

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การห้ามเลือด (hemostasis) เป็นกระบวนการที่ทำให้เลือดหยุดไหลเมื่อมีการฉีกขาดของผนังหลอดเลือด เป็นผลของการทำงานร่วมกันของ 3 กระบวนการ คือ การหดตัวของหลอดเลือด การเกาะติดและการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet adhesion and platelet aggregation) และการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation)¹

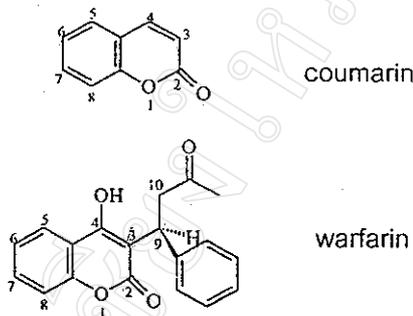
การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) เป็นพยาธิสภาพที่เกิดจากกระบวนการห้ามเลือดถูกกระตุ้นมากเกินไป พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ผนังของหลอดเลือดแดงหนาตัวขึ้นอย่างรวดเร็ว (advanced atherosclerosis) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้มีภาวะต่าง ๆ ได้รับความอันตราย จึงมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดและป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (thrombus) แล้วหลุดไปอุดตันหลอดเลือดต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงและป้องกันการเพิ่มขนาดของลิ่มเลือด หรือทำให้หลอดเลือดแดงยังคงสภาพเดิมอยู่ได้เมื่อมีลิ่มเลือดเกิดขึ้น ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่สามารถทำให้ลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นแล้วกลับสลายไปได้ แต่ใช้สำหรับป้องกันการแข็งตัวของเลือด ป้องกันการเพิ่มขนาดของลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นแล้ว และป้องกันการเกิดลิ่มเลือดซ้ำใหม่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังต่าง ๆ^{1,2,27} ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่นิยมใช้กันมากคือ ยา warfarin⁶

2.1 Warfarin (coumadin®), orfarin®)

เภสัชวิทยา (pharmacology)

warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) ในกลุ่ม coumarin derivative หรือ 4-hydroxycoumarin เป็นยาที่มีใช้กันอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน เนื่องจากระยะเวลาที่ให้อาจนเห็นผลในการรักษาสามารถทำนายได้ และยายังมี bioavailability ที่ดีมาก^{24, 25} โดสฤทธิ์สูงสุดของยาจะเกิดภายใน 5 – 7 วันหลังเริ่มให้ยา⁴⁶ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (duration) 2 – 5 วัน^{14,46} ค่าครึ่งชีวิตของยา (half life) ประมาณ 1 – 2.5 วัน¹⁴ ยามี protein binding สูง (97 – 99%)

ยาผ่านรกได้ดี แต่ไม่พบในน้ำนม^{2,26} ถูกเปลี่ยนเป็นรูปแบบที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive form) ที่ตับ แล้วถูกขับออกมาทางอุจจาระและปัสสาวะ⁴⁶ โดยสูตรโครงสร้างทางเคมีของยา warfarin แสดงดังรูป 2



รูป 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา warfarin^{7,44}

จากการที่มี asymmetric carbon atom อยู่ที่ตำแหน่งที่ 9 จึงทำให้ warfarin มี 2 enantiomers คือ R & S form โดยยานี้ที่มีใช้ในปัจจุบันเป็น racemic mixture ของทั้งสอง form ในอัตราส่วนที่เท่า ๆ กัน แต่ S form จะมีความแรงมากกว่า R form 2 – 5 เท่า¹⁷

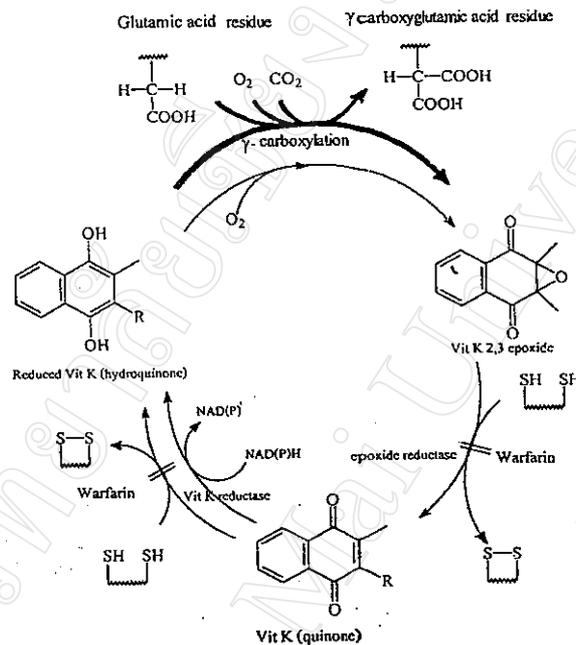
กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

กลไกการออกฤทธิ์ของยานี้คือ ยับยั้งการเกิดรูปแบบที่มีฤทธิ์ (active forms) ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ขึ้นกับวิตามินเค (vitamin - K dependent coagulation factors) ซึ่งได้แก่ factors 2 , 7 , 9 , 10 ทำให้ factors เหล่านี้ไม่สามารถทำงานได้ และยังยับยั้งการเกิด active form ของ protein C และ protein S ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยธรรมชาติ (natural anticoagulant)^{7, 17, 39, 44}

ในการเกิดการแข็งตัวของเลือด (coagulation) vitamin - K dependent coagulation factors จะต้องอยู่ในรูป active form คือมี gamma-carboxy glutamic acid residues ประมาณ 9 -12 residues ซึ่งเป็นส่วนที่จะไปจับกับ acidic phospholipid โดยใช้ Ca^{2+} เป็นสะพานเชื่อม หลังจากนั้นก็จะเกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด (coagulation pathway) ต่อไป โดยยา warfarin จะยับยั้งการเกิด gamma-carboxy glutamic acid residues เหล่านี้

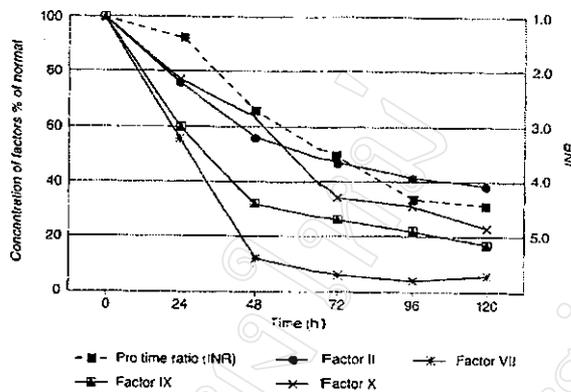
กลไกการออกฤทธิ์ของยา warfarin และวงจรของวิตามินเคแสดงดังรูป 3 จะเห็นว่า ในคนปกติวิตามินเคจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปแบบที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive) เป็นวิตามินเคอีป็อกไซด์ (vitamin K

epoxide) และจะถูกเปลี่ยนกลับมาเป็นวิตามินเค แต่ในผู้ที่ได้รับ warfarin สมดุลนี้จะถูกรบกวน โดย warfarin จะแข่งกับวิตามินเค(competitive inhibitor) ในการจับกับ enzyme epoxide reductase และ vitamin K reductase ทำให้ไม่เกิด hydroquinone ที่เป็นปัจจัยร่วม (cofactor) ในการเกิด gamma-carboxylation จึงไม่เกิด gamma-carboxy glutamic acid residue บน factor 2 , 7 , 9 , 10 ทำให้ factors เหล่านี้อยู่ในรูป inactive^{7, 17, 26, 31, 44, 46}



รูป 3 วงจรของวิตามินเคในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum; ER) ของเซลล์^{2, 4, 7}

ผลของยา warfarin ในการต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) ใช้เวลาในการเกิดหลายวัน เนื่องจากยาไม่มีผลต่อ gamma-carboxy glutamic acid residues ที่เกิดขึ้นแล้ว จึงต้องรอให้ active form ของ factors ต่าง ๆ เหล่านี้ลดลงก่อนดังแสดงในรูป 4 ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยานี้ขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของ vitamin - K dependent coagulation factors โดยค่าครึ่งชีวิตของปัจจัยต่างๆ ดังนี้ factors II 60 ชั่วโมง, factors VII 4-6 ชั่วโมง, factors IX 24 ชั่วโมง, factors X 48 - 72 ชั่วโมง, proteins C ประมาณ 8 ชั่วโมง และ proteins S ประมาณ 30 ชั่วโมง^{38, 39} ดังนั้นกว่าจะเกิดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเต็มที่ (full anticoagulation effect) จากยา warfarin คือเหลือ coagulation factor activity ประมาณ 20 % ก็ใช้เวลาประมาณ 5 - 7 วัน⁴⁶



รูป 4 เวลาที่ใช้ในการลด Vitamin – K dependent coagulation factors³⁹

ขบวนการสร้างและสลาย (metabolism)^{17, 31, 46}

ยา warfarin ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับ และถูกขับออกมาในอุจจาระและปัสสาวะ โดยที่ตับการเปลี่ยนแปลงของยา warfarin ทั้ง S-form และ R-form จะใช้ cytochrome P450 ที่แตกต่างกัน เรียกลักษณะนี้ว่ายา warfarin มี stereoselective metabolism และในแต่ละ enantiomer ที่ตำแหน่งต่างกันก็จะถูกเปลี่ยนแปลง โดย cytochrome P450 ที่แตกต่างกัน เรียกลักษณะนี้ว่ามี regioselective metabolism

อันตรกิริยาของยา (drug interactions)^{17, 27, 32, 40, 48}

1. อันตรกิริยาของยาหรือปฏิกิริยาต่อกันของยาทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics drug interactions)

1.1 ปฏิกิริยาต่อกันของยาที่เกี่ยวข้องกับวิตามินเคได้แก่

- การให้วิตามินเคในขนาดสูง (vitamin K large dose) จะไปเพิ่มการสังเคราะห์ปัจจัยในการเกิดลิ่มเลือด (clotting factors) โดยไปแย่งกับ warfarin ในการจับกับรีเซพเตอร์ (receptor)
- การให้ยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้าง (broad spectrum antimicrobials) เช่น ampicillin, erythromycin, norfloxacin จะไปทำลายเชื้อเจ้าถิ่น (normal flora) ในทางเดินอาหาร ผลคือลดการสังเคราะห์วิตามินเคทำให้ฤทธิ์ของ warfarin เพิ่มขึ้น

แต่ปฏิกิริยาต่อกันของยาที่เกี่ยวข้องกับผลของวิตามินเคผลมีไม่มากนัก ยกเว้นว่าร่างกายขาดวิตามินเคที่ได้จากอาหารด้วย จึงต้องระวังและติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

1.2 ผลต่อการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และหน้าที่ของเกล็ดเลือด ได้แก่การใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs , aspirin , ticopidine , heparin จะเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin และเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของการเกิดเลือดออก

1.3 ปัจจัยในร่างกาย (body factor) ที่อาจมี pharmacodynamics drug interactions กับ warfarin โดยลดผลของ warfarin ได้แก่ hypothyroidism เนื่องจากลดอัตราการหมุนเวียน (turn over rate) ของ clotting factors และการดื้อต่อยาทางพันธุกรรม (hereditary resistance) ที่อาจเกิดโดยกลไกระดับโมเลกุลซึ่งยังไม่ทราบแน่นอน แต่คาดว่าอาจเกิดจากความสามารถในการกระตุ้นซ้ำ (reactivation) วงจรของวิตามินเค (vitamin K cycle) โดยการลดความชอบในการจับกับรีเซพเตอร์ของ warfarin และปัจจัยอื่น ๆ ที่ลดผลของยา warfarin (ลด PT หรือ INR) เช่น การบวม การดื้อต่อยา warfarin ทางพันธุกรรม การมีไขมันในเลือดสูง และโรคไต เป็นต้น ส่วนภาวะที่เป็น hypermetabolic states เช่นการมีไข้ hyperthyroidism และปัจจัยภายในร่างกาย (endogenous factors) เช่นภาวะโรคเลือด (blood dyscrasias) มะเร็ง ภาวะหัวใจล้มเหลว ท้องเสีย ภาวะตับผิดปกติ ภาวะขาดสารอาหาร อุจจาระเป็นไขมัน (steatorrhea) และภาวะขาดวิตามินเค เป็นต้น จะเพิ่มการตอบสนองต่อ warfarin โดยเพิ่มการทำลาย vitamin K dependent coagulation factors

2. ปฏิกริยาต่อกันของยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics drug interactions)

กลไกการเกิดปฏิกริยาต่อกันของยา warfarin กับยาอื่นในทางเภสัชจลนศาสตร์ มีดังนี้

2.1 ลดการดูดซึมของ warfarin (decrease warfarin absorption) เช่น cholestyramine

2.2 เนื่องจาก warfarin มี protein binding สูง (97 – 99%) จึงสามารถเกิดปฏิกริยาต่อกันของยาโดยการแทนที่ warfarin ด้วยยาอื่นในการจับกับ albumin ตัวอย่างเช่น aspirin , mefenamic acid , sulfonamides , nalidixic acid , chloral hydrate

2.3 เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง (metabolism) ยา warfarin เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 (CYP 450) จึงอาจพบปฏิกริยาต่อกันของยา warfarin กับยาอื่นที่เกี่ยวข้องกับ CYP 450 ได้ ตัวอย่างเช่น

- ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP 450 (inhibit CYP450) ได้แก่ cimetidine , sulfinpyrazole , metronidazole , omeprazole , diltiazem จึงเพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin

- ยาที่เพิ่มการทำงานของ CYP450 (induce CYP450) ได้แก่ rifampicin , phenytoin จึงทำให้ฤทธิ์ของยา warfarin ลดลง

ภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงของยา (complications and adverse drug reactions)^{27, 33,40}

ภาวะแทรกซ้อน (complications) และผลข้างเคียงที่เกิดจากยา warfarin (adverse drug reactions) มีดังนี้

1. ภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic complications) ได้แก่
 - ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดชนิดรุนแรง (major thromboembolism) เช่น เส้นเลือดสมองอุดตัน (stroke) , อัมพาตครึ่งซีก (hemiplegia) ซึ่งอาจตรวจพบโดย CT Scan (computered tomographic scan) รวมถึงภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดอื่น ๆ (non-cerebral thromboembolism) เช่น recurrent deep vein thrombosis , pulmonary embolism ซึ่งตรวจพบจากการวินิจฉัยของแพทย์
 - ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดชนิดไม่รุนแรง (minor thromboembolism) เช่น หลอดเลือดดำอักเสบก่อนที่จะเกิดลิ่มเลือด (mild superficial thrombophlebitis)
2. ภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดเลือดออก (bleeding complication) แบ่งเป็น
 - ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) หมายถึงภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ผู้ป่วยต้องได้รับการนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือต้องมีการให้เลือดแก่ผู้ป่วย และอาจมีผลทำให้เกิดการหยุดทำงานของหัวใจและปอด (cardiopulmonary arrest) ต้องได้รับการผ่าตัด หรือการฉีดสีกาความผิดปกติของหลอดเลือด (angiographic) เพื่อรักษาภาวะเลือดออก ได้แก่ การอาเจียนเป็นเลือด , การถ่ายอุจจาระเป็นเลือด , การมีเลือดออกทางปัสสาวะ , การมีเลือดออกทางตา , การมีเลือดออกทางเนื้อเยื่อเช่น บาดแผล , การมีเลือดออกในสมอง , การมีเลือดออกในมดลูก , ไอเป็นเลือด เป็นต้น
 - ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) หมายถึงภาวะเลือดออกที่ไม่มีอาการรุนแรง ไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วยหรือการรักษาพิเศษต่อผู้ป่วย เช่น การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง , การมีเลือดออกตามไรฟัน , การมีเลือดกำเดาไหล เป็นต้น

3. การตายของเซลล์ผิวหนัง (skin necrosis) และกลุ่มอาการที่มีนิ้วเท้าสีม่วง (purple toe syndrome)

skin necrosis จากการใช้ยา warfarin อาจเกิดในผู้ป่วยที่ขาด protein C หรือ protein S โดยพันธุกรรม มักเกิดระหว่างวันที่ 3 – 10 ของการรักษา

purple toe syndrome เกิดในผู้ป่วยที่มีไขมันอุดตันในหลอดเลือด (multiple cholesterol emboli) ที่เกิดจากโรคที่ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่หนา แข็งและเสียความยืดหยุ่นอย่างรุนแรง

(aortic arteriosclerotic disease) ซึ่งห้ามใช้ warfarin ต่อ

4. อื่น ๆ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เป็นต้น

การจัดการกับภาวะแทรกซ้อนเลือดออก (bleeding complication) จากการใช้ยา warfarin ^{13, 26, 27, 33}

ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากยา warfarin ที่พบได้บ่อยที่สุด การแก้ไขควรปฏิบัติดังนี้

1. ในกรณีที่เป็นภาวะเลือดออก (haemorrhage) ที่เกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหารหรือทางเดินปัสสาวะ (gastrointestinal or genitourinary tract) โดยที่ค่า PT หรือ INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา (therapeutic range) ควรหาสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกให้พบ
2. ถ้า PT หรือ INR สูงกว่า therapeutic range และพบอันตรายดังข้อ 1 ควรพิจารณาการตรวจภายในลำไส้ใหญ่ส่วนล่าง (sigmoidoscopy) และการฉีดแบเรียมทวารหนัก (barium enema) หลังขับ barium enema ออก ฉีดอากาศจำนวนน้อยเข้าไปในไส้ตรงเพื่อเอ็กซเรย์ดูเยื่อเมือกอย่างละเอียด (double-contrast enema) ส่วนการตรวจภายในลำไส้ใหญ่ (colonscopy) ควรพิจารณาไว้สำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกซ้ำ (recurrent bleeding) ในขณะที่ PT หรือ INR อยู่ใน therapeutic range
3. ถ้า PT หรือ INR สูงกว่า therapeutic range และพบภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกพิจารณา ดังนี้
 - 3.1 ถ้าค่า INR สูงกว่า therapeutic range (prolongation INR) แต่ไม่มากและความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกไม่มาก ให้พิจารณาหยุดยา warfarin 1-2 วันเพื่อให้ค่า INR ปกติ
 - 3.2 ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกแต่ไม่อันตราย เช่น ปัสสาวะปนเลือด (hematuria) หรือเลือดกำเดาไหล (epistaxis) ควรให้วิตามินเค ขนาดต่ำ ๆ (1-2 มิลลิกรัม) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ซึ่งสามารถทำให้ค่า PT หรือ INR ลดลงภายใน 6-8 ชั่วโมง ในกรณีนี้ไม่ควรให้วิตามินเคในขนาดสูงเพราะจะทำให้ผู้ป่วยต้องการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปหลายวัน
 - 3.3 หากผู้ป่วยมีภาวะ แทรกซ้อนการเกิดเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตร่วมกับมีค่า PT หรือ INR ที่ยาวนาน ควรให้วิตามินเคขนาด 10 มิลลิกรัมฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันที (intravenous injection) แล้วตามด้วยพลาสมา หรือปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดชนิดเข้มข้น (factor concentrate) เพื่อทดแทน vitamin K-dependent coagulation

factors อย่างไรก็ตามเนื่องจากค่าครึ่งชีวิตที่สั้นของ factor 7 หากไม่ได้ให้วิตามินเคร่วมด้วย การให้พลาสมาซ้ำอาจจำเป็นหลังจาก 6 ชั่วโมง

2.2 การติดตามผลการใช้ยา (monitoring)

การใช้ยา warfarin จะต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด เนื่องจากการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกันไปแม้ให้ในขนาดเดียวกัน และเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนเช่นการเกิดเลือดออกหรือการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด

Prothrombin time (PT) เป็นเวลาที่ได้จากการทดสอบที่ใช้มานานในการควบคุมระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาซึ่งวัด โดยการเติมแคลเซียมและสาร thromboplastin ลงไปในพลาสมาที่เติมซีเตรทแล้วของผู้ป่วย^{2,31} แต่เนื่องจากความแตกต่างของสาร thromboplastin และเครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ ขึ้นอยู่กับกระบวนการผลิต และแหล่งที่นำมาผลิต เช่นจากสมองคน หรือสมองกระต่าย ทำให้เกิดปัญหาในการวัดผลจากการใช้ยา warfarin และการปรับขนาดยา คือไม่สามารถนำมาใช้เปรียบเทียบหรือแทนกันได้

ในปี ค.ศ. 1982 WHO ได้นำระบบ INR มาใช้เป็นดัชนีชี้วัดแทนการวัดค่า PT ทำให้สามารถปรับค่า PT ของผู้ป่วยในการวัดแต่ละครั้งให้สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ โดยการหาค่า INR ของผู้ป่วยสามารถคำนวณได้จากสูตร^{13, 24, 25, 27, 29, 30, 33, 34, 44, 47}

$$\text{INR} = [\text{observed PT ratio}]^{\text{ISI}}$$

โดย observed PT ratio คืออัตราส่วนของค่า PT ของพลาสมาผู้ป่วยต่อค่า PT ของพลาสมาปกติ (PT control) ส่วนค่า ISI หรือ International Sensitivity Index ของสาร thromboplastin ที่นำมาใช้เป็นค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบความไวในการตอบสนองต่อการหาค่า PT ของ thromboplastin ที่ใช้เทียบกับ thromboplastin อ้างอิง (reference thromboplastin) ซึ่งกำหนดโดยองค์การอนามัยโลก โดยปกติค่า ISI บริษัทผู้ผลิตจะเป็นผู้คำนวณและแจ้งมาที่สาร thromboplastin ที่ผลิตในครั้งนั้น ๆ^{30, 31} โดยจะกำหนดว่า ค่า ISI ของสาร thromboplastin เมื่อใช้กับเครื่องมือแต่ละชนิดจะมีค่าเท่าไร และจะกำหนดค่า PT ของพลาสมาปกติไว้เป็นช่วง ๆ เมื่อจะทำการตรวจวัด PT หรือ INR ห้องปฏิบัติการจะทำการวัดค่า PT ของพลาสมาปกติไว้เป็นมาตรฐานของเครื่องในแต่ละวัน (PT control) และจะป้อนข้อมูลค่า ISI ของสาร thromboplastin ที่ใช้ในครั้งนั้น โดยเลือกค่าที่เหมาะสมสำหรับเครื่องมือที่ใช้ จากนั้นก็ทำการตรวจวัด PT , INR ของผู้ป่วยตามปกติ

