

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวสุดาพร	คูสุวรรณ	6036785733
นางสาวศิรรรษา	สามศรีทอง	6036774833
นางสาวอรนงค์	คำมอญ	6036793733

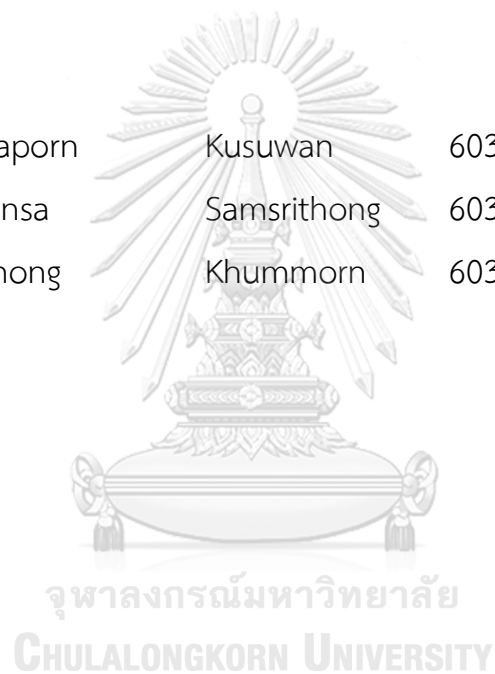


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โครงการปริญญาโทนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
เภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564

Factors associated with initial warfarin dose in patients
at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Miss Sudaporn	Kusuwan	6036785733
Miss Sihunsa	Samsrithong	6036774833
Miss Oranong	Khummorn	6036793733



A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirement for the Doctor of Pharmacy Program
in Pharmaceutical Care
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2021

หัวข้อโครงการปริญญาโท	ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย ณ
	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
นิสิตผู้ดำเนินโครงการ	นางสาวสุตาพร คุสุวรรณ
	นางสาวศิรรรษา สามศรีทอง
	นางสาวอรนงค์ คำมอญ
สาขาวิชา/ภาควิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม / เภสัชกรรมปฏิบัติ
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท	อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	เภสัชกรหญิงรวิวรรณ อรุณพันธ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

พรอนงค์ อร่ามวิทย์

คณบดี

(ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

รองคณบดีฝ่ายวิชาการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ฉัตรชัย เข้าวัฒน)

อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต

อาจารย์ที่ปรึกษา

(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต)

รวิวรรณ อรุณพันธ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(เภสัชกรหญิงรวิวรรณ อรุณพันธ์)

บทคัดย่อปริญาานิพนธ์

ชื่อโครงการ : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินเริ่ม ต้นของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 หัวหน้าโครงการ : นางสาวสุดาพร คุสุวรรณย์ 6036785733
 ผู้ร่วมโครงการ : นางสาวศิหรรษา สามศรีทอง 6036774833
 : นางสาวอรนงค์ คำมอญ 6036793733
 อาจารย์ที่ปรึกษา : อ. ภญ. ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต, ภญ.รวิวรรณ อรุณพันธุ์
 สาขา/ภาควิชา : การบริหารทางเภสัชกรรม/ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

ยารวาร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน มีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ยารวาร์ฟารินเป็นยาที่มีการใช้ทางคลินิกมาอย่างยาวนาน และมีข้อมูลการศึกษาค่อนข้างมาก แต่ยังไม่มีความแนะนำขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นในประชากรไทย งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย และประเมินความแม่นยำของสมการที่ใช้คำนวณขนาดยาเริ่มต้น งานวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ ทำการเก็บข้อมูล ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยใน ชาวไทยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับยารวาร์ฟารินเป็นครั้งแรก ระหว่างเดือนมกราคม 2558 ถึง ธันวาคม 2563 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยพหุเชิงเส้น ในการหาความสัมพันธ์ ด้วยโปรแกรม SPSS version 28

ผู้ป่วยในงานวิจัยทั้งหมด 125 คน เป็นเพศชายจำนวน 70 ราย (ร้อยละ 56) มีน้ำหนักเฉลี่ย 64.0 ± 13.1 กิโลกรัม อายุเฉลี่ย 61.3 ± 14.79 ปี ข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ของยารวาร์ฟาริน คือ การผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ขนาดยาในช่วงเริ่มต้นเฉลี่ย 16.89 ± 6.46 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟาริน ณ วันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ได้แก่ น้ำหนัก ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ค่าการทำงานของตับ (AST) อายุที่มากกว่า 70 ปี ค่าฮีมาโทคริต และการมีข้อบ่งใช้สำหรับการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ในส่วนของการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาลกับขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการ simplified warfarin dosing formula ที่ใช้ปัจจัยด้านอายุและน้ำหนัก พบว่ามีความสัมพันธ์กันน้อย ($r=0.429, p=0.003$) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการการถดถอยพหุเชิงเส้นที่สร้างขึ้นโดยใช้ค่า น้ำหนัก ค่าเอนไซม์ตับ (ALT) การผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และอายุมากกว่า 70 ปี พบว่าค่าที่ได้จากสมการที่สร้างขึ้นนี้ มีความสัมพันธ์ปานกลางถึงสูงกับขนาดยารวาร์ฟาริน ณ วันที่ออกจากโรงพยาบาล ($r=0.738, p<0.001$)

โดยสรุป ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับ อายุ และข้อบ่งใช้กรณีผู้ป่วยผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ซึ่งสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการแนะนำขนาดยาในผู้ป่วยที่เริ่มได้รับยารวาร์ฟารินเป็นครั้งแรกได้ อย่างไรก็ตาม หลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยารวาร์ฟาริน ควรมีการติดตามค่าไอเอ็นอาร์ และปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาต่อไป

คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

สุดาพร คุสุวรรณย์
 อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต

Abstract

Senior project title : Factors associated with initial warfarin dose in patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Students' name : Miss Sudaporn Kusuwan 6036785733
: Miss Sihunsa Samsrithong 6036774833
: Miss Oranong Khummorn 6036793733

Advisor/Co-advisor : Alisara Sangviroon Sujarit, Ph.D., Rawiwan Arunphan, Pharm.D.

Field/Department : Pharmaceutical care/ Pharmacy practice

Warfarin is an oral anticoagulant that is indicated to prevent and treat thromboembolic events. Warfarin has been used clinically for a long time. There are a lot of research studies but there is no recommended warfarin starting dose in Thai population. This study aimed to determine factors associated with the initial dose of warfarin in patients and to evaluate the accuracy of simplified warfarin dosing formula. The retrospective descriptive correlational study was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Thai inpatients aged 18 years and over who received warfarin for the first time between January 2015 and December 2020 were enrolled in this study. Data were analyzed by using multiple linear regression analysis to define the correlation with SPSS version 28.

A total of 125 patients were enrolled; 70 were male (56%); average weight was 64.0 ± 13.1 kg, average age was 61.3 ± 14.79 years. The most indication of warfarin were heart valve repair or replacement. Average warfarin initial dose was 16.89 ± 6.46 mg/week. The result showed that factors related to the warfarin dose on the discharge date were weight, hypoalbuminemia, liver function (AST), age over 70 years, hematocrit, and an indication of heart valve repair or replacement. As for correlation analysis between the warfarin dose on hospital discharge date and the warfarin dose calculated from the simplified warfarin dosing formula using age and weight demonstrated a weak correlation ($r=0.429$, $p=0.003$). When compared to the dose calculated from the multiple linear regression equation generated using weight, liver function (ALT), an indication of heart valve repair or replacement, and over 70 years of age, the values obtained from this equation were moderate to strong correlation with the dose of warfarin on the discharge date ($r=0.738$, $p<0.001$).

In conclusion, factors associated with the initial dose of warfarin were weight, liver function, age, and an indication of heart valve repair or replacement. This can be applied as a dose recommendation in patients who are starting warfarin for the first time. However, after the patient has started warfarin, the INR should be monitored, and the dose should be adjusted to the target range of treatment.

Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Student's signature

Sudaporn Kusuwan

Advisor's signature

Alisara Sangviroon Sujarit

คำนำ

โครงการปริญญานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิตสาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2564 โดยเป็นการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และประเมินความแม่นยำของสมการที่ใช้คำนวณขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น (Simplified warfarin dosing formula)

คณะผู้จัดทำหวังว่าโครงการปริญญานิพนธ์ฉบับนี้จะมีประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเริ่มขนาดยวาร์ฟารินในผู้ป่วยอย่างเหมาะสม และลดปัญหาของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยวาร์ฟารินในผู้ป่วยได้ หากมีข้อผิดพลาดประการใด ขออภัยมา ณ ที่นี้

คณะผู้วิจัย



กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทฉบับนี้ คณะผู้จัดทำขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ เกศศิกรหญิง ดร. อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต อาจารย์ที่ปรึกษา และเกศศิกรหญิงรวิวรรณ อรุณพันธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ ชี้แนะแนวทางในการทำงานวิจัย การจัดเตรียมเอกสาร เพื่อขออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ แนะนำขั้นตอนการเก็บข้อมูลงานวิจัย การวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล รวมถึงช่วยตรวจสอบแก้ไขโครงการนี้ให้สมบูรณ์ถูกต้อง ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการวิจัยให้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณฝ่ายเภสัชกรรม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์และความสะดวกในการเข้าไปเก็บข้อมูลงานวิจัย เพื่อได้มาซึ่งข้อมูลอันเป็นประโยชน์ที่นำมาใช้ในการศึกษาต่อไป



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
คำนำ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ซ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูป.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์.....	3
1.3 สมมติฐานงานวิจัย.....	3
1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	4
1.5 ขอบเขตการวิจัย.....	4
1.6 คำนิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 วรรณกรรมปริทัศน์.....	5
2.1 วาร์ฟาริน (Warfarin)	5
2.2 การใช้อยาวาร์ฟารินในผู้ใหญ่.....	7
2.2.1 ป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Prophylaxis and treatment of venous thrombosis)	7
2.2.2 รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Treatment of pulmonary embolism).....	8
2.2.3 ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในระบบร่างกาย (Prevention of systemic embolism)	8
2.2.4 ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation (AF)	9
2.2.5 การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Heart valve replacement)	9
2.2.6 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction)	10
2.2.7 การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด.....	10

2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	15
3.1 รูปแบบและสถานที่ทำการวิจัย.....	15
3.2 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย.....	15
3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	15
3.4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	15
3.5 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล.....	16
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	18
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	18
4.2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย.....	20
4.3 ประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula.....	22
4.4 สร้างสมการพยากรณ์ขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น.....	22
4.5 ร้อยละของผู้ป่วยที่วัดค่าไอเอ็นอาร์ได้ในแต่ละช่วงการรักษา.....	23
4.6 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยวาร์ฟารินของผู้ป่วย.....	23
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา.....	25
5.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	25
5.2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย.....	25
5.3 ประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula.....	27
5.4 สร้างสมการพยากรณ์ขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น.....	28
5.5 ร้อยละของผู้ป่วยที่วัดค่าไอเอ็นอาร์ได้ในแต่ละช่วงการรักษา.....	28
5.6 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยวาร์ฟารินของผู้ป่วย.....	29
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษา.....	31
6.1 สรุปผลการศึกษา.....	31
6.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	31
6.3 ข้อเสนอแนะจากงานวิจัย.....	31
รายการเอกสารอ้างอิง.....	32
ภาคผนวก.....	36

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 125 ราย.....	18
ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (Linear regression) ของแต่ละปัจจัย ที่ส่งผลกระทบต่อขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น.....	20
ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุเชิงเส้น (Multiple linear regression) ของปัจจัย ที่ส่งผลกระทบต่อขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น.....	21
ตารางที่ 4 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยวาร์ฟารินของผู้ป่วยจำนวน 125 ราย.....	24



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	4
รูปที่ 2 โครงสร้างของยาวาร์ฟาริน.....	5
รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน.....	7
รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก (กิโลกรัม) และขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น (MgWkDc)	21
รูปที่ 5 กราฟแสดง Bland Altman plot ของขนาดยาวาร์ฟารินที่คำนวณได้จากสมการ Simplified warfarin dosing formula และขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล.....	22



สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่วัดค่าไอเอ็นอาร์ได้ในแต่ละช่วงการรักษา.....	23
แผนภูมิที่ 2 แสดงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาร์ฟารินของผู้ป่วยจำนวน 125 ราย.....	24



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

วาร์ฟาริน (Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (Oral anticoagulant) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้าง Vitamin K-dependent clotting factors และยับยั้งการสร้าง Anticoagulant proteins C และ S ส่งผลทำให้เกิดกระบวนการยับยั้งการแข็งตัวของเลือด^{1, 2} จึงมีข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันและการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism: VTE) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism: PE) การป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation: AF) และผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (Cardiac valve replacement) นอกจากนี้ ยังใช้สำหรับลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction: MI) และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) เป็นต้น²

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย และมีการใช้ทางคลินิกมาอย่างยาวนาน ทำให้มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับตัวยาค่อนข้างมาก แต่ทั้งนี้ในประเทศไทยยังไม่มีแนวทางในการเริ่มต้นใช้ยา วาร์ฟารินในขนาดที่แน่นอน เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) ผู้ป่วยให้การตอบสนองต่อขนาดยาที่ทำการรักษาแตกต่างกัน หรือแม้แต่ในผู้ป่วยคนเดียวก็ได้รับยาในขนาดที่เท่ากัน ก็ยังให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ^{2, 3} นอกจากนี้ ยังมีผลของปัจจัยภายในร่างกาย ปัจจัยทางภายนอก และพฤติกรรมที่ส่งผลต่อการเริ่มต้นขนาดยา วาร์ฟาริน ดังนั้น ปัจจัยรบกวนในการใช้ยาจึงเป็นสิ่งสำคัญในการศึกษา เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา

ในปัจจุบันได้มีหลากหลายงานวิจัยที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยของผู้ป่วยที่มีผลต่อการตอบสนองของยา วาร์ฟาริน โดยพบปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ปัจจัยด้านอายุ พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะมีความต้องการต่อขนาดยา วาร์ฟารินที่ลดลง เนื่องจากมีความไวต่อยา วาร์ฟารินที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า การเริ่มต้นขนาดยาที่ 5 มิลลิกรัมต่อวันในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 70 ปี จะให้ผลยับยั้งการแข็งตัวของเลือดที่มากเกินไป The 8th American College of Chest Physicians (ACCP) ได้ให้คำแนะนำการเริ่มขนาดยา วาร์ฟาริน คือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยสูงอายุ และให้มีการติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยา⁴

ปัจจัยด้านพันธุกรรมและเชื้อชาติ พบว่าผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงของลำดับคู่เบสในดีเอ็นเอของยีนที่ทำหน้าที่ในการสร้างเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายยา และเอนไซม์ Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ซึ่งเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา จะทำให้เกิดการแปรปรวนของขนาดยา วาร์ฟารินมากกว่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เกิดการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าว และผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเอนไซม์ CYP2C9 ที่ลดลง จะทำให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาได้ช้าลง ทำให้มี

ระยะเวลาในการถึงช่วงที่มีระดับ INR เสถียรซ้ำ (INR stabilization) และมีระดับ INR ในช่วงเริ่มต้นการให้ยาสูง ทำให้ต้องมีการปรับขนาดยาลดต่ำกว่าปกติ ซึ่งความถี่ในการกลายพันธุ์ของยีน *CYP2C9* ในผู้ป่วยชาวเอเชียอยู่ในระดับต่ำ แต่พบความถี่ของการกลายพันธุ์ของยีน *VKORC1* ที่มาก ทำให้ชาวเอเชียมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินที่ต่ำลง ในขณะที่ชาวแอฟริกันอเมริกามีอุบัติการณ์ใช้ยาวาร์ฟารินในขนาดที่สูงกว่าชาวเอเชียและชาวยุโรป^{5,6}

ปัจจัยค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index: BMI) พบว่าผู้ที่มีค่า BMI มาก ยังมีแนวโน้มจะได้รับขนาดยาวาร์ฟารินที่มาก (มีความสัมพันธ์เชิงบวก) แต่ก็มีหลายการศึกษาแล้วว่า ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง BMI หรือน้ำหนักตัวต่อขนาดยาวาร์ฟาริน ดังนั้น ปัจจัยของ BMI ต่อขนาดยาวาร์ฟารินยังมีข้อมูลที่ไม่ชัดเจน⁶

ปัจจัยเรื่องการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ มีการรายงาน (Case reports) พบว่าผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่และใช้ยาวาร์ฟารินร่วมด้วย ในช่วงแรกจะมีระดับค่า INR ที่ต่ำกว่าระดับ INR หลังจากการหยุดสูบบุหรี่ แสดงให้เห็นถึงผลกระทบอาจมีนัยสำคัญของการสูบบุหรี่ต่อการใช้ยาวาร์ฟาริน⁷ และมีบางการศึกษาแล้วว่า ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มีแนวโน้มของความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินที่สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁸ สำหรับปัจจัยเรื่องการดื่มแอลกอฮอล์ พบว่ายังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่แน่ชัดถึงผลของการดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับการใช้ยาวาร์ฟาริน แต่มีรายงานการเพิ่มขึ้นของค่า INR เมื่อผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับการใช้ยาวาร์ฟาริน⁹

ปัจจัยทางด้านอาหารและภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงสถานะของวิตามินเค จากการขาดสารอาหาร หรือการบริโภคอาหารลดลงที่เนื่องมาจากความเจ็บป่วยเรื้อรัง หรือมีภาวะ Malabsorption syndromes จะมีแนวโน้มความต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้นที่ต่ำ⁵ นอกจากนี้พฤติกรรม การบริโภคอาหารที่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณวิตามินเค ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลง ส่งผลให้พฤติกรรมการต้านการแข็งตัวของเลือดไม่คงที่¹⁰

ปัจจัยเรื่องอัลบูมิน (Albumin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีปริมาณมากที่สุดในพลาสมา และยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีการจับกับโปรตีนในเลือดสูง ดังนั้น หากปริมาณโปรตีนในเลือดลดลง จะทำให้มียาในรูปอิสระมากขึ้น ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดจึงมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Mayumi Kawai และคณะ¹¹ ที่พบว่าการมีปริมาณ Albumin ในเลือดต่ำ (Hypoalbuminemia) จะมีแนวโน้มที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR สูงกว่าช่วงการรักษา และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ปัจจัยด้านการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา จากการศึกษาแบบ Retrospective Study ซึ่งเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ใบสั่งยาที่มักสั่งจ่ายร่วมกับยาวาร์ฟาริน พบว่ายานในกลุ่มฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Sulfonamides Ciprofloxacin และ Macrolides) ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs; NSAIDs) และยาด้านการเกิดลิ่มเลือด (Antithrombotics) เป็นกลุ่มยาที่พบสั่งจ่ายร่วมกับยาวาร์ฟารินมาก และเมื่อให้ร่วมกันแล้วมักจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (Bleeding)¹² นอกจากนี้ พบว่ายามีกลไก

ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาวาร์ฟาริน โดยเฉพาะยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C9 จะส่งผลต่อการใช้ยาวาร์ฟารินเป็นอย่างมาก⁵

ปัจจัยด้านสภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย เช่น ผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง จะมีแนวโน้มของค่า INR ที่สูง และมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าคนปกติ⁵

นอกจากนี้ในประเทศไทยได้มีงานวิจัยที่ทำการศึกษารักษาถึงปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินในขนาดคงที่ พบว่าอายุ ภาวะความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่ เป็นปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินในขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย⁸ และยังมีการศึกษาจากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในการเปรียบเทียบขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้จากสมการกับขนาดยาวาร์ฟารินที่นิยมเริ่มต้นใช้ทางคลินิก¹³ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเริ่มขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วย งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยาวาร์ฟารินในช่วงเริ่มต้น และเพื่อประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula ที่ใช้คำนวณขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น สำหรับใช้เป็นแนวทางในการให้คำแนะนำขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นในผู้ป่วยต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

วัตถุประสงค์ (หลัก)

เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดของยาวาร์ฟารินในช่วงเริ่มต้นของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาฯ

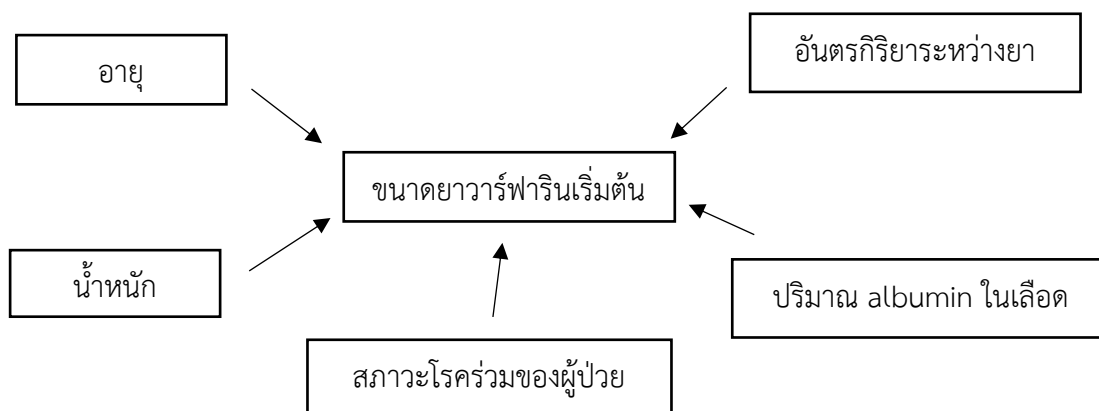
วัตถุประสงค์ (รอง)

เพื่อประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula ที่ใช้คำนวณขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น

1.3 สมมติฐานการวิจัย

1. ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก สภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) และปริมาณ Albumin ในเลือด มีผลต่อขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นอย่างไร
2. สมการ Simplified warfarin dosing formula ที่ใช้คำนวณขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น สามารถประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้อย่างเหมาะสมหรือไม่

1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

1.5 ขอบเขตการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในเวชระเบียนผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่มีข้อบ่งใช้ยาวาร์ฟาริน และเริ่มได้รับยาวาร์ฟารินเป็นครั้งแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1.6 คำนิยามศัพท์เฉพาะ

ค่าไอเอ็นอาร์ (International Normalized Ratio; INR) หมายถึง ค่าที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน โดยมีการแปลผลมาจากค่า Prothrombin time (PT) ที่ได้จากการตรวจเลือดของผู้ป่วย

ขนาดยาเริ่มต้น (Initial dose) หมายถึง ขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล (MgWkDc)

การประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula หมายถึง การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของขนาดยาวาร์ฟารินระหว่างขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการ Simplified warfarin dosing formula และขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับการเก็บข้อมูล วิเคราะห์หาความสัมพันธ์โดยใช้ Pearson correlation และใช้ Bland-Altman method เพื่อดูความแตกต่างของขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการเทียบกับขนาดยาที่ได้จากการเก็บข้อมูล

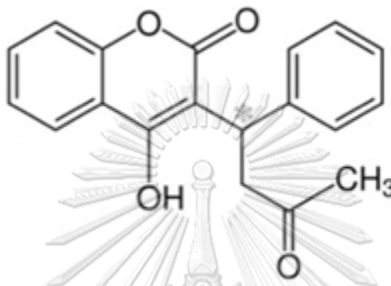
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ข้อมูลปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นในผู้ใหญ่ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาวาร์ฟารินในทางคลินิก
2. ผลจากการประเมินการทดสอบสมการสามารถนำไปเป็นแนวทางในการตัดสินใจ เพื่อกำหนดขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นในผู้ป่วยผู้ใหญ่

บทที่ 2 วรรณกรรมปริทัศน์

2.1 วาร์ฟาริน (Warfarin)

วาร์ฟารินเป็นยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants) มีชื่อสามัญ คือ วาร์ฟาริน และมีชื่อโครงสร้างทางเคมี คือ 3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{19}H_{15}NaO_4$ ซึ่งยา วาร์ฟารินมีโครงสร้างยาในรูปแบบสามมิติทั้งแบบ R-enantiomer และ S-enantiomer โดยโครงสร้างทั้ง 2 แบบ แตกต่างกันตรงตำแหน่ง * ที่แสดงดังรูปที่ 2 ²



รูปที่ 2 โครงสร้างของยาวาร์ฟาริน ²

เนื่องจากความแตกต่างกันในโครงสร้างสามมิติของยาส่งผลให้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) มีความแตกต่างกันด้วย โดย S-warfarin จะมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ Vitamin K epoxide reductase (VKOR) มากกว่า R-warfarin 3 ถึง 5 เท่า และ S-warfarin ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ Hepatic cytochrome P450 (CYP) 2C9 ซึ่งจะได้โครงสร้างที่ทำให้ยาหมดฤทธิ์ (Inactive metabolites) 2 ตัว คือ 7-และ 6-hydroxy warfarin ในอัตราส่วน 3 : 1 ในขณะที่ R-warfarin จะถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4, CYP1A2 และ CYP2C19 เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งจะทำให้ได้ยาที่อยู่ในรูปแบบ Inactive metabolites เช่นเดียวกัน และจะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางไต และพบว่ายาโครงสร้างรูปแบบ S-warfarin จะมีอัตราการขจัดออกที่สูงกว่า R-warfarin โดยมีค่าเท่ากับ 0.25 L/h ในขณะที่รูปแบบ R-warfarin มีค่าเท่ากับ 0.18 L/h นอกจากนี้ยังพบว่ายาโครงสร้างรูปแบบ S-warfarin จะมีค่า Elimination half-life ที่สั้นกว่า R-warfarin ซึ่งพบว่ามีค่าเท่ากับ 29 ชั่วโมง ขณะที่ R-warfarin จะมีค่าเท่ากับ 49 ชั่วโมงในกลุ่มผู้ป่วยที่มี CYP2C9 metabolic capacity ที่ปกติ ¹⁴

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่สามารถดูดซึมได้อย่างสมบูรณ์เมื่อให้โดยการรับประทาน โดยทั่วไปแล้วจะมีความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (Peak concentration) เกิดขึ้นภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา และมีปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (Vd) ประมาณ 10 L / 70 Kg ระยะเวลาในการกระจายตัวของยาอยู่ที่ 6-12 ชั่วโมง ซึ่งค่าผลการทดลองได้มาจากการให้ยาวาร์ฟารินโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous injection)

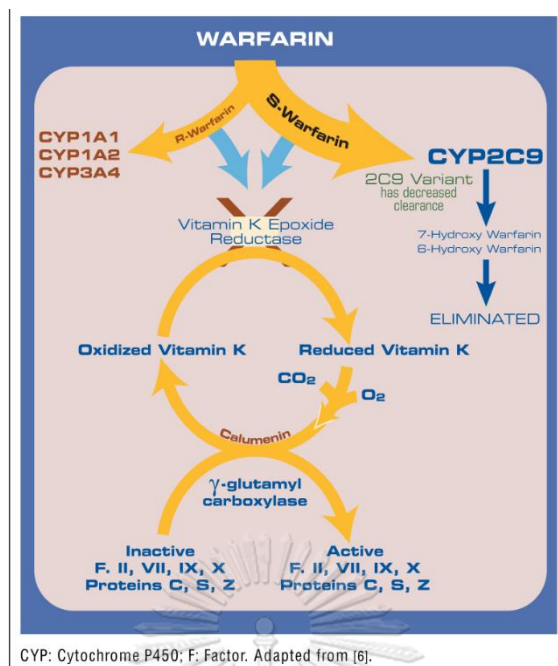
หรือการให้ยารวาร์ฟารินในรูปแบบสารละลายที่ให้โดยการรับประทาน^{1,2} นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณร้อยละ 99 ของยาในกระแสเลือดจะอยู่ในรูปแบบที่จับกับโปรตีนพลาสมา²

การจับยารวาร์ฟารินเกือบทั้งหมดออกจากร่างกายเกิดขึ้นจากการที่ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดยใช้เอนไซม์ที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งแต่ละโครงสร้างสามมิติของยาจะมีความจำเพาะต่อเอนไซม์ Hepatic cytochrome P-450 (CYP450) ที่แตกต่างกันดังที่กล่าวข้างต้น และพบว่าเอนไซม์ CYP450 ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยารวาร์ฟาริน ได้แก่ เอนไซม์ CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 และ 3A4 ซึ่งสามารถระบุ metabolites ของยารวาร์ฟารินที่เกิดขึ้นได้ ดังนี้ Dehydrowarfarin, Two diastereoisomer alcohols และ 4'-, 6-, 7-, 8-, 10-hydroxywarfarin สำหรับเอนไซม์ CYP2C9 พบว่าในแต่ละบุคคลจะมีความแตกต่างเนื่องจากความแปรผันของยีนที่แตกต่างกัน ถ้าหากผู้ป่วยที่มีความแปรผันของ CYP2C9 alleles ที่ทำให้มีปริมาณเอนไซม์ CYP2C9 ลดลงจะทำให้การจับยารวาร์ฟารินในรูปแบบ S-enantiomer ลดลงตามไปด้วย นอกจากนี้ยังมียาบางส่วนที่เกิดการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ Reductases โดยจะทำให้ได้ยารวาร์ฟารินที่ยังมีฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดอยู่ แต่มีฤทธิ์ที่ลดลง และมียาส่วนน้อยที่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายและจะถูกขับยาออกมาพร้อมกับปัสสาวะ²

ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) ของยารวาร์ฟารินจากการศึกษาโดยให้ยาแบบครั้งเดียว (Single dose) พบว่า มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ในช่วง 20-60 ชั่วโมง โดยเฉลี่ยประมาณ 40 ชั่วโมง และพบว่าอัตราการขับออกของยา R-warfarin จะเป็นครึ่งหนึ่งของอัตราการขับออกของ S-warfarin จึงทำให้ R-warfarin มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า S-warfarin โดยพบว่า R-warfarin มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ในช่วง 37-89 ชั่วโมง ขณะที่ S-warfarin มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ในช่วง 21-43 ชั่วโมง²

โดยทั่วไปยารวาร์ฟารินจะให้ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา แต่สามารถเกิดขึ้นช้าได้ ซึ่งอาจเกิดขึ้นภายใน 72-92 ชั่วโมงหลังการให้ยา เนื่องจากจากยังมี Vitamin K-dependent clotting factors และ Anticoagulation proteins บางตัวที่ยังส่งผลทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดอยู่ในร่างกาย นอกจากนี้พบว่ายาจะมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นาน 2-5 วัน โดยค่าผลการทดลองได้ มาจากการให้ยารวาร์ฟารินรูปแบบผสมแบบ Single dose²

กลไกการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน คือ การยับยั้งการสร้าง Vitamin K -dependent clotting factors ประกอบไปด้วย Factors II, VII, IX และ X และยับยั้งการสังเคราะห์ Anticoagulant proteins C และ S โดยการยับยั้งเอนไซม์ Vitamin K Epoxide reductase (VKOR) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลง Vitamin K ให้อยู่ในรูป Reduced form ซึ่งเป็น Active form ที่จะทำหน้าที่เป็น Cofactors ที่สำคัญในการสังเคราะห์ Vitamin K-dependent clotting factors^{2, 14} นอกจากนี้ ยารวาร์ฟารินยังมีกลไกการยับยั้งการสังเคราะห์ Clotting factor โดยการยับยั้ง C1 ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของเอนไซม์ Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) complex ทำให้ลดการนำ Vitamin K1 epoxide กลับไปใช้ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด²



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน¹⁴

2.2 การใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ใหญ่

2.2.1 ป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Prophylaxis and treatment of venous thrombosis)¹⁵

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ คือ ภาวะที่ในหลอดเลือดดำของร่างกายมีลิ่มเลือด (Thrombus) ก่อตัวขึ้น ส่งผลให้เกิดการอุดตัน แล้วทำให้เลือดไหลเวียนไม่สะดวก โดยตำแหน่งที่พบการอุดตันได้บ่อย คือ บริเวณหลอดเลือดดำลึกที่ขา ส่งผลให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก หรือที่เรียกว่า Deep vein thrombosis (DVT) ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวด บวมแดง และรู้สึกร้อนที่บริเวณขา ลิ่มเลือดที่เกิดการแยกตัวหรือหลุดออกมาจะเรียกว่า Embolus และหากลิ่มเลือดที่หลุดนี้เคลื่อนไปตามกระแสเลือด แล้วไปอุดตันที่บริเวณหลอดเลือดดำในปอด ก็จะทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด หรือ Pulmonary embolism (PE) ได้ ภาวะแทรกซ้อนนี้เรียกว่า Venous thromboembolism

การรักษา (Treatment)

เป้าหมายของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ได้แก่ ป้องกันไม่ให้เกิดการก่อตัวของลิ่มเลือดที่เพิ่มมากขึ้น ป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการที่ลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันในปอด และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในบริเวณอื่น ๆ สำหรับผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมาก่อน หรือไม่เคยเกิด แต่พบว่ามีความเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว แพทย์อาจพิจารณาให้รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือยารวาร์ฟาริน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ โดยจะควบคุมให้ Target INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0³ สำหรับการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ นอกจากการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแล้ว

ยังสามารถทำได้อีกหลายวิธี เช่น การให้ยาละลายลิ่มเลือด (Clot busters) การใส่สายเข้าไปยังบริเวณลิ่มเลือด แล้วปลดปล่อยยาเพื่อละลายลิ่มเลือด (Catheter-direct thrombolysis) การผ่าตัดเอาลิ่มเลือดออก การใส่ Filters หรือแผ่นกรองเข้าไปในหลอดเลือดดำใหญ่ เพื่อช่วยไม่ให้ลิ่มเลือดที่หลุดออกมา เคลื่อนตัวไปอุดตันปอด รวมทั้งการใส่ถุงน่องทางการแพทย์ ซึ่งช่วยกระตุ้นการไหลเวียนของเลือด และลดโอกาสที่เลือดจะก่อตัวเป็นลิ่มเลือดที่อาจนำไปสู่ภาวะ Deep vein thrombosis (DVT)

2.2.2 รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Treatment of pulmonary embolism) ¹⁵

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด เป็นภาวะที่หลอดเลือดแดงของปอดเกิดการอุดตัน ซึ่งมักเป็นผลมาจากลิ่มเลือดที่ก่อตัวขึ้นในหลอดเลือดของร่างกาย เกิดการหลุดออกมาแล้วเคลื่อนตัวมาอุดตันบริเวณหลอดเลือดที่ปอด ทำให้เลือดไหลเวียนไม่สะดวก จึงส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจ หายใจไม่อิ่ม หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ รู้สึกเจ็บหน้าอก ไอหรือไอมีเลือดปน หรือในกรณีที่รุนแรง อาจทำให้ผู้ป่วยความดันต่ำ ซ็อก และเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการหรือมีอาการที่ไม่รุนแรง ซึ่งจะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับจำนวนและขนาดของลิ่มเลือด ตำแหน่งที่ลิ่มเลือดอุดตัน รวมถึงโรคร่วมหรือโรคประจำตัวของผู้ป่วยเอง

การรักษา (Treatment)

เป้าหมายหลักในการรักษา คือ ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดใหม่เพิ่มขึ้น และเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนอันตรายที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิต การรักษาจะขึ้นกับขนาดและตำแหน่งของลิ่มเลือดที่อุดตัน รวมถึงอาการแสดงของผู้ป่วย โดยในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือมาด้วยภาวะฉุกเฉิน การรักษาเบื้องต้น คือ การกู้ชีวิตของผู้ป่วย เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ การให้สารน้ำในผู้ป่วยที่มีความดันต่ำ การให้ยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ การผ่าตัดเพื่อเอาลิ่มเลือดออก รวมถึงการผ่าตัดใส่ Filter เข้าในหลอดเลือดดำ Inferior vena cava เพื่อป้องกันและลดโอกาสที่ลิ่มเลือดจะไปอุดตันที่ปอด นอกจากนี้แพทย์อาจพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยควบคุมให้ Target INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ³ สำหรับผู้ป่วยบางรายที่ไม่ทราบสาเหตุของโรคที่แน่ชัด (Idiopathic PE) อาจแนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาวหรือตลอดชีวิต

2.2.3 ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในระบบร่างกาย (Prevention of systemic embolism)

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในระบบร่างกาย คือ ภาวะที่ลิ่มเลือดหลุดหรือแยกออกมาจากผนังหลอดเลือด แล้วเคลื่อนตัวเข้าสู่กระแสเลือดไปตามหลอดเลือดทั่วร่างกาย ซึ่งหากลิ่มเลือดนั้นไปอุดตันในหลอดเลือดของอวัยวะสำคัญ อาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา เช่น หากลิ่มเลือดไปอุดตันในหลอดเลือดสมอง ก็อาจทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด (Stroke) และนำไปสู่การเสียชีวิตได้

การรักษา (Treatment)

ในการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในระบบร่างกาย แพทย์อาจต้องพิจารณาถึงระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนตัดสินใจเริ่มยา ซึ่งโดยส่วนมากอาจแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยควบคุมให้ Target INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ³

2.2.4 ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation (AF) ¹⁶

ภาวะที่มีการกระตุ้นของหัวใจห้องบนแบบกระจายไม่เป็นระเบียบ ทำให้การบีบตัวของหัวใจห้องบนเสียไป ส่งผลให้หัวใจเต้นเร็วและไม่สม่ำเสมอ โดยผลแทรกซ้อนของภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว คือ ทำให้หัวใจสูบฉีดเลือดออกไปได้ลดลง ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะนำไปสู่ภาวะหัวใจวายในที่สุด และการทำให้เลือดหมุนวนตกค้างในหัวใจห้องบนสามารถก่อให้เกิดลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันหลอดเลือดต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น หลอดเลือดสมอง ซึ่งทำให้เกิดอัมพาต หรือนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยอาจมีหรือไม่มีอาการแสดง โดยบางรายอาจมีอาการใจสั่น เหนื่อยง่าย อ่อนเพลีย หายใจลำบาก เจ็บหรือแน่นหน้าอก เป็นต้น

การรักษา (Treatment)

มีวัตถุประสงค์เพื่อรักษาอาการและลดภาวะแทรกซ้อน เพื่อนำไปสู่เป้าหมายในการลดอัตราการตายและอัตราการเข้าโรงพยาบาล โดยมีวิธีการหลายอย่าง ได้แก่ การผ่าตัด การทำ Radio frequency ablation เพื่อตัดวงจรไฟฟ้าผิดปกติในหัวใจห้องบน การใช้ยาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ การใช้ยาเพื่อควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ รวมทั้งการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด คือ วาร์ฟาริน เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหัวใจห้องบน เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันในอวัยวะสำคัญส่วนอื่นของร่างกาย โดยกำหนด Target INR ในช่วง 2.0-3.0 ³

2.2.5 การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Heart valve replacement)

การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจในผู้ใหญ่ เป็นวิธีหนึ่งของการรักษาโรคลิ้นหัวใจ (Valvular heart disease; VDH) ที่ไม่สามารถคุมอาการด้วยยาได้ โดยภายหลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมมักจะเกิดลิ่มเลือดที่อาจไปอุดตันการเปิด - ปิดของลิ้นหัวใจ ซึ่งอาจส่งผลต่อระบบการทำงานของหัวใจ ดังนั้น การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจจึงเป็นข้อบ่งชี้หนึ่งที่มีความจำเป็นต่อการได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด

การรักษา (Treatment)

สำหรับการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมในผู้ป่วย มักมีขนาดยา วาร์ฟารินเริ่มต้น (Initial dose) อยู่ที่ 2 mg และปรับให้เหมาะสมตามค่า INR เป้าหมายในการรักษาตามภาวะโรคที่แตกต่างกัน โดยมีข้อแนะนำในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ดังนี้

1. Mechanical prosthetic mitral valve ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด และกำหนดให้ INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.5 – 3.5
2. Mechanical prosthetic aortic valve ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด และกำหนดให้ INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.0 – 3.0
3. Bioprosthetic valve หรือการผ่าตัดทำ Mitral valve repair ที่มี Annuloplasty ring ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดระยะหลังผ่าตัด 3 เดือนแรก และกำหนดให้ INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.0 – 3.0 ³

2.2.6 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction)

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction) เป็นภาวะที่มีการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เนื่องจากเกิดการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจลดลง ซึ่งภาวะนี้มีพยาธิสภาพที่ก่อให้เกิดการอุดตันของลิ้นเลือดที่บริเวณผนังหลอดเลือดแดงได้ การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงนำมาใช้ในการรักษาในแง่ของการป้องกันการเกิด Systemic embolism¹⁷

การรักษา (Treatment)

สำหรับการป้องกันการเกิด Systemic embolism ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและกำหนดค่า INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.0 – 3.0³

2.2.7 การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีขนาดที่แนะนำในการรักษา คือ 3-5 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งนี้ต้องพิจารณาถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น อายุ เชื้อชาติ น้ำหนัก โรคร่วม อาหาร ปฏิกริยาระหว่างยา และการทำงานของตับและไต ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยสมาคมแพทยโรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ได้ให้คำแนะนำในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยเริ่มจากการพิจารณาจากภาวะเร่งด่วนในการรักษา ดังนี้ 1) หากเป็นภาวะไม่เร่งด่วน (เช่น Chronic stable AF) กำหนดขนาดยาเริ่มต้นที่ 3 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจะให้ผลในการรักษาใน 5-7 วัน หรือให้ในขนาดต่ำกว่านี้ หากมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออก 2) ภาวะเร่งด่วนกรณีที่ต้องการผลการรักษาเร็ว ให้ Heparin ตามข้อบ่งชี้ นั้น ๆ และให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน 3 มิลลิกรัมและหยุด Heparin หลังจากที่ INR อยู่ในระดับ Therapeutic range ในระยะ 2 วันติดกัน นอกจากนี้ ในช่วงของการเริ่มต้นใช้ยาอาจต้องเจาะ INR ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง จนกว่าค่า INR จะอยู่ใน Therapeutic range หลังจากนั้นจึงจะสามารถเจาะสัปดาห์ละ 3 ครั้ง อีก 1-2 สัปดาห์ หากผลของค่า INR คงที่อาจกำหนดระยะเวลาการเจาะตรวจในครั้งต่อไปเว้นระยะห่างในการกลับมาตรวจได้นานมากขึ้น โดยอาจจะนัดหมายเจาะตรวจทุก 4 สัปดาห์ ซึ่งส่วนใหญ่หลังจากได้ระดับยาคงที่แล้ว มักจะไม่ต้องปรับขนาดยาใหม่ ยกเว้นบางกรณีที่มีปัจจัยรบกวน เช่น การเปลี่ยนแปลงลักษณะอาหาร การใช้ยาบางชนิดร่วมด้วย การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ต้มแอลกอฮอล์ การเจ็บป่วย หรือการเปลี่ยนแปลงชนิดของ Thromboplastin ที่ใช้ทดสอบ ซึ่งอาจส่งผลให้ค่า INR แกว่งขึ้น – ลงไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายในการรักษาอาจต้องมีการปรับขนาดยาใหม่ และเจาะติดตามบ่อยครั้งตามแนวทางข้างต้น³

2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากงานวิจัยของ Pamela J. White ในปี พ.ศ. 2553⁵ พบว่าการกำหนดขนาดยาวาร์ฟารินจำเป็นต้องเข้าใจถึงปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ส่งผลต่อการตอบสนองยาวาร์ฟาริน จึงได้ทำการรวบรวมงานวิจัยต่าง ๆ และสรุปผลในแต่ละปัจจัย โดยแบ่งเป็น 4 ด้านหลัก ดังนี้ 1) ปัจจัยของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย และภาวะโภชนาการ พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นจะมีความไวต่อยาวาร์ฟาริน (Warfarin sensitivity) เพิ่มขึ้น โดยขนาดยาเริ่มต้นที่

แนะนำในผู้สูงอายุตาม ACCP (The 8th American College of Chest Physicians) คือ 5 มิลลิกรัมต่อวันหรือน้อยกว่า ในขณะที่ผลของดัชนีมวลกายต่อการกำหนดขนาดยารวาร์ฟารินยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัด ทั้งนี้ ในแง่ของภาวะโภชนาการ พบว่า ความผันผวนของระดับวิตามินเค จะส่งผลให้ค่า INR ไม่คงที่ โดยผู้ป่วยที่มีปริมาณวิตามินเคในเลือดต่ำ จะมีความไวต่อยารวาร์ฟารินมากกว่า จึงควรเริ่มยาในขนาดต่ำ ๆ 2) สภาวะโรคร่วม ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง จะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมยาที่ลดลง ประกอบกับมีการสังเคราะห์ Clotting factors ที่ลดลง จึงควรเริ่มยารวาร์ฟารินขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยโรคไต นอกจากจะมีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกที่สูงขึ้นเหมือนกับผู้ป่วยโรคตับแล้ว ยังมีความไวต่อยารวาร์ฟารินที่เพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน ซึ่งอาจเป็นเพราะมีปัจจัยยับยั้งเกิดขึ้นจากการที่ไตสูญเสียการทำงาน ทำให้เอนไซม์ในตับลดลง สำหรับผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (Hyperthyroidism) พบว่า จะมีความไวต่อยารวาร์ฟาริน เนื่องมาจากการลดลงของ Clotting factors ที่สัมพันธ์กับวิตามินเค หรือการเกิดกระบวนการสลายของ Prothrombin และ Factor VII ที่เพิ่มขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive Heart Failure) ที่รับประทานยารวาร์ฟาริน มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกจากการที่ค่า INR สูงกว่า 6 ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลว 1.5 ถึง 2 เท่า จึงแนะนำเริ่มยารวาร์ฟารินในขนาดต่ำกว่าปกติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจะมีการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินที่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการสูญเสียเลือด และ Clotting factor 3) อันตรกิริยาระหว่างยา ซึ่งมีความสำคัญอย่างมากต่อการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินของผู้ป่วย โดยเฉพาะอันตรกิริยาที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ CYP2C9 อย่างไรก็ตาม การรายงานเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาอื่น ๆ ในปัจจุบัน ยังคงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง และหลายการศึกษามีการแสดงข้อมูลที่ขัดแย้งหรือไม่สอดคล้องกัน ประกอบกับการรับประทานอาหารเสริม สมุนไพรต่าง ๆ ในผู้ป่วย ที่ทำให้ในการส่งจ่ายยา ไม่สามารถระบุถึงอันตรกิริยาที่แน่ชัดได้ 4) เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmaco-genomics) และชาติพันธุ์ (Ethnicity) โดยพบว่า การแปรผันทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1) เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อความแปรปรวนของยารวาร์ฟาริน ทั้งนี้ แม้ว่าผลของ CYP2C9 จะเพิ่มความไวต่อยารวาร์ฟาริน แต่เนื่องจากความถี่ของการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนนี้ในประชากรเอเชียยังค่อนข้างต่ำ จึงไม่ได้มีคำแนะนำในการลดขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นในประชากรกลุ่มนี้

จากงานวิจัยของ Courtney D Eckhoff และคณะ ปี พ.ศ.2547¹⁸ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมที่ทำการศึกษาในประชากรแคนาดา เพื่อประเมินการเลือกขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นระหว่าง 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มจากการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มยารวาร์ฟารินในด้านต่าง ๆ ได้แก่ ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ภาวะต้านการแข็งตัวของเลือดที่มากเกินไป (Excessive anticoagulation) ระยะเวลาในการเข้าสู่ Therapeutic INR ความเสี่ยงของ Procoagulant effect และการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ นอกเหนือจากการประเมินข้างต้นแล้ว ได้มีการพิจารณาถึงการศึกษาด้านคลินิก จากงานวิจัยของ Linda Harrison และคณะ ในปี พ.ศ. 2540¹⁹ พบว่า การเริ่มยารวาร์ฟารินขนาด 10 มิลลิกรัม ผู้ป่วย

จะเข้าสู่ Therapeutic INR ได้เร็วกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มด้วยยารวาร์ฟารินขนาด 5 มิลลิกรัม แต่จะพบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่เหนือการรักษา ($INR > 3$) ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มด้วยขนาดยา 5 มิลลิกรัม โดยไม่มีรายงานภาวะเลือดออกในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ในขณะที่การศึกษาของ Crowther MA และคณะ ปี พ.ศ. 2542²⁰ สรุปว่า การเริ่มยารวาร์ฟารินขนาด 5 มิลลิกรัม ให้ประสิทธิภาพในการเข้าถึง Therapeutic range ได้มากกว่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้ง 2 นี้ยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ มีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ระยะเวลาในการติดตามผลสั้น ประกอบกับขาดการเปรียบเทียบ Baseline characteristics จึงทำให้ยากต่อการนำไปประยุกต์ใช้จริงในทางคลินิก นอกจากนี้ในการศึกษาของ Kovacs MJ และคณะ²¹⁻²³ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบต่อเนื่อง โดยการศึกษาแรกในปี พ.ศ. 2541 ทำการเปรียบเทียบการเริ่มยารวาร์ฟารินด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม ตาม Kovacs nomogram เทียบกับขนาดยาตามที่แพทย์สั่ง พบว่าการเริ่มด้วย Nomogram นี้ใช้เวลาเฉลี่ย 3.9 วัน ในการเข้าสู่ Therapeutic INR เทียบกับอีกกลุ่ม คือ 4.1 วัน ต่อมาในการศึกษาชุดที่ 2 ปี พ.ศ. 2545 ได้ดัดแปลง Nomogram ใหม่ พบว่า ผู้ป่วย 83% จาก 105 คน สามารถเข้าถึง Therapeutic INR ได้ภายใน 5 วัน จากความสำเร็จนี้ Kovacs MJ และคณะ จึงทำการศึกษาชุดที่ 3 ในปี พ.ศ. 2546 เปรียบเทียบ Nomogram ใหม่กับ Nomogram ของ Crowther พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยารวาร์ฟารินขนาด 10 มิลลิกรัม ตาม Nomogram ของ Kovacs สามารถเข้าถึง Therapeutic INR ได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 5 มิลลิกรัม ตาม Nomogram ของ Crowther และพบว่า ภายในวันที่ 5 มีผู้ป่วย 83% ในกลุ่มที่ได้รับขนาด 10 มิลลิกรัมอยู่ในช่วงการรักษา (Therapeutic range) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับขนาด 5 มิลลิกรัม มีจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงการรักษาเพียง 46% ($p < 0.001$) นอกจากนี้ในการศึกษายังได้ทำการวัดจำนวนครั้งของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันซ้ำตลอดระยะเวลา 3 เดือนของการรักษา ซึ่งพบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะดังกล่าวแตกต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบในแง่ของภาวะต้านการแข็งตัวของเลือดที่มากเกินไป (Excessive anticoagulation) พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันเล็กน้อยเท่านั้น การศึกษาของ Kovacs และคณะ จึงได้สรุปว่า ในประชากรแคนาดา การให้ขนาด 10 มิลลิกรัม แสดงประสิทธิภาพที่เหนือกว่าการให้ขนาด 5 มิลลิกรัม ตาม Nomogram เนื่องจากเข้าสู่ Therapeutic INR ได้เร็วกว่า โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกหรือภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือดอุดตัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกสูงไม่ได้เข้าร่วมในการศึกษานี้ ดังนั้นหากพิจารณาถึงการนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิก พบว่า การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ประกอบกับในทางปฏิบัติจริง ยังมีอีกหลายปัจจัยที่จำเป็นจะต้องพิจารณาก่อนการเริ่มยารวาร์ฟารินในผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ เชื้อชาติ ปริมาณวิตามินเคที่ได้รับ น้ำหนัก โรคร่วม และยาที่ใช้รักษาอยู่ เป็นต้น

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาของสุทธิดา แก้วมุงคุณ และคณะ⁸ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมของการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อบ่งใช้ยารวาร์ฟาริน โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค โดยพบว่า อายุ ภาวะความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่ เป็นปัจจัยที่มีผล

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินในขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย ($p < 0.05$) ทั้งนี้ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่จะมีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้สูบบุหรี่ในปัจจุบัน เนื่องจากผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ จะมีการกำจัดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น จึงต้องการขนาดยาสูงขึ้นเพื่อใช้ในการควบคุมรักษาโรค ในขณะที่ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง จะมีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินที่ลดลง ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการสังเคราะห์ Clotting factor ลดลง หรือยารักษาความดันโลหิตสูงบางชนิดที่ ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ชนิดเดียวกันกับยารวาร์ฟาริน เมื่อยารวาร์ฟารินถูกเปลี่ยนแปลงน้อยลง จึงทำให้มียารวาร์ฟารินในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลง

จากงานวิจัยของ พญ.ณัฐธัญญา พงศ์บางลี และคณะ¹³ ในปี พ.ศ.2562 ได้ศึกษาการให้ยารวาร์ฟารินขนาดเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา โดยเปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณจากสมการ Simplified warfarin dosing formula กับการให้ขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ 3 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดยาที่เคยมีการศึกษาของผศ. พญ. บุณชรีกา สุวรรณวิบูลย์และคณะ²⁴ สรุปผลว่า การเริ่มขนาดยารวาร์ฟารินที่ 3 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาที่มีความปลอดภัยในประชากรชาวไทย ซึ่งงานวิจัยของ พญ.ณัฐธัญญา พงศ์บางลี และคณะ เป็นการศึกษาจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) ในผู้ป่วย 640 คน ที่ได้รับยารวาร์ฟารินที่มีค่า INR เป้าหมายในการรักษา อยู่ในช่วง 2.0 – 3.0 ในคลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา จะพิจารณาจาก Baseline characteristics (อายุ, น้ำหนัก, โรคร่วม, ยาที่ใช้, ขนาดยารวาร์ฟาริน, ระดับ INR ที่เก็บรวบรวม) และมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา หากผู้ป่วยมีการติดตามผล INR น้อยกว่า 2 ครั้งในปีแรกของการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินและมีข้อมูลไม่สมบูรณ์

สมการ Simplified warfarin dosing formula ที่ใช้ในการคำนวณถูกดัดแปลงมาจาก Sarapakdi et al algorithm โดยการแทนที่ตัวแปร *VKORC1-AA* และ *CYP2C9* *1/*1 ในสมการดั้งเดิม เนื่องจากมีผลการศึกษาที่แสดงว่า ประชากรชาวไทยมีความชุกของ *VKORC1-AA* และ *CYP2C9* *1/*1 สูง^{25, 26} ทำให้ใช้ข้อมูลดังกล่าวมาปรับสมการ เพื่อให้สอดคล้องกับบริบทของประชากร กลายเป็นสมการ Simplified warfarin dosing formula แสดงเป็น Simplified warfarin dosing formula (mg/day) = $3.2 - (0.03 \times \text{age (years)}) + (0.02 \times \text{body weight (kg)})$ และคำนวณขนาดยาลดลง 10% หากผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart failure) หรือโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) โดยผลการศึกษาพบว่า ขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการให้ขนาดยาที่เหมาะสมอยู่ในช่วงการรักษาเท่ากับ 41% และมีขนาดยาเกินขนาด (Overdosing) เท่ากับ 21% ในขณะที่การเริ่มต้นยารวาร์ฟารินด้วยขนาด 3 มิลลิกรัม ให้ขนาดยาเหมาะสมอยู่ในช่วงการรักษา เท่ากับ 39% และมีขนาดยาเกินขนาด (Overdosing) เท่ากับ 43% ดังนั้น ขนาดยาที่ได้จากสมการ Simplified warfarin dosing formula ให้ขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมอยู่ในช่วงของการรักษามากกว่า และช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดการให้ยารวาร์ฟารินเกินขนาดเมื่อเทียบกับการให้ยาแบบ Fixed-dose ที่ 3 มิลลิกรัม ซึ่งจะช่วยให้การเริ่มขนาดในผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในหลายด้าน คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาในประชากรภาคเหนือของประเทศไทย ดังนั้น

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาอาจไม่ได้สะท้อนถึงกลุ่มประชากรในกลุ่มภูมิภาคอื่น และมีการใช้สมการ Simplified warfarin dosing formula เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มี INR เป้าหมายในการรักษาอยู่ที่ 2.0-3.0 ดังนั้น จากข้อจำกัดของการศึกษาดังกล่าว จึงทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเลือกพื้นที่ในการศึกษาระดับภูมิภาคกลาง ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลสังกัดสภากาชาดไทยในการเก็บข้อมูล และทำการทดสอบความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula ในการกำหนดขนาดยาเริ่มต้นของยาวาร์ฟาริน



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบและสถานที่ทำการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนาเพื่อหาความสัมพันธ์ (Retrospective descriptive correlational design) โดยใช้ข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยจากฝ่ายเภสัชกรรมและระบบสารสนเทศ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

3.2 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เริ่มดำเนินการวิจัยตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2565

3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร ผู้ป่วยในที่ได้รับยาแวนิวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยชาวไทยอายุ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ได้รับยาแวนิวาร์ฟาริน ระหว่าง 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 และผ่านเกณฑ์การเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยเชื้อชาติไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป
- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ยาแวนิวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- ผู้ป่วยที่เริ่มได้รับยาแวนิวาร์ฟารินเป็นครั้งแรก

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน
- ผู้ป่วยที่ย้ายไปเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ โดยค่าเอนไซม์ AST, ALT สูงกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติ 3 เท่า

ขนาดตัวอย่างและการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อตัวแปรนั้นต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 15 หน่วยต่อ 1 ตัวแปร²⁷ ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาแวนิวาร์ฟารินเริ่มต้น โดยกำหนดตัวแปร 5 ตัวแปร คือ อายุ ดัชนีมวลกาย (Body mass index) สภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) และปริมาณ Albumin ในเลือด ดังนั้นจึงคำนวณขนาดตัวอย่างได้ อย่างน้อย 75 ตัวอย่าง

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

1. ปรึกษาอาจารย์ที่ปรึกษาเพื่อกำหนดขอบเขตหัวข้อปริญญานิพนธ์
2. ค้นคว้าหาข้อมูลและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่ส่งผลต่อการใช้ยาแวนิวาร์ฟาริน
3. เขียนโครงร่างปริญญานิพนธ์ พร้อมรายละเอียดโครงการปริญญานิพนธ์

4. จัดทำเอกสารยื่นต่อโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพื่อขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์และขออนุญาตใช้เวชระเบียนของผู้ป่วยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
5. ประสานงานกับฝ่ายกลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพื่อเก็บข้อมูล
6. จัดทำแบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form) โดยประกอบด้วย 4 ส่วน
 - ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ วัน/เดือน/ปีเกิด น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว
 - ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคของผู้ป่วย ได้แก่ วันที่ผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาล วันที่เริ่มใช้ยารวาร์ฟารินครั้งแรก INR ก่อนเริ่มยาและหลังเริ่มยา INR ก่อนออกโรงพยาบาล วิธีการรับประทานยารวาร์ฟาริน หลังจากออกโรงพยาบาลครั้งแรก ข้อบ่งใช้ของยารวาร์ฟาริน ข้อมูลกรณีผ่าตัดซ่อมและเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Heart valve repair/ replacement) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยารวาร์ฟาริน
 - ส่วนที่ 3 ข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยในโรงพยาบาล ได้แก่ ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน (Drug interaction with warfarin)
 - ส่วนที่ 4 ข้อมูลของผู้ป่วยหลังจากออกจากโรงพยาบาล ได้แก่ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา และตารางบันทึกข้อมูลประวัติการใช้ยารวาร์ฟาริน
7. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติการถดถอยพหุเชิงเส้น (Multiple linear regression) ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องและขนาดของยารวาร์ฟารินเริ่มต้น โดยใช้โปรแกรม SPSS version 28 และวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากการเก็บข้อมูลกับขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการ โดยใช้สถิติ Student t-test
8. สรุปผลและอภิปราย
9. จัดเตรียมสื่อการนำเสนอผลงานวิจัย
10. นำเสนอผลงานวิจัย

3.5 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง เช่น ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยารวาร์ฟาริน จะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean±SD) ส่วนตัวแปรกลุ่ม เช่น ช่วงอายุ โรคประจำตัว เพศ ข้อบ่งใช้ของยารวาร์ฟาริน จะแสดงผลเป็นความถี่ร้อยละ และจะใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยพหุเชิงเส้น (Multiple linear regression) ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องและขนาดของยารวาร์ฟารินเริ่มต้น โดยใช้โปรแกรม SPSS version 28

การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากการเก็บข้อมูลกับขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการของพญ. ณีรัฐนิชา พงศ์บางลี และคณะ¹³ ได้แก่ Simplified warfarin dosing formula (mg/day) =

$3.2 - (0.03 \times \text{อายุ (ปี)}) + (0.02 \times \text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)})$ จะแสดงผลเป็นค่า Pearson correlation และใช้ Bland-Altman method เพื่อดูความแตกต่างของขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการเทียบกับขนาดยาที่ได้จากการเก็บข้อมูล และแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยของความแตกต่าง (Mean difference) และค่าจำกัดของความสอดคล้อง (Limit of agreement; LOA) ซึ่งวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 28



บทที่ 4 ผลการศึกษา

การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 315 ราย ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกจำนวน 125 ราย ระยะเวลาที่ทำการเก็บข้อมูลเริ่มตั้งแต่โครงการได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 โดยใช้เครื่องมือวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 28 และนำเสนอผลการวิเคราะห์โดยใช้ตารางประกอบคำบรรยาย จำแนกออกเป็น 6 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ส่วนที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย

ส่วนที่ 3 ประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula

ส่วนที่ 4 สร้างสมการพยากรณ์ขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น

ส่วนที่ 5 ร้อยละของผู้ป่วยที่วัดค่าไอเอ็นอาร์ได้ในแต่ละช่วงการรักษา

ส่วนที่ 6 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยวาร์ฟารินของผู้ป่วย

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับยวาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 125 ราย ส่วนใหญ่มีช่วงอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี จำนวน 90 ราย (ร้อยละ 72) เป็นเพศชายจำนวน 70 ราย (ร้อยละ 56) มีน้ำหนักเฉลี่ย 64.00 ± 13.10 กิโลกรัม โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง จำนวน 81 ราย (ร้อยละ 22.88) สำหรับข้อบ่งชี้ของการได้รับยวาร์ฟารินที่พบมากที่สุด คือ การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Heart valve replacement) หรือการผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (Heart valve repair) โดยพบผู้ป่วยจำนวน 84 ราย (ร้อยละ 67.2) และช่วงระยะเวลานอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 15.05 ± 12.27 วัน ทั้งนี้ ข้อมูลแสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจะแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 125 ราย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (%)	Mean \pm SD
อายุ (ปี)		
อายุ ≤ 70 ปี	90 (72%)	-
อายุ > 70 ปี	35 (28%)	-
เพศ (คน)		
หญิง	55 (44%)	-
ชาย	70 (56%)	-

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (%)	Mean \pm SD
น้ำหนัก (kg) (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)	41,99	64.00 \pm 13.10
โรคประจำตัว		
Atrial Fibrillation	26 (7.34%)	-
Cancer*	9 (2.54%)	-
Chronic kidney disease	11 (3.11%)	-
Coronary artery disease	15 (4.24%)	-
Diabetes mellitus	33 (9.32%)	-
Dyslipidemia	59 (16.67%)	-
Heart failure	18 (5.08%)	-
Hypertension	81 (22.88%)	-
อื่น ๆ**	102 (28.81%)	-
ข้อบ่งชี้		
Atrial fibrillation	14 (11.2%)	-
Deep vein thrombosis	4 (3.2%)	-
Heart valve replacement/repair	84 (67.2%)	-
Pulmonary embolism	5 (4.0%)	-
Stroke	15 (12.0%)	-
อื่นๆ	2 (2.4%)	-
ระยะเวลาอนโรงพยาบาล (Median (IQRs))	11 (8,17)	15.05 \pm 12.27
ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยารักษา		
Cr (mg/dl)	-	67.05 \pm 31.94
BUN (mg/dl)	-	18.78 \pm 11. 10
AST (U/L)	-	30.90 \pm 17.20
ALT (U/L)	-	22.28 \pm 13.39
Hct (%)	-	36.25 \pm 6.40
Plt ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-	226.45 \pm 81.23
Total Bilirubin (mg/dl)	-	1.22 \pm 2.77
Direct Bilirubin (mg/dl)	-	0.45 \pm 0.33

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (%)	Mean \pm SD
Albumin		
Normal (คน)	87 (69.6%)	-
Hypoalbuminemia (คน)	38 (30.4%)	-
Anemia	79 (63.2%)	-

* ได้แก่ Ampullary cancer, Breast cancer, Cervix cancer, Corpus cancer, Endometrial cancer, Hepatocellular carcinoma, Lung cancer, Malignant neoplasm of intrahepatic bile duct carcinoma, Renal cell carcinoma

**โรคประจำตัวอื่น ๆ เช่น Gout, Stroke, GERD, Glaucoma, Hypothyroid, Thalassemia, Rheumatoid arthritis, Asthma, Benign prostatic hyperplasia เป็นต้น

4.2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยารพารินเริ่มต้นของผู้ป่วย

ผลการศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยารพารินเริ่มต้น โดยการหาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยต่อผลรวมขนาดยารพารินต่อสัปดาห์ก่อนออกจากโรงพยาบาล (MgWkDc) พบว่ามีหลายปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยาเริ่มต้นของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ได้แก่ น้ำหนัก ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (Hypoalbuminemia) ค่าการทำงานของตับ (AST) อายุที่มากกว่า 70 ปี ค่าฮีมาโทคริต และข้อบ่งชี้ของยารพารินสำหรับการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ดังแสดงในตารางที่ 2

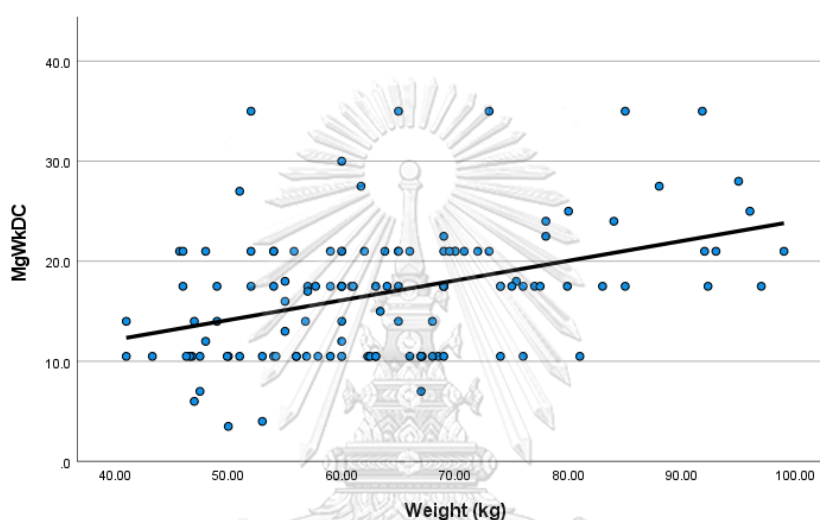
เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยพหุเชิงเส้น (Multiple linear regression) ของปัจจัยทางคลินิกหลายปัจจัยร่วมกัน พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี น้ำหนัก ค่าเอนไซม์ตับ (ALT) ผู้ที่มีการใช้ยาอะมิโอดาโรนร่วมด้วย และผู้ป่วยที่มาผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ มีความสัมพันธ์กับขนาดยาเริ่มต้นของยารพารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (Linear regression) ของแต่ละปัจจัยที่ส่งผลต่อขนาดยารพารินเริ่มต้น

ปัจจัย	Standardized coefficients beta	Sig.	95% confidence interval
อายุ > 70 ปี	-0.231	0.010*	-5.789, -0.815
น้ำหนัก	0.401	<0.001*	0.117, 0.278
Hypoalbuminemia	-0.255	0.004*	-5.981, -1.157
Hematocrit	0.225	0.012*	0.052, 0.403
ALT	-0.129	0.151	-0.148, 0.023

ปัจจัย	Standardized coefficients beta	Sig.	95% confidence interval
AST	-0.249	0.005*	-0.158, -0.029
Heart valve repair/replacement	-0.201	0.024*	-5.150, -0.361
Amiodarone	-0.154	0.086	-4.371, 0.291
Total number of Drugs interactions	-0.172	0.056	-0.839, 0.010

*Significance level at $p < 0.05$



รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก (กิโลกรัม) และขนาดยาแวนาร์ฟารินเริ่มต้น (MgWkDc)

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุเชิงเส้น (Multiple linear regression) ของปัจจัยที่ส่งผลต่อขนาดยาแวนาร์ฟารินเริ่มต้น

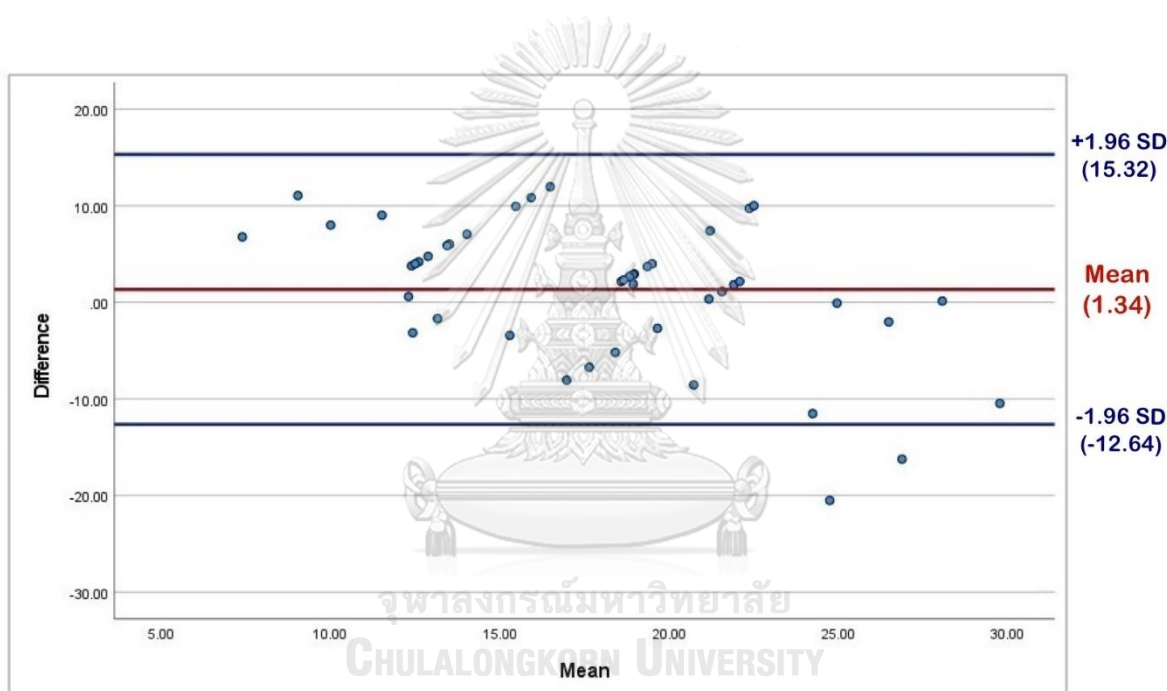
ปัจจัย	Standardized coefficients beta	Sig.	95% confidence interval
อายุ >70 ปี	-0.162	0.047*	-4.596, -0.036
น้ำหนัก	0.448	<0.001*	0.138, 0.303
Heart valve repair/replacement	-0.197	0.012*	-4.796, -0.602
ALT	-0.220	0.007*	-0.183, -0.030
Hypoalbuminemia	-0.111	0.163	-3.736, 0.638
Amiodarone	-0.173	0.036*	-4.420, -0.153

*Significance level at $p < 0.05$

4.3 ประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula

ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล (MgWkDc) กับขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการ Simplified warfarin dosing formula ในกลุ่มตัวอย่างที่มีค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาก่อนออกโรงพยาบาล โดยใช้ Pearson correlation พบว่ามีความสัมพันธ์กันที่ $r=0.429$ ($p=0.003$)

เมื่อวิเคราะห์ด้วย Bland-Altman method พบว่า ขนาดยาวาร์ฟารินที่คำนวณได้จากสมการ Simplified warfarin dosing formula กับขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล (MgWkDc) มีค่าเฉลี่ยความแตกต่าง (Mean difference) เท่ากับ 1.342 และมีค่าจำกัดของความสอดคล้อง (Limit of agreement; LOA) อยู่ในช่วง -12.636 ถึง 15.320 ($\pm 1.96SD$) ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 กราฟแสดง Bland-Altman plot ของขนาดยาวาร์ฟารินที่คำนวณได้จากสมการ Simplified warfarin dosing formula และขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล

4.4. สร้างสมการพยากรณ์ขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น

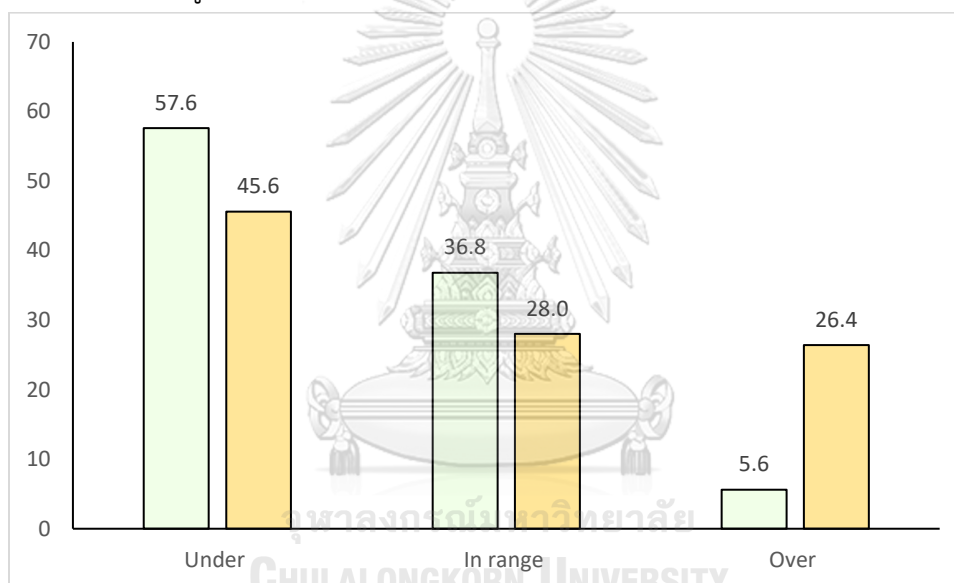
เมื่อทำการคัดเลือกตัวแปรอิสระที่เหมาะสมโดยใช้วิธี Stepwise เพื่อนำมาสร้างสมการในการทำนายขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น (Predicted equation) โดยทำการคัดเลือก 4 ตัวแปร ได้แก่ น้ำหนัก ค่าเอนไซม์ตับ (ALT) การผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และอายุที่มากกว่า 70 ปี ซึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์ Multiple linear regression พบว่า ขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล (MgWkDc) กับขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการ Predicted equation ($MgWkDc = 5.002 + 0.333 (Weight_{kg}) -$

$(0.207 \times \text{ALT}) - (5.933 \times \text{HVR}) - (5.144 \times \text{Age}_{70})$ แทนค่า HVR เท่ากับ 1 หากผู้ป่วยมีการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และแทน Age_{70} เท่ากับ 1 หากผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 70 ปี แต่หากผู้ป่วยไม่ได้ทำการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจและไม่ได้มีอายุมากกว่า 70 ปี จะแทนตัวแปรดังกล่าวด้วย 0) มีความสัมพันธ์กันที่ $r=0.738$ ($p<0.001$) และมีค่า Adjusted R square เท่ากับ 0.501 ($p<0.001$)

4.5 ร้อยละของผู้ป่วยที่วัดค่าไอเอ็นอาร์ได้ในแต่ละช่วงการรักษา

ในช่วงก่อนออกจากโรงพยาบาล พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา ร้อยละ 57.6 และมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา ร้อยละ 36.8 และในช่วงหลังจากที่ผู้ป่วยกลับมาติดตามการรักษาครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 45.6 ยังคงมีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา และมีผู้ป่วยร้อยละ 28.0 ที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา ดังแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่วัดค่าไอเอ็นอาร์ได้ในแต่ละช่วงการรักษา



- ร้อยละของผู้ป่วยช่วงก่อนออกจากโรงพยาบาล
- ร้อยละของผู้ป่วยเมื่อกลับมาติดตามการรักษาครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

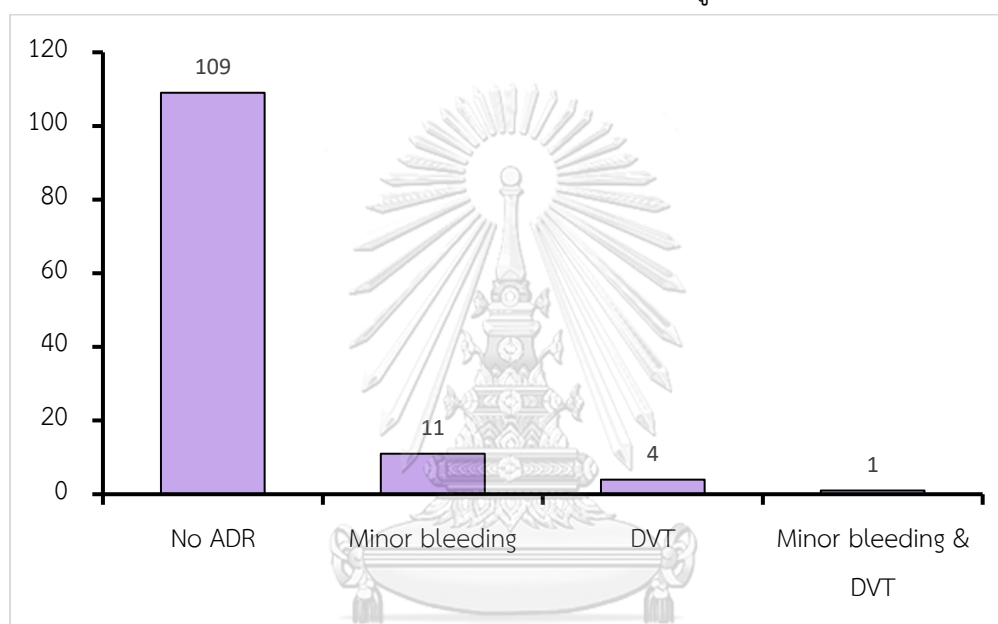
4.6 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพรินของผู้ป่วย

ข้อมูลรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพรินขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยจำนวน 125 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 109 ราย มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 16 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยที่เกิด Minor bleeding จำนวน 11 ราย เกิด Thromboembolism เป็น Deep vein thrombosis (DVT) จำนวน 4 ราย และผู้ป่วยที่เกิดทั้ง Minor bleeding และ Deep vein thrombosis จำนวน 1 ราย โดยอาการของ Minor bleeding ส่วนใหญ่ คือ จ้ำเลือด เลือดกำเดา ไอเสมหะปนเลือด ปัสสาวะหรืออุจจาระมีเลือดปน เป็นต้น

ตารางที่ 4 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพรินของผู้ป่วยจำนวน 125 ราย

รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	N
ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์	109 (87.2%)
เกิด Minor bleeding	11 (8.8%)
เกิด Thromboembolism (DVT)	4 (3.2%)
เกิดทั้ง Minor bleeding และ DVT	1 (0.8%)

แผนภูมิที่ 2 แสดงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพรินของผู้ป่วยจำนวน 125 ราย



บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน เป็นครั้งแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยา วาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย และประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula ที่ใช้คำนวณขนาดยา วาร์ฟารินเริ่มต้น

5.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟารินครั้งแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 125 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 70 ราย (ร้อยละ 56) และมีช่วงอายุน้อยกว่าเท่ากับ 70 ปี จำนวน 90 ราย (ร้อยละ 72) มีน้ำหนักเฉลี่ย 64.00 ± 13.10 กิโลกรัม โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง จำนวน 81 ราย (ร้อยละ 22.88) โรคไขมันในเลือดผิดปกติ จำนวน 59 ราย (ร้อยละ 16.67) และโรคเบาหวาน จำนวน 33 ราย (ร้อยละ 9.32) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟารินครั้งแรกในการศึกษานี้มีหลายข้อบ่งชี้ โดยพบว่า ข้อบ่งชี้ในการได้รับยา วาร์ฟารินจากการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Heart valve replacement) หรือการผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (Heart valve repair) มีมากที่สุด จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 67.2) และช่วงระยะเวลาอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 15.05 ± 12.27 วัน ซึ่งระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลน้อยที่สุดคือ 4 วัน มีทั้งสิ้น 2 ราย โดยมีข้อบ่งชี้ของยา วาร์ฟารินสำหรับรักษาภาวะ Deep vein thrombosis และ Stroke ตามลำดับ และผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานที่สุดคือ 78 วัน มี 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาด้วยอาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ แต่เนื่องจากตรวจพบภาวะ Atrial Fibrillation ร่วมด้วย จึงทำให้ผู้ป่วยได้รับยา วาร์ฟาริน

5.2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยา วาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย

ผลการศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยา วาร์ฟารินเริ่มต้น โดยการหาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยต่อผลรวมขนาดยา วาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วยก่อนออกจากโรงพยาบาล (MgWkDc) พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์มากที่สุด ได้แก่ น้ำหนักตัว ($r=0.401$, $p<0.001$) โดยพบว่ายิ่งผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากจะมีแนวโน้มได้รับขนาดยา วาร์ฟารินเริ่มต้นที่สูงขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 4 ผลการศึกษานี้สอดคล้องไปกับการศึกษาของ Amr Mohamed Fahmi และคณะ²⁸ พบว่า น้ำหนัก BSA และ BMI (Body mass index) เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรของขนาดยา วาร์ฟาริน โดยตาม Gage algorithm การเพิ่มขึ้นของ BSA ทุก 0.26 m^2 จะมีการปรับขนาดยา วาร์ฟารินเพิ่มขึ้น 15% และการศึกษาของ Julia A. Mueller และคณะ²⁹ แสดงให้เห็นว่า การเพิ่มขึ้นของ BMI 1 หน่วย มีผลต่อการให้ขนาดยา วาร์ฟารินต่อสัปดาห์เพิ่มขึ้น 0.69 mg นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศไทยของกรรณิกา³⁰ ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรงพยาบาลราชบุรี พบว่า น้ำหนักตัวมีความสัมพันธ์เชิงบวก

(Positive correlation) กับขนาดยาวาร์ฟาริน ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากขึ้น ความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินจะเพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ยังมีอีก 5 ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (Hypoalbuminemia) ($r=0.255$, $p=0.004$) พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่าอัลบูมินในกระแสเลือดต่ำ มีแนวโน้มจะได้รับขนาดยาวาร์ฟารินลดลง อาจเป็นผลมาจากยาวาร์ฟารินเป็นยาที่จับกับโปรตีนในเลือดสูง ดังนั้น หากปริมาณโปรตีนในเลือดลดลง ทำให้มียาในรูปอิสระมากขึ้น ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดจึงเพิ่มขึ้น ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยา จึงอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นน้อยลง สอดคล้องกับการศึกษาของ Mayumi Kawai และคณะ¹¹ ที่พบว่าการมีอัลบูมินในเลือดต่ำ จะมีแนวโน้มที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR ที่สูงกว่าช่วงการรักษา และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก นอกจากนี้ เมื่อศึกษาปัจจัยด้านอายุที่มากกว่า 70 ปี ($r=0.231$, $p=0.010$) พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นมีแนวโน้มที่จะได้รับยาวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลง โดยผลการศึกษาในปัจจัยด้านอายุ สอดคล้องกับการศึกษาของ David Garcia และคณะ⁴ ที่พบว่าการมีอายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาวาร์ฟารินที่ลดลง เมื่อพิจารณาค่าการทำงานของตับ ($r=0.249$, $p=0.005$) ในผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ AST สูงขึ้นมีแนวโน้มว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับจะลดลง โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ White PJ และคณะ⁵ ที่แสดงว่า ผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง จะมีแนวโน้มของค่า INR ที่สูง และมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าคนปกติ ผู้ป่วยจึงควรได้รับขนาดยาวาร์ฟารินลดลง และสองปัจจัยสุดท้าย คือ ค่าฮีมาโทคริต ($r=0.225$, $p=0.012$) และผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ($r=0.201$, $p=0.024$) โดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีค่าฮีมาโทคริตต่ำและมีการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจจะมีแนวโน้มได้รับขนาดยาวาร์ฟารินที่ลดลง ซึ่งสาเหตุของการมีค่าฮีมาโทคริตต่ำ อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยเกือบ 70% เป็นผู้ที่มีการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ จึงอาจเป็นสาเหตุทำให้มีการเสียเลือดส่งผลทำให้ค่าฮีมาโทคริตลดลง ประกอบกับหลังการผ่าตัดร่างกายยังฟื้นตัวไม่เต็มที่ เมื่อพิจารณาทั้งสองปัจจัยร่วมกันแพทย์จึงอาจปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง ซึ่งสอดคล้องไปกับผลการศึกษาแบบ Retrospective ของ Ageno W. และ Turpie AG.³¹ ที่แนะนำให้ลดขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดลิ้นหัวใจ เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินที่มากกว่าปกติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Mesbah Rahman และคณะ³² ที่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดลิ้นหัวใจ เมื่อได้รับยาวาร์ฟารินเริ่มต้นขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 25 มีค่า INR ที่สูงมากกว่า 4

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยพหุเชิงเส้น (Multiple linear regression) ของปัจจัยทางคลินิกหลายปัจจัยร่วมกัน พบว่า น้ำหนักตัว อายุมากกว่า 70 ปี ค่าเอนไซม์ตับ (ALT) ผู้ที่มีการใช้ยาอะมิโอดาโรน และผู้ป่วยที่มาผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับขนาดยาเริ่มต้นของยาวาร์ฟารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ซึ่งผลการวิเคราะห์นี้มีสามปัจจัย ได้แก่ น้ำหนักตัว อายุมากกว่า 70 ปี และผู้ป่วยที่มาผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ที่สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของทีละปัจจัยกับขนาดยา

วาร์ฟารินเริ่มต้น แต่ทั้งนี้ยังมีอีกสองปัจจัยได้แก่ ค่าเอมไซม์ตับ (ALT) และผู้ที่มีการใช้ยาอะมิโอดาโรน ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดยาเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อวิเคราะห์ด้วยการถดถอยพหุเชิงเส้น ซึ่งอาจเป็นเพราะผลจากการเหนี่ยวนำของค่าปัจจัยอื่น ๆ ที่ทำให้สองปัจจัยนี้มีความสัมพันธ์กับยาวาร์ฟารินเริ่มต้นมากขึ้น

นอกจากนี้ยังมีอีกหลายปัจจัยที่ไม่ได้มีการศึกษาในงานวิจัยนี้แต่พบการรายงานว่าส่งผลขนาดยาวาร์ฟาริน เช่น ปัจจัยด้านพันธุกรรมและเชื้อชาติ ซึ่งพบว่าผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *CYP2C9* จะทำให้เกิดการแปรปรวนของขนาดยาที่มาก โดยพบว่าหากมีการเปลี่ยนแปลงของยีนดังกล่าวที่ทำให้มีการสร้างเอนไซม์ *CYP2C9* ที่ลดลง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับขนาดยาวาร์ฟารินที่ลดลง ซึ่งความถี่ในการกลายพันธุ์ของยีนนี้พบได้น้อยในชาวเอเชีย⁵ แต่ทั้งนี้ในชาวเอเชียกลับพบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *VKORC1* ที่มากกว่า โดยยีนดังกล่าวเกี่ยวกับการสร้างเอนไซม์ Vitamin K epoxide reductase ซึ่งเป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน โดยส่วนใหญ่จะส่งผลให้มีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินที่ลดลง^{5,33} และยังมีผลของปัจจัยการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ แต่เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยนี้มีจำนวนของผู้ที่สูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์น้อยจึงไม่สามารถวิเคราะห์ผลของปัจจัยกับขนาดยาวาร์ฟารินได้ ประกอบช่วงระยะเวลาที่ศึกษาเป็นช่วงเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาภายในโรงพยาบาล จึงทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถสูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์ได้ แต่ทั้งนี้ก็มีรายงานจากการศึกษาของ สุทธิดา แก้วมุงคุณ และคณะ⁸ พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่จะมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินที่สูงมากกว่าผู้ที่ไม่ได้สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นรูปแบบเชิงพรรณนาย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ (Retrospective descriptive correlational design) โดยใช้ข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มีการจดบันทึกไว้ จึงอาจทำให้มีข้อมูลของผู้ป่วยบางคนไม่ครบตามที่ต้องการ เช่น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์หรือการสูบบุหรี่ การรับประทานอาหาร เป็นต้น ทั้งนี้ในแบบบันทึกการเก็บข้อมูลไม่ได้มีส่วนที่บันทึกความร่วมมือด้านการใช้ยาของผู้ป่วยซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญที่ส่งผลต่อค่า INR ที่ใช้ในการติดตามผลการรักษา นอกจากนี้การเริ่มขนาดยาวาร์ฟารินยังขึ้นกับความคิดเห็นและประสบการณ์ของแพทย์แต่ละคน ซึ่งแพทย์แต่ละคนอาจจะมีแนวทางการเริ่มขนาดยาที่แตกต่างกันไปตามที่เห็นว่าสมควร

5.3 ประเมินความแม่นยำของสมการ Simplified warfarin dosing formula

ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมของขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ก่อนออกจากโรงพยาบาล (MgWkDc) กับผลรวมขนาดยาวาร์ฟารินจากการคำนวณโดยใช้สมการ Simplified warfarin dosing formula ซึ่งมีสมการ คือ ขนาดยาวาร์ฟาริน (Mg/day) = $3.2 - (0.03 \times \text{Age}_{(\text{years})}) + (0.02 \times \text{Body weight}_{(\text{kg})})$ โดยลดขนาดยาลง 10% ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและ/หรือในผู้ป่วย Stroke ผลการวิเคราะห์ Pearson correlation พบว่ามีความสัมพันธ์กันน้อย ($r=0.429$, $p=0.003$) ซึ่งจัดเป็น Low positive correlation³⁴ ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษามีลักษณะที่มีความแตกต่างกัน เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาของพญ. ญัฐธิดา พงศ์บางลี และคณะ¹³ ส่วนใหญ่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วมากถึงร้อยละ 69.4 และมีเพียง

ร้อยละ 7.3 ที่เป็นผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ที่มีการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจมากถึงร้อยละ 67.2 และมีเพียงร้อยละ 11.2 ที่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ดังนั้นการนำสมการ Simplified warfarin dosing formula มาใช้ในการหาขนาดยาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยในการศึกษานี้อาจยังไม่เหมาะสม เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมีข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟารินแตกต่างกัน

จากการวิเคราะห์ด้วย Bland Altman method พบว่า ขนาดยาวาร์ฟารินที่คำนวณได้จากสมการ Simplified warfarin dosing formula กับขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล มีค่าเฉลี่ยความแตกต่าง (Mean difference) เท่ากับ 1.342 และมีค่าจำกัดของความสอดคล้อง (Limit of agreement; LOA) อยู่ในช่วง -12.636 ถึง 15.320 ($\pm 1.96SD$) ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 อยู่ในช่วงของค่าจำกัดของความสอดคล้อง และมีค่าเฉลี่ยความแตกต่างที่เข้าใกล้ 0 ซึ่งอยู่ในระดับ Good agreement แต่เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ เป็นกลุ่มตัวอย่างที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งมีจำนวนเพียง 46 ราย จึงสังเกตเห็นการกระจายตัวของข้อมูลได้ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์จากกราฟ Bland Altman plot อาจบอกได้เพียงว่าข้อมูลนั้นอยู่ในช่วงของค่าที่ยอมรับได้มากน้อยเพียงใด แต่ค่าความสอดคล้องที่ได้จาก กราฟ Bland Altman plot อาจไม่เพียงพอที่จะบอกได้ว่าสมการนั้นมีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้หรือไม่³⁵

5.4 สร้างสมการพยากรณ์ขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น

เมื่อนำขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการ Predicted equation กับขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนออกจากโรงพยาบาล มาวิเคราะห์ Pearson correlation พบว่ามีความสัมพันธ์กันมากถึง 73.8% ($r=0.738$, $p=0.01$) ซึ่งจัดเป็น High positive correlation³⁴ และสามารถทำนายขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นได้มากถึง 50% (Adjusted R square = 0.501, $p<0.001$)

จากสมการ Predicted equation ($MgWkDc = 5.002+0.333 (Weight_{(kg)}) - (0.207 \times ALT) - (5.933 \times HVR) - (5.144 \times Age_{70})$) แทนค่า HVR เท่ากับ 1 หากผู้ป่วยมีการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และแทน Age₇₀ เท่ากับ 1 หากผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี แต่หากผู้ป่วยไม่ได้มีการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และไม่ได้มีอายุมากกว่า 70 ปี จะแทนตัวแปรดังกล่าวด้วย 0

5.5 ร้อยละของผู้ป่วยที่วัดค่าไอเอ็นอาร์ได้ในแต่ละช่วงการรักษา

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินครั้งแรกในการศึกษานี้มีหลายข้อบ่งใช้ โดยพบว่า การได้รับยาวาร์ฟารินจากการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Heart valve replacement) หรือการผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (Heart valve repair) มีมากที่สุด คิดเป็น ร้อยละ 67.2 ข้อบ่งใช้ในการได้รับยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีการกำหนดค่า INR เป้าหมายการรักษาในแต่ละข้อบ่งใช้อยู่ในช่วง 2-3 อ้างอิงตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ เมื่อพิจารณาการติดตามผลการรักษาของยาวาร์ฟารินจากค่า INR พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายซึ่งขณะก่อน

ออกจากโรงพยาบาลและในช่วงเข้ารับการติดตามการรักษาครั้งแรก คิดเป็นร้อยละ 57.60 และ 45.60 ตามลำดับ การที่ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษาอาจเป็นเพราะในช่วงขณะก่อนออกจากโรงพยาบาลยาวาร์ฟารินยังออกฤทธิ์ได้ไม่เต็มประสิทธิภาพและผู้ป่วยมีระยะเวลาในการปรับขนาดยาวาร์ฟารินขณะอยู่โรงพยาบาลสั้น จึงทำให้ค่า INR มีค่าต่ำและยังไม่เข้าเป้าหมายการรักษา นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาค่า INR ขณะก่อนออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่เหนือค่าเป้าหมายการรักษา จำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 5.60 แต่เมื่อผู้ป่วยกลับมาเข้ารับการติดตามการรักษาครั้งแรก พบว่า ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่เหนือค่าเป้าหมายการรักษามากขึ้น จำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 26.40 ซึ่งอาจเกิดจากการที่ขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลยาวาร์ฟารินยังออกฤทธิ์ไม่เต็มประสิทธิภาพ เมื่อยาวาร์ฟารินออกฤทธิ์เต็มที่ประกอบกับอาจมีปัจจัยภายนอกหลังจากผู้ป่วยออกโรงพยาบาลที่ส่งผลต่อค่า INR เช่น วิธีการรับประทานยา พฤติกรรมการใช้ชีวิต การรับประทานอาหาร/ผลิตภัณฑ์อาหารเสริม เช่น การรับประทานแปะก๊วยหรือกระเทียมสดในผู้ป่วยบางราย ซึ่งปัจจัยดังกล่าวอาจทำให้ขนาดยาของผู้ป่วยสูงเกินกว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยควรได้รับ ทำให้ค่า INR สูงเหนือค่าเป้าหมายการรักษา

5.6 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินของผู้ป่วย

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่เกิด Minor bleeding ทั้ง 11 ราย พบว่า อาการของ Minor bleeding ส่วนใหญ่ คือ จ้ำเลือด ปัสสาวะหรืออุจจาระมีเลือดปน และไอเสมหะปนเลือด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุ และได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินในระหว่างที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ตัวอย่างเช่น Amiodarone, Aspirin, Ceftriaxone, Cloxacillin, NSAIDs, Enoxaparin, Simvastatin, Omeprazole, Tramadol, Cefazolin และ Metronidazole เป็นต้น ซึ่งในกลุ่มผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินพบจำนวนอันตรกิริยาระหว่างยามากที่สุด คือ 10 รายการ และน้อยที่สุด คือ 2 รายการ

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่เกิด Thromboembolism เป็น Deep vein thrombosis จำนวน 4 ราย พบว่า มีหลายปัจจัยตาม Virchow's triad ที่ทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน โดยในด้านปัจจัยที่ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดลดลง (Venous stasis) พบว่า มีผู้ป่วย 2 รายมีโรคร่วมเป็น Atrial fibrillation มีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีโรคร่วมเป็น Heart failure มีผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะอ้วน (Obesity) มีผู้ป่วย 1 รายที่นอนโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน (57 วัน) และผู้ป่วย 3 ราย เป็นผู้สูงอายุ ในด้านปัจจัยที่ทำให้เกิดผนังหลอดเลือดที่ผิดปกติ (Endothelial injury) พบว่า มีผู้ป่วย 3 ใน 4 รายที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง และผู้ป่วย 1 รายที่มาเข้ารับการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และสำหรับปัจจัยในด้านที่ทำให้เกิดภาวะ Hypercoagulable state พบว่า มีผู้ป่วย 1 รายที่มีโรคร่วมเป็นมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก (Corpus cancer)

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่เกิดทั้ง Minor bleeding และ Deep vein thrombosis จำนวน 1 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวและโรคร่วม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูงและมะเร็งปากมดลูก นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลค่อนข้างนานและมีอายุมาก ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด Thrombosis symptom ทั้งนี้ เมื่อพิจารณาถึง

ปัจจัยที่ทำให้เกิด Minor bleeding พบว่า อาจเกิดจาก Drug interaction ระหว่างยารักษาโรคหัวใจและยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้แก่ Aspirin, Enoxaparin, Amitriptyline และ Omeprazole

ทั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (87.2%) ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาโรคหัวใจ ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะเก็บข้อมูลเพียงช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล แต่เนื่องจากยารักษาโรคหัวใจเป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า จึงอาจต้องใช้ระยะเวลาในการติดตามประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์นานกว่ายาทั่วไป ซึ่งระยะเวลาการเก็บข้อมูลอาจไม่เพียงพอต่อการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยข้อบ่งใช้สำหรับการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ จึงอาจเป็นไปได้ว่าแพทย์จะพิจารณาปรับลดขนาดยาเริ่มต้นลงเนื่องจากกังวลเกี่ยวกับภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นจากการให้ยารักษาโรคหัวใจ

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไม่ได้ระบุถึงช่วงเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทำให้ไม่ทราบค่า INR ของผู้ป่วยในขณะนั้น จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์สัมพันธ์กับค่า INR ของผู้ป่วยขณะนั้นหรือไม่ นอกจากนี้ ผลการศึกษาที่ได้เป็นเพียงการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวรระเบียบของผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคหัวใจเพียงกลุ่มหนึ่งเท่านั้น ทำให้ไม่ทราบข้อมูลผู้ป่วยบางส่วน และอาจต้องใช้ระยะเวลาที่นานมากขึ้นเพื่อให้เห็นความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ได้อย่างชัดเจนยิ่งขึ้น



บทที่ 6 สรุปผลการศึกษา

6.1 สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับยารวาร์ฟารินครั้งแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ได้แก่ น้ำหนักตัว อายุที่มากกว่า 70 ปี ผู้ที่มีข้อบ่งชี้ยารวาร์ฟารินสำหรับการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ค่าเอนไซม์ตับ (ALT) และการใช้ยาอะมิโอดาโรน โดยพบว่าน้ำหนักเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นมากที่สุด ซึ่งการมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่สูงขึ้น และจากผลการวิเคราะห์หาความแม่นยำและความสัมพันธ์ของขนาดยารวาร์ฟารินที่คำนวณได้จากสมการ Simplified warfarin dosing formula กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่ามีความสัมพันธ์กันน้อย ($r = 0.429$, $p = 0.003$) และมีช่วงค่าเฉลี่ยความแตกต่างของขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นที่คำนวณได้จากสมการและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเข้าใกล้ศูนย์ ซึ่งอยู่ในระดับ Good agreement และสมการการถดถอยพหุเชิงเส้นที่สร้างขึ้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วยในระดับสูง ($r = 0.738$, $p = 0.01$) และสามารถทำนายขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นได้ 50% (Adjusted R square = 0.501, $p < 0.001$)

6.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย

เนื่องจากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนที่มีการจดบันทึกไว้ จึงอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายมีข้อมูลไม่ครบตามที่ต้องการ และในแบบบันทึกการเก็บข้อมูลไม่ได้บันทึกข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ส่งผลต่อค่า INR นอกจากนี้การเริ่มขนาดยารวาร์ฟารินยังขึ้นกับความคิดเห็นและประสบการณ์ของแพทย์แต่ละคน และสมการที่ได้จากการศึกษาเป็นเพียงผลที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ ยังไม่ได้มีการนำไปทดสอบหาขนาดยาให้กับผู้ป่วยในชีวิตจริง จึงไม่มีผลทางด้านคลินิกมายืนยันว่าขนาดยาที่ได้จากการคำนวณด้วยสมการดังกล่าวสามารถทำให้ค่า INR ในช่วงเริ่มต้นของผู้ป่วยอยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาได้จริงหรือไม่ จึงอาจต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

6.3 ข้อเสนอแนะจากงานวิจัย

สมการทำนายที่ได้จากงานวิจัยนี้ เป็นเพียงการทำนายขนาดยาเบื้องต้น ควรติดตามค่า INR เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป และควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยารวาร์ฟารินสำหรับข้อบ่งชี้อื่น ๆ และเพิ่มจำนวนของผู้เข้าร่วมการวิจัย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สามารถเป็นตัวแทนของกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยารวาร์ฟารินทั้งหมดได้ และควรมีการเก็บข้อมูลหรือศึกษาปัจจัยอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพร และข้อมูลด้านพันธุกรรมของผู้ป่วย ได้แก่ ยีน CYP2C9 และ VKORC1 รวมด้วย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนมากยิ่งขึ้น

รายการอ้างอิง

1. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet. 1986;11(6):483-504.
2. Coumadin (warfarin sodium) tablets Label [Internet]. 2011. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s107lbl.pdf.
3. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน [Available from: http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline%281%29.pdf].
4. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. Chest. 2005;127(6):2049-56.
5. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. J Pharm Pract. 2010;23(3):194-204.
6. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(3):499-504.
7. Evans M, Lewis GM. Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin. Pharmacotherapy. 2005;25(11):1656-9.
8. Kaewmoongkun S WN, Tassaneeyakul W. Clinical and Environmental Factors Affecting the Stable Dose of Warfarin Therapy. The National and international Graduate Research Conference. 2016:775-83.
9. Havrda DE, Mai T Fau - Chonlahan J, Chonlahan J. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. Pharmacotherapy. 2005;25(2):303-7.
10. Couris R, Tataronis G Fau - McCloskey W, McCloskey W Fau - Oertel L, Oertel L Fau - Dallal G, Dallal G Fau - Dwyer J, Dwyer J Fau - Blumberg JB, et al. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. Int J Vitam Nutr Res. 2006;76(2):65-75.
11. Kawai M, Harada M, Motoike Y, Koshikawa M, Ichikawa T, Watanabe E, et al. Impact of serum albumin levels on supratherapeutic PT-INR control and bleeding risk in atrial fibrillation patients on warfarin: A prospective cohort study. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019;22:111-6.

12. Snaith A, Pugh L, Fau - Simpson CR, Simpson Cr, Fau - McLay JS, McLay JS. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(3):207-12.
13. Pongbangli N, Phrommintikul A, WW. Simplified Warfarin Dosing Formula to Guide the Initiating Dose in Thai Patients. *J Med Assoc Thai*. 2019;102(9):957-61.
14. Reynolds KK, Valdes R, Jr., Hartung BR, Linder MW. Individualizing warfarin therapy. *Per Med*. 2007;4(1):11-31.
15. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738.
16. Hindricks G, Fau - Potpara T, Potpara T, Fau - Dagres N, Dagres N, Fau - Arbelo E, Arbelo E, Fau - Bax JJ, Bax Jj, Fau - Blomström-Lundqvist C, Blomström-Lundqvist C, Fau - Boriani G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
17. วริษา ก้นบัวลา นส, ภาวนา กิริติยุตวงศ์. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการตัดสินใจมารับการรักษาของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน, Factors Related to Decision Time for Seeking Treatment in Patients with Myocardial Infarction. *Nursing Journal of The Ministry of Public Health*. 2015;24(2):21-36.
18. Eckhoff CD, Didomenico Rj, Fau - Shapiro NL, Shapiro NL. Initiating warfarin therapy: 5 mg versus 10 mg. *Ann Pharmacother*. 2004;38(12):2115-21.
19. Harrison L, Johnston M, Fau - Massicotte MP, Massicotte Mp, Fau - Crowther M, Crowther M, Fau - Moffat K, Moffat K, Fau - Hirsh J, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1997;15;126(2):133-6.
20. Crowther MA, Ginsberg Jb, Fau - Kearon C, Kearon C, Fau - Harrison L, Harrison L, Fau - Johnson J, Johnson J, Fau - Massicotte MP, Massicotte Mp, Fau - Hirsh J, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med*. 1999;11;159(1):46-8.
21. Kovacs MJ, Cruickshank M, Wells PS, Kim H, Chin-Yee I, Morrow B, et al. Randomized assessment of a warfarin nomogram for initial oral anticoagulation after venous thromboembolic disease. *Haemostasis*. 1998;28(2):62-9.

22. Kovacs MJ, Anderson Da Fau - Wells PS, Wells PS. Prospective assessment of a nomogram for the initiation of oral anticoagulation therapy for outpatient treatment of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(3):131-3.
23. Kovacs MJ, Rodger M Fau - Anderson DR, Anderson Dr Fau - Morrow B, Morrow B Fau - Kells G, Kells G Fau - Kovacs J, Kovacs J Fau - Boyle E, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(9):714-9.
24. Suwanawiboon B, Kongtim P Fau - Chinthammitr Y, Chinthammitr Y Fau - Ruchutrakool T, Ruchutrakool T Fau - Wanachiwanawin W, 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 (1):225-31.
25. Sarapakdi A, Mahidon M, Phesatchasat MMK. Development of Warfarin Dosing Formula Based on Pharmacogenomics and Clinical Factors in Patients with Mechanical Heart Valve 2012.
26. Kuanprasert S, Dettrairat S Fau - Palacajornsuk P, Palacajornsuk P Fau - Kunachiwa W, Kunachiwa W Fau - Phrommintikul A, Phrommintikul A. Prevalence of CYP2C9 and VKORC1 mutation in patients with valvular heart disease in northern Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(12):1597-601.
27. Green SB. How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Multivariate Behavioral Research*. 1991;26(3):499-510.
28. Fahmi A, Elewa H, El Jilany I. Warfarin dosing strategies evolution and its progress in the era of precision medicine, a narrative review. *Int J Clin Pharm*. 2022.
29. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin Dosing and Body Mass Index. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(5):584-8.
30. Mueanjaem K. Optimum and clinical factors affecting the stable maintenance dose of warfarin at Ratchaburi Hospital. *Hua Hin Sook Jai Klai Kangwon Journal*. 2021;5(1):18-29.
31. Ageno W TA. Exaggerated initial response to warfarin following heart valve replacement. *Am J Cardiol*. 1999;84(8):905-8.
32. Rahman M, BinEsmael Tm Fau Payne N, Payne N Fau Butchart EG, Butchart EG. Increased sensitivity to warfarin after heart valve replacement. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3).

33. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(10):999-1008.
34. Mukaka MM. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*. 2012;24(3):69-71.
35. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-51.





ภาคผนวก ก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก

ลำดับที่.....

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form) ในโครงการปริญญาโท

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยา warfarin เริ่มต้นของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ส่วนที่ 1: ข้อมูลผู้ป่วย

1. เพศ [] 0) หญิง [] 1) ชาย
2. วัน/เดือน/ปีเกิดอายุ.....ปี
3. น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร BMI.....กก./ม²
4. โรคประจำตัว [] 0) ไม่มี [] 1) มี ระบุ.....

ส่วนที่ 2: ข้อมูลเกี่ยวกับโรคของผู้ป่วย

1. วันที่ผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาล.....
2. INR ก่อนเริ่มยา.....เริ่มใช้ยา warfarin ครั้งแรกเมื่อวันที่.....
วิธีรับประทาน.....
3. INR หลังได้รับยาครั้งแรก.....วันที่.....
4. INR ก่อนออกโรงพยาบาล.....วันที่.....
วิธีรับประทานยา warfarin หลังจากออกจากโรงพยาบาลครั้งแรก.....
5. ข้อบ่งใช้ของยา warfarin

<input type="checkbox"/> 1) Deep vein thrombosis <input type="checkbox"/> 3) Valvular heart disease <input type="checkbox"/> 5) Heart valve replacement <input type="checkbox"/> 7) Embolic stroke	<input type="checkbox"/> 2) Pulmonary embolism <input type="checkbox"/> 4) Atrial fibrillation <input type="checkbox"/> 6) Acute myocardial infarction <input type="checkbox"/> 8) อื่น ๆ ระบุ
---	---

ส่วนที่ 2: ข้อมูลเกี่ยวกับโรคของผู้ป่วย (ต่อ)

6. กรณี Heart valve replacement

วันที่ผ่าตัด.....

ชนิดของการผ่าตัด

- 1) Aortic valve regurgitation; AVR
- 2) Mitral valve replacement; MVR
- 3) Mitral with aortic valve replacement; DVR
- 4) Valve repair
- 5) อื่น ๆ ระบุ

7. ระยะเวลาอนโรงพยาบาล.....วัน

8. ค่าทางห้องปฏิบัติการ (ขณะอยู่ในโรงพยาบาล)

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	ก่อนได้รับยารักษา	หลังกลับมา Follow up ครั้งแรก
Scr (0.7-1.2 mg/dl)		
BUN (7-20 mg/dl)		
SGOT (5-35 U/L)		
SGPT (0-40 U/L)		
Albumin (3.5-5.5 g/dl)		
Hb (13.0-17.0 g/dl)		
Hct (39.0-51.0 %)		
Platelet (150,000-450,000 /mcl)		
Total bilirubin (0.2-1.2 mg/dl)		
Direct bilirubin (0.0-0.5 mg/dl)		

ส่วนที่ 3: ข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยในโรงพยาบาล

1. Drug interaction (with warfarin) มี ไม่มี
1. ยา.....วันที่เริ่มใช้.....
2. ยา.....วันที่เริ่มใช้.....
3. ยา.....วันที่เริ่มใช้.....
- อื่น ๆ
- อาหารเสริม มี ระบุ ไม่มี
- สมุนไพร มี ระบุ ไม่มี
- Alcohol ดื่ม ปริมาณ..... ไม่ดื่ม
- การสูบบุหรี่ สูบต่อวัน ไม่สูบ

ส่วนที่ 4: ข้อมูลของผู้ป่วยหลังจากออกจากโรงพยาบาล

1. ADR 1) Thromboembolism
- 1.1) Deep Vein Thrombosis (DVT).....
- 1.2) Pulmonary Embolism (PE).....
- 2) Bleeding
- 2.1) Minor bleeding อาการ.....
- 2.2) Major bleeding อาการ.....
2. ตารางบันทึกข้อมูลประวัติการใช้ยา warfarin
- INR target 1) 2.0-3.0 2) 2.5-3.5 3) อื่น ๆ

ครั้งที่	ว/ด/ป	INR	ขนาดยา (mg) และวิธีรับประทานยา	ขนาดยา (mg/w)



ภาคผนวก ข

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



COA No. 1520/2021

IRB No. 769/64

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493

Certificate of Approval

(COA No. 1520/2021)

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : Factors associated with initial warfarin dose in patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Study Code : -

Principal Investigator : Sudaporn Kusuwan

Affiliation of PI : Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Review Method : Expedited

Continuing Report : At least once annually or submit the final report if finished.

Document Reviewed :

1. Research Proposal Version 2 Date 1/10/2021
2. Protocol Synopsis Version 2 Date 1/10/2021
3. Case record form Version 1 Date 01/07/2021
4. Budget Version 1 Date 01/07/2021
5. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Sudaporn Kusuwan
 - Oranong Khummorn

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



- Sihunsa Samsrithong
- Alisara Sangviroon Sujarit, Ph.D.
- Rawiwan Arunphan

Signature  Signature 

(Emeritus Professor Tada Sueblinvong MD) (Assistant Professor Thananya Thongtan, PhD)

Chairperson Member and Secretary

The Institutional Review Board The Institutional Review Board

Date of Approval : October 27, 2021

Approval Expire Date : October 26, 2022

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



COA No. 1520/2021

IRB No. 769/64

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

(COA No. 1520/2021)

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยารพารินเริ่มต้นของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวสุดาพร คุสุวรรณ

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี


เอกสารรับรอง :

1. โครงร่างการวิจัย Version 2 Date 1/10/2021
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 2 Date 1/10/2021
3. แบบบันทึกการเก็บข้อมูล Version 1 Date 01/07/2021
4. งบประมาณ Version 1 Date 01/07/2021
5. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Sudaporn Kusuwan
 - Oranong Khummorn

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



- Sihunsa Samsrithong
- Alisara Sangviroon Sujarit, Ph.D.
- Rawiwan Arunphan

ลงนาม 

(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)

ประธาน

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม 

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชาญญา ทองตัน)

กรรมการและเลขานุการ

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 27 ตุลาคม 2564

วันหมดอายุ : 26 ตุลาคม 2565



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY