarin ยังไม่มีข้อห้ามใช้ในสตรีที่ให้นมบุตร เนื่องจากยานี้ไม่ถูกขับออกทางน้ำนม

การรักษาภาวะเลือดออกจากการใช้ยาตัวฟาริน

ภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นจะสัมพันธ์กับค่า PT หรือ INR ที่อาจอยู่ในช่วงหรือนอกช่วงของการรักษา ซึ่งจะแก้ไขได้โดยการให้รับประทานวิตามินเคในรูป phytonadione (vitamin K₁) 5-10 มิลลิกรัม หรือโดยการฉีดเข้าทางผิวหนัง ทางหลอดเลือดดำ จะทำให้ค่า PT หรือ INR กลับเข้าสู่ภาวะปกติภายใน 6 ชั่วโมง การให้ยาทางหลอดเลือดดำต้องให้ยาช้าๆ เพื่อป้องกันภาวะความดันเลือดต่ำ และไม่นิยมให้ยาฉีดทางกล้ามเนื้อ เนื่องจากจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด hematoma ได้สูง ขนาดยา phytonadione สามารถปรับได้ตามค่า PT หรือ INR ตามความเหมาะสม แต่ถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจะต้องแก้ไขภาวะ hypoprothrombinemia อย่างรวดเร็ว ในกรณีนี้การให้ phytonadione จะไม่ได้ผลเนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้ช้า จึงต้องให้ fresh frozen plasma 4-8 ยูนิต (เป็นขนาดสำหรับผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักตัวปกติ) เพื่อทดแทนปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ ปัจจัย VII, IX และ X

ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาตัวฟาริน

การตอบสนองต่อยาตัวฟารินจะถูกกระทบจากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic factors) ปัจจัยทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic factors) และปัจจัยทางเทคนิค (Technical factors) (Hirsh et al., 1992, 1995) ดังนี้

1. ปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยส่วนใหญ่จะเกี่ยวกับการดูดซึมยาและการกำจัดยาตัวฟาริน ออกจากร่างกายที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมักจะมีผลกระทบจากยาประเภทอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกัน เช่น Cholestyramine ซึ่งจะลดการดูดซึมของยาตัวฟาริน นอกจากนี้ฤทธิ์ของยาตัวฟารินอาจเพิ่มขึ้นจากยาที่ยับยั้งการกำจัดยาตัวฟารินออกจากร่างกาย ซึ่งอาจจะเป็นแบบ stereoselective หรือ nonstereoselective pathway ก็ได้ การยับยั้งแบบ stereoselective pathway จะส่งผลต่อ oxidative metabolism ของทั้ง R- และ S-isomer แต่การยับยั้งเมทาบอลิซึมของ S-isomer จะมีความสำคัญทางคลินิกมากกว่า เนื่องจาก S-isomer จะมีความแรง (potent) ในการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดมากกว่า R-isomer 5 เท่า

2. ปัจจัยทางเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่

- 2.1 ปัจจัยทางพันธุกรรม พบการดื้อต่อยารวาร์ฟารินได้ทั้งในมนุษย์และหนูทดลอง ทำให้ต้องใช้ขนาดยารวาร์ฟารินสูงกว่าปกติ 5-20 เท่าเพื่อให้ได้ผลด้านการแข็งตัวของเลือดตามที่ต้องการ ภาวะนี้คาดว่าน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถของรีเซพเตอร์ในการจับกับยารวาร์ฟาริน ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวจะมีระดับยารวาร์ฟารินในพลาสมาสูงกว่าปกติมาก (Shetty, Fennerty, and Routledge, 1989)
- 2.2 ผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินเป็นระยะเวลาานจะมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินเคเพิ่มขึ้น การเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินเคนี้สามารถเกิดได้ทั้งในคนปกติหรือผู้ป่วย มักจะพบภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยที่กำลังลดน้ำหนักซึ่งมักจะรับประทานพืชใบเขียวในปริมาณมาก และในผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่มีปริมาณวิตามินเคสูง นอกจากนี้ฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคต่ำ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่รับประทานยาปฏิชีวนะหรือได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ปราศจากวิตามินเค
- 2.3 โรคตับ จะเสริมฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน เนื่องจากภาวะนี้จะเกิดความผิดปกติในการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด
- 2.4 ภาวะที่ร่างกายมีการเผาผลาญเพิ่มมากขึ้นผิดปกติ (hypermetabolic state) เกิดจากภาวะที่ต่อมไทรอยด์ทำงานมากเกินไป หรือภาวะไข้สูง ซึ่งจะทำให้การตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น อาจจะเป็นเนื่องมาจากอัตราการเผาผลาญของ vitamin K-dependent coagulation factors เพิ่มมากขึ้น
- 2.5 อันตรกิริยาระหว่างยา ยาอื่นที่ได้รับร่วมกับยารวาร์ฟารินก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สามารถเปลี่ยนแปลงเภสัชพลศาสตร์ของยารวาร์ฟารินได้ เนื่องจากยารวาร์ฟารินมีคุณสมบัติ 3 ประการที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นๆ ได้แก่ การมีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง การเมทาบอไลซึมของยาอาศัยเอนไซม์ Cytochrome P450 และมีช่วงของการรักษาค่อนข้างแคบ (Harder and Thurman, 1996) โดยอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากการยับยั้งการสังเคราะห์หรือเพิ่มการกำจัดของ vitamin K-dependent coagulation factors และรบกวนกระบวนการต่างๆของระบบการห้ามเลือด (ตารางที่ 2) ตัวอย่างยาที่ทำให้ฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยารวาร์ฟาริน

เพิ่มขึ้น เช่น ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินส์รุ่นที่สองและสาม ซึ่งจะยับยั้งในขั้นตอน cyclic interconversion ของวิตามินเค ยา Thyroxine จะเพิ่มอัตราการเมทาบอลิซึมของ ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น ส่วนยาจำพวกแอสไพริน ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal antiinflammatory drugs : NSAIDs) ยาเพนนิซิลลินในขนาดสูงๆ และยาปฏิชีวนะกลุ่มที่มีโครงสร้างแบบโมโนแบคแทมจะทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินสูงขึ้น เนื่องจากยาเหล่านี้จะไปยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด ยาอื่นๆ เช่น ยา Erythromycin และ Anabolic steroid จะช่วยเสริมฤทธิ์ของยาแอสไพริน โดยการกำจัดแบคทีเรียบริเวณลำไส้ (bacterial flora) (Brigden, 1996) ซึ่งจะก่อให้เกิดภาวะขาดวิตามินเคตามมา แต่ยาเหล่านี้จะเสริมฤทธิ์ของยาแอสไพรินได้ดีในผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินเคในปริมาณต่ำ อย่างไรก็ตามยังมียาอื่นๆอีกหลายประเภทที่มีรายงานว่าก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพรินแต่ยังขาดข้อมูลสนับสนุน นอกจากนี้การรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแอสไพรินกับอาหารยังมีการศึกษากันน้อย

3. ปัจจัยทางเทคนิค เช่น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่เที่ยงตรง ทำให้การแปลผลการใช้ยาแอสไพรินของผู้ป่วยผิดพลาดหรือไม่น่าเชื่อถือ อุปสรรคในการสื่อสารระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย เป็นต้น
4. ปัจจัยอื่นๆ เช่น การดื่มสุรา กิจกรรมทางกายภาพ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ปริมาณวิตามินเคในอาหารที่รับประทาน เป็นต้น การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูง เช่น ผักกะเฉด กะหล่ำปลี บรอกโคลี มะเขือเทศ ตับหมู นมวัว เนยแข็ง เป็นต้น จะทำให้การตอบสนองต่อยาแอสไพรินลดลงได้ ในทางกลับกันการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคในปริมาณต่ำจะทำให้มีความไวต่อยาแอสไพรินเพิ่มขึ้น และในผู้ป่วยที่รับประทานยาปฏิชีวนะติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจะทำให้แบคทีเรียในลำไส้ที่ผลิตวิตามินเคได้มีจำนวนลดลง โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟาโลสปอรินส์ที่มีโครงสร้าง methylthiotetrazole side chain เช่น Moxalactam Cefoperazone และ Cefamandole เป็นต้น

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน (Fenech, Winter, and Douglas, 1979 ; Hirsh et al., 1995 ; Brigden, 1996)

ยาที่ทำให้ฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น	ยาที่ทำให้ฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินลดลง
Allopurinol	Barbiturates
Anabolic steroids	Carbamazepine
Antiarrhythmic drugs	Cholestyramine resin
Amiodarone	Griseofulvin
Quinidine	Phenytoin
Antibiotics	Rifampin
Cefoperazone sodium	Oestrogens
Metronidazole	Vitamin K (contained in some multiple
Moxalactam disodium	vitamin and enteral nutrition products)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Ketoconazole	
Cimetidine	
Disulfiram	
Isoniazid	
Omeprazole	
Oral hypoglycemics	

การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ

การทดสอบค่า Prothrombin time (PT) เป็นวิธีที่ใช้ในการติดตามการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินกันมากที่สุดในอดีต ค่า PT เป็นค่าที่วัดความสามารถในการก่อกำเนินการของ vitamin K-dependent procoagulant clotting factor 3 ตัวจากทั้งหมด 4 ตัว ได้แก่ ปัจจัย II, VII และ X อัตราการลดลงของปัจจัยเหล่านี้ขึ้นอยู่กับค่าครึ่งชีวิตของแต่ละปัจจัย (ตารางที่ 3) การทดสอบหาค่า PT ได้จากการเติมแคลเซียมและ thromboplastin ลงใน citrated plasma

Thromboplastin เป็นสารสกัดประเภท phospholipid และโปรตีนของเนื้อเยื่อ ซึ่งมักจะสกัดได้จากปอดและรก โปรตีนและ phospholipid จากเนื้อเยื่อเหล่านี้มีความจำเป็นต่อการกระตุ้นปัจจัย X โดยปัจจัย VII ในช่วงแรกที่ผู้ป่วยรับประทานยาแอสไพรินค่า PT ที่วัดได้จะเป็นค่าที่แสดงการรุดกการทำงานของปัจจัย VII ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมง ต่อมาค่า PT ที่วัดได้จะยาวขึ้นจากการรุดกการทำงานของปัจจัย II และ X thromboplastin ที่สกัดมานี้จะมีการตอบสนองในการวัดฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของยาแอสไพรินแตกต่างกันได้มาก ขึ้นกับชนิดของเนื้อเยื่อและวิธีการเตรียม จากความแตกต่างในการตอบสนองต่อฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของ thromboplastin และวิธีการรายงานค่า PT ทำให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้

ตารางที่ 3 ผลของยาแอสไพรินต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือดชนิดต่างๆ (Hoffbrand and Pettit, 1994 ; Freedman, 1992)

Coagulation factors	Descriptive name	Site of synthesis	Biological half-life (hr)	Time required for anticoagulant effect (hr)
II	Prothrombin	Liver	60	180
VII	Proconvertin	Liver	5	18
IX	thromboplastin component (PTC)	Liver	24	72
X	Stuart-Prower factor	Liver	40	120
C		Endo*/Liver	6	18
S		Endo*/Liver		

* Reticuloendothelial cells

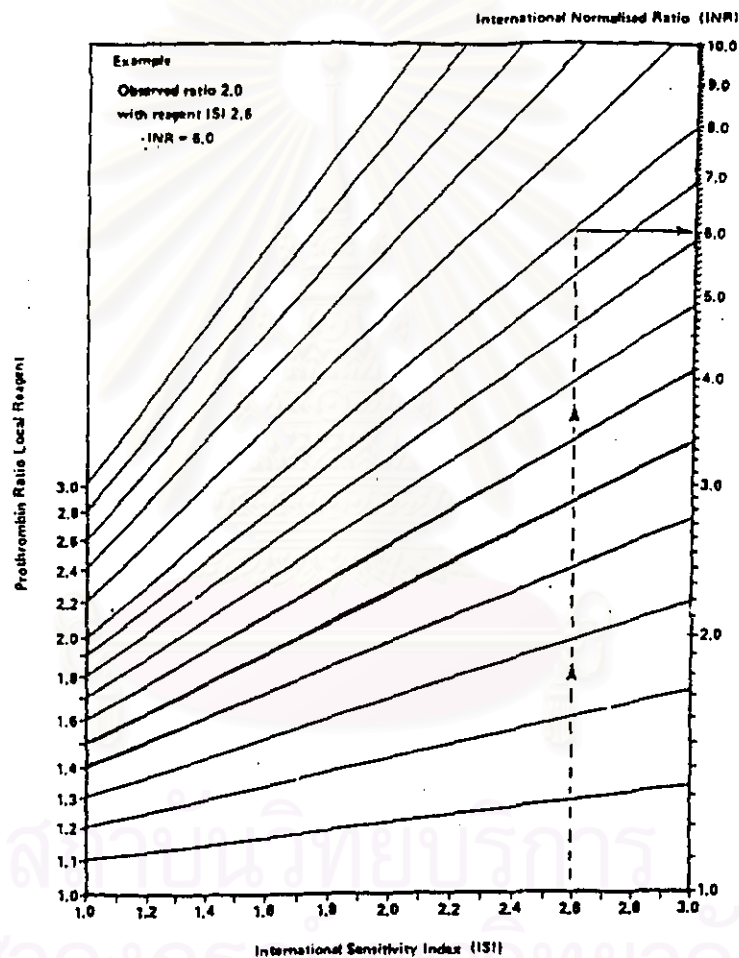
ในปี ค.ศ.1977 องค์การอนามัยโลกได้มีการกำหนดให้ thromboplastin จากสมองมนุษย์เป็น thromboplastin สำหรับใช้ในการอ้างอิง ซึ่งต่อมาก็มีการใช้ thromboplastin จากแหล่งอื่นๆ มาใช้ในการอ้างอิง และได้มีการพัฒนาระบบการเทียบมาตรฐานของค่า PT (Hirsh, 1991) จนพบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง logarithm ของค่า PT กับ thromboplastin ที่ใช้ในการอ้างอิงและการทดสอบจะมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรง แบบจำลองที่ใช้เทียบมาตรฐานของค่า PT นี้ได้ถูกนำมาใช้ในปีค.ศ.1982 เพื่อรายงานค่า PT โดยคำนวณเป็นค่า International Normalized Ratio (INR) ดังนี้

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{Patient PT}}{\text{Plasma Control PT (median normal range PT)}} \right]^{\text{ISI}}$$

หรือ $\log \text{INR} = \text{ISI} \times \log \text{observed PT ratio}$

โดยที่ ISI คือ International Sensitivity Index

และได้มีการสร้างโปรแกรมเพื่อหาค่า INR จาก PT ratio ที่ใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI แตกต่างกัน ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง PT ratio กับค่า INR จากการใช้น้ำยาทดสอบที่มีค่า ISI ต่างๆ

ค่า ISI เป็นค่าที่การวัดการตอบสนองของ thromboplastin ต่อ vitamin K-dependent coagulation factor ที่ลดลงโดยเทียบกับ international reference preparation ค่า ISI ที่ต่ำ แสดงว่า thromboplastin นั้นมีความไวต่อการวัดค่า PT สูง ในปัจจุบันบริษัทผู้ผลิต thromboplastin จะทำการหาค่า ISI สำหรับ thromboplastin ที่ผลิตออกมาในแต่ละครั้ง ดังนั้น ระบบการรายงานค่า INR จึงเริ่มเป็นที่แพร่หลาย

ปัญหาในการรายงานค่า INR (Hirsh et al., 1995)

1. การรายงานค่า INR ในช่วงที่เพิ่งเริ่มการรักษาด้วยยาตัวฟารินยังขาดความน่าเชื่อถือ

ค่า PT เป็นการวัดการลดลงของปัจจัย II, VII และ X. แต่ thromboplastin ที่ใช้ในการวัดค่า PT จะมีความไวในการวัดการลดลงของปัจจัยเหล่านี้แตกต่างกันได้มากในผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะปัจจัย VII และ X เนื่องจากปัจจัยทั้งสามนี้จะมีอัตราการทำจัดออกจากพลาสมาที่แตกต่างกัน ผลของยาตัวฟารินในการทำให้ค่า PT ยาวขึ้นจึงแตกต่างกันในช่วงแรกของการใช้ยา ดังนั้นในระหว่างการใช้ยาตัวฟาริน 2-5 วันแรก ค่า PT ที่ยาวขึ้นจึงเกิดจากการที่ระดับของปัจจัย VII ที่ลดลง และอาจรวมกับการที่ระดับปัจจัย X ที่ลดลงด้วย ในทางตรงกันข้ามการใช้ยาตัวฟารินติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้น ค่า PT ที่ยาวขึ้นจะเป็นผลเนื่องมาจากระดับของปัจจัยทั้งสามที่ลดลง

ดังนั้นการรายงานค่า INR จะต้องใช้พลาสมาของผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟารินติดต่อกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์ จึงจะได้ค่าที่น่าเชื่อถือ แต่ถ้ารายงานค่านี้ในช่วงแรกของการรับประทานยาตัวฟาริน ค่าที่ได้จะมีความน่าเชื่อถือน้อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้น้ำยาทดสอบที่ไม่ไวต่อการลดลงของปัจจัย VII และ X ปัญหานี้จะลดลงได้เมื่อใช้น้ำยาทดสอบที่มีค่า ISI น้อยกว่า 1.2 การใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI ต่ำนี้จะส่งผลให้การวัดค่า PT ในหน่วยวินาที หรือค่า PT ratio อยู่ในช่วงกว้าง ดังนั้นการรายงานค่า INR จึงมีความน่าเชื่อถือมากกว่าค่า PT ratio เนื่องจากได้มีการเทียบมาตรฐานของน้ำยา thromboplastin ที่ใช้ทดสอบกับแหล่งอ้างอิงที่กำหนดโดย WHO ดังนั้นค่า INR จึงเป็นวิธีการติดตามผลการใช้ยาตัวฟารินที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

2. การรายงานค่า INR โดยใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI สูง ทำให้การรายงานผลนั้นขาดความแม่นยำและเที่ยงตรง

การคำนวณค่า INR จากสูตร $INR = PT \text{ ratio}^{(ISI)}$ ค่า INR ที่คำนวณได้จะมีความแม่นยำน้อยเมื่อใช้ thromboplastin ที่มีความไวต่ำ คือมีค่า ISI สูง และความไม่แม่นยำนี้จะสูงขึ้นเมื่อ PT ratio มีค่าสูง ปัญหาดังกล่าวจะลดลงเมื่อใช้ thromboplastin ที่มีค่าใกล้เคียง 1.0 (ส่วนใหญ่นิยมใช้ค่า ISI น้อยกว่า 1.2) ในการทดสอบพลาสมา

3. การรายงานค่า INR โดยใช้เครื่องตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติจะทำให้การรายงานผลขาดความแม่นยำ

ในปัจจุบันห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่มักใช้เครื่องตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติ (Automated Clot Detectors) ซึ่งจะก่อให้เกิดตัวแปรในการรายงานค่า INR ขึ้น ทำให้ค่า INR ที่ได้ไม่ตรงกับความเป็นจริง โดยปกติจะลดความแปรปรวนในการหาค่า ISI ได้โดยการเทียบมาตรฐานของเครื่องมือด้วยพลาสติกที่ปราศจากปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ดังนั้นผลรบกวนจากเครื่องมือที่ใช้วัดจะลดลงเมื่อใช้ thromboplastin ที่มีความไวหรือมีค่า ISI น้อยกว่า 1.2 และจะต้องมีการเทียบมาตรฐานของเครื่องมือทุกครั้งที่เปลี่ยนน้ำยาทดสอบ ดังนั้นปัญหาจากการใช้เครื่องมือตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติจะลดลงโดยการใช้ thromboplastin ที่มีความไวประมาณ 1.2 และโดยการเทียบมาตรฐานของเครื่องมือที่ใช้วัดทุกครั้ง

4. ค่า ISI ที่กำหนดโดยบริษัทผู้ผลิตขาดความน่าเชื่อถือ

มีการสำรวจพบว่าค่า ISI ที่รายงานโดยบริษัทผู้ผลิตนั้นอาจจะไม่ถูกต้อง ดังนั้นห้องปฏิบัติการทางคลินิกจะต้องเลือกใช้ thromboplastin ที่มีความไวสูง กล่าวคือมีค่า ISI น้อยกว่า 1.5 และทำการเทียบมาตรฐานกับเครื่องมือที่ใช้วัดทุกครั้งเพื่อหาค่า ISI ที่จำเพาะกับเครื่องมือวัดนั้นๆ

5. การคำนวณค่า INR ไม่ถูกต้องเมื่อใช้ control plasma ไม่เหมาะสม

PT ratio สามารถคำนวณได้จากค่า PT ของผู้ป่วยหารด้วยค่า PT เฉลี่ยของคนปกติ ห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งจะมีค่า PT เฉลี่ยของคนปกติแตกต่างกันไป การใช้ค่า $PT_{control}$ แทนค่า PT เฉลี่ยของคนปกติจะทำให้การคำนวณค่า INR เกิดความผิดพลาดได้

ค่า PT เฉลี่ยของคนปกติสามารถหาได้จากการวัดค่า PT จากตัวอย่างพลาสติกของผู้ที่มีสุขภาพดีทั้งหมดหญิงและชายอย่างน้อย 20 คน แต่ถ้าการกระจายของค่า PT ที่ได้มีการกระจายแบบไม่ปกติ ควรเปลี่ยนค่า PT นั้นให้อยู่ในรูปของลอการิทึม แล้วหาค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean) หรืออาจใช้ค่ามัธยฐาน (median) ก็ได้ ถ้าค่ามัธยฐานนี้มีค่าใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยเรขาคณิต การหาค่า PT เฉลี่ยของคนปกตินี้ควรทำทุกครั้งที่เปลี่ยนน้ำยาทดสอบ และควรใช้เครื่องมือชนิดเดียวกับที่ใช้ในการหาค่า PT ของผู้ป่วย

การใช้ยาอาร์ฟารินในภาวะต่างๆ

ในการวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไมตรัลตีบ, ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม และผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ดังนั้นจะกล่าวถึงประสิทธิภาพของยาอาร์ฟารินในโรคดังกล่าว ดังต่อไปนี้

โรคลิ้นไมตรัลตีบ (Mitral Stenosis)

โรคลิ้นไมตรัลตีบ (Mitral Stenosis : MS) เป็นโรคหัวใจรูห์มาติก (rheumatic heart disease หรือ RHD) ที่พบน้อยในวัยเด็ก และค่อยๆเพิ่มมากขึ้นตามลำดับตั้งแต่วัยหนุ่มสาวจนถึงผู้ใหญ่ ผู้ป่วยที่เป็น MS ส่วนใหญ่มีอาการหลังอายุ 40 ปี โดยในประเทศซึ่งอยู่ในเขตอบอุ่น เช่น สหรัฐอเมริกาหรือยุโรป เป็นต้น ระยะเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการอาจนานถึง 20-25 ปี หลังจากที่เริ่มเป็นโรคหัวใจรูห์มาติก แต่ในประเทศซึ่งอยู่ในเขตร้อนและมักเป็นประเทศที่ค่อนข้างยากจน เช่น ตะวันออกกลาง อเมริกากลาง อินเดีย ศรีลังกา ฟิลิปปินส์ และไทย เป็นต้น (จุล ทิสยากร, 2541) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการจะค่อนข้างสั้นหรืออาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยในประเทศเหล่านี้มีอาการของ MS ตั้งแต่ผู้ป่วยมีอายุยังไม่ถึง 20 ปี ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นผลจากพันธุกรรมส่วนหนึ่ง อีกส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากความยากจนทำให้ผู้ป่วยที่เคยเป็นไข้รูห์มาติกขาดการป้องกันที่ดี ทำให้ผู้ป่วยเป็นไข้รูห์มาติกซ้ำหลายครั้งซึ่งอาจเป็นการเร่งการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพให้เป็น MS ให้เร็วขึ้น ผู้ใหญ่ที่เป็น MS และไม่ได้รับการผ่าตัด ร้อยละ 80 จะอยู่ได้ถึง 5 ปี และร้อยละ 60 อยู่ได้ถึง 10 ปี ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10-20 จะมีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะลิ้มเลือดอุดตันทั่วร่างกาย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและมีหัวใจห้องบนซ้ายมีขนาดใหญ่

การรักษาผู้ป่วย แบ่งเป็นการรักษาด้วยยา และการป้องกันการดำเนินของโรค โดยการให้ยาป้องกันการเกิดโรคไข้รูห์มาติกซ้ำ การให้ยาป้องกันการเกิด infective endocarditis และการให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด เช่น ยาอาร์ฟารินในขนาด 0.05-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน รับประทานวันละครั้ง หรือยาแอสไพรินในขนาด 2.5-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน รับประทานวันละครั้ง ร่วมกับ dipyridamole ในขนาด 3-6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้รับประทานวันละ 3 ครั้ง เพื่อป้องกันภาวะลิ้มเลือดอุดตันในผู้ป่วย MS ซึ่งหัวใจวาย และ/หรือมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยมีลิ้มเลือดอุดตันมาก่อนหรือได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมมาก่อน หรือก่อนจะพยายามทำ cardioversion จากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ไม่ว่าจะโดยการให้ยา เช่น quinidine หรือโดยการใช้กระแสไฟฟ้า และยังคงอาจให้ digoxin เพื่อควบคุมอัตราการเต้น

ของหัวใจห้องล่าง และ quinidine เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยซึ่งเปลี่ยนเป็น sinus rhythm แล้ว ถ้าจำเป็นอาจต้องใช้ β -adrenergic blocking agent เช่น propranolol เป็นต้น และ calcium channel blocker เช่น verapamil เป็นต้น เพื่อให้ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเรื้อรังมีอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างประมาณ 60-65 ครั้ง/นาที

นอกจากนี้ยังมีการรักษาโดยการทำให้ balloon mitral valvuloplasty เป็นการเพิ่มขนาดรูเปิดของลิ้นไมตรัลโดยไม่ต้องผ่าตัดหัวใจผ่านแผลผ่าตัดที่หน้าอก แต่ทำได้โดยใช้ Catheter ที่มี balloon ชนิดธรรมดา หรือชนิดที่ออกแบบเป็นพิเศษ (Inoue balloon catheter) ซึ่งตัว balloon อยู่ตรงใกล้ปลาย balloon และมีการรักษาโดยการผ่าตัด ได้แก่

- Closed mitral valvotomy เป็นการขยายรูเปิดของลิ้นไมตรัล
- Open commissurotomy เป็นการผ่าตัดซึ่งต้องอาศัยเครื่องปอดและหัวใจเทียม
- Mitral valve replacement ใช้ในการผ่าตัดครั้งที่สองในผู้ป่วย MS ชนิด restenosis และใช้ในผู้ป่วยที่มี MS ร่วมกับ mitral regurgitation (MR) มาก หรือในผู้ป่วยที่มีหินปูนจำนวนมากไปจับที่ commissure ของแผ่นลิ้นไมตรัลซึ่งหนาและบริเวณใต้แผ่นลิ้นไมตรัลมีการเชื่อมติดกันมาก

ภาวะการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (Mitral Valve Replacement : MVR)

การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมในมนุษย์ได้เริ่มมีขึ้นในปี ค.ศ.1960 บริเวณที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมมีทั้ง atrioventricular (ได้แก่ลิ้น mitral และ tricuspid) และ aortic ส่วนลิ้นหัวใจเทียมที่ใช้กันมี 2 ชนิด ได้แก่ mechanical prostheses และ bioprosthesis (tissue heart valves) ซึ่งทำจากเนื้อเยื่อของวัวหรือหมู (Bruanwald, 1992)

Mechanical prosthetic valve แบ่งเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่ caged-ball valves และ tilting-disc valves การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมบริเวณลิ้น mitral และลิ้น aortic มักจะนิยมใช้ Starr-Edwards caged-ball valves เนื่องจากมีการใช้กันมาเป็นระยะเวลายาวนาน แต่มีข้อเสียที่มีขนาดใหญ่ จึงไม่เหมาะสมที่จะใช้ในผู้ป่วยที่มีขนาดหัวใจห้องล่างซ้ายเล็ก หรือมี aortic annulus เล็ก ผู้ป่วยบางส่วนที่ใส่ลิ้นหัวใจชนิดนี้อาจมีเม็ดเลือดแดงแตกได้ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การพัฒนาลิ้นหัวใจเทียมชนิดนี้หยุดชะงัก

Tilting-disc valves เป็นลิ้นหัวใจเทียมที่ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีขนาดเล็กกว่า caged-ball valves ลิ้นหัวใจเทียมชนิด tilting-disc valves ที่ได้รับความนิยมได้แก่

- St. Jude valve เป็นลิ้นหัวใจเทียมแบบ bileaflet valve และได้รับความนิยมในประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีขนาดเล็กและช่วยให้การไหลเวียนของเลือดดีขึ้น ก่อให้เกิด thrombogenicity ต่ำกว่าลิ้นหัวใจเทียมชนิดอื่นๆ และยังสามารถใช้ในเด็กได้
- Duromedics valve เป็นลิ้นหัวใจเทียมแบบ bileaflet valve จะก่อให้เกิด regurgitation ได้น้อยกว่าลิ้นหัวใจเทียมชนิดอื่นๆ และก่อให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ลิ้นหัวใจหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันทั่วร่างกายได้ต่ำ
- Lillehei-Kaster tilting valve ลิ้นหัวใจเทียมชนิดนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีลิ้น aortic ขนาดใหญ่ แต่ก่อให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้สูง จึงไม่ใช้ในการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมบริเวณลิ้น mitral ต่อมาจึงได้มีการพัฒนาเป็น Omniscience valve และ Omnicarbon valve ซึ่งจะช่วยให้การไหลเวียนของเลือดและลด thrombogenicity
- Medtronic-Hall tilting disc valve เป็นลิ้นหัวใจเทียมที่จะช่วยเพิ่มการไหลเวียนของเลือดและลด thrombogenicity ที่บริเวณลิ้น aortic และ mitral
- Bjork-Shiley tilting disc valve ก่อให้เกิดปัญหาสำคัญ 2 ประการ คือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันแบบเฉียบพลัน และ strut fracture

ลิ้นหัวใจเทียมส่วนใหญ่แล้วจะมีอายุการใช้งานนาน โดยเฉพาะลิ้นหัวใจเทียมแบบ caged-ball valves อาจจะมีอายุการใช้งานถึง 30 ปี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมไม่ว่าบริเวณใดก็ตามจะต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาวเพื่อป้องกันอันตรายจากภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งจะมีอุบัติการณ์ของภาวะนี้ได้สูงในช่วงปีแรกหลังได้รับการผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะมีอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดถึง 3-6 เท่า การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมักเกิดกับเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (Vongpatanasin, Hillis, and Lange, 1996)

ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดควรจะต้องได้รับการติดตามผลการใช้ยา ดังกล่าวเป็นระยะๆ เพื่อให้ประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือดเหมาะสมที่สุด กล่าวคือ ก่อให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกน้อยที่สุด จากการประชุมของ ACCP ในปีค.ศ. 1992 ได้แนะนำให้ใช้ค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิด tilting-disc valves

และ bileaflet valves ให้อยู่ในช่วง 2.5-3.5 และค่า INR ช่วงนี้ก็อาจจะเหมาะสมกับลิ้นหัวใจเทียมชนิด caged-ball valves แต่ยังคงขาดข้อมูลสนับสนุน (Stein et al., 1995)

มีข้อมูลที่สนับสนุนการให้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมว่าช่วยลดอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตหรือความพิการจากร้อยละ 4 ต่อปี เป็นร้อยละ 1 ต่อปี โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาใดๆ (Cannegieter, Rosendaal, and Briet, 1994)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation : AF) เป็นการเต้นของหัวใจผิดปกติแบบ sustained ที่พบบ่อยที่สุด พบได้ทั้งในหัวใจที่ปกติและหัวใจที่ผิดปกติ และทำให้เกิดภาวะเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ (stroke) และภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) (Narayan, Cain, and Smith, 1997) พบอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะสูงขึ้นในคนสูงอายุ ความชุกของ AF จะเพิ่มขึ้นตามอายุ พบภาวะนี้ได้ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ในปัจจุบันภาวะนี้ได้รับความสนใจเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากมีการศึกษาเรื่องกลไกของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ทำให้เกิดภาวะเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ AF ซึ่งได้แก่ภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ ดังนั้นจึงมีการป้องกันด้วยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือแอสไพริน การรักษาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นหัวใจด้วยยาหรือ catheter ablation การใช้ antiarrhythmic agents เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำและการผ่าตัดเพื่อการรักษา (เกียรติชัย ภูริปัญญา, 2541)

การให้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะติดต่อกันมาเป็นระยะเวลาานาน จะช่วยลดอัตราการเกิดภาวะเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ ได้มากกว่าการให้ยาแอสไพริน (McMurray and Rankin, 1994 ; Sudlow et al., 1995 ; Lowe, 1992 ; Howard, 1992) แต่ถ้าผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการให้ยาแอสไพรินก็อาจพิจารณาให้ยาแอสไพรินขนาด 325 มิลลิกรัมต่อวัน หรือผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงใดๆ (ตารางที่ 4) ก็อาจพิจารณาให้ใช้ยาแอสไพรินเช่นเดียวกัน หรืออาจไม่ต้องใช้ยาใดๆ ส่วนผู้ป่วยที่มีอายุ 65-75 ปี ที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวอาจจะพิจารณารักษาของ antithrombotic drugs (แอสไพรินหรือวาร์ฟาริน) ขึ้นกับการเปรียบเทียบความสามารถของยาทั้งสองในการลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ ผลข้างเคียงของยา และความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละราย ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี จะแนะนำให้ใช้ยาแอสไพรินเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ

เลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอได้สูง แต่อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกตามอายุที่เพิ่มขึ้นด้วย ดังนั้นการใช้ยาแอสไพรินจะต้องการผลที่ lower end ของช่วงการรักษาที่ค่า INR 2.0-3.0

ตารางที่ 4 การรักษาด้วย antithrombotic drugs สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Laupacis et al., 1995 ; Anon., 1998)

อายุ (ปี)	ปัจจัยเสี่ยง*	ข้อแนะนำ
< 65	มีปัจจัยเสี่ยง	ยาแอสไพริน (INR 2.0-3.0)
	ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	ยาแอสไพรินหรือไม่ต้องให้ยาใด
65-75	มีปัจจัยเสี่ยง	ยาแอสไพริน (INR 2.0-3.0)
	ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	ยาแอสไพริน หรือแอสไพริน
> 75		ยาแอสไพริน (INR 2.0-3.0)

* ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็น Transient ischemic attack (TIA) หรือ stroke โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โรคคลื่นไม่ตรึงตติบ ภาวะผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม และภาวะไตร่อยดเป็นพิษ

การจัดตั้ง Anticoagulation clinic

การจัดตั้ง Anticoagulation clinic ได้ริเริ่มขึ้นในหลายๆประเทศ เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดตั้ง Anticoagulation management service (ACS) ขึ้นในช่วง ค.ศ.1960-1970 ประเทศเนเธอร์แลนด์ได้จัดตั้งเป็น National anticoagulant service ส่วนในประเทศไทยอังกฤษก็ได้จัดตั้ง Anticoagulation clinic ขึ้นเช่นกัน การบริการนี้เป็นระบบที่จัดตั้งขึ้นเพื่อให้มีการประสานงานกันระหว่างบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วย ได้แก่ แพทย์ ผู้ช่วยแพทย์ เภสัชกร พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เพื่อช่วยให้การรักษาด้วยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะยาแอสไพรินมีความเหมาะสมมากที่สุด และเนื่องจากมีผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินเป็นจำนวนมากทำให้แพทย์และพยาบาลดูแลไม่ทั่วถึง ปัญหาในการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยบางรายก็อาจเป็นปัญหาที่เภสัชกรสามารถช่วยแก้ไขได้ เพื่อให้ได้ผลการรักษาด้วยยาดีขึ้นพร้อมทั้งลดปัญหาของผู้ป่วยด้วย โดยจะทำการประเมินความเสี่ยงและความเหมาะสมในการเริ่มใช้ยาแอสไพริน

ริน ติดตามผลจากการใช้ยาตัวฟารินทั้งในแง่ผลทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงปัจจัยอื่นๆที่อาจจะมีผลกระทบต่อการใช้ยาตัวฟาริน เช่น อาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน ภาวะโรคอื่นๆที่ผู้ป่วยมี การใช้ยาประเภทอื่นๆ เป็นต้น และยังมีการให้ความรู้เกี่ยวกับยาตัวฟารินแก่ผู้ป่วยหรือผู้ที่ดูแลผู้ป่วย รวมทั้งความสำคัญของการดูแลตนเองของผู้ป่วยเอง เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่เหมาะสม

Anticoagulation clinic จะประกอบไปด้วยกิจกรรม ดังต่อไปนี้ (Radley and Farrow, 1995 ; Ellis, Stephens, and Sharp, 1992)

- การทบทวนประวัติโรคและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย
- การแปลผลการใช้ยาของผู้ป่วยโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการ
- การแนะนำการปรับขนาดยาของผู้ป่วย
- การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาและการดูแลตนเองให้แก่ผู้ป่วย
- การจัดการและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา
- การติดตามผลการใช้ยาของผู้ป่วย

ผลการศึกษาเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาตัวฟารินในช่วงที่ยังไม่ได้มีการจัดตั้ง Anticoagulation clinic กับช่วงที่เริ่มให้บริการไปแล้วโดยรวมผลจาก 6 การศึกษา พบว่า อัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงลดลงจากร้อยละ 10.9 เป็น 2.8 ต่อคนต่อปี และภาวะลิ่มเลือดอุดตันลดลงจากร้อยละ 16.2 เป็น 2.4 ต่อคนต่อปี ส่วนอัตราการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงนั้นใกล้เคียงกัน ในการเปรียบเทียบผลการศึกษานี้มีอุปสรรคในการประเมินผล เนื่องจากขาดมาตรฐานในการรายงานภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น บางการศึกษาจะมีการจำกัดโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ของยาตัวฟาริน ทำให้ไม่สามารถนำผลการศึกษาไปแปลผลในกลุ่มประชากรทั้งหมดที่ใช้ยาตัวฟารินได้ (Ansell et al., 1997)

การจัดให้มี Anticoagulation clinic ที่เภสัชกรมีส่วนร่วมสามารถเพิ่มคุณภาพของการบริหารผู้ป่วย และช่วยให้การใช้ทรัพยากรทางด้านสาธารณสุขคุ้มค่ามากขึ้น โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น เพื่อช่วยแก้ไขและป้องกันปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นนั้น ดังนั้นประโยชน์ที่ผู้ป่วยพึงจะได้รับ ได้แก่ ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาดีขึ้น มาพบแพทย์ตรงตามเวลานัดมากยิ่งขึ้น ค่า INR ที่อยู่ในช่วงของการรักษามากขึ้น และช่วยลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาตัวฟาริน เภสัชกรที่จะดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟาริน ควรจะติดตามผู้ป่วยในแง่ของปัจจัยต่างๆที่อาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงค่า INR ของผู้ป่วยได้ เช่น อาหารที่มีวิตามินเค

ในปริมาณต่างๆ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย physical activity เป็นต้น

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาโรคหัวใจที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาได้สูง โดยคุณสมบัติของยารักษาโรคหัวใจเองยังมีช่วงการรักษาที่เหมาะสมสำหรับแต่ละโรคค่อนข้างแคบ และช่วงที่ให้ผลในการรักษาจะใกล้กับช่วงที่ทำให้เกิดพิษ นอกจากนี้ยังอาจมีปัจจัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ส่งผลกระทบต่อผลการรักษาได้ ดังนั้นการให้คำแนะนำเกี่ยวกับยารักษาโรคหัวใจแก่ผู้ป่วย นอกจากจะช่วยให้เพิ่มความรู้ความเข้าใจให้แก่ผู้ป่วยแล้วยังอาจนำไปสู่การลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาโรคหัวใจ และอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากยารักษาโรคหัวใจได้

การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยโรคเรื้อรังหรือโรคที่ต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานานๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง หรือผู้ป่วยที่รับประทานยาติดต่อกันหรือยารักษาโรคหัวใจอื่นๆ มีความจำเป็นที่จะต้องให้ความรู้แก่ผู้ป่วยทางวาจา เป็นเอกสาร หรือสื่อประเภทอื่นๆ เช่น วิดีโอให้ความรู้ เทปบันทึกข้อความ เป็นต้น จะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเหล่านั้น (Scalley, Kearney, and Jakobs, 1979)

จากการศึกษาของ Refsum (1987) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยารักษาโรคหัวใจที่บ้าน หลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลต้องการการให้คำแนะนำเกี่ยวกับยารักษาโรคหัวใจ ไม่ว่าผู้ป่วยนั้นจะเคยรับประทานยารักษาโรคหัวใจมาก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือไม่ก็ตาม การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเหล่านี้จะเป็นการเพิ่มความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยาและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ส่งผลต่อการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาโรคหัวใจ และลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ (Hospital readmission) ผู้ป่วยจะมีสุขภาพที่ดีขึ้นถ้าได้รับความรู้ที่ถูกต้องและได้รับคำแนะนำอย่างต่อเนื่อง (Hickman, Tortorici, and Knight, 1995)

Lee และ Schommer (1996) ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก Anticoagulation clinic (28 ราย) และผู้ที่ไม่ได้รับการบริการ (21 ราย) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก Anticoagulation clinic จะมีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบริการ โดยผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำเนื่องมาจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันเท่ากับ 1 และ 9 รายตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยเข้ารับการรักษา

รักษาในโรงพยาบาลซ้ำเนื่องมาจากภาวะเลือดออกรุนแรงเท่ากับ 2 และ 6 รายตามลำดับ Wilt และคณะ (1995) ทำการศึกษาเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับบริการจาก Anticoagulation clinic (68 ราย) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการ (44 ราย) พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการจาก Anticoagulation clinic พบว่าจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วย 10 และ 11 ครั้งตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับบริการนั้นไม่มีเหตุการณ์ทั้งสองเกิดขึ้นเลย ในแง่การลดค่าใช้จ่ายเนื่องจากการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนของยาวาร์ฟาริน พบว่า Anticoagulation clinic จะช่วยลดค่าใช้จ่ายลงได้ถึง 4,000 ดอลลาร์/คนปี (Gray and Garabedian-Ruffalo, 1985) นอกจากนี้ในทางเศรษฐศาสตร์ ยังมีการสำรวจพบว่าความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับบริการจาก Anticoagulation clinic จะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการ

ในการศึกษาครั้งนี้กิจกรรมที่มีใน Anticoagulation clinic ได้แก่ การทบทวนประวัติโรค และประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย การแปลผลการใช้ยาของผู้ป่วยโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการ การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาและการดูแลตนเองให้แก่ผู้ป่วย และการติดตามผลการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟารินซึ่งต้องรับประทานยาเป็นระยะเวลานานมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยามากยิ่งขึ้น และหวังผลในการควบคุมค่า INR ของผู้ป่วยให้อยู่ในช่วงของการรักษาสำหรับโรคของผู้ป่วยได้ดีและคงที่มากยิ่งขึ้น ซึ่งอาจช่วยส่งผลให้ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากขนาดยามากหรือน้อยเกินไป รวมถึงการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นน้อยที่สุด และกิจกรรมที่อาจจะมีขึ้นในอนาคต ได้แก่ การแนะนำการปรับขนาดยาของผู้ป่วย ซึ่งจะต้องอาศัยทักษะและความชำนาญในระดับสูงในการแปลผลโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการและการติดตามผลการใช้ยาสูง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย