



บทความการศึกษาต่อเนื่อง

หลักการใช้จ่ายด้านการแข่งขันตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคลิ่มหัวใจและได้รับการเปลี่ยนลิ่มหัวใจ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ประยุต ภูวรัตน์าวีธ, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), ปร.ด. (เภสัชศาสตร์)
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รหัสกิจกรรม 1007-1-000-001-06-2566

จำนวนหน่วยกิต 3.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 4 กรกฎาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 3 กรกฎาคม 2567

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคลิ่มหัวใจและได้รับการเปลี่ยนลิ่มหัวใจมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงมาก ดังนั้นยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาและบำบัดเพื่อให้อาการของโรคคงที่และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ดังนั้น จึงต้องมีการดูแลเกี่ยวกับการใช้ยาทั้งทางด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความร่วมมือในการใช้ยาอย่างใกล้ชิด บทความนี้ให้รายละเอียดเกี่ยวกับหลักการใช้จ่ายด้านการแข่งขันตัวของเลือดทั้งรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทานในผู้ป่วยโรคลิ่มหัวใจผิดปกติและผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ่มหัวใจ ซึ่งเภสัชกรที่ทำงานเกี่ยวข้องกับการใช้ยานี้สามารถใช้ทบทวนความรู้และปรับความรู้ให้เป็นปัจจุบันต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อให้ทราบหลักการใช้จ่ายด้านการแข่งขันตัวของเลือดทั้งรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทานในผู้ป่วยโรคลิ่มหัวใจผิดปกติและผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ่มหัวใจ

บทนำ

การเกิดโรคลิ่มหัวใจและการเปลี่ยนลิ่มหัวใจมีสาเหตุส่วนหนึ่งมาจาก “การแข่งขันตัวของเลือดผิดปกติ” ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ จากการทบทวนวรรณกรรม พบสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะนี้ 3 ประการ ในภาพรวมเรียกว่า “Virchow's triad”⁽¹⁾ ได้แก่ 1) การมีภาวะเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ 2) การปรับตัวของร่างกายหลังจากหลอดเลือดถูกทำลายจนทำให้เกิดการแข่งขันตัวของเลือดมากเกินไป และ 3) การไหลเวียนของเลือดผิดปกติ ซึ่งในแต่ละข้อดังกล่าว จะมีรายละเอียดเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดสาเหตุแตกต่างกันออกไป เช่น ภาวะผิดปกติของร่างกาย โรคบางอย่าง ภาวะตั้งครรภ์ การถูกทำลายของหลอดเลือด

จากอดีตจนถึงปัจจุบัน พบว่ามีทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับการแข่งขันตัวของเลือด แบ่งออกเป็น 2 ทฤษฎี ได้แก่ ทฤษฎีดั้งเดิม เรียกว่า ระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade) และ ทฤษฎีใหม่ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการใช้เซลล์ (cell based coagulation)^(2, 3) มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระบบการแข็งตัวของเลือด^(2, 3)

	รายละเอียด
หลักการ	เป็น cell based coagulation เป็นการทำงานเกี่ยวเนื่องกันอย่างเป็นระบบของการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์ 3 ขั้นตอน คือ initiation phase (เป็นการกระตุ้น factor X โดย clotting factors หลายชนิด จนทำให้เกิด thrombin ออกมาจำนวนหนึ่งแต่ยังไม่มากนัก), amplification phase (เป็นการทำงานของ thrombin ร่วมกับ calcium และ acute promyelocytic leukemia (APL) ขยายสัญญาณการกระตุ้นย้อนกลับไปยัง clotting factors ต่าง ๆ รวมถึงเกิด platelet activation ทำให้สร้าง clotting factors ที่สำคัญ คือ clotting factors V, VIIIa และ IXa) และขั้นตอนสุดท้าย คือ propagation phase (clotting factors V, VIIIa และ IXa กระตุ้น clotting factors Xa ซึ่งจะกระตุ้นเอนไซม์ prothrombinase ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง prothrombin ไปเป็น thrombin และ เปลี่ยนแปลงต่อ จนเกิด fibrin เป็นจำนวนมาก)
ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เป็นเป้าหมายในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือด	Xa
พยาธิสภาพต่อเนื้อที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด	degenerative calcification

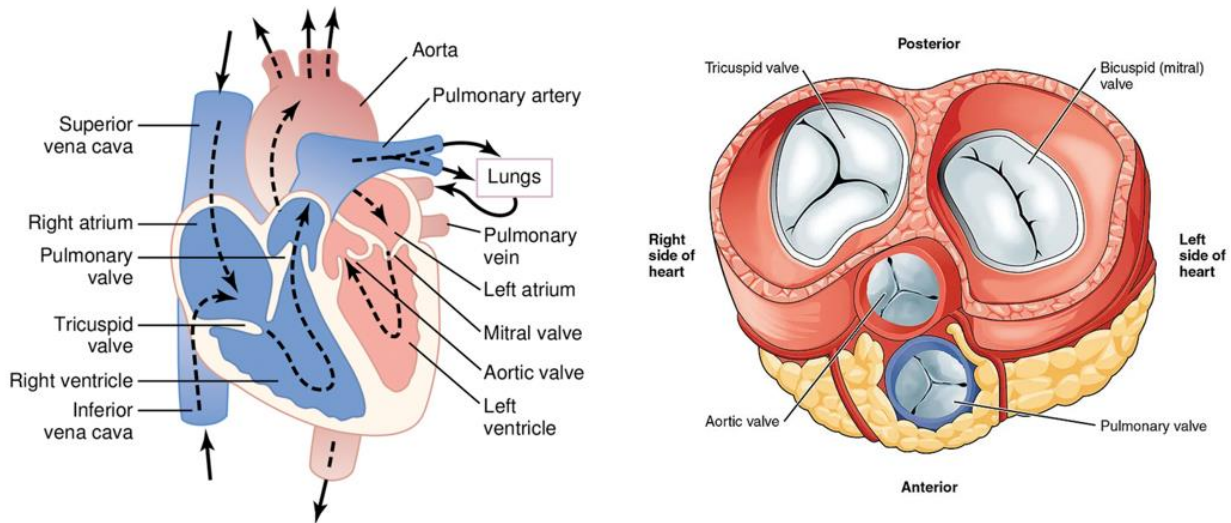
สรุปเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรค^(2, 3)

1. ความผิดปกติของการสร้างหรือทำลาย clotting factors ไม่ว่าจะ “ทางตรงหรือทางอ้อม” จะทำให้เกิดภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติหรือภาวะเลือดออกผิดปกติ
2. ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติจะส่งผลต่อการไหลของเลือด ซึ่งอาจนำพาลิ่มเลือดไปอุดตันยังอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคหลอดเลือดได้ เช่น pulmonary embolism, thromboembolic stroke, deep vein thrombosis

โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease)

โรคลิ้นหัวใจเป็นความเสียหายของอวัยวะเป้าหมาย (target organ damage) อันเกิดจากภาวะความดันโลหิตสูง หรือเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคไขรูมาติก หรืออาจเป็นความผิดปกติที่เป็นมาตั้งแต่กำเนิด ซึ่งพบได้น้อย⁽⁴⁾

ลิ้นหัวใจ (รูปที่ 1) แบ่งออกเป็น 4 ประเภท มีหน้าที่ “กั้นเลือด” ไม่ให้ย้อนกลับเข้าไปในห้องหัวใจ ได้แก่ 1) ลิ้น mitral กั้นระหว่างหัวใจห้องบนกับห้องล่างซ้าย 2) ลิ้น aortic กั้นระหว่างหัวใจห้องล่างซ้ายกับ aorta 3) ลิ้น tricuspid กั้นระหว่างหัวใจห้องบนกับห้องล่างขวา และ 4) ลิ้น pulmonary กั้นระหว่างหัวใจห้องล่างขวากับ pulmonary artery⁽⁵⁾



รูปที่ 1 ลิ้นหัวใจและการไหลเวียนเลือดผ่านหัวใจ⁽⁵⁾

ลิ้นหัวใจแต่ละแบบจะมีโครงสร้างและขนาดแตกต่างกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ลิ้น mitral จะทำงานหนักมากที่สุด รองลงมาคือ ลิ้น aortic ดังนั้น หากเกิดพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ้นเลือดอุดตันที่ลิ้น mitral จะเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงมาก เพราะรับแรงดันมากที่สุดและมีโครงสร้างที่แข็งแรงน้อยกว่าลิ้น aortic

โรคลิ้นหัวใจ mitral ตีบ (mitral stenosis, MS) ทำให้ความดันในห้องบนซ้ายสูงขึ้น และหัวใจห้องบนซ้ายขยายโตขึ้น ทำให้เกิดลิ้นเลือด⁽⁶⁾ ในขณะที่โรคลิ้นหัวใจ mitral รั่ว (mitral regurgitation, MR) ทำให้เลือดในระบบหัวใจห้องล่างซ้ายจะไหลย้อนกลับมาที่ห้องบนซ้าย หัวใจห้องบนซ้ายจึงได้รับเลือดมากกว่าปกติ ส่งผลให้เกิดลิ้นเลือดได้เช่นกัน แต่ความเสี่ยงในการเกิดลิ้นเลือดจะน้อยกว่าในกรณี MS⁽⁷⁾

โรคลิ้นหัวใจ aortic ตีบ (aortic stenosis, AS) มีสาเหตุที่พบบ่อย คือ degenerative calcification รองลงมา คือ โรคลิ้นหัวใจที่เกิดตามหลังไข้รูมาติก (rheumatic fever and rheumatic heart disease) ซึ่งมักพบร่วมกับ mitral valvular disease สำหรับสาเหตุที่พบน้อย ได้แก่ โรคไต และ Paget's disease of bone ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยของ AS คือ left ventricular hypertrophy (LVH) ซึ่งจะทำให้เกิดการอุดตันทางออกของ left ventricular การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักของ AS แบ่งออกเป็น “การถ่างลิ้น และการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ” ในกรณีที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจ aortic จะมีข้อบ่งชี้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่ไม่จำเป็นต้องใช้ตลอดชีวิต หากเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบ “bioprosthetic”⁽⁸⁾

การรักษาโรคลิ้นหัวใจ MS แบ่งออกเป็น การรักษาโดยการใส่ยาและไม่ใส่ยา การรักษาโดยการใส่ยา เช่น ใส่ยาขับปัสสาวะเพื่อลดการคั่งของน้ำในเลือดและในปอด ใส่ยาควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (rate control และ rhythm control) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะที่หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้อย่างเพียงพอ (congestive heart failure) จนส่งผลให้อวัยวะต่าง ๆ เกิดการขาดออกซิเจน ใส่ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยที่มีโรค atrial fibrillation ร่วมด้วย เพื่อป้องกันการเกิดลิ้นเลือดอุดตัน โดยเฉพาะ thromboembolic stroke และอาจต้องใส่ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปตลอดชีวิต สำหรับการรักษาโดยไม่ใส่ยา จะเน้นที่การจำกัดน้ำและเกลือ การแก้ไขปัญหาภาวะทุโภชนาการ (หากมี) และการผ่าตัดซ่อมลิ้นหัวใจหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ เป็นต้น⁽⁹⁾



บทบาทของเภสัชกรในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

เภสัชกรมีบทบาทอย่างมากในการช่วยทีมสหสาขาวิชาชีพเพื่อเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดซ่อมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ การจัดการเรื่องยาต้านการแข็งตัวของเลือดขณะเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล และการรักษาในระยะยาวหลังจากออกจากโรงพยาบาล ดังนั้น ในขั้นต้นเภสัชกรจึงควรมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับชนิดของลิ้นหัวใจเทียมและความรู้เกี่ยวกับการประเมินความเสี่ยงต่าง ๆ ได้แก่ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ เพื่อชั่งผลประโยชน์ที่จะได้รับเปรียบเทียบกับเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์เรื่องเลือดออกผิดปกติที่จะเกิดขึ้น ก่อนพิจารณาให้การรักษาใด ๆ

ลิ้นหัวใจเทียม แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ ลิ้นหัวใจชนิดโลหะ (mechanical valve) และ ลิ้นหัวใจเนื้อเยื่อ (bioprosthetic valve) ซึ่งแต่ละกลุ่มยังแบ่งออกเป็นชนิดย่อย ๆ อีก⁽¹⁰⁾ สิ่งที่เภสัชกรควรทราบคือ

1. การเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน “มากกว่า” ลิ้นหัวใจชนิดเนื้อเยื่อ⁽¹⁰⁾
2. ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันคือ ผู้ที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะที่ตำแหน่ง mitral, โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หากเป็นลิ้นหัวใจรุ่นเก่า เช่น cage ball หรือ tilting disc และเคยมีประวัติเป็นโรคอัมพฤกษ์ อัมพาต (cerebrovascular accident) หรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack, TIA) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนก่อนหน้า ที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ^(10, 11)

การเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด

การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเป็นการรักษาโรคโดยการทำการหัตถการที่มี “ความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมาก” ดังนั้น ต้องให้ผู้ป่วยที่กำลังรับประทานยาออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด “หยุด” การรับประทานยาก่อนผ่าตัด “ชั่วคราว” ยากลุ่มดังกล่าว ได้แก่ 1) ยาต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และ 2) ยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽¹²⁾

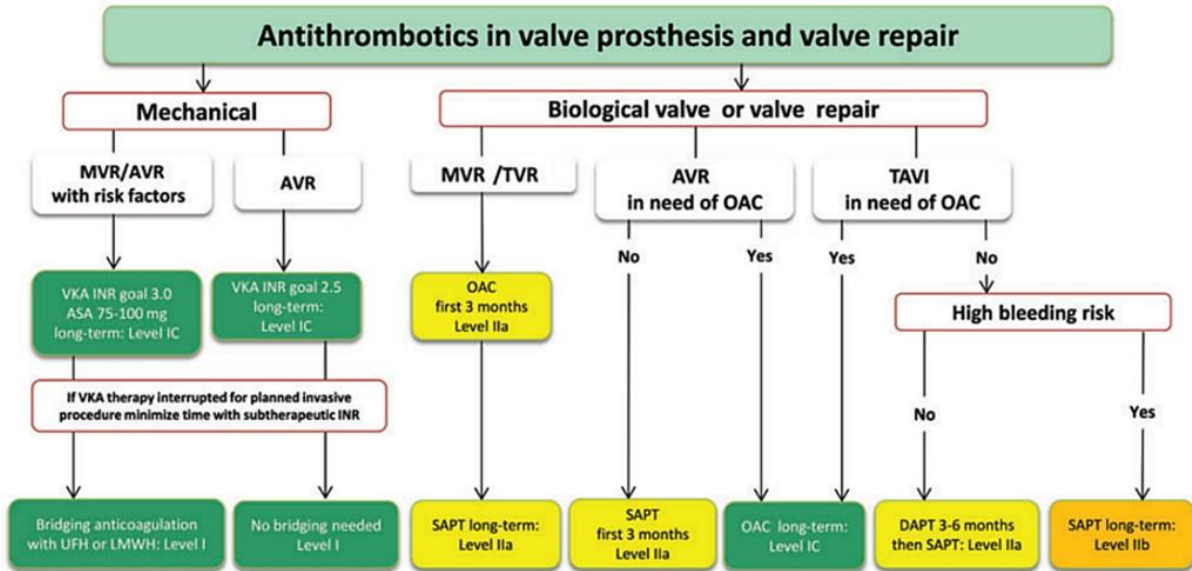
ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ได้แก่ aspirin, clopidogrel, ticlopidine, ticagrelor, prasugrel หรือ cangrelor ต้องหยุดใช้ยานาน 5-7 วัน ก่อนเข้ารับการผ่าตัด ในขณะที่ผู้ที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด warfarin ต้องหยุดใช้ยานาน 5 วัน ก่อนเข้ารับการผ่าตัด และต้องตรวจวัดค่า International Normalized Ratio (INR) จนได้เท่ากับค่าของคนปกติที่ไม่ได้รับประทานยา warfarin^(12, 13)

อย่างไรก็ตาม อาจมีบางกรณีที่แพทย์จะพิจารณาทำ bridging therapy⁽¹⁴⁾ คือ การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ unfractionated heparin (UFH) หรือ low molecular weight heparin (LMWH) ก่อนจะเริ่มใช้ warfarin หรือมีแผนจะหยุดใช้ warfarin ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อนหน้า เนื่องจาก warfarin มีค่าระยะเวลาที่ได้รับยาสูงสุด (T_{max}) นาน 3-5 วัน ดังนั้น หากต้องการเริ่มหรือหยุดใช้ warfarin จะต้องมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์สั้น “ทดแทนในช่วงสั้น ๆ” เพื่อรอให้ warfarin เริ่มออกฤทธิ์ หรือ ยังคงได้รับฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างสม่ำเสมอในระหว่างที่หยุดใช้ warfarin

บทบาทของเภสัชกรคือ ช่วยแพทย์พิจารณาข้อบ่งชี้ของการทำ bridging therapy ช่วยแพทย์พิจารณาความเหมาะสมของ “ขนาดยา” ต้านการแข็งตัวของเลือดแบบฉีด (UFH, LMWH) ที่สั่งใช้ และติดตาม “ประสิทธิภาพและความปลอดภัย” จากค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) ในกรณีที่ใช้ UFH และค่า INR ในกรณีที่ใช้ warfarin ตามลำดับ สำหรับ LMWH ให้ติดตามจากการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

