

การออกแบบเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวาร์ฟารินโดยกระบวนการ
เรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์สำหรับผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลรามาริบดี

นางสาวศิริภัทร ศรีขจรลภ

5636775733

นางสาวพริดา เดชประมวลพล

5636757433

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โครงการปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

เภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญานิพนธ์ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)

are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Warfarin clinic counseling inclusion criteria design by artificial
intelligence learning algorithm for outpatient
at Ramathibodi Hospital

Miss Siripat	Srikajornlarp	5636775733
Miss Puthita	Deachpramaumpon	5636757433



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirement for the Doctor of Pharmacy Program in
Pharmaceutical Science Chulalongkorn University

2017
บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

หัวข้อโครงการปริญญาานิพนธ์	การออกแบบเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวาร์ฟารินโดย กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์สำหรับผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลรามารามิบัติ
นิสิตผู้ดำเนินโครงการ	นางสาวศิริภัทร ศรีขจรลาภ นางสาวพริตตา เดชประมวลพล
สาขาวิชา/ภาควิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม/ ชีวเคมีและจุลชีววิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาานิพนธ์	อ. ภก. ดร.ณัฐพล พรพุทธพงศ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ภก.พงศธร เพียบเพียร ภญ.พรนลัท เกตุแก้ว

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

..... คณบดี
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์)

..... รองคณบดีฝ่ายวิชาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รัตยา ลือชาพุดมพิพร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาานิพนธ์
(อาจารย์ เภสัชกร ดร.ณัฐพล พรพุทธพงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(เภสัชกรพงศธร เพียบเพียร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(เภสัชกรหญิงพรนลัท เกตุแก้ว)

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาานิพนธ์ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

คำนำ

โครงการปฏิญานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต สาขาการบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2560 ซึ่งเป็นการออกแบบเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวารฟารินโดยกระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์สำหรับผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลรามาธิบดี เนื่องจากยารฟารินเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงและมีดัชนีการรักษาแคบ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยารฟาริน คือ ภาวะเลือดออก ซึ่งมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยารฟาริน ทำให้ในผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อยารฟารินและมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกที่แตกต่างกัน แต่ด้วยข้อจำกัดด้านจำนวนบุคลากรจึงไม่สามารถดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารฟารินทุกคน เข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวารฟาริน ผู้วิจัยจึงทำการศึกษานี้เพื่อออกแบบเกณฑ์คัดเข้าที่เหมาะสมต่อการนำมาใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวารฟาริน โดยศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยารฟารินของโรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2560 จากฐานข้อมูลของหน่วยเวชสารสนเทศของโรงพยาบาลรามาธิบดี ซึ่งเป็นข้อมูลของผู้ป่วยในช่วงปี พ.ศ. 2555 ถึง พ.ศ. 2560

ทางคณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าปฏิญานิพนธ์ฉบับนี้ จะเอื้อประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ และสามารถนำมาใช้เป็นเกณฑ์คัดเข้าที่เหมาะสมต่อการนำมาใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวารฟารินต่อไป หากมีข้อผิดพลาดประการใด ทางคณะผู้วิจัยขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้วิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปฏิญานิพนธ์ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปฏิญานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

บทคัดย่อปริญญาานิพนธ์

ชื่อโครงการ	: การออกแบบเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวาร์ฟารินโดย กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์สำหรับผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ	
หัวหน้าโครงการ	: นางสาวศิริภัทร ศรีขจรลาภ	5636775733
ผู้ร่วมโครงการ	: นางสาวพุดิตา เดชประมวผล	5636757433
อาจารย์ที่ปรึกษา	: อ. ภก. ดร.ณัฐพล พรพุดองศ์	
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	: ภก.พงศธร เพียบเพียร, ภญ.พรนลัท เกตุแก้ว	
สาขา/ภาควิชา	: การบริหารทางเภสัชกรรม/ ชีวเคมีและจุลชีววิทยา	

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง ผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินควรได้รับคำแนะนำและติดตามการใช้ยาในคลินิกวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิด แต่เนื่องด้วยบุคลากรที่มีจำกัด ผู้ป่วยจึงไม่สามารถเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวาร์ฟารินได้ทุกราย ปัจจุบันใช้ค่า INR ในการติดตามและปรับขนาดยาวาร์ฟาริน แต่ค่า INR เพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้ในการทำนายโอกาสการเกิดภาวะเลือดออกได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อออกแบบเกณฑ์คัดเข้าที่เหมาะสมต่อการนำมาใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกจากยาวาร์ฟารินเพื่อเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวาร์ฟาริน งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลรามาริบัติ โดยมีกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยาวาร์ฟารินของโรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2560 ซึ่งมีจำนวนทั้งสิ้น 7,993 คน งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่มีข้อมูลจำนวนมาก จึงได้นำกระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์ มาใช้ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาวาร์ฟาริน โดยเริ่มจากการแปลงข้อมูลที่เกี่ยวข้องได้แก่ เพศ อายุ วุฒิการศึกษา การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงโรคที่ส่งผลต่อระดับยาวาร์ฟาริน ค่าทางห้องปฏิบัติการ และภาวะเลือดออกโดยพิจารณาจากผลิตภัณฑ์เลือดที่ผู้ป่วยได้รับ จากนั้นสร้างแบบจำลองความสัมพันธ์ด้วยวิธีป่าสุ่ม (Random forest) จากผลการศึกษาพบว่าตัวแปรที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วย ได้แก่ ตัวแปรดังต่อไปนี้ 1) Albumin 2) INR 3) Total protein 4) BUN 5) eGFR 6) Bilirubin ตามลำดับ ซึ่งสามารถนำตัวแปรเหล่านี้มาใช้ในการกำหนดเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวาร์ฟารินได้

คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

**บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาานิพนธ์ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Abstract

Senior project title : Warfarin clinic counseling inclusion criteria design by artificial intelligence learning algorithm for outpatient at Ramathibodi Hospital

Students' name : Miss Siripat Srikajornlarp 5636775733
Miss Puthita Deachpramaumpon 5636757433

Advisor : Prof. Natapol Pornputtpong Ph.D.

Co-advisor : Mr. Pongsathorn Piebpien Msc., Mrs. Pornalatt Katekao Msc.

Field/Department : Pharmaceutical Care/ Biochemistry and Microbiology

Warfarin is a high alert drug due to their narrow therapeutic range, many drug and food interactions and serious adverse effect. The patients who received warfarin need to be monitored closely by medical staffs. The monitoring is normally based on INR which represents the efficacy of warfarin usages, but it is hardly used to predict the bleeding outcome. Accordingly, our retrospective study aims to design a checklist to predict possibility of bleeding prior to include patient in to warfarin clinic for counseling at Ramathibodi Hospital. Data was retrieved from 7,993 outpatients who received warfarin between 1st October 2014 to 30th September 2017. This is a data analysis using artificial intelligence learning algorithm to find predictive features to warfarin-associated bleeding adverse event. The features; i.e., gender, age, education, drug-drug interaction, drug-disease interaction, laboratory tests and bleeding events were cleaned and transformed. A Random forest model was used to find predictive features for bleeding prediction and trained by cleaned data. The results show that the most significant features which are related to warfarin bleeding outcome including 1) Albumin 2) INR 3) Total protein 4) BUN 5) eGFR and 6) Bilirubin, respectively. These features can be used as inclusion criterias for warfarin clinic counseling.

Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Student's signature

Advisor's signature

**บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

**The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.**

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทนี้ คณะผู้จัดทำขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์เกษัชร ดร.ณัฐพล พรพุทธพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษา และอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม เกษัชรพงศธร เพียบเพียร เกษัชรหญิงพรนลัท เกตุแก้ว ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องในจุดต่าง ๆ ของโครงการนี้ให้เสร็จสมบูรณ์ อีกทั้งยังช่วยติดต่อประสานงานในการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามาริบัติ ให้ความรู้ ตลอดจนให้ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการวิจัยให้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบคุณเกษัชรกลุ่มงานเวชศาสตร์สารสนเทศ โรงพยาบาลรามาริบัติที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ในงานวิจัยนี้



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
กิตติกรรมประกาศ	ง
สารบัญ	จ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ซ
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.3 สมมติฐานการวิจัย	3
1.4 คำนิยามศัพท์เฉพาะ	3
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
2 วรรณกรรมปริทัศน์	4
2.1 ข้อมูลยวार्พาริน	4
2.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยวार्พาริน	9
2.3 การประเมินผลการรักษาของยวार्พาริน	11
2.4 การปฏิบัติกรณีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา	12
2.5 คลินิกยวार्พาริน	15
2.6 กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์	15
3 วิธีดำเนินการวิจัย	18
3.1 รูปแบบการวิจัย	18
3.2 ประชากรและการเก็บรวบรวมข้อมูล	18
3.3 ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา	18

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

สารบัญ (ต่อ)

บทที่		หน้า
4	ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	27
	4.1 ข้อมูลทั่วไป	27
	4.2 อันดับของตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	28
	4.3 ค่าของตัวแปรที่ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออก	30
	4.4 การประเมินความแม่นยำในการทำนายผลของ checklist ที่ได้	32
5	อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ และสรุปผลการวิจัย	34
	5.1 อภิปรายการวิจัย	34
	5.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ	35
	5.3 สรุปผลการวิจัย	36
	เอกสารอ้างอิง	37
	ภาคผนวก	41



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	ตัวอย่างยาที่มีผลเพิ่มและลดค่า INR เมื่อให้ร่วมกับยาวาร์ฟาริน	8
ตารางที่ 2	แนวทางการปรับขนาดยาวาร์ฟารินเพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย 2.0–3.0	14
ตารางที่ 3	แสดงการแปลงข้อมูลด้านประชากรศาสตร์	19
ตารางที่ 4	แสดงการแปลงข้อมูลที่ส่งผลต่อความรุนแรงในการเกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟาริน	20
ตารางที่ 5	แสดงโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก	21
ตารางที่ 6	แสดงผลสัมฤทธิ์เลือดหรือยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อแก้ไขภาวะเลือดออก	23
ตารางที่ 7	แสดง missing data treatment	24
ตารางที่ 8	แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	27
ตารางที่ 9	แสดงค่าของตัวแปรที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	32
ตารางที่ 10	แสดงการถ่วงน้ำหนักตัวแปรที่นำมาใช้ในการประเมิน checklist	33



 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1	4
แสดงโครงสร้างทางเคมีของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานและ vitamin K	
รูปที่ 2	6
แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาแอสไพริน	
รูปที่ 3	11
แสดงกลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการขจัดยาแอสไพริน	
รูปที่ 4	26
แสดง Receiver operating characteristic (ROC) curve	
รูปที่ 5	29
แผนภูมิแท่งแสดงอันดับของตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	
รูปที่ 6	29
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า AUC ค่า F-Measure และ จำนวนตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	
รูปที่ 7	30
แสดง ROC analysis	
รูปที่ 8	31
แสดงป่าสุ่ม (Random forest)	
รูปที่ 9	31
แสดงตัวอย่างแผนภูมิต้นไม้ตัดสินใจ (Decision tree diagram)	
รูปที่ 10	32
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า F-Measure และคะแนนที่ได้จากการประเมิน checklist แบบถ่วงน้ำหนัก และไม่ถ่วงน้ำหนัก	


 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทความย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยารวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในกลุ่ม vitamin K antagonists ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด โดยมีข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการใช้ยา ได้แก่ 1. ภายหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม 2. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ 3. โรคลิ้นหัวใจรูมาติก 4. ประวัติเส้นเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือด 5. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดในปอด แขนหรือขา 6. ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เป็นต้น โดยยารวาร์ฟารินเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) คือ ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาและขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษไม่ค่อยแตกต่างกัน ทำให้ยารวาร์ฟารินเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง (High alert drug; HAD) ที่จะเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย ดังนั้นจึงต้องควบคุมให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างระมัดระวัง เพื่อป้องกันการเกิดอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากยา นอกจากนี้ขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้รักษายังมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล เนื่องจากมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา ส่งผลให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อการออกฤทธิ์ของยาได้แตกต่างกัน เช่น ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม ภาวะความเจ็บป่วยของผู้ป่วย ยาและอาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน โดยคุณสมบัติที่สำคัญของยารวาร์ฟาริน เช่น การมีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง การเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับ ทำให้อาการวาร์ฟารินสามารถเกิดอันตรกริยากับยาและอาหารได้หลายชนิด จึงส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ง่าย ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจประเมินประสิทธิผลของยารวาร์ฟารินอย่างสม่ำเสมอ

ในปัจจุบันจะใช้ค่า INR (international normalized ratio) ในการติดตามและปรับขนาดยารวาร์ฟารินของผู้ป่วย หากค่า INR ไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ เช่น ถ้าผู้ป่วยมีค่า INR น้อยกว่า 2 จะมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด และหากมีค่า INR มากกว่า 3 อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ ดังนั้นจึงต้องติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด¹ ซึ่งจากฐานข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) หรือที่เรียกว่า Thai vigibase² ได้รวบรวมรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ส่งมาจากโรงพยาบาลทั่วประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2538 ถึง 2552 (ข้อมูล ณ วันที่ 21 ธันวาคม พ.ศ. 2553) พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากวาร์ฟารินในฐานข้อมูล รวม 665 ฉบับ พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 837 อาการ โดยในจำนวนนี้มีรายงานที่ระบุว่าเกิดภาวะเลือดออก (bleeding) จำนวน 667 อาการ คิดเป็นร้อยละ 79.7 และเมื่อพิจารณาถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่จัดเป็นภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) พบว่ามีจำนวน 127 รายงาน จากทั้งหมด 665 รายงาน คิดเป็นร้อยละ 19.1 สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่จัดเป็น major bleeding ที่พบสูงสุดสามลำดับแรก ได้แก่ 1. GI haemorrhage (28.3%) 2. haematuria (26.8%) และ 3. intracranial

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

haemorrhage (14.2%) ดังนั้นการใช้ยาแอสไพรินจึงควรต้องมีความระมัดระวังและเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอย่างใกล้ชิด

นอกจากนี้ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาแอสไพริน คือ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยสามารถวัดได้จากร้อยละของ TTR (time in the therapeutic range) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในเป้าหมาย หากมีร้อยละ TTR ที่มากจะแสดงถึงการมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี ทำให้มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาได้นาน โดยจากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง³⁻⁵ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับคำปรึกษาการใช้ยาแอสไพรินจากเภสัชกรจะมีร้อยละของ TTR ที่สูงกว่า และมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับคำปรึกษาจากเภสัชกร ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินจึงควรเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกแอสไพรินทุกราย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาแอสไพรินได้อย่างปลอดภัย

เนื่องจากปัญหาบุคลากรทางการแพทย์ที่จำกัด ไม่เพียงพอต่อจำนวนผู้ป่วยที่มีเป็นจำนวนมาก ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินจึงไม่สามารถเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกแอสไพรินได้ทุกราย ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าในปัจจุบันจะใช้ค่า INR ในการติดตามและปรับขนาดยาของผู้ป่วย แต่การเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินไม่สามารถประเมินจากค่า INR เพียงค่าเดียวได้ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพื่อกำหนดเกณฑ์สำหรับคัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพริน สำหรับใช้เป็นแนวทางในการส่งต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้มาเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกแอสไพรินเป็นอันดับแรก เพื่อช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพริน ซึ่งการกำหนดเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกแอสไพรินจำเป็นต้องศึกษาจากข้อมูลผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก ทางคณะผู้วิจัยจึงเห็นถึงประโยชน์จากการนำกระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence learning algorithm) มาประยุกต์ใช้เพื่อหาปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพริน และนำมาใช้เป็นแนวทางในการออกแบบเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกแอสไพรินโดยกระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์สำหรับผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลรามธิบดี

กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์ เป็นการนำชุดคำสั่งทางคอมพิวเตอร์ที่สามารถเรียนรู้จากข้อมูล สร้างเป็นแบบจำลองของข้อมูลและนำแบบจำลองนั้นมาใช้ทำนายผลลัพธ์ได้ โดยชุดคำสั่งนั้นจะอาศัยแบบจำลองที่สร้างมาจากชุดข้อมูลตัวอย่างขาเข้า ซึ่งในกรณีนี้คือข้อมูลของผู้ป่วย เพื่อนำมาใช้ในการทำนายหรือตัดสินใจในภายหลังว่าผู้ป่วยคนใดที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งในปัจจุบันมีการนำกระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์มาใช้ในทางการแพทย์ เช่น IBM Watson ที่ใช้วางแผนการรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง

**บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

จากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์พบว่า งานวิจัยส่วนใหญ่⁶⁻⁸ ใช้กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์ในการทำนายขนาดการใช้ยารักษาโรคที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยแต่ละราย โดยข้อมูลที่นำมาใช้ในการทำนาย ได้แก่ ค่า INR เพศ เชื้อชาติ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ยาที่ใช้ และอายุของผู้ป่วย ซึ่งทางผู้วิจัยเห็นว่าข้อมูลเหล่านี้ของผู้ป่วยสามารถนำมาใช้บ่งบอกความน่าจะเป็นในการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารักษาโรคได้ ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงมีแนวคิดว่าการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์จะสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการออกแบบเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกยารักษาโรคของผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลรามาริบัติได้

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อออกแบบเกณฑ์คัดเข้าที่เหมาะสมต่อการนำมาใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกยารักษาโรค

1.3 สมมติฐานการวิจัย

สามารถนำข้อมูลผู้ป่วยมาใช้ในการสร้างเกณฑ์คัดเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกยารักษาโรคได้ โดยใช้กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์

1.4 คำนียามศัพท์เฉพาะ

ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรค หมายถึง ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลรามาริบัติที่ได้รับยารักษาโรค ในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม 2557 ถึง 30 กันยายน 2560

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้เกณฑ์คัดเข้าเพื่อใช้คัดกรองผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกยารักษาโรค

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR) เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR) are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

บทที่ 2

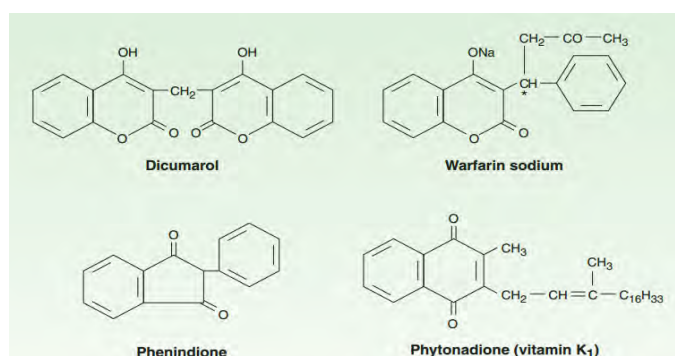
วรรณกรรมปริทัศน์

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ประกอบไปด้วย

- 2.1 ข้อมูลยารวาร์ฟาริน
- 2.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน
- 2.3 การประเมินผลการรักษาของยารวาร์ฟาริน
- 2.4 การปฏิบัติกรณีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา
- 2.5 คลินิกวาร์ฟารินและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
- 2.6 กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์

2.1 ข้อมูลยารวาร์ฟาริน

ยารวาร์ฟาริน (Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ชนิดรับประทานในกลุ่ม vitamin K antagonist (VKA) ซึ่งค้นพบในปี ค.ศ.1940 ถูกค้นพบจากการที่วัวไปกินพืชแล้วทำให้วัวเหล่านั้นเกิดภาวะเลือดออกและตาย จึงได้เริ่มศึกษาหาสาเหตุและพบว่าในพืชดังกล่าวนั้นมีสารที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด คือ coumadin โดย coumadin จะถูก oxidized เปลี่ยนเป็น dicoumarol ที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด พบในหญ้าที่ขึ้นรา ต่อมาในปี ค.ศ. 1948 สารสังเคราะห์ของ dicoumarol ได้นำมาใช้เป็นยาเบื่อหนู มีชื่อว่า Warfarin ซึ่งชื่อนี้ได้ถูกตั้งขึ้นตามชื่อของผู้ถือสิทธิบัตร คือ Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) และ “arin” มาจาก coumarin ต่อมาได้มีการพัฒนายาอย่างต่อเนื่องเพื่อนำมาใช้ในมนุษย์ และในปี ค.ศ.1954 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration; FDA) ได้รับรองยารวาร์ฟารินสำหรับใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในมนุษย์⁹



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน และ vitamin K¹⁰

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาานิพนธ์ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

วาร์ฟาริน (Warfarin)¹¹

วาร์ฟารินมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับวิตามินเค มีโมเลกุลขนาดเล็ก ละลายในไขมันได้ดี จึงสามารถให้โดยการรับประทาน เพื่อยับยั้งการจับกันเป็นลิ่มเลือดได้ วาร์ฟารินถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดี ดังนั้นจึงเรียกว่า “oral anticoagulants”

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

1. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

วาร์ฟารินมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) เกือบสมบูรณ์เมื่อให้โดยการรับประทาน ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือให้ทางทวารหนัก หากมีอาหารในทางเดินอาหารจะทำให้อัตราการดูดซึมยาลดลง หลังรับประทานยา 1 ชั่วโมง จะสามารถพบวาร์ฟารินในเลือดได้ และระดับยาในเลือดจะสูงสุดใน 2-8 ชั่วโมง วาร์ฟารินที่อยู่ในกระแสเลือด จะจับกับโปรตีนอัลบูมิน (albumin) ในพลาสมา มากถึง 99%

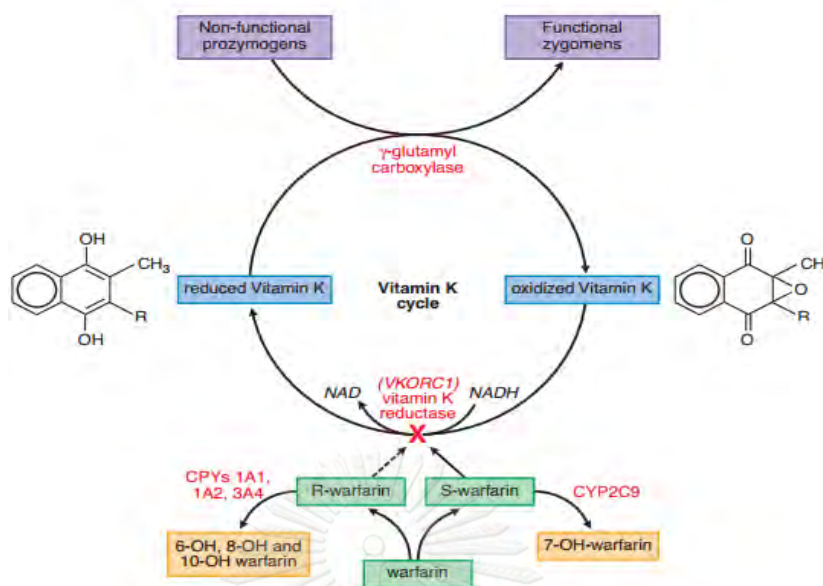
วาร์ฟารินสามารถผ่านรกได้ แต่ไม่ผ่านทางน้ำนม ยานี้เกิดเมตาบอลิซึม (metabolism) ในตับโดยเอนไซม์ CYP2C9 CYP1A2 CYP2C19 และ CYP3A4 แล้วถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ วาร์ฟารินมีค่าครึ่งชีวิต 25-60 ชั่วโมง (เฉลี่ย 40 ชั่วโมง) มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นาน 2-5 วัน

2. กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

วาร์ฟารินออกฤทธิ์รบกวนการสร้าง coagulation factor ที่ต้องอาศัยวิตามินเค (vitamin K-dependent factor) ได้แก่ factor II, factor VII, factor IX และ factor X ซึ่งวาร์ฟารินจะไปยับยั้งการทำงานของวิตามินเคในตับ ซึ่งสารตั้งต้นของ coagulation factor เหล่านี้ จะอยู่ในรูปพร้อมทำงานได้นั้น ต้องอาศัยการทำงานของวิตามินเคในรูปไฮโดรควิโนน (hydroquinone) และเอนไซม์คาร์บอกซิเลส (carboxylase) เพื่อเติมคาร์บอนไดออกไซด์ (carbon dioxide, CO₂) ให้กับกรดอะมิโนกลูตาเมต (glutamate) จึงจะได้ coagulation factor ที่พร้อมทำงาน หลังจากนั้นวิตามินเคที่ทำงานแล้ว จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปวิตามินเค อีพอกไซด์ (vitamin K epoxide) ที่ไม่มีฤทธิ์ และสามารถเปลี่ยนกลับไปอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ ซึ่งยาวาร์ฟารินมีฤทธิ์ยับยั้งวิตามินเค อีพอกไซด์ ไม่ให้กลับไปอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ จึงส่งผลให้เกิดยับยั้งการสร้าง coagulation factor ที่ตับ

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน²⁸

3. เกสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

วาร์ฟารินสามารถยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยได้ โดยที่ฤทธิ์ของยาขึ้นกับค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ coagulation factor เนื่องจาก coagulation factor มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6-60 ชั่วโมง (ค่าครึ่งชีวิตของ factor VII, factor IX, factor X และ factor II เท่ากับ 6, 24, 40 และ 60 ชั่วโมง ตามลำดับ) ดังนั้นฤทธิ์ของยาจะเกิดขึ้นได้ เมื่อ coagulation factor ที่เหลืออยู่ในร่างกายหมดไป ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 2-3 วัน

4. การนำไปใช้ทางคลินิก (Clinical use)

วาร์ฟารินใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด โดยให้ร่วมกับ heparin ใน 5 วันแรก เนื่องจากวาร์ฟารินออกฤทธิ์ช้า โดยทั่วไปจะใช้วาร์ฟาริน ขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (ยกเว้นในบางรายที่ให้เป็น loading dose) นอกจากนี้ยังใช้วาร์ฟารินเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำหลังจากที่ผู้ป่วยเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด โดยจะใช้ยารวาร์ฟารินสำหรับป้องกันประมาณ 2-6 เดือน

ขนาดยารวาร์ฟารินที่ให้ผลในการรักษาจะสามารถประเมินได้จากค่า prothrombin time (PT) ซึ่งเป็นค่าที่ใช้ประเมินการทำงานของ coagulant factor ต่าง ๆ ของวิถีภายนอก (extrinsic pathway) ได้แก่ factor VII, factor X, factor V, factor II และ factor I โดยหลังการได้รับยาจะวัดค่า PTของผู้ป่วย สำหรับขนาดยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาจะทำให้ค่า PT นานกว่าปกติ 2.5-3.5 เท่า

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

แต่เนื่องจากน้ำยาที่ใช้ในการตรวจวัดของแต่ละบริษัทมีความแตกต่างกัน จึงทำให้ค่า PT ของแต่ละห้องปฏิบัติการมีความแตกต่างกัน ดังนั้นในการกำหนดขนาดยาที่จะใช้ในผู้ป่วย จึงมักพิจารณาจากค่า international normalized ratio (INR) ซึ่งหาได้จากสมการต่อไปนี้

$$INR = \left[\frac{PT_{pt}}{PT_{ref}} \right]^{ISI}$$

โดย INR คือ International Normalized Ratio

PT_{pt} คือ ค่า PT ของผู้ป่วย

PT_{ref} คือ ค่า PT ของปกติ

ISI คือ International Sensitivity Index ซึ่งเป็นค่าเฉพาะของน้ำยาทรอมโบพลาสตินที่ใช้วัดค่า INR ซึ่งจะบอกความไวและความแม่นยำในการตรวจ INR

ยารวาร์ฟารินในขนาดที่น้อยที่สุดที่ให้ผลในการรักษา แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำที่สุดจะทำให้ค่า INR อยู่ในช่วง 2-3 สำหรับผู้ป่วยที่เสถียรหัวใจเทียมหรือผู้ป่วยที่มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดสูง อาจต้องใช้ขนาดยารวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วง 2.5-3.5

การให้ phytonadione (vitamin K1) ในรูปแบบรับประทานหรือยาฉีด สำหรับแก้ไขภาวะเลือดออกจากยารวาร์ฟาริน แต่อาจใช้เวลา 2-3 วัน เนื่องจากร่างกายต้องใช้เวลาในการสร้าง clotting factor ขึ้นมาใหม่ ดังนั้นจึงใช้ phytonadione ในกรณีผู้ป่วยที่มีเลือดออกไม่รุนแรง เช่น มีเลือดออกใต้ผิวหนัง จะต้องหยุดให้ยารวาร์ฟารินก่อนแล้วจึงให้ phytonadione

ในกรณีที่มีเลือดออกรุนแรงจากยารวาร์ฟาริน เช่น มีเลือดออกในทางเดินอาหาร ต้องหยุดให้ยารวาร์ฟารินทันที แล้วให้พลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma; FFP) ทางหลอดเลือดดำ เนื่องจาก FFP มี clotting factor ที่พร้อมทำงานอยู่แล้ว นอกจากนี้หากต้องการแก้ไขภาวะเลือดออกจากยารวาร์ฟารินจะสามารถใช้ prothombin complex concentrate (ได้แก่ Bebulin และ Proplex T) ร่วมกับการฉีด phytonadione

5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) และภาวะเลือดออก (bleeding) เช่น เลือดออกใต้ผิวหนัง จำเลือด เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกทางทวารหนัก อูจจาระมีสีคล้ำ ปัสสาวะมีเลือดปน รวมถึงเลือดออกในสมองซึ่งอาจทำอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)

are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

6. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

ยาวาร์ฟารินมักเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อให้ร่วมกับยาอื่น ซึ่งจะมีผลเพิ่มหรือลดค่า INR ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยาที่มีผลเพิ่มและลดค่า INR เมื่อให้ร่วมกับยาวาร์ฟาริน¹¹

ตัวอย่างยาที่มีผลเพิ่มค่า INR	ตัวอย่างยาที่มีผลลดค่า INR
Amiodarone	Barbiturates
Cimetidine	Cholestyramine
Disulfiram	Rifampin
Metronidazole	
Fluconazole	
Phenylbutazone	
Sulfinpyrazone	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	

