

## ขนาดยวาร์ฟารินที่เหมาะสมและปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อขนาดยวาร์ฟารินในขนาดคงที่ ที่โรงพยาบาลราชบุรี

กรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม เกษัชรชำนาญการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชบุรี

### บทคัดย่อ

**ที่มา/ความสำคัญของปัญหา :** ยวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ มีความแปรปรวนในการรักษาระหว่างบุคคลสูง เนื่องจากปัจจัยทางคลินิกที่อาจส่งผลกระทบต่อตอบสนองต่อยวาร์ฟาริน ซึ่งมีความสำคัญในการปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงการรักษา

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาขนาดยวาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยวาร์ฟารินและศึกษาปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว โรคร่วมและยาที่ใช้ร่วม ที่มีผลต่อการรักษาด้วยยวาร์ฟารินในขนาดคงที่ ที่โรงพยาบาลราชบุรี

**วิธีการศึกษา :** ใช้รูปแบบการศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยวาร์ฟารินทุกรายที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป ในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา, Chi-square, Pearson's correlation เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและขนาดยวาร์ฟารินคงที่

**ผลการศึกษา :** จากจำนวนผู้ป่วย 328 ราย ใช้ยวาร์ฟารินเพื่อรักษาโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะมากที่สุด 165 ราย (50.30%) ขนาดยวาร์ฟารินเฉลี่ยที่เหมาะสมในการควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในเป้าหมายสำหรับกลุ่มที่ต้องการเป้าหมาย INR 2.0-3.0 คือ  $3.11 \pm 1.29$  มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนกลุ่มเป้าหมาย INR 2.5-3.5 คือ  $3.68 \pm 0.94$  มิลลิกรัมต่อวัน และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยวาร์ฟารินในขนาดคงที่คือ อายุ ( $r = -0.426$ ,  $p = 0.0001$ ) และน้ำหนักตัว ( $r = 0.201$ ,  $p = 0.001$ ) โดยผู้ป่วยที่มีอายุมากจะมีความต้องการขนาดยาที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักที่มากก็จะมีความต้องการขนาดยาในปริมาณที่สูงด้วย

**สรุปผล :** อายุและน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อขนาดยวาร์ฟารินในขนาดคงที่ ที่โรงพยาบาลราชบุรี

**คำสำคัญ :** วาร์ฟารินขนาดคงที่ ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยวาร์ฟาริน

## Optimum and clinical factors affecting the stable maintenance dose of warfarin at Ratchaburi Hospital

Kannika Mueanjanjaem, Pharmacist, Professional Level, Pharmacy Department, Ratchaburi  
Hospital

### Abstract

**Background :** Warfarin is the most widely used oral anticoagulant in Thailand. Its indication is the prevention and treatment of thromboembolism. Warfarin has several limitations because of its narrow therapeutic index and the large inter-individual variability in dosing requirement making it a very problematic drug to prescribe. Several factors can affect the patients' response to warfarin.

**Objective :** To determine an optimum stable maintenance dose of warfarin in patients and impact factors; gender, age, body weight, comorbidity, and concurrent drugs on warfarin treatment at Ratchaburi hospital.

**Methods :** The study design was a retrospective cohort study in outpatients who received warfarin during 1<sup>st</sup> October 2018 to 30<sup>th</sup> September 2019. All patients in the study were over the age of 18. Data were analyzed using descriptive statistics, Chi-square, and Pearson's correlations to determine the association and relationship between the factors and the warfarin dose.

**Results :** The results showed that in 328 patients, 165 use warfarin for atrial fibrillation (50.30%). An average warfarin daily dose for patients with a target international normalized ratio (INR) of 2.0-3.0 was  $3.11 \pm 1.29$  mg/day and with a target INR of 2.5-3.5 was  $3.68 \pm 0.94$  mg/day. The significant factors were age ( $r = -0.426$ ,  $p = 0.0001$ ) and body weight ( $r = 0.201$ ,  $p = 0.001$ ). The older patients tended to received lower dose, the high body weight patients tended to received higher dose of warfarin.

**Conclusion :** Age and body weight were found to be the significant factors that affected the warfarin requirement at Ratchaburi Hospital.

**Keywords :** stable maintenance dose of warfarin, Factors effecting warfarin dose

## บทนำ

ยาแวนาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (Oral anticoagulant) มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงหรือเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (Thromboembolic diseases) เช่น ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (Heart valve replacement) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism) ภาวะหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (Deep vein thrombosis) ภาวะเนื้อสมองตายจากการขาดเลือด (cerebral infarction)<sup>1</sup>

เนื่องจากยาแวนาร์ฟารินเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) ขนาดยาที่ใช้รักษามีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล และมีความแปรปรวนในการรักษาระหว่างบุคคลสูง (Large inter-individual variability) ซึ่งอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผลตามเป้าหมาย หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น ภาวะเลือดออกหรือการเกิดภาวะของการอุดตันซ้ำ แนวทางการใช้ยาแวนาร์ฟารินเพื่อการรักษาทางคลินิกจึงต้องติดตามประเมินประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยาเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอ เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยการควบคุมค่า international normalized ratio (INR) ให้อยู่ในช่วงการรักษาเป้าหมาย (Target INR) ช่วง 2.0-3.0 สำหรับป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และช่วง 2.5-3.5 สำหรับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งไมตรัล (Mitral valve replacement) ขนาดยาแวนาร์ฟารินในขนาดคงที่ที่ให้ผลต่อการรักษา (Stable maintenance dose) เพื่อควบคุมให้ได้ INR ตามเป้าหมาย คือประมาณวันละ 2-5 mg ทั้งนี้โดยการปรับขนาดยาตามค่า INR หรือตามอาการและสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย<sup>1-2</sup>

ในทางคลินิกพบปัญหาสำคัญในการใช้ยาแวนาร์ฟาริน คือ เมื่อเริ่มใช้ยาในช่วงแรก ขนาดยาที่เหมาะสมที่ควบคุม INR ให้ได้คงที่เร็วนั้นมีขนาดที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้การระบุขนาดยาที่แน่นอนทำได้ยาก เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแวนาร์ฟาริน เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (Genetic polymorphism) ของยีน cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนสภาพยาแวนาร์ฟาริน และยีน vitamin K2, 3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ซึ่งเป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาแวนาร์ฟาริน มีการศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยชาวคอเคเซียนและชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยที่มีแอลลีล (Allele) ปลายพันธุ์ของยีน VKORC1 หนึ่งหรือสองแอลลีล ที่ตำแหน่ง 1173 C>T และที่ -1639G>A และมีแอลลีลปลายพันธุ์ CYP2C9\*3 จะมีความต้องการยาแวนาร์ฟารินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>3-7</sup> Rieder และคณะได้ศึกษาความสัมพันธ์ของเชื้อชาติ ชนิดของ VKORC1 และขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ต้องใช้ในการรักษาระดับ INR ให้ได้ตามเป้าหมาย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามเชื้อชาติได้แก่ คนผิวดำ (African-American) คนผิวขาว (European-American) และคนผิวเหลือง (Asian-American) ผลการศึกษาพบว่าคนผิวเหลืองมีสัดส่วนของ VKORC1 ชนิดที่จัดเป็น haplotype ที่ตอบสนองต่อยาแวนาร์ฟารินได้ดีมากกว่าคนเชื้อชาติอื่น และขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ใช้อยู่ที่ประมาณ 3 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>8</sup> ซึ่งเป็นหนึ่งในเหตุผลที่ช่วยอธิบายปรากฏการณ์ทางคลินิกที่พบว่าขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษาระดับ INR ให้ได้ตามเป้าหมายในผู้ป่วยชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยน้อยกว่าของผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น ๆ

การศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยของบุริสกร<sup>9</sup> พบว่าขนาดยาแวนาร์ฟารินเฉลี่ยสำหรับผู้ที่ต้องการเป้าหมาย INR 2.0-3.0 เป็น 3.55 มิลลิกรัมต่อวัน และการศึกษาของสุกัลยาและรุ่งทิวา พบว่าขนาดยาแวนาร์ฟารินเฉลี่ยสำหรับผู้ที่ต้องการเป้าหมาย INR 2.0-3.0 และ 2.5-3.5 เป็น 2.93±1.34 และ 3.32±1.28 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ<sup>10</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยทางคลินิกมีผลต่อขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา การศึกษาของ Absber และคณะ รายงานว่าเพศชายมีความต้องการขนาดยาแวนาร์ฟารินสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )<sup>11</sup> แต่การศึกษาของ Lee และคณะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศและขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา<sup>12</sup> Miao และคณะรายงานถึงความสัมพันธ์เชิงลบ (Negative correlation) ระหว่างอายุและขนาดยาแวนาร์ฟาริน โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่ามีความต้องการขนาดยาแวนาร์ฟารินสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า<sup>13</sup> และการศึกษาเดียวกันรายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวก (Positive correlation) ของน้ำหนักตัวและขนาดยาแวนาร์ฟาริน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวสูงกว่าจะมีความต้องการขนาดยาแวนาร์ฟารินสูงขึ้น<sup>13</sup> การศึกษาของ Sconce และคณะรายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างส่วนสูงและขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.001$ ) โดยผู้ป่วยที่มีส่วนสูงมากขึ้นจะมีความต้องการขนาดยาแวนาร์ฟารินสูงขึ้น<sup>6</sup> มีการศึกษาของ Mueller และคณะ รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างดัชนีมวลกายและขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา โดยพบว่าทุก 1 หน่วยของดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น จะเพิ่มขนาดยาแวนาร์ฟารินต่อสัปดาห์ประมาณ 0.69 มิลลิกรัม และการศึกษาของ Wallace และคณะในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน (obese; BMI 30-39.9 กิโลกรัม/ตารางเมตร) และภาวะอ้วนที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิต (morbidly obese; BMI ≥ 40 กิโลกรัม/ตารางเมตร) พบว่ามีการตอบสนอง

ต่อการเริ่มรักษาด้วยยาแวนาร์ฟารินลดลง<sup>15</sup> นอกจากนี้ การศึกษาของ Lee และคณะ พบความสัมพันธ์เชิงลบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังและขนาดยาแวนาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = -0.26$ ,  $p = 0.025$ ) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังมีความต้องการขนาดยาแวนาร์ฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลว<sup>12</sup> ภาวะความดันโลหิตสูง การศึกษาของสุทธิดาและคณะที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงต้องการขนาดยาแวนาร์ฟารินในขนาดคงที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง<sup>26</sup> นอกจากนี้ Holbrook และคณะได้ศึกษาการใช้ยาอื่นร่วมกับยาแวนาร์ฟารินซึ่งเป็นยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ดัดด้วยเอ็นไซม์ CYPs หลายชนิด พบว่าหากใช้ยาอื่นที่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอ็นไซม์ CYPs ดังกล่าวอาจส่งผลให้การออกฤทธิ์ของยาแวนาร์ฟารินลดลงหรือเพิ่มขึ้นได้<sup>16</sup>

ผู้วิจัยเป็นเภสัชกรในทีมแวนาร์ฟารินคลินิกของโรงพยาบาลราชบุรีซึ่งดำเนินงานต่อเนื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 มีความสนใจที่จะทำการศึกษาถึงขนาดยาแวนาร์ฟารินที่เหมาะสม และปัจจัยทางคลินิก ที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาแวนาร์ฟารินในขนาดคงที่ ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ภาวะโรคร่วมและยาที่ใช้ร่วมของผู้ป่วยที่มาปรึกษาที่โรงพยาบาลราชบุรี ในการควบคุมให้ได้ INR ตามเป้าหมาย เพื่อเป็นแนวทางการปรับขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะราย

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาขนาดของยาแวนาร์ฟารินที่เหมาะสมในขนาดคงที่ที่ให้ผลควบคุม INR ให้ได้ตามเป้าหมาย (Stable maintenance dose)
2. เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว โรคร่วมและยาที่ใช้ร่วม ที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาแวนาร์ฟารินในขนาดคงที่

## ระเบียบวิธีการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง (Retrospective cohort study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยในฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ โปรแกรม Hosxp ของโรงพยาบาลราชบุรี และโปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN) ที่ใช้ในการเก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพริน จากผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินและมารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลราชบุรี ในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562 ทั้งหมด 1,017 ราย จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทั้งสิ้น 328 ราย

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

เป็นผู้ป่วยนอกอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาแอสไพรินต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน และได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินในขนาดคงที่ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง ของการรักษาโดยจะต้องมีเวลาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ และมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาเป้าหมาย 2.0-3.0 หรือ 2.5-3.5

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ โดยค่าเอนไซม์ AST/ALT สูงกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติเกิน 3 เท่า
3. ผู้ป่วยที่ไม่ได้ปรับยาโดยแพทย์ของโรงพยาบาลราชบุรีและไม่สามารถติดตามค่า INR ได้

### วิธีดำเนินการวิจัย

1. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โปรแกรม Hosxp ของโรงพยาบาลราชบุรีและในโปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN) คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ตามที่กล่าวไปข้างต้นกำหนดรหัสตัวเลขและอักษรระบุตัวบุคคลแทนชื่อ-สกุลผู้ป่วยและเลขรหัสประจำตัวผู้ป่วย (HN)

2. บันทึกข้อมูลขนาดยาแอสไพรินที่ใช้ ข้อบ่งชี้ยาแอสไพริน เพศ อายุ น้ำหนักตัว ภาวะโรคร่วมและยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วม (เป็นยาที่ใช้ประจำในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา) ลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลในโปรแกรม Microsoft excel

### 3. นำข้อมูลมาวิเคราะห์ผลทางสถิติ

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Chi-square, Pearson's correlation เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและขนาดยาแอสไพรินคงที่ซึ่งเป็นการหาความสัมพันธ์โดยคำนวณที่ละปัจจัยและใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุคูณเพื่อหาความสัมพันธ์แบบหลายปัจจัย ค่าความเชื่อมั่นที่ระดับ 95% โดย p-value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

#### จริยธรรมการวิจัยและการพิทักษ์สิทธิ์

การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลหัตถ์นศุขใจ เลขที่ RECHHH155/2562 เมื่อวันที่ 8 มกราคม พ.ศ.2563

#### ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทางคลินิก (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินตามเกณฑ์ที่กำหนดจำนวน 328 ราย มีอายุเฉลี่ย  $61.51 \pm 13.34$  ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย  $63.09 \pm 13.12$  กิโลกรัม ร้อยละ 57.93 เป็นเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 50.30 ใช้ยาแอสไพรินเพื่อรักษาภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) รองลงมา ร้อยละ 16.46 เป็นผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะตำแหน่งไมตรัล (Mitral valve replacement) และผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะตำแหน่งเออติค (Aortic valve replacement) ร้อยละ 12.80 โรคร่วมที่พบบ่อย ร้อยละ 67.38 คือ โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) รองลงมา ร้อยละ 27.13 คือ ภาวะไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) ผู้ป่วย

ส่วนใหญ่ได้รับยาลดไขมันในเลือดเป็นยาร่วมร้อยละ 58.23 รองลงไปเป็นยาลดความดันโลหิตสูงกลุ่มเบต้า บล็อกเกอร์ (beta blocker) ร้อยละ 44.21

**2. ขนาดยาวาร์ฟารินเหมาะสมคงที่** (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยที่ศึกษาจำนวน 328 ราย มีขนาดยาวาร์ฟารินเหมาะสมคงที่เฉลี่ย  $3.20 \pm 1.36$  มิลลิกรัมต่อวัน โดยขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในเป้าหมายการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่ม INR เป้าหมาย 2.0-

3.0 และ 2.5-3.5 คือ  $3.11 \pm 1.29$  และ  $3.68 \pm 0.94$  มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ

จากตารางที่ 3 แสดงความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินคงที่เฉลี่ยจำแนกตามข้อบ่งใช้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะต้องการขนาดยาวาร์ฟารินน้อยกว่ากลุ่มข้อบ่งใช้อื่นคือ  $2.76 \pm 1.12$  มิลลิกรัมต่อวัน

### ตารางที่ 1 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย (N=328)

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน(ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
ชาย	138 (42.07)
หญิง	190 (57.93)
อายุ (ปี), mean±SD (min-max)	61.51±13.34 (26-95)
น้ำหนัก (กิโลกรัม), mean±SD (min-max)	63.09±13.12 (29-117)
<b>โรคที่มีข้อบ่งใช้วาร์ฟาริน</b>	
Atrial fibrillation	165 (50.30)
Mitral valve replacement	54 (16.46)
Aortic valve replacement	42 (12.80)
Valvular atrial fibrillation	25 (7.62)
Double valve replacement	16 (4.88)
Arterial occlusion	4 (1.22)
Deep vein thrombosis	16 (4.88)
Pulmonary embolism	5 (1.52)
Pulmonary hypertension	1 (0.30)
<b>โรคร่วมอื่นๆ/โรคประจำตัว</b>	
Hypertension	221 (67.38)
Dyslipidemia	89 (27.13)
Congestive heart failure	82 (25.00)
Diabetes mellitus	41 (12.50)
Chronic kidney disease	7 (2.13)
<sup>a</sup> Other diseases	39 (11.89)

หมายเหตุ : <sup>a</sup>Other diseases ได้แก่ Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Hyperthyroid/Hypothyroid, Epilepsy, Benign Prostatic Hyperplasia, Human Immunodeficiency Virus, Depression, Systemic Lupus Erythematosus

## ตารางที่ 1 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย (N=328) (ต่อ)

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
<b>การใช้ยาร่วม</b>	
Beta blocker	145 (44.21)
Diuretics	118 (35.97)
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)/ Angiotensin receptor blocker (ARBs)	72 (21.95)
Calcium channel blocker	60 (18.29)
Digoxin	107 (32.62)
Amiodarone	3 (0.91)
Lipid lowering agents	191 (58.23)
Antiplatelet	44 (13.41)
Antidiabetic	41 (12.50)
Antithyroid	13 (3.96)
Antigout	15 (4.57)
Proton pump inhibitors	74 (22.56)
Psychotropic drugs	5 (1.52)
<sup>b</sup> Others	32 (9.76)

หมายเหตุ : <sup>b</sup>Others คือ Alpha Blocker, Diltiazem, Verapamil, Antiepileptic drugs, Drug for Benign Prostatic Hyperplasia, Cyclosporin, GPO-vir Z, Metrotrexate, Prednisolone, Penicillin V, Verapamil, ขมิ้นชัน

## ตารางที่ 2 ขนาดยาวาร์ฟารินคงที่เฉลี่ยจำแนกตามเป้าหมาย INR (N=328)

Target INR	total	2.0-3.0	2.5-3.5
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	328 (100)	311 (94.82)	17 (5.18)
ขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ย (มิลลิกรัม/วัน) (mean±SD)	3.20±1.36	3.11±1.29	3.68±0.94

## ตารางที่ 3 ขนาดยาวาร์ฟารินคงที่เฉลี่ยจำแนก ตามข้อบ่งใช้ (N=328)

ข้อบ่งใช้	Valve replacement	Valvular atrial fibrillation	Atrial fibrillation	Deep vein thrombosis และอื่นๆ
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	112 (34.15)	25 (7.62)	165 (50.30)	26 (7.93)
อายุ (ปี)	54.23±11.45	56.32±12.37	67.99±10.99	56.77±15.52
ขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ย (มิลลิกรัม/วัน) (mean±SD)	3.64±1.30	3.60±1.57	2.76±1.12	3.75±1.85

3. **ปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน** (ตารางที่ 4) จากการศึกษาปัจจัย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว โรคร่วมและยาที่ใช้ร่วม พบว่าปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อขนาดยารวาร์ฟารินคือ อายุ ( $r=-0.426$ ,  $p=0.0001$ ) และน้ำหนัก ( $r=0.201$ ,  $p=0.001$ ) โดยอายุมีความสัมพันธ์ในเชิงลบ (Negative correlation) กับ

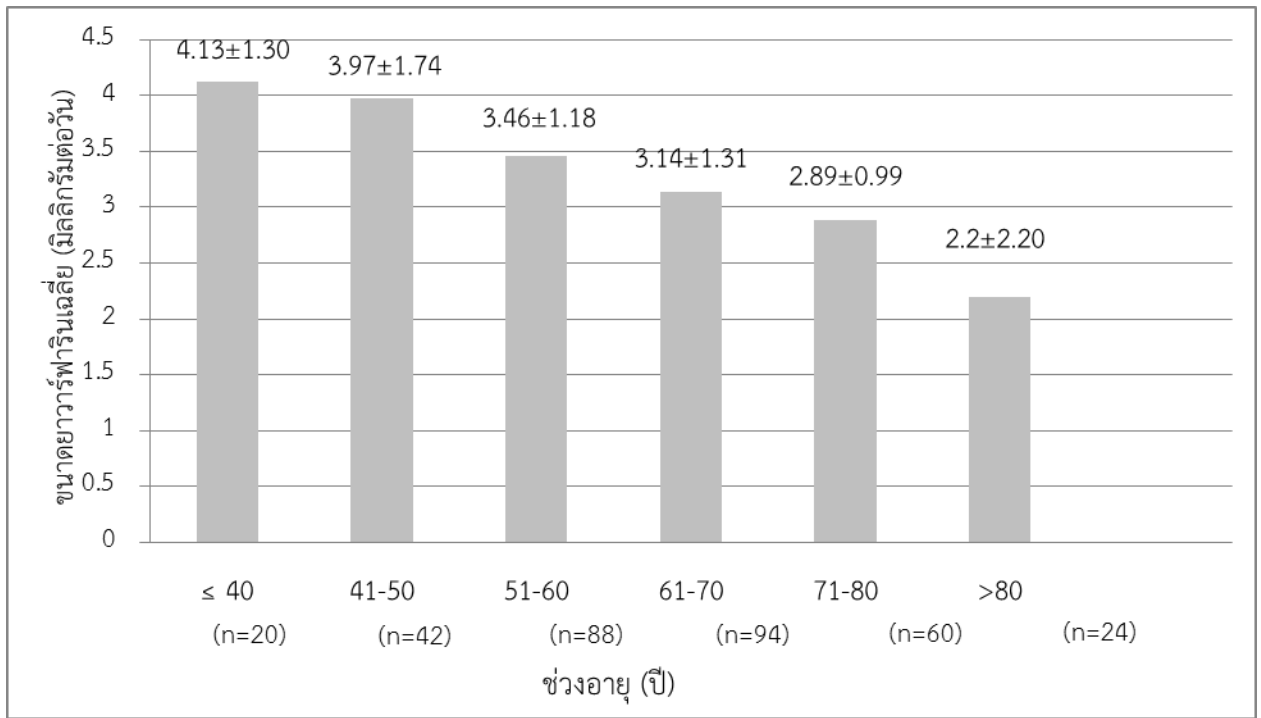
ขนาดยารวาร์ฟาริน ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะมีความต้องการขนาดยาที่น้อยลง (รูปที่ 1) ส่วนน้ำหนักตัวมีความสัมพันธ์เชิงบวก (Positive correlation) กับขนาดยารวาร์ฟาริน นั่นคือเมื่อผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นจะมีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น

**ตารางที่ 4** แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับยารวาร์ฟารินขนาดคงที่

ข้อมูลทางคลินิก	Correlation Coefficient (r)	p value
เพศ	0.017	0.759
อายุ	-0.426	0.0001
น้ำหนัก	0.201	0.001
<b>โรคร่วมอื่นๆ/โรคประจำตัว</b>		
Diabetes mellitus	0.071	0.205
Hypertension	0.017	0.765
Dyslipidemia	-0.062	0.264
Chronic kidney disease	-0.084	0.131
Congestive heart failure	-0.055	0.321
Other diseases	-0.038	0.498
<b>การใช้ยาร่วม</b>		
*ยาที่มีข้อมูลว่ามีผลเพิ่มฤทธิ์ยารวาร์ฟาริน Antiplatelet, Antigout, Lipid lowering agents, Psychotropic drugs, Amiodarone, Verapamil, Depakine, Eltroxin , Proton pump inhibitors, Penicillin V, Cyclosporin, Metrotrexate, Prednisolone, Effavirenz, ไขมันชั้น	-0.086	0.123
*ยาที่มีข้อมูลว่ามีผลลดฤทธิ์ยารวาร์ฟาริน Dilantin, Prednisolone, Propylthiouracil, Tapazole, Topiramate , Zidovudine	0.064	0.252
*ยาที่ไม่ใช่ข้อมูลว่ามีผลต่อวาร์ฟาริน Angiotensin converting enzyme inhibitors/Angiotensin receptor blocker Beta blocker, Calcium channel blocker, Diuretics, Diltiazem, Tamsulosin, Antidiabetic	-0.023	0.679

\*Tatro DS. Drug Interaction Fact. St Louis Missouri: Wolter Kluwer health; 2012.





รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาวาร์พารินเฉลี่ยต่อวันกับช่วงอายุ

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ในการศึกษานี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 94.82) แพทย์ตั้ง INR เป้าหมายไว้ 2.0-3.0 แม้จะเป็นผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงหัวใจที่ตำแหน่งไม่ตรัส ผลการศึกษาพบว่าขนาดยาวาร์พารินเฉลี่ยที่เหมาะสมอยู่ที่  $3.20 \pm 1.36$  มิลลิกรัมต่อวัน โดยขนาดยาวาร์พารินเฉลี่ยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในเป้าหมายการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่ม INR เป้าหมาย 2.0-3.0 และ 2.5-3.5 คือ  $3.11 \pm 1.29$  และ  $3.68 \pm 0.94$  มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ในคนเอเชียและในประเทศไทย เช่น การศึกษาของ Rieder และคณะ ที่พบว่าคนผิวเหลือง (Asian-American) ต้องการขนาดยาวาร์พารินอยู่ที่ 3 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่คนผิวดำ (African-American) และคนผิวขาว (European-American) ต้องการขนาดยาวาร์พาริน 6.5 และ 5 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ<sup>8</sup> การศึกษาของ Yu และคณะ กับ Lee และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนพบว่าขนาดยาวาร์พารินที่เหมาะสมคือ  $3.3 \pm 1.4$  มิลลิกรัมต่อวันที่เป้าหมาย INR 2.0-2.5<sup>19</sup> และ  $3.30 \pm 2.23$  มิลลิกรัมต่อวันที่เป้าหมาย INR 2.0-3.0<sup>12</sup> และจากการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยของบุรุษกร

พบว่าขนาดยาวาร์พารินเฉลี่ยต่อวันอยู่ที่ 3.55 มิลลิกรัม<sup>9</sup> ขณะที่การศึกษาที่โรงพยาบาลลำปางของสุกัลยาและรุ่งทิวาพบว่าขนาดยาวาร์พารินเฉลี่ยที่เหมาะสมคือ  $2.9 \pm 1.3$  และ  $3.3 \pm 1.3$  มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับกลุ่มเป้าหมาย 2.0-3.0 และ 2.5-3.5 ตามลำดับ<sup>10</sup>

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาวาร์พารินในขนาดคงที่ พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับยาวาร์พารินในขนาดคงที่ ได้แก่ อายุ และน้ำหนักตัว โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุสูงขึ้นมีแนวโน้มต้องการใช้ขนาดยาวาร์พารินในขนาดคงที่ที่ต่ำกว่ากว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า จากรูปที่ 1 ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ยขนาดยาวาร์พารินในแต่ละกลุ่มอายุผู้ป่วยพบว่าในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปี มีแนวโน้มว่าจะใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่า 3 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนผู้ป่วยช่วงอายุอื่นๆขนาดยาวาร์พารินจะอยู่ในช่วง 3-4 มิลลิกรัมต่อวัน สอดคล้องกับการศึกษาของสุกัลยาและรุ่งทิวา<sup>10</sup> Yu และคณะ<sup>19</sup> Routledge และคณะ<sup>20</sup> Dobrzanski และคณะ<sup>22</sup> ที่พบความสัมพันธ์ของขนาดยาวาร์พารินกับอายุและน้ำหนักตัว เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lee และคณะ<sup>12</sup>

Redwood และคณะ<sup>23</sup> James และคณะ<sup>24</sup> สุทธิดา และคณะ<sup>26</sup> พบว่าอายุมีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟาริน ขณะที่ Gurwitz และคณะ พบว่าน้ำหนักตัวมีผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน<sup>25</sup> ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาดังกล่าวมีผลการศึกษาที่สอดคล้องกันว่าอายุมีความสัมพันธ์เชิงลบกับขนาดยารวาร์ฟาริน เมื่ออายุมากขึ้นจะมีความต้องการขนาดยาลดลง และน้ำหนักตัวจะมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับขนาดยารวาร์ฟาริน ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นก็จะมีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น

จากตารางที่ 3 แสดงให้เห็นถึงความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยในแต่ละกลุ่มข้อบ่งใช้ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะมีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินน้อยกว่าข้อบ่งใช้อื่นๆ ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่ากลุ่มอื่นๆ

ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของเพศภาวะโรคร่วม และยาที่ใช้ร่วมกับขนาดยารวาร์ฟารินคงที่ ซึ่งต่างจากการศึกษาของสุทธิดาและคณะ<sup>26</sup> ที่พบว่าภาวะโรคความดันโลหิตสูงมีผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงต้องการขนาดยารวาร์ฟารินในขนาดคงที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.04$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง อาจเนื่องจากยาที่ใช้ลดความดันโลหิตบางชนิดมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยารวาร์ฟาริน จึงมีผลต่อความต้องการขนาดยาแตกต่างกัน แต่การศึกษานี้ อาจมีการใช้ยาลดความดันโลหิตแตกต่างไปจากการศึกษาของสุทธิดาและคณะ จึงไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

จากการศึกษาในครั้งนี้แสดงขนาดยาเฉลี่ยที่เหมาะสมของผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟารินโรงพยาบาลราชบุรีอยู่ที่  $3.20 \pm 1.36$  มิลลิกรัมต่อวัน และปัจจัยทางคลินิกที่ต้องคำนึงถึงในการปรับขนาดยารวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้แก่ อายุและน้ำหนักตัว

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณอาจารย์พยาบาลวิรดา อรรถเมธากุล วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนีราชบุรี สำหรับคำปรึกษาเรื่องระเบียบวิธีวิจัยและสถิติ เกสัชกรหญิงธนภรณ์ เลิศสุโภชวณิชย์ โรงพยาบาลราชบุรี และ อาจารย์เกสัชกรหญิงกรัณท์รัตน์ ทิวถนอม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร เป็นที่ปรึกษาและให้คำแนะนำในการทำการวิจัยครั้งนี้

## บรรณานุกรม

- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-711.
- Jaffer A, Bragg L. Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Clev Clin J Med* 2003; 70: 361-73.
- Carlquist J, Horne B, Muhlestein J, Lappe D, Whiting B, Kolek M, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 191-7.
- Cherna H, Uengb T, Fuc Y, Chengd C. CYP2C9 polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 108-13.
- Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, Takahashi A, Kikuchi Y, Shimomura H, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirement in Japanese patients. *J Hum Genet* 2006; 51: 249-53.

6. Sconce E, Khan T, Wynne H, Avery P, Monkhouse L, King B, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329-33.
7. Yuan H, Chen J, Lee MT, Wung J, chen Y, Charng M, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Human Molecular Genetics* 2005; 14: 1745-51.
8. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, Mcleod HL, et al. Effect of VKORC1 Haplotypes on the transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93.
9. บุรีสกร ทรัพย์สุพรรณ. ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณ CYP2C9และVKORC1 ต่อขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยชาวไทย [วิทยานิพนธ์]. นครปฐม: มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2556.
10. Thamwanta S, Muenpa R. Optimum and Factors Predicting Warfarin Maintenance Dose and Factors Affecting the Out of Therapeutic INR Range. *Thai Journal of Hospital Pharmacy* 2010; 20: 199-209.
11. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1512-7.
12. Lee V, You J, Lee K, Chau T, Waye M, Cheng G. Factors affecting the maintenance stable warfarin dosage in Hong Kong Chinese patient. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 33-8.
13. Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1135-41.
14. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 584-8.
15. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 96-101.
16. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interaction. *Arch Intern Med* 2005; 165:1095-106.
17. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacother* 2005; 25: 303-7.

18. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodtong T, Piriyananusorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139: 1130-9.
19. Yu HCM, Chan TYK, Critchley JAJH, Woo KS. Factors determining the maintenance dose of warfarin in Chinese patients. *Q J Med* 1996; 89: 127-35.
20. Routledge PA, Chapman PH, Davies DM, Rawlins MD. Factors affecting warfarin requirements. A prospective population study. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 15: 319-22.
21. O'Malley K, Stevenson IH, Ward CA, Wood AJJ, Crooks J. Determinants of anticoagulant control in patients receiving warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 309-14.
22. Dobrzanski S, Duncan SE, Harkiss A, Wardlaw A. Age and weight as determinants of warfarin requirements. *J Clin Pharm Ther* 1983; 8: 75-7.
23. Redwood M, Taylor C, Jain BJ, Matthews. The association of age and dosage requirement for warfarin. *Age Ageing* 1991; 20: 217-20.
24. James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Path* 1992; 45: 704-6.
25. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Chodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 901-4.
26. สุทธิดา แก้วมุงคุณ, นิตยสุภา วัฒนชัย, วิจิตรา ทศนียกุล. ปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาตัวพารินในขนาดคงที่. *The National and International Graduate Research Conference* 2016; 775-83.