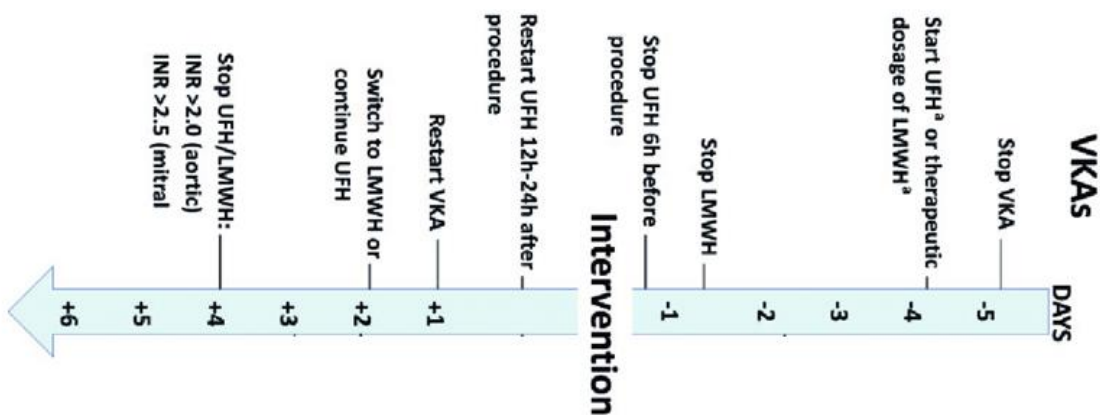


จากรูปที่ 2 จะพบว่าการทำ bridging therapy หรือ bridging anticoagulant (ตามคำที่ใช้ในภาพ) เป็นแนวทางการรักษาหลักในผู้ป่วยที่หยุดใช้ warfarin มาก่อนเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด mechanical valve ที่ตำแหน่ง mitral หรือ ตำแหน่ง aortic ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูง และมีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา หรือ ใกล้เคียงกับคนปกติแล้ว (ประมาณ 1.0) ในขณะที่หากเป็น biological valve (tissue valve) หรือ การซ่อมลิ้นหัวใจ จะไม่มีข้อบ่งชี้ของการทำ bridging therapy⁽¹⁵⁾



รูปที่ 2 แนวทางการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือซ่อมแซมลิ้นหัวใจ⁽¹⁵⁾

จากรูปที่ 3 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยต้องหยุดใช้ warfarin ก่อนผ่าตัดนาน 5 วัน จนมีระดับ INR ต่ำลงจนใกล้เคียงกับคนปกติ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยยังคงมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอยู่ เนื่องจากมีโรคพื้นฐานอันนำมาสู่การต้องได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ เช่น AF, severe MS, severe AS ดังนั้น ก่อนผ่าตัดจึงยังคงต้องทำ bridging therapy เพื่อให้มีต้านการแข็งตัวของเลือด ที่สามารถควบคุมหรือปรับเปลี่ยนได้ง่ายกว่า warfarin



หมายเหตุ ค่า INR ของคนปกติ คือ ประมาณ 1.0

รูปที่ 3 การทำ bridging therapy⁽¹⁶⁾



ในกรณี bridging therapy ด้วย LMWH ให้หยุดใช้ 1 วัน ก่อนผ่าตัด ในกรณีที่ใช้ UFH ให้หยุด 12 ชั่วโมง ก่อนผ่าตัด เพื่อให้ยาหมดฤทธิ์และลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของ LMWH ประมาณ 3-7 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของ UFH คือ 1 ชั่วโมง ตามลำดับ)^(12, 13, 16) สามารถเริ่มใช้ UFH ได้ 12-24 ชั่วโมง หลังผ่าตัด และ เริ่มยา warfarin ได้ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด และหากแพทย์ต้องการเปลี่ยนจากการใช้ UFH เป็น LMWH จะสามารถเริ่มใช้ได้ 48 ชั่วโมง หลังผ่าตัด หรือ อาจพิจารณาใช้ UFH ไปตลอดในระหว่างที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลก็ได้ แต่จะต้องมีการติดตามค่า aPTT ไม่ให้สูงเกิน 1.5-2.5 เท่าของค่าปกติ (ค่าปกติอยู่ระหว่าง 12-13 วินาที) อย่างไรก็ตาม เภสัชกรจะต้องพึงระลึกว่า UFH มีผลข้างเคียงเรื่องการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่า LMWH

ในกรณีที่แพทย์ต้องการหยุดใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบฉีด และต้องการให้เกิดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที สามารถหยุดยาได้ ในวันที่ 4-5 ของการรักษา โดยผู้ป่วยต้องมีค่า INR คือ “>2.0 และ >2.5 มาแล้วอย่างน้อย 24 ชั่วโมง” ในกรณีที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจที่ตำแหน่ง aortic และ mitral ตามลำดับ จากนั้นจึงเริ่ม warfarin ได้⁽¹⁶⁾

การเริ่ม warfarin และการติดตามการใช้ยาขณะเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

โดยทั่วไป แพทย์จะเริ่ม warfarin ขนาด 3 mg ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม แพทย์อาจพิจารณาลดขนาดเป็น 1-2 mg ในกรณีใช้ในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคตับ หรือ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยเภสัชกรควรแจ้งแพทย์ให้ติดตามค่า INR ทุก 24 ชั่วโมง ในช่วง 1-3 วันแรกของการรักษา เนื่องจาก T_{max} ของ warfarin คือ 3 วัน เพื่อใช้ค่า INR ในการพิจารณาแนวโน้มการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ หากพบว่าค่า INR เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว “เร็วเกินไป” เช่น เพิ่มจาก 1.0 ในวันแรก เป็น 1.3 ในวันที่สองหรือวันที่สามของการเริ่มยา ให้รีบแจ้งแพทย์เพื่อเสนอแนะการหยุดใช้หรือปรับลดขนาดยา หรือ อาจต้องใช้ยาต้านพิษหากเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ นอกจากนี้ เภสัชกรควรเสนอแพทย์ให้ติดตาม INR ในวันที่ 5-7 ของการรักษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา และแจ้งแพทย์ให้พิจารณาปรับขนาดยาได้ หาก INR ยังไม่อยู่ในเป้าหมายการรักษา เนื่องจากถึง steady state ของ warfarin แล้ว (steady state คือ ภาวะที่อัตราเร็วของการกำจัดยาออกจากร่างกายเท่ากับอัตราเร็วที่ร่างกายได้รับยาเข้า การเข้าสู่ภาวะ steady state ต้องใช้เวลาประมาณ 4-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา ค่าครึ่งชีวิตของ warfarin คือ 20-60 ชั่วโมง ดังนั้น steady state ต้องใช้เวลาประมาณ 7-10 วัน)⁽¹⁷⁾

การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin ในระยะยาว

warfarin เป็นยาที่มี therapeutic index แคบ ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยหลังจากใช้ยานี้อย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ จากหลักฐานเชิงประจักษ์ยังแสดงให้เห็นอีกว่า warfarin สามารถเกิดอันตรกิริยาได้กับทั้ง ยา โรค อาหาร สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ส่งผลทำให้ค่า INR สูงขึ้นหรือต่ำลงได้ ดังนั้น เภสัชกรจึงสามารถเข้ามามีบทบาทสำคัญในการให้การบริบาลผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ได้เป็นอย่างมาก⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

ในภาพรวม บทบาทของเภสัชกรในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin ในระยะยาว คือ การติดตามด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา การเสนอแนะการปรับขนาดยา การหยุดใช้ยา ตามข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์และอาการแสดงของผู้ป่วยแบบเฉพาะรายในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ การพิจารณาการใช้ยาต้านพิษให้เหมาะสมกับลักษณะของผู้ป่วย และการติดตามความร่วมมือในการใช้ยา



