ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ

1. นางสาวณัฐพิมล	เกียรติศรีสินธพ	6036715833
2. นางสาววิไลลักษณ์	เสงี่ยม	6036768033
3. นางสาวศุภาพิชญ์	ทรงจันทร์	6036775433

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โครงการปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
เภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาการบริบาลทางเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564

Factors affecting bleeding in patients receiving warfarin with supratherapeutic INR at Police General Hospital

1. Miss Natpimol	Kiatsrisinthop	6036715833
2. Miss Wilailak	Sangiam	6036768033
3. Miss Suphapit	Songchan	6036775433

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

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

หัวข้อโครงการปริญญานิพนธ์	ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ		
นิสิตผู้ดำเนินโครงการ	นางสาวณัฐพิมล	เกียรติศรีสินธพ	6036715833
	นางสาววิไลลักษณ์	เสงี่ยม	6036768033
	นางสาวศุภาพิชญ์	ทรงจันทร์	6036775433
สาขาวิชา/ภาควิชา	การบริบาลทางเภสัชกรรม / ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ		
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์	อ. ภญ. ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต		
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	พ.ต.ต.หญิง ภญ.พัชรินทร์ มิตรสันติสุข		

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

พรอนงค์ อร่ามวิทย์ ..... คณบดี

(ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

..... รองคณบดีฝ่ายวิชาการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ฉัตรชัย เชาว์ธรรม)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต ..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต)

พัชรินทร์ มิตรสันติสุข ..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(พันตำรวจตรีหญิง เภสัชกรหญิง พัชรินทร์ มิตรสันติสุข)

โครงการลำดับที่ 1.10

ปีการศึกษา 2564

บทคัดย่อปริญญานิพนธ์

ชื่อโครงการ : ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ

หัวหน้าโครงการ : นางสาวณัฐพิมล เกียรติศรีสินธพ 6036715833

ผู้ร่วมโครงการ : นางสาววิไลลักษณ์ เสงี่ยม 6036768033

: นางสาวศุภาพิชญ์ ทรงจันทร์ 6036775433

อาจารย์ที่ปรึกษา : อ.ภญ.ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต, พ.ต.ต.หญิง ภญ.พัชรินทร์ มิตรสันติสุข

สาขา/ภาควิชา : การบริบาลทางเภสัชกรรม/ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

วาร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีดัชนีการรักษาแคบ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่าย โดยภาวะเลือดออกเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่ส่งผลกระทบตั้งแต่ระดับที่ไม่รุนแรงจนถึงทำให้เสียชีวิตได้

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีค่าไอเอ็นอาร์เกิน 3.5 และเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลตำรวจ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2563 รูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและการวิเคราะห์การถดถอยพหุ

ผู้ป่วยทั้งหมด 112 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 69 คน คิดเป็นร้อยละ 61.6 มีอายุเฉลี่ย 73.22 ± 12.72 ปี ค่าไอเอ็นอาร์ที่สูงเกินช่วงการรักษาของผู้ป่วยในการศึกษานี้อยู่ระหว่าง 3.52 - 26.47 คิดเป็นค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ย 6.29 ± 4.39 สาเหตุของไอเอ็นอาร์สูงเกินเป้าหมายส่วนใหญ่เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยากับโรค ร้อยละ 46.40, อันตรกิริยาระหว่างยา ร้อยละ 44.60 และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ร้อยละ 41.10 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงมีไอเอ็นอาร์เฉลี่ยมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกและกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ย 9.15 ± 6.78, 5.16 ± 2.14 และ 5.03 ± 1.59 ตามลำดับ ($p < 0.0001$) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็นโรคมะเร็ง มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วมเป็นโรคมะเร็งถึง 30.11 เท่า (adjusted OR = 30.11, 95%CI = 2.78-325.72, p=0.005) และผู้ป่วยที่มีค่าไอเอ็นอาร์ตั้งแต่ 8 ขึ้นไป มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าไอเอนอาร์น้อยกว่า 8 ถึง 8.39 เท่า (adjusted OR = 8.39, 95%CI = 2.53-27.87, p=0.001) เมื่อพิจารณาปัจจัยด้านเพศ และประวัติเคยเกิดภาวะเลือดออกร่วมด้วย

โดยสรุป โรคมะเร็งและไอเอ็นอาร์ตั้งแต่ 8 ขึ้นไป เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยจึงควรติดตามการเกิดภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้ร่วมด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลายมือชื่อนิสิต ณัฐพิมล เกียรติศรีสินธพ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต

Project No. 1.10
Academic year 2021

Abstract

Senior project title : Factors affecting bleeding in patients receiving warfarin with supratherapeutic INR at Police General Hospital

Students' name : Miss Natpimol Kiatsrisinthop 6036715833
: Miss Wilailak Sangiam 6036768033
: Miss Suphapit Songchan 6036775433

Advisor/Co-advisor : Alisara Sangviroon Sujarit, Ph.D., Phatcharin Mitsuntisuk, Pharm.D.,BCP

Field/Department : Pharmaceutical Care/ Pharmacy practice

Warfarin is an oral anticoagulant with a narrow therapeutic index that can easily cause adverse drug reactions. Bleeding is a major adverse event that affects from minor bleeding to death.

The objective of this study was to examine factors affecting bleeding in patients receiving warfarin with supratherapeutic INR. The data were collected from medical records. Patients aged 18 or higher with INR greater than 3.5 who were admitted at Police General Hospital from January 2016 to April 2020 were enrolled in this study. The study design was retrospective descriptive correlational study. Data were analyzed descriptive statistic and multiple logistic regression.

A total of 112 patients, 69 patients were male (61.6%). The average age was 73.22 ± 12.72 years. Supratherapeutic INR level was between 3.52 to 26.47 and the average INR was 6.29 ± 4.39. Most causes of supratherapeutic INR were due to disease interactions (46.40%), drug interactions (44.60%), and hypoalbuminemia (41.10%). The average INR in major bleeding group was statistically significant higher than the no bleeding group and non-major bleeding group (9.15 ± 6.78, 5.16 ± 2.14, and 5.03 ± 1.59, respectively ($p < 0.0001$)). The study found that patients with cancer might increase bleeding risk 30.11 times more than patients without cancer (adjusted OR = 30.11, 95%CI = 2.78-325.72, p=0.005). Patients who had INR 8 or higher were more likely to bleed 8.39 times than patients who had INR less than 8 (adjusted OR = 8.39, 95%CI = 2.53-27.87, p=0.001), considering gender and history of bleeding.

In conclusion, the factors affecting bleeding in patients receiving warfarin with supratherapeutic INR were cancer and INR 8 or greater. Therefore, for patient safety, the occurrence of bleeding should be closely monitored in patients who have these factors.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Student's signature ณัฐพิมล เกียรติศรีสิทธพ
Advisor's signature อลิสรา แสงวิรุณ รุจโต

คำนำ

โครงการปริญญานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาการบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2564 โดยเป็นการศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ

คณะผู้จัดทำหวังว่าโครงการปริญญานิพนธ์ฉบับนี้จะมีประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์เพื่อใช้เป็นแนวทางในการวางแผนรักษาผู้ป่วย และลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินได้ หากมีข้อผิดพลาดประการใด ขออภัยมา ณ ที่นี้

คณะผู้วิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญานิพนธ์นี้ คณะผู้จัดทำขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์เภสัชกรหญิง ดร. อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต อาจารย์ที่ปรึกษา และพันตำรวจตรีหญิง เภสัชกรหญิง พัชรินทร์ มิตรสันติสุข อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ ชี้แนะแนวทางการทำงานวิจัย การจัดเตรียมเอกสารเพื่อขออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ แนะนำขั้นตอนการเก็บข้อมูลงานวิจัย การวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล ช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ของโครงการให้ถูกต้องสมบูรณ์ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่อโครงการวิจัยจนลุล่วงด้วยดี

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยขอขอบคุณกลุ่มงานเภสัชกรรมและฝ่ายเวชระเบียน ณ โรงพยาบาลตำรวจ ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์อำนวยความสะดวก และให้ความช่วยเหลือในการเข้าไปเก็บข้อมูลงานวิจัย เพื่อได้มาซึ่งข้อมูลอันเป็นประโยชน์ที่นำมาใช้ในการศึกษาต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ
คำนำ.....ง
กิตติกรรมประกาศ.....ช
สารบัญ.....ฉ
สารบัญตาราง.....ญ
สารบัญรูปภาพ.....ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....ซ
บทที่ 1 บทนำ.....1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....2
1.3 สมมติฐานการวิจัย.....2
1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย.....2
1.5 ขอบเขตการวิจัย.....3
1.6 คำนิยามศัพท์เฉพาะ.....3
1.7 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย.....3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....4
2.1 ยาวาร์ฟาริน (warfarin) 4
2.2 การดูแลผู้ป่วยในกรณีที่ระดับ INR อยู่นอกช่วงการรักษา.....6
2.3 ทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review literature) 7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....11
3.1 รูปแบบและสถานที่ทำการวิจัย.....11
3.2 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย.....11
3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....11
3.4 วิธีดำเนินการวิจัย.....11
3.5 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล.....13
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....14
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย.....15
4.2 การเกิดภาวะเลือดออก.....17
4.3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

ที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา.....18
4.4 ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก.....20
4.5 การเปลี่ยนแปลงของขนาดยาวาร์ฟารินเปรียบเทียบระหว่าง
ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและหลังออกจากโรงพยาบาล
โดยแบ่งกลุ่มตามการเกิดภาวะเลือดออก.....21
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา.....22
5.1 ข้อมูลทั่วไป.....22
5.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน
ที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา.....22
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษา.....25
6.1 สรุปผลการศึกษา.....25
6.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย.....25
6.3 ข้อเสนอแนะจากงานวิจัย.....26
รายการอ้างอิง.....27
ภาคผนวก.....31

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 112 คน.....16
ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกเมื่อ INR สูงเกินเป้าหมาย.....18
ตารางที่ 3 จำนวนกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่แยกตามปัจจัยต่างๆ.....18
ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์การถดถอยทวิ (binary logistic regression)
ของปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา
ด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา.....19
ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุ (multiple logistic regression)
ของปัจจัยที่ส่งผลต่อปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ
การรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา.....20

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย.....2
รูปที่ 2 โครงสร้างของยาวาร์ฟาริน.....4
รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน.....5
รูปที่ 4 รายละเอียดการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 112 คน.....14

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก.....21
แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาวาร์ฟารินเปรียบเทียบระหว่าง
ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและหลังออกจากโรงพยาบาล
โดยแบ่งกลุ่มตามการเกิดภาวะเลือดออก.....21

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) มีข้อบ่งใช้ ได้แก่ โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis) ภาวะลิ่มเลือดอุดกั้นในปอด (pulmonary embolism) ภาวะเส้นเลือดในสมองอุดตัน (embolic stroke) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และกรณีผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic heart valve) เป็นต้น [1,2]

แม้ว่ายาวาร์ฟารินจะมีประสิทธิภาพค่อนข้างดีและราคาถูก แต่ยาวาร์ฟารินมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และเภสัชจลนศาสตร์รวมไปถึงเภสัชพลศาสตร์ของยามีความซับซ้อน นอกจากนี้ ยังพบว่ามีปัจจัยอื่น ๆ ที่ทำให้ระดับยาในเลือดมีการเปลี่ยนแปลง เช่น ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมในแต่ละคน เช่น ยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* ซึ่งมีผลต่อขนาดยาที่ต้องใช้แตกต่างกัน รวมถึงมียาและอาหารบางชนิดที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินได้ จึงทำให้ต้องมีการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาวาร์ฟารินอย่างสม่ำเสมอ [1-3]

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟาริน เช่น ภาวะเลือดออก (bleeding) การเกิดเนื้อตาย (skin necrosis) ฝ่าเท้าหรือนิ้วเท้ามีสีน้ำเงินม่วง (purple-toe syndrome) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มีไข้ เป็นต้น [2,3] โดยภาวะเลือดออกเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ส่งผลกระทบตั้งแต่ระดับที่ไม่รุนแรงจนถึงทำให้เสียชีวิตได้ ซึ่งพบเลือดออกที่บริเวณอวัยวะต่าง ๆ เช่น ในกระโหลกศีรษะ ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และ เนื้อเยื่ออ่อน เป็นต้น [4] ทั้งนี้มีการรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาวาร์ฟารินอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 10-28 ต่อปี [5-7] โดยเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงร้อยละ 2-5 ต่อปี เกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิตร้อยละ 0.5-1 ต่อปี และเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage; ICH) ซึ่งเป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตหรือพิการสูง ร้อยละ 0.2-0.4 ต่อปี [5]

จากการศึกษาของงานวิจัยต่างๆ [8-13] พบว่าปัจจัยต่าง ๆ เช่น อายุ โรคร่วม เช่น โรคมะเร็ง โรคไต โรคตับ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะโลหิตจาง ประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ยาที่ใช้ร่วมกัน ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพร เช่น ขิง กระเทียม แปะก๊วย แครนเบอร์รี่ และระยะเวลาที่ INR อยู่ในช่วงการรักษา (time in therapeutic range; TTR) อาจจะส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินจึงต้องระมัดระวัง และติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด

ในการติดตามผลการรักษาของวาร์ฟารินนั้น จะมีการรายงานผลเป็นค่า International Normalized Ratio (INR) โดยข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ของยาวาร์ฟารินจะมีเป้าหมายค่า INR อยู่ระหว่าง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.0-3.0 [14] ถ้าหากไม่สามารถควบคุมค่า INR ได้ตามช่วงการรักษา อาจจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา กล่าวคือ หากค่า INR ต่ำกว่าช่วงการรักษา อาจเกิดการพอกตัวของลิ่มเลือด ส่งผลให้ต้องเพิ่มระดับยาวาร์ฟาริน หากค่า INR สูงกว่าช่วงการรักษา อาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกได้ [1] แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายแม้ว่าจะมีค่า INR ที่สูงกว่าช่วงการรักษาค่อนข้างมากแต่กลับไม่มีภาวะเลือดออก ในปัจจุบันมีงานวิจัยต่างประเทศศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ด้วยยากลุ่ม Vitamin K antagonists ที่มีค่า INR สูงกว่าหรือเท่ากับ 5 [15] ขณะที่ในประเทศไทยก็ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน [16] แต่ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินอย่างเฉพาะเจาะจงในกลุ่มที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน ที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา สำหรับใช้เป็นแนวทางในการดูแลและให้คำแนะนำผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินต่อไป

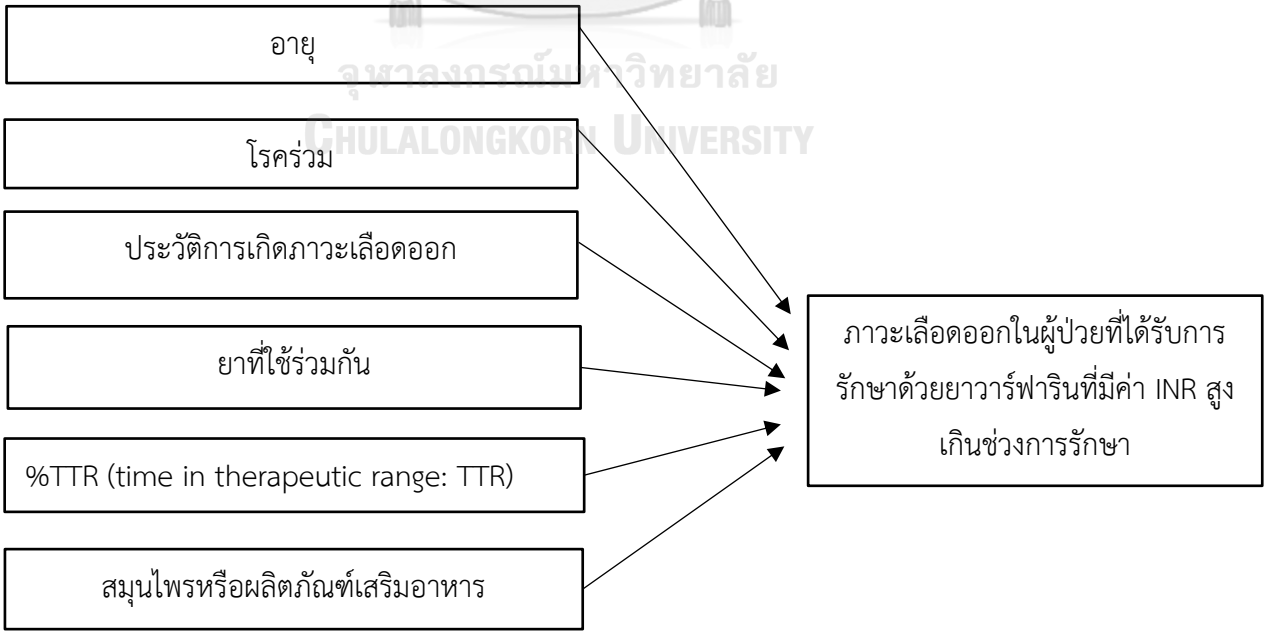
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา

1.3 สมมติฐานการวิจัย

ปัจจัยต่อไปนี้ ได้แก่ อายุ โรคร่วม ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ยาที่ใช้ร่วมกัน TTR และสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

1.5 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ (Retrospective descriptive correlational design) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ

1.6 คำนิยามศัพท์เฉพาะ

1) ภาวะเลือดออก หมายถึง ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงหรือไม่รุนแรง โดยงานวิจัยนี้ได้แบ่งตามเกณฑ์ของ International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
2) โรคร่วม หมายถึง โรคอื่นๆ ที่ผู้ป่วยเป็นนอกเหนือจากโรคที่เป็นข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน ได้แก่ โรคไต โรคตับ โรคหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคมะเร็ง
3) ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก หมายถึง ภาวะเลือดออกที่ผู้ป่วยเคยเป็นมาก่อน
4) ยาที่ใช้ร่วมกัน หมายถึง คือยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน ซึ่งในการศึกษานี้ ได้แก่ amiodarone, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), aspirin, antimicrobial, tramadol และ paracetamol
5) สมุนไพร/ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หมายถึง สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์ที่ผู้ป่วยรับประทานนอกเหนือจากอาหารที่รับประทานตามปกติและนอกเหนือจากยาที่ใช้อยู่ ได้แก่ แครนเบอรี่ ขิง แปะก๊วย และกระเทียม

1.7 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

ได้ข้อมูลปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา เพื่อนำไปใช้ในการวางแผนรักษาผู้ป่วย และลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟาริน

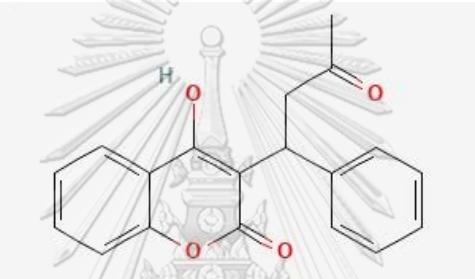
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ยาวาร์ฟาริน (warfarin)

ยาวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ในกลุ่ม vitamin K antagonists (VKAs) เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาและอาหารบางชนิดได้ โดยยาวาร์ฟารินมีข้อบ่งใช้ เช่น ภาวะเส้นเลือดในสมองอุดตัน โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เป็นต้น

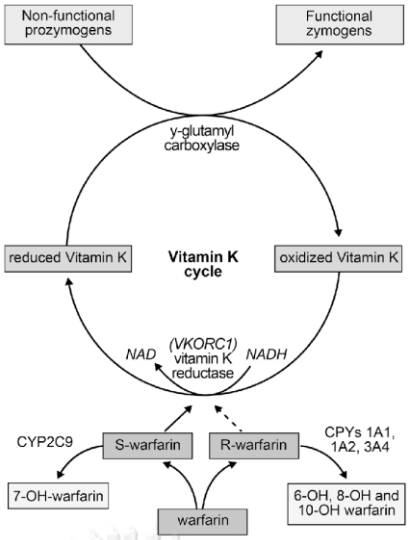
ยาวาร์ฟารินมีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย asymmetric carbon atom ที่ตำแหน่งที่ 9 ทำให้ยาวาร์ฟารินมีโครงสร้างทั้ง R และ S form โดยที่ S form มีความแรงมากกว่า R form ประมาณ 2.7-3.8 เท่า ซึ่งยาในปัจจุบันจะอยู่ในรูป racemic mixture ที่มีทั้ง R และ S form ในสัดส่วนที่เท่ากัน



รูปที่ 2 โครงสร้างของยาวาร์ฟาริน [17]

กลไกการทำงานของยาวาร์ฟาริน คือต้านการแข็งตัวของเลือด โดยยับยั้งการทำงานของ coagulation factors ที่ต้องใช้วิตามินเคเป็นตัวช่วยในการทำงาน โดยยาวาร์ฟารินจะไปขัดขวางวงจรของวิตามินเค ในสภาวะปกติ coagulation factors ได้แก่ factor II, VII, IX และ X จะสามารถทำให้เลือดแข็งตัวได้ แต่ต้องถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่สามารถออกฤทธิ์ได้ก่อน โดยจะต้องมีการเติมหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) เข้าไปที่ตำแหน่ง amino terminal ของกรดกลูตามิก (glutamic acid) ซึ่งปฏิกิริยานี้จะต้องอาศัยคาร์บอนไดออกไซด์ ออกซิเจน และวิตามินเคที่อยู่ในรูปแบบรีดิวซ์ (reduce form) คือ vitamin KH_2 หรือ vitamin K quinol เมื่อ vitamin KH_2 ถูกใช้ไปในการทำปฏิกิริยา จะถูกเปลี่ยนรูปเป็น vitamin K epoxide และจะต้องมีการเปลี่ยนกลับมาให้อยู่ในรูป vitamin KH_2 เพื่อให้ปฏิกิริยาดำเนินต่อไป ซึ่งวงจรของวิตามินเคนี้จะมีการใช้เอนไซม์อยู่ 2 ชนิด ได้แก่ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase ซึ่งยาวาร์ฟารินจะออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้ ดังรูปที่ 3 นอกจากนี้โปรตีนซี (protein C) และโปรตีนเอส (protein S) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดและอาศัยปฏิกิริยา carboxylation ก็จะถูกยับยั้งโดยยาวาร์ฟารินด้วย [18]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน [19]

ยาวาร์ฟารินมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ใกล้เคียง 100% เมื่อบริหารยาโดยวิธีการรับประทาน และมีระดับความเข้มข้นในเลือดสูงที่สุดภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา มีปริมาตรการกระจายตัวของยา (V_d) ประมาณ 0.14 ลิตร/กิโลกรัม โดยยาสามารถจับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 99 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโปรตีนอัลบูมิน

ยาวาร์ฟารินถูกเมแทบอไลต์โดยเอนไซม์ Cytochrome P-450 (CYP450) เช่น CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 และ CYP3A4 ภายในตับ ให้อยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ เช่น dehydrowarfarin และ 4'-, 6-, 7-, 8- และ 10-hydroxywarfarin ซึ่งในผู้ป่วยแต่ละรายจะมียีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่แตกต่างกัน ทำให้การเมแทบอไลต์ยาวาร์ฟารินแตกต่างกันไป โดย CYP2C9 polymorphisms เช่น *CYP2C9*2* และ *CYP2C9*3* อาจทำให้กระบวนการ hydroxylation ลดลง และการขจัด S-warfarin ลดลง ซึ่งทำให้ระดับ warfarin เพิ่มขึ้นและความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนเลือดออก [20] นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนลำดับที่ 1639 ของยีน *VKORC1* จากไกลซีน (glycine) เป็น อะลานีน (alanine) ทำให้มีความไวต่อยาวาร์ฟารินมากขึ้น และทำให้ต้องการขนาดยาลดลง [21]

หลังจากให้ยาวาร์ฟารินครั้งเดียว พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ระหว่าง 20-60 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 40 ชั่วโมง ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยได้รับยาวาร์ฟารินอย่างน้อย 4 วัน จะทำให้ยามีความเข้มข้นถึงระดับ steady-state ได้ นอกจากนี้ ยาวาร์ฟารินในรูปแบบ R-warfarin จะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 37-89 ชั่วโมง ซึ่งยาวกว่ายาวาร์ฟารินในรูปแบบ S-warfarin ที่มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 21-43 ชั่วโมง จากการศึกษาการขับออกของยาด้วยวิธีการติดฉลากสารกัมมันตรังสี (radiolabeled) พบว่า เมื่อรับประทานยาวาร์ฟารินปริมาณยาร้อยละ 92 ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ [3]

แม้ว่ายาวาร์ฟารินจะมีชีวประสิทธิผลสูง แต่ก็มีดัชนีการรักษาแคบ ดังนั้น จึงมีการติดตามผลการรักษาเพื่อควบคุมขนาดยาให้เหมาะสม โดยการติดตามผลการรักษาของวาร์ฟารินจะมีการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อหาค่า INR โดยค่า INR ที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามข้อบ่งใช้ แต่ทั้งนี้ส่วนใหญ่ค่า INR เป้าหมายอยู่จะในช่วง 2.0-3.0 ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วยมีลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic valves) ซึ่งมีความเสี่ยงสูงกว่า ดังนั้นค่า INR เป้าหมายจะอยู่ในช่วง 2.5-3.5 ถ้าหากไม่สามารถควบคุมค่า INR ได้ตามช่วงการรักษา อาจจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้ โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ ภาวะเลือดออก ดังนั้นจึงควรติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด [1, 22]

2.2 การดูแลผู้ป่วยในกรณีที่ระดับ INR อยู่นอกช่วงการรักษา [1]

ทางสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ได้แนะนำให้ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงครั้งละ 5-20% โดยคำนวณขนาดยาเป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์ โดยทั้งนี้ต้องพิจารณาหาสาเหตุก่อนเสมอ

1) กรณีผู้ป่วยมีค่า INR ต่ำกว่าระดับเป้าหมาย
   - ผู้ป่วยที่มีค่า INR 1.5-1.9 อาจพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยาขึ้น 5-10% ของขนาดเดิม หรืออาจจะไม่ปรับยา แต่เพิ่มความถี่ในการติดตามค่า INR
   - ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 1.5 ควรปรับเพิ่มขนาดยาขึ้น 5-10% ของขนาดเดิม
2) กรณีผู้ป่วยมีค่า INR สูงกว่าระดับเป้าหมาย
   - ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 5 และไม่มีภาวะเลือดออก
     - กรณี INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.0-3.0
       - หากผู้ป่วยที่มีค่า INR 3.1-3.9 พิจารณาปรับลดขนาดยาลง 5-10% ของขนาดเดิม
       - ผู้ป่วยที่มีค่า INR 4-4.9 พิจารณาหยุดรับประทานยาวาร์ฟาริน 1 วัน และติดตามค่า INR จนเข้าช่วงการรักษา และเริ่มใช้ยาโดยปรับลดขนาดยาลง 10% ของขนาดเดิม
   - ผู้ป่วยที่มีค่า INR 5.0-9.0 แต่ไม่มีภาวะเลือดออก พิจารณาหยุดรับประทานยาวาร์ฟาริน 2 วัน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าช่วงการรักษา และเริ่มใช้ยาโดยปรับลดขนาดยาลง 20% ของขนาดเดิม ทั้งนี้หากผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดภาวะเลือดออก อาจพิจารณาให้ vitamin K_1 1-2.5 มิลลิกรัม และหากผู้ป่วยมีความเร่งด่วนต้องรีบแก้ไขค่า INR พิจารณาให้ vitamin K_1 2.5-5 มิลลิกรัม
   - ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 9.0 แต่ไม่มีภาวะเลือดออก ควรหยุดรับประทานยาวาร์ฟารินและให้ vitamin K_1 2.5-5 มิลลิกรัม ชนิดรับประทาน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

โดยคาดว่า INR ควรกลับมาอยู่ในช่วงการรักษาภายใน 24-48 ชั่วโมง หากค่า INR ยังสูงอยู่ อาจพิจารณาให้ vitamin K_1 1-2 มิลลิกรัม ชนิดรับประทานซ้ำอีกครั้ง

- ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง พิจารณาให้ vitamin K_1 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ และอาจให้ซ้ำทุก 12 ชั่วโมงได้ โดยหากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือมีความเร่งด่วน อาจพิจารณาให้ fresh frozen plasma (FFP) หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ร่วมด้วย

2.3 ทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review literature)

ภาวะเลือดออกสามารถแบ่งตามเกณฑ์ของ International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ได้ 2 ประเภท ดังนี้ [23]

1. ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (non-major bleeding) คือ ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกของภาวะเลือดออกปรากฏ เช่น เลือดออกตามไรฟัน จ้ำเลือดที่ผิวหนัง อุจจาระมีเลือดปนหรือมีสีเข้ม ซึ่งไม่เข้าเกณฑ์ภาวะเลือดออกรุนแรง และเข้าเกณฑ์อย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
   - ภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยบุคลากรทางการแพทย์
   - ภาวะเลือดออกที่ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหรือเพิ่มระดับการรักษา
   - ภาวะเลือดออกที่ต้องไปพบแพทย์ทันที
2. ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding) คือผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกของภาวะเลือดออกปรากฏ และเข้าเกณฑ์อย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
   - ภาวะเลือดออกรุนแรงถึงแก่ชีวิต
   - ภาวะเลือดออกบริเวณหรือวัยวะที่สำคัญ เช่น ในกะโหลกศีรษะ (intracranial), ในไขสันหลัง (intraspinal), ในลูกตา (intraocular), หลังเยื่อบุช่องท้อง (retroperitoneal), ในข้อต่อ (intra-articular), เยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial) หรือ ในกล้ามเนื้อร่วมกับมีภาวะความดันในช่องกล้ามเนื้อสูง (intramuscular with compartment syndrome)
   - ภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/เดซิลิตร หรือทำให้ต้องได้รับการถ่ายเลือด (transfusion) ชนิด whole blood หรือ red cells ตั้งแต่ 2 ยูนิตขึ้นไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จากรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาวาร์ฟารินของงานวิจัยต่างประเทศพบว่ามีความหลากหลาย เนื่องจากมีความหลากหลายของการให้คำจำกัดความ การแบ่งประเภทของภาวะเลือดออก ลักษณะประชากร และการออกแบบรูปแบบงานวิจัย ในการศึกษาของ Rubboli A. และคณะ [5] คาดว่าเกิดภาวะเลือดออกประมาณร้อยละ 10-14 ต่อปี โดยเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงร้อยละ 2-5 ต่อปี เกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิตร้อยละ 0.5-1 และเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (ICH) ซึ่งเป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตหรือพิการสูง ร้อยละ 0.2-0.4 ต่อปี แต่ทั้งนี้

อุบัติการณ์อาจจะแตกต่างกับประเทศไทยเนื่องจากปัจจัยที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาที่มีในประเทศไทย ของสาวิตรี ทองอาภรณ์ [6] ซึ่งได้ทำการศึกษาในโรงพยาบาลภาคใต้จำนวน 4 แห่ง พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงร้อยละ 28.82 ต่อปี และเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงร้อยละ 2.14 ต่อปี ในขณะที่การศึกษาของวราพร เลียบทวี [7] ซึ่งได้ทำการศึกษาในโรงพยาบาลศิริราชพบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออก (ทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง) เท่ากับร้อยละ 15.6 ต่อปี

จากงานวิจัยของ Liabeuf และคณะ [15] ในปี พ.ศ.2558 ได้ทำศึกษาผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลที่ได้รับยา Vitamin K antagonists (VKAs) และมีค่า INR สูงกว่าหรือเท่ากับ 5 จำนวน 906 คน การศึกษานี้มีระยะเวลาการศึกษา 2 ปี ตั้งแต่ 1 มกราคม 2549 – 31 ธันวาคม 2550 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Vitamin K antagonists (VKAs) ที่มีค่า INR สูงกว่าหรือเท่ากับ 5 ขั้นตอนการวิจัยเริ่มจากเก็บข้อมูลจากแพทย์และผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลที่นำมาทำการวิเคราะห์ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติการรักษา ชื่อยาที่ได้รับ ขนาดการรักษา ค่า INR การเกิดภาวะเลือดออก เป็นต้น โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ logistic regression จากการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยจำนวน 906 คน มี 241 คน ที่มีภาวะเลือดออก คิดเป็นร้อยละ 26.6 และผู้ป่วยจำนวน 665 คน ไม่มีภาวะเลือดออก นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 80 ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก ถูกจัดว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง (serious adverse drug reaction) โดยภาวะเลือดออกที่พบนั้นส่งผลต่ออวัยวะอื่น ๆ และบางบริเวณมีความอันตรายมาก เช่น เลือดออกในกะโหลกศีรษะ เลือดออกในเยื่อหุ้มหัวใจ เลือดออกในช่องท้อง และเลือดออกในทางเดินอาหาร จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อ ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Vitamin K antagonists (VKAs) ที่มีค่า INR สูงกว่าหรือเท่ากับ 5 ได้แก่ การที่ผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่าหรือเท่ากับ 8.5, การมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร, การมีการบาดเจ็บจากแรงกระแทกมาก่อน 2 สัปดาห์ และการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าอายุเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Vitamin K antagonists (VKAs) ที่มีค่า INR สูงกว่าหรือเท่ากับ 5 หรือไม่ เนื่องจากในการศึกษานี้พบว่าอายุไม่ใช่ปัจจัยส่งผลต่อภาวะเลือดออก แต่ด้วยสภาพร่างกายของผู้สูงอายุ เช่น การขับยาออกจากร่างกายได้น้อยลง การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในกรณีผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นร่วมด้วย สามารถส่งผลให้ระดับยา Vitamin K antagonists (VKAs) ในเลือดสูงขึ้นจนก่อให้เกิดภาวะเลือดออกได้

จากงานวิจัยของธันย์ชนก ไทยชนะ และคณะ [16] ในปี พ.ศ. 2562 ได้ศึกษาผู้ป่วยชาวไทยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินจำนวน 379 ราย เป็นระยะเวลา 5 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2555 ถึง พ.ศ. 2559 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำให้การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาได้รับยาวาร์ฟารินในช่วง 1-3 เดือนแรก, ภาวะโลหิตจาง (anemia), โรคไตทำงานบกพร่อง (renal insufficiency), ผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร, ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกรุนแรง, ผู้ป่วยโรคมะเร็ง และยาที่ใช้ร่วมกัน ซึ่งได้แก่ ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet)

ยาปฏิชีวนะ (quinolones, sulfonamides และ macrolides) และยาอื่นๆ (tramadol, gefitinib และ fluconazole) โดยการศึกษานี้พบว่าโรคไตทำงานบกพร่องเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 2.09 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยปกติ ผู้ป่วยโลหิตจางมีความเสี่ยงมากกว่าคนปกติ 2.24 เท่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งเสี่ยงมากขึ้น 8.54 เท่า ผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือมีภาวะเลือดออกรุนแรงมีความเสี่ยงมากขึ้น 4.28 เท่า สำหรับการใช้ยาร่วมกัน พบว่ายาต้านเกล็ดเลือดซึ่งส่วนใหญ่คือ aspirin 81 มิลลิกรัม เพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออกมากขึ้น 3.85 เท่า ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones, sulfonamides และ macrolides เพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น 12.44 เท่า ส่วนยาอื่น ๆ ได้แก่ tramadol, gefitinib และ fluconazole เพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น 11.88 เท่า ทั้งนี้พบว่าปัจจัยด้านอายุและโรคตับไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออก แต่ในกลุ่มศึกษาซึ่งเป็นกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมีผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 81 ปีขึ้นไปมากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งไม่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง และพบว่าผู้เสียชีวิตส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75) มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป และสำหรับโรคตับที่ไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกอาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยโรคตับในการศึกษานี้มีน้อย แต่ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ 2 ราย และผู้ป่วยที่มีภาวะอุดกั้นของน้ำดี 1 ราย มีค่า INR สูง และพบว่าผู้เสียชีวิตร้อยละ 62.5 มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ

จากการศึกษางานวิจัยต่าง ๆ ได้มีการระบุถึงปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน เช่น

1. อายุ จากการศึกษาของ Fang และคณะ [8] รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวก (positive correlation) ระหว่างอายุและอัตราการเกิดภาวะเลือดออก โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 80 ปีขึ้นไปจะมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่สูง
2. โรคร่วม จากการศึกษาของ Rydberg และคณะ [9] พบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคติดสุรา จะมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจล้มเหลว และโรคมะเร็ง จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูงขึ้น
3. ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก จากการศึกษาของ Rydberg และคณะ [9] พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมาก่อน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก (HR 1.85, 95% CI:1.74–1.97) นอกจากนี้ในการศึกษาของ Poli และคณะ [10] ที่ทำการศึกษาในผู้สูงอายุพบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก 5.46 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI:3.29–9.05, P<0.0001)
4. ยาที่ใช้ร่วมกัน จากการศึกษาของ Fang และคณะ [8] พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) หรือ aspirin จะเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะเลือดออก นอกจากนี้งานวิจัยของธันย์ชนก และคณะ [16] พบว่ายาปฏิชีวนะ (quinolones, sulfonamides และ

macrolides) และยาอื่นๆ (tramadol, gefitinib และ fluconazole) เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5. TTR (time in therapeutic range) เนื่องจากแนวทางการจัดการผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินที่มีค่า INR นอกช่วงปกติของ Thrombosis Canada [11] พบว่าค่า TTR มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและการเกิดภาวะเลือดออก โดยค่า TTR ที่เหมาะสมคือ มากกว่าร้อยละ 60 ขึ้นไป และในการศึกษาของ Priksri และคณะ [12] พบว่าผู้ป่วยที่มี TTR ต่ำกว่าร้อยละ 60 จะเพิ่มอัตราการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR: 3.62, 95% CI: 1.94 - 6.73, P < 0.001)
6. สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร พบว่าผู้ป่วยที่มีการบริโภคแครนเบอรี่ ขิง แปะก๊วย กระเทียม มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกเนื่องจากสมุนไพรเหล่านี้มีคุณสมบัติต้านเกล็ดเลือด และในผู้ป่วยที่มีการใช้คาโมมายล์ โสม มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้นเนื่องจากสมุนไพรเหล่านี้มีคุณสมบัติช่วยต้านเกล็ดเลือด และช่วยต้านการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการใช้เกรปฟรุตจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น เนื่องจากเกรปฟรุตรบกวนการทำงานของยาวาร์ฟาริน [13]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบและสถานที่ทำการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ (Retrospective descriptive correlational design) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล

3.2 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เริ่มดำเนินโครงการวิจัยตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2564 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ.2565

3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาวาร์ฟาริน และรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ

กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลตำรวจ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2563 (ระยะเวลา 5 ปี) และผ่านเกณฑ์การเข้าร่วมงานวิจัย

ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ

กำหนดขนาดตัวอย่างตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือวิเคราะห์ด้วย logistic regression โดยอ้างอิงจากงานวิจัยของ Peduzzi และคณะ [24] ที่กล่าวไว้ว่าควรใช้อย่างน้อย 15 ตัวอย่างต่อ 1 ปัจจัย ในงานวิจัยนี้ได้กำหนดตัวแปรทั้งหมด 6 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออก ได้แก่ อายุ โรคร่วม ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ยาที่ใช้ร่วมกัน %TTR (time in therapeutic range: TTR) และสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ดังนั้นจึงสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้อย่างน้อย 90 ตัวอย่าง

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

1) ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง จัดเตรียมอุปกรณ์เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
2) ออกแบบงานวิจัย เสนอหัวข้องานวิจัยต่ออาจารย์ที่ปรึกษาประจำกลุ่ม และจัดทำโครงร่างงานวิจัย
3) เสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมพิจารณาโครงการวิจัย โรงพยาบาลตำรวจ เพื่อขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์และขออนุญาตเก็บข้อมูลงานวิจัย
4) ดำเนินงานวิจัยเมื่อได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยโดยเริ่มจากประสานงานกับฝ่ายเภสัชกรรมของโรงพยาบาลตำรวจ เพื่อเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย
5) จัดทำแบบบันทึกการเก็บข้อมูล (case record form) โดยประกอบด้วยคำถาม 20 ข้อ ได้แก่
    1. เลขประจำตัวผู้ป่วยขณะเข้ารักษาในโรงพยาบาล วันที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2. เพศ
3. อายุ
4. ค่า INR ที่สูงเกินช่วงการรักษา
5. สาเหตุที่ INR สูง
6. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
7. ตารางบันทึกการได้รับยาวาร์ฟารินขณะเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล
8. ตารางบันทึกภาวะเลือดออก
9. การได้รับเลือด (FFP) หรือได้รับวิตามินเคขณะรักษาตัวในโรงพยาบาล
10. และ 11. วิธีจัดการกับภาวะ INR สูง
12. การปรับยาหลังจากที่เกิดภาวะ INR สูง
13. ขนาดยาวาร์ฟารินก่อนที่มีภาวะ INR สูง
14. ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน
15. รายการยาที่อาจเป็นสาเหตุให้ INR สูง หรือเกิดภาวะเลือดออก
16. โรคประจำตัวผู้ป่วย
17. ประวัติภาวะเลือดออก
18. น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย
19. ประวัติการแพ้ยา/อาหาร/สารเคมี
20. สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ใช้

6) คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลตำรวจ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2563 (ระยะเวลา 5 ปี) ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนดไว้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>เกณฑ์การคัดเข้า</u>

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ในการได้รับยาวาร์ฟาริน และมีระยะเวลาการรักษาอย่างน้อย 3 เดือน
3. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.5 ตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป ในช่วงระหว่าง วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2563
4. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน

<u>เกณฑ์การคัดออก</u>

1. ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหาเวชระเบียนได้ครบถ้วน

7) สุ่มตัวอย่างด้วยวิธี Purposive sampling ให้มีผู้ป่วยอย่างน้อย 90 คน
8) เก็บข้อมูลต่าง ๆ ที่ต้องการจากเวชระเบียนผู้ป่วยลงในแบบบันทึกการเก็บข้อมูล
9) วิเคราะห์ข้อมูล
10) สรุปผล และอภิปรายผล เพื่อเตรียมนำเสนองานวิจัย
11) นำเสนอผลงานวิจัย

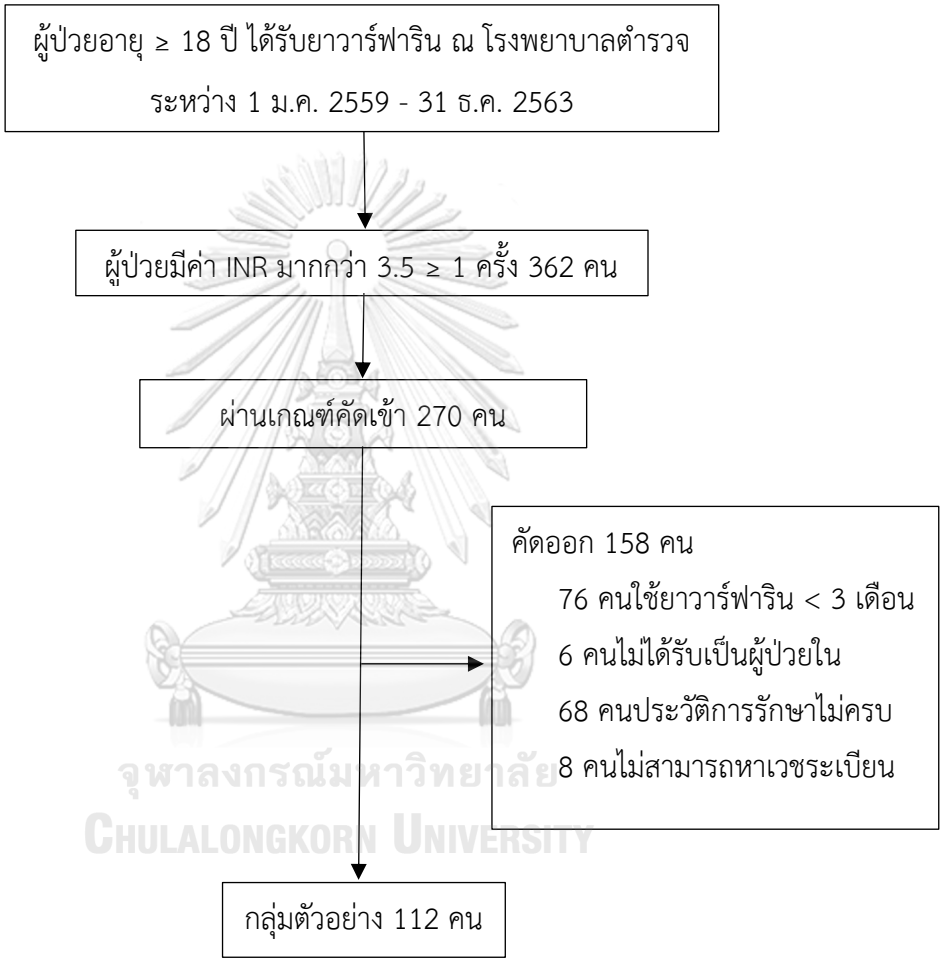
3.5 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

1) สถิติเชิงพรรณนา แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมงานวิจัย ด้านความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2) การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง เช่น อายุของผู้ป่วย แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนข้อมูลที่เป็นตัวแปรกลุ่ม เช่น เพศ โรคประจำตัว ยาที่ใช้เป็นประจำ ประวัติแพ้/อาหาร/สารเคมี เป็นต้น แสดงผลเป็นความถี่ร้อยละ
3) การวิเราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา ใช้วิธี logistic regression โดยการเปรียบเทียบค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออก กลุ่มที่มีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง และกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง ใช้สถิติ One-Way ANOVA และการเปรียบเทียบขนาดยาวาร์ฟารินภายในกลุ่มเดียวกัน จะใช้สถิติ Paired Sample T-Test ในการวิเคราะห์ โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4
ผลการศึกษา

การศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจทั้งหมด 362 คน ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกจำนวน 112 คน ดังรูปที่ 1



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 4 รายละเอียดการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 112 คน

ระยะเวลาที่ทำการเก็บข้อมูลเริ่มตั้งแต่โครงการได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2564 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 โดยใช้เครื่องมือวิจัยคือ แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วย วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปสำหรับการวิจัยทางสังคมศาสตร์ (Statistical Package for the Social Sciences: SPSS) และนำเสนอผลการวิเคราะห์โดยใช้ตารางประกอบคำบรรยาย จำแนกออกเป็น 5 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ส่วนที่ 2 การเกิดภาวะเลือดออก

ส่วนที่ 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

ส่วนที่ 4 ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก

ส่วนที่ 5 การเปลี่ยนแปลงของขนาดยาวาร์ฟารินเปรียบเทียบระหว่างก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและหลังออกจากโรงพยาบาล โดยแบ่งกลุ่มตามการเกิดภาวะเลือดออก

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษาจำนวน 112 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 69 คน คิดเป็นร้อยละ 61.6 มีอายุอยู่ในช่วง 24-96 ปี เมื่อนำมาคิดเป็นอายุเฉลี่ย ณ วันเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลคือ ประมาณ 73 ปี โดยค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) เฉลี่ยคือ 23.73 ± 4.87 kg/m^2 โรคประจำตัว 3 อันดับแรกที่ผู้ป่วยเป็นมากที่สุดคือ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว, โรคความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดแดงหัวใจแข็ง คิดเป็น 72.32%, 69.64% และ 56.25% ตามลำดับ สำหรับข้อบ่งใช้ในการใช้วาร์ฟารินของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีหลายข้อ พบว่าข้อบ่งใช้ 3 อันดับแรกที่มากที่สุด คือ โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว, โรคลิ้นหัวใจ และโรคหลอดเลือดขาดเลือดจากการอุดตัน คิดเป็น 72.32%, 32.14% และ 16.07% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ไม่มีประวัติแพ้ยา คิดเป็นจำนวน 93 คน (ร้อยละ 83.04) ค่าไอเอ็นอาร์ที่สูงเกินช่วงการรักษาของผู้ป่วยในการศึกษานี้อยู่ระหว่าง 3.52 - 26.47 คิดเป็นค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยเท่ากับ 6.29 ± 4.39 แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษาจึงต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 61 คน คิดเป็นร้อยละ 54.46 และผู้ป่วยที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษาระหว่างการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 51 คน คิดเป็นร้อยละ 45.54 สาเหตุที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์สูง 3 อันดับแรกที่มากที่สุด คือ อันตรกิริยาระหว่างยากับโรค ได้แก่ เป็นไข้ ท้องเสีย และ โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง, อันตรกิริยาระหว่างยา ได้แก่ amiodarone และยาปฏิชีวนะ เช่น azithromycin, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin และ ceftriaxone และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ โดยคิดเป็น 46.40%, 44.60% และ 41.10% ตามลำดับ (ดังแสดงในตารางที่ 1) ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินจนถึงวันที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูง คือ 4.68 ± 3.32 วัน โดยระยะเวลาเฉลี่ยของยา amiodarone และยาปฏิชีวนะ คือ 4.50 ± 3.67 และ 4.71 ± 3.31 วัน ตามลำดับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 112 คน

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	N (%)	Mean ± SD
เพศ (คน)		
- หญิง	43 (38.4)	-
- ชาย	69 (61.6)	-
อายุ (ปี) (Min, Max)	24, 96	73.22 ± 12.72
น้ำหนัก (kg) (Min, Max)	35, 105	61.15 ± 12.43
ส่วนสูง (cm) (Min, Max)	140, 180	161 ± 0.08
BMI (kg/m^2) (Min, Max)	15.62, 41.53	23.73 ± 4.87
โรคประจำตัว		
- โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	81 (72.32)	-
- โรคความดันโลหิตสูง	78 (69.64)	-
- โรคหลอดเลือดแดงหัวใจแข็ง	63 (56.25)	-
- โรคไขมันในเลือดสูง	58 (51.79)	-
- โรคเบาหวาน	55 (49.11)	-
- ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	47 (41.96)	-
- โรคลิ้นหัวใจ	44 (39.29)	-
ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน		
- โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	81 (72.32)	-
- โรคลิ้นหัวใจ	36 (32.14)	-
- โรคหลอดเลือดขาดเลือดจากการอุดตัน	18 (16.07)	-
- ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ	17 (15.18)	-
- โรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดห้องหัวใจขยายใหญ่ผิดปกติ	8 (7.14)	-
- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก	2 (1.79)	-
- โรคลิ่มเลือดอุดกั้นในปอด	1 (0.89)	-

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	N (%)	Mean ± SD
- กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน	1 (0.89)	-
INR ที่สูงเกินเป้าหมาย (Min, Max)	3.52, 26.47	6.29 ± 4.39
วันที่ INR สูงเกินเป้าหมาย		
- วันแรกที่เข้ารับการรักษา	61 (54.46)	-
- ระหว่างเข้ารับการรักษา	51 (45.54)	-
สาเหตุที่ไอเอ็นอาร์สูง		
- อันตรกิริยาระหว่างยากับโรค	52 (46.40)	-
- อันตรกิริยาระหว่างยา	50 (44.60)	-
- ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ	46 (41.10)	-
- ขนาดยาสูงเกินไป	27 (24.10)	-
- การไม่ใช้ยาตามคำสั่ง	3 (2.70)	-

4.2 การเกิดภาวะเลือดออก

ผู้ป่วย 36 ราย เกิดภาวะเลือดออก คิดเป็นร้อยละ 32.14 โดยส่วนใหญ่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 32 ราย และอีก 4 ราย เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง คิดเป็นร้อยละ 28.57 และ 3.57 ตามลำดับ ดังที่แสดงในตารางที่ 2 ทั้งนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงและกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง คิดเป็นร้อยละ 88.89 และ 11.11 ของกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกทั้งหมด ตามลำดับ โดยภาวะเลือดออกไม่รุนแรง ได้แก่ ถ่ายดำ ภาวะเลือดออกตามไรฟัน และภาวะเลือดออกที่นำไปสู่การให้เลือด (whole blood หรือ red cell) น้อยกว่า 2 ยูนิต ส่วนภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ได้แก่ ภาวะเลือดออกในช่องท้อง ภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง ภาวะเลือดออกเหนือเยื่อหุ้มสมองชั้นดูรา ภาวะเลือดออกที่มีระดับฮีโมโกลบินในเลือดลดลงตั้งแต่ 2 กรัม/เดซิลิตรขึ้นไป และภาวะเลือดออกที่นำไปสู่การให้เลือด (whole blood หรือ red cell) ตั้งแต่ 2 ยูนิตขึ้นไป ในการแก้ไขภาวะเลือดออก ผู้ป่วยร้อยละ 41.67 ได้รับ fresh frozen plasma (FFP) และผู้ป่วยร้อยละ 77.78 ได้รับวิตามินเค โดยผู้ป่วยได้รับวิตามินเครูปแบบรับประทาน (ร้อยละ 57.14) รูปแบบฉีด (ร้อยละ 35.72) และทั้งรูปแบบรับประทานและฉีด (ร้อยละ 7.14) นอกจากนี้ยังมียาอื่นๆที่ใช้แก้ไขภาวะเลือดออก เช่น ยากลุ่ม proton pump inhibitor, tranexamic acid และ octreotide เป็นต้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกเมื่อ INR สูงเกินเป้าหมาย

ภาวะเลือดออก	N (%)
ไม่มีภาวะเลือดออก	76 (67.86)
มีภาวะเลือดออก	36 (32.14)
- Major bleeding	32 (28.57)
- Non-major bleeding	4 (3.57)

4.3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

ในปัจจัยด้านอายุ มีผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป 97 คน คิดเป็นร้อยละ 86.61 ปัจจัยด้านโรคร่วม มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่มีโรคร่วม ได้แก่ โรคไต โรคตับ โรคหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง หรือ โรคมะเร็ง จำนวน 101 คน คิดเป็นร้อยละ 90.18 ปัจจัยด้านประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออก 51 คน คิดเป็นร้อยละ 45.54 ปัจจัยด้านยาที่ใช้ร่วมกัน ผู้ป่วยที่มียาที่ใช้ร่วมกันได้แก่ amiodarone, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), aspirin, antimicrobial, tramadol หรือ paracetamol จำนวน 44 คน คิดเป็นร้อยละ 39.29 ปัจจัยด้าน Time in therapeutic range (TTR) มีผู้ป่วยที่มี %TTR น้อยกว่า 60% 85 คน คิดเป็นร้อยละ 75.89 และปัจจัยด้านสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ได้แก่ แครนเบอรี่, ขิง, แปะก๊วย หรือ กระเทียม ไม่มีข้อมูลการใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบันทึกไว้ในเวชระเบียน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่แยกตามปัจจัยต่างๆ

ปัจจัย	จำนวน (%)
อายุ	
- น้อยกว่า 60 ปี	15 (13.39)
- ตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป	97 (86.61)
โรคร่วม*	
- ไม่มีโรคร่วม	11 (9.82)
- มีโรคร่วม	101 (90.18)
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก	
- ไม่มีประวัติเลือดออก	61 (54.46)
- มีประวัติเลือดออก	51 (45.54)
ยาที่ใช้ร่วมกัน**	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ปัจจัย	จำนวน (%)
- ไม่มียาที่ใช้ร่วมกัน	68 (60.71)
- มียาที่ใช้ร่วมกัน	44 (39.29)
%Time in therapeutic range (%TTR)	
- %TTR ≥ 60	27 (24.11)
- %TTR < 60	85 (75.89)
สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร***	
- ไม่มีข้อมูลการใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	112 (100)
- ใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	0 (0)

*โรคร่วม คือ โรคอื่นๆ ที่ผู้ป่วยเป็นนอกเหนือจากโรคที่เป็นข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน ได้แก่ โรคไต, โรคตับ, โรคหัวใจล้มเหลว, โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง หรือ โรคมะเร็ง

**ยาที่ใช้ร่วมกัน คือยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน ซึ่งในการศึกษานี้ ได้แก่ amiodarone, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), aspirin, antimicrobial, tramadol หรือ paracetamol

***สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ได้แก่ แครนเบอรี่, ขิง, แปะก๊วย หรือกระเทียม

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์การถดถอยทวิ (binary logistic regression) ของปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

ปัจจัย	OR	95%CI for OR	P value
อายุ ≥ 60 ปีขึ้นไป	0.94	0.30-2.98	0.916
เพศชาย	2.43	1.00-5.85	0.048
โรคร่วม			
- โรคตับ	3.04	0.64-14.38	0.160
- โรคไต	1.01	0.43-2.40	0.975
- โรคหัวใจล้มเหลว	0.41	0.17-0.96	0.039
- โรคเบาหวาน	1.24	0.56-2.75	0.593
- โรคความดันโลหิตสูง	1.47	0.60-3.59	0.397
- โรคมะเร็ง	18.10	2.13-153.67	0.008
INR ≥ 8	7.42	2.55-21.64	< 0.0001
มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออก	2.15	0.96-4.81	0.063

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ปัจจัย	OR	95%CI for OR	P value
ยาที่ใช้ร่วมกัน	1.38	0.62-3.05	0.433
- Amiodarone	1.29	0.29-5.73	0.737
ยาปฏิชีวนะ	1.03	0.45-2.34	0.952
%TTR < 60	0.93	0.37-2.34	0.879

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา โดยวิธี binary logistic regression ดังตารางที่ 4 แล้ว จึงมีการนำปัจจัยที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.25 และปัจจัยที่มีผลทางคลินิก ได้แก่ ปัจจัยด้านเพศ, ปัจจัยด้านโรคร่วมเป็นโรคมะเร็ง, ปัจจัยด้านการมี INR ≥ 8 และปัจจัยด้านการมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาวิเคราะห์ผลแบบ multiple logistic regression ต่อ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุ (multiple logistic regression) ของปัจจัยที่ส่งผลต่อปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

ปัจจัย	OR	95%CI for OR	P value
เพศชาย	2.98	1.00-8.84	0.05
โรคมะเร็ง	30.11	2.78-325.72	0.005†
INR ≥ 8	8.39	2.53-27.87	0.001†
มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออก	2.51	0.95-6.63	0.063

†Significance level at p-value < 0.05

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

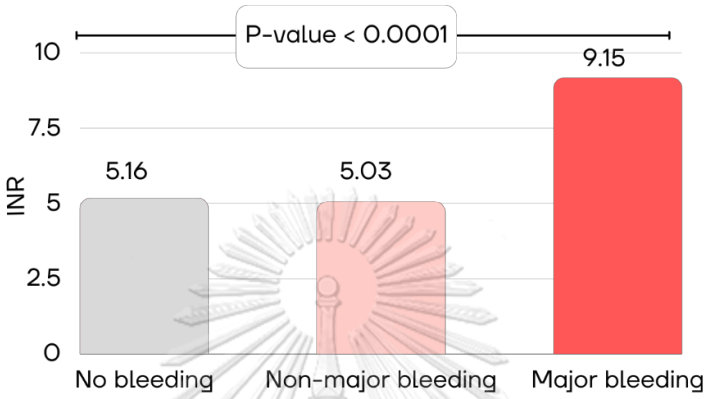
ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ที่มีโรคร่วมเป็นโรคมะเร็ง มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วมเป็นโรคมะเร็งถึง 30.11 เท่า (95%CI 2.78-325.72, p-value = 0.005) และผู้ป่วยที่มี INR ≥ 8 มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่มี INR < 8 ถึง 8.39 เท่า (95%CI 2.53-27.87, p-value = 0.001) เมื่อพิจารณาปัจจัยด้านเพศ และประวัติเคยเกิดภาวะเลือดออก ร่วมด้วย โดยโรคมะเร็งที่พบในการศึกษานี้ประกอบด้วย มะเร็งลำไส้ตรง มะเร็งมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอิโลมา (multiple myeloma)

4.4 ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก

เมื่อทำการหาค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ย โดยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก, กลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง และกลุ่มที่เกิดภาวะ

เลือดออกรุนแรง ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยของกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมีค่าสูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น คือ 9.15 และสูงกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ (p-value < 0.0001) ส่วนค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยของกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก และกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงมีค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยใกล้เคียงกัน คือ 5.16 และ 5.03 ตามลำดับ

แผนภูมิที่ 1 ค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก

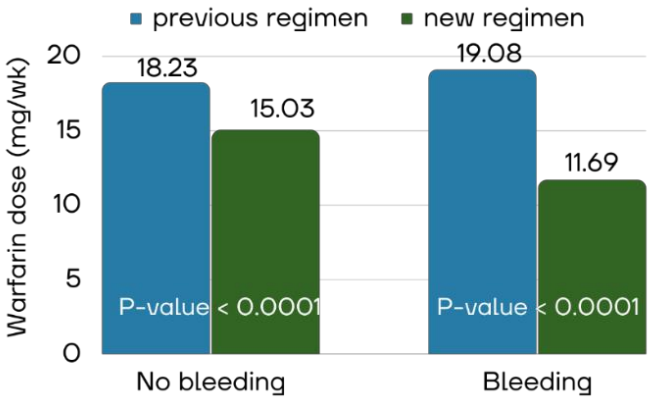


4.5 การเปลี่ยนแปลงของขนาดยาวาร์ฟารินเปรียบเทียบระหว่างก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและหลังออกจากโรงพยาบาล โดยแบ่งกลุ่มตามการเกิดภาวะเลือดออก

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกและไม่มีภาวะเลือดออกมีขนาดยาวาร์ฟารินก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 18.23 และ 19.08 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ตามลำดับ และมีขนาดยาวาร์ฟารินหลังปรับลดขนาดยาก่อนออกจากโรงพยาบาลเฉลี่ย 15.03 และ 11.69 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะเลือดออก มีการปรับลดขนาดยาก่อนออกจากโรงพยาบาลเฉลี่ย 7.39 ± 8.31 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (p-value < 0.0001) ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีภาวะเลือดออก ที่ปรับลดขนาดยาเฉลี่ย 3.20 ± 5.14 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (p-value < 0.0001)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาวาร์ฟารินเปรียบเทียบระหว่างก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและหลังออกจากโรงพยาบาล โดยแบ่งกลุ่มตามการเกิดภาวะเลือดออก



บทที่ 5
อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ และมีการใช้ยาวาร์ฟาริน เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

5.1 ข้อมูลทั่วไป

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปพบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ และมีการใช้ยาวาร์ฟาริน ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 69 คน (ร้อยละ 61.60) มีอายุเฉลี่ยประมาณ 73 ปี ค่าไอเอ็นอาร์ที่สูงเกินช่วงการรักษาเฉลี่ยประมาณ 6.29 โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีค่าไอเอ็นอาร์สูงในวันแรกที่รับการรักษาจำนวน 61 คน (ร้อยละ 54.46) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออก พบว่าส่วนใหญ่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจำนวน 32 คน คิดเป็นร้อยละ 88.89 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด

5.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

จากการศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์มากที่สุดคือ การมีโรคมะเร็งเป็นโรคร่วม โดยผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งมีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 30.11 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคมะเร็งร่วมด้วย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยโรคมะเร็งมีเกล็ดเลือดต่ำลง จากการที่โรคมะเร็งเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation; DIC) [16, 25] หรือจากตัวโรคมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว หรือจากการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง (รังสีรักษา) [26] นอกจากนี้ยารักษาโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยได้รับบางชนิดอาจส่งผลเสริมฤทธิ์กับยาวาร์ฟาริน เช่น tamoxifen หรือ 5-fluorouracil [16] รวมถึงผู้ป่วยมะเร็งในการศึกษานี้บางรายก็ได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินอื่นๆ เช่น amiodarone หรือ ceftriaxone ร่วมด้วย โดยผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาต่างๆที่เคยมีมาก่อน เช่น การศึกษาของ Poli และคณะ [10] ที่มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคมะเร็ง 2.41 เท่า (95%CI: 1.80-4.25, p-value < 0.0001), การศึกษาของ Rydberg และคณะ [9] ที่มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่า 1.33 เท่า (95%CI: 1.24-1.42, p-value < 0.05) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคมะเร็ง และสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทยซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 8.54 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคมะเร็ง (95%CI: 3.24-22.46, p-value < 0.001) [16]

นอกจากนี้ ในด้านปัจจัยที่ผู้ป่วยมีค่า INR ≥ 8 ก็สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกเช่นกัน ผู้ป่วยที่มีค่า INR ≥ 8 มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR < 8 ถึง 8.39 เท่า ซึ่งมีโอกาส

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เกิดภาวะเลือดออกมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า INR ≥ 6 และ INR ≥ 7 โดยที่ผู้ป่วยที่มีค่า INR ≥ 6 มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 2.78 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า INR < 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: 1.19-6.50, p-value = 0.019) และผู้ป่วยที่มีค่า INR ≥ 7 มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 4.22 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า INR < 7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: 1.68-10.60, p-value = 0.002) และกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมีค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ยสูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Liabeuf และคณะ [15] ที่รายงานว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR ≥ 8.5 มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 2.6 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า INR < 8.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: 1.7-4.2, p-value < 0.001) และความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจะมากขึ้นเมื่อค่า INR มากกว่า 4 นอกจากนี้ยังพบอีกว่าค่าไอเอนอาร์เฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value ≤ 0.001)

สำหรับปัจจัยด้านประวัติการเกิดภาวะเลือดออก การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านประวัติการเกิดภาวะเลือดออกกับการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา แต่พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออก มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออก 2.51 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากการเก็บข้อมูลของการศึกษานี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนโรงพยาบาลตำรวจเพียงอย่างเดียว ไม่ได้สอบถามข้อมูลกับผู้ป่วยโดยตรง ทำให้ไม่สามารถทราบประวัติการเกิดภาวะเลือดออกอย่างแท้จริงได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการเกิดภาวะเลือดออก และได้เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะเลือดออกมาก่อนต่ำกว่าความเป็นจริงได้ โดยผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Candeloro และคณะ [27] ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร ระหว่างการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและเสียชีวิตต่ำ แต่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำมากกว่า 1.57 เท่า (95% CI: 1.17-2.09, p-value < 0.05) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเลือดออก โดยเสี่ยงเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเลือดออก 1.52 เท่า (95%CI: 1.07-2.15, p-value < 0.05) โดยไม่ขึ้นกับชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังมีผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Rydberg และคณะ [9] ที่พบว่า ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในสมองจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 1.85 เท่า (95%CI: 1.74-1.97, p-value < 0.05) คำอธิบายเพิ่มเติมที่เป็นไปได้ของการที่ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมีแนวโน้มเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยเกิดภาวะเลือดออก คือ ผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะเลือดออกอาจจะมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกอยู่แล้ว เช่น ความดันโลหิตสูง หรือมีความผิดปกติเกี่ยวกับกลไกการแข็งตัวของเลือด ทำให้เมื่อใช้ยาวาร์ฟารินและไม่สามารถควบคุมค่าไอเอ็นอาร์ให้อยู่ในช่วงการรักษาได้ ผู้ป่วยจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นไปด้วย

ส่วนปัจจัยทางด้านเพศพบว่า เพศชายมีแนวโน้มที่จะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่เป็นเพศชายมีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยเพศหญิง 2.98 เท่า (95%CI: 1.00-8.84, p-value = 0.05) ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Rydberg และคณะ [9] ที่พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าผู้ป่วยเพศชาย 0.85 เท่า (95%CI: 0.81–0.89) ซึ่งในการศึกษานี้ให้เหตุผลว่าอาจจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยเพศชายได้รับการจ่ายยาต้านการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic drugs) มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเพศหญิง แต่ในการศึกษาของ สาวิตรี [6] กลับพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีโอกาสจะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยเพศชาย 1.92 เท่า (95%CI: 1.16-3.19, p-value = 0.0117) นอกจากนี้ในการศึกษาอื่น เช่น ในการศึกษาของ Fang และคณะ กลับไม่พบว่าปัจจัยทางด้านเพศมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก [28]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 6
สรุปผลการศึกษา

6.1 สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ พบว่า ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็นโรคมะเร็งมีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 30.11 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคมะเร็งร่วมด้วย (adjusted OR = 30.11, 95%CI; 2.78-325.72, p-value = 0.005) และผู้ป่วยที่มี INR ตั้งแต่ 8 ขึ้นไป มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 8.39 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีไอเอ็นอาร์น้อยกว่า 8 (adjusted OR = 8.39, 95%CI; 2.53-27.87, p-value = 0.001) ซึ่งสอดคล้องกับกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง ที่มีค่าเฉลี่ยไอเอ็นอาร์สูงที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น ทั้งนี้ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ต้องพิจารณาเรื่องเพศและประวัติเคยเกิดภาวะเลือดออก ร่วมด้วย ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยจึงควรมีการติดตามการเกิดภาวะเลือดออก อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ เพราะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกง่ายกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น

6.2 ข้อจำกัดงานวิจัย

การศึกษานี้เนื่องจากเป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลัง จึงทำให้ขาดข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออก ได้แก่ สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ซึ่งส่งผลต่อการหาความสัมพันธ์ ดังนั้นจึงศึกษาได้เพียง 5 ปัจจัย จากทั้งหมด 6 ปัจจัย และปัจจัยบางปัจจัยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อย ได้แก่ ปัจจัยด้านการมีโรคร่วมเป็นโรคตับ ทำให้ผลการศึกษาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แม้จะมี odd ratio ที่สูงก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลด้านความร่วมมือในการใช้ยาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง จึงอาจทำให้จำนวนผู้ป่วยในปัจจัยนี้มีจำนวนน้อยกว่าความเป็นจริง และในด้านปัจจัยด้านอายุ เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนมากมีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 86.61) ดังนั้นจึงไม่เห็นความแตกต่างด้านอายุ อาจส่งผลทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะเลือดออกและอายุ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มี %TTR < 60 ในการศึกษานี้ พบว่าส่วนมากเป็นผู้ป่วยที่มี INR ต่ำกว่าเป้าหมาย มีผู้ป่วยเพียง 6 คนที่มี %TTR < 60 และมี INR สูงเกินเป้าหมายตั้งแต่ 50% ขึ้นไปจากจำนวนครั้งที่วัดทั้งหมด ดังนั้นจึงอาจส่งผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะเลือดออกและ %TTR < 60 ทั้งนี้ ทางคณะผู้ทำวิจัยไม่ได้มีการเก็บข้อมูลค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ซึ่งทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยสามารถคุมความดันโลหิตได้หรือไม่ ดังนั้นจึงอาจส่งผลต่อความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก และสำหรับปัจจัยเรื่องยาที่ใช้ร่วมกันของงานวิจัยนี้ ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดของผู้ป่วย ซึ่งเป็นยาที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

6.3 ข้อเสนอแนะจากงานวิจัย

ในการศึกษาครั้งต่อไปควรศึกษากลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้นและครอบคลุมปัจจัยต่าง ๆ มากขึ้น เพื่อที่จะสามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการเกิดภาวะเลือดออกได้ดียิ่งขึ้น การศึกษาไปข้างหน้าสามารถลดข้อจำกัดทางด้านการเก็บข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์หาปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้ เนื่องจากการศึกษาย้อนหลังไม่สามารถเก็บข้อมูลบางอย่างได้ครบถ้วน เช่น ข้อมูลการได้รับยาของผู้ป่วยนอกจากยาที่ใช้ในโรงพยาบาล ความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รายการอ้างอิง

1. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน [อินเทอร์เน็ต]. 2553 [เข้าถึงเมื่อ: 23 มกราคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/Warfarin_Guideline_Version2.pdf.
2. Lexicomp®. Warfarin [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668998?cesid=8BE4mZhTL7A&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dwarfarin%26t%3Dname%26va%3Dwarfarin
3. CHU VL, MALTZ HC. Warfarin. In: Cohen H, editor. Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing [Internet]. 2015. [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1514&sectionid=88806219.https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=88806219&bookid=1514&Resultclick=2#1112259653
4. Zareh M, Davis A, Henderson S. Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department. Western Journal of Emergency Medicine. 2011;12(4):386-92.
5. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. World Journal of Cardiology. 2011;3(11):351-8.
6. สาวิตรี ทองอาภรณ์. ความชุกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก จากการใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2555.
7. วราพร เลียบทวี. ผลของการให้ความรู้และคำปรึกษาโดยเภสัชกรคลินิกในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2547.
8. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. J Am Geriatr Soc. 2006;54(8):1231-6.

9. Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, Andersen M. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. European Journal of Clinical Pharmacology. 2020 Jun;76(6):867-76.
10. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, Italian Federation of anticoagulation clinics (FCSA). Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation. Circulation. 2011;124(7):824-9.
11. Thrombosis Canada. Warfarin management of out-of-range INRs. [Internet]. 2020 [cite 2021 jan 25]. Available from: https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2015/11/15_Warfarin-Out-of-Range-INR_2015Oct10-FINAL1.pdf
12. Priksri W, Rattanavipanon W, Saejear W, Tanyasaensook K, Phrommintikul A, Chulavatnatol S, Nathisuwan S. Incidence, Risk factors, and outcomes of warfarin-associated major bleeding in Thai population. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2019;28(7):942-50.
13. Abebe W. Review of herbal medications with the potential to cause bleeding: dental implications, and risk prediction and prevention avenues. EPMA J. 2019;10(1):51-64.
14. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stocklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. Blood. 2004;104(9):2682-9.
15. Liabeuf S, Scaltieux L-M, Masmoudi K, Roussel B, Moragny J, Andrejak M, et al. Risk factors for bleeding in hospitalized at risk patients with an INR of 5 or more treated with vitamin K antagonists. medicine (Baltimore). 2015;94(52):e2366-e.
16. ธันย์ชนก ไทยชนะ, อรินทยา พรหมินธิกุล, ชิดชนก เรือนก้อน, กนกพร นิวัฒนนันท์. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา warfarin. Thai Journal of Pharmacy Practice. 2020;12(4):954-68.
17. PubChem. Warfarin. [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 9]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Warfarin
18. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin). ไทยไกษัชยนิพนธ์ 2553; 5:87-89.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

19. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Erratum to: pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2016 Aug;42(2):296-311
20. Busakornruangrat S, Chuansumrit A, Angchaisuksiri P, Sasanakul W, Kadekasem P. Frequencies of polymorphism associated with cytochrome P450 2C9 in Thais. Journal of Hematology and Transfusion Medicine. 2006;16(3):213-20.
21. Dean L. Warfarin therapy and the genotypes CYP2C9 and VKORC1. 2012 Mar 8 [Updated 2016 Jun 8]. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012.
22. Coumadin (warfarin sodium) tablets Label [Internet]. 2011. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s107lbl.pdf.
23. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Anticoagulation tSoCo. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(11):2119-26.
24. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. Journal of Clinical Epidemiology. 1996;49(12):1373-9
25. Feinstein DI. Disseminated intravascular coagulation in patients with solid tumors. Oncology. 2015 Feb 1;29(2):96-.
26. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. Annals of Palliative Medicine. 2017;7(2):265-73.
27. Candeloro M, van Es N, Cantor N, Schulman S, Carrier M, Ageno W, et al. Recurrent bleeding and thrombotic events after resumption of oral anticoagulants following gastrointestinal bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021;19(10):2618-28.
28. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

(Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. Journal of the American College of Cardiology. 2011 Jul 19;58(4):395-401.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ลำดับที่.....

วันนัดตรวจติดตาม.....

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form) ในโครงการปริญญานิพนธ์

ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา

1. AN..... D/C.....
2. เพศ [ ] 0) หญิง [ ] 1) ชาย
3. อายุ.....ปี.....เดือน.....วัน
4. ค่า INR ที่สูงเกินช่วงการรักษา.....วันที่.....
5. สาเหตุที่ INR สูงเกินมาจาก

   [ ] 0) ไม่ทราบสาเหตุ

   [ ] 1) Warfarin dose too high ..... mg/wk

   [ ] 2) Drug interactions จากยา.....

   [ ] 2.1) Amiodarone [ ] 2.2) Simvastatin

   [ ] 2.3) Antibiotics [ ] 2.4) others .....

   [ ] 3) Diseases interactions จากโรค....

   [ ] 3.1) CHF [ ] 3.2) Fever

   [ ] 3.3) Diarrhea [ ] 3.4) Hyperthyroid

   [ ] 3.5) others .....

   [ ] 4) Non compliance

   [ ] 5) Others.....

6. ผลทางห้องปฏิบัติการ

   7.1) Renal function test ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

BUN [mg/dL]	Serum creatinine [mg/dL]	GFR [mL/min/1.73 m^2]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

   7.2) Hematology ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

Hct [%]	Hb [g/dL]	Platelet [10^3 cell/mm^3]

   7.3) Liver function test ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

AST (SGOT) [U/L]	ALT (SGPT) [U/L]	ALP [U/L]	Total Bilirubin [mg/dL]	Direct Bilirubin [mg/dL]	Albumin [g/dL]	Globulin [g/dL]	Total Protein [g/dL]

   7.4) INR ก่อนเข้ารักษาในโรงพยาบาล ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

วันที่					
INR					
TTR					

7. **แบบบันทึกการได้รับยา Warfarin ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล** INR target ☐ 1) 2.0-3.0 ☐ 2) 2.5-3.5 ☐ 3) อื่น ๆ .....

	Day																								
ชื่อยา	**วิธีใช้**																								
Warfarin dose (mg/week)																									
เวลาที่รับประทานยา																									
Vitamin K (mg) oral or IV																									
เวลาให้ยา Vitamin K																									
FFP (unit)																									
เวลาให้ FFP																									
INR																									
เวลาเจาะ INR																									

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

8. ภาวะเลือดออก

	ไม่มีภาวะเลือกออก
	Non-major bleeding [at least one of & at least one of]
	requiring medical intervention by a healthcare professional
	leading to hospitalization or increased level of care
	prompting a face to face (i.e., not just a telephone or electronic communication) evaluation
	Bleeding leading to a transfusion of < 2 U of whole blood or red cells
	Skin hematoma > 25 cm^2
	Intramuscular hematoma
	Gingival bleeding occurring spontaneously or lasting > 5 min
	Epistaxis lasting > 5 min or ≥ 2 episodes of bleeding within 24 h
	GI bleeding containing frank blood or coffee-ground material that tested positive for blood, endoscopically confirmed bleeding
	Rectal blood loss
	Hemoptysis
	One episode of melena
	One episode of hematemesis
	Major bleeding [at least one of]
	Fatal bleeding
	Bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome
	Bleeding causing a fall in Hb ≥ 2 g/dL, or leading to transfusion of ≥2 U of whole blood or red cells

9. หลังจากเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

9.1) ได้รับเลือดหรือไม่ [ ] 0) ไม่ได้รับ [ ] 1) ได้รับ ..... unit

9.2) ได้รับ vitamin K หรือไม่ [ ] 0) ไม่ได้รับ [ ] 1) ได้รับ ..... mg ..... dose

รูปแบบ vitamin K [ ] 0) oral [ ] 1) IV

10. สรุป INR ประมาณ 2

หลังเจาะ INR ..... ครั้ง หลัง hold ยา ..... ชั่วโมง

หลังให้ Vitamin K ..... ชั่วโมง หลังให้ FFP.....ชั่วโมง

11. เริ่มให้ warfarin กลับเข้าไป

หลัง hold ยา ..... ชั่วโมง หลังให้ Vitamin K ..... ชั่วโมง

หลังให้ FFP.....ชั่วโมง ก่อนเริ่ม ให้ warfarin กลับเข้าไป INR = ...

regimen ใหม่ .....[เท่ากับ warfarin ..... mg/week]

12. การปรับยา

[ ] 0) เท่าเดิม

[ ] 1) เพิ่มขนาดยา

[ ] 2) ลดขนาดยา เปลี่ยนแปลง..... %

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

13. ขนาดยา warfarin ที่ได้รับปัจจุบันคือ.....mg วิธีรับประทาน.....

14. ข้อบ่งใช้ของยา warfarin

[ ] 1) Atrial fibrillation [ ] 2) Dilated Cardiomyopathy (DCM)

[ ] 3) Mechanical valves replacement [ ] 4) Valvular heart disease

[ ] 5) Embolic stroke [ ] 6) Deep Vein Thrombosis: DVT

[ ] 7) Pulmonary embolism [ ] 8) Acute myocardial infarction

[ ] 9) อื่นๆ ระบุ.....

15. ยาที่ใช้ปัจจุบัน (ที่อาจเป็นสาเหตุให้ INR สูง หรือเกิดภาวะเลือดออก)
[ ] 0) ไม่มี
[ ] 1) มี
- Antiplatelets.....
- Antibiotics.....
- Others.....

16. โรคประจำตัวผู้ป่วย [ ] 0) ไม่มี [ ] 1) มี ระบุ.....
.....

17. ประวัติเลือดออกผิดปกติ [ ] 0) ไม่มี [ ] 1) มี วันที่เป็น.....
อาการ.....

18. น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร BMI.....กก./ม^2

19. ประวัติการแพ้ยา/อาหาร/สารเคมี [ ] 0) ไม่มี
[ ] 1) มี ระบุ.....อาการ.....

20. สมุนไพรหรืออาหารเสริมที่ใช้ [ ] 0) ไม่มี
[ ] 1) มี ระบุ.....วันที่เริ่มใช้.....
.....วันที่เริ่มใช้.....
.....วันที่เริ่มใช้.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ข

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ศูนย์วิจัยและนวัตกรรม โรงพยาบาลตำรวจ
สำนักงานตำรวจแห่งชาติ
492/1 ถนนพระรามที่ 1 เขตปทุมวัน
กรุงเทพมหานคร 10330

เอกสารรับรองโครงการวิจัย
โดยคณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ

เลขที่หนังสือรับรอง จว.99/2564

ชื่อโครงการ/ภาษาไทย	ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ
ชื่อโครงการ/ภาษาอังกฤษ	Factors affecting bleeding in patients receiving warfarin with supratherapeutic INR at Police General Hospital
ชื่อหัวหน้าโครงการ/หน่วยงานที่สังกัด	นางสาว ณัฐพิมล เกียรติศรีสินธพ นิสิตเภสัชศาสตร์ หลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาการบริบาลทางเภสัชกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รหัสโครงการ	Sq290680/64
สถานที่ทำการวิจัย	โรงพยาบาลตำรวจ
เอกสารรับรอง	1. รายละเอียดโครงร่างการวิจัย ฉบับที่ 1.0 ลงวันที่ 2 สิงหาคม 2564 (Version 1.0 Date 2 August 2021) (ฉบับภาษาไทย) 2. เอกสารชี้แจงข้อมูลและเอกสารลงนามยินยอม ฉบับที่ 1.0 ลงวันที่ 2 สิงหาคม 2564 (Version 1.0 Date 2 August 2021) (ฉบับภาษาไทย) 3. แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล ฉบับที่ 1.0 ลงวันที่ 2 สิงหาคม 2564 (Version 1.0 Date 2 August 2021) (ฉบับภาษาไทย) 4. อัตตประวัติผู้วิจัย
รับรองโดย	คณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ
วันที่รับรองโครงการ	2 สิงหาคม 2564
วันที่หมดอายุ	1 สิงหาคม 2565

คณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ จัดตั้งและดำเนินการตาม Good Clinical Practice (GCP) และแนวทางจริยธรรมสากล กฎหมายและข้อบังคับที่เกี่ยวข้อง

พันตำรวจเอกหญิง
(มณีรัตน์ ด่านวรรณพงศ์)
เภสัชกร (สบ 5) กลุ่มงานเภสัชกรรม/
รองประธานคณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรม
การวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลตำรวจ

พลตำรวจตรีหญิง
(ธนินทร สมนึก)
นายแพทย์ (สบ 6) โรงพยาบาลตำรวจ/
ประธานคณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรม
การวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ ฝร.บก.อก.รพ.ตร. (คณะกรรมการวิจัยและนวัตกรรม) **โทร.** ๖๑๓๗
ที่ ๐๐๓๖.๑๙๓ (วจ)/๙๕๔ **วันที่** ๙ สิงหาคม ๒๕๖๔
เรื่อง ขอส่งใบรับรองโครงการวิจัย

น.ส. ณัฐพิมล เกียรติศรีสินธพ

ตามที่ท่านได้ส่งโครงร่างการวิจัยเรื่อง "ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์สูงเกินช่วงการรักษา ณ โรงพยาบาลตำรวจ" [Factors affecting bleeding in patients receiving warfarin with supratherapeutic INR at Police General Hospital] ให้คณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รพ.ตร. พิจารณานั้น

เนื่องจากการศึกษาดังกล่าว คณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รพ.ตร. ได้พิจารณาแล้ว เห็นว่าโครงการได้มาตรฐานไม่ขัดต่อสวัสดิภาพ และภยันตรายแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย เห็นควรให้โครงการวิจัยที่เสนอมาได้รับอนุมัติตั้งแต่ ๒ ส.ค.๖๔ – ๑ ส.ค.๖๕ และเมื่อโครงการวิจัยดำเนินการแล้วเสร็จให้ผู้วิจัยส่งข้อมูลงานวิจัยทั้งฉบับสมบูรณ์และบทคัดย่อ ไปยังห้องสมุดกลาง รพ.ตร. ในรูปแบบที่ไฟล์ PDF หรือไฟล์ วิดีโอ ที่ E-mail.address: librarypgh@gmail.com ต่อไป

จึงแจ้งมาเพื่อทราบ

พล.ต.ต.หญิง
(ธนินทร สมนึก)
นพ. (สบ ๖) รพ.ตร./
ประธานคณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รพ.ตร.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY