

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย สรุป และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

จากการติดตามการรักษาในผู้ป่วยนอกผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจำนวนทั้งหมด 106 ราย สามารถติดตามข้อมูลจากผู้ป่วยได้จนครบ 95 ราย ($n = 95$) โดยมีระยะเวลาติดตามทั้งสิ้นเป็นเวลา 40 สัปดาห์ การควบคุมขนาดยาใช้ค่า INR เป็นเกณฑ์ ในช่วง 2.0-3.0 พบผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 37.6 ปี ซึ่งมีอายุน้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยชาวตะวันตก (60-65 ปี)(1, 36, 37) ในช่วงเริ่มติดตามผู้ป่วย พบผู้ป่วย 80 รายมีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 84.2 แต่หลังจากการติดตามดูแล และปรับขนาดยาเพื่อหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย เป็นระยะเวลา 28.4 สัปดาห์ต่อราย พบว่าผู้ป่วยมีค่า INR เข้าสู่ช่วงที่ให้ผลการรักษาตามที่กำหนดไว้ซึ่งค่า INR เฉลี่ยคิดเป็น 2.30 ± 0.19

จากรูปที่ 6 ซึ่งแสดงค่า INR ของผู้ป่วยทุกรายที่มารับการตรวจผลเลือด และติดตามการรักษาทุกครั้ง จะเห็นว่าค่า INR ของผู้ป่วยจะค่อยๆ เข้าสู่ช่วง 2.0-3.0 และค่อนข้างคงที่ โดยจำนวนครั้งที่นัดผู้ป่วยมาตรวจผลเลือดและปรับขนาดยาจนผู้ป่วยมีค่า INR ที่เข้าสภาวะคงที่ จะใช้จำนวนครั้งประมาณ 4-5 ครั้ง ซึ่งมีการวัดค่า INR ห่างกันประมาณ 2-6 สัปดาห์(เฉลี่ย 4 สัปดาห์) ทั้งนี้แล้วแต่ค่า INR ของผู้ป่วยในขณะนั้น ดังนั้นจะเห็นว่าการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และทำการตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งจากข้อมูลชี้ให้เห็นว่าในช่วงที่ค่า INR ของผู้ป่วยยังไม่คงที่นั้น การตรวจเลือดเดือนละ 1 ครั้งอาจจะไม่เพียงพอ แต่เมื่อค่า INR ของผู้ป่วยเข้าสู่สภาวะคงที่แล้วการตรวจเลือดพร้อมทั้งปรับขนาดยาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย อย่างน้อยเดือนละ 1 ครั้งน่าจะเพียงพอที่จะทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงให้ผลการรักษา และคงที่ได้ เช่นเดียวกับรายงานวิจัยในประเทศตะวันตกที่ได้รายงานถึงความถี่ในการมารับการติดตามการรักษาไว้ว่า ถ้าค่า INR ยังไม่คงที่ ให้ทำการนัดผู้ป่วยมารับการตรวจเลือดทุก 1-2 สัปดาห์ แต่เมื่อค่า INR คงที่แล้ว สามารถนัดผู้ป่วยให้ห่างขึ้นโดยเป็นทุก 4-6 สัปดาห์(3, 4, 21, 33) ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยจากการใช้ยาวาร์ฟาริน(32)

โดยในช่วงที่เริ่มติดตามการรักษา มีภาวะแทรกซ้อนมีลิ้มเลือดอุดตันชนิดรุนแรงเกิดขึ้น 1 ครั้งในผู้ป่วย 95 ราย คือ มีลิ้มเลือดอุดตันในสมอง ร่วมกับความสามารถควบคุมการพูด และการเขียนได้ โดยในช่วงที่ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวขึ้น พบว่ามีค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับรายงานของ P. Tientadukul และคณะ(13) ที่รายงานค่า INR ของการเกิดลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดทั้งหมด 7 ครั้งในผู้ป่วย 125 ราย ไว้ที่ค่าต่ำกว่า 2.0 และ T. Yipintsoi

