

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับไอเอ็นอาร์
ภายหลังการหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด
A study of international normalized ratio (INR) level changed
after discontinuing anticoagulant drugs

สรชัย เทพธรณินทรา
Sorachai Teptoranintra

กลุ่มงานทันตกรรม สถาบันโรคทรวงอก
Department of Dentistry, Central Chest Institute of Thailand

บทคัดย่อ

การวางแผนรักษาทางทันตกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (วาร์ฟาริน) มีหลายแนวทางที่ถูกนำมาใช้ แม้ว่าการหยุดวาร์ฟารินในช่วงสั้นจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นสาเหตุต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย แต่วิธีนี้จะช่วยลดโอกาสเลือดออกผิดปกติหลังทำหัตถการ ในการศึกษาครั้งนี้ได้ทดลองเปรียบเทียบค่าไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยโรคหัวใจที่หยุดวาร์ฟาริน 1-2 วัน ก่อนทำหัตถการทางทันตกรรมในสถาบันโรคทรวงอก ผลการศึกษาพบว่าค่าไอเอ็นอาร์ของการหยุดยา 1 วัน และ 2 วันแตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value เท่ากับ 0.006 และ 0.000 ตามลำดับ โดยค่าไอเอ็นอาร์จะลดลงเฉลี่ยร้อยละ 30 (ต่ำกว่า 2.0) ในวันที่ 2 พบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติเล็กน้อยในผู้ป่วย 1 ราย และไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันในการศึกษานี้ ดังนั้นภายใต้ข้อจำกัดของการศึกษาที่สรุปได้ว่า การหยุดยาในระยะสั้น (2 วัน) ก่อนการทำหัตถการทางทันตกรรม ยังเป็นแนวทางที่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินและมีความเสี่ยงต่ำทั้งต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

คำสำคัญ: ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ไอเอ็นอาร์ วาร์ฟาริน

Corresponding author: สรชัย เทพธรณินทรา

กลุ่มงานทันตกรรม สถาบันโรคทรวงอก ถ.ติวานนท์ ต.บางกระสอ อ.เมือง นนทบุรี

โทร.: 0-2547-0999 ต่อ 30340, 08-1371-4432

E-mail address: saratepto@gmail.com

Received 21 November 2018; revised 17 December 2018; accepted 2 February 2019

Abstract Various dental managements for patients who received an anticoagulation drug (warfarin) have been introduced. Although, short-term drug discontinuity method takes a benefit for reduced bleeding tendency after dental procedures, it still has life-threatening from thromboembolism event. This study has been designed to compare the international normalized ratio (INR) level of the cardiovascular patients who received warfarin therapy. They had quitted the drug before dental procedures for 2 days. The results showed that there were significantly statistical difference between the initial level and the first and second days at p -value = 0.006 and 0.000 respectively. The mean of INR level decreased about 30% (less than 2.0) at the second day of discontinuity. There is only minor complication (mild bleeding) in one case. Thromboembolism event is not found. Within the limitation of this study, the short-term warfarin discontinuity for 2 days before any dental procedures can be performed. Either risk of bleeding tendency or risk of thromboembolism is low.

Keywords: anticoagulants, international normalized ratio, warfarin

บทนำ

การรักษาทางทันตกรรมสำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจควรมีการวางแผนจัดการอย่างเหมาะสมเพื่อให้เกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งจากโรคของผู้ป่วย เช่น อาการเจ็บแน่นหน้าอกจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ภาวะหัวใจล้มเหลวสาเหตุจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการหรือยาที่ผู้ป่วยรับประทาน เช่น ภาวะเลือดออกผิดปกติจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation drug) เป็นต้น วาร์ฟาริน (warfarin) ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดภายในหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีความผิดปกติ เช่น ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) ภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลรั่ว (mitral regurgitation) ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical heart valve replacement) รวมถึงใช้เพื่อรักษาโรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (deep vein thrombosis) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ถ้าลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นหลุดไปอุดตันในหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงหัวใจและสมอง จะเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตได้⁽¹⁾

วาร์ฟารินเป็นยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำ

งานของวิตามินเค ที่จำเป็นในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ ปัจจัยที่ 2, 7, 9 และ 10 และโปรตีน 2 ชนิดคือ ซี และ เอส ทำให้เลือดไม่จับตัวกันเป็นลิ่มเลือด⁽²⁾ หลังเริ่มรับประทานยาจะใช้เวลาประมาณ 4-7 วันจึงจะเริ่มมีผลต่อการแข็งตัวของเลือด⁽³⁾ ซึ่งขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น เชื้อชาติ พันธุกรรม อาหารเสริม และโรคร่วมอื่น ๆ^(2,4) แพทย์จะค่อย ๆ ปรับปริมาณวาร์ฟารินที่ได้รับต่อสัปดาห์ เนื่องจากการเริ่มให้ยาในปริมาณที่สูงจะไปยับยั้งการทำงานของโปรตีนซีและโปรตีนเอสก่อนการทำงานของทรอมบิน (thrombin) ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน⁽⁵⁾ การเฝ้าระวังความผิดพลาดในการบริหารยาจะใช้ค่าไอเอ็นอาร์ (international normalized ratio, INR) เป็นหลัก⁽⁶⁾ สมาคมโรคหัวใจของแคนาดาและสมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกาได้กำหนดเกณฑ์ความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจควรควบคุมให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วง 2.5-3.5 ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว โรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน และโรคหลอดเลือดสมองค่าไอเอ็นอาร์ควรอยู่ระหว่าง 2.0-3.0 เป็นต้น การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมจะต้องตรวจค่าดังกล่าวก่อนการทำหัตถการที่มีโอกาสเลือดออก เช่น งานศัลยกรรมช่องปาก ขากรรไกรและใบหน้า งานปริทันต์ การฝังรากฟันเทียม เพื่อให้เกิดความปลอดภัย มีรายงานหลาย

ฉบับได้เสนอแนะวิธีการเตรียมผู้ป่วยที่ได้รับวารฟารินก่อนการทำหัตถการทางทันตกรรม ซึ่งมีอยู่ 3 แนวทาง ได้แก่ 1) การทำหัตถการโดยไม่หยุดวารฟาริน 2) การรักษาแบบบริดจิง (bridging therapy) และ 3) การหยุดวารฟารินชั่วคราวในระยะสั้น

การทำหัตถการทางทันตกรรมโดยไม่หยุดวารฟารินจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมากเกินไป มีผู้รายงานว่าผู้ป่วยที่มีไอเอ็นอาร์ระหว่าง 2.0-4.0 สามารถทำหัตถการที่ไม่ซับซ้อนโดยไม่หยุดวารฟาริน เช่น ถอนฟันธรรมดา หรืออุดหินน้ำลาย โดยภาวะเลือดออกหลังทำหัตถการจะไม่แตกต่างจากกลุ่มที่หยุดยา และสามารถห้ามเลือดได้ด้วยสารห้ามเลือดเฉพาะที่⁽⁷⁾ แต่ควรลดยาในกรณีที่เป็นหัตถการซับซ้อน เช่น ศัลยกรรมช่องปาก (การผ่าฟันฝัง ฟันคุด) ศัลยกรรมปริทันต์ และในผู้ป่วยมีระดับไอเอ็นอาร์ที่ค่อนข้างสูง หรือได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drug) ร่วมด้วย⁽⁸⁾ ส่วนการรักษาแบบบริดจิงมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะเลือดออกผิดปกติจากวารฟาริน โดยแพทย์จะหยุดวารฟาริน 2-3 วันเพื่อลดระดับยาในกระแสเลือดลงแล้วเปลี่ยนมาฉีดเฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin, LMWH) 1-2 วัน ซึ่งจะหยุดเฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำก่อนทำหัตถการ 12 ชั่วโมง หลังเสร็จหัตถการแพทย์จะเริ่มให้วารฟารินต่อเนื่องจนกว่าค่าไอเอ็นอาร์จะกลับมาถึงระดับที่เหมาะสม จึงหยุดใช้เฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำ^(9,10)

แนวทางปฏิบัติทางคลินิกของสถาบันโรคทรวงอกได้ใช้ 2 แนวทางร่วมกันคือ กรณีที่ผู้ป่วยที่รับประทานวารฟารินและมีค่าไอเอ็นอาร์น้อยกว่า 2.0 ทันตแพทย์จะให้การรักษาหัตถการโดยไม่หยุดยา ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าไอเอ็นอาร์มากกว่า 2.0 ศัลยแพทย์ทรวงอกจะแนะนำให้ใช้วิธีการหยุดวารฟารินก่อนทำหัตถการประมาณ 3-5 วัน (รูปที่ 1) จากแนวปฏิบัติทั้ง 2 วิธีไม่พบปัญหาเลือดออกภายหลังการทำหัตถการ รวมถึงอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังหยุดยาในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว อย่างไรก็ตามก็ตีพบปัญหาว่าผู้ป่วยมักหยุดยามากกว่าจำนวนวันที่แพทย์สั่ง ซึ่งเกินความจำเป็นในการป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาเลือดออกหลังทำหัตถการทางทันตกรรม รวมถึงอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ ดังนั้นการศึกษานี้ผู้วิจัยต้องการศึกษาหาช่วงเวลาที่ดีที่สุดของการหยุดวารฟาริน เพื่อให้สามารถทำหัตถการทางทันตกรรมได้อย่างปลอดภัย รวมถึงเพื่อเป็นแนวทางสำหรับทันตบุคลากรในโรงพยาบาลต่างจังหวัดใช้ในการวางแผนการรักษา

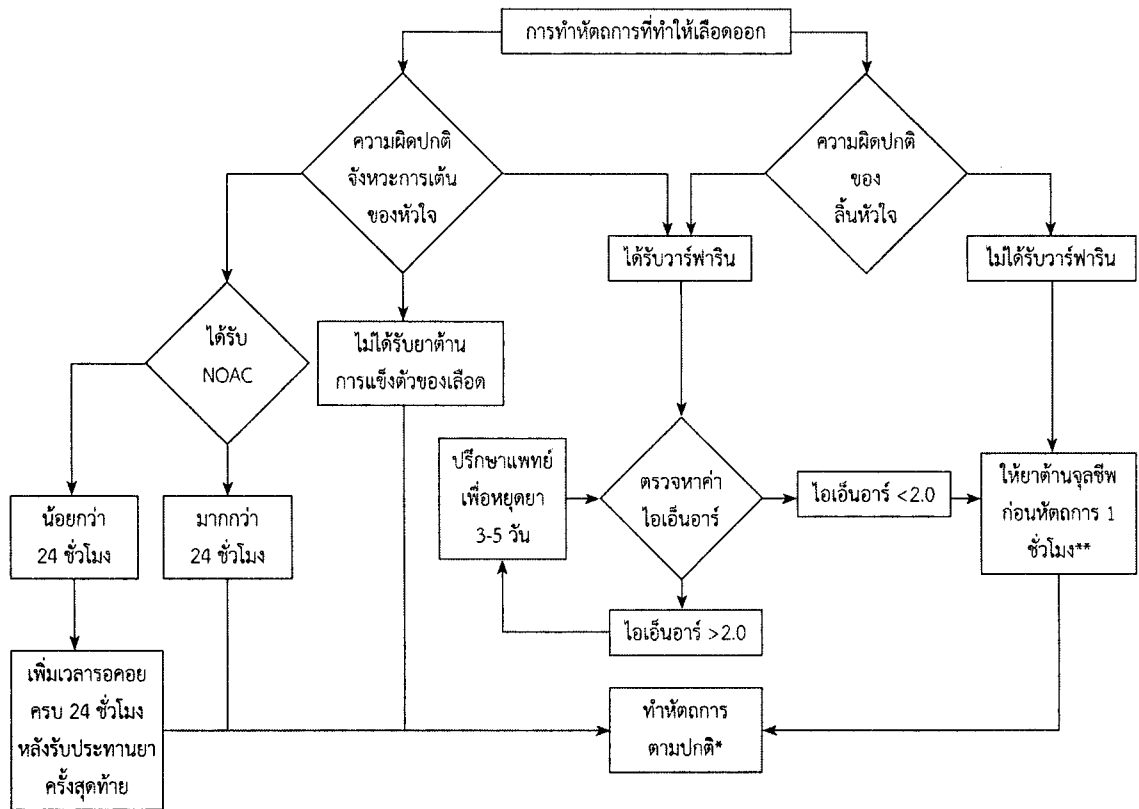
วัตถุประสงค์และวิธีการ

ในการศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงเปรียบเทียบ (comparative study) ของกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจที่เข้ารับรักษาในสถาบันโรคทรวงอก ได้รับวารฟารินมาแล้วเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 12 เดือน และมีความจำเป็นต้องได้รับการทำหัตถการทางทันตกรรมจำนวน 58 ราย ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2561 โดยการรวบรวมข้อมูลทั่วไป ยาที่ได้รับ และโรคประจำตัวจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย ผู้ป่วยจะถูกส่งไปเก็บตัวอย่างเลือดด้วยวิธีการเจาะผ่านหลอดเลือดดำ (venipuncture) ปริมาณ 2.7 มล. ผสมสารละลายโซเดียมซิเตรต (sodium citrate) ความเข้มข้นร้อยละ 3.2 โดยเจาะเลือด 3 วันติดต่อกัน ใช้น้ำยา Neoplastine® (Lot no. 253418) ร่วมกับเครื่อง Automated Blood Coagulation Analyzer STA-Compact Max (บริษัท Advance Innomed Company Limited) ผู้ป่วยที่มีค่าไอเอ็นอาร์น้อยกว่า 2 หรือมากกว่า 5 จะถูกคัดออกจากการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากค่าไอเอ็นอาร์ที่น้อยกว่า 2 สามารถทำหัตถการได้โดยไม่ต้องหยุดยา ส่วนค่าที่มากกว่า 5 จะถูกส่งไปพบอายุรแพทย์เพื่อแก้ไขความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกที่อวัยวะภายใน การทำหัตถการทางทันตกรรมที่ต้องใช้ยาชาเฉพาะที่ ผู้ป่วยจะได้รับการฉีดยาชาอาร์ติเคนไฮโดรคลอไรด์ (articaine hydrochloride) ความเข้มข้น 4% ผสมเอพิเนเฟริน 1:100,000 (Septanest SP; Lot no. B20634AAA) รวมถึงจะกลับมาตรวจติดตามซ้ำหลังทำหัตถการในวันถัดไปเพื่อสังเกตปัญหาเลือดออกผิดปกติ หลังการทำหัตถการผู้ป่วยจะได้รับวารฟารินต่อในวันที่ทำหัตถการเสร็จเรียบร้อยแล้ว

การวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูปทดสอบหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับไอเอ็นอาร์ จากผู้ป่วยที่หยุดวารฟารินจำนวน 1 วัน และ 2 วัน เทียบกับค่าไอเอ็นอาร์เริ่มต้นที่ยังไม่หยุดยา ใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวน (analysis of variance, ANOVA) แบบวัดซ้ำ (repeated measures ANOVA) และทำการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยรายคู่โดยวิธีบอนเฟอร์โรนี (Bonferroni method) ทำการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับไอเอ็นอาร์ในแต่ละวันแยกตามปริมาณยาที่ได้รับ โดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบ 2 ทาง งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการศึกษา สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ 132/2561

รูปที่ 1 แสดงแนวทางปฏิบัติทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

Fig. 1 Showed the clinical practice guideline for the patient who received anticoagulant drugs.



*สามารถให้ผู้ป่วยเริ่มรับประทานวาร์ฟาริน หรือยา non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) ต่อเนื่องในวันเดียวกันกับการทำการหัตถการ
 **ให้ยาต้านจุลชีพกรณีผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือซ่อมลิ้นหัวใจด้วยวัสดุเทียม ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อมากร้อน (infective endocarditis) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดเรื้อรังถึงชนิดเขียว (cyanotic) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด แต่ยังมีรอยรั่วในบริเวณที่ใส่วัสดุเทียม ยาต้านจุลชีพที่ใช้รับประทานคือ อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) ขนาด 2 กรัม กรณีที่แพ้อะม็อกซิซิลลิน ให้ใช้คลินดามัยซิน (clindamycin) ขนาด 600 มก. หรืออะซิโทรไมซิน (azithromycin) ขนาด 500 มก. กรณีที่ไม่สามารถให้ยาชนิดรับประทานได้ ให้ใช้เซฟาโซลิน (cefazolin) หรือเซฟไตรอะซอน (ceftriaxone) ขนาด 1 กรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือได้กล้ามเนื้อ

ผลการศึกษา

การศึกษาในครั้งนี้มีผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจจำนวนทั้งสิ้น 58 ราย โดยมีจำนวนตัวอย่างที่ถูกคัดออกจากการวิจัยเนื่องจากมีค่าไอเอ็นอาร์ต่ำกว่า 2 จำนวน 24 ราย และมีค่าไอเอ็นอาร์มากกว่า 5 จำนวน 2 ราย โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เข้าตามเกณฑ์ที่กำหนดจำนวน 32 ราย พบว่าเป็นเพศชาย 18 ราย หญิง 14 ราย อายุระหว่าง 25-87 ปี โดยกลุ่มโรคหัวใจหลักที่ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับวาร์ฟารินคือ โรคลิ้นหัวใจ โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว และพยาธิสภาพที่เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ตามลำดับ ซึ่งข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยร้อยละ

50.0 จำเป็นต้องได้รับการถอนฟันอย่างน้อย 1-3 ซี่/ราย ร้อยละ 25.0 ได้รับการชูดินน้ำลายร่วมกับการถอนฟัน ได้รับหัตถการอื่น 2 ราย ได้แก่ ผ่าฟันคุด และศัลยกรรมตัดปุ่มกระดูก จากการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนหลังทำการหัตถการพบว่า มีผู้ป่วย 1 ราย พบภาวะแทรกซ้อนเรื่องเลือดออกจากแผลถอนฟัน 4 ซี่ แต่เป็นภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) และสามารถห้ามเลือดได้ด้วยการเย็บแผล (ตารางที่ 2)

จากการทดสอบทางสถิติสำหรับค่าไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยในวันเริ่มต้นก่อนหยุดยาเทียบกับค่าที่ได้รับการหยุดยา 1 วัน และ 2 วัน พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

Table 1 Summarized demographic data of sample.

ข้อมูลพื้นฐาน	ผลการศึกษา
อายุเฉลี่ย	63.34 ± 13.05 ปี
สัดส่วนระหว่างเพศชายต่อเพศหญิง	1.29:1
โรคหลักที่ทำให้ต้องได้รับวาร์ฟาริน	
พยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจลิ้นโคลิ้นหนึ่ง	31.3% (n = 10)
พยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจ 2 ลิ้น	31.3% (n = 10)
หัวใจห้องบนสันปรั้ว	25.0% (n = 8)
พยาธิสภาพจากโรคหลอดเลือดหัวใจ	12.5% (n = 4)
ปริมาณวาร์ฟารินที่ได้รับต่อสัปดาห์	
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15.0 มก.	43.8% (n = 14)
ระหว่าง 15.5-20.0 มก.	21.9% (n = 7)
ระหว่าง 20.5-25.0 มก.	21.9% (n = 7)
มากกว่า 25.5 มก.	12.5% (n = 4)

ตารางที่ 2 ข้อมูลด้านการรักษา

Table 2 Treatment data.

ข้อมูลด้านการรักษา	ผลการศึกษา
หัตถการที่ผู้ป่วยได้รับ	
ถอนฟัน	50.0% (n = 16)
ขูดหินน้ำลาย	18.8% (n = 6)
ถอนฟันและขูดหินน้ำลาย	25.0% (n = 8)
อื่น ๆ (ผ่าฟันคุด ศัลยกรรมตัดปุ่มกระดูก)	6.3% (n = 2)
ภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษา	
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง	3.1% (n = 1)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยที่ได้รับการหยุดวาร์ฟารินโดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบวัดซ้ำร่วมกับหาความแตกต่างระหว่างคู่ด้วยวิธี Bonferroni

Table 3 Comparison of INR means of warfarin hold patients for one day and two days calculated by repeated measures ANOVA and Bonferroni method.

	ค่าเริ่มต้น		หยุดยา 1 วัน		หยุดยา 2 วัน		ค่า p-value	คู่ของค่าเฉลี่ยที่แตกต่าง (Bonferroni method)
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
ค่าไอเอ็นอาร์	2.64	0.56	2.35	0.56	1.79	0.36	0.006*	ค่าเริ่มต้น-หยุดยา 1 วัน
							<0.001*	ค่าเริ่มต้น-หยุดยา 2 วัน
								หยุดยา 2 วัน-หยุดยา 1 วัน

*พบความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับไอเอ็นอาร์ในแต่ละวันแยกตามปริมาณยาที่ได้รับ โดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบ 2 ทาง

Table 4 Comparison of INR means between amount of discontinuing day and dose per week calculated by two-way ANOVA.

ปริมาณยาที่ได้รับต่อสัปดาห์	≤15.0 มก.		15.5-20.0 มก.		20.5-25.0 มก.		>25.0 มก.	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ค่าไอเอ็นอาร์เริ่มต้น	2.62	0.15	2.74	0.22	2.51	0.22	2.89	0.29
หยุดยา 1 วัน	2.31	0.15	2.66	0.21	2.26	0.21	2.10	0.28
หยุดยา 2 วัน	1.78	0.10	1.91	0.14	1.80	0.14	1.63	0.18

ทั้ง 2 ช่วงเวลา รวมถึงมีความแตกต่างกันของค่าเฉลี่ยของการหยุดยา 1 วันและ 2 วัน ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (ตารางที่ 3) และเมื่อวิเคราะห์ค่าไอเอ็นอาร์แยกตามกลุ่มปริมาณยาที่ได้รับต่อสัปดาห์พบว่าทุกกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p-value >0.75) ดังแสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์

ในปัจจุบันแม้ว่าจะมีการนำยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบที่ไม่ออกฤทธิ์ผ่านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) มาใช้ เช่น rivaroxaban, apixaban, edoxaban ซึ่งออกฤทธิ์เจาะจงกับแฟคเตอร์ Xa

ขณะที่ dabigatran จะออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin มากกว่า ทำให้มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดและภาวะเลือดออกผิดปกติ และไม่จำเป็นต้องเฝ้าระวังค่าไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วย⁽¹¹⁾ แต่ยังคงมีการใช้ warfarin กันอย่างแพร่หลายแม้ว่าช่วงการรักษาของยาจะค่อนข้างแคบ และสามารถเกิดอันตรกิริยากับอาหารและยาหลายกลุ่ม เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนว่า warfarin มีความปลอดภัยสูงโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคลิ่มหัวใจมาติกหรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม⁽¹²⁾

การรักษาทางพันธุกรรมสำหรับผู้ป่วยที่รับประทาน warfarin ควรคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ให้ครอบคลุม เช่น โรคหลักและโรคร่วม ระดับไอเอ็นอาร์ ความพร้อมของเครื่องมือและยาเศรษฐกิจพื้นฐาน เป็นต้น เพื่อนำมาใช้ประเมินและวางแผนการรักษาที่เหมาะสม การทำหัตถการโดยวางแผนไม่หยุด warfarin มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการหลีกเลี่ยงภาวะเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดสะท้อนกลับ (rebound hypercoagulation) จากการทำงานของ thrombin ที่เพิ่มขึ้นหลังการหยุดยา⁽¹³⁾ โดยต้องมีการเฝ้าผลที่ตีร่วมกับการใช้ยาห้ามเลือดเฉพาะที่มีประสิทธิภาพเพียงพอต่อการห้ามเลือดจากแผลถอนฟันได้ ทั้งนี้ค่าไอเอ็นอาร์ควรอยู่ในช่วง 2.0-4.0⁽¹⁴⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Blinder และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่ติดตามภาวะเลือดออกหลังการถอนฟันของผู้ป่วยได้รับ warfarin ต่อเนื่องจำนวน 249 ราย โดยมีค่าไอเอ็นอาร์ใน 5 ช่วง (ช่วง 1.5-1.99, 2.0-2.49, 2.5-2.99, 3.0-3.49 และกลุ่มที่มากกว่า 3.5) พบอุบัติการณ์เลือดออกผิดปกติจำนวน 30 ราย โดยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดสอบ อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลจะพบว่ากลุ่มที่มีค่าไอเอ็นอาร์มากกว่า 2.0 จะพบเลือดออกผิดปกติ (ร้อยละ 10.8) มากกว่ากลุ่มที่มีค่าไอเอ็นอาร์น้อยกว่า 2.0 (ร้อยละ 1.2) ส่วนใหญ่มักพบหลังทำหัตถการ 2-3 วัน ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากพลาสมิโนเจน (plasminogen) ถูกกระตุ้นให้ไปสลายไฟบรินในลิ่มเลือด⁽⁷⁾

แผนการรักษาแบบบริดจิงได้ถูกนำมาใช้เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะเลือดออกจากการใช้ warfarin^(16,17) แต่ Bajkin และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่าภาวะเลือดออกหลังถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบบริดจิง เทียบกับการไม่หยุด warfarin ไม่มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงอุบัติการณ์เลือดออกผิดปกติหลังการถอนฟันหลังการทำบริดจิง^(19,20) ซึ่งอาจเนื่องมาจากเฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ระหว่าง 4-7 ชั่วโมง การหยุดยาก่อนทำหัตถการ 12 ชั่วโมง อาจยังคงมีระดับยาเหลือ

อยู่ในกระแสเลือด ส่งผลให้อาจเกิดภาวะเลือดออกภายหลังทำหัตถการได้

แนวทางจัดการด้วยการหยุด warfarin มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติหลังทำหัตถการ แม้ว่าอาจมีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน^(21,22) แต่จากการติดตามข้อมูลย้อนหลังของสถาบันโรคทรวงอก ยังไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลังทำหัตถการทางทันตกรรม สอดคล้องกับรายงานของ Garcia และคณะ⁽²³⁾ ที่ได้ศึกษาผู้ป่วยที่รับประทาน warfarin จำนวน 1,293 ราย แล้วจำเป็นต้องทำหัตถการ พบว่ากลุ่มที่หยุดยาจะพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ร้อยละ 0.6 (7 รายในผู้ป่วย 1,185 ราย) ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการทำบริดจิงจะไม่เกิดภาวะดังกล่าว แต่เมื่อดูจำนวนวันที่หยุดยาพบว่ากลุ่มที่มีการหยุดยาน้อยกว่า 5 วัน จะเกิดเพียงร้อยละ 0.4 (4 รายในผู้ป่วย 984 ราย) ส่วนผู้ป่วยอีก 3 รายเป็นผู้ป่วยที่หยุดยาเกิน 5 วัน โดย 2 ใน 3 รายเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง ในขณะที่โอกาสการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงถึงร้อยละ 13.0 (14 รายในผู้ป่วย 108 ราย) เป็นภาวะเลือดออกรุนแรง 4 ราย (ร้อยละ 3.7) ผู้วิจัยได้สรุปว่าผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงน้อยถึงปานกลางที่จำเป็นต้องได้รับหัตถการสามารถหยุด warfarin ในช่วง 1-5 วัน ส่วน António และคณะ⁽⁸⁾ ได้อ้างถึงการศึกษาของ Ossawald และ Guimarães ว่าค่าไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยจะไม่เพิ่มขึ้นถึง 2.0 หลังจากเริ่มกลับมาให้ warfarin ประมาณ 3 วัน ดังนั้นผู้ป่วยจึงมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.02 เป็นร้อยละ 1 ตั้งแต่วันที่ 2 หลังหยุดยา

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยของผู้ป่วยที่หยุดยา 1 วัน จะลดลงประมาณร้อยละ 11.0 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ถึงแม้จะมีความแตกต่างกันทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบผู้ป่วย 7 รายกลับมีค่าไอเอ็นอาร์สูงกว่าค่าเริ่มต้น ซึ่งใน 6 รายเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 13-16 มก./สัปดาห์ ส่งผลให้การทำหัตถการในผู้ป่วยที่หยุดยา 1 วัน ยังคงมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้ เมื่อวิเคราะห์ค่าไอเอ็นอาร์ของกลุ่มที่หยุดยา 2 วัน พบว่าค่าเฉลี่ยจะต่ำกว่าทั้ง 2 กลุ่ม โดยจะลดลงมากกว่าค่าเริ่มต้นประมาณร้อยละ 32.2 และอยู่ในระดับที่ปลอดภัยเพียงพอต่อการทำหัตถการ แม้ว่าผู้ป่วย 6 รายยังมีค่าไอเอ็นอาร์สูงกว่า 2.0 แต่ยังคงได้รับการทำหัตถการ เนื่องจากเป็นการถอนฟันธรรมดาหรืออุดหินน้ำลายซึ่งเป็นหัตถการที่ไม่ซับซ้อน นอกจากนี้จากการคัดกรองภาวะเสี่ยงเพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยไม่มีประวัติ

