

## บทที่ 2

### แนวเหตุผล ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันมีการนำเอายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน(oral anticoagulant)หรือ สารต้านฤทธิ์วิตามินเค(vitamin K antagonist) มาใช้กันเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้รายงานการศึกษาทางคลินิกได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผล และความปลอดภัยของยาในการป้องกันการอุดตันของ หลอดเลือดเนื่องจากมีลิ่มเลือด(thrombus) ไปอุดตัน(1-4) ดังนั้นปัจจุบันจึงเป็นที่ยอมรับให้มีการนำยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานมาใช้เพื่อป้องกัน และแก้ไขการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในสภาวะต่าง ๆ(2, 3, 8) อันได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ(atrial fibrillation), กล้ามเนื้อหัวใจตาย(myocardial infraction), การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ(venous thromboembolism), การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำขนาดใหญ่(deep vein thromboembolism) และในกรณีผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจที่ทำจากวัสดุต่าง ๆ(prosthetic heart valve replacement)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ กลุ่ม 4-hydroxycoumarin และกลุ่ม indandiones มีรายงานว่า การใช้ยากลุ่ม indandiones อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น agranulocytosis ไข้สูง ตับอักเสบ ผื่นหนังอักเสบ(25) จึงไม่นิยมใช้ยากลุ่มนี้ในปัจจุบัน และการศึกษาถึงประโยชน์ของ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานจึงมักมุ่งเน้นถึงกลุ่ม 4-hydroxycoumarin มากกว่า

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม 4-hydroxycoumarin มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด คล้าย ๆ กัน แต่ความแรงและระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์(onset of action) ต่างกัน ยาวาร์ฟารินจัดเป็น ยาชนิดหนึ่งในกลุ่มนี้ ซึ่งนิยมนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากที่สุด เนื่องจากว่ามี ข้อบ่งใช้ที่ชัดเจน, ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration of action) ที่ สามารถคาดเดาได้ อีกทั้งค่าชีวอนุเคราะห์(bioavailability) ดีกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน(3)

วาร์ฟาริน (Warfarin : Coumadin<sup>®</sup>, Orfarin<sup>®</sup>)

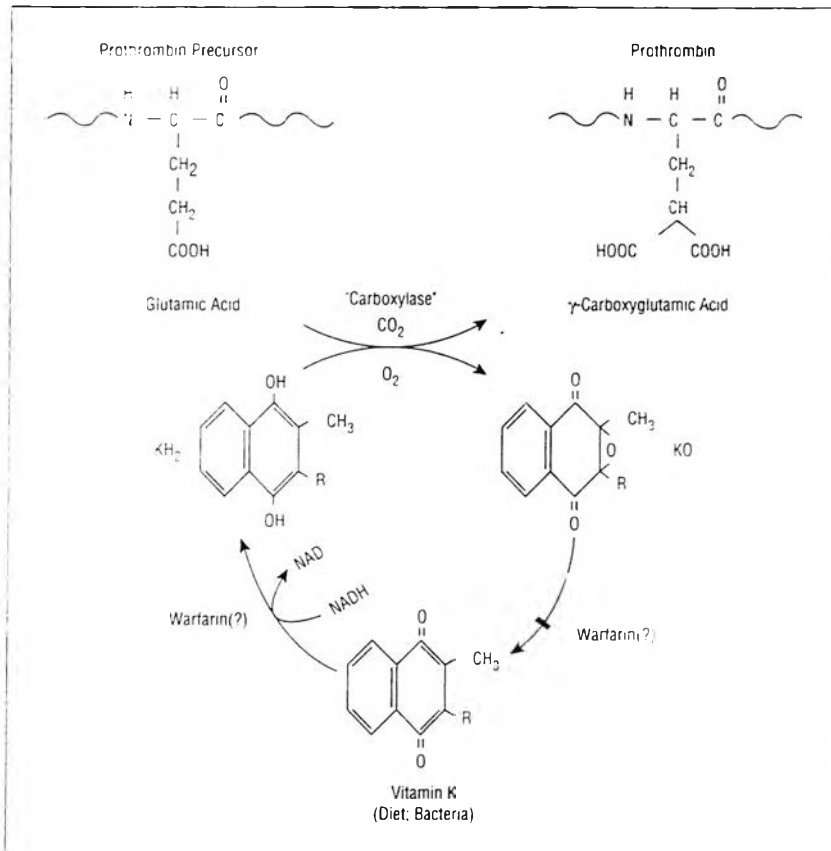
วาร์ฟารินเป็นยาที่สังเคราะห์ขึ้น เป็นอนุพันธ์ของ 4-hydroxycoumarin ยาที่นำมาใช้เป็น racemic mixture โดยมีอัตราส่วนของ R isomer ต่อ S isomer ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน ยาถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน ความเข้มข้นในพลาสมาขึ้นสูงสุดใน 2-8 ชั่วโมง อาหารใน กระเพาะและลำไส้สามารถลดอัตราการดูดซึมของยาได้ วาร์ฟารินจับกับโปรตีนในพลาสมาโดย เฉพาะอัลบูมินได้เกือบสมบูรณ์(99 %) ยาสามารถผ่านเข้ารกได้ดี แต่ไม่พบในน้ำนม วาร์ฟาริน

ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับและไต และถูกขับออกมาในอุจจาระและปัสสาวะ ยามีค่าครึ่งชีวิต(half-life) 36-42 ชั่วโมง ระยะเวลาการออกฤทธิ์ 2-5 วัน(3, 4, 6)

### กลไกการออกฤทธิ์

โดยปกติในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด II, VII, IX, X นั้นปัจจัยเหล่านี้จะถูกสร้างในรูป proenzyme ก่อน และจะต้องอาศัยปฏิกิริยาขั้นตอนต่อไปเพื่อเปลี่ยน proenzyme เหล่านี้กลายเป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีฤทธิ์ โดยส่วนของ glutamyl residue ของ proenzyme ต้องถูกคาร์บอกซิเลตด้วยเอนไซม์ gamma-glutamyl-carboxylase ให้เป็น gamma-carboxyglutamic acid residue(3) จึงจะได้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ทำหน้าที่ กระบวนการดังกล่าวนี้ต้องใช้วิตามินเคในรูป hydroquinone หรือในรูปรีดิวซ์(reduced-vitamin K)ในการทำงาน (6) การสร้าง gamma-carboxyglutamic acid นี้จำเป็นต่อการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดในขั้นตอนที่อาศัยแคลเซียมเพื่อไปจับกับฟอสโฟลิปิด

เมื่อเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวข้างต้น วิตามินเคจะถูกออกซิไดซ์ไปเป็นวิตามินเคในรูป epoxide จากนั้นวิตามินเคในรูป epoxide จะอาศัย hepatic microsomal vitamin K-epoxide reductase เปลี่ยนกลับเป็นวิตามินเคอีกที่ วิตามินเคที่ได้จึงสามารถถูกรีดิวซ์ต่อด้วย microsomal vitamin K reductase เป็นวิตามินเคในรูป hydroquinone ใหม่ เอนไซม์ทั้งสองชนิดที่กล่าวมาข้างต้นนี้ต่างถูกยับยั้งได้ด้วยยาฟาร์ฟาริน(รูปที่ 1)(3, 6) ฉะนั้นเมื่อรับประทานยาฟาร์ฟาริน จะไม่เกิด gamma-carboxylation ของ proenzyme ต่างๆ ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่สร้างจึงไม่สมบูรณ์ ทำหน้าที่ไม่ได้



### รูปที่ 1 วงจรวิตามินเค

การเปลี่ยนแปลงของวิตามินเครวมกับการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดซึ่งอาศัยวิตามินเค วิตามินเคถูกรีดิวซ์ได้เป็นวิตามินเคในรูป hydroquinone ( $\text{KH}_2$ )  $\text{KH}_2$  ที่ได้จะถูกออกซิไดซ์ได้วิตามินเคในรูป epoxide ( $\text{KO}$ ) ปฏิกิริยานี้จะเกิดควบคู่ไปกับปฏิกิริยาการบอกลีชันของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ ซึ่งอาศัยวิตามินเค ดังในรูป prothrombin precursor จะถูกเปลี่ยนเป็น prothrombin (II) วาร์ฟารินจะยับยั้งการรีดิวซ์ของ  $\text{KO}$  ไปเป็น  $\text{KH}_2$  (6)

นอกจากฤทธิ์ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังมีรายงานว่ายา วาร์ฟาริน มีผลต่อการสร้างโปรตีน C และ S ด้วย (4) โปรตีน C สร้างจากเซลล์บุหลอดเลือดและเซลล์ตับ เป็น proenzyme ที่มีหน้าที่ยับยั้ง extrinsic coagulation system และเร่งการละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) โดยโปรตีน C ที่มีฤทธิ์จะทำหน้าที่คล้ายสารต้านการแข็งตัวของเลือด ด้วยการไปเร่ง specific proteolysis ของปัจจัย V และ VII ที่มีฤทธิ์ และเร่งการละลายลิ่มเลือดด้วยการเพิ่มจำนวน tissue plasminogen activator

ส่วนโปรตีน S ซึ่งสร้างจากเซลล์บุหลอดเลือดและ hepatic microsomes นั้นทำหน้าที่เป็นปัจจัยร่วมของโปรตีน C ผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน พบว่าระดับของโปรตีน C และ S เปลี่ยนแปลง โดยทำให้โปรตีน C และ S ลดลง (3, 4)

วาร์ฟารินในขนาดที่ใช้รักษาจะมีผลต่อการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดซึ่งอาศัยวิตามินเคในการสร้าง, โพรตีน C และ S ยาะจะไม่มีผลต่อฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าเมื่อให้ผู้ป่วยรับประทานวาร์ฟาริน ในระยะแรกปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ ในกระแสเลือดจะยังคงอยู่ในระดับเดิม ต่อมาเมื่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเดิมถูกทำลายไป และไม่มีการสร้างปัจจัยใหม่เกิดขึ้น ระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ จึงจะลดลง ตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่า เมื่อใช้วาร์ฟารินต้องใช้ระยะเวลาหนึ่งกว่าปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจะลดลง

ตารางที่ 1 แสดงระยะเวลาที่วาร์ฟารินจะมีผลในการลดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ (26)

Coagulation factors	Biological half-life (hr)	Time required AVK effect (hr)	Site of synthesis
VII	5	15	Liver
IX	24	72	Liver
X	40	120	Liver
II	60	180	Liver
S			Endo* /liver
C	6	18	Endo* /liver

\* reticuloendothelial cells

AVK = antivitamin K

### International Normalized Ratio (INR)

การวัดผลจากการใช้วาร์ฟารินสามารถใช้ค่า Prothrombin Time (PT) ของผู้ป่วยเป็นดัชนีชี้วัด (4, 7, 8) การหาค่า PT เป็นการทดสอบการแข็งตัวของเลือด ซึ่งจะตอบสนองต่อการลดลงของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อาศัยวิตามินเคในการสร้าง 3 ชนิด ได้แก่ factor II (prothrombin), factor VII และ factor X (5) ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าวาร์ฟารินจะไม่มีผลต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีอยู่ในกระแสเลือดแล้ว ดังนั้นระยะเวลาที่จะเห็นผลจากการใช้ยาจะขึ้นกับอัตราการขจัดออกของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้ ซึ่งปกติแล้วจะเห็นผลการต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเต็มที่ในช่วงระยะเวลา 2-7 วัน ดังนั้นจึงมักทำการเจาะเลือดเพื่อหาค่า PT ของผู้ป่วยภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วประมาณ 2-3 วัน (17, 18)