6.1 ยาที่มีผลเพิ่มค่า INR การใช้ยาวาร์ฟารินร่วมกับ phenylbutazone หรือ sulfinpyrazone มีผลเสริมฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน จนทำให้เกิดภาวะโพรทรอมบินในเลือดต่ำ (hypoprothrombinemia) เนื่องจาก phenylbutazone ไปแย่งที่วาร์ฟารินในการจับกับโปรตีนในเลือด ทำให้มีวาร์ฟารินอิสระในเลือดเพิ่มขึ้น จึงออกฤทธิ์ได้มากขึ้น ส่วน sulfinpyrazone มีฤทธิ์ยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดเมื่อให้วาร์ฟารินร่วมกับ sulfinpyrazone จึงเพิ่มความเป็นพิษของวาร์ฟารินได้ นอกจากนี้การใช้วาร์ฟารินร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งเมตาบอลิซึมของวาร์ฟาริน ได้แก่ metronidazole, fluconazole, trimethoprim-sulfamethoxazole, amiodarone, disulfiram และ cimetidine จะทำให้ระดับวาร์ฟารินในเลือดสูงขึ้น ทำให้ฤทธิ์ของวาร์ฟารินในการยับยั้งการจับเป็นลิ่มเลือดมากขึ้น จนอาจเกิดอันตรายจากภาวะเลือดออกได้

6.2 ยาที่มีผลลดค่า INR การใช้ยาวาร์ฟารินร่วมกับ barbiturates จะมีผลทำให้ระดับยาวาร์ฟารินในเลือดลดลง เนื่องจาก barbiturates มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของยาวาร์ฟารินที่ตับ ดังนั้นเมื่อใช้ยาวาร์ฟารินร่วมกับ barbiturates ควรมีการปรับขนาดของยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น เพื่อผลในการรักษา

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

2.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในช่วงการรักษาแคบ ขนาดของยา วาร์ฟารินที่ออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกัน ในผู้ป่วยคนเดียวกับการได้ขนาดยา เท่ากันก็ยังไม่ให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ ฟาริน เช่น ปฏิกริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับยาอื่น ๆ กับอาหาร และกับโรค ความไม่สม่ำเสมอในการ รับประทานยา รวมไปถึงเภสัชพันธุศาสตร์เฉพาะหรือยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ ทำหน้าที่ขจัดยาวาร์ฟาริน และยีนที่เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน นั่นคือ Vitamin K 2,3 - epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)

1. ข้อมูลประชากรศาสตร์

เพศ จากการศึกษาพบว่าในเพศหญิงที่ได้รับยาวาร์ฟารินในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิด จังหวะ atrial fibrillation จะมีความเสี่ยงในการเกิด bleeding สูงกว่าเพศชาย^{12, 13} แต่ใน ขณะเดียวกันกลับไม่พบความสัมพันธ์นี้ในการใช้ยาในข้อบ่งใช้อื่น ๆ¹⁴

อายุ (มากกว่า 65-70 ปี) จากการศึกษาพบว่าอายุที่มากขึ้น จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bleeding เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า โดยพบว่าผู้สูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิด major และ fatal bleeding มากกว่าถึง 5 เท่า (3.2% และ 0.64% ต่อปี vs 0.6% และ 0.12% ต่อปี ตามลำดับ)¹⁵ โดยเฉพาะความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage) ยิ่งมีอายุมากขึ้นก็จะมีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น¹⁶

2. ค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง

เป็นค่าที่ใช้ในการประเมินการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย ใช้ในการติดตามผลการรักษา และ ยังใช้ในการติดตามเพื่อประเมินด้านความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยค่า INR ที่เหมาะสมควร อยู่ระหว่าง 2.0 - 3.0 ซึ่งจากการศึกษาพบว่าเมื่อค่า INR มากกว่า 4.5 อัตราการเกิด bleeding จะ เพิ่มขึ้นแบบ exponential¹² และยิ่งพบว่าค่า INR ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการตาย โดยเมื่อ ค่า INR เพิ่มขึ้นจาก 2.5 ไปเพียง 1 ยูนิต ผู้ป่วยจะมีอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า¹⁷ สำหรับค่า time within the therapeutic range (TTR) แสดงถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในเป้าหมาย ดังนั้นเราจึงสามารถใช้ค่า TTR ในการประเมินการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยได้ โดยจากการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า TTR ต่ำกว่าร้อยละ 60 มีอัตราการเกิด major bleeding และอัตราการตายสูงกว่า ผู้ป่วยที่มีค่า TTR สูงกว่าร้อยละ 75 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)

are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

3. ขนาดการใช้ยาแอสไพรินต่อสัปดาห์ของผู้ป่วยที่แพทย์สั่งจ่าย และวิธีการใช้จริง

การทราบถึงขนาดการใช้ยา และวิธีการรับประทานยาของผู้ป่วย เป็นส่วนสำคัญในการประเมิน compliance ในการรับประทานยาของผู้ป่วย ซึ่งหากผู้ป่วยใช้ยาไม่ถูกต้องตามที่แพทย์สั่ง อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้

4. ข้อบ่งใช้ยาแอสไพรินของผู้ป่วย และ INR target

จากที่กล่าวไปข้างต้นว่าเพศหญิงที่ได้รับยาแอสไพรินในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation จะมีความเสี่ยงในการเกิด bleeding สูงกว่าเพศชาย^{12, 13} แต่ในขณะเดียวกันกลับไม่พบความสัมพันธ์นี้ในข้อบ่งใช้อื่น ๆ¹⁴ ดังนั้นจึงควรทราบข้อบ่งใช้ในการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อประเมินความสอดคล้องของค่า INR เป้าหมายในแต่ละโรค

5. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาแอสไพริน

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มใช้ยาแอสไพรินในช่วง 90 วันแรกจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด bleeding^{12, 19} เนื่องจากเป็นช่วงที่ผู้ป่วยยังต้องปรับขนาดการใช้ยา เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมต่อการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

6. โรคประจำตัว และรายการยาที่ผู้ได้รับ

ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคตับ โรคไต และโรคหัวใจและหลอดเลือด มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด major bleeding^{20, 21} มีรายงานว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีประวัติการเกิด bleeding จะมีความดันโลหิตสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติการเกิด bleeding ดังนั้นการควบคุมความดันโลหิตจึงถือเป็นปัจจัยสำคัญต่อ hemorrhagic complications ในระหว่างการใช้ยาแอสไพริน²²

ยาที่ผู้ป่วยได้รับอาจเกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพรินได้ ทำให้ระดับยาแอสไพรินในเลือดของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งความเสี่ยงในการเกิด bleeding มักเกิดในตอนที่ยาเริ่มใช้ และหยุดใช้ยาร่วมอื่น ๆ โดยเฉพาะยาในกลุ่มยาด้านเกล็ดเลือด เช่น aspirin จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ยาแอสไพรินร่วมกับแอสไพริน จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด major bleeding (RR = 2.5; 95% CI: 1.7-3.7)²³ รวมถึงยาในกลุ่ม NSAIDs ที่มีผลข้างเคียงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารได้มาก

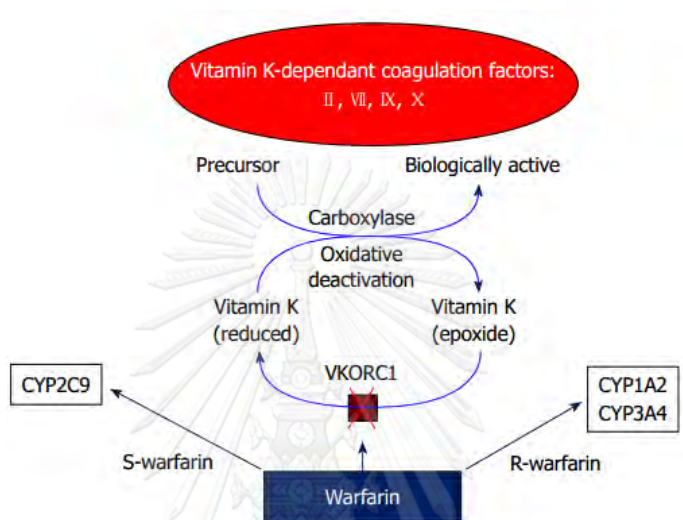
7. ข้อมูลด้านพันธุกรรมที่เกี่ยวข้อง เช่น VKORC1 CYP2C9

เนื่องจากยาแอสไพรินประกอบไปด้วย 2 รูปที่มีฤทธิ์ (active form) คือ S-form และ R-form โดยรูป S-form ออกฤทธิ์ได้แรงกว่า R-form ถึง 3-5 เท่า และถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C9 ในขณะที่ R-form ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4, CYP1A และ 2C19 ได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ และขับออกจากร่างกายทางไต²⁴ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้จะมีผลต่อระดับของยาในเลือดและส่งผลกระทบต่อผลการรักษาได้

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

ยีนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับยีนนี้มี 2 ชนิด คือ CYP2C9 และ VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1) โดยความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 จะมีผลต่อระดับยาฟาร์ฟารินในเลือด ส่วนยีน VKORC1 จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาฟาร์ฟาริน เนื่องจากเป็นยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase ซึ่งเกี่ยวข้องกับการนำ vitamin K กลับมาใช้ใหม่โดยเปลี่ยนจากรูป epoxide โดยที่ vitamin K จำเป็นต่อการทำงานของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด²⁴⁻²⁶



รูปที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการขจัดยาฟาร์ฟาริน²⁷

8. ประวัติการเข้ารับการรักษาจากการเกิด bleeding หรือ clot

ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด bleeding จะมีความเสี่ยงในการเกิด bleeding ซ้ำได้สูงกว่าผู้ที่ไม่เคยมีประวัติการเกิด bleeding มาก่อน^{21, 22} โดยอาจดูจากประวัติการได้รับ Vitamin K, FFP, ค่า hemoglobin ที่ลดลง > 2 g/L, transfusion > 2 unit of red cell

2.3 การประเมินผลการรักษาของยาฟาร์ฟาริน²⁹

ในการประเมินประสิทธิผลของยาเพื่อการควบคุมขนาดยาที่เหมาะสมนั้น จะไม่ประเมินจากระดับยาในเลือด แต่จะประเมินผลทางอ้อมโดยการวัดการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วย โดยในอดีตใช้วิธีการตรวจเลือดหาระดับ prothrombin time (PT) เพื่อวัดความสามารถในการกีดการทำงานของ vitamin K-dependent procoagulant clotting factors คือ factor II, VII และ X โดยการเติม calcium และ thromboplastin ลงใน citrate plasma ทั้งนี้ความแตกต่างในการตอบสนองต่อฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของ thromboplastin ที่ใช้ในแต่ละแหล่ง และวิธีการรายงานค่า PT ทำ

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

ให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้ ต่อมาจึงได้มีการพัฒนาระบบการเทียบมาตรฐานของค่า PT จนพบความสัมพันธ์ระหว่าง Logarithm ของค่า PT กับ thromboplastin โดยคำนวณเป็นค่า International Normalized Ratio (INR)

ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามข้อบ่งใช้ ซึ่งค่า INR ในคนปกติที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะมีค่าประมาณ 1.0 ± 0.1 แต่ในผู้ที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ค่า therapeutic INR นี้ควรอยู่ในระดับ 2.5 ± 0.5 ยกเว้นกรณี mechanical prosthetic valves ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าโดย therapeutic INR จะเท่ากับ 3.0 ± 0.5 ถ้าการควบคุมระดับ INR ได้ตามเกณฑ์ดังกล่าวก็จะลดโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อนลงได้

นอกจากนี้การประเมินผลการรักษาของยาต้านการแข็งตัวของเลือดด้วยค่า INR ยังสามารถดูจากความร่วมมือในการใช้ยาได้จากค่า Time in therapeutic range หรือ TTR เป็นค่าที่เชื่อถือได้ซึ่งสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยต่อยาและความปลอดภัยของผู้ป่วยจากการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของค่า TTR ยังสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการตาย อัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction) และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยเฉพาะในโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) การคำนวณค่า Time in therapeutic range หรือ TTR มีหลายวิธี ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่ดีที่สุดของการคำนวณค่า TTR โดยวิธีที่ใช้คำนวณค่า TTR ในปัจจุบัน มี 2 วิธีหลัก ได้แก่

1. Rosendalls linear interpolation method แนวคิดนี้มีสมมติฐานว่าการเปลี่ยนแปลงค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) จากค่าหนึ่งไปค่าหนึ่งเป็นเส้นตรงซึ่งการคำนวณค่อนข้างยาก แต่ปัจจุบันสามารถดาวน์โหลดโปรแกรมการคำนวณได้จากอินเทอร์เน็ต สำหรับในประเทศไทยได้มีการพัฒนาโปรแกรมบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งโปรแกรมสามารถคำนวณค่า TTR ของผู้ป่วยได้ทั้งในผู้ป่วยแต่ละคนและในภาพรวมของคลินิก
2. Percent (fraction) of INR in range เป็น Traditional Method ซึ่งนับจำนวนครั้งของการมาคลินิกที่ผู้ป่วยมีค่า INR in target ณ ช่วงเวลาที่กำหนด โดยการคำนวณจากจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยแต่ละคนมีค่า INR in target ทหารด้วยจำนวนครั้งทั้งหมดที่วัดในช่วงเวลานั้น

2.4 การปฏิบัติกรณีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษา

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์³⁰ ได้แนะนำแนวทางการปฏิบัติกรณีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษาไว้ดังต่อไปนี้

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

คำแนะนำระดับ ++

1. เมื่อพบว่าค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา ก่อนปรับเปลี่ยนขนาดยา ต้องหาสาเหตุก่อนเสมอ
2. การปรับขนาด warfarin ควรปรับขนาดขึ้นหรือลงครั้งละ 5 - 20% โดยคำนวณเป็นขนาดรวมที่ได้ต่อสัปดาห์
3. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 1.5 ให้ปรับเพิ่มขนาด warfarin ขึ้น 10-20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม
4. หลีกเลี่ยงการใช้ vitamin K ชนิดรับประทานหรือทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงในการแก้ไขภาวะ INR สูง โดยที่ไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม) เนื่องจากอาจจะทำให้เกิด INR ต่ำมากและเกิดภาวะ warfarin resistance ต่อเนื่องไปเป็นสัปดาห์หรือนานกว่านั้นได้ นอกจากนี้การใช้ vitamin K ทางหลอดเลือดดำยังเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ anaphylaxis
5. ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง และมีค่า INR สูงกว่าช่วงรักษาให้แก้ไขโดยใช้ vitamin K1 10 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงและความเร่งด่วนของสถานการณ์ อาจพิจารณาให้ vitamin K1 รับประทานทุก 12 ชั่วโมง
6. ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงปานกลาง ที่ต้องการแก้ไขด้วย vitamin K1 แนะนำให้บริหารยาโดยใช้วิธีการรับประทาน ไม่แนะนำให้ใช้วิธีการฉีดยาได้ผิวหนัง

คำแนะนำระดับ +

1. ผู้ป่วยที่มีค่า INR 1.5-1.9 ให้ปรับขนาด warfarin เพิ่มขึ้น 5-10% ของขนาดต่อสัปดาห์ หรืออาจไม่ปรับยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR บ่อยขึ้นเพื่อดูแลแนวโน้ม
2. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่าช่วงรักษาและกำลังได้รับการปรับยา ควรตรวจค่า INR บ่อย ๆ อย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์ ในช่วงปรับยาจนกว่าได้ค่า INR ที่ต้องการ ความถี่บ่อยขึ้นกับความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolic ของผู้ป่วย หากสูง เช่น prosthetic valve หรือ malignancy ควรตรวจบ่อยขึ้น
3. ในกรณีที่มีค่า INR อยู่นอกช่วงไม่มาก (1.5-2 หรือ 3-4) และไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน อาจยังไม่ปรับขนาดยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR บ่อย ๆ เพื่อดูแลแนวโน้มว่าจะกลับเข้าสู่ระดับช่วงรักษาหรือไม่ การรอโดยไม่แก้ไขนี้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อเลือดออกและ thromboembolism ไม่สูง

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

4. ผู้ป่วยที่มีค่า INR เกินช่วงรักษาแต่ไม่เกิน 5.0 และไม่มีภาวะเลือดออกให้หยุดรับประทานยา 1 วัน และติดตามค่า INR จนเข้าช่วงรักษาและเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง (ลดลง 10% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม)
5. ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ระหว่าง 5.0 ถึง 9.0 แต่ไม่มีภาวะเลือดออกให้หยุดรับประทานวาร์ฟาริน 2 วัน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าสู่ช่วงรักษา และเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง (ลดลงประมาณ 20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม) หากผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งเสริมที่ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่ายอาจพิจารณาให้ vitamin K 1-2.5 มก. และหากผู้ป่วยมีความแรงคั่งวนที่ต้องแก้ไขค่า INR เช่นต้องได้รับการผ่าตัดพิจารณาให้ vitamin K 2.5-5 มก. เพื่อหวังให้ INR กลับมาในช่วงรักษาใน 24 ชั่วโมง
6. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 9.0 แต่ไม่มีภาวะเลือดออกให้หยุดยารวาร์ฟารินและให้ vitamin K 2.5-5 มก. ชนิดรับประทานและติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด โดยคาดว่าจะกลับมาอยู่ในช่วงรักษาใน 24-48 ชั่วโมง แต่หากค่า INR ยังสูงอยู่ อาจให้ vitamin K 1-2 มก. ชนิดรับประทานอีกครั้ง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

หมายเหตุ **คำแนะนำระดับ ++** หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง และการกระทำดังกล่าวมีประโยชน์คุ้มค่าควรทำ
คำแนะนำระดับ + หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง และการกระทำดังกล่าวอาจมีประโยชน์ คุ้มค่าน่าทำ

ตารางที่ 2 แนวทางการปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย 2.0–3.0³⁰

ระดับ INR	แนวทางการปรับขนาดยา
< 1.5	↑ 10-20%
1.5-1.9	↑ 5-10%
2.0-3.0	Continue same dose
3.1-3.9	↓ 5-10%
4.0-4.9	Hold for 1 day then ↓ 10%
5.0-8.9 no bleeding	Omit 1-2 doses, Vit K ₁ 1 mg orally
≥9.0 no bleeding	Vit K ₁ 5-10 mg orally
Major bleeding with any INR	Vit K ₁ 10 mg iv plus FFP Repeat Vit K ₁ every 12 hours if needed

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา วาร์ฟาริน โดยค่า INR อาจอยู่ในช่วงหรือนอกช่วงของการรักษา จะแก้ไขโดยการให้วิตามินเค แบบรับประทาน หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ จะทำให้ค่า INR กลับเข้าสู่ภาวะปกติภายใน 24-48 ชั่วโมง แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจะให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มี clotting factor ที่จำเป็นเมื่อร่างกายมีภาวะเลือดออก นอกจากนี้ในทางปฏิบัติอาจมีการใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการละลายลิ่มเลือด เช่น tranexamic acid ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง

2.5 คลินิก วาร์ฟาริน²⁹

ปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทำให้ภาระงานในหน่วยบริการตติยภูมิเฉพาะทางโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเกินขีดกำลังการทำงานของบุคลากรทางการแพทย์ อีกทั้งยังขาดหน่วยรองรับการส่งต่อเพื่อดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ทำให้มาตรฐานการรักษาและติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่ำกว่าเกณฑ์ ตัวผู้ป่วยต้องเสียเวลาเดินทาง ไม่ได้ได้รับความสะดวกและมีค่าใช้จ่ายเพิ่มเหล่านี้เป็นปัญหาทั้งของผู้ให้บริการและผู้รับบริการ จากปัญหาดังกล่าวส่งผลให้เกิดแนวคิดในการพัฒนาและจัดตั้งหน่วยดูแลติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Warfarin Clinic) ขึ้นเพื่อพัฒนาคุณภาพการให้บริการทางการแพทย์ให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดยิ่งขึ้น มีการเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพื่อเพิ่มความปลอดภัย อีกทั้งเป็นการพัฒนาให้เกิดการบริการครอบคลุมทุกพื้นที่ด้วยการกระจายศูนย์บริการการแพทย์อย่างเป็นเครือข่ายที่เชื่อมโยงของโรงพยาบาลลูกข่ายกับโรงพยาบาลแม่ข่าย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการพัฒนาระบบการให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Warfarin Clinic) ตั้งแต่ระดับโรงพยาบาลชุมชนจนถึงโรงพยาบาลขนาดใหญ่เพื่อที่ผู้ป่วยจะได้เข้าถึงการดูแลที่ได้มาตรฐาน ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคและจากยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน จึงควรเข้ารับคำปรึกษาในคลินิก วาร์ฟาริน ทุกครั้ง เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถให้ยา วาร์ฟาริน ได้อย่างปลอดภัย

2.6 กระบวนการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์

ปัญญาประดิษฐ์ (Artificial Intelligence; AI)³¹

ปัญญาประดิษฐ์ (Artificial Intelligence; AI) คือ การพัฒนาระบบคอมพิวเตอร์ ให้มีพฤติกรรมเหมือนมนุษย์ เป็นศาสตร์แขนงหนึ่งทางด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีที่เกี่ยวกับกระบวนการเลียนแบบพฤติกรรมมนุษย์

**บทคัดย่อและเพิ่มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นเพิ่มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

ในปี ค.ศ. 1956 ศาสตราจารย์ John McCarthy ได้ให้คำนิยามของปัญญาประดิษฐ์ไว้ว่า “เป็นศาสตร์ทางด้านวิทยาศาสตร์และวิศวกรรมศาสตร์ในการสร้างความฉลาดให้กับเครื่องจักร” จึงอาจกล่าวได้ว่าปัญญาประดิษฐ์ เป็นศาสตร์ที่ว่าด้วยการสร้างความฉลาดให้กับเครื่องจักร โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อให้สามารถคำนวณ คิดหาเหตุผล มีการเรียนรู้ได้เสมือนกับสมองของมนุษย์ และตอบสนองต่อสถานการณ์ต่าง ๆ ได้ ทั้งนี้เพื่อช่วยให้ระบบคอมพิวเตอร์สามารถทำงานแทนมนุษย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

สาขางานทางด้านปัญญาประดิษฐ์ นักวิทยาศาสตร์และวิศวกรคอมพิวเตอร์ได้พยายามพัฒนาอุปกรณ์และชุดคำสั่งที่สามารถลอกเลียนความฉลาดของมนุษย์ แต่ยังไม่มียุคไหนที่สามารถทำงานเลียนแบบการทำงานของมนุษย์ได้อย่างสมบูรณ์ ในปัจจุบันการค้นคว้าวิจัยทางด้านปัญญาประดิษฐ์ได้มีความหลากหลายมากขึ้น แยกแขนงออกเป็นสาขาย่อย ๆ ออกไป ในที่นี้จะกล่าวถึงสาขาด้านการเรียนรู้ (Learning) เป็นการศึกษากระบวนการเรียนรู้เพื่อให้เครื่องจักรสามารถเรียนรู้สิ่งใหม่ ๆ ได้ เรียกว่า การเรียนรู้ของเครื่อง (Machine learning)

การเรียนรู้ของเครื่อง (Machine learning)

การเรียนรู้ของเครื่อง คือ การทำให้เครื่องเรียนรู้ได้จากข้อมูลตัวอย่าง หรือจากสภาพแวดล้อม จุดมุ่งหมายคือการพัฒนาหรือปรับปรุงประสิทธิภาพการทำงานของระบบให้ดีขึ้น เมื่อเรียนรู้แล้ว ความรู้ที่เรียนได้จะเก็บไว้ในฐานความรู้ ด้วยรูปแบบการแทนความรู้ไว้อย่างใดอย่างหนึ่ง เช่น กฎฟังก์ชัน โดยการเรียนรู้ของเครื่องสามารถแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ ดังนี้

1. การเรียนรู้แบบไม่มีผู้สอน (Unsupervised learning) เป็นรูปแบบการเรียนรู้ที่ให้เครื่องจักรสามารถเรียนรู้ได้ด้วยตนเอง โดยไม่จำเป็นต้องมีค่าเป้าหมายของแต่ละข้อมูล ปกติจะใช้งานทางด้าน Data Mining โดยให้เครื่องจักรเรียนรู้ลักษณะของกลุ่มข้อมูลที่เข้ามาด้วยตนเอง ซึ่งมักจะเกี่ยวข้องกับการค้นหาความหนาแน่นของกลุ่มข้อมูลหรือระยะห่างของกลุ่มข้อมูล แต่อย่างไรก็ตาม การเรียนรู้แบบไม่มีผู้สอนนี้ อาจจะมีเกี่ยวข้องกับการหาลักษณะเด่นของข้อมูลนั้น ๆ ได้ด้วยตนเองอีกด้วย ตัวอย่างการเรียนรู้แบบไม่มีผู้สอนที่ใช้ในการพัฒนาระบบปัญญาประดิษฐ์ก็คือ การแบ่งกลุ่มข้อมูล (Data Clustering) และการวิเคราะห์แบบแยกส่วนประกอบอิสระ (Independent Component Analysis; ICA)

2. การเรียนรู้แบบมีผู้สอน (Supervised Learning) เป็นรูปแบบการเรียนรู้ที่เครื่องจักรจะต้องอาศัยข้อมูลในการฝึกหัด โดยต้องมีชุดข้อมูลฝึกสอน (Training Data) ซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูล Input และข้อมูล Output ที่ต้องการ ผลที่ได้จากการเรียนรู้จะเป็นฟังก์ชันค่าต่อเนื่อง

**บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

(Regression) หรือ การทำนายประเภทของข้อมูล (Classification) โดยหน้าที่หลักคือ การคาดคะเนผลลัพธ์ที่จะเกิดขึ้นหลังจากผ่านกระบวนการฝึกหัดของข้อมูล

สำหรับในงานวิจัยนี้จะใช้วิธีการเรียนรู้ของเครื่อง เพื่อแบ่งกลุ่มของผลลัพธ์ซึ่งในที่นี้คือ การเกิดหรือไม่เกิดภาวะเลือดออก จากข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่กำหนดเป็นตัวแปรต้น หรือ feature ซึ่งโมเดลที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลประเภทนี้มีหลากหลายโมเดล เช่น Random forest, Naive bay, Decision tree โดยการเลือกใช้โมเดลขึ้นอยู่กับความเหมาะสมของข้อมูล สำหรับงานวิจัยนี้เลือกใช้โมเดล Random forest หรือ ป่าสุ่ม เนื่องจากเป็นโมเดลที่เหมาะสมกับข้อมูลขนาดใหญ่ สามารถทำนายผลได้อย่างแม่นยำ และมีปัญหาในการเกิดปัญหา overfitting น้อย นอกจากนี้ยัง tolerate ต่อ missing data ได้ดี

ป่าสุ่ม (Random forest)³²

แนวคิดของป่าสุ่มคือ การสร้างโมเดลด้วยวิธีการ Decision Tree ขึ้นมาหลาย ๆ โมเดลโดยวิธีการสุ่มตัวแปร แล้วนำผลที่ได้แต่ละโมเดลมารวมกันพร้อมนับจำนวนผลที่มีจำนวนซ้ำกันมากที่สุดออกมาเป็นผลลัพธ์สุดท้าย โดยให้ผลลัพธ์เป็นลักษณะเป็นป่าที่มีต้นไม้หลายต้นจากการสุ่ม แล้วเลือกดูต้นไม้แต่ละต้น โดยโครงสร้างของต้นไม้ประกอบไปด้วยโหนด (node) ซึ่งแต่ละโหนดจะมีเงื่อนไขของตัวแปรเป็นตัวทดสอบ กิ่งของต้นไม้ (branch) ที่แสดงถึงค่าที่เป็นไปได้ของตัวแปรที่ถูกเลือกทดสอบ และใบ (leaf) เป็นสิ่งที่อยู่ล่างสุดของต้นไม้แสดงถึงกลุ่มของข้อมูล (class) ซึ่งก็คือ ผลลัพธ์ที่ได้จากการทำนายผล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานศึกษาวิจัยโดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามธิบดี โดยเป็นข้อมูลของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยารักษาฟาริน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2560

3.2 ประชากรและการเก็บรวบรวมข้อมูล

ประชากร คือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยารักษาฟารินของโรงพยาบาลรามธิบดี
กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยารักษาฟารินของโรงพยาบาลรามธิบดี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2560 ซึ่งมีจำนวนทั้งสิ้น 7,993 คน โดยได้รับข้อมูลจากหน่วยเวชสารสนเทศ (Health Informatics) ของโรงพยาบาลรามธิบดี เป็นข้อมูลของผู้ป่วยในช่วงปี 2555 ถึง 2560 ดังนี้

1. ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ ได้แก่ เพศ วันเดือนปีเกิด ระดับการศึกษา อาชีพ
2. รายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ
3. ผลตรวจเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ
4. ค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ INR, PT, Liver function test, Renal function test และ Hematological test
5. ผลการตรวจวินิจฉัยโรค (ICD-10)

3.3 ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา

งานวิจัยนี้มีการใช้ข้อมูลจำนวนมาก ซึ่งทางผู้วิจัยนำการทำเหมืองข้อมูล (Data mining) มาใช้เป็นแนวทางในการวิเคราะห์ข้อมูล โดยเหมืองข้อมูล คือ กระบวนการที่จัดการกับข้อมูลจำนวนมากเพื่อหาความสัมพันธ์ของข้อมูล โดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

3.3.1 การทำความเข้าใจปัญหา (Problem Understanding)

ขั้นตอนแรกจะต้องทำความเข้าใจเกี่ยวกับปัญหาว่าปัญหานั้นคืออะไร ต้องการให้คำตอบของปัญหาไปในทิศทางหรือลักษณะใด ซึ่งทางผู้วิจัยได้กำหนดปัญหาของงานวิจัยไว้ว่า มีปัจจัยใดบ้างที่ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยารักษาฟาริน เพื่อใช้เป็นแนวทางในการออกแบบเกณฑ์คัดเข้าคลินิกยารักษาฟาริน

**บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

3.3.2 การทำความเข้าใจข้อมูล (Data Understanding)

เป็นขั้นตอนของการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับมาจากโรงพยาบาล และกำหนดว่าข้อมูลที่จะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ควรมีลักษณะอย่างไร เช่น หากต้องการได้ข้อมูลอายุปัจจุบันของผู้ป่วย จะสามารถคำนวณได้จากข้อมูลวันเดือนปีเกิดของผู้ป่วย

3.3.3 การเตรียมข้อมูล (Data Preparation)

โดยปกติระบบประมวลผลข้อมูล สามารถนำเข้าข้อมูลได้ในรูปแบบที่จำกัด (Fixed Known Format) แต่ข้อมูลส่วนใหญ่ที่มีมักไม่ได้จัดเก็บไว้ในลักษณะดังกล่าว จึงต้องมีกระบวนการแปลงข้อมูล (Data Transformation) หรือเปลี่ยนชนิดข้อมูล (Data Conversion) เพื่อให้ข้อมูลอยู่ในลักษณะหรือรูปแบบที่เหมาะสมต่อการนำไปประมวลผลหรือวิเคราะห์ต่อไป เนื่องจากจำนวนข้อมูลที่ได้รับมานั้นมีเป็นจำนวนมาก ทางผู้วิจัยจึงได้ทำการแปลงข้อมูลที่เกี่ยวข้องด้วยโปรแกรมที่พัฒนาขึ้น โดยเลือกใช้ภาษา python ในการเขียนโปรแกรม โดยในงานวิจัยนี้ได้ทำการแปลงข้อมูล ดังต่อไปนี้

1) ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ ได้แก่ เพศ วันเดือนปีเกิด ระดับการศึกษา

จากการศึกษา^{12, 13} พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF เพศหญิงที่ได้รับยาแอสไพรินจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูงกว่าเพศชาย ดังนั้นจึงแปลงข้อมูลเพศหญิงให้มามีค่าเป็น 1 และเพศชายมีค่าเป็น 0 สำหรับระดับการศึกษาแบ่งออกเป็น 5 ระดับ โดยคาดว่าผู้ป่วยที่มีระดับการศึกษาที่สูงจะสามารถเข้าใจและตระหนักถึงความสำคัญของการปฏิบัติตามคำแนะนำของบุคลากรทางการแพทย์ได้ดี มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกน้อย โดยกำหนดให้ผู้ป่วยที่มีระดับการศึกษาสูงกว่าปริญญาตรี มีค่าเป็น 0 เนื่องจากมีความเสี่ยงต่ำ และผู้ป่วยที่มีระดับการศึกษาในระดับประถมศึกษา มีค่าเป็น 4 ซึ่งถือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่สุดดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการแปลงข้อมูลด้านประชากรศาสตร์

Data	Transformed data
เพศ	
เพศหญิง	1
เพศชาย	0
วันเดือนปีเกิด	
วันเดือนปีเกิด	อายุ

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Data	Transformed data
ระดับการศึกษา	
ประถมศึกษา	4
มัธยมศึกษา	3
ปวช. /ปวส. /อนุปริญญา	2
ปริญญาตรี	1
สูงกว่าปริญญาตรี	0

2) รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ จะทำการแปลงรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นค่าที่แสดงถึงความรุนแรงในการเกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน โดยออกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มยาที่ส่งผลเพิ่มค่า INR และกลุ่มยาที่ส่งผลลดค่า INR โดยข้อมูลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่น ๆ กับยารวาร์ฟาริน แสดงข้อมูลในรูปแบบของค่าระดับความรุนแรง (Severity) และระดับนัยสำคัญทางคลินิกของปฏิกิริยาระหว่างยา (Significant) จึงแปลงข้อมูลรายการยาเป็นตัวเลขที่ได้จากผลคูณของค่า INR effect, severity และ significant ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการแปลงข้อมูลที่ส่งผลต่อความรุนแรงในการเกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน

Data	Transformed data
INR effect	
เพิ่มค่า INR	1
ลดค่า INR	-1
Severity	
Contraindication	4
Major	3
Moderate	2
Mild	1
ไม่มี Drug interaction	0
Significant	
major suspected	5
moderate suspected	4

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Data	Transformed data
minor suspected	3
major/moderate possible	2
minor possible, any unlikely	1

3) ผลการตรวจวินิจฉัยโรค (ICD-10) โดยผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคตับ โรคไต และโรคหัวใจและหลอดเลือด มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดออก เนื่องจากตับเป็นอวัยวะสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาแอสไพริน ดังนั้นการทำงานของตับที่ผิดปกติไป จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก นอกจากนี้ไตเป็นอวัยวะสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการขจัดยา และมีการศึกษา^{20, 21} ที่กล่าวว่าผู้ป่วยไตวายมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ สำหรับโรคความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากการศึกษา^{20, 21} พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเหล่านี้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง ดังนั้นจึงกำหนดให้ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมดังแสดงในตารางที่ 5 เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมีค่าเป็น 1 ในทางกลับกันหากผู้ป่วยไม่มีโรคร่วมเหล่านี้จะมีค่าเป็น 0 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypothyroid จะส่งผลลดฤทธิ์ของยาแอสไพริน ดังนั้นจึงกำหนดให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเป็น -1

ตารางที่ 5 แสดงโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

Diseases	ICD-10	Transformed data
Diseases of liver	K70-K77	
Alcoholic liver failure	K70	1
Toxic Liver disease	K71	1
Hepatic failure, not elsewhere classified	K72	1
Chronic hepatitis, not elsewhere classified	K73	1
Fibrosis and cirrhosis of liver	K74	1
Other inflammatory liver diseases	K75	1
Other diseases of liver	K76	1
Liver disorders in diseases classified elsewhere	K77	1
Hypertensive diseases	I10-I15	
Essential (primary) hypertension	I10	1

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Diseases	ICD-10	Transformed data
Hypertensive heart disease	I11	1
Hypertensive renal disease	I12	1
Hypertensive heart and renal disease	I13	1
Secondary hypertension	I15	1
Ischemic heart diseases	I20-I25	
Angina pectoris	I20	1
Acute myocardial infarction	I21	1
Subsequent myocardial infarction	I22	1
Certain current complications following acute myocardial infarction	I23	1
Other acute ischemic heart diseases	I24	1
Chronic ischemic heart disease	I25	1
Heart failure	I50	1
Cerebrovascular diseases	I60-I69	
Subarachnoid haemorrhage	I60	1
Intracerebral haemorrhage	I61	1
Other non-traumatic intracranial haemorrhage	I62	1
Stroke, not specified as hemorrhage or infarction	I64	1
Sequelae of cerebrovascular disease	I69	1
Renal failure	N17-N19	
Acute renal failure	N17	1
Chronic kidney disease	N18	1
Unspecified kidney failure	N19	1
Abnormality of albumin	R77.0	1
Disorders of thyroid gland		
Subclinical iodine-deficiency hypothyroidism	E02	-1 (ลด warfarin)
Other hypothyroidism	E03	-1 (ลด warfarin)

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Diseases	ICD-10	Transformed data
Thyrotoxicosis [hyperthyroidism]	E05	1
Thyroiditis	E06	1
Diabetes mellitus	E10-E14	
Insulin-dependent diabetes mellitus	E10	1
Non-insulin-dependent diabetes mellitus	E11	1
Malnutrition-related diabetes mellitus	E12	1
Other specified diabetes mellitus	E13	1
Unspecified diabetes mellitus	E14	1
Malnutrition	E40-E46	
Unspecified severe protein-energy malnutrition	E43	1
Protein-energy malnutrition of moderate and mild degree	E44	1
Unspecified protein-energy malnutrition	E46	1
Primary Thrombophilia	D68.5	1
Haemorrhagic condition, unspecified	D69.9	1

4) ภาวะเลือดออกของผู้ป่วย (bleeding) โดยดูจากผลิตภัณฑ์เลือดหรือยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อแก้ไขภาวะเลือดออก ดังแสดงในตารางที่ 6 หากผู้ป่วยได้รับผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะถือว่าผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก โดยจะ Transformed data เป็น 1 ในทางกลับกันถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะถือว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออก ค่า Transformed data จะมีค่าเป็น 0

ตารางที่ 6 แสดงผลิตภัณฑ์เลือดหรือยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อแก้ไขภาวะเลือดออก

Data	Transformed data
Blood products	
Cryoprecipitate	1
Cryo-Removed Plasma (CRP)	1
Fresh frozen plasma (FFP)	1
Leukocyte poor red blood cell (LPRC) โดยวิธี centrifugation	1

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Data	Transformed data
Leukocyte removal from RBC by filtration	1
Packed red cell (PRC)	1
Single donor red cell, filtration and irradiation (SDFI)	1
Drugs	
Tranexamic acid	1
Vitamin K	1
Recombinant activated factor VII	1

สำหรับค่าทางห้องปฏิบัติการที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออก ได้แก่ ค่า INR, ค่า Liver function test ได้แก่ AST ALT Albumin Bilirubin Total protein, และค่า Renal function test ได้แก่ ค่า eGFR (CKD-EPI), BUN ซึ่งค่าเหล่านี้ทางผู้วิจัยจะนำค่าที่แท้จริงของผู้ป่วยมาใช้ในการคำนวณ

นอกจากนี้ยังมีค่า TTR ซึ่งคำนวณได้จากสมการดังต่อไปนี้

$$TTR = \frac{\text{จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในค่าเป้าหมาย}}{\text{จำนวนครั้งทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจค่า INR}}$$

ในกรณีที่ข้อมูลสูญหายไป (missing data) ทางผู้วิจัยมีวิธีการจัดการกับข้อมูลที่สูญหาย (missing data treatment) โดยการแทนที่ด้วยค่าทางห้องปฏิบัติการของคนปกติดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดง missing data treatment

Data	missing data treatment
ค่า INR	2.5
ค่า TTR	60 %
ค่า AST	34 U/L
ค่า ALT	55
ค่า Albumin	35 g/dL
ค่า Bilirubin	2 mg%

บทคัดย่อและเพิ่มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นเพิ่มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

Data	missing data treatment
ค่า Total Protein	64 g/L
ค่า eGFR	90 ml/min/1.73 m ²
ค่า BUN	12.5 g/dL

3.3.4 การสร้างแบบจำลอง (Model Building)

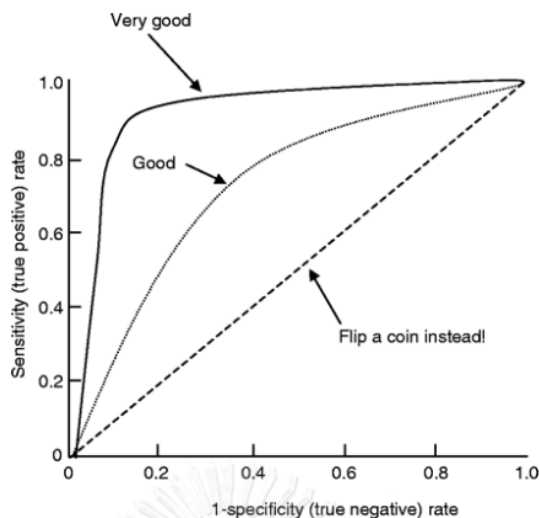
การสร้างรูปแบบความสัมพันธ์ (Relational Pattern) อาจอยู่ในรูปของแบบจำลองทางคอมพิวเตอร์ (Computer Model) หรือสมการความสัมพันธ์ (Equation) ซึ่งงานวิจัยนี้ใช้โปรแกรม Orange version 3.10: Data Mining Toolbox in Python ในการสร้างแบบจำลอง ทางผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยเลือกใช้โมเดล Random forest ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นและตัวแปรตาม ด้วยโปรแกรม Orange version 3.10 โดยในที่นี้ตัวแปรต้นคือ ข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ได้ทำการแปลงข้อมูลเอาไว้แล้ว ได้แก่ ค่า INR, TTR, Albumin, Total protein, Bilirubin, AST, ALT, BUN, eGFR และอายุ ส่วนตัวแปรตามคือ การเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วย โดยดูจากผลิตภัณฑ์เลือดหรือยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อแก้ไขภาวะเลือดออก

โดยเริ่มต้นจากการจัดอันดับของตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก หลังจากนั้นจึงสร้างแบบจำลองป่าสุ่มโดยการเพิ่มตัวแปรทีละตัวตามลำดับโดยเริ่มจากตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากที่สุดแล้วจึงทดสอบความสามารถในการทำนายของแต่ละแบบจำลอง ด้วยวิธีการแบ่งข้อมูลเพื่อนำมาทดสอบแบบ 10-fold cross validation test โดยการแบ่งข้อมูลออกเป็น 10 ส่วน ซึ่งแต่ละส่วนมีจำนวนข้อมูลเท่ากันแล้วนำข้อมูล 1 ส่วนใช้เป็นตัวทดสอบประสิทธิภาพของโมเดล ทำซ้ำจนครบจำนวนที่แบ่ง แล้วแสดงผลออกมาในรูปแบบต่อไปนี้

กราฟ Receiver operating characteristic (ROC) คือ กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง true positive rate (Sensitivity) กับ false positive rate (1-Specificity) โดยผลที่ได้ควรมี Sensitivity สูง และมี Specificity สูง ซึ่งค่า Specificity ที่สูงจะส่งผลให้มี false positive rate ต่ำ และทำให้ ROC curve ชิดมุมซ้ายบนมากที่สุดดังแสดงในรูปที่ 4 นอกจากนี้ ROC curve ยังช่วยในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการวิเคราะห์ที่ได้ด้วยการเปรียบเทียบจากพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC) โดยพื้นที่ใต้เส้นโค้งที่มากกว่าแสดงถึงประสิทธิภาพที่สูงกว่า

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.



รูปที่ 4 แสดง Receiver operating characteristic (ROC) curve³³

ค่า F-Measure (F1) เป็นค่าที่ใช้ในการวัดประสิทธิภาพโดยรวม ซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยของค่าความแม่นยำ (precision) และค่าความระลึก (recall) โดยค่าความแม่นยำ คือ จำนวนที่ทำนายถูกจากข้อมูลในกลุ่มที่พิจารณาอยู่ ซึ่งถ้าค่านี้ยิ่งมากถือว่าโมเดลนี้สามารถทำนายข้อมูลได้อย่างถูกต้อง และค่าความระลึก คือ อัตราส่วนของการค้นพบข้อมูลที่ถูกต้องจากจำนวนข้อมูลที่ถูกต้องทั้งหมด เช่น ถ้าเรากำลังตรวจหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกอยู่ ค่านี้จะบอกว่าเรามีโอกาสตรวจเจอผู้ป่วยกลุ่มนั้นมากแค่ไหน

จากนั้นนำค่า AUC และ F-Measure ที่โปรแกรมคำนวณได้มาสร้างกราฟความสัมพันธ์โดยมีแกน X เป็นจำนวนตัวแปร และแกน Y คือค่า AUC และ F-Measure แบบจำลองที่มีค่า AUC และ F-Measure สูงที่สุดจะเป็นแบบจำลองที่มีความสามารถการทำนายสูงที่สุด

3.3.5 การประเมินผล (Evaluation)

เลือกแบบจำลองที่มีความสามารถในการทำนายสูงสุด มาเปรียบเทียบกับองค์ความรู้ทางคลินิกเพื่อยืนยันสมมติฐานและความสมเหตุสมผลของแบบจำลอง หลังจากที่ได้แบบจำลองแล้ว ต้องทำการประเมินผลว่าแบบจำลองนั้นสามารถนำมาใช้ทำนายผลลัพธ์ได้ถูกต้องแม่นยำมากน้อยเพียงใด โดยการนำแบบจำลองไปประมวลผลกับข้อมูลจริงที่มีอยู่

ในงานวิจัยนี้จะนำแบบจำลองที่ได้มาพัฒนาเป็นเกณฑ์คัดเข้าที่อยู่ในรูปแบบของ checklist ที่ประกอบด้วยตัวแปรต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก โดยอาจมีการถ่วงน้ำหนักของตัวแปรแต่ละตัวที่แตกต่างกัน

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่มีวัตถุประสงค์เพื่อออกแบบเกณฑ์คัดเข้าที่เหมาะสมต่อการนำมาใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกวาร์ฟาริน โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามาธิบดี ซึ่งเป็นข้อมูลของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยาวาร์ฟาริน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2560 จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 7,993 คน ซึ่งมีผลการวิเคราะห์ข้อมูลดังต่อไปนี้

