

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ลิ้นหัวใจซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุหลายประการเช่น ไข้รูมาติก (Rhumatic Heart Disease) , ลิ้นหัวใจเสื่อม (Degenerative Valvular Disease) หรือการติดเชื้อแบคทีเรียที่ลิ้นหัวใจ (Bacterial Endocarditis) นั้น เมื่อการรักษาด้วยยาล้มเหลว การพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัดหัวใจเพื่อซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (Valve Repair) หรือการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Prosthetic Heart Valve Replacement) จะช่วยแก้ไขความผิดปกติที่ลิ้นหัวใจ ช่วยให้ลิ้นหัวใจทำหน้าที่ดีขึ้นได้ (1)

การเปลี่ยนลิ้นหัวใจคือ การผ่าตัดเพื่อนำเอาลิ้นหัวใจเก่าที่มีความผิดปกตินั้นออก แล้วใส่ลิ้นหัวใจเทียมเพื่อให้ทำหน้าที่แทน ซึ่งลิ้นหัวใจเทียมนั้นแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ ลิ้นหัวใจที่ทำจากวัสดุต่างๆ (Mechanical Prosthetic Heart Valve) และลิ้นหัวใจที่ทำมาจากเนื้อเยื่อ (Tissue Heart Valve) (1) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่ทำจากวัสดุต่างๆ จะมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ ภาวะการเกิดลิ่มเลือด (Thromboembolic Complication) ซึ่งมีอัตราการเกิดได้ตั้งแต่ 5 - 50 % ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด โดยจะขึ้นอยู่กับตำแหน่งของลิ้นหัวใจที่เปลี่ยน , ชนิดของลิ้นหัวใจเทียมที่เปลี่ยน และสภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย (Coexistent Diseases) เช่นผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (Atrial Fibrillation) ก็จะมีความเสี่ยงต่อภาวะการเกิดลิ่มเลือด จากการเปลี่ยนลิ้นหัวใจได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ (2) ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (Oral Anticoagulant) มีประโยชน์อย่างชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากสามารถทำให้อัตราการเกิดลิ่มเลือดลดลงเหลือเพียง 1 - 3 % ต่อปี (2) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดที่ทำจากวัสดุต่างๆ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปตลอดชีวิตเพื่อช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ (2,3,4,5)

อย่างไรก็ตามยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญต่อผู้ป่วยได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่มากเกินไป นั่นคือเกิดการเกิดภาวะเลือดออก (Heamorrhagic Complication) ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย (5,6,7,8) ดังนั้นการใช้

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย จึงจะต้องยึดหลักที่จะรักษาสมดุลระหว่างการมีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือด และการเกิดภาวะเลือดออก

วาร์ฟาริน (Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ได้รับการความนิยมแพร่หลายมากที่สุด เนื่องจากมีข้อมูลของระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (Onset) , ช่วงเวลาของการออกฤทธิ์ (Duration) อย่างชัดเจน รวมทั้งเป็นยาที่มีปริมาณของยาที่ปรากฏในเนื้อเยื่อ (Bioavailability) ที่ดีเยี่ยม (5,9) ผลของยาวาร์ฟารินในการต้านการแข็งตัวของเลือดนั้น สามารถติดตามได้จากระยะเวลาที่เลือดใช้ในการแข็งตัว ซึ่งทราบได้จากค่า Prothrombin Time (PT) ของผู้ป่วย ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้รายงานค่า PT ของผู้ป่วยในรูปแบบของระบบ INR (International Normalized Ratio System) (10,11)

การติดตามผลของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยแต่ละรายอย่างใกล้ชิด มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละราย แต่ละสถานะ มีความแตกต่างกันไป ซึ่งเป็นผลมาจากปัจจัยต่างๆดังนี้ (5,6)

1. ปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆที่ร่างกายกระทำต่อยา หรือเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Factor) เช่น การดูดซึม (Absorption) , การกำจัดยา (Elimination) ที่แตกต่างกันเป็นต้น
2. ปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย (Pharmacodynamic Factor) เช่น การตอบสนองของทางระบบเลือด (Hemostatic Response) ที่แตกต่างกันเป็นต้น
3. ปัจจัยทางเทคนิคอื่นๆ เช่น ความถูกต้องของการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ , การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และการสื่อสารที่บกพร่องระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย

และนอกเหนือจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นแล้ว ในบางโอกาสการตอบสนองที่แตกต่างกันของผู้ป่วยคนเดียวกันก็อาจเกิดขึ้นได้โดยไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยจึงควรได้รับการติดตามของการใช้ยา และปรับขนาดยาอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงที่เหมาะสมต่อการรักษา (Therapeutic INR Range) อยู่เสมอ

การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้บรรลุเป้าหมาย ในการลดอัตราการเกิดลิ่มเลือด จำเป็นที่จะต้องให้ความสำคัญตั้งแต่การเริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วย เพราะการเริ่มให้ยาวาร์ฟารินที่เหมาะสม จะทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR เข้าสู่ช่วงที่เหมาะสมต่อการรักษาได้อย่างรวดเร็ว

สามารถให้ผลในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือด ที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงทันทีหลังได้รับการผ่าตัด เปลี่ยนลิ้นหัวใจ รวมทั้งไม่ก่อให้เกิดภาวะเลือดออกซึ่งผู้ป่วยที่เริ่มได้รับยาแอสไพริน เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะนี้อยู่แล้ว (12) กล่าวโดยรวมคือการเริ่มให้ยาที่เหมาะสมจะทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR สูงเพียงพออย่างรวดเร็วสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ แต่ไม่สูงเกินไปจนเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเลือดออก มีผลให้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องพักรักษาในโรงพยาบาลหลังรับการผ่าตัดลดลง (13,14)

ที่สถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถีนั้น แต่ละปีจะมีผู้ป่วย ที่มีความจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเป็นจำนวนมาก เฉลี่ยประมาณ 170 ราย/ปี โดยต้องเสียค่าใช้จ่ายในการผ่าตัดและพักรักษาในโรงพยาบาลประมาณ 80,000 บาท/ราย หรือประมาณปีละกว่า 13 ล้านบาท หลังการผ่าตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาแอสไพริน เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาด 2.5 มก./วัน ตั้งแต่วันแรกของการให้ยา และได้รับการเจาะเลือดเพื่อติดตามค่า INR เป็นประจำทุกวันจันทร์ และวันพฤหัสบดี เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการปรับขนาดยาให้แก่ผู้ป่วย ซึ่งมีเป้าหมายให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 2.0-3.0 โดยทั่วไปนั้นผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาของภาวะโรคอื่นๆ ที่ต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด จะพักรักษาในโรงพยาบาลหลังได้รับการผ่าตัดเป็นเวลาประมาณ 4 - 6 วัน ซึ่งพบว่าในช่วงนี้มีผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะแทรกซ้อน คือมีการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง (Early Stroke) โดยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 - 2540 มีผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจทั้งสิ้นจำนวน 695 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.43 % ซึ่งถือว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงอยู่ไม่น้อย เนื่องจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับประโยชน์จากการผ่าตัดอย่างสูงสุด ทั้งที่ผู้ป่วยและรัฐบาลเองต้องเสียค่าใช้จ่าย และงบประมาณไปแล้วจำนวนมาก

จากข้อมูลข้างต้นจึงทำให้เป็นที่น่าสนใจว่า แนวทางการเริ่มให้ยาแอสไพรินที่ใช้อยู่เดิมนั้นมีความเหมาะสมอยู่แล้วหรือไม่ มีแนวทางอื่นที่มีความเหมาะสมกว่าให้เลือกหรือไม่ หรือจะสามารถปรับปรุงการเริ่มให้ยาแอสไพรินนี้ได้อย่างไร

ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้ จึงมุ่งที่จะสร้างรูปแบบการเริ่มให้ยาแอสไพริน ในแนวทางใหม่ และศึกษาถึงประสิทธิผลต่อผู้ป่วย เปรียบเทียบกับแนวทางเดิมที่ใช้อยู่ เพื่อให้สามารถตัดสินใจเลือกใช้แนวทางการเริ่มให้ยาแอสไพริน ที่มีความเหมาะสมกว่า หรือปรับปรุง

รูปแบบการเริ่มให้ยาแอสไพรินที่ปลอดภัยต่อผู้ป่วยยิ่งขึ้น รวมทั้งมีความเหมาะสมและสะดวก  
ในเชิงปฏิบัติต่อไป

### วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษารูปแบบการเริ่มให้ยาแอสไพรินที่เหมาะสมในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้น  
หัวใจ ของสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี

### วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. สร้างรูปแบบการเริ่มให้ยาแอสไพริน สำหรับผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจของ  
สถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ในแนวทางใหม่คือ Slightly Loading  
Dose Regimen
2. ศึกษาผลของรูปแบบการเริ่มให้ยาแอสไพรินในแนวทางใหม่ที่สร้างขึ้นต่อ
  - 2.1 ระยะเวลาที่ใช้ในการเข้าสู่ Therapeutic INR Range ของผู้ป่วย
  - 2.2 ค่า INR ในวันที่ 3,4,5 นับจากวันแรกที่ให้ยา และในวันที่ผู้ป่วย  
กลับมารับการติดตามผลการรักษาครั้งแรก  
(First Follow - up , F/U)
  - 2.3 จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วง Subtherapeutic ,  
Therapeutic และ Overtherapeutic ในวันที่ 3,4,5 นับจากวัน  
แรกที่ให้ยา และในวันที่ผู้ป่วยกลับมารับการติดตามผลการรักษา  
ครั้งแรก

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้รูปแบบการเริ่มให้ยาแอสไพรินในแนวทางของ Slightly Loading Dose Regimen สำหรับผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่ต้องใช้ยาต้านเกล็ดเลือดตลอดชีวิต
2. สามารถทราบข้อดี ข้อเสียของการเริ่มให้ยาแอสไพรินในแนวทางใหม่ที่สร้างขึ้นคือ Slightly Loading Dose Regimen และแนวทางเดิมคือ Estimate Maintenance Dose Regimen เพื่อนำมาใช้ในการเสนอแนะแนวทางที่เหมาะสมที่สุดในการเริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วยต่อไป
3. ทราบถึงภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยในระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

## นิยามศัพท์เฉพาะ

1. Slightly Loading Dose หมายถึงยาแอสไพรินในขนาด 5 - 10 มก.
2. Therapeutic INR Range หมายถึงค่า INR ที่เหมาะสมต่อการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ คือค่า INR ในช่วง 2.0 - 3.0 ตามข้อตกลงของทีมแพทย์ของสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี
3. Thromboembolic Complication หมายถึงการเกิดลิ่มเลือด แบ่งเป็น
  - 3.1 Cerebral Thromboembolism หมายถึงภาวะที่มีลิ่มเลือด (Emboli) อุดตันหลอดเลือดในสมอง ร่วมกับมีภาวะที่สมองขาดออกซิเจน (Brain Ischemia) ซึ่งตรวจพบโดย CT Scan (Computed Tomographic Scan)
  - 3.2 Noncerebral Thromboembolism หมายถึงภาวะที่มี ลิ่มเลือด (Emboli) อุดตันหลอดเลือดอื่นๆ ซึ่งตรวจพบโดยการวินิจฉัยของแพทย์
4. Hemorrhagic Complication หรือ Bleeding Complication หมายถึงการเกิดภาวะเลือดออก แบ่งเป็น
  - 4.1 Major Bleeding คือภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ซึ่งต้องมีการให้เลือดแก่ผู้ป่วย อาจมีผลทำให้เกิด Cardiopulmonary Arrest , ต้องได้รับการผ่าตัด หรือทำ Angiographic เพื่อรักษาภาวะเลือดออก ซึ่งได้แก่ การมีเลือดออกในสมอง (Cerebral

Bleeding) , การมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Bleeding) เป็นต้น

4.2 Minor Bleeding คือภาวะเลือดออกที่ไม่มีอาการรุนแรง ไม่จำเป็นต้องทำการให้เลือดแก่ผู้ป่วย ซึ่งได้แก่ การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง , เลือดกำเดาไหล , เลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น