การหาค่า PT ทำได้โดยเติมแคลเซียมและ tissue thromboplastin ซึ่งส่วนมากสกัดจากเนื้อเยื่อสมองหรือปอดสัตว์ โดยจะประกอบด้วย tissue factor และฟอสโฟลิปิด ลงในพลาสมาที่ได้ทำการเติมซีเทรตแล้ว เวลาตั้งแต่เริ่มเติมผงสกัด thromboplastin จนพลาสมาแข็งตัวคือค่า PT การบันทึกค่า PT จะบันทึกในหน่วยของวินาที ซึ่งปกติมีค่า 12-14 วินาที(5, 27) ถ้านานกว่านี้แสดงว่าอาจมีภาวะขาดหรือพร่องปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ prothrombin, factor VII, factor X หรือได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด

เนื่องจากว่าความไวของสาร thromboplastin ที่นำมาใช้ทดสอบหาค่า PT นั้น ขึ้นอยู่กับกระบวนการผลิต และแหล่งที่นำมาผลิตต่างกัน เช่น จากสมองคน หรือสมองกระต่าย(28) ทำให้เกิดปัญหาในการวัดผลจากการใช้ยาแวนธาลิน และการปรับขนาดยา นั่นคือถ้าค่า PT ที่วัดในแต่ละครั้งนั้นได้มาจาก thromboplastin ที่ต่างชนิดกันก็จะไม่สามารถนำมาใช้เปรียบเทียบหรือใช้แทนกันได้ ปัจจุบันทางองค์การอนามัยโลก(World Health Organization : WHO) จึงได้นำระบบ International Normalized Ratio(INR) มาใช้เป็นตัวชี้วัดผลจากการใช้ยาแวนธาลินแทนการวัดค่า PT ซึ่งการใช้ระบบ INR นี้ทำให้สามารถปรับค่า PT ของผู้ป่วยในการวัดแต่ละครั้งให้สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ แม้ว่าจะใช้สาร thromboplastin จากแหล่งที่นำมาผลิตต่างกันก็ตาม(5) การหาค่า INR ของผู้ป่วยสามารถคำนวณได้จากสูตรดังนี้

$$\text{INR} = (\text{observed PT ratio})^C$$

โดยที่ค่า PT ratio คือ อัตราส่วนของค่า PT ของพลาสมาผู้ป่วยต่อค่า PT ของพลาสมาปกติ ส่วน C คือ International Sensitivity Index(ISI)ของสาร thromboplastin ที่นำมาใช้ ค่า ISI นั้นเป็นค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบความไวในการตอบสนองต่อการหาค่า PT ของ thromboplastin ที่ใช้เทียบกับสาร thromboplastin ที่ใช้อ้างอิง(reference thromboplastin) ซึ่งกำหนดโดยองค์การอนามัยโลก(29) (ปกติแล้วทางบริษัทผู้ผลิตสาร thromboplastin นั้นๆจะเป็นผู้คำนวณ และแจ้งมากับสาร thromboplastin นั้นๆ) โดยการคำนวณค่า INR ของผู้ป่วยสามารถคำนวณได้ดังตัวอย่างต่อไปนี้

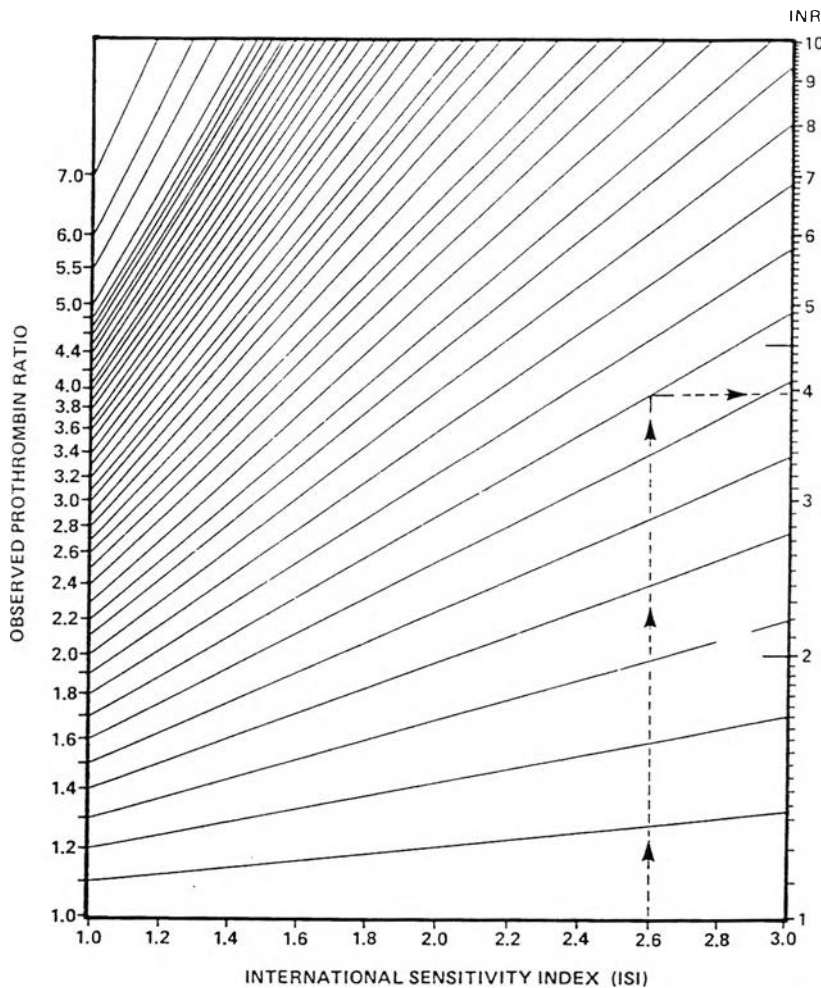
ค่า PT ของผู้ป่วยที่วัดได้เป็น 28 วินาที

ค่า PT โดยปกติจะมีค่าเฉลี่ยประมาณ 12.0 วินาที

ค่า ISI มีค่าเป็น 1.1

$$\begin{aligned} \text{จากสูตรดังกล่าวข้างต้นจะได้ค่า INR} &= (28/12)^{1.1} \\ &= 2.54 \end{aligned}$$

อย่างไรก็ตามจากการทดลองพบว่า ถ้าสาร thromboplastin ที่ใช้ยังมีค่า ISI สูงขึ้น จะทำให้ค่า INR ที่ได้มีความถูกต้องและความแม่นยำที่น้อยลง ดังนั้นสาร thromboplastin ที่ใช้ควรจะมีค่า ISI เข้าใกล้ 1.0 มากที่สุด(5) ดังตัวอย่างที่แสดงในรูปที่ 2 ทั้งนี้ทางห้องปฏิบัติการผลเลือดของโรงพยาบาลราชวิถีได้ใช้สาร thromboplastin ซึ่งมีค่า ISI ประมาณ 1.1-1.2



รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PT ratio และค่า INR ที่ค่า ISI ในช่วงต่าง ๆ  
จากรูปจะเห็นว่าค่า ISI ของสาร thromboplastin ยิ่งสูงขึ้น ค่า INR ก็เพิ่มขึ้นตาม

### ค่า INR ที่ให้ผลการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

จากที่กล่าวแล้วข้างต้นว่าการวัดการตอบสนองหรือการวัดผลจากการใช้ยาแอสไพรินจะใช้ค่า INR เป็นดัชนีชี้วัด ซึ่งปัจจุบันทาง American College of Chest Physician (ACCP) และ The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ได้แนะนำค่า INR ที่เหมาะสมในการรักษา (therapeutic INR range) ไว้ที่ 2 ระดับ คือ 2.0-3.0 และ 2.5-3.5(30, 31) โดยข้อบ่งชี้ของยาแอสไพรินส่วนใหญ่จะใช้ค่า INR ที่ 2.0-3.0 ในขณะที่ผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจะใช้ระดับ INR ที่สูงกว่า คือ ระดับที่ 2.5-3.5 เนื่องจากว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีรายงานว่ามีความเสี่ยงต่อการ

เกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดที่พบได้บ่อยกว่าในกรณีอื่น ๆ ตารางที่ 2 แสดงค่า INR ในข้อบ่งใช้ต่างๆของยาแอสปีริน

ตารางที่ 2 ช่วง INR ที่ให้ผลการรักษาของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน(28)

ข้อบ่งใช้	ค่า INR
Prophylaxis of venous thrombosis (high-risk surgery)	2.0-3.0
Treatment of venous thrombosis	2.0-3.0
Treatment of pulmonary embolism	2.0-3.0
Prevention of systemic embolism	
Tissue heart valves	
Acute myocardial infraction (to prevent systemic embolism)*	2.0-3.0
Valvular heart disease	
Atrial fibrillation	
Mechanical heart valve replacement (high risk)	2.5-3.5

\*กรณีใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายอีกครั้ง INR ที่แนะนำคือ 2.5-3.5

อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาได้แนะนำระดับ INR ที่ต่ำลงมาคือที่ 2.0-3.0 โดย F.C. Fong และคณะ(12) ได้ทำการวิจัยในผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจำนวน 458 ราย พบว่าระดับ INR ที่ 2.0-3.0 เป็นระดับ INR ที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยทางประเทศญี่ปุ่น ที่แนะนำให้ใช้ระดับ INR ที่ต่ำกว่า 2.5-3.5 โดย M. Chikada และคณะ(10) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจำนวน 98 ราย ผลการวิจัยพบว่าระดับ INR ที่ 2.0-2.8 เป็นระดับที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆได้น้อยที่สุด

สำหรับในประเทศไทย P. Tientadakul และคณะ(13, 14) ได้รายงานระดับ INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมไว้ที่ระดับ 2.0-3.0 โดยพบว่าเป็นระดับ INR ที่มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆต่ำ นอกจากนี้ P. Tientadakul และคณะยังได้รายงานพบว่าระดับ INR ที่สูงกว่าระดับนี้ไม่ก่อให้เกิดข้อดีประการใดขึ้นมา แต่จะก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดเลือดออกมากขึ้น(14) ในขณะที่คณะแพทย์สถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี(24) ได้ทำการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในช่วงเวลา 8 ปี ในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจำนวน 1,000 ราย พบว่าระดับ INR ในช่วง 1.6-2.5 เป็นระดับที่ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำที่สุด อย่างไรก็ตามแม้ว่าระดับ INR ที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยไทยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมยังคงไม่มีความชัดเจน คณะแพทย์สถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ได้กำหนดให้อยู่ที่ระดับ 2.0-3.0(10, 13, 14)

## ขนาดยาที่ใช้และการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้ยาวาร์ฟาริน

### การให้ขนาดยาเริ่มแรก (Initial dosing)

วิธีการให้ขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นเพื่อหวังฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยเร็วขึ้น ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันมีอยู่ 2 วิธีด้วยกัน(3, 4, 6, 7) โดยการเริ่มให้ยาวาร์ฟารินสามารถเริ่มให้ด้วยขนาดยาที่เป็นขนาดคงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน หรือใช้ขนาดยาครั้งแรกที่เป็นขนาดสูง(loading dose) ซึ่งจะมีขนาดยาเป็น 2 เท่าของขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน ขนาดยาดังกล่าวนี้ถือว่าเป็น slightly loading dose

กรณีที่มีการรักษานั้นไม่ต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดจากยาวาร์ฟารินเร็วมากนัก (เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะการเต้นของหัวใจที่เร็วผิดปกติ) ขนาดยาวาร์ฟารินที่เริ่มใช้จะใช้ขนาดยาที่เป็นขนาดที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน คือประมาณวันละ 4-5 มิลลิกรัม จากการศึกษาพบว่าระดับ INR ของผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ระดับ INR ที่ 2.0 ได้ภายในระยะเวลา 4-5 วัน(3) และความเข้มข้นของยาจะเข้าสู่สภาวะคงที่(steady state) ซึ่งให้ผลการรักษา จะใช้เวลาประมาณ 5-7 วัน(3) ดังตารางที่ 3

ส่วนกรณีที่ต้องการผลในการต้านแข็งตัวของเลือดที่เร็วขึ้น จะเริ่มด้วยขนาดวันละ 8-10 มิลลิกรัม(slightly loading dose) โดยทั่วไปแล้วมักจะใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอีกกลุ่มหนึ่ง คือ Heparin เมื่อระดับ INR ของผู้ป่วยเข้าสู่ระดับที่ต้องการอย่างน้อย 2 วัน ก็จะหยุดให้ Heparin แก่ผู้ป่วย ดังตารางที่ 3

### ตารางที่ 3 รูปแบบการให้ขนาดยาเริ่มแรกของยาวาร์ฟาริน(7)

ต้องการฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างรวดเร็ว (rapid anticoagulation)	ไม่ต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดเร็วนัก
วันแรก : ให้ 8-10 มิลลิกรัม	ให้ 4-5 มิลลิกรัม
วันที่ 2 : ให้ 8-10 มิลลิกรัม	ให้ 4-5 มิลลิกรัม
ประเมินค่า INR	ประเมินค่า INR
วันที่ 3 : ให้ 2.5-7.5 มิลลิกรัม	ให้ 4-5 มิลลิกรัม
ประเมินค่า INR จนกว่าจะได้ค่าคงที่ และได้ผลในการรักษา	ประเมินค่า INR จนกว่าจะได้ค่าคงที่ และได้ผลในการรักษา



### การให้ขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน (Maintenance dosing)

ขนาดยาที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษา ไม่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียง และทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยคงที่ จะถือว่าขนาดยาดังกล่าวเป็นขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน หรือ maintenance dose (16, 17)

รายงานวิจัยในประเทศอเมริกาพบว่าขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินโดยเฉลี่ย (average maintenance dose) ของผู้ป่วยชาวอเมริกาส่วนใหญ่มีขนาดเป็น 4.0-5.0 มิลลิกรัมต่อวัน (4) การวิจัยในประเทศอังกฤษรายงานว่าขนาดยา 3.5-4.8 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยชาวอังกฤษส่วนใหญ่ (4) A. Poller และคณะ (15) ได้ทำการสำรวจขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินในประเทศต่างๆ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะใช้ขนาดยาวาร์ฟารินประมาณวันละ 4.0-8.0 มิลลิกรัม ในขณะที่ผู้ป่วยในฮ่องกงจะใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่าคือวันละ 2.45 มิลลิกรัม

จากการสำรวจพบว่าในประเทศด้านตะวันตกมักจะใช้ระดับ INR ที่สูงกว่าที่อื่น ๆ จึงส่งผลให้ขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินมีขนาดที่สูงกว่า แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบระดับ INR ที่เท่ากัน พบว่าผู้ป่วยชาวจีนซึ่งเป็นกลุ่มผิวเหลืองจะใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่า คือโดยเฉลี่ยวันละ 2.5-3.0 มิลลิกรัม และพบว่าผู้ป่วยชาวจีนจะมีความไวต่อยาวาร์ฟารินมากกว่าผู้ป่วยผิวขาว (caucasian) โดยไม่ทราบถึงสาเหตุความแตกต่างนี้ (11, 12, 15) สำหรับผู้ป่วยชาวไทยซึ่งจัดเป็นชนผิวเหลืองเช่นกัน ดังนั้นขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยไทยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมน่าจะมีขนาดที่ต่ำกว่าผู้ป่วยผิวขาวเช่นกัน คือใช้ขนาดวันละ 2.5-3.0 มิลลิกรัม ก็น่าจะเพียงพอต่อการรักษาระดับ INR ที่ 2.0-3.0

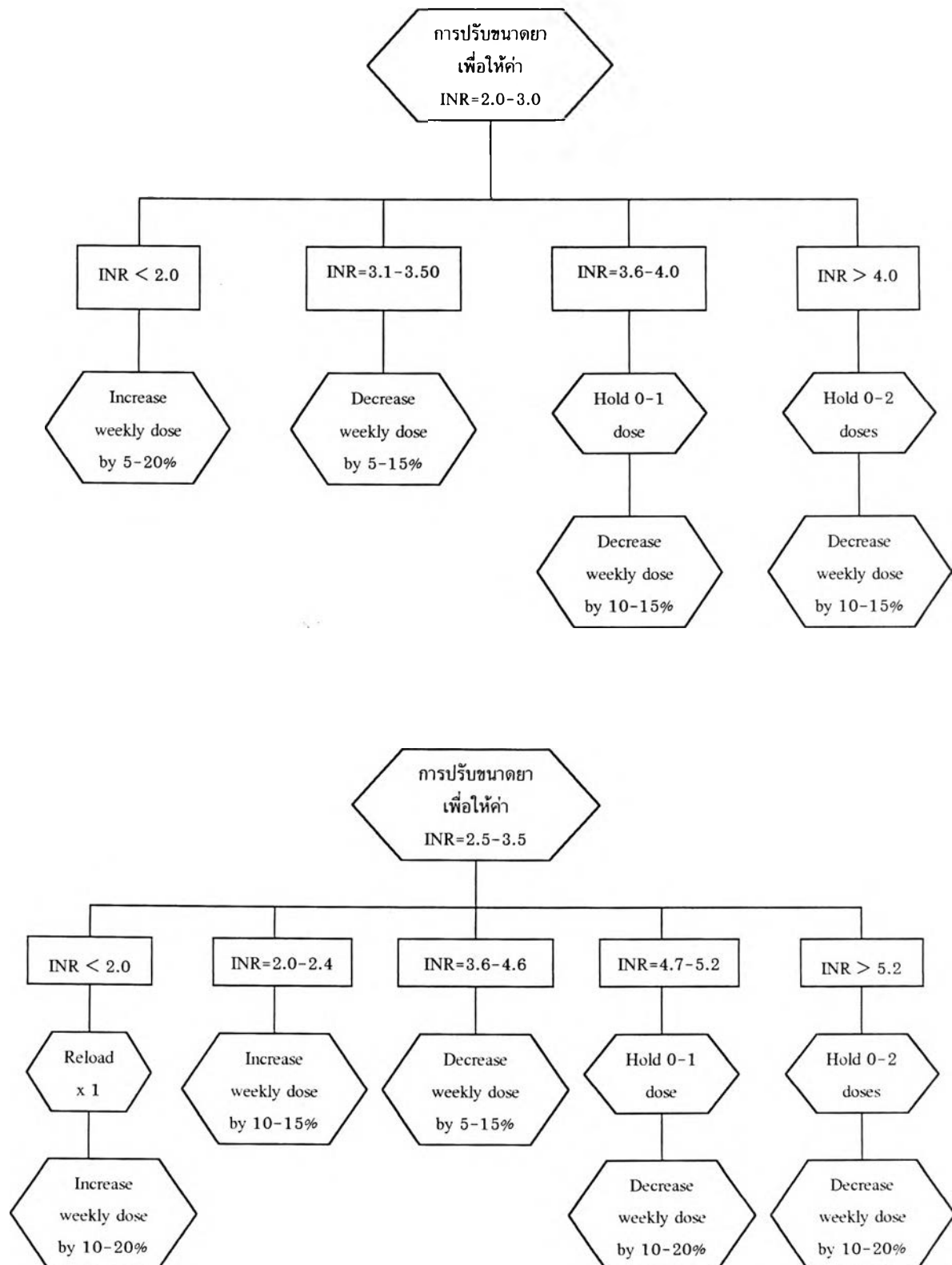
อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะทราบขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินโดยเฉลี่ยต่อวัน แต่เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนจะมีการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินที่ต่างกัน อีกทั้งยังมีปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินด้วย จึงส่งผลกระทบต่อขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน ดังนั้นการปรับขนาดยาและหาขนาดยาที่เหมาะสมให้ผู้ป่วยแต่ละคนจึงเป็นสิ่งจำเป็น

เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาของยาวาร์ฟารินที่ใช้กับระดับ INR ไม่ได้เป็นไปในลักษณะเส้นตรง (23) การปรับขนาดยาเพื่อหาขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยนั้นจะพิจารณาปรับจากขนาดยาวาร์ฟารินทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับใน 1 สัปดาห์ (Total Weekly Dose : TWD) โดยทำการเพิ่มหรือลดขนาดยาให้อยู่ในช่วงร้อยละ 5-20 ของขนาดยาวาร์ฟารินทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับใน 1 สัปดาห์ รูปแบบวิธีการปรับขนาดยาเพื่อหาขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยนั้นแต่ละที่อาจมีความแตกต่างกันไปบ้าง ซึ่งขึ้นอยู่กับค่า INR ที่แต่ละสถานที่ใช้ ดังเช่นรูปแบบที่ Hathaway และ Goodnight (4) ได้จัดทำขึ้น (มีรายละเอียดตามตารางที่ 4) ในขณะที่

L. Jennifer และคณะ(21) ได้เสนอรูปแบบการปรับขนาดยารวาร์ฟารินไว้ 2 แบบ (ดังรูปที่ 3) โดยมีระดับ INR ที่ใช้อ้างอิงอยู่ 2 ระดับด้วยกันคือ 2.0-3.0 และ 2.5-3.5

ตารางที่ 4 รูปแบบการปรับขนาดยารวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยนอก(Hathaway และ Goodnight)

ค่า INR	การปรับขนาดยาเพื่อให้มีค่า INR ที่ 2.0-3.0
1.1-1.4	เพิ่มขนาดยาขึ้นร้อยละ 10-20 ของขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้รับใน 1 สัปดาห์ และนัดกลับมาตรวจผลเลือดภายใน 1 สัปดาห์
1.5-1.9	เพิ่มขนาดยาขึ้นร้อยละ 5-10 ของขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้รับใน 1 สัปดาห์ และนัดกลับมาตรวจผลเลือดภายใน 2 สัปดาห์
2.0-3.0	ให้ขนาดยารวาร์ฟารินเท่าเดิม และนัดกลับมาตรวจผลเลือดภายใน 4 สัปดาห์
3.1-3.9	ลดขนาดยาลงร้อยละ 5-10 ของขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้รับใน 1 สัปดาห์และนัดกลับมาตรวจผลเลือดภายใน 2 สัปดาห์
4.0-5.0	หยุดยารวาร์ฟาริน 1 วัน แล้วลดขนาดยาลงร้อยละ 10-20 ของขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้รับใน 1 สัปดาห์
>5.0	หยุดยารวาร์ฟารินจนกว่าค่า INR จะลงมาเป็น 3.0 แล้วจึงค่อยเริ่มให้ยารวาร์ฟารินใหม่ในขนาดที่ต่ำ และนัดผู้ป่วยกลับมาตรวจผลเลือดทุกวัน



รูปที่ 3 รูปแบบวิธีการปรับขนาดยาวาร์ฟารินโดยมีค่า INR=2.0-3.0 และ 2.5-3.5(L.Jenifer และคณะ)

. โดยจะเห็นว่าแต่ละรูปแบบอาจจะมีวิธีการแตกต่างกันบ้าง แต่ก็อาศัยหลักการหรือกฎเกณฑ์เป็นลักษณะเดียวกันคือ การปรับขนาดยาจะปรับจากปริมาณยารฟารินทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับใน 1 สัปดาห์ โดยทำการปรับเพิ่มหรือลดร้อยละ 5-20 จากปริมาณยารฟารินทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับใน 1 สัปดาห์

นอกจากนี้ยังมีผู้แนะนำว่าขนาดยารฟารินที่ผู้ป่วยได้รับนั้น ควรพยายามใช้ขนาดยาที่มีความแรงเดียวกัน เพื่อให้เกิดความสะดวกแก่ผู้ป่วย(32) ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นจะต้องได้รับยารฟารินที่มีความแรงต่างก็ควรให้ผู้ป่วยรับประทานยาตามวันในแต่ละสัปดาห์ โดยพยายามกระจายขนาดยาให้ครอบคลุมใน 1 สัปดาห์(4, 6) ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยจดจำวิธีการรับประทานยาได้ง่ายขึ้น ดังตัวอย่างในรูปที่ 4(4)

จ.	อ.	พ.	พฤ.	ศ.	ส.	อา.	Total Weekly Dose
5	5	5	5	5	5	5	35 มก.
5	5	5	5	5	5	2.5	32.5 มก.
2.5	5	5	2.5	5	5	5	30 มก.
2.5	5	2.5	5	2.5	5	5	27.5 มก.

