

# บทที่ 1

## บทนำ



### ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic heart valve replacement) จำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) ไปตลอดชีวิต เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด (thromboembolism) (1-4) ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้อยู่ในปัจจุบันคือยา วาร์ฟาริน (Warfarin: Coumadin<sup>®</sup>, Orfarin<sup>®</sup>) และต้องติดตามผลการใช้ยา วาร์ฟาริน โดยใช้ค่า International Normalized Ratio (INR) ของผู้ป่วยเป็นดัชนีชี้วัด (5)

โดยปัจจุบันทาง American College of Chest Physicians (ACCP) และ National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ได้แนะนำระดับความแรงของยา วาร์ฟาริน ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดในผู้ป่วยหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมไว้ที่ระดับ INR 2.5-3.5 (3, 6-9) มีรายงานการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่าระดับ INR ที่ 2.0-2.8 เป็นระดับที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น (10) ในขณะที่ประเทศจีนจะใช้ระดับ INR ที่ 2.0-3.0 (11, 12) สำหรับประเทศไทยมีรายงานการศึกษาถึงระดับ INR ในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งพบว่าระดับ INR ที่เหมาะสมกับคนไทยควรอยู่ที่ระดับ 2.0-3.0 (13, 14)

จากการสำรวจพบว่าในแต่ละประเทศยังคงใช้ระดับ INR ที่แตกต่างกัน (15) จึงส่งผลให้ขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยา วาร์ฟาริน (maintenance dose) ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้เพื่อรักษาระดับ INR ให้อยู่ในช่วงที่ต้องการของแต่ละประเทศแตกต่างกันไป โดยพบว่าผู้ป่วยผิวขาว (caucasian) จะใช้ขนาดยา วาร์ฟาริน โดยเฉลี่ยวันละ 4 - 8 มิลลิกรัม (2-4, 6, 7, 15) ในขณะที่ผู้ป่วยชาวจีนจะใช้ขนาดวันละ 2.5 - 3.0 มิลลิกรัม (11, 12) จากข้อมูลงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยชาวจีนซึ่งเป็นชาวผิวเหลืองจะมีความไวต่อยา วาร์ฟาริน มากกว่าชาวผิวขาว และมีความต้องการขนาดยา วาร์ฟาริน ที่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับระดับ INR ในระดับเดียวกัน โดยไม่ทราบถึงสาเหตุของความแตกต่างนี้ (11, 15) สำหรับในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษาหาขนาดของยา วาร์ฟาริน ที่เหมาะสมในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมว่าควรมีขนาดเท่าใด อีกทั้งผู้ป่วยชาวไทยซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มชนผิวเหลืองเช่นเดียวกับผู้ป่วยชาวจีน ดังนั้นขนาดยา วาร์ฟาริน ในขนาดประมาณ 2.5-3.0 มิลลิกรัมต่อวัน ก็น่าจะเพียงพอในการรักษาระดับ INR ของผู้ป่วยให้อยู่ในระดับ 2.0-3.0 ได้

อย่างไรก็ตามโดยปกติแล้วขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยแต่ละคนจะเป็นขนาดยาที่ทำนายจากขนาดยาที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยเข้าสู่ระดับ INR เป้าหมายเมื่อผู้ป่วยนอนรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล แต่เนื่องจากผู้ป่วยบางรายจะออกจากโรงพยาบาลก่อนที่ระดับ INR จะเข้าสู่ระดับเป้าหมาย ทำให้ยากแก่การหาขนาดยาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย(16, 17)

รายงานการศึกษาพบว่ามีปัจจัยอื่น ๆ ที่สามารถมีผลกระทบต่อขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน ได้แก่ อาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินเคในปริมาณมาก, การออกกำลังกาย, ความไม่สามารถใช้ยาตามสั่ง (noncompliance), การดื่มสุรา, การใช้ยาอื่นที่มีผลต่อยาวาร์ฟาริน, และสภาวะโรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย เช่น โรคตับ (liver disease), ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure : CHF) ซึ่งการหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินให้กับผู้ป่วยนั้น จะต้องคำนึงถึงปัจจัยเหล่านี้ด้วย(3, 4, 18, 19)

สำหรับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม และได้รับยาวาร์ฟาริน พบว่าในช่วง 3 – 6 เดือนแรกนั้นเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด(thromboembolism) หรือการมีเลือดออก(bleeding complication) จากการใช้ยาวาร์ฟารินได้มาก(4, 6, 18-20)

จากการสำรวจยังพบว่า หนึ่งในสามของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมนั้นจะมีระดับ INR ที่แกว่ง(fluctuation) หรือไม่คงที่(non-stable control) และไม่อยู่ในระดับ INR ที่ต้องการ เนื่องจากได้ขนาดยาวาร์ฟารินที่ไม่เหมาะสม(6, 18, 20-22)

