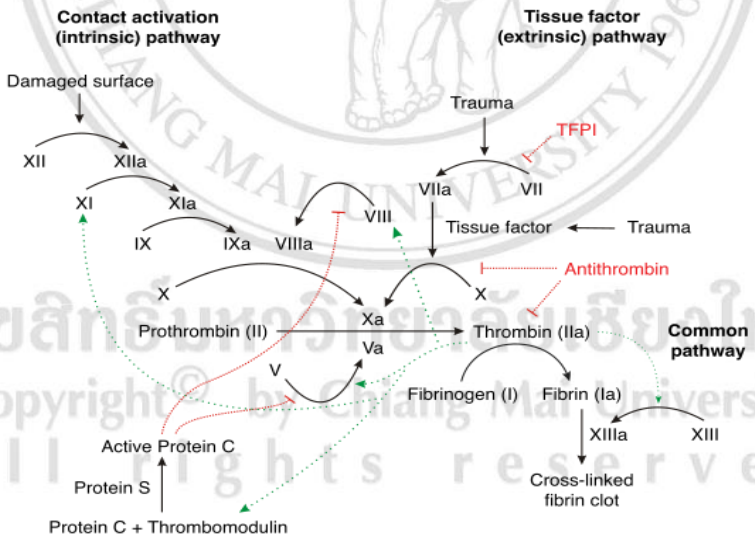
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ยาวาร์ฟาริน

2.2.1 ขั้นตอนการแข็งตัวของเลือด (Coagulation cascade)

เมื่อมีการบาดเจ็บของหลอดเลือดหรือเนื้อเยื่อ (Vascular tissue injury) ขึ้นในร่างกายจะเกิด ปฏิกิริยา กระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือด (Platelet) ให้หลั่งสาร Pro-coagulant จำนวนมากเข้าสู่กระแสเลือด มีการยึดติดกันระหว่างเกร็ดเลือดผ่านทาง glycoprotein IIb-IIa receptors และเกิดการเกาะกลุ่มกัน ของเกล็ดเลือด (Platelets aggregation) นอกจากนี้การบาดเจ็บของร่างกายที่เกิดขึ้นไปกระตุ้นให้มี การหลั่งสาร tissue factor หรือ tissue thromboplastin โดยขั้นตอนของการแข็งตัวของเลือดนี้ซับซ้อน และอาศัย clotting factors ต่างๆ ที่สร้างขึ้นในร่างกาย ขั้นตอนการแข็งตัวของเลือดประกอบด้วย 3 ส่วน คือ extrinsic, intrinsic และ common pathway ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 ขั้นตอนการแข็งตัวของเลือด

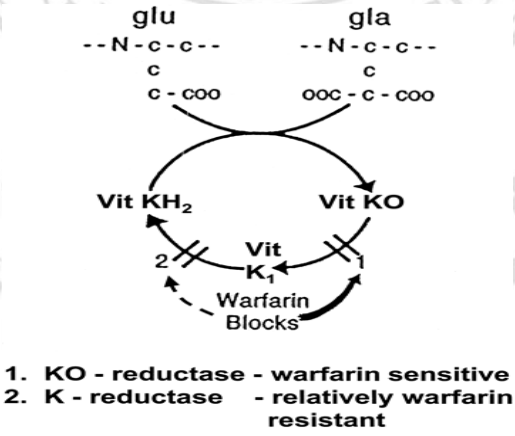
Extrinsic pathway จะเริ่มทำงานเมื่อเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหลั่งสาร tissue factor ออกมาจากนั้น tissue factor จะกระตุ้นให้ factor VII เปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ อยู่ในรูป factor VIIa ไปกระตุ้น factor X ใน common pathway และ factor IX ใน intrinsic pathway ให้ออกฤทธิ์การกระตุ้น

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

intrinsic pathway จะเกิดขึ้นเมื่อเลือดสัมผัสกับ negative charge surface ที่เกิดขึ้นและ factor XII ในกระแสเลือดถูกกระตุ้นฤทธิ์เป็น factor XIIa แล้วเปลี่ยน factor XI ให้อยู่ในรูป factor Xia เพื่อเข้าสู่ common pathway ต่อไป โดย common pathway จะเกิดขึ้นเมื่อ factor X ถูกกระตุ้นจาก factor VIIa จาก extrinsic pathway ซึ่ง factor X ที่ถูกกระตุ้นจะเปลี่ยนไปเป็น factor Xa และเกิดการเปลี่ยน prothrombin (factor II) ให้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ thrombin (factor IIa) โดยมี factor V เป็น co-factor เกิดการจับรวมตัวกันของ fibrinogen เป็น fibrin และรวมตัวกันเป็น stabilized fibrin clot ที่บริเวณเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บ (สุรกิจ นาทีสุวรรณ, 2547)

2.2.2 กลไกการออกฤทธิ์

กระบวนการแข็งตัวของเลือดต้องอาศัย clotting factors หลายชนิด ส่วนใหญ่สร้างที่ตับ โดย clotting factors เหล่านี้ยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้จนกระทั่งได้รับการเติมหมู่ carboxyl ในโครงสร้างที่ตำแหน่ง amino terminal ของกรด glutamic acid ซึ่งปฏิกิริยาดังกล่าวต้องอาศัย vitamin K ในรูป reduce form คือ vitamin KH2 (vitamin K-hydroquinone) เป็น cofactor จากนั้น vitamin KH2 จะถูก reduce เป็น vitamin K epoxide (vitamin KO) แล้วถูกเปลี่ยนไปเป็น vitamin KH2 ใหม่ โดยผ่านกระบวนการ reduction 2 ขั้นตอน คือ vitamin KO เปลี่ยนเป็น vitamin K1 และ vitamin K1 เปลี่ยนเป็น vitamin KH2 ซึ่งปฏิกิริยาดังกล่าวอาศัย vitamin K-epoxide reductase และ vitamin K-reductase เป็นตัวร่วมปฏิกิริยา



ภาพที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

วาร์ฟารินเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด โดยมีฤทธิ์การยับยั้งเอนไซมน์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการ γ–carboxylation โดยมีฤทธิ์ต่อเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase เป็นหลัก ส่งผลทำให้ clotting factor II, VII, IX และ X ที่สร้างได้อยู่ในรูปที่ไม่สามารถออกฤทธิ์เมื่อให้ยาวาร์ฟารินใน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ขนาดปกติ จะลดปริมาณการสร้าง vitamin K dependent clotting factors ได้ร้อยละ 30-50 ทำให้การออกฤทธิ์ของ clotting factor ที่เกิดขึ้นหลังจากการรับยาลดลงเหลือร้อยละ 10 - 40 จาก ระดับปกติ อย่างไรก็ตามวาร์ฟารินไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ได้รับการกระตุ้นก่อนที่จะ รับประทานยา ดังนั้น ระยะเวลาที่วาร์ฟาริน จะออกฤทธิ์ครั้งแรกจะถูกกำหนดโดยระยะเวลาของ clotting factor ที่ได้รับการกระตุ้นและหลงเหลืออยู่ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา โดยพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของ factor II มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานที่สุด คือ 60 ชั่วโมง ดังนั้นเมื่อเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยาต้องรอเวลา 7 - 10 วัน จึงจะได้ระดับยาในเลือดคงที่และเห็นฤทธิ์ของยาเต็มที่ นอกจากนี้วาร์ฟารินยังออกฤทธิ์ ยับยั้งปฏิกิริยา carboxylation ของ protein C และ protein S ซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารต้านการแข็งตัว ของเลือดในร่างกายทำให้ไม่สามารถเปลี่ยนไปอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (สุรกิจ นาทีสุววรรณ , 2547)

