

ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น ที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย

Optimum Initial Dose of Warfarin and Factors Affecting the Initial Dose of Warfarin to Achieve the Target INR

สกนวรรณ พวงหอม, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหัวหิน

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: yamaihuahin@gmail.com

มาศชуда สุวรรณชัย, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหัวหิน

e-mail: palm.matchu@gmail.com

Sakonwan Pounghom, B.Pharm.,

M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Hua-hin Hospital

Corresponding author e-mail: yamaihuahin@gmail.com

Matchuda Suwanthai, B.Pharm.

Pharmacy Department, Hua-hin Hospital

e-mail: palm.matchu@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด โดยเฉพาะโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด แต่วาร์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ง่าย และอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม ที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา และหาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย

วิธีวิจัย: ศึกษาแบบย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลทั่วไปขนาด 340 เตียง ในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์ โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565 และติดตามค่าไอเอ็นอาร์ในช่วงการรักษาอย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7 - 90 วันแรกหลังเริ่มยา

Abstract

Background: Warfarin, an oral anticoagulant, plays an important role in the treatment of heart diseases and various blood vessel conditions, especially atrial fibrillation, embolic stroke, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism. Despite its efficacy, warfarin has a narrow therapeutic range, complex pharmacokinetics and pharmacodynamics, potential drug interactions, and adverse effects.

Objectives: This study aims to determine the appropriate initial dose of warfarin and the attainment of the international normalized ratio (INR) within the therapeutic range. Additionally, the study determines the factors that influence the starting dose of warfarin to maintain patients' INR within the target range.

Methods: A retrospective study was conducted at a general hospital of 340 beds in Prachuap Khiri Khan province. Data from October

รับบทความ: 25 กันยายน 2566

แก้ไข: 25 พฤศจิกายน 2566

ตอบรับ: 26 พฤศจิกายน 2566

ผลการวิจัย: พบว่ามีผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 95 คน อายุเฉลี่ย 62.78 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรกเท่ากับ 35.28 ± 26.15 วัน ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 2.0-2.9 มิลลิกรัม/วัน ขณะที่ผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกได้รับขนาดยาที่สูงกว่า คือ 3.0-5.0 มิลลิกรัม/วัน ผลการวิเคราะห์แบบ multiple linear regression พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเริ่มให้ขนาดวาร์ฟาริน ได้แก่ อายุ การมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และการได้ค่าไอเอ็นอาร์ที่สามารถเข้าช่วงเป้าหมายภายใน 7 วัน ล้วนมีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น

สรุปผล: ควรมีการนำสมการขนาดยาเริ่มต้นที่ได้จากการศึกษาไปศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม และเก็บข้อมูลเปรียบเทียบกับกรเริ่มยาแบบปกติต่อไป

คำสำคัญ: ขนาดยาเริ่มต้น; วาร์ฟาริน; ไอเอ็นอาร์; ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟาริน

การอ้างอิงบทความ:

สกนวรรณ พวงหอม, มาศชุต สุธรรณชัย. ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):1-11.

1, 2019 to September 30, 2022 of patients who firstly received warfarin were collected. The patients with at least one INR measurement within 7-90 days after commencing warfarin treatment were included in the study.

Results: The study included 95 patients who initiated warfarin treatment. The average age was 62.78 years. The mean time of the therapeutic time in range was 35.28 ± 26.15 days. Patients with atrial fibrillation had the optimal initial dose ranged from 2.0 to 2.9 mg/day, while patients with deep vein thrombosis had higher dose ranged from 3.0 to 5.0 mg/day. The multiple linear regression analysis indicated that age, the presence of deep vein thrombosis, and patients whose INR was within 7 days all influenced the initial warfarin dose.

Conclusion: The initial dose equation obtained from the study should be adapted, and data collection should continue in comparison to the standard drug initiation process.

Keyword: initial dose; warfarin; INR; factors affecting warfarin dose

Citation:

Pounghom S, Suwanthai M. Optimum initial dose of warfarin and factors affecting the initial dose of warfarin to achieve the target INR. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):1-11.

บทนำ

วาร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพดีในการรักษา แต่วาร์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน เกิดอันตรกิริยาระ-

หว่างยาได้ง่าย และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง¹ เนื่องจากยามีผลลดปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors โดยจะมีผลในการลด prothrombin (factor II) และ factor X มากกว่า factor VII และ factor IX ปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors จะลดลงประมาณร้อยละ 30-50 และทำให้ ac-

tivity ของ clotting factors ที่ถูกสร้างขึ้นหลังได้รับยา ลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ แต่อย่างไรก็ตามยาไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูกกระตุ้นแล้วและยังเหลือในกระแสเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาดังนั้นระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาจึงขึ้นกับเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่จะถูกกำจัดออกไป โดยค่าครึ่งชีวิตของ factor VII ประมาณ 6 ชั่วโมง factor IX ประมาณ 24 ชั่วโมง factor X ประมาณ 40 ชั่วโมงและ prothrombin นานที่สุดคือ 60-72 ชั่วโมง ดังนั้นหลังเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยาจึงอาจต้องใช้เวลาถึง 7-10 วันหรือนานกว่า จึงจะเห็นผลของยาได้อย่างเต็มที่^{2,3}

กระทรวงสาธารณสุขโดยกองบริหารการสาธารณสุข ได้ดำเนินโครงการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาโรคหัวใจ หนึ่งในนั้นคือพัฒนาการให้บริการคลินิกวาร์ฟาริน และได้กำหนดให้มีคลินิกวาร์ฟารินในโรงพยาบาลระดับ A – F2 ดำเนินการโดยทีมสหวิชาชีพ โดยกำหนดเป็นตัวชี้วัดระบบยา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินได้รับการดูแลโดยเภสัชกรมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ผู้ป่วยมีค่า INR (international normalized ratio) อยู่ในช่วงการรักษามากกว่าร้อยละ 65 ผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินเกิด thromboembolic event น้อยกว่าร้อยละ 5 และมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เลือดออกร้ายแรงจากวาร์ฟาริน (major bleeding) น้อยกว่าร้อยละ 5⁴

มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่าการจัดตั้งคลินิกวาร์ฟารินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา ให้ค่าการแข็งตัวของเลือดเข้าเป้าหมายมากขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยได้ การทำงานของเภสัชกรร่วมกับทีมสหวิชาชีพในคลินิกมีความสำคัญเป็นอย่างมาก โรงพยาบาลหัวหินเป็นโรงพยาบาลแม่ข่ายในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับวาร์ฟาริน มีบทบาทหลักคือเป็นพี่เลี้ยงและที่ปรึกษาให้ทีมสหวิชาชีพโดยเฉพาะเภสัชกรในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์และในเขตบริการสุขภาพที่ 5 จากผลการปฏิบัติงานในช่วง 3 ปีล่าสุดคือ 2562 - 2565 พบว่าผู้ป่วยที่ใช่วาร์ฟารินในการดูแลของโรงพยาบาลหัวหินเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยในปี 2565 มี

ผู้ป่วยที่รักษาและรับยาวาร์ฟารินในโรงพยาบาลหัวหิน 723 คน และมารับการติดตามค่า INR เพื่อปรับยาและได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรทั้งสิ้น 3,616 ครั้ง/ปี ในผู้ป่วยรายใหม่ que เริ่มยาครั้งแรกมีการเริ่มใช้ยาในขนาดที่แตกต่างกันตั้งแต่ 0.5 – 5 มิลลิกรัมต่อวัน และมีระยะเวลาที่ INR เข้าช่วงการรักษาแตกต่างกันตั้งแต่ 7 วัน ถึงมากกว่า 1 ปี เมื่อติดตามตัวชี้วัด service plan โรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่าไม่มีอุบัติการณ์การเกิด thromboembolic event และพบการเกิดภาวะเลือดออกขั้นรุนแรง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.09 แต่ยังไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยมี time therapeutic range (TTR) มากกว่าร้อยละ 65 ได้

จากการทบทวนวรรณกรรม ปัจจัยเรื่อง เพศ⁵ อายุ⁶⁻⁹ น้ำหนัก⁷⁻⁹ ส่วนสูง⁸ โรคร่วม^{9,10} ข้อบ่งใช้วาร์ฟาริน¹¹ ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก^{12,13} และยาที่ใช้ร่วมกัน¹⁴ มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินและค่า INR ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดว่าการได้รับขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสม และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟาริน น่าจะเป็นจุดเริ่มต้นที่จะทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษาได้มากขึ้นและรวดเร็วขึ้นร่วมกับการให้ความรู้คำแนะนำเกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วย ค้นหาปัญหาการใช้ยาและร่วมกันแก้ไขปัญหา รวมถึงได้มีการแนะนำการปรับขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อตัวผู้ป่วยได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม ที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา
2. เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย

นิยามศัพท์เฉพาะ

ผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟาริน หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและสั่งใช้วาร์ฟารินจากแพทย์เป็นครั้งแรก โดยจะมีการให้ความรู้เรื่องโรคและยาจากเภสัชกร ให้สมุดประจำตัว และใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน

ขนาดยาเริ่มต้น หมายถึง ขนาดวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับจริง โดยวิธีการคำนวณการปรับยา จะคิดเป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์ แล้วหาร 7 วัน เป็นขนาดยาต่อวัน

โรคร่วม หมายถึง โรคประจำตัวอื่นที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ และทำการรักษาต่อเนื่องร่วมกับการใช้ของโรคที่ต้องใช้วาร์ฟาริน

ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา หมายถึง การติดตามผลการรักษาจากวาร์ฟาริน จะมีการเจาะเลือดติดตามค่า INR ซึ่งมีค่าเป้าหมายที่ 2.0-3.0 ยกเว้นข้อบ่งใช้วาร์ฟารินจากการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบโลหะที่ตำแหน่งไมทรัล (mechanical mitral valve replacement) ที่มีเป้าหมายค่า INR 2.5-3.5

ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก หมายถึง ระยะเวลาที่ได้ติดตามค่า INR และอยู่ในช่วง 2.0-3.0 ครั้งแรกหลังเริ่มยา จากการศึกษาได้นำมาจัดกลุ่มแบ่งเป็นช่วงคือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน 8-14 วัน 15-30 วัน และ 31-90 วัน

ยาที่ใช้ร่วม หมายถึง ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกันขณะที่เริ่มวาร์ฟารินครั้งแรกจนถึงช่วง 3 เดือนที่ติดตาม ซึ่งอาจมีผลต่อระดับ INR ของผู้ป่วย

อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) หมายถึง การให้ยาร่วมกับยาอื่นหรืออาหารหรือสมุนไพร หรือภาวะร่างกายบางอย่างที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา (เช่น มีการติดเชื้อ ภาวะ heart failure เป็นต้น) แล้วเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาหรือโรค ส่งผลต่อการรักษาทำให้การออกฤทธิ์ของยาเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจจะทำให้การรักษาไม่ได้ผล หรือเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจและอาจจะก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยา โดยอาการดังกล่าวอาจเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา และบำบัดรักษาโรค แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด ในที่นี้หมายถึงรวมถึงผลหรืออาการข้างเคียงจากยา (side effect) ที่อาจเกิดขึ้นหรืออาจทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยและปฏิกิริยาแพ้ยาแบบต่างๆ

ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding)

หมายถึง ภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต

Thromboembolism หมายถึง ภาวะที่ลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันหลอดเลือดดำบริเวณอวัยวะที่ขา (deep vein thrombosis) ปอด (pulmonary embolism) และสมอง (embolic stroke) ที่เป็นอันตรายต่ออวัยวะนั้น หรือทำให้เสียชีวิตได้

วัตถุประสงค์และวิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) เพื่อหาขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมในช่วง 3 เดือนแรก และปัจจัยที่มีผลต่อระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลทั่วไปขนาด 340 เตียงในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์ โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกจากโปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN) และข้อมูลจากโปรแกรม medical2020 โรงพยาบาลหัวหิน ในช่วงตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565 รวมเวลา 3 ปี การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลหัวหิน เลขที่โครงการ COE023/2566 ลงวันที่ 16 มิถุนายน 2566

ประชากร

คือผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหินซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไป ขนาด 340 เตียง ในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์ ในช่วงตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565 และติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7-90 วันแรกหลังเริ่มยา

การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง ใช้โปรแกรม G*power 3.1 โดยกำหนดค่า effect size = 0.15 แอลฟา error = 0.05 power = 0.8 และจำนวนตัวแปรที่ศึกษา = 8 คำนวณได้ sample size = 55

กลุ่มตัวอย่าง ประชากรตามเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา

1. ผู้ป่วยสุขภาพไทยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหิน ในช่วงตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565
2. ผู้ป่วยได้รับความรู้เรื่องวาร์ฟารินผ่านคำแนะนำการใช้ยาและการปฏิบัติตัวโดยเภสัชกรแล้ว และได้สมุดประจำตัวผู้ป่วยใช้วาร์ฟารินเป็นที่เรียบร้อย
3. ผู้ป่วยรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลหัวหิน และสามารถติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7 - 90 วันแรกหลังเริ่มยา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมการศึกษาออก

1. มีข้อมูลไม่ครบถ้วน
2. กรณีผู้ป่วยใน มีการนอนโรงพยาบาลซ้ำในช่วง 90 วันแรกหลังเริ่มยา
3. กรณีผู้ป่วยนอก มีการนอนโรงพยาบาลไม่ว่าจะสาเหตุใด ๆ ในช่วง 90 วันแรกหลังเริ่มยา
4. มีอาการเลือดออกจนต้องหยุดยาชั่วคราว หรือให้ antidote (vitamin K) หรือ FFP

ตัวแปรที่ศึกษา

1. ตัวแปรต้น คือ ลักษณะจำเพาะของตัวผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม ข้อบ่งใช้วาร์ฟาริน ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก และยาที่ใช้ร่วมกัน
2. ตัวแปรตาม คือ ขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงเป้าหมาย

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. ดำเนินการเก็บข้อมูล โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกจากโปรแกรม medical2020 และ Warfarin Registry Network (WaRN) ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม ข้อบ่งใช้วาร์ฟาริน ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก ยาที่ใช้ร่วมกัน และขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงเป้าหมาย
2. การวิเคราะห์ข้อมูล ประกอบด้วย
 - 2.1 วิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรต้น และตัวแปรตามด้วยค่าสถิติเชิงพรรณนา แสดงเป็นค่าร้อยละ สัดส่วน ค่า

เฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.2 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วง วิเคราะห์ความสัมพันธ์ใช้ chi-square และ regression analysis และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม STATA version 14.1 ลิขสิทธิ์ของคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกทั้งหมด 95 คน พบว่ามีอายุเฉลี่ย 62.78 ปี เป็นเพศหญิง 51 คน (ร้อยละ 53.68) มีข้อบ่งใช้คือโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (AF) 72 คน (ร้อยละ 75.79) ทุกคนมีค่า INR เป้าหมายเท่ากับ 2.0–3.0 มีโรคร่วมคือความดันโลหิตสูง 69 คน (ร้อยละ 72.63) ยาโรคประจำตัวอื่นที่มีใช้ร่วมกับวาร์ฟารินมากที่สุดคือกลุ่ม statin 45 คน (ร้อยละ 47.37) เป็นการเริ่มยาขณะรักษาตัวในโรงพยาบาล 53 คน (ร้อยละ 55.79) ดัง

ตารางที่ 1

ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรกเท่ากับ 35.28 ± 26.15 วัน โดยผู้ป่วยนอกใช้เวลาเฉลี่ย 42.67 ± 29.11 วัน และผู้ป่วยในใช้เวลาเฉลี่ย 29.43 ± 22.11 วัน โดยขนาดยาต่อวันที่ทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษาแยกตามข้อบ่งใช้ พบว่าในผู้ป่วย AF ขนาดยาที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 2.0-2.9 มิลลิกรัม/วัน โดยผู้ป่วยร้อยละ 55.6 ใช้ยาในขนาดดังกล่าว ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้เท่ากับ 2.52 มิลลิกรัม/วัน ขณะที่ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) มีขนาดยาสูงกว่า คือ 3.0-5.0 มิลลิกรัม/วัน (ร้อยละ 83.3) ขนาดยาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 3.80 ± 1.08 มิลลิกรัม/วัน ดังตารางที่ 2 และผลการติดตามค่า INR หลังจากเข้าช่วงเป้าหมายการรักษาไปอีก 1 ครั้งต่อมาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ค่า INR ยังคงอยู่ในช่วงการรักษา 56 ครั้ง (ร้อยละ 60.87)

การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย ทำการทดสอบ collinearity ของตัวแปรอิสระพบว่า ทุกตัวมีค่า VIF น้อยกว่า 2 และ tole-

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) [n = 95]
อายุเฉลี่ย (ปี)	62.78±14.72
≤64 ปี	46 (48.42)
65-74 ปี	28 (29.47)
≥ 75 ปี	21 (22.11)
เพศ	
หญิง	51 (53.68)
ชาย	44 (46.32)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	61.17±13.26
ข้อบ่งใช้	
หัวใจเต้นผิดจังหวะ (AF)	72 (75.79)
หัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับลิ่มเลือดอุดตันที่สมอง (stroke)	15
หัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว (HF)	14
หัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับโรคลิ้นหัวใจ (VHD)	7
การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติก (AVR)	1 (1.05)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)	18 (18.95)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT)	12 (12.63)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ปอด (PE)	6 (6.32)
อื่น ๆ	4 (4.21)
โรคประจำตัว ¹	
ความดันโลหิตสูง	69 (72.63)
ไขมันในเลือดสูง	30 (31.58)
เบาหวาน	13 (13.68)
หัวใจวาย	14 (14.74)
ภาวะสมองขาดเลือด (stroke)	15 (15.79)
โรคไตเรื้อรัง (CKD)	12 (12.63)
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	4 (4.21)
ยาที่ใช้ร่วม ²	
ยาลดไขมันกลุ่ม statin	45 (47.37)
Antiplatelet (aspirin, clopidogrel)	22 (23.16)
Amiodarone	11 (11.58)
Digoxin	11 (11.58)
Omeprazole	41 (43.16)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) [n = 95]
ยารักษาโรคเบาหวาน	13 (13.68)
ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง	71 (74.74)
ยาปฏิชีวนะ (cephalosporin, meropenem, co-amoxiclav, clindamycin)	6 (6.32)
ยารักษาภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	4 (4.21)
ยากันชัก (phenytoin, valproic acid)	2 (2.11)

¹ ผู้ป่วยหนึ่งราย มีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค

² ผู้ป่วยหนึ่งราย มีประวัติการใช้ยามากกว่า 1 ชนิด

ตารางที่ 2 ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา แยกตามข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้	จำนวนผู้ป่วย (ราย) แยกตามขนาดยาที่ได้รับต่อวัน					รวม	ขนาดวาร์ฟาริน (มิลลิกรัม)	
	< 2*	2.0-2.9*	3.0-3.9*	4.0-4.9*	> 5*		เฉลี่ยต่อวัน	เฉลี่ยต่อสัปดาห์
AF	11	40	15	5	0	72	2.52±0.73	17.67±5.13
AVR	1	0	0	0	0	1	1.50	10.50
DVT	0	2	3	4	3	12	3.80±1.08	26.58±7.55
PE	0	2	2	1	1	6	3.58±1.06	25.38±7.38
Other	0	1	2	1	0	4	3.41±0.86	23.88±6.05
Total	12	45	23	11	4	95	2.78±0.94	19.45±6.57

* ขนาดวาร์ฟาริน (มิลลิกรัม) ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

AF = atrial fibrillation

AVR = aortic valve replacement

DVT = deep vein thrombosis

PE = pulmonary embolism

Other = cerebral venous thrombosis 1 ราย และ embolism and thrombosis 3 ราย

rance มากกว่า 0.4 จึงนำปัจจัยทั้งหมดเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ multiple linear regression ด้วยวิธีแบบ backward stepwise ดัง**ตารางที่ 3** ผลการ

วิเคราะห์พบว่า อายุ ข้อบ่งใช้ DVT ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นได้เป็นดังสมการ

$$\text{ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวัน} = 4.72 + 0.79 (\text{DVT}) - 0.03 (\text{อายุ}) - 0.48 (\text{ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วัน})$$

- DVT : ผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำบริเวณอวัยวะที่ขา (deep vein thrombosis) เป็น=1 ไม่เป็น=0
- อายุ : อายุจริงของผู้ป่วย หน่วยเป็นปี
- ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วัน : ระยะเวลาที่ได้ติดตามค่า INR และอยู่ในช่วง 2.0-3.0 ครั้งแรกหลังเริ่มยา ถ้าผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วันแทนค่า=1 ถ้าไม่เข้าช่วงใน 7 วันหรือไม่มีการติดตาม INR ในช่วง 7 วันแรก=0

อภิปรายผล

จากผลการวิจัย ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมที่ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยเข้าช่วงการรักษาใน 90 วัน ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 2.78 ± 0.94 มิลลิกรัม/วัน สอดคล้องกับงานวิจัยของบุญทริกา สุวรรณวิบูรณ์ และคณะ¹³ พบว่าขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมกับคนไทยคือ 3 มิลลิกรัม/วัน และในงานวิจัยของ Gao W และคณะ¹¹ พบว่า การทำนายขนาดยาตามข้อบ่งใช้มีความแม่นยำกว่า ทำให้การใช้ยามีประสิทธิภาพและผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากขึ้น การศึกษาครั้งนี้จึงมีการแยกขนาดยาที่ใช้ตามข้อบ่งใช้ และพบว่าผู้ป่วยที่เป็น venous thromboembolism จะใช้ขนาดยาสูงกว่า AF คือขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 3.73 ± 1.04 มิลลิกรัม/วัน ในขณะที่ AF ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 2.52 ± 0.73 มิลลิกรัม/วัน อาจเนื่องมาจากกลุ่มผู้ป่วย VTE ทั้งหมด 18 คน มีอายุน้อยกว่า (เฉลี่ย 48.8 ปี) กลุ่มผู้ป่วย AF ทั้งหมด 72 คน (เฉลี่ย 67.2 ปี) ทำให้ VTE ใช้ขนาดยาสูงกว่า AF

จากผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะใช้ขนาดยาเริ่มต้นลดลงเมื่อมีอายุมากขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ สิริระ ชวรศมภ์และคณะ⁶ กรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม⁷ กิตติศักดิ์ พนมพงศ์และคณะ⁸ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินในขนาดคงที่คือ อายุ โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อย จะมีความต้องการขนาดยาที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยสูงอายุ อัตราการกรองของไต

ลดลง การทำงานของระบบเอนไซม์ในตับลดลง ซึ่งส่งผลลดประสิทธิภาพการกำจัดยาออกจากร่างกาย และมีความไวต่อยาบางชนิดเพิ่มขึ้น และจากการศึกษาของกรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม⁷ ยังพบว่าในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักที่มากก็จะมีความต้องการขนาดยาในปริมาณที่สูงด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yang W และคณะ¹² อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่าน้ำหนักไม่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น อาจเนื่องมาจากมีค่าน้ำหนักที่แตกต่างกันในกลุ่มตัวอย่าง น้อยสุดที่ 38 กิโลกรัม และมากที่สุดคือ 105.6 กิโลกรัม จึงทำให้ผลแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า

การศึกษานี้ผู้ป่วยที่มี INR เข้าช่วงการรักษาภายใน 7 วัน มีแนวโน้มที่จะต้องลดขนาดยาลง เนื่องจากวาร์ฟารินจะยับยั้งการสร้าง vitamin K dependent coagulation factors ประกอบด้วย prothrombin (factor II), factor VII, IX และ X ซึ่งระยะเวลาการออกฤทธิ์ของวาร์ฟารินจะขึ้นกับระยะเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่จะถูกกำจัดออกไปโดยค่าครึ่งชีวิตของ factor VII ประมาณ 6 ชั่วโมง factor IX ประมาณ 24 ชั่วโมง factor X ประมาณ 40 ชั่วโมง และ prothrombin (factor II) นานที่สุด 60-72 ชั่วโมง² และจากงานวิจัยของ Yang W และคณะ¹² เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการที่ INR จะเข้าเป้าหมายรวดเร็วและปลอดภัยในผู้ป่วย 487 คน พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลได้รับ

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย

ตัวแปรที่ศึกษา	Coef.	Std. Err.	t	p-value	95% CI; lower to upper
อายุ	-0.0315	0.005	-6.06	0.000	-0.419 to -0.021
Deep vein thrombosis	0.789	0.229	3.44	0.001	0.333 to 1.246
INR เข้าช่วงเป้าหมายภายใน 7 วัน	-0.4789	0.222	-2.15	0.034	-0.920 to -0.037
F = 23.19, p-value = 0.000, R-squared = 0.433, Adj R-squared = 0.415					

Multiple linear regression analysis; p-value < 0.05

วาร์ฟารินขนาดเริ่มต้น ≥ 3 มก./วัน มีแนวโน้มที่จะบรรลุเป้าหมาย INR ครั้งแรกอย่างรวดเร็ว เฉลี่ย 6.0 ± 3.2 วัน แต่ก็มีอุบัติการณ์ที่พบว่า INR > 4 มากกว่ากลุ่มที่ INR เข้าช่วงช้ากว่า แต่อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นหลังเริ่มใช้วาร์ฟาริน จะเห็นผลของยาอย่างเต็มที่ใช้ระยะเวลาประมาณ 10-14 วัน หาก INR เข้าช่วงการรักษาก่อนระดับยาครั้งที่ 14 วัน เมื่อระดับวาร์ฟารินคงที่จะมีแนวโน้มที่ค่า INR จะเกินช่วงเป้าหมาย จึงแนะนำให้เจาะ INR เพื่อดูแนวโน้มการออกฤทธิ์ของยา เป็นการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

จากการศึกษาของ Pongbangli และคณะ⁹ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน 640 คน ทดลองการใช้สูตรคำนวณขนาดยาอย่างง่าย $3.2 - (0.03 \times \text{อายุ(ปี)}) + (0.02 \times \text{น้ำหนัก(kg)})$ (ลดขนาดยาลง 10% ถ้ามีโรคประจำตัว heart failure หรือ stroke) สามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสม 41% และในผู้ป่วยกลุ่ม heart failure หรือ stroke พบว่าทำให้ผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไป 23% เทียบกับการให้ยาปกติผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปถึง 53% ดังนั้นการใช้สูตรคำนวณขนาดยาอาจจะมีประโยชน์กับผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้น แต่การศึกษานี้ไม่พบว่าโรคร่วมคือภาวะหัวใจล้มเหลวและหลอดเลือดในสมองตีบมีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นของผู้ป่วย อาจเนื่องจากมีผู้ป่วยที่มีโรคร่วม 2 โรคนี้อยู่ในการศึกษาจำนวนน้อย จึงควรติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ใกล้ชิด

งานวิจัยของ ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์¹⁴ โดยติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาครั้งแรกขณะนอนโรงพยาบาล พบว่ารายการยาที่พบอันตรกิริยากับวาร์ฟารินมากที่สุดคือ omeprazole, aspirin และ simvastatin สอดคล้องกับการศึกษานี้เพราะเป็นยาที่ใช้ร่วมกันมากที่สุดกับวาร์ฟารินอันดับ 2 – 4 แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดยาเริ่มต้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเริ่มวาร์ฟารินใหม่ โดยที่ทุกคนจะผ่านการได้รับความรู้เรื่องวาร์ฟารินคำแนะนำการใช้ยาและการปฏิบัติตัวโดยเภสัชกรแล้ว จึงไม่ได้มีการวัดความรู้ในการศึกษานี้ โดยการศึกษาของ

นาคยา หวังนิรัติศัย และคณะ¹⁵ พบว่าการได้รับความรู้เรื่องการใช้วาร์ฟารินทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากขึ้น และมีอาการเลือดออกจากวาร์ฟารินลดลงด้วย

เกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้ จะคัดผู้ป่วยที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำในช่วง 90 วัน ออก เนื่องจากจะมีหลายปัจจัยกวนที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาของศุภกร อ่อนงาม¹⁶ พบว่าผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินหากเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจะมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาเพียงร้อยละ 28.98

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลการติดตาม INR ไม่ครบทุกช่วงหรือไม่ตรงตามกำหนด ทำให้ความถี่ในการเก็บข้อมูลแต่ละคนไม่เท่ากัน ตั้งแต่ 2 – 4 ครั้งในช่วง 3 เดือนที่ติดตาม โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 2.99 ครั้ง/ราย และโรงพยาบาลที่ศึกษาไม่สามารถผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจโลหะเองได้ จึงไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจแบบโลหะ (MVR) ซึ่ง MVR จะมี INR เป้าหมายสูงกว่าข้อบ่งใช้อื่นคือ 2.5 -3.5 และควรมีการ validate สมการเส้นตรงที่ได้จากการศึกษานี้แล้วจึงนำไปปรับใช้ และเก็บข้อมูลเปรียบเทียบการเริ่มยาโดยใช้สมการนี้กับการเริ่มยาแบบปกติเป็นการศึกษาต่อไป

สรุปผลการวิจัย

ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมของวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะเข้าช่วงการรักษาคือ 2 – 3 มิลลิกรัม/วัน และในผู้ป่วยที่เป็น venous thromboembolism แนะนำที่ขนาด 3 – 5 มิลลิกรัม/วัน โดยแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เริ่มที่ขนาดยาลดลง เช่นเดียวกับกับผู้ป่วยที่มี INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน ควรปรับลดขนาดยาลงก่อนระดับยาจะคงที่ (14 วัน) แต่ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ DVT ควรเริ่มที่ขนาดยาสูงขึ้น จากการทำ multiple linear regression ได้สมการเส้นตรงทำนายขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวัน = $4.72 + 0.79(\text{DVT}) - 0.03(\text{อายุ}) - 0.48$ (ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน)

โดยค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจพหุคูณ (R^2) = 43.3%

ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมนี้เป็นเพียงส่วนหนึ่ง
อาจช่วยให้บรรลุเป้าหมายการรักษาได้เร็วขึ้น แต่การใช้
ยานี้มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องมากมาย การติดตามดูอาการผู้
ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ยังมี
ความจำเป็นอย่างยิ่งเสมอ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย
มหาสารคาม ที่ให้ใช้เครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูล ขอขอบคุณ
รศ.ดร.ภก. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ ผศ.ดร.ภญ. ปรีชญา ตาใจ
ผศ.ดร.ภญ. รจเรศ นิธิไพจิตร และ ภญ. อุบลวรรณ สะพู
ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษา
ผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ.
2553. กรุงเทพฯ: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยใน
พระบรมราชูปถัมภ์; 2553.
2. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด. ไทยเ
ชชีนนิพนธ์. 2553;5(1): 87-98. doi: 10.14456/tbps.2010.
6
3. 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 Suppl):
160S-98S. doi: 10.1378/chest.08-0670.
4. กองบริหารการสาธารณสุข. แนวทางการจัดการด้านยาตาม
service plan สาขาโรคหัวใจและไต. นนทบุรี: กองบริหาร
การสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2563.
หน้า 5-18.
5. Abdel-Aziz MI, Ali MA, Hassan AK, Elfaham TH. Fac
tors influencing warfarin response in hospitalized
patients. Saudi Pharm J. 2015;23(6):642-9. doi: 10.
1016/j.jsps.2015.02.004.
6. สิริระ ขวรัศมี, ชนัชชา อุฮาด. ปัจจัยที่มีผลต่อค่า INR ของผู้
ใช้ยาตัวฟาริน โรงพยาบาลเบญจลักษณ์เฉลิมพระเกียรติ 80
พรรษา. วารสารอนามัยสิ่งแวดล้อมและสุขภาพชุมชน [อิน
เทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];7(1):137-46.
สืบค้นจาก: [https://he03.tci-thaijo.org/index.php/ech/
article/view/519](https://he03.tci-thaijo.org/index.php/ech/article/view/519)
7. กรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม. ขนาดยาตัวฟารินที่เหมาะสม
และปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อขนาดยาตัวฟารินในขนาดคงที่
ที่โรงพยาบาลราชบุรี. วารสารหัวหินสุขใจไกลกังวล[อินเทอร์
เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 29 พ.ค. 2566];5(1):18-29. สืบค้น
จาก: [https://he01.tci-thaijo.org/index.php/hhsk/arti
cle/view/240517](https://he01.tci-thaijo.org/index.php/hhsk/article/view/240517)
8. กิตติศักดิ์ พนมพงค์, พัชรียา โทนหงษา. ปัจจัยทำนายขนาด
ยาตัวฟารินและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับไอเอ็นอาร์
ของผู้ป่วยที่ได้รับยาตัวฟาริน โรงพยาบาลหนองพอก จังหวัด
ร้อยเอ็ด. วารสารวิจัยและพัฒนานวัตกรรมทางสุขภาพ [อิน
เทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];2(3):109-20.
สืบค้นจาก: [https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jrhi/
article/view/252824](https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jrhi/article/view/252824)
9. Pongbangli N, Phrommintikul A, Wongcharoen W.
Simplified warfarin dosing formula to guide the
initiating dose in Thai patients. J Med Assoc Thai
[Internet]. 2019 [cited 2022 May 29];102(9):957-61.
Available from: [http://www.jmatonline.com/index.
php/jmat/article/view/10030#](http://www.jmatonline.com/index.php/jmat/article/view/10030#)
10. Suwanawiboon B, Rotchanapanya W, Mahaprom K,
Thongnoppakhun W, Lalerd Y, Limwongse C, et al.
The efficacy of low-dose warfarin initiation (3 mg
versus 5 mg) in newly diagnosed venous thrombo
embolism patients among a population with a high
prevalence of warfarin-sensitive haplotype of the
VKORC1 gene: a randomized controlled trial. Hema
tology. 2022;27(1):95-104. doi: 10.1080/16078454.
2021.2019891.
11. Gao W, Zhang Z, Guan Z, Chen W, Li Z. Develo
ping Chinese race-specific warfarin dose prediction
algorithms. Int J Clin Pharm. 2023;45(3):731-8. doi:
10.1007/s11096-023-01565-1.
12. Yang W, Ma J, Hu W, Dai H, Xu H. Associated fac
tors and safety of the rapidly achieving first thera

- peutic target of warfarin in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(4):939-46. doi: 10.1007/s11096-022-01404-9.
13. Suwanawiboon B, Kongtim P, Chinthammitr Y, Ruchutrakool T, Wanachiwanawin W. The efficacy of 3-mg warfarin initiating dose in adult Thai patients, who required long-term anticoagulant therapy. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(Suppl 1):S225-31. PMID: 21721451.
14. ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์. ผลการให้บริการทางเภสัชกรรม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรกในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหา-
บัณฑิต]. สงขลา:มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2560.
15. นาดยา หวังนิรัติศัย, สกนธ์ สุภากุล, ภูวัญ อรุณมานะกุล. ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินของคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์. *วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต].* 2561 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];10(1):120-8. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/171018>
16. ศุภกร อ่อนงาม. ผลลัพธ์ของการบริบาลทางเภสัชกรรมกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลชุมชน. *วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต].* 2560 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];9(2):433-46. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/170897>