

## บทที่ 2

### แนวเหตุผล ทฤษฎีและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เนื่องจากการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์คือเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้บริการแนะนำ และติดตามดูแลผู้ป่วยในการใช้ยาอาร์ฟารินของผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม จึงต้องมีการศึกษาถึงทฤษฎีผลงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องมาประกอบในบทนี้จึงแบ่งหัวข้อการพิจารณาออกเป็น 3 หัวข้อ คือ

1. การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม
2. ยาอาร์ฟาริน
3. การติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาอาร์ฟาริน

#### การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมเป็นวิธีการหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ้นหัวใจพิการที่ไม่สามารถควบคุมอาการโดยการรักษาด้วยยาหรือการรักษาด้วยการขยายลิ้นหัวใจ การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้เช่นตามปกติ

ในปี คศ. 1960 เป็นครั้งแรกที่ประสบความสำเร็จในการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมให้แก่ผู้ป่วยโดย Harken ซึ่งต่อมาได้มีการพัฒนาอุปกรณ์ขึ้นมาเรื่อยๆ เพื่อให้มีรูปแบบและการทำหน้าที่เหมือนลิ้นหัวใจของมนุษย์ ลิ้นหัวใจเทียมจะมีหลายชนิดแต่ละชนิดจะมีลักษณะที่แตกต่างกัน ได้แก่ ระยะเวลาการใช้งานของชิ้นงาน (durability), การทำให้เกิดลิ่มเลือด (thrombogenicity), ลักษณะการไหลเวียนของเลือด (hemodynamic profile)

#### ประเภทของลิ้นหัวใจเทียม

ลิ้นหัวใจเทียมแบ่งเป็น 2 ประเภท ตามชนิดของวัสดุที่นำมาผลิต คือ<sup>21</sup>

##### 1. Mechanical heart valve

เป็นลิ้นหัวใจเทียมซึ่งทำมาจากโลหะหรือ carbon alloys มีอยู่ 3 ชนิดคือ

- 1.) ลิ้นหัวใจเทียมแบบลูกบอลเปิดปิด (caged-ball valves) เป็นลิ้นหัวใจเทียมชนิดแรกและปัจจุบันยังคงใช้อยู่ เช่น Starr-edwards caged-ball valve เป็นต้น

- 2.) ลิ้นหัวใจเทียมแบบแผ่นเปิดปิด ชนิดแผ่นเดี่ยว (tilting disk valves) มีความทนทานและเลือดสามารถไหลผ่านได้สะดวก เช่น BjÖrk-shiley monostrut tilting disk valve เป็นต้น
- 3.) ลิ้นหัวใจเทียมแบบแผ่นเปิดปิด ชนิด 2 แผ่น (bileaflet valves) เช่น St. jude medical valve เป็นต้น

## 2. Bioprosthetic heart valve

เป็นลิ้นหัวใจเทียมซึ่งทำมาจากเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตอื่น เช่น ลิ้นหัวใจหมู เยื่อหุ้มหัวใจวัว หรือลิ้นหัวใจของคนมาเตรียมด้วยวิธีการต่างๆ เพื่อไม่ให้เกิดการต่อต้านจากร่างกายผู้รับ

ซึ่งลิ้นทั้งสองประเภทนี้มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน Bioprosthetic heart valve จะมีข้อดีคือไม่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่จำเป็นต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด แต่มีข้อเสียคือมีอายุการใช้งานสั้น ส่วน Mechanical heart valve จะมีอายุการใช้งานนานกว่า แต่มีข้อเสียคือทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันดังนั้นผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด ความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมีหลายปัจจัยขึ้นอยู่กับชนิดและตำแหน่งของลิ้นหัวใจ การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ้นไมตรัล จะทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าที่ตำแหน่งลิ้นเอออร์ติกถึง 2 เท่า ลิ้นหัวใจเทียมแบบลูกบอลเปิดปิดจะทำให้เกิดลิ่มเลือดขึ้นได้มากกว่าลิ้นหัวใจเทียมแบบแผ่นเปิดปิด เป็นต้น<sup>21, 22</sup>

## ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตนั้น มักจะเกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจมากแล้วก่อนที่จะได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม เช่น มีอาการหัวใจโต มีภาวะหัวใจล้มเหลว มีภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติจะเป็นต้น ปัญหาที่เกิดจากการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่พบได้แก่<sup>21, 22</sup>

1. ระบบการไหลเวียนของเลือดผิดปกติ (Hemodynamic dysfunction) เกิดจากสาเหตุต่างๆ เช่น
  - 1) ความล้มเหลวของโครงสร้างของลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งเกิดจากการที่มีการอุดตันของรูเปิด-ปิดของลิ้นหัวใจเทียมมักจะเกิดขึ้นกับลิ้นหัวใจเทียมที่ผลิตในระยะแรกๆ ที่มีคุณสมบัติดูดซับไขมันในพลาสมาได้ หรือมีการแตกหักของโครงของลิ้นหัวใจ

- 2) มีลิ้มเลือดขนาดใหญ่ซึ่งสามารถที่จะอุดตันรูเปิด-ปิดของลิ้นหัวใจและทำให้ลิ้นหัวใจตีบได้ ซึ่งเกิดจากการที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในปริมาณที่ไม่เพียงพอ
  - 3) เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อและลิ้นหัวใจเทียมที่ทำมาจากเนื้อเยื่อเกิดการตีบหรือรั่ว
  - 4) เกิดการไหลวนของเลือดที่ลิ้นหัวใจ (paravalvular regurgitation)
2. การติดเชื้อของเยื่อผนังห้องหัวใจ (Infective endocarditis) มีอัตราการเกิดสูงในช่วง 6 เดือนแรกของการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม มักจะเกิดจากการติดเชื้อจำพวก Streptococci พบว่ามีอัตราการตายประมาณร้อยละ 50 สามารถรักษาโดยการให้ยาในกลุ่มปฏิชีวนะ
  3. การซีดที่เกิดจากเม็ดเลือดแตกตัว (Hemolytic anemia) อัตราการทำลายเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิด mechanical heart valve ถ้าเกิดขึ้นไม่รุนแรงมากนัก ร่างกายสามารถปรับตัวโดยมีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้นจากไขกระดูก ถ้ามีอาการรุนแรงอาจมีอาการขาดธาตุเหล็กหรือกรดโฟลิกได้ และอาจทำให้เกิดผิดปกติอื่นๆ เช่น เกิดการรั่วที่บริเวณลิ้นหัวใจขึ้นได้ (paravalvular leak) อาการซีดที่เกิดขึ้นสามารถให้การรักษาโดยการให้ธาตุเหล็ก กรดโฟลิก หรือมีการให้เลือด และอาจต้องได้รับการผ่าตัดอีกครั้งหนึ่งเพื่อรักษาการรั่วที่บริเวณลิ้นหัวใจ
  4. การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบได้บ่อยที่สุดของผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิด mechanical heart valve แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ทำมาจากเนื้อเยื่อ สามารถป้องกันได้โดยการรับประทานยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด

#### การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

แม้ว่าในปัจจุบันนี้ได้มีการพัฒนาอุปกรณ์ต่างๆ ในการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมขึ้นมาเรื่อยๆ ทำให้ลิ้นหัวใจเทียมที่ใช้มีอายุการใช้งานได้นานขึ้นและมีลักษณะที่ช่วยให้การไหลเวียนของเลือดดีขึ้นกว่าเดิม (hemodynamic characteristic) แต่อย่างไรก็ตามยังคงมีปัญหในเรื่องของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากที่มีการทำงานของกระบวนการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ เลือดจะแข็งตัวจับเป็นก้อนเล็กๆ การเกิดลิ่มเลือดนี้จะรบกวนการทำงานของลิ้นหัวใจเทียมและ

อาจไปอุดตันเส้นเลือดต่างๆ ได้ ซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิต โดยที่ลิ่มเลือดนี้อาจไปอุดตันเส้นเลือดในสมองทำให้สมองขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราว (Transient ischemic attack) หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้<sup>22</sup>

### ปัจจัยในการเกิดลิ่มเลือด

ดังได้กล่าวแล้วว่าการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดที่สำคัญ คือ

1. พื้นผิวและลักษณะพื้นผิวของลิ้นหัวใจเทียม (ขึ้นอยู่กับชนิดของวัสดุและการออกแบบ) ที่สัมผัสกับเลือด เนื่องจากลิ้นหัวใจเทียมเป็นสิ่งแปลกปลอมที่มีพื้นผิวมากที่สัมผัสกับระบบเลือด ดังนั้นจึงเกิดลิ่มเลือดขึ้นที่ลิ้นหัวใจเทียมได้
2. การไหลเวียนของเลือด (ปริมาณของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจ , ความรุนแรงในการไหลของเลือดและการหยุดนิ่งของกระแสโลหิต)
3. ลักษณะขององค์ประกอบของเลือดในผู้ป่วยแต่ละคนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดแตกต่างกันซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญ

### การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมพบว่า การรับประทานยาต้านเกล็ดเลือดจะสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ดีที่สุด เมื่อเทียบกับการใช้ยาในกลุ่มต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) การใช้ยาในกลุ่มต้านเกล็ดเลือดเดี่ยวๆ ไม่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซึ่งจากการวิจัยในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาสำหรับการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน มีอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้สูงถึง 4 คน/ 100 คน/ ปี ในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือดมีอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน 2.2 คน/ 100 คน/ปี และในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือดเดี่ยวๆ มีอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเพียง 1 คน/100 คน/ปี แสดงว่าสามารถลดอุบัติการณ์ในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้มากถึงร้อยละ 75 แม้ว่า จะเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติบ้างในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือดเดี่ยวๆ และยาต้านเกล็ดเลือด<sup>23</sup> แต่การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดแต่เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน<sup>25</sup> เมื่อให้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด เช่น แอสไพริน, dipyridamole พบว่า

สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ดีขึ้นแต่จะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจะมากยิ่งขึ้น<sup>23, 24</sup>

ส่วนยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด เช่น เฮปารินเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมนั้นเนื่องจากต้องฉีดตลอดชีวิตจึงไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วยและมีราคาแพงกว่าการรับประทานยาแอสไพริน นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือทำให้เกิดลิ่มเลือดลดลง (thrombocytopenia) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1-3 ของจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาเฮปาริน เมื่อใช้เป็นระยะเวลาานอาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้โดยเฉพาะในผู้หญิง<sup>25, 26</sup>

ดังนั้น The American College of Chest Physicians (ACCP) จึงได้แนะนำให้ใช้ยาแอสไพรินในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม<sup>25</sup> แม้ว่าการใช้ยาแอสไพรินจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้สูง แต่สามารถลดอุบัติเหตุการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้โดยการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพื่อปรับขนาดของยาแอสไพรินให้เหมาะสมอยู่ในช่วงของการรักษา<sup>26</sup>

## ยาแอสไพริน

ยาแอสไพรินชนิดรับประทานเป็นยาที่มีการใช้มานานแล้วถึง 50 กว่าปีซึ่งมีการใช้ในมนุษย์เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1941<sup>27</sup> และมีการใช้อย่างกว้างขวางเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีโอกาสในการเกิดลิ่มเลือด ทั้งนี้เนื่องจากระยะเวลาที่จะออกฤทธิ์และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์สามารถที่จะทำนายได้เนื่องจากการที่ยามีชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ที่ดี ยาแอสไพรินส่วนใหญ่จะนิยมให้โดยการรับประทานแม้ว่าจะมีชนิดฉีดจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา<sup>28</sup> อย่างไรก็ตามยาแอสไพรินมีปัญหาการใช้ยาเนื่องจากเป็นยาที่อันตรายมีช่วงปลอดภัยในการรักษาแคบทำให้การใช้ยาแอสไพรินจะต้องมีการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดและแตกต่างจากยาที่มีช่วงปลอดภัยในการรักษาแคบอื่นๆ คือขนาดของยาที่เหมาะสมไม่สามารถวัดได้จากระดับความเข้มข้นของยาในเลือด แต่จะวัดได้จากผลทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีต่อระบบการห้ามเลือด (hemostatic system) ของร่างกาย ระบบการห้ามเลือดของร่างกายเป็นระบบที่ซับซ้อนและถูกกระทบได้จากหลายปัจจัยในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการแข็งตัวของเลือดดังนั้นการรับประทานยาแอสไพรินจึงอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นได้สูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคอื่นๆ ร่วมด้วยหรือมีการรับประทานยาอื่นๆร่วมด้วย<sup>29</sup>

ขนาดของยาแอสไพรินในผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับทั้งปัจจัยในทางเภสัชจลนศาสตร์ (ความแตกต่างของการดูดซึมและการกำจัดยาแอสไพรินในผู้ป่วยแต่ละคน) และ

ปัจจัยทางเภสัชพลศาสตร์ (ความแตกต่างของการแข็งตัวของเลือดต่อระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด) นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ เช่น ความแม่นยำของผลทางห้องปฏิบัติการและการรายงานผล, ความไม่สามารถใช้ยาตามสั่ง, การสื่อสารระหว่างแพทย์และผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามสาเหตุที่ขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกันก็ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน<sup>2</sup>

### ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน

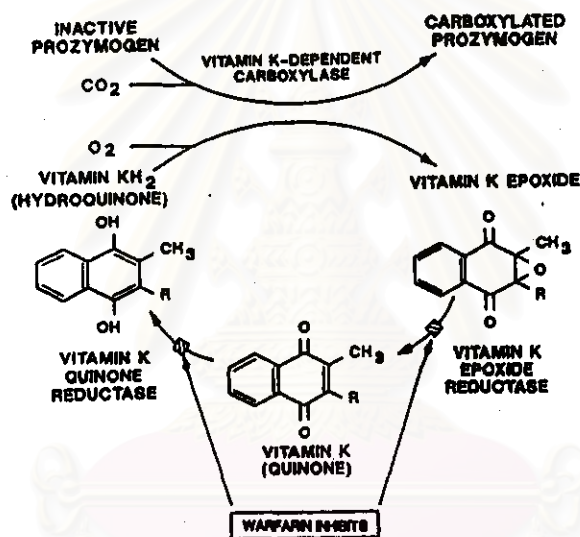
ACCP ได้ระบุข้อบ่งใช้สำหรับยาวาร์ฟารินที่ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันดังนี้คือ<sup>28</sup>

1. ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (จากการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน)
2. รักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ
3. รักษาการเกิดลิ่มเลือดในปอด
4. รักษาการเกิดลิ่มเลือดในกระแสเลือดในผู้ป่วยต่างๆ ดังนี้
  - 1) ผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจที่ทำมาจากเนื้อเยื่อ (Tissue heart valves)
  - 2) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Myocardial Infarction)
  - 3) ผู้ป่วยลิ้นหัวใจพิการ (Valvular heart disease)
  - 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดจังหวะ (Atrial fibrillation)
5. ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

### การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

การรับประทานยาวาร์ฟารินจะช่วยป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยได้ ยาวาร์ฟารินจะออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเคในตับ ได้แก่ factor II, VII, IX, X โดยปกติปัจจัยเหล่านี้จะถูกสร้างในรูปของโปรเอนไซม์ก่อน และจะต้องอาศัยปฏิกิริยาขั้นตอนต่อไปเพื่อเปลี่ยนให้โปรเอนไซม์เหล่านี้กลายเป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่มีฤทธิ์โดย glutamyl residue ของโปรเอนไซม์ต้องถูก carboxylate ด้วย gamma-glutamyl carboxylase (Vitamin K-dependent carboxylase) ให้เป็น gamma-carboxy glutamic acid residue (carboxylated proenzyme) จึงจะได้ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่ทำหน้าที่ได้ clotting factor II และ VII มี glutamyl residue จำนวน 10 ตัว ส่วน factor IX และ X มีจำนวน 12

ตัว การสร้าง gamma-carboxyglutamic acid นี้จำเป็นต่อการทำงานของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดในขั้นตอนที่ต้องอาศัยแคลเซียมเพื่อไปจับกับฟอสโฟไลปิด กระบวนการเปลี่ยนแปลงโปรตีนไขมันให้เป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดดังกล่าวนี้ต้องใช้วิตามินเคที่ถูกรีดิวซ์แล้ว (KH<sub>2</sub> หรือ vitamin K-hydroquinone), ออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ในการทำงาน ระหว่างกระบวนการนี้ vitamin KH<sub>2</sub> จะถูกออกซิไดซ์ไปเป็น vitamin K epoxide (KO) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปโดยการถูกรีดิวซ์ไปเป็นวิตามินเค ซึ่งอาศัยเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase และถูกเปลี่ยนกลับไปเป็น vitamin KH<sub>2</sub> โดย vitamin K reductase<sup>2, 28, 29</sup> ดังรูปที่ 1



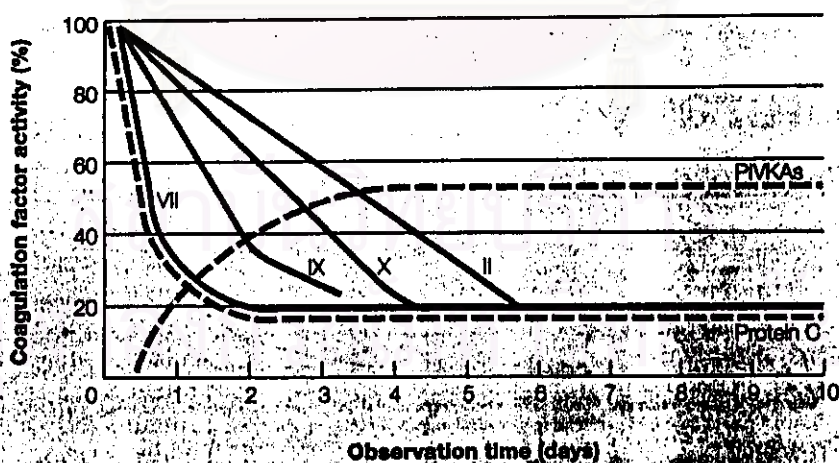
รูปที่ 1 การออกฤทธิ์ของยาฟาร์ฟาริน

ยาฟาร์ฟารินจะรบกวนการเปลี่ยนแปลงวิตามินเคและ vitamin K epoxide (KO) โดยจะยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K reductase ซึ่งมีผลทำให้ขาด vitamin KH<sub>2</sub> และจำกัด gamma-carboxylation ของ vitamin K dependent coagulation proteins การที่ Gla residues ของ prothrombin molecule ลดลงจากปกติจะทำให้ฤทธิ์ในการแข็งตัวของเลือดลดลงด้วย พบว่าการที่ Gla residue ลดลงเหลือน้อยกว่า 6 residues จะทำให้สูญเสีย coagulant activity ถึง 95% นอกจากนี้ vitamin K antagonists ยังจำกัด carboxylation

ของโปรตีนซีและโปรตีนเอส ซึ่งมีผลทำให้สูญเสียหน้าที่ในการต้านการแข็งตัวของเลือดของโปรตีนซีและโปรตีนเอส<sup>28</sup>

โปรตีนซีสร้างจากเซลล์บุหลอดเลือดและเซลล์ตับเป็นโปรเอนไซม์ทำหน้าที่ยับยั้ง extrinsic coagulation system และเร่ง fibrinolysis โดยโปรตีนซีที่มีฤทธิ์จะทำหน้าที่คล้าย anticoagulant ด้วยการไปเร่ง specific proteolysis activated factor V และ VII และเร่งการสลายตัวของไฟบริโนเจนด้วยการเพิ่มจำนวน tissue plasminogen activator ส่วนโปรตีนเอส ซึ่งสร้างจากเซลล์หลอดเลือดและ hepatic microsomes นั้นมีหน้าที่เป็น cofactor ของโปรตีนซี<sup>3,28</sup>

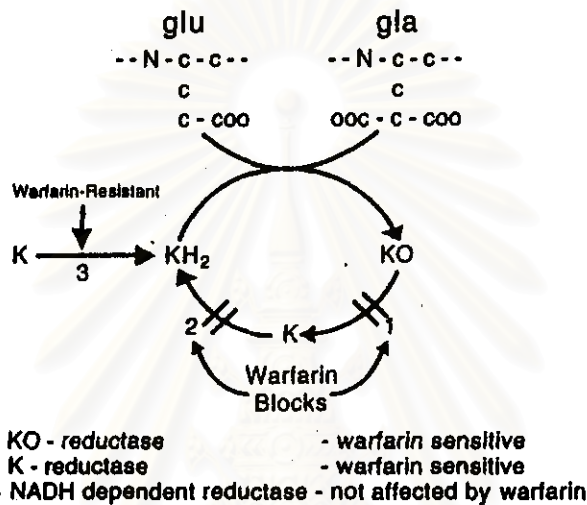
ยาวาร์ฟารินมีฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการยับยั้งตับในการสร้างปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเค คือ factors II, VII, IX, X ดังกลไกที่กล่าวมาแล้วระยะเวลาที่ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ลดลงจะแตกต่างกัน factor VII จะเป็นปัจจัยที่ลดลงอย่างรวดเร็ว ส่วน factor II จะลดลงช้าที่สุดดังรูปที่ 2 โปรตีนซีและโปรตีนเอสจะลดลงอย่างรวดเร็วเหมือน factor VII ในผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟาริน ดังนั้นจึงเกิดภาวะ hypercoagulable เกิดขึ้นก่อนที่ยาจะสามารถลดระดับปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเคได้อย่างเพียงพอ แต่อย่างไรก็ตามหลังจากชั่วโมงที่ 72-96 แล้ว ระดับของ factor II, IX, X ก็ จะลดลงจนทำให้เกิดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดยกเว้นในคนที่ขาดโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส<sup>3</sup>



รูปที่ 2 ระยะเวลาที่ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดลดลง  
เมื่อรับประทานยาวาร์ฟาริน



ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยการให้ vitamin K<sub>1</sub> ในขนาดต่ำๆ เพราะว่า vitamin K<sub>1</sub> สามารถถูกรีดิวซ์โดยเอนไซม์ warfarin-resistant vitamin K reductase enzyme ดังรูปที่ 3 ดังนั้นผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟารินจึงสามารถทนต่อยาตัวฟารินได้ถ้าได้รับ vitamin K<sub>1</sub><sup>28</sup>



รูปที่ 3 กลไกการต้านฤทธิ์ของยาตัวฟารินด้วยวิตามินเค

ยาตัวฟารินจะไม่มีผลโดยตรงต่อไฟบริน ดังนั้นยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงไม่มีผลต่อลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นแล้ว ยานี้จะป้องกันการเกิดก้อนเลือดขึ้นมาใหม่ ส่วนก้อนเลือดที่เกิดขึ้นแล้วร่างกายจะทำหน้าที่กำจัดเองตามธรรมชาติ ระยะเวลาในการรับประทานยาวาวนานเท่าใดขึ้นอยู่กับสภาพที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะต้องนานพอเพียงที่บาดแผลของหลอดเลือดหายเป็นปกติ เช่น ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ จะเหมือนกับว่ามีเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายอยู่ตลอดเวลา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดชีวิต ส่วนการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำชั้นลึก อาจได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะเวลาไม่กี่เดือน ขึ้นอยู่กับสภาวะของผู้ป่วยและผลตอบสนองต่อการรักษา<sup>3</sup>

## ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน

การออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินนอกจากจะขึ้นกับปริมาณยาที่รับประทานแล้ว ยังมีปัจจัยสำคัญอื่นๆ ซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาเป็นอย่างมาก ได้แก่

- 1 การที่ผู้ป่วยไม่สามารถปฏิบัติตามในการใช้ยาได้อย่างเหมาะสม (Non-compliance) เช่น ลืมรับประทานยา รับประทานผิดขนาดหรือผิดวิธี เป็นต้น เป็นปัญหาที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุที่ทำให้ผลในการรักษาของยาไม่คงที่ การที่ผู้ป่วยลืมรับประทานยาลายวันติดต่อกันทำให้ผลของยาต่อการแข็งตัวของเลือดต่ำกว่าปกติ ถ้าหากว่าผู้ป่วยไม่แจ้งให้แพทย์ทราบว่าลืมรับประทานยา แพทย์จะสั่งเพิ่มขนาดของยารวาร์ฟารินทำให้ผู้ป่วยได้รับยามากเกินไป อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานได้ตามสั่งก็อาจมีผลทำให้ฤทธิ์ของยาสูงหรือต่ำจากที่ต้องการได้ซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย<sup>30</sup>
- 2 ปริมาณวิตามินเคที่ได้รับจากอาหาร อาหารที่ผู้ป่วยรับประทานมีผลต่อยารวาร์ฟารินเช่นกัน ผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟารินเป็นระยะเวลานานจะไวต่อระดับวิตามินเคที่เปลี่ยนแปลง พบได้ทั้งในคนปกติและผู้ป่วย การเพิ่มปริมาณวิตามินเคจะทำให้ฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินลดลง ซึ่งอาจได้รับจากอาหารที่รับประทานหรือการได้รับสารอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคสูงทางหลอดเลือดดำ พบว่าปริมาณของวิตามินเคที่พอเหมาะสำหรับผู้ป่วยในแต่ละวันประมาณ 300 ไมโครกรัม อย่างไรก็ตามพบว่าวิตามินเคจะมีมากในอาหารประเภทต่างๆ โดยเฉพาะผักใบเขียว เนื้อสัตว์ นม เป็นต้น การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคต่างกันในแต่ละช่วงเวลา จะทำให้ผลในการรักษาของยาต่อการแข็งตัวของเลือดเปลี่ยนแปลงได้<sup>3,28,31</sup>
- 3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ยาอื่นที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยารวาร์ฟารินได้ โดยการลดการดูดซึมของยาในระบบทางเดินอาหารหรือแย่งที่ในการกำจัดยาออกจากร่างกาย ผลในด้านการป้องกันการแข็งตัวของเลือดลดลงได้เนื่องจากยา เช่น cholestyramine จะรบกวนการดูดซึมของยารวาร์ฟาริน หรือการออกฤทธิ์ของยาอาจมากขึ้นได้เนื่องจากการยับยั้งการกำจัดยาออกจากร่างกาย ซึ่งอาจผ่านทาง stereoselective หรือ non- stereoselective ก็ได้ วาร์ฟารินประกอบด้วย R และ S

isomer การยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของยารฟาร์ฟารินที่ผ่านทาง stereoselective พบว่าหากยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของ S isomer จะมีความสำคัญทางคลินิกมากกว่า R isomer ทั้งนี้เนื่องจาก S isomer จะมีฤทธิ์ในการเป็น vitamin K antagonist แรงมากกว่า R isomer ถึง 5 เท่า ดังนั้นยาที่ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของ S isomer จะทำให้การออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นมากกว่ายาที่กำจัด R isomer ยาที่ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของ S isomer ของยารฟาร์ฟาริน เช่น phenylbutazone, sulfinpyrazole, metronidazole และ trimetoprim-sulfamethoxazole เป็นต้น ยาที่ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของ R isomer ของยารฟาร์ฟาริน เช่น cimetidine, omeprazole เป็นต้น amiodarone เป็นยาที่สามารถยับยั้งการกำจัดของทั้ง R isomer และ S isomer ดังนั้นเมื่อรับประทานยา amiodarone ร่วมกับยารฟาร์ฟารินจึงมีผลทำให้ฤทธิ์ของยารฟาร์ฟารินเพิ่มสูงขึ้นมาก ยาอื่นๆ ที่มีผลในการยับยั้งฤทธิ์ของยารฟาร์ฟารินโดยการเพิ่มฤทธิ์ของเอนไซม์ในการทำลายยารฟาร์ฟารินที่ตับเพิ่มมากขึ้น ได้แก่ barbiturate, rifampicin, และ carbamazepine เป็นต้น นอกจากนี้การดื่มแอลกอฮอล์เป็นจำนวนมากก็มีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของยารฟาร์ฟารินเช่นกันโดยทำให้ยารฟาร์ฟารินถูกกำจัดได้เร็วขึ้นทำให้ยาออกฤทธิ์ได้น้อยลงอาจจะไม่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยได้<sup>26</sup> การที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มยาด้านเกล็ดเลือดร่วมด้วยมักจะทำให้มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกได้มากยิ่งขึ้น ทำให้ต้องเพิ่มความระมัดระวังในการใช้มากยิ่งขึ้น เพราะจะทำให้อัตราการเสี่ยงของการมีเลือดออกเพิ่มมากขึ้นโดยที่ไม่ทำให้ค่าพารามิเตอร์ในการวัดการแข็งตัวของเลือดคือการวัด prothrombin time เปลี่ยนแปลง เช่น ยาแอสไพริน ซึ่งเป็นยาที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง มีผลในการทำให้การแข็งตัวของเลือดที่ช้าลง ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ ดังนั้นจึงทำให้มีโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในระบบทางเดินอาหารได้ง่าย<sup>28</sup>

- 4 อายุของผู้ป่วยที่ได้รับยารฟาร์ฟาริน ถ้าอายุของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้สูงอายุพบว่าจะเพิ่มความไวต่อยามากยิ่งขึ้น ซึ่งยารฟาร์ฟารินนี้เป็นยาดชนิดหนึ่งที่มีอายุของผู้ป่วยที่ได้รับยามีความสัมพันธ์กับความไวต่อยา<sup>32, 36</sup> แต่อย่างไรก็ตามมีบางรายงานการวิจัยพบว่าอายุอาจไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา<sup>33, 34</sup>

- 5 การติดต่อยาอาร์ฟาริน (ตามพันธุกรรม) ในบางคนพบว่าจะต้องได้รับยามากกว่าปกติ 5-20 เท่าของผู้ป่วยทั่วไปจึงจะได้ผล ทั้งนี้เนื่องจากความผิดปกติในความสามารถของรีเซปเตอร์ (receptor) ที่จับกับยารอาร์ฟาริน ดังนั้นจึงต้องมีความเข้มข้นของยารอาร์ฟารินในกระแสเลือดสูงกว่าปกติจึงจะทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ดี การติดต่อยาอาร์ฟารินนี้พบได้น้อยมากซึ่งไม่สามารถอธิบายด้วยปัจจัยอื่นๆ ได้<sup>28</sup>
- 6 ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยารอาร์ฟารินเพิ่มขึ้น เช่น มีความเข้มข้นของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดในกระแสเลือดต่ำ ซึ่งเป็นผลมาจากการสูญเสียการทำงานของตับในการสร้างปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด, มีภาวะหัวใจล้มเหลว, มีการเผาผลาญในร่างกายสูงกว่าปกติ เช่น ในภาวะที่มีอาการไข้หรืออยู่ในภาวะที่มีอัตราของฮอร์โมนสูง (hyperthyroidism) ทั้งนี้เนื่องจากจะมีการเพิ่มการทำลายของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเค<sup>3, 28</sup>

ยารอาร์ฟารินเป็นยาที่ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้มีผลอย่างมากต่อการออกฤทธิ์ของยาซึ่งอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดอันตรายเนื่องจากยารอาร์ฟารินได้ง่าย จึงจำเป็นต้องระมัดระวังในการใช้ยารอาร์ฟารินและติดตามดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้

### อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยารอาร์ฟาริน

ยารอาร์ฟารินเป็นยาที่มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เป็นยาที่ระยะเวลาที่จะออกฤทธิ์และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์สามารถที่จะทำนายได้เนื่องจากยามีชีวอนูเคราะห์ที่ดี อย่างไรก็ตามการที่ยารอาร์ฟารินเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้อยู่ในช่วงแคบจึงอาจเกิดอันตรายจากการใช้ยาได้ง่าย ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาได้แก่

1. การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ
2. อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

#### 1. การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

เป็นภาวะที่เกิดขึ้นเนื่องจากฤทธิ์ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่มากเกินไปเกินช่วงของการรักษาที่ต้องการ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุดของยารอาร์ฟาริน

แต่เป็นภาวะที่สามารถป้องกันหรือทำให้เกิดน้อยลงได้ ภาวะเลือดออกผิดปกติจะแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ขึ้นกับความรุนแรงที่เกิดขึ้นคือ

1. ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (Major bleeding) ที่เกิดขึ้นจะเป็นสาเหตุของการตายโดยตรงหรือทำให้ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรืออาจต้องมีการให้เลือด เช่น การเกิดเลือดออกผิดปกติที่ intracranial หรือ retroperitoneal
2. ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (Minor bleeding) เป็นการเกิดภาวะเลือดออกที่ตำแหน่งอื่นๆ ซึ่งไม่สำคัญอันตรายที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล หรือมีจ้ำเลือดเกิดขึ้นที่บริเวณผิวหนัง เป็นต้น อย่างไรก็ตามการแบ่งความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติอาจแตกต่างกันในแต่ละรายงานการศึกษา

ปัจจัยที่สำคัญที่อาจมีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่

#### 1. ระยะเวลาในการใช้ยาแอสไพริน

จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาในการรับประทานยาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยเฉพาะในระยะเดือนแรกของการรับประทานยาแอสไพรินพบว่าจะมีโอกาสในการเกิดเลือดออกผิดปกติได้สูงกว่าช่วงเวลาอื่นๆ<sup>37, 38</sup> เช่น พบว่าการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติลดลงจากร้อยละ 3 ในเดือนแรก เป็นร้อยละ 0.8 ต่อเดือน ในช่วงเวลาปีแรกของการรับประทานยาแอสไพริน และหลังจากนั้นลดลงเป็นร้อยละ 0.3 ต่อเดือน<sup>38</sup>

#### 2. ระดับของค่า INR เนื่องจากผลของยาแอสไพรินต่อการแข็งตัวของเลือด

ระดับของค่า INR เนื่องจากผลของยาแอสไพรินต่อการแข็งตัวของเลือดจะเพิ่มขึ้นได้โดยขึ้นอยู่กับขนาดของยาแอสไพรินที่รับประทาน, ปริมาณวิตามินเคที่ผู้ป่วยได้รับ, ความแตกต่างของผลของยาแต่ละขนาดในผู้ป่วยแต่ละคน, ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาแอสไพริน ที่มีความสำคัญมากที่สุดคือยาอื่นๆ ที่รับประทานร่วมด้วยและสภาวะการทำงานของตับ<sup>35, 39</sup>

ระดับของค่า INR มีผลเกี่ยวข้องอย่างชัดเจนต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพริน จากการศึกษาวิจัยพบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติลดลงจากร้อยละ 14 ในผู้ป่วยที่ควบคุมให้มีระดับค่า INR สูงเหลือ

เพียงร้อยละ 6 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ควบคุมให้มีระดับของค่า INR ลดต่ำลงมาโดยที่ไม่สูญเสียฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันนั้นคือผู้ป่วยที่ได้รับยาارفารินแล้วควบคุมให้มีระดับของค่า INR ต่ำจะมีโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ควบคุมให้มีระดับของค่า INR สูง<sup>35,36</sup>

### 3. ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจะมีความสัมพันธ์กับลักษณะของผู้ป่วยมากกว่าข้อบ่งชี้ในการรักษาของยาارفาริน ซึ่งลักษณะเฉพาะเหล่านั้นของผู้ป่วย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย, ประวัติในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในอดีต, โรคอื่นๆ ที่เป็นร่วมด้วย เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามยังไม่จัดเป็นข้อห้ามใช้สำหรับยาارفาริน เพียงแต่จะต้องระมัดระวังการใช้เป็นพิเศษ<sup>35</sup>