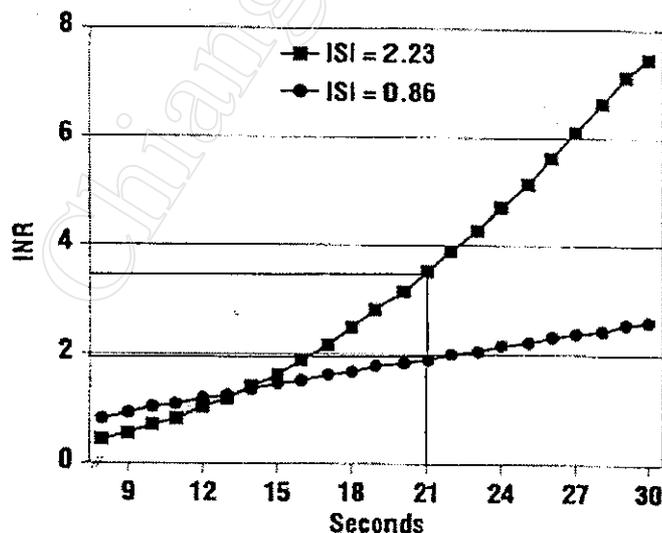
ตัวอย่าง สาร thromboplastin ของบริษัท Organon teknika ได้กำหนดค่ามาตรฐานดังนี้⁴⁷

ISI Values Product : 52182
 Lot / kit : 161343
 ISI (Photo – optical) : 1.28
 ISI (Mechanical) : 1.31
 ISI (ACL) : 1.29

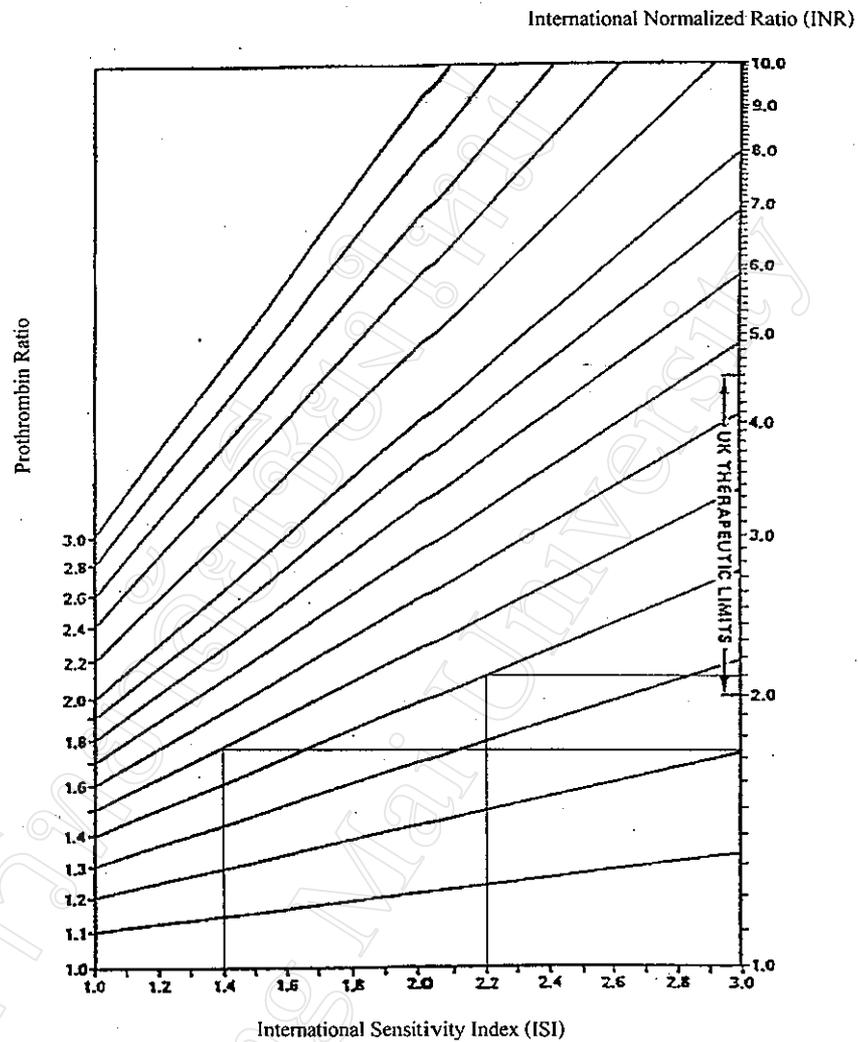
การหาค่า INR เมื่อเครื่องมือที่ใช้เป็นระบบ Photo – optical เมื่อ PT ปกติมีค่า 13.0 วินาที ค่า PT ของผู้ป่วยวัดได้ 18.2 วินาที ดังนั้นค่า INR ของผู้ป่วยที่คำนวณได้และที่อ่านได้จากเครื่องมือจะเท่ากับ 1.54 โดยคำนวณจาก

$$\text{INR} = (18.2 / 13)^{1.28} = 1.54$$

จากรูป 5 และ 6 จะเห็นว่าค่า ISI ของสาร thromboplastin ยิ่งสูงขึ้น ค่า INR ก็เพิ่มตาม ทำให้ความสัมพันธ์ที่ได้ไม่เป็นเส้นตรงตาม calibration model ยิ่งถ้าค่า ISI มากกว่า 1.4 ค่า INR ที่ได้จะไม่อยู่ในช่วงที่ต้องการ นั่นคือ ถ้าสาร thromboplastin ที่ใช้มีค่า ISI ที่สูงจะทำให้ค่า INR ที่ได้มีความถูกต้องและแม่นยำน้อยลง ดังนั้นสาร thromboplastin ที่ใช้ควรจะมีค่า ISI เข้าใกล้ 1.0 มากที่สุด^{13, 24, 25, 27}



รูป 5 ผลของความไวในการตอบสนองของสาร thromboplastin บนเส้นตรง²⁷



รูป 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PT ratio และค่า INR ที่ค่า ISI ในช่วงต่าง ๆ^{24, 25}

เครื่องมือที่ใช้วัดผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ²⁷

เครื่องมือสำหรับใช้ตรวจวัดผลการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในปัจจุบันมี 3 ระบบใหญ่ ๆ ได้แก่

1. Mechanical
2. Photo – optical (MLA 800)
3. ACL Centrifugal Analysis (nephelometry)

มีการศึกษาพบว่า เพราะความแตกต่างกันของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวัดผลการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนของค่า INR นอกจากนี้ถึงแม้ว่าการติดตามผล

การรักษาของยา warfarin โดยใช้ระบบ INR จะดีกว่าการใช้ค่า PT ratio แต่ระบบนี้ยังมีข้อจำกัดคือ หากสาร thromboplastin ที่ใช้มีค่า ISI มากกว่า 1.50 อาจมีผลต่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของค่า INR⁶

สำหรับเครื่องมือที่ทางห้องปฏิบัติการตรวจเลือดของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ใช้เป็นระบบ Photo – optical และสาร thromboplastin ที่ใช้เป็นของบริษัท Organon teknika ซึ่งมีค่า ISI 1.28 ตลอดจนการวิจัย โดยส่วนประกอบของสาร thromboplastin ดังกล่าวมี 2 ส่วนได้แก่⁴⁷

1. thromboplastin reagent ประกอบด้วยสาร thromboplastin ที่ผลิตจากสมองกระต่าย แคลเซียมไอออน และบัพเฟอร์
2. diluent เป็นสารกันเสียและสารให้ความคงตัว ซึ่งมี 0.05% sodium azide เป็นส่วนประกอบ

ค่า INR ที่เหมาะสมต่อการรักษา

จากที่กล่าวมาแล้วว่า การติดตามผลของการรักษาด้วยยา warfarin ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (world health organization; WHO) นำระบบ INR (international normalized ratio) มาใช้เป็นดัชนีชี้วัด^{24, 25, 27, 33} โดยปัจจุบัน The American College of Chest Physicians (ACCP) และ The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ได้แนะนำค่า INR ที่ให้ผลดีต่อการรักษา (therapeutic INR range) หรือค่า INR ที่กำหนด (target INR) ในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ของยา warfarin ดังตาราง 1 โดยข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ต้องการค่า INR 2.0 – 3.0 ยกเว้นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิด Mechanical (mechanical prosthetic heart valves replacement) ซึ่งค่า INR ที่ให้ผลดีต่อการรักษาจะใช้ระดับที่สูงกว่าคือ INR 2.5 – 3.5

ตาราง 1 ข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาด้วยยา warfarin และช่วง INR ที่ให้ผลในการรักษาของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน²⁷

การวินิจฉัย	ช่วง INR ที่ต้องการ
Deep vein thrombosis / pulmonary embolism (DVT / PE)	2.0 – 3.0
Atrial fibrillation / Valvular heart disease	2.0 – 3.0
Cardiomyopathy / CHF	2.0 – 3.0
Tissue prosthetic heart valve	2.0 – 3.0
Mechanical prosthetic heart valve replacement (MVR)	2.5 – 3.5
Vascular disease (TIA , emboli , PVD , CVA)	2.0 – 3.0
Post MI	2.0 – 3.0
Others	2.0 – 3.0

สำหรับผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม มีรายงานการศึกษาถึงระดับ INR ที่เหมาะสมว่าอยู่ในระดับต่ำกว่าที่ ACCP และ NHLBI แนะนำ โดยสุอาภา พลอยเลื่อมแสง⁴ กล่าวว่า มีผู้รายงานระดับ INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไว้ที่ระดับ 2.0 – 3.0 และพบว่าเป็นระดับ INR ที่มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ ระดับ INR ที่สูงกว่านี้ไม่ก่อให้เกิดข้อดีประการใดขึ้นมา แต่จะก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดเลือดออกมากขึ้น และจากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในช่วงเวลา 8 ปี ของคณะแพทยสถานโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจำนวน 1,000 ราย พบว่าระดับ INR ในช่วง 1.6 – 2.5 เป็นระดับที่ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำที่สุด⁴ และสุอาภา พลอยเลื่อมแสง⁴ ศึกษาพบว่าค่า INR ของผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจะอยู่ในช่วง 2.0 – 2.5 จึงคาดคะเนว่าค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทยน่าจะอยู่ในช่วง 2.0 – 2.5 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามการรักษาด้วยยา warfarin จากโรงพยาบาลมหาราชานคร เชียงใหม่ แพทย์จะควบคุมระดับ PT ของผู้ป่วยไว้ที่ 2.0 – 2.5 เท่าของค่าควบคุมในทุก ๆ ข้อบ่งใช้ของยา ขณะที่คณะแพทยสถานโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ได้กำหนดค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเป็น 2.0 – 3.0

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทยยังไม่มี ความชัดเจน คณะแพทย์คลินิกพิเศษโรคหัวใจ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จึงพิจารณาให้ใช้ตามเกณฑ์มาตรฐานของ ACCP และ NHLBI (ตาราง 1)

2.3 ขนาดยาที่ใช้และการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

ขนาดยาที่ใช้ (practical dosing)^{26,27}

การให้ยา warfarin ในขนาดเริ่มแรก ขึ้นกับความต้องการฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดจากยา warfarin จากตาราง 2 หากต้องการผลในการต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเร่งด่วน (rapid action) ควรเริ่มต้นด้วยขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมักให้ heparin ร่วมด้วย เมื่อระดับ INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาอย่างน้อย 2 วันก็หยุดการให้ heparin และขนาดยา warfarin ในวันต่อมาสามารถปรับตามผลของ PT หรือ INR หากไม่มีความจำเป็นที่ต้องควบคุมด้วย heparin ในตอนเริ่มต้นของการรักษา คือต้องการผลในการต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะเวลาปกติ (normal anticoagulation) เช่นในผู้ป่วยที่มีภาวะการเต้นของหัวใจที่เร็วผิดปกติ (chronic stable atrial fibrillation) สามารถเริ่มต้นให้ยา warfarin ในขนาดที่ใช้ควบคุมฤทธิ์ยา (maintenance dose) คือ 4 – 5 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจะทำให้ระดับยาของผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะคงที่ (steady-state anticoagulant effect) ภายในระยะเวลา 5 – 7 วัน⁴⁶ สำหรับการติดตามประเมินผลการตรวจ PT หรือ INR ควรทำทุกวันจนได้ผลถึงระดับที่ให้ผลดีต่อการรักษาและคงตัวอย่างน้อย 2 วัน หลังจากนั้นควรนัดติดตามสัปดาห์ละ 2 – 3 ครั้งเป็นระยะเวลา 1 – 2 สัปดาห์แล้วลดลงขึ้นอยู่กับความคงตัวของค่า PT หรือ INR เมื่อค่า INR คงที่ ความถี่ของการติดตามอาจปรับให้อยู่ในช่วงทุก 4 – 6 สัปดาห์²⁶

ขนาดเริ่มต้นของยา warfarin ในผู้ป่วยนอก อาจให้วันละ 5 มิลลิกรัมเช่นกัน แต่หากผู้ป่วยมีปัญหาที่สัมพันธ์กับการใช้ยาหรือเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่น ๆ ร่วมด้วย ขนาดเริ่มต้นของยา warfarin อาจเป็น 2 – 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยระยะห่างของการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ค่า PT หรือ INR) อาจเป็น 2 – 3 สัปดาห์ต่อ 1 ครั้ง แทนที่จะเป็น 2 – 3 วันดังเช่นผู้ป่วยใน²⁷

ตาราง 2 ขนาดของยา warfarin ที่แนะนำในการเริ่มต้นใช้ยา^{26, 27}

ขนาดเริ่มต้นของยา warfarin	
กรณีต้องการผลในการต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเร่งด่วน	
วันที่ 1	10 มิลลิกรัม
วันที่ 2	10 มิลลิกรัม
ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ (PT หรือ INR)	
วันที่ 3	2.4 – 7.5 มิลลิกรัม
ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ จนกระทั่งคงตัวและอยู่ในช่วงที่ต้องการ	
กรณีไม่ต้องการผลในการต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเร่งด่วนหรือผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก	
วันที่ 1	5 มิลลิกรัม
วันที่ 2	5 มิลลิกรัม
ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ (PT หรือ INR)	
วันที่ 3	5 มิลลิกรัม
ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ จนกระทั่งคงตัวและอยู่ในช่วงที่ต้องการ	

ตาราง 3 ความถี่ของการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{26, 27}

การติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (follow-up INR)	ความถี่ของการติดตาม
สัปดาห์ที่ 1 ของการใช้ยา	สัปดาห์ละ 3 ครั้ง
สัปดาห์ที่ 2 ของการใช้ยา	สัปดาห์ละ 2 ครั้ง
สัปดาห์ที่ 3 ถึง 6	สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
2 เดือนต่อไป	ทุก 2 สัปดาห์
หลังจากนั้น	ทุก 4 สัปดาห์

ในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ของยา warfarin ส่วนใหญ่มักใช้ยาเป็นระยะเวลานาน (long term therapy) จึงมีข้อแนะนำว่าถ้าเป็นไปได้ควรให้ผู้ป่วยใช้ยา warfarin ในความแรงเดียวกัน¹³ เพื่อความ

สะดวกของผู้ป่วย และเนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยา warfarin ที่ใช้กับค่า INR ไม่เป็นเส้นตรง การปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ขนาดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายจึงควรพิจารณาจากขนาดยาใน 1 สัปดาห์ของผู้ป่วย (total weekly dose; TWD) โดยการเพิ่มหรือลดขนาดยาให้อยู่ในช่วงร้อยละ 5 – 20 ของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับใน 1 สัปดาห์^{6, 7, 27} ซึ่งรูปแบบของการปรับขนาดยา warfarin เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายมีหลายวิธี (ภาคผนวก ฉ) เช่น

- ก. รูปแบบที่ใช้โดย Courtesy of Indiana Heart Physicians, Beech Grove, Indiana
- ข. รูปแบบที่ใช้โดย Courtesy of Jacksonville Coumadin Clinic, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida
- ค. รูปแบบที่ใช้โดย Courtesy of Coumadin Clinic, Veterans Affairs Medical Center, Albuquerque, New Mexico
- ง. รูปแบบที่ใช้โดย Courtesy of Red Primary Care Team, Veterans Affairs Medical Center, Salt Lake City, Utah
- จ. รูปแบบที่ใช้โดย Courtesy of Boston University Medical Center Anticoagulation Clinic, Boston Massachusetts
- ฉ. รูปแบบการปรับขนาดยาที่จัดทำโดย Hathaway and Goodnight
- ช. รูปแบบการปรับขนาดยาที่จัดทำโดย L. Jenifer and et.al

สำหรับขนาดยา warfarin ที่เหมาะสม มีข้อมูลว่าในผู้ป่วยชาวอเมริกาและชาวอังกฤษส่วนใหญ่ใช้ยา warfarin ในขนาดโดยเฉลี่ย (average maintenance dose) 4.0 – 5.0 และ 3.5 – 4.8 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ¹¹ ส่วนในผู้ป่วยชาวฮ่องกงขนาดยาที่ใช้โดยเฉลี่ยเป็น 2.45 มิลลิกรัมต่อวัน

2.4 ความสำคัญของการติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้เนื่องจาก

1. warfarin เป็นยาที่ระดับที่ให้ผลในการรักษากับระดับที่ทำให้เกิดพิษใกล้เคียงกัน (narrow therapeutic index)^{7, 13} ขนาดยาที่มากเกินไปหรือน้อยเกินไปอาจก่อให้เกิดผลที่ร้ายแรงได้ การติดตามผลการรักษามีเครื่องมือที่ใช้ตรวจสอบแน่นอนคือการวัดค่า PT หรือ INR เนื่องจากผลการตอบสนองต่อยาเปลี่ยนแปลงง่ายจึงต้องการการจัดการที่แม่นยำกับขนาดยาที่ผู้ป่วยควรจะได้รับ

2. การตอบสนองของยาและภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin มีปัจจัยหลายอย่างมาเกี่ยวข้อง ซึ่งปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน โดยมีทั้งปัจจัยที่เกิดจากตัวผู้ป่วยเองและปัจจัยทางอ้อมอื่น ๆ ซึ่งได้แก่^{4, 24, 25, 26, 49}

2.1 ปัจจัยทางด้านเทคนิคหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ความถูกต้องในการตรวจและรายงานผลที่ตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการ

2.2 การไม่สามารถใช้ยาตามสั่งหรือการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (poor patient compliance) และการสื่อสารที่ไม่ดีพอระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย (poor community between patient and physician)

2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา warfarin ในเลือด กับการตอบสนองต่อฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin หรือปัจจัยทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ได้แก่

- การดื้อต่อยา warfarin โดยพันธุกรรม (hereditary resistance to warfarin) ซึ่งมีผลให้ receptors ที่ยา warfarin ออกฤทธิ์มีความไวต่อยา warfarin ลดลง

- การเปลี่ยนแปลงสภาวะร่างกายหรือการบริโภคยาหรืออาหารที่มีผลต่อวิตามินเค ซึ่งได้แก่

- ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยากับโรค (drug – disease interactions) เช่นภาวะไ้ หรือ hyperthyroidism

- ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยากับยา (drug – drug interactions)

- ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยากับอาหาร (drug – food interactions) โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหารที่มีวิตามินเคสูง เช่นน้ำมันถั่วเหลือง ผักบร็อกโคลี กะหล่ำปลี แดงควา ผักสลัดแก้ว ผักชีฝรั่ง ผักกาด ผักขม ผักชะอม นมถั่วเหลือง รวมทั้งพืชที่มีผลเป็นผักทั้งหลาย^{27, 33}

ปัจจัยต่าง ๆ ตามที่กล่าวอาจเป็นผลลด PT หรือ INR ซึ่งอาจเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือด หรืออาจเป็นผลให้ค่า PT หรือ INR ยาวนานขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin มากขึ้น^{7, 27} อีกทั้งระยะเวลาในการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับแต่ละบุคคล ซึ่งโดยทั่วไปจะหยุดใช้ยาก็คือเมื่ออันตรายจากการเกิดลิ่มเลือดและเส้นเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (thrombosis and embolism) ได้ผ่านพ้นไป นั่นคือผู้ป่วยส่วนใหญ่จำเป็นต้องใช้ยา warfarin ตลอดชีวิต ยกเว้นในบางข้อบ่งใช้เช่นการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำที่อยู่ลึก (deep vein thromboembolism) อาจใช้เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ถึง 6 เดือน⁷

มีหลายรายงานที่กล่าวถึงภาวะแทรกซ้อนรวมถึงปัญหาจากการใช้ยา warfarin^{8, 9, 11, 16, 27, 34} ในต่างประเทศโดยเฉพาะในอเมริกาได้มีการจัดตั้งคลินิกที่ให้การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (anticoagulation clinic care) ภายใต้บทบาทของเภสัชกร โดยเภสัชกรจะเป็นผู้ให้ความรู้เกี่ยวกับยาและการใช้ยารวมทั้งติดตามผลการใช้ยาตลอดจนปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา⁷ นั่นคือให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วย ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยนอกที่ได้รับการติดตามดูแลโดยเภสัชกรสามารถควบคุมการใช้ยา warfarin เป็นอย่างดี^{16, 28, 37} และจากบทบาทนี้ Elaine Chiquette¹⁶ พบว่า สามารถปรับปรุงผลการใช้ยา ลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกและอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยรวมทั้งค่าใช้จ่ายฉุกเฉินอื่น ๆ เป็นมูลค่า 162,058 ดอลลาร์ ต่อ 100 คน ต่อปี นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาที่กล่าวถึงประสิทธิผลของยาและค่าใช้จ่ายของการรักษา (cost-effectiveness) ของ anticoagulation clinic⁷

สำหรับในประเทศไทย สุอาภา พลอยล้อมแสง⁴ ได้ศึกษาการหาขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยนอกหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่โรงพยาบาลราชวิถี เสนอน่าจะมีการศึกษาวิจัยถึงการจัดตั้งคลินิกดังกล่าวในประเทศไทย เพื่อสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงให้แก่แต่ละโรงพยาบาลตั้งเห็นถึงความสำคัญและประโยชน์ของคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อผู้ป่วย