รูปที่ 4 ตารางการใช้ยารฟาริน

จากรูปจะเห็นว่าขนาดยาอีกความแรงหนึ่ง 1 ขนาดที่ต้องให้ในแต่ละสัปดาห์ ผู้ป่วยควรจะได้รับประทานในวันอาทิตย์ในแต่ละสัปดาห์ ถ้ามี 2 ขนาดก็จะให้วันจันทร์และวันพฤหัสบดี แต่ถ้ามี 3 ขนาดให้ผู้ป่วยรับประทานวันจันทร์, พุธ และศุกร์

### การติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาแวการ์ฟาริน (Warfarin monitoring)

เนื่องจากการตอบสนองต่อยาแวการ์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละคนจะมีความแตกต่างกันไป(28) โดยมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลกระทบบต่อการตอบสนองต่อยาแวการ์ฟาริน ไม่ว่าจะเกิดจากตัวผู้ป่วยเองหรือปัจจัยอื่น ๆทางอ้อม ซึ่งปัจจัยดังกล่าวเหล่านี้ได้แก่(23)

1. ปัจจัยด้านเทคนิคหรือผลทางห้องปฏิบัติการตรวจผลเลือด เช่น ความถูกต้องในการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ
2. ปัจจัยที่มีผลก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาแวการ์ฟารินกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา (dose-plasma concentration relationship) ได้แก่
  - ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยากับโรค(drug-disease interaction)
  - ปฏิกริยาต่อกันของยา(drug-drug interaction)
3. ปัจจัยที่มีผลทำให้ความสัมพันธ์ของความเข้มข้นยาแวการ์ฟารินในพลาสมา กับการตอบสนองต่อฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยาแวการ์ฟาริน (plasma concentration- anticoagulant response relationship) เปลี่ยนแปลง ซึ่งได้แก่
  - receptors ที่ยาแวการ์ฟารินออกฤทธิ์ผ่านนั้นมีความไวต่อยาแวการ์ฟารินลดลงได้แก่ การดื้อต่อยาแวการ์ฟารินเนื่องจากกรรมพันธุ์(hereditary resistance)
  - การเปลี่ยนแปลงทางสภาวะร่างกายที่มีผลต่อวิตามินเค และการบริโภคยาและอาหารที่มีผลต่อยาแวการ์ฟาริน (อาหารที่มีวิตามินเคสูง)
4. ความไม่สามารถใช้ยาตามสั่งหรือการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (noncompliance) และการสื่อสารที่ไม่ดีพอระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย

ปัจจัยต่าง ๆที่ได้กล่าวไปแล้วนั้นต่างก็มีผลกระทบบต่อการตอบสนองยาแวการ์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับ โดยอาจทำให้ค่า PT ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นหรือลดลง(6) (ตารางที่ 5) จึงทำให้มีการปรับขนาดยาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยบ่อยครั้ง

ตารางที่ 5 สิ่งที่มีผลทำให้ค่า Prothrombin Time(PT) อยู่นอกช่วงให้ผลการรักษา

ข้อควรพิจารณา	ค่า Prothrombin Time
มีผลต่อค่า PT อย่างมาก	
ได้รับวิตามินเคมากหรือน้อยเกินไปเนื่องจาก	
1. รับประทานอาหารที่มีวิตามินเคน้อย	เพิ่ม
2. มีการดูดซึมวิตามินเคที่ผิดปกติ	เพิ่ม
3. กดการทำงานของแบคทีเรียในลำไส้	เพิ่ม
4. รับประทานอาหารที่มีวิตามินเคมาก	ลด
ได้รับยาวาร์ฟารินมากหรือน้อยเกินไปเนื่องจาก	
1. การดูดซึมยาวาร์ฟารินลดลง	ลด
2. การเปลี่ยนแปลงการทำลายยาวาร์ฟาริน	ลด/เพิ่ม
3. ผลจากยาตัวอื่นที่ได้รับร่วมด้วย	ลด/เพิ่ม
มีผลต่อค่า PT น้อย	
การสร้างหรือการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมีการเปลี่ยนแปลง เนื่องจาก	
1. เป็นโรคเกี่ยวกับตับ	เพิ่ม
2. อยู่ในสภาวะที่มีอัตราการเผาผลาญสูง	เพิ่ม
ปัจจัยทางด้านเทคนิคหรือทางห้องปฏิบัติการ เช่น	
1. เครื่องมือที่ใช้ทดสอบค่า PT	ลด/เพิ่ม
2. ความแตกต่างของสาร thromboplastin	ลด/เพิ่ม

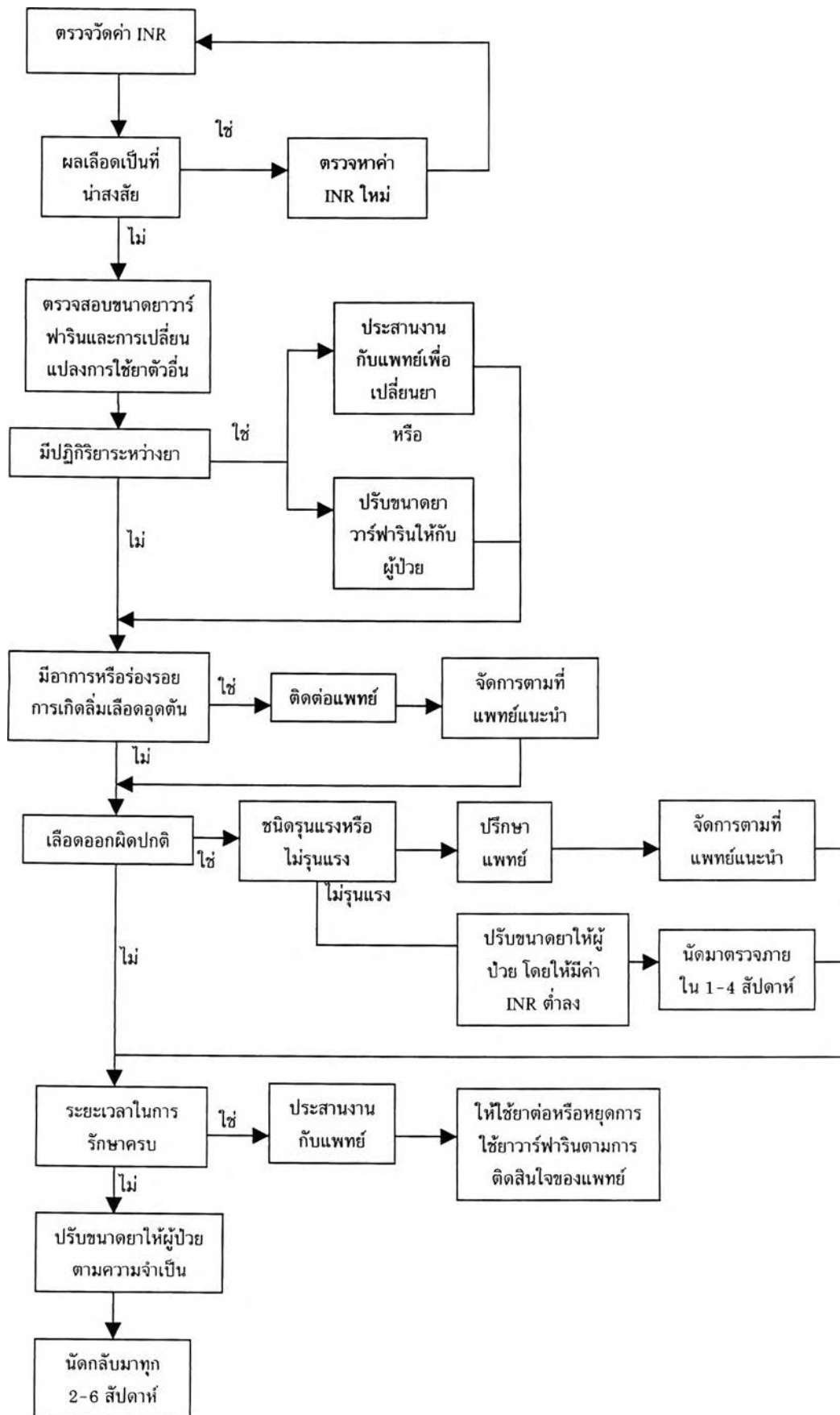
สำหรับผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมและได้รับยาวาร์ฟาริน พบว่าในช่วง 3-6 เดือนแรก ที่ผู้ป่วยได้รับยาวาร์ฟารินจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ และอาการข้างเคียงจากการใช้ยาวาร์ฟารินได้มาก เนื่องจากได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสม(18, 22) อีกทั้งผู้ป่วยบางรายมีระดับ INR อยู่ในระดับที่ต้องการ และคงที่เมื่อนอนรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล แต่เมื่อผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้กลับไปรักษาตัวที่บ้านจะพบว่า มีระดับ INR ไม่อยู่ในระดับที่ต้องการ และมีความแกว่งอย่างมาก (fluctuation) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการเปลี่ยนแปลงกิจวัตรประจำวันอันมีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟาริน ทำให้ขนาดยาที่ได้ไม่เหมาะสมต่อผู้ป่วย(4) จากการสำรวจยังพบว่าผู้ป่วยนอกที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมและได้รับยาวาร์ฟาริน ประมาณ 1 ใน 3 นั้นมีระดับ INR ที่แกว่งหรือไม่คงที่(non-stable control) และไม่อยู่ในระดับ INR ที่ต้องการ เนื่องจากได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสม(18, 20-22) เพราะปัจจัยที่กล่าวมาแล้ว ดังนั้นผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการติดตาม

ตามดุลยอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ได้รับขนาดยาที่เหมาะสมที่สามารถป้องกันและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยารวาร์ฟาริน

ปัจจุบันได้มีการปรับปรุงรูปแบบการติดตามดูแลการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อให้ผู้ป่วยนอกได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยารวาร์ฟารินมากที่สุด การจัดตั้งคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด(anticoagulant clinic) เป็นกลวิธีหนึ่งที่น่ามาใช้ติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารวาร์ฟาริน(32) การดำเนินงานในคลินิกจะอาศัยเภสัชกรเป็นผู้ให้การติดตามดูแล และทำการปรับขนาดยาให้แก่ผู้ป่วยนอก ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยนอกที่ได้รับการติดตามดูแลโดยเภสัชกร สามารถควบคุมการใช้ยารวาร์ฟารินได้เป็นอย่างดี(20, 21, 32-35)

สำหรับในประเทศไทยยังไม่มี การจัดตั้งคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดขึ้นในโรงพยาบาลใดเลย การให้การติดตามดูแลผู้ป่วยนอกจะอาศัยแพทย์และพยาบาลเป็นส่วนใหญ่ แต่ด้วยข้อจำกัดในด้านจำนวนแพทย์ และระยะเวลาในการให้บริการผู้ป่วยนอกในแต่ละครั้ง อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาได้ไม่เต็มที่

รูปแบบการติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารวาร์ฟารินที่มีการนำมาใช้ในคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนั้น สรุปได้ตั้งแผนภูมิรูปภาพที่ 5(21, 32)



แผนรูปภาพที่ 5 วิธีประเมินผู้ป่วยและรูปแบบการจัดการติดตามดูแลผู้ป่วยนอกโดยเภสัชกร  
 PT = Prothrombin Time, INR = International Normalized Ratio