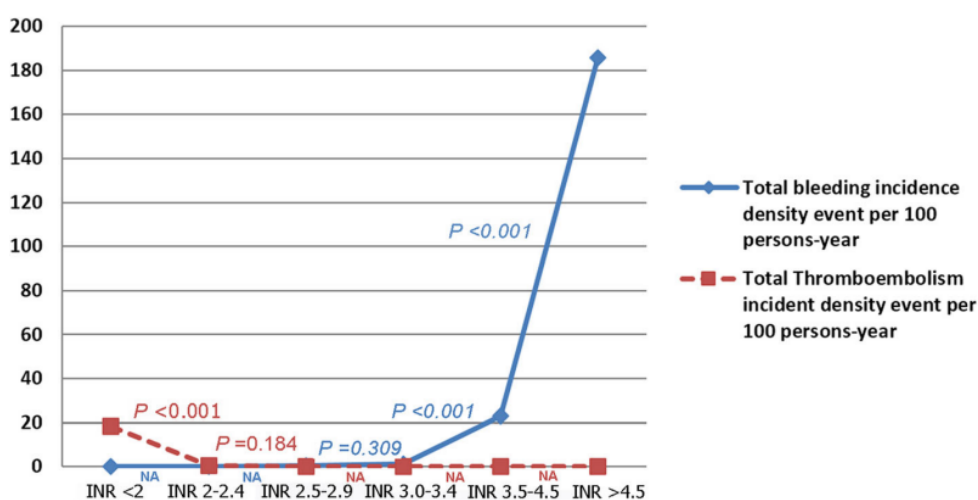
1. การติดตามด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา

สามารถติดตามได้จากอาการแสดงของโรคที่เปลี่ยนแปลงไป อาการอันไม่พึงประสงค์จากยา (ทั้งภาวะเลือดแข็งตัวและภาวะเลือดออกผิดปกติ) การติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ PT และ INR⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

หากรักษาแล้วมีประสิทธิภาพ ผู้ป่วยก็ไม่ควรเกิดอาการแสดงผิดปกติซึ่งนำมาสู่การต้องถูกผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ยกตัวอย่างอาการแสดงก่อนถูกเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่ตำแหน่ง aortic จะมีอาการก่อนหน้า คือ หายใจสั้นถี่ เจ็บหน้าอก มึน หรือสูญเสียสติสัมปชัญญะ อาการดังกล่าวเกิดจากการที่หัวใจทำงานหนักเกินไป แสดงถึงลิ้นที่ถูกเปลี่ยนอาจมีปัญหารั่ว ฉีกขาด หรือไม่ทำงาน เป็นต้น สำหรับอาการแสดงก่อนถูกเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่ตำแหน่ง mitral จะพบอาการเด่น คือ เหนื่อย เสียงหัวใจผิดปกติ (cardiac murmur) หัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

การประเมินด้านประสิทธิภาพการใช้ warfarin จากข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ให้ติดตามจากค่า INR ซึ่งเป็นค่าที่เกิดจากการคำนวณ จากสูตร $INR = [PT/PT_{control}]^{ISI}$ หากพบว่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา จะแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย warfarin มีประสิทธิภาพลดลง แต่หาก INR สูงกว่าเป้าหมายการรักษา จะแสดงให้เห็นว่าเกิดความไม่ปลอดภัยจากการรักษาด้วย warfarin เป็นต้น เป้าหมาย INR ในผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจ และได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ขึ้นอยู่กับ “ความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน” จากแนวทางการรักษาต่าง ๆ สามารถสรุปได้ว่า หากเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบ mechanical valve ที่ตำแหน่ง mitral จะมีเป้าหมาย INR คือ 2.5-3.5 สำหรับโรคลิ้นหัวใจและได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจในกรณีอื่น ๆ จะมีเป้าหมาย INR คือ 2.0-3.0⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

อย่างไรก็ตาม พบงานวิจัยในประเทศไทยที่แสดงข้อมูลเป้าหมาย INR ที่เหมาะสม จากงานวิจัยของ Taksinachanekij และคณะ สรุปว่า ค่า INR ที่เหมาะสมหลังทำ prosthetic valve replacement คือ ไม่ควรเกิน 3.5⁽²⁰⁾ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาโรคด้วย warfarin ของประเทศไทยและต่างประเทศ แต่ยังไม่ระบุช่วงที่เฉพาะเจาะจง ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยของ Kamthornthanakarn ที่ระบุช่วง INR ที่เหมาะสมชัดเจน คือ 2.0-3.4⁽²¹⁾ โดยแสดงข้อมูลให้เห็นว่าเป็นช่วงที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยที่สุดที่พบในงานวิจัยนี้ ดังแสดงในรูปที่ 4 ดังนั้น เภสัชกรจึงต้องติดตามหลักฐานเชิงประจักษ์ใหม่ ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารทางเภสัชกรรมอยู่เสมอ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยและป้องกันการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ให้ได้มากที่สุด



หมายเหตุ แกน X คือ ช่วง INR แกน Y คือ จำนวนคนที่เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติต่อ 100 คน-ปี

รูปที่ 4 INR ที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วย warfarin หลังการเปลี่ยนลิ้นหัวใจไม่ตรัสแบบโลหะ (ข้อมูลการวิจัยในผู้ป่วยชาวไทย)⁽²¹⁾



2. การเสนอแนะการปรับขนาดยา การหยุดใช้ยา ตามข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์และอาการแสดงของผู้ป่วยแบบเฉพาะรายในกรณีที่มีข้อบ่งชี้

เภสัชกรที่ทำงานในคลินิก warfarin หรือ คลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือ คลินิกโรคหัวใจล้มเหลว ได้รับการยอมรับให้สามารถเสนอแนะแพทย์ในการ “ปรับขนาด warfarin ให้เหมาะสมกับการตอบสนองของผู้ป่วยได้” (อย่างไรก็ตาม เภสัชกรไม่มีหน้าที่ในการปรับขนาดยาของผู้ป่วยได้เองตามกฎหมาย) ดังนั้น เภสัชกรควรพึงตระหนักว่าเกียรติที่ได้รับมานั้นมาพร้อมความรับผิดชอบ จึงต้องแสดงความขอบคุณผ่านการทำงานที่รัดกุมและรับผิดชอบสูงมาก เนื่องจากหากเกิดเหตุการณ์ใด ๆ ที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงขนาด warfarin เพิ่มขึ้นหรือลดลง จะทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ความรุนแรงจะขึ้นอยู่กับค่า INR ที่เปลี่ยนแปลงไป หากค่า INR ลดลง จะทำให้เกิดอาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ในขณะที่หากค่า INR สูงขึ้น จะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

จากการทบทวนวรรณกรรม พบหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ที่กล่าวถึงเป้าหมาย INR ของการรักษาด้วย warfarin เมื่อเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลังการเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบต่าง ๆ แสดงดังตารางที่ 2⁽²²⁻²⁴⁾

มีข้อสังเกตว่า ค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับการใช้ warfarin เพื่อรักษาโรคหัวใจและลิ้นหัวใจ คือ 2.5 (2.0-3.0) และ ค่า INR และระยะเวลาการใช้ยาที่เหมาะสมสำหรับการใช้ warfarin หลังการเปลี่ยนลิ้นหัวใจจะขึ้นอยู่กับ 1) ชนิดของลิ้นหัวใจ (แบบโลหะหรือเนื้อเยื่อ) และ 2) ตำแหน่งที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจ ว่าเป็นที่ตำแหน่ง aortic หรือ mitral⁽²²⁻²⁴⁾

แนวทางของประเทศไทย ไม่มีการระบุคำแนะนำการปรับขนาดการใช้ warfarin ที่ชัดเจนในผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจและได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ แต่ในทางปฏิบัติจะประยุกต์ใช้จากแนวทางการปรับขนาดยาในกรณีที่ต้องการเป้าหมาย คือ INR 2.0-3.0 แสดงดังตารางที่ 3

ในปัจจุบันพบหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ที่น่าสนใจที่แสดงให้เห็นว่ายากลุ่ม direct oral anticoagulants (DOACs) บางตัว อาจสามารถใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจได้ เช่น apixaban, rivaroxaban โดยข้อสังเกตสำคัญที่พบคือ ยาดังกล่าวออกฤทธิ์ยับยั้ง Xa โดยตรงและมีผลต่อไตน้อยที่สุดในกลุ่ม^(25, 26) ดังนั้นจึงอาจเป็นเหตุผลสำคัญที่งานวิจัยในปัจจุบันเริ่มสนใจคำถามงานวิจัยเกี่ยวกับการนำยากลุ่ม direct Xa inhibitor มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น เนื่องจากการใช้ DOACs มีข้อดีคือ ไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามค่า INR และการเกิดอันตรกิริยาของยาก็น้อยกว่า warfarin แต่อย่างไรก็ตาม การขาดยาหรือรับประทานยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำจะส่งผลต่อการแข็งตัวของเลือดได้ไวกว่า warfarin มาก การเข้าถึงยาต้านพิษของยากลุ่ม DOACs ก็ยังเป็นไปได้ยากในบริบทของประเทศไทย และราคาของทั้ง DOACs และยาต้านพิษที่สูงมาก ยาต้านพิษของ thrombin inhibitor (dabigatran) ได้แก่ idarucizumab ในขณะที่ยาต้านพิษของ Xa inhibitor คือ andexanet alfa และ ciraparantag ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาต้านพิษยากลุ่ม DOACs แสดงดังตารางที่ 4⁽²⁷⁾