#### 3.1 อายุ

อายุของผู้ป่วยกับความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติยังสรุปไม่ได้แน่ชัดเนื่องจากพบว่าบางการศึกษาวิจัยพบว่าอายุมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยพบว่าในผู้สูงอายุมีโอกาสเพิ่มมากขึ้น แต่บางการศึกษาวิจัยพบว่าอายุไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาارفาริน<sup>36</sup>

#### 3.2 เชื้อชาติ

จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าเชื้อชาติไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ แต่อย่างไรก็ตามบางการศึกษาวิจัยเท่านั้นที่พบว่าเชื้อชาติมีส่วนสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาارفาริน<sup>36</sup>

#### 3.3 ประวัติในอดีตของการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร หรือการเป็นแผลในระบบทางเดินอาหาร

ผู้ที่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารจะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากยิ่งขึ้นเมื่อรับประทานยาارفาริน ส่วนการเป็นแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) เพียงอย่างเดียวโดยไม่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน จะไม่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก<sup>35</sup>

### 3.4 โรคอื่นๆที่เป็นร่วมด้วย

โรคอื่นๆ ที่เป็นร่วมด้วยที่อาจจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากขึ้น ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง, โรคหลอดเลือดในสมอง, ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ, โรคหัวใจที่มีอาการรุนแรง, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง, โรคอัลกอฮอล์ซึม เป็นต้น นอกจากนี้โรคดังกล่าวแล้วยังพบว่ามีโรคอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้มากขึ้น เช่น โรคมะเร็ง, โรคโลหิตจางที่ตรวจวัดค่า hematocrit ได้น้อยกว่า 0.30 เป็นต้น<sup>39,39</sup>

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติทำให้การสร้างปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดน้อยลง การทำงานของตับผิดปกติอาจเป็นผลเนื่องมาจากการดื่มสุรา มาก ก็เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้<sup>3</sup>

### 3.5 ยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมด้วย

ดังได้กล่าวมาแล้วยารักษาที่สามารถที่จะเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้มากและการเกิดอันตรกิริยาเหล่านี้มีความสำคัญต่อการควบคุมผลในการต้านการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ เพราะยารักษาที่สามารถที่จะเกิดอันตรกิริยาได้แม้แต่ยาสามัญประจำบ้าน เช่น ยาแอสไพริน เป็นต้น ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยสามารถซื้อมารับประทานได้เอง หรือแม้แต่ยาที่แพทย์สั่งให้ผู้ป่วยรับประทาน<sup>3,39</sup>

## 2. อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ<sup>40</sup>

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ซึ่งไม่ขึ้นอยู่กับผลของยารักษาในการป้องกันการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร และยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือเกิดเนื้อเยื่อตายเนื่องจากขาดโปรตีนซีหรือเอสซึ่งจะเกิดขึ้นในระยะแรกของการรับประทานยาแต่อาการนี้พบได้น้อยมาก นอกจากนี้อาจมีอาการเป็นผื่นคันที่ผิวหนังและศีรษะล้านพบได้น้อยมากเช่นกัน ในผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาตั้งแต่เด็กและใช้เป็นระยะเวลาช้านานก็อาจพบว่ามีกระดูกสูญเสียแร่ธาตุของกระดูกได้

การใช้ยารักษาในสตรีตั้งครรภ์จะต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่ได้รับและอันตรายที่จะเกิดขึ้นระหว่างมารดาและทารก ทั้งนี้เนื่องจากยารักษาสามารถที่จะผ่านจากรกไปยังทารกในครรภ์ได้ ทำให้ทารกในครรภ์พิการได้โดยเฉพาะการรับประทานยารักษาในระยะสามเดือนแรก

ของการตั้งครรภ์ และมีผลทำให้การเจริญของตัวอ่อนในครรภ์ถูกขัดขวาง ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจนเป็นอันตรายถึงชีวิตมากยิ่งขึ้น ซึ่งความเสี่ยงนี้จะมากที่สุด ในขณะที่คลอดทารก หากมีความจำเป็นที่จะต้องให้ยาตัวฟารินในช่วงที่ตั้งครรภ์ ควรจะพิจารณาใช้ยาเฮปพารินแทนซึ่งให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาเฮปพารินเป็นระยะเวลาสั้นจะทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนในมารดา ในผู้หญิงที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจหรือเป็นโรคลิ้นหัวใจไมตรัลหรือมีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติจะปลอดภัยมากกว่าถ้าได้รับยาตัวฟาริน แต่อย่างไรก็ตามถ้าเป็นไปได้ควรจะหลีกเลี่ยงการใช้ยาตัวฟารินระหว่างการตั้งครรภ์ในระยะสามเดือนแรก ส่วนผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟารินในช่วงหลังสามเดือนแรกควรจะมีการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิด และจะต้องเปลี่ยนมาใช้ยาเฮปพารินเมื่อตั้งครรภ์ในสัปดาห์ที่ 36 และควรให้รับประทานยาตัวฟารินภายใน 12-24 ชั่วโมง หลังการคลอด และควรจะให้เฮปพารินร่วมด้วยจนกว่ายาตัวฟารินจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่

#### พารามิเตอร์ที่ใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟาริน

ผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟารินจะต้องมีการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดเนื่องจากขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกัน และประสิทธิผลในการรักษาของยาและความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับฤทธิ์ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงของการรักษา ถ้าผลของการรักษาด้วยยาตัวฟารินต่ำเกินไปจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนคือเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ แต่ถ้าผลของการรักษาด้วยยาตัวฟารินสูงเกินไปก็จะเกิดอันตรายคือเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนทั้งสองภาวะนี้ทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงถึงชีวิตได้ แต่สามารถป้องกันหรือทำให้ความรุนแรงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ลดลงได้โดยการติดตามดูแลผู้ป่วย อาจใช้การตรวจวัดพารามิเตอร์ต่อไปนี้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟาริน ได้แก่

1. การตรวจวัดค่า prothrombin time (PT)
2. Prothrombin-proconvertin (P&P) method
3. Specific Prothrombin (factor II) Assay
4. Native Prothrombin Antigen Assay

#### 1.การตรวจวัดค่า prothrombin time (PT)

การติดตามผลการใช้ยาตัวฟารินในผู้ป่วยด้วยค่า PT เป็นวิธีที่นิยมกันมากที่สุดเพราะมีราคาถูกและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย การรับประทานยาตัวฟารินเพื่อป้องกันและรักษาการเกิดลิ่ม



เลือดอุดตัน ดังได้กล่าวมาแล้วถึงอันตรายที่สำคัญที่อาจเกิดขึ้นได้คือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับค่าของการแข็งตัวของเลือดที่ตรวจวัดได้อยู่ในช่วงของการรักษา<sup>45, 46</sup>

การตรวจวัดค่า prothrombin time หรือ protime เป็นวิธีการหนึ่งในการวัดการแข็งตัวของเลือด คิดค้นโดย Quick ในปี 1935 วิธีนี้จะแสดงผลของการยับยั้ง factor II, VII และ X ของยา วาร์ฟาริน เป็น 3 ใน 4 ของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเค การตรวจวัดค่า PT เพื่อติดตามผลของยาและปรับขนาดของยา วาร์ฟารินให้เหมาะสม โดยการเติมแคลเซียมและ thromboplastin ลงในซีโรพลาสมาเพื่อกระตุ้นให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด ระยะเวลาที่เลือดแข็งตัวเรียกว่า Prothrombin time หรือ PT มีหน่วยเป็นวินาที<sup>44</sup>

thromboplastin เป็นน้ำยาที่สำคัญในการตรวจวัดค่า PT และเป็นฟอสโฟไลปิดโปรตีนสกัดจากเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ปอด, รก, สมอง จากสัตว์ชนิดต่างๆ เช่น (คน, กระจ่าง หรือ วัว) ซึ่งประกอบด้วย tissue factor และฟอสโฟไลปิดที่จำเป็นในการกระตุ้น factor X โดย factor VII ในระยะแรกของการรับประทานยา วาร์ฟาริน ค่า PT ที่ตรวจวัดได้จะเป็นผลมาจากการยับยั้ง factor VII มีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 6 ชั่วโมง และต่อมาจะเป็นผลจากการยับยั้ง factor X และ II<sup>28</sup>

thromboplastin ที่มีความไวต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดจะทำให้ตรวจวัดค่า PT ได้ค่าน้อยกว่า การใช้ thromboplastin ที่มีความไวต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดสูงกว่า ดังนั้นเมื่อใช้ thromboplastin ที่มีความไวต่ำจึงต้องใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้นเพื่อให้ค่า PT อยู่ในช่วงของการรักษา ความไวของ thromboplastin ที่แตกต่างกันนี้จะขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของ thromboplastin ว่าทำมาจากเนื้อเยื่อชนิดใดหรือจากสัตว์ชนิดใด หรือวิธีการเตรียมสูตรตำรับ (preparation) และแม้แต่ในโรงงานที่ผลิตเดียวกันก็จะแตกต่างกันในแต่ละครั้งของการผลิตด้วย<sup>28</sup>

## 2. Prothrombin-proconvertin (P&P) method

การทดสอบโดย P&P เริ่มใช้ในกลุ่มประเทศสแกนดิเนเวีย ตั้งแต่ปี 1950 เพื่อที่จะใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยา วาร์ฟาริน น้ำยาที่ใช้ในการทดสอบจะประกอบด้วย thromboplastin, แคลเซียมคลอไรด์แล้วยังประกอบไปด้วย factor V และไฟบริโนเจนซึ่งการตรวจนี้จะไวต่อการเปลี่ยนแปลงแม้เพียงเล็กน้อยของ prothrombin, factor VII และ X ระยะเวลาในการแข็งตัวของเลือดของพลาสมาคนปกติ จะถูกกำหนดให้มีค่าเท่ากับ 100 % P&P activity สำหรับ P&P ค่าในช่วงของการรักษา จะเท่ากับ 10-30 %<sup>41</sup>

### 3. Specific Prothrombin (factor II) Assay

เป็นการตรวจวัดระยะเวลาในการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวฟารินโดยการเติม barium-adsorbed bovine plasma reagent และ thromboplastin C reagent ซึ่งประกอบด้วยแคลเซียมคลอไรด์ระยะเวลาในการแข็งตัวของเลือดของคนปกติจะถูกกำหนดให้มีค่าเท่ากับ 100 %<sup>41</sup>

### 4. Native Prothrombin Antigen Assay

เป็นการหาความเข้มข้นของ native prothrombin antigen ตรวจวัดโดยใช้ native prothrombin antigen enzyme immunoassay เป็นวิธีที่ดีกว่า การใช้ prothrombin time จาก การเปรียบเทียบความปลอดภัยในการใช้วิธีนี้กับการตรวจวัด prothrombin time พบว่าเมื่อให้ช่วงของการรักษาอยู่ระหว่าง 12-24 µg/ml สามารถลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ถึง 85%<sup>42</sup> แต่วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมทั้งนี้เนื่องจาก มีราคาแพง และค่อนข้างซับซ้อน แม้ว่าจะได้ผลและปลอดภัย เช่นเดียวกับ ค่า PT เมื่อหาได้จากการใช้ thromboplastin ที่มีความไวสูง<sup>41,43</sup>

### การเปลี่ยนค่า PT ให้เป็นค่ามาตรฐานเพื่อการรายงานผล

การดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดนั้น การใช้ค่า PT เป็น พารามิเตอร์ก็ยังเป็นวิธีที่เลือกใช้มากที่สุดด้วยเหตุผลดังกล่าวแล้วโดยจะต้องควบคุมให้ค่า PT อยู่ในช่วงของการรักษาที่ยอมรับเสมอแต่ด้วยปัญหามาตรฐานของ thromboplastin จึงเป็นเรื่อง ยากที่จะประเมินระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยาและการเปรียบเทียบ ผลการศึกษาระหว่างรายงานการศึกษาต่างๆ ซึ่งจะมีความแตกต่างกันทั่วโลกและแม้ในประเทศ เดียวกัน และมีปัญหาในการส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น เนื่องจากไม่สามารถที่จะเปรียบเทียบค่า PT ในแต่ละห้องปฏิบัติการได้ ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัย 2 ข้อคือความแตกต่างในการรายงาน ผลค่า PT และความไวที่แตกต่างกันของ thromboplastin ต่อการลดลงของ factor II, VII และ X การรายงานผลของ PT มีหลายวิธีได้แก่ การรายงานผลเป็น prothrombin time มีหน่วยเป็นวินาที, prothrombin index, prothrombin activity และ prothrombin time ratio (PTR)<sup>26,47</sup> ซึ่งส่วนใหญ่ มักจะรายงานผลด้วยค่า PTR สามารถคำนวณได้จากสูตร PTR เท่ากับ ค่า PT ของผู้ป่วย หารด้วย ค่า PT เฉลี่ยของคนปกติ การรายงานผลเป็น PTR สามารถกำจัดตัวแปรที่เกิดจากเทคนิค ในการตรวจวัดได้ จึงไม่มีผลต่อค่า PT ของผู้ป่วยและค่า PT เฉลี่ยของคนปกติในสัดส่วนเดียวกัน ถึงแม้ว่าจะมีการรายงานผลเป็น PTR แล้วก็ตามยังมีความแตกต่างกันในค่าของ PTR เมื่อตรวจวัด

ด้วย thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกัน<sup>48</sup> จึงมีความพยายามที่จะหาค่ามาตรฐานในการรายงานผล

ในปี ค.ศ. 1977 องค์การอนามัยโลก หรือ The World Health Organization (WHO) ได้มีกำหนดให้ใช้ thromboplastin ที่ผลิตมาจากสมองมนุษย์เป็นสูตรตำรับสำหรับอ้างอิง (International Reference Preparations หรือ IRP) ของ thromboplastin ซึ่งต่อมาได้พัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้เป็นมาตรฐานในการรายงานผล PT โดยการเปลี่ยนให้เป็นค่า INR (International Normalized Ratio) ซึ่งคำนวณมาจาก PTR โดยใช้สูตร<sup>28</sup>

$$\text{INR} = \frac{(\text{Patient PT})^C}{(\text{Plasma control PT})}$$

C คือ ค่า ISI (International Sensitivity Index)

ค่า ISI เป็นค่าที่แสดงถึงความไวของ thromboplastin ที่มีต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเคเมื่อเปรียบเทียบกับ ISI ของ IRP ซึ่งมีค่า ISI เท่ากับ 1.0 ถ้าค่า ISI ต่ำจะมีความไวต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดซึ่งสัมพันธ์กับวิตามินเคสูง

ในปี 1985 ได้มีมติของ The International Committee for Thrombosis and Hemostasis และ The International Committee for Standardization in Hematology เสนอให้วารสารทางการแพทย์ใช้ระบบ INR ในการรายงานผลการศึกษาที่ตีพิมพ์ และโรงงานผู้ผลิต thromboplastin ควรจะมีการเปรียบเทียบความไวของ thromboplastin ที่ผลิตกับ IRP ของ WHO เพื่อระบุค่า ISI และรายงานค่า ISI แก่ผู้ใช้ thromboplastin นั้น<sup>49</sup>

American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) ได้สนับสนุนให้มีการรายงานผล PT ในระบบของ INR เพื่อช่วยลดความแตกต่างในการรายงานผลของ PT อันเนื่องมาจากการใช้ thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกัน การรายงานผลในระบบของ INR จึงเป็นระบบที่ดีที่สุดในการใช้สำหรับการติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดในปัจจุบัน<sup>3</sup> เพราะมีประโยชน์ดังต่อไปนี้<sup>3</sup>

- 1) เป็นข้อกำหนดที่ตรงกันสำหรับการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด
- 2) เป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดในห้องปฏิบัติการที่ใช้ thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกัน สามารถเปรียบเทียบผลของการตรวจวัดได้

- 3) เพื่อให้การศึกษาวิจัยทางด้านคลินิกและการตีพิมพ์ในวารสารต่างๆ ที่เกี่ยวกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นมาตรฐานเดียวกัน
- 4) ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเนื่องจากสามารถควบคุมได้ดีขึ้น

ค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้สำหรับยารักษาต่างกัน จะมีค่าแตกต่างกัน ซึ่ง The American College of Chest Physicians และ The National Heart, Lung, and Blood Institute ได้แนะนำไว้ในปี 1995 ดังระบุไว้ดังตารางที่ 1 <sup>28</sup>

ตารางที่ 1 Recommended Therapeutic Range for Oral Anticoagulant Therapy

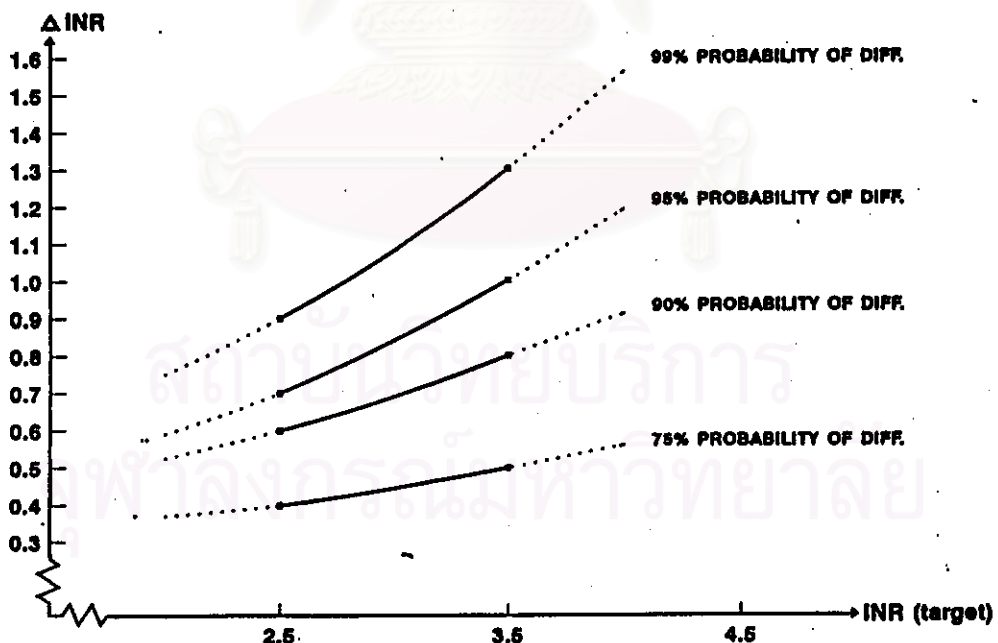
Indication	INR
Prophylaxis of venous thrombosis (high-risk surgery)	2.0-3.0
Treatment of venous thrombosis	2.0-3.0
Treatment of pulmonary embolism	2.0-3.0
Prevention of systemic embolism	2.0-3.0
Tissue heart valves	
Acute myocardial infarction (to prevent system embolism)*	
Valvular heart disease	
Atrial fibrillation	
Mechanical prosthetic valves(high risk)	2.5-3.5

\* If oral anticoagulant therapy is elected to prevent recurrent myocardial infarction, an INR of 2.5-3.5 is recommended, consistent with Food and Drug Administration recommendations.

ค่า INR ที่มีค่าสูงจะสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ดีแต่จะยิ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากยิ่งขึ้นได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาถึงค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้น้อยที่สุด ผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจะมีโอกาสในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง

กว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ ที่จำเป็นต้องรับประทานยาแอสไพริน ดังนั้นค่า INR สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงสูงกว่า อย่างไรก็ตามจากการศึกษาการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมในประเทศไทยที่โรงพยาบาลศิริราชพบว่าค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ก็น่าจะเพียงพอสำหรับการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในคนไทยและมีอุบัติการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเล็กน้อย ซึ่งเป็นช่วงที่แตกต่างจาก ACCP ได้แนะนำไว้<sup>50,51</sup>

ได้มีการศึกษาถึงความแตกต่างของค่า INR ที่มีผลต่อผู้ป่วยอย่างแท้จริง โดยได้มีการตีพิมพ์ nomogram สำหรับใช้ในการติดตามค่า INR ดังรูปที่ 4 จากกราฟพบว่าค่า INR ในช่วง 2.0-3.0 ค่า INR จะต้องแตกต่างกันอย่างน้อย 0.5 จึงจะถือได้ว่าเป็นความแตกต่างกันมีความน่าเชื่อถือ 90 % ว่ามีความแตกต่างกันจริง ซึ่ง nomogram นี้มีประโยชน์สำหรับแพทย์หรือเภสัชกรในการที่จะประเมินค่า INR ที่เปลี่ยนแปลงในการตรวจวัดแต่ละครั้งของผู้ป่วยว่ามีความแตกต่างกันจริงหรือไม่ สมควรที่ผู้ป่วยจะต้องมีการปรับขนาดยาแอสไพริน เพื่อที่จะได้ลดโอกาสที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันและการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ<sup>52</sup>



รูปที่ 4 แผนภาพแสดงความแตกต่างที่แท้จริงของค่า INR

## ปัญหาการใช้ INR

ได้มีการสำรวจโดย the College of American Pathologists Comprehensive Coagulation ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามีการใช้ INR system เพิ่มมากขึ้นจากการสำรวจในปี 1991 พบว่ามีการใช้ INR 21.1 % และเพิ่มเป็น 93.7 % ในปี 1994 จากการรายงานผลของการใช้ยาตัวฟารินโดยใช้ค่า INR เพิ่มมากขึ้น จึงพบปัญหาการใช้ INR<sup>28</sup>

1. เมื่อใช้ในระยะเริ่มแรกของการรักษาด้วยยาตัวฟารินอาจให้ผลที่มีความเที่ยงตรงต่ำ PT คือผลของการลดลงของ 3 ใน 4 ของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดซึ่งสัมพันธ์กับวิตามินเค ได้แก่ factors II, factor VII และ factors X ด้วยเหตุที่ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดทั้งสามนี้จะถูกกำจัดออกจากพลาสมาด้วยอัตราที่แตกต่างกันในระยะ 2-5 วันแรกในการรับยาตัวฟาริน ค่า PT จะเป็นผลมาจากการลดลงของปัจจัยเพียง 2 ตัวคือ factors VII และ X แต่เมื่อใช้ยาตัวฟารินในระยะยาวค่า PT จะเป็นผลมาจากการลดลงของ factors ทั้งสาม เนื่องจากความไวของ thromboplastin จะแตกต่างกันต่อการลดลงของ factors VII และ X ดังนั้นในระยะเริ่มแรกที่รับประทานยาตัวฟารินการตรวจวัดค่า INR จึงขาดความเที่ยงตรงโดยเฉพาะการใช้ thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกัน แม้ว่าการใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI ต่างกันทำให้ค่า INR ที่ได้ขาดความน่าเชื่อถือในระยะเริ่มแรกของการใช้ยาตัวฟารินในการรักษาก็ตาม ค่า INR ยังน่าเชื่อถือมากกว่าค่า PTR และเป็นวิธีที่ได้ผลและปลอดภัยในการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวฟาริน มีบางรายงานการศึกษาเสนอว่าควรใช้ PTR ในการติดตามผู้ป่วยในระยะแรกของการใช้ยาตัวฟารินและใช้ INR ในการใช้ยาตัวฟารินในระยะยาว ดังนั้นการใช้ INR ในระยะเริ่มแรกของการใช้ยาตัวฟาริน ควรจะดูว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขึ้นหรือไม่ ปัญหาในการใช้ INR ในระยะเริ่มแรกของการรักษานี้สามารถลดลงได้โดยการใช้ thromboplastin ที่มีความไวสูง

2. ระบบของการรายงานด้วย INR ขาดความแน่นอนและเที่ยงตรงเมื่อใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI สูงคือ thromboplastin มีความไวต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดต่ำ

ค่า INR สามารถคำนวณได้จากสูตร

$$INR = (PTR)^{ISI}$$

$$\text{เมื่อ } PTR = \frac{PT \text{ ของผู้ป่วย}}{PT \text{ ของคนปกติ}}$$

ดังนั้นเมื่อใช้ thromboplastin ที่มีความไวน้อย คือ มีค่า ISI สูง ความแน่นอนของค่า INR จึงน้อยลง เช่นเดียวกับการที่มีค่า PTR สูงๆ ความแน่นอนของค่า INR ก็จะน้อยลงเช่นกัน

### 3. การขาดความแน่นอนของค่า INR ที่รายงานเมื่อใช้เครื่องตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติ

ค่า INR เป็นค่าที่มีพื้นฐานมาจากความสัมพันธ์ทางคณิตศาสตร์ของค่า PTR โดยการตรวจวัดจากการใช้ thromboplastin และ IRP ซึ่งคนเป็นผู้ตรวจวัด ในห้องปฏิบัติการที่ทันสมัยจะใช้เครื่องตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติ ทำให้เกิดตัวแปรใหม่ขึ้นมา ค่า INR ที่ได้จะมีค่าแตกต่างจากค่าจริงประมาณ 10 % สามารถแก้ปัญหานี้ได้โดยการใช้ thromboplastin ที่มีความไวสูงๆ หรือมีค่า ISI ใกล้เคียงกับ 1.0 และจะต้องตรวจวัดทุกครั้งของการผลิตของ thromboplastin ด้วย lyophilized plasma ที่ทราบค่า INR แน่แน่นอนแล้ว

### 4. การขาดความน่าเชื่อถือของค่า ISI ที่ระบุโดยโรงงานผู้ผลิต

ปัญหานี้สามารถแก้ไขโดยโรงงานผู้ผลิตควรที่จะกำหนดค่า ISI ที่น่าเชื่อถือของ thromboplastin ที่ผลิตออกมาจำหน่าย ควรจะมีการตรวจวัดด้วย plasma ตัวอย่างที่ทราบค่า INR แน่ชัดแล้ว เพื่อนำมาคำนวณค่า ISI ที่ถูกต้อง

### 5. การคำนวณค่า INR ไม่ถูกต้องเป็นผลมาจากการคำนวณค่า PT เฉลี่ยของคนปกติที่ไม่เหมาะสม

ค่า PT เฉลี่ยของคนปกติได้มาจากการตรวจวัดค่า PT ของคนปกติอย่างน้อย 20 คน หากการกระจายตัวของกลุ่มตัวอย่างเป็นการกระจายไม่ปกติ เพื่อแก้ปัญหานี้ควรจะใช้การคำนวณโดยใช้ log และใช้ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และค่า PT ของคนปกติควรตรวจวัดด้วยน้ำยาที่ใช้ตรวจและเครื่องมือเดียวกันกับที่ใช้ในการตรวจผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามแม้ว่าการรายงานผลด้วยค่า INR จะพบว่ามีปัญหาต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วแต่ก็ยังคงเป็นการรายงานค่าการแข็งตัวของเลือดที่ดีกว่าการรายงานผลด้วยค่า PT

## การติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพริน

การใช้ยาในกลุ่มป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) ได้เพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงสิบปีหลัง ทั้งนี้เนื่องจากมีความรู้ในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิผลของยามากขึ้น รวมทั้งมีข้อบ่งชี้ของยาเพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามทั้งที่มีความรู้ถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาแล้วก็ตาม การใช้ยาในกลุ่มนี้ก็ยังมีน้อยกว่าที่ควรจะเป็นเนื่องจาก

1. มีช่องว่างในเรื่องความรู้หรือความเชื่อเกี่ยวกับประสิทธิผลของยา
2. ข้อจำกัดในการใช้ยาซึ่งจะต้องดูแลในเรื่องความปลอดภัยจากการใช้ยาด้วยการติดตามผลสม่ำเสมอในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ต้องใช้เวลาและความพยายามมาก

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินนั้นขึ้นอยู่กับตัวแปรหลายอย่างในผู้ป่วยแต่ละคน เช่น โรคอื่นๆ ที่เป็นร่วมด้วย, ประวัติในการเกิดภาวะเลือดออก, การเกิดอันตรกิริยา, และการกำหนดค่า INR ที่อยู่ในช่วงการรักษาของแต่ละข้อบ่งชี้ จึงมีการกำหนดรูปแบบในการดูแลผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาเช่นกัน การดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินเป็นกระบวนการที่จะต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดจนทำให้เกิดความสัมพันธ์ระหว่างผู้ปฏิบัติงานและผู้ป่วยและจะต้องมีการกำหนดการตรวจวัดค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสม เช่น ค่า INR เพื่อที่จะได้ผลทางคลินิกตามที่ต้องการ

### รูปแบบในการดำเนินงานเพื่อการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ

การที่จะประสบความสำเร็จในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินนั้นจะต้องมีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย, มีการตรวจวัดค่า INR อย่างสม่ำเสมอ, มีการประเมินผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง, การติดต่อสื่อสารกับผู้ป่วย, และการจัดตั้งระบบในการดูแลผู้ป่วย ผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินจะต้องได้รับบริการจากผู้ปฏิบัติงานหลายฝ่าย เช่น แพทย์, เภสัชกร, พยาบาล, ผู้ช่วยพยาบาล, และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เป็นต้น อาจทำให้ได้รับการบริการที่ไม่ดีพอถ้าขาดการประสานงาน ดังนั้นจึงควรมีการจัดตั้งระบบในการดูแลผู้ป่วยขึ้น

ระบบในการให้บริการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินได้มีการเริ่มจัดตั้งเป็นครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา ในปี 1960 งานบริการนี้จัดตั้งขึ้นเพื่อประสานงานและให้การใช้ยาแอสไพรินเป็นไปอย่างได้ผลดีที่สุดโดยประเมินผู้ป่วยในเรื่องของประโยชน์ที่จะได้รับและความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นจากการรักษาโดยการรับประทานยา ก่อนที่จะตัดสินใจให้ผู้ป่วยรับประทานยา



ยารฟาริน มีการจัดการเพื่อให้่ายต่อการปรับขนาดและสั่งจ่ายยารฟาริน เช่น มีการจัดทำแบบแผน (protocol) สำหรับการดูแลผู้ป่วยและปรับขนาดยารฟารินตามค่า INR ที่ตรวจวัดได้ จัดหาระบบที่ต่อเนื่องในการติดตามดูแลผู้ป่วย, ผลของค่า INR, ผลของอาหาร, ยาอื่นๆที่รับประทานร่วมด้วยและสภาวะของโรคที่เป็นอยู่ ให้ความรู้ทั้งแก่ผู้ป่วยและให้ผู้บริการอื่นๆเกี่ยวกับยารฟาริน และคำนึงถึงความสำคัญของลักษณะนิสัยในการดูแลตนเองของผู้ป่วยที่จะนำไปสู่ผลการรักษาที่ดี มีการติดต่อสื่อสารระหว่างผู้ปฏิบัติงานในเรื่องของการดูแลผู้ป่วย

รูปแบบในการดำเนินงานในการดูแลผู้ป่วยอย่างเป็นระบบมี 2 รูปแบบที่สำคัญคือ

### 1. การอำนวยการโดยแพทย์ (the medical director model)

เป็นรูปแบบของการให้บริการซึ่งมักจะดำเนินงานโดยแพทย์คนเดียว ซึ่งไม่ได้มีหน้าที่ความรับผิดชอบโดยตรงต่อการดูแลผู้ป่วยเบื้องต้นภายใต้การโครงการดำเนินงาน ส่วนงานประจำอื่นๆ มักจะทำโดย เกสซกร พยาบาลวิชาชีพ พยาบาลเทคนิค หรือผู้ช่วยแพทย์ ซึ่งต่อมาได้พัฒนามาเป็นรูปแบบที่สอง

### 2. การดำเนินงานตามแบบแผนในการดูแลผู้ป่วยเบื้องต้นที่กำหนดไว้ (The primary care referral-protocol-directed model)

จะมีการจัดการดูแลผู้ป่วยเฉพาะรายตามแนวทางที่ได้กำหนดไว้ ซึ่งเชื่อว่าการดำเนินงานในรูปแบบนี้จะเป็นผลดีแก่ผู้ป่วย การดูแลผู้ป่วยในรูปแบบนี้พบว่าสามารถดูแลให้ได้ผลทางคลินิกตามที่ต้องการได้ดีกว่าการดูแลโดยแพทย์เพียงผู้เดียว ได้แก่ สามารถลดอุบัติเหตุในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากร้อยละ 4.9 ครั้ง/คน/ปี เป็นร้อยละ 1 ครั้ง/คน/ปี และลดอุบัติเหตุในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันจากร้อยละ 6.6 ครั้ง/คน/ปี เป็นร้อยละ 0.6 ครั้ง/คน/ปี ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยที่สำคัญคือผู้ป่วยได้รับยารฟารินในขนาดที่เหมาะสม ได้รับความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาอย่างต่อเนื่องและสามารถประเมินสภาวะทางคลินิกถึงการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหรือการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ทันท่วงที<sup>53</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากปัญหาจากการใช้ยารฟารินจากร้อยละ 39 เป็นร้อยละ 4 สามารถที่จะควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในช่วงของการรักษาได้เพิ่มมากขึ้นจากร้อยละ 64.2 เป็น ร้อยละ 85.6<sup>14</sup> อย่างไรก็ตามการที่ดูแลผู้ป่วยตามรูปแบบนี้นอกจากจะมีประโยชน์ดังที่กล่าวมาแล้วก็ยังช่วยลดการเข้ารับการรักษาตัวที่คลินิกก่อนวันนัด ลดการเข้ารับการรักษาตัวที่ห้องฉุกเฉินและลดค่าใช้จ่ายต่างๆ ที่จะต้องใช้เพื่อรักษาตัวเนื่องจากมีปัญหาในการใช้ยา<sup>19</sup>

การดำเนินงานดูแลผู้ป่วยในรูปแบบนี้ได้มีผู้ดำเนินการจัดตั้ง ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร หรืออาจจะมีดำเนินงานร่วมกันแบบเป็นทีม ผู้ปฏิบัติงานจะทำหน้าที่ตามแนวทางที่ได้วางไว้ จากการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่แล้วการดำเนินงานในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยา วาร์ฟารินมักจะเป็นเภสัชกร

### แนวทางในการจัดการสำหรับการให้บริการผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟาริน

เพื่อให้การดำเนินงานในการให้บริการแก่ผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟารินเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด เกิดอันตรายอันเนื่องมาจากการใช้ยาน้อยที่สุด จึงเห็นว่าควรมีการเตรียมการ โดยกำหนดองค์ประกอบดังต่อไปนี้<sup>54</sup>

1. แนวทางในการจัดตั้งและจัดการ
2. กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย
3. การประเมินผลของการดำเนินงาน

#### 1. แนวทางในการจัดตั้งและจัดการ

##### 1.1 คุณสมบัติของบุคลากร

บุคลากรผู้ทำหน้าที่ปฏิบัติงานในคลินิกที่ให้บริการแก่ผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟาริน ได้แก่ แพทย์ พยาบาล และเภสัชกร เป็นต้น ซึ่งมีหน้าที่ในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่มารับบริการควรจะต้องมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องต่างๆ ดังต่อไปนี้ กระบวนการในการแข็งตัวของเลือด การให้การรักษามือเกิดลิ่มเลือดอุดตัน การเกิดลิ่มเลือด

ดังนั้นผู้ปฏิบัติงานควรจะมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. มีความรู้ความเข้าใจในเรื่องคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาวาร์ฟารินและยาอื่นๆ ที่เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ในคลินิก สามารถที่จะอธิบายถึงผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นเนื่องจากยาได้ สภาวะของโรคที่เป็นอยู่ หรืออาหารที่รับประทานและการเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิตที่มีผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด
2. มีความชำนาญในการประเมินถึงอาการและอาการแสดงที่จะบ่งชี้ภาวะเลือดออกผิดปกติหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันเพื่อที่จะได้ประสานงานกับแพทย์ดูแลผู้ป่วยได้

3. ควรจะมีความชำนาญในการจำแนก มีทักษะและสามารถจัดการปัญหาอื่นๆ ที่เกิดจากยาโดยได้รับการยอมรับจากผู้ปฏิบัติงานอื่นๆ
4. มีความเข้าใจถึงปัจจัยทางสังคม เศรษฐกิจ อุปนิสัย สุขภาพจิต และสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อผู้ป่วย
5. เข้าใจถึงความหมายของ Prothrombin Time (PT) , INR (International Normalized Ratio) และค่า ISI (International sensitivity index) รวมทั้งมีความเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่าต่างๆ เหล่านี้และข้อจำกัดของค่าต่างๆ เหล่านี้
6. สามารถที่จะแปลผลค่า INR และผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เพื่อที่จะสามารถปรับขนาดยาแวนธาร์ฟารินได้อย่างเหมาะสม
7. สามารถที่จะสื่อสารกับผู้ป่วยและบุคลากรอื่นๆ ได้อย่างดี
8. สามารถที่จะทำหน้าที่ในการติดตามดูแลผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่อง

1.2. มีผู้อำนวยการเพื่อดูแลให้การดำเนินงานเป็นไปตามแนวทางที่วางไว้

### 1.3. การดำเนินงานและการประสานงาน

1.3.1 การกำหนดแนวทางสำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างชัดเจน เพื่อให้การดูแลและติดตามผู้ป่วยเป็นแนวทางเดียวกันและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่จะต้องมีการส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน วิธีการในการดูแลและติดตามผู้ป่วยควรประกอบด้วยขั้นตอนต่อไปนี้

1. วิธีการประเมินผู้ป่วย
2. วิธีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย
3. ข้อบ่งใช้ในการใช้ยาแวนธาร์ฟาริน
4. กำหนดช่วงค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับแต่ละข้อบ่งใช้ของยาแวนธาร์ฟาริน
5. กำหนดระบบในการจัดการในกรณีที่ค่า INR ไม่อยู่ในช่วงของการรักษา
6. กำหนดช่วงห่างของระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดค่า INR ในแต่ละครั้งรวมทั้งผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่ต้องใช้ในการ

ประเมินผู้ป่วย เช่น CBC (complete blood count), urinalysis เป็นต้น

7. ข้อกำหนดในการจำแนกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นว่ารุนแรงหรือไม่เพียงใด เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและวิธีดำเนินการเมื่อพบปัญหาดังกล่าว
8. วิธีการในการปรับขนาดของยารักษาที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากค่า INR ที่ตรวจวัดได้ การประเมินผู้ป่วย อาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน สภาวะของโรคที่เป็นอยู่ และการเปลี่ยนแปลงวิถีในการดำเนินชีวิต

1.3.2 การดำเนินงานที่เป็นระบบเพื่อที่จะจำแนกผู้ป่วยที่ควรจะต้องได้รับเลือดเพื่อทดแทนเนื่องจากการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือการประเมินการใช้ยา ตารางการนัดหมายที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วย การตรวจผลทางห้องปฏิบัติการซ้ำเพื่อผลที่ถูกต้องในรายที่จำเป็น การเตรียมคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย และการติดตามผลการรักษา

ความสำเร็จในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาที่จำเป็นมาจากการที่สามารถที่จะดำเนินงานได้อย่างต่อเนื่อง สามารถที่ปรับขนาดยาของผู้ป่วยได้อย่างสม่ำเสมอ สามารถที่จะป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน มีการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอด้วยการมีระบบในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยและมีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ซึ่งองค์ประกอบของระบบที่อย่างน้อยที่สุดควรมีได้แก่ ทะเบียนประวัติของผู้ป่วย กลไกในการส่งต่อระหว่างผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก และเช่นเดียวกันกับวิธีการในการนัดหมายผู้ป่วยเพื่อตรวจวัดผลทางห้องปฏิบัติการอย่างสม่ำเสมอและมีการตรวจสอบผลทางห้องปฏิบัติการด้วย มีวิธีในการนัดหมายผู้ป่วยและการติดตามผลในการรักษาผู้ป่วย เป็นต้น เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยเป็นไปอย่างต่อเนื่อง

#### 1.4 การติดต่อสื่อสารและการบันทึกผล

การดำเนินงานในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาควรมีวิถีทางและขั้นตอนที่ควรจะต้องคำนึงถึงในการติดต่อสื่อสารระหว่างผู้ป่วย แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการ และฝ่ายเภสัชกรรม

นอกจากนี้ควรจะมีการบันทึกการติดต่อสื่อสารระหว่างกันไว้ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยด้วย

การติดต่อสื่อสารระหว่างกันสำหรับการให้การดูแลผู้ป่วยมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อผลของรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เรื่องต่างๆ ที่จำเป็นต้องติดต่อสื่อสารกัน ได้แก่ ผลเลือดที่ตรวจวัดได้ทางห้องปฏิบัติการ วันที่จะต้องเริ่มหรือหยุดรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือยาอื่นๆ ที่รับประทานร่วมด้วย หรือการปรับเปลี่ยนการให้การรักษา เป็นต้น สิ่งต่างๆ เหล่านี้ต้องการการสื่อสารที่ชัดเจนเนื่องจากความผิดพลาดในการสื่อสารอาจเป็นผลเสียต่อผลการรักษาของผู้ป่วยได้

สำเนาของจดหมายต่างๆ ที่ส่งให้กับผู้ป่วยหรือผู้ปฏิบัติงานอื่นๆ ควรจะเก็บไว้ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยด้วย รวมทั้งแบบบันทึกการสื่อสารต่างๆ เป็นต้นว่า การใช้โทรศัพท์ ไปรษณีย์บัตร ควรจะเก็บรวบรวมไว้ด้วย ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยควรจะมีการบันทึกของข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย ข้อบ่งชี้เนื่องจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ระยะเวลาที่จะต้องได้รับการรักษาและค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย โรคอื่นๆ ที่เป็นร่วมด้วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ขนาดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดและการปรับขนาดยาของผู้ป่วย บันทึกการติดต่อสื่อสารและคำแนะนำต่างๆ ที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างการติดตามดูแล ยาอื่นๆ ที่ได้รับร่วมด้วย (รวมทั้งยาสามัญประจำบ้าน) จะต้องมีการบันทึกชื่อยา ขนาด วิธีการให้ยา ความถี่ในการให้ยา และมีการบันทึกวันที่เริ่มให้ยาและหยุดให้ยาอื่นๆ เหล่านี้ด้วย และที่สำคัญควรมีแบบแผนการปรับขนาดยาที่กำหนดไว้แบบอยู่ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยด้วย

#### 1.5 มีการใช้พารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมในการดูแลผู้ป่วย

ควรมีการรายงานผลการตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดโดยใช้ค่า INR ซึ่งเชื่อว่าเป็นระบบที่ดีที่สุดขณะนี้<sup>28</sup> และมีการใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI ไม่เกิน 1.5 และผู้ปฏิบัติงานควรมีความรู้ความเข้าใจถึงวิธีการและการรายงานผลด้วยค่า INR

## 2. กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย

### 2.1 การคัดเลือกผู้ป่วยและการประเมินผู้ป่วย

2.1.1 แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ ควรจะกำหนดวิธีการให้การ รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย และได้รับการเห็นชอบจากผู้ปฏิบัติงานด้วย

2.1.2 ผู้ปฏิบัติงานควรจะมีการประเมินผู้ป่วยในเรื่องต่างๆ ดังต่อไปนี้ ยาที่ รับประทานอยู่ในขณะนี้ อาหารที่รับประทาน วิธีการดำเนินชีวิต ระดับความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยและความสามารถในการอ่านออกเขียนได้ ความเชื่อและแนวความคิดทางด้านสุขภาพอนามัย แรงจูงใจในการดูแล รักษาตนเอง และสิ่งแวดล้อมและพฤติกรรมอื่นๆ ที่เป็นสิ่งขัดขวางต่อการ เรียนรู้และความเชื่อมั่นในแนวทางการรักษาพยาบาล ซึ่งการประเมินผู้ป่วย ที่มารับบริการเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วย เป็นกระบวนการที่ จะทำให้รู้จักผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น

### 2.2 การเริ่มต้นให้การรักษา (Initiation of therapy)

2.2.1 ควรมีการกำหนดช่วงค่า INR ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยรวมทั้งปฏิบัติตาม ข้อแนะนำต่างๆ ตามที่สถาบันต่างๆ ได้แนะนำไว้ตามความเหมาะสม เช่น การรับประทานยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่ผ่าตัดไส้ลิ้นหัวใจเทียมกำหนดให้ค่า INR ที่อยู่ในช่วงของการรักษาเท่ากับ 2.5-3.5 ตามที่ ACCP ได้กำหนดไว้

2.2.2 ผู้ปฏิบัติงานควรมีการปรับขนาดยาแอสไพริน ตามค่า INR ที่ตรวจวัด ได้ ผลทางห้องปฏิบัติการอื่นที่เกี่ยวข้อง ผลการประเมินผู้ป่วย การตอบสนองของผู้ป่วย และตามแนวทางที่วางไว้

การให้ยาแก่ผู้ป่วยควรจะหาวิธีการที่ง่ายที่สุด เช่น อาจจะมีการใช้ ยาเพียงความแรงเดียวแล้วสั่งจ่ายเป็นจำนวน 1 เม็ด, 2 เม็ด หรือเป็นเศษ ส่วนของเม็ดยา เพื่อป้องกันความผิดพลาดในการรับประทานยาอาจจะมี อุปกรณ์ อื่น ๆ เพื่อช่วยผู้ป่วยให้เกิดความเข้าใจมากยิ่งขึ้น เช่น เขียนเป็นคำ แนะนำไว้ มีกล่องสำหรับบรรจุยา หรือ ปฏิทินที่ระบุขนาดยาไว้ เป็นต้น

2.2.3 เมื่อเริ่มต้นในการรักษาหรือหลังจากการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยควรจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดโดยอาจจะต้องมารับบริการทุก

สัปดาห์ขึ้นอยู่กับความคงที่ของระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย หลังจากที่ถูกยาลดความดันโลหิตของเลือดคงที่แล้วควรจะมีการติดตามผลการรักษาอย่างน้อยทุก 4 สัปดาห์ และไม่ควรเกิน 12 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยควรจะได้รับ การติดตามผลการรักษาแต่ละครั้งห่างกันไม่เกินทุก 4 สัปดาห์

### 2.3 การรักษาเมื่อผลของยาคงที่ (Maintenance of therapy)

2.3.1 ผู้ปฏิบัติงานควรมีกระบวนการที่เป็นระบบในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยโดยมุ่งเน้นในการประเมินผู้ป่วยถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษา การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรืออาหาร วิธีในการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลง การทบทวนผลทางห้องปฏิบัติการ และการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

ผลการให้บริการที่ดีขึ้นอยู่กับความถี่ในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย การประเมินการติดตามผลการรักษาประกอบด้วย การประเมินถึงความเปลี่ยนแปลงของยาที่ได้รับ สภาพของผู้ป่วย อาหารที่รับประทาน และความเชื่อมั่นของผู้ป่วย ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินในเรื่องของอาการและอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติหรือการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และขนาดของยารักษาว่าเหมาะสมกับผู้ป่วยหรือไม่

2.3.2 ผู้ปฏิบัติงานควรมีวิถีทางในการกำหนดระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาหลังการปรับขนาดยาในแต่ละครั้ง การกำหนดควรจะมีค่า INR ที่ไม่อยู่ในช่วงของการรักษาและขนาดของยาที่เปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกับปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วย

การรับประทานยารักษาจะต้องใช้เวลาเป็นอย่างน้อย 3 วัน จึงจะมีผลต่อค่า INR ดังนั้นระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือดหลังการปรับขนาดยาก็ควรจะเป็นอย่างน้อย 3 วันและไม่ควรเกิน 2 สัปดาห์

2.3.3 ผู้ปฏิบัติงานควรมีการพัฒนาแนวทางในการจัดการกับปัจจัยที่อาจมีผลให้การตอบสนองต่อยาเปลี่ยนแปลงเนื่องจากสภาวะของผู้ป่วย ยาที่ใช้ อาหาร หรือปัจจัยอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยควรจะได้รับคำแนะนำให้ปรึกษา

ผู้ปฏิบัติงานที่ดูแลผู้ป่วยเรื่องการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดทุกครั้งที่มีการนัดหมายกับทันตแพทย์ซึ่งอาจจะต้องมีการถอนฟันที่เสี่ยงต่อการการเกิดบาดแผล หรือมีการนัดหมายกับแพทย์อื่นๆ ซึ่งอาจได้รับยาอื่นๆ เพิ่มทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยามีผลต่อค่าการแข็งตัวของเลือด หรือการนัดหมายเพื่อการผ่าตัดอื่นๆ เพื่อที่จะได้ปรับขนาดยาให้เหมาะสม ผู้ป่วยจะต้องได้รับคำแนะนำให้แจ้งแก่ผู้ดูแลผู้ป่วยทุกครั้งถึงการเปลี่ยนแปลงของยาที่รับประทาน อาหาร หรือสภาวะของโรคที่เป็นอยู่ในขณะนี้

#### 2.4 การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

ผู้ให้บริการควรจะมีวิถีทางและขั้นตอนในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยโดยมีเป้าหมายและวัตถุประสงค์ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ซึ่งการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายควรเป็นไปตามการประเมินผู้ป่วยในตอนต้นขึ้นกับเขาวินิจฉัยและระดับความรู้ของผู้ป่วย การมีโปรแกรมในการให้ความรู้ที่ดีจะช่วยให้ผลในการดูแลผู้ป่วยดีขึ้น

#### 2.5 มีการจัดการและทักษะในการแก้ปัญหาอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษาระหว่างหรือปัญหาที่ไม่เกี่ยวกับการให้การรักษาระหว่าง

2.5.1 ผู้ให้บริการควรจะมีวิถีทางและขั้นตอนในการจัดการกับปัญหาที่เกิดขึ้น เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติที่อาจจะรุนแรงหรือไม่รุนแรง อาการและอาการแสดงถึงการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือเนื่องจากยาอื่นๆ รวมถึงการใช้วิตามินเคหรือการให้ fresh frozen plasma ที่ใช้เพื่อแก้ไขภาวะที่มีค่า INR สูงมากเกินไปหรือการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

2.5.2 ผู้ให้บริการควรจะมีวิถีทางและขั้นตอนสำหรับการดำเนินการในกรณีผู้ป่วยต้องมียาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีความเสี่ยงสูง เช่น จะต้องรับการผ่าตัดหรือต้องรับการรักษาทันตกรรม จะต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่อาจจะเกิดขึ้นได้ ปัจจัยเฉพาะตัวของผู้ป่วยและชนิดของหัตถการนั้นควรจะได้รับ การประเมินเพื่อกำหนดแผนในการให้การรักษามีประสิทธิภาพมากที่สุด ผู้ป่วยควรจะได้รับ การติดตาม



ตามดูแลอย่างใกล้ชิด หยุดรับประทานยารักษาฟารินก่อนที่จะมีหัตถการ ประมาณ 2-3 วัน หรือเริ่มรับประทานยารักษาฟารินในขนาดต่ำกว่าเดิมหรือ อาจจะต้องให้การรักษาโดยใช้เฮปพารินในระยะเวลาสั้นๆ เป็นต้น

2.5.3 ผู้ให้บริการควรมีวิถีทางและขั้นตอนในการจัดการกับผู้ป่วยที่ไม่ยึดมั่น ต่อการรักษา การนัดหมาย หรืออื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการให้การรักษาเพื่อ ป้องกันการแข็งตัวของเลือด ซึ่งวิถีทางนี้ควรประกอบด้วยแนวทางสำหรับ การยุติของการให้บริการ

### 3. มีการประเมินผลของการให้บริการแก่ผู้ป่วย

#### 3.1 มีการประเมินองค์ประกอบขององค์กร

ผู้ปฏิบัติงานควรมีประเมินองค์ประกอบขององค์กรเป็นประจำทุกปี หรืออาจจะมากกว่านั้นตามความจำเป็น ควรจะมีการวิเคราะห์ถึงกระบวนการ ต่างๆ ที่มีผลต่อผลการรักษาของผู้ป่วย การประเมินถึงส่วนประกอบขององค์กรนี้ จะรวมไปถึง ประสิทธิภาพของระบบ กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย การติดตามดูแลผู้ป่วยด้วยผลทางห้องปฏิบัติการ และการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย เป้าหมายของการประเมินนี้เพื่อที่จะแน่ใจว่าการดำเนินงานนี้เป็นไปตามจุด ประสงค์ของการจัดตั้ง

#### 3.2 การประเมินผลการรักษาของผู้ป่วย

ผู้ปฏิบัติงานควรมีการประเมินผลจากการให้บริการเป็นประจำทุกปี หรือมากกว่านั้นตามความจำเป็น สิ่งที่จะต้องประเมินได้แก่ ผลของการที่ผู้ป่วย ได้รับยารักษาฟารินซึ่งมีตัวชี้วัดคือ ค่า INR ว่าอยู่ในช่วงของการรักษาหรือไม่ อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ อุบัติการณ์ในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการให้การักษา เป็นต้น ผลการ รักษาสำหรับผู้ป่วยแล้วไม่ใช่เพียงแค่ว่าเพื่อสุขภาพที่ดีขึ้นเท่านั้น แต่ยังหมายถึง การเพิ่มทักษะในการดูแลตนเอง และเพิ่มคุณภาพชีวิตด้วย

### การติดตามดูแลผู้ป่วยด้วยตนเองที่บ้าน (Home Prothrombin time monitoring)

แม้จะมีการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาว่าฟารินอย่างใกล้ชิดแล้วก็ตาม บางครั้งความผิดพลาดเนื่องจากการสื่อสารระหว่างบุคลากรผู้ปฏิบัติงานและผู้ป่วยก็อาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายได้ ได้มีการทดลองให้ผู้ป่วยดูแลตนเองโดยการปรับขนาดยาและตรวจวัดค่า Prothrombin time โดยใช้เครื่องมือติดตาม PT ด้วยตนเอง เป็นเครื่องมือสำหรับการตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือดโดยการเจาะเลือดจากปลายนิ้วมือซึ่งผู้ป่วยสามารถใช้ได้เองที่บ้าน และให้ผู้ป่วยปรับขนาดยาได้เองโดยจะมีคู่มือสำหรับผู้ป่วยเพื่อใช้ในการปรับขนาดยาตามค่าการแข็งตัวของเลือดที่ตรวจวัดได้ พบว่าโดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยสามารถปรับขนาดของยาให้มีค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงของการรักษา แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่ปรับขนาดยามิตั้งนี้เนื่องจากไม่เข้าใจวิธีการปรับขนาดยา ดังนั้นถ้าหากผู้ป่วยสามารถที่จะดูแลตนเองในเรื่องของการตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือดและปรับขนาดยาเองที่บ้านได้ก็จะเป็นการสะดวกสำหรับผู้ป่วยและสามารถลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้<sup>15</sup> นับว่าเป็นแนวทางที่ดีในการดูแลผู้ป่วยอีกวิธีหนึ่ง

### การดำเนินงานติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาว่าฟารินที่โรงพยาบาลราชวิถี

สถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี เป็นสถาบันที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางทำการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคหัวใจและโรคของหลอดเลือด รวมทั้งผู้ป่วยที่มีความจำเป็นจะต้องผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่สถาบันโรคหัวใจนี้จะเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อมาจากคลินิกอายุรกรรมโรงพยาบาลราชวิถีหรือจากโรงพยาบาลอื่นๆ ทั่วประเทศ จึงมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันโรคหัวใจนี้ อัตราผู้ป่วยที่ต้องผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมประมาณ 1000 ราย/ปี ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมส่วนใหญ่จะมารับการติดตามผลการรักษาที่คลินิกศัลยกรรมโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี และผู้ป่วยเพียงบางส่วนเท่านั้นที่ถูกส่งไปรับการติดตามผลการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ดังนั้นที่คลินิกศัลยกรรมโรคหัวใจจึงมีผู้ป่วยมารับบริการเป็นจำนวนมาก โดยเฉลี่ยวันละประมาณ 50-60 คน บางครั้งมีผู้มารับบริการสูงนับร้อยคน คลินิกศัลยกรรมโรคหัวใจจะเปิดบริการทุกวันพุธและวันศุกร์ ในเวลาราชการ

### บุคลากรผู้ปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วยมีดังนี้

1. แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่คลินิกจำนวน 4 คน ซึ่งจะผลัดเปลี่ยนกันมาทำหน้าที่ในการตรวจผู้ป่วยวันละ 2 คน จะทำหน้าที่ในการตรวจและติดตามดูแลผู้ป่วย รวมทั้งการปรับขนาดยาตามค่า INR ที่ตรวจวัดได้

2. พยาบาลเทคนิคจำนวน 2 คน ทำหน้าที่ช่วยเหลือแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยและให้คำแนะนำที่จำเป็นแก่ผู้ป่วย
3. ผู้ช่วยพยาบาลจำนวน 1 คน จะทำหน้าที่ช่วยเหลือทั่วไป เช่น การเตรียมทะเบียนประวัติผู้ป่วย เป็นต้น

#### วิธีในการดูแลผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยซึ่งรับประทานยารักษาหัวใจ จะได้รับคำแนะนำให้ไปตรวจวัดค่า INR ที่ห้องปฏิบัติการก่อนที่มารับบริการที่คลินิก
2. เมื่อได้รับผลการตรวจเลือดแล้ว ผู้ป่วยจะนำผลการตรวจเลือดมาให้พยาบาลที่คลินิก และพยาบาลจะทำการตรวจวัดค่าความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และบันทึกผลการตรวจเลือดในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยและผู้ป่วยนั่งรอรับบริการต่อไป
3. แพทย์จะทำการตรวจร่างกายผู้ป่วยและทำการปรับขนาดของยารักษาหัวใจตามผลการตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือดจากห้องปฏิบัติการ แพทย์สั่งจ่ายยาและกำหนดวันนัดสำหรับครั้งต่อไปหรือส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน และอาจได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาจากแพทย์
4. ผู้ป่วยจะรับใบสั่งยาและใบนัดสำหรับการรักษาครั้งต่อไปจากพยาบาล พยาบาลจะอธิบายการใช้ยารักษาหัวใจแก่ผู้ป่วยบางรายที่เกิดปัญหาการใช้ยา
5. ผู้ป่วยรับยาที่ห้องจ่ายยา

ค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาหัวใจที่คลินิกศัลยกรรมหัวใจจะมีค่าเท่ากับ 2.0 -2.5 ซึ่งเป็นค่าที่กำหนดโดยเป็นข้อตกลงระหว่างแพทย์ที่ปฏิบัติงานที่คลินิกนี้

เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกมีเป็นจำนวนมาก และมาจากจังหวัดต่างๆ ทั่วประเทศไทยเพื่อมารับการตรวจจากแพทย์ ทำให้บางครั้งผู้ป่วยที่มีปัญหาเนื่องจากการรับประทานยารักษาหัวใจ แพทย์และพยาบาลที่คลินิกอาจจะไม่สามารถดูแลผู้ป่วยได้ทั่วถึง พบว่ามีผู้ป่วยบางรายที่มีปัญหาที่เกิดจากการใช้ยารักษาหัวใจ ซึ่งเป็นปัญหาที่เภสัชกรอาจสามารถช่วยดำเนินการร่วมในการให้บริการแก่ผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยมีผลในการรักษาด้วยยารักษาหัวใจดีขึ้นเพื่อลดปัญหาที่อาจเกิดขึ้น