

บทที่ 2

แนวเหตุผล ทฤษฎีและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมโดยเภสัชกร ดังนั้นจึงขอแยกกล่าวถึงทฤษฎีและผลงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องเป็น 3 หัวข้อ ดังนี้

1. การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม
2. ยาแอสไพริน
3. การติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพริน

การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมเป็นวิธีการหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ้นหัวใจพิการที่ไม่สามารถควบคุมอาการโดยการรักษาด้วยยาหรือการรักษาด้วยการขยายลิ้นหัวใจ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้ตามปกติ

ประเภทของลิ้นหัวใจเทียม

ลิ้นหัวใจเทียมได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเรื่อยๆ เพื่อให้มีรูปแบบและการทำหน้าที่เหมือนลิ้นหัวใจมนุษย์ โดยลิ้นหัวใจเทียมที่ใช้จะมีหลายชนิดแต่แต่ละชนิดจะมีลักษณะที่แตกต่างกันไป ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทตามชนิดของวัสดุที่นำมาผลิตคือ³

1. Mechanical heart valves

เป็นลิ้นหัวใจเทียมซึ่งทำมาจากโลหะหรือ carbon alloys มีอยู่ 3 ชนิดคือ³

- 1.1 ลิ้นหัวใจเทียมแบบลูกบอลเปิดปิด (caged-ball valves) เป็นลิ้นหัวใจเทียมชนิดแรกและปัจจุบันยังคงใช้อยู่ เช่น Starr-edwards caged-ball valve เป็นต้น⁶⁹
- 1.2 ลิ้นหัวใจเทียมแบบแผ่นเปิดปิดชนิดแผ่นเดียว (Single-tilting-disk valves) มีความทนทานและเลือดสามารถไหลผ่านได้สะดวก เช่น Bjork-shiley monostrut tilting disk valve, Medtronic-Hall valve และ Omnicarbon valve

เป็นต้น

1.3 ลิ้นหัวใจเทียมแบบแผ่นเปิดปิดชนิด 2 แผ่น (bileaflet-tilting-disk valves) เช่น St. Jude medical valve, Carbomedics valve และ Edwards-Duromedics valve

เป็นต้น

ลิ้นหัวใจเทียมชนิด mechanical heart valves จะมีความทนทานและสามารถใช้งานได้ยาวนานอย่างน้อย 20-30 ปี³ แต่มีข้อเสียคือทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดได้ ดังนั้นผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดนี้ จะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้สูงกว่าลิ้นหัวใจเทียมชนิดที่ทำมาจากเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต 2-4 เท่า¹¹

2. Bioprosthetic heart valves

เป็นลิ้นหัวใจเทียมที่ทำมาจากเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต ซึ่งถูกนำมาเตรียมด้วยวิธีการต่าง ๆ เพื่อไม่ให้เกิดการต่อต้านจากร่างกายผู้รับ ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดได้แก่³

2.1 ลิ้นหัวใจเทียมซึ่งได้มาจากลิ้นหัวใจคน (Homografts)

2.2 ลิ้นหัวใจเทียมซึ่งทำมาจากเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตอื่น (Heterografts) เช่น ลิ้นหัวใจหมู เยื่อหุ้มหัวใจวัว

ลิ้นหัวใจเทียมชนิด bioprosthetic heart valves จะมีอายุการใช้งานสั้น โดยพบว่าร้อยละ 10-20 ของลิ้นหัวใจเทียมซึ่งทำมาจากลิ้นหัวใจคน และร้อยละ 30 ของลิ้นหัวใจเทียมซึ่งทำมาจากเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตอื่น จะมีอายุการใช้งานเพียง 10-15 ปี และอาจจะต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมอันใหม่ แต่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดนี้ จะทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดน้อยกว่า mechanical heart valves¹¹ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมโดยใช้ bioprosthetic heart valves จึงไม่จำเป็นต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในระยะยาว (ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในช่วง 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยมี sinus rhythm แล้ว ก็สามารถเปลี่ยนมาใช้ aspirin แทนได้)^{3,4}

ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ได้แก่³

1. ระบบการไหลเวียนของเลือดผิดปกติ (hemodynamic dysfunction) เกิดจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น

- 1.1 ความล้มเหลวของโครงสร้างของลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งเกิดจากการที่มีการอุดตันของรูเปิดปิดของลิ้นหัวใจเทียมมักจะเกิดขึ้นกับลิ้นหัวใจเทียมที่ผลิตในระยะแรก ๆ ที่มีคุณสมบัติดูดซับไขมันในพลาสมาได้ หรือมีการแตกหักของโครงของลิ้นหัวใจเช่น Bjork-Shiley tilting disc valve มีรายงานในปี ค.ศ. 1986 ว่ามีการแตกหักของโครงลิ้นหัวใจเกิดขึ้น
- 1.2 มีลิ้มเลือดขนาดใหญ่ซึ่งสามารถที่จะอุดตันรูเปิด-ปิดของลิ้นหัวใจและทำให้ลิ้นหัวใจตีบได้ ซึ่งเกิดจากการที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในปริมาณที่ไม่เพียงพอ
- 1.3 เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อและลิ้นหัวใจเทียมที่ทำมาจากเนื้อเยื่อเกิดการตีบหรือรั่ว
- 1.4 เกิดการไหลวนของเลือดที่ลิ้นหัวใจ (paravalvular regurgitation)

2. การติดเชื้อของเยื่อผนังห้องหัวใจ (infective endocarditis)

พบว่าเกิดขึ้นได้ร้อยละ 3-6 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ถ้าเป็นการติดเชื้อในช่วง 60 วันแรกหลังการผ่าตัด พบว่าส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* และแบคทีเรียแกรมลบ ถ้าเป็นการติดเชื้อในช่วงหลังจาก 60 วันแรกหลังการผ่าตัดพบว่าส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อจำพวก *Streptococci* และถ้าเป็นการติดเชื้อตั้งแต่ 12 เดือนหลังการผ่าตัดพบว่าส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *Staphylococcus epidermidis* สำหรับอัตราการตายที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อในระยะแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดประมาณร้อยละ 30-80 และอัตราการตายที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อในระยะหลัง หลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดประมาณร้อยละ 20-40 อย่างไรก็ตามสามารถรักษาการติดเชื้อของเยื่อผนังห้องหัวใจได้โดยการใช้ยาปฏิชีวนะ³

3. ภาวะเลือดจางจากเม็ดเลือดแตกตัว (hemolytic anemia)

อัตราการทำลายเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิด mechanical heart valve ถ้าเกิดขึ้นไม่รุนแรงมากนัก ร่างกายสามารถปรับตัวโดยมีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้นจากไขกระดูก ถ้ามีอาการรุนแรงอาจมีอาการขาดธาตุเหล็กหรือกรดโฟลิกได้ และอาจทำให้เกิดความผิดปกติอื่นๆ เช่น เกิดการรั่วที่บริเวณลิ้นหัวใจขึ้นได้ (paravalvular leak) ภาวะเลือดจางที่เกิดขึ้นสามารถให้การรักษาโดยการให้ธาตุเหล็ก กรดโฟลิก หรือมีการให้เลือด และอาจต้องได้รับการผ่าตัดอีกครั้งหนึ่งเพื่อรักษาการรั่วที่บริเวณลิ้นหัวใจ³

4. การเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (thromboembolism)

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบได้บ่อยที่สุดของผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิด mechanical heart valve แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ทำมาจากเนื้อเยื่อ โดยสามารถป้องกันได้โดยการรับประทานยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด⁶

การเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด ในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจะเหมือนกับว่ามีเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายอยู่ตลอดเวลา เนื่องจากลิ้นหัวใจเทียมถือเป็นสิ่งแปลกปลอมที่มีพื้นที่ผิวมากที่สัมผัสกับระบบเลือด ร่างกายจึงมีกลไกในการซ่อมแซมส่วนที่เสียหายโดยการสร้างลิ่มเลือดไปหยุดการมีเลือดออกในตำแหน่งที่เกิดความเสียหายนั้น ดังนั้นจึงมีการทำงานของกระบวนการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ ทำให้เลือดแข็งตัวจับเป็นก้อนเล็กๆ การเกิดลิ่มเลือดนี้จะรบกวนการทำงานของลิ้นหัวใจเทียมและอาจไปอุดตันหลอดเลือดต่างๆได้ แม้ว่าในปัจจุบันจะได้มีการพัฒนาลิ้นหัวใจเทียมขึ้นมาเรื่อยๆ ทำให้ลิ้นหัวใจเทียมที่ใช้มีอายุการใช้งานได้นานขึ้นและมีลักษณะที่ช่วยให้การไหลเวียนของเลือดดีขึ้นกว่าเดิมก็ตาม ก็ยังคงมีปัญหาเรื่องการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด ซึ่งพบอุบัติการณ์ดังกล่าว 0.1-5.7 ครั้ง/100 คน/ปี⁷ และส่วนใหญ่มักจะเกิดขึ้นกับหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง ซึ่งอาจทำให้สมองขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราว หรืออาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

ชนิดของลิ้นหัวใจเทียม ตำแหน่งของลิ้นหัวใจที่ทำการผ่าตัด และ จำนวนลิ้นหัวใจเทียมที่ทำการผ่าตัด เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดในผู้ป่วยได้^{3,4} เช่น mechanical heart valves จะทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดได้มากกว่า bioprosthetic heart valves ลิ้นหัวใจเทียมแบบลูกบอลเปิดปิดจะทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดขึ้นมากที่สุด ในขณะที่ลิ้นหัวใจเทียมแบบแผ่นเปิดปิดชนิดแผ่นเดียวและลิ้นหัวใจเทียมแบบแผ่นเปิดปิดชนิด 2 แผ่น จะทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดขึ้นปานกลางและน้อยที่สุด ตามลำดับ^{3,4,9} ส่วนการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ้นไมตรัล จะทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดมากกว่าที่ตำแหน่งลิ้นเอออร์ติกถึง 2 เท่า และการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ้นไมตรัลและเอออร์ติกพร้อมกัน จะทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดได้สูงกว่าการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ้นไมตรัลหรือลิ้นเอออร์ติกเพียงอย่างเดียว โดยจะเกิดอุบัติการณ์ขึ้นร้อยละ 1.2, 0.9 และ 0.5 ตามลำดับ⁷⁰

การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด

จากการศึกษาของ Cannegieter และ คณะ (1994) ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาสำหรับการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด มีอัตราการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดได้สูงถึง 4 คน/ 100คน / ปี ในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือดมีอัตราการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด 2.2 คน/ 100 คน/ ปี และในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพรินมีอัตราการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดเพียง 1 คน / 100 คน / ปี⁶ ซึ่งแสดงว่าการใช้ยาแอสไพรินสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดได้มากถึงร้อยละ 75 แม้ว่า จะเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติบ้างในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพรินและยาต้านเกล็ดเลือด นอกจากนี้พบว่า การใช้ยาแอสไพรินร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดเช่น แอสไพริล หรือ dipyridamole จะสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ดียิ่งขึ้น แต่จะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ ดังเช่นการศึกษาของ Turpie และ คณะ (1993) พบว่าการใช้แอสไพริลในขนาดต่ำ (100 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับการใช้ยาแอสไพรินจะสามารถลดการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด ลดอัตราการตายที่มีสาเหตุเนื่องมาจากระบบหัวใจและหลอดเลือด และการเกิด stroke ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ยาแอสไพรินเพียงอย่างเดียว แต่โอกาสเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดไม่รุนแรงก็จะเพิ่มขึ้นด้วย ส่วนภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรงไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷¹ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นที่จะต้องใช้นี้ร่วมกันจึงต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติที่อาจเกิดขึ้น

ส่วนการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด เช่น heparin พบว่าผู้ป่วยไม่สะดวกในการใช้ในระยะเวลาอันยาวนานและยาที่มีราคาแพงกว่ายาแอสไพริน นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือทำให้เกล็ดเลือดลดลง (thrombocytopenia) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1-3 ของจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา heparin และเมื่อใช้เป็นระยะเวลาอันยาวนานอาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้โดยเฉพาะในผู้หญิง^{36,72}

ดังนั้น The American College of Chest Physicians (ACCP) ได้แนะนำให้ใช้ยาแอสไพรินในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม แม้ว่า การใช้ยาแอสไพรินจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้สูง แต่ก็สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้โดยการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

ยาวาร์ฟาริน

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดถูกค้นพบมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1924 โดย Schofield ได้รายงานการเกิดโรคเลือดออกในวัวที่กินพันธุ์ไม้ sweet clover จากนั้นในปี ค.ศ. 1939 Campbell และ Link ได้ค้นพบสารที่ก่อให้เกิดโรคดังกล่าว คือ bishydroxycoumarin (dicoumarol) ต่อมาในปี ค.ศ. 1940 ทางสถาบัน Wisconsin Alumni Research Foundation ได้สังเคราะห์สารที่เป็นอนุพันธ์ของ dicoumarol ขึ้น และตั้งชื่อสารนั้นว่ายาวาร์ฟาริน โดยมีจุดประสงค์ในขณะนั้นเพื่อใช้เป็นยากำจัดหนู ต่อมาพบว่ายานี้มีความปลอดภัยที่จะใช้ในคนจึงมีการนำมาใช้ในคนเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1941 และหลังจากนั้นได้มีการนำมาใช้ในคนเพื่อรักษาและป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด ในช่วงหลังปี ค.ศ.1950 เป็นต้นมา^{5,73}

ยาวาร์ฟารินจึงเป็นยาที่มีการใช้มานานกว่า 60 ปี และในปัจจุบันมีการใช้อย่างกว้างขวางเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีโอกาสในการเกิดลิ่มเลือด ทั้งนี้เนื่องจากระยะเวลาที่จะออกฤทธิ์และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์สามารถที่จะทำนายได้ เนื่องจากยามีชีวอนุเคราะห์ที่ดี อย่างไรก็ตาม ยังมีปัญหาจากการใช้ยาวาร์ฟารินเนื่องจากยามีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน รวมทั้งยังมีดัชนีในการรักษาแคบ และขนาดยาที่เหมาะสมไม่สามารถวัดได้จากระดับความเข้มข้นของยาในเลือด แต่จะวัดได้จากผลทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีต่อระบบการห้ามเลือดของร่างกาย นอกจากนี้การใช้นี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วยได้ จึงควรจะต้องมีการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใช้นี้อย่างใกล้ชิด

ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน

The American College of Chest Physicians (ACCP) ได้ระบุข้อบ่งใช้สำหรับยาวาร์ฟารินที่ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงในการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดังนี้ คือ¹

1. ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ (จากการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด)
2. รักษาภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ
3. รักษาภาวะสิ่งหลุดอุดหลอดเลือดในปอด
4. ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดในผู้ป่วยต่อไปนี้
 - 1) ผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจที่ทำมาจากเนื้อเยื่อ

- 2) ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดเฉียบพลัน
- 3) ผู้ป่วยลิ่มหัวใจพิการ
- 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ
- 5) ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

ซึ่ง The American College of Chest Physicians (ACCP) และ The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ได้มีการประชุมร่วมกันเพื่อหาช่วงการรักษาที่เหมาะสมในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานและได้กำหนดค่า INR ซึ่งเป็นช่วงการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ต่างๆ ไว้ดังตารางที่ 1¹

ตารางที่ 1 ช่วง INR ที่ให้การรักษาที่เหมาะสมของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน¹

ข้อบ่งใช้	INR
- ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ	2.0 – 3.0
- รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ	2.0 – 3.0
- รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด	2.0 – 3.0
- ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วยต่อไปนี้ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจที่ทำมาจากเนื้อเยื่อ ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดเฉียบพลัน* ผู้ป่วยลิ่มหัวใจพิการ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ	2.0 – 3.0
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดกล	2.5 – 3.5
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดแผ่นเปิดปิด 2 แผ่น ที่ตำแหน่งเอออร์ติก	2.0 – 3.0

* ถ้าใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะหัวใจขาดเลือด องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ใช้ INR ช่วง 2.5 – 3.5

สำหรับการศึกษานี้ได้กำหนดให้ค่า INR 2.0-3.0 เป็นค่า INR ที่อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tientadukul และ คณะ (1994) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยที่โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 125 คน ซึ่งได้รับยาแอสไพรินหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม พบว่าเมื่อหาค่าเฉลี่ย และ 95% CI

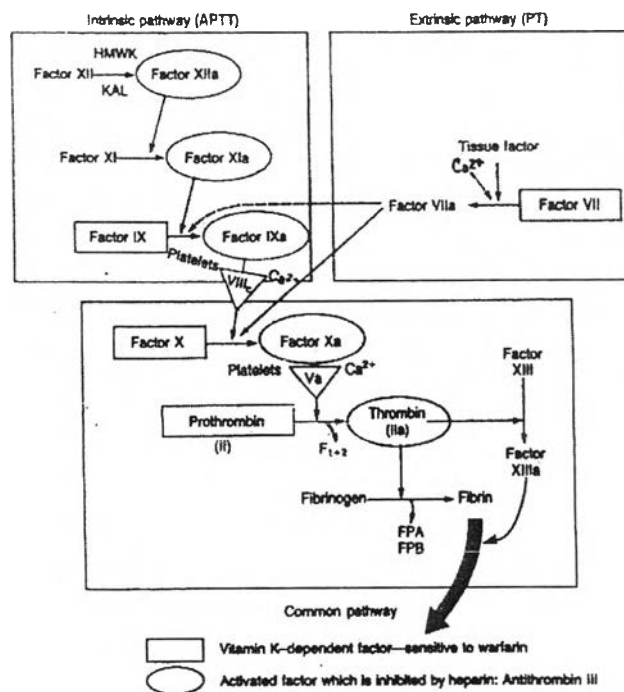
ของค่า INR ซึ่งวัดจากผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาในช่วงเวลาเดียวกัน ในรายที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในช่วง INR 2.0-3.0 ซึ่งเป็นช่วงที่แตกต่างกับที่ ACCP และ NHLBI ได้กำหนดไว้

ระบบการแข็งตัวของเลือด

เราสามารถแบ่งระบบการแข็งตัวของเลือดออกได้เป็น 3 ส่วน ได้แก่ extrinsic , intrinsic และ common pathway (รูปที่ 1) โดยที่การกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดจะเกิดขึ้นได้ จะต้องผ่านการกระตุ้น coagulation factors ทั้งทาง extrinsic และ intrinsic pathway ซึ่งทั้งสอง pathway นี้มีตัวกระตุ้นที่แตกต่างกันออกไป การกระตุ้น extrinsic pathway เกิดขึ้นโดยอาศัย tissue factor ซึ่งจะถูกล้างออกมาจากเซลล์เยื่อหลอดเลือด และ macrophages เมื่อเกิดการเสียหายของหลอดเลือดขึ้น โดยอาศัยแคลเซียมไอออน tissue factor ที่ถูกล้างออกมาจะไปกระตุ้นให้ factor VII เปลี่ยนไปอยู่สภาวะที่ active ซึ่งจะไปกระตุ้นเหตุการณ์ต่าง ๆ ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิดการสร้าง fibrin และนำไปสู่การแข็งตัวของเลือดในที่สุด⁷⁴

การกระตุ้น intrinsic pathway จะเกิดขึ้นเมื่อมีการสัมผัสกันระหว่างเลือดกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพันได้ endothelial cells หรือ negatively charged surfaces ที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดการเสียหายต่อเนื้อเยื่อ ผลลัพธ์ที่ได้ก็คือมีการกระตุ้นการสร้าง fibrin และนำไปสู่การแข็งตัวของเลือดได้เช่นกัน

ในสภาวะปกติการแข็งตัวของเลือดต้องอาศัย clotting factors หลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ถูกสร้างที่ตับ clotting factors บางตัวต้องอาศัยวิตามินเคในการทำงานซึ่งรวมเรียกว่า vitamin K dependent clotting factors ได้แก่ factor II (thrombin) , factor VII (proconvertin) , factor IX (Christmas factor) และ factor X (stuart-power factor) clotting factors กลุ่มนี้เมื่อถูกสร้างออกมาใหม่ ๆ จะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้จนกว่าจะได้รับการกระตุ้นให้เป็นสารที่มีฤทธิ์ โดยการเติมหมู่ carboxyl เข้าไปที่โครงสร้างส่วนปลายด้านกรดอะมิโนของกรดอะมิโนกลูตามิก ในการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวต้องอาศัยก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ โมเลกุลของออกซิเจนและวิตามินเคในรูป reduced form ซึ่งได้แก่ vitamin KH_2 หรือ hydroquinone หลังจากที่เกิดปฏิกิริยานี้ผ่านไป vitamin KH_2 จะถูกเปลี่ยนโครงสร้างกลายเป็น vitamin K epoxide ซึ่งจะหมุนเวียนเปลี่ยนกลับมาเป็น vitamin KH_2 เพื่อใช้ในปฏิกิริยาครั้งต่อไปอีก กระบวนการนี้ต้องอาศัยเอนไซม์ที่สำคัญ 2 ชนิด ได้แก่ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase^{1,5,36}

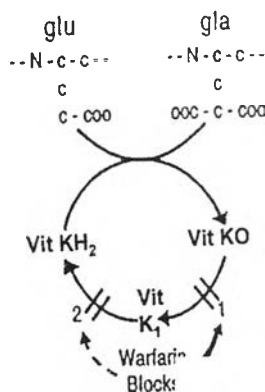


รูปที่ 1 ระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulation pathway)

หลังจากที่มีการกระตุ้น extrinsic pathway หรือ intrinsic pathway แล้ว ผลลัพธ์ที่ได้คือการเปลี่ยน factor X ใน common pathway ให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยน prothrombin ไปเป็น thrombin จากนั้น thrombin จะไปย่อยสลาย fibrinogen ให้ได้เป็น fibrin ทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างเกล็ดเลือดที่ถูกดึงเข้ามาบริเวณนั้น ทำให้ได้เป็นโครงสร้างร่างแหที่แข็งแรงไปอุดบริเวณเนื้อเยื่อที่เสียหาย แล้วเกิดเป็นก้อนลิ่มเลือดซึ่งจะมีผลช่วยในการหยุดยั้งภาวะเลือดออกในร่างกายมนุษย์

กลไกการออกฤทธิ์ของยาตัวฟาริน

ยาตัวฟารินออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase เป็นหลักและมีผลน้อยต่อการยับยั้งเอนไซม์ vitamin K quinone reductase (รูปที่ 2) การได้รับยาตัวฟารินเข้าไปจะทำให้ clotting factor II , VII , IX และ X ที่สร้างได้ยังคงอยู่ในรูปที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้



1. KO-reductase-warfarin sensitive 2. K-reductase-relatively warfarin resistant

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา วาร์ฟาริน

ในขณะที่เดียวกันยาออกฤทธิ์ยับยั้งปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอกซิลให้แก่ protein C และ protein S ซึ่งทำให้โปรตีนทั้ง 2 ตัวอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ไม่ได้ โดย protein C เป็นโปรตีนที่สร้างได้จากเซลล์บุหลอดเลือดและเซลล์ตับ ซึ่งเป็นโปรเอนไซม์ทำหน้าที่ยับยั้ง extrinsic coagulation system และเร่ง fibrinolysis โดย protein C ที่มีฤทธิ์จะทำหน้าที่คล้าย anticoagulant ด้วยการไปเร่ง specific proteolysis activated factor V และ VII และเร่งการสลายตัวของไฟบริโนเจนด้วยการเพิ่มจำนวน tissue plasminogen activator ส่วน protein S ซึ่งสร้างจากเซลล์หลอดเลือดและ hepatic microsomes นั้นมีหน้าที่เป็น cofactor ของ protein C²¹

ยา วาร์ฟาริน จะไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ได้รับการกระตุ้นแล้วและยังหลงเหลืออยู่ในกระแสเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ระยะเวลาที่ยาจะออกฤทธิ์เป็นครั้งแรกหลังจากได้รับยา จะถูกกำหนดโดยระยะเวลาที่ clotting factors ที่ออกฤทธิ์ได้ซึ่งยังหลงเหลืออยู่ได้ถูกขจัดออกไป ค่าครึ่งชีวิตของ clotting factors เหล่านี้ ได้ถูกรวบรวมไว้ในตารางที่ 2 จะเห็นได้ว่า factors VII มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นที่สุดประมาณ 6 ชั่วโมง ในขณะที่ factor II มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานมากถึง 60 ชั่วโมง ดังนั้นเมื่อเริ่มใช้ยาหรือมีการปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ อาจต้องรอเวลาถึง 7-10 วัน จึงจะได้ระดับยาในเลือดอยู่ที่ภาวะ steady state และเห็นผลของยาอย่างเต็มที่⁷⁴ นอกจากนี้ในช่วงแรกของการใช้ยาอาจเกิดภาวะ hypercoagulable ขึ้น ก่อนที่ยาจะสามารถลดระดับปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเค ได้อย่างเพียงพอ เนื่องจาก protein C และ protein S จะลดลงอย่างรวดเร็วเหมือน factor VII แต่หลังจากชั่วโมงที่ 72 – 96 ไปแล้ว ระดับของ factor II, IX, X ก็ลดลงจนทำให้เกิดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด²¹

ตารางที่ 2 ค่าครึ่งชีวิตของ clotting factors ซึ่งเป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน⁷⁴

Clotting factors	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)
Factor II	60
Factor VII	6
Factor IX	24
Factor X	40
Protein C	8
Protein S	30

จากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่าการได้รับวิตามินเคไม่ว่าจากอาหารหรือในรูปของยา จะมีผลต้านฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินได้เนื่องจากยาไม่สามารถยับยั้งเอนไซม์ warfarin-resistant vitamin K reductase enzyme ได้อย่างถาวร ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับวิตามินเคจากภายนอกก็จะสามารถทำให้เกิดการหมุนเวียนของวิตามินเคที่จำเป็นในกระบวนการ carboxylation ได้อย่างสมบูรณ์อีก นอกจากนี้การได้รับวิตามินเคจากภายนอกในปริมาณที่สูงมาก ๆ อาจทำให้เกิดการสะสมของวิตามินเคในตับ เป็นผลให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินได้ไม่ดีเป็นระยะเวลาหลายวัน'

เภสัชจลนศาสตร์ของยารวาร์ฟาริน

ยารวาร์ฟารินที่มีใช้ในทางคลินิกอยู่ในรูป racemic mixture ของ R และ S isomer ในปริมาณใกล้เคียงกัน S-isomer จะมีความแรงมากกว่า R-isomer ประมาณ 5 เท่า ในขณะที่ R-isomer มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่า^{74,75}

ยารวาร์ฟารินถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ มีความสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ถึงร้อยละ 99 ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36-42 ชั่วโมง การขจัดยาเกิดขึ้นที่ตับเป็นหลักโดย S-isomer จะถูกขจัดผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P₄₅₀ 2C9 (CYP 2C9) เป็นหลัก รองลงมาคือเอนไซม์ cytochrome P₄₅₀ 3A4 (CYP 3A4) โดยจะเกิดกระบวนการ hydroxylation ได้ 7-hydroxy-warfarin ส่วน R-isomer จะถูกขจัดผ่านเอนไซม์ cytochrome P₄₅₀ 3A4 เป็นหลัก รองลงมาคือ เอนไซม์ P₄₅₀ 1A2 โดยเกิดกระบวนการ reduction ที่ branch chain ไปเป็น inactive metabolites ซึ่งเป็น tertiary alcohol 4 ชนิด จากนั้น metabolites ที่ไม่มีฤทธิ์เหล่านี้จะเกิดกระบวนการ glucuronide conjugation แล้วขับเข้าสู่ลำไส้

ทางน้ำดี ต่อมาจะเกิดการ deconjugation ที่ลำไส้และถูกดูดซึมได้อีก และสุดท้าย metabolites ที่ไม่มีฤทธิ์ จะถูกขับออกทางไตในปัสสาวะ^{6,7}

ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน

การออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินนอกจากจะขึ้นกับปริมาณยาที่รับประทานแล้ว ยังมีปัจจัยสำคัญอื่น ๆ ซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาได้แก่^{1,35}

1. ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาตามแพทย์สั่ง (non-compliance) เช่น ลืมรับประทานยารับประทานผิดขนาดหรือผิดวิธี เป็นต้น ปัจจัยนี้เป็นปัญหาที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุที่ทำให้ผลในการรักษาของยาไม่คงที่³⁷ เนื่องจากฤทธิ์ของยาสูงหรือต่ำไปจากช่วงการรักษาที่ต้องการซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย
2. อาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน ผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟารินเป็นเวลานานจะไวต่อระดับวิตามินเคที่เปลี่ยนแปลง การเพิ่มปริมาณวิตามินเคจะทำให้ฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินลดลง ซึ่งอาจได้รับจากอาหารที่รับประทาน หรือการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิดที่มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ และมีปริมาณมากพอที่จะมีผลกระทบต่อการใช้ยารวาร์ฟาริน หรือการได้รับสารอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคสูงทางหลอดเลือดดำ พบว่าปริมาณของวิตามินเคที่พอเหมาะสำหรับผู้ป่วยในแต่ละวันประมาณ 300 ไมโครกรัม²¹ ซึ่งวิตามินเคจะมีมากในอาหารประเภทต่าง ๆ โดยเฉพาะผักใบเขียว (เช่น ผักกระเฉด บรอกโคลี กินช่าย คะน้า เป็นต้น) เนื้อสัตว์ นมวัว และเนยแข็ง เป็นต้น การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคต่างกันในแต่ละช่วงเวลา จะทำให้ผลในการรักษาของยาต่อการแข็งตัวของเลือดเปลี่ยนแปลงได้^{1,34}
3. อันตรกิริยาระหว่างยา ยารวาร์ฟารินมีคุณสมบัติ 3 ประการที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ได้แก่ การมีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง การเมแทบอลิซึมของยาอาศัยเอนไซม์ Cytochrome P450 และมีช่วงของการรักษาค่อนข้างแคบ⁸ โดยอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของยา การแทนที่การจับกับ โปรตีนในเลือด รวมไปถึงการรบกวนการขจัดยา รายละเอียดของยาที่มีปฏิกริยาต่อกันกับยารวาร์ฟารินแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ยาและอาหารที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน โดยแบ่งตามหลักฐานจากงานวิจัยชนิดต่าง ๆ¹

Type of Study	Potentialiation	Inhibition	No Effect
Randomized controlled trials	Alcohol (if concomitant liver disease) amiodarone, anabolic steroids, cimetidine, [†] clofibrate, cotrimoxazole, erythromycin, fluconazole, isoniazid (600 mg/d), metronidazole, miconazole, omeprazole, phenylbutazone, [*] piroxicam, propafenone, propranolol, sulfinpyrazone (biphasic with later inhibition)*	Barbiturates, carbamazepine, chlordiazepoxide, cholestyramine, griseofulvin, [*] nafcillin, rifampin, sucralfate, high vitamin K content foods/enteral feeds, large amounts of avocado	Alcohol, antacids, atenolol, bumetadine, enoxacin, famotidine, fluoxetine, ketorolac, metoprolol, naproxen, nizatidine, psyllium, ranitidine [‡]
Randomized controlled trials	Acetaminophen, chloral hydrate, ciprofloxacin, dextropropoxyphene, disulfiram, itraconazole, quinidine, phenytoin (biphasic with later inhibition), tamoxifen, tetracycline, flu vaccine	Dicloxacillin	Ibuprofen, ketoconazole
Observational studies	Acetylsalicylic acid, disopyramide, fluorouracil, ifosfamide, ketoprofen, lovastatin, metozalone, moricizine, propoxyphene, sulindac, tolmetine, topical salicylates	Azathioprine, cyclosporine, etretinate, trazodone	
Observational studies	Cefamandole, cefazolin, gemfibrozil, heparin, indomethacin, sulfisoxazole		Diltiazem, tobacco, vancomycin

* Has supporting level 1 evidence from both patients and volunteers.

[†] In a small number of volunteer subjects, an inhibitory drug interaction occurred.

[‡] Randomized, controlled trial evidence of potentiation in patients

จะเห็นว่ามียาเป็นจำนวนมากที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟารินได้ ซึ่งยาแต่ละชนิดจะมีกลไกการเกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟารินได้ต่างกันเช่น^{2,8,32-34}

- 1) ยาที่รบกวนการดูดซึมของยาริวาร์ฟาริน เช่น cholestyramine จะทำให้ยาริวาร์ฟารินออกฤทธิ์ได้ลดลง
- 2) ยาที่มีผลด้านฤทธิ์ของยาริวาร์ฟาริน โดยการเพิ่มฤทธิ์ของเอนไซม์ในการทำลายยาริวาร์ฟารินที่ตับ เช่น barbiturate , rifampicin และ carbamazepine เป็นต้น¹
- 3) ยาที่ยับยั้งการขจัดยาริวาร์ฟารินออกจากร่างกาย ซึ่งอาจผ่านทาง stereoselective หรือ non-stereoselective ก็ได้³⁴ จะทำให้การออกฤทธิ์ของยาริวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ยาริวาร์ฟารินประกอบด้วย R และ S isomer การยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาริวาร์ฟารินที่ผ่านทาง stereoselective พบว่าหากยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของ S isomer จะมีความสำคัญทางคลินิกมากกว่า R isomer ทั้งนี้เนื่องจาก S isomer จะมีฤทธิ์ในการเป็น vitamin K antagonist แรงมากกว่า R isomer ถึง 5 เท่า ดังนั้นยาที่ยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของ S isomer จะทำให้การออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นมากกว่ายาที่ยับยั้ง R isomer
 - ยาที่ยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของ S isomer ของยาริวาร์ฟาริน เช่น sulfinpyrazole และ trimetoprim-sulfamethoxazole เป็นต้น
 - ยาที่ยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของ R isomer ของยาริวาร์ฟาริน เช่น cimetidine ,omeprazole เป็นต้น
 - ยาที่ยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของทั้ง R และ S isomer ของยาริวาร์ฟาริน เช่น amiodarone เป็นต้น ดังนั้นเมื่อรับประทานยา amiodarone ร่วมกับยาริวาร์ฟารินจึงมีผลทำให้ฤทธิ์ยาริวาร์ฟารินเพิ่มขึ้นมาก
- 4) ยาที่เพิ่มขบวนการเมแทบอลิซึมของ coagulation factor เช่นยา thyroxine เป็นต้น จะทำให้ยาริวาร์ฟารินออกฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น
- 5) ยา phenytoin จะเกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟารินแบบ biphasic โดยในสัปดาห์แรก phenytoin จะเพิ่มฤทธิ์ของยาริวาร์ฟาริน โดยลดการขจัดออกของยาริวาร์ฟาริน จากนั้นฤทธิ์ของยาริวาร์ฟารินจะลดลงเนื่องจากในช่วงหลัง phenytoin จะค่อยๆเพิ่มเมตาบอลิซึมของยาริวาร์ฟาริน³
- 6) แอสไพรินและยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal antiinflammatory drugs : NSAIDs) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา

วาร์ฟาริน เนื่องจากยาเหล่านี้จะไปยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดและทำให้เกิด
 แผลในกระเพาะอาหาร' ซึ่งเมื่อใช้ร่วมกับยาวาร์ฟารินจะเพิ่มความเสี่ยงของการ
 เกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารได้ ทำให้ต้องเพิ่มความระมัดระวังในการใช้มาก
 ขึ้น

- 7) การที่ผู้ป่วยต้องรับประทานยาปฏิชีวนะติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจะทำให้
 แบคทีเรียในลำไส้ที่ผลิตวิตามินเคได้มีจำนวนลดลง จึงทำให้ยาวาร์ฟารินออก
 ฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น'
- 8) การดื่มแอลกอฮอล์เป็นจำนวนมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคตับร่วมด้วย จะทำ
 ให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อยามากกว่าปกติเนื่องจากตับจะสร้าง clotting factors ได้
 น้อยลง^{1,74}

4 โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย โรคบางชนิดก็มีผลทำให้การตอบสนองต่อยาวาร์ฟาริน
 เปลี่ยนแปลงได้ เช่น'

- ภาวะขาดไทรอยด์ (hypothyroidism) ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาน้อยลง
 เนื่องจากร่างกายมีอัตราการผลิตเมแทบอลิซึมที่ช้าลง ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ clotting
 factors ยาวนานขึ้น
- ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism) หรือภาวะไข้ ผู้ป่วยจะ
 ตอบสนองต่อยามากขึ้นเนื่องจากมีอัตราการผลิตเมแทบอลิซึมที่เร็วขึ้น ทำให้
 ค่าครึ่งชีวิตของ clotting factors ต่ำลงกว่าปกติ
- ผู้ป่วยโรคตับจะตอบสนองต่อยามากกว่าปกติเนื่องจากตับสามารถสร้าง
 clotting factors ได้น้อยกว่าปกติ
- ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวจะตอบสนองต่อยามากกว่าปกติเนื่องจากมี cardiac
 output ที่ลดลง จึงมีเลือดไปเลี้ยงที่ตับน้อยลง ทำให้การขับถ่ายยาทำได้ไม่ดีเท่า
 ปกติ

ตัวอย่างของโรคและสภาวะร่างกายบางอย่าง ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟาริน แสดงไว้
 ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 โรคและสภาวะที่มีผลเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยารฟาริน⁷⁴

โรคหรือสภาวะอื่น ๆ	การตอบสนองต่อยามากขึ้น	การตอบสนองต่อยาน้อยลง
Cancer	X	
Collagen vascular disease	X	
Diarrhea	X	
Fever	X	
Heart failure	X	
Hepatic diseases	X	
Hyperthyroidism	X	
Malnutrition	X	
Hypothyroidism		X
Nephrotic syndrome		X
Steatorrhea	X	
High vitamin K intake		X
Vitamin K deficiency	X	