3. การพิจารณาการใช้ยาต้านพิษให้เหมาะสมกับลักษณะของผู้ป่วย

vitamin K₁ เป็นยาต้านพิษโดยทั่วไปของ warfarin จะพิจารณาให้เมื่อผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติหรือมีค่า INR สูงกว่าเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม ไม่จำเป็นที่ผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติหรือ มีค่า INR สูง จะต้องได้รับ vitamin K₁ หลักการจัดการที่เหมาะสม คือ 1) การประเมินความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติ และ 2) การระบุสาเหตุที่ทำให้ค่า INR สูงขึ้นมากกว่าค่าเป้าหมาย



ตารางที่ 2 เป้าหมาย INR สำหรับการรักษาด้วย warfarin เมื่อเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลังการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ
แบบต่าง ๆ⁽²²⁻²⁴⁾

VALVULAR AF/FLUTTER			
With rheumatic mitral stenosis or mitral valve repair 10,11,18	2.5 (2.0 - 3.0)	Chronic	VKA
OTHER VALVULAR DISEASE			
Mitral valve prolapse:			
• With TIAs or ischemic stroke	none	chronic	ASA 81 mg daily
• With recurrent TIA despite ASA therapy	2.5 (2.0 - 3.0)	chronic	
Mitral annular calcification with AF	2.5 (2.0 - 3.0)	chronic	
Rheumatic mitral valve disease:			
• With AF, hx systemic emb, LA thrombus, LA>55mm	2.5 (2.0 - 3.0)	chronic	
• s/p thromboembolic event despite anticoagulation	2.5 (2.0 - 3.0)	chronic	add ASA 81 mg daily or INR 2.5-3.5
VALVE REPLACEMENT – BIOPROSTHETIC			
Aortic	2.5 (2.0 - 3.0) ‡ none	3-6 months ≥ 3 months	+ ASA 81 mg daily ASA 81 mg daily
• Transcatheter aortic valve replacement (TAVR)	none none	3 months > 3 months	ASA 81 mg + clopidogrel ASA 81 mg daily
Mitral	2.5 (2.0 - 3.0) ‡ none	3-6 months ≥ 3 months	+ ASA 81 mg daily ASA 81 mg daily
• With LA thrombus	2.5 (2.0 - 3.0)	until resolution	+ ASA 81 mg daily
• With prior history of systemic embolism	2.5 (2.0 - 3.0)	> 3 months	+ ASA 81 mg daily
• With additional risk factors for thromboembolism [AF, previous thromboembolism, hypercoagulable condition, low EF]	2.5 (2.0 - 3.0)	chronic	+ ASA 81 mg daily
VALVE REPLACEMENT - MECHANICAL			
Aortic			
• Bileaflet in NSR with normal LA size	2.5 (2.0 - 3.0)	chronic	+ ASA 81 mg daily May also consider INR of 2.5-3.5 for first 3 months
• Medtronic Hall tilting disk in NSR w/ nl LA size	2.5 (2.0 - 3.0)	chronic	+ ASA 81 mg daily May also consider INR of 2.5-3.5 for first 3 months
• On-x	2.5 (2.0-3.0) 1.5-2.0	3 months > 3 months	+ ASA 81 mg daily May consider 1.5-2.0 goal based on FDA labeling, when no other TE risks (+ ASA 81mg daily) ^{19,20}
• Starr-Edwards or mechanical disk valve	3.0 (2.5 - 3.5)	chronic	+ ASA 81 mg daily
• Following prosthetic valve thrombosis	3.5 (3.0 - 4.0)	chronic	+ ASA 81 mg daily
Mitral			
• Bileaflet or tilting disk	3.0 (2.5 - 3.5)	chronic	+ ASA 81 mg daily
• Following prosthetic valve thrombosis	4.0 (3.5 - 4.5)	chronic	+ ASA 81 mg daily w/ low bleed risk
Caged ball or caged disk (aortic or mitral)	3.0 (2.5 - 3.5)	chronic	+ ASA 81 mg daily
With additional risk factors for thromboembolism [AF, MI, LA enlargement, hypercoagulable condition, low EF]	3.0 (2.5 - 3.5)	chronic	+ ASA 81 mg daily
With systemic embolism despite adequate anticoagulation	increase INR goal	chronic	+ ASA 81 mg daily
Both aortic and mitral	3.0 (2.5 - 3.5)	chronic	+ ASA 81 mg daily



ตารางที่ 3 แนวทางการปรับขนาด warfarin ในกรณีที่ต้องการเป้าหมาย INR 2.5-3.5

ค่า INR ของผู้ป่วย	แนวทางการปรับขนาดยา	
<1.5	<1.9	เพิ่มขนาดยา 10-20% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์
1.5-1.9	1.9-2.4	เพิ่มขนาดยา 5-10% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์
2-3	2.5-3.5	พิจารณาใช้ยาขนาดเดิมต่อไป
3.1-3.9	3.6-4.5	ลดขนาดยา 5-10% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์
4.0-4.9	4.6-4.9	หยุดยา 1 วัน และอาจพิจารณาลดขนาดยา 10% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์
5.0-8.9 และ ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ		หยุดยา 1-2 dose และ อาจพิจารณาให้ vitamin K ₁ ขนาด 1 mg. บริหารยาโดยการรับประทาน
≥9 และ ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ		พิจารณาให้ vitamin K ₁ ขนาด 5-10 mg. บริหารยาโดยการรับประทาน
มีภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง ไม่ว่าจะมีค่า INR เท่าใด		พิจารณาให้ vitamin K ₁ ขนาด 10 mg. บริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ร่วมกับพิจารณาให้ fresh frozen plasma และ อาจพิจารณาให้ vitamin K ₁ ช้าได้ทุก 12 ชั่วโมง หากมีข้อบ่งชี้

หมายเหตุ

- เมื่อผู้ป่วยมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย ให้หาสาเหตุและกำจัดหรือหลีกเลี่ยง ก่อนพิจารณาปรับขนาดยาเสมอ
- ไม่ใช่ vitamin K₁ ในขนาดสูงหากไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง และ**ไม่ใช่ในกรณีที่ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียม โดยเฉพาะลิ้นหัวใจรุ่นเก่าที่มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง** เนื่องจากจะทำให้เกิดภาวะ warfarin resistance ต่อเนื่องยาวนาน และ ระวังการเกิด anaphylaxis หลังบริหารด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- ประเทศไทยไม่มี vitamin K₁ รูปแบบรับประทาน จะมีเฉพาะรูปแบบฉีด ซึ่งสามารถนำมารับประทานได้เนื่องจากตัวยาไม่มีความเป็นกรดอ่อนจึงไม่ถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้สามารถดูดซึมได้ และต้องใช้เป็น mixed micelle form (ยี่ห้อ Konakion[®] MM) เพราะเป็นยี่ห้อเดียวที่ระบุชัดเจนว่าสามารถรับประทานได้ สำหรับ vitamin K₁[®] injection (10 mg/mL) ของบริษัท Atlantic ตามเอกสารกำกับยาระบุว่าสามารถให้โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยไม่ระบุว่าสามารถบริหารยาโดยการรับประทานได้
- ไม่ควรฉีด vitamin K₁ เข้ากล้ามเนื้อ เพราะจะทำให้เกิดสะสมยา ซึ่งจะค่อย ๆ ปล่อย vitamin K₁ ออกมาอย่างต่อเนื่องและทำให้เกิดความยุ่งยากในการให้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดต่อไปในอนาคต นอกจากนี้การฉีดเข้ากล้ามเนื้อยังทำให้เสี่ยงต่อการเกิดก้อนเลือดซัง (haematoma formation)
- ต้องแจ้งจาง vitamin K₁ ก่อนฉีดเข้าเส้นเลือดดำเสมอ และติดตามอาการข้างเคียงหลังบริหารยา เพื่อจะช่วยให้ยาได้อย่างช้า ๆ หรืออาจพิจารณาทำ IV infusion ได้ และผลิตภัณฑ์ vitamin K₁ ยามี benzyl alcohol เป็นสารกันเสีย สามารถทำให้เกิดพิษต่อทารกแรกเกิดได้ นอกจากนี้สารละลายที่จะนำมาแจ้งจาง vitamin K₁ ต้องเป็นสารละลายที่ปลอดสารกันเสียเท่านั้น อาจใช้ 0.9% sodium chloride injection หรือ 5% dextrose มาแจ้งจางยาก็ได้ และควรบริหารยาทันทีหลังแจ้งจางยาเสร็จ
- อาการข้างเคียงที่สำคัญของ vitamin K₁ ได้แก่ อาการรู้สึกร้อนแดง เวียนหัว อัตราการเต้นของหัวใจอาจเร็วหรือช้าก็ได้ เหงื่อออกมาก หายใจลำบาก ปวด บวม ตึงบริเวณที่ฉีด และอาจมี cyanosis ได้
- สามารถตรวจวัด INR ได้หลังให้ vitamin K₁ แล้วนาน 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 4 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาต้านพิษยากลุ่ม DOACs⁽²⁷⁾

	Idarucizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
Target	Thrombin inhibitor (dabigatran)	Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), LMWH, fondaparinux	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, LMWH, fondaparinux
Mechanism of action	Noncompetitive binding to dabigatran	Binding to direct and indirect factor Xa inhibitors	Noncovalent hydrogen bonding binds to the target drug
Onset of action	Immediate	2–5 minutes	10 minutes
Administration and dose	5 g intravenously as two doses of 2.5 g each, not more than 15 minutes apart*	400–800 mg intravenous bolus followed by 4–8 mg/min infusion [†]	100–300 mg intravenous bolus [‡]
Elimination	Renal	Not reported	Not reported

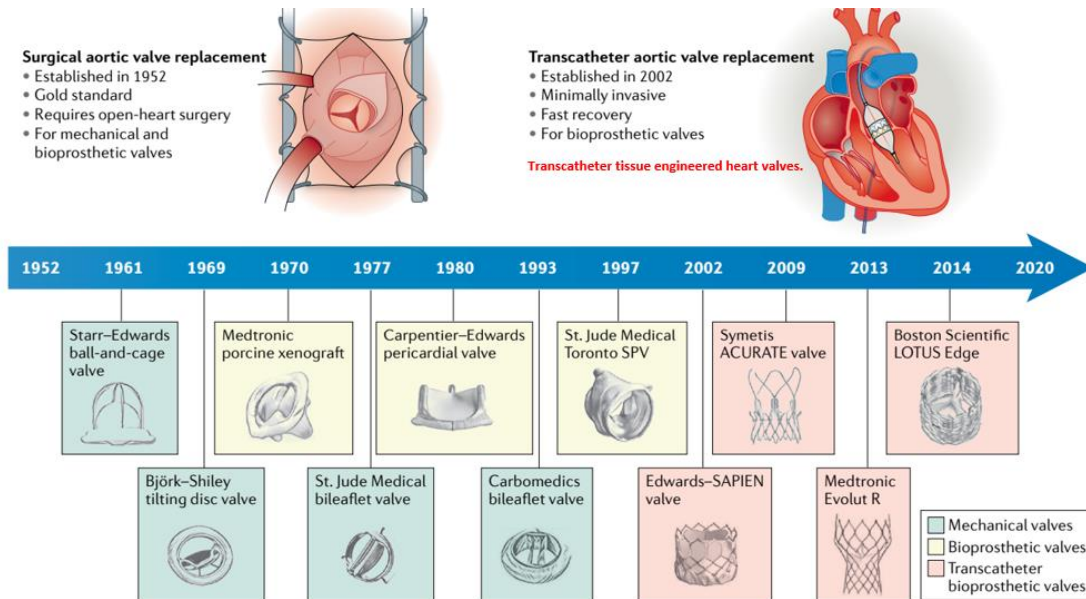
Notes: *FDA-approved dose. [†]Doses used in clinical trials but not approved. [‡]Dose used in Phase I clinical trial.

Abbreviations: DOACs, direct oral anticoagulants; FDA, US Food and Drug Administration; LMWH, low molecular weight heparin.

ข้อบ่งชี้การได้รับ vitamin K₁ คือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติแบบรุนแรงมาก (major bleeding) ไม่ว่าจะ INR จะมีค่าเท่าใดก็ตาม หรือผู้ที่มีค่า INR ตั้งแต่ 5.0 ขึ้นไป ซึ่งขนาดการใช้จะพิจารณาเป็นกรณี ๆ ไป จากการประเมินความเสี่ยงในการเกิดหรือพัฒนาไปสู่การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติแบบรุนแรงมากเป็นสำคัญ อย่างไรก็ตาม ในการพิจารณาใช้ vitamin K₁ ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบต่าง ๆ จะมีรายละเอียดการพิจารณาเพิ่มมากขึ้นกว่าผู้ป่วยโรคลิ้นเลือดอุดตันอื่น ๆ โดยมีหลักการที่สำคัญคือ การพิจารณาความเสี่ยงพื้นฐานและความเสี่ยงในอนาคตของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันทั่วร่างกาย (systemic clot) ร่วมด้วย

ประเด็นที่นำมาพิจารณาเป็นหลัก ได้แก่ ชนิดของลิ้นหัวใจที่ผู้ป่วยใช้อยู่ หากเป็นลิ้นหัวใจที่มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดสูงมากอยู่แล้วการได้รับ vitamin K₁ โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบบฉีดในขนาดสูงก็อาจเสี่ยงต่อการเกิด systemic clot ได้มากขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในระบบหัวใจ ปอด สมอง และหลอดเลือดได้ รูปที่ 5⁽²⁸⁾ แสดงให้เห็นช่วงเวลาการพัฒนาลิ้นหัวใจเทียมจากอดีตมาจนถึงปัจจุบัน โดยลิ้นหัวใจเทียมในอดีต หรือ ที่มักถูกเรียกในการปฏิบัติหน้างานว่า “ลิ้นหัวใจแบบเก่า” จะเป็นโลหะ และหากถูกเปลี่ยนในตำแหน่ง mitral ก็จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดผิดปกติได้มากกว่าลิ้นหัวใจรุ่นใหม่ ๆ ที่เป็นประเภทเนื้อเยื่อหรือวัสดุสังเคราะห์ทางชีวภาพ ซึ่งหากใช้ vitamin K₁ แล้วจะมีโอกาสเกิด systemic clot น้อยกว่า⁽²⁹⁻³¹⁾

บทบาทของเภสัชกรคือ การแนะนำแพทย์เกี่ยวกับการวางแผนการติดตามด้านความปลอดภัย โดยติดตามภาวะเลือดออกผิดปกติ และ ตรวจค่า INR ทุก 24 ชั่วโมง ติดต่อกันทุกวัน จนฤทธิ์ของ vitamin K₁ ลดลงไปมากหรือหายไป นอกจาก vitamin K₁ แล้ว ยังมีสารอื่น ๆ ที่สามารถใช้ร่วมกับ vitamin K₁ หรือใช้เดี่ยว ๆ ในการหยุดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับข้อจำกัดของผู้ป่วยแบบเฉพาะราย ได้แก่ fresh frozen plasma (FFP) และ KCentra[®] (prothrombin complex concentrate ประกอบด้วยโปรตีน 4 ชนิด ที่เกี่ยวข้องในการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ factor II, factor VII, factor IX และ factor X เป็นต้น ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบได้น้อยในกลุ่มคนที่ได้รับ warfarin)⁽²⁹⁻³¹⁾ รายละเอียดการใช้ยาต้านพิษ warfarin แสดงดังตารางที่ 5



รูปที่ 5 ลิ้นหัวใจชนิดต่าง ๆ⁽²⁸⁾

ตารางที่ 5 หลักการใช้จ่าย้านพิษยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽²⁹⁻³¹⁾

<p>LMWHs (enoxaparin) Half-life: 2-8 hours</p>	<p>Protamine (Does not reverse LMWH as effectively as it does UFH) Dose: 1 mg for each 1 mg of enoxaparin in last 8 hours</p> <ul style="list-style-type: none"> If >12 hrs have elapsed since LMWH administration, protamine may not be needed Do not exceed 50mg in a single dose; high doses can have an undesirable ANTICOAGULANT effect In clinical practice, give 50 mg IV x1 over 10 minutes. May redose if bleeding continues. <p>Administration: Slow IV push not to exceed 5mg/minute Onset: 5-15 minutes Caution: Rapid administration can cause severe hypotension and anaphylaxis</p>	<ul style="list-style-type: none"> If aPTT remains prolonged, may give 2nd dose of 0.5mg protamine per 1 mg LMWH Consider FFP and other blood product support. 	
<p>WARFARIN Half-life 36 hours (5 days for INR normalization)</p>	<p>SUPRATHERAPEUTIC INR</p> <ul style="list-style-type: none"> INR 5-9: Omit 1-2 warfarin doses ± 1-2.5mg PO Vit K INR > 9 (NO BLEED): omit 1-2 warfarin doses ± 2.5-5mg PO Vit K <p>ACTIVE BLEEDING AT ANY INR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hold warfarin & give Vit K 5-10mg IV (may repeat q12h based on repeat INR) <p>MAJOR OR LIFE THREATENING BLEED:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hold warfarin & give Vit K 10mg IV (may repeat q12h based on repeat INR) PLUS either KCentra (preferred) or FFP KCentra 1500 units x 1 OR FFP 10-30 mL/kg <p>SURGERY REVERSAL</p> <ul style="list-style-type: none"> INR > 1.5-2.5 <ul style="list-style-type: none"> Surgery <24 hours: 0.5-1mg IV Vit K x1 +/- 5-8mL/kg FFP Surgery 24-96 hours: 0.5-1mg PO Vit K x1 monitor INR q12-24h INR >2.5-5 <ul style="list-style-type: none"> Surgery <24 hours: 1-2.5mg IV Vit K x1 +/- 5-8mL/kg FFP Surgery 24-96 hours: 1-2.5mg PO Vit K x1 monitor INR q12-24h 	<p>Phytonadione (Vitamin K) Dose: See box on left Administration: IV- dilute in 50 ml NS and give over 30 minutes Onset: PO=24 hours; IV=12 hours Caution: IV - may be associated with very small risk of anaphylaxis</p> <p>FFP Dose: See box on left Administration: At least 10 ml/min Onset: 2-6 hours Caution: Carries risk of infection, must be thawed and a large volume is required (often > 1 liter)</p> <p>KCentra Dose: 1500 units x 1 (optional rescue dose of 1500 units available if hemostasis or desired target INR not achieved) Administration: Send Kcentra Kit for bedside reconstitution and administer via IV push over 5 minutes - Use within 4 hours of reconstitution Onset: <30 minutes Caution: thrombotic risk</p> <p><i>K-Centra contains trace amounts of heparin (to mitigate thrombotic potential) and should not be used in bleeding patients with active or recent (last 100 days) heparin-induced thrombocytopenia (HIT). In this instance, please contact pharmacy to discuss possible use of the alternative procoagulant FEIBA for reversal.</i></p>	<p>Use of KCentra:</p> <ul style="list-style-type: none"> REQUIRES ATTENDING APPROVAL Document attending name in the order comments REPEAT INR 30 MINUTES AFTER END OF KCentra/FFP INFUSION.



ประเด็นสำคัญของการใช้ยาต้านพิษยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ในผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ที่เภสัชกรควรทราบ ได้แก่⁽²⁹⁻³¹⁾

1. protamine sulfate เป็นยาต้านพิษที่มีประสิทธิภาพดีสำหรับ UFH อย่างไรก็ตาม สามารถใช้ต้านพิษของ LMWH ได้ แต่จะมีประสิทธิภาพไม่ดีมากนัก และหากเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติหลังจากใช้ LMWH ไปแล้วนานมากกว่า 12 ชั่วโมง การใช้ protamine sulfate จะไม่มีประสิทธิภาพ การใช้ protamine sulfate จะต้องบริหารแบบ slow IV push ในอัตราเร็ว 5 มิลลิกรัมต่ออนาที เนื่องจากการบริหารยาในอัตราเร็วเกินไป อาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและภาวะแพ้แบบรุนแรงเฉียบพลัน ได้

2. FFP เป็นยาต้านพิษทางเลือกที่สามารถใช้ร่วมกับ vitamin K₁ หรืออาจใช้เดี่ยว ๆ ในกรณีที่เกิดภาวะเลือดออกแบบรุนแรงมากหรือมีข้อห้ามใช้ vitamin K₁ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญในการใช้ FFP คือ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ และ ต้องใช้ในปริมาณสูง 10-30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม คิดเป็นประมาณ ≥ 1 ลิตรต่อครั้ง ซึ่งจะส่งผลต่อการบริหารคลังเภสัชภัณฑ์ หากมีการใช้อย่างไม่สมเหตุผล

3. KCentra[®] เป็นยาต้านพิษ warfarin ทางเลือก ที่ควรเลือกใช้ก่อน FFP หากเป็นไปได้ ข้อดีของการใช้ KCentra[®] ควบคู่กับ vitamin K₁ คือ ไม่ต้องตรวจกลุ่มเลือดก่อนให้ยา (FFP จะต้องทราบกลุ่มเลือดของผู้ป่วยก่อนใช้ และต้องมีการอุ่นก่อนใช้ ทำให้เสียเวลาในการใช้งานมากกว่า) และปริมาณที่แนะนำให้ใช้ก็ต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้สารนี้ คือ จะต้องบริหารแบบ slow IV push ใน 5 นาที (นานกว่า FFP) มีความคงตัวหลังผสม 4 ชั่วโมง และพบรายงานการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือด ซึ่งอาจนำไปสู่ systemic clot ได้ ดังนั้น จะต้องติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยหลังใช้อย่างใกล้ชิด

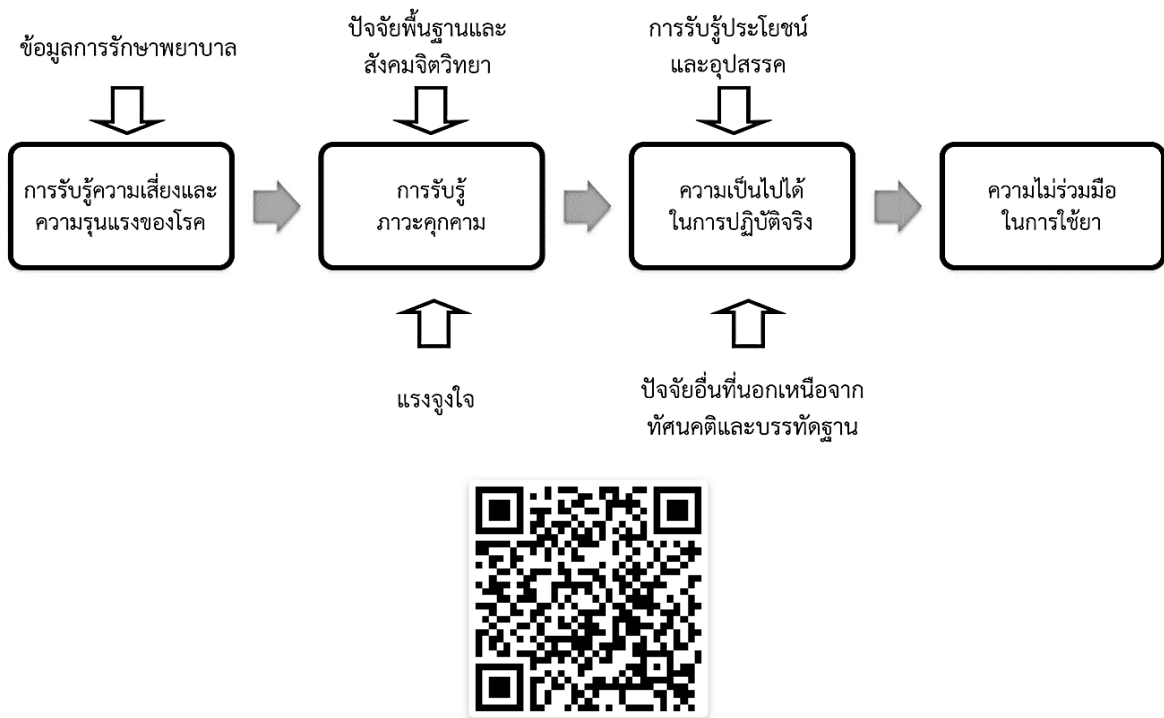
4. การติดตามความร่วมมือในการใช้ warfarin

ความร่วมมือในการใช้ยา คือ การตกลงร่วมกันระหว่าง “ผู้ป่วย และ แพทย์” ที่จะดำเนินตามแผนการรักษา เภสัชกรมีบทบาทในการช่วยติดตามและส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาที่ได้อย่างเหมาะสม ซึ่งหากผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาก็ย่อมจะทำให้เกิดผลการรักษาที่ดีด้วย

โดยทั่วไป การติดตามความร่วมมือในการใช้ warfarin เภสัชกรจะใช้การซักประวัติเป็นหลัก ซึ่งเป็นวิธีที่จะทำให้ได้ข้อมูลโดยตรงจากผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม มีข้อสังเกตที่สำคัญคือ ความถูกต้องของข้อมูลจะขึ้นอยู่กับคุณภาพของการได้มาซึ่งข้อมูลค่อนข้างมาก เนื่องจากเป็น subjective data

จากประสบการณ์ของผู้นิพนธ์พบว่า เมื่อผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา เภสัชกรมักแนะนำเพียงว่า “ผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาอย่างเคร่งครัด และห้ามลืมรับประทานยาหรือปรับขนาดใช้ยาเองโดยเด็ดขาด” โดยที่เภสัชกรเองก็ไม่ได้ทราบอย่างแท้จริงว่า เพราะเหตุใดผู้ป่วยเฉพาจะรายที่ตนกำลังให้การบริบาลอยู่นั้นไม่ให้ความร่วมมือใช้ยา และถึงแม้ว่าบางครั้งอาจมีการใช้เครื่องมือบางอย่างช่วย เช่น แผ่นให้ความรู้ ปฏิทินช่วยเตือนการรับประทานยา หรือสมุดคู่มือใช้ยา แต่ก็ยังเป็นวิธีการแก้ไขปัญหาที่ปลายเหตุ นอกจากนี้ การใช้เครื่องมือดังกล่าว ก็เป็นการปฏิบัติที่เหมือนกันสำหรับผู้ป่วยทุกราย โดยที่ไม่ทราบอย่างแท้จริงว่า เป็นวิธีแก้ไขปัญหาคือความร่วมมือในการใช้ยาที่ตรงกับปัญหาของผู้ป่วยเฉพาจะรายที่กำลังให้การบริบาลฯ อยู่หรือไม่

Poowaruttanawiwit และคณะ⁽³²⁾ ได้วิจัยและพัฒนา “แบบประเมินความรู้และความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่ได้รับวาร์ฟาริน” ซึ่งจะทำให้ทราบข้อมูลอย่างเป็นรูปธรรมมากขึ้นว่า 1) ผู้ป่วยที่ให้การบริบาลอยู่มีความร่วมมือในการใช้ยาหรือไม่ และ 2) ในกรณีที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา มีสาเหตุมาจากอะไร รูปที่ 6 แสดงแนวคิดในการพัฒนาเครื่องมือฯ โดย QR code คือ บทความปริทัศน์เรื่อง ปฏิกริยาระหว่างอาหารกับ warfarin: ข้อเท็จจริงกับความเชื่อ ซึ่งสามารถดูรายละเอียดของแบบประเมินฯ ได้



รูปที่ 6 กรอบแนวคิดสาเหตุความไม่ร่วมมือในการใช้ warfarin ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

เรียนแพทย์ผู้ตรวจ

ข้อบ่งใช้ยาของผู้ป่วยรายนี้ คือ.....อาการโดยทั่วไปของผู้ป่วย คือ.....
 ยาที่ใช้อยู่ทั้งหมดในปัจจุบัน มีดังนี้.....
 ค่า PT/INR ในวันนี้ เท่ากับ..... และ ให้ระบุว่าอยู่ใน หรือ นอก ช่วงการรักษา
 ในแง่ความปลอดภัยพบว่า ให้ระบุว่า ผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือ ภาวะ
 เลือดออกผิดปกติ หรือไม่ อย่างไร.....
 มี หรือ ไม่มี ปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา หากมีให้ระบุรายละเอียด
 ปัญหาที่พบในผู้ป่วยรายนี้ คือ ให้ระบุปัญหา สาเหตุ ปัจจัยเสี่ยง ความรุนแรง
 เสนอแพทย์ ดังนี้ เช่น ระบุว่าควรให้ยาแอสไพรินต่อในขนาดเดิม หรือ ปรับเพิ่ม หรือ ลดขนาดยา หรือ
 เสนอการให้วิตามินเค ขนาดยาแอสไพรินในวันนี้ คือ ให้ระบุขนาดยา และ วิธีบริหารยา และ ขนาดยา
 รวมต่อสัปดาห์.....
 นัดติดตาม PT/INR ให้ระบุระยะเวลา เช่น 2 สัปดาห์ หรือ 1 เดือน เป็นต้น
 จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา
 ลงชื่อ เภสัชกร.....

รูปที่ 7 ตัวอย่าง pharmacist note ที่ใช้ในการสื่อสารกับแพทย์เพื่อขอปรึกษาเกี่ยวกับการใช้ warfarin



สรุป

บทบาทของเภสัชกรในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจและได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ คือ ประเมินข้อบ่งใช้ยา ทั้ง warfarin และ DOACs ในกรณีที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดต้องให้หยุดใช้ยาต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะเวลาที่เหมาะสม ประเมินการใช้ยา และ/หรือ การทำ bridging therapy ทั้งในแง่ขนาด ระยะเวลา การหยุดการรักษา การติดตามด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา เสนอแนะการหยุดใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ตามข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์และอาการแสดงของผู้ป่วยแบบเฉพาะราย การพิจารณาการใช้ยาต้านพิษ และการติดตามความร่วมมือในการใช้ยาในระยะยาว

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ.ดร.ภญ.รัตติมา จีนาพงษา ที่ให้คำแนะนำที่มีประโยชน์ด้านเภสัชวิทยา ตลอดจนช่วยให้คำแนะนำการแก้ไขเอกสารฉบับนี้จนสำเร็จลุล่วง

เอกสารอ้างอิง

1. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS. Virchow Triad. 2022 Nov 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>
2. Green D. Coagulation cascade. Hemodial Int. 2006;10 Suppl 2:S2-4.
3. Smith SA. The cell-based model of coagulation. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2009;19:3-10.
4. Mrcic Z, Hopkins SP, Antevil JL, Mullenix PS. Valvular Heart Disease. Prim Care. 2018;45:81-94.
5. O'Donnell A, Yutzey KE. Mechanisms of heart valve development and disease. Development. 2020;147:dev183020.
6. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. Lancet. 2009;374:1271-83.
7. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet. 2009;373:1382-94.
8. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. Am J Med. 2017;130:253-63.
9. Al-Taweel A, Almahmoud MF, Khairandish Y, Ahmad M. Degenerative mitral valve stenosis: Diagnosis and management. Echocardiography. 2019;36:1901-9.
10. Lang-Lazdunski L, Hvas U, Paillole C, Pansard Y, Langlois J. Cardiac valve replacement in relapsing polychondritis. A review. J Heart Valve Dis. 1995;4:227-35.
11. Gnanapandithan K, Muniraj T. Management of Antithrombotics Around Gastrointestinal Procedures. [Updated 2021 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553210/>



12. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:5-33.
13. Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Massicotte MP. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. *J Thromb Haemost.* 2018;16:2133-46.
14. Nikolakopoulos I, Spyropoulos AC. Heparin bridging therapy for patients on chronic oral anticoagulants in periprocedural settings. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:26-31.
15. American heart association, American college of cardiology. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2438-88.
16. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA); Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:88-120.
17. Tideman PA, Tirimacco R, St John A, Roberts GW. How to manage warfarin therapy. *Aust Prescr.* 2015;38:44-8.
18. Cigarroa R, Elmariah S. Anticoagulation management after transcatheter and surgical valve replacement. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20:42.
19. Kido K, Ball J. Optimal Intensity of warfarin therapy in patients with mechanical aortic valves. *J Pharm Pract.* 2019;32:93-98.
20. Taksinachanekij S, Chaichun J, Hinwiset W, Chaichun A. Optimal PT-INR after prosthetic valve replacement: queen Sirikit heart center's experience. *The Thai Journal of Surgery.* 2010(2);54-7.
21. Kamthornthanakarn I, Krittayaphong R. Optimal INR level for warfarin therapy after mechanical mitral valve replacement. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:97.
22. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-82S.
23. Bayliss A, Faber P, Dunning J, Ronald A. What is the optimal level of anticoagulation in adult patients receiving warfarin following implantation of a mechanical prosthetic mitral valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:390-6.
24. Bové T, Van Belleghem Y, François K, Caes F, De Pauw M, Taeymans Y, Van Nooten GJ. Low target-INR anticoagulation is safe in selected aortic valve patients with the Medtronic Open Pivot mechanical prosthesis: long-term results of a propensity-matched comparison with standard anticoagulation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24:862-8.



25. Pasciolla S, Zizza LF, Le T, Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacements. *Clin Drug Investig.* 2020;40:839-45.
26. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, Wojdyla DM, Gersh BJ, Giczewska A, et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol.* 2019;42:568-71.
27. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Jul 19;13:287-92.
28. Fioretta ES, Motta SE, Lintas V, Loerakker S, Parker KK, Baaijens FPT, Falk V, et al. Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and regeneration capacity. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:92-116.
29. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol.* 2004;57:1132-9.
30. Britt RB, Brown JN. Characterizing the severe reactions of parenteral vitamin K1. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24:5-12.
31. Gilbert BW, Reynolds T, Huffman JB, Hall K. Strategies for reversal of warfarin following acute bleed. *J Emerg Nurs.* 2019;45:327-8.
32. Poowaruttanawiwit P, Tanpalang N, Sriprom P. Assessment of knowledge and drug adherence to warfarin therapy in patients with heart valve replacement surgery. *Research Proceeding in Naresuan Research Conference 13rd, Thailand, 2017 Phitsanulok, Thailand.*