และคณะ(38) ที่พบภาวะแทรกซ้อนมีลิ่มเลือดอุดตัน 15 ครั้งในผู้ป่วย 12 ราย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมีค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 เช่นกัน ดังนั้นจะเห็นว่าการควบคุมการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยเป็นสิ่งจำเป็น และพึงระวัง ทั้งนี้เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นหลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ทั้งนี้จากค่า INR ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนมีลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดในงานวิจัยนี้เป็นค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 เช่นเดียวกับงานวิจัยอื่น ดังนั้นควรให้ค่า INR ของผู้ป่วยมีค่าน้อยที่ 2.0

จากข้อมูลผู้ป่วยรายที่เกิดมีลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดสมอง(ตารางที่ 13) ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังจากทำการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมไปได้ประมาณ 2 สัปดาห์ ทั้งนี้ในช่วง 3-6 เดือนแรกหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด และได้รับยาแอสไพรินจะเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากที่สุดช่วงหนึ่ง(4, 22) ดังนั้นการให้การติดตามดูแลผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับยาแอสไพรินในช่วง 3-6 เดือนแรกอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาแอสไพรินที่เพียงพอต่อการต้านการแข็งตัวของเลือด จึงเป็นข้อควรปฏิบัติที่บุคลากรทางการแพทย์ควรพึงปฏิบัติเช่นกัน(32)

อีกทั้งช่วงที่ติดตามผู้ป่วยจำนวน 95 รายนั้น พบว่ามีการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติทั้งสิ้น 8 ครั้ง(ในผู้ป่วย 8 ราย) การเกิดภาวะดังกล่าวทั้ง 8 ครั้งนั้นเป็นภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกผิดปกติชนิดไม่รุนแรงทั้งสิ้น อันได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน และจ้ำเลือดตามผิวหนัง ทั้งนี้จะเห็นว่าในช่วงที่ผู้ป่วยยังคงมีค่า INR ไม่คงที่ หรืออยู่นอกช่วงให้ผลการรักษาจะเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ อันได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด และการเกิดเลือดออกผิดปกติได้ ดังนั้นการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วงที่ค่า INR ยังไม่คงที่นั้นเป็นสิ่งจำเป็น โดยควรนัดผู้ป่วยให้มาตรวจเลือดวัดค่า INR ให้บ่อยครั้ง ซึ่งอาจจะเป็นทุก 1-2 สัปดาห์ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น เพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดตามมาได้(32)

อย่างไรก็ดีเมื่อพิจารณาค่า INR ที่ทำให้ผู้ป่วยในงานวิจัยครั้งนี้เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติ พบว่ามีค่า INR ที่สูงกว่า 3.0 ทั้ง 8 ครั้ง(เฉลี่ย 4.4) เช่นเดียวกับงานวิจัยของ P. Tientadukul และคณะ(13) ซึ่งค่าสูงสุดที่กำหนดในงานวิจัยครั้งนี้คือ 3.0 ทั้งนี้ค่า INR ในช่วงที่เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกตินั้นจะมีค่า INR ที่สูงกว่าค่า INR ที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ทั้งนี้ส่วนมากแล้วค่า INR ที่ช่วงระยะความมั่นใจที่ร้อยละ 95 ที่ปราศจากภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ จะมีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-2.5(รูปที่ 7) ดังนั้นจึงอาจจะเป็นไปได้ว่าค่า INR สำหรับผู้ป่วยไทยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมไม่ควรมีค่าสูงเท่ากับทาง ACCP และ NHLBI ได้แนะนำไว้คือ ค่า INR = 2.5-3.5(10, 12-14) แต่ควรจะอยู่ในช่วง 2.0-2.5 แทน

