



การควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือดและผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยนอกที่ได้รับ
การรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ
โรงพยาบาลศูนย์ยะลา

**Anticoagulation Control and Clinical Outcomes in Mechanical Prosthetic
Heart Valve Outpatients Treated with Warfarin
at Yala Regional Hospital**

ภิญญารัตน์ รัตนจามิตร
Pinyarat Ratanajamit

วิทยานิพนธ์นี้สำหรับการศึกษาดำเนินการตามหลักสูตรปริญญา
เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
A Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirements for the
Degree of Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy
Prince of Songkla University

2558

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ การควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือดและผลลัพท์ทางคลินิกในผู้ป่วย
นอกที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย
แบบโหละ โรงพยาบาลศูนย์ยะลา

ผู้เขียน นางสาวกัญญารัตน์ รัตนจามิตร

สาขาวิชา เกษัตริกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร. ณวีวรรณ รัตนจามิตร)

คณะกรรมการสอบ

.....ประธานกรรมการสอบ
(รองศาสตราจารย์ นพ. เจริญเกียรติ ฤกษ์เกลี้ยง)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....
(นายแพทย์สมชาย ไวกิตติพงษ์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรกิจ นาทีสุวรรณ)

.....
(ดร. จูติมา ต้วงเงิน)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ณวีวรรณ รัตนจามิตร)

.....กรรมการ
(ดร. จูติมา ต้วงเงิน)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับ
การศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเกษตรกรรมคลินิก

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร. วีระพล ศรีชนะ)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานนี้มาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และได้แสดงความขอบคุณบุคคลที่มีส่วนช่วยเหลือแล้ว

ลงชื่อ.....

(รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ลงชื่อ.....

(นางสาวกัญญารัตน์ รัตนจามิตร)

นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน
และไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ.....

(นางสาวภิญญารัตน์ รัตนจามิตร)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์	การควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือดและผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะโรงพยาบาลศูนย์ยะลา
ผู้เขียน	นางสาวภิญญารัตน์ รัตนจามิตร
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2558

บทคัดย่อ

การรักษาด้วยยาแอสไพรินซึ่งเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงในทางคลินิกนั้น ทำให้เกิดปัญหาได้บ่อย เนื่องจากยามีช่วงการรักษาแคบ กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมได้ยาก และมีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันทั้งในและระหว่างบุคคล การศึกษาการควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือดและผลลัพธ์ทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยชาวไทยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะยังมีค่อนข้างน้อย ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ ใช้รูปแบบการวิจัยแบบติดตามย้อนหลัง (retrospective follow-up study) โดยมีวัตถุประสงค์หลัก คือ เพื่อประมาณค่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา และกำหนดวัตถุประสงค์รอง ได้แก่ (1) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติ (Bleeding events) และภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolic events) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ปี โดยการติดตามย้อนหลัง, (2) เพื่อคำนวณสัดส่วนระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (TTR), (3) เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย กำหนดค่า INR เป้าหมายตามคำแนะนำการรักษาต้านเลือดแข็งแบบความเข้มข้นต่ำ (Low intensity anticoagulation therapy) ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ศัลยแพทย์โรงพยาบาลยะลาใช้เป็นแนวทางสำหรับดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ

เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะชนิด bileaflet จำนวน 50 ราย เป็นผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ดังนี้ mitral valve จำนวน 30 ราย (60.0%), aortic valve จำนวน 7 ราย (14.0%) และ double valves จำนวน 13 ราย (26.0%) สัดส่วนเพศหญิงและเพศชายใกล้เคียงกัน อายุระหว่าง 21-54 ปี (ค่าเฉลี่ยอายุ 38.6 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่นับถือ

ศาสนาอิสลาม (86.0%) ระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยแบบผู้ป่วยนอก 5 ครั้งแรก ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 228.5±80.9 วัน, ค่ามัธยฐาน 227.5 วัน, พิสัย 74-465 วัน สัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกัน คือ 5/50 (10.0%, ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 3.3-21.8%) และสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้ง มีจำนวน 14 ราย (28.0%, ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 16.2-42.5%) ค่า TTR ในการติดตามแบบผู้ป่วยนอก 5 ครั้งแรกมีค่าค่อนข้างต่ำ ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 44.9%±28.5% ค่ามัธยฐาน 48.5% พบว่า 86% ของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 1 ครั้ง และ 60% ที่มีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 2 ครั้ง

ขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้น (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 17.1±6.1 มิลลิกรัม/สัปดาห์ และขนาดยารวาร์ฟารินขณะผู้ป่วยติดตามการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 23.6±8.2 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ซึ่งเพิ่มขึ้นประมาณ 1 ใน 3 ของขนาดยาตอนเริ่มต้น ขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นและที่การติดตามครั้งที่ 5 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่กำหนด INR เป้าหมายต่างกัน

ค่า INR ขณะผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 2.02±0.72 [พิสัย 1.11-4.03] ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับค่า INR ขณะกลับมารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 2.09±0.65 [พิสัย 1.03-3.75] ผู้ป่วยจำนวน 15 ราย (30.0%) ที่เริ่มยารวาร์ฟารินแล้วมีค่า INR ตามเป้าหมายขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และ 20 ราย (40.0%) มีค่า INR ตามเป้าหมายขณะกลับมารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกครั้งที่ 1 และจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายมีความใกล้เคียงกันทุกครั้งที่กลับมารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR ตามเป้าหมายครั้งแรก ตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาครั้งแรก (Median survival time) เท่ากับ 23 วัน

จากการติดตามย้อนหลังผู้ป่วยภายใน 5 ปี พบอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาทั้งหมด 8 ครั้ง โดยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ 5 ครั้ง และภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน 3 ครั้ง อุตติการณ์สะสมของภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาคิดเป็น 16.0% (ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 7.2-29.1%) หรือ 3.2/100 patient-years (ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 1.4-6.2/100 patient-years) อุตติการณ์ลิ่มเลือดอุดตันอาจน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากลิ่มเลือดขนาดเล็กอาจสลายได้เอง ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถสังเกตเห็นได้ และไม่มาพบแพทย์ จากการศึกษาไม่พบปัจจัยใดที่ใช้ทำนายค่า INR ได้อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากค่า INR และขนาดยารวาร์ฟารินมีความแปรปรวนสูง และขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ

แม้ว่าผู้ป่วยหลังผ่าตัดไส้ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะในคนไทยจะแนะนำให้ใช้เกณฑ์มาตรฐานทั่วไปในการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน แต่การศึกษานี้ พบว่า การรักษาด้วยยารวาร์ฟารินแบบ Low intensity มีความเหมาะสมสำหรับโรงพยาบาลยะลา ซึ่งระยะเวลาระหว่างการนัดติดตามผู้ป่วย

ค่อนข้างยาว และอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามีความสอดคล้องกับการศึกษาการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินแบบ Low intensity ในประชากรกลุ่มอื่น

การรักษาด้วยยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะชนิด bileaflet ที่ได้รับการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินแบบ Low intensity มีความเหมาะสมและเกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาน้อยภายในช่วงเวลาติดตาม 5 ปีแรก อย่างไรก็ตาม การศึกษาในระยะเวลาที่ติดตามที่นานขึ้นและในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นในอนาคตจะได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์มากขึ้นสำหรับยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยเนื่องจากลิ้นหัวใจเทียมโลหะมีระยะเวลาการใช้งานที่ยาวนาน

คำสำคัญ: วาร์ฟาริน, ค่าการแข็งตัวของเลือด, ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะชนิด bileaflet, ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน, ภาวะเลือดออกผิดปกติ

Thesis Title	Anticoagulation control and clinical outcomes in mechanical prosthetic heart valve outpatients treated with warfarin at Yala Regional Hospital
Author	Miss Pinyarat Ratanajamit
Major Program	Clinical Pharmacy
Academic Year	2015

ABSTRACT

Warfarin therapy was complicated because of its narrow therapeutic window, unpredictability of dose requirements, and interpatient variability in dose requirements. Data on anticoagulation control and clinical outcomes of low anticoagulation intensity with warfarin therapy among Thai patients after bileaflet mechanical heart valve surgery were scarce. This study was a retrospective follow-up review. The primary objective was to estimate the proportion of patients achieving 3 target INRs among those treated with warfarin after prosthetic heart valve replacement during the first 5 outpatient follow-up visits. The secondary objectives were (1) to assess the incidence of bleeding and/or thromboembolic events during the first 5 years outpatient follow-up, (2) to determine the percentage time within therapeutic range (%TTR) during the first 5 visits, and (3) to determine factors affecting the INR and warfarin maintenance doses in these patients. The predefined target INR range based on low intensity warfarin therapy for aortic valve replacement was 1.5-2.5, and that for mitral and double valve replacement was 2.0-3.0.

There were 50 patients undergoing mechanical heart valve replacement, i.e., mitral valve replacement 30 (60.0%), aortic valve replacement 7 (14.0%), and double valve replacement 13 (26.0%). Most patients (86.0%) were Muslim. Their ages ranged from 21 to 54 years (mean age 38.6 years). During the first 5 outpatient follow-up visits, an analysis based on the predefined target INRs revealed that 14 patients (28.0%, 95% CI 16.2-42.5%) had at least 3 INRs within therapeutic range, of these only 5 (10.0%, 95% CI 3.3-21.8%) achieved at least 3 consecutive INRs within range. Eighty-six percentage of patients achieved at least 1 target INR, and 60% achieved 2 target INRs. At each visit, one-third of patients achieved the target INRs that gave rise to an overall

90 (36.0%) INRs within the target ranges throughout the 5 follow-up visits. The percentage TTR, calculated using the low intensity warfarin therapy was, mean \pm SD, 44.9% \pm 28.5% and median 48.5%. The weekly warfarin dose at hospital discharge was, mean \pm SD 17.1 \pm 6.1 mg, that increased to 23.6 \pm 8.2 mg at the fifth follow-up visit. However, INR at hospital discharge and at the fifth visit were similar, i.e., mean \pm SD 2.02 \pm 0.72 and 2.09 \pm 0.65, respectively. Fifteen (30.0%) patients reached the target INRs at hospital discharge, and 20 (40.0%) at the first visit. The median time to reach the first target INR after discharge was 23 days. Over the 5-year follow-up, 8 events (5 bleeding events and 3 thromboembolic events) occurred. The cumulative incidence was 16.0% (95% CI 7.2-29.1%) or 3.2/100 patient-years. No significant predictors for INR or warfarin dose were identified. This probably resulted from the high variabilities in the INR values, warfarin doses, as well as too small sample size.

Although standard INRs were recommended for Thai patients undergoing prosthetic heart valve surgery, a low-intensity anticoagulation therapy was adequate for bileaflet mechanical heart valve patients in first 5 years. Incidence of prosthesis-related complications was similar to those treated with low-intensity warfarin therapy. Thromboembolic incidence probably underestimated as minor thrombi might be spontaneously resolved without detection. However, higher anticoagulation intensity might probably more appropriate if INR monitoring or follow-up visits could be more frequently done. Data from large, long-term studies are essential to support the effectiveness and safety of low intensity warfarin therapy in patients undergoing a durable bileaflet heart valve replacement.

Keywords: Bileaflet valve, anticoagulation, warfarin, thromboembolism, bleeding

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก รองศาสตราจารย์ ดร. จวีวรรณ รัตนจามิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งกรุณาให้คำแนะนำปรึกษาที่เป็นประโยชน์ยิ่ง และตรวจสอบแก้ไขจนวิทยานิพนธ์เสร็จสมบูรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อาจารย์ ดร. จูติมา ต้วงเงิน และนายแพทย์สมชาย ไวกิตติพงษ์ ซึ่งได้ให้ข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ตลอดการวิจัย จึงขอขอบคุณเป็นอย่างสูง และเนื่องจากการวิจัยนี้บางส่วนได้รับทุนจากทุนค่าธรรมเนียมการศึกษา โครงการสู่ความเป็นเลิศสาขาเภสัชศาสตร์ จึงขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ มา ณ ที่นี้ด้วย

ขอขอบคุณคณะแพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ในคลินิกศัลยกรรมทรวงอก ห้องผ่าตัดใหญ่ กลุ่มงานเภสัชกรรม กลุ่มงานเวชระเบียน และกลุ่มงานทางห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลศูนย์ยะลาที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลและดำเนินการวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ นพ. เจริญเกียรติ ฤกษ์เกลี้ยง และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรกิจ นาทีสุวรรณ คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ จนทำให้วิทยานิพนธ์นี้เป็นฉบับที่สมบูรณ์ได้

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลยะลา นายแพทย์พีระพงษ์ ภาวสุทธิไพศิฐ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม เภสัชกรวิจารณ์ ศรีประสิทธิ์ ที่ให้โอกาสในการศึกษาต่อ ตลอดจนเพื่อนร่วมงานเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ให้กำลังใจ

ท้ายที่สุดขอขอบคุณครอบครัว ญาติพี่น้องที่เป็นแรงบันดาลใจให้มีความพยายามที่จะสำเร็จการศึกษาและให้ความช่วยเหลือในทุกด้าน จนทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ภิญญารัตน์ รัตนจามิตร

สารบัญ

	หน้า
หน้าปกครอง	(1)
หน้าอนุมติ	(2)
หนังสือรับรอง	(3)
บทคัดย่อ ไทย	(5)
บทคัดย่ออังกฤษ	(8)
กิตติกรรมประกาศ	(10)
รายการตาราง	(14)
รายการภาพประกอบ	(15)
รายการแผนภูมิประกอบ	(16)
สัญลักษณ์และคำย่อ	(17)
เนื้อเรื่อง:	
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาของงานวิจัย	1
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
- การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม	3
- ยาวาร์ฟาริน	7
- คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา	18
- งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	19
บทที่ 2 วัตถุประสงค์	24
วัตถุประสงค์หลัก	24
วัตถุประสงค์รอง	24
รูปแบบการวิจัย	24

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 2 วัตถุประสงค์ (ต่อ)	
ระยะเวลาดำเนินการวิจัย	24
ระเบียบวิธีวิจัย	25
บทที่ 3 ผลและการวิเคราะห์	31
ผลการศึกษา	31
ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	32
ตอนที่ 2 การประเมินผลตามวัตถุประสงค์การวิจัย	36
ตอนที่ 2.1 วัตถุประสงค์หลัก ค่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกัน	36
ตอนที่ 2.2 วัตถุประสงค์รอง	40
- อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อน	41
ลิ่มเลือดอุดตัน	
- ปัจจัยทำนายค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ในผู้ป่วย	45
อภิปรายผล	47
บทที่ 4 สรุปผล	54
บรรณานุกรม	55

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	60
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานทั่วไปผู้ป่วย	60
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลการติดตามการใช้ยาอาร์ฟารินของผู้ป่วย	61
ประวัติผู้เขียน	66

รายการตาราง

ตาราง	หน้า
1.1 ระดับ INR เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยยาแอสพารินในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม	11
1.2 อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารกับยาแอสพาริน โดยแบ่งตามหลักฐาน จากงานวิจัย	15
1.3 อันตรกิริยาระหว่างยากับสารที่กระตุ้นการสร้างเอนไซม์	17
3.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย	34
3.2 ระยะเวลาติดตามการรักษาและระยะเวลาปลอดเหตุการณ์	37
3.3 ผลลัพธ์การรักษา	38
3.4 ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา	42
3.5 ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกจนเกิด เหตุการณ์ ค่า INR ขณะเกิดเหตุการณ์ และ INR เป้าหมาย	42
3.6 ขนาดยาแอสพารินต่อสัปดาห์	46

รายการภาพประกอบ

รูป	หน้า
1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน	7
3.1 Kaplan-Meier survival curve ของผู้ป่วยที่ถึงค่า INR เป้าหมายครั้งที่ 3 หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล	43
3.2 Kaplan-Meier survival curve ของผู้ป่วยที่ถึงค่า INR เป้าหมายครั้งแรก หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล	43
3.3 Kaplan-Meier survival curve ของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มยาวาร์ฟารินแล้ว ค่า INR ตามเป้าหมายก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหรือเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาครั้งแรก	44
3.4 Cumulative hazard ของอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน หลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาติดตามภายใน 5 ปีย้อนหลังหรือจนกระทั่งสิ้นสุดการติดตาม	44

รายการแผนภูมิประกอบ

แผนภูมิ	หน้า
3.1 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ช่วยเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์การคัดเลือก กลุ่มตัวอย่าง	33

สัญลักษณ์และคำย่อ

ACCP	American College of Chest Physicians
AVR	Aortic Valve Replacement
CYP	Cytochrome P450
CT scan	Computed Tomography scan
DVR	Double Valve Replacement
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
MVR	Mitral Valve Replacement
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PT	Prothrombin time
TIA	Transient Ischemic Attack
TTR	Time in the therapeutic range
VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex subunit1
WHO	World Health Organization

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาของงานวิจัย

ยาแวนาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) ที่มีประโยชน์ทางคลินิกมายาวนาน ในปี ค.ศ.1954 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองยาแวนาร์ฟารินสำหรับใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในมนุษย์ มีการยอมรับอย่างแพร่หลายในการใช้รักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำ หลอดเลือดแดง และภาวะแทรกซ้อนของการเกิดลิ่มเลือดจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) หรือโรคความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่มีการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (prosthetic heart valve) ลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction)¹

ลิ้นหัวใจเทียม (prosthesis valve) เป็นลิ้นที่ใช้เปลี่ยนแทนลิ้นเดิม (valve replacement) ในกรณีการผ่าตัดเอาลิ้นหัวใจพิการออก แบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตามชนิดของวัสดุที่นำมาผลิต² ได้แก่ ลิ้นหัวใจทำมาจากโลหะ (mechanical valve) โดยมีรูปร่างที่แตกต่างกันไปตามการออกแบบ เช่น แบบบานพับ หรือแบบลูกบอลในกรง และลิ้นหัวใจทำมาจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิต (bioprosthesis หรือ tissue valve) ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะมีความทนทาน³⁻⁷ แต่มีโอกาสดังนั้นผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะจึงจำเป็นต้องรับประทานยาแวนาร์ฟารินด้วยขนาดที่เหมาะสมอย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน⁸⁻⁹

การใช้แวนาร์ฟารินซึ่งเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงในทางคลินิกนั้น ทำให้เกิดปัญหาได้มาก เนื่องจากยามีสช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึง 99% โดยจับกับอัลบูมิน (albumin) เป็นส่วนใหญ่¹⁰ การแปรสภาพยาต้องอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 ซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ง่าย อีกทั้งปัจจัยความแตกต่างทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาแวนาร์ฟาริน อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันทั้งในและระหว่างบุคคล¹¹ เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติตั้งแต่ระดับที่ไม่รุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิตได้ การที่ไม่สามารถควบคุมภาวะโรคของผู้ป่วย เกิดอาการแทรกซ้อนตามมา เช่น เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสมอง (stroke) เป็นต้น ขนาดยาแวนาร์ฟารินสัมพันธ์กับทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม ดังนั้นจำเป็นต้องมีการติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด¹²⁻¹³

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ปรับปรุงเอกสารกำกับยารวาร์ฟารินเมื่อปี 2007 โดยนำข้อมูลปัจจัยด้านพันธุศาสตร์ (CYP2C9 และ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1; VKORC1) ในมนุษย์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ สำหรับพิจารณาในการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน¹⁴ แต่อย่างไรก็ตามในปี 2010 มีการปรับปรุงเอกสารกำกับยารวาร์ฟารินไม่แนะนำให้ใช้ผลการทดสอบทางพันธุกรรมมาใช้ในการทำนายขนาดยา แต่หากทราบลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ก็สามารถนำข้อมูลมาใช้ในการเลือกขนาดยาและติดตามการรักษาได้¹⁵ ความแตกต่างกันในแต่ละบุคคลของ CYP2C9 และ VKORC1 นั้นยังไม่สามารถนำข้อมูลมาใช้ในการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินได้ เนื่องจากข้อมูลยังถูกจำกัดด้านความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ¹⁶ มีการศึกษาเรื่องขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสม คือ The Clarification of Optimal Anticoagulation (COAG) trial¹⁷ ศึกษาระหว่างเดือนกันยายน 2009 ถึง เมษายน 2013 เปรียบเทียบการเลือกขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มการรักษา 4 สัปดาห์แรก โดยแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้ข้อมูลด้านคลินิก และกลุ่มที่ใช้ข้อมูลด้านพันธุกรรมในการเลือกขนาดยา พบว่า ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามีค่าสูงสุดเฉลี่ย (Time in therapeutic range, TTR) ไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม คือ ประมาณ 45% ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trials พบว่า %TTR และอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ข้อมูลด้านคลินิกและกลุ่มที่ใช้ข้อมูลด้านพันธุกรรมในการเลือกขนาดยานั้นไม่มีความแตกต่างกัน¹⁸ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติถือเป็นสาเหตุสำคัญของทั้งอัตราการป่วยและอัตราการตายในผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่พบได้ค่อนข้างบ่อยจากรายงานขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาและเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาแบบฉุกเฉินอีกด้วย¹⁹

ด้วยเหตุผลข้างต้นที่แสดงถึงปัญหาจากการใช้ยารวาร์ฟาริน โดยเฉพาะในช่วงแรกของการเริ่มการรักษา ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยารวาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ โดยศึกษาการควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือดและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลาภายใน 5 ครั้งแรก รวมถึงเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ปีย้อนหลังจนถึงปัจจุบันหรือจนถึงเวลาที่เก็บข้อมูล (สำหรับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาติดตามน้อยกว่า 5 ปี) โดยนำผลที่ได้มากำหนดแนวทางในการสร้างรูปแบบงานบริหารเภสัชกรรมที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้มีดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม
2. ยาวาร์ฟาริน
3. คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา
4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

โรคความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของลิ้นหัวใจทำงานไม่ปกติ ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงทั่วร่างกายไม่สะดวก เกิดปัญหาต่อการทำงานของหัวใจ ซึ่งในรายที่รุนแรงจะส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว และเสียชีวิตได้ การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมเป็นแนวทางหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการโดยการรักษาด้วยยาหรือการรักษาด้วยการขยายลิ้นหัวใจ สำหรับลิ้นหัวใจเทียมเป็นลิ้นที่ใช้เปลี่ยนแทนลิ้นเดิม

การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมในมนุษย์ได้เริ่มมีขึ้นในปี ค.ศ.1960 บริเวณที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมมีทั้ง atrioventricular (ได้แก่ ลิ้นไมตรัล (mitral) และ ไตรคัสปิด (tricuspid)) และเอออร์ติก (aortic) ลิ้นหัวใจเทียมมีหลายชนิดแต่แต่ละชนิดมีลักษณะที่แตกต่างกัน ได้แก่ ระยะเวลาการใช้งาน (durability) การทำให้เกิดลิ่มเลือด (thrombogenicity) ลักษณะการไหลเวียนของเลือด (hemodynamic profile)²

ลิ้นหัวใจเทียมเป็นลิ้นที่ใช้เปลี่ยนแทนลิ้นเดิม ในกรณีการผ่าตัดเอาลิ้นหัวใจพิการออกแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตามชนิดของวัสดุที่นำมาผลิต² ได้แก่

1. ลิ้นหัวใจทำมาจากโลหะ (mechanical valve) โดยมีรูปร่างที่แตกต่างกันไปตามการออกแบบ เช่น แบบบานพับ หรือแบบลูกบอลในกรง
2. ลิ้นหัวใจทำมาจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิต (bioprosthesis หรือ tissue valve) ซึ่งทำจากเนื้อเยื่อของวัว หมู หรือลิง

ลิ้นหัวใจเทียมชนิดทำมาจากโลหะ

ได้มีการประดิษฐ์และผลิตออกมาจำหน่ายเพื่อใช้ในการเปลี่ยนลิ้นหัวใจหลายแบบ แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. Caged-ball valves (หรือ Ball-in-cage valve) เป็นลิ้นหัวใจเทียมชนิดแรก ได้แก่
 - Starr-Edward™ (S-E) ใส่ครั้งแรกปี 1960
Model 1260 สำหรับ aortic valve ขนาด 19, 21, 23, 25, 27 mm
Model 6120 สำหรับ mitral valve ขนาด OOM (20 mm), OM (22 mm), IM (26 mm), 2M (28 mm), 3M (30 mm), 4M (32 mm), 5M (34 mm)
2. Tilting disc valves (หรือ mono leaflet) มีลิ้นหัวใจแบบแผ่นเปิดปิด ชนิดแผ่นเดียว ได้แก่
 - Medtronic Hall™ (1977)
 - Bjork-Shiley Monostrut™ valve (ยกเลิกผลิตแล้ว) (1982)
 - Omniscience valve, Omnicarbon™ (1978)
 - Ultracor™ (1986)
 - Sorin™
3. Bileaflet valve มีลิ้นหัวใจแบบเปิดปิด ชนิด 2 แผ่น ได้แก่
 - St. Jude Medical™ valve, SJM (1977)
 - Carbonmedics™ valve (1986)
 - Edwards Tekna™ (1990)
 - Sorin Bicarbon™ (1990)
 - ATS (Advancing the standard) Open Pivot™ (1995)
 - MCRI (Medical Carbon Research Institute) On-X™

ลิ้นหัวใจเทียมชนิดที่ทำมาจากเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต

ประกอบด้วยลิ้นหัวใจที่ทำมาจากสิ่งมีชีวิตอื่น (xenograft) ลิ้นหัวใจที่ทำมาจากเนื้อเยื่อของมนุษย์ (allograft) และลิ้นหัวใจที่ทำมาจากเนื้อเยื่อของผู้ป่วยคนเดียวกัน (autograft)

ลิ้นหัวใจที่ทำจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตจะมีข้อดีคือ ไม่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน ดังนั้นผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตามข้อเสียคือ อายุการใช้งานสั้น สำหรับลิ้นหัวใจเทียมชนิดทำมาจากโลหะ ส่วนใหญ่แล้วจะมีอายุการใช้งานนาน โดยเฉพาะลิ้นหัวใจเทียมแบบ caged-ball valves อาจจะมีอายุการใช้งานนานถึง 30 ปี อย่างไรก็ตามก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ไม่ว่าจะบริเวณใดก็ตามจะต้องรับประทานยา

วาร์ฟารินตลอดชีวิตเพื่อป้องกันอันตรายจากภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งจะมีอุบัติการณ์ของภาวะนี้ ได้สูงในช่วงปีแรกหลังได้รับการผ่าตัด²

ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม²

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โดยมักจะเกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจมาแล้วก่อนได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ปัญหาที่เกิดจากการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่พบได้แก่

1. ระบบการไหลเวียนของเลือดผิดปกติ (Hemodynamic dysfunction) เกิดจากสาเหตุต่างๆ เช่น

1) ความล้มเหลวของโครงสร้างของลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งเกิดจากการที่มีการอุดตันของรูเปิด-ปิดของลิ้นหัวใจเทียมมักจะเกิดขึ้นกับลิ้นหัวใจเทียมที่ผลิตในระยะแรก ๆ ที่มีคุณสมบัติดูดซับไขมันในพลาสมาได้ หรือมีการแตกหักของโครงลิ้นหัวใจ

2) มีลิ่มเลือดขนาดใหญ่ซึ่งสามารถที่จะอุดตันรูเปิด-ปิดของลิ้นหัวใจและทำให้ลิ้นหัวใจตีบได้ ซึ่งเกิดจากการที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในปริมาณที่ไม่เพียงพอ

3) เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อและลิ้นหัวใจเทียมที่ทำมาจากเนื้อเยื่อเกิดการตีบหรือรั่ว

4) เกิดการไหลวนของเลือดที่ลิ้นหัวใจ (paravalvular regurgitation) พบไม่บ่อยนัก

2. การติดเชื้อของเยื่อบุผนังห้องหัวใจ (Infective endocarditis) การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจเทียมเกิดขึ้นได้ 3-6% ทั้งลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะและแบบเนื้อเยื่อสามารถเกิดความเสี่ยงของการติดเชื้อของเยื่อบุผนังห้องหัวใจได้ใกล้เคียงกัน

3. ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolysis) การทำลายเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบ caged-ball valves หรือมีการเปลี่ยนลิ้นหัวใจหลายลิ้น จะยิ่งเพิ่มอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตก

5. การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ แต่สามารถป้องกันได้โดยการรับประทานยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันเมื่อหยุดยารวาร์ฟาริน พบว่า ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะมีความเสี่ยงสูง กล่าวคือ ผู้ป่วยกลุ่มใส่ลิ้นหัวใจเทียมตำแหน่งไมตรัลชนิดจันแบน 2 แผ่น (mitral valve dual-leaflet) มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันคือ 22%/ปี กลุ่มใส่ลิ้นหัวใจเทียมตำแหน่งเอออร์ติกชนิดจันแบน 2 แผ่น (aortic valve dual-leaflet) และกลุ่มใส่ลิ้นหัวใจเทียมมากกว่า 1 ตำแหน่งชนิดจันแบน 2 แผ่น (multiple valve dual-leaflet) มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน คือ 10-12%/ปี และ 91%/ปี ตามลำดับ²²

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันตามรูปร่างของลิ้นหัวใจแบบโลหะ กล่าวคือ ผู้ป่วยกลุ่มใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดจันแบน 2 แผ่น คือ 0.6-6.5%/ปี และผู้ป่วยกลุ่มใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดจันแบนแผ่นเดี่ยว คือ 1.5-4.7%/ปี²⁰ และมีการศึกษาผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะในประเทศเนเธอร์แลนด์ จำนวน 1,608 คน พบว่า เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในสมอง (cerebral embolism) 0.68/100 patient-years และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral embolism) เป็น 0.03/100 patient-years²¹

สำหรับข้อมูลที่สนับสนุนการใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ มีการศึกษาของ Cannegieter และคณะ²¹ รวบรวมการศึกษาแบบ meta-analysis ทั้งหมด 46 การศึกษา ศึกษากลุ่มผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะจำนวน 13,088 คน พบว่า เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับยารวาร์ฟารินจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง (major embolism) 4/100 patient-years และมีการศึกษาที่สอดคล้องกัน คือ การได้รับยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะช่วยลดอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตหรือความพิการจาก 4%/ปี เป็น 1%/ปี โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาใด ๆ²¹

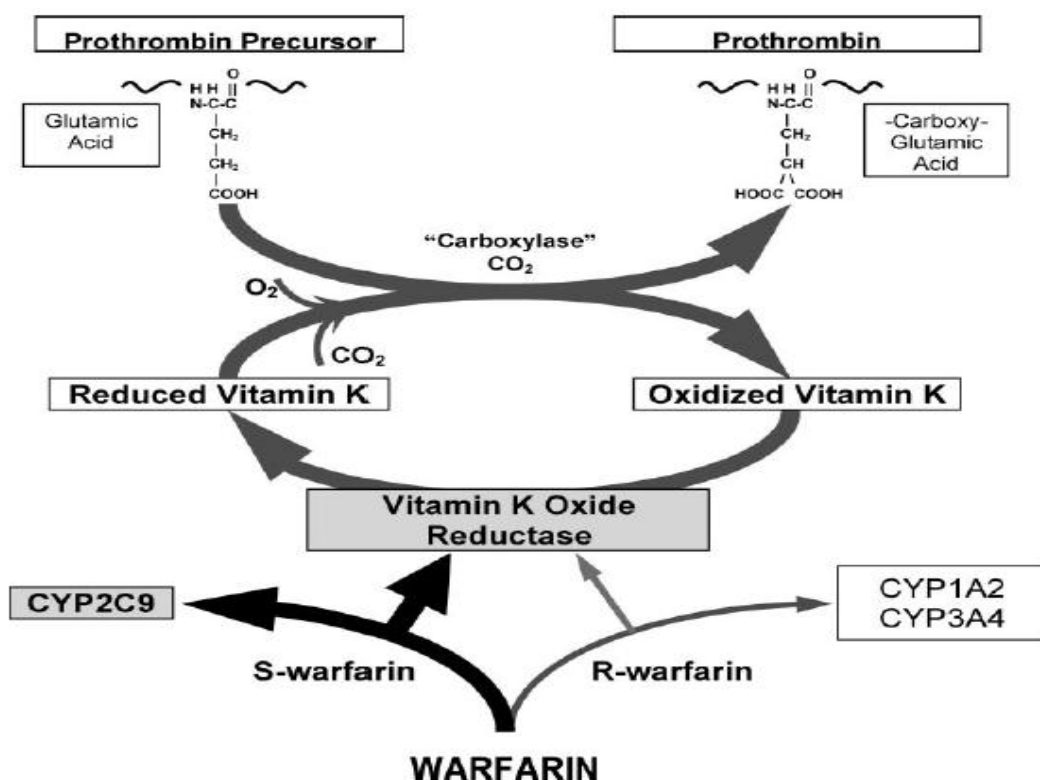
ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดควรจะต้องได้รับการติดตามผลการใช้ยาดังกล่าวเป็นระยะ ๆ เพื่อให้ประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือดเหมาะสมที่สุด กล่าวคือ ก่อให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกน้อยที่สุด

2. ยาวาร์ฟาริน

2.1 กลไกการออกฤทธิ์¹²

ยาวาร์ฟารินออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างวิตามินเค ซึ่งมีความจำเป็นต่อกระบวนการ γ -carboxylation ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดซึ่งได้แก่ factor II (prothrombin), VII, IX และ X ทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้เปลี่ยนเป็นรูปที่มีฤทธิ์ (active form) นอกจากนี้ยายังออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนโปรตีนซี (protein C) และโปรตีนเอส (protein S) ซึ่งเป็นสารต้านการแข็งตัวในร่างกาย แต่อย่างไรก็ตามฤทธิ์โดยรวมของยาวาร์ฟารินคือ การยับยั้งการแข็งตัวของเลือด

กระบวนการ γ -carboxylation ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมีความจำเป็นต้องใช้วิตามินในรูปแบบเรดิคัล (Vitamin KH_2) ยาวาร์ฟารินจะยับยั้งการสร้าง vitamin KH_2 โดยเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase เป็นหลักและ vitamin K reductase เพียงเล็กน้อย ทำให้ไม่เกิด vitamin K_1 (phytonadione) ดังรูปที่ 1.1



รูปที่ 1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน¹²

2.2 ข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้ของยา วาร์ฟาริน ในการป้องกันและรักษาการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) ดังนี้

1. ป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ
2. ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม
3. ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว
4. ป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดเฉียบพลันในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral arterial disease)
5. ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง
6. ป้องกันการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำ
7. ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (mitral stenosis) ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง

2.3 เกสัชจลนศาสตร์¹²

ยา วาร์ฟาริน ที่มีใช้กันในทางคลินิกอยู่ในรูป racemic mixture ได้แก่ (+)-R- และ (-)-S-enantiomer โดย (-)-S-warfarin จะมีความแรงมากกว่า (+)-R-warfarin 2.7-3.8 เท่า วาร์ฟาริน มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36-42 ชั่วโมง อีแนนทิโอเมอร์เหล่านี้จะมีค่าครึ่งชีวิตที่ต่างกัน โดยที่ค่าครึ่งชีวิตของ (-)-S-warfarin มีค่า 45 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของ (+)-R-warfarin มีค่า 29 ชั่วโมง ซึ่งอาจจะเนื่องมาจากการมีความสามารถในการจับกับอัลบูมินแตกต่างกัน อีกทั้งฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดยังขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด II, VII, IX, X ด้วย โดยขึ้นกับการลดลงของ factor II ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตนานที่สุดคือ 60-72 ชั่วโมง เวลาที่ระดับยาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ (steady state) ประมาณ 7-10 วัน

วาร์ฟารินถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ และสามารถจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 99 โดยจับกับอัลบูมินเป็นส่วนใหญ่ ยาจะถูกแปรสภาพผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ที่ตับ โดย (-)-S-warfarin จะถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP2C9 เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP3A4 ส่วน (+)-R-warfarin ถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP1A2 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา วาร์ฟาริน กับการตอบสนองต่อยานั้นถูกควบคุมโดยปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมซึ่งสัมพันธ์กับเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

2.4 การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ¹²

แนวทางการใช้ยาว่าฟารินเพื่อการรักษาทางคลินิก กำหนดให้มีการติดตามประเมิน ประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยาเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอเพื่อปรับระดับยาให้เหมาะสม การติดตามผลการรักษาด้วยยาว่าฟารินพิจารณาจากการตรวจเลือดหาระดับ prothrombin time (PT) ซึ่งเป็นการตรวจดูการตอบสนองของการลดระดับ Vitamin K dependent coagulation factors 3 ชนิด คือ factor II, VII และ X โดยการเติมแคลเซียมและ thromboplastin ลงในซีเตรตพลาสมา (citrated plasma) ทั้งนี้ความแตกต่างในการตอบสนอง ต่อฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของ thromboplastin ที่ใช้ในแต่ละแหล่งและวิธีรายงานค่า PT ทำให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้ ดังนั้นเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ในปี ค.ศ. 1982 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization ; WHO) จึงกำหนดให้มีการหาค่าความไวของสาร thromboplastin เรียกว่าค่า International Sensitivity Index (ISI) และนำมาใช้ในการปรับปรุงให้การทดสอบมีมาตรฐานมากขึ้น โดยการรายงานผลเป็นค่า INR (international normalized ratio) ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามแต่ละข้อบ่งใช้ (ตารางที่ 1.1)

ค่า International Normalized Ratio (INR) คำนวณจากสูตรดังนี้

$$INR = \left[\frac{\text{Patient PT}}{\text{Plasma control PT}} \right]^{ISI}$$

ISI = International Sensitivity Index คือ ค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบความไวในการตอบสนองต่อการหาค่า PT ของสาร thromboplastin ที่ใช้เทียบกับ reference thromboplastin (ยิ่งไวค่าจะยิ่งต่ำ) ซึ่งบริษัทผู้ผลิตจะคำนวณค่า ISI และแจ้งมากับ thromboplastin reagent ที่ผลิตในครั้งนั้น ๆ โดยยึดตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก

ปัจจุบันค่า INR จึงเป็นค่ามาตรฐานในการวัดการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของ ยาว่าฟาริน อย่างไรก็ตาม ยังมีปัจจัยอีกหลาย ๆ อย่างที่ทำให้ค่า INR ที่ได้อาจคลาดเคลื่อน จากความเป็นจริงซึ่งมีผลต่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือ ส่วนใหญ่เกิดจากการเก็บและการ เตรียมน้ำยาทดสอบไม่ได้ตามข้อกำหนด ได้แก่ ความเข้มข้นของ citrate พบว่า หากความเข้มข้นของ citrate ที่มีความเข้มข้นสูงกว่า 3.8% อาจทำให้ได้ค่า INR ที่มากขึ้น แนะนำให้ใช้ collection tubes ที่ประกอบด้วย citrate ที่มีความเข้มข้น 3.2% ส่วนค่า ISI นั้นทาง The College of American Pathologists แนะนำให้ใช้ thromboplastin reagents ที่มีค่า ISI < 1.7

เนื่องจากยามีผลลดระดับ vitamin K dependent clotting factors ประมาณ 30-50% ทำให้ activity ของ clotting factors เหล่านี้ที่ถูกสร้างขึ้นภายหลังการได้รับยา ลดลงเหลือประมาณ 10-40% จากระดับปกติ แต่ยาไม่มีผลต่อ carboxylated clotting factors ที่ถูกกระตุ้นแล้วและ

ยังคงเหลือในกระแสเลือดก่อนผู้ป่วยได้รับยา ดังนั้นระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์จึงขึ้นกับระยะเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่นั้นได้ถูกกำจัดออกไป โดยค่าครึ่งชีวิตของ factor VII สั้นที่สุดประมาณ 6 ชั่วโมง และ factor II ยาวมากถึง 60 ชั่วโมง ดังนั้นหลังจากเริ่มได้รับยา หรือหลังจากปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม อาจต้องใช้เวลาราว 7-10 วัน ก่อนที่ผลของยาจะออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ และเข้าสู่สภาวะ steady state ในการกำหนดขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนจะประเมินจากการติดตามผลค่า INR ควรทำด้วยความรอบคอบซึ่งในช่วงต้น INR อาจไม่ได้เป็นตัวบ่งชี้ของระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากการลดต่ำลงของโปรตีนซีอย่างรวดเร็วจนตอนเริ่มต้นของการบริหารยา และเนื่องจากผลของยาวาร์ฟารินต่อการเพิ่มขึ้นของค่า INR ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพียงอย่างเดียว ดังนั้นในการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมายจึงไม่สามารถคำนวณหรือกำหนดแน่ชัดได้ อย่างไรก็ตาม ในระยะเริ่มต้นของการปรับขนาดยาวาร์ฟารินและการปรับขนาดยาอย่างต่อเนื่องนั้นมีแนวทางในการปรับยาดังนี้ การเพิ่มหรือลดขนาดยาวาร์ฟารินเพื่อให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมาย ไม่ควรเกิน 5-20% ของขนาดยารวมในหนึ่งสัปดาห์ (ยกเว้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษา) และนอกจากประเมินค่า INR แล้วควรทำการประเมินปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อค่า INR ก่อนการพิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดยาทุกครั้ง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ ได้แก่ ภาวะร่างกาย ความสามารถในการใช้ยาตามแพทย์สั่ง อันตรกิริยาระหว่างยากับยา และยากับอาหาร การติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในระยะเริ่มต้นของการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินในช่วง 3 เดือนแรกมีความสำคัญมาก ควรเน้นการนัดติดตามผล INR จนถึงระยะเวลาที่ยาวาร์ฟารินออกฤทธิ์ได้เต็มที่เพื่อหาขนาดยาที่คงที่หรือเหมาะสมในระยะยาวโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนของยาเพื่อประโยชน์และความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

นอกจากนี้ค่า TTR ก็เป็นตัวชี้วัดหนึ่งที่ใช้วัดคุณภาพการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน TTR คือ ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามีค่าสูงสุด ยิ่งค่า TTR มีค่าสูงก็ส่งผลต่อการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินเกิดประสิทธิภาพและลดภาวะแทรกซ้อนทั้งอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและอุบัติการณ์ของลิ่มเลือดอุดตันได้ ดังนั้น The American College of Chest Physicians (ACCP) จึงแนะนำค่า TTR ในการใช้ประเมินความเหมาะสมหรือคุณภาพของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด¹² แต่อย่างไรก็ตาม สำหรับประเทศไทยการวัดค่า TTR ในการใช้ประเมินความเหมาะสมของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาวยังไม่เหมาะสมนัก เนื่องจากระบบการนัดผู้ป่วยเพื่อติดตามการรักษาที่มีระยะเวลาค่อนข้างนาน คือประมาณทุก 3-4 เดือน จึงค่อนข้างยากในการประเมินเป็นค่า TTR

ตารางที่ 1.1 ระดับ INR เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยยาแอสไพรินในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม²²

ข้อบ่งชี้	ระดับ INR เหมาะสม
ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	2.0-3.0
รักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	2.0-3.0
รักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด	2.0-3.0
ป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในร่างกาย	2.0-3.0
หัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว (Atrial fibrillation)	
ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจ (Valvular heart disease)	
ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction)	
ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ	
ใส่ลิ้นหัวใจเอออร์ตาเทียมชนิดโลหะ	
ใส่ลิ้นหัวใจไมตรัลเทียมชนิดโลหะ	2.0-3.0
ใส่ลิ้นหัวใจไมตรัลเทียมชนิดโลหะ (ความเสี่ยงสูง)	2.5-3.5

2.5 อาการไม่พึงประสงค์/ภาวะแทรกซ้อน¹⁰

ภาวะแทรกซ้อนจากยาแอสไพริน หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาแอสไพริน ใช้ Naranjo's Algorithm เป็นเครื่องมือประเมินร่วมด้วย ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดของยาแอสไพริน ได้แก่ ภาวะเลือดออกตามบริเวณต่างๆ ของร่างกาย

ภาวะเลือดออกผิดปกติ เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในการรักษาด้วยยาแอสไพริน ซึ่งจะเกิดเมื่อค่า INR สูงเกินกว่าช่วงการรักษา แต่เป็นภาวะที่สามารถป้องกันหรือทำให้เกิดน้อยลงได้ แบ่งภาวะเลือดออกผิดปกติตามความรุนแรงที่เกิดขึ้น ดังนี้

- ก. ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minor bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาพยาบาล ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล จำเลือดบริเวณผิวหนัง เป็นต้น
- ข. ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) คือ อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากยาแอสไพริน (serious adverse drug reaction) ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ถ่ายดำ ปัสสาวะเป็นเลือด ไอบีเป็นเลือดหรือมีเสมหะเป็นเลือด เป็นต้น หรือการเกิดภาวะ

เลือดออกที่ทำให้ระดับ ฮีโมโกลบินลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL หรือจำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต รวมถึงภาวะเลือดออกที่ต้องช่วยเหลือชีวิต และภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต

ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แบ่งตามความรุนแรงที่เกิดขึ้น ดังนี้

- ก. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดไม่รุนแรง (minor thromboembolic events) ได้แก่ หลอดเลือดดำอักเสบ (mild superficial thrombophlebitis)
- ข. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง (major thromboembolic events) ได้แก่ ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) หรือสงสัยว่าเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง (suspected stroke) การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (deep venous thrombosis) การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) ที่ไม่มีผลกระทบกับระบบการทำงานของหัวใจและปอด เป็นต้น รวมถึงภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ต้องช่วยเหลือชีวิต (life-threatening thromboembolic events) ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) โรคหลอดเลือดสมองที่ทำให้การทำงานทางประสาทลดลง (neurologic deficit) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ทำให้เสียชีวิต (fatal thromboembolic events)

ภาวะ Necrosis คือ เกิดเนื้อเยื่อตายเนื่องจากขาดโปรตีนซีหรือเอส ซึ่งจะเกิดขึ้นในระยะแรกของการรับประทานยา มีลักษณะเป็นรอยเลือดออกและเกิด necrosis ในที่สุด มักพบบริเวณที่มีไขมันมาก เช่น หน้าอก ก้น ขา และมีการขยายตัวของรอยโรคอย่างรวดเร็วและนำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อ แต่อาการนี้พบได้น้อยมาก

ภาวะ purple toe syndrome พบไม่บ่อยนัก เกิดบริเวณฝ่าเท้า หรือนิ้วเท้ามีลักษณะสีน้ำเงิน ม่วง และมีอาการเจ็บร่วมด้วย มักพบหลังเริ่มได้รับยารวาร์ฟารินประมาณ 3-8 สัปดาห์ และเมื่อหยุดยารอยโรคจะหายไป

นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ซึ่งไม่ขึ้นกับผลของยารวาร์ฟารินในการป้องกันการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร นอกจากนี้อาจมีอาการผื่นคันบริเวณผิวหนังและศีรษะล้านซึ่งพบได้น้อยมากเช่นกัน

ยารวาร์ฟารินเป็นยาที่ถูกจัดความเสี่ยงของยาขณะตั้งครรภ์อยู่ใน pregnancy category X กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินเป็นข้อห้ามในการตั้งครรภ์เนื่องจากยารวาร์ฟารินสามารถผ่านรกและมีผลกับทารกในครรภ์ ยารวาร์ฟารินจะก่อให้เกิดทารกมีโอกาสเกิดกลุ่มอาการ warfarin embryopathy ซึ่งมีลักษณะได้แก่ stippled epiphyses, punctuate calcifications, saddle nose deformities และความผิดปกติของระบบกระดูกอื่น ๆ ได้ 6.4% ผลที่เกิดขึ้นนั้นจะเห็นชัดเจนเมื่อมารดาได้รับประทานยารวาร์ฟารินในช่วง 6-12 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ด้วย โดยมารดาที่

รับประทานยาวาร์ฟารินในขนาดสูงกว่าวันละ 5 มิลลิกรัม จะพบอัตราการเกิด warfarin embryopathy ได้สูง รวมทั้งยังพบภาวะเลือดออกในตัวอ่อนและการเสียชีวิตของทารกได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างการคลอด อย่างไรก็ตามยาวาร์ฟารินยังไม่มีข้อห้ามใช้ในสตรีที่ให้นมบุตร เนื่องจากยานี้ไม่ถูกขับออกทางน้ำนม

2.6 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน¹

The 8th ACCP มีการรวบรวมปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินถูกควบคุมโดยปัจจัยทางพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อมซึ่งสัมพันธ์กับเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

2.6.1 ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factors)¹

ปัจจัยทางพันธุกรรมถูกค้นพบว่ามีผลต่อทั้งการเพิ่มขึ้นและการลดลงของระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด ดังนี้

- 2.6.1.1 การกลายพันธุ์ (Mutation) ของยีนที่ควบคุม cytochrome P450 2C9 hepatic microsomal enzyme ซึ่งทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยาวาร์ฟารินในรูป S-isomer ทำให้ความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินลดลง รวมทั้งพบว่ามี ความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปัญหาแทรกซ้อน
- 2.6.1.2 การดื้อยาวาร์ฟาริน (Hereditary resistant) เนื่องจากมีความสามารถในการจับของยากับรีเซปเตอร์ (warfarin receptor affinity) ลดลง ทำให้ต้องมีการเพิ่มระดับยาวาร์ฟารินขึ้นมากจึงจะได้ฤทธิ์การแข็งตัวของเลือดที่ต้องการ
- 2.6.1.3 การกลายพันธุ์ (Mutation) ของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่ต้องการวิตามินเค เช่น factor IX propeptide ทำให้มี factor IX ลดลงอย่างมาก ซึ่งไม่มีผลทำให้ค่าการแข็งตัวของเลือดสูงขึ้น จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติระหว่างที่ได้รับยาวาร์ฟาริน

ปัจจัยทางพันธุกรรมส่งผลให้ระดับ INR ไม่อยู่ในเป้าหมายการรักษา ดังนั้นการติดตามและนำข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ในมนุษย์มาใช้ในทางคลินิกเพื่อพิจารณาประกอบร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ อาจทำให้ประโยชน์อย่างมากในการหาแนวทางการใช้ยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

2.6.2 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interactions)

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีปัญหาของการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยามากกว่ายาชนิดอื่นๆ โดยที่มีกลไกการเกิดมากมายได้แก่

- การแย่งจับกับอัลบูมิน เช่น ยา sulfipyrazone
- การออกฤทธิ์ที่ CYP2C9 ซึ่งเป็นตัวทำลายยาวาร์ฟาริน ยาที่ยับยั้ง CYP2C9 จะทำให้การกำจัดยาออกทางตับลดลง เช่น amiodarone, metronidazole, co-trimoxazole, fluconazole, miconazole, cimetidine, omeprazole, allopurinol, propafenone, quinidine และยาที่กระตุ้น CYP2C9 จะทำให้การกำจัดยาออกทางตับเพิ่มขึ้น เช่น barbiturate, phenytoin, carbamazepine, rifampicin
- ลดการดูดซึมของยาวาร์ฟาริน เช่น cholestylamine
- ยับยั้ง cyclic interconversion of vitamin K (เพิ่มฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด) เช่น cephalosporin รุ่นที่ 2 และ 3
- เพิ่มการเปลี่ยนแปลงยาของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเช่น thyroxine
- ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด เช่น clofibrate, erythromycin, anabolic steroid บางตัว
- กำจัด intestinal bacterial flora ส่งผลให้วิตามินเคลดลง ทำให้ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น เช่น sulfonamide, ยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้างหลายตัว
- ยับยั้งการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือด (platelet function) ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเพิ่มขึ้น เช่น aspirin, NSAIDs, penicillin ขนาดสูง, moxalactam

ตัวอย่างยาและอาหารที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟาริน¹² โดยแบ่งตามหลักฐานงานวิจัย รวมถึงอันตรกิริยาระหว่างยากับสารที่กระตุ้นการสร้างเอนไซม์²³ แสดงดังตารางที่ 1.2 และ 1.3

ตารางที่ 1.2 อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารกับยารพาริน¹² โดยแบ่งตามหลักฐานจากงานวิจัย

ระดับนัยสำคัญ	เพิ่มฤทธิ์รพาริน	ยับยั้งฤทธิ์รพาริน
1 (Highly probable)	Alcohol (ถ้ามีโรคตับร่วมด้วย)	Barbiturates
	Amiodarone	Carbamazepine
	Anabolic steroids	Cholestyramine
	Cimetidine	Griseofulvin
	Ciprofloxacin	Mercaptopurine
	Clofibrate	Mesalamine
	Cotrimoxazole	Nefcillin
	Erythromycin	Ribavirin
	Fenofibrate	Rifampin
	Fish oil	High vitamin K content foods/enteral feeds
	Fluconazole	Avocado (large amounts)
	Isoniazid	
	Metronidazole	
	Omeprazole	
	Phenylbutazone	
	Piroxicam	
	Propranolol	
Sulfinpyrazone		
2 (Probable)	Acetaminophen	Azathioprine
	Aspirin	Bosentan
	Chloral hydrate	Chlodiazepoxide
	Clarithromycin	Dicloxacillin
	Disulfiram	Ginseng
	Itraconazole	Influenza vaccine
	Quinidine	Multivitamin supplement
	Phenytoin (biphasic with later inhibition)	Ritonavir
	Tamoxifen	Soy milk
	Tetracycline	Sucralfate

ตารางที่ 1.2 อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารกับยาลิวอาร์ฟาริน¹² โดยแบ่งตามหลักฐานจากงานวิจัย (ต่อ)

ระดับ นัยสำคัญ	เพิ่มฤทธิ์ลิวอาร์ฟาริน	ยับยั้งฤทธิ์ลิวอาร์ฟาริน
3 (Possible)	Acarbose	Cyclosporine
	Amoxicillin	Etretinate
	Celecoxib	Sulfasalazine
	Chloramphenicol	Sushi containing seaweed
	Disopyramide	Telmisartan
	Gatifloxacin	Ubidecarenone
	Gemfibrozil	
	Ifosphamide	
	Indomethacin	
	Methylprednisolone	
	Nalidixic acid	
	Norfloxacin	
	Ofloxacin	
	Orlistat	
	Propoxyphene	
	Rofecoxib	
	Sulindac	
	Terbinafine	
	Tolmetin	
Topical salicylates		
4 (Highly improbable)	Cefamandole	Cloxacillin
	Cefazolin	Furosemide
	Heparin	Green tea
	Levonorgestrel	Nafcillin/dicloxacillin
	Methylprednisolone	Propofol
	Nabumetone	Teicoplanin
	Quetiapine	
	Sulfisoxazole	

ตารางที่ 1.3 อันตรกิริยาระหว่างยากับสารที่กระตุ้นการสร้างเอนไซม์²³

สารที่กระตุ้นการ สร้างเอนไซม์	เอนไซม์ที่ถูก กระตุ้น	ระยะเวลาที่ คาดว่าจะเริ่มมี ผลกระทบ (วัน)	ประมาณการ ปรับเพิ่ม ขนาดยา วาร์ฟาริน (ร้อยละ)	ระยะเวลาที่ คาดว่าจะ ผลกระทบจะ หมดไปหลัง หยุดยา (วัน)
Carbamazepine	CYP3A4	10–35	100	42
Barbiturate §	CYP3A	7–30	12.5–25	> 42
Phenytoin	Nonspecific	NA	‡	NA
Rifampin	CYP3A4	< 7	100 – 200	21
Griseofulvin	Unknown	60	40	NA
Nafcillin	NA	< 7	100 – 400	7–28
Dicloxacillin	NA	< 7	2 – 30	NA
Aminoglutethimide #	CYP2B1	14	50 – 75	14
Smoking	CYP1A1, 1A2	NA	**	NA
Alcohol	CYP2E1	NA	††	
41-54 g ††			**	
250 g §§				NA

*NA = ไม่สามารถหาข้อมูลได้

§ ยาแต่ละตัวในกลุ่ม barbiturate ระยะเวลาที่มีผลกระทบอาจแตกต่างกัน

‡ อาจต้องลดขนาดยาวาร์ฟารินในช่วงแรกของการเริ่มยา phenytoin

ผลกระทบที่เกิดขึ้นอยู่กับขนาดยาด้วย โดย aminoglutethimide 250 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

‡ กระตุ้นการสร้างเอนไซม์ได้มากกว่าขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

** มีการขจัดวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีรายงานการเปลี่ยนแปลง PT ที่สอดคล้องกัน

†† จากข้อมูลที่มีพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาวาร์ฟาริน

†† ดื่มเอทานอล 41 ถึง 54 กรัม ครั้งเดียว หรือดื่มทุกวันเป็นระยะเวลา 21 วัน

§§ ดื่มเอทานอลวันละ 250 กรัมเป็นระยะเวลามากกว่า 3 เดือน

2.6.3 อาหาร การได้รับวิตามินเคจากการรับประทาน ซึ่งมักอยู่ในรูปของ phyloquinones จากพืช มีผลขัดขวางการทำงานของยาวาร์ฟาริน ดังกระบวนการที่ได้กล่าวไปแล้ว อาหารที่มีวิตามินเคสูง ได้แก่ ผักใบเขียว น้ำมันจากพืชบางชนิด ตับ สมุนไพรหรืออาหารเสริมที่มีส่วนผสมของวิตามินเค เป็นต้น ดังนั้นปริมาณการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคแตกต่างกัน มีผลทำให้ค่า INR เปลี่ยนแปลงได้

2.6.4 พยาธิสภาพของร่างกาย โรคหรือสภาวะผิดปกติของร่างกายหลายๆ อย่างมีผลต่อการทำงานของยาวาร์ฟาริน ทำให้การตอบสนองต่อยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ เช่น โรคตับทำให้สร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) ได้น้อยลง ภาวะ hypermetabolic state เช่น ภาวะไข้ และภาวะฮอร์โมนไทรอยด์เกิน (hyperthyroidism) จะไปเพิ่ม catabolism ของ vitamin K dependent coagulation factor รวมถึงภาวะขาดสารอาหาร (fat malabsorption) จะลดการดูดซึมวิตามินเคทำให้ค่า INR สูงขึ้น ส่วนภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) ทำให้ขาด INR ลดลง

2.6.5 เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานานต่อเนื่องกัน จะมีการกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ CYP ที่ตับ ทำให้ยาวาร์ฟารินถูกแปรสภาพมากขึ้น แต่ถ้าดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากในระยะเวลาสั้น ๆ จะยับยั้งการขจัดยาวาร์ฟาริน ทำให้ค่า INR สูงขึ้นและมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติมากยิ่งขึ้น

3. คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา

คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา ให้บริการทุกวันจันทร์ เวลา 9.00-12.00 น. มีผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกประมาณสัปดาห์ละ 40-80 คน

บุคลากรผู้ปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วย

1. แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย จำนวน 1 คน เป็นแพทย์เฉพาะทางด้านศัลยกรรมทรวงอก ทำหน้าที่ตรวจและติดตามดูแลผู้ป่วย
2. พยาบาล จำนวน 1 คน ทำหน้าที่ช่วยเหลือแพทย์ดูแลผู้ป่วย เตรียมเวชระเบียนผู้ป่วย การซักประวัติผู้ป่วยก่อนเข้าพบแพทย์ และให้คำปรึกษาที่เป็นแก่ผู้ป่วย
3. ผู้ช่วยพยาบาล จำนวน 1 คน ทำหน้าที่ช่วยเหลือทั่วไป เช่น เตรียมเวชระเบียนผู้ป่วย การเรียกผู้ป่วยตามลำดับหมายเลขรับบริการ เป็นต้น

ขั้นตอนในการรับบริการ

1. ผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟาริน ไปตรวจวัดค่า INR ที่ห้องปฏิบัติการก่อนมารับบริการที่คลินิก
2. ผู้ป่วยนำใบนัดและใบผลตรวจเลือดค่า PT, INR มาให้พยาบาลที่คลินิก พยาบาลตรวจวัดความดันโลหิต ชั่งน้ำหนัก พร้อมบันทึกข้อมูลลงในเวชระเบียนของผู้ป่วย และผู้ป่วยนั่งรอรับบริการต่อไป
3. ผู้ช่วยพยาบาลที่คลินิกขานเรียกชื่อผู้ป่วยเรียงตามลำดับหมายเลขการมารับบริการ เพื่อเข้าตรวจกับแพทย์
4. แพทย์ทำการตรวจร่างกายผู้ป่วยและปรับยาวาร์ฟารินตามผลตรวจวัดค่า PT และ INR จากห้องปฏิบัติการ แพทย์สั่งจ่ายยาและกำหนดวันนัดครั้งต่อไปหรือส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน และแนะนำการใช้ยากับผู้ป่วย
5. ผู้ป่วยรับใบนัดครั้งต่อไป และคำแนะนำจากพยาบาล ระบบการนัดติดตามผู้ป่วยหลังจากรับการผ่าตัดและจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลยะลา โดยทั่วไปนัดติดตามครั้งแรกประมาณ 2 สัปดาห์หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล จากนั้นนัดติดตามทุก 2 สัปดาห์จนค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาหรืออาการผู้ป่วยหลังผ่าตัดดี ต่อมานัดติดตามประมาณทุก 1 เดือนและค่อย ๆ นัดห่างออกเป็นทุก 2 เดือนหรือตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย
6. ผู้ป่วยรับยาที่ห้องจ่ายยา

4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวทางการใช้ยาวาร์ฟารินเพื่อการรักษาทางคลินิก กำหนดให้มีการติดตามประเมินประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยาเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอเพื่อปรับระดับยาให้เหมาะสม ควรเน้นการนัดติดตามผล INR จนถึงระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ได้เต็มที่เพื่อหาขนาดยาที่คงที่หรือเหมาะสมในระยะยาวโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนของยาเพื่อประโยชน์และความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

สำหรับปัญหาการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด มีการศึกษาของ Baker และคณะ²⁴ รวบรวมการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประกอบด้วยผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ 55% (95% CI = 51-58%) ของผู้ป่วยในการศึกษาที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0) และการศึกษาของ Masaki และคณะ²⁵ พบว่าการควบคุมวาร์ฟารินให้อยู่ในช่วงการรักษาสัมพันธ์โดยตรงกับการลดอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันสมองในผู้ป่วยที่อายุ ≥ 70 ปี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Witt และคณะ²⁶ รายงานว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาตลอดช่วง 6 เดือน มีอัตราการเกิดภาวะ

เลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนรวม (ทั้งภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR ไม่อยู่ในช่วงการรักษาตลอด 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้วิจัยทบทวนการศึกษาการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดในไทย มีการศึกษาโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกที่รับประทานยาแอสไพริน ณ โรงพยาบาลสมุทรปราการ จำนวน 132 คน พบว่า มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 22.1% (INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ (58.8%) มีค่า INR อยู่ต่ำกว่าช่วง และมีผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงกว่าช่วงการรักษา 24.1%²⁷ สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่รับประทานยาแอสไพรินที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จำนวน 97 คน ก่อนได้รับคำแนะนำโดยเภสัชกรมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 31.96% และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า INR อยู่นอกช่วง คือ ต่ำกว่า และมากกว่าช่วงการรักษา เท่ากับ 48.45% และ 19.59% ตามลำดับ แต่ผลการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยพบว่าสัดส่วนของค่า INR ที่อยู่ในช่วงการรักษาสำหรับแต่ละโรคก่อนและหลังได้รับคำแนะนำไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจะมีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษา (INR เป้าหมายคือ 2.5-3.5) มากกว่าโรคอื่นๆ (INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0)²⁸ ซึ่งให้ผลการศึกษาล้ำคลึงกับการศึกษาผู้ป่วยในที่ได้รับยาแอสไพรินของโรงพยาบาลรามาริบัติศึกษาเชิงกึ่งทดลองทั้งหมด 160 คน (กลุ่มละ 80 คน) พบว่ากลุ่มควบคุมมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (สำหรับ Mitral valve replacement ; INR เป้าหมายคือ 2.5-3.5 และโรคอื่นๆ ; INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0) 30.0%²⁹ อาจมีปัจจัยต่างๆ มากมายที่อาจเป็นสาเหตุของการที่ผู้ป่วยมีค่า INR นอกช่วงการรักษา

TTR เป็นตัวชี้วัดหนึ่งที่ใช้วัดคุณภาพของการรักษาด้วยยาแอสไพริน มีการศึกษาของ Melamed และคณะ³⁰ ได้ทำการศึกษาย้อนหลังแบบ cross-sectional ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะจำนวน 906 คน ที่คลินิกชุมชนแห่งหนึ่งในประเทศอิสราเอล แบ่งระดับการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดเป็น 3 ระดับคือ ระดับดีเยี่ยม ดี และล้มเหลว (TTR > 75, 60-75, และ < 60% ตามลำดับ) พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 2 ใน 3 ที่เกิดความล้มเหลวในการควบคุมค่า INR (TTR เฉลี่ย = 48.6%) และการศึกษาในอดีตแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจร่วมกับหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาแอสไพริน 72 คน ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 1.4 ปี INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0 พบว่า ค่า TTR เฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 64.0%±18.6% และผู้ป่วยถึง 60% ที่มีค่า TTR \geq 60%³¹ นอกจากนี้จากการศึกษาทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ของ Wan และคณะ³² รวบรวมการศึกษาที่ตีพิมพ์ระหว่างเดือนมกราคม 1990-มกราคม 2008 ในฐานข้อมูล MEDLINE, EMBASE และ Cochrane เพื่อรวบรวมความสัมพันธ์ระหว่างผลการควบคุมค่า INR กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าค่า TTR สามารถนำมาทำนายเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะข้อมูลที่มาจากการศึกษาแบบย้อนหลังจำนวน 27 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 21,540 คน พบว่า

เมื่อ TTR เพิ่มขึ้น 7% จะสามารถลดภาวะเลือดออกรุนแรง (อุบัติการณ์ 1 ครั้ง ต่อ 100 patient-years) และเมื่อ TTR เพิ่มขึ้น 12% จะสามารถลดอัตราการภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ (อุบัติการณ์ 1 ครั้ง ต่อ 100 patient-years)

การศึกษาทบทวนแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยา วาร์ฟารินจำนวน 200 คน ช่วง INR เป้าหมาย 2.0-3.0 ศึกษาในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา พบว่า ขนาดยา วาร์ฟารินเพิ่มขึ้นคงที่ช่วง 3 เดือนแรก³⁴ ค่า TTR เท่ากับ 48.5% และสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 มีค่า TTR เท่ากับ 40.8% ค่า INR เฉลี่ยลดลงจาก 2.5 เหลือ 2.1 ถึงแม้ว่าขนาดยา วาร์ฟารินเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 26% ที่ 3 เดือนหลังเริ่มการรักษา พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงและต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาเท่ากับ 55% และ 39% ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ

การศึกษาระบาดวิทยาภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามีหลายการศึกษา อาทิเช่น ในการศึกษาผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (วาร์ฟาริน และบิวโคโลม 300 มิลลิกรัม) ติดตามเฉลี่ย 64.1 เดือน และระยะเวลาติดตามทั้งหมด 496.8 ปี ผู้ป่วย ค่า INR เป้าหมายคือ 2.0 เกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับลิ้นหัวใจ 10 คน (ภาวะเลือดออกผิดปกติ 7 คน และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 3 คน) (2.0/100 patient-years)³⁴ ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่ง mitral เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับลิ้นหัวใจมากกว่า ตำแหน่ง aortic (3.1/100 patient-years กับ 2.0/100 patient-years) อุตุนิยมวิทยาภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาในภาพรวมจะคล้ายคลึงกัน การศึกษาผู้ป่วยชาวจีนหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมตำแหน่ง mitral (INR เป้าหมายคือ 1.8-2.5) ติดตามเป็นเวลา 5 ปี พบว่า การรักษาด้วยยา วาร์ฟารินแบบ Low intensity เกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากยา วาร์ฟารินทั้งหมด 13% โดยผู้ป่วย 1 คนเสียชีวิตจากภาวะเลือดออกในสมอง และเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ดังนี้ เลือดออกใต้ผิวหนัง 1 คน เลือดกำเดาไหล 1 คน เลือดออกตามไรฟัน 12 คน (5.0%) ประจำเดือนมามากขึ้น 15 คน (6.3%) และเกิดภาวะสมองขาดเลือด 1 คน³⁵ มีการศึกษาผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะรักษาด้วยยา วาร์ฟารินแบบ Low intensity ติดตามเป็นเวลา 8,100 ปีผู้ป่วย พบว่า เกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากยาน้อยกว่า คือเกิดเพียง 69 ครั้ง (0.805/100 patient-years) แบ่งเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 36 ครั้ง และภาวะเลือดออกผิดปกติ 33 ครั้ง³⁶ นอกจากนี้มีการศึกษาผู้ป่วยชาวจีนจำนวน 178 คน ที่รักษาด้วยยา วาร์ฟารินแบบ Low intensity (INR เป้าหมายคือ 1.4-2.0) ติดตามเป็นเวลา 3 ปี แม้พบอุบัติการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันน้อยมาก (1 ครั้ง, 0.26/100 patient-years) แต่กลับพบอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกผิดปกติค่อนข้างสูง (22 ครั้ง, 5.83/100 patient-years)³⁷ สอดคล้องกับการศึกษาต่อไปนี้ซึ่งศึกษาผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยา วาร์ฟารินรักษาแบบ Low intensity จำนวน 480 คน ติดตามเป็นเวลา 2,110 patient-years พบว่า เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติรวม 4.60/100 patient-years ภาวะเลือดออกผิดปกติจนเสียชีวิต 0.38/100 patient-years และเกิด

ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 0.66/100 patient-years ภาวะลิ่มเลือดอุดตันจนเสียชีวิต 0.05/100 patient-years³⁸

เนื่องจากการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่จำเป็นต้องใช้ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นมากกว่าช่วง 2-3 เดือนแรกหลังผ่าตัด^{33, 39, 40} ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมที่ทำให้ระดับค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาจะช่วยแพทย์ใช้เป็นข้อมูลพิจารณาเลือกขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้อย่างถูกต้อง สำหรับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับผู้ใหญ่ในการรักษาโดยทั่วไปคือ 2-10 มิลลิกรัมต่อวัน¹⁰ ผู้วิจัยมุ่งเน้นบททบทวนการศึกษาขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวเอเชีย อาทิเช่น การศึกษาผู้ป่วยชาวปาเกีสถานหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ (INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0) ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมคือ 3.57 ถึง 6.77 มิลลิกรัมต่อวัน⁴¹ และการศึกษาผู้ป่วยชาวอิหร่านหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ (INR เป้าหมายคือ 2.0-2.5) ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมคือ 2.8 ถึง 6.4 มิลลิกรัมต่อวัน และมีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 75 ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดขนาดน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน⁴² นอกจากนี้มีการศึกษาในประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่โรงพยาบาลลำปาง (INR เป้าหมายคือ 2.5-3.5) พบว่าขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเท่ากับ 2.04 ถึง 4.60 มิลลิกรัมต่อวัน⁴³ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาผู้ป่วยในที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่โรงพยาบาลศิริราช ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง 1 ใน 3 เป็นผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียม พบว่า ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 17.1 ± 6.1 มิลลิกรัม กับ 22.3 ± 5.8 มิลลิกรัม ตามลำดับ⁴⁴ ซึ่งจะเห็นว่าสำหรับผู้ป่วยชาวไทยจะมีขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่ำกว่าเชื้อชาติอื่น แต่ในปัจจุบันยังไม่มียารูปแบบการกำหนดขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างชัดเจนสำหรับผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

ปัจจัยที่ส่งผลต่อความล้มเหลวในการควบคุมค่า INR มีหลายปัจจัย อาทิเช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม อันตรกิริยาระหว่างยา และเนื่องด้วยการรักษาต้องได้รับยาต่อเนื่องไปตลอดชีวิต จึงพบปัญหาจากผู้ป่วยได้สูง เช่น ปัจจัยด้านอายุ เพศ ความร่วมมือในการใช้ยา การรับบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด และแพทย์ เป็นต้น^{24, 30, 45-7}

นอกจากนี้ปัจจุบันมีการศึกษาใช้ข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อประกอบการทำนายขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ Finkelman และคณะ⁴⁸ ทำการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการทำนายขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยที่ถูกต้องมากที่สุด รายงานว่าวิธีทำนายขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ถูกต้องมากที่สุดคือ การใช้ข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์ (formal pharmacogenetic algorithms) ($p < 0.001$) นอกจากนี้มีการศึกษาการใช้ข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อประกอบการทำนายขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดและการรักษาอย่างต่อเนื่องถูกนำมาศึกษาแบบ cohort ในผู้ป่วยชาวจีนฮั่นหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ 181 คน⁴⁹ ประกอบด้วยรูปแบบ Du, Huang, Miao, Wei, Zhang, Lou, Gage และสมาคมเภสัชพันธุศาสตร์วาร์ฟารินนานาชาติ (International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; IWPC) ซึ่งรูปแบบการทำนายของแต่ละการศึกษาสอดคล้องกัน อย่างไรก็ตามจากทุกสมการแสดงผลว่า รูปแบบขนาดยาตามอุดมคติ (ideal-dose) (1.88-

4.38 มิลลิกรัม/วัน) ดีกว่าแบบขนาดยาต่ำ (low-dose) (< 1.88 มิลลิกรัม/วัน) ดังนั้นก่อนนำข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ทำนายหาขนาดยาตัวแปรพาริมนั้นควรตรวจสอบก่อนไปประยุกต์ประชากรแต่ละกลุ่ม

บทที่ 2

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อประมาณค่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้ง ต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ ตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปีหรือจนถึงเวลาที่เก็บข้อมูล (31 พฤษภาคม 2558) สำหรับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาติดตามน้อยกว่า 5 ปี
2. เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษา ที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลาภายใน 5 ครั้งแรก

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบติดตามย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ ตั้งแต่ 1 มกราคม 2551–31 ธันวาคม 2555 เก็บรวบรวมข้อมูล ประวัติการรักษาของผู้ป่วยนอกที่มาติดตาม ณ คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ในช่วงระยะเวลาวิจัย

การวิจัยนี้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลยะลาแล้ว

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

เริ่มดำเนินการศึกษาวิจัยตั้งแต่เดือนมกราคม 2556 จนถึง เดือนพฤษภาคม 2558

ระเบียบวิธีวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการประกอบด้วย 4 ขั้นตอนหลัก ดังนี้

ขั้นที่ 1 วางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินงาน

- 1.1 ทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้อง
- 1.2 คัดเลือกประชากรและกลุ่มตัวอย่างโดยพิจารณาประวัติการรักษา (การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ) ย้อนหลังจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และเวชระเบียน
- 1.3 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

ขั้นที่ 2 ดำเนินการเก็บข้อมูลเพื่อประเมินผล

- 2.1 ขั้นตอนการบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
 - 2.1.1 ติดตามขนาดยาแวนซิลิน
 - 2.1.2 ติดตามภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ
 - 2.1.3 หาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการควบคุมการรักษาของแวนซิลินไม่คงที่
 - 2.1.4 เก็บข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยา

2.2 ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล

ขั้นที่ 3 วิเคราะห์ข้อมูล

ขั้นที่ 4 สรุปผล

ขั้นที่ 1 ขั้นตอนการวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินงาน

1.1 ทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้องของยาแวนซิลิน รวมถึงเตรียมความพร้อมอื่นๆ ในการวิจัย ได้แก่ ข้อมูลการใช้ยาแวนซิลินในผู้ป่วย ทบทวนสภาพปัญหาของโรงพยาบาลเพื่อใช้เป็นแนวทางออกแบบการวิจัย

1.2 การคัดเลือกประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ทบทวนประวัติการรักษา (การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ) ย้อนหลังจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และเวชระเบียน

กลุ่มประชากรที่ทำการวิจัย คือ ผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะและได้รับยาแวนิลาฟารินแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลยะลา ในช่วงระยะเวลาเก็บข้อมูล คือ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551-31 ธันวาคม 2555

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้ป่วยนอกที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะและรักษาด้วยยาแวนิลาฟารินที่โรงพยาบาลยะลา

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรับยาแวนิลาฟารินจากสถานบริการอื่นและไม่มีข้อมูลการรักษาจากสถานพยาบาลดังกล่าว และขาดข้อมูลสำคัญสำหรับการวิจัย

ขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษานี้คำนวณกลุ่มตัวอย่างจากสูตรของ W.G. Cochran

$$N = \frac{Z^2 \alpha/2 P (1-P)}{d^2}$$

เมื่อ N = ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

P = ค่าสัดส่วนที่คาดว่าจะพบในประชากร

d = ค่าสัดส่วนของความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ กำหนดเป็นร้อยละ 10

$Z_{\alpha/2}$ = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% type I error 0.05 เท่ากับ 1.96

ค่า P ได้จากข้อมูลจากการศึกษาผู้ป่วยโรงพยาบาลรามธิบดีของ พรนลัท ทองศรี-สมบุรณ์²⁴ พบค่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนิลาฟาริน ทั้งหมดร้อยละ 30.0

จากการแทนค่าในสูตรข้างต้น ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ 80.67 คน

ดังนั้นขนาดกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยในการศึกษานี้ควรมีจำนวนอย่างน้อย 81 คน

1.3 การจัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก) ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การติดตามขนาดยารวาร์ฟาริน การติดตามภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม สาเหตุที่มีผลต่อการควบคุมการรักษาของยารวาร์ฟารินไม่คงที่ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ขั้นที่ 2 ดำเนินการเก็บข้อมูลเพื่อประเมินผล

2.1 ขั้นตอนการบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

2.1.1 ติดตามขนาดยารวาร์ฟาริน

2.1.2 ติดตามภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบ

โลหะ

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ ใช้ Naranjo's Algorithm เป็นเครื่องมือประเมินร่วมด้วย โดยแบ่งเป็น

2.1.2.1 ภาวะเลือดออกผิดปกติ ประเมินการเกิดเหตุการณ์และประเมินความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยพิจารณาจากค่าต่างๆ ดังนี้ ผลการตรวจวัดค่า INR การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น Complete Blood Count (CBC), urinalysis เป็นต้น และการตรวจร่างกายของผู้ป่วยโดยแพทย์

ความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกแบ่งได้ดังต่อไปนี้

1. เสียชีวิต (Fatal)

2. ไม่เสียชีวิต (Non-fatal) แบ่งออกเป็น 2 ระดับดังนี้

ก. ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ซึ่งแพทย์ต้องมีการให้เลือดแก่ผู้ป่วย ภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นนี้อาจมีผลทำให้เกิด cardiopulmonary arrest ต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะเลือดออก ได้แก่ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกในสมอง เป็นต้น

ข. ภาวะเลือดออกที่ไม่มีอันตรายรุนแรง ไม่จำเป็นต้องมีการให้เลือดแก่ผู้ป่วย ได้แก่ การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง (ecchymosis) เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล เป็นต้น

2.1.2.2 ภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน เนื่องจากผลของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ การประเมินว่ามีการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหรือไม่และความรุนแรงที่เกิดขึ้นอยู่กับระดับไต โดยประเมินจากข้อมูลของผู้ป่วย ได้แก่ ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือ CT scan (Computed tomography) และการวินิจฉัยของแพทย์ (รวมถึงการระบุ ICD-10) เมื่อมีข้อบ่งชี้หรือเกณฑ์ 2 ใน 3 นี้ ถือว่าเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

ความรุนแรงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันแบ่งได้ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยเสียชีวิต คือ มีผลของ CT scan และการวินิจฉัยของแพทย์ยืนยัน
2. ผู้ป่วยมีอาการของอัมพาตอย่างถาวร (permanent paralysis) มีผลของ CT scan ยืนยันและการวินิจฉัยของแพทย์ยืนยัน
3. ผู้ป่วยมีการอุดตันของหลอดเลือดเพียงชั่วคราว เช่น มีการอุดตันหลอดเลือดในสมองเพียงชั่วคราวแล้วกลับเป็นปกติ ผู้ป่วยมีอาการตามหลอดเลือดที่ถูกอุดตัน ซึ่งยืนยันโดยประวัติของผู้ป่วยและ CT scan

2.1.2.3 ผลของการรักษาไม่อยู่ในช่วงของการรักษา โดยพิจารณาจากค่า INR ที่กำหนดเป็นช่วงการรักษาใช้ในคลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา

การดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในโรงพยาบาลยะลา แพทย์ให้การรักษาแบบ Low intensity ค่า INR เป้าหมายแบ่งตามตำแหน่งลิ้นหัวใจเทียม ได้แก่

- Mitral valve replacement (MVR) คือ ค่า INR ในช่วง 2.0-3.0
- Aortic valve replacement (AVR) คือ ค่า INR ในช่วง 1.5-2.5
- Dual valve หรือ Double valve replacement (DVR) คือ ค่า INR ในช่วง 2.0-3.0

ค่า INR นอกช่วงเป้าหมาย หมายถึง ค่า INR ที่ผู้ป่วยมีแนวโน้มเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา คือ ภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันได้ แบ่งตามตำแหน่งลิ้นหัวใจเทียม ได้แก่

- Mitral valve คือ ค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 หรือค่า INR ที่สูงกว่า 3.0
- Aortic valve คือ ค่า INR ที่ต่ำกว่า 1.5 หรือค่า INR ที่สูงกว่า 2.5

- Dual valve หรือ Double valve คือ ค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 หรือค่า INR ที่สูงกว่า 3.0

2.1.3 ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการควบคุมการรักษาของวาร์ฟารินไม่คงที่ได้แก่ ความร่วมมือในการรักษา ขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้รับ อันตรกิริยาระหว่างยา โรคร่วมที่มีโอกาสเปลี่ยนแปลงผลของวาร์ฟาริน

ความร่วมมือในการรักษา (compliance) หมายถึง พฤติกรรมของผู้ป่วยในการรับประทานยา วาร์ฟารินถูกต้องตามแพทย์สั่ง ทั้งความถี่ จำนวนหรือขนาดยาที่รับประทานในแต่ละครั้งตรงตามแพทย์สั่ง

โดยใช้การคำนวณเพื่อหาค่าร้อยละของความร่วมมือในการรักษา ผู้วิจัยคำนวณจาก

$$\text{ร้อยละของความร่วมมือในการรักษา} = \frac{\text{จำนวนวันที่ผู้ป่วยมาตรงตามนัดของแพทย์} \times 100}{\text{จำนวนวันที่ผู้ป่วยควรมาพบแพทย์ตามนัด}}$$

2.1.4 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ได้แก่ ยาอื่น ๆ สมุนไพร อาหารเสริม วิตามินที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วยซึ่งอาจเป็นยาที่แพทย์สั่งให้รับประทานหรือซื้อมารับประทานเอง

2.2 ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูล

ทำการวัดและเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการวิจัยตามแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก และ ข)

ขั้นที่ 3 วิเคราะห์ข้อมูล

3.1 ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและข้อมูลในการประเมินผลการวิจัย อาทิเช่น ค่าเฉลี่ยขนาดยา วาร์ฟารินรวมต่อสัปดาห์แยกตามช่วงเวลาที่ย่อยตอบสนองต่อยา ค่าเฉลี่ยค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ค่าเฉลี่ย INR ขณะ

ผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม และค่า INR ที่วัดได้ในการติดตามแต่ละครั้ง เป็นต้น

3.2 ใช้สถิติอนุমান ประมาณค่าสัดส่วน (และช่วงค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95) ผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดถึงเป้าหมายการวิเคราะห์เชิงสถิติแยกตามแต่ละวัตถุประสงค์

3.2.1 วัตถุประสงค์หลัก: ค่าสัดส่วน (ช่วงความเชื่อมั่น 95) ผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่อกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา

3.2.2 วัตถุประสงค์รอง

3.2.2.1 อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาติดตาม 5 ปีหรือจนถึงเวลาที่เก็บข้อมูล (สำหรับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาติดตามน้อยกว่า 5 ปี) ใช้ Kaplan-Meier estimate (95% CI) และสถิติ Cumulative hazard

3.2.2.2 วิเคราะห์หาปัจจัยทำนายค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลาภายใน 5 ครั้งแรก

ใช้สถิติ Multiple Linear Regression โดยกำหนดปัจจัยทำนาย ได้แก่ ขนาดยา วาร์ฟารินรวมต่อสัปดาห์ น้ำหนักตัว โรคตับ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเกิน ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน ค่าตัวแปรต่าง ๆ ใช้ค่าที่ 6 เดือนก่อนการเกิดเหตุการณ์ (ภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน) กำหนดระดับนัยสำคัญของปัจจัยทำนายที่ $p < 0.05$

หน้าที่ 4 สรุปผล

บทที่ 3

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้เป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะมาติดตามที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551–31 ธันวาคม 2555 โดยติดตามจนครบ 5 ปี หรือจนถึงวันที่สิ้นสุดการเก็บข้อมูล (31 พฤษภาคม 2558)

ผลการวิจัยนำเสนอดังต่อไปนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตอนที่ 2 การประเมินผลตามวัตถุประสงค์การวิจัย ได้แก่

ตอนที่ 2.1 วัตถุประสงค์หลัก: ค่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา

ตอนที่ 2.2 วัตถุประสงค์รอง

2.2.1 อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ปีหรือจนถึงเวลาที่เก็บข้อมูล (สำหรับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาติดตามน้อยกว่า 5 ปี)

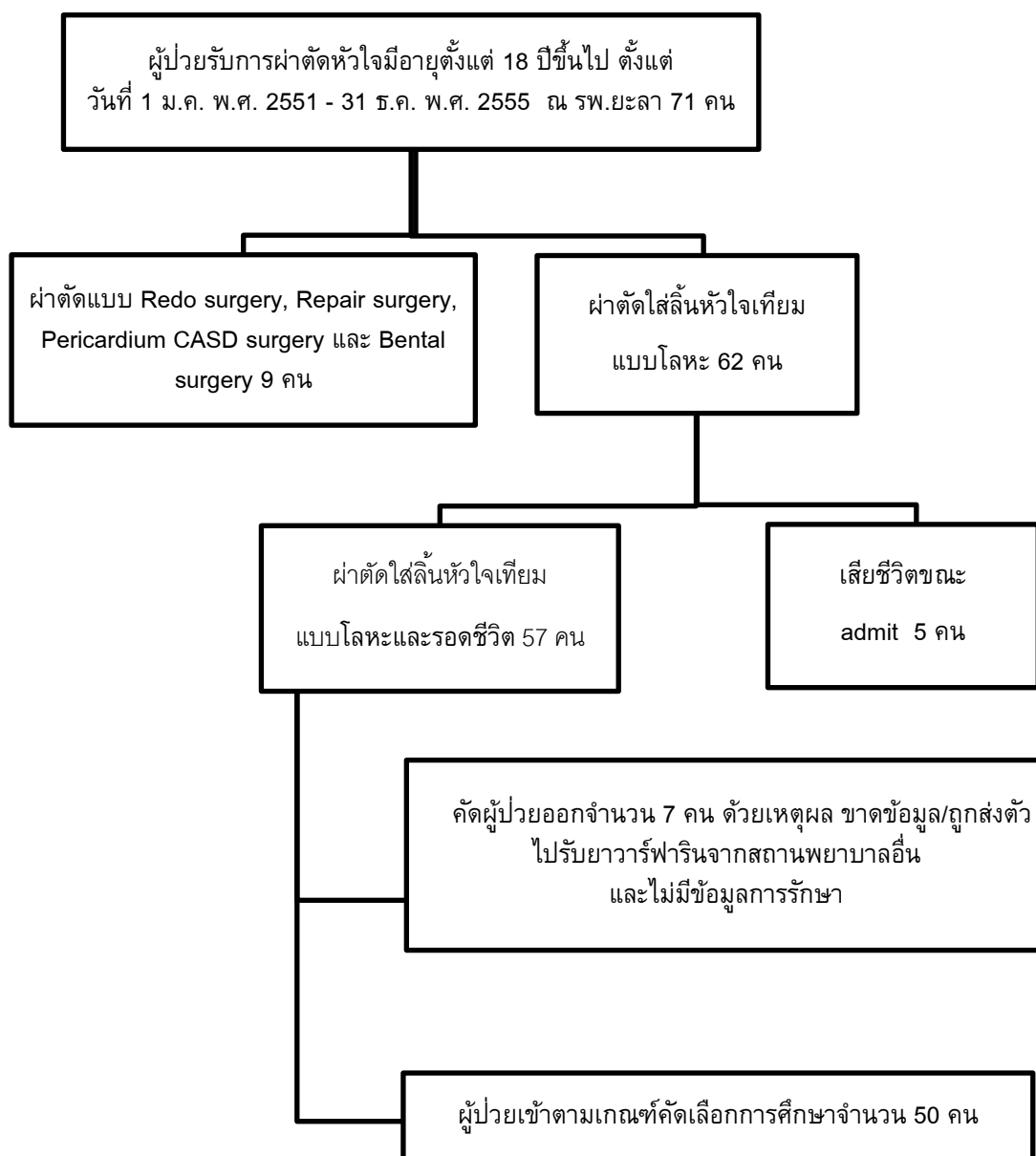
2.2.2 วิเคราะห์หาปัจจัยทำนายค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลาภายใน 5 ครั้งแรก

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ขนาดกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยจากการคำนวณตามวัตถุประสงค์หลัก คือ ค่าประมาณ สัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอก แล้วกลับมาได้รับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา ต้องใช้ขนาดตัวอย่างผู้ป่วยไม่น้อยกว่า 81 คนเพื่อให้ได้ค่าประมาณ (estimator) ที่มีความแม่นยำตามข้อสมมุติเบื้องต้น แต่เนื่องจาก ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการวิจัยมีจำนวน 50 คน (แผนภูมิที่ 3.1) ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 3.1 สัดส่วนผู้ป่วยเพศหญิง (56.0%) ใกล้เคียงกับเพศชาย อายุเฉลี่ย 38.6 ± 9.4 ปี ต่ำสุดคือ 21 ปี และสูงสุดคือ 54 ปี ส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรส (76.0%) อาชีพรับจ้าง (40.0%) รองลงมาคือ เกษตรกรรม (32.0%) ส่วนใหญ่นับถือศาสนาอิสลาม (86.0%) ไม่ดื่มสุราและไม่สูบบุหรี่ (98.0% และ 86.0% ตามลำดับ) น้ำหนักตัวเฉลี่ยคือ 51.7 ± 10.0 กิโลกรัม (พิสัย 31-75 กิโลกรัม)

ผู้ป่วยได้รับยาแอสไพรินตามข้อบ่งใช้ คือหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ ซึ่งเป็นชนิด bileaflet ทั้งหมด โดยเป็นการผ่าตัดแบบ Mitral valve replacement มากที่สุด (60.0%) รองลงมาคือ Double valve replacement (26.0%) และ Aortic valve replacement (14.0%) ตามลำดับ และชนิด/รุ่นหัวใจเทียมที่ใช้กว่าครึ่งเป็น St. Jude™ ค่า INR เป้าหมายของผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ 2.0-3.0 (86.0%) โรคร่วมที่พบส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในการศึกษานี้ คือ Atrial fibrillation (68.0%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิ์การรักษาพยาบาลคือประกันสุขภาพถ้วนหน้า (82.0%) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับการปรับขนาดยาแอสไพรินในระหว่างการติดตาม โดยครึ่งหนึ่งได้รับการปรับขนาดยาอย่างน้อย 3 ครั้ง (ตารางที่ 3.1)

ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมาได้รับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรก 228.5 ± 80.9 วัน ค่ามัธยฐาน 227.5 วัน ระยะเวลาสั้นสุด 74 วัน และระยะเวลาสูงสุด 465 วัน ดังแสดงในตารางที่ 3.2



แผนภูมิที่ 3.1 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์การคัดเลือก
กลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 3.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย (n = 50 คน)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ค่าสถิติ
เพศ, ชาย : หญิง, n (%)	22 (44.0) : 28 (56.0)
อายุ (ปี), (ค่าเฉลี่ย±SD), [ต่ำสุด-สูงสุด]	38.6±9.4, [21-54]
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)(ค่าเฉลี่ย±SD), [ต่ำสุด-สูงสุด]	51.7±10.0, [31-75]
สิทธิ์การรักษาพยาบาล, n (%)	
- ประกันสุขภาพถ้วนหน้า (UC)	41 (82.0)
- ประกันสังคม	6 (12.0)
- เบิกหน่วยงานต้นสังกัดและเบิกตรง	3 (6.0)
ศาสนา, n (%)	
- อิสลาม	43 (86.0)
- พุทธ	7 (14.0)
สถานภาพสมรส, n (%)	
- สมรส	38 (76.0)
- โสด	11 (22.0)
- หย่าร้าง	1 (2.0)
อาชีพ, n (%)	
- รับจ้าง	20 (40.0)
- เกษตรกรรม	16 (32.0)
- ไม่ได้ประกอบอาชีพ	11 (22.0)
- ข้าราชการ	2 (4.0)
- ค้าขาย	1 (2.0)
ข้อมูลทางสังคม, n (%)	
- ไม่ได้มีสุรา	48 (96.0)
- ดื่มสุรา	1 (2.0)
- เลิกดื่มสุรา	1 (2.0)

ตารางที่ 3.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย (n = 50 คน) (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ค่าสถิติ
ข้อมูลทางสังคม, n (%) (ต่อ)	
- ไม่สูบบุหรี่	41 (82.0)
- สูบบุหรี่	7 (14.0)
- เลิกสูบบุหรี่	2 (4.0)
ข้อบ่งใช้ของยวาร์ฟาริน, n (%)	
- Mitral valve replacement (MVR)	30 (60.0)
- Double valve replacement (DVR)	13 (26.0)
- Aortic valve replacement (AVR)	7 (14.0)
จำนวนครั้งของการปรับขนาดยวาร์ฟารินขณะติดตามผู้ป่วยนอก 5 ครั้งแรกหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ, n (%)	
- 0	1 (2.0)
- 1	11 (22.0)
- 2	13 (26.0)
- 3	17 (34.0)
- ≥ 4	8 (16.0)
ผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการรักษามากกว่า 85%, n (%)	48 (96.0)
ชนิดของลิ้นหัวใจเทียม (Valve model) : Bileaflet	50 (100)
Bileaflet model, n = 63*	
- St. Jude™	37 (58.73)
- Edward Mira™	17 (26.98)
- On-X™	9 (14.29)
INR เป้าหมาย, n (%)	
- 2.0-3.0	43 (86.0)
- 1.5-2.5	7 (14.0)

ตารางที่ 3.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย (n = 50 คน) (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ค่าสถิติ
โรคร่วม (ผู้ป่วย 1 รายอาจมีมากกว่า 1 โรค) , n (%)	
- Atrial fibrillation	34 (68.0)
- ไม่มีโรคร่วม	14 (28.0)
- อื่นๆ	2 (4.0)
อันตรกิริยาระหว่างยาหรืออาหาร (ระดับนัยสำคัญ 1), n (%)	2 (4.0)

* ผู้ป่วยบางรายผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมมากกว่า 1 ชั้น

ตอนที่ 2 การประเมินผลตามวัตถุประสงค์การวิจัย ได้แก่

ตอนที่ 2.1 วัตถุประสงค์หลัก: ค่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษากายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา

ตารางที่ 3.2 ระยะเวลาติดตามการรักษาและระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (n = 50 คน)

ตัวแปร	ค่าสถิติ
ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรก (วัน), ค่าเฉลี่ย±SD, (ค่ามัธยฐาน), [ต่ำสุด-สูงสุด]	228.5±80.9, (227.5), [74-465]
ระยะเวลาระหว่างการติดตามผู้ป่วยแต่ละครั้งตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรก (วัน), ค่าเฉลี่ย±SD, (ค่ามัธยฐาน), [ต่ำสุด-สูงสุด]	
- ครั้งที่ 1 ถึง 2	26.0±15.4 [7-98]
- ครั้งที่ 2 ถึง 3	45.8±32.7 [1-203]
- ครั้งที่ 3 ถึง 4	59.7±30.2 [7-112]
- ครั้งที่ 4 ถึง 5	73.5±35.5, [7-174]
ระยะเวลาจนถึงค่า INR เป้าหมายครั้งแรก (วัน), ค่าเฉลี่ย±SD, (ค่ามัธยฐาน), [ต่ำสุด-สูงสุด]	73.4±95.9, (37), [7-465]
Median survival time ของผู้ป่วยที่ถึงค่า INR เป้าหมายก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (วัน)	12.0
Median survival time ของผู้ป่วยที่ถึงค่า INR เป้าหมายก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหรือขณะติดตามตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอก (วัน)	18.0
Median survival time ของผู้ป่วยที่ถึงค่า INR เป้าหมายขณะติดตามตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอก (วัน)	23.0

ตารางที่ 3.3 ผลลัพธ์การรักษา (n = 50 คน)

ตัวแปร	ค่าสถิติ
ผลลัพธ์ตามวัตถุประสงค์หลัก	
ผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้ง ต่อเนื่องกันภายใน 5 ครั้งแรกของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก, n (% , 95% CI)	5 (10.0, 3.3-21.8)
ผลลัพธ์อื่น ๆ	
ผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้ง ภายใน 5 ครั้งแรกของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก, n (% , 95% CI)	14 (28.0, 16.2-42.5)
Time in the therapeutic range ภายใน 5 ครั้งแรกของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (%), ค่าเฉลี่ย±SD, (ค่ามัธยฐาน), [ต่ำสุด-สูงสุด]	44.9±28.5, (48.5), [0.0-99.1]
Time under the therapeutic range ภายใน 5 ครั้งแรกของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (%), ค่าเฉลี่ย±SD, (ค่ามัธยฐาน), [ต่ำสุด-สูงสุด]	40.4±32.9, (33.0), [0.0-100.0]
Time over the therapeutic range ภายใน 5 ครั้งแรกของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (%), ค่าเฉลี่ย±SD, (ค่ามัธยฐาน), [ต่ำสุด-สูงสุด]	13.8±17.9, (4.6), [0.0-56.6]
ผู้ป่วยเริ่มยารวาร์ฟารินแล้วมีค่า INR ตามเป้าหมาย, n (%)	
- ขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล	15 (30.0)
- ขณะเป็นผู้ป่วยนอกครั้งแรก	20 (40.0)
- ขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหรือเมื่อเป็นผู้ป่วยนอกครั้งแรก	27 (54.0)
- ขณะเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5	17 (34.0)
จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีค่า INR ตามเป้าหมายภายใน 5 ครั้งแรกของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก, n (%)	
- 0	7 (14.0)
- 1	13 (26.0)
- 2	16 (32.0)
- 3	11 (22.0)
- 4	3 (6.0)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลามี 5 ราย (10.0%, ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 3.3-21.8%) ดังตารางที่ 3.3

และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งแต่อาจไม่ต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกมี 14 ราย (28.0%, ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 16.2-42.5%)

จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีค่า INR ตามเป้าหมายตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรก แสดงดังตารางที่ 3.3 พบว่าประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย มีค่า INR ถึงเป้าหมาย 2 ครั้ง และ 1 ใน 4 ของผู้ป่วย มีค่า INR ถึงเป้าหมายเพียง 1 ครั้ง ในแต่ละครั้งที่ติดตาม ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 เท่านั้นที่มีค่าการแข็งตัวในเลือดตามเป้าหมาย

ค่า Median survival time ในผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายครั้งที่ 3 ตั้งแต่หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล เท่ากับ 276 วัน ดังแสดงรูปที่ 3.1 และในผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลคือ 12 วัน และในผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหรือขณะกลับมารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งแรกคือ 18 วัน นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายครั้งแรก ตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาครั้งแรก มีค่า Median survival time 23 วัน ดังแสดงตารางที่ 3.2 และรูปที่ 3.2 และ 3.3

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (TTR) ตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรก ค่า TTR เฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 44.9%±28.5% และค่ามัธยฐาน 48.5% นอกจากนี้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย คือ ค่า INR ต่ำกว่า และสูงกว่าช่วงเป้าหมาย (Time under the therapeutic range และ Time over the therapeutic range) ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 40.4%±32.9% และ 13.8%±17.9% และค่ามัธยฐาน 33.0% และ 4.6% ตามลำดับ (ตารางที่ 3.3)

ค่า INR ของผู้ป่วยในขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมารับการรักษา เป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5 มีค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.02 ± 0.72 และ 2.09 ± 0.65 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน (พิสัย 1.11-4.03 และ 1.03-3.75 ตามลำดับ)

แต่เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตาม INR เป้าหมาย พบว่า กลุ่ม INR เป้าหมาย 1.5-2.5 ค่า INR ขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลและขณะกลับมารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5 ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.06 ± 0.72 และ 2.15 ± 0.63 ตามลำดับ (พิสัย 1.11-4.03 และ 1.12-3.75 ตามลำดับ) แต่สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม INR เป้าหมาย 2.0-3.0 นั้น ค่า INR ขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลและขณะกลับมารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5 ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 1.89 ± 0.79 และ 1.94 ± 0.72 ตามลำดับ (พิสัย 1.11-4.03 และ 1.03-3.23 ตามลำดับ)

ตอนที่ 2.2 วัตถุประสงค์รอง

2.2.1 อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ปีหรือจนถึงเวลาที่เก็บข้อมูล (สำหรับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาติดตามน้อยกว่า 5 ปี) ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 3. 4, 3.5 และรูปที่ 3.3

ภาวะเลือดออกผิดปกติ 5 ราย (10.0%) โดยระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์คือ 1,182, 15, 1,035, 817 และ 622 วัน

ภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน 3 ราย (6.0%) โดยระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์คือ 1,034, 972 และ 537 วัน

จากการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อเนื่องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรกที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอกโรงพยาบาลยะลานั้น ไม่พบอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันตลอดระยะเวลาที่ติดตาม

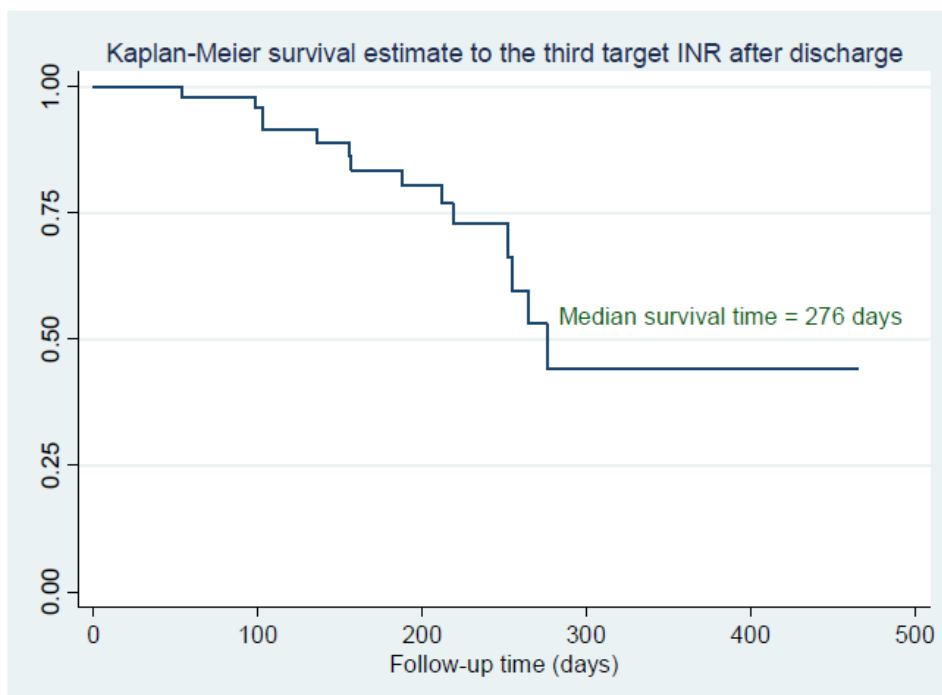
อุบัติการณ์สะสมของภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาคิดเป็น 3.2/100 patient-years (ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 1.4-6.2/100 patient-years แบ่งเป็นอุบัติการณ์สะสมของภาวะเลือดออกผิดปกติคิดเป็น 2.0/100 patient-years (ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 0.7-4.6/100 patient-years) และอุบัติการณ์สะสมของภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันคิดเป็น 1.2/100 patient-years (ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, 0.2-3.5/100 patient-years)

ตารางที่ 3.4 ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (n = 50 คน)

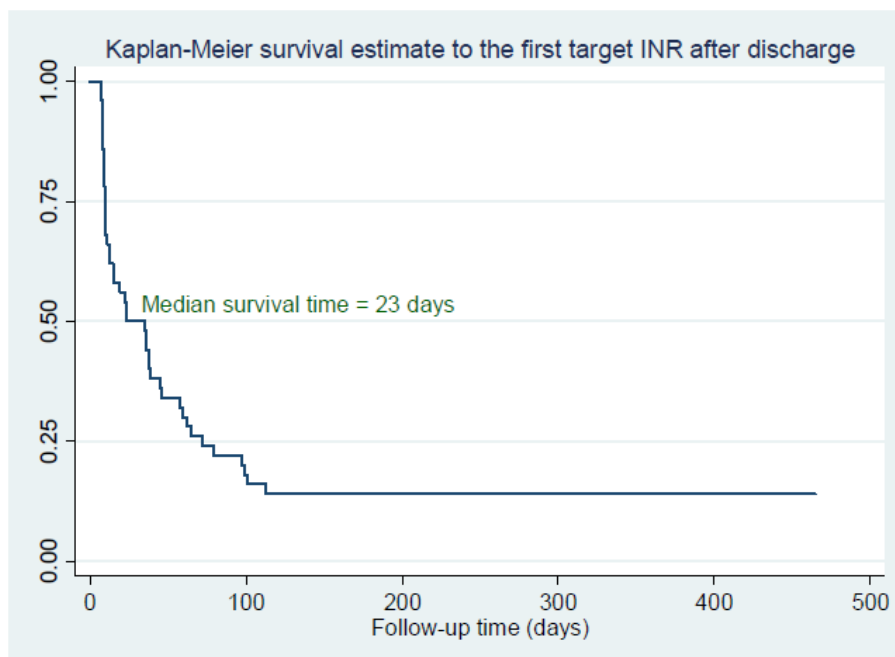
ตัวแปร	ค่าสถิติ
ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (ครั้ง) (% , 95% CI)	8 (16.0, 7.2-29.1)
- ภาวะเลือดออกผิดปกติ	5 (10.0, 3.3-21.8)
- ภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน	3 (6.0, 1.3-16.5)
อุบัติการณ์สะสมของภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (95% CI)/100 patient-years	3.2 (1.4-6.2)
- ภาวะเลือดออกผิดปกติ	2.0 (0.7-4.6)
- ภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน	1.2 (0.2-3.5)

ตารางที่ 3.5 ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกจนเกิดเหตุการณ์ ค่า INR ขณะเกิดเหตุการณ์ และ INR เป้าหมาย

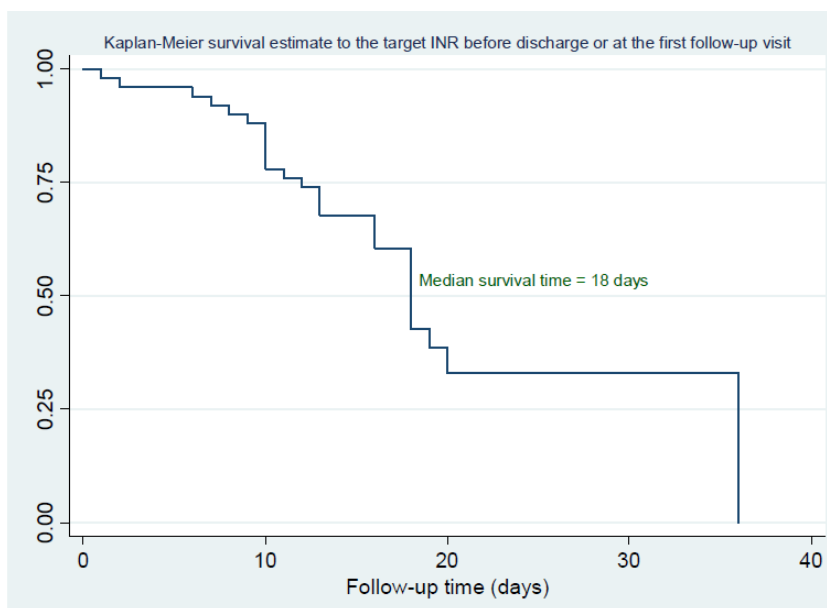
ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา	ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกจนเกิดอุบัติการณ์ (วัน)	ค่า INR ขณะเกิดเหตุการณ์	INR เป้าหมาย
ภาวะเลือดออกผิดปกติ			
1. จำเลือดบริเวณผิวหนัง	1,182	3.17	2.0-3.0
2. เลือดออกในทางเดินอาหาร	15	8.59	2.0-3.0
3. จำเลือดบริเวณผิวหนัง	1,035	11.13	2.0-3.0
4. เลือดออกตามไรฟัน	817	2.15	2.0-3.0
5. จำเลือดบริเวณผิวหนัง	622	2.30	2.0-3.0
ภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน			
1. Valve thrombosis	1,034	1.13	2.0-3.0
2. Embolic stroke	972	2.16	2.0-3.0
3. Valve thrombosis	537	2.40	2.0-3.0



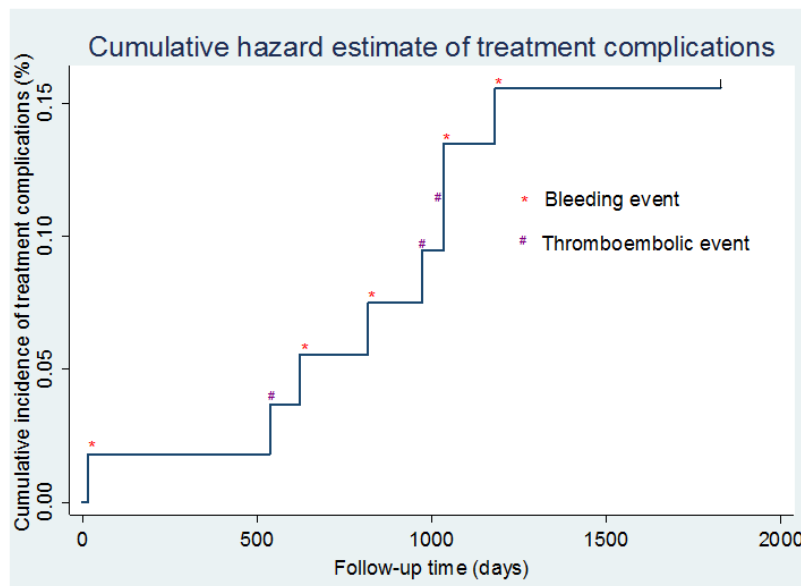
รูปที่ 3.1 Kaplan-Meier survival curve ของผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายครั้งที่ 3 หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล



รูปที่ 3.2 Kaplan-Meier survival curve ของผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายครั้งแรกหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล



รูปที่ 3.3 Kaplan-Meier survival curve ของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มยาวาร์ฟารินแล้วมีค่า INR ตามเป้าหมายก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหรือเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษารั้งแรก



รูปที่ 3.4 Cumulative hazard ของอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาดูตามภายใน 5 ปีย้อนหลังหรือจนกระทั่งสิ้นสุดการติดตาม

2.2.2 วิเคราะห์หาปัจจัยทำนายค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมาเข้ารับการรักษาที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลาภายใน 5 ครั้งแรก

ความร่วมมือในการรักษาเฉลี่ย $98.63\% \pm 5.2\%$ ค่าสูงสุด 100.0% และค่าต่ำสุด 75.0% โดยผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการรักษามากกว่า 85% คิดเป็น 48 ราย (96.0%) แสดงดังตารางที่ 3.1

พบว่าเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา amiodarone ซึ่งเป็นยาที่เพิ่มฤทธิ์ยาอาร์ฟารินนัยสำคัญระดับ 1 จำนวน 2 ราย (4.0%) โดยแพทย์จัดการอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้น ดังนี้

รายที่ 1 แพทย์หยุดยา amiodarone

รายที่ 2 แพทย์ปรับลดขนาดยาอาร์ฟาริน

สำหรับการวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายค่า INR ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญในการทำนายค่า INR อาจเนื่องจากค่า INR มีความแปรปรวนสูง หรือขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้เล็กเกินไป

จากการติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้ขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล กลุ่ม INR เป้าหมาย 1.5-2.5 พบว่า ผู้ป่วยรับยาวาร์ฟารินในขนาดตั้งแต่ 10.5-21 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ขนาดยาเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 14.5±5.1 มิลลิกรัม/สัปดาห์ และกลุ่ม INR เป้าหมาย 2.0-3.0 พบว่าได้รับยาวาร์ฟารินในขนาดตั้งแต่ 5.25-35 มิลลิกรัม/สัปดาห์ เฉลี่ยเท่ากับ 17.05±6.2 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ดังแสดงในตารางที่ 3.6

ขณะติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5 ขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ตามที่กล่าวข้างต้น คือ ขนาดยาเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 22.5±10.7 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ขนาดยาค่าสุด-สูงสุด 10.5-42.0 มิลลิกรัม/สัปดาห์ และขนาดยาเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 23.7±7.8 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ขนาดยาค่าสุด-สูงสุด 5.25-35.0 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3.6 ซึ่งจะเห็นว่า ค่าเฉลี่ยขนาดยา มีการปรับเพิ่มขึ้น ในขณะที่ค่าเฉลี่ยระดับ INR ไม่เปลี่ยนแปลง และค่า INR ค่อนข้างต่ำกว่า INR เป้าหมาย อย่างไรก็ตาม พบอุบัติการณ์ของลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่สูง

ตารางที่ 3.6 ขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ (n = 50 คน)

INR เป้าหมาย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ขนาดยาวาร์ฟาริน (มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) (ค่าเฉลี่ย±SD) [ต่ำสุด-สูงสุด]
ขณะผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล		
1.5-2.5	7	14.5±5.1, [10.5-21.0]
2.0-3.0	43	17.05±6.2, [5.25-35.0]
ขณะผู้ป่วยติดตามการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5		
1.5-2.5	7	22.5±10.7, [10.5-42.0]
2.0-3.0	43	23.7±7.8, [10.5-35.0]

อภิปรายผล

การวิจัยครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาภายใน 5 ครั้งแรก ที่คลินิกศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลยะลา ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 3 ครั้ง และผู้ป่วยจำนวน 2 ใน 3 ที่มีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 2 ครั้ง โดยผู้ป่วยเกือบทั้งหมดในการศึกษานี้มีค่า INR ตามเป้าหมายอย่างน้อย 1 ครั้ง นอกจากนี้ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 มีค่า INR ตามเป้าหมายขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ และเมื่อรวมกับผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายเมื่อกลับมารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกภายในครั้งแรกแล้ว พบว่ามีจำนวนประมาณครึ่งหนึ่งจากผู้ป่วยทั้งหมด

ค่ามัธยฐานระยะเวลาของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มยาแอสไพรินแล้วมีค่า INR ตามเป้าหมายจนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหรือตั้งแต่กลับมารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 1 คือ 18 วัน ผู้ป่วยมีค่า INR นอกช่วงเป้าหมายการรักษาเพียงเล็กน้อย และค่า TTR อยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตั้งแต่เริ่มเป็นผู้ป่วยนอกแล้วกลับมารับการรักษาติดตาม 5 ปี เกิดอุบัติการณ์จากการรักษาทั้งหมด 8 ครั้ง โดยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ 5 ครั้ง และภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน 3 ครั้ง

การรักษาผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยาแอสไพรินโดยใช้เกณฑ์การรักษาแบบ Low intensity อาจจะมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในผู้ป่วยคนไทย

จากการวิจัยนี้ ช่วง INR เป้าหมายที่ให้ผลดีต่อการรักษา คือ 1.5-2.5 ในผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจแบบโลหะตำแหน่ง aortic และ 2.0-3.0 ในผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจตำแหน่ง mitral และแบบ double valves การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินโดยใช้เกณฑ์การรักษาแบบ Low intensity กำหนดช่วง INR เป้าหมายน้อยกว่าคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยคนไทย²² พบว่า ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วง INR เป้าหมายตามที่กำหนดไว้ ณ แต่ละครั้งของการกลับมาติดตามรักษาแบบผู้ป่วยนอก

การรักษาผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยารักษาด้วยยารักษาหัวใจ Low intensity therapy ให้ผลการรักษาที่น่าพอใจ (เกิดอุบัติการณ์ลิ่มเลือดอุดตันบริเวณลิ้นหัวใจเทียมต่ำ) ร่วมกับพบอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาหัวใจที่ต่ำด้วย (ภาวะเลือดออกผิดปกติ) ภายในระยะเวลาการติดตาม 5 ปี ผลจากการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาอีกหลายการศึกษา อาทิเช่น ค่า INR เหมาะสมที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยชาวเอเชียหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมโลหะแบบ bileaflet มีค่าต่ำกว่าค่าที่แนะนำโดยทั่วไป⁵¹ การศึกษาในผู้ป่วยชาวเกาหลีหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมโลหะที่ได้รับยารักษาด้วยยารักษาหัวใจจำนวน 818 คน พบว่าช่วง INR เป้าหมายที่ให้ผลดีต่อการรักษา จากกราฟ receiver-operation characteristic (ROC) curve ได้แก่ ค่า INR 2.0-2.5 สำหรับผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมตำแหน่ง aortic หรือ mitral ค่า INR 2.1-2.6 สำหรับผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมตำแหน่ง aortic ร่วมกับตำแหน่ง mitral และค่า INR 2.3-2.8 สำหรับผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมตำแหน่ง tricuspid ซึ่งร่วมหรือไม่ร่วมกับลิ้นหัวใจตำแหน่งอื่นด้วย³⁶ การศึกษาผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษาหัวใจหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะจำนวน 845 คน ขนาดยารักษาหัวใจต่อเนื้อ ค่าเฉลี่ยต่อวัน±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 2.92±0.88 มิลลิกรัม และค่า INR เฉลี่ยเท่ากับ 2.09±0.39 ศึกษาการรักษาด้วยยารักษาหัวใจด้วยเกณฑ์การรักษาแบบ Low intensity (ช่วงค่า INR 1.5-2.0) และแบบ Standard intensity (ช่วงค่า INR 2.0-3.0) พบว่า การรักษาด้วยยารักษาหัวใจทั้ง 2 แบบนั้น เกิดอุบัติการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงไม่แตกต่างกัน⁵⁰ และอีกหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วยชาวจีน 270 คน ติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี พบประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อใช้เกณฑ์การรักษาแบบ Low intensity ในการรักษาผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะตำแหน่ง mitral ที่ได้รับยารักษาด้วยยารักษาหัวใจ (INR เป้าหมายคือ 1.8-2.5)³⁵ ค่าแนะนำสำหรับการรักษาด้วยยารักษาหัวใจด้วยเกณฑ์การรักษาแบบ Low intensity (INR 1.4-2.0)³⁷ หรือ 1.5-2.0³⁸ ในผู้ป่วยชาวจีนหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ เนื่องจากพบการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงมากกว่าภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน นอกจากนี้มีการศึกษาผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น แนะนำค่า INR เป้าหมายที่เหมาะสม คือ 1.8-2.0 สำหรับผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมโลหะแบบ bileaflet ที่ตำแหน่ง mitral และ 1.6-1.8³⁴ ที่ตำแหน่ง aortic การรักษาด้วยยารักษาหัวใจที่เหมาะสมในผู้ป่วยชาวไทยอาจใช้ตามคำแนะนำจากการศึกษาวิจัยของชาวเอเชียที่ผ่านมา แม้ว่ายังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมมากกว่านี้

TTR เป็นตัวชี้วัดหนึ่งที่ใช้วัดคุณภาพของการรักษาด้วยยาแอสไพริน การศึกษานี้มีค่าปานกลางเมื่อเทียบกับการศึกษาวิจัยอื่น สำหรับผลการศึกษานี้ค่า TTR ค่อนข้างต่ำ อาจเนื่องมาจากระบบนัดผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มรักษาด้วยยาแอสไพรินแต่ละครั้งมีระยะเวลาค่อนข้างนาน ซึ่งควรติดตามค่า INR ทุกวันเมื่อเริ่มการใช้ยาจนมีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีในการรักษาและต่อมากำหนดนัดทุก 1-4 สัปดาห์ การศึกษานี้พบว่าการนัดผู้ป่วยแต่ละครั้งมีช่วงตั้งแต่ 1 สัปดาห์ ถึงประมาณ 3 เดือน หรือนานกว่า ผู้ป่วยจำนวน 24 คน (48.0%) มีค่า TTR มากกว่า 50% และ 18 คน (36.0%) ที่มีค่า TTR มากกว่า 60% มีการศึกษาในอดีตแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจร่วมกับหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาแอสไพริน 72 คน ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 1.4 ปี ช่วง INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0 พบว่า ค่า TTR ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 64.0%±18.6% และ 60% ของผู้ป่วยมีค่า TTR \geq 60%³¹ การศึกษาทบทวนแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยาแอสไพรินจำนวน 200 คน ช่วง INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0 พบว่า ขนาดยาแอสไพรินจะเพิ่มขึ้นคงที่หลังช่วง 3 เดือนแรก³³ ซึ่งการศึกษานี้มีค่า TTR 48.5% และสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 มีค่า TTR 40.8% ค่า INR เฉลี่ยลดลงจาก 2.5 เหลือ 2.1 ถึงแม้ว่าขนาดยาแอสไพรินเฉลี่ยจะเพิ่มขึ้น 26% ที่ 3 เดือนหลังเริ่มต้นการรักษา พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงและต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาเท่ากับ 55% และ 39% ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ การลดลงของความไวต่อการตอบสนองของยาแอสไพรินทำให้ระดับยาแอสไพรินเข้าสู่เป้าหมายและรักษาระดับให้คงที่เป็นไปได้ยาก เมื่อสังเกตจากการศึกษานี้พบว่า ขนาดยาแอสไพรินเพิ่มขึ้นในขณะที่ค่า INR ลดลง และ ระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยครั้งสุดท้ายของการวิจัยมีผู้ป่วย 1 ใน 3 มีค่า INR ที่ได้ตามเป้าหมาย ดังนั้นการติดตามค่า INR อย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอจึงจำเป็นต่อการเลือกใช้ขนาดยาและปรับยาแอสไพรินเพื่อให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ผลดี

ขณะติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นเวลา 5 ปี เกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา 3.2/100 patient-years (ภาวะเลือดออกผิดปกติ 2.0/100 patient-years และภาวะแทรกซ้อนลิ้นเลือดอุดตัน 1.2/100 patient-years) ภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับลิ้นหัวใจเทียมพบในลิ้นหัวใจตำแหน่ง mitral และ double valves จากอุบัติการณ์ทั้งหมดที่เกิดขึ้นนั้นผู้ป่วยมีโรคร่วมหัวใจเต้นผิดจังหวะด้วย อุตบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาจากงานวิจัยนี้ใกล้เคียงกับผลการศึกษาข้างต้นที่กล่าวมาแล้ว

ในการศึกษาผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (วาร์ฟารินและบิวโคโลม 300 มิลลิกรัม) ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 64.1 เดือน และระยะเวลาติดตามทั้งหมด 496.8 patient-years ค่า INR เป้าหมายคือ 2.0 เกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับลิ้นหัวใจ 10 คน (ภาวะเลือดออกผิดปกติ 7 คน และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 3 คน) (2.0/100 patient-years)³⁴ ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่ง mitral เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับลิ้นหัวใจมากกว่าตำแหน่ง aortic (3.1/100 patient-years กับ 2.0/100 patient-years) อุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาในภาพรวมจะคล้ายคลึงกัน การศึกษาผู้ป่วยชาวจีนหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมตำแหน่ง mitral (INR เป้าหมาย 1.8-2.5) ติดตามเป็นเวลา 5 ปี พบว่า การรักษาด้วยยา วาร์ฟารินแบบ Low intensity เกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาทั้งหมด 13% โดยผู้ป่วย 1 คนเสียชีวิตจากภาวะเลือดออกในสมอง และเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ดังนี้ เลือดออกใต้ผิวหนัง 1 คน เลือดกำเดาไหล 1 คน เลือดออกตามไรฟัน 12 คน (5.0%) ปริมาณประจำเดือนมากขึ้น 15 คน (6.3%) และเกิดภาวะสมองขาดเลือด 1 คน³⁵ มีการศึกษาผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะรักษาด้วยยา วาร์ฟารินแบบ Low intensity ติดตามเป็นเวลา 8,100 patient-years พบว่า เกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาน้อยกว่า คือ เกิด 69 ครั้ง (0.85/100 patient-years) แบ่งเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 36 ครั้ง และภาวะเลือดออกผิดปกติ 33 ครั้ง³⁶ นอกจากนี้มีการศึกษาผู้ป่วยชาวจีนจำนวน 178 คน ที่รักษาด้วยยา วาร์ฟารินแบบ Low intensity (INR เป้าหมายคือ 1.4-2.0) ติดตามเป็นเวลา 3 ปี แม้พบอุบัติการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันน้อยมาก (1 ครั้ง, 0.26/100 patient-years) แต่กลับพบอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกผิดปกติค่อนข้างสูง (22 ครั้ง, 5.83/100 patient-years)³⁷ สอดคล้องกับการศึกษาต่อไปนี้ซึ่งศึกษาผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะที่ได้รับยา วาร์ฟารินรักษาแบบ Low intensity จำนวน 480 คน ติดตามเป็นเวลา 2,110 patient-years พบว่า เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติรวม 4.60/100 patient-years ภาวะเลือดออกผิดปกติจนเสียชีวิต 0.38/100 patient-years และเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 0.66/100 patient-years ภาวะลิ่มเลือดอุดตันจนเสียชีวิต 0.05/100 patient-years³⁸

การใช้ยาร่วมกันระหว่างวาร์ฟารินและอะมิโอดาโรน (amiodarone) ซึ่งเป็นยาที่เพิ่มฤทธิ์ วาร์ฟาริน มีผลให้ค่า INR สูงขึ้น ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในการศึกษานี้ ทุกรายไม่ได้รับยา amiodarone เลย ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาควรติดตามดูแลอย่างใกล้ชิด

การศึกษานี้มีการกำหนดขนาดยารพารินของแพทย์ไว้เบื้องต้นขึ้นกับกลุ่มประชากร ผู้ป่วย ขนาดยาเริ่มต้นเฉลี่ยคือ 3-5 มิลลิกรัม/วัน เพื่อให้ค่า INR ถึงเป้าหมาย กระบวนการ ตั้งแต่เริ่มยารพารินจนผู้ป่วยมีค่า INR ตามเป้าหมายครั้งแรกใช้เวลาค่อนข้างนาน เฉลี่ย 23 วัน ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ (percentile) ที่ 75 คือ 72 วัน ช่วงเวลาตั้งแต่ 7-465 วัน ระหว่างการติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้ การเริ่มยารพารินสะสมต่อสัปดาห์ของแพทย์มีการส่งขนาดยาต่ำกว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยชาวไทยที่รับยารพาริน (ค่า INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0) โดยเทียบกับการศึกษาในอดีตที่ศึกษาผู้ป่วยในที่ได้รับยารพารินที่โรงพยาบาลศิริราช ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง 1 ใน 3 เป็นผู้ป่วยหลังใส่ลิ้นหัวใจเทียม พบว่า ขนาดยารพารินเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 22.3 ± 5.8 มิลลิกรัม⁴⁴ เมื่อเทียบระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยเข้าถึงระดับ INR ที่ต้องการ (2.0-3.0) คือ 6 วัน ซึ่งใช้ระยะเวลาสั้นกว่าการศึกษาในอดีต คือ 12 วัน ขนาดยารพารินเริ่มต้นที่ 3 มิลลิกรัมต่อวัน แสดงผลการศึกษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่เข้าถึงระดับ INR ตามเป้าหมาย ระหว่างวันที่ 3 และวันที่ 5 ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในต่างประเทศที่ใช้ยารพารินในขนาดเริ่มต้นที่ 5 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยชาวเอเชียรักษาด้วยยารพาริน โดยขนาดยาเริ่มต้นที่สูงกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 33 คน (84.6%) พบว่า ผู้ป่วยเข้าถึงระดับ INR ตามเป้าหมายภายในเวลา 4 วัน (เฉลี่ย 2.6 วัน) แต่พบอุบัติการณ์แทรกซ้อนรวมจากการรักษาถึง 35.9%⁵²

เนื่องจากการรักษาด้วยยารพารินจนระดับยาคงที่นั้นต้องใช้ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นมากกว่า ช่วง 2-3 เดือนแรกหลังผ่าตัด^{33, 39, 40} แต่ในปัจจุบันยังไม่มีกำหนดขนาดยารพารินไว้สำหรับผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ดังนั้นจึงควรติดตามผลการรักษาพร้อมกับภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ และที่สำคัญคือผู้ป่วยชาวเอเชียควรรักษาด้วยยารพารินโดยใช้เกณฑ์แบบ Low intensity^{30-4, 50} ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมแบบ bileaflet ซึ่งเป็นรูปแบบลิ้นหัวใจเทียมที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันน้อยกว่ารูปแบบอื่นก็ควรใช้ยารพารินอย่างระมัดระวัง³⁴ ในการศึกษาที่มีการเพิ่มขนาดยารพารินในการรักษาขึ้นเรื่อยๆ อย่างคงที่ตลอดการติดตามเป็นผู้ป่วยนอก 5 ครั้ง ขนาดยารพารินคงที่ต่อสัปดาห์ขณะกลับมารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกครั้งที่ 5 คือ 23.6 ± 8.2 มิลลิกรัม จะพบได้ว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันอย่างสูงทั้งในและระหว่างบุคคล ปัจจุบันมีการศึกษาค่อนข้างมากสำหรับเรื่องขนาดยารพารินที่เหมาะสม ดังเช่นการศึกษาต่อไปนี้ การศึกษาโดยทบทวนจากเวชระเบียนผู้ป่วยในจำนวน 20 คน ที่เริ่มการรักษาด้วยยารพารินแสดงผลดังนี้ ขนาดยา

วาร์ฟารินที่ได้จากการตัดสินใจจากแพทย์นั้นจำเป็นต้องเพิ่มการวัดค่า INR มากกว่าขนาดยาที่ได้จากการทำนายโดยคอมพิวเตอร์เพื่อให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาที่อย่างมีนัยสำคัญ (9.5 ครั้ง กับ 4.4 ครั้ง ตามลำดับ, $p < 0.01$)⁵³ เมื่อเปรียบเทียบรูปแบบการสั่งยา วาร์ฟารินในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาน้อยกว่าขนาดยาที่ควรเป็น (underdosing patients) พบว่าการสั่งยาโดยแพทย์เพิ่มการวัดค่า INR มากกว่าการทำนายขนาดยาจากคอมพิวเตอร์อย่างมีนัยสำคัญ (4.3 ครั้ง กับ 1.7 ครั้ง ในกลุ่มที่ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมาย ตามลำดับ, $p < 0.01$) สำหรับการทำนายขนาดยาจากคอมพิวเตอร์นั้นใช้โปรแกรมซอฟต์แวร์ (software) คำนวณจากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาวาร์ฟารินโดยใช้วิธีของเบย์ส์ (Bayesian regression method) แต่ในขณะที่แนวโน้มผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาวาร์ฟารินสูงกว่าขนาดที่แนะนำ (overdosing patients) ไม่เพิ่มจำนวนครั้งของการวัดค่า INR อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นยิ่งค่า INR มีความจำเป็นในการทำนายขนาดยาต่อเนื่องที่ถูกต้องก็ยิ่งจำเป็นต้องติดตามค่า INR ขณะเริ่มใช้ยาให้บ่อยมากขึ้น

เภสัชกรอาจมีบทบาทในการช่วยทำนายขนาดยาวาร์ฟาริน มีการศึกษาที่ประเมินการใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ใหญ่ที่รักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เภสัชกรส่วนร่วมในการรักษาและผู้ป่วยที่มีเฉพาะแพทย์รักษา แบ่งกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 179 คน กลุ่มผู้ป่วยที่มีเภสัชกรร่วมการรักษามีผลค่า INR ที่สูงเกินช่วงการรักษาด้วยจำนวนที่น้อยกว่าและระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้าถึงระดับ INR ตามเป้าหมายได้นานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีเฉพาะแพทย์รักษาอย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างกันในด้านระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้าถึงระดับ INR ตามเป้าหมาย 3.17 วัน กับ 2.65 วัน (ช่วงค่าความเชื่อมั่น 95%, -0.09-1.13 ; $p = 0.093$)⁵⁴ สำหรับการศึกษานี้ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างไม่ได้รับการแทรกแซง (intervention) นอกจากนี้มีการศึกษาในอดีตศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินโดยการติดตามทางโทรศัพท์ที่พบอุบัติการณ์ค่า INR นอกช่วงการรักษา (≤ 1.5 หรือ ≥ 4.5) เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า เมื่อเทียบกับการรักษาที่จัดการผู้ป่วยเฉพาะในโรงพยาบาลเท่านั้น (15.18% กับ 7.98%; $p < 0.0001$)⁵⁵ อย่างไรก็ตาม พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของ TTR รวม (85.4% กับ 80.4%, $p = 0.1171$) หรืออุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติ (2.7% กับ 0%, $p = 1.00$) ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (8.0% กับ 0%, $p = 0.1740$) หรือการต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (6.67% กับ 0%, $p = 0.1758$)

การใช้ข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics) เพื่อทำนายขนาดยาวาร์ฟาริน ทั้งช่วงเริ่มต้นและการรักษาอย่างต่อเนื่องถูกนำมาศึกษาแบบ cohort ในผู้ป่วยชาวจีนอันหลังไล่ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ 181 คน⁴⁹ โดยใช้วิธีของ Du, Huang, Miao, Wei, Zhang, Lou,

Gage และสมาคมเภสัชพันธุศาสตร์วาร์ฟารินนานาชาติ (International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; IWPC) ซึ่งรูปแบบการทำนายของแต่ละการศึกษาสอดคล้องกัน อย่างไรก็ตามจากทุกสมการแสดงผลว่า รูปแบบขนาดยาตามอุดมคติ (ideal-dose) (1.88-4.38 มิลลิกรัม/วัน) ดีกว่าแบบขนาดยาดำ (low-dose) (< 1.88 มิลลิกรัม/วัน) ดังนั้นก่อนนำข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์มาทำนายหาขนาดยาวาร์ฟารินนั้น ควรตรวจสอบก่อนไปประยุกต์กับประชากร แต่ละกลุ่ม

การศึกษาปริทัศน์ที่ทบทวนการศึกษาแบบ randomized controlled trials (RCTs) คัดเลือกการศึกษาจำนวน 11 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 2,677 คน สำหรับการเริ่มใช้ยาวาร์ฟาริน เปรียบเทียบระหว่างขนาดยาวาร์ฟารินแบบคงที่ (fixed dose) หรือปรับขนาดยาตามข้อมูลทางคลินิก กับการใช้ข้อมูลด้านพันธุกรรมมาช่วยในการเริ่มใช้ยา (genotype-guided) พบว่าการใช้ข้อมูลด้านพันธุกรรมมาช่วยในการเริ่มใช้ยานั้นทำให้ผู้ป่วยมีค่า TTR เพิ่มขึ้น และใช้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้าถึงระดับ INR ตามเป้าหมายสั้นลง แต่ด้านการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา รวมถึงอัตราการตายโดยรวมนั้นอาจลดลงอย่างไม่ชัดเจนนัก⁵⁶ สำหรับการนำข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้เพื่อรักษาด้วยยาวาร์ฟารินทางคลินิกในผู้ป่วยชาวไทยนั้นยังมีไม่มากนัก

มีการทดสอบคุณค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้ข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้แพทย์เริ่มทดสอบการใช้ขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยชาวไทย เปรียบเทียบวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของการรักษาโดยใช้เภสัชพันธุศาสตร์ในผู้ป่วย⁵⁷ แต่จากผลการศึกษานั้นสรุปได้ว่า การใช้เภสัชพันธุศาสตร์ในประเทศไทยเพื่อเป็นเครื่องมือช่วยในการตัดสินใจเลือกขนาดยานั้นยังไม่มีคุณค่าทางเศรษฐศาสตร์

บทที่ 4

สรุปผล

ผู้ป่วยหลังรับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมโลหะแบบเปิดปิด ชนิด 2 แผ่น ซึ่งได้รับยา วาร์ฟารินแบบ Low intensity พบว่ามีทั้งประสิทธิภาพและปลอดภัยจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากการรักษาภายในช่วงเวลาติดตาม 5 ปีแรก การศึกษาด้วยระยะเวลาที่ติดตามที่ยาวนานขึ้น และในกลุ่มผู้ป่วยที่มากขึ้นในอนาคตจะได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์มากขึ้นสำหรับยืนยันทั้ง ประสิทธิภาพและความปลอดภัย เนื่องจากลิ้นหัวใจเทียมโลหะมีระยะเวลาการใช้งานที่ยาวนาน

บรรณานุกรม

- (1) Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133: 160s-98s.
- (2) Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *NEJM*. 1996;335(6): 407-16.
- (3) Cobanoglu A, Fessler CL, Guvendik L, Grunkemeier G, Starr A. Aortic valve replacement with the Starr-Edwards prosthesis: a comparison of the first and second decades of follow-up. *Ann Thorac Surg*. 1998;45:248-52.
- (4) De Santo LS, Romano G, Petraio A, Della Corte A, Amarelli C, Nappi G, et al. Twenty-seven-year follow up of the Starr-Edwards prosthesis implanted in the mitral position: an analysis of survival and valve-related complications. *J Heart Valve Dis*. 2004;13 Suppl 1:S21-5.
- (5) Godje OL, Fischlein T, Adelhard K, Nollert G, Klinner W, Reichart B. Thirty-year results of Starr-Edwards prostheses in the aortic and mitral position. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(3):613-9.
- (6) Panda BR, Shankar R, Kuruvilla KT, Philip MA, Thankachen R, Shukla V, et al. Combined mitral and aortic valve replacement for rheumatic heart disease: fifteen-year follow up and long-term results. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(2):170-9.
- (7) Sezai A, Shiono M, Hata M, Lida M, Yoda M, Wakui S, et al. 40 Years experience in mitral valve replacement using Starr-Edwards, St. Jude Medical and ATS valves. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;12(4):249-56.
- (8) Hanania G, Maroni JP, Hajj YE. Anticoagulation of valvular prostheses. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2003;52(5):290-6.
- (9) Kaneko T, Aranki SF. Anticoagulation for prosthetic valves. *Thrombosis*. 2013;2013:346752. doi:10.1155/2013/346752. Epub@2013:346752.
- (10) Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook. 17th ed. Ohio: Lexi-Com Inc publisher; 2009:1667-70.
- (11) Jacobs LG. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiology Clinics*. 2008;26(2):157-67.

- (12) Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, et al. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. *Chest*. 2012;141(2)(suppl):e44s-e88s.
- (13) Baranova EV, Verhoef TI, Asselbergs FW, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Genotype-guided coumarin dosing: where are we now and where do we need to go next? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):509-22.
- (14) Zineh I, Pacanowski M, Woodcock J. Pharmacogenetics and coumarin dosing – recalibrating expectations. *NEJM*. 2013;369(24):2273-5.
- (15) Bristol-Myers Squibb. Coumadin (warfarin sodium) (package insert). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s1071b.pdf 2011.
- (16) Carnes CA. What is the role of pharmacogenetics in optimization of warfarin dosing? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015;25(1):42-3.
- (17) Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *NEJM*. 2013;369(24):2283-93.
- (18) Xu H, Xie X, Wang B, Chen Y, Meng T, Ma S, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of genotype-guided pharmacogenetic dosing of warfarin. *Int J Cardiol*. 2014;177:654-7.
- (19) Shehab N, Sperling LS, Kegler SR, Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. *Arch Intern Med*. 2010;170:1926-33.
- (20) Benussi, S., Verzini, A., Alfieri, O. Mitral Valve Replacement and Thromboembolic Risk. *J. Heart. Valve. Dis.* 2004;13(suppl.1):s81-3.
- (21) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and Bleeding Complications in Patients With Mechanical Heart Valve Protheses. *Circulation*. 1994;89(2):635-41.
- (22) สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน 2553.ม.ป.ท.
- (23) Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 7th ed. *Chest*. 2004;126(suppl):204-33.

- (24) Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *JMCP*. 2009; 15(3):244-52.
- (25) Masaki N, Suzuki M, Matsumura A, Hashimoto Y. Quality of Warfarin Control Affects the Incidence of Stroke in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Inter Med*. 2010;49:1711-6.
- (26) Witt DM, Deleate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Outcomes and Predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood*. 2009;114(5):952-6.
- (27) ศิระยา เล็กเจริญ. ผลลัพธ์ของการให้คำแนะนำของเภสัชกรแก่ผู้ป่วยนอกที่รับประทานยา วาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลสมุทรปราการ (บทคัดย่อ) 2553.วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต. สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- (28) Kritthanmakul S, Silapachote P, Pongwecharak J, Wongsatit U. Effects of pharmacist counseling on outpatients receiving warfarin at Songklanagarind Hospital. *Songkla Med J*. 2006;24(2):93-9.
- (29) Tongsrisonboon P. Inpatient warfarin monitoring service at Ramathibodi Hospital. *Thesis for the degree of Master of Science in Pharmacy (Clinical Pharmacy)*. 2009. Faculty of Graduate Studies. Mahidol University.
- (30) Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, Vinker S. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 2011;17(3):232-7.
- (31) Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes C, Martins C, et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Res Notes*. 2014;7:891. doi:10.1186/1756-0500-7-891.:891-7.
- (32) Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulant control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84-9.
- (33) Meijer K, Kim YK, Schulman S. Decreasing warfarin sensitivity during the first three months after heart valve surgery: Implications for dosing. *Thrombosis Research*. 2010;125(3):224-9.
- (34) Kanaoka Y, Tanemoto K, Murakami T, Kuroki K. Thromboembolic and bleeding complications in patients treated with oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve prostheses implantation. *Kyobu Geka*. 2000;53(9):754-8.

- (35) Wu L, Chang Q, Wang T, Zhang Z, Lou Y. Clinical observation of postoperative warfarin anticoagulation in 300 patients undergoing mitral valve replacement with a carbomedics mechanical valve. *Heart Surg Forum*. 2015;18(2):E063-E066.
- (36) Yoon IK, Lee KE, Lee JK, Chang BC, Gwak HS. Adequate intensity of warfarin therapy for Korean patients with mechanical cardiac valves. *J Heart Valve Dis*. 2013;22(1):102-9.
- (37) Zhou XM, Zhuang W, Hu JG, Li JM, Yu JF, Jiang L. Low-dose anticoagulation in Chinese patients with mechanical heart valves. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005;13(4):341-4.
- (38) Dong L, Shi YK, Tian ZP, Ma JY, Wang X, Yi J. Low intensity anticoagulation therapy after mechanical heart valve replacement. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2003;41(4):250-2.
- (39) Ageno W, Turpie AGG. Exaggerated initial response to warfarin following heart valve replacement. *The American Journal of Cardiology*. 1999;84(8):905-8.
- (40) Rose JP, Rihn TL, Long SF. Warfarin sensitivity after mechanical heart valve replacement. *Pharmacother*. 1998;18:856-9.
- (41) Akthar RP, Abid AR, Zafar H, Khan JS. Anticoagulation in Patients Following Prosthetic Heart valve Replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(1):10-7.
- (42) Salimi G, Moludi A. Optimal Maintenance Dose of Warfarin in Patients with Prosthetic Heart Valves in Kermanshan, West of Iran. *Archives of Iranian Medicine*. 2005;8(3):219-20.
- (43) สุกัลยา ธรรมวันตา, รุ่งทิวา หมื่นป้า. ขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสม ปัจจัยที่ใช้ในการทำนายขนาดยาและปัจจัยที่ส่งผลให้ไม่ได้ INR ตามเป้าหมาย. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล*. 2553;20(3):199-209.
- (44) Suwanawiboon B, Kongtim P, Chinthammitr Y, Ruchutrakool T, Wanachiwanawin W. The efficacy of 3-mg warfarin initiating dose in adult Thai patients, who required long-term anticoagulant therapy. *J Med Assoc Thai*. 2011;94 Suppl 1:S225-31.
- (45) Lavi'tola PL, Spina GS, Sampaio O, Tarasoutchi F, Grinberg M. Bleeding during oral anticoagulant therapy: warning against a greater hazard. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):n163-7.
- (46) มนต์วีร์ นิมวรพันธุ์. ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ 2550. *วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต*. สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก. บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

- (47) วันวิภา เทพารักษ์. การบริหารเภสัชกรรมในผู้ป่วยนอกที่มีการควบคุมการรักษาของยา วาร์ฟารินไม่คงที่ ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ 2550. *วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต*. สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก. บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
- (48) Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic Warfarin Dosing: Tables Versus Algorithms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):612-8.
- (49) Zhao L, Chen C, Li B, Dong L, Guo Y, Xiao X, et al. Verification of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms in Han-Chinese patients undertaking mechanic heart valve replacement. *Plos One*. 2014;9(4):e94573.
- (50) Liu Y, Yu XY, Zhong SL, Yang M, Tan HH, Fei HW, et al. Clinical application of anticoagulation treatment with warfarin after prosthetic heart valve replacement: a single center-based survey. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010;30(10):2242-5.
- (51) Ezekowitz MD. Anticoagulation management of valve replacement patients. *J Heart Valve Dis*. 2002;11 Suppl 1:S56-60.
- (52) Chandriah H, Kumolosasi E, Islahudin F, Makmor-Bakry M. Effectiveness and safety of a 10mg warfarin initiation nomogram in asian population. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(3):927-32.
- (53) Sun J, Chang MW. Initialization of warfarin dosages using computer modeling. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1995;76(5):453-6.
- (54) Chilipko AA, Norwood DK. Evaluating warfarin management by pharmacists in a community teaching hospital. *Consult Pharm*. 2014;29(2):95-103.
- (55) Stoudenmire LG, DeRemer CE, Elewa H. Telephone versus office-based management of warfarin: impact on international normalized ratios and outcomes. *Int J Hematol*. 2014;100(2):119-24.
- (56) Tang HL, Shi WL, Li XG, Zhang T, Zhai SD, Xie HG. Limited clinical utility of genotype-guided warfarin initiation dosing algorithms versus standard therapy: a meta-analysis and trial sequential analysis of 11 randomized controlled trials. *Pharmacogenomics J*. 2015;10.doi:10.1038/tpj.2015.16.
- (57) Chong HY, Saokaew S, Dumrongprat K, Permsuwan U, Wu DB, Sritara P, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacogenetic-guided warfarin dosing in Thailand. *Thrombosis Research*. 2014;134(6):1278-84.

ภาคผนวก ก

รหัสผู้ป่วย.....

แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานทั่วไปผู้ป่วย

1. ข้อมูลทั่วไป

อายุ..... ปี เพศ ศาสนา น้ำหนัก.....
 การศึกษา..... สถานภาพสมรส.....
 สิทธิการรักษา..... อาชีพ.....
 ที่อยู่..... โทรศัพท์.....

2. ประวัติความเจ็บป่วย

ความเจ็บป่วยในอดีต.....
 ความเจ็บป่วยในปัจจุบัน/สภาวะโรคปัจจุบัน.....
 โรคร่วมที่มีผลต่อ metabolism ของยารวาร์ฟาริน.....

3. ประวัติการผ่าตัด

วันที่ผ่าตัด.....
 ขอบ่งใช้ยารวาร์ฟาริน MVR AVR DVR
 ชนิดของลิ้นหัวใจเทียม.....
 INR เป้าหมาย

วันที่เริ่มรับประทานยารวาร์ฟาริน.....
 วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล.....
 ขนาดยารวาร์ฟารินขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล.....

4. ประวัติทางสังคม

ไม่ดื่มสุรา ดื่มสุรา เล็กดื่มสุรา
 ไม่สูบบุหรี่ สูบบุหรี่ เล็กสูบบุหรี่

ภาคผนวก ข

รหัสผู้ป่วย.....

แบบบันทึกข้อมูลการติดตามการใช้ยารักษาผู้ป่วย

1. การติดตามขนาดยารักษาผู้ป่วย

ว/ด/ป	ขนาดยารักษาผู้ป่วย		INR	ขนาดยาที่เปลี่ยนแปลง	
	regimen	TWD		regimen	TWD

ระดับ serum albumin =

หมายเหตุ Hypoalbuminemia คือ ภาวะที่ร่างกายมีค่า serum albumin < 3.5 g/dl)

ภาวะเลือดออกผิดปกติ

- | | | | |
|---|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> เลือดไหลไม่หยุด | <input type="checkbox"/> จำเลือดบริเวณผิวหนัง | <input type="checkbox"/> หน้ามืด/เป็นลมหมดสติ | <input type="checkbox"/> ประจำเดือนมากกว่าปกติ |
| <input type="checkbox"/> เลือดออกตามไรฟัน | <input type="checkbox"/> เลือดออกในทางเดินอาหาร | <input type="checkbox"/> ปัสสาวะเป็นเลือด | <input type="checkbox"/> เลือดออกในสมอง |
| <input type="checkbox"/> เลือดออกในตา หู จมูก | <input type="checkbox"/> ไอ อาเจียนเป็นเลือด | <input type="checkbox"/> อุจจาระเป็นเลือด | <input type="checkbox"/> อื่นๆ |

ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

- | | | | |
|---|--|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> พุดไม่ถนัด/อัมพาต | <input type="checkbox"/> ปวดศีรษะ | <input type="checkbox"/> TIA | <input type="checkbox"/> suspected stroke |
| <input type="checkbox"/> แขนขาบวม/อ่อนแรง | <input type="checkbox"/> ชาปวดปลายมือ/ปลายเท้า | <input type="checkbox"/> DVT | <input type="checkbox"/> หน้ามืด/เป็นลมหมดสติ |
| <input type="checkbox"/> pulmonary embolism | <input type="checkbox"/> หายใจลำบาก/เจ็บแน่นหน้าอก | | <input type="checkbox"/> อื่นๆ..... |

หมายเหตุ เก็บข้อมูลจากผลการวินิจฉัยจากบันทึกแพทย์ (รวมถึงการระบุ ICD-10) ผลทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือ CT

Scan

3. สาเหตุที่มีผลต่อการควบคุมการรักษาของวาร์ฟารินไม่คงที่

ว/ด/ป	หัวข้อ						หมายเหตุ	
	ความร่วมมือในการรักษา *	ขนาดยาที่ได้รับ	อันตรกิริยาระหว่างยา		โรคร่วมที่มีโอกาสเปลี่ยนแปลงผลของวาร์ฟาริน			อื่นๆ
			↑ INR	↓ INR	↑ INR	↓ INR		

* หมายเหตุ ร้อยละของความร่วมมือในการรักษา = $\frac{\text{จำนวนวันที่ผู้ป่วยไม่มาตรงตามนัดของแพทย์}}{\text{จำนวนวันที่ผู้ป่วยควรมาพบแพทย์ตามนัด}} \times 100$

4. การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ยา/สมุนไพร/อาหารเสริม/วิตามิน อื่นที่ใช้ร่วม		วันที่เริ่มรับประทาน	วันที่หยุดรับประทาน	หมายเหตุ
ชื่อสามัญ/ชื่อการค้า/ขนาด	regimen			

ยาที่เพิ่มฤทธิ์ยารวาร์ฟาริน (sig.)

- | | | | |
|--|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> ASA (1) | <input type="checkbox"/> acetaminophen (2) | <input type="checkbox"/> amiodarone (1) | <input type="checkbox"/> azithromycin/clarithromycin (1) |
| <input type="checkbox"/> ceftriaxone (2) | <input type="checkbox"/> thyroxin (1) | <input type="checkbox"/> chloramphenicol (2) | <input type="checkbox"/> cyclophosphamide (2) |
| <input type="checkbox"/> rifampicin (2) | <input type="checkbox"/> metronidazole (1) | <input type="checkbox"/> NSAIDs (2) | <input type="checkbox"/> quinine (1) |
| <input type="checkbox"/> vitamin E (1) | <input type="checkbox"/> simvastatin (2) | <input type="checkbox"/> gemfibrozil/fenofibrate (1) | <input type="checkbox"/> norfloxacin/ciprofloxacin/ofloxacin (2) |
| <input type="checkbox"/> clopidogrel (1) | <input type="checkbox"/> ketoconazole/itraconazole/fluconazole (1) | | |

ยาที่ลดฤทธิ์ยารวาร์ฟาริน (sig.)

- | | | | |
|--|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> phenytoin (1) | <input type="checkbox"/> phenobarbital (1) | <input type="checkbox"/> PTU /methimazole (1) | <input type="checkbox"/> griseofulvin (2) |
| <input type="checkbox"/> carbamazepine (2) | <input type="checkbox"/> dicloxacillin/cloxacillin (2) | <input type="checkbox"/> vitamin K (2) | |

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล ภาณุวรรณ์ รัตนจามิตร

รหัสประจำตัวนักศึกษา 5410720033

วุฒิการศึกษา

วุฒิ	สถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
เภสัชศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2548

ทุนการศึกษา

ทุนอุดหนุนการศึกษา (ค่าธรรมเนียมการศึกษา) โครงการสู่ความเป็นเลิศสาขาเภสัชศาสตร์

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

เภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลยะลา จังหวัดยะลา

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

ผลงานโปสเตอร์ในการประชุมวิชาการ The 38th National Graduate Research Conference
 “Graduate Research towards Globalization” ณ มหาวิทยาลัยนเรศวร (อยู่ระหว่างรอเผยแพร่
 ผลงาน)