

บทที่ 1

บทนำ



ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดแดงของหัวใจขาดเลือดหรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันของหน่วยโรคหัวใจโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปัจจุบันมีการใช้ยาเฮปารินทั้งชนิด unfragmented และชนิด low molecular weight heparin โดยเฮปารินสามารถป้องกันการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจในคนไข้เหล่านี้เมื่อใช้ร่วมกับยาแอสไพรินหรือกลุ่มยาที่ใช้ละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent)

เนื่องจากการใช้ unfragmented heparin จะมีราคาที่ถูกกว่า low molecular heparin จึงมีความคุ้มค่าที่เหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจของบ้านเมืองในปัจจุบัน แต่การใช้ยานี้ยังมีปัญหาในเรื่องของขนาดยาที่เหมาะสม ความสะดวกในการบริหารยา ตลอดจนการปรับยาเพื่อให้ได้ถึงระดับของการรักษา (therapeutic level)

การใช้ยา unfragmented heparin ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปัจจุบันใช้วิธีแบบมาตรฐาน (standard dosing) โดยจะให้ยาในขนาดของยาที่แตกต่างกันไปตามแพทย์แต่ละคนซึ่งไม่ได้คำนวณจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ส่วนในเรื่องการปรับยาที่จะดูจากค่า venous clotting time หรือ activated clotting time ซึ่งยังไม่มีหลักเกณฑ์ที่ชัดเจนในการปรับยาแต่ละครั้ง นอกจากนี้ระยะเวลาที่ยาจะมีผลในการรักษาก็ยังไม่มีการศึกษากันอย่างจริงจัง ซึ่งเวลาที่ให้เหล่านี้มีผลต่อการรักษาของโรคนั้นๆเป็นอย่างมาก

ปัจจุบันนี้มีรายงานเสนอวิธีการใช้ยา unfragmented heparin ด้วยวิธีที่แตกต่างออกไปโดยจะคำนวณจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและมีการกำหนดเป็นตารางการปรับยาที่ชัดเจน ทั้งยังพบว่าวิธีใหม่นี้มีประสิทธิภาพมากกว่า มีระดับยาที่ระดับรักษาไวกว่า โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆที่เพิ่มขึ้น ทำให้งานจะเป็นประโยชน์ที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในคนไทย ซึ่งยังไม่เคยมีการรายงานหรือการวิจัยในเรื่องเช่นนี้มาก่อน

ยาเฮปารินจะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลาโดยจะมีประสิทธิภาพลดลงเมื่อถูก neutralize anticoagulant activity จากโปรตีนหลายชนิดในร่างกายของเรา อาทิเช่น Platelet Factors 4, vitronectin หรือ von Willebrand factor ในตับ ทำให้ประสิทธิภาพของยาในคนไทยอาจ

แตกต่างกับที่มีรายงานในวารสารของต่างประเทศ การศึกษาในคนไทยจึงมีความจำเป็นอย่างมาก เพื่อที่จะให้ได้ขนาดของยาและมีตารางการปรับยาที่เหมาะสมในทางคลินิกต่อไป

บทบาทของยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เกี่ยวข้อง

การแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดแดงของหัวใจมีความสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดแดงอุดตันหรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน จากการศึกษาพบว่าเฮปารินมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดโคโรนารีเหล่านี้¹ โดยเฮปารินเมื่อได้จับกับ Antithrombin III จะมีฤทธิ์ต่อต้านการแข็งตัวของเลือดด้วยการหยุดกลไกของการแข็งตัวของเลือดที่อาศัย factor IIa ,Xa ,XIIa ,XIa และ IXa ส่งผลให้ fibrinogen ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงเป็น fibrin ขบวนการแข็งตัวของเลือดจึงถูกยับยั้งไป

ในปี ค.ศ. 1988 Theroux P. และคณะ² กับการศึกษาของ RISC group ในปี ค.ศ. 1990³ ได้รายงานถึงประสิทธิภาพของเฮปารินในการลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ตลอดจนการลดอัตราการตายของผู้ป่วย unstable angina ทั้งในการติดตามระยะสั้นและระยะยาว ในกรณีกลับกันจะพบโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันเป็นมากขึ้นถ้าหยุดการใช้ยาเฮปารินไป⁴

ในยุคของการรักษาด้วยสารละลายลิ่มเลือด (Thrombolytic Therapy) Bleich และคณะ⁵ กับ European Coronary Study group-6 trial⁶ ได้ศึกษาพบว่าการให้เฮปารินภายหลังผู้ป่วยมี reperfusion จากยาละลายลิ่มเลือดจะมีผลให้ patency ของหลอดเลือดแดงที่ดีกว่าการใช้ยาแอสไพรินอย่างเดียว ในยุคนี้มีการศึกษากันอย่างมากมายถึงประสิทธิภาพของเฮปารินในการป้องกัน reinfarction หรือ death after thrombolytic therapy ในกลุ่มผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน เช่นใน GISSI-2⁷, ISIS-3⁸

ในปี ค.ศ. 1994 American Heart Association¹ ได้ทำคู่มือชื่อ Guild to Anticoagulant Therapy แนะนำการใช้ยาเฮปารินเพื่อการป้องกันและการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม acute pulmonary embolism และกลุ่ม unstable angina ซึ่งมีรายงานผลการรักษาได้ผลดี ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันยังไม่มี ความชัดเจนในเรื่องขนาดของยาที่ใช้ อย่างไรก็ตามได้แนะนำเป็น Standard dosing โดยถือเกณฑ์ที่ขนาดของยาที่สามารถทำให้มี Activated partial thromboplastin time (APTT) อยู่ที่ระดับ 1.5-2.5 เท่าของกลุ่มควบคุมหรือมีระดับของเฮปาริน 0.2-0.4 Unit/ml เมื่อใช้โปรตามีนเป็นตัวโคเตอร์ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ยาละลายลิ่มเลือดทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรค unstable angina หรือกลุ่มโรค acute myocardial infarction ควรได้รับยาแอสไพริน 325