กรณีค่า INR ของผู้ป่วยที่ก่อให้เกิดเลือดออกผิดปกติ พบว่ามีผู้ป่วย 3 รายเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย (warfarin-amiodarone และ warfarin-cimetidine) ซึ่งทั้ง 2 ตัวยาก็เป็นปัจจัยอย่างหนึ่งที่มีผลกระทบต่อยารวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับ (27, 28) โดยยา amiodarone และ cimetidine เป็นตัวที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ทำลายยารวาร์ฟาริน จึงส่งผลให้ยารวาร์ฟารินถูกทำลายลดลง และอยู่ในร่างกายนานขึ้น จึงออกฤทธิ์ได้แรงขึ้น การแก้ไขสามารถกระทำได้โดยพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลต่อยารวาร์ฟาริน แต่ในกรณีที่ไม่สามารถแก้ไขหรือหลีกเลี่ยงไม่ได้ หรือจำเป็นที่ผู้ป่วยจะต้องได้รับยาตัวอื่นที่มีผลต่อยารวาร์ฟาริน ก็ให้พึงระวังไว้และคอยติดตามปรับขนาดยารวาร์ฟารินให้ผู้ป่วยตามค่า INR แต่ทั้งนี้สำหรับงานวิจัยนี้หลังจากพบปฏิกิริยาระหว่างยาดังกล่าว ได้ทำการแจ้งให้แพทย์ทราบและได้เปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นที่ไม่มีผลต่อยารวาร์ฟาริน โดยใช้ยา digoxin แทนยา amiodarone เพื่อรักษาภาวะหัวใจที่เต้นเร็วผิดปกติของผู้ป่วย และยา ranitidine แทนยา cimetidine ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีประวัติว่าเป็นโรคกระเพาะ หลังจากเปลี่ยนยาพบว่าค่า INR ของผู้ป่วยกลับสู่ช่วง 2.0-3.0 ดังนั้นจะเห็นว่าก่อนทำการปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยทุกครั้งควรหาถึงสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่นอกช่วงให้ผลการรักษาก่อน

หลังจากที่ผู้ป่วยมีค่า INR คงที่และอยู่ในช่วงให้ผลการรักษาและคงที่ พบว่าขนาดยาที่ใช้คงที่ของยารวาร์ฟารินโดยเฉลี่ยมีขนาดเท่ากับ 3.34 ± 0.94 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดยาตั้งแต่ 2.0-8.0 มิลลิกรัมต่อวัน) ซึ่งจากการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 95 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 มีความต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดเท่ากับ 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีขนาดยา 3.0 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นขนาดยารวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยมีความต้องการสูงสุด (แสดงไว้ดังรูปที่ 8) อีกทั้งเมื่อพิจารณาขนาดยารวาร์ฟารินแต่ละขนาดกับจำนวนครั้งที่ยาแต่ละขนาดเหล่านั้นทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วง 2.0-3.0 (ดังรูปที่ 9-11) จะเห็นว่าแนวโน้มออกมาว่าขนาดยาที่ทำให้ค่า INR ต่ำกว่า 2.0 จะเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ขนาดยาที่ทำให้ค่า INR มากกว่า 3.0 จะเป็นขนาดยาที่มากกว่า 3.75 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีขนาดยา 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ได้บ่อยครั้งที่สุด ทั้งนี้มีขนาดยา 3.0 มิลลิกรัมต่อวันเป็นขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงดังกล่าวได้บ่อยครั้งที่สุด ดังนั้นขนาดยาที่ใช้คงที่ของยารวาร์ฟาริน หรือขนาดยาที่ใช้เป็นขนาดบรรทัดฐานในผู้ป่วยไทยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมน่าจะมีขนาดเท่ากับ 3.0 มิลลิกรัมต่อวัน หรืออยู่ในช่วง 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเป็นขนาดยาที่ใกล้เคียงกับงานวิจัยของ P. Talalak และคณะ (36) ซึ่งได้รายงานไว้ที่ขนาดยารวาร์ฟารินที่สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือด และมีการเกิดเลือดออกผิดปกติได้น้อยไว้ที่ขนาดยาเท่ากับ 2.5-3.37 มิลลิกรัมต่อวัน เช่นเดียวกับการทดลองในผู้ป่วยชาวจีน และผู้ป่วยชาวฮ่องกง ซึ่งพบว่าขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวจีนและชาวฮ่องกงมีขนาดเป็น 2.5-3.0 มิลลิกรัมต่อวัน (12, 15) ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในประเทศด้านตะวันตก มีความต้องการยารวาร์ฟารินในขนาด 4.0 - 8.76 มิลลิกรัมต่อวัน (15) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาในผู้ป่วยไทยและผู้ป่วยชาวจีน จะ