เลือดออกผิดปกติขณะได้รับวาร์ฟาริน อาทิ เหงือกมีเลือดไหล ซีม ผิวหนังมีจ้ำเลือด ถ่ายอุจจาระเป็นสีดำ และไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติหลังทำการหัตถการในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ซึ่งอาจเป็นผลจากระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่ลดลงแล้ว ร่วมกับการห้ามเลือดเฉพาะที่ด้วยการเย็บแผล ผู้ป่วยทุกรายจะเริ่มให้ยาหลังเสร็จหัตถการทำให้ไม่พบอุบัติการณ์ลิ่มเลือดอุดตันหลังทำการหัตถการ

เมื่อวิเคราะห์แยกตามปริมาณยาที่ได้รับพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาในปริมาณสูง (กลุ่มที่รับประทานมากกว่า 25.5 มก./สัปดาห์) ค่าไอเอ็นอาร์มีแนวโน้มลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในปริมาณน้อย แต่ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน อันน่าจะเกิดจากการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน แพทย์จึงต้องปรับขนาดยาที่ให้ในช่วงแรกจนระดับไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงของการรักษา และผู้ป่วยไม่ควรหยุดยาเพื่อทำการรักษาทางทันตกรรมในช่วงปีแรก แต่ควรวางแผนร่วมกับแพทย์เพื่อปรับขนาดยาลงให้ระดับไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงที่เหมาะสมให้สามารถทำการหัตถการได้อย่าง

ปลอดภัย นอกจากนี้ทันตแพทย์ควรกำหนดแนวทางเวชปฏิบัติในการจัดการภาวะเลือดออกผิดปกติหลังทำการหัตถการ อาทิ การใช้สารต้านการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic agent) เช่น กรดทรานเน็กซามิก (tranexamic acid) เป็นต้น

บทสรุป

ภายใต้ข้อจำกัดของการศึกษาครั้งนี้ พบว่าการหยุดวาร์ฟารินก่อนการรักษาทางทันตกรรมตั้งแต่ 1 วันขึ้นไป จะส่งผลให้ระดับค่าเฉลี่ยไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยจะลดลงเฉลี่ยร้อยละ 32.2 (ต่ำกว่าระดับ 2.0) เมื่อหยุดยาตั้งแต่วันที่ 2 ซึ่งสามารถให้การรักษาทางทันตกรรมได้อย่างปลอดภัย พบภาวะแทรกซ้อนของเลือดออกหลังทำการหัตถการในระดับเล็กน้อยเพียง 1 ราย และไม่พบภาวะแทรกซ้อนของลิ่มเลือดอุดตัน นอกจากนี้ทันตแพทย์ควรส่งตรวจหาค่าไอเอ็นอาร์ภายหลังการหยุดวาร์ฟารินก่อนเริ่มทำการหัตถการทางทันตกรรมทุกครั้ง เพื่อป้องกันความเสี่ยงจากภาวะเลือดออกรุนแรง

เอกสารอ้างอิง

- Fuster V, O'Rourke R. Hurst's the heart. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
- Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, et al. Drug interactions involving warfarin: practice tool and practical management tips. *CPJ/RPC* 2011;144:21-25.e9.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160-98S.
- Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:57-64.
- Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:248-52.
- Steinberg MJ, Moores JF III. Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:175-7.
- Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash-a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:504-7.
- Antônio N, Castro G, Ramos D, et al. Controvérsias na anticoagulação oral: continuar ou interromper os anticoagulantes orais durante a intervenção estomatológica? *Rev Port Cardiol* 2008;27:531-44.
- Todd DW, Roman A. Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:1090-2.
- Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110: 1658-63.
- Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol* 2015;35:1056-65.
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
 13. Mulligan R. Response to anticoagulant drug withdrawal. *J Am Dent Assoc* 1987;115:435-8.
 14. Devani P, Lavery KM, Howell CJT. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:107-11.
 15. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, et al. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:518-21.
 16. Todd DW, Roman A. Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1090-2.
 17. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-63.
 18. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SDJ. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:990-5.
 19. Bloomer CR. Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lenovox) anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:101-3.
 20. Hong CHL, Napeñas JL, Brennan MT, et al. Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:975-9.
 21. Wah MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998;158:1610-6.
 22. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:S45.e1-11
 23. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.