

การติดตามผลการรักษาด้วยยาแวนาร์ฟาริน ในผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจ โรงพยาบาลลำปาง

รุ่งทิพา หมื่นป่า ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก), อ.ภ. (เภสัชบำบัด), ปร.ด.
พัชรภรณ์ คุญปลัมภ์ ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)
งานบริหารผู้ป่วยโรคหัวใจ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลลำปาง

บทคัดย่อ แวนาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบรับประทานที่มีการใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคต่างๆ รวมถึงผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจ และข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ แนะนำตรวจติดตามค่า International normalized ratio (INR) เพื่อปรับขนาดยาหลังได้รับยา 5 ถึง 7 วัน แต่ผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออก จึงมีการติดตาม INR หลังได้รับยา 3 วัน เพื่อค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตอบสนองต่อแวนาร์ฟารินเร็ว การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจภายหลังได้รับยาแวนาร์ฟาริน 3 วัน และศึกษาว่ามีปัจจัยอะไรที่สัมพันธ์บ้าง เพื่อจะได้นำข้อมูลมาเป็นแนวทางการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อไป เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งในผู้ป่วยหลังผ่าตัดลิ้นหัวใจที่ได้รับยาแวนาร์ฟาริน และมีผลตรวจ INR 72 ชั่วโมงหลังจากได้ยา ณ หอผู้ป่วยศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก โรงพยาบาลลำปาง ในช่วงตุลาคม 2555 ถึงกันยายน 2556 เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลการรักษาด้วยยาแวนาร์ฟาริน และค่า INR โดยกำหนดให้ผู้ป่วยที่มี INR 72 ชั่วโมง ที่มีค่า INR น้อยกว่า 1.6 เป็นกลุ่มตอบสนองช้า 1.6-2.0 เป็นกลุ่มตอบสนองปกติ และมากกว่า 2.0 เป็นกลุ่มตอบสนองมากกว่าปกติ วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปด้วยสถิติเชิงพรรณนา หาปัจจัยที่สัมพันธ์โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Fisher's exact probability test, one-way anova และ Multinomial logistic regression ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 182 คน เป็นชายร้อยละ 52.8 อายุเฉลี่ย 52.5 ± 11.8 ปี ใช้ยาแวนาร์ฟารินครั้งแรกร้อยละ 52.8 ผู้ป่วยได้รับยาแวนาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้น 1.9 ± 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่า INR หลัง 72 ชั่วโมง อยู่ในกลุ่มตอบสนองช้า ร้อยละ 49.4 ตอบสนองปกติ ร้อยละ 19.8 และตอบสนองมากกว่าปกติ ร้อยละ 30.8 เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariateควบคุมตัวแปรที่สัมพันธ์ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติเคยใช้ยาแวนาร์ฟาริน ขนาดยาเริ่มต้น ค่า INR ก่อนได้ยา และการได้รับยา amiodarone โดยใช้กลุ่มตอบสนองช้าเป็นตัวเปรียบเทียบ พบว่า ผู้ป่วยเพศหญิง (OR=2.7, CI 1.2-6.0) อายุ 60 ปีขึ้นไป (OR=8.6, CI 3.2-23.2) ใช้ยาแวนาร์ฟารินครั้งแรก (OR=5.9, CI 2.4-14.5) และได้ขนาดยาเริ่มต้นมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน (OR=4.3, CI 1.6-11.8) มีโอกาสที่จะเป็นผู้ป่วยกลุ่มตอบสนองมากกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) สรุปว่า ผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจ ที่โรงพยาบาลลำปางในปีงบประมาณ 2556 ตอบสนองต่อยาแวนาร์ฟารินมากกว่าปกติเกือบหนึ่งในสาม โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้เสี่ยงต่อภาวะแวนาร์ฟารินเกินขนาด ซึ่งกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิง มีอายุมากกว่า 60 ปี ไม่เคยใช้ยาแวนาร์ฟารินมาก่อน และได้รับยาในขนาดเริ่มต้นมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน

คำสำคัญ: ผ่าตัดลิ้นหัวใจ, ยาแวนาร์ฟาริน, ค่า international normalized ratio

บทนำ

ยาว่าร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ โดยยับยั้งการสร้างวิตามินเค ซึ่งมีความจำเป็นต่อการเปลี่ยนเป็นรูป active form ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด II, VII, IX, X (vitamin K-dependent clotting factors) ทำให้ clotting factors เหล่านี้ไม่สามารถเปลี่ยนไปอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้ในที่สุด ยาถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการกิน ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด 2-8 ชั่วโมง ความสามารถในการจับกับโปรตีน (protein-binding) โดยเฉพาะอัลบูมินเกือบสมบูรณ์ร้อยละ 99.0 ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับ ผ่าน Cytochrome P450 2C9 และ 3A4 เป็นหลัก ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) 20-60 ชั่วโมง⁽¹⁻³⁾ ยาว่าร์ฟารินในขนาดที่ใช้รักษาลดปริมาณปัจจัยการแข็งตัวของเลือดซึ่งอาศัยวิตามินเคในการสร้างจากตับได้ร้อยละ 30.0-50.0 จะจะไม่มียาออกฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ (clotting factor) ดังกล่าวที่มีในกระแสเลือด ดังนั้นผลของการต้านการแข็งตัวของเลือดของยาว่าร์ฟารินจะขึ้นกับอัตราเร็วในการถูกกำจัดออกของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ขึ้นกับของวิตามินเค (vitamin K-dependent coagulation factors) ทั้ง 4 ชนิดที่อยู่ในกระแสเลือด โดยเฉพาะ prothrombin ที่มี half-life ยาวนานที่สุดประมาณ 60-72 ชั่วโมง ซึ่งอาจจะต้องใช้ระยะเวลาอย่างน้อยประมาณ 5 วัน ยาว่าร์ฟารินถึงจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่

สำหรับวิธีการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาว่าร์ฟารินในการรักษาหรือป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดนั้น จะพิจารณาจากค่า international normalized ratio (INR) ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่ใช้วัดการต้านการแข็งตัวของเลือดจากยาว่าร์ฟาริน⁽¹⁻⁴⁾ โดยการติดตามประสิทธิผลของยาว่าร์ฟารินนั้นสามารถติดตามได้ภายใน 5-7 วันหลังจากเริ่มยาว่าร์ฟาริน และตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกิน พ.ศ. 2553 ของ

สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ แนะนำว่าผู้ป่วยควรได้รับยาว่าร์ฟารินในขนาดเริ่มต้น 3 ถึง 5 มิลลิกรัมต่อวัน และควรตรวจ INR หลังจากเริ่มยา 2 หรือ 3 วัน เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยบางรายตอบสนองต่อยาเร็วกว่าปกติ และหาก INR ยังไม่ถึงเป้าหมาย แนะนำให้เพิ่มขนาดยาว่าร์ฟารินร้อยละ 5.0-20.0 ของขนาดยารวมใน 1 สัปดาห์ ยกเว้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษา⁽⁵⁾ นอกจากนี้แนวทางการรักษาผู้ป่วย valvular heart disease ของ the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) แนะนำเป้าหมาย INR สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหรือซ่อมลิ้นหัวใจคือ 2.5 (therapeutic range 2.0-3.0) หรือ 3.0 (therapeutic range 2.5-3.5) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดสูง เช่น ลิ้นไมตรัลชนิดที่เป็นโลหะหรือลิ้นโลหะรุ่นเก่า เช่น Starr-Edwards, Bjork-Shiley และ tilting-disc เป็นต้น⁽⁶⁾

โรงพยาบาลลำปางเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาด 800 เตียง ให้บริการระดับตติยภูมิสำหรับประชาชนในเขตภาคเหนือตอนบน และยังเป็นศูนย์ความเป็นเลิศ (excellence center) 4 ด้าน ได้แก่ ศูนย์อุบัติเหตุ ศูนย์มะเร็ง ศูนย์ทารกแรกเกิด และศูนย์โรคหัวใจ ซึ่งศูนย์โรคหัวใจเริ่มมีศัลยแพทย์ทรวงอกให้บริการผ่าตัดหัวใจ รวมถึงการผ่าตัดซ่อมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ตั้งแต่ปี 2553 จนถึงปัจจุบัน มีผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดลิ้นหัวใจในแต่ละปีเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตั้งแต่ปี 2553 - 2556 จำนวน 23, 74, 87 และ 227 คนตามลำดับ⁽⁷⁾ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ หากไม่มีข้อห้ามใช้ยาว่าร์ฟาริน จะได้รับยาหลังการผ่าตัดเปลี่ยนหรือซ่อมลิ้นหัวใจทุกราย และมีการตรวจติดตาม INR หลังจากได้รับยาว่าร์ฟาริน 3 วัน เพื่อค้นหาผู้ป่วยที่อาจตอบสนองต่อยาเร็วกว่าปกติ หรือมี INR ต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งโรงพยาบาลลำปางได้กำหนดเป้าหมาย INR สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดลิ้นหัวใจ คือมีค่าอยู่ในช่วง 2-3

จากแนวปฏิบัติของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจของโรงพยาบาลลำปางดังกล่าวข้างต้น ยังไม่เคยประเมินผลเลยว่าการปฏิบัติตามแนวทางดังกล่าวนี้ ผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจของโรงพยาบาลลำปาง มีการตอบสนองต่อยวาร์ฟารินอย่างไร มากน้อยแค่ไหน มีผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากน้อยเท่าใด และใครจะมีโอกาสเป็นกลุ่มเสี่ยงบ้าง จึงทำการศึกษาเพื่อประเมินผลการตอบสนองต่อยวาร์ฟารินของผู้ป่วยผ่าตัดซ่อมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หลังเริ่มยวาร์ฟาริน 3 วัน และหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยหลังผ่าตัดซ่อม หรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ จะได้นำผลการศึกษามาเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางการให้ยวาร์ฟารินในผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อไป

วิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยในที่ได้รับยวาร์ฟารินหลังการผ่าตัดซ่อมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ณ หอผู้ป่วยศัลยกรรมทรวงอก หัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลลำปาง ที่มีการสั่งใช้ยวาร์ฟาริน ในช่วงเดือนตุลาคม 2555 – กันยายน 2556 ที่มีการสั่งตรวจติดตาม INR ในวันที่ 3 หลังจากเริ่มให้ยวาร์ฟาริน

ทำการศึกษา แบบ การศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional analytical study) เก็บข้อมูลย้อนหลังจากแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในที่มาเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลลำปาง ฐานข้อมูลผู้ป่วยใน และแฟ้มประวัติการรักษาของผู้ป่วยด้วยยวาร์ฟารินแต่ละราย โดยข้อมูลผู้ป่วยที่ศึกษาประกอบด้วย (1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ - นามสกุล เลขประจำตัวผู้ป่วยนอก เลขประจำตัวผู้ป่วยใน อายุ เพศ วันที่เข้ารับ การรักษาในหอผู้ป่วย วันที่จำหน่ายออกจากหอผู้ป่วย ภูมิลำเนาของผู้ป่วย และ (2) ข้อมูลด้านการรักษา ได้แก่ รูปแบบของการผ่าตัด ข้อบ่งใช้ของยวาร์ฟาริน ความแรงของยวาร์ฟาริน วันที่เริ่มยวาร์ฟารินหลังผ่าตัดเป็นผู้ป่วยรายเก่าหรือรายใหม่ โรคหลักที่มารับการรักษาภาวะแทรกซ้อนหรือโรคอื่นที่เป็นร่วมด้วยขณะที่เข้า

รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมก่อนเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ยาที่ผู้ป่วยใช้ขณะเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (PT/INR) ตลอดการรักษา

การศึกษานี้ กำหนดระดับการตอบสนองต่อยวาร์ฟาริน เป็น 3 ระดับ ได้แก่

(1) ตอบสนองช้า (slow response) ได้แก่ผู้ป่วยที่ค่า INR หลังได้รับยวาร์ฟาริน 72 ชั่วโมง ต่ำกว่า 1.6

(2) ตอบสนองปกติ (normal response) ได้แก่ผู้ป่วยที่ค่า INR หลังได้รับยวาร์ฟาริน 72 ชั่วโมง อยู่ใน ช่วง 1.6 – 2

(3) ตอบสนองมากกว่าปกติ (extreme response) ได้แก่ผู้ป่วยที่ค่า INR หลังได้รับยวาร์ฟาริน 72 ชั่วโมง มากกว่า 2

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา รายงานเป็นค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบข้อมูลเพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยวาร์ฟาริน มากหรือน้อย ด้วยตัวแปรแบบ univariate โดยใช้สถิติ Fisher's exact probability test หรือ one-way anova ขึ้นกับลักษณะของข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate ควบคุมตัวแปร เพศ อายุ ประวัติการได้รับยวาร์ฟาริน ขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น ค่า INR ก่อนได้รับยวาร์ฟาริน และการได้รับยา amiodarone ร่วมด้วย โดยใช้สถิติ multinomial logistic regression โดยที่ $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ และโครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลลำปางแล้ว

ผลการศึกษา

ช่วงปีงบประมาณ 2556 มีผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจที่ได้รับยวาร์ฟารินทั้งหมด 227 คน แต่มีผู้ป่วย 45 คน ถูกคัดออกจากการศึกษา เพราะผู้ป่วย 4 คนหยุดยาก่อน 3 วัน ผู้ป่วย 11 คนไม่ตรวจติดตาม INR ตามแนวทาง และอีก 30 คน มีข้อมูลไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ข้อมูล

ดังนั้นจึงทำการศึกษาในผู้ป่วย จำนวน 182 คน เป็นหญิงร้อยละ 47.2 อายุเฉลี่ย 52.5 ± 11.8 ปี ต่ำสุด 15 ปี สูงสุด 77 ปี ผู้ป่วยไม่เคยใช้ยาแอสไพรินมาก่อน ร้อยละ 52.8 ได้รับยาแอสไพรินในขนาดเริ่มต้น 1.9 ± 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดยาต่ำสุดที่ให้ คือ 0.5 มิลลิกรัมต่อวันและขนาดยาสูงสุดที่ให้ คือ 3 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีค่า INR ก่อนได้รับยา 1.3 ± 0.2 เมื่อติดตามค่า INR หลังเริ่มยา 3-4 วัน พบว่า มีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มตอบสนองช้า ร้อยละ 49.4 ตอบสนองปกติ ร้อยละ 19.8 และตอบสนองมากกว่าปกติ ร้อยละ 30.8

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มตอบสนองช้า มีเพศชายในสัดส่วนที่สูงกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 56.7 และร้อยละ 43.3) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มตอบสนองสูงกว่าปกติมีสัดส่วนของเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 51.8 และร้อยละ 48.2) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองปกติมีสัดส่วนของเพศหญิงและเพศชายเท่ากัน ส่วนตัวแปรเรื่องอายุ พบว่ามีแนวโน้มอายุเฉลี่ยสูงขึ้นตามลักษณะการตอบสนอง ยิ่งเป็นผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จะมีสัดส่วนสูงในกลุ่มตอบสนองสูงกว่าปกติมากกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 12.2, ร้อยละ 25.0 และร้อยละ 39.3, $p < 0.05$) ส่วนระยะเวลานอนพักรักษาในโรงพยาบาล มีแนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มตอบสนองสูงกว่าปกติ (ตารางที่ 1)

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) ระหว่างตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลการใช้ยาแอสไพริน และค่า INR ของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจ กับรูปแบบการตอบสนองต่อยาแอสไพรินทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาแอสไพรินสูงกว่าปกติ มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินครั้งแรกในสัดส่วนที่สูงกว่าอีก 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 43.3, ร้อยละ 41.7 และร้อยละ 75.0, $p < 0.05$) สำหรับขนาดยาแอสไพรินต่อวันที่สั่งใช้หลังผ่าตัด มีขนาดยาเฉลี่ยในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน (1.9 ± 0.5 , 1.9 ± 0.5 , 2.0 ± 0.4 , $p = 0.426$) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาแอสไพรินสูงกว่าปกติ มีแนวโน้มที่ได้รับยาในขนาดที่มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในสัดส่วนที่สูงกว่าอีก 2 กลุ่ม ส่วนค่า INR ก่อนให้ยาแอสไพรินมีค่าไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ในขณะที่สั่งใช้ยาแอสไพรินมีการสั่งใช้ยาที่มีปฏิกริยากับยาแอสไพรินร่วมด้วย มีตั้งแต่ 1 รายการถึง 4 รายการ ซึ่งรายการยาที่สั่งใช้นั้น มีทั้งที่ไปเพิ่มฤทธิ์ยาแอสไพริน หรือไปลดฤทธิ์ยาแอสไพริน หรือมีทั้งเพิ่มและลดฤทธิ์ยาแอสไพริน โดยทั้ง 3 กลุ่มมีการใช้ยาที่มีปฏิกริยากับยาแอสไพรินไม่ต่างกัน รวมทั้ง ยา amiodarone ที่มีผลเพิ่มฤทธิ์ยาแอสไพรินที่มีความสำคัญระดับ 1 (ตารางที่ 2) สำหรับรายการยาที่ไปเพิ่มฤทธิ์ยาแอสไพริน ได้แก่ aspirin, amiodarone, atorvastatin, ciprofloxacin, clopidogrel, diclofenac, enoxaparin,

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจทั้ง 3 กลุ่ม (N=182)

ลักษณะที่ศึกษา	Slow response (n=90)	Normal response (n=36)	Extreme response (n=56)	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
เพศ				0.594
ชาย	51 (56.7)	18 (50.0)	27 (48.2)	
หญิง	39 (43.3)	18 (50.0)	29 (51.8)	
อายุ				
>60 ปี	11 (12.2)	9 (25.0)	22 (39.3)	0.001
เฉลี่ย (ปี)*	50.9 ± 10.3	53.4 ± 12.4	54.5 ± 13.3	0.183
ระยะเวลาอนโรงพยาบาล (วัน)*	10.9 ± 6.9	9.0 ± 1.6	11.6 ± 7.4	0.164

*เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

gemfibrozil, naproxen, omeprazole, phenytoin, prednisolone, simvastatin หรือไปลดฤทธิ์ยา warfarin ได้แก่ vitamin K1, PTU, levothyroxine (ตารางที่ 3) เมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรพหุ (multivariate analy-

sis) โดยควบคุมตัวแปร เพศ อายุ ประวัติการใช้ยา warfarin ขนาดยา warfarin ที่ใช้ ค่า INR ก่อนให้ยา และการได้รับยา amiodarone ร่วมด้วย แล้วใช้กลุ่มผู้ป่วยตอบสนองช้าเป็นตัวเปรียบเทียบ พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุ 60

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อมูลการใช้ยา warfarin และค่า INR ของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจทั้ง 3 กลุ่ม (N=182)

ลักษณะที่ศึกษา	Slow response (n=90)	Normal response (n=36)	Extreme response (n=56)	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ครั้งแรก	39 (43.3)	15 (41.7)	42 (75.0)	<0.001
ขนาดยา warfarin เริ่มต้น หลังผ่าตัด				
ขนาดเฉลี่ยต่อวัน (mg/day)*	1.9±0.5	1.9±0.5	2.0±0.4	0.426
ขนาดยาที่ >2 mg/day	13 (14.4)	(19.4)	(23.3)	0.366
ค่า INR ก่อนเริ่มยา warfarin*	1.2±0.1	1.3±0.1	1.3±0.2	0.597
มีการใช้ยาที่มีปฏิกิริยากับยา warfarin				0.145
ไม่มี	45 (50.0)	16 (44.4)	30 (53.6)	
เพิ่มฤทธิ์ยา warfarin	43 (47.8)	16 (44.4)	25 (44.6)	
ลดฤทธิ์ยา warfarin	2 (2.2)	1 (2.8)	0 (0.0)	
มีทั้งเพิ่มและลดฤทธิ์ยา warfarin	0 (0.0)	3 (8.3)	1 (1.8)	
มีการใช้ยา Amiodarone ร่วมด้วย	20 (22.2)	8 (22.2)	10 (17.9)	0.836

*เฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อมูลการใช้ยาที่มีปฏิกิริยากับยา warfarin ในผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจทั้ง 3 กลุ่ม (N=91)

ลักษณะที่ศึกษา	Slow response	Normal response	Extreme response	p-value
	(n=45)	(n=20)	(n=26)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
รายการยาที่มีปฏิกิริยากับยา warfarin				0.149
Amiodarone	18 (40.0)	3 (15.0)	7 (26.9)	
Amiodarone, Gemfibrozil	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	
Amiodarone, Simvastatin	1 (2.2)	3 (15.0)	1 (3.8)	
Amiodarone, Omeprazole	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	
ASA	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ASA, Amiodarone	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ASA, Clopidogrel, Atorvastatin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	
ASA, Omeprazole	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	
ASA, Omeprazole, Amiodarone, Simvastatin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	
ASA, Simvastatin	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ASA, Simvastatin, Omeprazole	1 (2.2)	2 (10.0)	1 (3.8)	
ASA, Simvastatin, Vitamin K*	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อมูลการใช้ยาที่มีปฏิกริยากับยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจทั้ง 3 กลุ่ม (N=91) (ต่อ)

ลักษณะที่ศึกษา	Slow response	Normal response	Extreme response	p-value
	(n=45)	(n=20)	(n=26)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
รายการยาที่มีปฏิกริยากับวาร์ฟาริน				
Ciprofloxacin	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Diclofenac	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Enoxaparin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	
Levothyroxine*, Prednisolone	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	
Naproxen	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Omeprazole	4 (8.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	
Omeprazole, Simvastatin	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	
Phenytoin	1 (2.2)	2 (10.0)	1 (3.8)	
Phenytoin, Omeprazole	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Prednisolone	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.8)	
Simvastatin	8 (17.8)	4 (20.0)	6 (23.1)	
Simvastatin, Omeprazole, Prednisolone	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	
Simvastatin, PTU*	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	
Vitamin K*	2 (4.4)	1 (5.0)	0 (0.0)	
Vitamin K*, Amiodarone, Omeprazole	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	

*ยาที่มีฤทธิ์ในการลดผลของวาร์ฟาริน ส่วนรายการยาอื่น ๆ มีผลในการเพิ่มฤทธิ์ของวาร์ฟาริน

ปีขึ้นไปมีโอกาสที่จะอยู่ในกลุ่มตอบสนองปกติ มากกว่าคนอายุน้อยกว่า 60 ปี ถึง 3.4 เท่า (OR=1.2, CI 1.2-9.9, p<0.05) ส่วนผู้ป่วยที่มีโอกาสอยู่ในกลุ่มตอบสนองสูงกว่าปกติ ได้แก่ เพศหญิง ซึ่งมีโอกาสมากกว่าเพศชาย 2.7 เท่า (OR=2.7, CI 1.2-6.0, p<0.05) ผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไปเสี่ยงมากกว่า 8.6 เท่า (OR=8.6, CI 3.2-23.2, p<0.05) ผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้วาร์ฟารินมาก่อนเสี่ยงมากกว่า 5.9 เท่า (OR=5.9, CI 2.4-14.5, p<0.05) และขนาดยาเริ่มต้นที่มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวันจะเสี่ยงเพิ่มขึ้น 4.3 เท่า (OR=4.3, CI 1.6-11.8, p<0.05) (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

การติดตามผลการรักษาผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ในปี 2556 มีค่า INR ในช่วง 3 วันแรกอยู่ใน

กลุ่มตอบสนองช้าเกือบครึ่ง และเป็นกลุ่มที่ตอบสนองมากกว่าปกติเกือบหนึ่งในสาม เมื่อใช้กลุ่มที่ตอบสนองช้าเป็นตัวเปรียบเทียบ พบปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองมากกว่าปกติได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิง อายุมากกว่า 60 ปี ไม่เคยใช้ยารวาร์ฟารินมาก่อน และขนาดยาเริ่มต้นมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนปัจจัยที่มีผลทำให้ตอบสนองปกติได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจ ที่ได้รับยารวาร์ฟาริน หลังจากผ่าตัดใน 24 ชั่วโมง ซึ่งคล้ายแพทย์ทรวงอก หัวใจ และหลอดเลือด เลือกที่จะให้ขนาดยาต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไป เพราะกังวลเรื่องของภาวะแทรกซ้อนของยารวาร์ฟารินในเรื่องของเลือดออกผิดปกติ ซึ่งขนาดยาที่สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ แนะนำขนาดยาเริ่มต้นของยารวาร์ฟาริน คือ 3-5 มิลลิกรัมต่อวัน⁽⁵⁾

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองยวาร์ฟาริน ในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจ*

ปัจจัยที่ศึกษา	Adjusted OR	95% CI	p-value
โอกาสที่จะเป็นผู้ป่วยกลุ่มตอบสนองต่อยวาร์ฟารินแบบปกติ (normal response)**			
เพศหญิง	1.5	0.7 - 3.5	0.318
อายุมากกว่า 60 ปี	3.4	1.2 - 9.9	0.023
การใช้ยาครั้งแรก	1.0	0.4 - 2.5	0.524
ขนาดยาเริ่มต้น มากกว่า 2 mg/day	1.9	0.6 - 5.4	0.241
ค่า INR ก่อนการให้ยวาร์ฟาริน	1.7	0.1 - 34.5	0.740
มีการใช้ยา amiodarone ร่วมด้วย	0.9	0.3 - 2.3	0.822
โอกาสที่จะเป็นผู้ป่วยกลุ่มตอบสนองต่อยวาร์ฟารินสูงกว่าปกติ (extreme response)**			
เพศหญิง	2.7	1.2 - 6.0	0.018
อายุมากกว่า 60 ปี	8.6	3.2 - 23.2	<0.001
การใช้ยาครั้งแรก	5.9	2.4 - 14.5	<0.001
ขนาดยาเริ่มต้น มากกว่า 2 mg/day	4.3	1.6 - 11.8	0.005
ค่า INR ก่อนการให้ยวาร์ฟาริน	8.4	0.7 - 99.7	0.091
มีการใช้ยา amiodarone ร่วมด้วย	0.6	0.2 - 1.6	0.312

* วิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate ควบคุมตัวแปรที่ศึกษาโดยใช้สถิติ multinomial logistic regression

** เมื่อใช้ผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองช้า (slow response) เป็นตัวเปรียบเทียบ

เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่โรงพยาบาลลำปาง ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยวาร์ฟาริน ซึ่งผลการศึกษานี้ชี้แนะว่า ขนาดยาที่ทำให้ได้ค่า INR อยู่ในเป้าหมาย 2.0-3.0 ควรให้ยาในขนาด 2.9 ± 1.3 มิลลิกรัมต่อวัน⁽⁸⁾ แต่การศึกษานี้พบว่า ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ยต่อวันคือ 1.9 ± 0.5 มิลลิกรัม อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยกว่าครึ่งมีระดับ INR ใน 72 ชั่วโมงแรกอยู่ในกลุ่มตอบสนองช้า มีเพียงร้อยละ 19.8 ที่อยู่ในกลุ่มตอบสนองปกติ อีกทั้งการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยคนไทย ในโรงเรียนแพทย์แห่งหนึ่งที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ต้องให้ยวาร์ฟารินในระยะยาว โดยเริ่มยาด้วยขนาดเฉลี่ย 3 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยมีค่า INR ในเป้าหมายหลังจากเริ่มยวาร์ฟารินไปแล้ว 3 วัน สูงกว่าการศึกษาครั้งนี้คือร้อยละ 29.0⁽⁹⁾ ดังนั้น จึงเป็นข้อมูลสนับสนุนว่าการให้ยวาร์ฟารินในขนาดที่สูงกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยชาย อายุน้อยกว่า 60 ปี และเคยใช้ยวาร์ฟารินมาก่อน น่าจะทำให้มีผู้ป่วยที่มี INR

ในเป้าหมายมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษานี้ มีผู้ป่วยเกือบหนึ่งในสามที่มีการตอบสนองต่อยวาร์ฟารินมากกว่าปกติ จึงควรระมัดระวังการให้ยวาร์ฟารินในผู้ป่วยเพศหญิง อายุมากกว่า 60 ปี และไม่เคยใช้ยวาร์ฟารินมาก่อน ซึ่งขนาดที่แนะนำไม่ควรสูงกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน

การศึกษานี้ พบปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยวาร์ฟารินเร็วกว่าปกติ ได้แก่ เพศหญิง ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ไม่เคยใช้ยวาร์ฟารินมาก่อน และขนาดยาเริ่มต้นมากกว่าวันละ 2 มิลลิกรัม เมื่อควบคุมตัวแปรในเรื่องของเพศ อายุ ประวัติการได้รับยวาร์ฟาริน ขนาดยาเริ่มต้น ค่า INR ก่อนได้ยา และการได้รับยา amiodarone ร่วมด้วย ซึ่งต่างจากผลการศึกษาในผู้ป่วย-เกาหลีส⁽¹⁰⁾ ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ หลังผ่าตัดลิ้นหัวใจได้ยวาร์ฟารินในขนาดวันละ 5 มิลลิกรัม พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยวาร์ฟารินในช่วง 72 ชั่วโมงแรก ได้แก่ มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ค่า INR ก่อนได้ยาสูง

และการได้รับยา amiodarone ร่วมด้วย เมื่อควบคุมตัวแปรในเรื่องของ เพศ อายุ น้ำหนัก ระดับอัลบูมิน ในเลือด ค่า INR ก่อนได้ยา ระยะเวลาที่ผ่าตัด และการได้รับยา amiodarone

ด้วยข้อจำกัดของการศึกษาแบบเชิงสังเกต เก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลในส่วนของปัจจัยที่ไม่ได้บันทึกไว้ แต่อาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน เช่น อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก การออกกำลังกาย การดื่มแอลกอฮอล์ การไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง หรือสภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคตับ โรคไต ภาวะขาดสารอาหาร ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ และภาวะไข้ เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อค่า INR โดยเฉพาะปัจจัยภาวะของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด ในช่วง 72 ชั่วโมงหลังได้รับยารวาร์ฟาริน ทำให้ไม่ได้นำข้อมูลดังกล่าวมาเป็นตัวแปรในการศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินของการศึกษานี้ได้ อีกทั้งข้อจำกัดของทรัพยากรในหอผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล หลังจากวัดค่า INR ที่ 72 ชั่วโมง และปรับขนาดยารวาร์ฟารินตามแพทย์เห็นสมควรแล้ว ทำให้ไม่สามารถติดตามผลการตอบสนองของยาหลังได้ ยา 5-7 วัน ซึ่งเป็นช่วงที่ยาออกฤทธิ์เต็มที่ มีผู้ป่วยเพียง 37 ราย (ร้อยละ 20.3) ที่นอนพักรักษาในหอผู้ป่วยและมีการติดตาม INR หลังได้ยารวาร์ฟาริน 5-7 วัน พบผู้ป่วย 12 รายจาก 37 ราย (ร้อยละ 32.4) มีค่า INR อยู่ในช่วง 2-3 ซึ่งอาจไม่ใช่ตัวแทนของผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่ศึกษา อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าข้อมูลตัวแปรที่สำคัญบางตัวไม่ได้นำมาศึกษา แต่ข้อมูลจากการศึกษาครั้งนี้ก็ใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการกำหนดแนวทางในการให้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจได้

ในปัจจุบัน มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาผ่าตัดลิ้นหัวใจมากขึ้น จึงเป็นโอกาสที่จะทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า มีการวางแผนการเก็บข้อมูลที่ครบถ้วน มีการติดตามผลการใช้ยารวาร์ฟารินได้นานพอที่จะประเมินการตอบสนองทั้งในช่วงเริ่มต้น (72 ชั่วโมง) และในช่วงที่ยารวาร์ฟารินออกฤทธิ์ได้เต็มที่ (5-7 วัน) น่าจะทำให้ได้ผลการศึกษา

ที่สามารถนำมาจัดทำแนวทางการกำหนดขนาดยารวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจที่ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น

ผลการศึกษาครั้งนี้ ชี้แนะการให้ยารวาร์ฟารินหลังผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจ เพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด ขนาดยารวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยควรได้รับ นอกจากจะพิจารณาตามภาวะร่างกายผู้ป่วยแล้ว ควรพิจารณาในเรื่อง เพศ อายุ และประวัติการได้รับยารวาร์ฟารินมาก่อนด้วย โดยหากผู้ป่วยเป็นเพศชายอายุน้อยกว่า 60 ปี เคยใช้ยารวาร์ฟารินมาก่อน ควรเริ่มยารวาร์ฟารินในขนาดที่มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในทางกลับกัน หากผู้ป่วยเป็นเพศหญิง อายุมากกว่า 60 ปี ไม่เคยใช้ยารวาร์ฟารินมาก่อน ควรเริ่มยารวาร์ฟารินในขนาดที่น้อยกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาลลำปาง ที่อนุญาตให้ทำวิจัยในโรงพยาบาล ขอขอบคุณคณะกรรมการส่งเสริมงานวิจัยโรงพยาบาลลำปาง ที่สนับสนุนทุนดำเนินการ ขอขอบคุณคัลยแพทย์ทรวงอก หน่วยงานคัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก โรงพยาบาลลำปาง ที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจและให้ความร่วมมือในการปรับแนวทางการดูแลผู้ป่วย ขอขอบคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จและถูกนำไปใช้ให้เป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจที่ใช้ยารวาร์ฟารินต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. Drug information handbook. 17th Ed. Ohio: Lexi-comp; 2009.
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1633-52.

3. อธิกา จารุโชติกมล. ยาดำเนินการแข็งตัวของเลือด ยาละลายลิ่มเลือด ยาต้านการละลายลิ่มเลือด และยาดำเนินการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด. ใน: วิลาสินี หิรัญพานิช, ปวีตรา พูลบุตร, อธิกา จารุโชติกมล, บรรณาธิการ. เกสัชวิทยา 2. มหาสารคาม: คลังนานาวิทยา; 2547. หน้า 319-20.
4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e152S-84S.
5. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาดำเนินการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553 [เข้าถึงเมื่อ 12 พ.ย. 2555]. แหล่งข้อมูล: <http://www.thaiheart.org/index.php?lay=show&ac=article&Id=539252670&Ntype=5>.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451-96.
7. โรงพยาบาลลำปาง. รายงานผลการดำเนินงานประจำปีของผู้ป่วยศัลยกรรมทรวงอก หลอดเลือดและหัวใจ. ลำปาง: โรงพยาบาลลำปาง; 2556.
8. สุกัลยา ธรรมวันตา, รุ่งทิวา หมั่นป่า. ขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสม ปัจจัยที่ใช้ในการทำนายขนาดยาและปัจจัยที่ส่งผลให้ไม่ได้ INR ตามเป้าหมาย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2553;20:199-209.
9. Suwanawiboon B, Kongtim P, Chinthammitr Y, Ruchutrakool T, Wanachiwanawin W. The efficacy of 3-mg warfarin initiating dose in adult Thai patients, who required long-term anticoagulant therapy. J Med Assoc Thai 2011; 94:S225-31.
10. Lee J, Lee B, Kim K, Ahn H, Suh O, Lee M, et al. Factors affecting warfarin therapy following cardiac valve surgery. Ann Pharmacother 2002;36:1845-50.

Abstract: Effect of Warfarin after Heart Valve Surgery in Lampang Hospital, Thailand

Roungtiva Muenpa, B. Pharm, M. Pharm, BCP, Ph. D.; Phatcharaphorn Kunupathum, Pharm. D.

Pharmaceutical Care Unit, Pharmacy Department, Lampang Hospital

Journal of Health Science 2015;24:1146-55.

Warfarin is an oral anticoagulant that is widely used in several indications, including heart valve surgery. According to its pharmacokinetic, anticoagulant effect of warfarin is fully effective in five to seven days. However for heart valve surgery at Lampang Hospital, patients were monitored for the anticoagulant effect of warfarin using the International Normalized Ratio (INR) after three days of prescribing warfarin to detect the response of patients to warfarin. The study was conducted to see how many patients had extreme response and to evaluate the associated factors. It was conducted as a cross sectional analytical study carried out on patients who had undergone heart valve surgery and had received warfarin therapy at Lampang Hospital from October 2012 to September 2013. Patients' characteristics data, warfarin dosing and INR value were collected. INR value at day three was used to classify patients as slow response (INR<1.6), normal response (INR 1.6-2) or extreme response (INR>2). Patient characteristics data were analyzed using descriptive statistics and factors associated were analyzed using inferential statistics including Fisher's exact probability test, one-way anova and Multinomial logistic regression. As for the results, 182 patients were included: 52.8% were male with an average age of 52.5 ± 11.8 years. Among them, 52.8% had never used warfarin before surgery. The average initial dose was 1.9 ± 0.5 mg/day. According to the INR on day three for patients prescribed warfarin, 49.4% had slow response, 19.8% had normal response and 30.8% had extreme response. From multivariate logistic regression analysis when adjusted with gender, age, history of warfarin used, initial dose, INR at baseline and concomitant with amiodarone and using slow response patients as a baseline, the result revealed that factors associated warfarin over-response significantly ($p < 0.05$) were female (OR=2.7, CI 1.2-6.0), age over 60 years (OR=8.6, CI 3.2-23.2), new user (OR=5.9, CI 2.4-14.5) and initial dose over 2 mg/day (OR=4.3, CI 1.6-11.8). The authors concluded that around one third of patients who underwent heart valve surgery at Lampang Hospital had an over-response to warfarin three days after starting on it. In order to prevent a warfarin overdose in such patients we should closely monitor female patients, patients over the age of 60 and new warfarin users who are given a dose of over 2mg/day of warfarin.

Key words: heart valve surgery, warfarin, international normalized ratio (INR)