

บทที่ 2

แนวเหตุผล ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

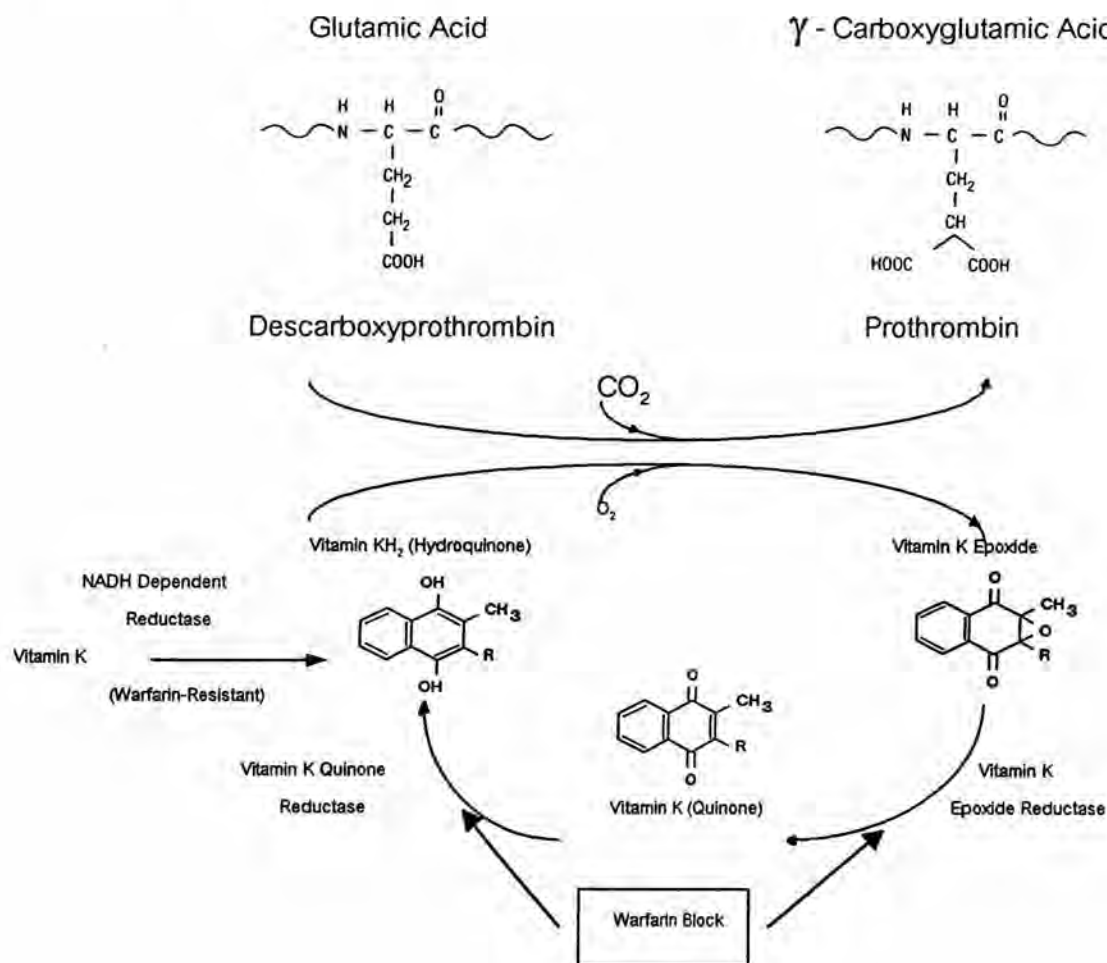
เป็นเวลากว่า 5 ทศวรรษแล้ว ที่สารในกลุ่ม Dicumarol ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้ถูกค้นพบ (15) ในปัจจุบันการนำสารในกลุ่มนี้มาใช้ เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในภาวะโรคต่าง ๆ นั้น ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางถึงประสิทธิผลทางคลินิกในหลายๆ ข้อบ่งใช้ เนื่องจากมีงานวิจัยที่น่าเชื่อถือรองรับ (5,6) ไม่ว่าจะเป็นการใช้ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute Myocardial Infarction) , ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism) , ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำใหญ่ (Deep Vein Thrombosis) , ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ และผู้ป่วยที่ใช้ลิ้นหัวใจเทียมชนิดที่ทำจากวัสดุต่างๆ

ยาวาร์ฟารินเป็นสารในกลุ่ม Dicumarol ที่ได้รับความนิยมนำมาใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดมากที่สุด (5) โดยทั่วไปมักใช้ในรูปของยารับประทาน มีคุณสมบัติเป็น Racemic Mixture ในสัดส่วนของ R และ S Isomer อย่างละครึ่งๆกัน โดยที่ S Isomer มีความแรงมากกว่า R Isomer ยาวาร์ฟารินสามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร มีค่าครึ่งชีวิต (Half Life) อยู่ระหว่าง 36 -42 ชั่วโมง จับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้สูงถึง 97 - 99 % และสะสมที่ตับอย่างรวดเร็ว (5,6,9) Isomer ทั้งสองของยานี้มีการขจัดที่แตกต่างกัน อาร์ - วาร์ฟารินถูกเมตาโบไลต์โดยการรีดักชันให้อยู่ในรูปของแอลกอฮอล์ ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดอยู่เล็กน้อย และถูกขับออกทางปัสสาวะ ส่วน เอส - วาร์ฟารินจะถูกเมตาโบไลต์โดยการออกซิเดชันแล้วขับออกทางน้ำดี (6)

กลไกการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยาวาร์ฟาริน

ผลของการต้านการแข็งตัวของเลือดนั้น เกิดจากการที่ยาวาร์ฟารินไปรบกวนวงจรของการเปลี่ยนรูปของ Vitamin K (Vitamin K Cycle) โดยการยับยั้งเอนไซม์ Vitamin K Epoxide Reductase และ Vitamin K Quinone Reductase (รูปที่ 1.) ทำให้ Vitamin K Epoxide ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น Vitamin KH₂ (Hydroquinone) ซึ่งเป็น

Cofactor ที่มีความจำเป็น ในกระบวนการ γ - Carboxylation ของ Vitamin K-Dependent Coagulation Proteins อันได้แก่ Factor II (Prothrombin) , Factor VII , Factor IX และ Factor X ได้ นอกจากนี้ยาตัวอื่นที่ยับยั้งกระบวนการ Carboxylation ของ Regulatory Proteins คือ Protein C และ Protein S อีกด้วย (5,9,16) และจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาตัวอื่นดังแสดงในรูปที่ 1. นั้น จะเห็นว่า Vitamin K สามารถต้านฤทธิ์ของยาตัวนี้ได้ เนื่องจากยาตัวอื่นมีได้ยับยั้งเอนไซม์ NADH Dependent Reductase ซึ่งสามารถเปลี่ยน Vitamin K ให้เป็น Vitamin KH_2 ได้เช่นกัน



รูปที่ 1. แสดง Vitamin K Cycle

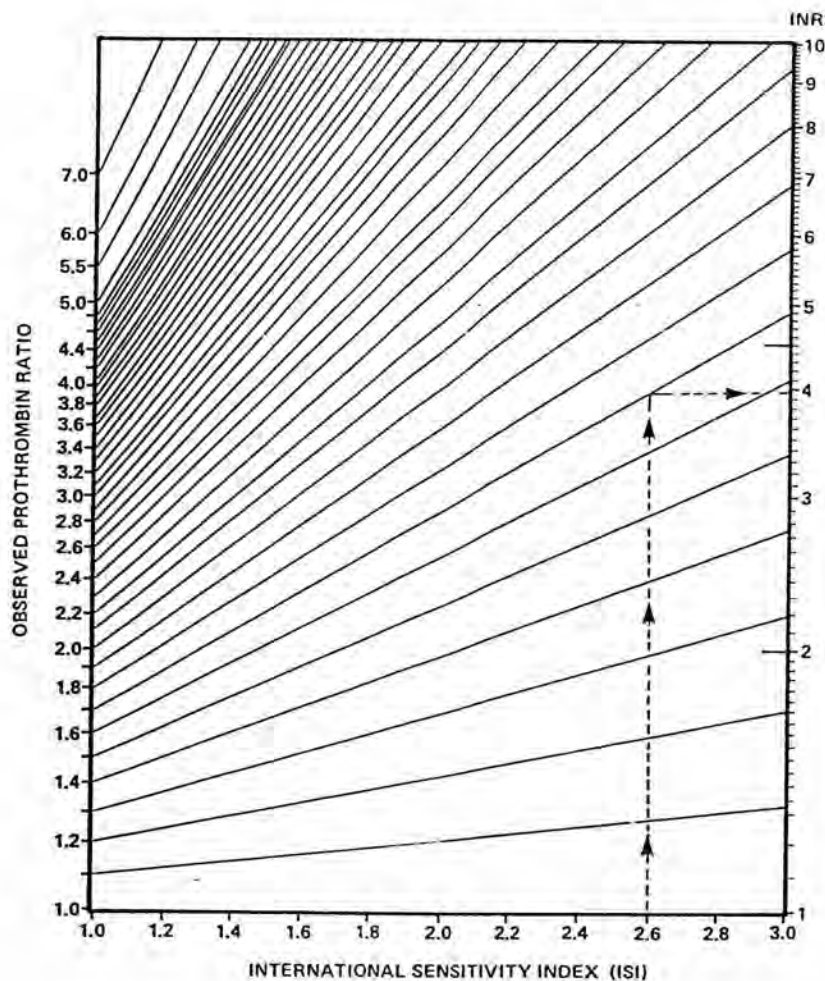
การตอบสนองและการติดตามผลของยาวาร์ฟารินต่อผู้ป่วย

การตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน เนื่องจากมีปัจจัยต่างๆมาเกี่ยวข้องหลายประการดังกล่าวมาแล้วข้างต้น ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องติดตามผลของยาอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยแต่ละราย (5,6,9) โดยสามารถติดตามได้จากค่า Prothrombin Time (PT) ของผู้ป่วย ซึ่งจะตอบสนองต่อการลดลงของ Vitamin K - Dependent Clotting Factors 3 ชนิด ได้แก่ Factor II (Prothrombin) , Factor VII และ Factor X (10) แต่เนื่องจากยาวาร์ฟารินไม่มีผลต่อ Clotting Factor ที่ได้ผ่านกระบวนการ Carboxylation เรียบร้อยแล้ว ดังนั้นระยะเวลาที่จะสามารถเห็นผลของยา จะขึ้นอยู่กับอัตราการขจัดออกของ Clotting Factor เหล่านี้ ซึ่งช้าหรือเร็วขึ้นอยู่กับค่าครึ่งชีวิตของ Clotting Factor ชนิดต่างๆ ที่มีค่าโดยประมาณดังนี้ Factor VII 6 ชั่วโมง , Factor IX 24 ชั่วโมง , Factor X 36 ชั่วโมง และ Factor II หรือ Prothrombin 50 ชั่วโมง (16) โดยทั่วไป จะเห็นผลการต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเต็มที่ ในช่วงเวลา 2-7 วันขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ (5) จึงมักทำการเจาะเลือดเพื่อติดตามค่า PT หลังจาก que ผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วประมาณ 2-3 วัน (17,18)

การวัดค่า PT ทำได้โดยการเติม Calcium และ Thromboplastin (สารสกัดจากสมองในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ ซึ่งประกอบด้วย Tissue Factor และ Phospholipid) ลงในพลาสมาที่ได้ทำการเติม Citrate แล้ว เวลาที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดจะบันทึกในหน่วยของวินาที โดยที่ค่าปกติของค่า PT คือ 12 - 14 วินาที (10,16) แต่เนื่องจาก Thromboplastin ที่ได้จากการผลิตในแต่ละครั้ง แต่ละโรงงาน หรือจากแหล่งที่ต่างกัน เช่น จากสมองคน และสมองกระต่าย จะมีความไวต่อการทดสอบต่างกันไปด้วย ทำให้เกิดปัญหาในการติดตามผลการรักษา และการปรับขนาดยา (10,17) ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกจึงได้แนะนำให้รายงานผลของค่า PT ในรูปของค่า INR ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งระบบนี้เป็นการปรับค่า PT ให้สามารถเปรียบเทียบกันได้ แม้จะใช้ Thromboplastin จากแหล่งที่ต่างกันก็ตาม (10,11) โดยที่การตอบสนองต่อการวัดค่า PT ของ Thromboplastin ที่ใช้จะถูกเปรียบเทียบกับ Thromboplastin ขององค์การอนามัยโลกที่ใช้อ้างอิง (Reference Thromboplastin) ซึ่งจะทำให้ได้ค่า International Sensitivity Index (ISI) ต่อจากนั้นจึงทำการคำนวณค่า INR จาก

$$\text{สูตร } \text{INR} = \text{PT Ratio}^{\text{ISI}}$$

โดยที่ค่า PT Ratio คือ ค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบการวัดค่า PT ของพลาสมาปกติ กับ พลาสมาของผู้ป่วย ด้วย Reference Thromboplastin ร่วมกับน้ำยาอื่นๆที่ห้องปฏิบัติการนั้น ใช้อยู่ อย่างไรก็ตามการรายงานด้วยระบบ INR จะสูญเสียความถูกต้องและแม่นยำลง ถ้า หากใช้ Thromboplastin ที่มีค่า ISI ที่สูงขึ้น ดังนั้น Thromboplastin ที่ใช้ควรมีค่า ISI ที่ใกล้เคียง 1.0 มากที่สุด ดังตัวอย่างที่แสดงในรูปที่ 2 (10)



รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR และ ค่า PT Ratio ที่ค่า ISI
 ช่วงต่างๆ ในตัวอย่างที่แสดงนี้ จะเห็นว่าค่า INR = 3.97
 เมื่อค่า PT Ratio = 1.7 ที่ค่า ISI เป็น 2.6

ช่วง INR ที่เหมาะสมต่อการรักษา (Therapeutic INR Range) ของผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

ช่วง INR ที่เหมาะสมต่อการรักษา (Therapeutic INR Range) ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจนั้น ACCP (American Collage of Heart Physicians) และ NHLB (The National Heart, Lung and Blood Institute) ได้แนะนำไว้ในช่วง 2.5 - 3.5 ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าค่าที่แนะนำในข้อบ่งใช้อื่น ที่ระบุให้อยู่ในช่วง 2.0 -3.0 ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1 (5)

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 Tissue Heart Valves Acute Myocardial Infarction (to Prevent Systemic Embolism)* Valvular Heart Disease Atrial Fibrillation	2.0-3.0
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 to 3.5 is Recommended Consistent with Food and Drug Administration Recommendations

อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยบางเรื่องได้แนะนำค่า INR ไว้ในช่วงที่ต่ำกว่า เช่น Chikada และคณะ (20) ได้ทำการวิจัยในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจจำนวน 98 ราย และพบว่าค่า INR ที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นอยู่ในช่วง 2.0 - 2.8 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัย 2 เรื่อง ของผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่โรงพยาบาลศิริราช (21,22) จำนวน 125 ราย และ 116 ราย ที่พบว่าผู้ป่วยจะมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ ในช่วงค่า INR เท่ากับ 2.0 - 3.0 และไม่พบข้อดีประการใดในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงกว่าช่วงนี้

นอกจากนี้งานวิจัยของ V.Pengo และคณะ (23) ยังพบว่าที่ Therapeutic INR เท่ากับ 3.0 มีอัตราการเกิดเลือดออกน้อยกว่าที่ Therapeutic INR เท่ากับ 4.0 ในขณะที่อัตราการเกิดลิ่มเลือดไม่มีความแตกต่างกัน และสำหรับการศึกษานำร่อง ของสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถีเองนั้น ได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลังในช่วงเวลา 8 ปี ผู้ป่วยจำนวน 1000 ราย โดย S. Chiyodsilp และคณะ (24) ได้พบว่าค่า INR ในช่วง 1.6 - 2.5 เป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำที่สุด ดังข้อมูลจากงานวิจัยข้างต้นจึงเห็นได้ว่ายังไม่มีความชัดเจนในค่า Therapeutic INR Range ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ แต่อย่างไรก็ตามทีมแพทย์ของสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ได้กำหนดให้อยู่ในช่วง 2.0 -3.0 ดังนั้นในงานวิจัยครั้งนี้จึงกำหนดค่า Therapeutic INR Range ให้เท่ากับ 2.0 - 3.0 ด้วย

แนวทางการเริ่มยาและขนาดยาวาร์ฟาริน

ได้กล่าวไปแล้วเกี่ยวกับระยะเวลาในการเข้าถึง Therapeutic INR Range ที่ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ (5) แต่เดิมนั้นเป็นที่เชื่อกันว่าการเริ่มยาวาร์ฟารินในขนาดของ Loading Dose ซึ่งมีค่าประมาณ 30 - 75 มก. (25,26) นั้นสามารถทำให้เกิดผลการต้านการแข็งตัวของเลือดได้อย่างรวดเร็ว วิธีนี้มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงเป็นอย่างมากต่อการเกิดภาวะเลือดออก (25,26,27) จนกระทั่งในปี 1968 RA. O ' Reilly และ P.m. Aggeler ได้ทำการวิจัยพบว่า การเริ่มให้ยาวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลงจาก Loading Dose คือให้ในขนาด 10-15 มก./วัน มีผลในการยับยั้ง Clotting Factor IX และ X ได้รวดเร็วเช่นเดียวกับการเริ่มยาในขนาดของ Loading Dose (28) ทั้งยังสามารถลดความเสี่ยงของภาวะการเกิดเลือดออกที่พบในการเริ่มยาด้วย Loading Dose อีกด้วย

ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ยาวาร์ฟารินในขนาดของ Loading Dose แต่แนะนำให้เริ่มยาด้วย 2 แนวทางต่อไปนี้คือ (5,9)

1. การเริ่มให้ยาในแนวทางของ Estimate Maintenance Dose Regimen คือการให้ยาในขนาด 4 - 5 มก./วัน ซึ่งผู้ป่วยจะมีค่า INR อยู่ที่ 2.0 ในเวลา 4 - 5 วัน (5)
2. การเริ่มให้ยาในแนวทางของ Slightly Loading Dose Regimen ซึ่งจะให้ยาวาร์ฟาริน ในขนาด 2 เท่าของ Maintenance Dose นั่นคือประมาณ 10 มก./วัน (9) การปรับขนาดยาอาจปรับตาม

การเปลี่ยนแปลงของค่า INR หรือคำนวณจากขนาดยาที่ผู้ป่วย ควรจะได้รับจากสมการความสัมพันธ์ของการตอบสนองของค่า INR ของผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว 2 - 3 วัน กับ Maintenance Dose ของผู้ป่วย (14,17,18,29,30,31) การให้ยาในแนวทางนี้ แนะนำให้ใช้กับกรณีเร่งด่วน และอาจให้ Heparin ร่วมด้วย เมื่อ ต้องการผลในการต้านการแข็งตัวของเลือดในทันที (9)

แม้ว่าจะมีข้อแนะนำถึงแนวทางการเริ่มให้ยาวาร์ฟารินโดยใช้แนวทางของ Slightly Loading Dose Regimen ว่ามีความเหมาะสมกับกรณีที่ต้องการความเร่งด่วนก็ตาม แต่ข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของการเริ่มให้ยาใน 2 แนวทางนี้นั้นยังคงมีอยู่น้อยมาก

ในปี 1997 L. Harrison และคณะ (32) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ ผลของการเริ่มยาวาร์ฟารินในขนาด 10 มก. และ 5 มก. ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 49 ราย ที่มี Therapeutic INR ที่ 2.0 - 3.0 โดยทำการสุ่มเพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วยในกลุ่มแรกมีจำนวน 25 ราย และได้รับยาในขนาด 10 มก. ผู้ป่วยกลุ่มที่สองมีจำนวน 24 ราย ได้เริ่มยาวาร์ฟารินในขนาด 5 มก. สำหรับการให้ยาในครั้งต่อไปเป็นไปตามรูปแบบที่กำหนดไว้ จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการติดตามค่า INR และระดับของ Factor II, VII, IX, และ X รวมทั้ง Protein C ในกระแสเลือด ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน หลังจากเริ่มได้รับยา จากการวิจัยนี้พบว่า การเริ่มยาในขนาด 5 มก. ซึ่งเป็นขนาดของ Estimate Maintenance Dose จะสามารถหลีกเลี่ยงภาวะที่ผู้ป่วยจะมีค่า PT สูงกว่าช่วงที่เหมาะสมต่อการรักษาในช่วง 2-3 วันแรกของการได้รับยา ซึ่งเกิดขึ้นกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าคือ 10 มก. ที่เป็นขนาดของ Slightly Loading Dose การที่มีค่า INR มากกว่าช่วงที่เหมาะสมต่อการรักษา นี้จะทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ตั้งข้อสังเกตถึงการเริ่มให้ยาในสองแนวทางนี้ว่า สามารถทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า INR เข้าสู่ Therapeutic Range ได้ภายในวันที่ 5 ของการรักษาเช่นเดียวกัน

อย่างไรก็ตามงานวิจัยของ L. Harrison และคณะ ยังคงมีข้อจำกัดที่ทำในผู้ป่วยกลุ่มเล็กๆ อีกทั้งขนาดยาที่ใช้ นั้น ก็ยังคงไม่สามารถที่จะนำมาใช้โดยตรงกับผู้ป่วยชาวไทย ของสถาบันโรคหัวใจได้ เนื่องจากมีข้อมูลจากงานวิจัยที่ทำในผู้ป่วยชาวจีน จำนวน 151 ราย ของ H.C.M. Yu และคณะ (33) พบว่าผู้ป่วยชาวจีนซึ่งเป็นชนผิวเหลือง มีความไวต่อยาวาร์ฟาริน มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มชนผิวขาว (Caucasians) และมีความต้องการขนาดยาที่น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบที่ Therapeutic INR ในระดับเดียวกัน โดยไม่ทราบถึงสาเหตุของ

ความแตกต่างนี้ และผู้ป่วยชาวไทยซึ่งอยู่ในกลุ่มชนผิวเหลืองเช่นเดียวกับผู้ป่วยชาวจีน ยา วาร์ฟารินในขนาดประมาณ 2 - 5 มก. ก็อาจเพียงพอในการรักษาค่า INR ให้อยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 ได้

การจัดทำรูปแบบการเริ่มให้ยา วาร์ฟาริน สำหรับผู้ป่วยของสถาบันโรคหัวใจ

จากข้อมูลที่เกี่ยวข้องดังกล่าวข้างต้นนั้น ทำให้การศึกษาวิจัยเพื่อทราบถึง แนวทางการเริ่มให้ยา วาร์ฟารินที่เหมาะสม สำหรับผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจของสถาบันโรค หัวใจ มีความจำเป็นที่จะต้องกำหนดขนาดยา และรูปแบบของการปรับขนาดยาที่เหมาะสม และสอดคล้องกับการปฏิบัติจริงขึ้นมา

อย่างไรก็ตามในการจัดทำรูปแบบการเริ่มให้ยาและปรับขนาดยา วาร์ฟาริน จำ เป็นที่จะต้องคำนึงสภาวะของผู้ป่วยในแต่ละรายรวมด้วย ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหัวใจล้มเหลว (Congestive Heart Failure, CHF) หัวใจจะทำหน้าที่สูบฉีดเลือดไปเลี้ยงที่ตับได้ลดลง ส่งผลให้ตับทำหน้าที่ได้ไม่สมบูรณ์ หรือการมีความผิดปกติที่ตับทำให้การทำหน้าที่ของตับบกพร่อง สามารถสร้าง Clotting Factor ได้ลดลง หรือผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ Hypermetabolic เช่น Hyperthyroidism ผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่มีการขจัด Clotting Factor มากเกินไป (6,9,16) จะ ส่งผลให้ผู้ป่วยมี Clotting Factor อยู่ในระดับที่ต่ำกว่าปกติ รวมทั้งผู้ป่วยที่มีประวัติของการมี เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร หรือมีผลในกระเพาะอาหารมาก่อน, ผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ ของไตผิดปกติ, ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอันตรกิริยาต่อกันและมีผลทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น หรือผู้ ปวยสูงอายุ ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้เพิ่มขึ้น เมื่อได้รับยา วาร์ฟาริน (8) ดังนั้นการจัดทำรูปแบบการเริ่มให้ยา วาร์ฟาริน จึงต้องปรับขนาดยาให้มีความเหมาะสม กับผู้ป่วยเหล่านี้ด้วย ซึ่งจะขอกกล่าวโดยละเอียดในบทต่อไป