นอกจากนี้ยังพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาของยาวาร์ฟารินที่ใช้กับระดับ INR ไม่ได้เป็นไปในลักษณะเส้นตรง(non-linear)(23) มีผู้แนะนำให้ทำการปรับขนาดยาเพื่อหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมต่อผู้ป่วย ทั้งนี้โดยพิจารณาปรับจากปริมาณยาวาร์ฟารินทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับใน 1 สัปดาห์ (total weekly dose: TWD) โดยทำการลดหรือเพิ่มขนาดยาให้อยู่ในช่วงร้อยละ 5-20 ของ TWD(4, 6, 21) แต่ควรคำนึงถึงปัจจัยอื่นที่มีผลกระทบต่อขนาดยาด้วย

จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 1000 รายใน 8 ปี ที่โรงพยาบาลราชวิถี พบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดเป็น 1.06 ครั้งต่อผู้ป่วย 100 รายต่อปี ซึ่งผู้ป่วยในส่วนนี้จะมียา INR อยู่ประมาณ 1.0-1.3(24)

ดังนั้นจะเห็นว่าเพื่อประโยชน์และความปลอดภัยต่อผู้ป่วยนอกหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม และได้รับยาวาร์ฟาริน ผู้ป่วยนอกควรได้รับการปรับขนาดยาและหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์

ฟารินที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยแต่ละราย งานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นการปรับขนาดยาและทำการหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน (maintenance dose) ที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยนอกหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม นอกจากนี้ยังเป็นการหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยคนไทยว่าควรจะมีขนาดเท่าไรเพื่อใช้เป็นบรรทัดฐานสำหรับการรักษาในระยะยาวต่อไป

### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน(maintenance dose)ที่เหมาะสมในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม(mechanical prosthetic heart valve replacement)

### วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. เพื่อทำการปรับขนาดยาและหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน(maintenance dose) ที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม
2. เพื่อหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินโดยเฉลี่ย(mean maintenance dose) ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม เพื่อใช้เป็นขนาดยาบรรทัดฐานในผู้ป่วยไทย

### ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ณ สถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี โดยมีระยะเวลาในการทำวิจัยทั้งสิ้น 11 เดือน (ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2540 – เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2541)

### ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินที่จัดทำขึ้นนี้ มีเป้าหมายระดับ INR ที่ให้ผลการรักษาอยู่ในระดับ 2.0-3.0 ดังนั้นจึงอาจจะต้องมีการปรับปรุงแก้ไขก่อนนำไปศึกษาหรือใช้เป็นขนาดยาบรรทัดฐานต่อไป หากมีการเปลี่ยนแปลงระดับ INR

### นิยามศัพท์เฉพาะ

ค่า INR ที่ให้ผลการรักษา (Therapeutic INR range) หมายถึง ค่า INR ที่เหมาะสมต่อการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม คือค่า INR ในช่วง 2.0-3.0 ตามข้อตกลงของทิมแพทย์ของสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี(9, 11-14)

ค่า INR ที่คงที่ (stable control INR) หมายถึง ค่า INR ที่อยู่ในช่วงให้ผลการรักษา คือ 2.0-3.0 โดยจะต้องมีค่า INR อยู่ในช่วงให้ผลการรักษาติดต่อกันอย่างน้อย 3 ครั้ง โดยการวัดแต่ละครั้งต้องห่างกันอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

ค่า INR ที่ไม่คงที่ (unstable control INR) หมายถึง ค่า INR ไม่อยู่ในช่วงให้ผลการรักษา หรืออยู่ในช่วงให้ผลการรักษาติดต่อกันน้อยกว่า 3 ครั้ง

ขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน (Maintenance Dose) หมายถึง ขนาดยาวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงให้ผลการรักษา และคงที่อย่างน้อยติดต่อกัน 3 ครั้ง

ภาวะแทรกซ้อนการเกิดลิ่มเลือด (thromboembolism complication) แบ่งได้เป็น

1. ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง (cerebral thromboembolism) หมายถึง ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง ร่วมกับมีภาวะที่สมองขาดออกซิเจน ซึ่งตรวจพบโดย CT Scan (Computed Tomographic Scan)
2. ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่น ๆ (noncerebral thromboembolism) หมายถึง ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดอื่น ๆ ซึ่งตรวจพบโดยการวินิจฉัยของแพทย์

ภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออก (bleeding complication) แบ่งออกได้เป็น

1. ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ซึ่งต้องมีการให้เลือดแก่ผู้ป่วย อาจมีผลทำให้เกิด cardiopulmonary arrest, ต้องได้รับการผ่าตัด หรือทำ angiographic เพื่อรักษาภาวะเลือดออก ซึ่งได้แก่ การมีเลือดออกในสมอง, การมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น
2. ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่ไม่มีอาการรุนแรง ไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วย ซึ่งได้แก่ การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง, เลือดกำเดาไหล, เลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินที่เหมาะสม
2. สามารถทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยเข้าอยู่ในช่วงให้ผลการรักษา และคงที่
3. สามารถนำขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินโดยเฉลี่ยที่ได้มาใช้เป็นบรรทัดฐานในการศึกษาในระยะยาวต่อไป