

การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่มผู้ป่วย ความเสี่ยงสูง (ผู้สูงอายุ): กรณีศึกษา

วิไลษฐ์ วิจิตรโกสุม พบ. วว. (โรคหัวใจ) โรงพยาบาลอุดรธานี

บทคัดย่อ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันและควบคุมการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ภาวะดังกล่าวเป็นภาวะเสี่ยงที่พบได้ในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุและกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด จากข้อบ่งชี้ดังกล่าวจึงมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมากขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุซึ่งพบว่ามีความเสี่ยงหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) บ่อย ๆ โดยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นสามารถใช้ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหัวใจเต้นผิดจังหวะได้แต่ยาดังกล่าวเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ซึ่งการติดตามผลการรักษาสามารถประเมินผลจากการตรวจวัดค่า INR (international normalized ratio) โดยค่ามาตรฐานที่พึงรับได้ในการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันคือ INR 2-3 หากค่า INR น้อยกว่า 2 มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (Thrombosis) และหากได้ INR ค่าสูงเกิน 3 อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (Hemorrhagic event) ในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปีมีความเสี่ยงทั้ง 2 ภาวะใกล้เคียงกัน ปัจจัยที่มีผลต่อการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ เกณฑ์ทางการแพทย์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือด การติดตามผลการรักษาและการปรับขนาดยาการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ความไม่สม่ำเสมอในการรับประทานยา การสื่อสารกับผู้ป่วย อันตรกิริยาระหว่างยาต้านการแข็งตัวของเลือดกับยาอื่น ๆ กับอาหารและกับโรค โดยเฉพาะในวัยสูงอายุที่ต้องการความระมัดระวังเป็นพิเศษในการจัดการเมื่อใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

วัตถุประสงค์ เพื่ออธิบายความรู้พื้นฐานและกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวังในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด การติดตามผลการรักษาการจัดการเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและการให้คำแนะนำในการดูแลตนเองแก่ผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล โดยมีตัวอย่างและวิเคราะห์กรณีศึกษาซึ่งเป็นผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด จากความรู้ที่ได้คาดว่าจะประโยชน์ต่อบุคลากรในทีมสุขภาพโดยเฉพาะอย่างยิ่งทีมงานคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin clinic) ได้มีความเข้าใจสามารถให้การดูแลผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนและลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

คำสำคัญ : ยาต้านการแข็งตัวของเลือด, การดูแลผู้สูงอายุ, ความเสี่ยงสูง, warfarin clinic

The anticoagulant drug use in high risk group (Elderly): Case study.

Wisit Wichitkosoom MD. Udonthani Hospital

Abstract

The anticoagulant drug is indicated to prevent the venous thromboembolism event in high risk (older adults, valvular heart disease, atrial fibrillation). The drug can prevent the ischemic stroke in atrial fibrillation patients. The monitor parameter of the treatment is INR level (goal INR 2-3). The complication from treatment may be thrombosis event or hemorrhagic event. There are many factors can influence the drug level such as patient compliant, interaction with drugs and food, pharmacokinetic and pharmacodynamics.

Objective to explain the basic knowledge of the anticoagulant drug, pharmacokinetic, pharmacodynamics, the confluent factors, family and social approach, warfarin clinic and management with complication from treatment in the older adults group via the case study, Thai male 87 years old.

Key words: Anticoagulant drug, Management, Older adults, High risk, Warfarin clinic

บทนำ

วัยสูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านร่างกายจิตใจและสังคมมีอุบัติการณ์การเกิดโรคมามากกว่าวัยอื่นถึง 4 เท่าและมักพบโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรคมีการใช้ยาหลายชนิดการใช้ยาเหล่านั้นอาจได้ผลไม่เป็นตามที่คาดหวังเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาภูมิคุ้มกันการตอบสนองต่อฤทธิ์ยาและการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในทุกด้าน¹ โรคประจำตัวที่พบส่วนใหญ่ในผู้สูงอายุเป็นโรคเรื้อรังทั้งในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วหรือกำลังพัฒนาได้แก่โรคความดันเลือดสูงโรคเบาหวานโรคหลอดเลือดหัวใจโรคหลอดเลือดสมองและภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นต้น² ปัจจัยเหล่านี้ก่อให้เกิดกลุ่มอาการที่เป็นสาเหตุของอัตราตายที่สำคัญคือภาวะหัวใจเต้นพริ้ว (atrial fibrillation) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหลอดเลือดสมองตีบและการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) ซึ่งทั้งหมดนี้สามารถนำไปสู่การเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดและอุดหลอดเลือด (thromboembolic) และพบความความชุกของโรคทางระบบหลอดเลือดที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจเต้นพริ้ว^{3,4}

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant/vitamin K antagonists) หรือยารวาร์ฟาริน (warfarin) มีการนำมาใช้กว่า 60 ปีเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมโรคลิ้นหัวใจรั่วลิ้นหัวใจตีบภาวะแทรกซ้อนภายหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดในปอดเส้นเลือดแดงบริเวณแขนขาหรือเส้นเลือดดำใหญ่อุดตันจากลิ่มเลือด รวมทั้งนำมาใช้เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นพริ้วโดยพบว่าสามารถความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดสมองตัน (ischemic stroke) โดยการประเมิน CHA2DS2-VASc scores⁵ การใช้ยาดังกล่าวนั้นมีข้อควรระวังในการใช้ทางคลินิกเนื่องจาก

1) เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index)

2) ขนาดยาที่ใช้มีความแตกต่างกันในแต่ละ

บุคคล

3) อัตราการมีผลข้างเคียงระหว่างยาและอาหาร

4) การติดตามควบคุมด้วยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างต่อเนื่อง และได้มาตรฐาน

5) ความร่วมมือในการรับประทานยา⁶ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดพบว่าเกิดปัญหาเลือดออกได้มากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 65 ปี⁷

ความรู้พื้นฐาน

ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (วาร์ฟาริน) ถูกค้นพบในปี ค.ศ.1940 โดยคาร์ล พอล ลิงค์ (Karl Paul Link) นักเคมีในระยะแรกใช้เป็นยาเบื่อหนูโดยมีการจดสิทธิบัตรใช้ในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ.1952 เริ่มใช้ในมนุษย์เมื่อปี ค.ศ.1954 แต่เป็นที่รู้จักกันดีเมื่อนำมาใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดของประธานาธิบดีสหรัฐอเมริกาในปีค.ศ. 1955 ยาด้านการแข็งตัวของเลือดวาร์ฟารินจึงใช้มานานกว่า 55 ปี ได้ยานี้ได้มาจากการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพืชหลากหลายชนิดมีโครงสร้าง 4-hydroxycoumarin สูตรเคมีคือ $C_{19}H_{16}O_4$ มีค่าการออกฤทธิ์ของยาที่สามารถเข้าไปอยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตและเข้าถึงจุดที่ยาจะออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 100 ยานี้ถูกสังเคราะห์ (metabolism) ที่ตับขับออกทางไตร้อยละ 92 ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดออก (elimination half life) ประมาณ 2.5 วันยาถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งสามารถจับกับอัลบูมินได้ถึงร้อยละ 99 ยาด้านการแข็งตัวของเลือดสามารถผ่านทางรกได้และเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์แต่ไม่สามารถผ่านเข้าน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) และไม่ผ่านทางน้ำนม⁸ ยาด้านการแข็งตัวของเลือดวาร์ฟารินมี 2 รูปแบบคือยาเม็ดและยาฉีด โดยในประเทศไทยมีเฉพาะยาเม็ดใช้รับประทาน ยาออกฤทธิ์โดยทำให้กลไกต้านการแข็งตัวของเลือดบกพร่อง ทำให้เลือดแข็งตัวช้ากว่าปกติโดยยับยั้งการสร้าง factor II, VII, IX, X ซึ่งเป็นปัจจัยที่ใช้วิตามินเคเป็นตัวร่วมโดยยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเคทำให้เกิดการสังเคราะห์ที่ไม่สมบูรณ์ (partially carboxylated) ของ