4.1 ข้อมูลทั่วไป

จากข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 7,993 คน พบว่าเป็นผู้ป่วยเพศชาย 3,750 คน (ร้อยละ 46.92) และเพศหญิง 4,243 คน (ร้อยละ 53.08) สำหรับอายุของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษามีพบว่ามีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 67 ± 16.5 ปี โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 65 ปี เป็นจำนวน 4,701 คน (ร้อยละ 58.81) และจากข้อมูลการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 4,879 คน (ร้อยละ 61.04) ที่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษา รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่มีวุฒิการศึกษาอยู่ในระดับประถมศึกษา จำนวน 1,382 คน (ร้อยละ 17.29)

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
เพศ	
เพศชาย	3,750 (46.92)
เพศหญิง	4,243 (53.08)
อายุ	
2 - 10 ปี	30 (0.38)
11 - 17 ปี	27 (0.34)
18 - 40 ปี	500 (6.26)
41 - 65 ปี	2,498 (31.25)
> 65 ปี	4,701 (58.81)
66 - 80 ปี	2,797 (34.99)

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
> 80 ปี	1,714 (21.44)
อายุเฉลี่ย (ปี) \pm IQR	67 \pm 16.5
วุฒิการศึกษา	
ประถมศึกษา	1,382 (17.29)
มัธยมศึกษา	352 (4.40)
ปริญญาตรี	798 (9.98)
ปริญญาโท	211 (2.64)
ปริญญาเอก	31 (0.39)
ปวช. / ปวส. / อนุปริญญา	340 (4.25)
ไม่มีข้อมูล	4,879 (61.04)

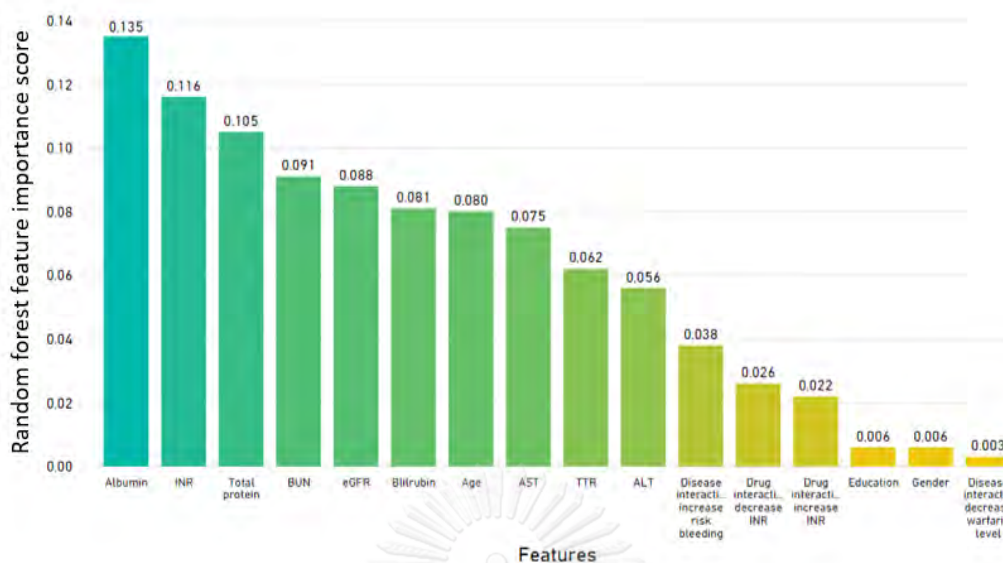
4.2 อันดับของตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

งานวิจัยนี้ใช้โปรแกรม Orange version 3.10: Data Mining Toolbox in Python ในการจัดลำดับความสำคัญของตัวแปร ด้วยโมเดล Random forest ซึ่งแสดงอันดับความสำคัญของตัวแปร ทั้ง 16 ตัวได้ดังนี้ 1) Albumin 2) INR 3) Total protein 4) BUN 5) eGFR 6) Total bilirubin 7) อายุ 8) AST 9) TTR 10) ALT 11) Drug-Disease interaction ที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก 12) Drug-Drug interaction ที่มีผลลดค่า INR 13) Drug-Drug interaction ที่มีผลเพิ่มค่า INR 14) วุฒิการศึกษา 15) เพศ และ 16) Drug-Disease interaction ที่มีผลลดระดับยา

วารสารดังแสดงในรูปที่ 5
 5
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

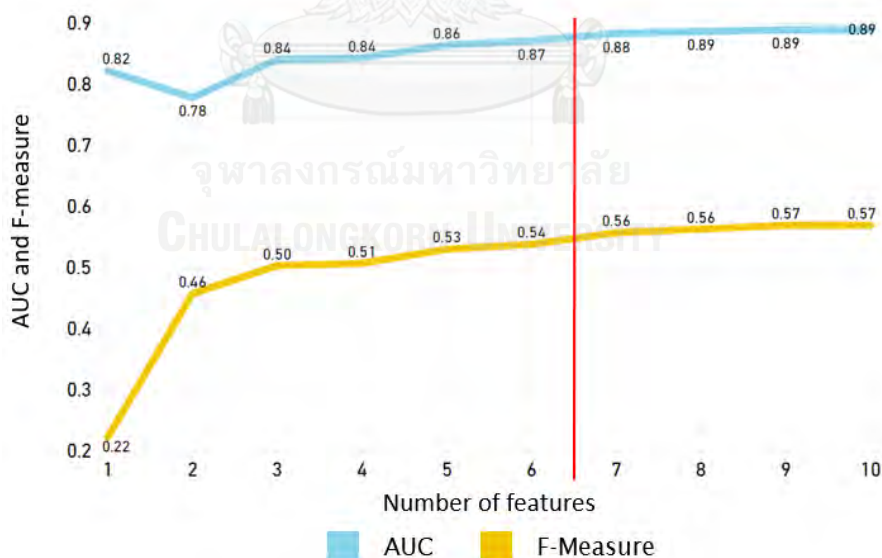
บทคัดย่อและเพิ่มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นเพิ่มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.



รูปที่ 5 แผนภูมิแท่งแสดงอันดับของตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

จากนั้นจึงคัดเลือกตัวแปรที่มีความสำคัญตามลำดับค่า Random forest feature importance score มาสร้างเป็นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ แล้วทดสอบแบบจำลองด้วยวิธี cross-validation แล้วจึงคัดเลือกแบบจำลองที่ดีที่สุดจากกราฟความสัมพันธ์ของค่า AUC และ F-Measure ดังแสดงในรูปที่ 6



รูปที่ 6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า AUC ค่า F-Measure และ จำนวนตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

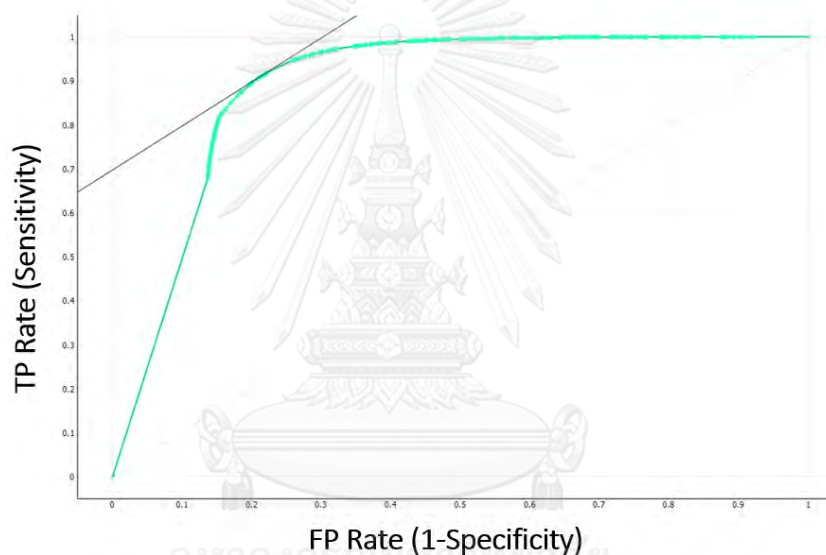
บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR) เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR) are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

จากกราฟแสดงความสัมพันธ์ข้างต้น ทางผู้วิจัยจึงคัดเลือกแบบจำลองที่ประกอบด้วยตัวแปร 6 ตัวแปร เพื่อมาศึกษาค่าของตัวแปรที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ได้แก่

1. Albumin
2. INR
3. Total protein
4. BUN
5. eGFR
6. Total bilirubin

โดยตัวแปร 6 ตัวนี้สามารถนำมาวิเคราะห์ ROC analysis ได้ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 แสดง ROC analysis

4.3 ค่าของตัวแปรที่ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออก

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่คัดเลือกแล้วกับการเกิดภาวะเลือดออกด้วยโปรแกรม Orange version 3.10: Data Mining Toolbox in Python ในการสร้างแบบจำลองของความสัมพันธ์ โดยใช้โมเดล Random forest ซึ่งโปรแกรมจะให้ผลลัพธ์ออกมาในรูปแบบของป่าสุ่ม ที่มีต้นไม้จำนวน 10 ต้น ดังแสดงในรูปที่ 8 โดยต้นไม้แต่ละต้นจะแสดงค่าของตัวแปรแต่ละตัวที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก ในลักษณะของแผนภูมิต้นไม้ (Tree Diagram) ดังแสดงในรูปที่ 9

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

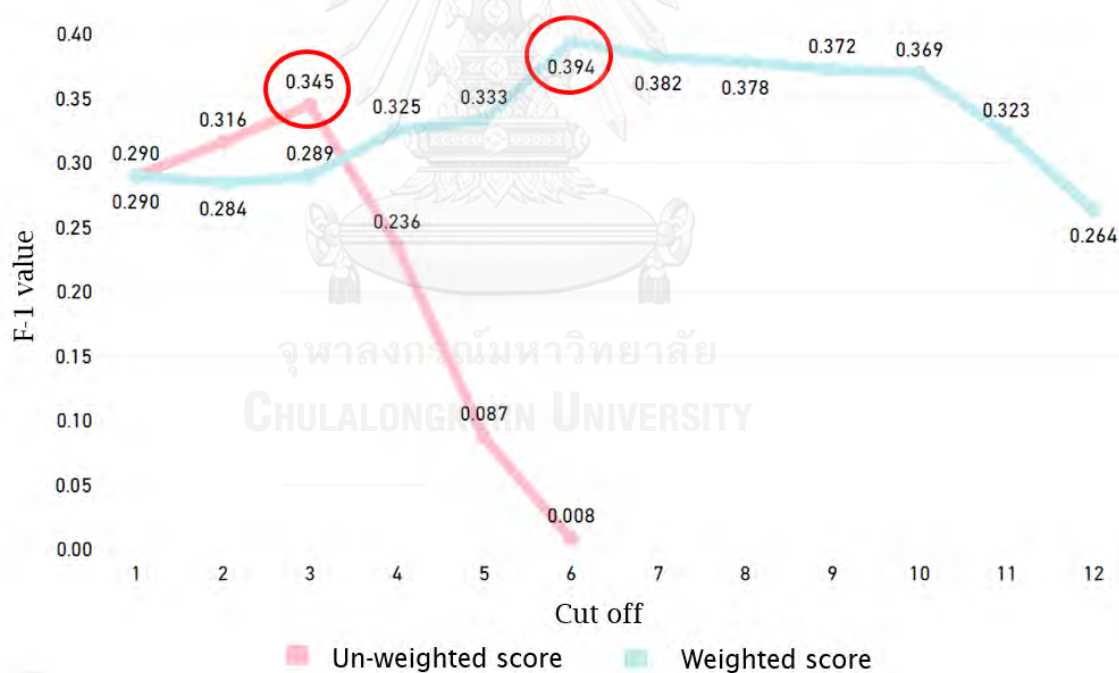
The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

ตารางที่ 9 แสดงค่าของตัวแปรที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ตัวแปรที่มีผลต่อภาวะเลือดออก	ค่าที่ได้จากการวิเคราะห์
Albumin	< 25 g/dL
INR	> 7
Total protein	< 60 g/L
BUN	> 40 g/dL
eGFR	< 25 ml/min/1.73 m ²
Total bilirubin	> 2 mg%

จากนั้นนำค่าของตัวแปรเหล่านี้มาพัฒนาต่อเป็น checklist สำหรับนำมาใช้ในการทำนายผลของการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพริน เพื่อใช้เป็นเกณฑ์สำหรับคัดกรองผู้ป่วยเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกแอสไพริน

4.4 การประเมินความแม่นยำในการทำนายผลของ checklist ที่ได้



รูปที่ 10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า F-Measure และคะแนนที่ได้จากการประเมิน checklist แบบถ่วงน้ำหนัก และไม่ถ่วงน้ำหนัก

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR) เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR) are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

จากกราฟข้างต้น เส้นสีชมพูกำหนดให้ตัวแปรทั้งหมดตัวมีค่าเท่ากับ 1 คะแนน (ไม่ถ่วงน้ำหนัก) พบว่าค่า F-1 มีค่าสูงที่สุดที่ 3 คะแนน ดังนั้นหากประเมินแล้วได้คะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปแสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารักษาโรคในอนาคต ในขณะที่กราฟเส้นสีฟ้ากำหนดให้มีการถ่วงน้ำหนักตัวแปรแต่ละตัวตามอันดับความเกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออก โดยให้ตัวแปรแต่ละตัวมีค่าแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงการถ่วงน้ำหนักตัวแปรที่นำมาใช้ในการประเมิน checklist

ตัวแปรที่มีผลต่อภาวะเลือดออก	ค่าที่ได้จากการวิเคราะห์	คะแนน
Albumin	< 25 g/dL	6
INR	> 7	5
Total protein	< 60 g/L	4
BUN	> 40 g/dL	3
eGFR	< 25 ml/min/1.73 m ²	2
Total bilirubin	> 2 mg%	1

เมื่อถ่วงน้ำหนักแล้ว พบว่าค่า F-1 มีค่าสูงที่สุดที่ 6 คะแนน ดังนั้นหากประเมินแล้วได้คะแนนตั้งแต่ 6 คะแนนขึ้นไป แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารักษาโรคในอนาคต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

บทที่ 5

อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ และสรุปผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษารูปภาพความสัมพันธ์ของจำนวนตัวแปร ค่า AUC และค่า F- Measure ของตัวแปรทั้งหมด พบว่าเมื่อเพิ่มจำนวนตัวแปรไปที่ละหนึ่งตัวแปรจะได้ค่า AUC และค่า F- Measure ที่เพิ่มขึ้น แต่เมื่อเพิ่มตัวแปรไปถึง 7 ตัวแปร พบว่าทั้งค่า AUC และค่า F- Measure เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงเลือกตัวแปรมาเพียงแค่ 6 ตัวแปรแรกที่มีอันดับสูงที่สุด ได้แก่ 1. Albumin 2. INR 3. Total protein 4. BUN 5. eGFR 6. Total bilirubin แล้วนำมาศึกษาหาค่าของตัวแปรแต่ละตัวที่ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออก โดยพบว่าตัวแปรทั้ง 6 ตัวที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้สูงมีความสอดคล้องกับทางคลินิก โดยค่า Albumin ที่น้อยจะทำให้ยารวาร์ฟารินอยู่ในเลือดได้มาก เนื่องจากยารวาร์ฟารินเป็นยาที่จับกับโปรตีน (Protein binding) ได้สูงถึงร้อยละ 99 โดยโปรตีนส่วนใหญ่ในร่างกายที่จับกับยารวาร์ฟาริน คือ Albumin ดังนั้นการที่พบว่า Albumin ในเลือดน้อยกว่า 25 g/dL ผู้ป่วยจึงมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะเลือดออก เช่นเดียวกับกับค่า Total protein ซึ่งเป็นปริมาณโปรตีนรวมในกระแสเลือด ที่ประกอบไปด้วย Albumin และ Globulin ในกรณีที่มีน้อยเกินไปย่อมส่งผลกระทบต่อระดับยารวาร์ฟารินในเลือด ดังนั้นหากผู้ป่วยมีค่า Total protein น้อยกว่า 60 g/L อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจากรวาร์ฟารินได้ สำหรับค่า INR เป็นค่าที่ใช้ในการติดตามประสิทธิภาพของยารวาร์ฟาริน หากค่า INR สูงกว่าช่วงระดับเป้าหมาย (INR 2-3) แสดงถึงการมีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นหากค่า INR มากกว่า 7 ผู้ป่วยก็จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง นอกจากนี้ยารวาร์ฟารินเป็นยาที่ถูกขับออกทางไต ดังนั้นการทำงานของไตที่ลดลงจะทำให้มียารวาร์ฟารินอยู่ในร่างกายปริมาณมากขึ้น โดยค่า BUN ที่มากกว่า 40 g/dL และค่า eGFR ที่น้อยกว่า 25 ml/min/1.73 m² จะส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกที่สูงขึ้น เนื่องจากแสดงถึงการทำงานของไตที่ลดลง ในขณะที่กระบวนการเมตาบอลิซึมของยารวาร์ฟารินเกิดขึ้นที่ตับ หากตับมีการทำงานที่ผิดปกติไปจะส่งผลกระทบต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา โดยการตรวจการทำงานของตับสามารถทดสอบได้หลายค่า ซึ่งในที่นี้ค่า Total bilirubin ที่มากกว่า 2 mg% จะส่งผลกระทบต่อภาวะเลือดออก โดยการตรวจ Billirubin เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจการทำงานของตับ ซึ่งค่าที่สูงผิดปกตินั้นอาจมีสาเหตุมาจากตับหรือไตทำงานผิดปกติไป

จากการนำค่าของตัวแปรทั้ง 6 ตัว มาพัฒนาต่อเป็น checklist สำหรับนำมาใช้ในการทำนายผลของการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟาริน เมื่อประเมินผลการทำนายการเกิดภาวะ

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

เลือดออกของ checklist พบว่าการทำนายให้ผลลัพธ์ที่มี false negative สูง เนื่องจากมีจำนวนข้อมูลของผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกมากกว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกหลายเท่า

5.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

ทางผู้วิจัยได้สังเกตเห็นว่าขนาดยารวาร์ฟารินต่อสัปดาห์เป็นตัวแปรหนึ่งที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออก จึงได้วางแผนที่จะคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อนำมาใช้ในการศึกษา แต่เนื่องจากข้อมูลที่ใช้ในการศึกษานี้ เป็นข้อมูลที่มีการเก็บในฐานข้อมูลตามแต่ละแผนกการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ทำให้มีผู้บันทึกข้อมูลลงในระบบได้หลายคน จึงทำให้ข้อมูลวิธีการรับประทานยารวาร์ฟารินของผู้ป่วย มีการบันทึกข้อมูลในรูปแบบที่แตกต่างกันมากถึง 28,000 รูปแบบ ทางผู้วิจัยจึงไม่สามารถคำนวณหาขนาดการใช้ยาต่อสัปดาห์ของผู้ป่วยได้ ซึ่งข้อมูลขนาดการใช้ยารวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ของผู้ป่วยนั้นเป็นอีกข้อมูลที่สำคัญ เราสามารถใช้ข้อมูลนี้ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะเลือดออกกับขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้รับต่อสัปดาห์ รวมไปถึงความสัมพันธ์ของความร่วมมือในการใช้ยากับรูปแบบวิธีการรับประทานยาที่อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้ เนื่องจากยารวาร์ฟารินมีรูปแบบวิธีการรับประทานยาที่หลากหลาย แม้ว่าขนาดมิลลิกรัมต่อสัปดาห์ที่เท่ากัน เช่น ขนาดยา 25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ สามารถรับประทานได้ 3 รูปแบบ ดังนี้

1. วาร์ฟาริน 5 มิลลิกรัม 1 เม็ด ก่อนนอน ทุกวันจันทร์ - ศุกร์
2. วาร์ฟาริน 5 มิลลิกรัม ½ เม็ด ก่อนนอน ทุกวันจันทร์ - พฤหัสบดี และ 1 เม็ดทุกวันศุกร์ - อาทิตย์
3. วาร์ฟาริน 3 มิลลิกรัม 1 เม็ด ก่อนนอน ทุกวันจันทร์ - ศุกร์ และวาร์ฟาริน 5 มิลลิกรัม 1 เม็ด ทุกวันศุกร์ - อาทิตย์

ซึ่งเห็นได้ว่าการรับประทานยาในรูปแบบที่แตกต่างกันอาจส่งผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยได้ ซึ่งการใช้ยารวาร์ฟารินนั้นความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยถือเป็นสิ่งสำคัญ หากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาตามที่แพทย์สั่งได้ อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ตามมา ดังนั้นหากสามารถวิเคราะห์หาความสัมพันธ์เหล่านี้ได้ จะเป็นประโยชน์ต่อการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับคำปรึกษาด้านการใช้ยาในคลินิกวาร์ฟาริน

จากการประเมินแบบจำลองที่นำมาสร้างเป็น checklist นั้น ยังมีค่า false negative สูงอยู่ เนื่องจากมีจำนวนข้อมูลของผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกมากกว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกหลายเท่า ดังนั้นในขั้นตอนของการเรียนรู้ของเครื่องเพื่อสร้างแบบจำลองควรสุ่มจำนวนข้อมูลของ

**บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก และข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพริน ออกมาในจำนวนที่เท่า ๆ กัน เพื่อลดโอกาสการเกิดความลำเอียง (Bias) ของแบบจำลอง

สำหรับขั้นตอนการประเมิน checklist อาจทดลองใช้วิธีการถ่วงน้ำหนักตัวแปรที่แตกต่างกัน เช่น กำหนดให้ albumin มีค่าเท่ากับ 2 ส่วนตัวแปรอื่น ๆ มีค่าเท่ากับ 1 ซึ่งสามารถทำได้หลายรูปแบบ นอกจากนี้อาจทดลองสร้างแบบจำลองโดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์อื่น ๆ เพื่อหาแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุดต่อการนำมาพัฒนาต่อเป็นเกณฑ์การคัดเข้าคลินิกแอสไพรินที่สมบูรณ์

5.3 สรุปผลการวิจัย

จากผลการวิเคราะห์ตัวแปรทั้งหมด 16 ตัวแปร ได้แก่ INR, TTR, Albumin, Total protein, Total bilirubin, AST, ALT, BUN, eGFR, Drug-Disease interaction ที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก, Drug-Disease interaction ที่มีผลลดระดับยาแอสไพริน, Drug-Drug interaction ที่มีผลเพิ่มค่า INR, Drug-Drug interaction ที่มีผลลดค่า INR, วุฒิการศึกษา, เพศ และอายุ โดยการศึกษากราฟความสัมพันธ์ของจำนวนตัวแปร ค่า AUC และค่า F-Measure ของตัวแปรทั้งหมด พบว่าตัวแปรที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกสูงเป็น 6 อันดับแรก ได้แก่ 1) Albumin 2) INR 3) Total protein 4) BUN 5) eGFR 6) Total bilirubin ซึ่งสามารถนำตัวแปรทั้ง 6 ตัวมาใช้เป็นเกณฑ์ในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินเพื่อเข้ารับคำปรึกษาในคลินิกแอสไพรินได้



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

เอกสารอ้างอิง

1. Choicharnchaikul S, Malathum P, Karnchanachari S. The Use of Warfarin in Older Adults: A Case Study and Caring. Rama Nurs J. 2008 Sep; 14(3):366-84.
2. คณาทิพย์ สิงห์สาย, ภาณุวัฒน์ อภัย, กรรณิกา เทียรฆนิธิกุล, วิมล สุวรรณเกษางษ์. วาร์ฟารินกับภาวะเลือดออกที่รุนแรงในฐานข้อมูล Thai vigibase. ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ 2554; 54(4): 125-30.
3. Chilipko AA, Norwood DK. Evaluating warfarin management by pharmacists in a community teaching hospital. Consult Pharm. 2014 Feb; 29(2):95-103.
4. Viquez-Jaikel A, Victoria Hall-Ramírez, Ramos-Esquivel A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention. Int J Clin Pharm. 2017 Feb; 39(1):41-4.
5. Rossiter J, Soor G, Telner D, Aliarzadeh B, Lake J. A Pharmacist-Led Point-of-Care INR Clinic: Optimizing Care in a Family Health Team Setting. Int J Family Med. 2013 Dec 12; 2013:691454.
6. Sharabiani A, Bress A, Douzali E, Darabi H. Revisiting Warfarin Dosing Using Machine Learning Techniques. Comput Math Methods Med. 2015 Jul; 2015:1-9.
7. Hu YH, Wu F, Lo CL, Tai CT. Predicting warfarin dosage from clinical data: a supervised learning approach. Artif Intell Med. 2012; 56(1): 27-34.
8. Martin B, Filipovic M, Rennie L, Shaw D. Using Machine Learning to Prescribe Warfarin. In: Dicheva D, Dochev D, editors. Artificial Intelligence: Methodology, Systems, and Applications. Proceedings of the 14th International Conference, AIMSA; 2010 Sep 8-10; Varna, Bulgaria: Springer; 2010. p. 151-60.
9. อธิกา จารุโชติภมล. วาร์ฟารินและความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม Warfarin and Genetic Polymorphism. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal-วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ. 2010;5(2):180-4.
10. Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Basic and clinical pharmacology. 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012. p. 609.

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

11. นุชนาฏ เสือเล็ก. ยาที่มีผลต่อเลือด. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2552.
12. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9025):423-8.
13. Sam C, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Lambert JW, Wolf PA, et al. Warfarin and aspirin use and the predictors of major bleeding complications in atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2004;94(7):947-51.
14. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G, et al, on behalf of the I, on behalf of. Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Risk of Bleeding. *Thromb Haemost*. 2001;85(03):418-22.
15. Keeling D. Duration of anticoagulation: decision making based on absolute risk. *Blood Reviews*. 2006;20(3):173-8.
16. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Annals of internal medicine*. 1994;120(11):897-902.
17. Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7372):1073-5.
18. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Archives of internal medicine*. 2007;167(3):239-45.
19. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.
20. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American heart journal*. 2005;149(4):650-6.

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

21. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. *Journal of General Internal Medicine*. 1998;13(5):311-6.
22. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clinical therapeutics*. 2004;26(9):1470-8.
23. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Annals of internal medicine*. 2005;143(4):241-50.
24. 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.
25. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268-78.
26. Vecsler M, Loebstein R, Almog S, Kurnik D, Goldman B, Halkin H, et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost*. 2006;95(2):205-11.
27. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FWA. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World Journal of Cardiology*. 2011;3(11):351-8.
28. Weitz JI. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. In: Brunton LL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 861
29. คณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ สาขาโรคหัวใจ. คู่มือการดำเนินการ ตามแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ สาขาโรคหัวใจ เรื่อง การบริหารจัดการหน่วยดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Warfarin Clinic Management). สำนักบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัท โอ-วิทย์ (ประเทศไทย) จำกัด; 2559.

**บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด**

**The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.**

30. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทาน. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2553.
31. ณีภูษี อรุณ. ปัญญาประดิษฐ์กับการประยุกต์ใช้งาน Artificial Intelligence and the Application. นักบริหาร Executive Journal. 2553; 30(4): 167-171.
32. Uttamamunee C, Praneetpolgrang P. The Development of Model for Online Autonomous Decision Support Systems for Managing the Study Plan of Students in Higher Education. Journal of information science and technology. 2010; 1(2): 39-48.
33. Galley HF. Editorial II: Solid as a ROC. Br J Anaesth. 2004 Nov; 93(5): 623-6.



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

ภาคผนวก

ชุดคำสั่งคอมพิวเตอร์ ภาษา python ที่ใช้ในการแปลงข้อมูลผู้ป่วย

0_outcome.py

```
import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin
# function to nconvert
def convert_outcome_score(item):
    # convert drug outcome
    if re.search('(Konakion MM)', item) is not None:
        return 1
    elif re.search('^Transamin', item) is not None:
        return 1
    elif item == 'Novoseven':
        return 1
    # convert blood product
    elif re.search('(red blood cell|red cell|Fresh frozen
plasma|RBC|Cryo)', row[4]) is not None:
        return 1
    else:
        return 0

hndata = {}
neardate = timedelta(days=3)
with open('./data/CU_HN_BLOOD.csv', "r") as csvfile:
    for row in csv.reader(csvfile):

        hn = row[0]

        if warfarin.is_hn(hn):
            drugname = row[4]
            admitdate = datetime.strptime(row[1], '%d/%m/%Y')
            if hn not in hndata:
                hndata[hn] = []
                isinaperiod = False

            for period in hndata[hn]:
```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

        if period[0] <= admitdate <= period[1] +
neardate:
            period[1] = admitdate
            period[2] = max([period[2],
convert_outcome_score(drugname)])
            isinaperiod = True

        if not isinaperiod:
            hndata[hn].append([admitdate, admitdate,
convert_outcome_score(drugname)])

for yearnumber in range(2,8):
    with open('./data/CU_HN_ORD_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
"r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):

            hn = row[0]

            if warfarin.is_hn(hn):
                drugname = row[6]
                admitdate = datetime.strptime(row[4], '%d/%m/%Y')
                if hn not in hndata:
                    hndata[hn] = []

                isinaperiod = False
                for period in hndata[hn]:
                    if convert_outcome_score(drugname) == 0 and
period[2] == 1:
                        if period[0] - warfarin.ninetyday <=
admitdate <= period[1] + warfarin.ninetyday:
                            isinaperiod = True
                        else:
                            if period[0] <= admitdate <= period[1] +
neardate:
                                period[1] = admitdate
                                period[2] = max([period[2],
convert_outcome_score(drugname)])
                                isinaperiod = True

                if not isinaperiod:
                    hndata[hn].append([admitdate, admitdate,
convert_outcome_score(drugname)])

hns = []

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)

are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

startdates = []
enddates = []
outcomelist = []
for key, periods in hndata.items():
    for period in periods:
        hns.append(key)
        startdates.append(period[0])
        enddates.append(period[1])
        outcomelist.append(period[2])

df = pd.DataFrame({"hn": hns,
                  "date.admit": startdates,
                  "date.discharge": enddates,
                  "endpoint": outcomelist,
                  "bio.sex": np.nan,
                  "bio.academic": np.nan,
                  "bio.age": np.nan,
                  "di.pos": np.nan,
                  "di.neg": np.nan,
                  "disease.pos": np.nan,
                  "disease.neg": np.nan,
                  "lab.inr": np.nan,
                  "lab.ast": np.nan,
                  "lab.alt": np.nan,
                  "lab.albumin": np.nan,
                  "lab.egfr": np.nan,
                  "his.bleed": np.nan,
                  "lab.ttr": np.nan,
                  "lab.bil": np.nan,
                  "lab.bun": np.nan,
                  "lab.totprot": np.nan
                  })
df = df.sort_values(by=['hn', 'date.admit'])
df.to_csv(warfarin.outfilename_format(), index=False)

```

1_update_bio.py

```

import csv
import re
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

hnprofile = {}

with open('./data/CU_HN_PROFILE.csv') as pffile:

    for row in csv.reader(pffile):
        hn = row[0]
        if warfarin.is_hn(hn):
            hnprofile[hn] = {}
            # convert sex
            if row[1] == 'ชาย':
                hnprofile[hn]['SX'] = 0
            else:
                hnprofile[hn]['SX'] = 1

            # convert age
            hnprofile[hn]['BD'] = datetime.strptime(row[2],
'%d/%m/%Y')

            # convert education
            if row[3] == 'ประถมศึกษา':
                hnprofile[hn]['AC'] = 4
            elif row[3] == 'มัธยมศึกษา':
                hnprofile[hn]['AC'] = 3
            elif row[3] == 'ปวช./ปวส./อนุปริญญา':
                hnprofile[hn]['AC'] = 2
            elif row[3] == 'ปริญญาตรี':
                hnprofile[hn]['AC'] = 1
            else:
                hnprofile[hn]['AC'] = 0

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        for row in reader:
            if row["hn"] in hnprofile:
                row["bio.age"] =
round((datetime.strptime(row["date.admit"], '%Y-%m-%d') -
hnprofile[row["hn"]]["BD"]).days / 365.25)
                row["bio.sex"] = hnprofile[row["hn"]]["SX"]

```

บทคัดย่อและเพิ่มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นเพิ่มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```
row["bio.academic"] = hnprofile[row["hn"]]["SX"]
writer.writerow(dict(row))
```

1_update_di.py

```
import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

def iden_drug_scorep(drugname):
    if re.search('(Colchicine|Disopyramide)', drugname) is not
None:
        return "2"

    elif re.search('(Acarbose|Amprenavir|Atazanavir|Bismuth
subsalicylate|Delavirdine|Ethinyl estradiol|'
'Fosamprenavir|Indinavir|Isoniazid|Nelfinavir|Omeprazole|Paroxeti
ne|Propafenone|'
'Propoxyphene|Saquinavir|Selegiline|Terbinafine)',
drugname) is not None:
        return "4"

    elif
re.search('(Allopurinol|Efavirenz|Etravirine|Leflunomide|Mefloqui
ne|Orlistat|Ropinirole)',
drugname) is not None:
        return "6"

    elif
re.search('(Cefamandole|Cefazolin|Cefoperazole|Cefotetan|Cefoxiti
n|Ceftriaxone|Chloramphenicol|'
'Citalopram|Cloxacillin|Dexamethasone|Doxepin|Fluoxetine|Glyburid
e|Lactulose|Lansoprazole|'
'Miconazole|Nalidixicacid|Nortriptyline|Penicillins|Phenytoin|Pre
dnisone|Quetiapine|'
'Ranitidine|Ritonavir|Sertraline|Tramadol)',
drugname) is not None:
```

บทความย่อและเพิ่มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นเพิ่มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.


```

        return "8"

    elif
re.search('(Fluconazole|Itraconazole|Ketoconazole|Voriconazole)',
           drugname) is not None:
        return "9"

    elif
re.search('(Acetaminophen|Cimetidine|Danazol|Fluvastatin|Indomethacin|Methyl salicylate|
'Sulfinpyrazone|Levothyroxine|Liothyronine|Liotrix|Thyroid|Ticlopidine)',
           drugname) is not None:
        return "10"

    elif re.search('(Amiodarone|Acetylsalicylic acid|Azithromycin|Celecoxib|Ciprofloxacin|Cisplatin|Clarithromycin|
'Clopidogrel|Cyclophosphamide|Dextrothyroxine|Diclofenac|Doxycycline|Erythromycin|Clofibrate|
'Fenofibrate|Methyltestosterone|Nandrolone|Decanoate|Oxandrolone|Oxymetholone|Stanozolol|
'Testosterone|Fluorouracil|Gemfibrozil|Ibuprofen|Ketorolac|Levofloxacin|Lovastatin|Meclofenamate|
'Mefenamic acid|Metronidazole|Moxifloxacin|Norfloxacin|Naproxen|Ofloxacin|Piroxicam|
'Quinine derivatives|Rosuvastatin|Rofecoxib|Simvastatin|Sulindac|Sulfamethizole|Sulfamethoxazole|
'Sulfamethoxazole-trimethoprim|Sulfisoxazole|Sulfasalazine|Tamoxifen|Tetracycline|Vitamin E|Enoxaparin sodium)',
           drugname) is not None:
        return "15"

    else:
        return "0"

def iden_drug_scoren(drugname):

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

if re.search('(Tipranavir)', drugname) is not None:
    return "1"

elif re.search('(Darunavir|Dronedarone|Ethinyl
estradiol|Hydrochlorothiazide|Indinavir|Isotretinoin|
'Lopinavir/ritonavir|Mesalamine|Nelfinavir|Ribavirin|Terbinafine)
',
drugname) is not None:
    return "4"

elif re.search('(Efavirenz|Raloxifene)',
drugname) is not None:
    return "6"

elif
re.search('(Azathioprine|Mercaptopurine|Bosentan|Cholestyramine|D
examethasone|Dicloxacillin|Griseofulvin|
'Phenytoin|Prednisone|Ritonavir|Vitamin K)',
drugname) is not None:
    return "8"

elif re.search('(Methimazole|Propylthiouracil)',
drugname) is not None:
    return "10"

elif re.search('(Carbamazepine|Nevirapine|Rifampin)',
drugname) is not None:
    return "12"

elif
re.search('(Amobarbital|Aprobarbital|Butabarbital|Butalbital|Meph
obarbital|Pentobarbital|
'Phenobarbital|Primidone|Secobarbital|Secobarbitol|Sulfasalazine)
',
drugname) is not None:
    return "15"

else:
    return "0"

hnlist = []
datelist = []

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

di_p_list = []
di_n_list = []

for yearnumber in range(2,8):
    with open('./data/CU_HN_ORD_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
"r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]
            if warfarin.is_hn(hn):
                hnlist.append(hn)
                datelist.append(datetime.strptime(row[4],
'%d/%m/%Y'))
                di_p_list.append(iden_drug_scorep(row[7]))
                di_n_list.append(iden_drug_scoren(row[7]))

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "di.pos": di_p_list,
    "di.neg": di_n_list
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

                row["di.pos"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["di.pos"].max()
                row["di.neg"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["di.neg"].max()
                writer.writerow(dict(row))

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

1_update_dx.py

```

import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

def iden_disease_p(disid):
    pattern = '^ (K7[0-7]|I1[0-5]|I2[0-5]|I50|I6[0-4]|N1[7-9]|E05|E06|E1[0-4]|E4[3-6]|R770|D685|D699) '
    if re.search(pattern, disid) is not None:
        return 1
    else:
        return 0

def iden_disease_n(disid):
    pattern = '^E0[2-3]'
    if re.search(pattern, disid) is not None:
        return 1
    else:
        return 0

hnlist = []
datelist = []
dis_p_list = []
dis_n_list = []

with open('data/CU_HN_DX.csv') as csvfile:
    for row in csv.reader(csvfile):
        hn = row[0]
        if warfarin.is_hn(hn):
            hnlist.append(hn)
            datelist.append(datetime.strptime(row[2], '%d/%m/%Y'))
            dis_p_list.append(iden_disease_p(row[6]))
            dis_n_list.append(iden_disease_n(row[6]))

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "disease.pos": dis_p_list,
    "disease.neg": dis_n_list
})

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

}))

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
                                fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

                row["disease.pos"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["disease.pos"].sum()
                row["disease.neg"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["disease.neg"].sum()
                writer.writerow(dict(row))

```

1_update_lab_albumin.py

```

import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

hnlist = []
datelist = []
labdata = []

for yearnumber in range(2,8):
    with open('./data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
              "r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

        if warfarin.is_hn(hn) and re.match('Albumin', row[2])
is not None and row[2] != 'Albumin/Creatinine R' and row[3] !=
' * ':
            hnlist.append(hn)
            datelist.append(datetime.strptime(row[11],
'%d/%m/%Y'))
            try:
                x = float(row[3])
            except ValueError:
                if re.match('^[<]', row[3]) is not None:
                    x = 6
                else:
                    x = np.nan
            labdata.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "labdata": labdata
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

                row["lab.albumin"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["labdata"].min()
                writer.writerow(dict(row))

```

1_update_lab_alt.py

```

import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

hnlist = []
datelist = []
labdata = []

for yearnumber in range(2,8):
    with open('./data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
            "r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]
            if warfarin.is_hn(hn) and re.match ('ALT', row[2]) is
not None and row[3] != '*' and row[3] != '?????????????????????????????????????'
and row[3] != '< 5':
                hnlist.append(hn)
                datelist.append(datetime.strptime(row[11],
'%d/%m/%Y'))
            try:
                x = float(row[3])
            except ValueError:
                if re.match('^1,', row[3]) is not None:
                    x = 1500
                elif re.match('^3,', row[3]) is not None:
                    x = 3500
                elif re.match('^2,', row[3]) is not None:
                    x = 2500
                else:
                    x = np.nan
            labdata.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "labdata": labdata
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
writer.writeheader()
previous_hn = ""
for row in reader:
    if not previous_hn == row["hn"]:
        tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
        previous_hn = row["hn"]

row["lab.alt"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["labdata"].max()
writer.writerow(dict(row))

```

1_update_lab_ast.py

```

import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

hnlist = []
datelist = []
labdata = []

for yearnumber in range(2,8):
    with open('./data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
"r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]
            if warfarin.is_hn(hn) and re.match('AST', row[2]) is
not None and row[3] != '*' and row[3] != '????????????????????'
and row[3] != '< 5':
                hnlist.append(hn)
                datelist.append(datetime.strptime(row[11],
'%d/%m/%Y'))
            try:
                x = float(row[3])
            except ValueError:
                if re.match('[1,]', row[3]) is not None:
                    x = 1900

```

บทคัดย่อและเพิ่มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นเพิ่มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.


```

        elif re.match('^[3,]', row[3]) is not None:
            x = 3500
        elif re.match('^[6,]', row[3]) is not None:
            x = 6500
        else:
            x = np.nan
        labdata.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "labdata": labdata
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
            fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

            row["lab.ast"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["labdata"].max()
            writer.writerow(dict(row))

```

1_update_lab_bilirubin.py

```

import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

```

```

hnlist = []
datelist = []

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)

are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

labdata = []

for yearnumber in range(2,8):
    with open('./data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
        "r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]
            if warfarin.is_hn(hn) and re.match ('Total
bilirubin', row[2]) is not None and row[3] != '*' and row[3] !=
'????????????????????????????????????????':
                hnlist.append(hn)
                datelist.append(datetime.strptime(row[11],
'%d/%m/%Y'))
            try:
                x = float(row[3])
            except ValueError:
                if re.match('^<', row[3]) is not None:
                    x = 2
                else:
                    x = np.nan
            labdata.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "labdata": labdata
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

            row["lab.bil"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["labdata"].max()

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

writer.writerow(dict(row))

1_update_lab_bun.py
import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

hnlist = []
datelist = []
labdata = []

for yearnumber in range(2, 8):
    with open('./data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
              "r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]
            if warfarin.is_hn(hn) and re.match('Blood urea
nitrogen', row[2]) is not None and row[3] != '*' and row[3] !=
'comment' and row[3] != '????????????????????????????????????????' :
                hnlist.append(hn)
                datelist.append(datetime.strptime(row[11],
'%d/%m/%Y'))
                try:
                    x = float(row[3])
                except ValueError:
                    if re.match('^[< 2.0]', row[3]) is not None:
                        x = 2
                    else:
                        x = np.nan
                labdata.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "labdata": labdata
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
    writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
    writer.writeheader()
    previous_hn = ""
    for row in reader:
        if not previous_hn == row["hn"]:
            tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
            previous_hn = row["hn"]

            row["lab.bun"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["labdata"].max()
            writer.writerow(dict(row))

```

1_update_lab_egfr.py

```

import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

hnlist = []
datelist = []
labdata = []

for yearnumber in range(2,8):
    with open('./data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
"r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]
            if warfarin.is_hn(hn) and re.match('eGFR', row[2])
is not None and row[3] != '*' and row[3] != '????????????????????' and
row[3] != 'Trace':
                hnlist.append(hn)
                datelist.append(datetime.strptime(row[11],
'%d/%m/%Y'))
            try:
                x = float(row[3])
            except ValueError:

```

บทคัดย่อและเพิ่มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นเพิ่มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

        x = np.nan
        labdata.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "labdata": labdata
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

                row["lab.egfr"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["labdata"].min()
                writer.writerow(dict(row))

```

1_update_lab_inr_ttr.py

```

import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

hnlist = []
datelist = []
inrlist = []

for i in range(2,8):
    with open('data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(i)) as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

        if warfarin.is_hn(hn) and row[2] == 'INR' and row[3]
!= '*' and row[3] != '---' and row[3] != '*0000':
            hnlist.append(hn)
            datelist.append(datetime.strptime(row[11],
'%d/%m/%Y'))
            x = np.nan
            try:
                x = float(row[3])
            except ValueError:
                if re.match('^[>]', row[3]) is not None:
                    x = 12
            inrlist.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "INR": inrlist
})

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

            try:
                row["lab.inr"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_until_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["INR"].iloc[-1]
                inr_count =
float(tmpdf.loc[warfarin.until_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)].shape[0])
                inr_inrange_count =
tmpdf.loc[warfarin.until_admit(row["date.admit"], inrdf.Date) &
(2 <= inrdf["INR"]) & (inrdf["INR"] <= 3)].shape[0]
                row["lab.ttr"] =
round(inr_inrange_count/inr_count, 2)

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

        except IndexError:
            row["lab.inr"] = np.nan
            row["lab.ttr"] = np.nan

    writer.writerow(dict(row))

1_update_lab_totprot.py
import csv
import re
import numpy as np
import pandas as pd
from datetime import datetime
from datetime import timedelta
import warfarin

hnlist = []
datelist = []
labdata = []

for yearnumber in range(2, 8):
    with open('./data/CU_HN_LAB_YR201{}.csv'.format(yearnumber),
              "r") as csvfile:
        for row in csv.reader(csvfile):
            hn = row[0]
            if warfarin.is_hn(hn) and re.match('Total Protein',
            row[2]) is not None and row[3] != '*':
                hnlist.append(hn)
                datelist.append(datetime.strptime(row[11],
                '%d/%m/%Y'))
            try:
                x = float(row[3])
            except ValueError:
                if re.match('^[<]', row[3]) is not None:
                    x = np.nan
                else:
                    x = np.nan
            labdata.append(x)

inrdf = pd.DataFrame({
    "HN": hnlist,
    "Date": datelist,
    "labdata": labdata
})

```

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
 เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
 are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.

```

with open(warfarin.processed_file(), 'r') as csvinfile:
    reader = csv.DictReader(csvinfile)
    with open(warfarin.outfilename_format(), 'w', newline='') as
csvoutfile:
        writer = csv.DictWriter(csvoutfile,
fieldnames=warfarin.header)
        writer.writeheader()
        previous_hn = ""
        for row in reader:
            if not previous_hn == row["hn"]:
                tmpdf = inrdf.loc[inrdf.HN == row["hn"]]
                previous_hn = row["hn"]

                row["lab.totprot"] =
tmpdf.loc[warfarin.days_before_admit(row["date.admit"],
inrdf.Date)]["labdata"].min()
                writer.writerow(dict(row))

```



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการปริญญาโทที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการปริญญาโทที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

The abstract and full text of Senior Project in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)

are the Senior Project authors' files submitted through the faculty.