ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงรักษาต่ำ ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาวาร์ฟาริน

Factors Associated with Poor Time in Therapeutic Range in Pediatric Patients Taking Warfarin

อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต[1]*, ปภาวดี ตั้งจิตรุ่งโรจน์[1], ชลวรรณ ตันพานิช[1], ชัญญา เทียมปฐม[1], วิทวัส ลออคุณ[2]

[1]ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

[2]ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

Alisara Sangviroon Sujarit[1]*, Papavadee Tungjitrungroj[1], Chonlawan Tunphanich[1],

Chanya Tiempathom[1], Vidhavas La-orkhun[2]

[1]Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330

[2]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330

*Corresponding authors, e-mail. sangvionno@hotmail.com

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงรักษาต่ำ (%TTR<65) ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาวาร์ฟาริน รูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย โดยเก็บข้อมูลทางคลินิกและการใช้ยาของผู้ป่วยเด็กอายุ 1-18 ปี ที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ระหว่างเดือนมกราคม 2558 ถึงเดือนธันวาคม 2562 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และการวิเคราะห์การถดถอยพหุ ผลการวิจัยผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 102 ราย มีข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่คือการผ่าตัดทำทางเดินเส้นเลือดใหม่ (Fontan operation) ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดในระหว่างการรับประทานยาวาร์ฟารินจะมีโอกาสเสี่ยงที่ %TTR < 65 เป็น 9.78 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่ได้รับการผ่าตัดในระหว่างการรับประทานยาวาร์ฟาริน ทั้งนี้ได้พิจารณาปัจจัยเกี่ยวกับเพศ อายุ น้ำหนัก การขาดความร่วมมือในการใช้ยาและขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ ร่วมด้วย (Adjusted OR 9.78, p=0.040) พบว่า %TTR เฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 43.9 ± 30.1 ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ปัญหาเรื่องการเกิดลิ่มเลือดและปัญหาภาวะเลือดออกที่พบในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด และ กลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด คิดเป็นร้อยละ 20 และ 11.5 ตามลำดับ สรุปว่าการผ่าตัดในเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟารินเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับ %TTR ต่ำกว่า 65 ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาวาร์ฟารินและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟารินได้

คำสำคัญ : วาร์ฟาริน เด็ก การควบคุมการแข็งตัวของเลือด ระยะเวลาที่ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงการรักษา

4 พฤษภาคม 2565 / 2 กันยายน 2565 / 19 พฤษภาคม 2566

4 May 2022 / 2 September 2022 / 19 May 2023

Abstract

This study aimed to examine factors associated with poor time in the therapeutic range (%TTR<65) in pediatric patients on warfarin. This study is a retrospective descriptive design conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital. The clinical and medication-related data on patients were collected aged 1-18 years receiving warfarin between January 2015 and December 2019. then These data were analyzed by descriptive statistics and multiple logistic regression of the 102 pediatric patients, the most indication was Fontan operation. The result showed that pediatric patients who had undergone any surgery during warfarin treatment have by 9.78 times the odds of having the %TTR<65 compared to patients that did not have surgery by adjusted with gender, age, weight, non-compliance, and warfarin dose per week (adjusted OR 9.78, p=0.040). In addition, the mean ± standard deviation of %TTR was 43.9 ± 30.1 lower than the therapeutic target according to Thai guideline for the use of oral anticoagulant. Adverse drug reactions in the surgical versus non-surgical group were 20% and 11.5%, respectively. In conclusion, surgery during warfarin treatment in pediatric patients is a significant factor associated with the %TTR<65 that may affect the effectiveness of warfarin and increase bleeding in pediatric patients taking warfarin.

Keywords : warfarin, pediatrics, %TTR, time in therapeutic range

บทนำ

วาร์ฟาริน (Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (Oral anticoagulant) ที่มีการใช้กันมาอย่างยาวนาน แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) มีความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ และการเปลี่ยนแปลงยาต้องอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 จึงเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ง่าย [1] ความแตกต่างทางเภสัชพันธุศาสตร์มีผลต่อการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันทั้งในและระหว่างบุคคล [2] สำหรับข้อบ่งใช้ของวาร์ฟารินในเด็ก มีข้อบ่งใช้เช่นเดียวกันกับในผู้ใหญ่ และยังใช้สำหรับป้องกันการแข็งตัวของเลือดหลังการผ่าตัดทำทางเดินเส้นเลือดใหม่ (Fontan surgery) ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (Heart valve replacement) หลอดเลือดแดงโป่งพอง ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิด Dilated Cardiomyopathy (DCM) และผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตหลอดเลือดแดงในปอดสูง (Idiopathic pulmonary arterial hypertension) [3]

การติดตามผลการรักษาจากยาวาร์ฟารินติดตามได้จากค่า International normalized ratio (INR) ซึ่งมีการกำหนดช่วงเป้าหมายแตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งใช้ ส่วนใหญ่มีค่า INR อยู่ในช่วง 2-3 หาก INR สูงเกินไปอาจเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ หาก INR ต่ำเกินไป อาจเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ส่วนค่า Time in therapeutic range (%TTR) คือ ร้อยละของระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดคุณภาพการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน เมื่อค่า %TTR มีค่าสูงกว่า 65 แสดงว่าการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินมีประสิทธิภาพ ลดโอกาสเกิด

ภาวะแทรกซ้อนทั้งการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติหรือการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ดังนั้น The American College of Chest Physicians (ACCP) จึงแนะนำให้ใช้ค่า TTR ในการใช้ประเมินความเหมาะสมหรือคุณภาพของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด การคำนวณร้อยละ TTR ทำได้หลายวิธี ได้แก่ Rosendaal's linear interpolation method ซึ่งเป็นการประมาณค่าการเปลี่ยนแปลง INR ในแต่ละวันเป็นช่วงเส้นตรง วิเคราะห์ร้อยละของจำนวนวันที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา เป็นต้น [4]

ปัจจุบันมียากลุ่ม Non-vitamin K antagonists (NOACs) ที่สามารถใช้แทนยาวาร์ฟารินได้ในหลายข้อบ่งใช้ เริ่มมีงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ NOACs ในเด็ก [5] แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งใช้ใดที่ได้รับการขึ้นทะเบียนการใช้ NOACs ในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก [6] ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กจึงยังมีการใช้ยาวาร์ฟารินอย่างต่อเนื่อง แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้วาร์ฟารินในเด็กนั้นยังมีอยู่อย่างจำกัด ซึ่งการใช้ยาวาร์ฟารินในกลุ่มผู้ป่วยเด็กนั้นอาจมีการปรับขนาดยาวาร์ฟารินแตกต่างจากในผู้ใหญ่ เนื่องจากการพัฒนาของระบบอวัยวะในร่างกายของเด็กยังไม่สมบูรณ์ และมีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุ มีการศึกษาในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี พบว่าเมื่อเทียบต่อน้ำหนักตัว เด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี จะได้รับวาร์ฟารินในขนาดที่สูง แต่มีค่า INR ที่เข้าสู่ช่วงเป้าหมายค่อนข้างน้อย รวมทั้งระยะเวลาที่ค่า INR จะเข้าสู่เป้าหมายนั้นจะต้องใช้เวลานานกว่าผู้ป่วยเด็กในกลุ่มอายุ 1-6 ปี หรืออายุมากกว่า 6 ถึง 18 ปี และผู้ใหญ่ [7-9] นอกจากนี้อาจมีปัจจัยอื่นๆ ในเด็กแต่ละช่วงวัย ได้แก่ อาหาร และความร่วมมือในการใช้ยา อาจส่งผลต่อการใช้ยาวาร์ฟารินได้ ในต่างประเทศมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาวาร์ฟารินในเด็ก เช่น การตอบสนองต่อการใช้ยาวาร์ฟาริน ผลกระทบของการฉีดวัคซีนต่อความปลอดภัยในการใช้ยาวาร์ฟาริน เป็นต้น [10, 11] ส่วนการศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่ไม่ใช่ปัจจัยด้านพันธุกรรม (Non-genetic factors) พบว่าข้อบ่งใช้ และเป้าหมาย INR มีความสัมพันธ์กับ %TTR ในช่วง 6 เดือนแรก [12] สำหรับการวิจัยในประเทศไทยจากการสืบค้นข้อมูลถึงปี 2563 ยังไม่พบการศึกษาข้อมูลที่เกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับ % TTR ที่ต่ำกว่า 65 ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาวาร์ฟาริน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงรักษาต่ำ (%TTR<65) ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาวาร์ฟาริน

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย และได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (COA No.1074/2020, IRB No. 589/63)

กลุ่มตัวอย่างและข้อมูลที่เก็บ ผู้ป่วยเด็กอายุ 1-18 ปี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ได้รับยาวาร์ฟารินระหว่าง 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2562 เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1-18 ปีบริบูรณ์ และมีข้อบ่งใช้ในการได้รับยาวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และมีข้อมูลการติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน ส่วนเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) คือผู้ป่วยเด็กที่ถูกส่งตัวมาจากสถานพยาบาลอื่น มีการใช้ยาวาร์ฟารินโดยไม่มีข้อมูลการรักษาจากสถานพยาบาลดังกล่าว และกรณีที่

รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แต่มีข้อมูล INR น้อยกว่า 3 ค่า งานวิจัยนี้มีการเก็บข้อมูลทางคลินิกและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ข้อบ่งใช้ยาวาร์ฟาริน ขนาดยาวาร์ฟาริน ความร่วมมือในการใช้ยา ประวัติการได้รับการผ่าตัด อันตรกิริยาระหว่างยา ปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออก เป็นต้น โดยการขาดความร่วมมือในการใช้ยา พิจารณาจากข้อมูลการบันทึกในเวชระเบียนว่ามีการลืมรับประทานยา หรือรับประทานยาผิดจากที่แพทย์สั่ง เป็นต้น ส่วนค่าเป้าหมายของค่า INR ในแต่ละข้อบ่งใช้ อ้างอิงตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ปี 2553 [13] และจากข้อมูลที่แพทย์บันทึกในเวชระเบียนสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ในงานวิจัยนี้ระบุข้อมูลการเกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน เฉพาะยาที่มีความเสี่ยงระดับ C ขึ้นไป หมายถึงความเสี่ยงระดับที่ควรมีการติดตามผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้น (ระดับ C) หรือควรเปลี่ยนแปลงการรักษา (ระดับ D) หรือหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาคู่กัน (ระดับ X) โดยอ้างอิงตามฐานข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยาใน Lexicomp® [14] ปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้น พิจารณาจากข้อมูลการบันทึกในเวชระเบียนว่ามีภาวะเลือดออก หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เกิดขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาวาร์ฟารินและพิจารณาว่าอาการนั้นสัมพันธ์กับการได้รับยาวาร์ฟาริน มีการจัดระดับความรุนแรงของการเกิดเลือดออก ตามนิยามของ The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) [15]

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้สถิติเชิงพรรณนา สำหรับแสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย กรณีตัวแปรต่อเนื่องหากข้อมูลมีการกระจายปกติ แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากการกระจายไม่ปกติแสดงเป็นค่ามัธยฐาน และเปอร์เซ็นไทล์ที่ 25 และ 75 กรณีตัวแปรกลุ่ม เช่น เพศ โรคประจำตัว ข้อบ่งใช้ เป็นต้น แสดงผลเป็นความถี่และร้อยละ

มีการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนี้

1. วิเคราะห์ Percentage of Time in Therapeutic Range (%TTR) คือร้อยละของระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา โดยบันทึกค่า INR ทุกค่าในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล นำมาคำนวณด้วยวิธี Rosendaal's method ซึ่งเป็นการประมาณค่าการเปลี่ยนแปลง INR ในแต่ละวันเป็นช่วงเส้นตรง วิเคราะห์ร้อยละของจำนวนวันที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาโดยจะต้องมีค่าไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65 อ้างอิงจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ปี 2553 [13] กรณีข้อมูลมีการกระจายปกติ แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีการกระจายไม่ปกติแสดงเป็นค่ามัธยฐานและเปอร์เซ็นไทล์ที่ 25 และ 75

2. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยขนาดยาวาร์ฟารินใน 3 ช่วงอายุ (น้อยกว่า 6 ปี 6-13 ปี และมากกว่า 13 – 18 ปี) โดยใช้สถิติ One Way ANOVA โดยจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย พิจารณาจากค่า INR ครั้งล่าสุด

3. ปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกจากยาวาร์ฟาริน วิเคราะห์จากจำนวนครั้งที่เกิดภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แสดงผลเป็นความถี่และร้อยละ

ในการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่สัมพันธ์กับ %TTR<65 ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาวาร์ฟาริน ใช้วิธี Binary logistic regression แล้วจึงมีการนำปัจจัยที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.25 และปัจจัยที่มีผลทางคลินิกมาวิเคราะห์ผลแบบ Multiple logistic regression ต่อ [16] กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ผลทางสถิติ

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2562 จำนวน 102 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 60 ราย (ร้อยละ 58.8) อายุ ณ วันที่เริ่มใช้ยาวาร์ฟารินเฉลี่ย 10.6 ± 3.9 ปี โดยผู้ป่วยเด็กที่เริ่มใช้ยา ณ อายุน้อยที่สุดคืออายุ 1 ปี อายุมากที่สุดคือ 17 ปี 9 เดือน ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 6 ถึง 13 ปี จำนวน 64 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.7 โดยข้อมูล ณ ปัจจุบัน ผู้ป่วยมีน้ำหนักและค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index) เฉลี่ยคือ 48.3±17.5 กิโลกรัมและ 20.3±5.0 kg/m^2 ตามลำดับ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีช่วงค่าดัชนีมวลกาย น้อยกว่า 18.5 kg/m^2 คิดเป็นร้อยละ 39.6 ในกลุ่มการศึกษานี้พบว่ามีผู้ที่มีโรคประจำตัวอยู่ก่อนแล้วจำนวน 86 ราย (ร้อยละ 84.3) พบว่าข้อบ่งใช้ในการได้รับวาร์ฟารินจากการทำทางเดินเส้นเลือดใหม่ (Fontan operation) มากที่สุด จำนวน 38 ราย (ร้อยละ 37.3) ขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นเฉลี่ย 16.0±7.9 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ INR เป้าหมายส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 2-3 จำนวน 61 ราย (ร้อยละ 59.8) ดังแสดงในตารางที่ 1

พบว่าระหว่างการใช้ยาวาร์ฟารินมีผู้ป่วยเด็กที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดหรือทำหัตถการ จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 14.7) การผ่าตัดหรือทำหัตถการ ได้แก่ Cardiac catheterization thrombectomy หรือ Tonsillectomy เป็นต้น มีการบันทึกในเวชระเบียนว่ามีการขาดความร่วมมือในการใช้ยา จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 25.5) โดยข้อมูลที่แพทย์บันทึก ได้แก่ มีการลืมรับประทานยา รับประทานยาไม่ตรงตามที่แพทย์สั่ง รับประทานยาผิดขนาด ผิดวิธี ขาดยาเนื่องจากยาไม่พอ เป็นต้น

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	รวมทั้งหมด 102 ราย
เพศชาย จำนวน (ร้อยละ)	60 (58.8)
อายุ ณ วันที่เริ่มใช้วาร์ฟาริน (ปี) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	10.6 ± 3.9
น้ำหนัก (กก.) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	48.3 ± 17.5
ส่วนสูง (ซม.) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	151.4 ± 17.5
BMI (กก./ตรม.) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	20.3 ± 5.0
<18.5 จำนวน (ร้อยละ)	38 (39.6)
18.5 - <23 จำนวน (ร้อยละ)	35 (36.4)
23 - <25 จำนวน (ร้อยละ)	7 (7.3)
25 ขึ้นไป จำนวน (ร้อยละ)	16 (16.7)
ข้อบ่งใช้ จำนวน (ร้อยละ)	
Fontan operation	38 (37.3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	รวมทั้งหมด 102 ราย
Kawasaki disease (Aortic Aneurysm)	15 (14.7)
Mechanical valves replacement	25 (24.5)
Valvular heart disease	5 (4.9)
Venous thromboembolism	19 (18.6)
INR เป้าหมาย จำนวน (ร้อยละ)	
2-3	61 (59.8)
2.5-3.5	11 (10.8)
อื่น ๆ (เช่น 1.5-2, 1.8-2.2)	30 (29.4)
ระยะเวลาที่ได้รับยาวาร์ฟาริน (ปี) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	4.2 ± 3.2

ขนาดยาที่ผู้ป่วยเด็กได้รับ เมื่อทำการศึกษาความสัมพันธ์ของพื้นที่ผิวของร่างกาย (Body surface area: BSA) กับขนาดยาวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย พบว่าผู้ป่วยที่มีพื้นที่ผิวของร่างกายน้อยกว่า 1 ตารางเมตร จะมีอายุเฉลี่ยคือ 7.8 ± 3.0 ปี และต้องการขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ย 0.11 ± 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ส่วนของผู้ป่วยที่มีพื้นที่ผิวของร่างกายมากกว่า 1 ตารางเมตร จะมีอายุเฉลี่ย 15.3 ± 3.3 ปี และต้องการขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยต่อวัน (mg/kg/day) 0.07 ± 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.0001)

เมื่อทำการศึกษาขนาดยาวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายในแต่ละช่วงอายุ พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีช่วงอายุน้อยกว่า 6 ปี ต้องการขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อวันสูงที่สุด ในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย ซึ่งขนาดยาวาร์ฟารินในช่วงอายุน้อยกว่า 6 ปี แตกต่างกับช่วงอายุมากกว่า 13-18 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.008) ดังแสดงในตารางที่ 2 ในส่วนของขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายเฉลี่ย คือ 22.4 ± 9.5 มิลลิกรัม/สัปดาห์

ตารางที่ 2 แสดงขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อวัน (mg/kg/day) ในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของแต่ละข้อบ่งใช้ ของกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดระหว่างใช้ยาและไม่ได้รับการผ่าตัด

	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย 49 ราย		**ได้รับการผ่าตัดระหว่างใช้ยา 6 ราย**		**ไม่ได้รับการผ่าตัด 43 ราย**	
ช่วงอายุ	**จำนวน** (ราย)	ขนาดยาวาร์ฟาริน	**จำนวน** (ราย)	ขนาดยาวาร์ฟาริน	**จำนวน** (ราย)	ขนาดยาวาร์ฟาริน
น้อยกว่า 6 ปี	2	0.110 ± 0.004	1	0.114	1	0.101
6-13 ปี	23	0.082 ± 0.037	4	0.054 ± 0.008	19	0.088 ± 0.037
มากกว่า 13 – 18 ปี	24	0.065 ± 0.029	1	0.057	23	0.066 ± 0.022

INR ที่อยู่ในช่วงการรักษา ค่าร้อยละของระยะเวลาที่ INR อยู่ในช่วงการรักษา (Time in therapeutic range: TTR) ตามวิธีของ Rosendaal โดยมีเป้าหมายคือ %TTR ไม่ต่ำกว่า 65 ในการศึกษานี้ตั้งแต่เริ่มได้รับยากลับ

บ้านครั้งแรกจนกระทั่งรอบการรักษาปัจจุบัน ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ (ร้อยละ 72.5) มีค่า %TTR ต่ำกว่า 65 %TTR เฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 43.9 ± 30.1 ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ %TTR ที่ต่ำกว่า 65 ในเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟารินโดยวิธี Binary logistic regression แล้วจึงมีการนำปัจจัยที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.25 และปัจจัยที่มีผลทางคลินิกมาวิเคราะห์ผลแบบ Multiple logistic regression ต่อดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์การถดถอยทวิ (Binary logistic regression) และ การถดถอยพหุ (Multiple logistic regression) ของปัจจัยที่สัมพันธ์กับ %TTR ที่ต่ำกว่า 65 ในเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟาริน

ปัจจัย	TTR<65 74 ราย	TTR>=65 28 ราย	Univariable OR	Univariable 95%CI for OR	Univariable P	Multivariable Adjusted OR	Multivariable 95%CI for adjusted OR	Multivariable P
เพศชาย	45 (60.8)	15 (53.6)	1.34	0.56-3.23	0.508	1.41	0.55-3.61	0.470
อายุปัจจุบัน (ปี)	15.0 ± 4.4	14.1 ± 3.6	1.05	0.95-1.17	0.324	1.12	0.97-1.30	0.115
น้ำหนักปัจจุบัน (กก.)	48.0 ± 18.0	49.0 ± 16.3	1.00	0.97-1.02	0.796	0.98	0.95-1.02	0.351
ส่วนสูงปัจจุบัน (ซม.)	151.7 ± 18.6	150.7 ± 14.5	1.00	0.98-1.03	0.798	-		
การขาดความร่วมมือในการใช้ยา	18 (24.3)	8 (28.6)	0.80	0.30-2.13	0.661	0.59	0.20-1.76	0.344
การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ	9 (12.2)	3 (10.7)	1.15	0.29-4.61	0.840	-		
มีอันตรกิริยาระหว่างยา	19 (25.7)	8 (28.6)	0.86	0.33-2.28	0.767	-		
การได้รับการผ่าตัด	14 (18.9)	1 (3.6)	6.30	0.79-50.38	0.083	9.78	1.11-85.96	0.040*
ขนาดยาวาร์ฟาริน (มิลลิกรัมต่อสัปดาห์)	22.1 ± 9.7	23.0 ± 9.3	0.99	0.95-1.04	0.665	0.99	0.94-1.04	0.685

พบว่า จากปัจจัยทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์นั้น มีเฉพาะตัวแปร การได้รับการผ่าตัดเท่านั้นที่เป็นตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติ การที่ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟาริน มีการผ่าตัดในระหว่างการใช้ยา เพิ่มโอกาสเสี่ยงที่ %TTR < 65 ถึง 9.78 เท่า เมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่มีการผ่าตัด (95%CI 1.11-86.13, p=0.040) เมื่อพิจารณาปัจจัยด้านเพศ อายุ น้ำหนัก การขาดความร่วมมือในการใช้ยาและขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ ปรากฏว่าปัจจัยเหล่านี้ ไม่มีความสัมพันธ์กับ %TTR ที่ต่ำกว่าร้อยละ 65

ปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ที่ใช้วาร์ฟาริน จากข้อมูลการใช้ยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยจำนวน 102 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (Thromboembolism) จำนวน 2 รายและผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออก (Bleeding) จำนวน 11 ราย โดยผู้ป่วยที่เกิด Thromboembolism เป็นภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ขา (Deep vein thrombosis: DVT) ทั้ง 2 ราย ในผู้ป่วยที่เกิด Bleeding ส่วนใหญ่เป็น

ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (Minor bleeding) ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดา ไอเสมหะปนเลือด น้ำลายปนเลือด จ้ำเลือดที่แขน เป็นต้น ส่วนภาวะเลือดออกรุนแรงที่พบคือ การเกิดเลือดออกในสมอง (Intracranial bleeding) จำนวน 2 ราย ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 รายงานปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ที่ใช้วาร์ฟาริน

ปัญหาการแข็งตัวของเลือดหรือภาวะเลือดออก	จำนวน (ร้อยละ)
ไม่เกิดปัญหา	**89 (87.2)**
เกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด	**2 (2.0)**
• Deep vein thrombosis	
เกิดภาวะเลือดออก	**11 (10.8)**
• เกิด Major bleeding อย่างเดียว	1 (1.0)
• เกิด Minor bleeding อย่างเดียว	9 (8.8)
• เกิดทั้ง Major และ minor bleeding	1 (1.0)

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและไม่ได้รับการผ่าตัดระหว่างใช้ยาวาร์ฟาริน พบว่าปัจจัยต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น %TTR < 65 พบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่า %TTR < 65 สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.042) นอกจากนี้พบว่าปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ที่ใช้วาร์ฟารินที่พบในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด และ กลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด คิดเป็นร้อยละ 20 และ 11.5 ตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและไม่ได้รับการผ่าตัดระหว่างใช้ยาวาร์ฟาริน

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ได้รับการผ่าตัดระหว่างใช้ยา 15 ราย	ไม่ได้รับการผ่าตัด 87 ราย	P
เพศชาย จำนวน (ร้อยละ)	8 (53.3)	52 (59.8)	0.640
อายุ ณ วันที่เริ่มใช้วาร์ฟาริน (ปี)	10.8 ± 3.9	10.1 ± 3.8	0.422
น้ำหนัก (กก.) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	49.5 ± 17.8	48.1 ± 17.5	0.777
ส่วนสูง (ซม.) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	152.0 ± 16.7	151.3 ± 17.7	0.878
ข้อบ่งใช้ จำนวน (ร้อยละ)			0.413
Fontan operation	5 (33.3)	33 (37.9)	
Kawasaki disease (aortic aneurism)	4 (26.7)	11 (12.6)	
Mechanical valves replacement	2 (13.3)	23 (26.4)	
Valvular heart disease	0 (0.0)	5 (5.7)	
Venous thromboembolism	4 (26.7)	15 (17.2)	

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและไม่ได้รับการผ่าตัดระหว่างใช้ยาวาร์ฟาริน (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ได้รับการผ่าตัดระหว่างใช้ยา 15 ราย	ไม่ได้รับการผ่าตัด 87 ราย	P
INR เป้าหมาย จำนวน (ร้อยละ)			0.221
2-3	12 (80.0)	49 (56.3)	
2.5-3.5	1 (6.7)	10 (11.5)	
อื่น ๆ (เช่น 1.5-2, 1.8-2.2)	2 (13.3)	28 (32.2)	
ระยะเวลาที่ได้รับยาวาร์ฟาริน (ปี) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	4.6 ± 2.7	4.1 ± 3.3	0.530
ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อสัปดาห์)	24.2 ± 11.4	22.1 ± 9.2	0.414
%TTR < 65 จำนวน (ร้อยละ)	14 (93.3)	60 (69.0)	0.042*
การขาดความร่วมมือในการใช้ยา จำนวน (ร้อยละ)	6 (40.0)	20 (23.0)	0.163
ปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ที่ใช้วาร์ฟาริน จำนวน (ร้อยละ)			0.399
ไม่เกิด	12 (80.0)	77 (88.5)	
ภาวะเลือดออก	3 (20.0)	8 (9.2)	
ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	0 (0.0)	2 (2.3)	

*Fisher exact test, significant at p<0.05

อภิปรายผล

จากการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับ %TTR<65 ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาวาร์ฟาริน พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์มากที่สุดคือ การผ่าตัดในระหว่างการใช้ยาวาร์ฟาริน โดยผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงที่ %TTR < 65 เป็น 9.78 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีการผ่าตัดในระหว่างการรับประทานยาวาร์ฟาริน อาจเนื่องจากหากจะมีการผ่าตัด จะต้องมีการหยุดใช้ยาวาร์ฟารินก่อนการผ่าตัด ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงรักษาเป็นระยะเวลานาน ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Al-Metwali et al. [17] ที่มีรายงานว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟารินเป็นครั้งแรกหลังจากการผ่าตัดและมีการปรับขนาดยาวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิดจะสามารถควบคุม %TTR ได้มากกว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟารินครั้งแรกหลังผ่าตัดแต่ไม่ได้มีการปรับขนาดยาวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิด %TTR มีค่า 83.4 และ 62.3 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟารินและมีการผ่าตัดมาเป็นระยะเวลานานแล้ว และได้รับการปรับขนาดยาวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิดจะมีความสามารถในการควบคุม %TTR ได้มากกว่าผู้ป่วยเด็กที่ไม่ได้มีการปรับขนาดยาวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิด %TTR มีค่า 85.5 และ 80.2 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.09) แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Hawcutt et al. [12] ที่พบว่าปัจจัยทางคลินิกที่ไม่ใช่ปัจจัยด้านพันธุกรรม (Non-genetic factors) ที่มีความสัมพันธ์กับสัดส่วนของระยะเวลาที่ INR เข้าสู่เป้าหมายในช่วง 6 เดือนแรก คือข้อบ่งใช้ และเป้าหมาย INR แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับค่า INR ที่สูงเกินช่วงการรักษาในสัปดาห์แรก ส่วนการศึกษาของ Labafet al. [18] พบว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินจากข้อบ่งใช้ atrial fibrillation จะมีค่าเฉลี่ย %TTR ที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ยา

วาร์ฟารินสำหรับ Prosthetic heart valve (p <0.001) ซึ่งในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างข้อบ่งใช้กับ %TTR อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาในเด็กซึ่งข้อบ่งใช้หลักที่พบมากที่สุดคือ การทำ Fontansurgery และไม่พบข้อบ่งใช้สำหรับ Atrial fibrillation สำหรับเด็กในการศึกษานี้

งานวิจัยนี้พบว่า เด็กที่มีช่วงอายุน้อยกว่า 6 ปี ต้องการขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อวันสูงกว่าช่วงอายุที่มากขึ้น ส่วนเด็กในช่วงอายุ 6-13 ปี ต้องการขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อวันในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายสูงกว่าช่วงอายุมากกว่า 13-18 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.008) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Streif et al. [7] ที่พบว่าผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปีมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟาริน (mg/kg/day) ในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายมากกว่าเด็กอายุ 1-18 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p <0.0001) ส่วนเด็กในช่วงอายุ 1-6 ปี ต้องการขนาดยาวาร์ฟารินในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายมากกว่าเด็กอายุ 6-18 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0001) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสูตรอาหารทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยเด็กอาจมีส่วนผสมของวิตามินเคอยู่เป็นจำนวนมาก ซึ่งวิตามินเคสามารถต้านการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินได้ ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กที่มีการรับประทานอาหารทางการแพทย์เหล่านี้จึงจำเป็นที่จะต้องได้รับขนาดยาวาร์ฟารินที่สูงเมื่อเทียบกับช่วงอายุที่มากขึ้น [19] นอกจากนี้ปัจจัยทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ก็อาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเด็กมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินมากกว่าผู้ป่วยที่มีช่วงอายุมากขึ้น กล่าวคือยาวาร์ฟารินเป็นยาที่ต้องอาศัยการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ในการเปลี่ยนแปลงยา หากมีการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 มาก ก็จะทำให้ยาถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์มากขึ้นเช่นกัน จากการศึกษาของ Lu & Rosenbaum [20] พบว่าเอนไซม์ CYP2C9 ในเด็กอายุ 3-10 ปี มีการทำงานที่มากกว่าเด็กที่มีอายุที่มากขึ้นส่งผลให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินลดลง ดังนั้นจึงต้องการขนาดยาวาร์ฟารินที่มากขึ้นเพื่อให้ INR อยู่ในช่วงการรักษา

%TTR เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาวาร์ฟาริน จากการศึกษาพบว่า %TTR มีค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 43.9 ± 30.1 ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมายที่แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์แนะนำไว้คือ มากกว่าเท่ากับร้อยละ 65 แต่ปัญหาจากยา (Drug relate problem) ที่พบมีเพียงการเกิด Thromboembolism 2 ราย และเกิด Major bleeding 1 ราย

นอกจากนี้การกำหนด INR เป้าหมายที่สูงกว่าที่กำหนดในแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้พบ %TTR ต่ำได้ โดยพบว่าข้อบ่งใช้ของการใช้ยาวาร์ฟารินในเด็กที่พบมากที่สุดของการศึกษานี้คือ ป้องกันการอุดตันของลิ่มเลือดในหลอดเลือดหลังการผ่าตัด Fontan operation จำนวน 38 ราย (37.3%) ซึ่งโดยปกติแล้วการกำหนด INR เป้าหมายของข้อบ่งใช้ดังกล่าวจะอยู่ในช่วง 2-3 อ้างอิงจากงานวิจัยของ Tait et al [21] แต่ในการศึกษานี้พบว่าแพทย์มีการกำหนด INR เป้าหมายในผู้ป่วยบางรายที่ 2.5-3.5 จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบ %TTR ต่ำกว่าเป้าหมายได้ อีกสาเหตุหนึ่งที่อาจทำให้ค่า %TTR ส่วนใหญ่ค่อนข้างต่ำได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ปกครองบางรายเข้าใจวิธีการรับประทานยาวาร์ฟารินผิดทำให้จัดยาให้ผู้ป่วยผิดไปด้วยเมื่อมาพบแพทย์ตามนัดครั้งถัดไปจึงมียาเหลือเนื่องจากรับประทานในขนาดที่ต่ำกว่าที่แพทย์สั่งหรือการที่ผู้ปกครองลืมจัดยาวาร์ฟารินให้ผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาในมื้อนั้น ๆ เกิดการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอก็เป็นสาเหตุให้ระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด

การศึกษานี้มุ่งศึกษาการเกิดปัญหาจากยาที่ส่งผลต่อการแข็งตัวของเลือด ได้แก่เลือดออกหรือเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เป็นต้น เมื่อพิจารณาค่า INR ของผู้ป่วยขณะที่เกิดปัญหาจากยาจากการใช้ยาวาร์ฟาริน พบว่าผู้ป่วยเกิด DVT จำนวน 2 ราย ณ วันที่เกิด DVT มีค่า INR เท่ากับ 1.61 และ 2.27 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เกิด Major bleeding อย่างเดียว จำนวน 1 ราย ณ วันที่เกิดเลือดออกมีค่า INR 6.87 ผู้ป่วยที่เกิด Minor bleeding อย่างเดียวจำนวน 9 ราย พบว่า ณ วันที่เกิดเลือดออกมีค่า INR อยู่ในช่วง 2.16 ถึง 6 ผู้ป่วยที่เกิดทั้ง Major และ Minor bleeding จำนวน 1 ราย มีค่า INR ขณะเกิด Minor และ Major bleeding เท่ากับ 2.16 และ 5.87 ตามลำดับ

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย และการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนจึงทำให้ขาดข้อมูล ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สมุนไพรที่ผู้ป่วยรับประทาน จำนวนวันที่ผู้ป่วยหยุดยาขณะทำการผ่าตัด และการรับประทานอาหารของผู้ป่วย ซึ่งอาจส่งผลต่อการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยเหล่านี้ในการประเมินประสิทธิผลของการใช้ยาวาร์ฟารินได้

สรุป

การใช้ยาวาร์ฟารินในกลุ่มผู้ป่วยเด็กควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดเนื่องจากการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินอาจเปลี่ยนแปลงไปในแต่ละช่วงอายุ และหากมีการผ่าตัดในช่วงที่ได้รับยาวาร์ฟาริน จะเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงรักษาต่ำได้ ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาวาร์ฟารินและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาวาร์ฟารินได้

ข้อเสนอแนะ

สำหรับงานวิจัยในอนาคต ในการศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อความปลอดภัยในการได้รับยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยเด็กควรมีการศึกษาผู้ป่วยเด็กในโรงพยาบาลอื่น ๆ เพิ่มเติม เพื่อให้มีกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจช่วยให้พบความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อการเกิดปัญหาการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะเลือดออกได้ และควรศึกษาแบบการเก็บข้อมูลไปข้างหน้า มีการสัมภาษณ์หรือออกแบบแบบสอบถามเพื่อเก็บข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ในทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษารวมทั้งอาจมีการเจาะตรวจยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* ร่วมด้วย เนื่องจากเป็นปัจจัยที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่งที่สามารถส่งผลต่อการใช้ยาวาร์ฟารินได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณฝ่ายกุมารเวชศาสตร์และฝ่ายเภสัชกรรม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์และความสะดวกในการเข้าไปเก็บข้อมูลงานวิจัย จึงช่วยให้งานวิจัยสำเร็จได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Sppl):160S-98S.
2. Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics. Trends Cardiovasc Med 2015;25(1):33-41.
3. Jain S, Vaidyanathan B. Oral anticoagulants in pediatric cardiac practice: A systematic review of the literature. Ann Pediatr Cardiol 2010;3(1):31-4.
4. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
5. Male C, Monagle P, Albisetti M, Brandao LR, Young G. Direct oral anticoagulants: overcoming the challenges of managing venous thromboembolism in children. J Pediatr 2022;240:14-23.
6. Seltzer JH, Farrell A, Goldenberg N, Hornik C, Keene D, Krucoff MW, et al. Defining the path ahead for NOAC use in the pediatric population: A Cardiac Safety Research Consortium Think Tank. Am Heart J 2020;224:138-47.
7. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. Blood 1999;94(9):3007-14.
8. Santos BB, Heineck I, Negretto GW. Use of warfarin in pediatrics: clinical and pharmacological characteristics. Rev Paul Pediatr 2017;35(4):375-82.
9. Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. Thromb Res 2006;118(1):85-94.
10. Young G, Male C, van Ommen CH. Anticoagulation in children: making the most of little patients and little evidence. Blood Cells Mol Dis 2017;67:48-53.
11. Bauman ME, Hawkes M, Bruce A, Siddons S, Massicotte P. Immunizations in children requiring warfarin therapy. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38(8):e329-e32.
12. Hawcutt DB, Ghani AA, Sutton L, Jorgensen A, Zhang E, Murray M, et al. Pharmacogenetics of warfarin in a paediatric population: time in therapeutic range, initial and stable dosing and adverse effects. Pharmacogenomics J 2014;14(6):542-8.

13. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of H.M. the King. Warfarin guideline [Internet]. 2010 [cited 2022 Sep 9]. Available from: www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline(1).pdf

14. Warfarin [Internet]. In: Lexicomp® Interactions Module. UpToDate, Inc. 2022 [cited 2022 Sep 10]. Available from: http://online.lexi.com/lco/action/interact#

15. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005;3(4):692-4.

16. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2013.

17. Al-Metwali BZ, Rivers P, Goodyer L, O'Hare L, Young S, Mulla H. Personalised warfarin dosing in children post-cardiac surgery. Pediatr Cardiol 2019;40(8):1735-44.

18. Labaf A, Sjalander A, Stagmo M, Svensson PJ. INR variability and outcomes in patients with mechanical heart valve prosthesis. Thromb Res 2015;136(6):1211-5.

19. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP, et al. Acenocoumarol therapy in pediatric patients. J Thromb Haemost 2003;1(8):1740-3.

20. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. J Pediatr Pharmacol Ther 2014;19(4):262-76.

21. Tait RC, Ladusans EJ, El-Metaal M, Patel RG, Will AM. Oral anticoagulation in paediatric patients: dose requirements and complications. Arch Dis Child 1996;74(3):228-31.