เห็นว่าเป็นขนาดยารวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยในประเทศด้านตะวันตกได้รับมีขนาดยาที่สูงกว่าในผู้ป่วยชาวจีนและชาวไทย อย่างไรก็ตามอาจจะเป็นผลมาจากความแตกต่างกันในเรื่องเชื้อชาติ และความแรงของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน จึงยังทำให้ค่า INR ของแต่ละสถานที่ แต่ละประเทศยังคงมีการใช้ในค่า INR ที่ไม่เท่ากัน ซึ่งประเทศในด้านตะวันตกมักจะอ้างอิงค่า INR ที่สูงกว่าในประเทศจีน, ไทย และญี่ปุ่น โดยค่า INR ที่ทางตะวันตกใช้กันจะมีค่าตั้งแต่ 2.0 จนถึง 4.5(15) แม้ว่าในปัจจุบันทาง ACCP และ NHLBI จะได้แนะนำค่า INR ในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมไว้ที่ 2.5-3.5 ก็ตาม(3, 7, 9, 31) จึงอาจส่งผลให้ขนาดยาแตกต่างกัน

อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะทำการเปรียบเทียบความต้องการยารวาร์ฟารินที่ค่า INR เดียวกันก็ตาม ก็ยังพบว่าความต้องการยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวจีนหรือชาวผิวขาวก็ยังคงมีขนาดยาที่สูงกว่าผู้ป่วยชาวจีน แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยชาวจีนซึ่งเป็นชาวผิวเหลืองมีความไวต่อยารวาร์ฟารินมากกว่าผู้ป่วยชาวจีนผิวขาว(11, 15) สำหรับผู้ป่วยไทยซึ่งก็เป็นชาวผิวเหลืองเช่นเดียวกับผู้ป่วยชาวจีน ดังนั้นขนาดยารวาร์ฟารินก็น่าจะใช้ในขนาดที่น้อยกว่าผู้ป่วยชาวจีนผิวขาวเช่นกัน ซึ่งในปัจจุบันยังไม่สามารถหาเหตุผลอธิบายได้ว่าทำไมชาวผิวเหลืองถึงมีความต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่น้อยกว่าชาวผิวขาว(11) ทั้งนี้อาจจะเป็นไปได้ว่าปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์มีส่วนเกี่ยวข้องกับความต้องการยารวาร์ฟาริน เนื่องจากว่ามียาหลายตัวที่แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา หรืออุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงในชาวผิวขาวและชาวตะวันออก หรือชาวผิวเหลือง ดังเช่น การใช้ยา recombinant tissue plasminogen activator ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน ซึ่งพบว่าผู้ป่วยตะวันออกหรือผู้ป่วยผิวเหลืองมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติได้มากกว่าผู้ป่วยชาวจีนผิวขาว(27) แต่อย่างไรก็ตามผลทางด้านเภสัชพลศาสตร์น่าจะมีความสำคัญกว่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนั้นอาจจะเป็นไปได้ว่าเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงวิตามินเคให้อยู่ในรูปที่ใช้เป็นปัจจัยร่วมในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค ในคนตะวันออกมีความไวต่อยารวาร์ฟารินมากกว่าในคนผิวขาว

แต่อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจากข้อมูลที่ได้ชี้ให้เห็นว่าขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยารวาร์ฟารินมีค่าเฉลี่ยเป็น 3.34 ± 0.94 มิลลิกรัมต่อวัน หรือควรเริ่มให้ผู้ป่วยในขนาด 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งขนาดยาดังกล่าวน่าจะเป็นขนาดยาที่ควรให้ผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้กลับไปรักษาตัวอยู่ที่บ้าน หรือเป็นขนาดยาที่ใช้เป็นขนาดบรรเทาพื้นฐานในผู้ป่วยไทยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม แต่เนื่องจากว่ายังคงมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด หรือการเกิดเลือดออกผิดปกติ อีกทั้งจากรูปที่ 9-11 จะเห็นว่าแม้ว่าขนาดยา 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวันจะเป็นขนาดยาที่ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 2.0-3.0 เป็นส่วนใหญ่ แต่ก็พบว่าขนาดยาดังกล่าวก็ยังคงมีส่วนทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วง 2.0-3.0 ซึ่งชี้ให้เห็นว่ายังคงมีความจำเป็นที่ยัง

ต้องใช้ค่า INR ของผู้ป่วยเป็นตัวทำนายภาวะแทรกซ้อน และเป็นดัชนีชี้วัดหรือใช้เป็นตัวติดตามการรักษาในผู้ป่วย

สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยารวาร์ฟารินในขนาดที่สูง คือ 7 และ 8 มิลลิกรัมต่อวัน(2 ราย) นั้นไม่พบว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติ หรือปัจจัยอื่นที่มีผลกระทบต่อยารวาร์ฟาริน ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยมีกระบวนการเผาผลาญพลังงานที่สูง จึงไปเร่งการทำลายยารวาร์ฟาริน และปัจจัยการแข็งตัวของเลือด(3) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่สูงขึ้น เพื่อให้เพียงพอกับการควบคุมการแข็งตัวของเลือด

เมื่อพิจารณาขนาดยารวาร์ฟารินกับอายุของผู้ป่วย(รูปที่ 12 และ 13) ซึ่งพบว่าเมื่ออายุของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น จะมีความต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่น้อยกว่าผู้ป่วยหนุ่มสาว โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ(อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป) ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับงานวิจัยอื่น ๆ(11, 40-42) จึงอาจเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะว่า อวัยวะในร่างกายของผู้ป่วยทำงานได้ลดลง โดยเฉพาะตับซึ่งเป็นอวัยวะที่สำคัญในการทำลายยารวาร์ฟารินในรูป S isomer ให้เป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ และขับออกทางน้ำดี ดังนั้นเมื่อตับทำงานได้น้อยลง จึงส่งผลให้ยารวาร์ฟารินถูกขจัดออกได้น้อยลงเช่นกัน ทำให้ตัวยารวาร์ฟารินอยู่ในร่างกายได้นาน นอกจากนี้ยังเป็นแหล่งผลิตปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เมื่อตับทำงานลดลงการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดก็จะน้อยตามไปด้วย จึงยิ่งไปเสริมฤทธิ์ยารวาร์ฟาริน(43) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่อายุสูงขึ้น จะพบว่าการขจัดยารวาร์ฟารินในรูป R isomer(ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น้อยกว่า S isomer) ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า(44) อีกทั้งผู้ป่วยสูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงความชอบจับกับยารวาร์ฟารินของเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase(45) ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าความต้องการยารวาร์ฟารินจะไม่เพิ่มขนาดขึ้นตามอายุของผู้ป่วยที่มากขึ้น แต่กลับจะใช้ขนาดยาที่น้อยลง โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ

นอกจากนี้เมื่อดูขนาดยารวาร์ฟารินโดยเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับกับค่า INR ของผู้ป่วยโดยแยกตามอายุ(ดังรูปที่ 14) จะเห็นว่าถึงแม้ว่าขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยสูงอายุได้รับจะเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า แต่ก็ยังเป็นขนาดที่เพียงพอที่จะคงค่า INR ของผู้ป่วยให้อยู่ในช่วงให้ผลการรักษาได้ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าความต้องการยารวาร์ฟารินจะมีขนาดยาน้อยลงเมื่ออายุของผู้ป่วยสูงขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินเพิ่มมากขึ้น ตามที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

สำหรับปัจจัยด้านอื่นไม่ว่าจะเป็นเพศ หรือน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วย โดยพบว่าไม่มีผลและไม่มีความสัมพันธ์ต่อขนาดยารวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับ(ตารางที่ 20 และรูปที่ 15) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาย และหญิงไม่มีความแตกต่างกัน (11, 44)

เช่นเดียวกับน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งพบว่าไม่ได้มีส่วนสัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเลย นั่นคือขนาดยวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับจะไม่ขึ้นกับน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วย ดังงานวิจัยที่ได้รายงานไว้ของ H.C.M. Yu และคณะ(11) และ J.H. Gurwitz และคณะ(44)

สรุป

จากการติดตามผู้ป่วยนอกผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่คลินิกผู้ป่วยนอกศัลยกรรมหัวใจ และทรวงอก สถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ.2540 จนถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2541 จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 106 รายมีผู้ป่วยจำนวน 11 ราย ขาดการมารับการติดตามการรักษา 11 ราย จึงเหลือผู้ป่วยทั้งหมด 95 ราย ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการติดตามการรักษาอย่างน้อยรายละ 6 เดือน โดยในช่วงที่ทำการติดตามการรักษาจากผู้ป่วย มีการวัดค่า INR 699 ครั้ง ซึ่ง 457 ครั้งที่ค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 หลังจากติดตามผู้ป่วยจนค่า INR ของผู้ป่วยแต่ละรายเข้าสู่ภาวะคงที่ พบว่าค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดเป็น 2.30 ± 0.19 ทั้งนี้มีผู้ป่วยผู้ป่วย 1 รายมีภาวะแทรกซ้อนมีลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดสมอง ร่วมกับความสามารถควบคุมการพูด และการเขียนได้ ค่า INR ของผู้ป่วยรายนี้ ณ เวลาที่เกิดภาวะแทรกซ้อนมีค่าน้อยกว่าค่า INR ที่กำหนดไว้ แต่หลังจากที่ปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยแล้ว ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 2.0-3.0 และสามารถพูดได้ชัดเจน พบภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกผิดปกติ 8 ครั้งจากผู้ป่วย 8 รายด้วยกัน ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติชนิดไม่รุนแรงทั้งสิ้น ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง โดยค่า INR ของผู้ป่วยทุกรายที่เกิดเลือดออกผิดปกติมีค่าที่สูงกว่า 3.0 ซึ่งผู้ป่วย 3 รายใน 8 รายนี้พบว่ามีสาเหตุมาจากการปฏิบัติยาระหว่างยา

สำหรับขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยนั้น มีขนาดยาโดยเฉลี่ยเป็น 3.34 ± 0.94 มิลลิกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความต้องการยาวาร์ฟารินในขนาด 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน อีกทั้งเมื่อพิจารณาจำนวนครั้งที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 พบว่าขนาดยาที่ทำให้อยู่ในช่วงดังกล่าวได้บ่อยครั้งที่สุดจะเป็นขนาดยา 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน เช่นกัน ดังนั้นขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยไทยน่าจะมีความเป็น 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังคงมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ดังนั้นการหาขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยนั้นยังคงมีความจำเป็นต้องพิจารณาจากค่า INR ของผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้สิ่งสำคัญที่ควรคำนึงถึงอีกประการหนึ่งก็คือ อายุของผู้ป่วย ซึ่งมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยจะมีความต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลงเมื่ออายุสูงขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุจะมีการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า

นอกจากนี้สิ่งที่สังเกตได้อย่างหนึ่งในงานวิจัยครั้งนี้ก็คือ ค่า INR ของผู้ป่วย ซึ่งเมื่อดูจากอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนมีลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือด พบว่ามีค่าที่ต่ำกว่า 2.0 เช่นเดียวกับงานวิจัยอื่น ๆ ในประเทศไทยซึ่งก็พบว่าค่า INR ต่ำกว่า 2.0 จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนมีลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดได้มาก อีกทั้งค่า INR ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกผิดปกติจะมีค่าที่มากกว่า 3.0 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นที่ค่า INR ของผู้ป่วยจะต้องสูง

เท่ากับที่ทาง ACCP และ NHLBI ได้แนะนำไว้ที่ 2.5-3.5 ซึ่งจากข้อมูลที่ได้พบว่าค่า INR ที่ปราศจากภาวะแทรกซ้อนจะมีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-2.5 จึงน่าจะมีความเป็นไปได้สูงว่าค่า INR ของผู้ป่วยไทยควรใช้ในช่วง 2.0-2.5

ดังนั้นจากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นว่า ขนาดยาที่ใช้คงฤทธียาวาร์ฟารินที่ควรให้หลังจากผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ไปรักษาตัวอยู่ที่บ้าน ควรเริ่มด้วยขนาดยาโดยเฉลี่ยประมาณ 3.0 มิลลิกรัมต่อวัน หรือเริ่มให้ขนาดยาในช่วง 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งนี้ขนาดยาล่าสุดที่ควรให้ผู้ป่วยควรให้เป็นขนาดอย่างน้อย 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วค่อยปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยตามค่า INR ของผู้ป่วย ซึ่งการติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมอย่างใกล้ชิด และทำการปรับขนาดยาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยนั้นเป็นสิ่งที่พึงปฏิบัติอย่างสม่ำเสมอ อย่างน้อยควรมีการตรวจเลือดเป็นประจำ โดยในช่วงที่ค่า INR ยังไม่คงที่ควรนัดผู้ป่วยให้มาบ่อยครั้ง เมื่อค่า INR คงที่แล้วอาจนัดมาตรวจเดือนละ 1 ครั้งน่าจะช่วยลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกผิดปกติ และภาวะแทรกซ้อนมีลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดได้

ข้อเสนอแนะ

จากผลการติดตามการรักษาจากผู้ป่วยนั้น ค่า INR ของผู้ป่วยจะค่อยๆ เข้าสู่ช่วง INR ที่ให้ผลการรักษา และคงที่ ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการปรับขนาดยาเพื่อหาขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย และการติดตามดูแลผู้ป่วยเป็นระยะๆ โดยควรนัดผู้ป่วยมาตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนมีลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด และภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกผิดปกติ และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพจากการใช้ยาวาร์ฟารินให้แก่ผู้ป่วย

จากข้อมูลขนาดยาที่ใช้คงฤทธิยาวาร์ฟาริน ซึ่งพบว่าขนาดยาต่ำสุดที่ผู้ป่วยควรจะได้รับ หลังจากได้รับอนุญาตให้กลับไปรักษาตัวที่บ้าน ขนาดยาต่ำสุดที่ควรให้คือขนาดยา 2.5 มิลลิกรัม ต่อวัน แล้วค่อยปรับขนาดยาตามความจำเป็นโดยใช้ค่า INR นอกจากนี้เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดยังคงเกิดขึ้นได้ ดังนั้นจึงควรใช้ค่า INR ของผู้ป่วยเป็นตัวติดตามผลการรักษา โดยเฉพาะในช่วงที่ค่า INR ของผู้ป่วยยังไม่คงที่จะเป็นช่วงที่เกิดภาวะแทรกซ้อนได้มาก ดังนั้นในช่วงนี้การนัดผู้ป่วยมาตรวจเลือดเดือนละ 1 ครั้งอาจจะไม่เพียงพอ แต่เมื่อค่า INR คงที่แล้ว การตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอเดือนละ 1 ครั้งน่าจะเพียงพอที่จะลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้ ซึ่งควรมีการศึกษาหาระยะห่างของการวัดค่า INR ของผู้ป่วยที่เข้าสู่สภาวะคงที่แล้วว่าควรมีระยะห่างเท่าใดในแต่ละครั้ง เพื่อจะได้นำมาใช้ในประเทศไทย

สิ่งที่ควรระวังอย่างหนึ่งก็คือขนาดยาวาร์ฟารินที่ให้แก่ผู้ป่วย ควรจะปรับขนาดยาตามค่า INR ของผู้ป่วย โดยปรับขนาดยาจากขนาดยาวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับใน 1 สัปดาห์ ซึ่งก่อนปรับขนาดยานั้นจะต้องพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงให้ผลการรักษาเสียก่อน ทั้งนี้หากแก้ไขหรือหลีกเลี่ยงปัจจัยเหล่านั้นได้ ก็จะไม่มีความจำเป็นต้องเปลี่ยนขนาดยาวาร์ฟารินให้ผู้ป่วย นอกจากนี้อายุของผู้ป่วยก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ต้องให้ความสนใจ เนื่องจากว่าผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มที่มีความต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดที่น้อยลง ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยสูงอายุด้วยเช่นกัน

นอกจากนี้ผลพลอยได้จากการวิจัยครั้งนี้คือค่า INR ของผู้ป่วย ซึ่งพบว่าค่า INR ที่ปราศจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จะมีค่าอยู่ในช่วง 2.0-2.5 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าค่า INR ของผู้ป่วยไทยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมควรมีค่า 2.0-2.5

อีกทั้งงานวิจัยครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมารับการมาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลมาจากการให้การดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ซึ่งกลวิธีหนึ่งที่น่านำมาใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาวาร์ฟารินก็คือ การจัดตั้งเป็นคลินิกที่ให้ความดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็ง

ตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยอาศัยเภสัชกรเป็นผู้ดำเนินงาน จึงน่าจะมีการศึกษาวิจัยถึงการจัดตั้งคลินิกดังกล่าวต่อไปในอนาคต เพื่อสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงให้แก่โรงพยาบาลเล็งเห็นถึงความสำคัญและประโยชน์ของคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานต่อผู้ป่วย