

# ปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยารวาร์ฟารินนอกช่วงการรักษา โรงพยาบาลศิครภูมิ

## Clinical factors affecting out of INR levels for patients on warfarin therapy, Sikhoraphum Hospital.

(Received: June 16,2024 ; Revised: June 24,2024 ; Accepted: June 25,2024)

วสิรัตน์ วริทธิธรรม<sup>1</sup>

Waleerat Waritthitham<sup>1</sup>

### บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยารวาร์ฟารินนอกช่วงการรักษาในโรงพยาบาลศิครภูมิ มีรูปแบบการศึกษาคือ retrospective cohort โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟารินตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 30 เมษายน 2567 ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่อแสดงค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย มัชยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์แบบถดถอยพหุคูณเพื่อหาตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์กับค่า INR นอกช่วงการรักษา

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 117 ราย มีอายุเฉลี่ย 69.25±11.62 ปี เป็นเพศหญิง ร้อยละ 60.68 โรคที่มีข้อบ่งชี้มากที่สุดคือ Atrial fibrillation ร้อยละ 83.76 และมีผู้ป่วย 16 ราย ร้อยละ 13.68 ที่มีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน ร้อยละ 3.42 (4 ราย) จากการวิเคราะห์ หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดในช่วงเป้าหมายน้อยกว่าร้อยละ 65 เพิ่มความเสี่ยงระดับยารวาร์ฟารินสูงกว่าช่วงการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio =12.235, p=0.003)

**คำสำคัญ:** International normalized ratio (INR), วาร์ฟารินเกินขนาด, อาการไม่พึงประสงค์

### Abstract

The objectives of this study were to identify clinical factors affecting out of INR levels for patients on warfarin therapy, Sikhoraphum Hospital. The study design was retrospective cohort. Retrospective data were obtained from medical record and database from warfarin clinic between January 1, 2024 and april 30, 2024. Descriptive statistics were expressed as frequency, percentage, mean, median and standard deviation. Multiple Linear Regression were used to find the independent variables enhancing INR.

A total of 117 patients, The average age was 69.25±11.62 years, and 60.68% were femer. The most common indication was Atrial fibrillation found in 83.76 %, of which 16 (13.68%) patients had suboptimal time in therapeutic range (TTR < 65%). The most frequency of ADRs were bleeding per gum (3.42%). Patients had suboptimal time in therapeutic range causes of the INR ranging more than 3 with statistical significance (odd ratio =12.235, p=0.003).

**Keywords:** International normalized ratio (INR), Warfarin overdose, Adverse effects

### บทนำ

ยารวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (anticoagulant) นำมาใช้ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thromboembolism) แต่ยารวาร์ฟารินมีข้อจำกัดทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และมีการตอบสนองในแต่ละบุคคลแตกต่างกัน<sup>1</sup> ซึ่งต้อง

ติดตามการรักษาด้วยการติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด (international normalized ratio, INR) ที่แสดงถึงการแข็งตัวของเลือดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ให้อยู่ในช่วงค่าที่กำหนด ส่วนใหญ่ควรอยู่ในระดับ 2 ถึง 3 หรือ ขึ้นกับข้อบ่งชี้<sup>2-4</sup> อย่างไรก็ตาม การตอบสนองของยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยเป็นผลมาจากหลายปัจจัย เช่น พันธุกรรม พบว่าในแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างในการตอบสนองของยารวาร์ฟาริน

<sup>1</sup> พ.บ. โรงพยาบาลศิครภูมิ

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ อาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคสูง การเกิดอันตรกริยากับยาอื่น อายุ เพศ และภาวะของผู้ป่วย เช่น ภาระการทำงานของตับและไตบกพร่อง หากมีการใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือปฏิบัติตัวไม่เหมาะสมอาจส่งผลกระทบต่อการรักษา และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ซึ่งปัญหาการใช้ยารวาร์ฟารินที่พบบ่อย ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยา อันตรกริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>5</sup> ดังนั้นแนวทางการแก้ไขปัญหาคความไม่ร่วมมือในการรักษา คือ เน้นย้ำความสำคัญของการเข้ารับบริการ รวมไปถึงการระบุผู้ดูแลในการใช้ยา ให้ผู้ป่วยและผู้ดูแลตระหนักในความสำคัญและปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อการออกฤทธิ์ของยา การเฝ้าระวังสังเกตอาการข้างเคียง ติดตามประสิทธิภาพ และการแก้ไขปัญหาเบื้องต้น<sup>3</sup> จะต้องมี การทบทวนความรู้ส่วนนี้ทุกครั้ง โดยเฉพาะเมื่อพบปัญหาการใช้ยารวาร์ฟารินเกิดขึ้น ทั้งนี้การดำเนินงานในส่วนนี้ ให้เกิดประสิทธิภาพขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่แท้จริงสนับสนุนการมีส่วนร่วมของผู้ป่วย ในการตัดสินใจดูแลสุขภาพของตนเอง เพื่อให้บรรลุเป้าหมายในการรักษา<sup>6</sup>

แม้ว่ายารวาร์ฟารินถูกนำมาใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดมาเป็นระยะเวลาอันยาวนานแล้วก็ตาม แต่ยังมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สูง และเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล รวมถึงโรงพยาบาลศิครภูมิ จากข้อมูลคลินิกวาร์ฟาริน ปี พ.ศ. 2565 พบผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินถึง ร้อยละ 6.5 และปี พ.ศ. 2565 และ 2566 พบผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงการรักษาเพียง ร้อยละ 44.3 และ 51.2 ตามลำดับ ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อน ทั้งภาวะเลือดออก และภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ ผู้วิจัยจึงเห็นความสำคัญของการค้นหาปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยารวาร์ฟารินนอกช่วงการรักษา เป็นการทบทวนข้อมูลเพื่อให้ได้แนวปฏิบัติประกอบการ

ตัดสินใจในการรักษาสำหรับแพทย์ เพื่อให้ผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ในช่วงเป้าหมายเพิ่มสูงขึ้น

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลกระทบต่อระดับยารวาร์ฟาริน นอกช่วงการรักษาในโรงพยาบาลศิครภูมิ
2. เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากระดับยารวาร์ฟาริน นอกช่วงการรักษาในโรงพยาบาลศิครภูมิ

### วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษาวิจัยในครั้งนี้เป็นเป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่พบค่าการแข็งตัวของเลือดนอกช่วงการรักษา ที่มาติดตามการรักษา ณ คลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลศิครภูมิ ตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 30 เมษายน 2567 กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่าง ใช้ตารางของเครจซี่และมอร์แกน<sup>7</sup> กำหนดให้สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากรเท่ากับ 0.5 ระดับความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ไม่เกิน ร้อยละ 5 และระดับความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 ผู้วิจัยทราบขนาดของประชากรเท่ากับ 160 ดังนั้นขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการจะเท่ากับ 117 ราย คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด แบบเฉพาะเจาะจง ตามเกณฑ์การคัดเลือก

**เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)** 1) อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป 2) รับประทานยารวาร์ฟารินอย่างน้อย 2 สัปดาห์ 3) ค่าการแข็งตัวของเลือดนอกช่วงการรักษา (INR < 2 หรือ >3, INR < 2.5 หรือ >3.5 ใน Mechanical Valve)

**เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)** 1) ผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินมากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน 2) ผู้ป่วยไม่สามารถติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนได้ 3) ผู้ป่วยรับยารวาร์ฟารินที่โรงพยาบาล นอกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

## เครื่องมือในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วย สร้างขึ้นตามกรอบแนวคิดที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ประกอบด้วยข้อมูล 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ ข้อบ่งชี้ของยาแอสไพริน ภาวะโรคร่วม การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ระยะเวลาการกินยา ประเมินการควบคุม INR ใน 1 ปี ปัญหาสายตาและการอ่านฉลากยา และผู้จัดยา

ส่วนที่ 2 ปัญหาการใช้ยา ได้แก่ ปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาอันตรกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ส่วนที่ 3 การรักษากรณีค่าการแข็งตัวของเลือดนอกช่วง ประกอบด้วย ค่า INR และการรักษาที่ได้รับ

2. สมุดประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน โดยแนะนำให้ผู้ป่วยนำมาด้วยทุกครั้งที่มาใช้บริการ และสามารถใช้ร่วมกันได้ทุกโรงพยาบาล โดยจะมีการบันทึกค่า INR ในวันนั้น ขนาดยาที่เคยได้รับ ขนาดยาที่ปรับเปลี่ยนเป็นปัจจุบัน และรายการยาทั้งหมดที่ได้รับ

## วิธีดำเนินการวิจัย

1. เสนอพิจารณาจริยธรรม การวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุรินทร์ เมื่อผ่านการพิจารณาจึงทำจดหมายขออนุญาต ในการเก็บข้อมูลถึงผู้อำนวยการของโรงพยาบาล

2. หลังจากผ่านการอนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล ให้เข้าถึงข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยในระบบสารสนเทศในโรงพยาบาล ผู้วิจัยเข้าพบทีมสหวิชาชีพคลินิกแอสไพริน โรงพยาบาลศีขรภูมิ เพื่อแนะนำตัว ชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล ขอความร่วมมือในการวิจัย

3. ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลที่คลินิกแอสไพรินเพื่อคัดเลือกผู้ป่วยตามคุณสมบัติที่กำหนด

4. เก็บข้อมูลย้อนหลังโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่พัฒนาขึ้นเอง จากเวชระเบียนของผู้ป่วย ในระบบสารสนเทศในโรงพยาบาล หากผู้ป่วยได้รับการรักษา

ตัวในโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่ทำการเก็บข้อมูล ก็นำมาพิจารณาร่วมเพื่อใช้ในการประเมินการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยาแอสไพริน

5. ผู้วิจัยตรวจสอบข้อมูลก่อนนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

6. การรวบรวมข้อมูลจะไม่ระบุชื่อ หรือที่อยู่ของกลุ่มตัวอย่าง ข้อมูลที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างถือเป็นความลับ และจะทำลายหลังจากเผยแพร่ผลการวิจัยเรียบร้อยแล้ว ผลการวิจัยจะนำเสนอในภาพรวมโดยจะนำไปใช้ในประโยชน์ทางวิชาการเท่านั้น

## การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใช้อธิบายรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย และผลการรักษาด้วยยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดนอกช่วง สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ ใ้สถิติ  $\chi^2$  Fisher's exact test และสถิติ multiple logistic regression หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะระดับยาแอสไพรินมีค่าการแข็งตัวของเลือดนอกช่วง กำหนดความเชื่อมั่นทางสถิติในระดับ ร้อยละ 95

## จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจริยธรรม การวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย ในมนุษย์สำนักงานสาธารณสุข จังหวัดสุรินทร์ เอกสารรับรองเลขที่ 21/2567

## ผลการวิจัย

**ข้อมูลทั่วไป** ผู้ป่วย 117 ราย เป็นหญิง ร้อยละ 60.68 ชาย ร้อยละ 39.32 อายุเฉลี่ย  $69.25 \pm 11.62$  ปี โรคที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาแอสไพรินมากที่สุด คือ Atrial fibrillation ร้อยละ 83.76 โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคเบาหวาน ร้อยละ 23.93 ใช้ยา Aspirin ร้อยละ 5.13 ใช้ยา Clopidogrel ร้อยละ 3.42 กินยาแอสไพริน 24 เดือนขึ้นไป ร้อยละ 44.44 ระยะเวลาที่ค่า ระดับค่า INR น้อยกว่า 2 ร้อยละ 90.60 และ ค่า INR มากกว่า 3 ร้อยละ 9.40 ไม่มีผู้ดูแล ร้อยละ 33.33

**ปัญหาจากการใช้ยา และอาการไม่พึงประสงค์จากยารivarin** พบผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือด ในช่วงเป้าหมายใน 1 ปี น้อยกว่า ร้อยละ 65 ร้อยละ 13.68 ลืมกินยา กินยาไม่สม่ำเสมอ ขาดยา ร้อยละ 22.22 มียาที่เกิดอันตรกริยากับยารivarin คือ Phenytoin ร้อยละ 2.56 (3 ราย) อาหารที่เกิดอันตรกริยากับยารivarin คือ ผักใบเขียว ร้อยละ 27.43 นมถั่วเหลือง ร้อยละ 20.51 พบอาการไม่พึงประสงค์จากยารivarin ร้อยละ 8.55 (10 ราย) ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน ร้อยละ 3.42 (4 ราย) จุดจ้ำเลือดออกตามตัว ร้อยละ 1.71 (2 ราย) ไอเป็นเลือด ร้อยละ 1.71 (2 ราย) ถ่ายเป็นเลือด ร้อยละ 0.85 (1 ราย) และ Uterine bleeding ร้อยละ 0.85 (1 ราย)

การรักษาเมื่อระดับ INR ต่ำกว่าช่วง (INR <2) ให้ยาขนาดเดิม ร้อยละ 67.92 ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น ร้อยละ 10-20 ร้อยละ 32.08 ส่วนการรักษาเมื่อระดับ

INR เกินในช่วง (INR>3) ส่วนใหญ่ ปรับขนาดยาลดลง ร้อยละ 5-10 ร้อยละ 36.36 รองลงมาคือ หยุดยา 1-2 มื้อ แล้วเริ่มในขนาดต่ำกว่าเดิม ร้อยละ 20 ร้อยละ 27.27

**ปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยารivarin สูงกว่าช่วงการรักษา** ผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือด ในช่วงเป้าหมายน้อยกว่า ร้อยละ 65 เพิ่มความเสี่ยงระดับยารivarin สูงกว่า ช่วงการรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio = 12.235, p=0.003) ส่วนปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ไทรอยด์เป็นพิษ โรคเบาหวาน โรคไตเสื่อมเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด การกินยารivarin 24 เดือนขึ้นไป และมีปัญหาอันตรกริยาระหว่างยาหรืออาหาร เพิ่มความเสี่ยงระดับยารivarin สูงกว่าช่วงการรักษา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังแสดงตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** ปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยารivarin สูงกว่าช่วงการรักษาคำนวณแบบ multivariate analysis

ปัจจัยเสี่ยง (n117)	INR > 3		Adj.OR	95%CI	p-value
	พบ	ไม่พบ			
อายุ 70 ปีขึ้นไป	6	61	0.831	0.19-3.60	0.805
ไทรอยด์เป็นพิษ	1	2	3.054	0.17-53.51	0.445
โรคเบาหวาน	3	29	1.627	0.28-9.44	0.587
โรคไตเสื่อมเรื้อรัง	2	16	1.662	0.22-12.18	0.617
โรคหัวใจล้มเหลว	3	14	2.311	0.29-18.11	0.425
Aspirin	1	5	1.835	0.11-29.63	0.669
Clopidogrel	1	3	4.037	0.24-66.28	0.328
TTR น้อยกว่า 65%	5	11	12.235	2.35-63.68	0.003*
การกินยารivarin 24 เดือนขึ้นไป	9	21	2.332	0.47-11.48	0.298
ปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา	2	24	0.369	0.04-3.09	0.359
ปัญหาอันตรกริยา	5	47	1.254	0.27-5.79	0.771

สำหรับปัจจัยด้านอายุ 70 ปีขึ้นไป และปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มความเสี่ยงระดับยารivarin

ยารivarin ต่ำกว่าช่วงการรักษาแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังแสดงตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยารivarin ต่ำกว่าช่วงการรักษาคำนวณแบบ multivariate analysis

ปัจจัยเสี่ยง (n117)	INR < 2		Adj.OR	95%CI	p-value
	พบ	ไม่พบ			
อายุ 70 ปีขึ้นไป	61	6	1.202	0.27-5.21	0.805
ไทรอยด์เป็นพิษ	2	1	0.327	0.01-5.73	0.445

ตารางที่ 2 ปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยวาร์ฟารินต่ำกว่าช่วงการรักษาคำนวณแบบ multivariate analysis

ปัจจัยเสี่ยง (n117)	INR < 2		Adj.OR	95%CI	p-value
	พบ	ไม่พบ			
โรคเบาหวาน	29	3	0.614	0.10-3.56	0.587
โรคไตเสื่อมเรื้อรัง	16	2	0.601	0.08-4.40	0.617
โรคหัวใจล้มเหลว	14	3	0.432	0.05-3.38	0.425
Aspirin	5	1	0.544	0.03-8.79	0.669
Clopidogrel	3	1	0.247	0.01-4.06	0.328
TTR น้อยกว่า 65%	11	5	0.081	0.01-0.42	0.003*
การกินยวาร์ฟาริน 24 เดือนขึ้นไป	21	9	0.428	0.08-2.11	0.298
ปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา	24	2	2.705	0.32-22.65	0.359
ปัญหาอันตรกิริยา	47	5	0.796	0.17-3.67	0.771

### สรุปและอภิปรายผล

ยวาร์ฟารินมีดัชนีการรักษาแคบ และมีอันตรกิริยาได้ง่ายกับทั้งอาหารและยาชนิดอื่น ทำให้ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยที่จะต้องรับประทานมีโอกาสเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา จึงจำเป็นต้องมีการติดตามระดับและผลจากการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ โดยพิจารณาจากค่า international normalized ratio (INR) ที่ต้องมีค่าอยู่ในช่วง 2-3 ยังต้องคำนึงถึงระยะเวลาที่ผลการตรวจค่า INR ของผู้ป่วยได้ตามเป้าหมายอีกด้วย กล่าวคือ จะต้องมีความ Time in therapeutic range (TTR) ที่มากกว่า ร้อยละ 65 การศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยร้อยละ 13.68 ที่มีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 และพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดในช่วงเป้าหมายน้อยกว่าร้อยละ 65 เพิ่มความเสี่ยงระดับยวาร์ฟารินสูงกว่าช่วงการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio =12.235, p=0.003) ขณะที่การศึกษาของอภิชัย มาสุขใจ พบว่าคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกมีจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 หรือกลุ่มที่มีการใช้ยวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพอยู่ทั้งสิ้น ร้อยละ 63.78<sup>8</sup> ส่วนการศึกษาผู้ป่วย 97 ภายในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยพบเพียงร้อยละ 31.96 ที่ TTR มากกว่าเท่ากับ 65<sup>9</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาของ Haas และคณะ ที่ศึกษาแบบสังเกตจาก 35 ประเทศทั่วโลก พบว่ามี

TTR ต่ำกว่า ร้อยละ 65 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบ และภาวะขาดเลือดอื่นๆ เพิ่มขึ้น 2.6 เท่า มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก 1.5 เท่า และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 2.4 เท่ามากกว่าในกลุ่มที่ TTR มากกว่าเท่ากับ 65<sup>10</sup> ผู้ป่วยในภูมิภาคเอเชียมี TTR ที่ต่ำ เมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่นของโลก (31% vs 54%)<sup>11</sup> Takahashi พบว่าสาเหตุที่ผู้ป่วยในทวีปเอเชียมีค่า TTR ต่ำอาจเกิดจากปัจจัยด้านพันธุกรรม โดยพบว่า มี polymorphism of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) และ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณของยวาร์ฟารินที่ใช้<sup>12</sup> อย่างไรก็ตามควรให้ความสำคัญกับ TTR หากพบผู้ป่วยมีปัจจัยดังกล่าวสามารถนำข้อมูลประกอบการตัดสินใจและวางแผนการรักษาเพื่อหาทางป้องกันในการรับยวาร์ฟารินเกินขนาด

การศึกษานี้พบอาการไม่พึงประสงค์จากยวาร์ฟารินเกินขนาด ร้อยละ 8.55 ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน ร้อยละ 3.42 จุดจ้ำเลือดออกตามตัว ร้อยละ 1.71 ไอเป็นเลือด ร้อยละ 1.71 ถ่ายเป็นเลือด ร้อยละ 0.85 และ Uterine bleeding ร้อยละ 0.85 ส่วน ทัพย์สุมล รักศีลธรรม พบภาวะเลือดออกไม่รุนแรง ร้อยละ 16.6 เป็นจุดจ้ำเลือดตามร่างกาย เลือดออกตามไรฟัน และพบภาวะเลือดออกรุนแรงทั้งหมด 7 ราย โดย 4 ใน 7 ราย เลือดออกทางเดิน

อาหาร และ 3 ใน 4 ราย พบเลือดออกทางเดินอาหาร<sup>13</sup> และเงินจิวราตันติ วิชญวานิช และคณะ พบอาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟาริน ร้อยละ 43.41 อาการส่วนใหญ่ คือ พบจ้ำเลือดตามตัว 26 ครั้ง และเลือดออกตามไรฟัน 17 ครั้ง เกิดอันตรกิริยากับยาหรืออาหาร ร้อยละ 9.30<sup>14</sup> ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์มีส่วนสำคัญ ในการช่วยดูแลและติดตามผู้ป่วย ทั้งนี้เพื่อเป็นการลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินให้น้อยที่สุด

### ข้อเสนอแนะ

1. การติดตามผู้ป่วยที่มีค่า INR นอกช่วงเป้าหมาย จึงมีความสำคัญควรมีการนัดติดตามอาการผู้ป่วยที่ถี่ขึ้น หรือให้ความรู้เกี่ยวกับการปฏิบัติ

ตัวเมื่อเกิดอาการ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

2. งานวิจัยนี้จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย จึงทำให้ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาดบางส่วนจึงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไปควรเพิ่มผู้ป่วยให้มากขึ้น

3. การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ซึ่งมีข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้น การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นว่ามีสาเหตุจากการใช้ยารวาร์ฟารินย้อนหลัง อาจขาดข้อมูลบางส่วน ซึ่งได้จากการซักประวัติผู้ป่วยเพิ่มเติม ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไป อาจทำการศึกษารูปแบบไปข้างหน้า (prospective) เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวัดและการประเมินภาวะต่าง ๆ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เหมือนกัน

### เอกสารอ้างอิง

1. พิภกรม อโศกบุญรัตน์, ทิภาดา สามสีทอง. ผลของการพัฒนาการบริการทางเภสัชกรรมในคลินิกวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียง. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2564;17(4):61-72.
2. คณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ สาขาโรคหัวใจ สำนักบริหารการสาธารณสุข. คู่มือการดำเนินการตามแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ สาขาโรคหัวใจ เรื่อง การบริหารจัดการหน่วยดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด. กรุงเทพมหานคร: โอ-วิทย์ (ประเทศไทย); 2559.
3. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ. 2553. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2553.
4. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด : warfarin. ไทยเฝ้าชนิพนธ์ (ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์) 2553;5(1):87-98.
5. สาวิตรี เหล่าไพบูลย์กุล, อังคณา ช่วยชัย, ศิวกร บันลือพิช, ภาธร บรรณโคภิษฐ์, สิริปภา มาตมุลตรี, วรณดี คงเทพ. ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารวาร์ฟารินที่มีค่า INR นอกช่วงการรักษาโดยการเยี่ยมบ้านในอำเภอท่าศาลา จังหวัดนครศรีธรรมราช. การประชุมวิชาการระดับชาติ “วลัยลักษณ์วิจัย” 2562;11(4):1-7.
6. อภิชาติ จิตต์ชื้อ, สุวิมล ยี่ภู, ตูลา ยา โปธารส, จันทร์สม์ เสกขุนทด, ปิยะนุช ทิมคร. การศึกษาความรู้ของผู้ป่วยและปัญหาจากการใช้ยารวาร์ฟาริน ณ แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศูนย์พระภูมิเจ้าเกิด. สงขลานครินทร์เวชสาร 2558;33(2):84-92.
7. Krejcie RV, Morgan DW. Determining sample size for research activities. Educational and psychological measurement 1970;30(3):607-10.
8. อภิชัย มาสุขใจ. การศึกษาทดสอบความถูกต้องของปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การใช้ยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติ (วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต). กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2565.
9. Krittathanakul S, Silapachote P, Pongwecharak J, Wongsatit U. Effects of pharmacist counseling on outpatients receiving warfarin at Songklanagarind Hospital. Songklanagarind Medical Journal 2020;24(2):93-9.
10. Haas S, Camm AJ, Bassand J-P, Angchaisuksiri P, Cools F, Corbalan R, et al. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. American heart journal 2019;213:35-46.

11. Oh S, Goto S, Accetta G, Angchaisuksiri P, Camm AJ, Cools F, et al. Vitamin K antagonist control in patients with atrial fibrillation in Asia compared with other regions of the world: real-world data from the GARFIELD-AF registry. *International journal of cardiology* 2016;223:543-7.
12. Takahashi H, Wilkinson GR, Caraco Y, Muszkat M, Kim RB, Kashima T, et al. Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003;73(3):253-63.
13. ทิพย์สุมล รักศีลธรรม. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับวาร์ฟารินเกินขนาดของคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลพระจอมเกล้าศรีจันทร์. *วารสารแพทย์เขต 4-5* 2566;42(3):381-90.
14. เจนจิราตันติ วิชญวานิช, รังสิมา ไชยาสุ. ผลของการปรับขนาดทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินของโรงพยาบาลปัตตานี. *วารสารเภสัชกรรมไทย* 2562;5(2):108-19.