มก. ร่วมกับยาเฮปาริน 5000 หน่วยทางหลอดเลือดดำทันทีแล้วตามด้วยเฮปาริน 32,000 หน่วยใน 24 ชั่วโมง

ในปี ค.ศ. 1991 Cruickshank และคณะ¹⁰ ได้ริเริ่มแนะนำการบริหารยาเฮปารินโดยปรับขนาดยาตามซีรัมเอพิทีที โดยทำเป็นตารางการปรับยา nomogram หลังจากให้เฮปาริน 5000 หน่วยทางหลอดเลือดดำตามวิธีมาตรฐานเดิม ทั้งนี้เพื่อให้มีมาตรฐานในการปรับยา ผลที่ได้ทำให้ยาลดระดับของการรักษาที่รวดเร็ว และลดภาวะแทรกซ้อนจาก over anticoagulation โดยได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลัน จำนวน 50 ราย เปรียบเทียบผลกับผู้ป่วยที่ใช้เฮปารินด้วยวิธีมาตรฐานที่เคยมีรายงานบันทึกไว้จำนวน 53 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้วิธี nomogram มี เอพิทีทีถึงระดับการรักษาที่ไวกว่า โดยที่ 24 และ 48 ชั่วโมงหลังการรักษา พบถึง 66% และ 84% ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีเพียง 37% และ 58% ตามลำดับ

ต่อมาในปี ค.ศ. 1993 Raschke R.A. และคณะ¹¹ ได้ปรับปรุงการใช้ยาเฮปารินโดยคำนวณตามน้ำหนักของผู้ป่วยแต่ละคน ภายใต้สมมติฐานที่ว่าความต้องการขนาดของเฮปารินตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยน่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดที่จะได้ประสิทธิภาพของยาสูงสุด ในขณะที่จะมีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด Raschke ได้เสนอแนะการใช้ Weight-based heparin dosing nomogram ขึ้น โดยทำการศึกษาแบบ Randomized, controlled trial ในผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษาด้วยเฮปาริน จำนวน 115 คน ในจำนวนนี้เป็นกลุ่มที่ได้ยาเฮปารินด้วยการคำนวณตามน้ำหนักของผู้ป่วยจำนวน 62 คน และเป็นกลุ่มควบคุมโดยใช้วิธีมาตรฐานจำนวน 53 คน พบว่าผลการให้ยามีประสิทธิภาพมากกว่าวิธีมาตรฐาน โดยมีค่าของเอพิทีที ที่ระดับ 1.5 เท่าของค่าควบคุมเป็นสัดส่วน 86% ต่อ 32% ($P < 0.001$) และมี เอพิทีที > 1.5 เท่าภายใน 24 ชั่วโมงในสัดส่วน 97% ต่อ 77% ($P < 0.002$) ตลอดจนมีความปลอดภัยมากกว่าวิธีมาตรฐานที่ใช้ยู่เดิม

ในปี ค.ศ. 1995 Petus S. และคณะ¹² ได้ศึกษาให้ผลที่สอดคล้องกับรายงานของ Raschke ด้วยการศึกษากลุ่มผู้ป่วยของแผนกโรคหัวใจ โดยแยกการศึกษาเป็นสองระยะ ในระยะแรกใช้ยาเฮปารินแบบมาตรฐานแล้วใช้ Regression analysis หาความสัมพันธ์ของขนาดของยากับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ทำให้ได้ค่า initial infusion rate ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยมา ซึ่งมีค่าประมาณ 13 หน่วยต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อชั่วโมง จากนั้นนำมาประยุกต์ใช้กับระยะที่สองในผู้ป่วยจำนวน 156 คน โดยให้เฮปารินตั้งต้นที่ 75 หน่วย/น้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม แล้วตามด้วยเฮปาริน 13 หน่วย/กิโลกรัม/ชั่วโมง พบว่าผลที่ได้ขึ้นย่นประสิทธิภาพของการให้ยาตามขนาดของน้ำหนักตัวใน nomogram ดีกว่าวิธีมาตรฐาน มี therapeutic range ภายใน 12 ชั่วโมงเป็นสัดส่วนกับวิธี

มาตรฐานเท่ากับ 62.2% ต่อ 34.1% ($P<0.002$) และ therapeutic range ภายใน 24 ชั่วโมงเท่ากับ 77.8% ต่อ 54.5% ($P<0.009$)

ในปี ค.ศ. 1997 Glen Brown¹⁵ และคณะได้รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยของหอผู้ป่วยหนัก ด้วย weight-based dosing nomogram จำนวน 28 คน โดยให้เฮปารินตั้งต้นที่ 80 หน่วย/กิโลกรัม แล้วตามด้วย 18 หน่วย/กิโลกรัม/ชั่วโมง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้เฮปารินด้วยวิธีมาตรฐาน จำนวน 30 คน ผลที่ได้ร่วมกันยืนยันถึงประสิทธิภาพที่ไวกว่าการใช้ยาในวิธีมาตรฐานเดิม โดยมี initial PTT result (second) เท่ากับ 111 ± 12 ต่อ 91 ± 9 ($P<0.05$) และ lag time until first therapeutic PTT(hr) เท่ากับ 16 ± 4 ต่อ 39 ± 9 ($P<0.05$) โดยมีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเกี่ยวกับการมีเลือดออกผิดปกติไม่แตกต่างกัน