vitamin K-dependent clotting factor ส่งผลต่อโปรตีน C ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ย่อย factor V, VIII และชะลอการสร้าง thrombin และมีผลต่อโปรตีน S เนื่องจากระดับของโปรตีน S จะขึ้นกับการทำงานของวิตามินเคและเป็นปัจจัยร่วมกับโปรตีน C ดังนั้นเมื่อระดับของโปรตีน S ลดลงระดับของโปรตีน C ก็จะลดลงด้วยส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป^{6,9}

เภสัชพลศาสตร์ ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดขึ้นอยู่กับ factor การแข็งตัวของเลือด ซึ่งแต่ละตัวมีค่าครึ่งชีวิตที่แตกต่างกันโดย factor VII มีค่าครึ่งชีวิตสั้นที่สุดคือ 5 ชั่วโมงขณะที่ factor II หรือโปรทรอมบินมีค่าครึ่งชีวิตยาวที่สุดคือ 60 ชั่วโมงระดับของยาต้านการแข็งตัวของเลือดในเลือดจะสูงสุดที่ประมาณ 90 นาทีหลังรับประทานยาครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 36–42 ชั่วโมง⁶ ผลทางเภสัชพลศาสตร์ขึ้นกับอัตราการยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยเฉลี่ยแล้วผลต้านการแข็งตัวของเลือดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะใช้เวลาหลังจากบริหารยาไปแล้ว (duration effect) 2–5 วัน ค่า international normalized ratio (INR) จะเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป 24–36 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาครั้งแรกและให้ผลต้านการแข็งตัวของเลือดสูงสุด 72–96 ชั่วโมง

ตารางที่ 1 แสดงระยะเวลาที่ยาต้านการแข็งตัวของเลือดวาร์ฟารินมีผลตามปัจจัยการแข็งตัวของเลือด¹⁰

ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factors)	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง) (biological half-life)	เวลาที่เกิดผลในการต้านการแข็งตัวของเลือด (ชั่วโมง)
II	60	180
VII	5	15
IX	24	72
X	40	120
C	6	18
S		

การตอบสนองต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะถูกกระทบจากปัจจัยทางพันธุกรรมปัจจัยด้านความเจ็บป่วยและด้านสิ่งแวดล้อม¹¹ ซึ่งในแต่ละบุคคลจะมีการตอบสนองต่อยาต่างกันโดยเฉพาะการตอบสนองต่อการใช้ยาในขนาดยาเริ่มต้นรักษา¹² ดังนี้

1. ปัจจัยทางพันธุกรรมการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมโดยการส่งรหัสผ่านไซโตโครม P450 2C9 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อยาคาที่มีการส่งรหัสเพื่อเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมผ่านทางยีน VKORC ทำให้เกิดความไวต่อการยับยั้งการทำงานของวิตามินเคและหากมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของปัจจัย IX จะส่งผลต่อเภสัชพลศาสตร์ของยาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมทำให้ต้องยาได้จึงต้องใช้ขนาดยาสูงกว่าปกติ 5–20 เท่าเพื่อให้ได้ผลตามที่ต้องการ⁶

2. ปัจจัยด้านความเจ็บป่วยการมีประวัติเจ็บป่วยจากโรคตับจะเสริมฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดเนื่องจากภาวะนี้เกิดความผิดปกติในการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหรือภาวะที่ร่างกายมีการเผาผลาญเพิ่มมากขึ้นผิดปกติ (hypermetabolic states) เกิดจากภาวะที่ต่อมธัยรอยด์ทำงานมากเกินไปหรือภาวะไข้ขึ้นสูงซึ่งจะทำให้มีการตอบสนองต่อยาเพิ่มขึ้น⁶

3. ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมได้แก่ยาและอาหารที่ได้รับ

3.1 อันตรกิริยาระหว่างยาอื่นที่ได้รับร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นปัจจัยที่อาจเปลี่ยนแปลงเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้เนื่องจากปัจจัย 3 ประการที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยากับยาอื่นๆ ได้แก่ 1) ความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง 2) การเมตาบอลิซึมของยาอาศัยเอนไซม์ในตับ cytochrome P450 และ 3) มีดัชนีการรักษาแคบยาที่ทำให้ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยาเปลี่ยนแปลงไปจำแนกออกเป็น 2 กลุ่มคือทำให้ฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้นและทำให้ฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดลดลงโดยแบ่งกลุ่มตามระดับของสาเหตุ (level of causation)

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาและอาหารที่มีผลกับยารักษาโรค¹³

ยาและอาหารที่ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น	ยาและอาหารที่ทำให้ฤทธิ์ของยาลดลง
ระดับ I มีความน่าเป็นไปได้สูง (Highly probable) ยาด้านการติดเชื้อ: ciprofloxacin, cotrimoxazole, erythromycin, fluconazole, isoniazid, metronidazole, miconazole, voriconazole ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: amiodarone, clofibrate, diltiazem, fenofibrate, propranolol ยาแก้ปวด ยาด้านการอักเสบ: piroxicam ยาระบบประสาทส่วนกลาง: alcohol (ถ้ามีปัญหาโรคตับร่วมด้วย), entacapone ยาระบบทางเดินอาหาร: cimetidine, omeprazole ยากลุ่มอื่นๆ: anabolic steroids อาหาร: น้ำมันปลา มะม่วง	ระดับ I มีความน่าเป็นไปได้สูง (Highly probable) ยาด้านการติดเชื้อ: griseofulvin, nafcillin, ribavirin, rifampin ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: cholestyramine ยาระบบประสาทส่วนกลาง: barbiturates, carbamazepine ยากลุ่มอื่นๆ: mercaptopurine อาหาร: อาหารทางสายยาง (enteral feed) หรืออาหารที่มีวิตามินเคมาก เช่น บรอกโคลี กะหล่ำปลี ผักคะน้า ผักกาดหอม ผักชีฝรั่ง ผักโขม และอาโวคาโดจำนวนมาก
ระดับ II มีความน่าเป็นไปได้ (Probable) ยาด้านการติดเชื้อ: amoxicillin/clavulanate, azithromycin, clarithromycin, itraconazole, levofloxacin, tetracycline ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: quinidine, simvastatin ยาแก้ปวด ยาด้านการอักเสบ: acetaminophen, acetylsalicylic acid, celecoxib, interferon, tramadol ยาระบบประสาทส่วนกลาง: choral hydrate, phenytoin ยากลุ่มอื่นๆ: fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, tamoxifen, อาหาร: ดองกวย น้ำเกรปฟรุต (grapefruit juice)	ระดับ II มีความน่าเป็นไปได้ (Probable) ยาด้านการติดเชื้อ: dicloxacillin, ritonavir ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: bosentan ยาแก้ปวด ยาด้านการอักเสบ: azathioprine ยาระบบประสาทส่วนกลาง: chlordiazepoxide ยาระบบทางเดินอาหาร: sucralfate ยากลุ่มอื่นๆ: influenza vaccine, multivitamin supplement อาหาร: นมถั่วเหลือง โสม
ระดับ III มีโอกาสเป็นไปได้ (Possible) ยาด้านการติดเชื้อ: amoxicillin, chloramphenicol, gatifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, saquinavir ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: gemfibrozil ยาแก้ปวด ยาด้านการอักเสบ: indomethacin, rofecoxib, sulindac, topical salicylate ยาระบบทางเดินอาหาร: orlistat ยากลุ่มอื่น ๆ: acarbose, corticosteroids, cylophosphamide, methotrexate, fluorouracil, danazol, ifosfamide, trastuzumab	ระดับ III มีโอกาสเป็นไปได้ (Possible) ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: telmisartan ยาแก้ปวด ยาด้านการอักเสบ: sulfasalazine ยากลุ่มอื่น ๆ: cyclosporine อาหาร: ซูชิหน้าสาหร่ายทะเล (sushi containing seaweed)
ระดับ IV มีความเป็นไปได้ต่ำมาก (Highly improbable) ยาด้านการติดเชื้อ: cefazolin ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: bezafibrate, heparin ยาแก้ปวด ยาด้านการอักเสบ: methylprednisolone ยาระบบประสาทส่วนกลาง: fluoxetine/diazepam	ระดับ IV มีความเป็นไปได้ต่ำมาก (Highly improbable) ยาด้านการติดเชื้อ: cloxacillin ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: furosemide อาหาร: ชาเขียว

3.2 ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลานานจะมีความไวเพิ่มขึ้นต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินเคจากอาหารที่ได้รับภาวะปกติความต้องการวิตามินเคในวัยผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 19 ปีขึ้นไปจนถึงวัยสูงอายุ เพศชายต้องการวันละ 120 ไมโครกรัม ส่วนเพศหญิงต้องการวันละ 90 ไมโครกรัม¹⁴ การเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินเคสามารถเกิดได้ทั้งในคนปกติหรือผู้ป่วยพบภาวะดังกล่าวในผู้ที่รับประทานพืชใบเขียวในปริมาณมาก และในผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่มีปริมาณวิตามินเคสูง ฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะเพิ่มขึ้นในผู้ที่รับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคต่ำ การดื่มสุราเป็นครั้งคราว อาหารรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรที่นิยมรับประทานอาจเกิดปฏิกิริยาได้ เช่น น้ำแครนเบอร์รี่ กระเทียมแปะก๊วย ชิง วิตามินเอ วิตามินอี น้ำมันปลา น้ำมันระกำ เมล็ดองุ่น เมล็ดป่าน/ปอ¹⁵ ซึ่งจะออกฤทธิ์แย่งจับกับโปรตีนบนกวนเมตาบอไลสม มีผลต่อเอนไซม์ในตับ cytochrome P450 และมีรายงานผู้ป่วยที่รับประทานแปะก๊วย (ginkgo biloba) วันละ 120 มิลลิกรัมเป็นเวลาติดต่อกัน 2 ปี พบว่าเวลาในการแข็งตัวของเลือดยาวนานขึ้นทำให้เกิดเลือดออกในเยื่อหุ้มสมองได้ (spontaneous subdural hematoma)¹⁶

อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวังในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นยาที่มีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions, ADRs) สูง โดยเฉพาะการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติพบว่าเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติคิดเป็นร้อยละ 6¹⁷ แต่บางการศึกษาพบภาวะเลือดออกสามารถพบได้ร้อยละ 6–39.7^{8,18} จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 0.6 ต่อปี ภาวะเลือดออกรุนแรงร้อยละ 3 ต่อปีและภาวะเลือดออกไม่รุนแรงร้อยละ 9.6 ต่อปี¹⁹ พบว่าภาวะเลือดออกผิดปกติมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากกว่า 65 ปี มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองมาก่อนมีประวัติเลือดออกในระบบทางเดินอาหารและการมีโรค

ร่วมคือมีโรคไตหรือโลหิตจาง หากพบปัจจัยเสี่ยง 2 หรือ 3 ประการนี้ทำให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติสูงขึ้น¹⁸

ภาวะ skin necrosis or gangrene เป็นอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงซึ่งพบได้น้อยเพียงร้อยละ 0.01–0.1 โดยเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย มีอัตรา 9 ต่อ 120 เป็นอาการที่ผิวหนังร้อนแดงและเจ็บปวด เกิดการตายเน่าที่ผิวหนัง เกิดการติดเชื้อส่งผลให้ต้องตัดอวัยวะที่เกิดการตายของเนื้อเยื่อเหล่านั้น ทั้งผู้ป่วยที่เกิดภาวะเนื้อตายเน่าจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดวาร์ฟาริน (warfarin necrosis) ร้อยละ 90 เป็นเพศหญิง โดยมักเกิดอาการขึ้นภายในสัปดาห์แรกหลังจากเริ่มใช้ยา มีความสัมพันธ์กับภาวะขาดโปรตีน C หรือโปรตีน S6 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยคือ purple-toe syndrome พบหลังจากได้รับยา 4–8 สัปดาห์จะมีอาการปวดนิ้วเท้าและมีการขาดเลือดไปเลี้ยง นิ้วเท้าจะเปลี่ยนเป็นสีม่วงหรือสีคล้ำมักนำไปสู่ภาวะไตวายและถึงแก่ชีวิต²¹ อาการอื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร ผอมลง เม็ดเลือดขาวต่ำผื่นแพ้ บวมและมีไข้²² จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นพริ้วจำนวน 14,564 ราย พบว่าผู้ป่วยเพศชายที่ได้รับยามานานกว่า 1 ปี มีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เพิ่มขึ้นร้อยละ 60 ซึ่งส่งผลให้กระดูกหักได้ในเวลาต่อมา²³

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์ สตรีที่เพิ่งแท้งหรือมีอาการ eclampsia หรือ pre-eclampsia เนื่องจากยานี้ผ่านรกได้ก่อให้เกิดกลุ่มอาการผิดปกติของทารก (embryopathy) ผลจะเห็นชัดเจนเมื่อมารดารับประทานยาในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ แต่ผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลางและตาอาจเกิดความผิดปกติขึ้นในช่วงใดของการตั้งครรภ์ก็ได้ ยังพบภาวะเลือดออกในตัวอ่อน (fetal hemorrhage) และการตายของทารกได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างการคลอด อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อห้ามใช้ในสตรีที่ให้นมบุตรเนื่องจากยานี้ไม่ถูกขับออกทางน้ำนม⁸ ห้ามใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพ็งเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตก มีประวัติเลือดออกง่าย ดื่มสุราปริมาณมาก ผู้ที่ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้ มีประวัติหกล้ม

บ่อย เป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง เพิ่งได้รับการผ่าตัดทางตาหรือระบบประสาทส่วนกลางหรือการผ่าตัดใหญ่ๆ²²

การติดตามระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือดวาร์ฟาริน

เป็นการประเมินผลทางอ้อมโดยการวัดการแข็งตัวของเลือดโดยมีการพัฒนาระบบการเทียบมาตรฐานของค่า PT พบความสัมพันธ์ระหว่าง logarithm ของค่า PT กับ thromboplastin โดยคำนวณเป็นค่า International Normalized Ratio (INR) ตามสมการ¹⁸

$\text{Log INR} = \text{ISI} \times \log \text{observed PT ratio}$

หรือ $\text{INR} = (\text{Patient PT}/\text{mean normal PT})^{\text{ISI}}$

ISI คือ International Sensitivity Index ซึ่งเป็นค่าเฉพาะของน้ำยา thromboplastin ที่ใช้วัดค่า INR จะบอกความไวและความแม่นยำในการตรวจ INR ค่า ISI ที่มีความไวสูงมีค่าเท่ากับ 1.0 ปัจจุบันค่า ISI ของน้ำยาทรอมโบพลาสตินที่ใช้อยู่ระหว่าง 1.0–1.49 หากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่เที่ยงตรงทำให้การแปลผลการใช้ยาของผู้ป่วยผิดพลาดค่า INR ในคนปกติที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาจะมีค่าประมาณ 0.9 ถึง 1.1 แต่ในผู้ที่ใช้ยาช่วงค่า INR ที่มีประโยชน์ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานนั้นควรอยู่ในช่วง 2.0–3.0 แต่ถ้าใช้ในในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงภายหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจให้ใช้ INR ช่วง 2.5–3.5 ซึ่งช่วงการรักษาเหล่านี้ได้มาจากผลการวิจัย randomized controlled trials¹⁷ ถ้าค่า INR น้อยกว่า 2 จะมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันในระบบต่างๆ ของร่างกายได้แต่ถ้าค่า INR สูงเกิน³ อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ⁴

ภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่า PT หรือ INR ซึ่งจะแก้ไขได้โดยการให้วิตามินเครับประทานหรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ จะทำให้ค่า INR กลับเข้าสู่ภาวะปกติภายใน 24–48 ชั่วโมงและไม่ให้ยาชนิดทางกล้ามเนื้อเนื่องจากจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกภายในกล้ามเนื้อได้สูง ถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและใช้วิตามิน

เคไม่ได้ผลเนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้ช้าต้องให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa เพื่อทดแทนปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ factor VII, IX และ X

ตารางที่ 4 การบริหารจัดการเมื่อมีภาวะ INR สูงหรือมีภาวะเลือดออกจากการใช้วาร์ฟาริน⁶

ระดับ INR	คำแนะนำ
INR < 5; ไม่มีเลือดออก	- ลดขนาดยาหรือเว้นยามื้อนั้นตรวจหา ระดับ INR จนอยู่ในช่วงที่ต้องการ - หยุดยา 1–2 มื้อ ตรวจหาระดับ INR จน อยู่ในช่วงที่ต้องการ
INR 5–9 แต่ < 9; ไม่มีเลือดออก	- หยุดยาและให้รับประทานวิตามินเค ขนาด 1–1.25 มก. ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ใน กลุ่มที่มีโอกาสเลือดออกตามมา - กรณีที่ต้องผ่าตัดเร่งด่วนให้รับประทาน วิตามินเคขนาด 5 มก. ซึ่งจะลด INR ลงได้ ใน 24 ชม. ถ้า INR ยังคงสูง พิจารณาให้ รับประทานวิตามินเคขนาด 1–2 มก. - หยุดยาและให้รับประทานวิตามินเค ขนาด 2.5–5 มก. ซึ่งจะลด INR ลงได้ใน 24–48 ชม. ตรวจหาระดับ INR ถี่ขึ้นและ ให้วิตามินเคเมื่อจำเป็น
INR > 9; ไม่มีเลือดออก เมื่อ มีเลือดออกรุนแรง 12 ชม. ในกรณีที่ มีเลือดออกรุนแรงตามมา ไม่ว่า INR จะอยู่ใน ช่วงการรักษาหรือ สูงกว่าปกติ	- หยุดยาและให้วิตามินเค 10 มก. โดยให้ซ้ำๆ ทางหลอดเลือดดำ และสามารถให้ซ้ำได้ทุก 12 ชม. ในกรณีที่ มี เลือดออกรุนแรงตามมา หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa
เมื่อมีเลือดออก รุนแรงจนเป็น อันตรายแก่ ชีวิต (life-threatening bleeding)	- หยุดยาและให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ให้วิตามิน เค 10 มก. โดยให้ซ้ำๆ ทางหลอดเลือดดำ และให้ซ้ำได้ ขึ้นกับระดับ INR

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 87 ปี มีดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ (21.9 กก./ม²) ภูมิลำเนาจังหวัดอุดรธานี ไม่ได้ประกอบอาชีพ มีบุตร 4 คน บุตรสาวคนโตเป็นผู้ดูแลหลัก (primary caregiver) บุตรสาวคนที่ 2 เป็นผู้ดูแลรอง มีประวัติการเจ็บป่วยจากโรคความดัน

โลหิตสูงประมาณ 5 ปี รักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง 1 ปี ก่อนมาโรงพยาบาลครั้งนี้ได้ไปนอนรักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งด้วยเรื่องแขนขาซีกซ้ายอ่อนแรงพอช่วยเหลือตัวเองได้บ้าง และพบว่าหัวใจเต้นผิดจังหวะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (embolic stroke) และภาวะหัวใจเต้นพริ้ว (atrial fibrillation) ได้รับยา Aspirin วันละ 300 มก. Simvastatin วันละ 40 มก. Omeprazole วันละ 20 มก. ยังคงมีอาการอ่อนแรงซีกซ้าย อยู่ในภาวะพึ่งพา บางส่วน ไม่มีแผลกดทับ พุทสือสารได้ รับประทานอาหารได้ หลังจากนั้นเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) ที่ขาขวาจึงได้เริ่มให้ยา warfarin รับประทานวันละ 1.5 มก. Aspirin วันละ 81 มก. Simvastatin วันละ 20 มก. Enalapril วันละ 5 มก. Carvedilol วันละ 12.5 มก. Omeprazole วันละ 20 มก. หลังจากกลับบ้านมีบุตรสาวเป็นผู้จัดยาให้รับประทานมาติดตามการรักษาสม่ำเสมอ

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ปัสสาวะมีสีแดงจางๆ จึงนำส่งโรงพยาบาล ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากกว่า 200 เซลล์/HPF เม็ดเลือดขาว 10-15 เซลล์/HPF INR 1.29 และพบว่ามีไข้สูง อุณหภูมิ 39.6 °C ผลเอ็กซเรย์ปอดกลีบซ้ายบนมี infiltration มีอาการเหนื่อย ไม่หอบ ไอบ่อยแต่ไม่มีเสมหะ ส่งเสมหะเพาะเชื้อ ผลการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อ Staphylococcus aureus MRSA (methicillin-resistance Staphylococcus aureus) ให้การรักษาแบบปอดอักเสบควบคู่ไปกับการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะได้ ยาปฏิชีวนะ Meropenem เป็นเวลา 10 วัน ระหว่างนั้น ผลภาพถ่ายรังสีปอดดีขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งปกติ รับประทานอาหารโดยการป้อนได้ดี ระดับอัลบูมินในเลือด 24.7 มก./ดล. สามารถเอาสายสวนปัสสาวะออกได้ ไม่มีปัสสาวะเป็นเลือดอีกแต่พบว่าผล INR แรก รับจาก 2.9 ค่อยๆ สูงขึ้นในหนึ่งสัปดาห์เป็น 5.9 ทั้งๆ ที่รับประทานยาเท่าเดิมจึงดยาลวาร์ฟาริน 3 วัน INR ก่อนจำหน่ายลดลงเหลือ 3.2 ยาที่รับกลับบ้านเหมือนเดิมยกเว้นยาลวาร์ฟารินและได้เพิ่มขนาด aspirin เป็นวันละ 300 มก.รวมวันนอนโรงพยาบาล 14 วัน

การวิเคราะห์กรณีศึกษา

จากกรณีศึกษาเป็นผู้สูงอายุตอนปลาย (late old age หรือ the very old) คือกลุ่มที่มีอายุตั้งแต่ 85 ปีขึ้นไป²⁴ ประกอบกับตรวจพบภาวะหัวใจเต้นพริ้วซึ่งระบาวิทยาของภาวะหัวใจเต้นพริ้วพบว่าเป็นสาเหตุทำให้ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 66 ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุพบความชุกของภาวะหัวใจเต้นพริ้วในประชากรทั่วไปร้อยละ 0.4-1 แต่หากมีอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไปพบความชุกได้สูงถึงร้อยละ 8²⁵ จาก Framingham Study พบว่าภาวะหัวใจเต้นพริ้วเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 14.7 พบอุบัติการณ์สูงขึ้นในกลุ่มที่อายุมากขึ้น โดยในกลุ่มอายุ 50-59 ปีพบร้อยละ 6.7 แต่ในกลุ่มผู้สูงอายุ 80-89 ปีพบสูงถึงร้อยละ 36.2²⁶ และจาก meta-analysis จำนวน 6 เรื่องพบว่ากลุ่มที่มีภาวะหัวใจเต้นพริ้วที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทำให้มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองลดลงร้อยละ 61 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา²⁵ แต่ในกรณีศึกษานี้เริ่มให้ยาหลังเกิดปัญหาโรคหลอดเลือดสมองขึ้นแล้ว 5-6 เดือน โดยเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ขาขวาในเวลาต่อมา

การพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นประกอบด้วยหลายๆปัจจัย ที่ต้องคำนึงถึงคือระบบจัดการที่ดีทั้งผู้ป่วย ครอบครัว บุคลากรทางด้านสุขภาพและระบบการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระบบการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและครอบครัว การสื่อสาร การร่วมตัดสินใจและความสม่ำเสมอของการมาตรวจตามนัด⁶ พบว่าการสื่อสารที่ดีมีประสิทธิภาพระหว่างทีมสุขภาพและผู้ป่วยมีการประเมินตนเองระหว่างการใช้อยาทำให้เพิ่มคุณภาพการดูแลรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์ลงได้²⁷ ในกรณีศึกษานี้มีเหตุผลที่สนับสนุนการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่

1) ตัวผู้ป่วยที่เป็นผู้สูงอายุ 87 ปี มีประวัติการเจ็บป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูงมีภาวะหัวใจเต้นพริ้วเกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้นแล้วและเกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำที่ขาขวา ข้อมูลดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำโดยมีความเสี่ยงมากขึ้นเป็น 3 เท่า²⁵

2) ด้านครอบครัวพบว่ามีการปัจจัยพื้นฐานทางครอบครัวที่เข้มแข็งมีการแบ่งหน้าที่ความรับผิดชอบในเรื่องการดูแลค่าใช้จ่ายการฟื้นฟูสภาพการจิตยา การทบทวนความถูกต้องและความสม่ำเสมอในการรับประทานยา

การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งเสริมให้ระดับ INR สูงผิดปกติในการนอนโรงพยาบาลครั้งนี้ของกรณีศึกษามีดังนี้

1. ปัญหาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะถึงแม้ว่าจะไม่มีไข้แล้ว แต่เมื่อจำหน่ายกลับบ้านปัญหานี้ยังไม่สิ้นสุด ยังใส่สายสวนปัสสาวะ การที่ไม่แสดงอาการว่ามีไข้ขึ้นเนื่องมาจากอยู่วัยสูงอายุตอนปลายที่มีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันในทางที่เสื่อมลง จึงทำให้เห็นว่ามีไข้ขึ้นๆ ที่ร่างกายอาจมีการเผาผลาญมากขึ้นปกติ กว่าที่จะแสดงให้เห็นว่ามีไข้ก็มักจะไข้สูงมากและพบว่ามีอาการติดเชื้อในปอดเพิ่มขึ้น ซึ่งในกรณีศึกษานี้มีอุณหภูมิสูงถึง 39°C ภาวะที่ไข้ขึ้นสูงนี้ทำให้การตอบสนองต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้นนั่นคือทำให้ระดับ INR สูงผิดปกติ⁴

2. ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเองซึ่งเป็นผู้สูงอายุตอนปลาย เพศชาย มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่าปกติ (24.7มก./ดล.) เมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุจะเกิดการลดลงของระดับอัลบูมินร้อยละ 15-25¹ ส่งผลกระทบโดยตรงต่อการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากยาที่มีคุณสมบัติในการจับกับอัลบูมินได้ถึงร้อยละ 99⁴ จึงทำให้ระดับยาที่เหลือในรูปอิสระอยู่ในกระแสเลือดมากขึ้นและการที่ระดับอัลบูมินของผู้ป่วยรายนี้ อยู่ในเกณฑ์ที่ต่ำกว่าปกตินั้นอาจเป็นผลมาจากปัจจัยอื่น จึงยังทำให้ระดับยาที่เหลือในรูปอิสระอยู่ในกระแสเลือดมากยิ่งขึ้นทำให้ยาออกฤทธิ์สู่ระดับ INR จึงสูงผิดปกติ

จากงานวิจัย cohort study ศึกษาในประเศยุโรป ปี 2006 ในกลุ่มตัวอย่าง 26,245 ราย ซึ่งเป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป มีประวัติหัวใจเต้นพลิ้วและได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดพบว่า จากตัวแปรทั้งหมด 18 ตัวแปร มีอยู่ 8 ตัวแปรที่มีนัยสำคัญเมื่อนำมาเข้าสมการความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในผู้สูงอายุที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของ

เลือด ได้แก่ อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป เป็นเพศหญิง มีประวัติเลือดออก เพิ่งเกิดเหตุการณ์เลือดออก ต้มสุราหรือติดยา เป็นเบาหวาน โลหิตจาง และใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย²⁸ ซึ่งปัจจัยที่เป็นความเสี่ยงในการฉีกขาดคืออายุ 87 ปี เพศชาย มีประวัติเลือดออกทางสายสวนปัสสาวะมีสีแดง โลหิตจางลงภายใน 2 วันและใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย

3. ปฏิกริยาระหว่างยาอื่นที่ได้รับร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่

1) ยาแอสไพริน ผู้ป่วยรายนี้ได้รับแอสไพรินตั้งแต่เริ่มป่วยที่ต่างจังหวัดวันละ 300 มก. เป็นเวลา 1 ปี ต่อมาลดขนาดลงเหลือ 81 มก. มีงานวิจัยพบว่าหากได้แอสไพรินจำนวนมาก 2-4 กรัมต่อวันจะส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงซึ่งอาจถึงแก่ชีวิต จากการมีปฏิกริยาร่วมกันระหว่างยาด้านการแข็งตัวของเลือดที่ส่งผลด้านการแข็งตัวของเลือดกับแอสไพรินที่ยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด ถึงแม้ว่าได้แอสไพรินต่อวันในขนาดน้อยๆ 75-100 มก. ก็ยังพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกระดับไม่รุนแรงได้มากกว่าปกติ²⁹

2) ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenem จัดอยู่ในกลุ่มยาที่มีโครงสร้างแบบเบตาแลคแทมซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก เนื่องจากทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด⁶ แต่ยังไม่มีการรายงานในยามeropenemถึงแม้ว่าจะจัดอยู่ในกลุ่มยาเดียวกัน

3) omeprazole จัดอยู่ในกลุ่ม proton pump inhibitor ที่เสริมฤทธิ์การทำงานของยาด้านการแข็งตัวของเลือดมากขึ้น

4) ยา acetaminophen ส่งผลทำให้ INR สูง ได้มีงานวิจัยแบบ case-control study พบว่าหากได้รับยา acetaminophen ส่งผลให้ระดับ INR สูงผิดปกติมากกว่า 6 และพบว่าหากได้รับยา วันละ 2 กรัมขึ้นไป เป็นเวลาติดต่อกันตั้งแต่ 1 สัปดาห์ขึ้นไป ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกเนื่องจากยาทำให้ปริมาณเอนไซม์ cytochrome P450 ลดน้อยลง ยาด้านการแข็งตัวของเลือดจึงผ่านการแปรสภาพที่ตบน้อยลง²⁹ และถูกดูดกลับเข้ากระแสเลือดมากขึ้นส่งผล

ให้ยาออกฤทธิ์มากขึ้น¹ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ ได้รับยา acetaminophen เพื่อลดไข้และแก้ปวดในระยะสั้น จึงอาจไม่ได้มีผลร่วมส่งเสริมให้ระดับ INR สูงผิดปกติ

4. ปัจจัยจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจมีข้อผิดพลาดบางประการ ซึ่งเกิดขึ้นได้จากวิธีการเก็บส่งตรวจ (specimen) ไม่ถูกเทคนิคหรือมีค่า ISI ของน้ำยา thromboplastin ที่มากกว่า 1.49 ทำให้การแปลผลการใช้ยา warfarin จากระดับ INR ของผู้ป่วยรายนี้ผิดพลาดได้ ในผู้ป่วยรายนี้ ในวันแรกที่มานอนโรงพยาบาลด้วยอาการปัสสาวะเป็นสีแดงมีระดับ INR ไม่สูงผิดปกติแต่หนึ่งสัปดาห์ต่อมา INR สูงผิดปกติถึง 5.9 โดยที่จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า การทำหน้าที่ของตับไตยังอยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่มีประวัติดื่มเหล้าหรือสูบบุหรี่ ไม่ได้ใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือยาสมุนไพร ทำให้กระบวนการแปรสภาพยาและกระบวนการขับยาไม่ถูกกระทบมากไปกว่านี้ โดยทั่วไปแล้วกระบวนการดังกล่าวเกิดภาวะเสื่อมตามวัยได้ เมื่อสามารถแก้ไขปัญหาคาดการณ์ได้ทั้งจากปอดอักเสบและการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะโดยเอาสายสวนปัสสาวะออกได้ จึงงดการให้ยาปฏิชีวนะ meropenem สามารถรับประทานอาหารได้ปัสสาวะเองได้ เมื่อติดตามระดับ INR พบว่าค่อยๆลดลงโดยมีเกณฑ์ในการจัดการเมื่อเกิดภาวะ INR สูงผิดปกติคือ หาก INR สูงระหว่าง 5-9 และไม่มีเลือดออกนั้นให้หยุดยา 1-2 มื้อซึ่งค่า INR จะลดลงภายใน 24-48 ชม. ซึ่งจนถึงระดับที่ต้องการและให้วิตามินเคอีก เมื่อจำเป็น⁶ ผู้ป่วยรายนี้มีระดับ INR ลดลงใน 48 ชั่วโมงจาก 5.9 เป็น 4.7 และใน 72 ชั่วโมงค่า INR เหลือ 3.2 และสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้

สรุปผู้ป่วยกรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยสูงอายุตอนปลาย มีประวัติการเจ็บป่วยจากโรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจเต้นเร็วและหลอดเลือดสมองอุดตัน มีอาการอ่อนแรงซีกซ้ายนาน 1 ปี เกิดปอดอักเสบต้องนอนในโรงพยาบาลนาน 2 เดือนจึงเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำขาขวาเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดรับ

ประทานวันละ 1.5 เป็นเวลา 5 เดือน เกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยมานอนรักษาในโรงพยาบาลครั้งนี้ด้วยเรื่อง ปัสสาวะเป็นสีแดง มีไข้สูงจากการติดเชื้อที่ปอดและทางเดินปัสสาวะแรกมีระดับ INR 2.9 ระหว่างที่นอนโรงพยาบาลได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดเท่าเดิมแต่ระดับ INR กลับสูงขึ้นเรื่อยๆ เป็น 5.9 มีหลายปัจจัยที่ส่งเสริมให้ระดับ INR สูงขึ้นได้แก่ ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเอง ซึ่งเป็นผู้สูงอายุ ภาวะมีไข้สูงถึงแม้ว่าจะเป็นในช่วงสั้นๆ ก็ตามและปัจจัยจากปฏิกิริยาระหว่างยาต้านการแข็งตัวของเลือด ดังนั้นแผนการรักษาที่สำคัญคือการประเมินการดูแลการเฝ้าระวังป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติให้ผู้ป่วยและญาติ ผู้ดูแลมีความรู้การดูแลตนเองที่ถูกต้องปลอดภัยเพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำและลดอัตราการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล

แนวทางในการบริหารจัดการการดูแลและการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

1. การรักษาด้วยยา warfarin ต้องมีระบบจัดการที่ดี การสื่อสารที่ดี มีประสิทธิภาพระหว่างทีมสุขภาพทั้งแพทย์ พยาบาล เภสัชกร ผู้ป่วยและญาติ ผู้ดูแล มีการประเมินตนเองระหว่างการให้ยา warfarin ทำให้เพิ่มคุณภาพการดูแลรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์ลงได้ ซึ่งจากงานวิจัย meta-analysis จำนวน 14 เรื่อง พบว่า การประเมินตนเองทำให้อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันภาวะเลือดออกรุนแรงและลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุ²⁷

2. เมื่อเริ่มต้นให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ควรให้ขนาด 5-10 มก.เป็นเวลา 2-3 วัน ขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วยและระดับ INR ภายหลังให้ warfarin ส่วนในผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยที่ขาดสารอาหารหรือมีภาวะหัวใจวายหรือมีโรคตับหรือเพิ่งได้รับการผ่าตัดใหญ่หรือได้รับยาที่ส่งผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดเช่น amiodarone ควรเริ่มต้นให้ warfarin ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มก.¹⁸ มีงานวิจัยที่พบว่าขนาดของยา

ด้านการแข็งตัวของเลือดที่ส่งผลและปลอดภัยต่อการใช้ในผู้สูงอายุเพศหญิงที่อายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไปคือวันละ 3.1 มก.³⁰

3. ติดตามระดับ INR ภายหลังเริ่มต้นให้ยา ด้านการแข็งตัวของเลือดเป็นเวลา 2-3 วันสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดคงที่แล้วติดตามระดับ INR ไม่นานกว่าทุก 4 สัปดาห์¹⁷

4. หากต้องทำหัตถการหรือการผ่าตัด³¹

4.1 หากทำหัตถการหรือการผ่าตัดที่ต้องให้ระดับ INR อยู่ในเกณฑ์ปกติแนะนำให้หยุดยา ด้านการแข็งตัวของเลือด เป็นเวลา 3-5 วัน หาก 1-2 วัน ก่อนผ่าตัดระดับ INR ยังสูงมากกว่า 1.5 ควรให้รับประทานวิตามินเคขนาด 1-2 มก. และควรให้ยาอาร์พารินภายใน 12-24 ชั่วโมงหลังทำหัตถการหรือการผ่าตัดเสร็จแล้ว

4.2 สำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเช่น ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมหรือมีภาวะหัวใจเต้นระริก ควรให้เฮพารินหรือ low molecular weight heparin (LMWH) ในระหว่างที่หยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือด หากต้องทำหัตถการทางทันตกรรมต้องบอกให้ทันตแพทย์ทราบว่าการกำลังรับประทานยาด้านการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะในกรณีที่จะต้องทำการผ่าตัดถอนฟันหรือต้องรับประทานยาอย่างอื่นเพิ่ม เนื่องจากมียาหลายชนิดที่เพิ่มฤทธิ์/ลดฤทธิ์ของยาด้านการแข็งตัวของเลือด

5. มาตรวจตามนัดเพื่อเจาะเลือดดูฤทธิ์ของยาที่ให้ทุก 1-2 เดือนและปรับยาตามแผนการรักษา

5.1 สังเกตอาการแสดงหากขนาดยาที่ได้รับน้อยเกินไปได้แก่ มีอาการชา หรือปวดมือและเท้ามีข้อเท้าบวม ฟุตบวม มีอาการอัมพาต หรือเป็นลมหมดสติ หากมีอาการดังกล่าวให้รับประทานยาในขนาดเดิมและให้รีบกลับมาโรงพยาบาลเพื่อปรับขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป

5.2 สังเกตอาการแสดงหากขนาดยาที่ได้รับมากเกินไปได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน จ้ำเลือดตามตัว เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกทางทวารหนัก อุจจาระมีสีดำ มีเลือดออกที่ช่องคลอดหรือประจำเดือนมาผิดปกติ ปัสสาวะเป็นเลือด และเลือดออกใน

สมองซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ถ้ามีอาการดังกล่าวให้หยุดรับประทานยาและรีบมาโรงพยาบาล⁴

6. ต้องรับประทานยาอย่างต่อเนื่องและเป็นเวลาเดิมหรือเมื่อท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 2 ชั่วโมงหลังอาหารหรือให้ห่างจากยาและอาหารเสริมชนิดอื่นๆ) เนื่องจากอาหารและยาหลายชนิดอาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาด้านการแข็งตัวของเลือดได้แล้วดื่มน้ำตามเต็มแก้ว^{4,32}

7. หลีกเลี่ยงพฤติกรรมที่ทำให้ระดับยาด้านการแข็งตัวของเลือดในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ เช่น การดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ การรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพรชนิดต่างๆ⁴

8. หลีกเลี่ยงกีฬาหรือกิจกรรมที่มีโอกาสเกิดอุบัติเหตุเลือดออกง่าย ควรใช้แปรงสีฟันที่อ่อนนุ่ม⁴ ควรใช้แผ่นกันลื่นบริเวณห้องน้ำเพื่อป้องกันอุบัติเหตุ³² โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 65 ปี มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร มีภาวะโรคไตโรคโลหิตจาง⁸

9. ในกรณีที่เกิดอุบัติเหตุหรือเกิดบาดแผลเลือดอาจออกไม่หยุด หากบาดแผลมีขนาดเล็กและไมลึก วิธีแก้ไขไม่ให้เลือดออกมากคือใช้มือสะอาดกดไว้ให้แน่นตรงบาดแผล เลือดจะหยุดหรือออกน้อยลงแล้วให้รีบไปโรงพยาบาลทันที แจ้งให้แพทย์หรือพยาบาลทราบว่ารับประทานยาด้านการแข็งตัวของเลือดอยู่และห้ามฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ

10. หากลิ่มรับประทานยา มีข้อปฏิบัติคือห้ามเพิ่มขนาดยาที่รับประทานเป็น 2 เท่าโดยเด็ดขาดและปฏิบัติตามต่อไป

10.1 กรณีลิ่มรับประทานยาและยังไม่ถึง 12 ชั่วโมงให้รับประทานยาทันทีในขนาดเท่าเดิม

10.2 กรณีลิ่มรับประทานยาและเลย 12 ชั่วโมงไปแล้วให้ข้ามยาในมื้อนั้นไปแล้วรับประทานยามื้อต่อไปในขนาดเท่าเดิม

11. ยามีผลต่อทารกในครรภ์โดยเฉพาะในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ดังนั้นในระหว่างที่รับประทานยาอาร์พาริน หากตั้งครรภ์หรือต้องการมีบุตรควรปรึกษาแพทย์¹⁸

12. การเก็บรักษายาเก็บให้พ้นแสงและความ

ขึ้นควรเก็บไว้ในภาชนะที่โรงพยาบาลจัดให้และเก็บยาให้พ้นมือเด็ก³²

13. ควรพกบัตรประจำตัวเมื่อได้รับยาวาร์ฟาริน(warfarin card) ติดตัวไว้เพื่อเป็นการดูแลตนเองและเป็นการแจ้งให้บุคลากรทีมสุขภาพที่เกี่ยวข้องทราบ⁴

สรุป

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด ใช้ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดได้และมักใช้ในกลุ่มผู้สูงอายุเนื่องจากเป็นวัยที่มีโรคประจำตัว มีอุบัติการณ์การเกิดโรคมากกว่าวัยอื่นถึง 4 เท่าแต่วาร์ฟารินเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ การปรับขนาดยาที่ใช้รักษามีความยาก เนื่องจากช่วงที่ให้ผลในการรักษาจะใกล้กับช่วงที่ทำให้เกิดพิษ มีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้สูง อาจเกิดความไม่สม่ำเสมอในการรับประทานยา ทั้งยังเป็นยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นและอาหารได้มาก ต้องระมัดระวังยิ่งขึ้นหากใช้กับผู้สูงอายุ ดังนั้นการให้ความรู้คำแนะนำในการดูแลตนเองระหว่างที่ได้ยาวาร์ฟารินแก่ผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล นอกจากจะช่วยเพิ่มความเข้าใจแล้ว ยังช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินและลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ข้อเสนอแนะ

รูปแบบการบริหารจัดการ การรักษาผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมที่สุดคือ การจัดให้มี special clinic (warfarinclinic) เพื่อให้เกิด close-loop treatment group การให้คำแนะนำ เพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอ ควรมีการประเมิน ความรู้ ความเข้าใจ และการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยเป็นระยะๆ พร้อมทั้งมีการกระตุ้นสอนเป็นช่วงๆ จะทำให้เกิดความยั่งยืนในผู้ป่วย อีกประการต้องจัดให้มีเอกสาร ประกอบ ประจำตัวผู้ป่วยเพื่อให้บุคลากรด้านการแพทย์ท่านอื่นได้ทราบปัจจัยเสี่ยง เพื่อลดผลกระทบในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. บุญบา จินดาวิจักขณ์. เกสัชจลนศาสตร์ในผู้สูงอายุ. ใน: นันทนา พฤษค์มวงศ์, ธิดา นิงสานนท์, บรรณาธิการ. ผู้สูงอายุกับการใช้ยา. กรุงเทพฯ: Text & Journal Corporation;2543.หน้า 1-12.
2. บรรลุ ศิริพานิช, สถาพร สีสานันทกิจ, วิไล พัววิไล, สุदारัตน์ ตันสุกสวัสดิกุล, วัฒนีย์ เย็นจิตร, ไวยวรรณ ธนะมัยและคณะ. คู่มือแนวทางการจัดตั้งและดำเนินการคลินิกผู้สูงอายุสถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุกรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข.กรุงเทพฯ: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย;2548.
3. Gallagher AM, Van Staa TP, Murray-Thomas T, et al. Population-based cohort study of warfarin-treated patients with atrial fibrillation: incidence of cardiovascular and bleeding outcomes. BMJ Open 2014; 4:e003839.
4. Perrero, P. P., Willoughby, D. F., Eggert, J. A., Counts, S. H. Warfarin therapy in older adults: Managing treatment in the primary care setting. JGerontolNurs2004; 30(7):45-54.
5. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation 2012;125:2298.
6. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133(6 Suppl):160S-198S.
7. Palareti, G., Hirsh, J., Legnani, C., Manotti, C., D'Angelo, A., Pengo, V., et al., Oral anticoagulation treatment in the elderly: A nested, prospective, case control study. Arch Intern Med 2000;160:470-478.
8. Hirsh, J., Dalen, J. E., Deykin, D., Poller, L., Bussey, H. Oral anticoagu-

lants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995;108(4 Suppl):231S-246S.

9. พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ, วิชัย อติชาตการ. Advance in anticoagulants. ใน: สมิง เก้าเจริญ, อาทิตย์ อังกานนท์, สุพจน์ ตูลยาเดชาพันธ์, ชาณุเกียรติ บุญศรี, สมศักดิ์ ตันรัตนากกร, สนิติษฐ บรรจง และคณะ. การประชุมวิชาการ: Ramathibodi clinical update in medicine 2005. กรุงเทพฯ: ออฟเซ็ทครีเอชั่น. หน้า 49-89.

10. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์. ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด. ใน: จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชณี เมฆมณี, บรรณาธิการ. เกสร์วิทยาเล่ม 1. กรุงเทพฯ: นวไทยมิตรการพิมพ์; 2546. หน้า 420-429.

11. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1330.

12. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen, A, Hock Toh, Cheng, Nicholson, Toby, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013; 369:2294.

13. Holbrook, A. M., Pereira, J. A., Labiris, R., McDonald, H., Douketis, J. D., Crowther, M., et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106.

14. Ferland, G. Vitamin K. In: B. A. Bowman, R. M. Russell, editors. Present knowledge in nutrition. 9th ed. Washington: International life science institute; 2006. p.220-230.

15. Du Breuil, A. L., Umland, E. M. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am Fam Physician* 2007;75:1031-1042.

16. Rowin, J., Lewis, S. L. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. *Neuro-*

logy 1996;46:1775-1776.

17. Ansell, J., Hirsh, J., Poller, L., Bussey, H., Jacobson, A., Hylek, E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):204S-235S.

18. Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., Halperin, J. L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J American Coll Cardiol* 2003;41:1633-1652.

19. Landefeld, C. S., Beyth, R. J. Anticoagulant related bleeding: Clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-328.

20. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. Warfarin ทำให้เกิด skin necrosis. Retrieved June 2549;23:2008.

21. Gibbar-Clements, T., Shirrell, D., Dooley, R., Smiley, B. The challenge of warfarin therapy. *Am J Nurs* 2000;100(3):38-40.

22. Turner, L. Keeping warfarin therapy in balance: Here's what you-and your patient-need to know about keeping anticoagulant therapy safe and effective. *Nursing* 2006;36(11): 43-44.

23. Gage, B. F., Birman-Deych, E., Radford, M. J., Nilasena, D. S., Binder, E. F. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006;166: 241-246.

24. ศิริพันธุ์ สาสัตย์. การพยาบาลผู้สูงอายุ: ปัญหาที่พบบ่อยและแนวทางในการดูแล. กรุงเทพฯ: แอคทีฟพริ้น; 2549.

25. Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K.

A., et al. ACC/HA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—Executive summary. *Circulation* 2006;114:70-752.

26. Morrison, C. M., Gainsborough, N., Rajkumar, C. Warfarin versus aspirin in the elderly in primary prophylaxis for atrial fibrillation. *Age Ageing* 2007; 36(2):117-119.

27. Heneghan, C., Alonso-Coello, P., Garcia-Alamino, J. M., Perera, R., Meats, E., Glasziou, P. Selfmonitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404-412.

28. Shireman, T. I., Mahnken, J. D., Howard, P. A., Kresowik, T. F., Hou, Q., Ellerbeck, E. F. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006;130:1390-1396.

29. Ament, P. W., Bertolino, J. G., Liszewski, J. L. Clinical pharmacology: Clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician* 2000; 61:1745-1754.

30. Garcia, D., Regan, S., Crowther, M., Hughes, R. A., Hylek, E. M. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: Implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005; 127:2049-2056.

31. Douketis, J. D., Berger, P. B., Dunn, A. S., Jaffer, A. K., Spyropoulos, A. C., Becker, R. C., et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):299S-339.

32. Holcomb, S. S. Coumadin (warfarin) therapy. *Nursing* 2006; 36(11):45-46.