5. ความแตกต่างทางพันธุกรรม พบว่ามีความแตกต่างของสารพันธุกรรมที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP 2C9 ในมนุษย์ โดยพบความแตกต่างร้อยละ 14-28 (heterozygotes) และร้อยละ 0.2-1 (homozygotes) ซึ่งมีผลต่อปฏิกิริยา oxidative metabolism ของ S-isomer ของยารฟาริน จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้การตอบสนองต่อยารฟารินในแต่ละบุคคลไม่เท่ากัน มีการศึกษาพบว่า genetic polymorphism ของ CYP 2C9 ในชาวคอเคเซียนและชาวเอเชียต่างกัน ชาวคอเคเซียนเป็น polymorphism ร้อยละ 2-6 ส่วนชาวเอเชียเป็น polymorphism ร้อยละ 20 จึงทำให้ชาวเอเชียมีความไวต่อยารฟารินมากกว่าชาวคอเคเซียน และมีความต้องการขนาดยารฟารินน้อยกว่า²⁵⁻²⁸ นอกจากนี้ยังพบการดื้อต่อยารฟารินตามพันธุกรรม ในผู้ป่วยบางคนจะต้องได้รับยามากกว่าปกติ 5-20 เท่าของผู้ป่วยทั่วไปจึงจะได้ผลด้านการแข็งตัวของเลือดตามที่ต้องการ ทั้งนี้เนื่องจากความผิดปกติในความสามารถ

ของรีเซปเตอร์ (receptor) ที่จับกับยาวาร์ฟาริน ดังนั้นจึงต้องมีความเข้มข้นของยาวาร์ฟาริน ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติจึงจะทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ดี การดื้อต่อยาวาร์ฟารินนี้พบได้น้อย มากซึ่งไม่สามารถอธิบายด้วยปัจจัยอื่น ๆ ได้¹

6. อายุของผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน วาร์ฟารินจัดเป็นยาชนิดหนึ่งที่อายุของผู้ป่วยที่ได้รับยา มีความสัมพันธ์กับความไวต่อยา ถ้าอายุของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในผู้สูงอายุพบว่า จะเพิ่มความไวต่อยามากขึ้น^{17,29-31,77} แต่อย่างไรก็ตามมีบางรายงานการวิจัยพบว่าอายุอาจไม่มี ผลต่อการออกฤทธิ์ของยา¹⁹
7. ปัจจัยทางเทคนิค เช่น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่เที่ยงตรงจะทำให้การแปลผล การใช้ยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยผิดพลาดหรือไม่น่าเชื่อถือได้¹

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาวาร์ฟาริน

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด แต่ก็เป็ยยา ที่มีช่วงการรักษาแคบ จึงอาจเกิดอันตรายจากการใช้ยาได้ง่าย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดของยาวาร์ฟาริน ได้แก่ ภาวะเลือดออกตามบริเวณต่าง ๆ ของร่างกาย Landefeld และ Beyth (1993)¹⁴ ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจาก 25 การศึกษา พบว่าอัตราการ เกิดภาวะเลือดออกที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิต ภาวะเลือดออกรุนแรง (ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล) และภาวะเลือดออกไม่รุนแรงขณะที่ผู้ป่วยใช้ยาวาร์ฟารินได้แก่ ร้อยละ 0.6 , 3.0 และ 9.6 ต่อปี แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาภาวะเลือดออกในการศึกษาเหล่านี้จะมีความแตกต่างกันได้มาก ขึ้นกับ ลักษณะของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ และการติดตามดูแลผู้ป่วย ส่วนตำแหน่งที่พบ ภาวะเลือดออกได้บ่อย ได้แก่ ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ เนื้อเยื่ออ่อน และ คอหอยร่วมปาก และยัง อาจพบภาวะเลือดออกได้ในเนื้อเยื่อปอด เยื่อหุ้มหัวใจ มดลูก รังไข่ และต่อมหมวกไต^{1,16,17,73}

นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะ warfarin necrosis ซึ่งพบได้น้อย โดยผู้ป่วยมีอาการผิวหนังร้อนแดง และเจ็บปวด แล้วแผ่ขยายไปยังบริเวณอื่นของร่างกายอย่างรวดเร็ว โดยเริ่มจากบริเวณที่มีเลือดออก ต่อมาจะเกิดเนื้อตายเน่าที่ผิวหนัง กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่ออ่อน และเกิดการติดเชื้อในที่สุด ส่งผลให้ต้อง ตัดอวัยวะที่เกิดการตายเน่าของเนื้อเยื่อเหล่านั้นทิ้ง ส่วนใหญ่แล้วมักเกิดขึ้นกับส่วนล่างของร่างกาย เซลล์ไขมันบริเวณเต้านม สะโพก ช่องท้อง และโคนขา ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ warfarin necrosis มากกว่าร้อยละ 90 เป็นเพศหญิง โดยมักจะเกิดอาการขึ้นในระหว่างวันที่ 2-5 หลังจากเริ่มใช้ยาวาร์ฟาริน กลไกการ

เกิดคาดว่าน่าจะเกิดจากการที่ยาวาร์ฟารินไปลดการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors และ protein C ซึ่งโดยปกติแล้ว protein C จะยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือดโดยการทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ซึ่งได้แก่ปัจจัย V และ VIII หดฤทธิ์ และยังเหนี่ยวนำให้เกิดการสลายไฟบรินอีกด้วย ดังนั้นหลังการบริหารยาวาร์ฟารินแล้วระดับของโปรตีนต่ำลงอย่างรวดเร็วกว่าการลดลงของปัจจัย II และ X จะก่อให้เกิดภาวะขาด protein C และภาวะ hypercoagulable state ในที่สุด⁷⁸

อาการไม่พึงประสงค์อีกอาการหนึ่ง ได้แก่ purple-toe syndrome มักพบหลังจากได้รับยาวาร์ฟารินไปแล้ว 3-8 สัปดาห์ เกิดเนื่องจากหลอดเลือดถูกอุดตันด้วยคอเลสเตอรอลจาก atheromatous plaques แล้วมีเลือดไหลไปยังบริเวณ plaques นั้น โดยเลือดที่ไหลเข้าไปนั้นเป็นผลมาจากภาวะเลือดออกจากการใช้ยาวาร์ฟาริน⁷⁸

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆซึ่งไม่ขึ้นอยู่กับผลของยาวาร์ฟารินในการป้องกันการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร นอกจากนี้ยังมีอาการเป็นผื่นคันที่ผิวหนังและศีรษะล้านซึ่งพบได้น้อยมาก ในผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟารินตั้งแต่เด็กและใช้เป็นระยะเวลานานก็อาจพบว่ามีกระดูกสูญเสียแร่ธาตุของกระดูกได้^{1,73}

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์จะต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่ได้รับและอันตรายที่จะเกิดขึ้นระหว่างมารดาและทารก ยาวาร์ฟารินสามารถทำให้มารดาแท้งบุตร และสามารถที่จะผ่านจากรกไปยังทารกในครรภ์และทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกได้ โดยทำให้เกิดกลุ่มอาการ warfarin embryopathy ได้แก่ nasal hypoplasia, saddle nose deformities, stippled epiphyses, punctate calcifications และความผิดปกติของระบบกระดูกอื่น ๆ เมื่อมารดาได้รับประทานยาวาร์ฟารินในช่วงไตรมาสแรกโดยเฉพาะในช่วง 6-12 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ แต่ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางและตา อาจเกิดความผิดปกติขึ้นในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 ได้ อาการเหล่านี้ขึ้นกับขนาดยาวาร์ฟารินที่มารดาได้รับประทานขณะตั้งครรภ์ ด้วยพบว่ามารดาที่รับประทานยาวาร์ฟารินในขนาดสูงกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวันจะมีอัตราการเกิด warfarin embryopathy ได้สูง นอกจากนี้ยังพบภาวะเลือดออกในตัวอ่อน (fetal hemorrhage) และการตายของทารกได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างการคลอด^{23,24,78} ดังนั้นควรจะต้องมีการติดตามดูแลผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่รับประทานยาวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิด และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ในช่วง 6-12 สัปดาห์แรกและในช่วงใกล้คลอด โดยควรจะเปลี่ยนมาใช้ยา heparin หรือ low molecular weight heparin แทนในช่วงเวลาดังกล่าว และเริ่มให้รับประทานยาวาร์ฟารินใหม่ภายใน 12-24 ชั่วโมงหลังการคลอด โดยควรจะให้ heparin ร่วมด้วยจนกว่ายาวาร์ฟารินจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่⁷²

การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

เป็นภาวะที่เกิดขึ้นเนื่องจากฤทธิ์ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่มากเกินไปในช่วงของการรักษาที่ต้องการ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุดของยาแอสไพริน แต่เป็นภาวะที่สามารถป้องกันหรือทำให้เกิดน้อยลงได้ ภาวะเลือดออกผิดปกติจะแบ่งเป็น 2 ชนิด ขึ้นกับความรุนแรงที่เกิดขึ้นคือ^{10,13,15,17}

1.ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ซึ่งเป็นสาเหตุของการตายหรือทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรืออาจต้องมีการให้เลือดหรือได้รับการผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะเลือดออก เช่น การเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) หรือที่ retroperitoneal ภาวะเลือดออกที่รุนแรงถึงเสียชีวิตอาจเกิดได้จากการมีเลือดออกแล้วไปกดทับอวัยวะที่สำคัญ เช่น สมอง เยื่อหุ้มหัวใจ ไชสันหลัง เป็นต้น หรืออาจเกิดการสูญเสียเลือดมากจากการมีเลือดออกจากอวัยวะภายในบางแห่ง เช่น ในระบบทางเดินอาหารหรือในช่องท้อง เป็นต้น

2.ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minor bleeding) เป็นภาวะเลือดออกที่ไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วยหรือต้องรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล หรือมีจ้ำเลือดเกิดขึ้นที่บริเวณผิวหนัง เป็นต้น

อย่างไรก็ตามการแบ่งความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติอาจแตกต่างกันในแต่ละรายงานการศึกษา

จากการศึกษาในต่างประเทศพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ 0.5-39.6 ครั้ง /100 คน/ปี^{9,11-14,16,17,19} โดยเป็นภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรงร้อยละ 1.2-5.6 ต่อปี¹⁸ ในประเทศไทยพบการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้แอสไพรินเช่นเดียวกับในต่างประเทศ จากการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช โดยทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ในระหว่างปี พ.ศ.2507-พ.ศ. 2522 จำนวน 146 ราย เพื่อศึกษาถึงผลของการใช้แอสไพรินในระยะยาว พบว่าผู้ป่วยที่ใช้แอสไพรินเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติถึงร้อยละ 26.89 (8.9 ครั้ง /100 คน/ปี) มีผู้ป่วย 2 รายที่มีเลือดออกในสมองและถึงแก่ความตาย นอกนั้นเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่มียันตราย⁶⁵ ส่วนการศึกษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจำนวน 174 คน พบว่าเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ 3.2 ครั้ง /100 คน/ปี²²

ปัจจัยสำคัญที่อาจมีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่^{13,14,18}

1. ระยะเวลาในการใช้ยารักษาฟาริน

จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาในการรับประทานยารักษาฟารินมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาฟารินในช่วง 1 ปีแรก จะเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มาก^{21,22} โดยเฉพาะในระยะเดือนแรกของการรับประทานยารักษาฟารินจะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้สูงกว่าช่วงเวลาอื่นๆ พบว่าการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติลดลงจากร้อยละ 3 ในเดือนแรก เป็นร้อยละ 0.8 ต่อเดือนในช่วงเวลาปีแรก ของการรับประทานยารักษาฟาริน และหลังจากนั้นลดลงเป็นร้อยละ 0.3 ต่อเดือน^{13,14}

2. ค่า INR ของผู้ป่วย

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาฟารินมีความสัมพันธ์โดยตรงกับค่า INR ที่สูงขึ้น^{17,20,70,74,79} โดยความเสี่ยงนี้จะสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเมื่อ INR มากกว่า 4-5 ขึ้นไป^{70,74,79} ดังนั้นการควบคุมไม่ให้ INR สูงเกินเป้าหมายของการรักษาที่กำหนดไว้จึงเป็นสิ่งจำเป็น โดยจากการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยที่โรงพยาบาลศิริราชพบว่าความเสี่ยงของภาวะเลือดออกจะต่ำและอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ (0.94 ครั้งต่อ 100 คนต่อปี)ถ้าค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0-3.0⁸⁰

3. ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจะมีความสัมพันธ์กับลักษณะของผู้ป่วย ซึ่งได้แก่ อายุของผู้ป่วย ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในอดีต โรคอื่น ๆ ที่เป็นร่วมด้วย เป็นต้น¹⁸

3.1 อายุ

อายุของผู้ป่วยกับความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติยังสรุปไม่ได้แน่ชัด เนื่องจากบางการศึกษาวิจัยพบว่าอายุมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยผู้ป่วยที่มีอายุสูงขึ้นจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากขึ้น^{13,17,20,77} โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป¹³ แต่บางการศึกษาวิจัยพบว่าอายุไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยารักษาฟาริน¹⁹

3.2 เชื้อชาติ

มีบางการศึกษาวิจัยที่พบว่าเชื้อชาติมีส่วนสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยารักษาแผล ²⁵⁻²⁸ เนื่องจากมีความแตกต่างในการเมแทบอลิซึมยา เช่น มีการศึกษาพบว่าชาวเอเชียมีการขจัดยาลดลง ดังนั้นจึงทำให้ระดับยารักษาแผลสูงกว่าชาวคอเคเซียน หากไม่ได้รับการปรับขนาดยาที่เหมาะสมก็อาจเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้

3.3 ประวัติในอดีตของการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารหรือการเป็นแผลในระบบทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารจะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากขึ้นเมื่อรับประทานยารักษาแผล ส่วนการเป็นแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) เพียงอย่างเดียวโดยไม่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน จะไม่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก¹⁴

3.4 โรคอื่น ๆ ที่เป็นร่วมด้วย

โรคอื่น ๆ ที่เป็นร่วมด้วยที่อาจจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากขึ้นได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดในสมอง โรคหัวใจที่มีอาการรุนแรง ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง โรคโลหิตจาง เป็นต้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มากและมีการทำงานของตับผิดปกติทำให้การสร้างปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดน้อยลง ก็จะตอบสนองต่อยาได้มากกว่าปกติจนเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ ^{14,18}

3.5 ยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมด้วย

ดังได้กล่าวมาแล้วยารักษาแผลสามารถที่จะเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้มาก และการเกิดอันตรกิริยาเหล่านี้มีผลต่อฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้เช่น การใช้ยาแอสไพรินร่วมกับยารักษาแผลสามารถเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ จึงควรจะต้องติดตามผู้ป่วยและเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเมื่อผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่อาจเพิ่มฤทธิ์ของยารักษาแผลจนอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้

การแก้ไขภาวะที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษาหรือภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟาริน

Vitamin K₁ (phytomenadione) เป็นสารแก้พิษหลักของยารวาร์ฟาริน วิตามินเคสังเคราะห์ชนิดอื่นอาจให้ผลที่ไม่แน่นอนเท่าวิตามินชนิดนี้ การให้ยาควรให้โดยการรับประทานหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้การฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าใต้ผิวหนัง เพราะการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในขณะที่ผู้ป่วยมี INR ที่สูงอาจทำให้เกิดเลือดออกในกล้ามเนื้อ ส่วนการฉีดเข้าใต้ผิวหนังอาจมีการดูดซึมยาได้ไม่ดีเท่าที่ควร เนื่องจากผู้ป่วยอยู่ในสภาวะที่เสียเลือดมากทำให้การไหลเวียนโลหิตในบริเวณนั้นอาจไม่ดีพอที่จะทำให้เกิดการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดได้อย่างสมบูรณ์

เนื่องจาก vitamin K₁ ออกฤทธิ์โดยผ่านการสร้าง carboxylated clotting factors ดังนั้นผลของยาต้องใช้เวลหลายชั่วโมงกว่าจะเห็นผล ในกรณีฉุกเฉินการให้ clotting factors โดยตรงในรูปแบบของ fresh frozen plasma จะทำให้ภาวะเลือดออกหยุดได้รวดเร็วที่สุด⁷⁴

ขนาดยาของ vitamin K₁ ที่ควรใช้ขึ้นอยู่กับระดับของ INR และความรุนแรงของภาวะเลือดออก ACCP ได้ให้คำแนะนำในการรักษาภาวะ INR สูงหรือภาวะเลือดออกไว้ดังนี้ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การแก้ไขภาวะที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา หรือภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟาริน⁷⁵

ระดับ INR	คำแนะนำในการรักษา
-ไม่มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิกและมีค่า INR น้อยกว่า 5	-หยุดยารวาร์ฟารินชั่วคราวแล้วเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่าเมื่อ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา
-ไม่มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิกและมีค่า INR 5 – 9	-หยุดการให้ยา 1-2 ครั้ง แล้วเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่า เมื่อ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสามารถให้ vitamin K ₁ โดยการรับประทานในขนาดยา 1-2.5 มิลลิกรัม
-ไม่มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิกและมีค่า INR มากกว่า 9	-หยุดยารวาร์ฟารินชั่วคราวแล้วให้ vitamin K ₁ ประมาณ 3-5 มิลลิกรัม วัดค่า INR ภายใน 24 ชั่วโมง หาก INR ยังสูงอยู่อาจให้ vitamin K ₁ ซ้ำอีกครั้งหนึ่ง
-มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิกหรือมีค่า INR มากกว่า 20	-ให้ vitamin K ₁ โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ อาจใช้ fresh frozen plasma ในกรณีจำเป็น ถ้าผู้ป่วยยังตอบสนองไม่ดี อาจให้ vitamin K ₁ อีกครั้งภายใน 12 ชั่วโมงหากจำเป็น

พารามิเตอร์ที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพริน

ผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินจะต้องได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดเนื่องจากขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกัน และประสิทธิผลในการรักษาของยาและความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับฤทธิ์ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในช่วงของการรักษา ถ้าผลของการรักษาด้วยยาแอสไพรินต่ำเกินไป จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน คือเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดได้ แต่ถ้าผลของการรักษาด้วยยาแอสไพรินสูงเกินไป อาจเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงถึงชีวิตได้ แต่สามารถป้องกันหรือทำให้ความรุนแรงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนลดลงได้โดยการติดตามดูแลผู้ป่วย โดยอาจใช้การตรวจวัดพารามิเตอร์ต่อไปนี้ ในการติดตามผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินได้แก่¹

1. ค่า prothrombin time (PT)

การติดตามผลการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยด้วยค่า PT เป็นวิธีที่นิยมกันมากที่สุดในอดีต เพราะมีราคาถูกและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย ค่า PT เป็นค่าที่วัดความสามารถในการก่อกำเนิดของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเค 3 ตัว จากทั้งหมด 4 ตัว ซึ่งได้แก่ factor II, VII และ X การตรวจวัดค่า PT ทำได้โดยการเติมแคลเซียมและ thromboplastin ลงในซีรัมพลาสมาเพื่อกระตุ้นให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด ระยะเวลาที่เลือดแข็งตัว เรียกว่า prothrombin time หรือ PT มีหน่วยเป็นวินาที หรืออาจจะรายงานค่าเป็นสัดส่วนกับค่าควบคุม โดยใช้ค่าวินาทีของเลือดผู้ป่วยหารด้วยวินาทีของค่าควบคุมซึ่งเรียกว่า prothrombin time ratio (PTR)¹

Thromboplastin เป็นฟอสโฟไลปิดโปรตีนสกัดจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ปอด รก สมอง จากสัตว์ชนิดต่าง ๆ เช่น (คน กระต่าย หรือ วัว) ซึ่งประกอบด้วย tissue factor และ ฟอสโฟไลปิดที่จำเป็นในการกระตุ้น factor X โดย factor VII ในระยะแรกของการรับประทานยาแอสไพริน ค่า PT ที่ตรวจวัดได้จะเป็นผลมาจากการยับยั้ง factor VII มีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 6 ชั่วโมง และต่อมาจะเป็นผลจากการยับยั้ง factor X และ II¹

อย่างไรก็ตามปัญหาสำคัญในการวัดค่า PT คือ ความไม่แน่นอนของผลที่ได้ เนื่องจากความไวที่แตกต่างกันของสาร thromboplastin ที่ใช้ในการทดสอบ ซึ่งขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของ thromboplastin ว่าทำมาจากเนื้อเยื่อชนิดใดหรือจากสัตว์ชนิดใด หรือวิธีการเตรียมสูตรตำรับ และแม้แต่ในโรงงานที่ผลิตเดียวกันก็จะแตกต่างกันในแต่ละครั้งของการผลิตด้วย การใช้ thromboplastin ที่มีความไวต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดต่ำจะทำให้ตรวจวัด

ค่า PT ได้ค่าน้อยกว่า การใช้ thromboplastin ที่มีความไวต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดสูงกว่า¹

2. ค่า INR (International Normalized Ratio)

จากปัญหาความไวที่แตกต่างกันของ thromboplastin ต่อการลดลงของปัจจัย II , VII และ X และความแตกต่างในการรายงานผลค่า PT ทำให้ไม่สามารถที่จะเปรียบเทียบค่า PT ในแต่ละห้องปฏิบัติการได้ ดังนั้นในปี ค.ศ.1977 องค์การอนามัยโลกได้มีการกำหนดให้ใช้ thromboplastin ที่ผลิตมาจากสมองมนุษย์เป็นสูตรตำรับสำหรับอ้างอิง (International Reference Preparations หรือ IRP) ของ thromboplastin ซึ่งต่อมาก็มีการใช้ thromboplastin จากแหล่งอื่นๆ มาใช้ในการอ้างอิง และได้มีการพัฒนาการรายงานผล PT โดยการเปลี่ยนให้เป็นค่า INR ซึ่งคำนวณมาจากค่า PTR โดยใช้สูตร¹

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

C คือ ค่า ISI (International Sensitivity Index)

ค่า ISI เป็นค่าที่แสดงถึงความไวของ thromboplastin ที่มีต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับวิตามินเค เมื่อเปรียบเทียบกับ ISI ของ IRP ซึ่งมีค่า ISI เท่ากับ 1.0 ถ้าค่า ISI ต่ำ จะมีความไวต่อการลดลงของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด ซึ่งสัมพันธ์กับวิตามินเคสูง

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 ที่ผลิต กับ IRP ของ WHO เพื่อระบุค่า ISI และรายงานค่า ISI แก่ผู้ใช้ thromboplastin นั้น

American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) ได้สนับสนุนให้มีการรายงานผล PT ในระบบของ INR เพื่อช่วยลดความแตกต่างในการรายงานผลของ PT อันเนื่องมาจากการใช้ thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกัน⁸¹ การรายงานผลในระบบของ INR จึงเป็นระบบที่ดีที่สุดในการใช้สำหรับการติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดในปัจจุบัน เพราะมีประโยชน์ดังต่อไปนี้²¹

- 1) เป็นข้อกำหนดที่ตรงกันสำหรับการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด
- 2) เป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดในห้องปฏิบัติการที่ใช้ thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกัน สามารถเปรียบเทียบผลของการตรวจวัดได้
- 3) เพื่อให้การศึกษาวิจัยทางด้านคลินิกและการตีพิมพ์ในวารสารต่างๆที่เกี่ยวกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นมาตรฐานเดียวกัน
- 4) ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเนื่องจากสามารถควบคุมได้ดีขึ้น

ปัญหาในการใช้ค่า INR

การใช้ค่า INR เป็นพารามิเตอร์ที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดพบว่ามีปัญหาจากการใช้ดังต่อไปนี้¹

- (1) เมื่อใช้ในระยะเวลาเริ่มแรกของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจให้ผลที่มีความน่าเชื่อถือน้อย

ค่า PT เป็นการวัดการลดลงของ factor II , VII และ X แต่ thromboplastin ที่ใช้ในการวัดค่า PT จะมีความไวในการวัดการลดลงของ factor เหล่านี้แตกต่างกันได้มากในผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะ factor VII และ X เนื่องจาก factor ทั้งสามนี้จะมีอัตราการกำจัดออกจากพลาสมาที่แตกต่างกัน ผลของยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการทำให้ค่า PT ยาวขึ้นจึงแตกต่างกันในช่วงแรกของการใช้ยา ดังนั้นในระหว่างการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด 2-5 วันแรก ค่า PT ที่ยาวขึ้นจึงเกิดจากการที่ระดับของ factor VII ที่ลดลง และอาจร่วมกับการที่ระดับ factor X ที่ลดลงด้วย ในทางตรงกันข้ามการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ค่า PT ที่ยาวขึ้นจะเป็นผลเนื่องจากระดับของ factor ทั้งสามที่ลดลง การรายงานค่า INR ในช่วงแรกของการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด ค่าที่ได้จะมีความน่าเชื่อถือน้อย แต่ปัญหานี้สามารถลดลงได้โดยควรจะใช้พลาสมาของผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดติดต่อกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์ และควรใช้ thromboplastin ที่มีความไวสูง

(2) การรายงานค่า INR โดยใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI สูง ทำให้การรายงานผลนั้นขาดความถูกต้องและแม่นยำ

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

(3) การขาดความถูกต้องของค่า INR ที่รายงานเมื่อใช้เครื่องตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติ

ในปัจจุบันห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่มักใช้เครื่องตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติ (Automated Clot Detectors) ซึ่งจะก่อให้เกิดตัวแปรในการรายงานค่า INR ขึ้น ทำให้ค่า INR ที่ได้ไม่ตรงกับความเป็นจริง โดยปกติจะลดความแปรปรวนในการหาค่า ISI ได้โดยการเทียบมาตรฐานของเครื่องมือด้วยพลาสมาที่ปราศจากปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ดังนั้นผลรบกวนจากเครื่องมือที่ใช้วัดจะลดลงเมื่อใช้ thromboplastin ที่มีความไวหรือมีค่า ISI ใกล้เคียง 1.0 และจะต้องมีการเทียบมาตรฐานของเครื่องมือทุกครั้งที่เปลี่ยนน้ำยาทดสอบ ดังนั้นปัญหาจากการใช้เครื่องตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดชนิดอัตโนมัติจะลดลงโดยการใช้ thromboplastin ที่มีความไวหรือมีค่า ISI ใกล้เคียง 1.0 และโดยการเทียบมาตรฐานของเครื่องมือที่ใช้วัดทุกครั้ง

(4) การขาดความน่าเชื่อถือของค่า ISI ที่กำหนดโดยโรงงานผู้ผลิต

มีการสำรวจพบว่าค่า ISI ที่รายงานโดยบริษัทผู้ผลิตนั้นอาจจะไม่ถูกต้อง ดังนั้นห้องปฏิบัติการทางคลินิกจะต้องเลือกใช้ thromboplastin ที่มีความไวสูง กล่าวคือมีค่า ISI ใกล้เคียง 1.0 และทำการเทียบมาตรฐานกับเครื่องมือที่ใช้วัดทุกครั้งเพื่อหาค่า ISI ที่จำเพาะกับเครื่องมือวัดนั้น ๆ

(5) การคำนวณค่า INR ไม่ถูกต้องเป็นผลมาจากการคำนวณค่า PT เฉลี่ยของคนปกติที่ไม่เหมาะสม

PT ratio สามารถคำนวณได้จากค่า PT ของผู้ป่วยหารด้วยค่า PT เฉลี่ยของคนปกติ ห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งจะมีค่า PT เฉลี่ยของคนปกติแตกต่างกันไป การใช้ค่า PT_{control} แทนค่า PT เฉลี่ยของคนปกติจะทำให้การคำนวณค่า INR เกิดความผิดพลาดได้ ค่า PT เฉลี่ยของคนปกติสามารถหาได้จากการวัดค่า PT จากตัวอย่างพลาสมาของผู้ที่มีสุขภาพดีทั้งเพศหญิงและชายอย่างน้อย 20 คน แต่ถ้าการกระจายของค่า PT ที่ได้มีการกระจายแบบไม่ปกติ ควรเปลี่ยนค่า PT นั้นให้อยู่ในรูปของลอการิทึมแล้วหาค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean) หรืออาจใช้ค่ามัธยฐาน (median) ก็ได้ ถ้าค่ามัธยฐานนี้มีค่า

ใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยเรขาคณิต การหาค่า PT เฉลี่ยของคนปกตินี้ควรทำทุกครั้งที่เปลี่ยนน้ำยาทดสอบ และควรใช้เครื่องมือชนิดเดียวกับที่ใช้ในการหาค่า PT ของผู้ป่วย

การติดตามดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพริน

เนื่องจากยาแอสไพรินเป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน อีกทั้งยังมีดัชนีการรักษาแคบ จึงมีความเสี่ยงสูงในการใช้ และมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ เนื่องจากระดับยาในเลือดสูงเกินไป หรือการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด เนื่องจากระดับยาในเลือดต่ำเกินไป ดังนั้นจึงมีการกำหนดรูปแบบในการดูแลผู้ป่วย เพื่อเพิ่มความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาแอสไพริน

Anticoagulation clinic ได้ถูกจัดตั้งขึ้นเป็นครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1960 เป็นระบบที่จัดตั้งขึ้นเพื่อให้มีการประสานงานกันระหว่างบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วย ได้แก่ แพทย์ ผู้ช่วยแพทย์ เภสัชกร พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เพื่อช่วยให้การรักษาด้วยการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะยาแอสไพรินได้ผลดีที่สุด โดยจะทำการประเมินความเสี่ยงและความเหมาะสมในการเริ่มใช้ยาแอสไพรินกับผู้ป่วย มีการจัดการเพื่อให้ง่ายต่อการปรับขนาดและสั่งจ่ายยาแอสไพริน เช่น มีการจัดทำแบบแผน (protocol) สำหรับการดูแลผู้ป่วยและปรับขนาดยาแอสไพรินตามค่า INR ที่ตรวจวัดได้ ติดตามผลการใช้ยาแอสไพรินทั้งในแง่ผลทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะมีผลกระทบต่อการใช้ยาแอสไพริน เช่น อาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน ยาอื่นๆที่ผู้ป่วยรับประทาน ร่วมด้วย รวมทั้งภาวะโรคอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย การให้ความรู้ทั้งแก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับยาแอสไพริน และคำนึงถึงความสำคัญของการดูแลตนเองของผู้ป่วยเพื่อจะนำไปสู่ผลการรักษาที่ดี³⁸⁻⁴⁷

รูปแบบในการดำเนินงานในการดูแลผู้ป่วยอย่างเป็นระบบในปัจจุบันมักจะเป็นการดำเนินงานตามแบบแผนในการดูแลผู้ป่วยเบื้องต้นที่กำหนดไว้ (The primary care referral-protocol-directed model)³⁸ โดยการดำเนินงานดูแลผู้ป่วยในรูปแบบนี้มีผู้ดำเนินการจัดตั้ง ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร หรืออาจจะมีดำเนินงานร่วมกันแบบเป็นทีม ผู้ปฏิบัติงานจะดูแลผู้ป่วยเฉพาะรายตามแนวทางที่ได้กำหนดไว้ และส่วนใหญ่แล้วพบว่าผู้ดำเนินงานในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินมักจะเป็นเภสัชกร^{39,40,42,46,48,49,50,51,54,58,60,63,64} การดูแลผู้ป่วยในรูปแบบนี้พบว่าให้ผลทางคลินิกตามที่ต้องการได้ดีกว่าการดูแลโดยแพทย์เพียงผู้เดียว

แนวทางในการจัดการสำหรับการให้บริการผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาโรค

เพื่อให้การดำเนินงานในการให้บริการแก่ผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาโรคเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุดและเกิดอันตรายเนื่องมาจากใช้ยาน้อยที่สุด จึงควรมีการเตรียมการโดยกำหนดองค์ประกอบดังต่อไปนี้³⁸

1. แนวทางในการจัดตั้งและจัดการ
2. กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย
3. การประเมินผลของการดำเนินงาน

1. แนวทางในการจัดตั้งและจัดการ

1.1 คุณสมบัติของบุคลากร

บุคลากรผู้ทำหน้าที่ปฏิบัติงานในคลินิกที่ให้บริการแก่ผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาโรค ได้แก่ แพทย์ พยาบาล และเภสัชกร เป็นต้น ซึ่งมีหน้าที่ในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่มารับบริการ ควรมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ กระบวนการในการแจ้งตัวของเลือด การให้การรักษาเมื่อเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด หรือภาวะเลือดออกผิดปกติ ดังนั้นผู้ปฏิบัติงานควรมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. มีความรู้ความเข้าใจในเรื่องคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยารักษาโรคและยาอื่นๆ ที่เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ในคลินิก สามารถที่จะอธิบายถึงผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นเนื่องจากยาได้ สภาวะของโรคที่เป็นอยู่ หรืออาหารที่รับประทาน และการเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิต ที่มีผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด
2. มีความชำนาญในการประเมินอาการและอาการแสดงที่จะบ่งชี้ถึงภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด เพื่อที่จะได้ประสานงานกับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยได้
3. ควรมีความชำนาญในการจำแนก มีทักษะและสามารถจัดการปัญหาอื่นๆ ที่เกิดจากยา โดยได้รับการยอมรับจากผู้ปฏิบัติงานอื่นๆ
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 เพื่อที่แพทย์จะสามารถปรับขนาดยาตัวฟารินได้อย่างเหมาะสม
7. สามารถที่จะสื่อสารกับผู้ป่วยและบุคลากรอื่นๆ ได้อย่างดี
8. สามารถที่จะทำหน้าที่ในการติดตามดูแลผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่อง

1.2 มีผู้คอยอำนวยความสะดวกและดูแลให้การดำเนินงานเป็นไปตามแนวทางที่วางไว้

1.3 การดำเนินงานและการประสานงาน

1.3.1 การกำหนดแนวทางสำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างชัดเจน เพื่อให้การติดตามดูแลผู้ป่วยเป็นไปในแนวทางเดียวกัน และเหมาะสมสำหรับผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่จะต้องมีการส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน วิธีการในการดูแลและติดตามผู้ป่วยควรประกอบ ด้วยขั้นตอนต่อไปนี้

- 1) วิธีการประเมินผู้ป่วย
- 2) วิธีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย
- 3) ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาตัวฟาริน
- 4) กำหนดช่วงค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับแต่ละข้อบ่งชี้ของยาตัวฟาริน
- 5) กำหนดระบบในการจัดการในกรณีที่ค่า INR ไม่อยู่ในช่วงของการรักษา
- 6) กำหนดช่วงห่างของระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดค่า INR ในแต่ละครั้ง รวมทั้งผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่ต้องใช้ในการประเมินผู้ป่วย เช่น การตรวจนับเม็ดเลือด การตรวจปัสสาวะ เป็นต้น
- 7) ข้อกำหนดในการจำแนกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นว่ารุนแรงหรือไม่เพียงใด เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและวิธีดำเนินการเมื่อพบปัญหาดังกล่าว
- 8) การประเมินผู้ป่วยในเรื่อง อาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน สภาพของโรคที่เป็นอยู่ และการเปลี่ยนแปลงวิถีในการดำเนินชีวิต ซึ่งอาจมีผลต่อการใช้ยาตัวฟาริน
- 9) วิธีการในการปรับขนาดของยาตัวฟารินที่เหมาะสม โดยพิจารณาจากค่า INR ที่ตรวจวัดได้

1.3.2 การดำเนินงานที่เป็นระบบเพื่อที่จะจำแนกผู้ป่วยที่ควรจะต้องได้รับเลือดเพื่อทดแทน เนื่องจากการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือการประเมินการใช้ยา ตารางการนัดหมายที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วย การตรวจผลทางห้องปฏิบัติการซ้ำเพื่อผลที่ถูกต้องในรายที่จำเป็น การเตรียมคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย และการติดตามผลการรักษา

ความสำเร็จในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินนั้น มาจากการที่สามารถที่จะดำเนินงานได้อย่างต่อเนื่อง สามารถที่จะปรับขนาดยาของผู้ป่วยได้อย่างสม่ำเสมอ และสามารถที่จะป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน มีการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ ด้วยการมีระบบในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย และมีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ซึ่งองค์ประกอบของระบบที่อย่างน้อยที่สุดควรมี ได้แก่ ทะเบียนประวัติของผู้ป่วย กลไกในการส่งต่อระหว่างผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก และเช่นเดียวกันกับวิธีการในการนัดหมายผู้ป่วย เพื่อตรวจวัดผลทางห้องปฏิบัติการอย่างสม่ำเสมอ และมีการตรวจสอบผลทางห้องปฏิบัติการด้วย มีวิธีการนัดหมายและการติดตามผลในการรักษาผู้ป่วย เป็นต้น เพื่อที่จะให้การดูแลผู้ป่วยเป็นไปอย่างต่อเนื่อง

1.4 การติดต่อสื่อสารและการบันทึกผล

การดำเนินงานในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพริน ควรมีวิถีทางและขั้นตอนที่ควรจะต้องคำนึง ในการติดต่อสื่อสารระหว่างผู้ป่วย แพทย์ หรือบุคลากรทางแพทย์ ผู้ปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการ และฝ่ายเภสัชกรรม นอกจากนี้ควรมีการบันทึกการติดต่อสื่อสารระหว่างกันไว้ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยด้วย

การติดต่อสื่อสารระหว่างกันสำหรับการให้การดูแลผู้ป่วย มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อผลของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เรื่องต่างๆ ที่จำเป็นต้องติดต่อสื่อสารกัน ได้แก่ ผลเลือดที่ตรวจวัดได้ทางห้องปฏิบัติการ วันที่จะต้องเริ่มหรือหยุดรับประทานยาแอสไพรินหรือยาอื่นๆ ที่รับประทานร่วมด้วย หรือการปรับเปลี่ยนการให้การรักษา เป็นต้น สิ่งต่างๆ เหล่านี้คือ การสื่อสารที่ชัดเจน เนื่องจากความผิดพลาดในการสื่อสาร อาจเป็นผลเสียต่อผลการรักษาของผู้ป่วยได้

สำเนาของจดหมายต่างๆ ที่ส่งให้กับผู้ป่วยหรือผู้ปฏิบัติงานอื่นๆ ควรจะเก็บไว้ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยด้วย รวมทั้งแบบบันทึกการสื่อสารต่างๆ เป็นต้นว่า การใช้โทรศัพท์ ไปรษณีย์บัตร ควรจะเก็บรวบรวมไว้ด้วย ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วยควรมีการบันทึกข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย ข้อบ่งใช้ของการใช้ยาแอสไพริน ระยะเวลาที่จะต้องได้รับการรักษาและค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย โรคอื่น ๆ ที่เป็นร่วมด้วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ขนาดของยาแอสไพรินและการปรับขนาดยาของผู้ป่วย บันทึกการติดต่อสื่อสารและคำแนะนำต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ ระหว่างการติดตาม

ดูแล ยาอื่น ๆ ที่ได้รับร่วมด้วย (รวมทั้งยาสามัญประจำบ้าน) จะต้องมีการบันทึกชื่อยา ขนาด วิธีทางการให้ยา ความถี่ในการให้ยา และที่สำคัญควรมีแบบแผนการปรับขนาดยาที่กำหนดไว้ แนบอยู่ในทะเบียนประวัติของผู้ป่วย

1.5 มีการใช้พารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมในการดูแลผู้ป่วย

ควรมีการรายงานผลการตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดโดยใช้ค่า INR ซึ่งเชื่อว่าเป็นระบบที่ดีที่สุด ในขณะที่ และมีการใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI ไม่เกิน 1.5 และผู้ปฏิบัติงานควรมีความรู้ความเข้าใจถึงวิธีการและการรายงานผลด้วยค่า INR

2. กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย

2.1 การคัดเลือกผู้ป่วยและการประเมินผู้ป่วย

2.1.1 แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ ควรจะกำหนดวิธีการให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายและได้รับการเห็นชอบจากผู้ปฏิบัติงานด้วย

2.1.2 ผู้ปฏิบัติงานควรมีการประเมินผู้ป่วยในเรื่องต่างๆ ดังต่อไปนี้ ยาที่รับประทานอยู่ในขณะนี้ อาหารที่รับประทาน วิธีการดำเนินชีวิต ระดับความรู้และความสามารถในการอ่านออกเขียนได้ของผู้ป่วย ความเชื่อและแนวความคิดทางด้านสุขภาพอนามัย แรงจูงใจในการดูแลรักษาตนเอง และสิ่งแวดล้อมและพฤติกรรมอื่นๆ ที่เป็นสิ่งขัดขวางต่อการเรียนรู้และความเชื่อมั่นในแนวทางการรักษาพยาบาล ซึ่งการประเมินผู้ป่วยที่มารับบริการเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วย เป็นกระบวนการที่จะทำให้รู้จักผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น และเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย

2.2 การเริ่มต้นให้การรักษา (Initiation of therapy)

2.2.1 ควรมีการกำหนดช่วงค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย

2.2.2 ผู้ปฏิบัติงานควรมีการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน ตามค่า INR ที่ตรวจวัดได้ ผลทางห้องปฏิบัติการอื่นที่เกี่ยวข้อง ผลการประเมินผู้ป่วย การตอบสนองของผู้ป่วย และตามแนวทางที่วางไว้

การให้ยาแก่ผู้ป่วยควรจะใช้วิธีการที่ง่ายที่สุด เช่น อาจจะมีการใช้ยาเพียงความแรงเดียวแล้วสั่งจ่ายเป็นจำนวน 1 เม็ด, 2 เม็ด หรือเป็นเศษส่วนของเม็ดยา เพื่อป้องกันความผิดพลาด

ในการรับประทานยาอาจจะมีอุปกรณ์อื่นๆ เพื่อช่วยผู้ป่วยให้เกิดความเข้าใจมากยิ่งขึ้น เช่น เขียนเป็นคำแนะนำไว้ มีกล่องสำหรับบรรจุยา หรือ ใช้ปฏิทินที่ระบุขนาดยาไว้ เป็นต้น

2.2.3 เมื่อเริ่มต้นในการรักษาหรือหลังจากการเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยควรจะได้รับ การดูแลอย่างใกล้ชิด โดยอาจจะต้องมารับบริการทุกสัปดาห์ ขึ้นอยู่กับความคงที่ของระบบ ไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย หลังจากที่ถูกปรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดคงที่แล้ว ควรจะมีการ ติดตามผลการรักษาอย่างน้อยทุก 4 สัปดาห์ และไม่ควรงเกิน 12 สัปดาห์

2.3 การรักษาเมื่อผลของยาคงที่ (maintenance of therapy)

2.3.1 ผู้ปฏิบัติงานควรมีกระบวนการที่เป็นระบบในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย โดย มุ่งเน้นในการประเมินผู้ป่วย ถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษา การ เกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา หรืออาหาร วิถีในการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลง การทบทวนผลทางห้องปฏิบัติการ และการ ให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

ผลการให้บริการที่ดีขึ้นขึ้นอยู่กับความถี่ในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย การประเมิน การติดตามผลการรักษาประกอบด้วย การประเมินถึงความเปลี่ยนแปลงของยาที่ได้รับ สภาพ ะของผู้ป่วย อาหารที่รับประทานและความเชื่อมั่นของผู้ป่วย ผู้ป่วยควรจะได้รับ การประเมินใน เรื่องของ อาการและอาการแสดงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือการเกิดลิ่มเลือด หลุดอุดหลอดเลือด และขนาดของยาวาร์ฟารินว่าเหมาะสมกับผู้ป่วยหรือไม่

2.3.2 ผู้ปฏิบัติควรมีวิถีทางในการกำหนดระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาหลังการปรับ ขนาดยาในแต่ละครั้ง การกำหนดควรจะต้องคำนึงถึงค่า INR ที่ไม่อยู่ในช่วงของการรักษาและ ขนาดของยาที่เปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกับปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วย

การรับประทานยาวาร์ฟารินจะต้องใช้เวลาอย่างน้อย 3 วัน จึงจะมีผลต่อค่า INR ดังนั้น ระยะเวลาที่เหมาะสม สำหรับการตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือดหลังการปรับขนาดยา ควรจะ เป็นอย่างน้อย 3 วันและไม่ควรงเกิน 2 สัปดาห์

2.3.3 ผู้ปฏิบัติงานควรมีการพัฒนาแนวทางในการจัดการกับปัจจัยที่อาจมีผลทำให้การตอบ สอนงค่อยๆเปลี่ยนแปลง เนื่องจากสภาวะของผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย อาหาร หรือปัจจัย อื่นๆ เช่น ผู้ป่วยควรจะได้รับคำแนะนำจากผู้ปฏิบัติงานที่ดูแลผู้ป่วย เรื่องการรับประทานยาต้าน การแข็งตัวของเลือดทุกครั้ง ที่มีเหตุการณ์ที่คาดว่าอาจก่อให้เกิดปัญหาการเกิดเลือดออกได้ง่าย เช่น มีการนัดหมายกับทันตแพทย์ ซึ่งอาจจะต้องมีการถอนฟันที่เสี่ยงต่อการเกิดบาดแผล หรือ มีการนัดหมายกับแพทย์อื่นๆ ซึ่งอาจได้รับยาอื่นๆ เพิ่ม และอาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ซึ่งจะมีผลต่อค่าการแข็งตัวของเลือดได้ หรือการนัดหมายเพื่อการผ่าตัดอื่นๆ เพื่อที่จะได้ปรับขนาดยาให้เหมาะสม

2.4 การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

ผู้ให้บริการควรจะมีวิถีทางและขั้นตอนในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายและวัตถุประสงค์ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ซึ่งการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายควรเป็นไปตามการประเมินผู้ป่วยในตอนต้น ขึ้นกับระดับความรู้ของผู้ป่วย การมีโปรแกรมในการให้ความรู้ที่ดีจะช่วยให้ผลในการดูแลผู้ป่วยดีขึ้น

2.5 มีการจัดการและทักษะในการแก้ปัญหาคืออื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษาหรือปัญหาที่ไม่เกี่ยวกับการให้การรักษา

2.5.1 ผู้ปฏิบัติงานควรจะมีวิถีทางและขั้นตอนในการจัดการกับปัญหาที่เกิดขึ้น เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติที่อาจจะรุนแรงหรือไม่รุนแรง การเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด หรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เนื่องจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือเนื่องจากยาอื่นๆ รวมถึงการใช้วิตามินเคหรือการให้ fresh frozen plasma เพื่อแก้ไขภาวะที่มีค่า INR สูงมากเกินไปหรือการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

2.5.2 ผู้ปฏิบัติงานควรจะมีวิถีทางและขั้นตอนสำหรับการดำเนินการ ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องมีเหตุการณ์ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น จะต้องได้รับการผ่าตัดหรือการรักษาทางทันตกรรม จะต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ และการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด ปัจจัยเฉพาะตัวของผู้ป่วย และชนิดของเหตุการณ์นั้น ควรจะได้รับการประเมินเพื่อกำหนดแผนในการให้การรักษามีประสิทธิภาพมากที่สุด ผู้ป่วยควรจะได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดและหยุดรับประทานยาแอสไพรินก่อนที่จะมีเหตุการณ์ประมาณ 2-3 วัน หรือเริ่มรับประทานยาแอสไพรินในขนาดต่ำกว่าเดิม หรืออาจจะต้องให้การรักษาโดยใช้ heparin ในระยะเวลาดังนั้น เป็นต้น

2.5.3 ผู้ปฏิบัติงานควรมีวิถีทางและขั้นตอนในการบริหารจัดการ เมื่อผู้ป่วยไม่ยึดมั่นต่อการรักษา และ การนัดหมาย หรืออื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการให้การรักษาเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือด

3. มีการประเมินผลของการให้บริการแก่ผู้ป่วย

3.1 มีการประเมินองค์ประกอบขององค์กร

ผู้ปฏิบัติงานควรที่จะประเมินองค์ประกอบขององค์กรเป็นประจำทุกปี หรืออาจจะมากกว่านั้นตามความจำเป็น ควรจะมีการวิเคราะห์ถึงกระบวนการต่างๆ ที่มีผลต่อผลการรักษาของผู้ป่วย การประเมินส่วนประกอบขององค์กรนี้ จะรวมไปถึงประสิทธิภาพของระบบ กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย การติดตามดูแลผู้ป่วยด้วยผลทางห้องปฏิบัติการ และการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย เป้าหมายของการประเมินนี้ เพื่อที่จะแน่ใจว่าการดำเนินงานนี้เป็นไปตามจุดประสงค์ของการจัดตั้ง

3.2 การประเมินผลการรักษาของผู้ป่วย

ผู้ปฏิบัติงานควรจะมีการประเมินผลจากการให้บริการเป็นประจำทุกปี หรือมากกว่านั้นตามความจำเป็น สิ่งที่จะต้องประเมินได้แก่ ผลของการรักษาผู้ป่วยด้วยยาแอสไพริน ซึ่งมีตัวชี้วัดคือ ค่า INR ว่าอยู่ในช่วงของการรักษาหรือไม่ อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ อุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษารักษา เป็นต้น รวมทั้งทักษะในการดูแลตนเอง และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

การติดตามผู้ป่วยดูแลตนเองที่บ้าน (home prothrombin time monitoring)

ได้มีการทดลองให้ผู้ป่วยดูแลตนเองโดยการปรับขนาดยาและตรวจวัดค่า PT โดยใช้เครื่องมือติดตามค่า PT ด้วยตนเอง เป็นเครื่องมือสำหรับการตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือดโดยการเจาะเลือดจากปลายนิ้วมือซึ่งผู้ป่วยสามารถใช้ได้เองที่บ้าน และให้ผู้ป่วยปรับขนาดยาได้เอง โดยจะมีคู่มือสำหรับผู้ป่วยเพื่อใช้ในการปรับขนาดยาตามค่าการแข็งตัวของเลือดที่ตรวจวัดได้ จากการศึกษาของ White และคณะ (1989)⁸² พบว่าผู้ป่วยสามารถปรับขนาดของยาให้มีค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงของการรักษา ได้ถึงร้อยละ 93 ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 75) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ansell และคณะ (1995)⁸³ ซึ่งติดตามผู้ป่วย 7 ปี พบว่าผู้ป่วยสามารถปรับขนาดของยาให้มีค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงของการรักษาได้ถึงร้อยละ 88.6 ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 68) $p < 0.001$ อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาผิดทั้งนี้เนื่องจากไม่เข้าใจวิธีการปรับขนาดยา การที่ผู้ป่วยสามารถที่จะดูแลตนเองในเรื่องของการตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือด และปรับขนาดยาเองที่บ้านได้จะเป็นการสะดวกสำหรับผู้ป่วยและสามารถลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้ นับว่าเป็นแนวทางที่ดีในการดูแลผู้ป่วยอีกวิธีหนึ่ง

ผลจากการให้บริการติดตามดูแลผู้ป่วยโดยเภสัชกร

ผลจากการให้บริการติดตามดูแลการใช้ยารักษาของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยเภสัชกร จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยารักษาและการปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสมในขณะที่ใช้ยาได้เพิ่มขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้ตามแพทย์สั่งเพิ่มขึ้น ทำให้ผลในการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น โดยผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษามากขึ้นร้อยละ 16-21.4 ช่วยลดหรือป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษา โดยลดอุบัติการณ์เกิดลิ่มเลือดอุดตัน และภาวะเลือดออกรุนแรงได้ร้อยละ 70.9-91 และ ร้อยละ 74-78 ตามลำดับ รวมทั้งช่วยลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินอันเนื่องมาจากภาวะดังกล่าวได้ร้อยละ 14-35 และยังช่วยลดการมาตรวจที่คลินิกก่อนวันนัดเนื่องจากเกิดปัญหาจากการใช้ยา ลดภาระของแพทย์ในการดูแลผู้ป่วย และยังช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยได้ 600-8,145 ดอลลาร์/คน/ปี^{39,48-64}

ผลการศึกษาเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาในช่วงที่ยังไม่ได้มีการจัดตั้ง anticoagulation clinic กับช่วงที่เริ่มให้บริการไปแล้ว โดยรวบรวมผลจาก 6 การศึกษา พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงลดลงจากร้อยละ 10.9 เป็น 2.8 ต่อคนต่อปี และภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดลดลงจากร้อยละ 16.2 เป็น 2.4 ต่อคนต่อปี ส่วนอัตราการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงนั้นใกล้เคียงกัน ในการเปรียบเทียบผลการศึกษาที่มีอุปสรรคในการประเมินผล เนื่องจากขาดมาตรฐานในการรายงานภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น บางการศึกษายังมีการจำกัดโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ของยารักษา ทำให้ไม่สามารถนำผลการศึกษาไปแปลผลในกลุ่มประชากรทั้งหมดที่ใช้ยารักษาได้⁵⁹

Garabedian-Ruffalo และ คณะ (1985)³⁹ ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดของผู้ป่วยก่อนและหลังการได้รับบริการจาก anticoagulation clinic พบว่าก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดร้อยละ 39 และหลังจากได้รับบริการผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะดังกล่าวเพียงร้อยละ 4 นอกจากนี้พบว่าก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic จะมีค่า PT อยู่นอกช่วงการรักษาร้อยละ 35.8 และหลังจากผู้ป่วยได้รับการบริการมีค่า PT อยู่นอกช่วงการรักษาเพียงร้อยละ 14.4 และจากการศึกษาของ Gray และคณะ (1985)⁴⁹ ในแง่การลดค่าใช้จ่ายเนื่องจากการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนของยารักษา พบว่า anticoagulation clinic จะช่วยลดค่าใช้จ่ายลงได้ถึง 8,145 ดอลลาร์/คน/ปี

Ellis และ คณะ (1992)⁴⁸ ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่า PT ของผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบริการ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation

clinic จะมีค่า PT อยู่ในช่วงการรักษาถึงร้อยละ 90 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการมีค่า PT อยู่ในช่วงการรักษาเพียงร้อยละ 62.30 และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic จะมีความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้นถึง 6.7 เท่า โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีประวัติการใช้ยาในทางที่ผิด นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic จะมีระยะเวลาของการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลสั้นกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการและผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการบริการจะมีค่า PT ที่คงที่เพิ่มขึ้นก่อนออกจากโรงพยาบาล

Cortelazzo และ คณะ (1993)¹⁰ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดระหว่างก่อนได้รับบริการและหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic พบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติลดลงจากร้อยละ 4.9 ครั้ง/คน/ปี เป็นร้อยละ 1 ครั้ง/คน/ปี และอุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดลดลงจากร้อยละ 6.6 ครั้ง/คน/ปี เป็นร้อยละ 0.6 ครั้ง/คน/ปี ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยที่สำคัญคือผู้ป่วยได้รับยา warfarin ในขนาดที่เหมาะสม ได้รับความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง และสามารถประเมินสภาวะทางคลินิกของการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดหรือการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ทันที่

Lee และ Schommer (1996)⁵¹ ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic จะมีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะดังกล่าวน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการ โดยผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องมาจากภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดเฉียบพลันเท่ากับ 1 และ 9 รายตามลำดับ และภาวะเลือดออกรุนแรงเท่ากับ 2 และ 6 รายตามลำดับ

Chiquette และ คณะ (1998)⁵³ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic จะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดเพียงร้อยละ 5 โดยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติร้อยละ 8.1 ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดเพียงร้อยละ 3.3 และการมารับบริการที่ห้องฉุกเฉินร้อยละ 6 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับบริการจาก anticoagulation clinic จะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดร้อยละ 19 โดยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติร้อยละ 35 ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดเพียงร้อยละ 11.8 และการมารับบริการที่ห้องฉุกเฉินร้อยละ 22 ตามลำดับ และพบว่า การ

ให้บริการโดย anticoagulation clinic จะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและการมารับบริการที่ห้องฉุกเฉินของผู้ป่วยได้ 1,621 ดอลลาร์ต่อคนต่อปี

Foss และ คณะ (1999)⁵⁵ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบริการ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic จะเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดเพียงร้อยละ 1.1 และ 0.9 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการบริการ จะเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดร้อยละ 2.0 และ 3.1 ตามลำดับ

ทิพวัลย์ นันชัย (2540)⁶⁶ ได้ศึกษาถึงการให้บริการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใชยวาร์ฟารินหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ที่โรงพยาบาลราชวิถี โดยการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการร่วมให้บริการแนะนำและติดตามดูแลผู้ป่วยโดยเภสัชกรในการใชยวาร์ฟารินของผู้ป่วยกับการให้บริการตามปกติ ซึ่งผู้ป่วยได้รับการดูแลจากแพทย์และพยาบาล พบว่าผลของการควบคุมให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แสดงให้เห็นถึงความสามารถของเภสัชกรในการจำแนกปัญหาการใชยวาร์ฟาริน โดยการให้ความรู้เรื่องการใชยวาร์ฟารินแก่ผู้ป่วยที่ใชยวาร์ฟาริน

จากการศึกษาของ ศิริพร กฤตธรรมากุล (2542)⁶⁷ ในผู้ป่วยนอกที่รับประทานยวาร์ฟารินที่โรงพยาบาล สงขลานครินทร์ โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจตีบ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม และผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ถึงผลของการให้คำแนะนำโดยเภสัชกรแก่ผู้ป่วย พบว่าสัดส่วนของค่า INR ของผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงการรักษาสำหรับแต่ละโรคก่อนและหลังได้รับคำแนะนำ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.421$) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจะมีค่า INR ต่ำกว่าช่วงการรักษามากกว่าโรคอื่น แต่ผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำจะมีระดับความรู้เกี่ยวกับยวาร์ฟารินเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพึงพอใจกับการให้คำแนะนำในระดับดี ยกเว้นในแง่ของเวลาที่ผู้ป่วยรู้สึกว่าจะต้องรอรับคำแนะนำนาน

Choe และ คณะ (2002)⁶³ พบว่าการให้บริการแนะนำและติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใชยวาร์ฟารินโดยมีเภสัชกรร่วมในการให้บริการ สามารถควบคุมให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาถึง 82% ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบริการตามปกติโดยไม่มีเภสัชกรร่วมในการให้บริการ สามารถควบคุมให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาเพียง 66% $p<0.01$

นอกจากนี้ Lodwick และ Sajbel (2000)⁶⁴ ได้สำรวจความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic และแพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยมีความพึงพอใจจากการได้รับการบริการจาก anticoagulation clinic โดยเภสัชกร โดยผู้ป่วยเข้าใจการใชยวาร์ฟารินมากขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยคิดว่าเภสัชกรใช้เวลากับผู้ป่วยอย่างเพียงพอในการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยในสิ่งที่ผู้ป่วยเป็นกังวลและให้ความเชื่อมั่นในคำตอบที่ได้จากเภสัชกร ในส่วนของแพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วย

คิดว่าเภสัชกรสามารถช่วยลดระยะเวลาที่แพทย์จะต้องใช้ในการดูแลผู้ป่วยแต่ละราย และเภสัชกรสามารถช่วยให้ข้อมูลแพทย์เกี่ยวกับผู้ป่วยได้ทันเวลาและครบถ้วนซึ่งเป็นผลดีต่อการดูแลผู้ป่วย

ในประเทศไทยได้มีการริเริ่มงานให้บริการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ไซยวาร์ฟาริน โดยเภสัชกร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 โดยในระยะแรกจะเป็นการให้คำแนะนำเรื่องยวาร์ฟารินแก่ผู้ป่วยโดยเภสัชกร ต่อมาได้มีการพัฒนารูปแบบการให้บริการเป็นการบริหารทางเภสัชกรรม โดยเภสัชกรจะทำงานร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพในการติดตามดูแลผู้ป่วย โดยหน้าที่ส่วนใหญ่จะเป็นการให้ความรู้และคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาและการดูแลตนเองให้แก่ผู้ป่วย การติดตามผลการใช้ยาของผู้ป่วย การจัดการและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา รวมถึงการปรับขนาดยวาร์ฟารินให้แก่ผู้ป่วย ซึ่งเป็นงานที่เภสัชกรได้เริ่มปฏิบัติในระยะหลังในโรงพยาบาลบางแห่ง

ปัจจุบันได้มีการจัดตั้งคลินิกวาร์ฟารินขึ้นในหลายโรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ และ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เป็นต้น ซึ่งงานในคลินิกวาร์ฟารินที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์และโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ดำเนินการอยู่จะเป็นการให้ความรู้เรื่องการไซยวาร์ฟารินและการดูแลตนเองแก่ผู้ป่วย ติดตามผลการใช้ยาและแก้ไขหรือป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา โดยประสานกับแพทย์ในการแก้ปัญหา เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ในแต่ละครั้ง แต่เภสัชกรยังไม่ได้เป็นผู้ทำการปรับขนาดยา หรือนัดผู้ป่วยมาเจาะเลือด เพื่อติดตามผลการรักษา และยังไม่ได้มีระบบติดตามผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยอยู่ที่บ้าน และยังไม่ถึงกำหนดที่จะมาพบแพทย์ ส่วนงานที่โรงพยาบาลศิริราชดำเนินการอยู่จะใกล้เคียงกัน แต่ได้เริ่มมีการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยทางโทรศัพท์ โดยเภสัชกรจะแนะนำให้ผู้ป่วยไปเจาะเลือดที่โรงพยาบาลใกล้เคียงกับภูมิลำเนาของผู้ป่วย และใช้วิธีการโทรศัพท์ไปหาผู้ป่วยหรือให้ผู้ป่วยโทรศัพท์มาแจ้งผลค่า INR และอาการต่างๆ ในขณะที่ผู้ป่วยยังไม่ถึงกำหนดมาพบแพทย์ ซึ่งวิธีการนี้ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยบางส่วน ส่วนงานที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ดำเนินการอยู่ ได้พัฒนาไปจนถึงขั้นที่แพทย์อนุญาตให้เภสัชกรช่วยแพทย์ปรับขนาดยวาร์ฟาริน และกำหนดวันนัดให้แก่ผู้ป่วย เพื่อมาเจาะเลือดและติดตามผลการรักษา โดยการปรับขนาดยาจะปรับเพิ่มขึ้นหรือลดลงไม่เกินร้อยละ 5-20 จากปริมาณยวาร์ฟารินทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับในหนึ่งสัปดาห์ และที่โรงพยาบาลนี้จะมีโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้ช่วยในการปรับขนาดยาให้แก่ผู้ป่วยด้วย จึงช่วยเพิ่มความสะดวกในการทำงานมากขึ้น⁸⁴⁻⁸⁷

จากรายละเอียดที่กล่าวมาแล้วทั้งหมดข้างต้นจะเห็นว่าเภสัชกรสามารถดำเนินงานร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ ในการดูแลผู้ป่วยที่ไซยวาร์ฟาริน ได้อย่างมีประสิทธิภาพและประสบความสำเร็จในระดับหนึ่ง ซึ่งเภสัชกรสามารถที่จะช่วยลดภาระของแพทย์ในการดูแลผู้ป่วย ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเรื่องยวาร์ฟารินและการปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสมในขณะที่ใช้ยาเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้ตามแพทย์สั่งเพิ่มขึ้น ซึ่งจะส่งผลทำให้ผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยลดหรือ

ป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาโรคลดน้ำตาลในเลือดรวมทั้งลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินอันเนื่องมาจากภาวะดังกล่าว จึงช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยลงได้ จากประโยชน์ทั้งหลายที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงควรจะสนับสนุนให้เภสัชกรเข้าไปมีส่วนร่วมในการให้บริการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคลดน้ำตาลในเลือดต่อไป ซึ่งจะเป็นการพัฒนาของเภสัชกรให้สอดคล้องกับมาตรฐานวิชาชีพ และทำให้การรักษาพยาบาลมีประสิทธิภาพ รวมทั้งเกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น