

# ความสัมพันธ์ระหว่างอันตรกิริยาของยาอื่นกับวอร์ฟาริน และการมีค่าเวลาโปรทอมบินเกินเป้าหมายการรักษา ในแผนกฉุกเฉิน

สุภา นรินทร์ราย<sup>1</sup>, จุฑามาศ พันธยศรยง<sup>2</sup>, ฤทธิรักษ์ โธทอง<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

<sup>2</sup> แผนกอุบัติเหตุและฉุกเฉิน โรงพยาบาลเจ้าพระยา

\*ผู้ประพันธ์บรรณกิจ

ฤทธิรักษ์ โธทอง

ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ที่อยู่: 681 ถนนสามเสน แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต กรุงเทพฯ 10300

อีเมล: toppoter@yahoo.com, rittirak@nmu.ac.th

โทรศัพท์ที่ทำงาน: 0 2244 3189

โทรศัพท์มือถือ: -

DOI:

วันที่รับบทความ: 12 กรกฎาคม 2567

วันที่แก้ไขบทความ: 20 พฤศจิกายน 2567

วันที่ตอบรับบทความ: 21 พฤศจิกายน 2567

## บทคัดย่อ

### บทนำ

วอร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดประเภทชดชวาวิตามินเคซึ่งใช้อย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ปัจจัยหลายอย่างทำให้ระดับไอเอ็นอาร์ (INR) เกินค่าเป้าหมายของการรักษา รวมถึงการได้รับยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและเสียชีวิตได้

### วัตถุประสงค์

ศึกษาความสัมพันธ์ของยาที่มีอันตรกิริยากับวอร์ฟารินต่อ INR เกินค่าเป้าหมายการรักษา รวมถึงความถี่ของการส่งยาที่มีอันตรกิริยากับวอร์ฟาริน และภาวะเลือดออกผิดปกติ

### วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาตามแผนแบบย้อนหลัง (retrospective cohort) ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป มีประวัติใช้ยา วอร์ฟาริน มาตรวจที่แผนกฉุกเฉินและได้เจาะเลือดตรวจค่า INR จนกระทั่งจำหน่ายออกจากแผนกฉุกเฉินไป ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 - 31 มิถุนายน พ.ศ. 2560

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ใช้ยา วอร์ฟาริน เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน 530 ครั้ง พบการสั่งยาที่มีอันตรายกริยาร่วมกับวอร์ฟาริน 378 ครั้ง (ร้อยละ 71.3) โดยมี INR เกินค่าเป้าหมาย 133 ครั้ง (ร้อยละ 25.1) ในผู้ป่วยกลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย พบเลือดออกผิดปกติ 50 ครั้ง (ร้อยละ 37.6) โดยออกในทางเดินอาหารและในสมองร้อยละ 12 และ 5 ตามลำดับ การได้รับวอร์ฟารินร่วมกับยาที่มีอันตรายกริยามีความสัมพันธ์กับ INR เกินค่าเป้าหมายในผู้ป่วยที่รับยาที่มีความน่าจะเป็นสูงมากกว่า 1 ตัวขึ้นไป (อัตราส่วนออดส์ 2.60, ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95: 1.27-5.32; ค่านัยสำคัญทางสถิติ = 0.01) และการได้รับวอร์ฟารินร่วมกับพาราเซตามอลและยาอื่นอีกชนิดที่มีอันตรายกริยาร่วม (อัตราส่วนออดส์ 2.25, ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95: 1.06-4.78; ค่านัยสำคัญทางสถิติ = 0.03)

## สรุปผลการศึกษา

ประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยที่รับประทานวอร์ฟาริน ได้รับการสั่งยาที่มีอันตรายกริยาร่วมอย่างน้อยหนึ่งชนิด การได้รับวอร์ฟารินร่วมกับยาที่มีอันตรายกริยาร่วม สัมพันธ์ต่อระดับ INR เกินค่าเป้าหมายและเลือดออกผิดปกติ โรงพยาบาลควรมีมาตรการเพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าว

## คำสำคัญ

วอร์ฟาริน, อันตรายกริยาระหว่างยา, ห้องฉุกเฉิน, ภาวะเลือดออกผิดปกติ

# Association of drug-warfarin interactions and supra-therapeutic international normalized ratio of prothrombin time in the emergency department

Supa Niruntarai<sup>1</sup>, Juthamas Pantuyosyonyong<sup>2</sup>, Rittirak Othong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

<sup>2</sup> Emergency Department, Chaophya Hospital, Bangkok, Thailand

\*corresponding author

Rittirak Othong\*

Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand  
681, Samsen Road, Dusit, Bangkok, 10300

Email: toppoter@yahoo.com, rittirak@nmu.ac.th

Tel. 0 2244 3189

Mobile: -

DOI:

Received date: 2024-07-12

Revised date: 2024-11-20

Accepted date: 2024-11-21

## Abstract

### Introduction

Warfarin is a vitamin K antagonist anticoagulant that is widely used for prophylaxis and treatment of thromboembolism. Several factors can cause the international normalized ratio (INR) of the prothrombin time to exceed the target ranges of treatment, including drug-drug interactions, leading to abnormal bleeding and potential fatality.

### Objectives

The primary objective was to evaluate the association of drug-drug interactions between drugs on the warfarin interaction list and warfarin for the supra-therapeutic INR. Additionally, the study aimed to assess how frequently drugs from the warfarin interaction list were prescribed to patients in the emergency department (ED) and to evaluate the severity of bleeding resulting from these interactions.

## Method

This was a retrospective medical record review study of patients aged 15 years or older who were currently taking warfarin during the index ED visits from 1 January 2015, and 30 June 2017 and had at least one INR blood test.

## Results

From 530 ED visits included, at least one drug on the warfarin interaction drug list was prescribed in 378 ED visits (71.3%). Overall, 133 of 530 visits (25.1%) had supra-therapeutic INR. From these 133 visits, 50 had abnormal bleeding, gastrointestinal and intracranial bleeding were found in 12% and 5%, respectively. Univariable logistic regression analysis revealed that taking warfarin with more than one drug in the highly probable group on the warfarin drug interaction list was associated with supra-therapeutic INR (OR 2.6; 95% CI: 1.27-5.32; P-value = 0.01), as well as taking warfarin with paracetamol and another drug on the list (OR 2.25; 95% CI: 1.06-4.78; P-value = 0.03).

## Conclusions

Approximately three-fourths of patients received at least one drug on the warfarin interaction drug list. Warfarin-drug interactions were associated with supra-therapeutic INR and bleeding. Hospitals should seek prevention strategies for this issue in the future.

## Keywords

warfarin, drug interaction, emergency room, abnormal bleeding

## บทนำ

วอร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาในกลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดประเภทขัดขวางวิตามินเค (vitamin K antagonist anticoagulant) เพื่อป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic complications) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระรัว (atrial fibrillation) ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical valve) และผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดดำอุดตันที่ขา (deep vein thrombosis) เป็นต้น<sup>(1)</sup> กลไกการออกฤทธิ์ของวอร์ฟารินจะยับยั้งกระบวนการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อาศัยวิตามินเค (vitamin K dependent coagulation factor) ประกอบด้วยปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ 2, 7, 9 และ 10 โดยยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนวิตามินเคที่ถูกออกซิไดซ์ (oxidized vitamin K) ให้เป็นวิตามินเคที่ถูกรีดิวซ์ (reduced vitamin K) ซึ่งเป็นรูปออกฤทธิ์ของวิตามินเค (active form) ที่ต้องใช้เป็นปัจจัยร่วม (cofactor) ในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ 2, 7, 9 และ 10 วอร์ฟารินจึงทำให้การแข็งตัวของเลือดลดลง โดยจะตรวจวัดได้จากค่า INR (international normalize ratio) ที่มีค่าสูงขึ้น<sup>(2)</sup> โดยค่า INR จะใช้ในการติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่รับประทานวอร์ฟาริน จะมีค่าที่เหมาะสมในการรักษาแตกต่างกันตามข้อบ่งชี้<sup>(3)</sup>

วอร์ฟารินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพการรักษาสูง แต่ก็มีความเสี่ยงที่แคบ (narrow therapeutic index) มีขนาดยาที่ใช้แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายมีโอกาสเกิดอันตรกิริยา (interaction) ระหว่างยากับยา หรือ ยากับอาหารได้สูง ทำให้เกิดปัญหาในการใช้ยาได้มาก<sup>(2)</sup>

ค่า INR ที่สูงเกินช่วงเป้าหมายของการรักษาสะท้อนถึงความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อน การควบคุมและป้องกันไม่ให้อัตราสูงเกินเป้าหมายจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ เลือดออกผิดปกติจนอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ การศึกษาของ Pourafhari และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาวอร์ฟารินที่มีค่า INR เกินค่าการรักษา มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 9.4 โดยพบสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่จากภาวะเลือดออกในสมองและเลือดออกในทางเดินอาหาร<sup>(4)</sup> จากการศึกษาของ Gungorer ในผู้ป่วยวอร์ฟารินเกินขนาด (warfarin overdose) ที่มาที่ห้องฉุกเฉิน พบมีภาวะเลือดออกร้อยละ 42 ค่า INR ที่มากกว่า 6.35 เป็นปัจจัยทำนายโอกาสเกิดภาวะเลือดออก<sup>(5)</sup>

มีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวอร์ฟาริน เช่น การรับประทานยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ, ปริมาณวิตามินเคในอาหารที่รับประทาน, อันตรกิริยาระหว่างยา, โรคตับ และภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) เป็นต้น<sup>(2,6)</sup> จากการศึกษาในคนไทยพบว่ามีความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมเพียงร้อยละ 3 จึงไม่ใช่สาเหตุที่เป็นปัญหาหลักในคนไทย<sup>(7)</sup> จากการศึกษาของ Sittinateskul และคณะ ในผู้ป่วยคนไทยที่รับประทานยาวอร์ฟาริน พบภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) คือ CYP2C9\*2 และ CYP2C9\*3 ร้อยละ 7.5 ซึ่งสัมพันธ์กับค่า INR สูงเกินค่าเป้าหมายของการรักษาและต้องการขนาดยาวอร์ฟารินที่น้อยกว่ากลุ่ม CYP2C9\*1<sup>(8)</sup>

การศึกษาของ Holbrook และคณะ ที่ทำการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic

review) เรื่องอันตรกิริยาระหว่างยาออร์พารินกับยาอื่น ๆ หรือ อาหาร ที่มันได้สร้างเกณฑ์การจำแนกระดับความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาออกเป็น รุนแรงมาก (major) รุนแรงปานกลาง (moderate) รุนแรงน้อย (minor) และไม่มีผลทางคลินิก (non-clinical) และจำแนกความน่าจะเป็นของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเป็น 4 ระดับ คือ ระดับ 1 น่าจะเป็นอย่างยิ่ง (highly probable) ระดับ 2 น่าจะเป็น (probable) ระดับ 3 อาจจะเป็น (possible) ระดับ 4 ไม่น่าจะเป็นอย่างยิ่ง (highly improbable) และได้รวบรวมและวิเคราะห์ยาต่าง ๆ เช่น ยาปฏิชีวนะ ยาที่ส่งผลต่อระบบประสาท ยารักษาโรคหัวใจ สมุนไพร แอลกอฮอล์ และอาหารที่มีความน่าจะเป็นในระดับต่าง ๆ ที่อาจจะมีอันตรกิริยากับยาออร์พารินจากหลาย ๆ การศึกษาไว้<sup>(9)</sup>

การวิจัยในครั้งนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของยาที่มีอันตรกิริยากับยาออร์พารินต่อค่า INR ที่เกินค่าเป้าหมายการรักษา ตลอดถึงความถี่ของการส่งยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาออร์พาริน และระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่มีค่า INR เกินเป้าหมายที่มารับบริการที่แผนกฉุกเฉินวชิรพยาบาล

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาตามแผนแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไปที่มีประวัติใช้ยาออร์พารินที่มารับการตรวจที่แผนกฉุกเฉิน โรงพยาบาลวชิรพยาบาล และเจาะเลือดตรวจค่า international normalized ratio (INR) ของ prothrombin time ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 มิถุนายน พ.ศ. 2560 โดยมี

เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยที่ตั้งใจกินยาเกินขนาด หรือ ได้รับการปฏิบัติการช่วยฟื้นคืนชีพ (cardiopulmonary resuscitation) ตั้งแต่มาถึงห้องฉุกเฉินก่อนได้รับการตรวจ INR หรือ หาข้อมูลเวชระเบียนไม่พบ โดยจะมีการเก็บข้อมูลตั้งแต่อายุ เพศ โรคประจำตัวโดยใช้แบบประเมินโรคร่วมชาร์ลสัน (Charlson comorbidity index) ขนาดยาออร์พารินที่ใช้เป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาออร์พาริน ประวัติการเข้ายาทุกชนิด ผู้วิจัยนำยาที่ผู้ป่วยใช้มาพิจารณาว่ามีอันตรกิริยากับยาออร์พารินหรือไม่ โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ยาทั้งหมดที่ได้รับหลังจากวันที่ส่งยาออร์พารินครั้งล่าสุด จนถึงวันที่มารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉิน โดยยานั้นได้รับจำนวนต่อเนื่องอย่างน้อย 7 วัน และได้รับจนถึงวันที่มาแผนกฉุกเฉิน ค่า INR ที่ได้จากการเจาะเลือดครั้งแรกที่แผนกฉุกเฉินและภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยมีการทบทวนการรักษาในห้องฉุกเฉิน จนถึงสถานะสุดท้ายก่อนออกจากห้องฉุกเฉิน

ขนาดตัวอย่างของการศึกษาคำนวณจากสูตร  $Sample\ size = (Z_{1-\alpha/2})^2 * p(1-p) / d^2$ <sup>(10)</sup>

โดยค่า p คำนวณจากอัตราการมารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินของผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์พาริน และมีค่า INR เกินค่าเป้าหมายในปี 2558 ( $p = 0.145$ ) และกำหนดค่าความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 3 คำนวณได้ขนาดตัวอย่าง 530 ครั้ง

มีการใช้แบบเก็บข้อมูลมาตรฐานในการเก็บข้อมูลที่ดึงออกมาจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล (e-Phis) มีผู้เก็บข้อมูล 2 คนซึ่งไม่ทราบวัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อลดความลำเอียงจากการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง และเพิ่มความน่าเชื่อถือของการวิจัย ก่อนเริ่มเก็บข้อมูล ผู้เก็บข้อมูลทั้ง 2 คนจะ

ต้องเข้ารับการฝึกอบรมวิธีการดึงและบันทึกข้อมูล จากผู้วิจัยหลักและรองพร้อมกัน แล้วนำมาคำนวณ ค่าสัมประสิทธิ์แคปป่า (k) ในการทดสอบค่า ความน่าเชื่อถือระหว่างผู้เก็บข้อมูล (inter-rater reliability) ซึ่งงานวิจัยนี้ได้ค่าสัมประสิทธิ์แคปป่า 0.76

วิเคราะห์ข้อมูลและวัดผลการวิจัย โดยแยก ผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามค่า INR ที่เกินค่าเป้าหมายของการรักษา (INR  $\geq 3$ ) และกลุ่มที่อยู่ในช่วงการรักษา (INR  $< 3$ )<sup>(3)</sup> วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของยาที่ใช้ร่วมกันและภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้น

การวิเคราะห์และการนำเสนอข้อมูลแบ่ง เป็น 2 ส่วนตามชนิดของข้อมูล โดยใช้โปรแกรม คอมพิวเตอร์ที่ใช้เพื่อการวิเคราะห์ทางสถิติ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) เวอร์ชัน 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ นำเสนอโดย ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) หรือค่ามัธยฐาน และ พิสัยควอร์ไทล์ตามความเหมาะสมของข้อมูล โดย ถิ่นัยสำคัญ เมื่อ  $P$ -value  $< 0.05$  ข้อมูลเชิง คุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ประวัติการใช้ ยาที่มีอันตรกิริยากัน ขนาดยาออร์ฟารินที่ใช้เป็น มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และ รูปแบบการเกิดผลอัน ไม่พึงประสงค์ นำเสนอโดย ความถี่ และร้อยละ โดยถือว่ามัยัยสำคัญ เมื่อ  $P$ -value  $< 0.05$  และ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของยาที่มีผลต่อค่า INR โดยใช้สถิติการถดถอยโลจิสติกเอกนาม (univariate logistic regression) รายงานเป็นอัตราส่วนออดส์ (odds ratio) ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95%CI) โดยถือว่ามัยัยสำคัญ เมื่อ  $P$ -value

$< 0.05$

นิยามตัวแปร

1. INR (international normalized ratio) คือ เครื่องมือที่ใช้ในการติดตามการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟาริน โดยค่าการรักษาขึ้น กับข้อบ่งชี้ของการใช้ยา (ตารางภาคผนวกที่ 1)

ค่า INR ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3.0 คือ ระดับ ที่เกินค่าเป้าหมายการรักษา และสามารถก่อให้เกิด ผลข้างเคียงที่สำคัญคือภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้<sup>(3)</sup>

2. ภาวะเลือดออกผิดปกติ อ้างอิงนิยาม ตามเกณฑ์ของสมาคมภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด และการห้ามเลือดนานาชาติ (International Society on Thrombosis and Hemostasis: ISTH criteria) จากอนุสัญญาการควบคุมยาต้าน การแข็งตัวของเลือด (Control of Anticoagulation Subcommittees)<sup>(11)</sup>

1.1 อาการเลือดออกรุนแรงมาก (major bleeding) โดยพบข้อใดข้อหนึ่งหรือทั้งหมด

1.1.1 เลือดออกที่ทำให้ถึงตาย (fatal bleeding)

1.1.2 มีเลือดออกผิดปกติในอวัยวะสำคัญ เช่น ในสมอง ไขสันหลัง ตา โพรงหลังเยื่อปอด ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ในข้อ และ ในกล้ามเนื้อ ร่วมกับ มีภาวะความดันในช่องปิตักล้ามเนื้อสูง เป็นต้น

1.1.3 ภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงตั้งแต่ 2 กรัมต่อเดซิลิตร หรือต้องได้รับผลิตภัณฑ์ของเลือดตั้งแต่ 2 ยูนิต ขึ้นไป

2.2 อาการเลือดออกรุนแรงน้อย (minor bleeding) คือภาวะเลือดออกอื่น ๆ ที่ไม่ได้อยู่ใน เกณฑ์ข้างต้น จำเลือดตามร่างกาย เลือดออกจาก บาดแผลกดไม่หยุด และปัสสาวะเป็นเลือด

3. ยาที่ใช้ร่วมกัน จำแนกระดับของการ

เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาวอร์ฟารินที่ทำให้เกิดค่า INR เกินค่าเป้าหมาย เป็น 4 ระดับ คือ ระดับ 1 น่าจะเป็นอย่างยิ่ง (highly probable), ระดับ 2 น่าจะเป็น (probable), ระดับ 3 อาจจะเป็น (possible) และระดับ 4 ไม่น่าจะเป็นอย่างยิ่ง (highly improbable) (ตารางภาคผนวกที่ 2) ตามการศึกษา Holbrook และคณะ จากการศึกษาทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic review)<sup>(9)</sup> โดยมีการแบ่งระดับความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ส่งเสริมฤทธิ์ของวอร์ฟาริน (ตารางภาคผนวกที่ 3) และแบ่งระดับโอกาสการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาโดยใช้เกณฑ์การพิจารณาสาเหตุ (ตารางภาคผนวกที่ 4) การศึกษานี้ผู้วิจัยเก็บข้อมูลยาที่ใช้ร่วมกันกับวอร์ฟารินโดยมีระดับของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาระดับ 1 ถึง 3

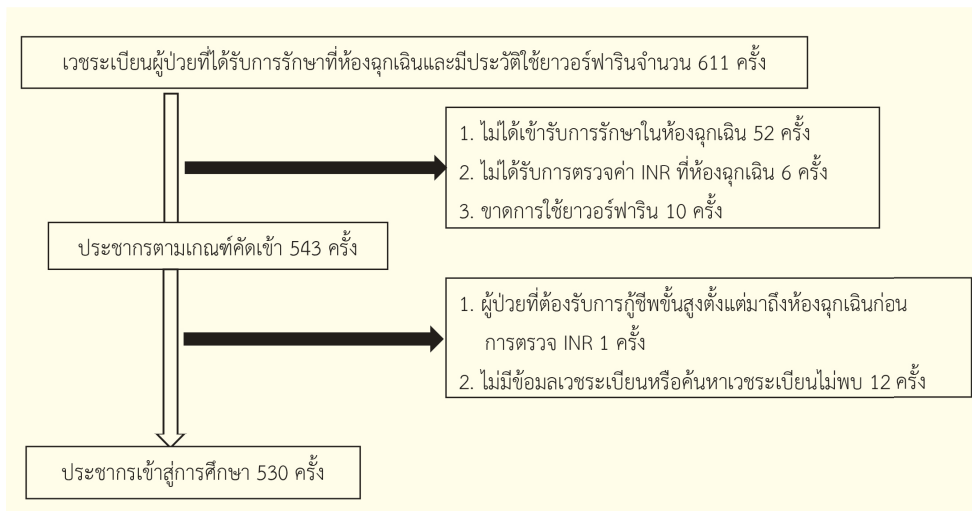
### ผลการศึกษา

ค้นหาผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาวอร์ฟาริน ที่มารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 ได้จำนวน

การเข้าตรวจ 634 ครั้ง มีจำนวนครั้งซ้ำหรือทำการรักษาแบบต่อเนื่องในห้องฉุกเฉินในรอบการรักษาเดียวกันจำนวน 23 ครั้ง คงเหลือ 611 ครั้ง

เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้า พบว่าไม่เข้าเกณฑ์คัดเข้าดังนี้ เวชระเบียนส่งรักษาต่อเนื่องจากผู้ป่วยนอกอายุรกรรม 52 ครั้ง ขาดยาวอร์ฟารินและไม่ได้รับยาต่อเนื่อง 10 ครั้ง ไม่ได้รับการเจาะเลือดตรวจ INR 6 ครั้ง คงเหลือ 543 ครั้ง นำมาพิจารณาตามเกณฑ์คัดออก พบว่ามีการกักขังขั้นสูงก่อนการเจาะระดับ INR 1 ครั้ง ค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยไม่พบ 12 ครั้ง สรุปรวมประชากรเข้าสู่การศึกษา 530 ครั้ง (แผนภูมิที่ 1)

ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่เข้าการศึกษา (ตารางที่ 1) ค่ามัธยฐานอายุ 72 ปี (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 61-79 ปี) เป็นเพศชาย 201 ครั้ง (ร้อยละ 37.9) มีโรคร่วมตามแบบประเมินชาร์ลสัน (Charlson Comorbidity) 413 ครั้ง (ร้อยละ 77.9) คะแนนประเมินชาร์ลสันส่วนใหญ่ร้อยละ 52 มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน มีค่ามัธยฐานของขนาดยาวอร์ฟารินที่ได้รับต่อสัปดาห์ 18 มิลลิกรัม (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 12-21 มิลลิกรัม)



แผนภูมิที่ 1 แสดงการคัดเลือกประชากรเพื่อเข้าสู่การศึกษา

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปประชากร

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี) ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	72 (61-79)
เพศชาย	201 (37.9)
มีโรคร่วมตาม Charlson Comorbidity	413 (77.9)
<b>คะแนนดัชนีโรคร่วมประเมินตาม Charlson Comorbidity Index</b>	
0 คะแนน	31 (5.8)
1-2 คะแนน	62 (11.7)
3-4 คะแนน	162 (30.6)
5-6 คะแนน	175 (33.0)
มากกว่าหรือเท่ากับ 7 คะแนน	100 (18.9)
<b>ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาออร์ฟาริน</b>	
หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบห้องบนเต้นระรัว (atrial fibrillation)	390 (60.4)
โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease)	136 (21.1)
รักษาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis)	46 (7.1)
ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic heart valves)	28 (4.3)
รักษาลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)	19 (2.9)
ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ (tissue heart valves)	10 (1.5)
ผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียม (มีความเสี่ยงสูง)	7 (1.1)
ป้องกันภาวะสิ่งหลุดอุดหลอดเลือดทั่วกาย (systemic embolism)	5 (0.8)
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) (เพื่อป้องกัน systemic embolism)	4 (0.6)
ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง)	1 (0.2)
<b>สัญญาณชีพแรกเริ่ม (vital signs)</b>	<b>ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอร์ไทล์</b>
อุณหภูมิกาย (body temperature) (องศาเซลเซียส)	36.7 (36.3-37.0)
ความดันซิสโตลิก (systolic blood pressure) (มิลลิเมตรปรอท)	130 (112-157)
ความดันไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure) (มิลลิเมตรปรอท)	78 (67-89)
อัตราการหายใจ (respiratory rate) (ครั้ง/นาที)	22 (20-28)
อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) (ครั้ง/นาที)	88 (70-103)

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปประชากร (ต่อ)

ขนาดของยาวอร์ฟาริน อันตรกิริยาต่อยา และภาวะเลือดออกผิดปกติ	
ค่ามัธยฐานของขนาดที่ใช้ต่อสัปดาห์ (มิลลิกรัม/สัปดาห์)	18 (12-21)
<b>อันตรกิริยาต่อยาวอร์ฟารินและภาวะเลือดออกผิดปกติ</b>	<b>จำนวน (ร้อยละ)</b>
ได้รับยาอันตรกิริยาต่อยาวอร์ฟาริน อย่างน้อย 1 ตัว	378 (71.3)
มีภาวะเลือดออกผิดปกติ	80 (15.1)
มีภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรงมากและเสี่ยงต่อการชีวิต	55 (10.6)
มีภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรงน้อย	25 (7.0)

**ตารางที่ 2** ข้อมูลทั่วไปของประชากรเปรียบเทียบสองกลุ่มการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย	กลุ่ม INR ไม่เกินค่าเป้าหมาย	ค่านัยสำคัญทางสถิติ
	INR $\geq$ 3 133 ครั้ง (ร้อยละ 25.1)	INR < 3 397 ครั้ง (ร้อยละ 74.9)	P-value
อายุ (ปี) ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	69 (62-80)	73 (61-78)	0.20
เพศชาย (ร้อยละ)	61 (45.9)	140 (35.3)	0.03
การได้รับยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาวอร์ฟาริน			0.25
- ได้ยาที่มีอันตรกิริยา	100 (75.2)	278 (70.0)	
- ไม่ได้ยาที่มีอันตรกิริยา	33 (24.8)	119 (30.0)	
มีโรคร่วมตาม Charlson comorbidity (ร้อยละ)	96 (72.2)	317 (79.8)	0.07
<b>คะแนนดัชนีโรคร่วมประเมินตาม Charlson comorbidity index (ร้อยละ)</b>			
0 คะแนน	9 (6.8)	22 (5.5)	0.29
1-2 คะแนน	20 (15.0)	42 (10.6)	0.75
3-4 คะแนน	45 (33.8)	117 (29.5)	0.89
5-6 คะแนน	40 (30.1)	135 (34.0)	0.46
มากกว่า/เท่ากับ 7 คะแนน	19 (14.3)	81 (20.4)	0.24
ขนาดที่ใช้ต่อสัปดาห์ (มิลลิกรัม/สัปดาห์)	18 (13.5-21)	18 (12-21)	0.13
<b>สัญญาณชีพ (vital signs) ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอร์ไทล์</b>			
อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส)	36.7 (36.3-37)	36.7 (36.3-37)	0.96
ความดันโลหิตซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	123 (107-139)	134 (114-160)	<0.001
ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	77 (63-88)	78 (68-89)	0.32
อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)	22 (20-28)	22 (20-28)	0.62
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)	88 (70-107)	88 (69-102)	0.82

**ตารางที่ 3** แสดงสัดส่วนของการสั่งยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาวอร์ฟาริน ที่ส่งผลให้ INR เกินค่าเป้าหมายต่อประชากรที่ใช้ยาวอร์ฟาริน

ยาอันตรกิริยา	ประชากรทั้งหมด	กลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย (INR ≥ 3) 133 ครั้ง (ร้อยละ)	กลุ่ม INR ไม่เกินค่าเป้าหมาย (INR <3) 397 ครั้ง (ร้อยละ)
<b>กลุ่มยาน่าจะเป็นอย่างยิ่ง (highly probable)</b>	295	89 (66.9)	206 (51.9)
omeprazole	193 (65.4)	52 (39.1)	141 (35.5)
paracetamol	53 (18.0)	17 (12.8)	36 (9.1)
amiodarone	13 (4.4)	3 (4.5)	9 (4.4)
propranolol	10 (3.3)	3 (5.1)	7 (3.4)
sertraline	5 (1.7)	2 (2.2)	3 (1.5)
metronidazole	4 (1.4)	3 (3.4)	1 (1.0)
diltiazem	4 (1.4)	2 (2.2)	2 (4.4)
fenofibrate	3 (1.0)	2 (2.2)	1 (1.0)
isoniazid	2 (0.7)	2 (2.2)	0 (0)
entacapone	2 (0.7)	1 (1.1)	1 (1.0)
cotrimoxazole	1 (0.3)	1 (1.1)	0 (0)
<b>กลุ่มยาน่าจะเป็น (probable)</b>	313	75 (56.4)	238 (59.9)
simvastatin	140 (44.7)	30 (22.6)	110 (27.7)
aspirin	84 (26.8)	20 (15.0)	64 (16.1)
tramadol	47 (15.0)	14 (10.5)	33 (8.3)
phenytoin	17 (5.4)	4 (0.5)	13 (5.5)
amoxicillin/clavulanic acid	13 (4.2)	2 (2.7)	11 (4.6)
azithromycin	7 (2.2)	2 (2.7)	5 (2.1)
celecoxib	4 (1.3)	3 (4.0)	1 (0.4)
<b>กลุ่มยาอาจจะเป็น (possible)</b>	6	1 (0.8)	5 (1.3)
amoxicillin	1 (16.7)	1 (0.8)	0 (0)

\* ยาอื่น ๆ ที่มีการสั่งจ่าย ที่มีอันตรกิริยาต่อยาวอร์ฟาริน แต่ไม่พบว่ามี INR เกินค่าเป้าหมาย ยาในกลุ่มน่าจะเป็นอย่างยิ่ง คือ ciprofloxacin (4 ครั้ง) และ piroxicam (1 ครั้ง) และยาในกลุ่มน่าจะเป็น คือ fluvastatin (1 ครั้ง)

**ตารางที่ 4** ความสัมพันธ์ระหว่างยาที่มีอันตรกิริยากับค่า INR เกินค่าเป้าหมายการรักษา

ชื่อยา	อัตราส่วนออดส์ (odds ratio)	ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95%CI)	ค่านัยสำคัญทางสถิติ (P-value)
<b>กลุ่มยาน่าจะเป็นอย่างยิ่ง</b>			
<b>Omeprazole (จำนวน)</b>			
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ omeprazole (74)	1.53	0.81-2.87	0.19
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ omeprazole และยาอันตรายต่อยาอื่น ๆ (119)	1.22	0.69-2.14	0.50
<b>Paracetamol (จำนวน)</b>			
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ paracetamol (14)	0.60	0.13-2.82	0.52
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ paracetamol และยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ (39)	2.25	1.06-4.78	0.03
<b>กลุ่มยาน่าจะเป็น</b>			
<b>Simvastatin (จำนวน)</b>			
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ simvastatin (63)	1.23	0.62-2.44	0.56
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ simvastatin และยาอันตรายต่อยาอื่น ๆ (77)	0.80	0.40-1.61	0.53
<b>Aspirin (จำนวน)</b>			
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ aspirin (19)	0.96	0.30-3.09	0.95
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ aspirin และยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ (65)	1.18	0.59-2.33	0.64
<b>Tramadol (จำนวน)</b>			
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ tramadol (10)	2.40	0.64-9.02	0.19
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับ tramadol และยาอันตรายต่อยาอื่น ๆ (33)	1.15	0.48-2.80	0.75
<b>กลุ่มยาตามความรุนแรงของอันตรกิริยา (จำนวน)</b>			
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มยาน่าจะเป็น หรือ กลุ่มอาจจะเป็น เพียงตัวเดียว (130)	1.08	0.62-1.90	0.78
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับยาในกลุ่มยาน่าจะเป็นอย่างยิ่ง 1 ตัว (205)	1.23	0.75-2.02	0.42
- ได้รับวอร์ฟารินร่วมกับยาในกลุ่มยาน่าจะเป็นอย่างยิ่งมากกว่า 1 ตัว (43)	2.60	1.27-5.32	0.01*

**ตารางที่ 5** ภาวะเลือดออกผิดปกติและความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติกับค่า INR เกินค่าเป้าหมายการรักษา

ภาวะเลือดออกผิดปกติ	ทั้งหมด	กลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมายจำนวน (ร้อยละ)	กลุ่ม INR ไม่เกินค่าเป้าหมายจำนวน (ร้อยละ)	อัตราส่วนออดส์	ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95	ค่านัยสำคัญทางสถิติ (P-value)
	530	133 (25.1)	397 (74.9)			
มีภาวะเลือดออกผิดปกติ	80 (15.1)	50 (62.5)	30 (37.5)	7.37	4.42-12.29	<0.01
มีภาวะเลือดออกผิดปกติ รุนแรงน้อย	25 (4.7)	15 (60.0)	10 (40.0)	6.63	2.88-15.29	<0.01
มีภาวะเลือดออกผิดปกติ รุนแรงมากและอาจถึงแก่ชีวิตได้	55 (10.4)	35 (63.6)	20 (36.4)	7.74	4.25-14.08	<0.01

**ตารางที่ 6** ความสัมพันธ์ของยาที่มีอันตรกิริยากับการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ในผู้ป่วยที่มี INR เกินค่าเป้าหมาย

ชื่อยา	ทั้งหมด	มีภาวะเลือดออกผิดปกติจำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติจำนวน (ร้อยละ)	อัตราส่วนออดส์	ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95	ค่านัยสำคัญทางสถิติ
	133	50 (37.6)	83 (62.4)			
ได้รับยาออร์พารินโดยไม่มียาอื่นที่มีอันตรกิริยาร่วม	33	11 (33.3)	22 (66.7)	ข้อมูลอ้างอิง		
ได้รับยาออร์พารินร่วมกับยาในกลุ่มยาน่าจะเป็นหรือกลุ่มยาอาจจะเป็น	34	10 (29.4)	24 (70.6)	0.83	0.30-2.34	0.73
ได้รับยาออร์พารินร่วมกับยาในกลุ่มความน่าจะเป็นสูง 1 ตัว หรือมากกว่า 1 ตัวขึ้นไปร่วมกับยาที่มีอันตรกิริยาอื่น ๆ	49	17 (35.7)	32 (65.3)	1.06	0.42-2.70	0.89
ได้รับยาออร์พารินร่วมกับ paracetamol หรือ ร่วมกับ paracetamol และยาที่มีอันตรกิริยาดูอื่น ๆ	17	12 (71.6)	5 (29.4)	4.80	1.35-17.09	0.01

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ยาออร์พาริน เนื่องจากหัวใจห้องบนเต้นระรัว 390 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 60 ของประชากรทั้งหมด แต่การมีลิ้นหัวใจเทียมชนิดเสี่ยงสูง เป็นข้อบ่งชี้ของการใช้ยาออร์พารินน้อยสุด คือ 7 ครั้ง คิดเป็น ร้อยละ 1.1 ในการศึกษาจึงพิจารณาค่า INR ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3.0 เป็นค่าเกินค่าเป้าหมายการรักษาตามข้อบ่งชี้ในประชากรส่วนใหญ่ของการศึกษา มีการสั่งยาที่มีอันตรกิริยาต่อออร์พารินอย่างน้อย 1 ตัว ทั้งหมด 378 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 71.3

จากการมาตรวจ 530 ครั้ง จำแนกเป็นสองกลุ่มประชากรคือกลุ่มที่มี INR เกินค่าเป้าหมาย ( $INR \geq 3.0$ ) 133 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 25.1 และกลุ่มที่มี INR ไม่เกินค่าเป้าหมาย ( $INR < 3$ ) 397 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 74.9

เมื่อเปรียบเทียบสองกลุ่ม พบว่า อายุ โรคร่วมตามแบบประเมินชาร์ลสัน คะแนนดซ์นิโรคร่วมตามแบบประเมินชาร์ลสัน ขนาดของยาออร์พารินที่ใช้ และสัญญาณชีพ ยกเว้น เพศชายและความดันโลหิตซิสโตลิก ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

จากผู้ป่วยที่มีการใช้ออร์พารินและมาที่แผนกฉุกเฉิน 530 ครั้ง พบความถี่ของการสั่งยาที่ทำให้เกิด INR เกินค่าเป้าหมาย ร่วมกับยาออร์พาริน แบ่งตามระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาตามตารางที่ 3 มีการสั่งยาในกลุ่มยาน่าจะเป็นมากที่สุด 313 ครั้ง รองลงมาเป็นกลุ่มยาน่าจะเป็นสูง 295 ครั้ง ในกลุ่มที่มีค่า INR เกินค่าเป้าหมาย มีการสั่งยาในกลุ่มที่มีความน่าจะเป็นสูงมากที่สุด 89 ครั้ง รองมาเป็นกลุ่มน่าจะเป็น 75 ครั้ง

จากการสำรวจความถี่ของการสั่งยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาออร์พารินในกลุ่มที่ INR เกินค่าเป้าหมาย ยาในกลุ่มน่าจะเป็นสูงที่มีความถี่ของ

การสั่งมากที่สุด คือ omeprazole 52 ครั้ง (ร้อยละ 39.1) รองลงมา คือ paracetamol 17 ครั้ง (ร้อยละ 12.8) ยาในกลุ่มน่าจะเป็นที่มีความถี่ของการสั่งมากที่สุด คือ simvastatin 30 ครั้ง (ร้อยละ 22.6) รองลงมาคือ aspirin 20 ครั้ง (ร้อยละ 15.0) และ tramadol 14 ครั้ง (ร้อยละ 10.5) ตามลำดับ และในกลุ่มยาอาจจะเป็น มีเพียง amoxicillin ถูกสั่ง 1 ครั้ง

ในการศึกษาครั้งนี้ ได้นำยาที่มีอันตรกิริยากับยาออร์พารินที่มีความถี่ของการสั่งมาก มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับค่า INR ที่เกินค่าเป้าหมายการรักษาด้วยค่าถดถอยโลจิสติก เอกนาม ดังตารางที่ 4 พบว่า การใช้ยาออร์พารินร่วมกับ paracetamol และยาที่มีอันตรกิริยาชนิดอื่น ๆ มีความสัมพันธ์ต่อค่า INR เกินค่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีอัตราส่วนออดส์ 2.25 ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ 1.06-4.78 ค่านัยสำคัญทางสถิติ 0.03 เมื่อพิจารณาตามกลุ่มยาที่จำแนกตามระดับของอันตรกิริยา พบว่าการได้รับยาออร์พารินร่วมกับยาในกลุ่มน่าจะเป็นสูงมากกว่า 1 ตัวขึ้นไป มีความสัมพันธ์กับค่า INR เกินค่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีอัตราส่วนออดส์ 2.60 ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ 1.27-5.32 ค่านัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ 0.01 ส่วนยาในกลุ่มอาจจะเป็น ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ เนื่องจากมีการสั่งยาเพียง 1 ครั้ง

ในกลุ่มที่ INR เกินค่าเป้าหมาย พบการสั่งยา paracetamol ร่วมกับยาอีกชนิดหนึ่งที่มีอันตรกิริยากับออร์พารินร้อยละ 11.3 และ การสั่งยาในกลุ่มน่าจะเป็นสูงที่มีอันตรกิริยากับออร์พารินมากกว่า 1 ตัวขึ้นไป ร้อยละ 13.5 (ตารางภาคผนวกที่ 5)

พบการเกิดภาวะเลือดออกในประชากร

ทั้งหมด 80 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 15.1 โดยร้อยละ 62.5 หรือ 50 ครั้ง อยู่ในกลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย เมื่อแยกตามประเภทตามลักษณะความรุนแรงของเลือดออกผิดปกติพบว่าประชากรส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย เช่นเดียวกัน (ตารางที่ 5)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง INR เกินค่าเป้าหมายกับภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยการวิเคราะห์ด้วยค่าถดถอยโลจิสติกเอกนาม พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราส่วนออดส์ 7.37 ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ 4.42-12.29 ค่านัยสำคัญทางสถิติ  $P$  value < 0.01 แยกตามลักษณะความรุนแรงของเลือดออกผิดปกติก็ยังคงพบว่ากลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมายมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของเลือดออกผิดปกติ ทั้งภาวะเลือดออกผิดปกติ รุนแรงน้อย และมีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงมากและอาจถึงแก่ชีวิตได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ตามตารางที่ 5

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของยาที่มีอันตรกิริยากับภาวะเลือดออกผิดปกติ (ตารางที่ 6) พบว่าเมื่อใช้ยารพาริน ร่วมกับ paracetamol หรือ ร่วมกับยาสองชนิดโดยมี paracetamol หนึ่งชนิดและยาอื่นที่มีอันตรกิริยาต่อยารพาริน อีกชนิดหนึ่ง จะพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีอัตราส่วนออดส์ที่ 4.8 ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ 1.35-17.09 ค่านัยสำคัญทางสถิติ  $P$ -value = 0.01 ส่วนรูปแบบการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาร่วมอื่น ๆ ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติกับภาวะเลือดออกผิดปกติ

ในกลุ่มประชากรที่มีค่า INR เกินค่าเป้าหมาย จำนวน 133 ครั้ง พบผู้ที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ

ในกลุ่มรุนแรงมากและอาจถึงแก่ชีวิตได้ (major and life-threatening bleeding) 50 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 37.6 โดยมีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในอวัยวะสำคัญ คือ ในทางเดินอาหาร 16 ครั้ง (ร้อยละ 12) และเลือดออกในสมอง 7 ครั้ง (ร้อยละ 5.3) มีผู้ที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติในกลุ่มรุนแรงน้อย (minor bleeding) เช่น การเกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย เลือดออกจากแผล หูดยาก และปัสสาวะเป็นเลือด ร้อยละ 6.8, 5.3, และ 3.0 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยบางรายมีภาวะเลือดออกมากกว่า 1 ชนิด (ตารางภาคผนวกที่ 6)

### อภิปรายผล

ในผู้ป่วยที่ใช้ยารพารินทั้งหมด 530 ครั้ง ของการมาตรวจที่ห้องฉุกเฉิน พบว่ามีการสั่งยา ร่วมที่มีอันตรกิริยาต่อยารพารินอย่างน้อยหนึ่งตัวมากถึง 378 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 71.3 จากการศึกษาของ Teklay และคณะ พบว่ามีการสั่งยา ที่มีอันตรกิริยากับยารพารินในหอผู้ป่วย อายุรกรรมอย่างน้อยหนึ่งตัวสูงถึงร้อยละ 99.2<sup>(12)</sup> การศึกษาของ Tadesse และคณะ พบสัดส่วนของการสั่งยาที่เป็นอันตรกิริยากับยารพาริน ในผู้ป่วยนอกร้อยละ 21.1<sup>(13)</sup> โดยความแตกต่างในการสั่งยาที่เป็นอันตรกิริยากับยารพารินอาจเกิดจากประชากรที่นำมาศึกษามีความแตกต่างกันของโรคและลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน ในหอผู้ป่วย หรือที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก

ผลการศึกษาพบเพศชายในกลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย มีจำนวนมากกว่ากลุ่ม INR ไม่เกินค่าเป้าหมายต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Takamoto และคณะ พบว่าเพศหญิงมีสัดส่วนที่มีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมาย

การรักษา และมีค่าเฉลี่ยของค่า INR ต่ำกว่าเพศชาย<sup>(14)</sup> แต่มีหลายการศึกษาพบว่าเพศหญิงไวต่อฤทธิ์ของยาวอร์ฟารินและต้องการขนาดยาวอร์ฟารินต่ำกว่าเพศชาย<sup>(15,16)</sup> การศึกษาของ Bercellona และคณะ พบความชุกของการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยที่รับประทานยาวอร์ฟารินในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย<sup>(17)</sup> เพศส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา เช่น การเคลื่อนไหวของลำไส้ สัตว์ส่วนของน้ำ ไขมัน และกล้ามเนื้อ และเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึม เป็นต้น<sup>(18)</sup> อย่างไรก็ตาม มีอีกหลากหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน เช่น ปริมาณวิตามินเคในอาหารที่รับประทาน, อันตรกิริยาระหว่างยา, โรคตับ และภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) เป็นต้น<sup>(2,6)</sup> และผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตซิสโตลิกในกลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย (123 มม.ปรอท) ต่ำกว่ากลุ่ม INR ไม่เกินค่าเป้าหมาย (134 มม.ปรอท) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งความแตกต่าง 11 มม.ปรอทอาจยังไม่มีความสำคัญทางคลินิก

สัดส่วนของการสั่งยาที่มีอันตรกิริยาต่อวอร์ฟารินต่อประชากรที่ได้รับยาวอร์ฟารินทั้งหมด แบ่งกลุ่มยาตามระดับความน่าจะเป็นเกิดอันตรกิริยาต่อวอร์ฟาริน ที่สัมพันธ์ต่อค่า INR เกินค่าเป้าหมาย พบว่าในประชากรทั้งหมดกลุ่มยาที่น่าจะเป็น มีความถี่ของการสั่งมากที่สุดจำนวน 313 ครั้ง (ร้อยละ 59) ถัดมาเป็นกลุ่มน่าจะเป็นสูง จำนวน 295 ครั้ง (ร้อยละ 55.7) ในกลุ่มประชากรที่มีค่า INR เกินค่าเป้าหมายพบสัดส่วนของการสั่งยาในกลุ่มที่มีความน่าจะเป็นอย่างยิ่ง มากกว่าในกลุ่มประชากรที่ไม่ได้มีค่า INR เกินค่าเป้าหมายจากการสำรวจพบยา 5 ตัวที่มีการสั่งมากที่สุด

ประชากรทั้งหมด โดยเป็นกลุ่มยาความน่าจะเป็นสูง 2 ชนิด คือ paracetamol และ omeprazole และ กลุ่มยาที่มีความน่าจะเป็น 3 ชนิด คือ simvastatin, aspirin และ tramadol การศึกษาของ Teklay และคณะ ยาที่เป็นอันตรกิริยามีความถี่ของการสั่งมากที่สุดคือ heparin, spironolactone, ceftriaxone, simvastatin, aspirin และ omeprazole ซึ่งยาที่พบความถี่ของการสั่งมากที่สุดเหมือนกันคือ omeprazole และ aspirin

omeprazole พบว่ามีถูกสั่งใช้มากในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านเกล็ดเลือดเช่น aspirin ซึ่งตามคำแนะนำในแนวทางสมาคมโรคหัวใจยุโรป ภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน (2017 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor ร่วมเพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากเลือดออกผิดปกติในทางเดินอาหาร<sup>(19)</sup> ทำให้ในการศึกษานี้ พบความถี่ของการใช้ยา Omeprazole ค่อนข้างมาก

aspirin เป็นยาที่ถูกสั่งใช้ร่วมกับยาวอร์ฟารินในหลายกรณี เช่น ผู้ป่วยลิ้นหัวใจเทียม โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหัวใจห้องบนเต้นระรัว เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดหัวใจอุดตัน จากการศึกษาการป้องกันภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระรัวที่จะไปทำการสวนหลอดเลือดหัวใจพบว่า การรักษาโดยใช้ยาวอร์ฟารินร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ตัวในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระรัวเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้มากขึ้น เมื่อเปลี่ยนจากยาวอร์ฟารินเป็นยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มที่ขัดขวางวิตามินเค (non-vitamin K antagonist) จะให้ประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่ลดปัจจัยเสี่ยงเรื่องเลือดออก

ผิดปกติได้<sup>(20)</sup> พิจารณาจากการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นระรัวและพบการสั่ง aspirin ร่วมกับวอร์ฟารินอยู่มาก เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ข้อพิจารณาการรักษาที่แตกต่างกัน ตามข้อแนะนำการใช้ในปัจจุบัน การสั่งยา aspirin ร่วมกับวอร์ฟารินอาจลดลงเพื่อความเหมาะสมกับผู้ป่วยและลดภาวะแทรกซ้อน

เมื่อทำการวิเคราะห์ทางสถิติการถดถอยโลจิสติกเอกนาม หาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาแต่ละตัวร่วมกับวอร์ฟารินกับค่า INR เกินค่าเป้าหมายไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติ เนื่องจากเมื่อแจกแจงเป็นยารายตัวทำให้มีจำนวนประชากรที่ทำการศึกษาน้อย ส่วนความสัมพันธ์ของกลุ่มยาตามระดับความรุนแรง พบว่าการกินวอร์ฟารินร่วมกับ paracetamol และร่วมกับยาที่เป็นอันตรายกิริยาอื่น ๆ มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดค่า INR เกินค่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Caldeira และคณะ โดยการรวบรวมงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านกลุ่มตัวการวิตามินเค รวมถึงวอร์ฟาริน สรุปผลการศึกษายา paracetamol สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่า INR โดยค่าเฉลี่ยของ INR เพิ่มขึ้น 0.62 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 = 0.46 - 0.78;  $I^2 = 25\%$ ) เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณการได้รับยา paracetamol สัมพันธ์กับค่า INR โดย INR เพิ่มขึ้น 0.17 ทุกการได้รับยา paracetamol 1 กรัมต่อวัน<sup>(21)</sup> ซึ่งเข้ากันได้กับการศึกษาในครั้งนี้ ที่พบว่ายา paracetamol มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า INR แต่ในการศึกษาไม่ได้เก็บข้อมูลเรื่องของปริมาณยา paracetamol และระยะเวลาที่ได้รับยาไม่ชัดเจน

เนื่องจากการศึกษาเวชระเบียนย้อนหลัง อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ไม่พบว่าการกินวอร์ฟารินร่วมกับ paracetamol อย่างเดียวสัมพันธ์ต่อการเกิดค่า INR เกินค่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากจำนวนประชากรในกลุ่มนี้น้อย INR ที่เกินค่าเป้าหมายอาจเกิดจากผลของยาที่มีอันตรายกิริยาอื่น ๆ สำหรับกลไกการเกิดอันตรายกิริยาของยา paracetamol ต่อวอร์ฟารินที่ส่งผลต่อค่า INR เกินค่าเป้าหมายในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด การศึกษาของ Thijssen และคณะ ทดลองแบบภายนอกร่างกาย (in vitro study) สรุปผลการศึกษาว่า น่าจะเกิดจากเอ็นเอพิควิไอ (NAPQI: N-acetyl-p-benzoquinoneimine) ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ของยา paracetamol ชักนำไปเกิดการยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K-dependent gamma-carboxylase ในวัฏจักรวิตามินเค (vitamin K cycle) ทำให้วิตามินเคไม่สามารถอยู่ในรูปที่ทำงานได้ (inactive form) ส่งผลให้ค่า INR เพิ่มขึ้น<sup>(22)</sup>

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ตามระดับความรุนแรงของอันตรายกิริยา พบว่าการใช้ยาในกลุ่มน่าจะเป็นสูงมากกว่า 1 ตัวขึ้นไปร่วมกับวอร์ฟารินมีความสัมพันธ์ต่อค่า INR เกินค่าเป้าหมาย จากการศึกษาที่ผ่านมาทำการรวบรวมและสรุปยาที่เป็นอันตรายกิริยาตามระดับตามความน่าจะเป็น ซึ่งยาแต่ละตัวจะส่งผลสัมพันธ์กับค่า INR เกินค่าเป้าหมายโดยกลุ่มน่าจะเป็นสูงก็จะมีโอกาสเกิดมากขึ้น<sup>(9)</sup>

ค่า INR เกินค่าเป้าหมายเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ จากหลายการศึกษาพบว่า INR ที่เพิ่มขึ้น หรือ INR ที่มากกว่า 3.5 จะพบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือเลือดออกผิดปกติ

(12,23–25) สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้พบว่าค่า INR เกินค่าเป้าหมายมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ ในกลุ่มค่า INR เกินเป้าหมาย มีเลือดออกผิดปกติ ทั้งหมด 50 ครั้ง (ร้อยละ 62.5) เมื่อจำแนกความรุนแรงโดยอ้างอิงตามเกณฑ์ของสมาคมภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือดและการห้ามเลือดนานาชาติ พบการเกิดเลือดออกผิดปกติในกลุ่มรุนแรงมากหรืออาจถึงแก่ชีวิตทั้งหมด ร้อยละ 26.3 โดยเป็นเลือดออกทางเดินอาหาร ร้อยละ 12 และเลือดออกผิดปกติในสมอง ร้อยละ 5 สอดคล้องกับการศึกษาของ Leli และคณะ ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยวอร์ฟารินเกินขนาดมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 9.4 โดยสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะเลือดออกในสมองและทางเดินอาหาร<sup>(4)</sup>

ในการศึกษานี้ยังได้ทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของยาต่อภาวะเลือดออกผิดปกติโดยพบว่าการใช้วอร์ฟารินร่วมกับ paracetamol ตัวเดียว หรือ ร่วมกับยา 2 ชนิดที่มี paracetamol หนึ่งตัวกับยาที่เป็นอันตรายอีกอย่างอื่น ๆ อีกตัวมีความสัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ จากการศึกษาของ Launiainen และคณะ เก็บข้อมูลย้อนหลังเวชระเบียนผู้ป่วยเสียชีวิต 328 คนและได้รับวอร์ฟารินและมียาที่มีอันตรายต่อกันพบว่ายา paracetamol มีผลสัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกรุนแรงถึงแก่ชีวิตสูงถึง 2.6 เท่า<sup>(26)</sup>

### ข้อจำกัด

1. เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างส่งผลต่อค่า INR ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยวอร์ฟาริน เช่น ภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรม อาหาร สมุนไพร โรคประจำตัวบางอย่างที่ส่งผลต่อเมตาบอลิซึม

ของยา และการใช้ยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอตามแพทย์สั่ง การเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในการศึกษานี้ไม่สามารถสำรวจได้ทั้งหมดเนื่องจากไม่มีการบันทึก ณ วันที่มารับการรักษา

2. เวชระเบียนบางครั้งมีการสูญหาย หรือ ถูกทำลายกรณีผู้ป่วยเสียชีวิต หรือ การเขียนในกระดาษอาจมีความไม่ชัดเจนทำให้ได้ข้อมูลที่ ไม่ครบ

3. สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้สำหรับการหาความชุกของการได้รับยาที่มีอันตรายกิริยาต่อวอร์ฟาริน ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์รองของการศึกษา อย่างไรก็ตาม สำหรับวัตถุประสงค์หลัก ซึ่งต้องการศึกษาความสัมพันธ์ของยาที่มีอันตรายกิริยากับวอร์ฟารินต่อ INR เกินค่าเป้าหมาย การรักษา เมื่อคำนวณหากำลังเพื่อหาความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical power) จะได้เท่ากับ 0.2 ซึ่งพบว่ามีจำนวนประชากรไม่เพียงพอที่จะหาความสัมพันธ์ของการได้รับยาที่มีอันตรายกิริยาต่อการเกิดภาวะ INR เกินค่าเป้าหมายดังกล่าวในภาพรวมดังเห็นจากตารางที่ 2 การได้รับยาที่มีอันตรายกิริยาต่อวอร์ฟาริน ซึ่งได้ค่า *P value* 0.25 แม้ว่าการทำวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) จะพบความสัมพันธ์บางอย่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่แสดงด้านบน ทางทีมวิจัยจึงคิดว่าต้องมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมขึ้นในอนาคต

### บทสรุป

ประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยได้รับการสั่งยาที่มีอันตรายกิริยาร่วมกับวอร์ฟาริน การได้รับวอร์ฟาริน ร่วมกับยาที่มีอันตรายกิริยามีความสัมพันธ์ต่อ INR ที่เกินค่าเป้าหมายการรักษา รวมถึงการเกิดเลือดออกผิดปกติ แพทย์จึงควรมีความ

ตระหนักและระมัดระวังมากขึ้นในการสั่งจ่ายยา รวมถึงตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยา ก่อนสั่งยาให้แก่ผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟาริน หากหลีกเลี่ยงในการสั่งคู่กันไม่ได้เนื่องจากไม่มียาอื่นทดแทนก็ ต้องมีการติดตามมอนิเตอร์ค่า INR อย่างใกล้ชิด และลดปริมาณยาออร์ฟารินลงเพื่อให้ได้ INR ที่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม

### ทวนวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจาก กองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

### เอกสารอ้างอิง

1. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):187–205. doi: 10.1007/s11239-015-1319-y.
2. 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.):e445-e885. doi: 10.1378/chest.11-2292.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7S-47S. doi: 10.1378/chest.1412S3.
4. Pourafkari L, Ghaffari S, Khaki N, Hobika GH, Masnadi-Shirazi K, Nader ND. Predictors of hospital mortality and serious complications in patients admitted with excessive warfarin anticoagulation. *Thromb Res* 2016;137:79–84. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.014.
5. Gungorer B. Risk factors associated with warfarin overdose and complications related to warfarin overdose in the emergency department. *Drug Chem Toxicol* 2022;45(4):1732–8. doi: 10.1080/01480545.2020.1868493.
6. Piatkov I, Rochester C, Jones T, Boyages S. Warfarin toxicity and individual variability clinical case. *Toxins (Basel)* 2010;2(11):2584–92. doi: 10.3390/toxins2112584.
7. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน. กรุงเทพฯ: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย; 2553.
8. Sittinateskul P, Angchaisuksiri P, Sasanakul W, Chuansumrit A. Genetic determinants of response to warfarin in Thai patients. *Rama Med J* 2009;32(4):177–86.
9. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1095–106. doi: 10.1001/archinte.165.10.1095.
10. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med* 2013;35(2):121–6. doi: 10.4103/0253-7176.116232.
11. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692–4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
12. Teklay G, Shiferaw N, Legesse B, Bekele ML. Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study. *Thromb J* 2014;12(1):20. doi: 10.1186/1477-9560-12-20.
13. Tadesse TA, Alebachew M, Woldeu A.

- Prevalence of Warfarin Drug Interaction and Warfarin Education Practice in Outpatient Setups of University Teaching Hospital: A Retrospective Chart Review and an Observational Study. *J Basic Clin Pharm.* 2018;10(1):262–6.
14. Takamoto K, Sakamoto JI, Ito S, Kimura T, Manabe E, Shikata T, et al. Low quality of warfarin therapy is associated with female gender but not with polypharmacy in patients with atrial fibrillation. *Front Pharmacol* 2021;12:651799. doi: 10.3389/fphar.2021.651799.
  15. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother* 2002;36(10):1512–7. doi: 10.1345/aph.1C025.
  16. Choi JR, Kim JO, Kang DR, Yoon SA, Shin JY, Zhang XH, et al. Proposal of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm in Korean patients. *J Hum Genet* 2011;56(4):290–5. doi: 10.1038/jhg.2011.4.
  17. Barcellona D, Schirru P, Mameli A, Cornacchini S, Fenu L, Marongiu F. Overanticoagulation by vitamin K antagonists and gender differences. *Int J Cardiol* 2022;362:147–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.05.003.
  18. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995;50(2):222–39. doi: 10.2165/00003495-199550020-00003.
  19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119–77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
  20. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423–34. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
  21. Caldeira D, Costa J, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015;135(1):58–61. doi: 10.1016/j.thromres.2014.10.011.
  22. Thijssen HHW, Soute BA, Vervoort LM, Claessens JG. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost* 2004;92(4):797–802. doi: 10.1160/TH04-02-0109.
  23. Forfar JC. A 7-year analysis of haemorrhage in patients on long-term anticoagulant treatment. *Br Heart J* 1979;42(2):128–32. doi: 10.1136/hrt.42.2.128
  24. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. Trial of Different Intensities of Anticoagulation in Patients with Prosthetic Heart Valves. *N Engl J Med* 1990;322(7):428–32. doi: 10.1056/NEJM199002153220703
  25. Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, et al. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2007;71(5):761–5. doi: 10.1253/circj.71.761.
  26. Launiainen T, Sajantila A, Rasanen I, Vuori E, Ojanperä I. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(1):97–103. doi: 10.1007/s00228-009-0727-3

## ภาคผนวก

### ตารางภาคผนวกที่ 1 ค่าเป้าหมาย INR ตามข้อบ่งชี้ของการใช้ยา<sup>(3)</sup>

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

**ตารางภาคผนวกที่ 2** จำแนกระดับของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาออร์ฟาริน<sup>(9)</sup>

ระดับของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับออร์ฟาริน	ยา
ระดับ 1 น่าจะเป็นอย่างยิ่ง	Acetaminophen, Amiodarone, Anabolic steroids, Cimetidine, Ciprofloxacin, Citalopram, Clofibrate, Cotrimoxazole, Diltiazem, Entacapone, Erythromycin, Fenofibrate, Fluconazole, Isoniazid, Metronidazole, Miconazole oral gel, Miconazole vaginal suppositories, Omeprazole, Phenylbutazone, Piroxicam, Propafenone, Propranolol, Sertraline, Sulfapyrazone, Voriconazole, Zileuton
ระดับ 2 น่าจะเป็น	Acetylsalicylic acid, Amoxicillin/clavulanate, Azithromycin, Celecoxib, Choral hydrate, Clarithromycin, Dextropropoxyphene, Disulfiram, Fluorouracil, Fluvastatin, Fluvoxamine, Gemcitabine, Interferon, Itraconazole, Levamisole/fluorouracil, Levofloxacin, Paclitaxel, Phenytoin, Quinidine, Ritonavir, Ropinirole, Simvastatin, Tamoxifen, Tetracycline, Tolterodine, Tramadol, Troglitazone
ระดับ 3 อาจจะเป็น	Acarbose, Amoxicillin, Amoxicillin/tranexamic rinse, CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil), Chloramphenicol, Curbicin, Danazol, Disopyramide, Felbamate, Gatifloxacin, Gemfibrozil, Indomethacin, Ifosfamide, Lovastatin, Leflunomide, Metolazone, Miconazole topical gel, Nalidixic acid, Norfloxacin, Ofloxacin, Orlistat, Propoxyphene, Rofecoxib, Topical salicylates, Saquinavir, Sulindac, Terbinafine, Ticlopidine, Tolmetin, Trastuzumab

**ตารางภาคผนวกที่ 3** ระดับความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ส่งเสริมการออกฤทธิ์ของยาออร์ฟาริน<sup>(9)</sup>

Major potentiation	เสียชีวิต, เลือดออกรุนแรงมาก (เป็นอันตรายถึงกับชีวิต หรือ ต้องการเลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต ใน 7 วัน)
Moderate potentiation	มีการเปลี่ยนแปลงของค่า INR ทำให้ปรับขนาดยาออร์ฟาริน หรือค่า INR สูงมากกว่า 5.0 หรือค่า INR สูงขึ้นจากเดิมมากกว่า 1.5
Minor potentiation	ค่า INR สูงขึ้นแต่ไม่ต้องปรับขนาดยาออร์ฟาริน หรือค่า INR น้อยกว่า 5.0 หรือค่า INR สูงขึ้นจากเดิมไม่เกิน 1.5
Non-clinical	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า INR หรือ อาการของผู้ป่วย

**ตารางภาคผนวกที่ 4** ระดับโอกาสของการเกิดอันตรกิริยาตามเกณฑ์การพิจารณาสาเหตุ<sup>(9)</sup>

ระดับของการเกิดอันตรกิริยา	เกณฑ์การพิจารณาสาเหตุ*
ระดับ 1 น่าจะเป็นอย่างยิ่ง	A, B, C และ $\geq 1$ ข้อใน D ถึง G
ระดับ 2 น่าจะเป็น	A, B และ $\geq 1$ ข้อใน C ถึง G
ระดับ 3 อาจจะเป็นได้	A และ $\geq 1$ ข้อใน B ถึง G
ระดับ 4 ไม่น่าจะเป็นอย่างยิ่ง	A ข้อเดียว หรือ ข้อใด ๆ ใน B ถึง G

- \* A หมายถึง ระยะเวลาที่ได้รับยา เป็นไปได้ที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรือไม่  
 B หมายถึง ผลทางห้องปฏิบัติการ (เช่น INR หรือ prothrombin time) อธิบายได้จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรือไม่  
 C หมายถึง มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ หรือเภสัชพลศาสตร์ของยาออร์พารินหรือไม่  
 D หมายถึง ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนกันกับครั้งนี้ในการได้รับยาชนิดนี้ในครั้งก่อนหรือไม่  
 E หมายถึง อันตรกิริยาระหว่างยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา หรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่  
 F หมายถึง อันตรกิริยาระหว่างยาเกิดขึ้นซ้ำ เมื่อหยุดยาแล้วเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่  
 G หมายถึง ผู้วิจัยมีหลักฐานในสนับสนุนการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรือไม่ เช่น ระดับยาออร์พารินในพลาสมา หรือ ระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

**ตารางภาคผนวกที่ 5** การสั่งยาในกลุ่มที่มีความสัมพันธ์ต่อค่า INR เกินค่าเป้าหมายการรักษา

ชื่อยา	ทั้งหมด	กลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย (INR $\geq 3$ )	กลุ่ม INR ไม่เกินค่าเป้าหมาย (INR $< 3$ )
	530 ครั้ง (ร้อยละ)	133 ครั้ง (ร้อยละ)	397 ครั้ง (ร้อยละ)
ได้รับยาออร์พารินร่วมกับยา paracetamol และยา อันตรกิริยาอื่น ๆ	39 (7.4)	15 (11.3)	24 (6.0)
ได้รับยาออร์พารินร่วมกับยาในกลุ่มยาที่มีความน่าจะเป็นสูง มากกว่า 1 ตัว	43 (8.1)	18 (13.5)	25 (6.3)

ตารางภาคผนวกที่ 6 การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

ภาวะเลือดออกผิดปกติ	ทั้งหมด	กลุ่ม INR เกินค่าเป้าหมาย จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่ม INR ไม่เกินค่าเป้าหมาย จำนวน (ร้อยละ)
	530	133	397
<b>ภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงมากและอาจถึงแก่ชีวิตได้ (major and life-threatening bleeding )</b>			
เลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage)	13 (2.5)	7 (5.3)	6 (1.5)
เลือดในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage)	29 (5.5)	16 (12.0)	13 (3.3)
เลือดออกในข้อ (intraarticular hemorrhage)	3 (0.6)	3 (2.3)	0 (0.0)
ระดับฮีโมโกลบินลดลงตั้งแต่ 2 กรัมต่อเดซิลิตร ขึ้นไป	18 (3.4)	15 (11.3)	3 (0.8)
ได้รับส่วนประกอบของเลือดตั้งแต่ 2 ยูนิต ขึ้นไป	10 (1.9)	9 (6.8)	1 (0.)
รวมจำนวนครั้ง (จำนวนครั้ง/ประชากร)	73 (13.8)	50 (37.6)	23 (5.8)
<b>ภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงน้อย (minor bleeding)</b>			
เลือดออกจากแผลหยุดยาก	9 (1.7)	7 (5.3)	2 (0.3)
จ้ำเลือดตามร่างกาย (ecchymosis)	12 (2.3)	9 (6.8)	3 (0.8)
ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria)	12 (2.3)	4 (3.0)	8 (2.0)
รวมจำนวนครั้ง (จำนวนครั้ง/ประชากร)	33 (6.2)	20 (15.0)	13 (3.3)