



ความชุกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก
จากการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย

**Prevalence of Adverse Drug Reactions and Factors Affecting Bleeding
from Warfarin Usage in Southern Thai Patients**

สาวตรี ทองอารมณ์

Sawitree Thongarporn

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy

Prince of Songkla University

2555

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์	ความชุกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย
ผู้เขียน	นางสาวสาวิตรี ทองอารมณ์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	คณะกรรมการสอบ
..... (รองศาสตราจารย์ ดร. โปยม วงศ์สุวรรณ)ประธานกรรมการ (เภสัชกรหญิงจันทิมา โยธาพิทักษ์)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมกรรมการ (รองศาสตราจารย์ ดร. โปยม วงศ์สุวรรณ)
..... (ดร. วรณช แสงเจริญ)กรรมการ (ดร. วรณช แสงเจริญ)
..... (รองศาสตราจารย์วีบุล วงศ์สุวรรณ)กรรมการ (ดร. ณัฐศิริ ฐานะวุฑฒิ)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.อมรรัตน์ พงศ์ดารา)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อวิทยานิพนธ์	ความชุกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย
ผู้เขียน	นางสาวสาวิตรี ทองอากรณ
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2555

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย มีรูปแบบการศึกษาคือ retrospective cohort โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟารินตั้งแต่ 1 มกราคม 2552 – 30 มิถุนายน 2553 จากโรงพยาบาลที่อยู่ในภาคใต้ของไทย จำนวน 4 แห่ง ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินอย่างน้อย 6 สัปดาห์ โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยารวาร์ฟาริน วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ ระหว่าง ตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วยกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน โดยใช้ไคว์สแควร์ และวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร ด้วยวิธี Generalized Estimating Equation (GEE)

ผลการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟารินทั้งหมดจำนวน 132 ราย 218 เหตุการณ์ โดยคิดเป็น 46.55 events/100 patient-years จากผู้ป่วยทั้งหมด 323 รายที่ทำการศึกษา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ค่า INR ที่มากกว่า 5 (ร้อยละ 33.49 ของเหตุการณ์ทั้งหมด) การเกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย (ร้อยละ 22.94) และการมีเลือดออกตามไรฟัน (ร้อยละ 18.81) แบ่งเป็นภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง 28.82 events/100 patient-years โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง ได้แก่ เพศหญิง (OR = 2.34; 95% CI = 1.40-3.91) ผู้ป่วยที่มีประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 1.98; 95% CI = 1.26-3.10) ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (OR = 2.33; 95% CI = 1.21-4.48) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.67; 95% CI = 1.38-2.01) ส่วนภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงพบ 2.14 events/100 patient-years ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะตับบกพร่อง (OR = 20.39; 95% CI = 3.62-115.00) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.47; 95% CI = 1.16-1.87) ส่วนปัจจัยด้านอายุ ภาวะโรคร่วม ประวัติการใช้ยา aspirin ร่วมด้วย ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะโลหิตจาง ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบอาการไม่พึงประสงค์จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผู้ป่วย ได้รับ

ร่วม ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกหรือมีค่า INR ยาวนานขึ้น และภาวะแทรกซ้อนจากการปรับขนาดยาตัวฟารินที่มากเกินไปกว่าช่วงที่แนะนำ

ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ยาตัวฟารินเนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาตัวฟาริน ผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง และควรควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงของการรักษา อีกทั้งระมัดระวังในการใช้ยาตัวฟารินร่วมกับยาอื่นที่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน และการปรับขนาดยาตัวฟารินที่ควรอยู่ช่วงของการแนะนำ ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์มีส่วนสำคัญในการช่วยดูแลและติดตามผู้ป่วย ทั้งนี้เพื่อเป็นการลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตัวฟารินให้น้อยที่สุด

Thesis Title	Prevalence of Adverse Drug Reactions and Factors Affecting Bleeding from Warfarin Usage in Southern Thai Patients
Author	Miss Sawitree Thongarporn
Major Program	Clinical Pharmacy
Academic Year	2012

ABSTRACT

The objectives of this study were to determine prevalence of adverse drug reactions (ADRs) and to identify risk factors of bleeding from warfarin usage in southern Thai patients. The study design was retrospective cohort. Retrospective data were obtained from medical record and database from warfarin clinic between January 1, 2009 and June 30, 2010. The data were collected from 4 hospitals in southern Thailand. The patients had received warfarin at least 6 weeks. ADRs were evaluated by Naranjo's algorithm. Chi-square test was used to test association between patient's characteristics and ADRs. Risk factors for bleeding were identified using Generalized Estimating Equation (GEE).

The total of 323 patients were recruited, ADRs were found in 132 patients accounting for 218 events (46.55 events/100 patient-years). The third most frequency of ADRs were prolonged INR more than 5 (33.49%), followed by bruising (22.94%) and bleeding per gum (18.81%). The prevalence of minor bleeding was 28.82 events/100 patient-years. The risk factors of minor bleeding were female (OR = 2.34; 95% CI = 1.40-3.91), history of prolonged INR more than 5 (OR = 1.98; 95% CI = 1.26-3.10), hyperthyroidism (OR = 2.33; 95% CI = 1.21-4.48) and INR (OR = 1.67; 95% CI = 1.38-2.01). The prevalence of major bleeding was 2.14 events/100 patient-years. The risk factors of major bleeding were liver impairment (OR = 20.39; 95% CI = 3.62-115.00) and INR (OR = 1.47; 95% CI = 1.16-1.87). Age, comorbidity, aspirin usage, history of previous bleeding, congestive heart failure and anemia were not significantly associated with bleeding. In addition, it was found that one patient was suspected to encounter ADRs from supplemental fish oil interaction with warfarin. These ADRs were bleeding and prolonged INR. The complications from over adjusting dose of warfarin also have been found in 15 patients.

Health professionals should be careful when use warfarin in female, initiation of warfarin treatment, hyperthyroidism and liver impairment because of risk to bleeding from warfarin. Monitoring INR and keeping it in the target range should be concerned. Warfarin should be given with caution to patients who receiving drug or supplement interaction simultaneously and adjusting dose of warfarin. Thus, it is important for health professionals to monitor patients receiving warfarin closely in order to prevent harm in the patients.

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(5)
ABSTRACT	(7)
กิตติกรรมประกาศ	(9)
สารบัญ	(10)
รายการตาราง	(13)
รายการภาพประกอบ	(15)
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ	(16)
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
1.4 คำจำกัดความ	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	
2.1 ข้อมูลยวาร์ฟาริน	6
2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยวาร์ฟาริน	10
2.3 ปัจจัยต่อการออกฤทธิ์ของยวาร์ฟาริน	11
2.4 การประเมินผลการรักษาของยวาร์ฟาริน	17
2.5 การปฏิบัติกรณีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา	18
2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยวาร์ฟาริน	22
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	
3.1 รูปแบบการวิจัย	28
3.2 ขอบเขตการวิจัย	28
3.3 กลุ่มประชากรที่ศึกษา	28
3.4 ขนาดตัวอย่าง	29
3.5 วิธีดำเนินการวิจัย	30
3.6 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	33
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล	34

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย	
4.1 ลักษณะการปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินในแต่ละโรงพยาบาล	35
4.2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	42
4.3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน	45
4.4 ผลการศึกษาด้านค่า INR และระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน	47
4.5 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับปัจจัยเชิงคุณภาพ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	49
4.6 ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	66
4.7 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาอื่นหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	67
4.8 ภาวะแทรกซ้อนจากการปรับขนาดยาที่มากเกินไปกว่าช่วงที่แนะนำ	72
4.9 การจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน	73
บทที่ 5 อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย	
5.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง	74
5.2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน	74
5.3 ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	75
5.4 ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	78
5.5 ภาวะเลือดออกทั้งหมด	80
5.6 ภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมอาการไม่พึงประสงค์ INR มากกว่า 5	81
5.7 ปัจจัยด้านอื่น ๆ ต่อผลการเกิดภาวะเลือดออกจากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์	81
5.8 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง	85
5.9 การเกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน	85
5.9.1 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาอื่นที่ได้รับร่วม	85
5.9.2 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	88
5.10 ภาวะแทรกซ้อนจากการปรับขนาดยาที่มากเกินไปกว่าช่วงที่แนะนำ	89
5.11 สรุปผลการวิจัย	90
5.12 การนำไปใช้	91

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
5.13 จุดแข็งของการศึกษา	92
5.14 ข้อจำกัดในการศึกษา	92
5.15 ข้อเสนอแนะ	93
บรรณานุกรม	94
ภาคผนวก	100
ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาร์ฟาริน	101
ภาคผนวก ข Naranjo's algorithm	108
ภาคผนวก ค ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์	109
ภาคผนวก ง แบบตอบรับทางจริยธรรม	136
ประวัติผู้เขียน	138

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1	13
2.2 อาหารที่มีผลเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน	15
2.3 อาหารที่มีผลลดการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน	16
2.4 ระดับ INR ที่เหมาะสมในแต่ละข้อบ่งใช้ตามแนวทางของ ACCP	19
2.5 การปรับขนาดยาตามแนวทางของ American Academy of Family Physicians 2005 สำหรับผู้ป่วยที่มีช่วง INR เป้าหมาย 2.0 – 3.0 และไม่มีภาวะเลือดออก	19
2.6 การปรับขนาดยาของ ECU Anticoagulant Clinic สำหรับผู้ป่วยที่มีช่วง INR เป้าหมาย 2.0 – 3.0	20
2.7 การแก้ไขการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินที่มากเกินไปตามแนวทางของ ACCP	21
2.8 ตารางแสดงการเกิดภาวะเลือดออก	22
2.9 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ	26
3.1 ชนิดตัวแปรต้น	32
3.2 ชนิดตัวแปรตาม	33
4.1 ความแตกต่างของโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล	41
4.2 จำนวนผู้ป่วยจากโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูล	42
4.3 จำนวนผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR แต่ละโรงพยาบาล	43
4.4 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	44
4.5 จำนวนเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย	45
4.6 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟาริน	46
4.7 การประเมินความสัมพันธ์โดยใช้ Naranjo's algorithm	47
4.8 ค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยแต่ละโรงพยาบาล	47
4.9 ค่า INR เฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	48
4.10 ระยะเวลาการรับประทานยาวาร์ฟารินเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	48

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า	
4.11	ค่า INR เฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	48
4.12	ระยะเวลาการรับประทานยาแอสไพรินเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	49
4.13	จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	50
4.14	ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	53
4.15	ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงกับตัวแปรอิสระแบบแบ่งกลุ่ม	54
4.16	จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	54
4.17	ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	57
4.18	จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด	58
4.19	ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมด	60
4.20	ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมดกับตัวแปรอิสระแบบแบ่งกลุ่ม	61
4.21	จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์เลือดออกทั้งหมด และรวมอาการไม่พึงประสงค์ INR มากกว่า 5	62
4.22	ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมกับการมีค่า INR มากกว่า 5	65
4.23	ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมกับการมีค่า INR มากกว่า 5 กับตัวแปรอิสระแบบแบ่งกลุ่ม	66
4.24	อาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาแอสไพรินที่อาจมีสาเหตุจากการเกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพริน	70
4.25	ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาเกินช่วงที่แนะนำคือ ร้อยละ 5-20 แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาแอสไพริน	72
4.26	การจัดการภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	73

รายการภาพประกอบ

รูปที่		หน้า
2.1	โครงสร้างทางเคมีของยาวาร์ฟาริน	8
2.2	กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน	8
2.3	กระบวนการ oxidation-reduction ของ vitamin K	9
4.1	ตัวอย่างโปรแกรม Microsoft Access โรงพยาบาล A	36
4.2	แบบรายงานข้อมูลคลินิกวาร์ฟารินโรงพยาบาล A	37
4.3	ตัวอย่างโปรแกรม Warfarin management	38
4.4	ตัวอย่างฐานข้อมูลโรงพยาบาล C	40

สัญลักษณ์และคำย่อ

ACCP	=	American College of Chest Physicians
ADRs	=	adverse drug reactions
AF	=	atrial fibrillation
ALT	=	alanine aminotranferase
AST	=	aspartate aminotransferase
AVR	=	aortic valve replacement
BUN	=	blood urea nitrogen
95% CI	=	95% confidence interval
Cl _{cr}	=	creatinine clearance
CT	=	Computed Tomography
CYP	=	cytochrome P450
ESRD	=	end stage renal disease
FFP	=	fresh frozen plasma
g/dL	=	gram per deciliter
GEE	=	Generalized Estimating Equation
GFR	=	glomerular filtration rate
Hb	=	hemoglobin
INR	=	International Normalized Ratio
ISI	=	International Sensitivity Index
ml/min/1.73 m ²	=	milliliters per minute per 1.73 square meters of body surface area
mg/day	=	milligram per day
MS	=	mitral stenosis
MVR	=	mitral valve replacement
NSIADs	=	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OR	=	odds ratio
PCC	=	prothrombin complex concentrate

สัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

PT	=	prothrombin time
PRC	=	Packed Red Cell
PTR	=	prothrombin time ratio
PTT	=	partial thromboplastin time
RHD	=	rheumatic heart disease
sd	=	standard deviation
SE	=	standard error
SLE	=	systemic lupus erythematosus
T3	=	triiodothyronine
T4	=	thyroxine
TSH	=	thyroid stimulating hormone
vitamin K ₁	=	phytonadione
VKOR	=	vitamin K oxide reductase
VKORC1	=	vitamin K oxide reductase complex subunit 1
WHO	=	World Health Organization

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

ยารวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาที่นำมาใช้ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thromboembolism) ยาจัดเป็นยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ที่ต้องอาศัยวิตามิน เค (vitamin K dependent clotting factor) ดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และติดตามผลการรักษาด้วยค่า International Normalized Ratio (INR) โดยค่า INR ที่เหมาะสมในแต่ละภาวะมีความแตกต่างกันออกไป นอกเหนือจากการติดตามผลการรักษาด้วยค่า INR แล้ว อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟาริน ต้องมีการติดตามควบคุม และ อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่จะแปรผันไปตามค่า INR ที่พบได้แก่ ภาวะเลือดออก (bleeding) (Cannegieter *et al.*, 1995) ซึ่งการแปรผันหรือการตอบสนองของยา วาร์ฟาริน ต่อค่า INR ก็เป็นผลมาจากหลายปัจจัย เช่น ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมพบว่าการเกิด การกลายพันธุ์ (mutation) ของ cytochrome P450 (CYP) 2C9 ที่เป็น hepatic microsomal enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยา และการเกิด mutation ของ vitamin K oxide reductase ทำให้เกิดความแตกต่างในการถูกยับยั้งด้วยยารวาร์ฟาริน การเกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในแต่ละเชื้อชาติ มีความแตกต่างกันออกไป นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ เช่น อาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีป ริมาณวิตามินเคสูง การเกิดอันตร กิริยากับยาอื่น อายุ เพศ และภาวะของผู้ป่วย (Ansell *et al.*, 2008)

นอกเหนือจากการเกิดภาวะเลือดออกแล้ว ยังมีอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่อาจพบได้จากการใช้ยา วาร์ฟาริน เช่น ผิวหนังตาย (skin necrosis) แขนขามีเนื้อตายเป็นสีดำ (limb gangrene) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.01-0.1 (Jorg *et al.*, 2002; Ansell *et al.*, 2008) และผมร่วงซึ่งพบอุบัติการณ์ร้อยละ 5-78 (Davies *et al.*, 1998; Harrison, 2009)

การศึกษาในด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยเฉพาะในด้านอาการเกิดภาวะ เลือดออก นั้นมีความหลากหลาย และส่วนใหญ่เป็นข้อมูลที่ได้จากประเทศทางฝั่งตะวันตก ข้อมูลที่ทำการศึกษาใน

ประเทศไทยยังมีน้อย โดยการศึกษาของอุทัย เฟื่องธรรม (2551) ทำการศึกษา ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยา วาร์ฟาริน ของโรงพยาบาลลำปางจำนวน 382 คน พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) คิดเป็นร้อยละ 14.1 และพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ คือ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อนและประวัติการใช้ยา aspirin ร่วมด้วย ในขณะที่การศึกษาของ ของนฤมล เจริญศิริพรกุล และนิสิตตรา พลโคตร (2549) ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟารินผู้ป่วยในของโรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 193 คน พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟารินร้อยละ 23.3 ซึ่งลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ การมีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้นหรือ INR มีค่าเพิ่มขึ้น รองลงมาคือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ unspecified bleeding hematoma การตายของเนื้อเยื่อหรือผิวหนัง การเกิดรอยช้ำ จ้ำเลือด ไอมีเลือดปน และเมื่อพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ เพศ อายุ จำนวนรายการยา จำนวนโรค ขนาดยา วาร์ฟารินต่อวัน และระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟาริน

แม้ว่ายา วาร์ฟาริน ถูกนำมาใช้ในการ ป้องกัน และรักษา ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดมาเป็นระยะเวลานานแล้วก็ตาม แต่ยังมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สูงและเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟารินถึงร้อยละ 10.5 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร มีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ hematoma (Pirmohamed *et al.*, 2004) ดังนั้นการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟารินเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์อาจส่งผลกระทบต่อร่างกายได้ ผลการศึกษาในประเทศไทย ยังมีความแตกต่างกัน จำนวนตัวอย่างที่ศึกษาน้อย และมักทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลเดียว การศึกษานี้จึงได้มุ่งเน้นเพื่อหาความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา วาร์ฟาริน โดยเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาล 4 แห่ง ซึ่งเป็นข้อมูลที่เป็นตัวแทนผู้ป่วยในภาคใต้ของประเทศไทย ทั้งนี้เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงความสำคัญของอาการไม่พึงประสงค์จากยา วาร์ฟาริน และนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาปรับใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาริวาร์ฟาริน

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ การเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาริวาร์ฟาริน

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อมูลที่ได้จะทำให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงความสำคัญของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาริวาร์ฟาริน และสามารถนำข้อมูลดังกล่าวมาปรับใช้เป็นแนวทางในการดูแลเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาริวาร์ฟารินต่อไป

1.4 คำจำกัดความ

1.4.1 ค่า International Normalized Ratio (INR)

- ค่าการแข็งตัวของเลือด คือ ค่า International Normalized Ratio (INR) ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานในการใช้ติดตามผลการรักษาด้วยยาริวาร์ฟาริน
- ค่า INR ที่เหมาะสมหรือค่า INR ช่วงเป้าหมาย หมายถึง ค่า INR ในช่วง 2-3 ยกเว้นข้อบ่งใช้หลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะตำแหน่งลิ้นไม ทรัส อยู่ในช่วง 2.5 - 3.5 (Ansell *et al.*, 2008)

1.4.2 อาการไม่พึงประสงค์

- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction: ADR) หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์ เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย โดยไม่รวมปฏิกิริยาที่เกิดจากการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุ หรือจงใจใช้ยาเกินขนาด และผิดวิธี (WHO, 2002)

1.4.3 ภาวะเลือดออก คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยารวาร์ฟาริน ซึ่งความรุนแรงที่เกิดขึ้นอาจมีความแตกต่างกันออกไป และจะเกิดเมื่อค่า INR สูงเกินกว่าช่วงของการรักษา (Finh *et al.*, 1993; Cannegieter *et al.*, 1995) โดยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก เป็น 2 แบบดังนี้ (Gitter *et al.*, 1995; Schulman & Kearon, 2005)

- ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต หรือการเกิดภาวะเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, intramuscular) หรือการเกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.24 มิลลิโมลต่อลิตร หรือจำเป็นต้องได้รับเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต

- ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่ไม่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรือไม่เกิดเลือดออกภายในอวัยวะที่สำคัญ และไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วย เช่น การมีจ้ำเลือดตามผิวหนัง เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น

1.4.4 ภาวะโรค

- ภาวะโลหิตจางหรือภาวะซีด (anemia) หมายถึง การที่มีปริมาณของเม็ดเลือดแดงลดลงหรือมีระดับค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ลดลง เกณฑ์ในการจำแนกภาวะซีดโดย World Health Organization (WHO) ใช้ค่าฮีโมโกลบินในผู้ใหญ่เพศชายน้อยกว่า 13 g/dL และในเพศหญิงน้อยกว่า 12 g/dL (Schrier, 2012)

- โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หมายถึง ภาวะความผิดปกติโครงสร้างของไตหรือหน้าที่การทำงานของไตในส่วนของ glomerular filtration rate (GFR) ที่ต่ำกว่า 60 ml/min/1.73 m² โดยแบ่งระยะออกเป็น 5 ระยะตามค่า GFR ที่ลดลงดังนี้

ระยะที่ 1 เป็นระยะที่เนื้อไตเริ่มถูกทำลาย แต่เมื่อวัดค่า GFR ยังปกติมีค่าเกิน 90 ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 2 เป็นระยะที่เนื้อไตเริ่มถูกทำลายมากขึ้น มีค่า GFR ลดลง โดยอยู่ในช่วง 60-89 ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 3 มีค่า GFR 30-59 ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 4 มีค่า GFR 15-29 ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 5 เป็นระยะที่เข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease, ESRD) มีค่า GFR ต่ำกว่า 15 ml/min/1.73 m²

- ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ หมายถึง การมีระดับไทรอยด์ฮอร์โมนสูงหรือต่ำกว่าค่าปกติ โดยแบ่งเป็น

1. ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง ซึ่งจะตรวจพบระดับของฮอร์โมน triiodothyronine (T3) และ thyroxine (T4) สูงกว่าค่าปกติ ส่วนระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) จะต่ำ

2. ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ซึ่งจะตรวจพบระดับของฮอร์โมน triiodothyronine (T3) และ thyroxine (T4) ต่ำกว่าค่าปกติ ส่วนระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) จะสูง

1.4.4 แบบประเมิน Naranjo's algorithm (Naranjo *et al.*, 1981) คือ แบบประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ ในแต่ละข้อจะมีการให้คะแนนตามคำตอบ โดยคะแนนรวมของคำถามทั้ง 10 ข้อ แบ่งตามระดับการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนี้

คะแนน	ระดับความสัมพันธ์
มากกว่าหรือเท่ากับ 9	ใช่แน่ (Definite)
เท่ากับ 5-8	น่าจะใช่ (Probable)
เท่ากับ 1-4	อาจจะใช่ (Possible)
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	น่าสงสัย (Doubtful)

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ประกอบด้วย

2.1 ข้อมูลยาวาร์ฟาริน

2.1.1 เภสัชวิทยา (Pharmacology)

2.1.2 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetics and pharmacodynamics)

2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาวาร์ฟาริน

2.2.1 ภาวะเลือดออก

2.2.2 การตายของผิวหนังตาย

2.2.3 Purple toe syndrome

2.2.4 ทารกวิรูป

2.2.5 ผมร่ว

2.2.6 ผลต่อดับ

2.2.7 อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

2.3 ปัจจัยต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

2.3.1 ปัจจัยทางพันธุกรรม

2.3.2 ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม

2.4 การประเมินผลการรักษาของยาวาร์ฟาริน

2.5 การปฏิบัติกรณีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟาริน

2.1 ข้อมูลยาวาร์ฟาริน

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ 4-hydroxycoumarin (รูปที่ 2.1) นำมาใช้ในการป้องกัน และรักษาการเกิด ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ในหลอดเลือด (thromboembolism) ตามข้อบ่งใช้ดังนี้ (Hirsh *et al.*, 2003)

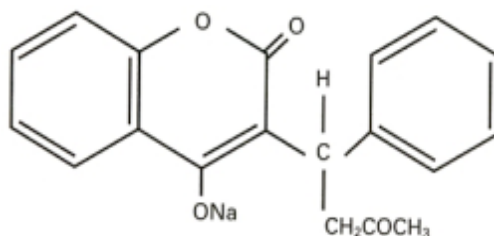
1. หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation
2. ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด
3. หลอดเลือดสมองอุดตัน
4. การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (left ventricular dysfunction)
5. กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)
6. โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease)
7. การเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (valve replacement)

2.1.1 เภสัชวิทยา (Pharmacology)

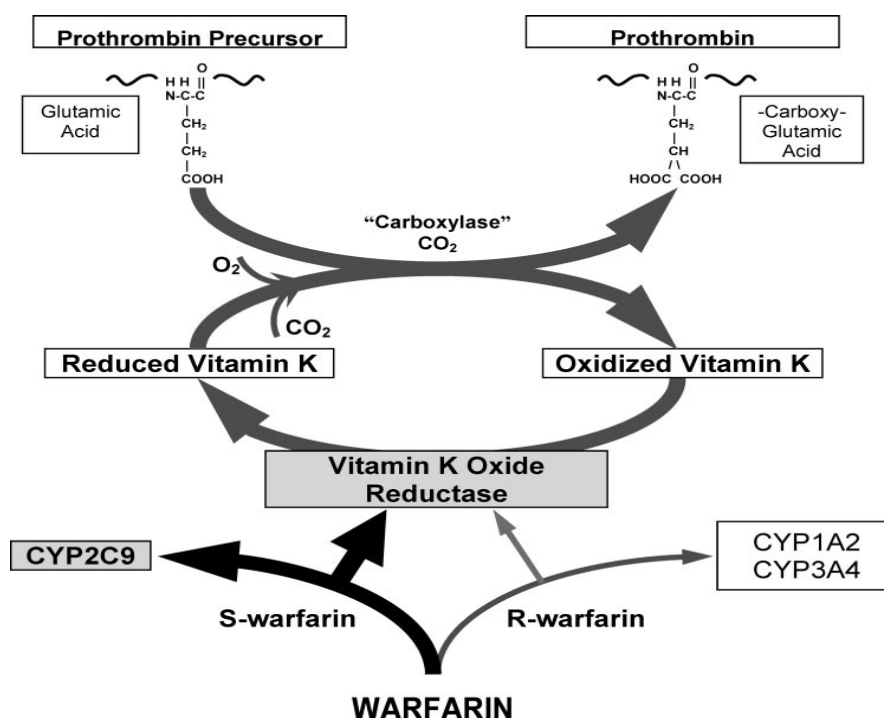
ยารวาร์ฟารินจัดเป็นยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (vitamin K dependent clotting factor) การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค ได้แก่ II, VII, IX, X นั้น ต้องอาศัยกระบวนการ γ -carboxylation (รูปที่ 2.2) กระบวนการดังกล่าวนี้ ต้องอาศัยวิตามินเคในรูป reduced-vitamin K ในการทำงาน เมื่อเกิดกระบวนการดังกล่าวแล้ววิตามินเคจะถูกออกซิไดซ์ไปเป็นวิตามินเคในรูป epoxide จากนั้นเอนไซม์ reductase จะเปลี่ยน oxidized vitamin K เป็น reduced vitamin K ซึ่งยารวาร์ฟารินจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reductase ในกระบวนการ oxidation-reduction ของ vitamin K แสดงดังรูปที่ 2.2 (Hirsh *et al.*, 2003; Ansell *et al.*, 2008)

กระบวนการ oxidation-reduction ระหว่าง vitamin KH_2 กับ vitamin K epoxide นั้นจะมีเอนไซม์ reductase 2 ชนิด คือ vitamin K epoxide reductase ซึ่งไวต่อยารวาร์ฟาริน มาก และ vitamin K reductase ที่มีความไวต่อยารวาร์ฟารินน้อย (รูปที่ 2.3) จะพบว่าฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยารวาร์ฟารินจะถูกยับยั้งได้ด้วย vitamin K_1 (phytonadione) ทำให้เกิดกระบวนการ γ -carboxylation ต่อไปได้ นอกจากนี้ยารวาร์ฟารินยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการ carboxylation ของ protein C และ protein S ซึ่งมีฤทธิ์ช่วยต้านการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย อย่างไรก็ตามพบว่าฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดจะเด่นกว่า

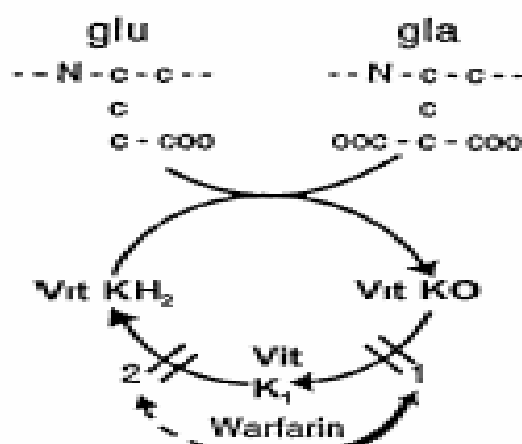
ยารวาร์ฟารินไม่มีผลต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่รับการกระตุ้นแล้วก่อนที่จะได้รับยา ระยะเวลาที่ยารวาร์ฟารินจะออกฤทธิ์กำหนดโดยระยะเวลาที่ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ได้ที่ยังเหลืออยู่ถูกขจัดออกไป ซึ่งขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านั้น โดย Factor II มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานที่สุดประมาณ 60 ชั่วโมง ดังนั้นเมื่อเริ่มให้ยาอาจต้องรอเวลาประมาณ 6-8 วัน จึงเห็นผลการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินอย่างเต็มที่ (McEvoy, 2009)



รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของยารวาร์ฟาริน (Gao & Maurin, 2000)



รูปที่ 2.2 กลไกการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน (Ansell *et al.*, 2008)



1. KO - reductase - warfarin sensitive
2. K - reductase - relatively warfarin resistant

รูปที่ 2.3 กระบวนการ oxidation-reduction ของ vitamin K (Hirsh *et al.*, 2003)

2.1.2 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetics and pharmacodynamics)

ยารวาร์ฟารินอยู่ในรูปแบบ racemic mixture มี 2 enantiomers ได้แก่ S และ R โดยยารวาร์ฟารินสามารถละลายน้ำได้ดี ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว จัดเป็นยาที่มีชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูงและระดับยาสูงสุดในเลือดหลังจากการรับประทานยารวาร์ฟารินประมาณ 90 นาที อาหารไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ยาส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีน ในเลือดร้อยละ 99 โดยเฉพาะโปรตีนอัลบูมิน มีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม

ยารูปแบบ S enantiomer จะมีความแรงมากกว่า R enantiomer 2.7 – 3.8 เท่า ยาจะถูกแปรสภาพที่ตับเป็นหลักด้วยเอนไซม์ที่แตกต่างกัน โดย S enantiomer จะถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2C9 เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP3A4 ส่วน R enantiomer จะถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์หลักคือ CYP3A4 เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP1A2 จากคุณสมบัติการถูกแปรสภาพระบบเอนไซม์ cytochrome P450 มีผลทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้ระบบการขจัดยาผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 ในการแปรสภาพเหมือนกัน มีค่าครึ่งชีวิต (half life) ในรูปแบบ racemic mixture 36-42 ชั่วโมง (รูปแบบ R มีค่าครึ่งชีวิต 45 ชั่วโมง รูปแบบ S มีค่าครึ่งชีวิต 29 ชั่วโมง) ยาจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะเป็นหลักร้อยละ 92 และขับออกทางน้ำดีเพียงเล็กน้อย (Hirsh *et al.*, 2003; Ansell *et al.*, 2008; Savarese & Zand, 2011)

2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟาริน

2.2.1 ภาวะเลือดออก คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยารวาร์ฟาริน ซึ่งความรุนแรงที่เกิดขึ้นอาจมีความแตกต่างกันออกไป และจะเกิดเมื่อค่า INR สูงเกินกว่าช่วงของการรักษา (Finh *et al.*, 1993; Cannegieter *et al.*, 1995) โดยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกดังนี้ (Gitter *et al.*, 1995; Schulman & Kearon, 2005)

- ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต หรือการเกิดภาวะเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, intramuscular) หรือการเกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.24 มิลลิโมลต่อลิตร หรือจำเป็นต้องได้รับเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต
- ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่ไม่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรือไม่เกิดเลือดออกภายในอวัยวะที่สำคัญ และไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วย เช่น การมีจ้ำเลือดตามผิวหนัง เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น

2.2.2 การตายของผิวหนัง (skin necrosis) แขนขามีเนื้อตายเป็นสีดำ (limb gangrene) จากการมีภาวะอุดตันภายในหลอดเลือดทำให้การไหลเวียนของเลือดไปยังเนื้อเยื่อต่างๆลดลง เกิดการตายของเนื้อเยื่อได้ โดยอาการมักจะเกิดขึ้นภายใน 10 วันแรกของการรักษา (Jorg *et al.*, 2002; Ansell *et al.*, 2008)

2.2.3 Purple toe syndrome เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย เกิดบริเวณฝ่าเท้าหรือนิ้วเท้า มีลักษณะเป็นสีน้ำเงินม่วง และมีอาการเจ็บร่วมด้วย มักเกิดในช่วง 3-10 สัปดาห์แรกของการรักษา เมื่อหยุดยารวาร์ฟารินอาการก็จะหายไป (McEvoy, 2009)

2.2.4 ทารกวิรูป (teratogenic effect) ยารวาร์ฟารินสามารถผ่านรกได้ ทารกจะมีโอกาสเกิด warfarin embryopathy ซึ่งมีลักษณะได้แก่ nasal hypoplasia, stippled epiphyses มีผลทำให้เกิดความพิการแก่ทารกโดยเฉพาะในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเลือดออกในทารกได้ (McEvoy, 2009; Savarese & Zand, 2011)

2.2.5 ผมร่วง โดยยารวาร์ฟารินมีผลต่อการเจริญเติบโตของเส้นผมในระยะ anagen ทำให้เส้นผมเข้าสู่ระยะ telogen โดยที่ยังเจริญเติบโตไม่เต็ม ทำให้มีการหลุดร่วงของผมมากขึ้น อาการมักจะค่อย

เป็นค้อยไปและไม่รุนแรง ระยะเวลาของการเกิดอยู่ในช่วง 2-3 เดือนหลังจากรับประทานยา และพบว่าเกิดการเกิดผื่นร่วงจากยา warfarin มีความสัมพันธ์กับขนาดที่ได้รับ (Davies *et al.*, 1998; Harrison, 2009)

2.2.6 ผลต่อตับ โดยมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับจากการใช้ยาวาร์ฟาริน ได้แก่ การมีระดับเอนไซม์ตับที่เพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ การเกิดภาวะตับอักเสบ การเกิดดีซ่าน (jaundice) ตับอักเสบจากการคั่งของน้ำดี (cholestatic hepatitis) (McEvoy, 2009; Savarese & Zand, 2011)

2.2.7 อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบน้อย ได้แก่ กลืนไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เบื่ออาหาร ผื่นลมพิษ ผื่นหนังอักเสบ เป็นต้น (McEvoy, 2009; Savarese & Zand, 2011)

2.3 ปัจจัยต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

2.3.1 ปัจจัยทางพันธุกรรม

การเกิด mutation ใน gene ของ cytochrome P450 (CYP2C9) hepatic microsomal enzyme ที่ทำหน้าที่ในการ oxidative metabolism ของ S enantiomer โดยรูปแบบ *1 alleles ซึ่งจะมีการแปรรูปยาวาร์ฟารินได้ตามปกติ ในขณะที่รูปแบบ *2 และ *3 alleles นั้นมีความสามารถในการแปรรูปยาวาร์ฟารินลดลง ดังนั้นคนที่มีรูปแบบ *2 หรือ *3 alleles มีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินน้อยกว่า *1 alleles ในการรักษาระดับ INR ให้ได้ตามเป้าหมาย อีกทั้งยังมีการเกิด mutation ของ vitamin K oxide reductase (VKOR) ทำให้เกิดความแตกต่างในการถูกยับยั้งด้วยยาวาร์ฟาริน โดย mutation ที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับ 2 halotype หลัก คือ halotype A และ B ผู้ที่มีสัดส่วนของ halotype A ที่มากกว่าจะมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินน้อยกว่า halotype B ซึ่งพบว่ารูปแบบของความแตกต่างด้าน gene CYP2C9 และ VKOR ในแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกันออกไป (Aithal *et al.*, 1999; Rieder *et al.*, 2005) โดยชาวเอเชีย จะมี CYP2C9 ส่วนใหญ่เป็นแบบ *1 alleles (ร้อยละ 95-98.3) และมีจำนวนน้อยเป็นแบบ *3 alleles (ร้อยละ 1.7-5) (Ansell *et al.*, 2008) ส่วน VKOR จะเป็นมีสัดส่วนของ halotype A เป็นหลัก (ร้อยละ 89) และมีสัดส่วนของ halotype B เป็นส่วนน้อย (ร้อยละ 10)

ส่วนในประเทศไทยได้มีการศึกษาถึงความชุกของ gene CYP2C9 และ VKORC1 ในประชากรทางภาคเหนือที่ได้รับ ยาวาร์ฟาริน เพื่อป้องกันลิ่มเลือดอุดตันจากโรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) พบว่าความชุกของ gene CYP2C9 *1/*1 ร้อยละ 95 และ CYP2C9 *1/*3 ร้อยละ 5 แต่ไม่พบความชุกของ CYP2C9 *2 และ CYP2C9 *3 ส่วนความชุกของ VKORC1 นั้นพบ haplotype AA ร้อยละ 63.6 haplotype AB ร้อยละ 34.3 และ haplotype BB ร้อยละ 2.1 (Kuanprasert *et al.*, 2009) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ รวิสุด เตียววิศเรศ และพลภัทร โรจน์นครินทร์ (2553) ทำการศึกษาความชุกของ VKORC1 ในผู้ป่วย 44 รายที่ได้รับยาวาร์ฟารินและมีค่า INR มากกว่า 4 ผลการศึกษาพบความชุกของ VKORC1 ชนิด AA มากที่สุด (ร้อยละ 59.1) โดยในประเทศไทยมีการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ gene VKORC1 และ CYP2C9 ตัวอย่างเช่น ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม อาจทำให้ขนาดยาวาร์ฟารินที่ต้องการเพื่อรักษาค่า INR ให้อยู่ในช่วงของการรักษามีความแตกต่างกัน (สุดา วรณประสาท , 2555) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงข้อมูลดังกล่าวในประชากรทางภาคใต้

2.3.2 ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม

2.3.2.1 การเกิดอันตรกิริยาต่อกันกับยาวาร์ฟาริน

ยาวาร์ฟารินมีการเกิดอันตรกิริยาต่อกัน (drug interaction) กับยาอื่น ๆ โดยผ่านหลายกลไก ยกตัวอย่าง เช่น

- ยาที่มีผลลดการดูดซึมของยาวาร์ฟาริน เช่น cholestyramine
- ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP450 2C9 ทำให้ hepatic clearance ของยาวาร์ฟารินในรูปแบบ S enantiomer ซึ่งมีความแรงมากกว่าในรูปแบบ R enantiomer ถูกแปรสภาพผ่านลดลง เช่น metronidazole, sulfipyrazone
- ยาที่มีผลกระตุ้น CYP450 2C9 ทำให้ hepatic clearance ของยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น เช่น rifampicin, barbiturates
- ยาที่มีผลด้านการเกาะกันของเกร็ดเลือด (platelet function) เช่น กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs), aspirin, penicillins ในขนาดสูง (Ansell *et al.*, 2008)

ตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน ดังแสดงในตารางที่ 2.1 (Tatro, 2007)

- มีระดับความมีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1
- มีความรุนแรงอยู่ในระดับ major ซึ่งผลที่เกิดขึ้นจะก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตหรือเป็นสาเหตุของความเสียหายถาวร
- มีระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับน่าเชื่อถือ โดยมีการศึกษาที่มีการควบคุม (established) และน่าจะใช่ (probable)

ตารางที่ 2.1 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1 (Tatro, 2007)

ชื่อยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน	เริ่มเกิด (Onset)	ข้อมูลหลักฐาน (Document)	กลไก	ผล
ยากลุ่ม Azole antifungal -Fluconazole (200 mg/day) -Itraconazole -Ketoconazole	Delayed	Established	Azole antifungal ยับยั้งกระบวนการ metabolism ของยาวาร์ฟาริน	ฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินอาจเพิ่มขึ้น
Phenobarbital	Delayed	Established	Phenobarbital เพิ่มกระบวนการ metabolism ของยาวาร์ฟาริน	ฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินอาจลดลง
ยากลุ่ม Fibric Acid -Fenofibrate -Gemfibrozil	Delayed	Established	ยากลุ่ม Fibric Acid มีผลต่อการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด	Fibric Acid เพิ่มฤทธิ์ hypoprothrombinemic ของยาวาร์ฟาริน
-Cimetidine -Ranitidine (300-600 mg/day)	Delayed	Established	cimetidine ยับยั้งกระบวนการ metabolism ของ (R) warfarin	เพิ่มฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

ตารางที่ 2.1 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1 (ต่อ) (Tatro, 2007)

ชื่อยาที่เกิด อันตรกิริยากับ ยาวาร์ฟาริน	เริ่มเกิด (Onset)	ข้อมูล หลักฐาน (Document)	กลไก	ผล
ยากลุ่ม Macrolides -Azithromycin (case report) -Clarithromycin -Erythromycin	Delayed	Probable	Macrolides antibiotic ลดการกำจัดออกจาก ร่างกายของยาวาร์ ฟาริน	เพิ่มฤทธิ์ของ ยาวาร์ฟาริน
Metronidazole	Delayed	Established	Metronidazole ลดกระบวนการ metabolism ของ (S) warfarin (high potent)	เพิ่มฤทธิ์ของ ยาวาร์ฟาริน
NSAIDs	Delayed	Probable	Gastric irritation และ ลด platelet function	เพิ่ม activity ของยา วาร์ฟาริน
NSAIDs (Cox-2 Selective)	Delayed	Probable	Unknown	เพิ่มฤทธิ์ของ ยาวาร์ฟาริน
ยากลุ่ม Quinolones -Ciprofloxacin -Levofloxacin -Norfloxacin -Ofloxacin	Delayed	Probable	Unknown	เพิ่มฤทธิ์ของ ยาวาร์ฟาริน
Sulfinpyrazone	Delayed	Established	Metabolite ของ sulfinpyrazone รบกวนกระบวนการ กำจัดออกของยา (S) warfarin	เพิ่มฤทธิ์ของ ยาวาร์ฟาริน

ตารางที่ 2.1 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1 (ต่อ) (Tatro, 2007)

ชื่อยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน	เริ่มเกิด (Onset)	ข้อมูลหลักฐาน (Document)	กลไก	ผล
Sulfamethoxazole + Trimethoprim (cotrimoxazole)	Delayed	Established	Cotrimoxazole ยับยั้งกระบวนการ metabolism ของ (S) warfarin	เพิ่มฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน

นอกจากนี้ยารวาร์ฟารินยังสามารถเกิดอันตรกิริยากับอาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคในปริมาณสูงเช่น ผักใบเขียวต่างๆ รวมทั้ง ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่อาจส่งผลกระทบต่อ การออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน (สุวิมล ยี่งู, 2004; Yuan *et al.*, 2004)

ตารางที่ 2.2 อาหารที่มีผลเพิ่มการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน (สุวิมล ยี่งู, 2004)

เพิ่มฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน	กลไกที่เป็นไปได้ในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
กระเทียม (Garlic)	ยับยั้งการสร้าง thromboxane ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
ขิง (Ginger)	ยับยั้งการสร้าง thromboxane ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
ตั๊กขุย (Dong quai)	ยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด มีอนุพันธ์ของ coumarin ต้านการแข็งตัวของเลือด
ใบแปะก๊วย (Ginkgo)	ยับยั้ง platelet activating factor ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
น้ำมันปลา (Fish oil)	ยับยั้งการสร้าง thromboxane ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ยับยั้งการสร้าง vitamin K dependent clotting factors
วิตามินอี (Vitamin E)	ยับยั้งการสร้าง vitamin K dependent clotting factors

ตารางที่ 2.3 อาหารที่มีผลลดการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน (สุวิมล ยี่งู, 2004)

ลดฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน	กลไกที่เป็นไปได้ในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
โสม (Ginseng)	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ในตับ ทำให้เพิ่มการทำลายยารวาร์ฟาริน
St John's wort	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ในตับ ทำให้เพิ่มการทำลายยารวาร์ฟาริน
Coenzyme Q10	มีโครงสร้างคล้ายวิตามินเค ทำให้ต้านการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน
ชาเขียว (Green tea)	มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ ทำให้ต้านการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน
Chlorella	มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ ทำให้ต้านการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน
Alfalfa	มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ ทำให้ต้านการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน

2.3.2.2 สภาวะของผู้ป่วย

ภาวะร่างกายของผู้ป่วยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน (Demirkan *et al.*, 2000; Ansell *et al.*, 2008; Limdi *et al.*, 2009) ได้แก่

ก. ภาวะตับบกพร่อง (liver impairment)

ตับทำหน้าที่ในการสร้างโปรตีนต่าง ๆ ในร่างกายรวมถึงปัจจัยการแข็งตัวของเลือด หากการทำงานของตับบกพร่อง มีผลต่อการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ทำให้เพิ่ม prothrombin time และผลของยารวาร์ฟารินอาจเพิ่มขึ้น

ข. ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (hyperthyroidism)

ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงจะมีการเพิ่มกระบวนการทำลายและลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค เพิ่มความสามารถในการจับกันของยารวาร์ฟารินกับตัวรับ (receptor)

ค. ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism)

ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำจะมีการลดกระบวนการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค โดยมีรายงานในผู้ป่วยมีประวัติเป็นลิ่มเลือดอุดตันในปอดและที่ขาได้รับยารวาร์ฟารินในการรักษา ซึ่งต่อมาตรวจพบว่า มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง ได้รับการรักษาด้วยการกลืนรังสีจากน้ำแร่ไอโอดีน (radioactive iodine) และยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน ต่อมาผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการเจ็บแน่นหน้าอก แพทย์วินิจฉัยเบื้องต้นว่าผู้ป่วยเกิด ลิ่มเลือดอุดตันในปอด เมื่อตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดพบว่าต่ำกว่าระดับเป้าหมายและตรวจระดับ ไทรอยด์

ฮอร์โมนพบว่าอยู่ในภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์ได้ทำการเพิ่มขนาดยาว่าร์ฟารินจนค่าการแข็งตัวของเลือดเข้าสู่ระดับของการรักษาร่วมกับการหยุดยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน และให้ฮอร์โมนไทรอยด์ในรูปแบบรับประทานทดแทน (Stephens *et al.*, 1989)

ง. ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure)

ภาวะหัวใจล้มเหลวทำให้เกิด hepatic congestion และทำให้ cardiac output ลดลง เลือดที่ไปเลี้ยงที่ตับลดลง มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยาว่าร์ฟาริน

จ. ภาวะไตบกพร่อง

ภาวะไตบกพร่องทำให้การกำจัดยาว่าร์ฟารินออกทางไตลดลงโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและโรคไตวายระยะสุดท้ายซึ่งอาจมีผลเปลี่ยนแปลงการแปรรูปของยาว่าร์ฟารินผ่านตับด้วย Limdi และคณะ (2009) ได้ทำการศึกษาการตอบสนองและภาวะเลือดออกจากการใช้ยาว่าร์ฟารินกับการทำงานของไต พบว่าผู้ป่วยภาวะไตเรื้อรังแบบรุนแรง (severe chronic kidney disease) มีอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (estimated GFR) น้อยกว่า 30 ml/min per 1.73 kg/m² ต้องการขนาดยาว่าร์ฟารินที่น้อยกว่า รวมถึงใช้ระยะเวลาที่สั้นกว่าเพื่อเข้าสู่ระดับ INR ในช่วงเป้าหมายของการรักษา และมีความถี่ที่ระดับ INR มากกว่า 4 สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยภาวะไตเรื้อรังแบบที่มีอัตราการกรองของไตโดยประมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ml/min per 1.73 kg/m² และ 30-59 ml/min per 1.73 kg/m² เมื่อพิจารณาถึงภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาว่าร์ฟารินในด้านการเกิดภาวะเลือดออกพบอุบัติการณ์ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะไตเรื้อรังแบบรุนแรงมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยภาวะไตเรื้อรังทั้ง 2 กลุ่ม

ฉ. ภาวะไข้ มีการเพิ่มกระบวนการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค

ช. การดูดซึมผิดปกติ เช่น ท้องร่วง ทำให้การดูดซึมวิตามินเคลดลง มีรายงานในผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับยาว่าร์ฟารินและมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย 2-3 หลังจากผู้ป่วยเกิดภาวะท้องร่วงมากกว่า 1 สัปดาห์ ตรวจวัดระดับ INR ได้ 4.9 ร่วมกับการเกิดจ้ำเลือด (Demirkan *et al.*, 2000)

2.4 การประเมินผลการรักษาของยาว่าร์ฟาริน

การติดตามผลการรักษาจากการใช้ยาว่าร์ฟาริน คือ การตรวจวัดการแข็งตัวของเลือด prothrombin time (PT) รายงานผลเป็นหน่วยวินาที หรืออาจเปรียบเทียบเป็นสัดส่วนกับกลุ่มควบคุม ซึ่งการหาค่าดังกล่าวได้มาจากการเติม calcium และ thromboplastin ลงใน citrated plasma โดยค่า PT ที่วัดได้อาจได้ค่าไม่แน่นอน โดยเฉพาะการตรวจจากห้องปฏิบัติการที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากสาร thromboplastin ที่ใช้ในการทดสอบมาจากแหล่งผลิตที่แตกต่างกัน ทำให้ค่า PT ที่ได้

เปรียบเทียบกันได้ยาก องค์การอนามัยโลกจึงได้นำระบบ International Normalized Ratio (INR) มาใช้ในการหาค่า PT ที่ได้จาก tissue thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกันให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน โดยใช้ค่า International Sensitivity Index (ISI) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความไวของสาร thromboplastin ที่แตกต่างกัน มาช่วยปรับค่า PT ที่ได้ให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน เพื่อสามารถเปรียบเทียบค่า PT จากห้องปฏิบัติการที่แตกต่างกันได้ (Hirsh *et al.*, 2003; Ansell *et al.*, 2008)

ค่า International Normalized Ratio (INR) ซึ่งคำนวณได้จาก

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

$$\text{PT} = \text{prothrombin time}$$

$$\text{ISI} = \text{international sensitivity index}$$

ค่า INR เป็นค่าที่ขึ้นกับค่า ISI (international sensitivity index) ซึ่งได้มาจากผู้ป่วยที่รับประทานยา วาร์ฟารินมาต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ดังนั้นจึงทำให้ค่า INR ในช่วงแรกของการรับประทาน ยา วาร์ฟารินมีความน่าเชื่อถือต่ำ โดยเฉพาะเมื่อได้ผลมาจากห้องปฏิบัติการที่แตกต่างกัน (Ansell *et al.*, 2008)

การติดตามผลการรักษาด้วยค่า INR ในแต่ละกลุ่มของภาวะโรค มีระดับ INR ที่เหมาะสมแตกต่างกัน โดยส่วนใหญ่ระดับ INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยอยู่ในช่วง 2.0 – 3.0 ยกเว้น บางภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้สูงช่วง INR ที่เหมาะสมอาจอยู่ในช่วง 2.5 – 3.5 ค่า INR เป้าหมายที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วยตามแนวทางของ American College of Chest Physicians (ACCP) ดังตารางที่ 2.4 (Hirsh *et al.*, 2003)

2.5 การปฏิบัติกรณีที่ระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา

เมื่อพบว่าค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา ก่อนการปรับเปลี่ยนยาควรหาสาเหตุก่อน ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงการรักษา ได้แก่ ความผิดพลาดของการตรวจ การเปลี่ยนแปลงของปริมาณวิตามินเคในอาหารที่บริโภค การเปลี่ยนแปลงของการดูดซึมของวิตามินเค หรือยา วาร์ฟาริน การเปลี่ยนแปลงของการสังเคราะห์และกระบวนการ เมแทบอลิซึมของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด อันตรกิริยาของยาที่ใช้ร่วมกับยา วาร์ฟาริน และการกินยาไม่ถูกต้องหรือไม่สม่ำเสมอ โดยการปรับขนาดยา วาร์ฟารินควรปรับขนาดขึ้นหรือ ลงในช่วงร้อยละ 5 – 20 คำนวณจากขนาดยา รวมที่ได้รับต่อสัปดาห์ (Ansell *et al.*, 2008) ทั้งนี้เพื่อให้ระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา การปรับขนาดยาในในแต่ละแนวทางอาจมีความแตกต่างกันบ้าง แต่โดยทั่วไปแล้วมักมีการปรับขึ้นหรือลดลงไม่เกินร้อยละ 20 ดังตารางที่ 2.5 และตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.4 ระดับ INR ที่เหมาะสมในแต่ละข้อบ่งใช้ตามแนวทางของ ACCP (Hirsh *et al.*, 2003)

ข้อบ่งใช้	INR เป้าหมาย
ป้องกัน venous thrombosis (การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง)	2.0-3.0
รักษาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis)	2.0-3.0
รักษาลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)	2.0-3.0
ป้องกัน systemic embolism	2.0-3.0
ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ (tissue heart valves)	2.0-3.0
ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic heart valves)	2.0-3.0
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) (เพื่อป้องกัน systemic embolism)	2.0-3.0
โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease)	2.0-3.0
หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation	2.0-3.0
ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียม (มีความเสี่ยงสูง)	2.5-3.5

ตารางที่ 2.5 การปรับขนาดยาตามแนวทางของ American Academy of Family Physicians 2005 สำหรับผู้ป่วยที่มีช่วง INR เป้าหมาย 2.0 – 3.0 และไม่มีภาวะเลือดออก (Ebell, 2005)

ระดับ INR	การปรับขนาดยา
INR < 1.5	ปรับเพิ่มขนาดยาร้อยละ 10 – 20 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ อาจพิจารณาให้ยารวาร์ฟารินเสริม
INR 1.5 – 1.9	ปรับเพิ่มขนาดยาร้อยละ 5 – 10 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์
INR 2.0 – 3.0	ไม่ต้องปรับขนาดยา
INR 3.1 – 3.9	ปรับลดขนาดยาร้อยละ 5 – 10 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์
INR 4.0 – 4.9	อาจหยุดยา 1 dose หรือไม่หยุดยาก็ได้ และปรับลด ขนาดยาลงร้อยละ 10 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์

ตารางที่ 2.6 การปรับขนาดยาของ ECU Anticoagulant Clinic สำหรับผู้ป่วยที่มีช่วง INR เป้าหมาย 2.0 – 3.0 (Estrada & Hryniewicz, 2001)

ระดับ INR	การปรับขนาดยา
INR < 2.0	ถ้า INR = 1.9 และ INR ครั้งก่อนหน้าอยู่ในช่วงการรักษาไม่ต้องปรับขนาดยา ปรับเพิ่มขนาดยาร้อยละ 10 – 15 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ และอาจพิจารณาให้ ยาแอสไพรินเสริม 0 – 2 doses
INR 2.0 – 3.0	ไม่ต้องปรับขนาดยา
INR 3.1 – 5.0	ถ้า INR ≤ 3.3 และ INR ครั้งก่อนหน้าอยู่ในช่วงการรักษาไม่ต้องปรับขนาดยา ถ้า INR > 3.3 อาจหยุดยา 1 dose หรือไม่หยุดยาก็ได้ และปรับลดขนาดยาลง ร้อยละ 5 – 15 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์

ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงเกินไปหรือเกิดภาวะเลือดออกจากการออกฤทธิ์ของยาแอสไพรินที่มากเกินไป แก้ไขโดยใช้ vitamin K₁ (phytonadione) ต้านฤทธิ์ของยาแอสไพริน จากการที่ vitamin K₁ (phytonadione) ทำให้เกิดกระบวนการ γ -carboxylation ต่อไปได้ โดยรูปแบบยาที่แนะนำคือ การรับประทานหรือการให้ทางหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ส่วนการให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังนั้นการตอบสนองต่อยาซ้ำและคาดเดาได้ยาก การฉีดเข้ากล้ามเนื้ออาจทำให้ผู้ป่วยเกิดเลือดออกในกล้ามเนื้อได้ หลีกเลี่ยงการใช้ vitamin K₁ ในขนาดสูงโดยไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม) เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะ คือต่อยาแอสไพรินต่อเนื่องไปเป็นสัปดาห์หรือนานกว่านั้นได้ นอกจากนี้การให้ยาทางหลอดเลือดดำเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ anaphylaxis ซึ่งอาจหลีกเลี่ยงการเกิดโดยการให้ยาขนาดต่ำและฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกรุนแรงเป็นอันตรายต่อชีวิต และมีค่า INR สูงกว่าช่วงของการรักษา อาจพิจารณาให้ fresh frozen plasma (FFP) หรือ prothrombin complex concentrate (PCC) หรือ recombinant factor VIIa ร่วมกับ vitamin K₁ ซึ่งจะช่วยให้ภาวะเลือดออกและ INR ที่มากเกินไปซึ่งขึ้นกับความรุนแรงและความเร่งด่วนของสถานการณ์ (สมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทย, 2553; Ansell *et al.*, 2008) ดังตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.7 การแก้ไขการออกฤทธิ์ของยาว่าร์ฟารินที่มากเกินไปตามแนวทางของ ACCP (Ansell *et al.*, 2008)

ระดับ INR	คำแนะนำในการรักษา
ไม่มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิก INR มากกว่าช่วงเป้าหมายแต่น้อยกว่า 5	หยุดยาครั้งต่อไป ติดตามค่า INR จนเข้าช่วงการรักษาและเริ่มยาใหม่ในขนาดยาที่ต่ำลง
INR 5.0 – 9.0	หยุดยา 1 – 2 ครั้ง ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าช่วงการรักษา และเริ่มยาใหม่ในขนาดยาที่ต่ำลง หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกง่ายอาจพิจารณาให้ vitamin K ₁ โดยการรับประทาน 1 – 2.5 mg และหากผู้ป่วยมีความเร่งด่วนที่ต้องแก้ไขค่า INR เช่น ได้รับการผ่าตัด พิจารณาให้ vitamin K ₁ โดยการรับประทานขนาด ≤ 5 mg ทั้งนี้เพื่อหวังผลให้ค่า INR กลับสู่ช่วงของการรักษาภายใน 24 ชั่วโมง ถ้าหากค่า INR ยังคงสูงอยู่อาจพิจารณาให้ vitamin K ₁ ชนิดรับประทาน 1 – 2 mg อีกครั้ง
INR ≥ 9.0	หยุดยาว่าร์ฟาริน และให้ vitamin K ₁ 2.5 – 5 mg ชนิดรับประทาน ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด โดยคาดว่าจะกลับมาอยู่ในช่วงของการรักษาภายใน 24 – 48 ชั่วโมง แต่หากค่า INR ยังสูงอยู่พิจารณาให้ vitamin K ₁ อีกครั้ง
มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิก ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (serious bleeding)	หยุดยาว่าร์ฟาริน และให้ vitamin K ₁ 10 mg โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ พิจารณาให้ FFP, PCC หรือ recombinant factor VIIa ขึ้นกับความรุนแรงและความเร่งด่วนของสถานการณ์ และอาจให้ vitamin K ₁ อีก 12 ชั่วโมงต่อมาหากจำเป็น
ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (life-threatening bleeding)	หยุดยาว่าร์ฟาริน และให้ FFP, PCC หรือ recombinant factor VIIa กับ vitamin K ₁ 10 mg โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ สามารถให้ซ้ำได้ตามความจำเป็นและค่า INR ของผู้ป่วย

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟาริน

ข้อมูลการศึกษาในด้านอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟาริน แต่ละการศึกษามีความหลากหลาย และโดยส่วนใหญ่จะเป็นข้อมูลที่ได้จากประเทศทางฝั่งตะวันตก เช่น การศึกษาของ Fihn และคณะ (1993) ได้ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort ในผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟารินมากกว่า 6 สัปดาห์ โดยทบทวนประวัติจากฐานข้อมูลผู้ป่วย จาก 5 คลินิก จำนวน 928 คน ติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลาเฉลี่ย 1.9 ปี โดยการศึกษานี้ใช้ค่า prothrombin time ratio ในการวิเคราะห์ผล ทั้งนี้เนื่องจากการตรวจค่า INR ยังไม่ถูกนำมาใช้ในทุกโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูล อย่างไรก็ตามทุกห้องปฏิบัติการ ใช้ North American thromboplastin เป็นมาตรฐานเดียวกันและวิเคราะห์ ผลโดยอิงตามมาตรฐานของ American College of Chest Physicians 1986 ซึ่งแบ่งชนิดของภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา วาร์ฟารินทั้งภาวะเลือดออกและการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เป็นเล็กน้อย (minor) รุนแรง (serious) เกือบเสียชีวิต (life-threatening) และเสียชีวิต (fatal) พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนเป็นดังตารางที่ 2.8

ตารางที่ 2.8 ตารางแสดงการเกิดภาวะเลือดออก (Fihn *et al.*, 1993)

ระดับความรุนแรง	ภาวะแทรกซ้อนของเลือดออกเป็นครั้งแรก		ภาวะแทรกซ้อนของเลือดออกทั้งหมด	
	จำนวน	Rate events/100 patient-years	จำนวน	Rate events/100 patient-years
เล็กน้อย	337	17.3	1071	54.9
รุนแรง	147	7.5	226	11.6
เกือบเสียชีวิต	22	1.1	31	1.6
เสียชีวิต	4	0.2	4	0.2
Total	510		1332	

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันเกิดทั้งหมด 147 ครั้ง โดยแบ่งเป็นเสียชีวิต 1 ครั้ง เกือบเสียชีวิต 20 ครั้ง (1.0 per 100 patient-years) และรุนแรง 115 ครั้ง (5.9 per 100 patient-years)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้แก่ 1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะเวลาที่สั้นกว่า 2. ผู้ป่วยที่ความผันแปรของค่า prothrombin time ratio (PTR) สูง 3. ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมากกว่า 3 โรค 4. ผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย PTR ≥ 2 ในขณะที่ปัจจัยด้านอายุ การดื่มแอลกอฮอล์ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารักษาโรคกับยาอื่นหรือกับอาหารที่มีวิตามินเคสูง พบว่าไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันคือ ค่าเฉลี่ยของ PTR < 1.3 ซึ่งผลการศึกษานี้ได้มีความแตกต่างจากการศึกษาของ Gitter และคณะ (1995) ซึ่งทำในประเทศสหรัฐอเมริกา ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกและการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นเวลามากกว่า 4 สัปดาห์ เริ่มศึกษาในช่วง 1 กันยายน 1987 – 31 ธันวาคม 1989 ทำการทบทวนประวัติจากเวชระเบียนของผู้ป่วยจำนวน 261 คน โดยการศึกษาติดตามผลการรักษารายงานเป็นค่า INR และแบ่งชนิดของภาวะแทรกซ้อนเป็น minor และ major ทั้งภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน จากผลการศึกษาพบอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) ที่เกิดขึ้นครั้งแรก ที่เวลา 1, 3, 12 และ 24 เดือนเป็นร้อยละ 1.6, 3.3, 5.3 และ 10.6 ตามลำดับ เมื่อนำอุบัติการณ์เกิดทั้งภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง และภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) เป็นร้อยละ 2.7, 4.9, 9.2 และ 19.8 ตามลำดับ ด้านปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงคือ ผู้ป่วยที่มีประวัติ malignant และเมื่อรวมผลทั้งภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง และภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง ปัจจัยที่มีผลคือ ผู้ป่วยที่มีประวัติ malignant และผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคแผลในทางเดินอาหาร ปัจจัยอื่นที่ทำการศึกษาได้แก่ อายุ เพศ การมีภาวะ atrial fibrillation, cardiomyopathy, ischemic heart disease, transient ischemic attack, stroke และภาวะความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ประวัติการเกิดเลือดออกหรือแผลในทางเดินอาหาร การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันนั้นพบ การเกิดทั้งหมด 18 เหตุการณ์ แบ่งเป็นชนิดไม่รุนแรง (minor thromboembolism) 11 เหตุการณ์และรุนแรง (major thromboembolism) 7 เหตุการณ์ เมื่อรวมอุบัติการณ์เกิดทั้งภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดชนิดรุนแรง และภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดชนิดไม่รุนแรง ที่เวลา 1, 3, 12 และ 24 เดือนเป็นร้อยละ 2.3, 5.0, 7.4 และ 13.1 ตามลำดับ ในด้านปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติ malignant นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงความเข้มข้นของการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงขณะที่เกิดอาการมีค่า INR เฉลี่ย 4.2 โดยร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 3 และร้อยละ

ละ 41 มีค่า INR มากกว่า 4.5 สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันนั้นมีค่า INR เฉลี่ย 1.9 และร้อยละ 56 มีค่า INR น้อยกว่า 2 และพบว่าเกิดการเกิดทั้งภาวะเลือดออกและการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน มีโอกาสเกิดมากที่สุดในช่วงแรกของการรักษาและค่อย ๆ ลดลงเมื่อมีการใช้ยายาวนานขึ้น

จากผลการศึกษาทั้ง 2 ดังกล่าวมีรูปแบบการศึกษาที่คล้ายกัน แต่มีการจำแนกผลลัพธ์ทั้งภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่แตกต่างกัน และมีการติดตามผลการรักษาจากยารวาร์ฟารินด้วยค่าที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามทั้ง 2 การศึกษาชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมีแนวโน้มค่า INR ที่สูง และมีโอกาสเกิดมากในช่วงแรกของการรักษา ส่วนผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันก็มีแนวโน้มค่า INR ที่ต่ำ สอดคล้องกับการศึกษาของ Cannegieter และคณะ (1995) ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจในประเทศเนเธอร์แลนด์ เพื่อหาค่า INR ที่เหมาะสมซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด จากผลการศึกษาพบค่า INR ที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 2.5 – 4.9 และมีแนวโน้มการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของการรักษาที่สูง (higher intensity of treatment) ส่วนผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของการรักษาที่ต่ำ (lower intensity of treatment) ก็มีแนวโน้มการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น และการศึกษาของ Fang และคณะ (2004) ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR 3.5-3.9 มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก 4.6 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเริ่มใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยนอก จากการติดตามผู้ป่วย 562 ราย (Landefeld & Goldman, 1989) พบอาการไม่พึงประสงค์ คือ ภาวะเลือดออก ซึ่งแบ่งตามความรุนแรง เป็นชนิดรุนแรง (major bleeding) เกิดในผู้ป่วยร้อยละ 12 ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกที่รุนแรงมี 5 ปัจจัย คือ ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่เคยเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ที่เคยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ผู้มีโรคร่วม เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย การทำงานของไตบกพร่อง โลหิตจางรุนแรง และมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation และในการศึกษาของ Hylek และคณะ (2001) พบว่าโรคร่วมที่ทำให้ค่า INR ที่เกิน 6.0 ลดลง สู้อา INR ในช่วงรักษาซ้ำ คือ ผู้ที่อยู่ในภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคมะเร็ง ส่วนการศึกษาของ DiMarco และคณะ (2005) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรงได้แก่ อายุ โรคหัวใจล้มเหลว โรคตับ โรคไต โรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีภาวะ หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation ครั้งแรก และการใช้ยา aspirin มีค่าที่แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิดภาวะเลือดออก

ปัจจัยทางด้านอายุกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยเฉพาะภาวะเลือดออก ข้อมูลการศึกษายังไม่แน่ชัดว่าผู้ป่วยสูงอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟาริน จากการศึกษาของ Fang และคณะ (2004) เพื่อหาความสัมพันธ์ของอายุกับฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วย หัวใจเต้นผิดจังหวะ

แบบ atrial fibrillation ผลการศึกษาในผู้ป่วย 170 คนที่มีภาวะเลือดออกในสมองในระหว่างใช้ยา วาร์ฟาริน พบว่าอายุที่มากกว่า มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) โดยเทียบระหว่างอายุ 75 ปี และ 78 ปี และเมื่อเทียบระหว่างอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 85 ปี กับอายุ 70-74 ปี พบว่าอายุที่มากกว่ามีความเสี่ยงมากเป็น 2.5 เท่า ส่วนจากการศึกษาของ Britt และคณะ (1992) พบว่า ปัจจัยจากอายุและเพศ มีผลต่อค่า INR ที่เบี่ยงเบนจาก INR เป้าหมายเพียงเล็กน้อย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Fihn และคณะ (1993) และ Gitter และคณะ (1995) ที่พบว่าอายุไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก

การให้ความร่วมมือของผู้ป่วยในการรักษาถือเป็นปัจจัยหนึ่งในการควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงของการรักษา ในการศึกษาของวันวิภา เทพารักษ์ (2550) พบสาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงจากการขาดความร่วมมือในการใช้ยาถึงร้อยละ 19.7 ซึ่งผู้ป่วยที่ขาดความร่วมมือในการใช้ยานี้เกิดจากการลืมกินยาเป็นบางครั้งมากที่สุด

นอกจากการศึกษาจากประเทศฝั่งตะวันตกแล้ว พบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟาริน ในประเทศทางฝั่งเอเชีย เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา วาร์ฟาริน จากการศึกษาของ Suzuki และคณะ (2007) ในประเทศญี่ปุ่น ทำการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงในผู้ป่วย หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation ที่ไม่มีโรคเกี่ยวกับ rheumatic valvular ที่ได้รับยา วาร์ฟาริน ชาวญี่ปุ่น โดยมี INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 1.6-2.6 จำนวน 667 คน เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกจาก Cardiovascular Institute Hospital ตั้งแต่ สิงหาคม ค.ศ. 2004 – กรกฎาคม ค.ศ. 2005 จากผลการศึกษาพบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงทั้งหมด 12 ครั้ง โดยแบ่งเป็นเลือดออกในสมอง 3 ครั้ง (intracerebral 1 ครั้ง subarachnoid 1 ครั้ง subdural hemorrhage 1 ครั้ง) และเลือดออกนอกสมอง 9 ครั้ง (เลือดออกในทางเดินอาหาร 6 ครั้ง มีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ 2 ครั้ง ไอมีเลือดออก 1 ครั้ง) คิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงร้อยละ 2.38 per patient-year เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลคือ ผู้ป่วยที่มีค่า PT-INR ≥ 2.27 ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศ อายุ การใช้ยา aspirin ร่วม ความดันโลหิตสูง ภาวะเบาหวาน paroxysmal AF และระยะเวลาของการรักษานั้น ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลจากประเทศไทยดังเช่นการศึกษาของอุทัย เฟ็งธรรม (2551) ได้ทำการศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยา วาร์ฟาริน ของโรงพยาบาล ลำปาง ศึกษาแบบ retrospective cohort จากข้อมูลของผู้ป่วยที่ทำการรักษาในช่วงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2550 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2550 จำนวน 382 ราย โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก

โดยภาวะเลือดออกผิดปกติแบ่งได้เป็น ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในสมอง กับ ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล ได้ข้อมูลปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ดังตารางที่ 2.9

ตารางที่ 2.9 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ (อุทัย เฟื่องธรรม, 2551)

ปัจจัย	Incidence risk ratio	95% CI	p-value
อายุมากกว่า 65 ปี	1.54	0.84-2.82	0.159
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน	4.06	1.93-8.57	< 0.001
การได้รับยาอื่นร่วม	1.47	0.75-2.87	0.260
เพิ่งเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย	1.08	0.14-8.43	0.939
ภาวะโลหิตจาง	2.17	0.89-5.28	0.087
ระดับ serum creatinine มากกว่า 1.5 mg/dL	1.32	0.51-3.45	0.569
การได้รับยา aspirin ร่วม	2.63	1.03-6.69	0.042

จากผลการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 54 คน (ร้อยละ 14.1 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา) และพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง อย่างมีนัยสำคัญ คือ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อนและการที่ผู้ป่วยใช้ยา aspirin ร่วมด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาของ DiMarco และคณะ (2005) ที่พบว่าการใช้ยา aspirin เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Suzuki และคณะ (2007) ที่พบว่าการใช้ยา aspirin ร่วมด้วยนั้น ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

การศึกษาของนฤมล เจริญศิริพรกุล และนิสิตตรา พลโคตร (2549) ทำการศึกษาแบบ retrospective เพื่อศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพริน โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2542 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2543 จากผู้ป่วยทั้งหมด 193 ราย แบบประเมินความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่ใช้คือ Naranjo's algorithm โดยถือเอาระดับ possible ขึ้นไปเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพรินร้อยละ 23.3 ซึ่งลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ทำให้ค่า prothrombin time ยาวนานขึ้นหรือ INR มีค่า

เพิ่มขึ้น รองลงมาคือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ unspecified bleeding hematoma การตายของเนื้อเยื่อหรือผิวหนัง การเกิดรอยช้ำจ้ำเลือด ไอบีเลือดปน และเมื่อพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาริวาร์ฟาริน ทั้งในด้านเพศ อายุ จำนวนรายการยา จำนวนโรค ขนาดยาริวาร์ฟารินต่อวัน และระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาริวาร์ฟาริน

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Retrospective cohort

3.2 ขอบเขตการวิจัย

ทบทวนข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารักษาวัณโรคตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2552 – 30 มิถุนายน 2553 จากฐานข้อมูลทั้งในส่วนของเวชระเบียน ฐานข้อมูลทางคอมพิวเตอร์ และแบบบันทึกข้อมูลของคลินิกวัณโรคซึ่งบันทึกโดยเภสัชกรจากโรงพยาบาล 4 แห่ง ซึ่งอยู่ในภาคใต้

3.3 กลุ่มประชากรที่ศึกษา

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาวัณโรคเพื่อใช้ป้องกันหรือรักษาภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยกลุ่มตัวอย่างถูกคัดเลือกจากคลินิกวัณโรคผู้ป่วยนอกจากโรงพยาบาลทั้ง 4 แห่ง ซึ่งอยู่ในภาคใต้

3.3.1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าศึกษา

ผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารักษาวัณโรคเพื่อใช้ป้องกันภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างน้อย 6 สัปดาห์และได้รับการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องที่คลินิกวัณโรค ไม่ว่าจะผู้ป่วยได้รับยาชนิดใดร่วมด้วยก็ตาม

3.3.2 เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติการหยุดรับประทานยารักษาวัณโรคด้วยตัวเองมากกว่าหรือเท่า

กับ 7 วัน หรือมีประวัติการหยุดรับประทานยาอาร์ฟารินน้อยกว่า 7 วันแต่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 ครั้ง ซึ่งได้จากข้อมูลที่มีระบุไว้ในฐานข้อมูลของผู้ป่วย ทั้งในส่วนของเวชระเบียน ฐานข้อมูลของคลินิกอาร์ฟาริน

2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนได้
3. สตรีมีครรภ์

3.4 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างตามวัตถุประสงค์หลัก คือ เพื่อศึกษาความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาร์ฟารินซึ่งเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเพื่อหาค่าสัดส่วนในประชากรมีสูตรการคำนวณดังนี้ (Gerstman, 2008)

$$N = \frac{Z^2 \alpha_2 P (1-P)}{d^2}$$

Z_{α_2} = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% type I error 0.05 เท่ากับ 1.96

P = ค่าสัดส่วนที่คาดว่าจะพบในประชากร 23.3 %

d = ช่วงกว้างของความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ กำหนดเป็น 5 %

ค่า P ได้จากข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยของนฤมล เจริญศิริพรกุล และนิสิตตรา พลโคตร (2549) พบค่าความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาร์ฟารินทั้งหมดร้อยละ 23.3

$$N = \frac{1.96^2 \times (0.23) \times (1-0.23)}{0.05 \times 0.05} = 272$$

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ 272 คน

3.5 วิธีดำเนินการวิจัย

3.5.1 คัดเลือกโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูล โดยเลือกจากโรงพยาบาล ที่อยู่ในภาคใต้และเป็นโรงพยาบาลที่มีคลินิกวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยนอก

3.5.2 เสนอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อผ่านการพิจารณาจึงทำจดหมายขออนุญาตในการเก็บข้อมูล ถึงผู้อำนวยการของโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูลทั้ง 4 แห่ง เมื่อได้รับอนุญาตจึงเริ่มทำการเก็บข้อมูล

3.5.3 เก็บข้อมูลย้อนหลังโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่พัฒนาขึ้นเอง (ภาคผนวก ก) เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2552 – 30 มิถุนายน 2553 จากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ในส่วนของเวชระเบียนผู้ป่วยนอก หากผู้ป่วยได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่ทำการเก็บข้อมูล ก็นำมาพิจารณาร่วมเพื่อใช้ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน และแบบบันทึกข้อมูลของคลินิกวาร์ฟารินที่บันทึกโดยเภสัชกรทุกรายที่อยู่ในช่วงเวลาที่กำหนดและอยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา

ข้อมูลตัวแปรที่ทำการเก็บ

- อายุ
- เพศ
- ระยะเวลาที่ได้รับยารวาร์ฟาริน จนถึงวันที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์
- ผลการตรวจร่างกาย ได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ อุณหภูมิร่างกาย
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่
 1. complete blood count (white blood cell, neutrophil, lymphocyte, red blood cell, hematocrit, hemoglobin, platelet)
 2. blood urea nitrogen, serum creatinine
 3. direct bilirubin, total bilirubin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotranferase (ALT)
 4. blood in stool
 5. blood in urine

6. prothrombin time (PT), prothrombin time control, ค่า INR (เก็บข้อมูลตอนที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ หากไม่สามารถวัดได้ ก็ใช้ข้อมูลก่อนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่เกิน 8 วัน), partial thromboplastin time (PTT)

7. albumin

- ภาวะโรคร่วม คือ ภาวะโรคอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยมีร่วมด้วยตลอดระยะเวลาการศึกษา
- ภาวะไตบกพร่อง แบ่งภาวะไตบกพร่องจากการคำนวณค่าการทำงานของไต โดยใช้สูตร Cockcroft and Gault (Lacy *et al.*, 2009) ในการคำนวณ GFR ในการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องที่ GFR ต่ำกว่า 30 ml/min (ระยะ 3 และ 4 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง)
- ภาวะตับบกพร่อง
- ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure)
- ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ โดยแบ่งเป็น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงและภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ
- ประวัติการใช้ยากลุ่ม antiplatelet (aspirin, ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole, cilostazol) และยากลุ่ม anticoagulant (heparin, enoxaparin, fondaparinux) ร่วมด้วย
- ประวัติการใช้ยากลุ่มอื่นที่มีผลต่อค่า INR เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มยาสเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) เป็นต้น
- ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ได้รับก่อนเกิดอาการ
- ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงมาก่อน โดยเก็บข้อมูลนับตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยารวาร์ฟาริน และถือว่าผู้ป่วยเคยมีประวัติการเกิดเลือดออกมาก่อนเฉพาะการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) ตามคำจำกัดความ
- ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 โดยอาจมีภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้
- ประวัติการเกิดหลอดเลือดสมองตีบตัน (stroke) โดยเก็บข้อมูลนับตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยารวาร์ฟาริน
- ความแตกต่างของโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูล

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตัวแปร

- ภาวะเลือดออก (bleeding) : แบ่งเป็นชนิดรุนแรง (major) และชนิดไม่รุนแรง (minor) เก็บข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะการเกิด ระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หลังจากการได้รับยาตัวแปร ตำแหน่งการเกิด การเปลี่ยนแปลงการรักษาภายใน 6 สัปดาห์ก่อนที่เกิดอาการ รูปแบบและผลการแก้ไข
- อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาตัวแปร รวมถึงการที่ผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 5 ถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ชนิดของตัวแปรต้นและตัวแปรตามที่ทำการศึกษา

ตารางที่ 3.1 ชนิดตัวแปรต้น

ตัวแปร	ประเภทตัวแปร
เพศ	Categorical variable
อายุ	Categorical variable
ข้อบ่งชี้	Categorical variable
จำนวนภาวะโรคร่วม	Categorical variable
ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย	Categorical variable
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน	Categorical variable
ประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง	Categorical variable
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 โดยอาจมีภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้	Categorical variable
ภาวะโลหิตจาง	Categorical variable
ภาวะไตบกพร่องโดยมี Cl_{cr} ต่ำกว่า 30 ml/min	Categorical variable
ภาวะตับบกพร่อง	Categorical variable
ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ	Categorical variable
ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง	Categorical variable
ภาวะหัวใจล้มเหลว	Categorical variable
ค่า INR	Continuous variable
ระยะเวลาการรับประทานยาตัวแปร	Continuous variable

ตารางที่ 3.2 ชนิดตัวแปรตาม

ตัวแปร	ประเภทตัวแปร
ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	Categorical variable
ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	Categorical variable
ภาวะเลือดออกทั้งหมด	Categorical variable
ภาวะเลือดออกทั้งหมดกับการมีค่า INR มากกว่า 5	Categorical variable

3.5.4 การตัดสินใจว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตัวฟารินใช้ ข้อมูลจากการวินิจฉัยของแพทย์ และพิจารณาจากความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์กับยาตัวฟาริน โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm (Naranjo *et al.*, 1981) ซึ่งมี 4 ระดับคือ ใช้นั้น (definite) น่าจะใช้ (probable) อาจจะใช้ (possible) น่าสงสัย (doubtful) และถือเอาระดับ น่าจะใช้ เป็นต้น ไปเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา และผู้วิจัยทำการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm (ภาคผนวกที่ ข)

กรณีที่ผู้ป่วยมีการปรับขนาดยาตัวฟารินเกินช่วงที่แนะนำโดยทั่วไปที่มีการปรับขนาดยาโดยรวมต่อสัปดาห์อยู่ในช่วงร้อยละ 5 – 20 (Ansell *et al.*, 2008) การศึกษานี้ ไม่รวมอาการที่เกิดขึ้นจากการปรับขนาดยาเกินช่วงที่แนะนำเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการ ใช้ยา แต่รายงานเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาตัวฟารินแทน

3.5.5 ข้อมูลโรงพยาบาล กำหนดรหัสโรงพยาบาลต่างๆดังนี้

โรงพยาบาล

A

B

C

D

3.5.6 วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

3.6 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ก)
2. แบบประเมิน Naranjo's Algorithm (ภาคผนวก ข)

3. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยของคลินิกวาร์ฟาริน
4. ฐานข้อมูลผู้ป่วยจากระบบคอมพิวเตอร์ของ โรงพยาบาล และของคลินิกวาร์ฟาริน

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.7.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) นำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และข้อมูลความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟาริน

- ใช้ค่าเฉลี่ย (Mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ค่าต่ำสุด (Min) และค่าสูงสุด (Max)
- แจกแจงความถี่ของข้อมูลเป็นจำนวนร้อยละ

3.7.2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

- สถิติที่ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ใช้ Chi-square เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาวาร์ฟารินที่นัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$ ในกรณีที่มีค่า expected value มีค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของ cell ทั้งหมดใช้ Fisher's exact test
- ใช้สถิติในการวิเคราะห์เพื่อหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (ตัวแปรค่า INR และ ระยะเวลาการรับประทานยาวาร์ฟาริน) ระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะเลือดออก กับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกโดยใช้ t – test แบบ independence มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05
- ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธี Generalized Estimating Equation (GEE) ซึ่งวิธีที่ใช้ในการประมาณค่าพารามิเตอร์เมื่อข้อมูลเป็นข้อมูลระยะยาว ที่มีการวัดซ้ำในหน่วยศึกษาเดียวกัน โดยมีการนำโครงสร้างความสัมพันธ์ของตัวแปรตามมาพิจารณา เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาวาร์ฟาริน โดยนำตัวแปรเข้าในแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ที่นัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$ การศึกษานี้ใช้โปรแกรม R version 2.14.0 ในการวิเคราะห์ (Højsgaard, 2006; R-project, 2009)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้

- 4.1 ลักษณะการปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินในแต่ละโรงพยาบาล
- 4.2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย
- 4.3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน
- 4.4 ผลการศึกษาด้านค่า INR และระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน
- 4.5 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับปัจจัยเชิงคุณภาพ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก
- 4.6 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง
- 4.7 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาอื่นหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- 4.8 ภาวะแทรกซ้อนจากการปรับขนาดยาที่มากเกินไปกว่าช่วงที่แนะนำ
- 4.9 การจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน

4.1 ลักษณะการปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินในแต่ละโรงพยาบาล

โรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูลได้แก่ โรงพยาบาล A, B, C และ D ซึ่งเป็นโรงพยาบาลที่อยู่ในภาคใต้ ทุกโรงพยาบาลมีการจัดตั้งคลินิกให้คำแนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินก่อน พ.ศ. 2552 โดยมีเภสัชกรเข้าร่วมในการจัดตั้งคลินิก และมีการให้คู่มือประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ซึ่งในแต่ละโรงพยาบาลจะมีลักษณะการทำงานของคลินิกยารวาร์ฟารินดังแสดงตารางที่ 4.1 โดยมีรายละเอียดดังนี้

ก. โรงพยาบาล A เป็นโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งในภาคใต้ ผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินส่วนใหญ่ได้รับการดูแลจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านหัวใจ โดยรูปแบบการทำงานของคลินิกยารวาร์ฟาริน มีการให้คำแนะนำการใช้ยา การค้นหาปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยารวาร์ฟาริน หลังจากผู้ป่วยได้รับการตรวจจากแพทย์ หากพบว่าผู้ป่วยมีปัญหาจากการใช้ยา เภสัชกรทำการปรึกษาแพทย์เจ้าของไข้ พร้อมทั้งบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่

ใช้วารฟารินของคลินิกและฐานข้อมูล คอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม Microsoft Access ดังแสดงรูปที่ 4.1 และมีรายงานปัญหาการใช้ยาพร้อมทั้งการติดตามผู้ป่วยในครั้งหน้า ดังรูปที่ 4.2

Microsoft Access - [FRM_PATIENTBIODATA]

บันทึกประวัติผู้ป่วย

HN PRE NAME SURNAME

DATEOFBII GENDER OCCUP WEIGHT

ADDRESS TELEPHONE

ประวัติการเจ็บป่วย

Indication of Anticoagulant:

PLANNED DURATION : Caregiver of Med

Social History : Allergies

Microsoft Access - [FRM_PATIENBIODATA]

บันทึกประวัติการใช้ยา WARFARIN

HN

PRE NAME SURNAME

DATEOFBIRTH GENDER WEIGHT OCCUP

ADDRESS TELEPHONE

CAUSE_NAME DURATION GOAL INR

CARE_MED SOCIAL HISTORY ALLERG_NAME

Warfarin

VISIT_DATE	EFFECT	TWD	PT	CONTROL	INR	OTHER DET
		0.00	0.00	0.00	0.00	

ระเบียบ: 1 จาก 1

รูปที่ 4.1 ตัวอย่างโปรแกรม Microsoft Access โรงพยาบาล A

รายงานการติดตาม Followup

ประจำเดือน January 2012

วันที่นัด	HN	ชื่อ - สกุล	ติดตาม
02/Jan/2012			INR ต่ำ แพทย์ปรับเพิ่มขนาดยา
04/Jan/2012			.
04/Jan/2012			
04/Jan/2012			
05/Jan/2012			INR สูง แพทย์ปรับลดขนาดยา
05/Jan/2012			INR สูง แพทย์ปรับลดขนาดยา
05/Jan/2012			
06/Jan/2012			
06/Jan/2012			"ไม่ได้" จะค่า INR "ไม่มีอาการผิดปกติ
06/Jan/2012			"ไม่ได้" จะค่า INR "ไม่มีอาการผิดปกติ
07/Jan/2012			

รายงานสรุปปัญหา

ลักษณะปัญหา	ADRs		รายละเอียดอื่นๆ
	วันที่	HN	
	31/Jan/2012		
	02/Feb/2012		INR ต่ำ แพทย์ปรับเพิ่มขนาดยา มีไข้เลือดที่แขน
	05/Feb/2012		INR สูง แพทย์ปรับลดขนาดยา
	08/Feb/2012		INR สูง แพทย์ hold ยา 3 วัน และปรับลดขนาดยา
	10/Feb/2012		แนะนำให้กินผักเพิ่มขึ้น INR มีแนวโน้มสูงขึ้น diclaxa ร่วมและ pt ไม่ทราบว่าจะต้องบอก รพ.อื่น ด้วยว่าตนเองกิน warfarin อยู่เพราะครั้งนี้มีขนาด แล้วเลือดออกไม่หยุด

รูปที่ 4.2 แบบรายงานข้อมูลคลินิกวารสารฟาริน โรงพยาบาล A

INR Profile

วันที่มา : 08/12/2007 + วันที่นัด

PT Ctr 12.30 **INR** 0.00

อาทิตย์	จันทร์	อังคาร	พุธ	พฤหัสบดี	ศุกร์	เสาร์
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Weekly Dose ครั้งนี้ mg

Weekly dose ครั้งก่อน mg

ร้อยละขนาดยาที่ปรับ

ค่าและเวลาสำหรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่ควบคุมระดับยาได้แล้ว

Complication


เริ่มเกิด
 ตั้งขึ้น
 คงเดิม
 ไม่พบแล้ว
 แย่ลง

Medication

วิธีบริหาร	ขนาด	หน่วย	ความถี่	จำนวน	ประวัติยา

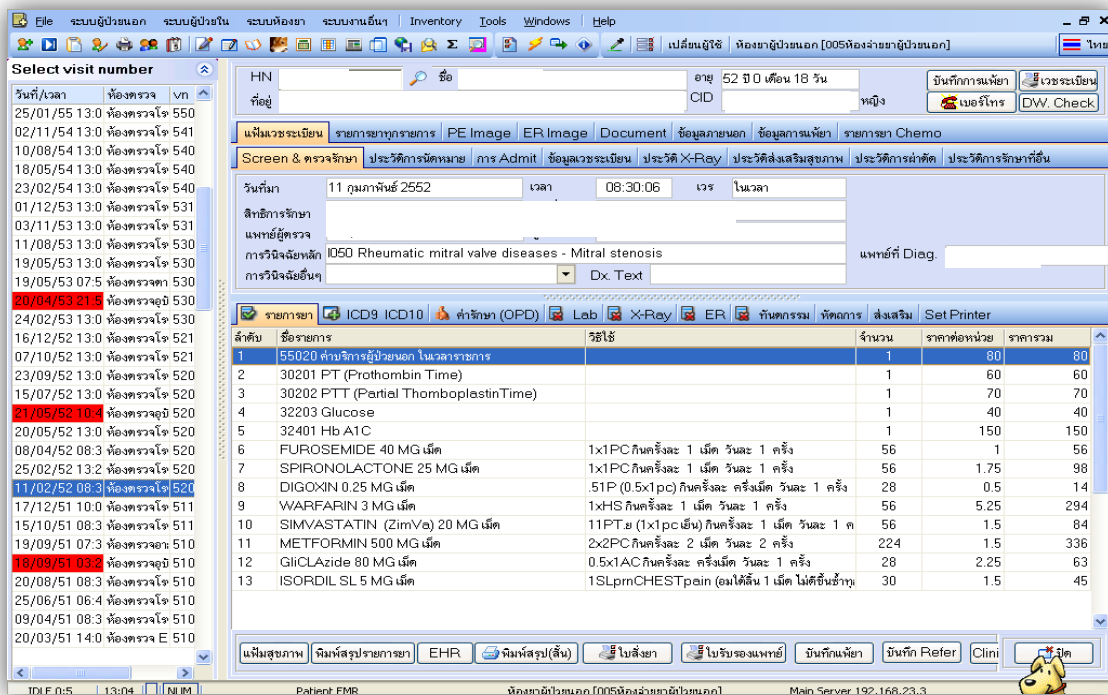
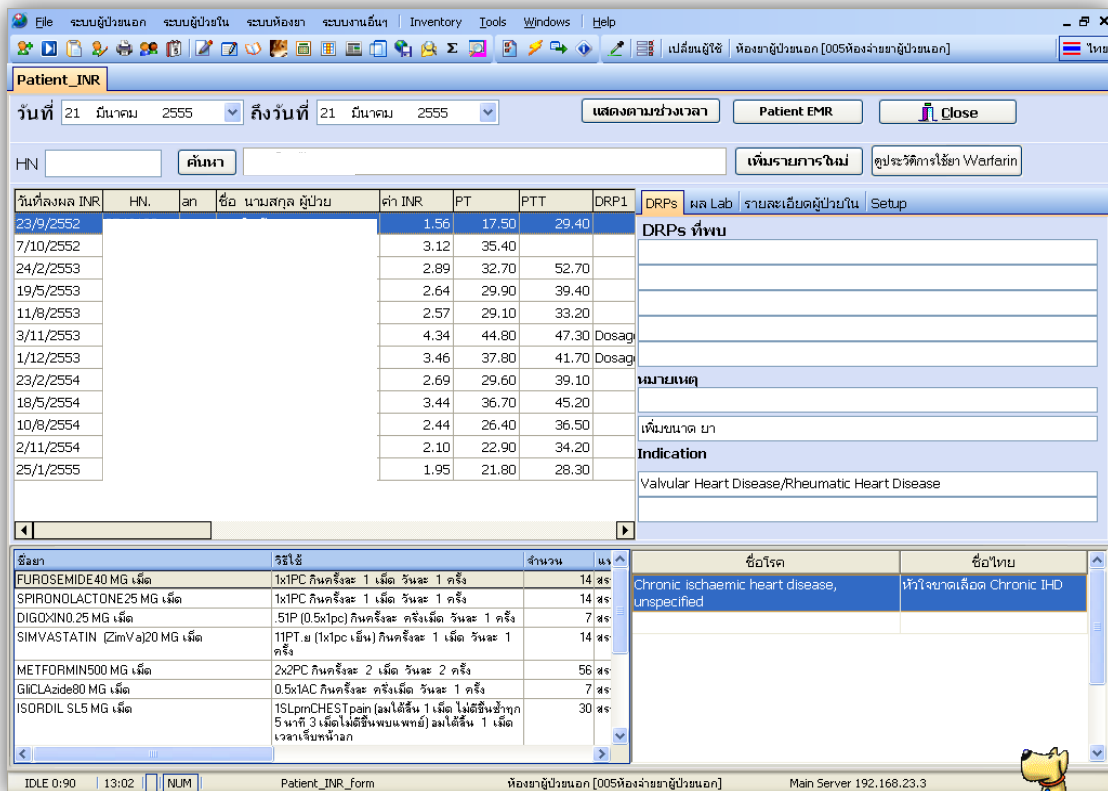
บันทึก

แพทย์

Admit 

รูปที่ 4.3 ตัวอย่างโปรแกรม Warfarin management (ต่อ)

ก. โรงพยาบาล C เป็นโรงพยาบาลศูนย์ในภาคใต้ สังกัดกระทรวงสาธารณสุข ข้อมูลของโรงพยาบาลเมื่อปี พ.ศ. 2552 จำนวนเตียง 748 เตียง ผู้ป่วยนอกที่มารับบริการเฉลี่ยต่อวัน 1,810 ราย จำนวนบุคลากรทางการแพทย์ ดังนี้ แพทย์ 94 คน เภสัชกร 40 คน พยาบาลวิชาชีพ 693 คน ผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินส่วนใหญ่ได้รับการดูแลจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรกรรม โดยรูปแบบการทำงานของคลินิกวาร์ฟาริน หากผู้ป่วยมาตรงกับวันที่มีคลินิกยาวาร์ฟาริน ผู้ป่วยทุกรายพบเภสัชกรเพื่อซักประวัติเบื้องต้น หากพบปัญหามีการส่งต่อข้อมูลต่อให้แพทย์ และกลับมาพบเภสัชกรอีกครั้ง เพื่อสรุปปัญหาพร้อมทั้งให้คำแนะนำปรึกษาแก่ผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยในคลินิกวาร์ฟารินจะมีรายชื่อและวันนัดติดตามอาการ เมื่อถึงวันนั้นจะมีการเตรียมข้อมูลผู้ป่วยไว้ก่อนล่วงหน้า แต่หากผู้ป่วยมาไม่ตรงกับวันที่มีคลินิกวาร์ฟาริน ผู้ป่วยพบเภสัชกรหลังจากได้รับการตรวจจากแพทย์ มีการติดตามผู้ป่วยพร้อมทั้งบันทึกข้อมูลผู้ป่วยลง ในฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ซึ่งพัฒนาขึ้นโดยเภสัชกรที่ปฏิบัติงาน โรงพยาบาล C เพื่อให้สามารถใช้กับระบบฐานข้อมูลที่มีอยู่แล้วของโรงพยาบาลดังแสดงรูปที่ 4.4



รูปที่ 4.4 ตัวอย่างฐานข้อมูลโรงพยาบาล C

ง. โรงพยาบาล D เป็นโรงพยาบาลศูนย์ในภาคใต้ สังกัดกระทรวงสาธารณสุข ข้อมูลจากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดของโรงพยาบาล D เมื่อปี พ.ศ. 2552 จำนวนเตียง 462 เตียง ผู้ป่วยนอกที่มารับบริการเฉลี่ยต่อวัน 1,592 ราย จำนวนบุคลากรทางการแพทย์ ดังนี้ แพทย์ 76 คน เภสัชกร 30 คน พยาบาลวิชาชีพ 399 คน ผู้ป่วยที่ใชยวาร์ฟารินส่วนใหญ่ได้รับการดูแลจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรกรรม โดยรูปแบบการทำงานของคลินิกวาร์ฟาริน มีการให้คำแนะนำการใช้ยา การค้นหาปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยทุกรายของคลินิกวาร์ฟาริน หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจจากแพทย์ ต่อมาในช่วงหลังมีการค้นหาปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยก่อน หากมีปัญหาจากการใช้ยา จะมีการบันทึกในเวชระเบียนก่อนที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจจากแพทย์ และมีแบบบันทึกข้อมูลของคลินิกวาร์ฟาริน ส่วนฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ใช้โปรแกรม warfarin management เช่นเดียวกันกับโรงพยาบาล B

ตารางที่ 4.1 ความแตกต่างของโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล

โรงพยาบาล	ประเภทโรงพยาบาล	รูปแบบการทำงานของคลินิกวาร์ฟาริน	โปรแกรมที่ใช้
โรงพยาบาล A	เอกชน	พบเภสัชกรเพื่อให้คำแนะนำ หลังจากผู้ป่วยได้รับการตรวจจากแพทย์	Microsoft access
โรงพยาบาล B	ทั่วไป	พบเภสัชกรเพื่อให้คำแนะนำ หลังจากผู้ป่วยได้รับการตรวจจากแพทย์	Warfarin management
โรงพยาบาล C	ศูนย์	ผู้ป่วยมาตรงกับวันที่มีคลินิกวาร์ฟาริน ผู้ป่วยทุกรายพบเภสัชกรเพื่อซักประวัติเบื้องต้น หากพบปัญหาให้มีการส่งต่อข้อมูลต่อให้แพทย์ และกลับมาพบเภสัชกรอีกครั้ง	โปรแกรมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยวาร์ฟาริน เชื่อมโยงกับฐานข้อมูลของโรงพยาบาล

ตารางที่ 4.1 ความแตกต่างของโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล (ต่อ)

โรงพยาบาล	ประเภท โรงพยาบาล	รูปแบบการทำงานของ คลินิกวาร์ฟาริน	โปรแกรมที่ใช้
โรงพยาบาล D	ศูนย์	พบเภสัชกรเพื่อให้คำแนะนำ หลังจาก ผู้ป่วยได้รับการตรวจจากแพทย์ ช่วง หลังมีการค้นหาปัญหาจากการใช้ยา ในผู้ป่วยก่อน หากมีปัญหาจากการใช้ ยาจะมีการบันทึกในเวชระเบียน ก่อนที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจจากแพทย์	Warfarin management

4.2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 – 30 มิถุนายน พ.ศ. 2553 เก็บข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 323 ราย จำนวนผู้ป่วยแต่ละโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลดังตารางที่ 4.2 ผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 182 ราย เพศชาย 141 ราย ติดตามผู้ป่วยจนครบระยะเวลาการศึกษา 1.5 ปี จำนวน 307 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 1 รายได้รับยาวาร์ฟารินครบกำหนดก่อนที่จะสิ้นสุดระยะเวลาของการศึกษาเนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตันได้รับยาวาร์ฟารินครบระยะเวลาของการรักษาแล้วและไม่มีการกลับเป็นซ้ำ มีผู้ป่วยจำนวน 1 รายเสียชีวิต มีผู้ป่วยจำนวน 14 รายได้รับการติดตามอาการต่อที่โรงพยาบาลอื่นก่อนที่จะสิ้นสุดการศึกษา ระยะเวลาทั้งหมดที่ติดตามผู้ป่วย 323 คน คือ 469.55 ปีคิดเป็นระยะเวลาเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วยต่อคนคิดเป็น 1.45 ปี

ตารางที่ 4.2 จำนวนผู้ป่วยจากโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูล

โรงพยาบาล	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)
A	50 (15.48)
B	92 (28.48)
C	111 (34.37)
D	70 (21.67)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยารักษาเพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันด้วยโรคลิ้นหัวใจมากที่สุด คือ 149 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจทั้ง 2 ชนิดคือ mitral valve replacement (MVR) และ aortic valve replacement (AVR) จำนวน 9 ราย ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR อย่างเดียว จำนวน 67 ราย (รวมผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR 76 ราย) จำนวนผู้ป่วย MVR ในแต่ละโรงพยาบาลดังตารางที่ 4.3 ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด AVR อย่างเดียว จำนวน 11 ราย ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับลิ้นหัวใจอื่น ได้แก่ rheumatic heart disease (RHD) และ mitral stenosis (MS) จำนวน 62 ราย รองลงมา คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation และหลอดเลือดสมองตีบตัน (stroke) ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.4

ผู้ป่วย 251 รายที่ทราบวัน เดือน ปีที่แน่นอนในการได้รับยารักษาครั้งแรก อีก 72 ราย ไม่ทราบวันที่ได้รับยารักษาครั้งแรก แต่ได้รับมาก่อนวันที่จะทำการเก็บข้อมูลอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยารักษาจนกระทั่งวันที่ เริ่มเก็บข้อมูล 1 มกราคม พ.ศ. 2552 คือ 3.6 ปี โดยผู้ป่วยที่ใช้ยารักษามานานที่สุด 14 ปี และน้อยที่สุด 56 วัน

ตารางที่ 4.3 จำนวนผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR แต่ละโรงพยาบาล

โรงพยาบาล	จำนวนผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR/ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดของโรงพยาบาล (ร้อยละ)
A	9/50 (18.00)
B	16/92 (17.39)
C	28/111 (25.22)
D	23/70 (32.86)

ตารางที่ 4.4 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)
เพศ	
ชาย	141 (43.65)
หญิง	182 (56.35)
อายุ (mean ± sd)	59.41 ± 13.76
อายุเพศชาย (mean ± sd)	58.93 ± 13.12
อายุเพศหญิง (mean ± sd)	59.78 ± 14.25
ช่วงอายุ	19.00 - 93.00
โรคที่ได้รับการวินิจฉัยให้ใช้ยาแอสไพริน	
โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease)	149 (40.16)
MVR (67 ราย)	
AVR (11 ราย)	
MVR และ AVR (9 ราย)	
โรคลิ้นหัวใจอื่น ๆ (62 ราย)	
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation	115 (31.00)
โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน (stroke)	60 (16.17)
โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)	19 (5.12)
ภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (deep vein thrombosis)	17 (4.58)
ภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน (arterial thrombosis)	4 (1.08)
มีลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular thrombus)	4 (1.08)
ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติแบบ sick sinus syndrome	2 (0.54)
ภาวะโพรงหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน (cerebral venous sinus thrombosis)	1 (0.27)

หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 รายอาจมีมากกว่า 1 ข้อบ่งชี้

MVR = mitral valve replacement

AVR = aortic valve replacement

4.3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาฟาริน

ในการติดตามผู้ป่วยจากข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียน และฐานข้อมูลคลินิกฟาริน ฟาริน นาน 1.5 ปี พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งหมด 132 ราย จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 323 ราย คิดเป็น ร้อยละ 40.87 (ร้อยละ 28.18 ในการติดตามผู้ป่วย 1 ปี) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 218 ครั้ง ต่อจำนวน 3592 ครั้งที่ติดตามผู้ป่วย คิดเป็น 6 ครั้งต่อการติดตามผู้ป่วย 100 ครั้ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวนเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ 1 เหตุการณ์ (ร้อยละ 62.12) และมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 0.76) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 7 เหตุการณ์ซึ่งมากที่สุด ตลอดระยะเวลาของการศึกษา แสดงดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 จำนวนเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย

จำนวนเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 132)
1	82 (62.12)
2	31 (23.48)
3	11 (8.33)
4	3 (2.27)
5	2 (1.52)
6	2 (1.52)
7	1 (0.76)
รวม	132

ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรก คือ การมีค่า INR มากกว่า 5 จำนวน 73 ครั้ง รองลงมา ได้แก่ จำเลือดตามร่างกาย 50 ครั้ง เลือดออกตามไรฟัน 41 ครั้ง เลือดปนออกมาในปัสสาวะ 26 ครั้ง ประจำเดือนมามากกว่าปกติหรือเลือดออกจากช่องคลอด 7 ครั้ง ตามลำดับ จากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดจากการใช้ยารักษาฟารินทั้งหมด 218 ครั้ง ดังตารางที่ 4.6

- ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ได้แก่ การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในสมอง เลือดออกในช่องท้อง และเลือดออกในกล้ามเนื้อ ทั้งหมด 10 เหตุการณ์

- ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง ได้แก่ จ้ำเลือดตามร่างกาย เลือดออกตามไรฟัน เลือดปนออกมาในปัสสาวะ เลือดปนออกมาในอุจจาระ ประจำเดือนมาผิดปกติหรือมีเลือดออกจากช่องคลอด ไอหรือมีเสมหะปนเลือด เลือดกำเดาไหลหรือมีเลือดออกจากจมูก ห้อเลือด ทั้งหมด 135 เหตุการณ์
- การมีค่า INR มากกว่า 5 ทั้งหมด 73 เหตุการณ์
- อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ของยารวาร์ฟาริน ได้แก่ การตายของผิวหนัง Purple toe syndrome ผม่วัง ภาวะตับผิดปกติ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เบื่ออาหาร ผื่นลมพิษ ผิวหนังอักเสบ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจากการศึกษา

ตารางที่ 4.6 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน

รูปแบบอาการไม่พึงประสงค์	จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (N = 218)
ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	
เลือดออกในทางเดินอาหาร	7 (3.21)
เลือดออกในสมอง	1 (0.46)
เลือดออกในช่องท้อง	1 (0.46)
เลือดออกในกล้ามเนื้อ	1 (0.46)
ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	
จ้ำเลือดตามร่างกาย	50 (22.94)
เลือดออกตามไรฟัน	41 (18.81)
มีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ	26 (11.93)
ประจำเดือนมามากกว่าปกติหรือเลือดออกจากช่องคลอด	7 (3.21)
ไอหรือมีเสมหะปนเลือด	6 (2.75)
เลือดกำเดาไหลหรือมีเลือดออกในจมูก	3 (1.38)
การเกิดห้อเลือด (hematoma)	1 (0.46)
อุจจาระมีเลือดปน	1 (0.46)
มีค่า INR มากกว่า 5	73 (33.49)
อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ	0

เมื่อทำการประเมินระดับความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์

ฟาริน โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm ซึ่งประกอบด้วยคำถามในการประเมิน 10 ข้อ (ภาคผนวก ข) แบ่งตามระดับการประเมินได้ดังนี้ น่าจะใช้ 136 เหตุการณ์ อาจจะใช้ 82 เหตุการณ์ ดังแสดงตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 การประเมินความสัมพันธ์โดยใช้ Naranjo's algorithm

ระดับความสัมพันธ์ (คะแนน)	จำนวนอาการไม่พึงประสงค์ (%) (N = 218)
ใช้แน่ (มากกว่าหรือเท่ากับ 9)	0
น่าจะใช้ (5-8)	136
อาจจะใช้ (1-4)	82
น่าสงสัย (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0)	0

4.4 ผลการศึกษาด้านค่า INR และระยะเวลาการรับประทายาวาร์ฟาริน

ค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด คือ 2.53 ซึ่งผู้ป่วยแต่ละข้อบ่งใช้ของการได้รับยา วาร์ฟารินมีช่วงของค่า INR ที่แนะนำแตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ชนิดโลหะ MVR มีช่วง INR ที่แนะนำ คือ 2.5-3.5 จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีค่า INR เฉลี่ยที่ 2.61 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟารินด้วยข้อบ่งใช้อื่นมีช่วง INR ที่แนะนำคือ 2.0-3.00 จากผล การศึกษาค่า INR ของผู้ป่วย คือ 2.51 โดยแต่ละโรงพยาบาลมีค่า INR เฉลี่ยดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 ค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยแต่ละโรงพยาบาล

โรงพยาบาล	ค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยผ่าตัด เปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR	ค่า INR เฉลี่ยของ ผู้ป่วยข้อบ่งใช้อื่น	ค่า INR เฉลี่ย ทั้งหมด
A	2.87	2.70	2.72
B	2.41	2.46	2.45
C	2.53	2.41	2.44
D	2.76	2.60	2.65

ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยา วาร์ฟารินจนกระทั่งวันที่เริ่มเก็บข้อมูล 1 มกราคม

พ.ศ. 2552 คือ 3.6 ปี ผลการศึกษาเพื่อหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (ตัวแปรค่า INR และระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน) ระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะเลือดออกกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกโดยใช้ t – test แบบ independence พบว่าค่าเฉลี่ย INR ของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก ชนิดไม่รุนแรงมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ < 0.05 แต่ไม่พบความแตกต่างในภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ส่วนระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน ไม่พบความแตกต่างทั้งในภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงและรุนแรง ดังตารางที่ 4.9, 4.10, 4.11 และ 4.12

ตารางที่ 4.9 ค่า INR เฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง

กลุ่มตัวอย่าง	N	Mean	SD	t	Sig. (2-tailed)
ไม่เกิดภาวะเลือดออก	223	2.49	0.44	-2.86	0.004
เกิดภาวะเลือดออก	100	2.63	0.38		

ตารางที่ 4.10 ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟารินเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง

กลุ่มตัวอย่าง	N	Mean (วัน)	SD	t	Sig. (2-tailed)
ไม่เกิดภาวะเลือดออก	170	1345.89	1108.54	0.61	0.543
เกิดภาวะเลือดออก	81	1255.52	1079.86		

ตารางที่ 4.11 ค่า INR เฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

กลุ่มตัวอย่าง	N	Mean	SD	t	Sig. (2-tailed)
ไม่เกิดภาวะเลือดออก	313	2.54	0.42	0.81	0.421
เกิดภาวะเลือดออก	10	2.43	0.56		

ตารางที่ 4.12 ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟารินเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

กลุ่มตัวอย่าง	N	Mean (วัน)	SD	t	Sig. (2-tailed)
ไม่เกิดภาวะเลือดออก	242	1331.33	1110.72	1.99	0.074
เกิดภาวะเลือดออก	9	924.22	576.18		

4.5 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับปัจจัยเชิงคุณภาพ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

การศึกษานี้มีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยต่อเนื่องในช่วง 1 มกราคม 2552 ถึง 30 มิถุนายน 2553 การวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกด้วยวิธี GEE ซึ่งตัวแปรตามในที่นี้คือ การเกิดภาวะเลือดออกมีการแจกแจงแบบทวินาม (binomial distribution) โครงสร้างสหสัมพันธ์ที่ใช้เป็นแบบ exchangeable โดยปัจจัยที่นำมาเข้าตัวแบบการวิเคราะห์ได้จากผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย ที่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) โดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test และนำปัจจัยค่า INR กับระยะเวลาการใช้อยารวาร์ฟารินเข้ามาพิจารณาร่วมด้วย โดยแบ่งตามผลลัพธ์ดังนี้

4.5.1 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงกับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้อยารวาร์ฟารินในด้านการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง โดยทดสอบกับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย พบว่าเพศ ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 และประวัติการมีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงร่วมด้วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดังตารางที่ 4.13

ตารางที่ 4.13 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
โรงพยาบาล			0.153
A	31	19	
B	71	21	
C	77	34	
D	44	26	
เพศ			0.010
ชาย	108	33	
หญิง	115	67	
อายุ			0.160
15-30	3	4	
31-45	23	14	
46-60	84	31	
61-75	81	30	
76-95	32	21	
ข้อบ่งชี้			0.986
ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ	60	27	
ข้อบ่งชี้อื่น	163	73	
ภาวะโรคร่วม[±]			0.098
ไม่มีภาวะโรคร่วมหรือมี 1 โรค	111	57	
2 โรค	60	16	
3 โรค	31	12	
มากกว่า 3 โรค	21	15	

ตารางที่ 4.13 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง(ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย ใช่ -ขนาดยาเฉลี่ย (mean \pm SD) คือ 85.72 \pm 35.80 มิลลิกรัม/วัน -ขนาดยาน้อยที่สุด คือ 60 มิลลิกรัม/วัน -ขนาดยามากที่สุด คือ 300 มิลลิกรัม/วัน ไม่ใช่	23	17	0.092
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน มี ไม่มี	15 208	7 93	0.928
ประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง มี ไม่มี	10 213	5 95	0.783 [§]
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 มี ไม่มี	47 176	34 66	0.013
ภาวะโลหิตจาง มี ไม่มี	17 206	12 88	0.203
ภาวะไตบกพร่องโดยมี Clcr < 30 ml/min มี ไม่มี	7 216	7 93	0.140 [§]

ตารางที่ 4.13 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
ภาวะตับบกพร่อง			0.670 [§]
มี	5	1	
ไม่มี	218	99	
ภาวะไตรอยด์ฮอร์โมนต่ำ			0.090 [§]
มี	1	3	
ไม่มี	222	97	
ภาวะไตรอยด์ฮอร์โมนสูง			0.027 [§]
มี	5	8	
ไม่มี	218	92	
ภาวะหัวใจล้มเหลว			0.152
มี	41	12	
ไม่มี	182	88	

[§] Fisher's exact test

+ ภาวะโรคร่วมได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ไขมันในเลือดสูง ภาวะไตบกพร่อง โรคหัวใจล้มเหลว โรคเกาต์ โรคตับ โรคโลหิตจาง โรคพาร์กินสัน ภาวะ antiphospholipid syndrome โรค Systemic lupus erythematosus (SLE) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy) โรคเบาหวาน ภาวะ malignant melanoma ภาวะไขมันคั่งสะสมในตับ โรคต่อมลูกหมากโต ภาวะ left arterial thrombus โรคลมชัก โรคความดันในปอดสูง โรคหอบหืด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะ ไทรอยด์ฮอร์โมนสูง ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ ภาวะ nephrotic syndrome โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด เนื้องอกในสมอง โรคลิ้นหัวใจ โรคสมองเสื่อม เนื้องอกมดลูก (myoma uteri) โรคสะเก็ดเงิน โรคมะเร็งเต้านม โรค vasculitis enteropathy โรคกล้ามเนื้อหัวใจ cardiomyopathy โรคการกดทับเส้นประสาทบริเวณข้อมือ (carpal tunnel syndrome)

4.5.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง

เมื่อนำปัจจัยซึ่งเป็นตัวแปรอิสระ ได้แก่ 1. เพศ 2. ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง 3. ค่า INR 4. ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน 5. ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 โดยนำตัวแปรทั้ง 5 ตัวนำเข้าไปในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) เป็นดังนี้ เพศหญิง (OR = 2.34; 95% CI = 1.40-3.91) ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 1.98; 95% CI = 1.26-3.10) ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (OR = 2.33; 95% CI = 1.21-4.48) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.67; 95% CI = 1.38-2.01) ดังตารางที่ 4.14

ตารางที่ 4.14 ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง

ตัวแปร	Estimate	SE	OR (95% CI)	p-value
เพศหญิง	0.85	0.26	2.34 (1.40, 3.91)	0.0012
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5	0.68	0.23	1.98 (1.26, 3.10)	0.0028
มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง	0.85	0.33	2.33 (1.21, 4.48)	0.0111
ค่า INR	0.51	0.095	1.67 (1.38, 2.01)	0.0000
ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน	-0.00	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	0.4700

นำตัวแปรอิสระที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (ค่า INR และระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน) มาแบ่งช่วงดังนี้

- ค่า INR แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ค่า INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กับค่า INR มากกว่า 3.5
- ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟารินแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ รับประทานยารวาร์ฟารินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี กับรับประทานยารวาร์ฟารินมากกว่า 1 ปี

เมื่อนำตัวแปรอิสระชนิดต่อเนื่องมาแบ่งกลุ่ม แล้วนำตัวแปรทั้ง 5 ตัวนำเข้าไปในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ผลการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.5 (OR = 6.90; 95% CI = 4.41-10.80) เป็นปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติการรับประทานยารวาร์ฟารินมากกว่า 1 ปีมีความเสี่ยงลดลงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (OR = 0.42; 95% CI = 0.24-0.72) ดังตารางที่ 4.15

ตารางที่ 4.15 ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงกับตัวแปรอิสระแบบแบ่งกลุ่ม

ตัวแปร	Estimate	SE	OR (95% CI)	p-value
เพศหญิง	0.70	0.24	2.02 (1.25, 3.27)	0.0040
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5	0.68	0.24	1.97 (1.24, 3.14)	0.0042
มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง	0.86	0.34	2.37 (1.23, 4.60)	0.0103
ค่า INR > 3.5	1.93	0.23	6.90 (4.41, 10.80)	0.0000
ระยะเวลาการรับประทานยาวาร์ฟาริน > 1 ปี	-0.88	0.28	0.42 (0.24, 0.72)	0.0018

4.5.3 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงกับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินในด้านการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรง โดยทดสอบกับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย พบว่ามีเพียงปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องร่วมด้วย ดังตารางที่ 4.16 โดยภาวะตับบกพร่องที่พบในการศึกษาครั้งนี้คือ การมีเอนไซม์ตับเพิ่มมากกว่า 3 เท่าของค่าสูง สุดปกติ การมีไขมันคั่งสะสมในตับ หรือมีทั้ง 2 ภาวะร่วมกัน

ตารางที่ 4.16 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%)		P-value (Fisher's exact)
	(N = 323)		
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
โรงพยาบาล			0.820
A	48	2	
B	89	3	
C	107	4	
D	69	1	

ตารางที่ 4.16 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง(ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Fisher's exact)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
เพศ			0.752
ชาย	136	5	
หญิง	177	5	
อายุ			0.946
15-30	7	0	
31-45	36	1	
46-60	112	3	
61-75	107	4	
76-95	51	2	
ข้อป่องใช้			0.298
ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ	86	1	
ข้อป่องใช้อื่น	227	9	
ภาวะโรคร่วม			0.702
ไม่มีภาวะโรคร่วมหรือมี 1 โรค	162	6	
2 โรค	75	1	
3 โรค	41	2	
มากกว่า 3 โรค	35	1	
ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย			0.114
ใช่	37	3	
ไม่ใช่	276	7	
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน			0.511
มี	21	1	
ไม่มี	292	9	

ตารางที่ 4.16 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Fisher's exact)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
ประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง			0.073
มี	13	2	
ไม่มี	300	8	
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5			0.276
มี	77	4	
ไม่มี	236	6	
ภาวะโลหิตจาง			1.000
มี	28	1	
ไม่มี	285	9	
ภาวะไตบกพร่องโดยมี Clcr < 30 ml/min			0.362
มี	13	1	
ไม่มี	300	9	
ภาวะตับบกพร่อง			0.012
มี	4	2	
ไม่มี	309	8	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ			1.000
มี	4	0	
ไม่มี	309	10	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง			1.000
มี	13	0	
ไม่มี	300	10	
ภาวะหัวใจล้มเหลว			0.215
มี	50	3	
ไม่มี	263	7	

4.5.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

เมื่อนำปัจจัยซึ่งเป็นตัวแปรอิสระ ได้แก่ 1. ประวัติภาวะตับบกพร่อง 2. ค่า INR 3. ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน โดยนำตัวแปรทั้ง 3 ตัวนำเข้าไปในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) เป็นดังนี้ ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะตับบกพร่อง ($OR = 20.39$; $95\% CI = 3.62\text{-}115.00$) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น ($OR = 1.47$; $95\% CI = 1.16\text{-}1.87$) ดังตารางที่ 4.17

ตารางที่ 4.17 ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

ตัวแปร	Estimate	SE	OR (95% CI)	p-value
มีประวัติภาวะตับบกพร่อง	3.02	0.88	20.39 (3.62, 115.00)	0.0006
ค่า INR	0.39	0.12	1.47 (1.16, 1.87)	0.0014
ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน	-0.00	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	0.2944

4.5.5 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดออกทั้งหมดกับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน โดยทำการรวมภาวะเลือดออกทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรง โดยทดสอบกับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย พบว่าเพศ ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 และประวัติการมีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง ร่วมด้วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดังตารางที่ 4.18

ตารางที่ 4.18 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
โรงพยาบาล			0.223
A	30	20	
B	69	23	
C	76	35	
D	44	26	
เพศ			0.024
ชาย	105	36	
หญิง	114	68	
อายุ			0.184
15-30	3	4	
31-45	23	14	
46-60	82	33	
61-75	80	31	
76-95	31	22	
ข้อป่งใช้			0.786
ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ	60	27	
ข้อป่งใช้อื่น	159	77	
ภาวะโรคร่วม			0.104
ไม่มีภาวะโรคร่วมหรือมี 1 โรค	108	60	
2 โรค	59	17	
3 โรค	31	12	
มากกว่า 3 โรค	21	15	
ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย			0.064
ใช่	22	18	
ไม่ใช่	197	86	

ตารางที่ 4.18 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%)		P-value (Chi-square)
	(N = 323)		
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน			0.968
มี	15	7	
ไม่มี	204	97	
ประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง			0.574 [§]
มี	9	6	
ไม่มี	210	98	
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5			0.014
มี	46	35	
ไม่มี	173	69	
ภาวะโลหิตจาง			0.267
มี	17	12	
ไม่มี	202	92	
ภาวะไตบกพร่องโดยมี Clcr < 30 ml/min			0.154 [§]
มี	7	7	
ไม่มี	212	97	
ภาวะตับบกพร่อง			1.000 [§]
มี	4	2	
ไม่มี	215	102	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ			0.100 [§]
มี	1	3	
ไม่มี	218	101	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง			0.031 [§]
มี	5	8	
ไม่มี	214	96	

ตารางที่ 4.18 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
ภาวะหัวใจล้มเหลว			0.191
มี	40	13	
ไม่มี	179	91	

[§] Fisher's exact test

4.5.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด

เมื่อนำปัจจัยซึ่งเป็นตัวแปรอิสระ ได้แก่ 1. เพศ 2. ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง 3. ค่า INR 4. ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน 5. ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 โดยนำตัวแปรทั้ง 5 ตัวนำเข้ามาในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) เป็นดังนี้ เพศหญิง (OR = 1.92; 95% CI = 1.16, 3.19) ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 1.94; 95% CI = 1.22, 3.07) ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (OR = 2.09; 95% CI = 1.07, 4.07) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.68; 95% CI = 1.39-2.02) ดังตารางที่ 4.19

ตารางที่ 4.19 ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมด

ตัวแปร	Estimate	SE	OR (95% CI)	p-value
เพศหญิง	0.65	0.26	1.92 (1.16, 3.19)	0.0117
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5	0.66	0.23	1.94 (1.22, 3.07)	0.0049
มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง	0.74	0.34	2.09 (1.07, 4.07)	0.0302
ค่า INR	0.52	0.09	1.68 (1.39, 2.02)	0.0000
ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน	-0.00	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	0.4340

เมื่อนำตัวแปรอิสระชนิดต่อเนื่องมาแบ่งกลุ่ม แล้วนำตัวแปรทั้ง 5 ตัวนำเข้าไปในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ผลการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.5 (OR = 6.46; 95% CI = 4.19-9.95) เป็นปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งห มด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติการรับประทานยารักษาโรคไตมากกว่า 1 ปีมีความเสี่ยงลดลงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (OR = 0.45; 95% CI = 0.26-0.78) ดังตารางที่ 4.20

ตารางที่ 4.20 ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมดกับตัวแปรอิสระแบบแบ่งกลุ่ม

ตัวแปร	Estimate	SE	OR (95% CI)	p-value
เพศหญิง	0.52	0.24	1.67 (1.04, 2.70)	0.0343
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5	0.64	0.24	1.90 (1.20, 3.01)	0.0064
มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง	0.73	0.34	2.08 (1.06, 4.09)	0.0332
ค่า INR > 3.5	1.86	0.22	6.46 (4.19, 9.95)	0.0000
ระยะเวลาการรับประทานยารักษาโรคไต > 1 ปี	-0.79	0.28	0.45 (0.26, 0.78)	0.0042

4.5.7 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดออกทั้งหมดและการมีค่า INR มากกว่า 5 กับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคไต โดยทำการรวมภาวะเลือดออกแบบรุนแรง เลือดออกแบบไม่รุนแรงและการมีค่า INR มากกว่า 5 โดยทดสอบกับตัวแปรต่าง ๆ ของข้อมูลผู้ป่วย พบว่าความแตกต่างของโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 และประวัติการมีไตบกพร่องโดยมี $Cl_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$ ร่วมด้วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกและการมีค่า INR มากกว่า 5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) ดังตารางที่ 4.21

ตารางที่ 4.21 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์เล็ อดออกทั้งหมด และรวมอาการไม่พึงประสงค์ INR มากกว่า 5

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
โรงพยาบาล			0.001
A	26	24	
B	63	29	
C	73	38	
D	29	41	
เพศ			0.711
ชาย	85	56	
หญิง	106	76	
อายุ			0.139
15-30	2	5	
31-45	20	17	
46-60	73	42	
61-75	70	41	
76-95	26	27	
ข้อบ่งใช้			0.692
ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ	53	34	
ข้อบ่งใช้อื่น	138	98	
ภาวะโรคร่วม			0.104
ไม่มีภาวะโรคร่วมหรือมี 1 โรค	94	74	
2 โรค	52	24	
3 โรค	28	15	
มากกว่า 3 โรค	17	19	

ตารางที่ 4.21 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์เลือดออกทั้งหมด และรวมอาการไม่พึงประสงค์ INR มากกว่า 5 (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย			0.209
ใช่	20	20	
ไม่ใช่	171	112	
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน			0.176
มี	10	12	
ไม่มี	181	120	
ประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง			0.315
มี	7	8	
ไม่มี	184	124	
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5			< 0.001
มี	35	46	
ไม่มี	156	86	
ภาวะโลหิตจาง			0.213
มี	14	15	
ไม่มี	177	117	
ภาวะไตบกพร่องโดยมี $Cl_{cr} < 30$ ml/min			0.017
มี	4	10	
ไม่มี	187	122	
ภาวะตับบกพร่อง			0.691 [§]
มี	3	3	
ไม่มี	188	129	

ตารางที่ 4.21 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์เลือดออกทั้งหมด และรวมอาการไม่พึงประสงค์ INR มากกว่า 5 (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (%) (N = 323)		P-value (Chi-square)
	ไม่เกิดอาการ	เกิดอาการ	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ			0.309 [§]
มี	1	3	
ไม่มี	190	129	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง			0.122
มี	5	8	
ไม่มี	186	124	
ภาวะหัวใจล้มเหลว			0.084
มี	37	16	
ไม่มี	154	116	

[§] Fisher's exact test

4.5.8 ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกทั้งหมดและการมีค่า INR มากกว่า 5

เมื่อนำปัจจัยซึ่งเป็นตัวแปรอิสระ ได้แก่ 1. ภาวะไตบกพร่อง 2. ค่า INR 3. ระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน 4. โรงพยาบาล 5. ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 โดยนำตัวแปรทั้ง 5 ตัวนำเข้าไปในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมกับการมีค่า INR มากกว่า 5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) คือ ค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 2.79; 95% CI = 2.09-3.74) ผู้ป่วยโรงพยาบาล D (OR = 1.80; 95% CI = 1.06-3.04) ดังตารางที่ 4.22

ตารางที่ 4.22 ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมกับการมีค่า INR มากกว่า 5

ตัวแปร	Estimate	SE	OR (95% CI)	p-value
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5	0.28	0.22	1.32 (0.86, 2.02)	0.2020
มีภาวะไตบกพร่อง โดยมี Clcr < 30 ml/min	0.32	0.40	1.38 (0.63, 3.02)	0.4210
ค่า INR	1.03	0.15	2.79 (2.09, 3.74)	0.0000
ระยะเวลาการรับประทาน ยารวาร์ฟาริน	-0.00	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	0.2700
-โรงพยาบาล B [#]	0.00	0.38	1.00 (0.48, 2.09)	0.9930
-โรงพยาบาล C [#]	0.31	0.30	1.36 (0.75, 2.48)	0.3070
-โรงพยาบาล D [#]	0.59	0.27	1.80 (1.06, 3.04)	0.0291

[#] เมื่อเทียบกับโรงพยาบาล A

เมื่อนำตัวแปรอิสระชนิดต่อเนื่องมาแบ่งกลุ่ม แล้วนำตัวแปรทั้ง 5 ตัวนำเข้าไปในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมกับการมีค่า INR มากกว่า 5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) เป็นดังนี้ ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.5 (OR = 14.92; 95% CI = 10.02-22.20) ผู้ป่วยโรงพยาบาล D (OR = 1.80; 95% CI = 1.00-3.22) ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติการรับประทานยารวาร์ฟารินมากกว่า 1 ปีมีความเสี่ยงลดลงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมกับการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 0.48; 95% CI = 0.28-0.81) ดังตารางที่ 4.23

ตารางที่ 4.23 ตัวแบบ GEE ของภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมกับการมีค่า INR มากกว่า 5 กับตัวแปรอิสระแบบแบ่งกลุ่ม

ตัวแปร	Estimate	SE	OR (95% CI)	p-value
ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5	0.33	0.23	1.39 (0.89, 2.18)	0.1470
ภาวะไตบกพร่องโดยมี Clcr < 30 ml/min	0.41	0.42	1.50 (0.66, 3.42)	0.3302
ค่า INR > 3.5	2.70	0.20	14.92 (10.02, 22.20)	0.0000
ระยะเวลาการรับประทาน ยารวาร์ฟาริน > 1 ปี	-0.74	0.27	0.48 (0.28, 0.81)	0.0065
โรงพยาบาล B [#]	-0.22	0.37	0.80 (0.39, 1.64)	0.5433
-โรงพยาบาลม C [#]	0.16	0.31	1.18 (0.64, 2.15)	0.5949
-โรงพยาบาล D [#]	0.59	0.30	1.80 (1.00, 3.22)	0.0492

[#] เมื่อเทียบกับโรงพยาบาล A

4.6 ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

นอกเหนือจากผลการศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินซึ่งส่วนใหญ่เป็นภาวะเลือดออกแล้ว พบผู้ป่วยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในช่วงระยะเวลาของการศึกษา 4 ราย และเมื่อพิจารณาผู้ป่วยทั้ง 4 รายที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสมองนั้น ทราบค่า INR ที่วัดได้ในวันที่เกิดอาการ 2 ราย คือ 1.32 และ 1.35 อีก 2 รายไม่ทราบค่า INR เนื่องจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและไม่สามารถตามประวัติค่า INR ได้ แต่มีแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะมีค่า INR ที่ต่ำกว่าช่วงเป้าหมายของการรักษาเนื่องจากในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดอาการนั้นได้รับการเพิ่มขนาดยารวาร์ฟาริน รายละเอียดผู้ป่วยแต่ละรายเป็นดังนี้

รายที่ 1 ก่อนที่ผู้ป่วยเกิดอาการลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสมอง 2 เดือน ผู้ป่วยมีเลือดออกตามไรฟัน และมีค่า INR 5.7 จึงได้รับการปรับขนาดยารวาร์ฟารินลดลง อีก 1 เดือนต่อมา นัดติดตามอาการและพบค่า INR 1.03 แต่ไม่มีอาการผิดปกติอื่น ๆ และยังไม่ได้รับการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน จนกระทั่งผู้ป่วยมาโรงพยาบาลอีกครั้งด้วยอาการขาอ่อนแรง มีอชค่า INR 1.32 และได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography: CT scan) แพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง ซึ่งได้รับการแก้ไขโดยการปรับเพิ่มขนาดยารวาร์ฟาริน

รายที่ 2 ผู้ป่วยมีค่า INR 3 ครั้งก่อนเกิดอาการล้มเลือดออกจุดตันในหลอดเลือดสมอง เป็นดังนี้ 1.18, 1.44 และ 1.11 ตามลำดับ ครั้งสุดท้ายที่ค่า INR 1.11 ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาวาร์ฟาริน อีกประมาณ 3 สัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการแขนขาอ่อนแรง และได้รับการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเกิดล้มเลือดออกจุดตันในสมอง ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการ ให้ยา enoxaparin ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วันและมีการปรับเพิ่มขนาดยาวาร์ฟาริน โดยไม่ทราบค่า INR ในตอนรักษาตัวอยู่

รายที่ 3 ผู้ป่วยขาดยาประมาณ 3 วัน จากนั้นมีอาการปากเบี้ยวมือชา เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล ใกล้บ้าน ได้รับการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเกิดภาวะสมองขาด เลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ส่วนรายละเอียดอื่น ๆ ไม่มีข้อมูล

รายที่ 4 ผู้ป่วยมีค่า INR ก่อนเกิดอาการล้มเลือดออกจุดตันในหลอดเลือดสมอง 1.23 ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาวาร์ฟาริน อีก 2 วันต่อมาผู้ป่วยกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการแขนขาอ่อนแรง พูดลำบาก ด้วยค่า INR 1.35 และได้รับการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเกิดล้มเลือดออกจุดตันในสมองด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography: CT scan) ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการ ได้รับยา enoxaparin ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 1 วันและมีการปรับเพิ่มขนาดยาวาร์ฟาริน

4.7 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับยาอื่นหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

ยาที่ใช้ร่วมกับยาวาร์ฟารินซึ่งมีผลให้เกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาในการศึกษานี้ พบเป็น 2 ลักษณะ คือ ลักษณะแรก ยาที่ใช้ร่วมมีการใช้ต่อเนื่องโดยไม่เปลี่ยนแปลงขนาดยามาก่อน การศึกษาและยังใช้อยู่ตลอดการศึกษา ดังนั้นการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาวาร์ฟารินกับยาที่ใช้ร่วมในลักษณะนี้อาจไม่มีผลต่อการรักษาของยาวาร์ฟารินในการศึกษานี้ เนื่องจากผลการเกิดอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นถูกปรับปรุงแก้ไขมาก่อนหน้าช่วงเวลาที่ทำการศึกษาแล้ว การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ในระหว่างการศึกษาก็อาจมาจากสาเหตุอื่น ลักษณะที่สอง เป็นยาที่ใช้ร่วมที่แพทย์พิจารณาให้ผู้ป่วยเป็นครั้งแรก หรือเป็นยาที่เกิด อันตรกิริยาต่อกันกับยาวาร์ฟารินได้รับร่วมกันมาก่อนช่วงเวลาที่ทำการศึกษาแต่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดระหว่างช่วงที่ทำการศึกษา ผลของการใช้ยา ร่วมในลักษณะนี้อาจส่งผลต่อการรักษาของยาวาร์ฟารินได้ ในการศึกษานี้ได้รายงานข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาต่อกันในลักษณะที่สอง

มีผู้ป่วย 8 ราย ที่สงสัยว่าอาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น น่าจะมีสาเหตุมาจากการเกิด อันตรกิริยาต่อกันกับยาวาร์ ฟารินที่ได้รับร่วมกันก่อนหน้าที่จะเกิดอาการ

โดยยาที่เป็นสาเหตุที่ได้รับร่วมกับยาริวาร์ฟารินได้แก่ nimesulide, danazol, fluconazole, fenofibrate และกลุ่มด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) จำนวน 7 ราย ซึ่งยาที่เป็นสาเหตุทั้งหมดเกิดอันตรกิริยาต่อกันกับยาริวาร์ฟารินในระดับนัยสำคัญ 1 และมีผลิตภัณฑ์อาหารเสริมน้ำมันปลา (fish oil) จำนวน 1 ราย ดังตารางที่ 4.24 และมีรายละเอียดของผู้ป่วยแต่ละรายดังนี้

รายที่ 1 มีค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ 2.69 และได้รับยาริวาร์ฟารินในขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่ได้มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา แต่ผู้ป่วยได้รับประทานผลิตภัณฑ์อาหารเสริม น้ำมันปลาร่วมด้วย ในการติดตามอาการครั้งต่อไปในอีกประมาณ 1 เดือน พบว่าผู้ป่วยเกิดจ้ำเลือดตามร่างกายร่วมกับการมีค่า INR 4.24 ซึ่งผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการหยุดรับประทานน้ำ มันปลา และหยุดยาริวาร์ฟาริน 2 วันหลังจากนั้นให้รับประทานยาริวาร์ฟารินในขนาดเดิม

รายที่ 2 มีค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ 3.56 ได้รับการปรับขนาดยาริวาร์ฟารินจากเดิมรับประทานขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อวันแต่หยุดรับประทานยาวันอาทิตย์ทั้งนี้เนื่องมาจากผู้ป่วยมีค่า INR นอกช่วงเป้าหมาย และผู้ป่วยได้รับยา fenofibrate ขนาด 160 มิลลิกรัมต่อวันร่วมด้วย ในการติดตามอาการครั้งต่อไปในอีกประมาณ 40 วัน พบว่าผู้ป่วยมีค่า INR 7.60 ซึ่งผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการหยุดรับประทานยาริวาร์ฟาริน ได้รับวิตามินเคในรูปแบบ ฉีดขนาด 2 มิลลิกรัม และได้รับยา clopidogrel แทนไปก่อน จนกระทั่งเริ่มให้ยาริวาร์ฟารินใหม่อีกครั้ง ในขนาดที่ต่ำลงเป็น 1.5 มิลลิกรัมรับประทานวันเว้นวัน

รายที่ 3 มีค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ 1.80 ได้รับยาริวาร์ฟารินในขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยยังไม่มีมีการปรับเปลี่ยนขนาดยา นัดติดตามอาการอีกประมาณ 1 เดือน ซึ่งก่อนหน้าผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเป็นซิกุนกุนยา (*Chikungunya*) ไปรับการรักษาที่คลินิก ได้รับยา nimesulide ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลา แต่ไม่ได้ระบุระยะเวลาที่แน่นอน การกินยา จนกระทั่งวันที่มาโรงพยาบาลพบผู้ป่วยมีเลือดปนออกมากับปัสสาวะ ค่า INR 5.09 ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการหยุดรับประทาน nimesulide และหยุดรับประทานยาริวาร์ฟาริน 2 วันหลังจากนั้นให้รับประทานยาในขนาดเดิม

รายที่ 4 ไม่ทราบค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ แต่ก่อนหน้าผู้ป่วยสามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงของการรักษาได้ และรับประทานยาริวาร์ฟารินในขนาดเดิม ก่อนหน้าที่จะมาโรงพยาบาลในนัดครั้งหน้าได้รับประทานยา nimesulide เนื่องจากปวดเข่าแต่ไม่ทราบปริมาณและเวลาการกิน ในวันที่ผู้ป่วยมาติดตามอาการพบว่าผู้ป่วยเกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย มีค่า INR 4.7 ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการหยุดรับประทาน nimesulide และหยุดรับประทานยาริวาร์ฟาริน 3 วัน หลังจากนั้นให้รับประทานยาในขนาดเดิม

รายที่ 5 มีค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ 2.46 ได้รับยารวาร์ฟารินในขนาด 1.5 มิลลิกรัมรับประทานวันเว้นวัน โดยไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา อีก 1 เดือนต่อมาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการมีเลือดออกที่ช่องคลอด ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ovarian cyst ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา danazol 600 มิลลิกรัมต่อวัน จนกระทั่ง 1 เดือนต่อมาผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการปัสสาวะเป็นเลือด จำเลือดตามร่างกาย ค่า INR 12.31 ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการหยุดรับประทานยารวาร์ฟารินและหยุดรับประทานยา danazol ไม่ทราบรายละเอียดในการรักษาอื่น ๆ และเมื่อออกจากโรงพยาบาลได้รับยารวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลงเป็น 1.5 มิลลิกรัมรับประทานเฉพาะวันจันทร์และวันพฤหัสบดี ส่วนการรักษา ovarian cyst ได้เปลี่ยนเป็น buserelin แทน

รายที่ 6 มีค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ 2.10 ได้รับยารวาร์ฟารินเฉลี่ยในขนาด 4.1 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา และนัดอีก 6 สัปดาห์ ก่อนหน้าที่ผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการปวดเข่า ไปปรึกษาการรักษาที่คลินิกได้รับยาแก้ปวดมารับประทานแต่ไม่ทราบว่าชื่อยาอะไร ระบุรายละเอียดว่าน่าจะเป็นยา กลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รับประทานยามาประมาณ 4 มื้อ จนกระทั่งผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการปัสสาวะเป็นเลือด เลือดออกตามไรฟัน และค่า INR ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเลือดไม่แข็งตัว ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการหยุดยารวาร์ฟาริน วิตามินเคในรูปแบบฉีดไม่ทราบขนาดยา และได้รับ fresh frozen plasma (FFP) หลังจากนั้นเริ่มรับประทานยารวาร์ฟาริน อีกครั้งในขนาดที่ลดลง

รายที่ 7 มีค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ 2.93 ได้รับยารวาร์ฟารินในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา นัดติดตามอาการอีกประมาณ 2.5 เดือน ซึ่งก่อนหน้าที่ผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเป็นชิกุนคุนยา (Chikungunya) ได้รับยาแก้ปวด แต่ไม่ทราบว่าชื่อยาอะไร ระบุรายละเอียดว่าน่าจะเป็นยา กลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ไม่ทราบขนาดยาและปริมาณการรับประทานยา วันที่มาติดตามอาการผู้ป่วยมีเลือดออกตามไรฟัน มีค่า INR 3.43 ได้รับการแก้ไขโดยการให้หยุดรับประทานยาแก้ปวด และให้ยารวาร์ฟารินในขนาดเดิม

รายที่ 8 มีค่า INR ก่อนที่จะเกิดอาการ 1.08 ได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจากเดิมรับประทานวันละ 3 มิลลิกรัม เป็นวันละ 4.5 มิลลิกรัม โดยปรับเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ของปริมาณยาทั้งหมดต่อสัปดาห์ อีกทั้งผู้ป่วยยังได้รับยา fluconazole 400 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ร่วมด้วย อีก 3 สัปดาห์ต่อมา ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการจำเลือดตามร่างกาย ค่า INR 10.1 ได้รับการแก้ไขโดยการหยุดยารวาร์ฟารินและยา fluconazole และได้รับวิตามินเคในรูปแบบฉีดซึ่งไม่ทราบขนาดยา ได้รับ fresh frozen plasma (FFP) และ PRC (Packed Red Cell) หลังจากนั้นเริ่มรับประทานยารวาร์ฟารินอีกครั้งในขนาดที่ลดลง

ตารางที่ 4.24 อาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อน จากการใช้ยารักษาโรคที่อาจมีสาเหตุจากการเกิดอันตรกิริยากับยารักษาโรค

รายที่	ค่า INR ก่อนเกิดอาการ	การเปลี่ยนแปลงขนาดยารักษาโรค	ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาโรค	ขนาดยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาโรค (มิลลิกรัมต่อวัน)	อาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อน
1	2.69	↔	Fish oil	ไม่ทราบ	-จ้ำเลือดตามร่างกาย -มีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น (INR 4.24)
2	3.56	↓ (ร้อยละ 14.3)	fenofibrate	160	-มีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น (INR 7.60)
3	1.80	↔	Nimesulide	200	-มีเลือดปนออกมากับปัสสาวะ -มีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น (INR 5.09)
4	ไม่ทราบ	↔	Nimesulide	ไม่ทราบ	-จ้ำเลือดตามร่างกาย -มีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น (INR 4.70)
5	2.46	↔	Danazol	600	-จ้ำเลือดตามร่างกาย -มีเลือดปนออกมากับปัสสาวะ -มีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น (INR 12.31)

ตารางที่ 4.24 อาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อน จากการใช้ยาแอสไพรินที่อาจมีสาเหตุจากการเกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพริน (ต่อ)

รายที่	ค่า INR ก่อนเกิดอาการ	การเปลี่ยนแปลงขนาดยาแอสไพริน	ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพริน	ขนาดยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพริน (มิลลิกรัมต่อวัน)	อาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อน
6	2.10	↔	NSAIDs ไม่ทราบชื่อ	ไม่ทราบ	-มีเลือดปนออกมากับปัสสาวะ -เลือดออกตามไรฟัน -ค่า INR ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเลือดไม่แข็งตัว
7	2.93	↔	NSAIDs ไม่ทราบชื่อ	ไม่ทราบ	-เลือดออกตามไรฟัน -มีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น (INR 3.43)
8	1.08	↑ (ร้อยละ 50)	Fluconazole	57.14	-จ้ำเลือดตามร่างกาย -มีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น (INR 10.10)

หมายเหตุ: ผู้ป่วยรายที่ 8 ได้รับการเพิ่มขนาดยาจากครั้งก่อนหน้าร้อยละ 50 ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์ร่วมด้วย

โดยที่ ↔ หมายถึง ไม่มีการเปลี่ยนขนาดยา ↓ หมายถึง มีการปรับลดขนาดยา
 ↑ หมายถึง มีการปรับเพิ่มขนาดยา

4.8 ภาวะแทรกซ้อนจากการปรับขนาดยาที่มากเกินไปในช่วงที่แนะนำ

ผู้ป่วยทั้งหมด 323 ราย พบผู้ป่วยจำนวน 234 รายได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาอาร์ฟารินไม่เกินร้อยละ 20 และมีจำนวน 89 รายที่ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาเกินกว่าร้อยละ 20 ซึ่งในจำนวน 89 ราย พบผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน 15 ราย (ร้อยละ 16.85 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาอาร์ฟารินเกินกว่าร้อยละ 20) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดภาวะแทรกซ้อน คือ มีค่า INR ที่มากเกินไปในช่วงของการรักษา เกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย จำนวน 3 รายและเกิดเลือดออกตามไรฟันจำนวน 2 ราย ดังตารางที่ 4.25

ตารางที่ 4.25 ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาเกินร้อยละ 20 แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อน

รายที่	ขนาดยา โดยรวม ต่อสัปดาห์เดิม (มิลลิกรัม)	INR	ขนาดยาโดยรวม ต่อสัปดาห์ที่ได้รับการ ปรับ (มิลลิกรัม) (ร้อยละของการปรับ)	INR หลังจาก ปรับ ขนาดยา	ภาวะแทรกซ้อน
1	8.75	1.60	15 (71.4)	4.0	จ้ำเลือดตามร่างกาย
2	19.25	3.45	35 (81.8)	6.14	-
3	10.5	1.38	24 (128.6)	7.91	-
4	10.5	1.14	17.5 (66.7)	5.60	-
5	7	1.79	17.5 (150.0)	15.28	-
6	31.5	1.23	42 (33.3)	7.19	-
7	10	1.33	17.5 (75.0)	5.18	-
8	17.5	2.98	35 (100.0)	15.74	-
9	12.5	1.34	27.5 (120.0)	7.64	เลือดออกตามไรฟัน
10	13.5	1.63	21 (55.6)	8.42	จ้ำเลือดตามร่างกาย
11	33.25	1.45	42 (26.3)	9.27	-
12	21	1.08	31.5 (50.0)	10.1	จ้ำเลือดตามร่างกาย
13	7.5	1.78	10.5 (40.0)	3.38	เลือดออกตามไรฟัน
14	15	1.46	21 (40.0)	5.82	-
15	20	1.70	25 (25.0)	5.75	-

4.9 การจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตัวฟาริน

การแก้ไขหรือการจัดการเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตัวฟาริน หากเป็นภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง หรือ / และมีค่า INR มากกว่า 5 โดยส่วนใหญ่จะแก้ไขโดยการปรับลดขนาดยาตัวฟาริน หรือหยุดยาตัวฟารินชั่วคราว จากนั้นให้ยาตัวฟารินในขนาดเดิมหรือลดขนาดลง ไม่ได้ รับการแก้ไขหรือมีการใช้ยาตัวฟารินในขนาดเดิม ในผู้ป่วยบางรายมีการให้ vitamin K และ/หรือ fresh frozen plasma (FFP)

สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงทั้ง 10 เหตุการณ์ ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร 7 เหตุการณ์ เลือดออกในช่องท้อง 1 เหตุการณ์ เลือดออกในสมอง 1 เหตุการณ์ และเลือดออกในกล้ามเนื้อ 1 เหตุการณ์ ผู้ป่วยทั้งหมดต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หยุดยาตัวฟารินชั่วคราว และได้รับการรักษาอื่น ๆ ดังตารางที่ 4.26

ตารางที่ 4.26 การจัดการภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

รายที่	ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	การแก้ไข
1	เลือดออกในทางเดินอาหาร	ได้รับ vitamin K, PRC, FFP และรักษาด้วยยากลุ่ม proton pump inhibitor
2	เลือดออกในทางเดินอาหาร	ได้รับ PRC, FFP และ platelet concentrate และรักษาด้วยยากลุ่ม proton pump inhibitor, sandostatin
3	เลือดออกในทางเดินอาหาร	ได้รับ vitamin K, PRC, FFP
4	เลือดออกในทางเดินอาหาร	ได้รับ PRC และรักษาด้วยยากลุ่ม proton pump inhibitor
5	เลือดออกในทางเดินอาหาร	รักษาด้วยยากลุ่ม proton pump inhibitor
6	เลือดออกในทางเดินอาหาร	รักษาด้วยยากลุ่ม proton pump inhibitor
7	เลือดออกในทางเดินอาหาร	ไม่ทราบการรักษา
8	เลือดออกในช่องท้อง	ได้รับ vitamin K, FFP และ tranexamic acid
9	เลือดออกในสมอง	ไม่มีการรักษาเพิ่มนอกจากหยุดยาตัวฟาริน
10	เลือดออกในกล้ามเนื้อ	ได้รับ vitamin K, PRC

FFP = fresh frozen plasma และ PRC = Packed Red Cell

บทที่ 5

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

อภิปรายผล

5.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาร์ฟาริน และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในด้านการเกิดภาวะเลือดออก โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยนอกของคลินิกอาร์ฟาริน 4 โรงพยาบาลที่เป็นตัวแทนของภาคใต้ และมีความหลากหลายของโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล ได้แก่ โรงพยาบาลเอกชน โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลศูนย์ ซึ่งโรงพยาบาลทั้ง 4 แห่งมีคลินิกสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาอาร์ฟาริน ซึ่งมีรายละเอียดข้อมูลของผู้ป่วย ทำให้การเก็บข้อมูลย้อนหลังมีความสมบูรณ์มากขึ้น

เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและการมาโรงพยาบาลในแต่ละครั้งตั้งแต่ 1 มกราคม 2552 – 30 มิถุนายน 2553 จำนวนทั้งสิ้น 323 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 56.35) มากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 43.65) อายุเฉลี่ย 59.41 ± 13.76 ซึ่งอายุเฉลี่ยระหว่างผู้ป่วยเพศหญิง 59.78 ± 14.25 และเพศชาย 58.93 ± 13.12 มีค่าใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยได้รับยาอาร์ฟารินเพื่อป้องกันภาวะลิ้มเลือดอุดตันด้วยโรคลิ้นหัวใจมากที่สุด 149 ราย (ร้อยละ 40.16) รองลงมาเป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation 115 ราย (ร้อยละ 31.00) และโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน 60 ราย (ร้อยละ 16.17)

5.2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาร์ฟาริน

ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งหมด 132 ราย จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 323 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.87 ของผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 28.18 ในการติดตามผู้ป่วย 1 ปี) โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 218 ครั้ง คิดเป็น 46.55 events/100 patient-years แบ่งเป็น

- ภาวะเลือดออกทั้งหมด 104 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.20 ของผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 22.21 ในการติดตามผู้ป่วย 1 ปี) จำนวน 145 เหตุการณ์ (30.96 events/100 patient-years)

- ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง 100 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.96 ของผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 21.35 ในการติดตามผู้ป่วย 1 ปี) จำนวน 135 เหตุการณ์ (28.82 events/100 patient-years)
- ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.10 ของผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 2.14 ในการติดตามผู้ป่วย 1 ปี) จำนวน 10 เหตุการณ์ (2.14 events/100 patient-years)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จำนวน 1 เหตุการณ์ (ร้อยละ 62.12) และมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 0.76) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 7 เหตุการณ์ซึ่งมากที่สุด โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เป็นการที่ผู้ป่วยมีค่า INR ที่มากกว่า 5 คิดเป็นร้อยละ 33.49 ของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด

เมื่อพิจารณาความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดจากการใช้ยาตัวฟารินของการศึกษานี้มีค่าสูงกว่าการศึกษาอื่น ๆ (Fihn *et al.*, 1993; Gitter *et al.*, 1995) ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษานี้ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิดขึ้น รวมทั้งเก็บข้อมูลการมีค่า INR มากกว่า 5 ร่วมด้วย ในขณะที่การศึกษาอื่นมักรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตัวฟารินเป็นภาวะเลือดออก เช่น การศึกษาของ Gitter และคณะ (1995) ที่ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort ถึงการเกิดภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตันจากการใช้ยาตัวฟาริน การศึกษาของ Palareti และคณะ (1996) ที่ทำการศึกษาแบบ prospective cohort ถึงภาวะเลือดออกจากผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาตัวฟาริน ผลการศึกษาของแต่ละอาการไม่พึงประสงค์ของการศึกษานี้เป็นดังนี้

5.3 ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง

ด้านการเกิดภาวะเลือดออกส่วนใหญ่เป็นแบบชนิดไม่รุนแรง เมื่อเปรียบกับการศึกษาของนฤมล เจริญศิริพรกุล และนิสิตตรา พลโคตร (2549) ที่พบผู้ป่วยเกิด prolonged PT/INR ร้อยละ 60.00 ของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด ซึ่งเป็นค่าที่มากเกินไปกว่าช่วงของการรักษา แต่การศึกษานี้เก็บข้อมูลที่ค่า INR มากกว่า 5 เนื่องจากเป็นระดับ INR ที่ได้รับการแก้ไขโดยการหยุดยาหรือมีการให้ vitamin K และต้องมีการติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด ทำให้สัดส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวลดน้อยลง โดยภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงที่พบได้แก่ จำเลือดตามร่างกาย เลือดออกตามไรฟัน มีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ ประจำเดือนมามากกว่าปกติหรือมีเลือดออกจากช่องคลอด ไอเป็นเลือด เลือดกำเดาไหลหรือมี เลือดออกในจมูก การเกิดห้อเลือด อูจาระมีเลือดปน รวมทั้งหมดร้อยละ 61.93 ของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด หรือร้อยละ 30.96 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา (ร้อยละ 21.35 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษาต่อปี) ซึ่งการเกิด

ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงในการศึกษานี้มีค่ามากกว่าการศึกษาของนฤมล เจริญศิริพรกุล และ นิลิตตรา พลโคตร (2549) ที่พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงเพียงร้อยละ 7.80 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษาจากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาที่มีค่า INR มากกว่า 3 พบร้อยละ 23.3 ความแตกต่างนี้อาจมาจากกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาแตกต่างกัน ระหว่างผู้ป่วยในซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล โอกาสที่ผู้ป่วยแต่ละคนเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและถูกเก็บข้อมูลน้อยกว่าผู้ป่วยนอกที่โดยส่วนใหญ่มีการนัดติดตามอาการต่อเนื่อง การศึกษานี้มีขนาดตัวอย่าง ที่มากกว่าและติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาที่ยาวนานกว่า อีกทั้งเมื่อพิจารณาค่า INR ขณะเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงมีค่า INR เฉลี่ย 3.79 แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ การศึกษาของ Fihn และคณะ (1993) ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort พบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงร้อยละ 54.9 events/patient-years ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 1.9 ปี ใช้ค่า prothrombin time ratio ในการวิเคราะห์ผลแทนค่า INR จากการศึกษา INR ยังไม่ได้ถูกนำมาใช้ ทุกโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล ซึ่งมีข้อแตกต่างกับการศึกษานี้ในด้าน ขนาดตัวอย่างที่มากกว่าและมี ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยยาวนานกว่าการศึกษานี้ นอกจากนี้การติดตามผลการรักษาด้วยค่าที่ แตกต่างกันระหว่างค่า INR และค่า prothrombin time ratio อาจทำให้การเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่ รุนแรงที่ได้จากการศึกษามีความแตกต่างกัน

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง ในตัวแบบการ วิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ด้วยวิธี GEE พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ เลือดออกชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ได้แก่ เพศหญิง ผู้ป่วยที่มี ประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 ประวัติการมีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น

ปัจจัยด้านเพศ จากการผลการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะ เลือดออกชนิดไม่รุนแรงเป็น 2.34 เท่าเมื่อเทียบกับเพศชาย ($OR = 2.34; 95\% CI = 1.40-3.91$) เช่นเดียวกับการศึกษาของ van der Meer และคณะ (1993) ที่พบว่าเพศหญิงมีการเกิดภาวะเลือดออก ชนิดไม่รุนแรงมากกว่าเพศชาย และการศึกษาของ Zhang และคณะ (2006) พบว่าเพศหญิงมีโอกาส เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดซึ่งรวมถึงภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงด้วยเมื่อเทียบกับเพศ ชาย ($OR = 1.15; 95\% CI = 1.05-1.25$) อาจเนื่องจากภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงในด้านการมี ประจำเดือนมากกว่าปกติหรือมีเลือดออกจากช่องคลอดทั้ง 7 เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นพบในผู้ป่วยเพศ หญิง อย่างไรก็ตามปัจจัยด้านเพศไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ และยังมีอีกหลายการศึกษาที่พบว่าเพศไม่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก (Fihn *et al.*, 1993; Gitter *et al.*, 1995; Fang *et al.*, 2011)

ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงร่วมด้วยมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงเป็น 2.33 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว (OR = 2.33; 95% CI = 1.21-4.48) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงมีการเพิ่มกระบวนการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค เพิ่มความสามารถในการจับกันของยวาร์ฟารินกับตัวรับ และลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (Demirkan *et al.*, 2000; Ansell *et al.*, 2008) การศึกษาที่ศึกษาในด้านปัจจัยการมีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงนั้นมีน้อย ส่วนใหญ่เป็นรายงานผู้ป่วย อย่างไรก็ตามผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงได้ ส่วนผลการศึกษาในด้านภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษาที่มีกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำในจำนวนที่น้อย (4 ราย)

ค่า INR ที่เพิ่มขึ้นทุก 1 หน่วย มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง 1.67 เท่า (OR = 1.67; 95% CI = 1.38-2.01) รวมถึงเมื่อแบ่งช่วงของค่า INR พบว่าค่า INR ที่มากกว่า 3.5 มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงเป็น 6.90 เท่าเมื่อเทียบกับค่า INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.5 (OR = 6.90; 95% CI = 4.41-10.80) เมื่อพิจารณาค่า INR ของผู้ป่วยในขณะที่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงมีค่า INR เฉลี่ย 3.79 โดยร้อยละ 60 ของค่า INR ขณะที่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงมีค่า INR มากกว่า 3 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Finazzi และคณะ (2005) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยวาร์ฟารินเพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในโรค antiphospholipid syndrome และมีความเข้มข้นของการรักษาที่สูงซึ่งมีค่า INR เฉลี่ย 3.2 (ช่วง INR 3.0-4.5) มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 2.30; 95% CI = 1.16-4.58) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของการรักษาปกติซึ่งมีค่า INR เฉลี่ย 2.5 (ช่วง INR 2.0-3.0) และการศึกษาของ Palareti และคณะ (1996) ที่พบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกน้อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-2.9 และมีแนวโน้มที่อัตราการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มสูงขึ้นเมื่อค่า INR เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะค่า INR ที่มากกว่า 4.5

การศึกษานี้ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยวาร์ฟารินมาแล้วอย่างน้อย 6 สัปดาห์ เนื่องจากค่า INR เป็นค่าที่ขึ้นกับค่า ISI (international sensitivity index) ซึ่งจะได้มาจากผู้ป่วยที่รับประทานยวาร์ฟารินมาต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ดังนั้นจึงทำให้ค่า INR ในช่วงแรกของการรับประทานยวาร์ฟารินมีความน่าเชื่อถือต่ำ โดยเฉพาะเมื่อได้ผลมาจากห้องปฏิบัติการที่แตกต่างกัน ระยะเวลาการรับประทานยวาร์ฟารินของผู้ป่วยในการศึกษานี้จึงมีค่ามากกว่า 6 สัปดาห์ขึ้นไป ซึ่งจากผลการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการรับประทานยวาร์ฟารินที่ยาวนานกว่ามีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงน้อยกว่า เนื่องจากมีทิศทางของความสัมพันธ์

เป็นลบในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร แต่เมื่อแบ่งระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟาริน ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ รับประทานยารวาร์ฟารินมากกว่า 1 ปี กับ รับประทานยารวาร์ฟารินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินมากกว่า 1 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงเป็น 0.42 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี (OR = 0.42; 95% CI = 0.24-0.72) สอดคล้องกับข้อมูลของ Makris (2001) พบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟาริน คือ ช่วงปีแรกของการรักษา ทั้งนี้อาจเนื่องจากช่วงแรกของการได้รับยารวาร์ฟารินผู้ป่วยมักมีการตอบสนองของยารวาร์ฟารินไม่คงที่ ทำให้มีการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา ซึ่งการปรับขนาดยานี้ อาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกได้ เช่น มีการปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้นร้อยละ 20 เนื่องจากค่า INR ของผู้ป่วยหลังรับประทานยาไป 2 สัปดาห์มีค่า 1.3 ครั้งหน้าผู้ป่วยมีค่า INR 4.0 และมีเลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น การศึกษาของ Palareti และคณะ (1996) ซึ่งพบการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินในช่วง 90 วันแรกของการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินมากกว่า 90 วัน (RR = 1.75; 95%CI = 1.27-2.44) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีการแบ่งระยะเวลาการรับประทานยารวาร์ฟารินที่แตกต่างไป เนื่องจากผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ได้รับยารวาร์ฟารินมากกว่า 90 วัน

ผู้ป่วยที่มีประวัติการค่า INR มากกว่า 5 มาก่อน (ผู้ป่วยมีค่า INR ที่มากกว่า 5 อาจมีหรือไม่มีภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงร่วมด้วย) มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงมากเป็น 1.98 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติ (OR = 1.98; 95% CI = 1.26-3.10) การที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติการมีค่า INR ที่มากกว่า 5 อาจแสดงถึงการที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมค่า INR ให้ อยู่ในช่วงของการรักษาได้ ซึ่งมีโอกาสทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกได้ง่าย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมค่า INR ให้ อยู่ในช่วงได้

5.4 ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

การเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (เลือดออกในทางเดินอาหาร 7 ราย เลือดออกในสมอง 1 ราย เลือดออกในช่องท้อง 1 ราย เลือดออกในกล้ามเนื้อ 1 ราย) คิดเป็นร้อยละ 3.10 ของผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 2.14 ในการติดตามผู้ป่วย 1 ปี) จำนวน 10 เหตุการณ์ (2.14 events/100 patient-years) เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ (Landfeld & Beyth, 1993; van der Meer *et al.*, 1993; Palareti *et al.*, 1996) ที่พบสัดส่วนการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากที่สุดในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง และการศึกษานี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง

เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลการศึกษาแบบเชิงสังเกต (observational study) ที่พบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงที่ร้อยละ 4.9 events/patient-years (Landfeld & Beyth, 1993) การศึกษานี้ถือว่าพบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงน้อย และเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Gitter และคณะ (1995) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 69 ปี พบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงร้อยละ 5.3 events/patient-years (ค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยขณะเกิดภาวะเลือดออกเท่ากับ 4.2 และร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 3) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกจากการศึกษานี้มีค่า INR ขณะเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่า คือ 3.83 และร้อยละ 60 มีค่า INR มากกว่า 3 อีกทั้งช่วงเวลาของการศึกษาที่แตกต่างกันอาจมีผลเรื่องความเข้มข้นของการรักษาที่พบว่าในอดีตความเข้มข้นของการรักษาจะสูงกว่า และความแตกต่างด้านรูปแบบการศึกษา ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง แต่พบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงใกล้เคียงกับการศึกษาของ Suzuki และคณะ (2007) ที่พบการเกิดร้อยละ 2.38 ของผู้ป่วยทั้งหมดต่อปี เป็นการศึกษาในเชื้อชาติเอเชียเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามมีข้อแตกต่างกันของการศึกษา คือ การศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยทุกกลุ่มโรคที่ได้รับยาแอสไพริน แต่การศึกษาของ Suzuki และคณะ (2007) ศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation ที่ไม่ได้มีภาวะผิดปกติของลิ้นหัวใจ

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ด้วยวิธี GEE พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น

ภาวะตับบกพร่อง โดยการศึกษาพบภาวะตับบกพร่องอยู่ 2 ลักษณะ คือ การที่ผู้ป่วยมีค่าเอนไซม์ตับ (ALT, AST) สูงมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ การมีไขมันคั่งสะสมในตับ การทำงานของตับบกพร่อง มีผลลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค ทำให้เพิ่ม prothrombin time และผลของยาแอสไพรินอาจเพิ่มขึ้น (Demirkan *et al.*, 2000; Ansell *et al.*, 2008) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี ภาวะตับบกพร่องมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงมากเป็น 20.39 เท่า ($OR=20.39$; $95\% CI= 3.62, 115.00$) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับบกพร่อง สอดคล้องกับการศึกษาของ Zhang และคณะ (2006) ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน และมีภาวะตับบกพร่องมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก 1.76 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินโดยไม่มีภาวะตับบกพร่อง ($OR = 1.76$; $95\%CI = 1.36-2.29$) และการศึกษาของ Landefeld และคณะ (1987) ที่พบว่าภาวะตับบกพร่องมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) และเป็นหนึ่งในภาวะโรคร่วมที่ผู้ป่วยมีแล้วพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจนทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ซึ่งส่วนใหญ่ที่พบในการศึกษา คือ การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร นอกจากนี้ DiMarco และคณะ (2005) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะตับพร่องเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง เช่นเดียวกัน (hazard ratio = 1.93; 95%CI = 1.27-2.93) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ออกมาส่วนใหญ่ไม่ได้ระบุถึงชนิดและความรุนแรงของภาวะตับที่บกพร่อง

การศึกษาของ van der Meer และคณะ (1993) พบว่าช่วงของค่า INR ที่เพิ่มขึ้นทุก 1 หน่วยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 2 (rate ratio = 1.42; 95%CI = 1.21-1.68) สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ (Forfar, 1979; Saour, 1990; Suzuki *et al.*, 2007) ที่พบว่าค่า INR ที่สูงหรือความเข้มข้นของการรักษาที่สูง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ผลการศึกษานี้พบว่าค่า INR ที่เพิ่มขึ้นทุก 1 หน่วย มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 1.47 เท่า (OR = 1.47; 95% CI = 1.16-1.87) มีผู้ป่วยจำนวน 10 รายที่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ทราบค่า INR ตอนที่เกิดอาการจำนวน 8 ราย อีก 2 รายไม่ทราบค่า INR โดยค่าเฉลี่ย INR ขณะเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงของผู้ป่วย 8 ราย คือ 4.42 มีผู้ป่วยจำนวน 4 รายมีค่า INR มากกว่า 3 จำนวน 3 รายมีค่า INR อยู่ในช่วง 2-3 และจำนวน 1 รายมีค่า INR 1.51

ส่วนระยะเวลาการรับประทานยาฟาร์อินไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง โดยมีผู้ป่วย 3 รายที่ไม่ทราบระยะเวลาการรับประทานยาฟาร์อิน และอีก 7 รายได้รับยาฟาร์อินมานานกว่า 1 ปีแล้ว

5.5 ภาวะเลือดออกทั้งหมด

เมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์ของการเกิดทั้งภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงและรุนแรง พบว่าปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ได้แก่ เพศหญิง (OR = 1.92; 95% CI = 1.16, 3.19) ผู้ป่วยที่มีประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 1.94; 95% CI = 1.22, 3.07) ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (OR = 2.09; 95% CI = 1.07, 4.07) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.68; 95% CI = 1.39-2.02) ซึ่งผลการศึกษายังคงเป็นเช่นเดียวกับการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง ทั้งนี้เนื่องจากสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรงมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงมาก

5.6 ภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมอาการไม่พึงประสงค์ INR มากกว่า 5

จากผลการศึกษาหลายการศึกษา (Forfar, 1979; Saour, 1990; Suzuki *et al.*, 2007) รวมทั้งการศึกษานี้ที่พบว่าค่า INR เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก จึงได้นำผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบที่มีค่า INR มากกว่า 5 มารวมกับการเกิดภาวะเลือดออก พบว่าค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 2.79; 95% CI = 2.09-3.74) หรือผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.5 (OR = 14.92; 95% CI = 10.02-22.20) และผู้ป่วยโรงพยาบาล D (OR = 1.80; 95% CI = 1.06-3.04) มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดมากกว่า 1 ปีมีความเสี่ยงลดลงต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมถึงการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 0.48; 95% CI = 0.28-0.81) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05)

ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้จากโรงพยาบาล D มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 5 สูงกว่าโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่ทำการศึกษา ทำให้ข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาล D เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมถึงการมี ค่า INR มากกว่า 5 เมื่อเทียบกับโรงพยาบาล A ซึ่งความแตกต่างของข้อมูลระหว่างโรงพยาบาลอาจเนื่องมาจากการตรวจค่า INR ที่มาจากห้องปฏิบัติการแตกต่างกันทั้ง 4 โรงพยาบาล ประเภทโรงพยาบาล จำนวนบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อภาระงานในการดูแลผู้ป่วย รวมทั้งความถี่ในการนัดติดตามผู้ป่วยที่แตกต่างกัน ในด้านการปรับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือความเข้มข้นของการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล โดยเฉพาะสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR ซึ่งมีช่วง INR เป้าหมายสูงกว่าข้อบ่งใช้อื่นนั้นพบโรงพยาบาล D มีสัดส่วนดังกล่าวสูงสุด อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างในด้านการเกิดภาวะเลือดออกทั้ง 4 โรงพยาบาล

5.7 ปัจจัยด้านอื่น ๆ ต่อผลการเกิดภาวะเลือดออกจากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์

ผลการศึกษาด้านอายุซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 46-60 ปี พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกทั้งชนิดไม่รุนแรงและชนิดรุนแรง (p-value > 0.05) เมื่อทำการประเมินความสัมพันธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีและมากกว่า 60 ปี ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทยของอุทัย เฟิงธรรม (2551) ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก (risk ratio = 1.54; 95%CI = 0.84-2.82) เช่นเดียวกับอีกหลายการศึกษา (Fihn *et al.*, 1993; Gitter *et al.*, 1995; Suzuki *et al.*, 2007) ซึ่งแตกต่างกับการศึกษา

Shireman และคณะ (2006) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปีเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (hazard ratio = 1.63; 95%CI = 1.08-2.48) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี โดยผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์นั้นมีอายุมากกว่า 65 ปี และร้อยละ 43 ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี การศึกษาของ van der Meer และคณะ (1993) ที่พบว่าช่วงอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปีเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี (อายุเฉลี่ย 66 ปี) การศึกษาปัจจัยด้านอายุยังมีความหลากหลายและไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้สรุปได้ว่าอายุไม่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยน้อยกว่าการศึกษาอื่น (59.41 ปี) และพบผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีเพียงร้อยละ 5.9

ถึงแม้ว่าการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ชนิดที่มีความเสี่ยงสูง ควรรักษาระดับ INR ให้อยู่ในช่วง 2.5-3.5 ซึ่งสูงกว่าระดับที่ใช้ป้องกันในภาวะอื่น ๆ ที่อยู่ในช่วง 2.0-3.0 แต่การศึกษาที่เปรียบเทียบการเกิดภาวะเลือดออกกับข้อบ่งชี้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ไม่พบว่ามีความแตกต่างของการเกิดภาวะเลือดออกเมื่อเทียบกับข้อบ่งชี้อื่น ๆ (อุทัย เฟื่องธรรม, 2551; Fihn *et al.*, 1993; Gitter *et al.*, 1995) เช่นเดียวกับศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะอื่น และเมื่อหาความสัมพันธ์เฉพาะผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR ซึ่งมีระดับ INR ที่แนะนำอยู่ในช่วง 2.5-3.5 ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ทราบรายละเอียดรูปแบบของลิ้นหัวใจที่ได้รับการเปลี่ยน ทราบเฉพาะตำแหน่งที่เปลี่ยนว่าเป็น aortic หรือ mitral valve และเป็นลิ้นหัวใจเทียมชนิดทำมาจากโลหะ

การศึกษาของ Gitter และคณะ (1995) ในปัจจัยภาวะโรคร่วม ซึ่งภาวะโรคร่วมแบ่งตามความรุนแรงของ Charlson comorbidity index โดยพิจารณาจากความเสี่ยงในการเสียชีวิต พบว่าจำนวนภาวะโรคร่วมที่มากกว่า 3 โรคไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ต่างจากการศึกษาของ Fihn และคณะ (1993) ที่ศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วมมากกว่า 3 โรคขึ้นไป (โดยไม่ได้ระบุความรุนแรงของภาวะโรคร่วมที่มี) เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ส่วนผลการศึกษานี้พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างจำนวนภาวะโรคร่วมกับภาวะเลือดออก โดยภาวะโรคร่วมเก็บข้อมูลจากภาวะโรคอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยมีร่วมด้วยตลอดระยะเวลาการศึกษาโดยไม่ได้แบ่งระดับความรุนแรง อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาถึงภาวะโรคร่วมของผู้ป่วยแบบเฉพาะโรคกับการเกิดภาวะเลือดออก เช่น ภาวะโลหิตจาง ภาวะไตบกพร่อง ภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นต้น

การศึกษาด้านภาวะโลหิตจางกับการเกิดภาวะเลือดออกนั้น ส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางมักเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพริน เช่น การศึกษาของ Shireman และคณะ (2006) ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก 2.36 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ($HR = 2.36$; $95\% CI = 1.76-3.17$) และการศึกษาของ Fang และคณะ (2011) ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งหนึ่งในนั้นคือ ภาวะโลหิตจาง ต่างจากผลการศึกษานี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก เนื่องจากผู้ป่วยอาจไม่ได้รับการตรวจค่าความสมบูรณ์ของเลือด เพื่อประเมินภาวะโลหิตจางทุกราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจและไม่มียาจนถึงความผิดปกติถือว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะโลหิตจาง ซึ่งอาจทำให้สัดส่วนที่พบภาวะโลหิตจางน้อยกว่าความเป็นจริงได้ โดยผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง จากการศึกษาพบจำนวน 29 ราย อย่างไรก็ตามผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของอุทัย เฟื่องธรรม (2551) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ผลการศึกษาด้านภาวะไตบกพร่องซึ่งมีผลทำให้การกำจัดยาแอสไพรินออกทางไตลดลง โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและโรคไตวายระยะสุดท้าย และอาจมีผลเปลี่ยนแปลงการแปรรูปของยาแอสไพรินผ่านตับด้วย ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (Landefeld & Goldman, 1989; Limdi *et al.*, 2009; Fang *et al.*, 2011) แต่บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (อุทัย เฟื่องธรรม, 2551) จากผลการศึกษานี้ได้แบ่งภาวะไตบกพร่องตามค่า creatinine clearance ที่ 30 ml/min พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance ที่น้อยกว่า 30 ml/min ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก การประเมินภาวะไตบกพร่องใช้สูตร Cockcroft and Gault ซึ่งต้องทราบน้ำหนัก อายุโดยส่วนใหญ่มีข้อมูล และค่า serum creatinine ได้จากการตรวจเลือดซึ่งไม่ได้ทำการตรวจในผู้ป่วยทุกราย หากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจหรือไม่มียาจนถึงความผิดปกติถือว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะไตบกพร่อง อย่างไรก็ตามบางการศึกษาใช้ค่า serum creatinine ที่มากกว่า 1.5 mg/dL ในการประเมินความบกพร่องของไต (อุทัย เฟื่องธรรม, 2551; Landefeld & Goldman, 1989)

ผลการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวกับการเกิดภาวะเลือดออกนั้นยังไม่แน่ชัด มีทั้งที่พบว่าภาวะหัวใจล้มเหลวเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก (DiMarco *et al.*, 2005) และไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (Fang *et al.*, 2004) การศึกษานี้ก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหัวใจล้มเหลวกับการเกิดภาวะเลือดออก เช่นเดียวกับการศึกษาในด้านประวัติการใช้ยา aspirin ร่วมด้วยที่ผลการศึกษายังไม่ชัดเจน มีความหลากหลายของข้อมูล (อุทัย เฟื่องธรรม, 2551; Fihn *et al.*, 1993; DiMarco *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 2005) การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้แสดงรายละเอียดเกี่ยวกับ

ขนาดยา aspirin ที่ได้รับร่วมกับยาริวาร์ฟาริน ซึ่งอาจทำให้ผลที่ได้แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา aspirin ร่วมกับยาริวาร์ฟารินกับการเกิดภาวะ เลือดออก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากขนาดยา aspirin ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาริวาร์ฟารินโดยส่วนใหญ่เป็น ขนาดยาที่ต่ำ (ขนาดยาเฉลี่ย 85.72 มิลลิกรัมต่อวัน)

ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อนในการศึกษานี้จะนับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาริวาร์ ฟาริน เฉพาะการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงรวมถึงการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารร่วมด้วย ผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อนไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ภาวะเลือดออก โดยไม่ได้แยกกลุ่มผู้ป่วยว่ามีระยะเวลาการเกิดภาวะเลือดออกก่อนที่ทำการเก็บ ข้อมูล อีกทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเกิดภาวะเลือดออกโดยเฉพาะชนิดรุนแรงมาก่อน มักได้รับการ ติดตามการใช้ยาริวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิด ซึ่งอาจทำให้โอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกน้อยลง อาจ ขัดแย้งกับหลายการศึกษาที่พบว่าประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อนมีผลต่อการเกิดภาวะ เลือดออก (อุทัย เฟื่องธรรม, 2551; Landefeld & Goldman, 1989; Fang *et al.*, 2011)

จากผลการศึกษาความชุกของอาการไม่พึงประสงค์แบบภาวะเลือดออกชนิดไม่ รุนแรงสูงกว่าการศึกษาโดยทั่วไป ทั้งนี้อาจเนื่องจากการที่เก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลที่มีคลินิกให้ คำแนะนำปรึกษาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาริวาร์ฟาริน ทำให้การซักประวัติผู้ป่วยหรือการค้นหาปัญหา จากการใช้ยาของผู้ป่วยรวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักได้รับการสอบถามข้อมูล ทุกครั้งที่มาโรงพยาบาลโดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาริวาร์ฟาริน และมีการบันทึกข้อมูล ซึ่งอาจระบุไว้ในเวชระเบียน ฐานข้อมูลของคลินิกยาริวาร์ฟาริน ทำให้สัดส่วนอาการไม่พึงประสงค์ ชนิดไม่รุนแรงนี้ถูกพบได้บ่อย เช่น การเกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย การเกิดเลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น ในขณะที่เดียวกันอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงด้านภาวะเลือดออกก็พบในสัดส่วนที่ลดลง อาจ เนื่องมาจากผู้ป่วยได้รับความรู้ในการปฏิบัติตัว และมีการนัดติดตามอาการ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความ ผิดปกติก็จะมี การติดตามผลที่เร็วขึ้น ซึ่งอาจมีผลป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด ร้ายแรงได้ จากการศึกษาของสุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง (2543) ที่ศึกษาผลทางคลินิกของการบริหาร เภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาริวาร์ฟาริน พบว่าความแตกต่างของการเกิดภาวะเลือดออกชนิด รุนแรง โดยหลังการให้บริหารทางเภสัชกรรมไม่พบผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เนื่องจากเกิดภาวะเลือดออก ในขณะที่ก่อนการบริหารนั้นพบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง จำนวน 12 ราย

5.8 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง

การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง (ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง) คิดเป็นร้อยละ 1.2 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการรักษา (0.85 events/100 patient-years) โดยไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง น้อยกว่าการศึกษาของ Gitter และคณะ (1995) ที่พบการเกิดร้อยละ 2.7 และการศึกษาที่ไม่พบการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดไม่รุนแรง อาจเนื่องมาจากเป็นภาวะที่เกิดขึ้นชั่วคราว สังเกตได้ยาก ผู้ป่วยอาจมีอาการแต่หายเองได้จึงไม่ได้มาติดตามอาการที่โรงพยาบาล

การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรงเพียง 4 คน โดยผู้ป่วยมีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษาหรือมีแนวโน้มที่ค่า INR ต่ำ สาเหตุหลักของการเกิดน่าจะมาจากความเข้มข้นของการรักษาที่น้อยเกินไป โดยพบว่าผู้ป่วยรายที่ 2 และ 4 ได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันเนื่องจากผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด MVR ซึ่งระดับ INR ของการรักษาควรอยู่ในช่วง 2.5-3.5 แต่กลับพบว่าผู้ป่วยมีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยรายที่ 2 ที่มีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษาเป็นระยะเวลาสั้น ในผู้ป่วยรายที่ 1 ซึ่งมีค่า INR ต่ำ คือ 1.03 หลังจากมีการปรับลดขนาดยาเนื่องจากมีค่า INR 5.7 และมีเลือดออกตามไรฟัน อย่างไรก็ตามไม่มีการปรับเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ ส่วนสาเหตุในผู้ป่วยรายที่ 3 น่าจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยขาดยา 3 วันแต่ไม่ทราบค่า INR ในผู้ป่วยรายนี้ ผลการศึกษาสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษามีโอกาสเสี่ยงต่อเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น การศึกษาของ Fihn และคณะ (1993) ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน คือ การที่ผู้ป่วยมีค่า prothrombin time ratio น้อยกว่า 1.3 ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่น้อยกว่าช่วงของการรักษา และผลการศึกษาของ Gitter และคณะ (1995) ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันมีค่า INR เฉลี่ยที่ 1.9 และร้อยละ 56 ของผู้ป่วยมีค่า INR น้อยกว่า 2.0

5.9 การเกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพริน

5.9.1 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแอสไพรินกับยาอื่นที่ได้รับร่วม

การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อนที่น่าจะมีสาเหตุมาจากการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาแอสไพรินกับยาอื่นที่ได้รับร่วม ได้แก่ nimesulide, danazol, fluconazole, fenofibrate และกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์

(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) จำนวน 7 ราย โดยกลไกการเกิดอันตรกิริยาต่อกัน เป็นดังนี้

- Nimesulide และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่นซึ่งผู้ป่วยไม่ทราบชื่อ ยาเหล่านี้เกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟาริน โดยยาในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มีผลต่อการเกิด gastric irritation และลด platelet function ทำให้เพิ่มฤทธิ์ของยาริวาร์ฟาริน (Tatro, 2007) โดยมีนัยสำคัญระดับ 1 (มีความรุนแรงอยู่ในระดับ major ซึ่งผลที่เกิดขึ้นจะก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตหรือเป็นสาเหตุของความเสียหายถาวร และมีระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับน่าเชื่อถือโดยมีการศึกษาที่มีการควบคุม) มีการศึกษาของ Choi และคณะ (2010) ที่พบว่า การได้รับยากลับต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ร่วมกับยาริวาร์ฟารินทำให้มีค่า INR สูงขึ้นมากกว่าร้อยละ 15 ของค่า INR ก่อนหน้าที่จะได้รับยากลับต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ โดยพบร้อยละ 39.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด และพบการเกิดภาวะเลือดออก 5 ครั้ง หลังจากได้รับยากลับต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ได้แก่ การเกิดเลือดออกในสมอง 1 ครั้ง (ibuprofen) เลือดกำเดาไหล 2 ครั้ง (fenoprofen และ aceclofenac) ไอเป็นเลือด 1 ครั้ง (ibuprofen) และ hematoma 1 ครั้ง (fenoprofen) นอกจากนี้การได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาริวาร์ฟารินยังเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาริวาร์ฟารินอย่างเดียว (hazard ratio = 3.58; 95%CI = 2.31-5.55) (Cheetham *et al.*, 2009) จากการศึกษาพบผู้ป่วย 4 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ร่วมกับการรับประทานยาริวาร์ฟาริน มีค่า prothrombin time ที่ยาวนานขึ้นร่วมกับการเกิดภาวะเลือดออก อย่างไรก็ตามไม่สามารถทราบขนาดยาที่แน่นอนรวมถึงจำนวนวันในการรับประทานยาของผู้ป่วย อีกทั้งผู้ป่วยอีก 2 รายก็ไม่ทราบชื่อยา นอกจากนี้มีข้อมูลที่ผู้ป่วยใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ ได้แก่ ibuprofen, piroxicam, meloxicam, diclofenac, floctafenine, naproxen, celecoxib, etoricoxib แต่ไม่พบข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

- Danazol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anabolic steroids กลไกการเกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟารินยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีผลทำให้เกิดภาวะ hypoprothrombinemic ทำให้ฤทธิ์ของยาริวาร์ฟารินเพิ่มมากขึ้น โดยมีนัยสำคัญระดับ 1 (Tatro, 2007) มีรายงานการใช้ยา danazol ในผู้ป่วย 6 รายเพื่อรักษาภาวะประจำเดือน มากผิดปกติ (menorrhagia) ในขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยา danazol ร่วมกับยาริวาร์ฟารินทำให้ฤทธิ์ของยาริวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ซึ่งผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยาริวาร์ฟารินลดลงเฉลี่ยร้อยละ 52 และพบผู้ป่วย 3 รายเกิดภาวะเลือดออกร่วมด้วย (Tapper & Heinonen, 2003) รายงานดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบผู้ป่วย 1 รายที่

ได้รับยา danazol ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับยารวาร์ฟาริน หลังจากนั้นอีก 1 เดือนผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดออกและมีค่า prothrombin time ที่ยาวนานขึ้น

- Fenofibrate เป็นยาในกลุ่ม fibric acid ซึ่งเป็นยาลดระดับไขมันในเลือด โดยมีผลต่อการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ทำให้เพิ่มฤทธิ์ในการเกิดภาวะ hypoprothrombinemic ยารวาร์ฟารินจึงออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น โดยมีนัยสำคัญระดับ 1 (Tatro, 2007) จากผลการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา fenofibrate กับยารวาร์ฟาริน 1 ราย หลังจากนั้นอีกประมาณ 40 วันผู้ป่วยมีค่า prothrombin time ที่ยาวนานขึ้น เช่นเดียวกับรายงานจากการศึกษาอื่นที่พบผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยารวาร์ฟารินและมีการควบคุมการรักษาอยู่ในระดับปกติจากการที่มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา คือ 2-3 แต่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา fenofibrate พบว่าค่า INR สูงขึ้น ในผู้ป่วยรายแรกค่า INR จากเดิมอยู่ในช่วง 2.0-2.9 เพิ่มขึ้นเป็น 6.7 ผู้ป่วยรายที่ 2 ค่า INR จากเดิม 2.7 เพิ่มขึ้นเป็น 4.7 ซึ่งผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยการหยุดรับประทานยารวาร์ฟารินชั่วคราวและปรับลดขนาดยารวาร์ฟารินจนกระทั่งค่า INR อยู่ในช่วงปกติ โดยที่ผู้ป่วยยังได้รับยา fenofibrate ต่อ (Kim & Mancano, 2003) นอกจากนี้ยา fenofibrate แล้ว การศึกษานี้ยังพบผู้ป่วยที่ได้ยา gemfibrozil ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม fibric acid เช่นเดียวกัน แต่ไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังได้รับยาร่วมกับยารวาร์ฟาริน

- Fluconazole เป็นยาด้านเชื้อราในกลุ่ม azole antifungals โดยยา fluconazole ไปยับยั้งกระบวนการ metabolism ของยารวาร์ฟาริน มีผลทำให้ฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น โดยมีนัยสำคัญระดับ 1 (Tatro, 2007) จากการศึกษาของ Schelleman และคณะ (2008) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา fluconazole ร่วมกับยารวาร์ฟารินมีโอกาสเสี่ยงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินอย่างเดียวในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (OR = 2.09; 95% CI = 1.34–3.26) โดยยา fluconazole ที่ได้รับจะอยู่ในช่วง 11-15 วันก่อนที่จะเกิดอาการ ผลการศึกษานี้พบผู้ป่วย 1 รายที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา fluconazole กับยารวาร์ฟาริน ซึ่งผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกและมีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ซึ่งถือว่าการปรับยาเกินขนาด จึงไม่อาจแน่ชัดว่าผลที่เกิดขึ้นนั้นมาจากสาเหตุใด แต่จัดอาการที่เกิดกับผู้ป่วยเป็นภาวะแทรกซ้อน ส่วน itraconazole และ ketoconazole ซึ่งเป็นยาในกลุ่มนี้เช่นเดียวกัน แต่ไม่พบข้อมูลที่บ่งบอกถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ผู้ป่วยอาจไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร่วมกัน หรืออาจเกิดอาการเล็กน้อยและไม่ได้กลับมาแจ้งข้อมูล

ยาอื่น ๆ ที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินในการศึกษานี้ แต่ไม่พบข้อมูลที่บ่งบอกว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่

- ยาในกลุ่ม quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin)

- ยาอื่น ๆ ได้แก่ metronidazole, phenytoin, methimazole, furosemide, hydrochlorothiazide, dicloxacillin, doxycycline, allopurinol, amiodarone, amitriptyline, paracetamol

ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยมีอาการที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยและไม่ได้กลับมาโรงพยาบาลหรือแจ้งข้อมูลกับบุคลากรทางการแพทย์ หรือการเกิดอันตรกิริยานั้นมีระดับความรุนแรงน้อย อย่างไรก็ตามยาที่ผู้ป่วยได้รับได้มาจากประวัติในฐานข้อมูลของโรงพยาบาล โดยไม่ทราบการรับประทานยาตามจริงของผู้ป่วย โดยเฉพาะยาที่ไม่จำเป็นต้องรับประทานต่อเนื่อง เช่น paracetamol ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือแม้กระทั่งยาปฏิชีวนะที่ไม่สามารถทราบได้ว่าผู้ป่วยรับประทานยาจนครบการรักษาหรือไม่

ผลการศึกษายังพบว่ามีการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อกันกับยาริวาร์ฟาริน ที่มีนัยสำคัญระดับ 1 เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อน 7 ราย มีทั้งที่ได้รับจากโรงพยาบาลเอง และนอกโรงพยาบาลจากการไปรับการรักษาที่อื่นหรือซื้อยารับประทานเอง ซึ่งอาจสะท้อนให้เห็นถึงปัญหาด้านการตรวจสอบ ไม่ว่าจะเป็นระบบตรวจสอบที่ใช้ในการตรวจสอบ เช่น ระบบการแจ้งเตือนเมื่อมีการสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟาริน การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยถึงความสำคัญของการเกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟาริน ระบบการจัดการเมื่อมีการสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาร่วมกัน เช่น การปรับลดขนาดยาริวาร์ฟาริน หากได้รับยาร่วมกับยาที่มีผลทำให้ยาริวาร์ฟารินออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น การนัดติดตามผู้ป่วย เป็นต้น รวมทั้งสมุดประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยาริวาร์ฟาริน อาจมีข้อมูลในเรื่องการเกิดอันตรกิริยาของยาริวาร์ฟารินที่ไม่เพียงพอ

5.9.2 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาริวาร์ฟารินกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยพบว่า ข้อมูลการรับประทานสมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารนอกเหนือจากที่แพทย์สั่ง โดยส่วนใหญ่ไม่ได้ระบุเอาไว้ หรือไม่มีการรับประทานร่วมกับยาริวาร์ฟาริน อีกทั้งยังไม่ทราบปริมาณการรับประทานที่ชัดเจน การศึกษาในครั้งนี้พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่น่าจะมีสาเหตุมาจากการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาริวาร์ฟารินกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จำนวน 1 ราย

- ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารน้ำมันปลา ผู้ป่วย 1 รายที่รับประทานร่วมกับยาริวาร์ฟาริน ก่อนหน้าที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ การเกิดจ้ำเลือดตามร่างกายและมีค่า prothrombin time ที่ยาวนานขึ้น กลไกการเกิดอันตรกิริยากับยาริวาร์ฟารินเป็นผลมาจากการที่น้ำมันปลาซึ่งประกอบด้วย omega-3 polyunsaturated fatty acid มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร thromboxane A₂ ทำให้ลดการเกาะ

กลุ่มของเกล็ดเลือด และยับยั้งการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค สอดคล้องกับรายงานของ Buckley และคณะ (2004) ที่พบผู้ป่วย 1 ราย ได้รับยารวาร์ฟารินร่วมกับน้ำมันปลาขนาด 1000 มิลลิกรัมต่อวัน และมีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาเป็นระยะเวลา 5 เดือน แต่หลังจากนั้นผู้ป่วยรับประทานน้ำมันปลาเพิ่มขึ้นเป็น 2000 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งต่อมาผู้ป่วยมีค่า INR เพิ่มขึ้นจาก 2.8 เป็น 4.3 ภายใน 1 เดือน ถึงแม้ผลการศึกษาก็จะเป็นไปในทิศทางเดียวกับรายงานของ Buckley และคณะ (2004) แต่ผู้ป่วยจากผลการศึกษาไม่มีข้อมูลเรื่องขนาดการรับประทานน้ำมันปลาที่ชัดเจนผู้ป่วย

นอกจากนี้ยังมีผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ มะรุมแคปซูล จิง ซา เจียว ขมิ้นชัน โสม ซึ่งข้อมูลการได้รับผลิตภัณฑ์เหล่านี้ไม่ชัดเจนทั้งขนาดที่ใช้ ความถี่ และระยะเวลาที่ใช้ เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลัง จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์เหล่านี้ทำให้เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินหรือไม่ หรือผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจมีผลทำให้ค่า INR เปลี่ยนแปลงไปจากช่วงของการรักษาเพียงเล็กน้อยจนทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รู้สึกว่าจะต้องมาโรงพยาบาลหรือแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ ในส่วนของข้อมูลการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์และการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ การศึกษาในครั้งนี้ไม่สามารถหาข้อมูลส่วนนี้จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลที่มีอยู่ได้ครบถ้วนถึงการได้รับ ปริมาณและความถี่ ทำให้ยากที่จะหาความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกได้

5.10 ภาวะแทรกซ้อนจากการปรับขนาดยาที่มากเกินไปกว่าช่วงที่แนะนำ

การปรับขนาดยารวาร์ฟารินควรปรับขนาดขึ้นหรือลงในช่วงร้อยละ 5 – 20 โดยคำนวณจากขนาดยารวมที่ได้รับต่อสัปดาห์ (Ansell *et al.*, 2008) ทั้งนี้เพื่อให้ระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา การปรับขนาดยาในในแต่ละแนวทางอาจมีความแตกต่างกันบ้าง แต่โดยทั่วไปแล้วมักมีกา รปรับขึ้นหรือลดลงไม่เกินร้อยละ 20 จากผลการศึกษานี้มีผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด 15 รายที่มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 ซึ่งในการศึกษานี้จะไม่รวมอยู่ในอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แต่ถือว่าผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด และรายงานเป็นภาวะแทรกซ้อนแทน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาเพิ่มขึ้นมากรกว่าร้อยละ 50 ของขนาดยาเดิมที่ได้รับ โดยรวมต่อสัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งหมด 13 รายได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจากการที่มีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษา แต่มีผู้ป่วย 2 รายที่มีค่า INR อยู่ในช่วงหรือสูงกว่าเป้าหมายของการรักษา แต่มีการปรับเพิ่มขนาดยาซึ่งอาจมีสาเหตุจากความคลาดเคลื่อน

ทางยา จากข้อมูลเห็นได้ว่าการปรับขนาดยาที่เกินกว่าช่วงที่แนะนำ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารวาร์ฟารินได้

5.11 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบค่าความชุกของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดร้อยละ 40.87 ของผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 28.18 ในการติดตามผู้ป่วย 1 ปี) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 218 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 46.55 events/patient-years โดยเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง ร้อยละ 28.82 events/patient-years และภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงร้อยละ 2.14 events/patient-years

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในตัวแบบการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ด้วยวิธี GEE พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) เป็นดังนี้

- ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง คือ เพศหญิง (OR = 2.34; 95% CI = 1.40-3.91) ผู้ป่วยที่มีประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 1.98; 95% CI = 1.26-3.10) ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (OR = 2.33; 95% CI = 1.21-4.48) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.67; 95% CI = 1.38-2.01)
- ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะตับบกพร่อง (OR = 20.39; 95% CI = 3.62-115.00) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.47; 95% CI = 1.16-1.87)
- ภาวะเลือดออกทั้งหมด คือ เพศหญิง (OR = 1.92; 95% CI = 1.16, 3.19) ผู้ป่วยที่มีประวัติการมีค่า INR มากกว่า 5 (OR = 1.94; 95% CI = 1.22, 3.07) ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (OR = 2.09; 95% CI = 1.07, 4.07) และค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.68; 95% CI = 1.39-2.02)

จากผลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก จึงควรมีการติดตามหรือเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินและมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน โดยเฉพาะการเกิดภาวะเลือดออก นอกจากนี้ผลการศึกษาข้างชี้ให้เห็นถึงการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาอื่นที่ได้รับร่วมระหว่างการรักษา โดยยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินหรือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดหรือลดความรุนแรงได้ จากการหลีกเลี่ยงยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อกันกับยารวาร์ฟาริน หากจำเป็นต้องใช้ยาพร้อมกันควรพิจารณาปรับขนาดยารวาร์ฟารินหรือมีการติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด ในด้านการปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่ไม่

เป็นไปตามช่วงที่แนะนำ คือ ช่วงร้อยละ 5 – 20 ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มมากเกินไปเกินกว่าร้อยละ 20 อาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ทำให้การปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมนั้นควรเป็นไปตามช่วงที่แนะนำ หากจำเป็นต้องปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่มากเกินไปเกินกว่าช่วงที่แนะนำ ควรนัดผู้ป่วยหรือมีระบบการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ข้อมูลผลการรักษาที่ได้นี้สามารถนำมาปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงมีส่วนสำคัญในการช่วยดูแลและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ควรมีการทำงานร่วมกันเป็นทีมระหว่างสหสาขาวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม เช่น การจัดทำคลินิกดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินโดยมีวิชาชีพต่าง ๆ เข้ามามีส่วนรวม มีการนัดผู้ป่วยเพื่อมาติดตามอาการที่คลินิก ค้นหาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วย พร้อมทั้งหาแนวทางในการแก้ไขปัญหา รวมถึงการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้เพื่อเป็นการลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินให้น้อยที่สุด

5.12 การนำไปใช้

การศึกษานี้ได้ทำการศึกษาข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินซึ่งได้มาจากโรงพยาบาลที่มีคลินิกยารวาร์ฟารินในภาคใต้ เก็บข้อมูลผู้ป่วยในทุกกลุ่มโรคที่ได้รับยารวาร์ฟาริน โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 46-60 ปี จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ควรระมัดระวังการใช้ยารวาร์ฟารินเนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังนี้ เพศหญิง ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยารวาร์ฟาริน ผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง และควรควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงของการรักษา อีกทั้งระมัดระวังในการใช้ยารวาร์ฟารินร่วมกับยาอื่นที่เกิ้อันตรกิริยาต่อกัน ถึงแม้ว่าผู้ป่วยในคลินิกได้รับสมุดประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน และมีการให้คำแนะนำปรึกษาแล้วก็ตาม แต่ข้อมูลดังกล่าวอาจทำให้ผู้ป่วยไม่เห็นความสำคัญหรือข้อมูลยังไม่อยู่ในรูปแบบของการนำไปใช้ เช่น ในสมุดประจำตัวผู้ป่วย บอกรยาที่เกิ้อันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน ยกตัวอย่างสมุดประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินที่แสดงรายละเอียดในหัวข้อ ยาบางชนิดอาจเกิดปฏิกิริยากับยารวาร์ฟาริน ได้แก่ ยาที่เพิ่มฤทธิ์ ของยารวาร์ฟาริน เช่น ยารักษาโรคข้อบางตัว (อินโดเมทาซิน) ยาฆ่าเชื้อบางตัว (ยากุ่มเซฟาโรสปอริน) แต่ไม่ได้แบ่งระดับความรุนแรงของการเกิด การได้รับร่วมกันมีนัยสำคัญเพียงใด ยาใดที่ห้ามใช้ร่วมกัน ยาใดควรหลีกเลี่ยง หรือยาใดที่ใช้ร่วมกันแล้วต้องติดตามอาการ เป็นต้น อีกทั้งในเรื่องการปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่ควรอยู่ช่วงของการแนะนำ (ร้อยละ 5-20) เนื่องจากพบผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ จากปัญหาดังกล่าวข้างต้นเป็น

โอกาสที่จะนำมาพัฒนางานของคลินิกวาร์ฟารินต่อไป ตัวอย่างเช่น ระบบแจ้งเตือนเมื่อมีการสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน ทำอย่างไรให้คลินิกหรือหน่วยงานอื่นที่ผู้ป่วยไปรับยาเพิ่มเติม (คลินิก ร้านยา) ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาวาร์ฟาริน และเลือกยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วย พัฒนาคู่มือประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินเพื่อให้มีข้อมูลสำหรับนำไปใช้งานและเน้นย้ำให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยในการใช้ยามากที่สุด

5.13 จุดแข็งของการศึกษา

1. การศึกษานี้คัดเลือกโรงพยาบาลที่มีคลินิกวาร์ฟาริน ทำให้มีรายละเอียดของข้อมูลผู้ป่วยนอกเหนือจากในเวชระเบียนผู้ป่วยนอก คือ ฐานข้อมูลของคลินิกวาร์ฟาริน ซึ่งช่วยให้การเก็บข้อมูลย้อนหลังมีความสมบูรณ์มากขึ้น
2. มีการประเมินความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟารินที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm เพื่อหาสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ว่าน่าจะมีสาเหตุมาจากยาวาร์ฟาริน

5.14 ข้อจำกัดในการศึกษา

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งมีข้อจำกัดในด้านความสมบูรณ์ของฐานข้อมูลต่าง ๆ ถึงแม้มีการคัดเลือกโรงพยาบาลที่มีคลินิกวาร์ฟารินเพื่อให้มีรายละเอียดของข้อมูลผู้ป่วยแล้วก็ตาม โดยเฉพาะข้อมูลการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มักไม่ค่อยมีรายละเอียด ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลสรุปตอนกลับบ้าน (discharge summary) และเนื่องจากเป็นข้อมูลย้อนหลังทำให้ยากในการค้นหา ทำให้ข้อมูลในส่วนนี้ไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟาริน
2. อาการไม่พึงประสงค์ในด้านภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงจากการศึกษานี้พบได้น้อย อีกทั้งข้อมูลบางส่วนยังไม่ครบถ้วน ทำให้การหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงมีความน่าเชื่อถือน้อย
3. การประเมินภาวะต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น ภาวะโลหิตจาง ภาวะไตบกพร่อง เป็นต้น ผู้ป่วยแต่ละราย แต่ละโรงพยาบาลจะได้รับการตรวจเพื่อประเมินภาวะเหล่านี้แตกต่างกัน ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้รับการตรวจตลอดระยะเวลาของการศึกษา ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายได้รับการ

ตรวจทุกครั้งที่มาติดตามอาการที่โรงพยาบาล อีกทั้งข้อมูลในด้านประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ประวัติการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ประวัติการเกิดภาวะ coagulopathy หรือมีค่า INR มากกว่า 5 นั้นก็ขึ้นอยู่กับความสมบูรณ์ของการบันทึกข้อมูล

4. การศึกษานี้ไม่ได้วัดความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYP2C9 และ VKORC1 ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาว่าฟารินแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือมีระดับ INR ที่มีความแปรปรวนสูง ไม่สามารถปรับขนาดยาว่าฟารินให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาได้ โดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น อาจพิจารณาส่งตรวจวิเคราะห์หาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYP2C9 และ VKORC1 เพื่อใช้ในการปรับขนาดยาว่าฟารินให้เหมาะสมกับผู้ป่วย และป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาว่าฟาริน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ INR อยู่นอกช่วงของการรักษา การตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมนี้มีข้อจำกัด เนื่องจากยังสามารถตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาว่าฟารินอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ซึ่งได้รับการปรับขนาดยาว่าฟารินให้เหมาะสมในผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มรับประทานยาว่าฟารินแล้ว

5.15 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งมีข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้น การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นว่ามีสาเหตุจากการใช้ยาว่าฟารินย้อนหลังอาจขาดข้อมูลบางส่วน ซึ่งได้จากการซักประวัติผู้ป่วยเพิ่มเติมรวมทั้งข้อมูลยาอื่นที่ได้รับร่วม ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร การบริโภคอาหารที่มีวิตามินเค การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ดังนั้นการศึกษารุ่นต่อไปอาจทำการศึกษารูปแบบไปข้างหน้า (prospective) เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวัดและการประเมินภาวะต่าง ๆ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เหมือนกัน

เอกสารอ้างอิง

- นฤมล เจริญศิริพรกุล, นิลิตตรา พลโคตร. การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Warfarin แบบย่อนหลังในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัด ขอนแก่น . วารสารวิจัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2549;11(3):228-36.
- รวีสุด เดียววิเศษ, พลภัทร โรจน์นครินทร์. ความชุกของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมยีนวีคอดี วันตำแหน่ง – 1639 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่รับประทานยาออร์ฟารินและมีระดับไอเอ็นอาร์ มากกว่าสี่. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553;20:113-8.
- วันวิภา เทพารักษ์. การบริหารเภสัชกรรมในหอผู้ป่วยนอกที่มีการควบคุมการรักษาของยาออร์ฟาริน ไม่คงที่ ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ [วิทยานิพนธ์]. เชียงใหม่ : มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2550.
- สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยา ด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ. 2553. กรุงเทพฯ: สหพัฒนการพิมพ์; 2554.
- สุดา วรรณประสาท. การตรวจวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์ [อินเทอร์เน็ต]. 2552 [เข้าถึงเมื่อ 30 สิงหาคม 2555]. เข้าถึงได้จาก: http://pharmacology.md.kku.ac.th/site_data/mykku_pharmacal/19/Pharmacogenetic_Test.pdf
- สุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง. ผลทางคลินิกของการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา Warfarin ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ [วิทยานิพนธ์]. เชียงใหม่ : มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2543.
- สุวิมล ยี่งู. ปฏิกิริยาระหว่าง Warfarin กับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพร. SWU J Pharm Sci 2004;9:105-15.
- อุทัย เฟื่องธรรม. ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin. ลำปางเวชสาร 2551;29(1):59-66.
- Aithal GP, Day CP, Kesteven P, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999;353:717-9.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Chest 2008;133(6):160s-98s.
- Britt RP, James AH, Raskino CL, Thompson SG. Factors affecting the precision of warfarin treatment. J Clin Pathol 1992;45:1003-6.

- Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004; 38:50-3.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Meer VD, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333(1):11-7.
- Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother* 2009;43:1765-73.
- Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci* 2010;25:337-41.
- Davies DM, Ferner RE, Glanville HD. *Davies's textbook of adverse drug reaction*. 5 th ed. London: St edmundsbury Press; 1998.
- Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, Self TH. Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. *South Med J* 2000;93(5):448-54.
- DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:650-6.
- Ebell MH. A systematic approach to managing warfarin doses. *Fam Pract Manag* 2005;12(5):77-83.
- Estrada C, Hryniewicz MM. Warfarin dosage protocol ECU anticoagulation clinic. East Carolina University [Internet]. 2001 [cited 2012, May 18]. Available from: www.ecu.edu/cs-dhs/internalmed/customcf/Anticoagulation/anticoag_protocols.pdf
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go S, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. *JACC* 2011;58(4):395-401.

- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.
- Forfar JC. A 7-year analysis of haemorrhage in patients on long-term anticoagulant treatment. *Br Heart J* 1979;42(2):128-32.
- Gao D, Maurin MB. Physical chemical stability of warfarin sodium. *AAPS Pharmsci* 2001; 3(1):1.
- Gerstman BB. *Basic biostatistics: statistics for public health practice*. Sudbury: Jones and Bartlett; 2008.
- Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995;70:725-33.
- Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleve Clin J Med* 2009;76(6): 361-7.
- Hirst J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American heart association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin. *Circulation* 2003;107:1692-711.
- Højsgaard S, Halekoh U, Yan J. The R Package geepack for Generalized Estimating Equations. *J Stat Softw* 2006;15:2.
- Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the International Normalized Ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135:393-400. 1-8.
- Jorg I, Fenyvesi T, Harenberg J. Anticoagulant-related skin reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1(3):1-8.
- Kim KY, Mancano MA. Fenofibrate potentiates warfarin effects. *Ann Pharmacother* 2003;37: 212-5.

- Kuanprasert S, Dettrairat S, Palacajornsuk P, Kuanachiwa W, 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.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook with international trade names index. 18th ed. United States: Lexi-Comp; 2009: 1751.
- Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987;82(4):703-13.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
- Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
- Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):912-21.
- Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114(2):271-80.
- McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information 2009. 51th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2009. p. 1465-80.
- Naranjo CA, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecaek E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;3(2):239-45.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, Angelo AD, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.

- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, Thummel KE, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-93.
- R-project.org. Development Core Team, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [Internet]. 2009 [cited 2010, July 1]. Available from: <http://www.R-project.org/>
- Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulant in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990;322(7):428-32.
- Savarese DMF, Zand JM. Warfarin: Drug information. UpToDate [Internet]. 2011 [cited 2011, July 13]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/warfarin-drug-information?source=search_result&search=warfarin&selectedTitle=1%7E150
- Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin – fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(5):581–8.
- Schrier SL. Approach to the adult patient with anemia. UpToDate [Internet]. 2012 [cited 2012, May 20]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-anemia?source=search_result&search=anemia&selectedTitle=1%7E150
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
- Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006;130:1390-6.
- Stephens MA, Self TH, Lancaster D, Nash TN. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation. *South Med J* 1989;82(12):1585-6.
- Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, et al. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2007;71:761 –5.

- Tapper AM, Heinonen PK. An interaction between danazol and warfarin in women with menorrhagia treated for thinning the endometrium prior to resection [abstract]. *Gynaecological Endoscopy* [Internet] 1996 [cited 2012 Aug 15];5(1):29-31. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2508.1996.236196.x/abstract>
- Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2007.
- van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
- World Health Organization. *Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions* [Internet]. 2002 [cited 2011, June 28]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf
- Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: american ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. *Ann Intern Med* 2004;141:22-7.
- Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm* 2006;12(8):640-8.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟาริน

ข้อมูลผู้ป่วย	
เลขที่แบบเก็บข้อมูล _____	No. (ใส่รหัสรพ.) _____
เพศ <input type="checkbox"/> ชาย (1)	<input type="checkbox"/> หญิง (2)
วัน เดือน ปีเกิด _____	อายุ _____
โรคที่ได้รับการวินิจฉัยซึ่งต้องให้ยา warfarin _____	
วัน เดือน ปีที่เริ่มให้ยา warfarin _____	
ภาวะโรคร่วม	
1. _____	
2. _____	
3. _____	
4. _____	
5. _____	
ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต	
1. History of previous bleeding	<input type="checkbox"/> Yes: _____ <input type="checkbox"/> No
2. History of stroke	<input type="checkbox"/> Yes: _____ <input type="checkbox"/> No
3. History of surgical procedure or trauma	<input type="checkbox"/> Yes: _____ <input type="checkbox"/> No
4. อื่นๆ ระบุ :	_____
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	<input type="checkbox"/> Yes: _____ <input type="checkbox"/> No

เลขที่แบบเก็บข้อมูล _____ No. (ใส่รหัสรพ.) _____

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Date			
Test			
WBC ($\times 10^3$ /microliter)			
Neutrophil (%)			
Lymphocyte (%)			
RBC ($\times 10^6$ /microliter)			
Hematocrit (%)			
Hemoglobin (g/dL)			
Platelete($\times 10^3$ /microliter)			
BUN (%)			
Serum creatinine (%)			
Direct bilirubin (mg%)			
Total bilirubin (mg%)			
Alkaline phosphatase(U/L)			
SGOT (AST) (U/L)			
SGPT (ALT) (U/L)			
Blood in stool			
Blood in urine			
Prothrombin time (sec)			
Prothrombin time control(sec)			
INR			
Partial thromboplastin time (sec)			
Albumin (mg%)			

เลขที่แบบเก็บข้อมูล _____ No. (ใส่รหัสรพ.) _____

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin

อาการไม่พึงประสงค์	ผู้ป่วยมีอาการ อย่างไร	วัน เดือน ปี ที่เกิดอาการ	การแก้ไข	ความสัมพันธ์เมื่อ ประเมินด้วย Naranjo's algorithm
Major bleeding				
Minor bleeding				
Major thromboembolism				
Minor thromboembolism				
Skin necrosis ที่.....				
Thrombocytopenia				
Cardiovascular: Angina, chest pain, edema, hemorrhagic shock, hypotension, pallor, syncope, vasculitis				
Central nervous system: Coma, dizziness, fatigue, fever, headache, lethargy, malaise, pain, stroke				

อาการไม่พึงประสงค์	ผู้ป่วยมีอาการ อย่างไร	วัน เดือน ปี ที่เกิดอาการ	การแก้ไข	ความล้มพันธ์เมื่อ ประเมินด้วย Naranjo's algorithm
Dermatologic: Alopecia, bullous eruptions, dermatitis, rash, pruritus, urticaria				
Gastrointestinal: Abdominal cramps, abdominal pain, anorexia, diarrhea, flatulence, gastrointestinal bleeding, mouth ulcers, nausea, taste disturbance, vomiting				
Genitourinary: Hematuria, priapism				
Hematologic: Agranulocytosis, anemia, leukopenia, retroperitoneal hematoma, unrecognized bleeding sites (eg, colon cancer) may be uncovered by anticoagulation				
Hepatic: Cholestatic jaundice, hepatic injury, hepatitis, transaminases increased				

อาการไม่พึงประสงค์	ผู้ป่วยมีอาการ อย่างไร	วัน เดือน ปี ที่เกิดอาการ	การแก้ไข	ความสัมพันธ์เมื่อ ประเมินด้วย Naranjo's algorithm
Neuromuscular & skeletal: Joint pain, muscle pain, osteoporosis (potential association with long-term use), paralysis, paresthesia, weakness				
Respiratory: Dyspnea, tracheobronchial calcification				
อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ				

หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin ให้ระบุอาการที่เกิด และทำการประเมิน causality relationship ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ภาคผนวก ข

Naranjo's algorithm

เลขที่แบบเก็บข้อมูล No. (ใส่รหัสรพ.)

ยา อาการไม่พึงประสงค์

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่า เป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง(specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อเริ่มให้ยาใหม่ หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยานี้) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความ รุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ใน การได้รับยารั้งก่อนๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่ เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
รวม				

ระดับคะแนน คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9

Definite

ใช่แน่

คะแนนเท่ากับ 5-8

Probable

น่าจะใช่

คะแนนเท่ากับ 1-4

Possible

อาจจะใช่

คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0

Doubtful

น่าสงสัย

ลงชื่อ ผู้ประเมิน

วันที่

โรงพยาบาล

ภาคผนวก ค

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
1	9/5/2553	จ้ำเลือด	1615	2.68	27.5	-	-
2	27/1/2552	hematuria	1139	-	15.0	ผู้ป่วยมีภาวะ UTI ร่วมด้วย	ได้รับยา ciprofloxacin 500 mg วัน ละ 2 ครั้งนาน 7 วัน
	8/2/2553	เลือดกำเดาไหล	1515	-	15.0	-	-
3	24/4/2553	inr prolong > 5	724	5.24	10.5	-	หยุดรับประทานยาวาร์ฟาริน 7 วัน แล้วเริ่มยาวาร์ฟารินอีกครั้งในขนาด ยาเดิม
4	2/4/2552	inr prolong > 5	719	7.60	9.0	ปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 14.3 เนื่องจากมีค่า INR 3.56 และได้รับ ยา fenofibrate 160 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมด้วย	หยุดรับประทานยาวาร์ฟาริน ได้รับ วิตามินเคในรูปแบบฉีด 2 mg และ ให้ยา clopidogrel แทน ไปก่อน จนกระทั่งค่อยเริ่มยาวาร์ฟารินอีก ครั้งในขนาดที่ต่ำลง

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
4	23/9/2552	inr prolong > 5 เลือดออกตามไรฟัน	893	5.53	5.25	-	หยุดรับประทานวาร์ฟาริน ได้รับ วิตามินเคในรูปแบบฉีด 1 mg และ ให้ยา clopidogrel แทน ไปก่อน และ ได้รับการถอนฟันที่มีปัญหา จนกระทั่งค่อยเริ่มวาร์ฟารินอีก ครั้งในขนาดที่ต่ำลง
5	6/6/2552	เลือดกำเดาไหล	1596	3.66	30.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
6	24/4/2552	inr prolong > 5	2731	5.04	21.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาวาร์ฟาริน
7	22/7/2552	hematuria	-	2.72	39.4	ปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 10 เนื่องจากมีค่า INR 3.98	-
	20/5/2553	hematuria	-	2.92	39.4	-	-
8	26/5/2552	hematuria	980	-	24.0	-	-
9	10/10/2552	จ้ำเลือด	413	4.37	10.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
10	10/1/2553	จ้ำเลือด	1663	3.68	21.0	-	หยุดรับประทานวาร์ฟาริน 2 วัน แล้วเริ่มวาร์ฟารินอีกครั้งในขนาด ยาเดิม
11	21/3/2552	inr prolong > 5 จ้ำเลือด	299	5.60	13.5	-	ปรับลดขนาดวาร์ฟารินลง
	29/7/2552	inr prolong > 5 hematoma (ผู้ป่วยล้ม ศีรษะกระแทกเกิด hematoma ที่หัว มีเลือด ซึมออกมา)	429	7.35	10.5	-	หยุดรับประทานวาร์ฟาริน ได้รับ วิตามินเคในรูปแบบฉีดไม่ทราบ ขนาด แล้วเริ่มวาร์ฟารินอีกครั้งใน ขนาดยาเดิมวันที่ 2/8/2552
	29/8/2552	จ้ำเลือด inr prolong > 5	460	5.75	10.5	เริ่มรับประทานวาร์ฟารินวันที่ 2/8/2552 ใหม่หลังหยุดไป 4 วัน เนื่องจากล้มแล้วมี hematoma	ปรับลดขนาดวาร์ฟารินลง
12	29/9/2552	inr prolong > 5	601	5.93	18.0	หยุดรับประทานวาร์ฟาริน 1 วัน แล้วรับประทานยาในขนาดเดิม เนื่องจากมีค่า INR 3.85	หยุดวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดวาร์ฟาริน

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
13	10/8/2552	ไอเป็นเลือด	2015	3.42	22.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
14	7/5/2552	จ้ำเลือด	1624	4.24	10.5	รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร น้ำมันปลา แต่ไม่ทราบปริมาณ	หยุดยาวาร์ฟาริน 2 วัน แล้วเริ่มใหม่ ด้วยขนาดยาเดิม และหยุดน้ำมันปลา
	6/5/2553	จ้ำเลือด	1988	2.05	9.0	-	-
15	19/4/2552	ไอเป็นเลือด	2330	-	7.5	-	-
	25/5/2552	จ้ำเลือด	2366	1.88	7.5	-	-
	23/8/2552	GI bleeding	2456	3.38	7.5	-	หยุดยาวาร์ฟาริน ได้รับ PRC, FFP และ platelet concentrate รักษาด้วยยากด proton pump inhibitor, sandostatin เริ่มยาวาร์ฟารินใหม่หลังอาการ GI bleeding คีขึ้น

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
16	3/5/2552	เลือดออกตามไรฟัน inr prolong > 5	-	6.06	17.5	วันที่ 15/4/2552 เข้ารักษาตัวใน โรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสีย ค่า INR 3.93 ไม่ทราบการรักษาอื่น แต่ มีการหยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน หลังจากนั้นได้ยาขนาดเดิม	หยุดยวาร์ฟาริน ได้รับ FFP จากนั้น เริ่มยวาร์ฟารินใหม่อีกครั้งด้วย ขนาดยาที่ลดลง
17	26/5/2552	hematuria inr prolong > 5	285	5.09	10.5	ก่อนหน้าที่ผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเป็นซิกุนกูญา (Chikungunya) ไปรับการรักษาที่ คลินิก ได้รับยา nimesulide ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลา แต่ ไม่ได้ระบุระยะเวลาที่แน่นอนการ กินยา	หยุดยา nimesulide หยุดยวาร์ฟาริน 2 วันจากนั้นเริ่มยา ด้วยขนาดเดิม
18	8/2/2552	ประจำเดือนมากกว่า ปกติหรือมีเลือดออกที่ ช่องคลอด	-	-	30.0	-	-

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
19	13/7/2552	inr prolong > 5	771	5.67	15.0	ผู้ป่วยไม่ค่อยได้ตรวจค่า INR เนื่องจากอยู่ประเทศมาเลเซีย นาน ๆ ครั้งจะมาพบแพทย์	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน หลังจากนั้น ปรับลดขนาดยา
20	12/9/2552	เลือดกำเดาไหล	1250	-	9.0	-	-
21	4/3/2553	จ้ำเลือด	3013	4.87	17.5	-	ลดขนาดยวาร์ฟารินลง
22	4/2/2552	จ้ำเลือด	369	4.7	21.0	ก่อนหน้าที่จะมาโรงพยาบาลในนัด ครั้งหน้าได้รับประทานยา nimesulide เนื่องจากปวดเข่าแต่ไม่ ทราบปริมาณและเวลาการกิน	หยุดยา nimesulide หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน แล้วเริ่มใหม่ ในขนาดเดิม
23	26/8/2552	intracranial hemorrhage	1364	2.09	18.0	-	มี brain tumor และพบเลือดออก บริเวณ tumoral แพทย์ให้หยุดรับ ประทานยวาร์ฟารินและแอสไพริน แล้วส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น
24	7/5/2552	inr prolong > 5	489	5.06	24.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน หลังจากนั้น ปรับลดขนาดยา

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
24	12/8/2552	จ้ำเลือด	586	3.5	17.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
	5/3/2553	hematuria inr prolong > 5	791	5.41	17.5	-	รักษาภาวะติดเชื้อมี การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ร่วมด้วย และหยุดยาวาร์ฟาริน 2 วัน หลังจากนั้นปรับลดขนาดยา
25	18/3/2553	ประจำเดือนมามากกว่า ปกติหรือมีเลือดออกที่ ช่องคลอด	-	-	26.0	-	-
26	24/2/2552	hematuria	256	2.51	21.0	-	-
27	25/3/2553	hematuria	1331	-	21.0	-	-
28	15/5/2552	เลือดออกตามไรฟัน	-	1.85	21.0	-	-
	3/9/2552	เลือดออกตามไรฟัน inr prolong > 5	-	8.93	21.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน ได้รับวิตามินเค 10 mg ให้ทางหลอดเลือด หลังจาก นั้นปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
29	7/9/2552	hematuria	313	4.75	41.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
30	15/12/2552	inr prolong > 5	-	6.33	35.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาลง
31	23/11/2552	inr prolong > 5	574	5.07	17.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นเริ่ม ใหม่ในขนาดยาเดิม
32	24/3/2552	GI bleeding	570	2.20	18.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน รักษา UGIB ด้วยยากลุ่ม PPI จนกระทั่งอาการอาการดีขึ้นแล้วค่อย เริ่มยวาร์ฟารินใหม่
33	26/5/2552	inr prolong > 5	314	10.69	17.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน 5 วัน หลังจากนั้น ปรับลดขนาดยา
34	11/3/2552	inr prolong > 5	927	6.06	21.0	ปรับเพิ่มขนาดยาจากครั้งที่แล้ว ร้อยละ 20 เนื่องจากมีค่า INR 1.53	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
	16/9/2552	hematuria	1116	-	17.5	-	-
35	24/4/2552	hematuria	854	3.37	26.0	-	-
36	5/5/2552	hematuria	337	-	21.0	แพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น BPH ร่วมด้วย	-

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
36	21/5/2553	hematuria	718	-	10.5	ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้ในทางเดิน ปัสสาวะร่วมด้วย	รักษาอาการติดเชื้อด้วย norfloxacin (400) วันละ 2 ครั้ง 5 วัน ส่วนยาวาร์ ฟารินรับประทานเหมือนเดิม
37	26/1/2552	hematuria	1812	2.39	23.0	-	-
38	21/5/2552	ประจำเดือนมามากกว่า ปกติหรือมีเลือดออกที่ ช่องคลอด	-	-	5.2	ผู้ป่วยมีภาวะ ovarian cyst ร่วมด้วย	ได้รับยา danazol 600 mg/day
	28/6/2552	hematuria จ้ำเลือด inr prolong > 5	-	12.31	5.2	ได้รับยา danazol 600 mg/day จาก ครั้งก่อนหน้าที่เจอ ovarian cyst	หยุดยาวาร์ฟารินและ danazol การรักษาอื่น ๆ ไม่ทราบ หลังจากนั้นปรับลดขนาดยาวาร์ ฟาริน ส่วนการรักษา ovarian cyst ได้เปลี่ยนเป็น buserelin แทน
	4/6/2553	hematuria	-	2.14	6.0	-	-

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
39	5/9/2552	GI bleeding	-	2.75	17.5	-	ได้รับ PRC และรักษาด้วยยา กลุ่ม proton pump inhibitor หยุดยวาร์ฟารินชั่วคราว แล้วเริ่ม ใหม่หลังจากที่ภาวะ GI bleeding ดี ขึ้น ด้วยขนาดยาที่ลดลง
40	2/12/2552	จ้ำเลือด inr prolong > 5	-	6.46	12.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 7 วัน หลังจากนั้น ปรับลดยวาร์ฟารินลง
41	8/6/2553	จ้ำเลือด	1334	3.12	21.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินลง
42	20/11/2552	hematuria	-	2.39	17.5	-	-
43	6/10/2552	inr prolong > 5	805	5.37	10.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินลง
	23/3/2553	inr prolong > 5	973	5.96	10.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินลง
44	17/9/2552	เลือดออกตามไรฟัน	2592	1.67	17.5	-	-
45	20/4/2552	เลือดออกตามไรฟัน	-	3.64	35.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาลง
46	22/1/2552	จ้ำเลือด	217	2.34	21.0	-	-

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
46	16/4/2552	จ้ำเลือด	301	2.35	21.0	-	-
	14/5/2552	inr prolong > 5	329	7.06	21.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 4 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
	8/9/2552	จ้ำเลือด	446	2.78	21.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินลง
	27/9/2552	GI bleeding	465	-	15.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน แล้วเริ่มยาใหม่ หลังจากภาวะเลือดออกในทางเดิน อาหารดีขึ้น ในขนาดเดิม ส่วนการรักษาอื่น ๆ ไม่ทราบ
	23/3/2553	จ้ำเลือด	642	1.7	15.0	-	-
	3/5/2553	จ้ำเลือด	683	3.16	15.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
47	28/2/2552	เลือดออกตามไรฟัน	514	2.43	17.5	-	-
	11/2/2553	จ้ำเลือด inr prolong > 5	862	5.28	15.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน แล้วเริ่มใหม่ใน ขนาดเดิม

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
47	11/4/2553	เลือดออกตามไรฟัน	921	-	12.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
48	12/5/2552	hematuria	272	3.49	23.0	-	-
49	10/7/2552	inr prolong > 5	400	5.63	35.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 5 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
50	13/3/2552	hematuria	-	2.39	9.0	-	-
51	2/4/2552	จ้ำเลือด inr prolong > 5	-	5.39	28.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 7 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
52	29/9/2552	inr prolong > 5	2494	5.01	17.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
53	20/4/2552	ประจำเดือนมามากกว่า ปกติหรือมีเลือดออกที่ ช่องคลอด	-	3.17	10.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
	27/10/2552	hematuria	-	2.67	10.5	-	-
54	8/6/2552	inr prolong > 5	986	5.02	35.0	ก่อนหน้านี้เข้ารับรักษาตัวใน โรงพยาบาลด้วย hyponatremia ไม่ ทราบการรักษาอื่น ๆ	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
55	8/4/2552	จ้ำเลือด	1619	3.83	10.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นได้รับ ขนาดยาเดิม
56	31/3/2553	เลือดออกตามไรฟัน	2407	4.42	17.0	-	ได้รับวิตามินเค 2 mg เข้าทางหลอดเลือด และหยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นลดขนาดยาลง
57	12/1/2552	จ้ำเลือด inr prolong > 5	259	5.79	18.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาลง
58	22/9/2552	จ้ำเลือด	1175	3.56	21.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินลง
	14/4/2553	GI bleeding	1379	-	21.0	-	ได้รับวิตามินเค PRC, FFP หยุดยวาร์ฟาริน แล้วเริ่มใหม่หลัง อาการเลือดออกในทางเดินอาหารดี ขึ้นด้วยขนาดยาเดิม
59	30/7/2552	ประจำเดือนมามากกว่า ปกติหรือมีเลือดออกที่ ช่องคลอด	4021	4.23	28.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 1 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาลง
60	5/8/2552	เลือดออกตามไรฟัน	870	3.25	35.0	-	-

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
61	18/6/2552	จ้ำเลือด	2896	1.66	21.0	-	-
62	25/11/2552	เลือดออกตามไรฟัน inr prolong > 5	1052	5.7	40.2	-	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
63	26/8/2552	inr prolong > 5	-	7.38	13.5	ครั้งที่แล้วมีค่า INR 3.52 และได้รับ การปรับลดขนาดยา	หยุดรับประทานยวาร์ฟาริน ได้รับ vitamin K ทางหลอดเลือดแต่ ไม่ทราบขนาด หลังจากนั้นเริ่มยวาร์ ฟารินใหม่ในขนาดที่ลดลง
64	21/4/2553	จ้ำเลือด	1848	2.78	26.2	-	-
65	13/10/2552	เลือดออกตามไรฟัน	532	3.32	35.0	-	-
66	26/4/2552	เลือดออกตามไรฟัน	1006	4.7	12.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินลง
	28/8/2552	hematuria	1130	2.39	10.0	-	-
67	15/9/2552	inr prolong > 5	747	5.91	35.0	ครั้งที่แล้วมีการเพิ่มขนาดยา วาร์ฟารินร้อยละ 11 เนื่องจากมีค่า INR 1.79	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินลง
	27/10/2552	ไอเป็นเลือด	789	2.52	28.0	-	-

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
68	17/12/2552	จ้ำเลือด	3578	4.15	21.0	ได้รับการปรับขนาดยาลงจากครั้งที่ ที่แล้ว เนื่องจากค่า INR 4.23	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
69	22/5/2552	เลือดออกตามไรฟัน	259	3.83	31.5	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 3 วัน แล้วเริ่มยา ใหม่ในขนาดเดิม
	6/5/2553	ประจำเดือนมามากกว่า ปกติหรือมีเลือดออกที่ ช่องคลอด	608	-	26.2	-	-
70	30/4/2552	hematuria inr prolong > 5	330	6.41	31.5	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาลง
71	12/1/2553	จ้ำเลือด	-	1.77	26.2	-	เพิ่มขนาดยาวาร์ฟาริน เนื่องจากมีค่า INR 1.77 เฝ้าระวังภาวะเลือดออก
72	24/7/2552	เลือดออกตามไรฟัน	690	3.43	21.0	-	-
73	8/12/2552	เลือดออกตามไรฟัน	1562	2.72	35.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลง
74	24/6/2552	hematuria	-	2.77	31.5	-	-

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
75	10/9/2552	เลือดออกตามไรฟัน	4208	2.84	17.5	-	-
	24/6/2553	เลือดออกตามไรฟัน	4495	2.5	17.5	-	-
76	25/3/2552	inr prolong > 5	-	6.05	28.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาลง
	29/7/2552	เลือดออกตามไรฟัน inr prolong > 5	-	9.39	24.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน ได้รับวิตามินเคทาง หลอดเลือด จากนั้นเริ่มยวาร์ฟาริน ใหม่ในขนาดที่ลดลง
77	30/9/2552	จ้ำเลือด	-	4.06	18.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 1 วัน จากนั้น รับประทานยวาร์ฟารินต่อขนาดเดิม
78	3/6/2552	ไอเป็นเลือด	1078	3.59	15.8	-	หยุดยวาร์ฟาริน 1 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยาลง
79	21/1/2552	เลือดออกตามไรฟัน	471	2.47	21.0	-	-
80	17/2/2552	จ้ำเลือด	590	2.52	21.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
	1/4/2553	จ้ำเลือด	998	1.74	15.0	-	ปรับเพิ่มขนาดยวาร์ฟาริน
	16/6/2553	GI bleeding	1074	1.51	18.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน ไม่ทราบการรักษาอื่น

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
81	1/7/2552	เลือดออกตามไรฟัน	3402	2.82	26.2	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
82	9/9/2552	จ้ำเลือด	307	3.88	31.5	-	-
83	15/5/2552	จ้ำเลือด inr prolong > 5	934	5.59	15.0		หยุดยาวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
84	1/4/2552	จ้ำเลือด	581	3.70	10.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
85	2/12/2552	ไอเป็นเลือด	1852	1.58	30.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 7 วัน จากนั้น รับประทานยาวาร์ฟารินต่อขนาดเดิม
86	24/6/2552	เลือดออกตามไรฟัน	602	1.99	26.2	-	-
87	19/2/2553	inr prolong > 5	688	5.22	18.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 4 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
88	16/4/2553	GI bleeding inr prolong > 5	1481	10.00	17.5	-	หยุดยาวาร์ฟาริน ได้รับ วิตามินเค PRC, FFP และรักษาด้วยยากด proton pump inhibitor เริ่มยาวาร์ฟารินใหม่อีกครั้งในขนาด ยาเดิม

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
89	12/4/2553	จ้ำเลือด	1176	4.20	17.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
90	14/8/2552	เลือดออกตามไรฟัน	-	3.10	22.5	-	-
	25/10/2552	Intramuscular bleeding inr prolong > 5	-	8.60	22.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน ได้รับวิตามินเค PRC จากนั้นเริ่มยวาร์ฟารินใหม่อีก ครั้งในขนาดที่ลดลง
	29/1/2553	เลือดออกตามไรฟัน	-	3.38	21.0	-	-
	12/2/2553	ไอเป็นเลือด inr prolong > 5	-	7.97	21.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
91	31/3/2553	จ้ำเลือด	2667	4.28	31.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
92	22/5/2552	inr prolong > 5	-	7.95	17.5	ปรับลดขนาดยวาร์ฟารินก่อนหน้า นี้ เนื่องจากมีค่า INR 4.2	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
93	4/6/2552	inr prolong > 5	262	5.42	31.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
94	1/4/2552	เลือดออกตามไรฟัน อุจจาระเป็นเลือด	336	4.92	35.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
95	30/6/2552	เลือดออกตามไรฟัน	-	2.77	26.5	-	-
96	16/11/2552	จ้ำเลือด	1553	4.43	30.0	มีการเพิ่มขนาดยาวาร์ฟารินร้อยละ 11 จากครั้งที่แล้ว เนื่องจากผู้ป่วยมี ค่า INR 2.26 (ผู้ป่วยมีช่วง INR ที่ แนะนำเป็น 2.5-3.5 เนื่องจากผ่าตัด เปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบ MVR)	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
	11/5/2553	จ้ำเลือด	1729	2.44	26.2	-	-
97	23/6/2552	เลือดออกตามไรฟัน inr prolong > 5	554	5.46	35.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 5 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
98	27/4/2552	เลือดออกตามไรฟัน	488	1.66	24.0	-	ปรับขนาดยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น
99	11/2/2552	inr prolong > 5	1234	6.1	25.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
100	8/1/2552	inr prolong > 5	771	10.0	42.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
	21/5/2552	inr prolong > 5	904	6.04	35.5	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
101	27/1/2552	จ้ำเลือด เลือดออกตามไรฟัน	543	2.37	24.0	-	-
102	25/11/2552	จ้ำเลือด	894	2.32	18.0	-	-
	24/3/2553	inr prolong > 5	1013	5.70	19.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
103	3/11/2552	เลือดออกตามไรฟัน	972	2.59	15.0	-	-
	23/2/2553	จ้ำเลือด	1084	2.13	15.0	-	-
104	15/6/2552	inr prolong > 5	880	5.87	46.5	มีการเพิ่มขนาดยาร้อยละ 10.7 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 1.86	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
	29/6/2552	inr prolong > 5	894	5.78	42.0	มีการลดขนาดยาร้อยละ 9.7 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 5.87	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
	20/5/2553	inr prolong > 5	1219	5.12	42.0	-	เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หยุดรับประทานยวาร์ฟาริน 1 วัน ได้รับวิตามินเคและ FFP จากนั้นเริ่ม ยวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลง

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
105	9/6/2552	จ้ำเลือด hematuria inr prolong > 5	974	No clot	28.5	ก่อนหน้าผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาล มีอาการปวดเข่า ไปรักษาที่คลินิก ได้รับยาแก้ปวดมารับประทานแต่ ไม่ทราบว่าชื่อยาอะไร ระบุ รายละเอียดที่น่าจะเป็นยากกลุ่ม NSAIDs รับประทานยามา ประมาณ 4 มื้อ จนกระทั่งผู้ป่วยเข้า รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย อาการปัสสาวะเป็นเลือด เลือดออก ตามไรฟัน และค่า INR ไม่สามารถ วัดได้เนื่องจากเลือดไม่แข็งตัว	ได้รับการแก้ไขโดยการหยุดยวาร์ ฟาริน วิตามินเคในรูปแบบฉีดไม่ ทราบขนาดยา และได้รับ FFP หลังจากนั้นเริ่มรับประทานยวาร์ ฟารินอีกครั้งในขนาดที่ลดลง
106	29/6/2552	inr prolong > 5	1216	5.78	35.0	มีการลดขนาดยาร้อยละ 4.1 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 3.73	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
	17/5/2553	hematuria inr prolong > 5	1538	6.01	39.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน ได้รับวิตามินเคใน รูปแบบฉีดไม่ทราบขนาดยา จากนั้น เริ่มยวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลง

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
107	13/1/2552	inr prolong > 5	-	5.19	45.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
	25/6/2552	-intra-abdominal bleeding -hematuria	-	4.79	41.0	-	เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล หยุดยาวาร์ฟาริน ได้รับวิตามินเค FFP และ tranexamic acid หลังจากนั้น นั้นเริ่มยาวาร์ฟารินใหม่ด้วยขนาดที่ ลดลง
108	19/1/2552	จ้ำเลือด	-	2.59	25.5	-	-
	25/5/2552	จ้ำเลือด inr prolong > 5	-	5.01	25.5	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
	29/6/2552	inr prolong > 5	-	5.11	21.0	มีการลดขนาดยา จากครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 5.01	หยุดยาวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
	15/3/2553	จ้ำเลือด	-	4.06	28.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
109	2/2/2552	inr prolong > 5	1122	5.42	28.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
110	29/5/2552	inr prolong > 5	1327	6.72	62.0	มีการเพิ่มขนาดยาร้อยละ 2.5 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 1.74	หยุดยาวาร์ฟาริน 4 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
111	9/9/2552	เลือดออกตามไรฟัน	1436	3.22	31.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
112	10/2/2552	จ้ำเลือด	1716	2.66	42.0	-	-
113	18/6/2552	inr prolong > 5	1562	5.11	35.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
	15/1/2553	inr prolong > 5	1773	5.05	37.0	มีการเพิ่มขนาดยาร้อยละ 5.7 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 1.66	หยุดยาวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
114	13/7/2552	เลือดออกตามไรฟัน	1657	3.43	28.0	ก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยเป็นจิตุน กุนยา ได้รับยาแก้ปวด แต่ไม่ทราบ ชื่อยา น่าจะเป็นกลุ่มยาต้านการ อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	ให้หยุดยาแก้ปวด และให้ยาวาร์ ฟารินในขนาดเดิม
115	3/3/2552	เลือดออกตามไรฟัน	1630	4.91	31.0	-	หยุดยาวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
116	18/2/2553	จ้ำเลือด	2514	3.73	45.5	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
117	9/7/2552	เลือดออกตามไรฟัน	2067	3.42	21.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน
118	2/7/2552	เลือดออกตามไรฟัน	2101	3.02	31.0	-	ปรับลดขนาดยาวาร์ฟาริน

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
119	7/1/2552	inr prolong > 5	1896	6.94	45.5	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยวาร์ฟาริน
120	26/2/2552	เลือดออกตามไรฟัน	1946	4.54	39.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
121	8/6/2552	เลือดออกตามไรฟัน	2153	4.87	52.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
	22/6/2552	inr prolong > 5	2167	5.75	47.2	มีการลดขนาดยาร้อยละ 10.0 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 4.87 และมีเลือดออกตามไรฟัน	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
	29/9/2552	จ้ำเลือด	2266	2.55	47.25	-	-
	24/3/2553	inr prolong > 5	2442	5.23	49.5	มีการเพิ่มขนาดยาร้อยละ 4.8 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 2.26 (ผู้ป่วยมีช่วง INR ที่แนะนำเป็น 2.5-3.5 เนื่องจากเปลี่ยนลิ้นหัวใจ MVR)	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
122	18/5/2552	เลือดออกตามไรฟัน inr prolong > 5	2173	6.11	28.0	-	เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล ได้รับวิตามินเคทางหลอดเลือด 10 mg จากนั้นเริ่มวาร์ฟารินใหม่ใน ขนาดที่ลดลง
123	27/6/2552	inr prolong > 5	1495	8.56	18.0	-	ได้รับวิตามินเคทางหลอดเลือด 2 mg จากนั้นเริ่มวาร์ฟารินใหม่ในขนาดที่ ลดลง
124	15/6/2552	inr prolong > 5	2470	8.74	39.0	-	ได้รับวิตามินเคทางหลอดเลือด 10 mg จากนั้นเริ่มวาร์ฟารินใหม่ใน ขนาดที่ลดลง
	26/10/2552	เลือดออกตามไรฟัน inr prolong > 5	2603	5.53	40.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
125	22/4/2553	จ้ำเลือด	4789	4.02	42.5	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
126	20/6/2552	inr prolong > 5	-	6.64	18.0	มีการลดขนาดยาร้อยละ 7.7 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 3.22	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
127	18/5/2552	inr prolong > 5	2782	6.97	18.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
	30/6/2552	inr prolong > 5	2825	5.94	13.5	มีการลดขนาดยาร้อยละ 10.0 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 3.66	หยุดยวาร์ฟาริน 2 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
128	19/6/2552	inr prolong > 5	-	5.14	37.0	-	หยุดยวาร์ฟาริน 3 วัน จากนั้นปรับ ลดขนาดยา
129	15/5/2552	inr prolong > 5	3057	5.28	32.0	มีการลดขนาดยาร้อยละ 4.5 จาก ครั้งที่แล้ว เนื่องจากมีค่า INR 4.73	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
130	16/6/2552	inr prolong > 5	3514	5.99	21.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
131	29/9/2552	เลือดออกตามไรฟัน	3926	1.89	24.0	-	-
132	28/5/2552	เลือดออกตามไรฟัน	5264	3.78	20.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน
	13/10/2552	ประจำเดือนมามากกว่า ปกติหรือมีเลือดออกที่ ช่องคลอด	5402	2.82	21.0	-	ปรับลดขนาดยวาร์ฟาริน

ราย ที่	วันเดือนปี ที่เกิด อาการ	อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลา การได้รับยา วาร์ฟาริน (วัน)	ค่า INR	TWD ที่ได้รับ ก่อนเกิด อาการ	การเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือ ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินหรือภาวะอื่น ๆ ก่อนเกิด อาการ	การแก้ไข
132	30/3/2553	จ้ำเลือด	5570	2.93	21.0	-	-

FFP = fresh frozen plasma

PRC = Packed Red Cell

TWD = total weekly dose

MVR = mitral valve replacement

NSIADs= nonsteroidal anti-inflammatory drugs

GI bleeding = gastrointestinal bleeding

ภาคผนวก ง
แบบตอบรับทางจริยธรรม



บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ ฝ่ายวิจัยฯ คณะเภสัชศาสตร์ โทร. 8909, 8934

ที่ มอ.598/909

วันที่ 1 พฤศจิกายน 2554

เรื่อง ขอแจ้งผลการพิจารณาเสนอโครงการวิจัยเพื่อการพิจารณาจริยธรรมในการวิจัย

เรียน รองศาสตราจารย์ ดร.โพยม วงศ์ภูวรักษ์

ตามที่ นางสาวสวาทิตรี ทองอาภรณ์ นักศึกษาในความดูแลของท่านได้ยื่นโครงการวิจัยเพื่อการพิจารณาจริยธรรมในการวิจัย เรื่อง “อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย” นั้น

คณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ ได้พิจารณาโครงการวิจัยดังกล่าวแล้ว มีความเห็นว่า โครงการวิจัยดังกล่าว เข้าข่ายได้รับการยกเว้นการพิจารณาจริยธรรม

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

(รองศาสตราจารย์ ดร.ธีระพล ศรีชนะ)

รองคณบดีฝ่ายวิจัยและบัณฑิตศึกษา



รหัสโครงการวิจัยที่ 11/55
เอกสารรับรองเลขที่ 11/55

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

โครงการวิจัย (ภาษาไทย) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย
(ภาษาอังกฤษ) Incidence of adverse drug reactions and factors affecting bleeding from warfarin usage in southern Thai patients

ผู้วิจัยหลัก นางสาวสาวิตรี ทองอารมณ์
ตำแหน่ง/ สถานะ นักศึกษาปริญญาโท
สถาบัน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ได้พิจารณาเห็นชอบให้ดำเนินการศึกษาวิจัยดังกล่าวได้ เมื่อวันที่ 23 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2555 และรับรองเป็นระยะเวลา 1 ปี สิ้นสุดระยะการรับรอง วันที่ 22 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2556

ผู้วิจัยต้องรายงานสถานะของโครงการให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชทราบตามที่คณะกรรมการฯ กำหนด เพื่อขออนุมัติดำเนินการต่อจนกว่าจะสิ้นสุดระยะการรับรอง

ลงนาม..... *Om N.S.P.*

(นางสาวอารยา ศรีไพโรจน์)

รองประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

วันที่ *23* / *มี.ค.* / *2555*

ลงนาม..... *Om N.S.P.*

(นางวไลพร เอื้อนนัทธ)

ผู้ช่วยผู้อำนวยการด้านพัฒนาทรัพยากรบุคคล

ทำการแทนผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

วันที่ *23* / *มี.ค.* / *2555*