2.2.3 เภสัชจลนพลศาสตร์

ยาวาร์ฟารินอยู่ในรูป racemic mixture คือประกอบด้วย 2 isomer ได้แก่ R-isomer และ S-isomer ในสัดส่วนเท่าๆ กัน โดย S-isomer จะมีประสิทธิภาพสูงกว่า R-isomer ประมาณ 2-5 เท่า R-isomer และ S-isomer มีความแตกต่างกันในการออกฤทธิ์และการเปลี่ยนสภาพยาในร่างกาย(metabolism) S-isomer จะออกฤทธิ์ยับยั้ง vitamin KO reductase ได้แรงกว่า R-isomer แต่ R-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับได้ช้ากว่า S-isomer จึงมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดออกยาวกว่า ทำให้ ระดับ R-isomer สูงกว่า S-isomer ประมาณ 2 เท่า ดังนั้น ฤทธิ์ในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดประมาณ 60 -70% เกิดจาก S-isomer และ 30 - 40% เกิดจาก R-isomer (Ansell *et al*, 2008) นอกจากนี้ ยาวาร์ฟารินถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ในทางเดินอาหาร โดยอาหารมีผลกระทบ ต่ออัตราเร็วของการดูดซึม แต่ไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมยา ยามีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออก 36 - 42 ชั่วโมง สามารถจับกับโปรตีนได้เกือบร้อยละ 99 ฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของ clotting factor II, VII, IX และ X โดย factor II ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานมากที่สุด 60 ชั่วโมง ดังนั้น เวลาที่ยาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ (steady state) ประมาณ 7 - 10 วัน การเปลี่ยนสภาพยาเกิดขึ้นโดยยาจะถูก เปลี่ยนสภาพทางตับผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P450 โดย S-isomer จะถูกเปลี่ยนสภาพ ผ่านเอนไซม์ CYP2C9, CYP2C19 และ CYP2C18 ส่วน R-isomer ผ่านเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 จึงอาจทำให้ยาวาร์ฟารินอาจเกิดอันตรกิริยากับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงผ่านระบบ เอนไซม์ดังกล่าว (สุรกิจ นาทีสุววรรณ , 2547)

2.2.4 ข้อบ่งใช้

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) โดยมีข้อบ่งใช้ ตามที่ The American College of Chest Physicians (ACCP) ได้แนะนำให้ใช้ยาวาร์ฟารินเพื่อป้องกัน การกันการเกิดเลิ่มเลือดอุดตัน ได้แก่ (Ansell *et al,*2008; Hirsh *et al,*2008)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

1) การป้องกันภาวะ venous thrombosis ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

2) การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดกั้นหลอดเลือดดำ (Deep Vein Thrombosis) หรือ ภาวะลิ่มเลือดอุดกั้นในปอด (Pulmonary Embolism) ที่เกิดขึ้นแล้ว

3) การป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) ที่เกิดขึ้นหรือ อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว (Atrial fibrillation), ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (Cardioembolic ischemic stroke), ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ(Cardiac valve replacement), ผู้ป่วยโรค ลิ้นหัวใจ (Valvular heart disease), ผู้ป่วยที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (post-myocardial infraction)

2.2.5 อาการไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อน

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีประโยชน์สูงในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน แต่ก็เป็นยาที่มีช่วงการรักษา แคบ จึงอาจเกิดอันตรายจากการใช้ยาได้ง่าย ยาวาร์ฟารินอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญดังต่อไปนี้

1) ภาวะเลือดออก (bleeding) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่พบบ่อยจากการใช้ ยาวาร์ฟาริน มีการจำแนกภาวะเลือดออกได้ดังนี้ (Ansell *et al,*2008)

1.1) ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (Miner bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่พบได้บ่อยและเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก ซึ่งผู้ป่วยไม่จำเป็นต้อง ได้รับการตรวจรักษา

1.2) ภาวะเลือดออกรุนแรง (Major bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่ผู้ป่วยมี ความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เช่น เลือดออกในทางเดิน อาหาร ไอเป็นเลือด ปัสสาวะเป็นเลือด หรือภาวะเลือดออกที่ต้องได้รับ เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต เป็นต้น

1.3) ภาวะเลือดออกที่ต้องช่วยเหลือชีวิต (Life-threatening bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่ทำให้หัวใจและปอดหยุดทำงาน (Cardiopulmonary arrest) หรือมีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดหรือหัตถการหลอดเลือด (Angiographic intervention) หรือมีผลให้อวัยวะสูญเสียการทำงานโดย ไม่สามารถกลับคืน เหมือนเดิมได้เช่น อัมพาตจากการเกิดเลือดออกในสมอง (Intracerebral hemorrhage) เป็นต้น

1.4) ภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต (Fetal bleeding) ได้แก่ ภาวะเลือดออก ที่ ทำให้เสียชีวิต ภาวะเลือดออกที่รุนแรงถึงชีวิตอาจเกิดจากการที่มีภาวะ เลือดออกและมีก้อนเลือดไปกดทับอวัยวะที่สำคัญเช่น สมอง เยื่อหุ้มหัวใจ ไขสันหลัง เป็นต้นหรืออาจเกิดจากการสูญเสียเลือดมากจากการมีภาวะ เลือดออกในอวัยวะภายในบางแห่ง เช่นในระบบทางเดินอาหารหรือใน ช่องท้อง เป็นต้น

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

1.5) ภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิก (Significant bleeding) ได้แก่ ภาวะ เลือดออกที่ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินจากแพทย์ หรือ การที่ระดับ hematocrit ลดลงมากกว่าร้อยละ 3 หรือการมี hemoglobin ลดลงมากกว่า 1.2 mg/dl

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้แบ่งภาวะเลือดออกออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minor bleeding) และภาวะเลือดออกที่รุนแรง (major bleeding) ที่รวมถึงภาวะเลือดออกที่ต้องช่วยเหลือชีวิต ภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิตและ ภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิก

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ได้แก่ การเพิ่มของระดับ INR มากกว่า 5 มีโอกาสเสี่ยง ต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี ประวัติการเกิดเลือดออกที่ระบบทางเดินอาหาร จะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกแบบ major bleeding สูงกว่าปัจจัยอื่น นอกจากนี้พบว่า ลักษณะเฉพาะตัวของผู้ป่วยเช่น อายุมากกว่า 65 ปี มีประวัติเป็น โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และมีภาวการณ์เจ็บป่วยที่รุนแรงอื่นๆ เช่น การทำงานของไตลดลง ภาวะ โลหิตจาง หรือภาวะความดันโลหิตสูง ก็จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมาขึ้นมื่อได้รับ ยาวาร์ฟาริน (Ansell *et al*, 2008)

2) ภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolic complication) ผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟาริน หากได้รับยาในขนาดที่ต่ำเกินไป หรือมีค่า INR ต่ำกว่าช่วงการรักษา ก็ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว แบ่งกลุ่มตามความรุนแรงดังนี้ (Chiquette *et al*, 1998)

2.1) ลิ่มเลือดอุดตันชนิดไม่รุนแรง (Minor thromboembolism) เมื่อเกิดขึ้นแล้วสามารถหายเองโดยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

2.2) ลิ่มเลือดอุดตันอย่างมีนัยสำคัญ (Significant thromboembolism) เมื่อเกิดแล้วต้องประเมินการรักษา และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

2.3) ลิ่มเลือดอุดตันที่อาจรุนแรงถึงชีวิต (Life threatening thromboembolism) เป็นภาวการณ์เกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เกิดความเสียหายต่ออวัยวะ มีความ จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน

2.4) ลิ่มเลือดอุดตันจนทำให้เสียชีวิต (Fatal thromboembolism) ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นสาเหตุในการเสียชีวิตของผู้ป่วย

3) การตายของเซลล์ผิวหนัง (Skin necrosis) พบได้ไม่บ่อยอาการมักเกิดภายในอาทิตย์แรกที่เริ่มใช้ยา อาการที่พบมีลักษณะเป็นรอยเลือดออก บริเวณผิวหนังและเกิด necrosis ในที่สุด มักพบการเกิด skin necrosis บริเวณที่มี subcutaneous fat มากเช่นหน้าอก ต้นขาและท้อง มีการขยายตัวของรอยโรคอย่างรวดเร็ว จนนำไปสู่การตายของ เนื้อเยื่อ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

4) Purple toe syndrome เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยมาก มักเกิดประมาณ 3-8 สัปดาห์หลังเริ่มให้ยา โดยบริเวณ ฝ่าเท้า หรือนิ้วเท้ามีลักษณะเป็นสีน้ำเงินม่วง ผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บร่วมด้วย เมื่อหยุดยา รอยโรคจะหายไปเอง

5) ความพิการแก่ทารก (teratogenic effect) ยาวาร์ฟารินสามารถผ่านรกได้ดังนั้นหากได้รับยาในช่วงไตรมาสแรกจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ warfarin embryopathy ได้แก่ nasal hypoplsia หรือ stippled epiphyses, limb hypoplasia และหากมี การใช้ยาในช่วงไตรมาส 2 หรือ 3 อาจทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางนอกจากนี้ ยังพบภาวะ fetal hemorrhagic complication ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระหว่างการคลอด

6) อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ พบได้น้อย เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ผิวหนังอักเสบ ผื่นลมพิษ ผมร่วง ตัวเหลือง ตาเหลือง เป็นต้น

2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

2.2.1 ความร่วมมือในการใช้ยา

ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยในการใช้ยาได้ถูกต้องตามแพทย์สั่ง มีความสำคัญต่อผลการตอบ สนองของการรักษาการขาดความร่วมมือในการใช้ยาวาร์ฟาริน ทำให้ผลการตอบสนองต่อการรักษา เบี่ยงเบนออกจากเป้าหมาย อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยา วาร์ฟารินได้ การศึกษาของ (Kimmel *et al*, 2007) ได้ทำการศึกษาอิทธิพลของความร่วมมือในการใช้ยา ตามคำแนะนำต่อผลการต้านการแข็งตัวของเลือดจากการใช้ยาวาร์ฟาริน พบว่าความร่วมมือในการ ใช้ยาวาร์ฟารินอย่างสม่ำเสมอมีผลต่อการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยาวาร์ฟาริน อย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

2.2.2 อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

ยาวาร์ฟารินสามารถเกิดอันตรกิริยา ระหว่างยากับยาอื่นๆหลายชนิดตามกลไกทางเภสัชจลศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ ดังต่อไปนี้

1) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจากกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้

1.1) ลดการดูดซึมยาวาร์ฟาริน เช่น cholestyramine, sucralfate ดังนั้นหาก มีความจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกันต้องแยกเวลารับประทานยา

1.2) การแย่งจับกับโปรตีนในพลาสมา เนื่องจาก ยาวาร์ฟารินจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงร้อยละ 97 - 99 ดังนั้นเมื่อใช้ยาร่วมกับยาที่จับกับโปรตีนใน เลือดได้สูงเช่นเดียวกันก็ทำให้มีการแทนที่การจับโปรตีนได้ ทำให้มี ตัวยาวาร์ฟารินในรูปอิสระ ที่จะไปออกฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น เช่น furosemide, phenytoin, valproic acid, paclitaxel เป็นต้น

1.3) ขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงสภาพยา (Metabolism) ยาวาร์ฟาริน ทั้ง S-isomer และ R-isomer ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับด้วยเอนไซม์ Cytochrome P450 ที่แตกต่างกัน โดย S-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วย CYP2C9 และ ส่วนน้อยถูกเปลี่ยนสภาพด้วย CYP3A4 ในขณะที่ R-isomer ถูก เปลี่ยนสภาพด้วย CYP1A2, CYP3A4 และ CYP2C19 (อายุรภา ปริกสุวรรณ, 2549) ดังนั้นหากได้รับยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ (Enzyme inhibitor) ที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาพยา โดยเฉพาะเอนไซม์ที่ใช้ในการ เปลี่ยนสภาพ S-isomer ก็จะส่งผลกระทบให้เกิดผลให้มีการเพิ่มฤทธิ์ ของยาวาร์ฟารินที่มากขึ้นได้ในทางตรงข้ามหากได้รับยาที่คุณสมบัติเป็น ตัวกระตุ้นเอนไซม์อย่างแรง (Potential enzyme inducer) ก็จะส่งผลให้มี การเปลี่ยนแปลงยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ของยาวาร์ฟารินก็ลดลง

2) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจากกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ อาจเกิดได้ หลายรูปแบบ ได้แก่ ยาที่มีผลกับกระบวนการสร้างเกร็ดเลือด (thrombus) ระบบการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet system) หรือระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulation pathway) เช่น ยับยั้งการสร้างหรือเพิ่มการกำจัดออกของ vitamin K-dependent coagulation factors หรือระบบกระบวนการ homeostasis เช่น aspirin และยากลุ่ม NSAIDs ยากลุ่ม penicillin ในขนาดสูง มีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มกัน ของเกร็ดเลือด อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก ยากลุ่ม sulfonamide หรือยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง ส่งผลให้แบคทีเรีย normal flora ที่สร้าง วิตามินเค ที่จำเป็นในกระบวนการแข็งตัวของเลือด ในลำไส้ลดลง อาจทำให้ฤทธิ์ ของยาวาร์ฟารินเพิ่มมากขึ้น ยากลุ่ม cephalosporins generation ที่ 2 และ 3 ยับยั้ง cyclic interconversion ของวิตามินเค ทำให้ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น การใช้ยา acetaminophen ในขนาดมากกว่า 2,275 mg/สัปดาห์ อาจทำให้ฤทธิ์ของ ยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น เนื่องจาก toxic metabolite ของ acetaminophen ไปยับยั้ง เอนไซม์ VKOR (Vitamin K epoxide reductase) ที่ใช้ในกระบวนการสร้าง vitamin K dependent clotting factors หรือการเพิ่ม catabolism ของ clotting factors จากการใช้ thyroxine มีผลทำให้ warfarin ออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นได้ เป็นต้น (Tatro, 2009)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 1 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1* (Tatro, 2009)

ยาที่มีอันตรกิริยา	เริ่มเกิด	ข้อมูล/ หลักฐาน	กลไก	ผล
- ยากลุ่ม macrolides Azithromycin Clarithromycin Erythromycin	Delayed	Probable	Macrolides antibiotic ลดการกำจัดออกจากร่างกายของวาร์ฟาริน	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
Metronidazole	Delayed	Established	Metronidazole ลดการ metabolism ของ (S) warfarin	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
- NSAIDs	Delayed	Probable	Gastric irritation และลด platelet function	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
-NSAIDs (Cox-2 Selective)	Delayed	Probable	Unknow	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
- ยากลุ่มQuinolones Ciprofloxacin Levofloxacin Norfloxacin Ofloxacin	Delayed	Probable	Unknow	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
-Sulfinpyrazone	Delayed	Established	Metabolite ของ sulfinpyrazone รบกวนกระบวนการกำจัดออกของยา (S) warfarin	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
-Sulfamethoxazole+ Trimethoprime (cotrimoxazole)	Delayed	Established	Cotrimoxazole ยับยั้ง กระบวนการ metabolism ของ (S)warfarin	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน

* มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1 หมายถึง มีการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรกิริยาแน่นอน หรือมีความเป็นไปได้สูง (suspected/probable/established) และผลของอันตรกิริยามีความรุนแรงมาก (major)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 2 ยาที่กระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพวาร์ฟาริน ระยะเวลาที่จะพบผลของการกระตุ้นหรือหยุดการกระตุ้นเมื่อหยุดยาคู่กรณีและแนวทางการปรับเปลี่ยนขนาดยาวาร์ฟาริน

ยาที่กระตุ้นเอนไซม์	Isoenzyme ที่ถูกกระตุ้น	ระยะเวลาเริ่มมีผลของปฏิกิริยา (วัน)	การปรับเปลี่ยนขนาดยาวาร์ฟาริน (ร้อยละ)	ระยะเวลาหมดผลของปฏิกิริยา (วัน)
Carbamazepine	CYP3A4	10-35	↑100	42
Barbiturate	CYP3A4	7-30	↑12.5-25	> 42
Phenytoin	Nonspecific	NA	↑↓Based on INR	NA
Rifampicin	CYP3A4	< 7	↑100-200	21
Griseofulvin	Unknown	60	↑40	NA
Nafcillin	NA	< 7	↑100-400	7-28
Dicloxacillin	NA	< 7	↑2-30	NA
Smoking	CYP1A1, 1A2	NA	Base on INR	NA

↑ = เพิ่มขนาดของวาร์ฟาริน เมื่อใช้กับยาคู่กรณี

↓ = ลดขนาดของวาร์ฟาริน เมื่อใช้กับยาคู่กรณี

2.2.3 อันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและสมุนไพร

อันตรกิริยาระว่างยาวาร์ฟารินกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและสมุนไพร เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย ในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟาริน กลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินและสมุนไพร อาจเกิดได้ใน ขั้นตอนทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เช่นเดียวกับยา ทั้งนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ มาเกี่ยวข้อง เช่น ขนาด ปริมาณที่ใช้และระยะเวลาที่รับประทานร่วมกัน หากพิจารณาถึงสูตรโครงสร้างทางทฤษฎี ของสมุนไพรบางชนิด อาจทำนายถึงผลการเสริมฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยาวาร์ฟาริน เช่น การรับประทานยาวาร์ฟารินร่วมกับสมุนไพรที่มีสูตรโครงสร้างของ coumarin เป็นองค์ประกอบ เช่น ตังกุย และลูกซัด (fenugreek) หรือสมุนไพรบางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะของเกล็ดเลือด เช่น กระเทียม แป๊ะก๊วย หัวหอมใหญ่ ขิง กานพลู เป็นต้น (Greenblatt *et al*, 2005)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 3 อันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับสมุนไพรหรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (Tatro, 2009)

สมุนไพร/ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	กลไกการเกิด	ผลต่อวาร์ฟาริน
-กระเทียม (garlic)	ยับยั้งการสร้าง thromboxane และยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด	เพิ่ม INRและความเสี่ยงในการ เกิดเลือดออก
-น้ำมันปลา (fish oil)	ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของ เกล็ดเลือด	เพิ่ม INR
-ขิง (ginger)	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ thromboxane synthesis ทำให้ภาวะเลือดออกยาวนานขึ้น	เพิ่ม INRและความเสี่ยง ในการเกิดเลือดออก
-แป๊ะก๊วย (ginkgo biloba)	มีสาร Ginkgolides B มีฤทธิ์ยับยั้ง การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและ ยับยั้ง platelet - activating factor (PAF) โดยการแทนที่ receptor-binding site ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด	เพิ่ม INR และความเสี่ยง ในการเกิดภาวะเลือดออก
-Vitamin E (ขนาด มากกว่า 400 IU/วัน)	ยับยั้ง oxidation ของ vitamin KH2	เพิ่ม INR
-St. John’s wort	กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9, CYP3A4 ซึ่งใช้ในการ เปลี่ยนสภาพยาวาร์ฟาริน	ลด INR
-Coenzyme Q 10 ขนาด 30 - 200 มิลลิกรัม/วัน	Ubidecarenone มีโครงสร้างคล้าย vitamin K2 และเพิ่มการกำจัด ยาวาร์ฟาริน	ลด INR
-ชาเขียว (green tea)	ใบชาเขียวมี vitamin K มาก ลดฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน	ลด INR
-ถั่วเหลือง (Soy)	เปลี่ยนแปลง P-glycoprotein efflux system หรือ organic anion polypeptide ที่มีผลต่อการดูดซึม กา เปลี่ยนสภาพวาร์ฟาริน	ลด INR
โสม (Ginsen)	เหนี่ยวนำ hepatic enzyme activity	อาจลดหรือเพิ่ม INR

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

2.2.4 อายุ

การตอบสนองของยาวาร์ฟารินในผู้สูงอายุจะมากกว่าผู้ที่อายุน้อยและมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรงมากกว่า พบว่าอายุเป็นตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา วาร์ฟารินในขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ที่มีอายุมากขึ้นทุก 10 ปี จะใช้ยาวาร์ฟาริขนาด ลดลงจากปกติ 8% (Gage *et al*, 2004)

2.2.5 ภาวะสุขภาพ

ภาวะสุขภาพหรือโรคร่วมบางอย่างส่งผลต่อการตอบสนองของยาวาร์ฟารินที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน (Hypothyroidism) มีผลให้ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของ ยาวาร์ฟารินลดลง เนื่องจากมีการทำลาย clotting factors โดยตับลดลง ในทางตรงข้ามภาวะดังต่อไปนี้ มีผลทำให้มีการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเกิน (Hyperthyroidism) ร่างกายมีเมตาบอลิซึมที่เร็วขึ้น ทำให้มีการทำลาย clotting factors เพิ่มขึ้น ค่าครึ่งชีวิตของ clotting factors สั้นลงผิดปกติ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) ที่แย่ลง ทำให้ cardiac output ลดลง ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงที่ตับลดลง การเปลี่ยนแปลงสภาพของ วาร์ฟารินลดลงด้วย ผู้ป่วยโรคตับ เช่น cirrhosis, hepatitis จะตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินมากกว่าปกติ เนื่องจากตับสร้าง clotting factors ได้ลดลง และมีการเปลี่ยนแปลงสภาพยาที่ตับลดลง ภาวะไข้ มีผลทำลาย clotting factors ภาวะท้องเสีย มี normal flora bacteria ลดลง ทำให้ vitamin K ถูกสร้าง ลดลง ผู้ป่วยจึงมีการตอบสนองต่อยาเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ภาวะอื่นๆ ที่ทำให้มีการตอบสนอง ต่อยาวาร์ฟารินมากกว่าปกติได้แก่ มะเร็ง ขาดสารอาหาร ภาวะขาดวิตามินเค เป็นต้น (Ansell *et al*, 2008)

ตารางที่ 4 โรค/สภาวะของร่างกายที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟาริน
(สุรกิจ นาฑีสุววรรณ , 2547)

โรคหรือสภาวะอื่นๆ	ตอบสนองต่อยามากขึ้น	ตอบสนองต่อยาน้อยลง
มะเร็ง	√	
โรคของหลอดเลือด	√	
ท้องเสีย	√	
ไข้	√	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเกิน	√	
ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน		√
ภาวะหัวใจล้มเหลว	√	

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 4 โรค/สภาวะของร่างกายที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟาริน (ต่อ)

โรคหรือสภาวะอื่นๆ	ตอบสนองต่อยามากขึ้น	ตอบสนองต่อยาน้อยลง
โรคตับ	√	
ภาวะขาดสารอาหาร	√	
ภาวะไตอักเสบ		√
ภาวะพร่อมวิตามินเค	√	

2.2.6 อาหาร

อาหารที่มีวิตามินเค ในปริมาณสูง มีผลต้านฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน เนื่องจากวิตามินเค เกี่ยวข้องใน กระบวนการแข็งตัวของเลือด โดยเป็น cofactor ของ vitamin K- dependent clotting factors ซึ่งวิตามิน K ที่พบมากในธรรมชาติมี 2 รูปแบบ ได้แก่ vitamin K1 หรือ phylloquinone พบในพืชและสัตว์ส่วน vitamin K 2 หรือ menaquinone พบได้ในเนื้อเยื่อที่ตับและสามารถสร้างได้โดยแบคทีเรียที่อาศัย อยู่ในร่างกาย ซึ่งรูปแบบวิตามินเค ที่มีการศึกษาเรื่องการเกิดอันตรกิริย กับยาวาร์ฟาริน ส่วนมากเป็นวิตามินเคแบบ phylloquinone หรือ vitamin K 1 โดยพบมากในอาหารพวกผักใบเขียว ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินควรควบคุมการบริโภคอาหารที่มีวิตามินเค เป็นส่วนประกอบ ในปริมาณใกล้เคียงกันทุกวัน (Sadowski *et al,* 1996)

2.2.7 ปัจจัยด้านพันธุกรรม

ความผิดปกติของยีนในเอนไซม์ CYP 2C9 และ Vitamin K epoxide reductase complex sub-unite I gene (VKORC1) มีผลทำให้การตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินในแต่ละคนมีความแตกต่างกัน (Sconce *et al*, 2005) นอกจากนี้ยังพบความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง factor IX propeptide ซึ่งส่งผลกระทบต่อเภสัชพลศาสตร์ของยาวาร์ฟาริน โดยกลุ่มประชากรที่มีความแปรผัน ทางพันธุกรรมนี้หากรับประทานยาวาร์ฟาริน จะเกิดการลดลงอย่างเฉพาะเจาะจงต่อ factor IX (selective reduction) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ (Scialla S *et al,* 2005) จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายให้มีประสิทธิภาพตามเป้าหมาย ที่ต้องการ

2.2.8 เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก ในระยะเวลาสั้นๆ จะมีผลยับยั้งการเปลี่ยนสภาพของยาวาร์ฟาริน ในร่างกาย ส่งผลทำให้ค่า INR สูงขึ้นและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ สำหรับผู้ที่ ดื่มแอลกอฮอล์สม่ำเสมอในปริมาณมากจะเหนี่ยวนำให้มีการเปลี่ยนสภาพยาวาร์ฟารินได้มากขึ้นโดย เพิ่มการขจัดออกของยาวาร์ฟาริน จึงมีผลลดฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของยาวาร์ฟารินทำให้ มีค่า INR ลดลง (Ansell *et al*, 2008)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

2.3 การประเมินผลการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน

การประเมินผลการรักษาและความปลอดภัยในการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน จะทำการตรวจทางห้อง ปฏิบัติการได้แก่ Prothrombin Time (PT) เป็นเวลาที่ได้จากการวัดการตอบสนองที่ลดลงของปัจจัย การแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเคในการออกฤทธิ์ ได้แก่ factor II, VII และ IX ซึ่งเป็นปัจจัย การแข็งตัวของเลือดที่ถูกยาวาร์ฟารินยับยั้งการทำงาน วัดโดยการเติมแคลเซียมและ Thromboplastin ลงในพลาสมาที่เติมซิเตรทแล้วของผู้ป่วย (Citrated plasma) เพื่อกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือด และวัดระยะเวลาที่เลือดแข็งตัว เรียกระยะเวลาที่วัดได้ว่า Prothrombin time (PT) มีหน่วยเป็นวินาที แต่อย่างไรก็ตามปัญหาความไม่แน่นอนของการวัดค่า PT เนื่องจากสาร thromboplastin ที่ใช้ทดสอบ การแข็งตัวของเลือดมีความไวที่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถนำค่า PT ในแต่ละห้องปฏิบัติการมา เปรียบเทียบกันได้ องค์การอนามัยโลกจึงได้ปรับวิธีคิดค่ามาตรฐานสำหรับการตรวจหาค่า PT โดยมี การกำหนดให้มีการหาค่าความไวของสาร thromboplastin หรือเรียกว่าค่า International sensitivity index (ISI) และนำมาใช้ในการปรับผลของค่า PT ที่วัดได้ รายงานเป็น ค่า INR ซึ่งสามารถ คำนวณได้ดังนี้

$$INR = (\text{PT ของผู้ป่วย} / \text{PT เฉลี่ยของคนปกติ})^{ISI}$$

หรือ $\log INR = ISI (\log \text{observed PT ratio})$

เมื่อ PT ของผู้ป่วย หมายถึง ค่า prothrombin time ของผู้ป่วยในหน่วยวินาที

PT เฉลี่ยของคนปกติ หมายถึง ค่า prothrombin time เฉลี่ยของพลาสม่าควบคุม (คนปกติ) ในหน่วยวินาที

ISI หมายถึง international sensitivity index

ดังนั้นในปัจจุบัน ค่า INR จึงเป็นค่ามาตรฐานในการวัดผลการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ของยาวาร์ฟาริน และเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาและเกิดความปลอดภัยในการใช้ยา จึงได้มีการกำหนดช่วง INR เป้าหมายในการรักษา (target INR) โดย ACCP ได้แนะนำ ค่า INR เป้าหมาย ในข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ อยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 ยกเว้นผู้ที่ผ่าคัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม(mechanical prosthetic valve)ซึ่งควรให้ค่า INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.5-3.5

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 5 ค่า INR เป้าหมายสำหรับในแต่ลข้อบ่งใช้ของการใช้ยาวาร์ฟาริน

ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน	ช่วง INR เป้าหมาย
1. การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Treatment of pulmonary embolism)	2.0-3.0
2. การป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในร่างกาย ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ภาวะหัวใจห้องบนเต้นแผ่นระรัว	2.0-3.0
3. ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ(mechanical heart valve)	2.5-3.5

ปัญหาความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นในการวัดค่า INR เกิดได้หลายสาเหตุ ได้แก่ การเกิดความคลาดเคลื่อนจากการวัด PT ซึ่งอาจเกิดได้จาก การใช้หลอดเก็บตัวอย่างที่มีความเข้มข้นของ trisodium citrate ที่มากเกินไป เช่น 3.8% จะทำให้ค่า INR ที่วัดได้สูงกว่าปกติ ระยะเวลาในการเก็บตัวอย่าง อุณหภูมิ การใส่ปริมาณตัวอย่างเลือดน้อยเกินไปและเทคนิคการตรวจวัด การคำนวณค่า mean normal PT ไม่ถูกต้อง ควรตรวจวัดค่า mean normal PT ทุกครั้งที่เปลี่ยน batch ของ thromboplastin โดยใช้เครื่องมือเดียวกันกับที่วัดค่า PT หรือ ค่า ISI ไม่ถูกต้อง ควรมีการทำ local calibration

2.4 คลินิกพิเศษโรคหัวใจและหลอดเลือดโรงพยาบาลลำพูน

การให้บริการที่คลินิกพิเศษโรคหัวใจและหลอดเลือดโรงพยาบาลลำพูน ที่เป็นพื้นที่ทำการวิจัยในครั้งนี้ มีลักษณะของการให้บริการดังนี้

2.4.1 บุคลากรที่ปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วย

1) แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่คลินิกจำนวน 6 คน ประกอบด้วย อายุรแพทย์ จำนวน 3 คน และแพทย์ทั่วไป 3 คนทำหน้าที่ตรวจรักษาผู้ป่วยในคลินิกและปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ตาม ค่า INR ที่ตรวจวัดได้

2) พยาบาลจำนวน 5 คน ทำหน้าที่เป็นผู้ช่วยแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยและให้ คำปรึกษาที่จำเป็นเบื้องต้นแก่ผู้ป่วยก่อนและหลังพบแพทย์ ลงวันนัดหมายพบ แพทย์ ครั้งต่อไป

3) ผู้ช่วยพยาบาล ทำหน้าที่ช่วยเหลือทั่วไป เตรียมเวชระเบียน เรียกผู้ป่วย เข้าพบแพทย์ตามลำดับหมายเลขบริการ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

4) เภสัชกรจำนวน 2 คน ทำหน้าที่ให้คำปรึกษาด้านยาวาร์ฟารินแก่ผู้ป่วยที่ใช้ ยาวาร์ฟาริน ค้นหาปัญหาและเสนอข้อเสนอแนะแนวทางแก้ไขปัญหาแก่แพทย์ ผู้รักษากรณีพบปัญหา (หมายเหตุ ผู้วิจัยเป็นหนึ่งในเภสัชกรผู้ปฏิบัติงาน)

2.4.2 ขั้นตอนการรับบริการ

1) ผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาวาร์ฟาริน ยื่นบัตรนัดตรวจวัดค่า INR และตรวจวัดค่า INR ที่ ห้องตรวจปฏิบัติการในวันที่แพทย์นัด ก่อนมารับบริการที่คลินิก

2) ผู้ป่วยนำบัตรนัดและใบยืนยันการตรวจผลเลือดมาให้พยาบาลที่คลินิก ผู้ป่วยได้ รับการตรวจวัดความดันโลหิต ชั่งน้ำหนัก และซักประวัติเพิ่มเติมพร้อมบันทึก ในเวชระเบียนของผู้ป่วย

3) พยาบาลตรวจเช็คผล INR ของผู้ป่วยจากห้องปฏิบัติการผ่านระบบเครือข่าย โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Laboratory Information System; LIS Program) แล้ว คัดลอกผล INR ลงในเวชระเบียนผู้ป่วย จากนั้นส่งเข้าพบเภสัชกร

4) เภสัชกรให้คำแนะนำการใช้ยาวาร์ฟารินแก่ผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินทุกราย คำแนะนำที่เภสัชกรให้แก่ผู้ป่วยได้แก่ ชื่อยา ความสำคัญของการใช้ยา ค่า INR เป้าหมาย วิธีปฏิบัติตัวเมื่อใช้ยาวาร์ฟาริน การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา ยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา รวมถึงการค้นหาปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยเช่นความร่วมมือในการใช้ยา ทัศนคติในการใช้ยา ความยุ่งยากในการบริหารยา ปัญหาผู้ดูแลที่บ้าน การอ่านฉลากยา เป็นต้น ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาวาร์ฟารินรายใหม่ ได้มีการออก สมุดประจำตัวผู้ป่วยใช้ยาวาร์ฟาริน เพื่อให้ผู้ป่วยใช้เป็นข้อมูลในการแจ้งแก่ บุคลากรทางการแพทย์หรือสถานพยาบาลอื่นๆเมื่อไปรับการรักษา

ผู้ป่วยรายที่พบปัญหาจากการใช้ยา เภสัชกรได้มีการแจ้งปัญหาจากการใช้ยาและข้อแนะนำแก่แพทย์โดยวิธีทางวาจา โทรศัพท์ และมีการบันทึกข้อมูลที่ระบุ ลักษณะปัญหา ความรุนแรงของปัญหาและแนวทางข้อเสนอแนะแก่แพทย์ และทีมรักษาลงในเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เพื่อเป็นข้อมูลในการตรวจรักษา ผู้ป่วยครั้งต่อไป นอกจากนี้ มีการระบุปัญหาการใช้ยาที่พบลงไปในใบสั่งยา เพื่อส่งต่อข้อมูลแก่เภสัชกรผู้จ่ายยาได้ทบทวนและเน้นย้ำประเด็นปัญหาการใช้ยาอีกครั้ง และทำฉลากช่วยพิเศษในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางสายตาและการอ่านฉลากยา ในผู้ป่วยรายที่ไม่พบปัญหาการใช้ยา ผู้ป่วยกลับเข้าตรวจกับแพทย์ตามลำดับคิว การรักษา ผู้ช่วยพยาบาลจะขานชื่อผู้ป่วยเรียงตามลำดับหมายเลขการมารับบริการ เพื่อเข้าตรวจกับแพทย์

7) แพทย์ทำการตรวจรักษาและปรับขนาดยาวาร์ฟารินตามผล INR จาก ห้องปฏิบัติการ แพทย์สั่งจ่ายยาโดยระบุในใบสั่งยา ระบบโปรแกรมสั่งยาผ่าน ระบบคอมพิวเตอร์ (PMK Program) และในเวชระเบียน แพทย์กำหนดวันนัด ครั้งต่อไปและให้คำแนะนำผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีปัญหาจากการใช้ยาบางราย แพทย์ส่งกลับมาพบเภสัชกรเพื่อให้คำปรึกษาอีกครั้งหลังพบแพทย์

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

8) พยาบาลออกวันนัดแก่ผู้ป่วยโดยระบุในระบบคอมพิวเตอร์ (PMK Program) ผู้ป่วยรับบัตรนัดครั้งต่อไป ยื่นใบสั่งยาและรับยาจากห้องจ่ายยา

2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีปัญหาในการใช้ยามาก ยาวาร์ฟารินเกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ด้านยา และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ร้อยละ 1.5 (Hirri *et al,*2002) และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินถูกรายงานว่าเป็นสาเหตุหลัก ที่ทำให้ผู้ป่วยมารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉิน ร้อยละ 17.3 (Daniel SB *et al, 2007*) ปัญหา ที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาวาร์ฟารินที่มีความสำคัญทางคลินิก เช่นการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากยา การใช้ยาในขนาดที่ต่ำหรือสูงเกินไป การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและความไม่ร่วมมือ ในการใช้ยาของผู้ป่วย

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินพบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติโดยเฉลี่ย 7.6-16.5 ต่อ 100 patient-years โดยจัดเป็นชนิดรุนแรง (major) หรือเลือดออกถึงแก่ชีวิต (life threatening bleeding) ประมาณ 1.3 - 2.7 ต่อ 100 patient-years (Van der Meer *et al,* 1993 ; Palareti G *et al,* 1996) การศึกษาของ Beyth *et al*, (1998) แสดงให้เห็นว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาวาร์ฟารินได้แก่ อายุ มากกว่า 65 ปี มีประวัติการเกิดโรค หลอดเลือดสมอง หรือประวัติการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร อย่างน้อยหนึ่งครั้งของ การติดตามการรักษา ระดับ hematocrit น้อยกว่า 30% ระดับ serum creatinine มากกว่า 1.5 mg/dl, มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน การป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงดังกล่าว อาจทำได้โดย การไม่ใช้ยาวาร์ฟารินในขนาดสูงเกินไปและหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านอักเสบ ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เป็นต้น การศึกษาของ Van der Meer *et al*.(1993) ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Prospective study) ถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาวาร์ฟาริน ทำการศึกษา ในผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาวาร์ฟารินจำนวน 1,814 คน ที่ได้รับการรักษาจาก Leiden thrombosis service จาก การติดตามการรักษานาน 1 ปี พบว่าเกิดเลือดออก 16.5% treatment-year และพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่มอายุที่น้อยกว่า 40 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.32: 1.22 -1.43) นอกจากนี้การศึกษาของ Palareti G *et al*.(1996) ศึกษาการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาที่คลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด จำนวน 34 แห่ง ทั้งสิ้น 2,745 คน โดยผู้ป่วยรับยาวาร์ฟาริน (63.8%) และ Acenocoumarol (36.2%) ติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 ปี พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติขั้นรุนแรงจนเสียชีวิต รุนแรง และไม่รุนแรง เป็น ร้อยละ 0.25, 1.1 และ 6.2 ตามลำดับ โดยพบว่า 1 ใน 3 ของอุบัติเหตุการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ จะพบภายใน 90 วันแรกของการรักษา และอัตรา

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

การเกิดนี้ไม่แตกต่างกันในทุกช่วงอายุ ชนิดของยา coumarin และระดับ INR เป้าหมายการรักษา แต่อย่างไรก็ตามแนวโน้มการเกิดเลือดออกผิดปกติ มีแนวโน้มสูงในกลุ่มผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 70 ปี) การศึกษาของนิสิตตรา พลโคตรและพิมรำไพ แสงอินทร์ (2543) ติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่เข้ารับ การรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จ.ขอนแก่น จำนวน 193 คน โดยทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูล ย้อนหลัง (retrospective study) เป็นเวลา 1 ปี พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟารินสูง 45 คน (23.3%) โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมด 50 เหตุการณ์ แบ่ง ออกเป็นมีค่า prothrombin time (PT) และ INR เพิ่มขึ้น 60% และอื่นๆ 40% รวมถึง bleeding (14%), necrosis (10%), hematoma (6%), bruising (6%) และ hemoptysis (4%) โดยผู้ป่วยที่เกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ ส่วนมากจะได้รับยาร่วมกับยาวาร์ฟารินมากกว่า 10 รายการ (28.9%)

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้บ่อยเกิดจากการไม่สามารถรักษาระดับ INR ให้ได้ตาม เป้าหมาย ซึ่งการใช้ยาวาร์ฟารินสำหรับป้องกันหรือรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ระดับ INR ควรอยู่ใน ช่วง 2.0 - 3.0 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ระดับ INR ควรอยู่ในช่วง 2.5-3.5 (Ansell *et al*, 2008) อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ผลการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน ไม่สามารถ รักษาค่า INR ให้ได้ตามเป้าหมายได้ ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก หรือภาวะแทรกซ้อน จากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดได้ การศึกษาของ Reynolds *et al*. (2004) พบว่าผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 3.0 มีความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกง่ายมากกว่า ผู้ป่วยที่มีค่า INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.0 เป็น 3.2 เท่า การศึกษาของ Andrea LL,*et al* (2010) รายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก การใช้ยาวาร์ฟาริน 169 เหตุการณ์ในผู้ป่วย 167 คน ช่วงเวลา 1 ธันวาคม 2006 ถึง 30 มิถุนายน 2008 เป็นเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออก 52% ค่า INR เฉลี่ยของผู้ที่พบเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ เท่ากับ 6.0 Anthony CJ *et al.* (2011) ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective observational) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินและเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินในช่วงเวลา 18 สัปดาห์ จำนวน 201 ราย พบว่าในผู้ป่วยจำนวน 88 ราย ที่มีการตรวจ INR ผู้ป่วยจำนวน 45 ราย (22.4%; 95%CI: 17.2-28.7) มีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา ผู้ป่วยจำนวน 68 ราย (33.8%; 95%CI: 27.6-26.4) มีค่า INR สูงกว่าเป้าหมายการรักษา พบการเกิดภาวะเลือดออกจำนวน 28 ราย (13.9%; 95%CI: 9.8-19.4) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงกว่าเป้าหมายจำนวน 14 ราย (50.0%) ผู้ป่วย 4 รายเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (2.0%; 95%CI: 0.6-5.2) ซึ่งผู้ป่วย 2 ราย (50%) มีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา การศึกษาของ Dimarco *et al*, (2005) ทำการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ การเกิดเลือดออกที่มีความผิดปกติรุนแรง ได้แก่ อายุมาก โรคหัวใจล้มเหลว โรคตับ โรคไต โรคเบาหวาน การใช้แอสไพริน เป็นต้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Fang *et al,*(2004) โดยศึกษา หาความสัมพันธ์

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ระหว่างอายุกับฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดและความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว ในผู้ป่วยจำนวน 170 ราย พบว่า อายุที่มากกว่ามีความเสี่ยง ในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่าเป็น 2.5 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) การ ศึกษาของ Landefeld and Goldman, (1989) ติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินจำนวน 562 คน พบอาการ ไม่พึงประสงค์คือภาวะเลือดออกที่รุนแรง ร้อยละ 12 และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก รุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่เคยเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ที่เคยมีภาวะเลือดออกใน ทางเดินอาหารและผู้ที่มีโรคร่วมเช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย การทำงานของตับบกพร่อง โลหิตจางรุนแรง ภาวะหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว เป็นต้น การศึกษาของ สาวิตรี ทองอาภรณ์ (2555) รายงานปัจจัย เสี่ยงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงได้แก่ เพศหญิง, ค่า INR มากกว่า 5, ผู้ที่มี ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงได้แก่ ภาวะ ตับบกพร่อง, อายุ, โรคร่วม และการใช้ยาแอสไพรินร่วม

การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินในการต้านการแข็งตัวของเลือดเกี่ยวข้องกับสาเหตุต่างๆ โดยเฉพาะ อย่างยิ่งปัญหา ที่เกิดจากการใช้ยา การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลกระทบต่อ ประสิทธิภาพ ในการรักษาของวาร์ฟาริน จากการศึกษาของ การศึกษาของ Leanne *et al.* (2011) ทำ การติดตามปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาในผู้ป่วยหลังออกโรงพยาบาล ปัญหาการใช้ยาที่พบมากที่สุด ได้แก่ปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาร้อยละ 28.7 การศึกษาของณัฐวุฒิ มณีขาว และคณะ (2543) สำรวจปัญหาที่เกิดเนื่องจากการใช้ยาวาร์ฟารินในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยทำการ ศึกษาแบบไปข้างหน้า เป็นระยะเวลา 56 วัน พบว่าจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินทั้งหมด 18 ราย โดยพบปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาทั้งหมด 28 ปัญหา คิดเป็น 1.7 ปัญหาต่อผู้ป่วย 1 ราย พบปัญหา การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยามากที่สุด ร้อยละ 46.3 รองลงมาได้แก่การได้รับยาในขนาดต่ำเกินไป ร้อยละ 32.1 การได้รับยาในขนาดสูงเกินไปร้อยละ 10.7 และกลุ่มยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ปฏิกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินมากที่สุดคือ ยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ร้อยละ 14.94 รองลงมา ได้แก่ยาต้านจุลชีพ ร้อยละ 22.58 สเตอรอยด์ ร้อยละ 9.68 และยากันชัก 6.45 การศึกษาของ Well *et al.* (1994) ได้ทำการรวบรวมการศึกษาในฐานข้อมูล MEDLINE และ TOXLINE ระหว่างปี 1966 ถึง 1993 เพื่อรวบรวมรายการยาและอาหารที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาฟาร์ริน จากการรวบรวม 120 การศึกษาพบว่ามียาและอาหารทั้งสิ้น 26 ชนิด ที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อยาวาร์ฟาริน โดยแบ่งเป็น ยาที่ทำให้การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น คือ ยาในกลุ่มต้านจุลชีพ 6 ชนิด (cotrimoxazole, erythromycin, fluconazole, isoniazid, metronidazole, miconazole) ยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือด 5 ชนิด (amiodarone, clofibrate, propafenone, propanolol, sulfinpyrozone) และ ยาอื่นๆ ได้แก่ phenylbutazone, piroxicam, alcohol, cimetidine และ omeprazole สำหรับยาที่ทำ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ให้ การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินลดลงคือ ยาในกลุ่มต้านจุลชีพ 3 ชนิด (griseofulvin, rifampin, nafcillin) ยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางคือ barbiturates, carbamazepine และ chlordiazepoxide สำหรับอาหารที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินคือ อาหารที่มีปริมาณวิตามิน K สูง ปริมาณมาก นอกจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ยากับอาหารแล้วยังพบการเกิด อันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับสมุนไพร การศึกษาของ Miller *et al.*(1998) และ Berman (2000) พบว่า กระเทียม ขิง และแป๊ะก๊วย มีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ในขณะที่โสม ทำให้การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินลดลง

ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาเป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี ไม่มีผู้ดูแล และมีภาวะโรคร่วมหลายโรค (Lodwick and Sajbel, 2000) การศึกษาของ Waterman *et al*. (2004) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟาริน จำนวน 347 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่นอกเป้าหมายร้อยละ 23 โดยมีสาเหตุสำคัญมาจากปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยามากที่สุด (ร้อยละ 36) อันตรกิริยาระหว่างยา (ร้อยละ 9) การศึกษาของ Wittkowsky and Devine .(2004) โดยศึกษาโดยประเมินค่า INR ทั้งหมดจำนวน 12,497 ครั้ง ผู้ป่วยร้อยละ 29.7 มีค่า INR น้อยกว่า 2.0 มีสาเหตุมาจากปัญหาจากการใช้ยาที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การขาดความร่วมมือในการใช้ยา หรือขนาดยาที่ผิดพลาดร้อยละ 16.3 จากสาเหตุอื่นๆ เช่น ยาที่ใช้ร่วม การใช้แอลกอฮอล์ร้อยละ 15.12 ผู้ป่วยร้อยละ 4.67 มีค่า INR มากกว่า 4 มีสาเหตุ มาจากการได้รับยาในขนาดสูง ร้อยละ 43 เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินร้อยละ 7.3 และสาเหตุอื่นๆ ร้อยละ 15.4 การศึกษาของ Harri and Green. (2002) โดยศึกษาผู้ป่วยที่เข้านอนโรงพยาบาล ด้วยภาวะเฉียบพลันในระยะเวลา 3 เดือน จำนวน 1,480ราย พบผู้ป่วยจำนวน 112 ราย (ร้อยละ 7.6) ที่มาเข้ารับการรักษาด้วยภาวะเฉียบพลันสาเหตุจาก การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด วาร์ฟาริน ผู้ป่วย 29 ราย มีค่า INR เกินเป้าหมายและมีภาวะเลือดออก ซึ่งมีสาเหตุหลักมาจาก การขาดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การศึกษาของ Kumar *et al.*(1989) ทำการศึกษาใน ผู้ป่วยนอก ศึกษาความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินจำนวน 30 ราย เลือกผู้ที่มี INR คงที่ 15 ราย และไม่คงที่ 15 ราย มาศึกษาเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาวาร์ฟารินพบว่าความ ร่วมมือในการใช้ยาในกลุ่ม INR ไม่คงที่ มีINR คงที่เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยนอกที่ขาด ความร่วมมือ ในการใช้ยาวาร์ฟารินเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ค่า INR ไม่คงที่ การศึกษาของ Palareti *et al.* (2005) ซึ่งทำการศึกษาแบบย้อนหลัง (case-control study) ในผู้ป่วยชาวอิตาลี เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อ การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าการทำงานความรู้เรื่องยาวาร์ฟาริน และพันธุกรรม เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมค่า INR ของผู้ป่วย

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

การศึกษาของ วันวิภา เทพารักษ์ และคณะ (2550) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยนอกที่มีการควบคุม การรักษาของยาวาร์ฟารินไม่คงที่ จำนวน 66 ราย ผลการศึกษาพบว่า สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย และเป็นปัญหาจากการใช้ยาที่พบมากที่สุดได้แก่ การได้รับยาวาร์ฟารินใน ขนาดต่ำ (ร้อยละ 45.5) รองลงมาคือความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (ร้อยละ 19.7) การศึกษาของ มันติวีร์ นิ่มวรพันธุ์ (2550) ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย ที่ได้รับยาวาร์ฟาริน และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความร่วมมือในการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน โดยการศึกษาระยะที่ 1 เป็นการศึกษาเชิงคุณภาพโดยการสัมภาษณ์เชิงลึกในผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา พบว่า การไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาเป็นสาเหตุสำคัญ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา นอกจากนี้ความคลาดเคลื่อนทางยา เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา การศึกษาระยะที่ 2 เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางชนิดวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกที่รับประทานยาวาร์ฟารินจำนวน 212 คน พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษามักจะเป็นผู้ป่วยที่มีสถานภาพ สมรส (OR = 8.98; 95% CI: 1.02-79.45) ให้ความร่วมมือในการรักษา (OR = 4.94 95% CI:1. 31-18.61) และอายุน้อย (อายุน้อยกว่า 45 ปี เทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป) (OR = 2.58; 95% CI: 1.07-6.26) โดยที่ความรู้เรื่องยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยเป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลกระทบต่อความร่วมมือ ในการรักษา โดยผู้ป่วยที่มีความรู้เรื่องยาวาร์ฟารินระดับสูงมีความร่วมมือในการรักษามากกว่า ผู้ป่วยที่มีความรู้เรื่องยาวาร์ฟารินในระดับปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 3.84; 95% CI: 1.11-13.32, p=0.034)

การศึกษาของสุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง (2543) ศึกษาผลทางบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอก ที่ใช้ยาวาร์ฟาริน โดยการให้ความรู้เรื่องยาวาร์ฟาริน และติดตามผลการใช้ยาโดยเภสัชกร ผลการศึกษาพบว่า หลังจากการให้บริบาลเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาวาร์ฟาริน จำนวน 167 ราย มีค่า INR คงที่ร้อยละ 31.7 เปรียบเทียบกับก่อนการศึกษา ค่า INR คงที่ร้อยละ 3.2 มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) ปัญหาจากการใช้ยาที่พบ ได้แก่ การได้รับยาในขนาดที่ต่ำเกินไป (ร้อยละ 45.88) การได้รับยาในขนาดที่สูงเกินไป(ร้อยละ 30.77) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา (ร้อยละ 8.10) ได้แก่ พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยจำนวน 47 ราย เกิดเลือดออกชนิด ไม่รุนแรง 46 ราย และเกิดลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรงจำนวน 1 ราย ความผิดพลาด ที่พบจากใบสั่งยา (ร้อยละ 6.87) การไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่ง รวมถึงความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (ร้อยละ 5.91) และ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (ร้อยละ 2.47) การศึกษาของดุษณี เกษเมธีการุณ และนฤมล เจริญศิริพรกุล (2545) พบว่าการเกิดปัญหาจากการใช้ยาร้อยละ 68.9 โดยพบความไม่รวมมือ ในการใช้ยาของผู้ป่วยมากที่สุด ร้อยละ 39.5 รองลงมาเป็นการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร้อยละ 29.8 และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

จากการใช้ยาร้อยละ 24.9 จะเห็นได้ว่า ความร่วมมือในการใช้ยา เป็นปัญหาจากการใช้ยาวาร์ฟารินที่มีผลกระทบต่อการควบคุมระดับ INR ให้ได้ตามเป้าหมาย

จากข้อมูลการศึกษาขั้นต้น พบว่า ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้ไม่สามารถ ควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในเป้าหมายได้ ซึ่งสาเหตุอื่นๆนอกเหนือจากนี้อาจเกิดจาก ปัจจัยในตัว ผู้ป่วยเอง เช่นพันธุกรรม สภาวะโรคร่วม เป็นต้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัญหาจากการใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาวาร์ฟาริน เพื่อให้สามารถนำข้อมูลไปใช้ในการกำหนดแนวทาง ปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาวาร์ฟารินในโรงพยาบาลให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสม ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved