

การเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิก  
กับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวชนัญญา ไชยอำพร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

COMPARISON OF ANTICOAGULATION CONTROL AMONG PATIENTS  
ATTENDING WARFARIN AND GENERAL PRACTICE CLINIC IN KING  
CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Miss Chananya Chaiyaumporn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด  
ของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของ  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โดย นางสาว ชันัญญา ไชยอำพร

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ถาวร สุทธิไชยากุล

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ถาวร สุทธิไชยากุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์)

.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชูษณา สอนกระต่าย)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(พันตำรวจเอก นายแพทย์ เกษม รัตนสุมาวงศ์)

ชัญญา ไชยอำพร : การเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิก กับ คลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Comparison of Anticoagulation Control among Patients Attending Warfarin and General Practice Clinic in King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ. ที่ปรึกษา วิทยานิพนธ์หลัก: รศ.นพ. ถาวร สุทธิไชยกุล, 82 หน้า

บทนำ : ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟารินในประเทศไทยยังอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่เหมาะสม ทำให้เกิดปัญหาเลือดออกและลิ่มเลือดอุดตันสูง ถึงแม้ว่าปัจจุบันมีการศึกษาในต่างประเทศที่สนับสนุนว่า วอร์ฟารินคลินิก สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมระดับค่าการแข็งตัวของเลือดเข้าเป้าหมายมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลที่เปรียบเทียบและแสดงผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดโดยวอร์ฟารินคลินิกในประเทศไทย

วิธีการศึกษา : การเก็บข้อมูลผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกเป็นแบบย้อนหลัง-ไปข้างหน้า โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกคนที่อยู่ในวอร์ฟารินคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ.2554 ส่วนข้อมูลในกลุ่มควบคุมได้จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ถูกเลือกมาแบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิก โดยผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมคือผู้ป่วยที่แผนกผู้ป่วยนอกอื่นๆของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับยา วอร์ฟารินตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ.2554 เช่นเดียวกัน วัดผลโดยเปรียบเทียบสัดส่วนของระยะเวลาที่ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมซึ่งอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติมาตรฐานหากไม่ได้ระบุไว้โดยชัดเจน และเปรียบเทียบการเกิดภาวะแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากค่าการแข็งตัวของเลือดไม่ได้เป้าหมาย

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยจำนวนกลุ่มละ 59 คนในวอร์ฟารินคลินิกและคลินิกทั่วไป ผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกมีระดับค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเป้าหมายเป็นระยะเวลา 55.8% ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยในคลินิกทั่วไปที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเป้าหมายเป็นระยะเวลา 43.4% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.043$ ) ระยะห่างของการตรวจติดตามค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกน้อยกว่าของคลินิกทั่วไป คือ 30 และ 76 วัน ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) วอร์ฟารินคลินิกมีแนวโน้มการเกิดภาวะเลือดออกบ่อยกว่าแต่การเกิดลิ่มเลือดอุดตันน้อยกว่ากลุ่มคลินิกทั่วไปแต่อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการศึกษา : วอร์ฟารินคลินิกสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมระดับค่าการแข็งตัวของเลือดเข้าเป้าหมายมากขึ้นแต่ไม่ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยา วอร์ฟาริน

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....  
 ปีการศึกษา.....2554.....

## 5374624530: MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEYWORDS: ANTICOAGULATION CONTROL / WARFARIN CLINIC / KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

CHANANYA CHAIYAUMPORN: COMPARISON OF ANTICOAGULATION CONTROL AMONG PATIENTS ATTENDING WARFARIN AND GENERAL PRACTICE CLINIC IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: ASSOC. PROF. TAWORN SUITHICHAIYAKUL, M.D., 82 pp

**Background:** The INR response to warfarin in clinical practice in Thailand was suboptimal with a higher rate of adverse events compared to international data. Although growing evidence has documented the ability of anticoagulant clinic help patients receiving warfarin therapy achieve better outcomes, but there was no data to support the efficacy of anticoagulation control in anticoagulant clinic model in Thailand.

**Methods:** We retro-prospectively collected data on all patients who were attending warfarin clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) between November 2010 and October 2011. The historical control group was the patients who received warfarin therapy and be managed by their personal physicians during the same evaluation period. We evaluated the quality of warfarin management by calculating percentage of time of INR that was within the individual target therapeutic range in warfarin clinic as opposed to general practice care over 12 month. The individual target therapeutic ranges were classified as standard guidelines unless otherwise indicated. We also measured the rate of thromboembolic and hemorrhagic complications in the both groups.

**Results:** There were 59 patients in each group. The INR values of patients who were managed by warfarin clinic were within the therapeutic range 55.8% of time versus 43.4% of time for those managed by general practice clinic ( $p = 0.043$ ). Shorter interval of INR measurement performed by warfarin clinic was found compare to general practice (mean interval = 30 v. 76 days,  $p < 0.001$ ). Patients in the warfarin clinic tended to have more bleeding events and less thromboembolism compared to those in the general practice group, but this difference was not statistically significant.

**Conclusion:** Warfarin clinic provided better oral anticoagulant outcomes compared to general practice clinic did but the adverse events related to warfarin therapy were not significantly different.

Department: MEDICINE..... Student's Signature.....  
 Field of Study: MEDICINE..... Advisor's Signature.....  
 Academic Year: 2011.....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ถาวร สุทธิไชยากุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
2. อาจารย์แพทย์หญิง ศิริัญญา ภูวนันท์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
3. คณาจารย์หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์มากมาย

เจ้าหน้าที่ออร์ฟารินคลินิก

1. นาง ยี่สุน สุขเสรี พยาบาลวิชาชีพระดับ 8 ประจำออร์ฟารินคลินิก
2. นาง อรวิกาญจน์ ชัยมงคล ผู้ปฏิบัติการพยาบาลขั้นสูง (APN) สาขา อายุรศาสตร์ - ศัลยศาสตร์
3. เกสัชกรหญิง ธศิกานต์ แซ่มซ้อย เกสัชกรระดับ 6

ที่เคื้อเพื่อข้อมูลของออร์ฟารินคลินิก

รวมทั้งบิดา มารดา ครูอาจารย์ ที่ช่วยอบรมสั่งสอนให้ข้าพเจ้ามีวันนี้

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	4
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	6
1.9 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 ยาวอร์ฟาริน.....	7
2.2 วอร์ฟารินคลินิก.....	23
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	30
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	30
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	30
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	31
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	32
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	32
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	35
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	35

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	36
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	37
4.2 ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด.....	41
4.3 ภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลจากการได้รับวอร์ฟาริน.....	42
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ.....	44
รายการอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก.....	53
ภาคผนวก ก.....	54
ภาคผนวก ข.....	59
ภาคผนวก ค.....	72
ภาคผนวก ง.....	79
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	82



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงความถี่ของยีน CYP2C9 และ VKORC ชนิดต่างๆในเชื้อชาติที่ต่างกัน.....	11
ตารางที่ 2 แสดงความถี่ของยีน CYP2C9 และ VKORC ชนิดต่างๆในประชากร ภาคเหนือของประเทศไทย.....	11
ตารางที่ 3 อาหารที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน.....	13
ตารางที่ 4 สมุนไพรที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน.....	14
ตารางที่ 5 ยาที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน.....	15
ตารางที่ 6 ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมตามข้อบ่งใช้.....	18
ตารางที่ 7 การตอบสนองของ INR ต่อยา วอร์ฟารินขนาด 3 mg ระหว่างวันที่ 3 ถึง 5 หลังเริ่มยา	19
ตารางที่ 8 แนวทางการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย 2.0-3.0.....	20
ตารางที่ 9 ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด จากการศึกษาของ Chiquette E และคณะ....	25
ตารางที่ 10 การควบคุมการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยใหม่ จากการศึกษาของ Wilson SJ และคณะ.....	26
ตารางที่ 11 ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด จากการศึกษาของ Witt DM และคณะ.....	27
ตารางที่ 12 การวิเคราะห์การอยู่รอดโดยวิธี Kaplan-Meyer จากการศึกษาของ Witt DM และคณะ.....	27
ตารางที่ 13 อาการข้างเคียงของวอร์ฟาริน จากการศึกษาของ Witt DM และคณะ.....	28
ตารางที่ 14 ข้อดีและข้อเสียของแต่ละวิธีการวัดผล INR อยู่ในช่วงการรักษา.....	29
ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกและกลุ่มควบคุม.....	39
ตารางที่ 16 แสดงผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก และกลุ่มควบคุม.....	42
ตารางที่ 17 แสดงภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลจากการได้รับวอร์ฟารินของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟาริน คลินิกและกลุ่มควบคุม.....	43

## สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 เม็ดยารวอร์ฟารินขนาด 3 และ 5 mg.....	7
ภาพที่ 2 การกระตุ้นปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือดและค่าครึ่งชีวิตของ Vitamin K dependent clotting factors.....	8
ภาพที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน.....	9
ภาพที่ 4 การคำนวณ INR.....	17
ภาพที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการอุบัติการณ์เกิดก้อนเลือดอุดตันในสมองหรือการเกิดเลือดออก ในสมอง กับ ค่า INR.....	17
ภาพที่ 6 เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (subdural hematoma) อาการข้างเคียงของ วอร์ฟาริน.....	21
ภาพที่ 7 เลือดออกใต้เยื่อตา อาการข้างเคียงของวอร์ฟาริน.....	21
ภาพที่ 8 จำเลือดต้นขาซ้าย อาการข้างเคียงของวอร์ฟาริน.....	22
ภาพที่ 9 เนื้อผิวหนังตายจากการใช้ยารวอร์ฟาริน (warfarin induced skin necrosis) ในระยะแรก (ขวา) และในระยะท้าย (ซ้าย).....	22
ภาพที่ 10 นิ้วเท้ามีสีม่วง (Purple Toe Syndrome) หลังเริ่มยารวอร์ฟาริน 5 สัปดาห์.....	23
ภาพที่ 11 กระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเข้าร่วมการศึกษาวิจัย.....	36

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

INR	International Normalized Ratio
VKORC	Vitamin K epoxide reductase
KCMH	King Chulalongkorn Memorial Hospital
NSAIDs	Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs
GFR	Glomerular Filtration Rate

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ยา วอร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด เช่นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่ปอด ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงที่สมอง ผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม [1-4] ทั้งในแง่ป้องกันและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพดีในการรักษากลุ่มโรคดังกล่าว แต่ วอร์ฟารินมีธรรมชาติการรักษาค่อนข้างแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน [5] มีปฏิริยาระหว่างยาได้ง่าย [6] และมีอาการข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้นการใช้ วอร์ฟารินให้มีประสิทธิภาพสูงสุดและปลอดภัย จึงเป็นปัญหาสำคัญของการใช้ยานี้

การตรวจระดับค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ กินวอร์ฟาริน จะใช้ค่า INR (International Normalized Ratio) เป็นมาตรฐานเพื่อปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสม โดยทั่วไปคืออยู่ในช่วง 2-3 แต่มีรายละเอียดปลีกย่อยแตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละกรณี [1-5] ถ้าระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมายจะทำให้ประสิทธิภาพด้านการแข็งตัวของเลือดไม่ได้ผลเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในร่างกายได้ง่าย (thromboembolic event) ในทางกลับกัน ถ้าระดับ INR สูงกว่าเป้าหมายจะเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก (hemorrhagic event) โดยอาจรุนแรงถึงชีวิตได้ [7-12] ข้อมูลจากงานวิจัยในประเทศไทยชี้ให้เห็นว่า ดัชนีวัดผลการใช้วอร์ฟารินพบว่าค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 25-30 [13-14] และมีผู้ป่วยร้อยละ 7 เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงหรือเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในร่างกาย [13] ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจากการไม่สามารถควบคุมการรักษาให้เข้าเป้าหมายได้

มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการจัดตั้งคลินิกเฉพาะทางสำหรับดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ที่เรียกว่า วอร์ฟารินคลินิก (warfarin clinic) สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้เข้าเป้าหมายมากขึ้น และลดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยได้ [15-20] สำหรับประเทศไทยมีโรงพยาบาลหลายแห่งที่ได้จัดตั้งคลินิกดังกล่าวขึ้น โดยเภสัชกรมีบทบาทสำคัญ ในการดำเนินงาน เนื่องจากการดูแลผู้ป่วยที่ใช้วอร์ฟาริน จำเป็นต้องใช้ความรู้ทางเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ รวมถึงการจัดการปฏิริยาระหว่างยา แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีข้อมูลเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด

โดยวอร์ฟารินคลินิกในประเทศไทย ว่าได้ผลแตกต่างจาก การดูแลโดยแพทย์ในคลินิกทั่วไป หรือไม่ อีกทั้งยังขาดข้อมูลเปรียบเทียบผลการดำเนินงานของวอร์ฟารินคลินิกรูปแบบต่างๆ ประกอบกับทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้เล็งเห็นความสำคัญของโครงการนี้ จึงได้ริเริ่มให้มีการจัดตั้ง วอร์ฟารินคลินิก ขึ้นมาเมื่อเดือน พฤศจิกายน พ .ศ.2553 โดย เป็นการดำเนินงานของ ทีมสหสาขาวิชาชีพ ซึ่ง ประกอบไปด้วยเภสัชกร, พยาบาล, อายุรแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด , และศัลยแพทย์ทรวงอก ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ โดยทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

### คำถามหลัก (Primary research question)

ผลการควบคุมระดับ INR ของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีความแตกต่างกันหรือไม่

### คำถามรอง (Secondary research question)

การเกิดภาวะแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากการควบคุมระดับ INR ไม่ได้เป้าหมายของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีความแตกต่างกันหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการควบคุมระดับ INR ในผู้ป่วยที่ได้ วอร์ฟารินโดยเปรียบเทียบผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับผู้ป่วยในคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

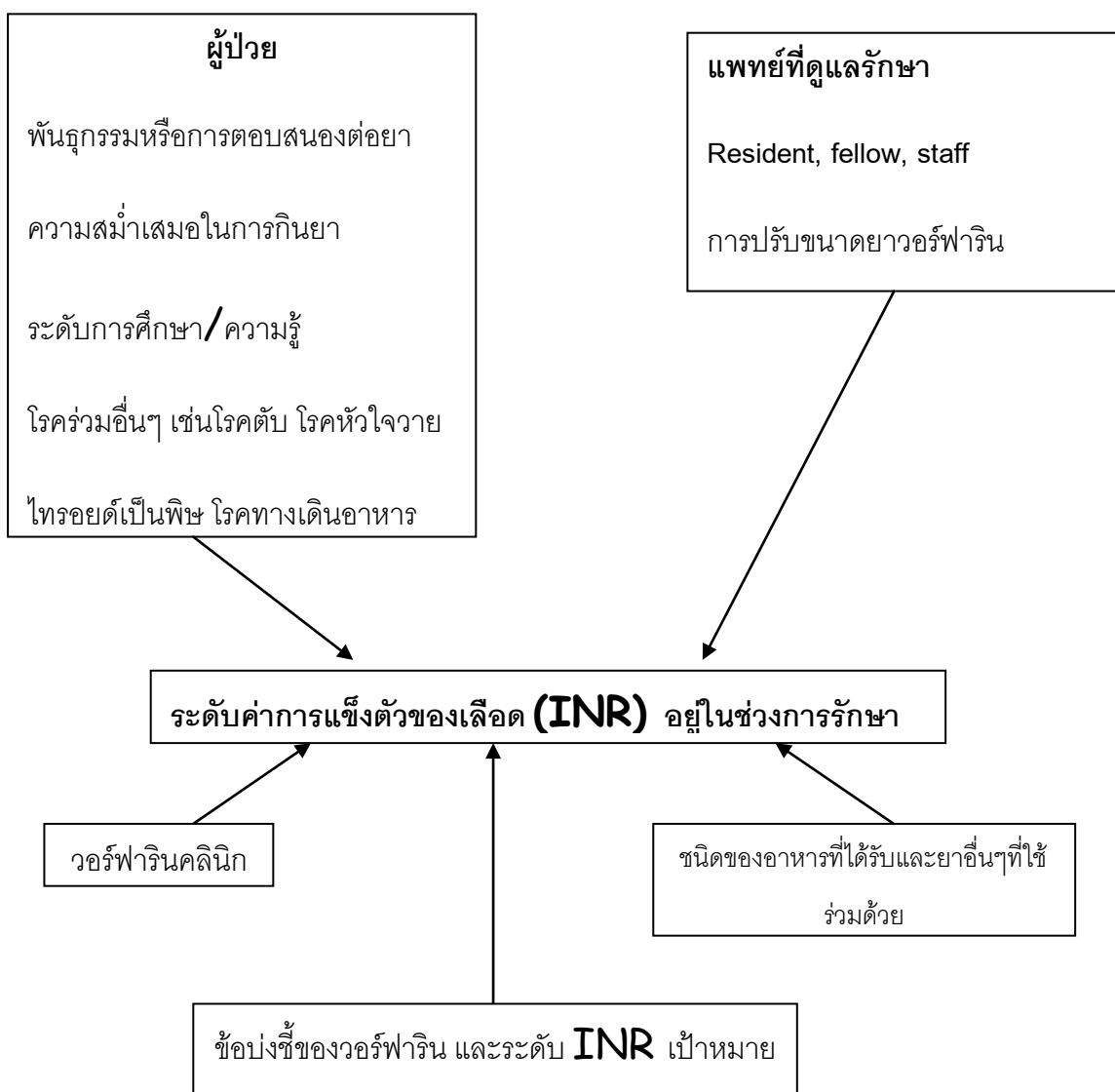
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเกิดภาวะแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากการควบคุมระดับ INR ไม่ได้เป้าหมายของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับผู้ป่วยในคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### 1.4 สมมติฐาน (Assumptions)

Ho: ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ไม่ต่างกัน

Ha: ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีความแตกต่างกัน

#### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



## 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Study processing)

- รวบรวมผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ.2554 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มผู้ป่วยวอร์ฟารินคลินิก
- รวบรวมผู้ป่วยที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับยา วอร์ฟารินและไม่ได้รับการดูแลโดยวอร์ฟารินคลินิก ในช่วง วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2554 เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มควบคุม โดยทั้งหมดจะถูกค้นหาจากหน่วยคอมพิวเตอร์กลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากประวัติการจ่ายยาจากนั้นจะถูกเลือกโดยวิธีสุ่มตัวอย่างแบบมีระบบ (systematic random sampling) ในอัตราส่วน 1:1 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิก
- บันทึกข้อมูลตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (ว.1)
- ระดับ INR และระยะห่างการตรวจ INR ทุกครั้งของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกคำนวณเป็นสัดส่วนระยะเวลาที่ INR ได้ตามเป้าหมายโดย Rosendaal 's linear interpolation method [21] ตัวอย่างดังต่อไปนี้  
ผู้ป่วยรายหนึ่งมีการเจาะเลือดตรวจ INR 2 ครั้ง

$$\left. \begin{array}{l} 1 \text{ พ.ย.53} \rightarrow \text{INR} = 2.4 \\ \\ 17 \text{ พ.ย.53} \rightarrow \text{INR} = 3.2 \end{array} \right\} \text{INR เปลี่ยน } 0.8 \text{ ภายใน } 16 \text{ วัน}$$

ถ้า Target INR = 2.0-3.0

ช่วงที่ INR ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยรายนี้คือ  $2.4 \rightarrow 3.0 = 0.6$  ซึ่งอยากทราบว่าคิดเป็นกี่วัน ถ้าข้อตกลงคือให้การเปลี่ยนแปลงค่า INR เทียบกับจำนวนวันที่ผ่านไปเป็นแบบเส้นตรง เพราะฉะนั้นจากการเทียบบัญญัติไตรยางค์จะได้จำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษา (days in therapeutic range)  $\rightarrow 0.6/0.8 \times 16 = 12$  วัน

Time INR in target range (%) = days in target range/ therapeutic days x 100

$$= 12/16 \times 100 = 75\%$$

ถ้ามีหลายช่วง INR ก็คิดเช่นเดียวกันแล้วนำจำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษามาบวกกันหารด้วยจำนวนวันทั้งหมด

\*หมายเหตุ ถ้ามีการหยุดยาออร์ฟารินโดยเป็นคำสั่งแพทย์หรือบุคลากรด้านสาธารณสุข จะไม่นำจำนวนวันตั้งแต่วันแรกที่หยุดยาจนถึง 7 วันหลังเริ่มยาใหม่มาคิดคำนวณด้วย

- การวัดผลหลักคือ เปรียบเทียบสัดส่วนเวลาของ INR ที่อยู่ในเป้าหมายต่อเวลาที่มาติดตามการรักษาทั้งหมด ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

### 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

- การคัดเลือกผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเป็นไปด้วยความสมัครใจของผู้ป่วย ผู้ป่วยสามารถที่จะปฏิเสธการให้บริการได้ทุกเมื่อ
- การเจาะเลือดเพื่อตรวจค่า INR เป็นไปตามวิธีและความถี่มาตรฐานของแต่ละกลุ่มซึ่งใช้ในการรักษาและตรวจติดตามผู้ป่วย
- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา รวมถึงประวัติที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย จะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ โดยคำถึงสิทธิของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลวิจัยจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้เสนอข้อมูลเป็นรายบุคคล



### 1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

- ผู้ป่วยที่เข้ารับบริการของวอร์ฟารินคลินิกเป็นผู้ป่วยที่ส่งต่อจากแพทย์อายุรศาสตร์หัวใจหรือศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก ด้วยความสมัครใจของผู้ป่วยและแพทย์ผู้ส่งต่อ ไม่ได้เป็นผู้ป่วยที่ถูกส่งโดยอาศัยทฤษฎีความน่าจะเป็นเพราะฉะนั้นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาอาจมีข้อจำกัดในการขยายผลไปยังประชากรเป้าหมาย
- เนื่องจากวอร์ฟารินคลินิกอยู่ในช่วงแรกของการเปิดให้บริการ ทำให้จำนวนผู้ป่วยยังน้อยและขาดข้อมูลในการให้บริการในระยะยาว

### 1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and application)

- ทราบถึงประสิทธิภาพของวอร์ฟารินคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในการควบคุมระดับ INR ในกรณีที่มีประสิทธิภาพจริงจะเป็นส่วนสนับสนุนให้สามารถขยายการบริการ
- ผู้ป่วยได้รับประโยชน์ โดยให้ยา วอร์ฟาริน ได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุดและปลอดภัย

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ยาวอร์ฟาริน (warfarin)

การค้นพบยาวอร์ฟาริน (Warfarin) เริ่มต้นช่วงปี 1920s พบว่าวัวที่สุขภาพแข็งแรงล้มตายจากเลือดออกภายในโดยไม่ทราบสาเหตุ ต่อมาภายหลังพบว่าเกิดจากการที่วัวบริโภคหญ้า sweet clover ที่ขึ้นรา โดยสาร coumadin ที่อยู่ตามธรรมชาติจะถูก oxidized เปลี่ยนเป็นสาร dicoumarol ในหญ้าที่ขึ้นรา ในปี 1948 สารสังเคราะห์ของ dicoumarol ได้นำ มาใช้เป็นยาเบื่อหนู มีชื่อเรียกว่า Warfarin ซึ่งชื่อนี้ตั้งตามผู้ถือสิทธิบัตร คือ Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) หลังจากนั้นอีก 3 ปี มีนายทหารในประเทศสหรัฐอเมริกาพยายามจะฆ่าตัวตายโดยรับประทานยาเบื่อหนู แต่พบว่าไม่เสียชีวิต เหตุการณ์นี้ได้เป็นจุดเริ่มต้นของการค้นคว้าวิจัยในการใช้ยา วอร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด และได้มีการยอมรับการใช้ยานี้รักษาโรคในมนุษย์ในปี 1954 [22]

ภาพที่ 1 เม็ดยาวอร์ฟารินขนาด 3 และ 5 mg



#### กลไกการออกฤทธิ์

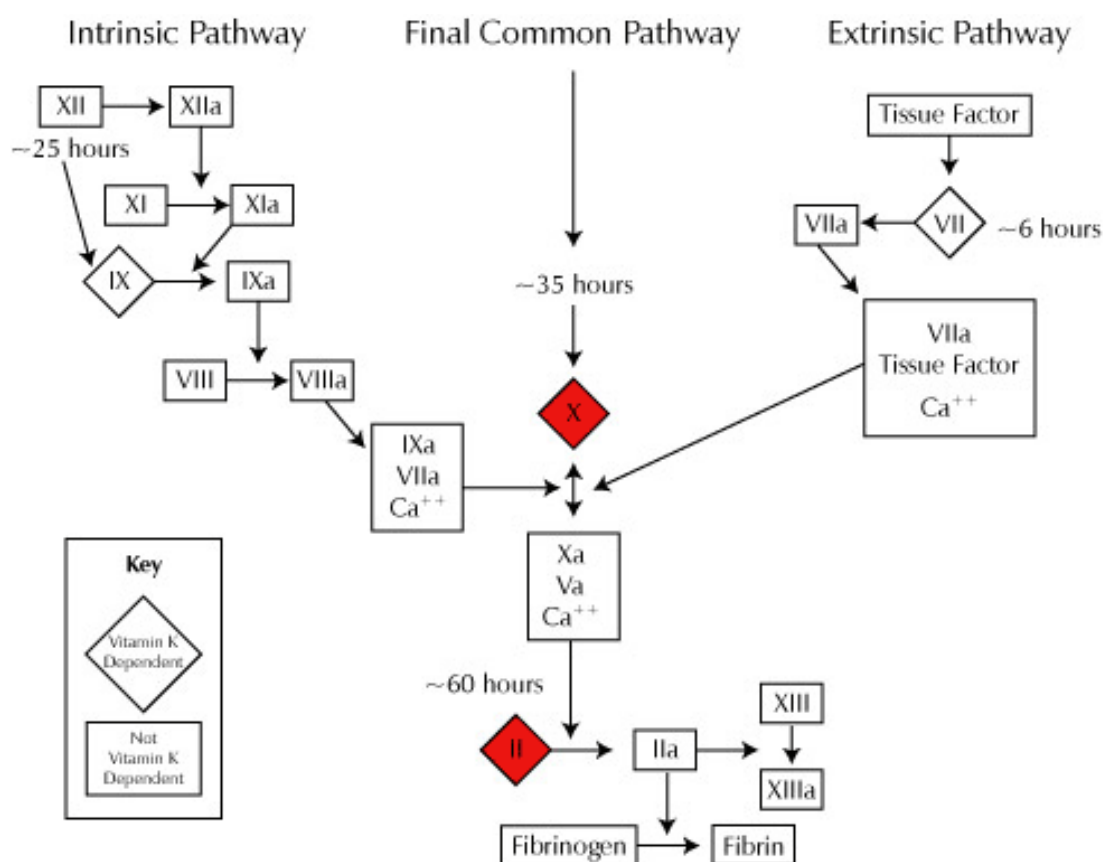
วอร์ฟาริน ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดยาวอร์ฟารินจะไปยับยั้งกระบวนการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors ในร่างกาย ได้แก่ factor II, VII, IX และ X โดยการยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเคและ vitamin K epoxide ทำให้ร่างกาย

ขาด coagulation factor II, VII, IX และ X ทำให้เลือดแข็งตัวช้า นอกจากนี้ยา อร์ฟารินยังจำกัดกระบวนการ vitamin K-dependent carboxylation ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอกซิล ให้แก่ protein C และ protein S ส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป [5]

### เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) ของวอร์ฟาริน

ยา วอร์ฟารินลดปริมาณ Vitamin K dependent clotting factors 30-50% โดยไม่มีผลต่อ clotting factor ที่อยู่ในเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา โดยค่าครึ่งชีวิตของ factor VII สั้นที่สุดประมาณ 6 ชั่วโมง factor II ยาวมากถึง 60 ชั่วโมง ดังนั้นหลังจากเริ่มได้รับยา หรือหลังจากปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม อาจต้องใช้เวลาถึง 7-10 วัน จึงจะเห็นผลของยาได้อย่างเต็มที่

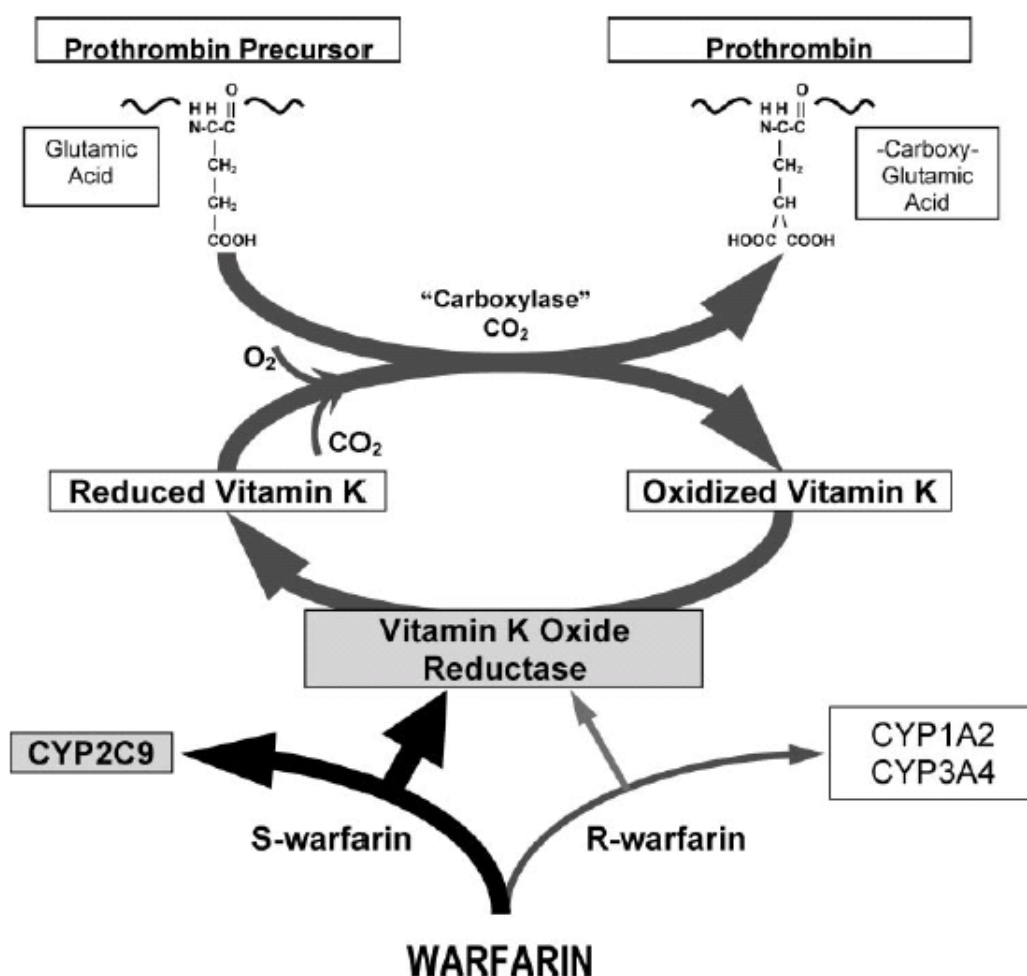
ภาพที่ 2 การกระตุ้นปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือดและค่าครึ่งชีวิตของ Vitamin K dependent clotting factors



### เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ของวอร์ฟาริน

มี 2 isomer คือ R และ S isomer ในปริมาณเท่ากัน โดย S form มีฤทธิ์แรงกว่า R form 2-5 เท่า แต่ R form มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า สำหรับ S isomer ถูก metabolized โดย CYP450 2C9 (major) และ 3A4 (minor) หากใช้ร่วมกับ metronidazole, cotrimoxazole เป็นต้น จะเกิดปฏิกิริยารุนแรง สำหรับ R isomer ถูก metabolized โดย CYP450 3A4 และ 1A2 หากใช้ร่วมกับ omeprazole, cimetidine เป็นต้น จะเกิดปฏิกิริยาเล็กน้อยถึงปานกลาง วอร์ฟารินเป็นยาที่มีการดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีมาก โดยที่อาหารไม่รบกวนการดูดซึม วอร์ฟารินมีการจับกับโปรตีนในเลือดสูงมาก (protein binding 99%) และ มีการเปลี่ยนแปลงสภาพยาโดยตับเกือบ 100%

ภาพที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน



### ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน

วอร์ฟารินเป็นยาที่มี bioavailability สูงแต่ therapeutic index แคบ ขนาดของยาที่ออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาผู้ป่วยในแต่ละคนจะแตกต่างกัน ในผู้ป่วยคนเดียวกันการได้ขนาดยาเท่ากันก็ยิ่งให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอเนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา วอร์ฟาริน

1. พันธุกรรม ผู้ที่มียีนที่ควบคุม CYP450 2 C9 ผิดปกติ จะทำให้การขจัดยา วอร์ฟาริน ผิดปกติ หรือผู้ที่มียีนที่ควบคุม VKORC-1 แตกต่างกัน จะมีการตอบสนองต่อยา วอร์ฟาริน แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาพบว่าคนไทยส่วนใหญ่มียีนที่ทำให้มีการตอบสนองต่อยาได้ดี โดยในประชากรไทยอัตราการเกิด CYP2C9 polymorphism มีเพียงร้อยละ 5 [23] แสดงถึง CYP2C9 polymorphism มีผลกระทบต่อในการใช้ยา วอร์ฟาริน ไม่มากนัก และกลุ่มคนผิวเหลือง (Asian-American) มีสัดส่วนของ VKORC1 ชนิดที่เป็น haplotype A ซึ่งเป็นชนิดตอบสนองต่อยา วอร์ฟาริน ได้ดีมากกว่ากลุ่มคนผิวดำ (African-American) และกลุ่มคนผิวขาว (European-American)[5] ดังตารางที่ 1 และ 2

2. โรคร่วมเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ วอร์ฟาริน ยกตัวอย่างดังต่อไปนี้ ภาวะที่ร่างกายมีการเผาผลาญอาหารและพลังงานสูง เช่น มีไข้ ติดเชื้อ hyperthyroidism ทำให้เพิ่มการทำลาย clotting factors ดังนั้นฤทธิ์ยา วอร์ฟาริน จึงเพิ่มขึ้น ภาวะตับทำงานบกพร่องทำให้สร้าง clotting factors ลดลงมีผลเพิ่มฤทธิ์ของวอร์ฟาริน ภาวะทุโภชนาการซึ่งมีอัลบูมิน (albumin) ต่ำทำให้มีวอร์ฟารินในรูปอิสระสูงขึ้นมีผลเพิ่มฤทธิ์ของวอร์ฟาริน ภาวะหัวใจวาย (heart Failure) ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงที่ตับลดลงจึงลดการขจัดยา วอร์ฟาริน มีผลเพิ่มฤทธิ์ของวอร์ฟาริน hypothyroidism ทำให้การทำลาย clotting factors ลดลงมีผลลดฤทธิ์ของวอร์ฟาริน เป็นต้น

ตารางที่ 1 แสดงความถี่ของยีน CYP2C9 และ VKORC ชนิดต่างๆในเชื้อชาติที่ต่างกัน

**Table 1—Observed Frequency of CYP2C9 and VKORC\* Variants Among Various Ethnic Groups (Section 1.1.1)**

CYP2C9 genetic alleles† point mutation	CYP2C9*1 Arg <sub>144</sub> /Ile <sub>359</sub> , %	CYP2C9*2 Cys <sub>144</sub> /Ile <sub>359</sub> , %	CYP2C9*3 Arg <sub>144</sub> /Leu <sub>281</sub> , %	CYP2C9*4 Arg <sub>144</sub> /Thr <sub>359</sub> , %	CYP2C9*5 Arg <sub>144</sub> /Glu <sub>360</sub> , %
Ethnic group					
White	79–86	8–19.1	6–10	ND	ND
Indigenous Canadian	91	3	6	ND	ND
African American	98.5	1–3.6	0.5–1.5	ND	2.3
Asian	95–98.3	0	1.7–5	0–1.6%	0
VKORC genetic Haplotype Sequence‡	H1 CCGATCTCTG H2 CCGAGCTCTG	H7 TCCGTCCGCA H8 TAGGTCCGCA H9 TACGTTCCGG			
Ethnic group, %					
European	37	58			
African	14	49			
Asian	89	10			

\*CYP2C9 and VKORC data from Wittkowsky<sup>32</sup> and Rieder et al.<sup>47</sup> ND = not determined.

†CYP2C9\*2, \*3, \*4, and \*5 represent genetic polymorphisms of the wild-type enzyme, CYP2C9\*1.

‡H1 and H2 represent warfarin-sensitive haplotype. H7, H8, and H9 represent warfarin-resistant haplotype.

ตารางที่ 2 แสดงความถี่ของยีน CYP2C9 และ VKORC ชนิดต่างๆในประชากรภาคเหนือของประเทศไทย

**Table 1.** The allelic frequency distribution of variant CYP 2C9 and VKORC1 genotype

VKORC1 haplotype	CYP2C (genotype)					
	Rapid metabolizer	Intermediate metabolizer	Poor metabolizer			
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
High (BB)	2%	-	0.5%	-	-	-
Medium (AB)	33%	-	1.0%	-	-	-
Low (AA)	60%	-	3.5%	-	-	-

Data presented in number (%) of the patients

3.อาหาร สมุนไพร และ ยา หลายชนิดมีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟารินด้วยกลไกที่ต่างกัน [24-26] แบ่งได้เป็น

### 3.1 มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ของวอร์ฟาริน

- ลดการดูดซึมวอร์ฟารินจากทางเดินอาหาร เช่น cholestyramine colestipol
- ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสภาพยาที่ตับโดย CYP450: ยับยั้ง S-warfarin clearance เช่น trimethoprim/sulfamethoxazole, metronidazole ยับยั้ง R-warfarin clearance เช่น cimetidine omeprazole ยับยั้ง S and R-warfarin clearance เช่น amiodarone
- กระตุ้น เปลี่ยนสภาพยาที่ตับโดย CYP450 เช่น barbiturates, rifamycins, carbamazepine

### 3.2 มีผลเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) ของวอร์ฟาริน

- มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณวิตามิน K ที่ได้จากอาหาร
- ยับยั้งการสังเคราะห์ vitamin K dependent clotting factors เช่น cephalosporin antibiotics
- เพิ่มการกำจัด vitamin K dependent coagulation factors เช่น hypermetabolic state

การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูง จะทำให้ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดของวอร์ฟารินลดลง ซึ่งอาหารที่มีวิตามินเคสูง ส่วนใหญ่ได้จากพวก ผักใบเขียว แต่ในขณะเดียวกันการรับประทานอาหารบางชนิดอาจช่วยเสริมฤทธิ์ในการทำงานของวอร์ฟาริน ดังตารางที่ 3 แต่หากรับประทานอาหารเหล่านี้เป็นประจำอยู่แล้ว ไม่ควรเปลี่ยนแปลงปริมาณอาหารจากเดิมมากนัก เนื่องจากจะส่งผลให้ค่า INR เปลี่ยนแปลงไปมาก

ตารางที่ 3 อาหารที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน

อาหารที่ลดฤทธิ์การทำงานของวอร์ฟาริน	อาหารที่ลดฤทธิ์การทำงานของวอร์ฟาริน
<p>อาหารที่มีวิตามินเคสูงเช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ตับ</li> <li>- บล็อกโคลี่</li> <li>- กะหล่ำปลี</li> <li>- ผักคะน้า</li> <li>- ผักโขม</li> <li>- แพงพวย</li> <li>- ถั่วเขียว</li> <li>- เห็ด</li> <li>- ถั่วเหลือง และ ผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง</li> </ul> <p>การกินอะโวคาโดในปริมาณสูง</p> <p>สาหร่ายทะเล</p> <p>การกินอาหารที่มีโปรตีนสูง</p> <p>การกินอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตต่ำ</p>	<p>กระดุกอ่อน</p> <p>ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารพวก Glucosamine sulfate</p> <p>น้ำมันตับปลา</p> <p>มะม่วง</p> <p>มะละกอ</p> <p>Grapefruit juice</p>



#### ตารางที่ 4 สมุนไพรที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน

##### **Herbs and supplements that can potentially reduce the effect of warfarin**

- Vitamin C
- Ginseng
- Coenzyme Q10 (CoQ10)
- St. John's wort
- Papaya

##### **Herbs and supplements that can potentially magnify the effect of warfarin**

- Dan shen
- Devil's claw
- Garlic
- Gingko biloba
- Dong quai
- Fenugreek
- Vitamin E
- White willow
- Feverfew
- Chuan xiong (*Ligustici chuanxion*)
- Tao ren (*Persicae*)
- Hong hua (*Carthamus tinctorii*)
- Shui zhi (*Hirudo seu whitmania*)

ตารางที่ 5 ยาที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน

Level of Causation	Anti-infectives	Cardiovascular Drugs	Analgesics, Anti-inflammatories and Immunologics	
			Analgesics, Anti-inflammatories and Immunologics	CNS Drugs
		<b>Potential</b>		
I (Highly probable)	Ciprofloxacin <sup>16</sup> Cotrimoxazole <sup>77</sup> Erythromycin <sup>78</sup> Fluconazole <sup>79</sup> Isoniazid (600 mg/d) <sup>80</sup> Metronidazole <sup>81</sup> Miconazole oral gel <sup>82</sup> Miconazole vaginal suppositories <sup>26</sup> Voriconazole <sup>28</sup>	Amiodarone <sup>65-67</sup> Clofibrate <sup>65</sup> Diltiazem <sup>20</sup> Fenofibrate <sup>22</sup> Propafenone <sup>87</sup> Propranolol <sup>88</sup> Sulfapyrazone (biphasic with later inhibition) <sup>93-92</sup>	Phenylbutazone <sup>84,85</sup> Piroxicam <sup>85</sup>	Alcohol (if concomitant liver disease) <sup>84</sup> Citalopram <sup>19</sup> Entacapone <sup>21</sup> Sertraline <sup>27</sup>
II (Probable)	Amoxicillin/clavulanate <sup>123</sup> Azithromycin <sup>124</sup> Clarithromycin <sup>125</sup> Itraconazole <sup>127</sup> Levofloxacin <sup>129</sup> Ritonavir <sup>130</sup> Tetracycline <sup>150,151</sup>	Acetylsalicylic acid <sup>122</sup> Fluvastatin <sup>132</sup> Quinidine <sup>145</sup> Ropinirole <sup>146</sup> Simvastatin <sup>147</sup>	Acetaminophen <sup>17</sup> Acetylsalicylic acid <sup>122</sup> Celecoxib <sup>9</sup> Dextropropoxyphene <sup>128</sup> Interferon <sup>136</sup> Tramadol <sup>153</sup>	Disulfiram <sup>129</sup> Choral hydrate <sup>125</sup> Fluvoxamine <sup>133</sup> Phenytoin (biphasic with later inhibition) <sup>144</sup>
III (Possible)	Amoxicillin <sup>11</sup> Amoxicillin/tranexamic rinse <sup>176</sup> Chloramphenicol <sup>178</sup> Gatifloxacin <sup>186</sup> Miconazole topical gel <sup>183</sup> Nalidixic acid <sup>194</sup> Norfloxacin <sup>196</sup> Ofloxacin <sup>197</sup> Saqinavir <sup>201</sup> Terbinafine <sup>99</sup>	Amiodarone-induced toxicosis <sup>175</sup> Disopyramide <sup>83,184</sup> Gemfibrozil <sup>187</sup> Metolazone <sup>192</sup>	Celecoxib <sup>9</sup> Indomethacin <sup>188</sup> Leflunomide <sup>191</sup> Propoxyphene <sup>128</sup> Rofecoxib <sup>9</sup> Sulindac <sup>202</sup> Tolmetin <sup>206</sup> Topical salicylates <sup>198,203</sup>	Felbamate <sup>185</sup>
IV (Highly improbable)	Cefamandole <sup>214</sup> Cefazolin <sup>214</sup> Sulfisoxazole <sup>222</sup>	Bezafibrate <sup>213</sup> Heparin <sup>216</sup>	Levamisole <sup>217</sup> Methylprednisolone <sup>219</sup> Nabumetone <sup>220</sup>	Fluoxetine/diazepam <sup>85</sup> Quetiapine <sup>221</sup>
		<b>Inhibition</b>		
I (Highly probable)	Griseofulvin <sup>99,100</sup> Nafcillin <sup>101</sup> Ribavirin <sup>33</sup> Rifampin <sup>102,103</sup>	Cholestyramine <sup>97,98</sup>	Mesalamine <sup>92</sup>	Barbiturates <sup>93,94</sup> Carbamazepine <sup>96</sup>
II (Probable)	Dicloxacillin <sup>160,161</sup> Ritonavir <sup>163</sup>	Bosentan <sup>157</sup>	Azathioprine <sup>196</sup>	Chlordiazepoxide <sup>96</sup>
III (Possible)	Terbinafine <sup>98</sup>	Telmisartan <sup>211</sup>	Sulfasalazine <sup>209</sup>	
IV (Highly improbable)	Cloxacillin <sup>223</sup> Nafcillin/dicloxacillin <sup>226</sup> Teicoplanin <sup>228</sup>	Furosemide <sup>224</sup>		Propofol <sup>227</sup>

วิธีการให้ยา วอร์ฟาริน และระดับ INR เป้าหมาย [22]

การรักษา deep vein thrombosis (DVT) หรือ pulmonary embolism (PE)

1. ให้ heparin 5-10 วัน และตามด้วยยา วอร์ฟาริน ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน โดยที่ target INR 2.0-3.0 มีประสิทธิภาพดี และปลอดภัยมากกว่าค่า INR 3.0-4.5
2. ในรายที่เป็น DVT บริเวณต่ำกว่าเข่า ครั้งแรก ให้ heparin 5-10 วัน และตามด้วยยา วอร์ฟาริน อย่างน้อย 6 สัปดาห์

3. ในราย DVT เหนือกว่าระดับเข่าหรือ PE หากไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อเนื่องให้ heparin 5-10 วันและตามด้วยยาออร์ฟารินอย่างน้อย 3 เดือน
4. หากยังมีปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งหลงเหลืออยู่หรือเป็นชนิดไม่ทราบสาเหตุ ควรให้ยาออร์ฟารินต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน (target INR 2.0-3.0) หากไม่มีข้อห้าม

### การให้ยาในผู้ป่วยที่มี Mechanical prosthetic heart valves

1. หากเป็น mechanical prosthetic mitral valve ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด (target INR 2.5-3.5)
2. หากเป็น mechanical prosthetic aortic valve ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด (target INR 2.0-3.0)
3. หากเป็น bioprosthetic valves หรือการทำ ผ่าตัด mitral valve repair ที่มี annuloplasty ring ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดระยะหลังผ่าตัด 3 เดือนแรก (target INR 2.0-3.0)

### การให้ยาในข้อบ่งชี้อื่นๆ

1. กรณี valvular atrial fibrillation (AF) ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด (target INR 2.0-3.0)
2. กรณี embolic stroke หรือ recurrent cerebral infarction ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด (target INR 2.0-3.0)
3. กรณี dilated cardiomyopathy with intracardiac thrombus ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด (target INR 2.0-3.0)

### การติดตามผลการรักษา

ในการติดตามผลของยาออร์ฟารินเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยนั้นอดีตใช้วิธีการตรวจเลือดหาระดับ prothrombin time (PT) เพื่อวัดความสามารถในการกุดการทำงานของ vitamin K-dependent procoagulant clotting factors โดยการเติม calcium และ thromboplastin ลงใน citrate plasma ทั้งนี้ความแตกต่างในการตอบสนองต่อฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของ thromboplastin ที่ใช้ในแต่ละแหล่งและวิธีการรายงานค่า PT ทำให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลเทียบกันได้ จึงมีการปรับปรุงให้มีมาตรฐานมากขึ้นด้วยการรายงานผลเป็นค่า INR (International Normalized Ratio) ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามข้อบ่งชี้ดังตารางที่ 6 ซึ่งค่า therapeutic INR นี้

ควรอยู่ในระดับ  $2.5 \pm 0.5$  ยกเว้นกรณี mechanical prosthetic valves ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าโดย therapeutic INR จะเท่ากับ  $3.0 \pm 0.5$  ถ้าการควบคุมระดับ INR ได้ตามเกณฑ์ดังกล่าวก็จะลดภาวะแทรกซ้อนลงได้ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ การเกิดเลือดออก โดยเฉพาะเลือดออกในสมอง ดังนั้นก่อนการให้ยาต้องพิจารณาให้รอบคอบ

ภาพที่ 4 การคำนวณ INR

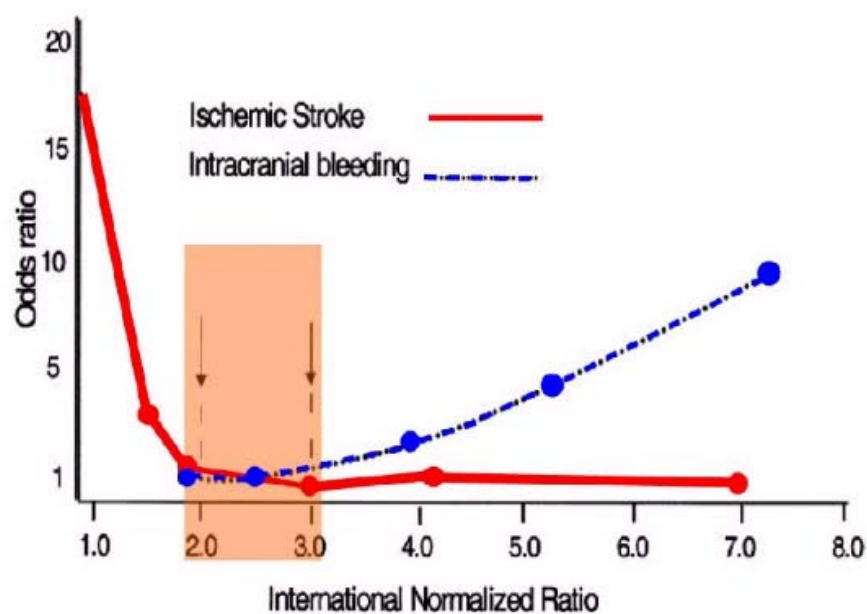
$$\text{INR} = \left( \frac{\text{Patient's PT in seconds}}{\text{Mean normal PT in seconds}} \right)^{\text{ISI}}$$

PT คือ Prothrombin Time

ISI คือ International Sensitivity Index

รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการอุบัติการณ์เกิดก้อนเลือดอุดตันในสมองหรือการเกิดเลือดออกในสมอง กับ ค่า INR [27]

Adjusted odds ratios for ischemic stroke and intracranial bleeding in relation to intensity of anticoagulation



ตารางที่ 6 ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ [5, 22, 28, 29]

Indication	Target INR	Duration
<b>Mechanical Valve replacement</b>		
<b>Aortic</b>		
AVR	2.0-3.0	ตลอดไป
AVR –Caged Ball หรือ AVR with High Risk **	2.5-3.5	
<b>Mitral</b>		
MVR	2.5-3.5	ตลอดไป
<b>Tricuspid Valve</b>		
TVR	2.5-3.5	ตลอดไป
<b>Bioprosthetic Valve Replacement</b>		
AVR, MVR, TVR with or without high risk**	2.0-3.0	3 เดือน
<b>Mitral valve repair with ring annuloplasty</b>		
MV annuloplasty	2.0-3.0	3 เดือน
<b>Atrial Fibrillation</b>		
AFib with CHADS <sub>2</sub> <sup>†</sup> ≥ 1	2.0-3.0	ตลอดไป
Afib with CHADS <sub>2</sub> <sup>†</sup> ≥ 2	2.0-3.0	ตลอดไป
Afib ก่อนทำ Cardioversion (> 48 hr)	2.0-3.0	3 สัปดาห์
Afib หลัง Cardioversion (in NSR)	2.0-3.0	4 สัปดาห์
<b>Cardioembolic Stroke or Intracardiac Thrombus or Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism</b>		
Cardioembolic Stroke	2.0-3.0	ตลอดไป
Intracardiac Thrombus	2.0-3.0	3 เดือน – ตลอดไป
DVT	2.0-3.0	6 เดือน
PE	2.0-3.0	6 เดือน
First Systemic embolism	2.5-3.5 THEN 2.0-3.0	1 ปี หลังจากนั้น ตลอดไป

Valvular Heart Disease		
Rheumatic Mitral Valve with AF, Hx of Systemic emboli or LA > 5.5 cm	2.0-3.0	ตลอดไป
Mobile atheroma or aortic plaque > 4 mm	2.0-3.0	ตลอดไป

**\*\*High Risk:** 1. AF 2.LV dysfunction  
3. Previous thromboembolism 4. Hypercoagulable condition

<sup>†</sup>CHADS<sub>2</sub> Score Prior Stroke or TIA or systemic emboli 2 คะแนน

อายุ ≥75 ปี 1 คะแนน

Hypertension 1 คะแนน

Diabetes 1 คะแนน

ตารางที่ 6 (ต่อ) ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ [5, 22, 27, 28]

### การเริ่มยา ปรับขนาดยา และการปฏิบัติกรณี INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา

มีการศึกษาพบว่า ในประชากรไทย มียีนที่ตอบสนองต่อวอร์ฟารินในขนาดต่ำได้ดี [23] ดังนั้นขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยไทยคือ 3-5 mg /day แต่อย่างไรก็ตามการเริ่มยาวอร์ฟารินในคนไทยแนะนำให้พิจารณาตามความเหมาะสมเป็นรายไปเนื่องจากการมีการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า การเริ่มยาที่ขนาด 3 mg/day ยังมีสัดส่วนผู้ป่วยได้ INR ตามเป้าหมายภายใน 5 วันแค่ร้อยละ 33 เทียบแล้วน้อยกว่าการเริ่มยาวอร์ฟารินที่ขนาด 5 mg [30] ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การตอบสนองของ INR ต่อยาวอร์ฟารินขนาด 3 mg ระหว่างวันที่ 3 ถึง 5 หลังเริ่มยา

INR	Number of patients (%)		
	Day 3	Day 4	Day 5
<2.0	78 (83.9)	105 (75.5)	51 (52.0)
2.0-3.0	12 (12.9)	24 (17.3)	32 (32.7)
>3.0	3 (3.2)	10 (7.2)	15 (15.3)
Total number of patients	93 (100)	139 (100)	98 (100)

แนะนำเริ่มยาในขนาดต่ำกว่า 3 mg ในกรณีนี้

- ผู้ป่วยมีอัลบูมิน (albumin) ต่ำ หรือ ทุโภชนาการ (malnutrition)
- ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 75 ปี ซึ่งมีการทำงานของตับลดลง
- ผู้ป่วยมีการทำงานของหัวใจลดลง
- ผู้ป่วยโรค hyperthyroidism
- ผู้ป่วยมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย ซึ่งเป็นยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้

แนะนำเริ่มยาในขนาด 5 mg ในกรณีนี้

- ผู้ป่วยรับประทานมั่งสวิตี (เนื่องจากในผักใบเขียวมีปริมาณ Vitamin K สูง)
- น้ำหนักตัวมาก

หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 3 วัน ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจค่า INR หากพบว่าค่า INR ต่ำกว่า 1.5 ควรเพิ่มขนาดยา INR 1.5-1.9 คงขนาดเดิม INR มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 ให้ลดขนาดยาลง ทั้งนี้เพื่อให้ค่า INR ที่ steady state (ใน 7-10 วันหลังจากได้รับยา) อยู่ในช่วง 2.0-3.0

การปรับขนาดยาในแต่ละครั้งนั้น ไม่ควรเกิน 20% ของขนาดยาใน 1 สัปดาห์ ซึ่งหลักในการปรับขนาดยาทำได้โดย ปรับ 5-10% หากค่า INR อยู่นอกเป้าหมายน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 ปรับ 10-20% หากค่า INR อยู่นอกเป้าหมาย 0.5-1.0 ซ้ำยกเว้น สามารถปรับขนาดยามากกว่า 20% เมื่อเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่รุนแรงหรือค่า INR ห่างจากเป้าหมายมากดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แนวทางการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย 2.0-3.0 [22]

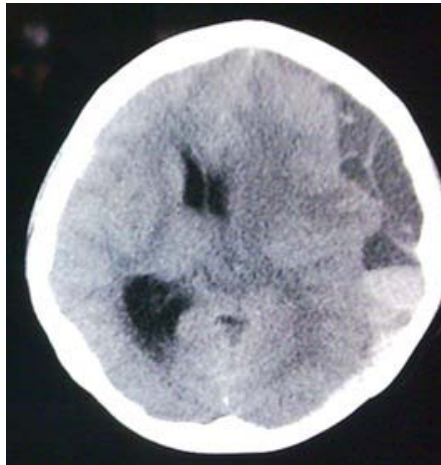
< 1.5	▲ 10-20%
1.5-1.9	▲ 5-10%
2.0-3.0	Continue same does
3.1-3.9	▼ 5-10%
4.0-4.9	Hold for 1 day then ▼10%
5.0-8.9 no bleeding	Omit 1-2 doses, Vit K <sub>1</sub> 1 mg orally
≥ 9.0 no bleeding	Vit K <sub>1</sub> 5-10 mg orally
Major bleeding with any INR	Vit K <sub>1</sub> 10 mg iv plus FFP Repeat Vit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

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ INR ซ้ำภายใน 1 สัปดาห์ ภายหลังจากมีการปรับขนาดยาทุกครั้ง ผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาที่แน่นอนและมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างสม่ำเสมอ ควรได้รับการตรวจ INR อย่างน้อยทุกๆ 4 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า INR ไม่คงที่อยู่เป็นประจำ ควรได้รับการตรวจ INR อย่างน้อยทุกๆ 2 สัปดาห์

### อาการข้างเคียงของยา วอร์ฟาริน

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ มีเลือดออกที่อวัยวะต่างๆ เช่น สมอ ตา ปาก จมูก ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น โดยอาการอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตหรือต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล และต้องได้รับการรักษาโดยให้ส่วนประกอบของเลือด ส่วนอาการที่ไม่รุนแรงได้แก่ เลือดกำเดา เป็นจ้ำตามผิวหนัง เลือดออกที่เหงือก หรือปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น อาการข้างเคียงที่พบน้อยคือ เนื้อผิวหนังตายจากการใช้ยา วอร์ฟาริน (warfarin induced skin necrosis) นิ้วเท้ามีสีม่วง (Purple Toe Syndrome) กระดูกพรุน ผม่วรง, ปวดท้อง, คลื่นไส้, อาเจียน [31-35]

ภาพที่ 6 เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (subdural hematoma) อาการข้างเคียงของวอร์ฟาริน



ภาพที่ 7 เลือดออกใต้เยื่อตา อาการข้างเคียงของวอร์ฟาริน





ภาพที่ 8 จำเลือดต้นขาซ้าย อาการข้างเคียงของวอร์ฟาริน



ภาพที่ 9 เนื้อผิวหนังตายจากการใช้ยา วอร์ฟาริน (warfarin induced skin necrosis) ในระยะแรก (ขวา) และในระยะท้าย (ซ้าย)



ภาพที่ 10 นิ้วเท้ามีสีม่วง (Purple Toe Syndrome) หลังเริ่มยาออร์ฟาริน 5 สัปดาห์



## 2.2 วอร์ฟารินคลินิก (warfarin clinic)

วอร์ฟารินคลินิกเป็นคลินิกที่จัดตั้งขึ้นพิเศษสำหรับดูแลผู้ป่วยที่กินวอร์ฟาริน ดำเนินงานโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ ประกอบไปด้วย แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล เพื่อให้เกิดผลการดูแลที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วย มีรูปแบบการทำงานแตกต่างกันไปแต่มีวิธีการดำเนินงานโดยรวมดังต่อไปนี้

1. ประเมินผู้ป่วยตาม check list และ protocol
2. ปรับยาออร์ฟาริน เพื่อให้ INR อยู่ในเกณฑ์การรักษา
3. ติดตามผู้ป่วยว่ารับประทานยาและปฏิบัติตนถูกต้องหรือไม่
4. ให้ความรู้ คำปรึกษาและแนะนำในการรับประทานยาและปฏิบัติตนให้ถูกต้อง
  - ตัวอย่างหัวข้อการสอนผู้ป่วย
    - ยาวอร์ฟารินคืออะไร ออกฤทธิ์อย่างไร
    - ทำไมท่านต้องรับประทานยาวอร์ฟาริน
    - ระยะเวลาที่ต้องรับประทานยา
    - อธิบายความหมาย และเป้าหมายของค่า INR และความสำคัญในการตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตัน

- ความสำคัญของการรับประทานยาอย่างถูกต้องสม่ำเสมอตามแพทย์สั่ง
- ข้อปฏิบัติหากลืมรับประทานยา
- อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) อาหารเสริมและสมุนไพร
- ชนิดอาหารที่มี vitamin K สูง และผลที่มีต่อค่า INR
- การคุมกำเนิดและผลของวอร์ฟารินต่อทารกในครรภ์
- อาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออกง่าย และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
- การติดต่อกกรณีฉุกเฉิน

นอกจากนี้ควรจัดทำฐานข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ตัวชี้วัดทางคุณภาพเพื่อติดตามและเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานสากล

เป้าหมายและตัวชี้วัดทางคุณภาพของคลินิกที่ให้บริการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟาริน

1. เพิ่มระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (time INR in target range)
2. เพิ่มร้อยละของจำนวนค่า INR ที่อยู่ในช่วงเป้าหมาย (เป้าหมาย: ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65)
3. ลดอัตราการขาดนัดของผู้ป่วย
4. ลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตันให้ต่ำสุด
5. ลดอัตราการมีค่า INR อยู่นอกเป้าหมายมาก ( $INR < 1.5$  หรือ  $> 5$ ) ให้ต่ำสุด

จากการทบทวนวรรณกรรมอื่นๆที่เกี่ยวข้อง ได้เคยมีการศึกษาผลการควบคุมระดับ INR โดยวอร์ฟารินคลินิกพบว่า

ปี ค.ศ.1985 Garabedian-Ruffalo และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง [15] เปรียบเทียบการควบคุมระดับ INR ก่อนและหลังเข้าวอร์ฟารินคลินิกซึ่งดำเนินการโดยเภสัชกร พบว่าช่วงก่อนเข้าวอร์ฟารินคลินิก ระดับ INR อยู่นอกเป้าหมาย ร้อยละ 35.8 และลดลงในช่วงหลังเข้าวอร์ฟารินคลินิกคือระดับ INR อยู่นอกเป้าหมายเพียง ร้อยละ 14.4 ( $P < 0.05$ ) และพบว่าช่วงหลังเข้าวอร์ฟารินคลินิก

เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า โดยผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุที่เกี่ยวข้องด้วยค่า INR ไม่ได้ระดับช่วงก่อนเข้าคลินิกเท่ากับ ร้อยละ 39 และช่วงหลังเข้าคลินิกเพียง ร้อยละ 4

ปี ค.ศ.1998 Chiquette E และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง [16] เช่นเดียวกันแต่เปรียบเทียบในผู้ป่วย 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับการดูแลโดย anticoagulant clinic และกลุ่มที่ได้รับการดูแลโดยแพทย์ ผู้ดูแลประจำ พบว่า anticoagulant clinic สามารถควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในเป้าหมายได้มากกว่า คือ ร้อยละ 40-50 เมื่อเทียบกับ ร้อยละ 35-37 และพบว่ากลุ่ม anticoagulant clinic ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน น้อยกว่า รวมทั้งผู้ป่วย ต้องได้รับการรักษาแบบฉุกเฉิน หรือรักษาในโรงพยาบาลและเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่ากลุ่มที่ดูแลโดยแพทย์ประจำ

ตารางที่ 9 ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด จากการศึกษาของ Chiquette E และคณะ

Variable	Target INR Range			
	2-3		2.5-4.5	
	UMC (n = 106)	AC (n = 143)	UMC (n = 36)	AC (n = 33)
INR values (n)	821	1232	374	385
% Values				
Within range	29.6	32.3	35.0	50.4†
<2.0	36.2	39.6	23.8	13.0†
>5.0	14.7	7.0†	19.0	15.0
% Time‡				
Within range	37.0† (65)§	40.0† (71)§	51.0	64.0†
<2.0	30.0	33.0	15.3	6.9†
>5.0	9.8	3.5†	13.4	12.2

\* INR indicates international normalized ratio; UMC, usual medical care; and AC, anticoagulation clinic.

†P < .001, AC vs UMC data.

‡Because of infrequent follow-up, only 72% of the AC data and 47% of the UMC data could be included in the analysis of time spent in INR ranges.

§Time in range increased substantially if the INR range was expanded to 1.5 to 3.5.

ปี ค.ศ.2003 Wilson SJ และคณะ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าเชิงสุ่มและมีกลุ่มควบคุม [17] พบว่าในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกสามารถควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้ ร้อยละ 82 มากกว่ากลุ่มควบคุม ที่ได้ ร้อยละ 72 (P = 0.034) แต่ภาวะแทรกซ้อนของทั้งสองกลุ่ม คือ การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 10 การควบคุมการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยใหม่ จากการศึกษาของ Wilson SJ และคณะ

Characteristic	%* (and 95% CI)		p value
	AC group n = 112	FP group n = 106	
Percentage of time that patients' INR values were within the expanded therapeutic range†	82 (78–85)	76 (72–80)	0.034
Percentage of patients whose INR values were < 1.5 or > 5.0 (high-risk values)	30 (22–40)	40 (39–59)	0.005
Mean number of INR measurements	11 (10–12)	13 (12–14)	0.001

Note: CI = confidence interval.

\*Unless stated otherwise.

†Expanded therapeutic range for the prevention or treatment of thromboembolic disorders (standard risk) 1.8–3.2; expanded therapeutic range for the prevention of cardioembolic complications because of prosthetic valves or recurrent thrombosis (high risk) 2.3–3.7.

**Table 3: Quality of anticoagulation management for new patients with target INR 2.0–3.0**

Characteristic	% (and 95% CI)		p value
	AC group n = 80	FP group n = 83	
Percentage of time that patients' INR values were within the expanded therapeutic range*	86 (82–89)	77 (73–82)	0.004
Percentage of patients whose INR values were < 1.5 or > 5.0 (high-risk values)	21 (13–32)	46 (35–57)	0.001

\*Expanded therapeutic range for the prevention or treatment of thromboembolic disorders (standard risk) 1.8–3.2.

ปี ค.ศ.2005 Witt DM และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ [18] มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 6,645 คน พบว่า การดำเนินการโดยเภสัชกรทำให้ผู้ป่วยมีช่วงระยะเวลาของ INR

ได้เป้าหมาย ร้อยละ 63.5 เทียบกับ ร้อยละ 55.2 ในกลุ่มที่ดูแลโดยแพทย์ ประจำและ สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากการที่ระดับ INR ไม่อยู่ในช่วงการรักษาได้

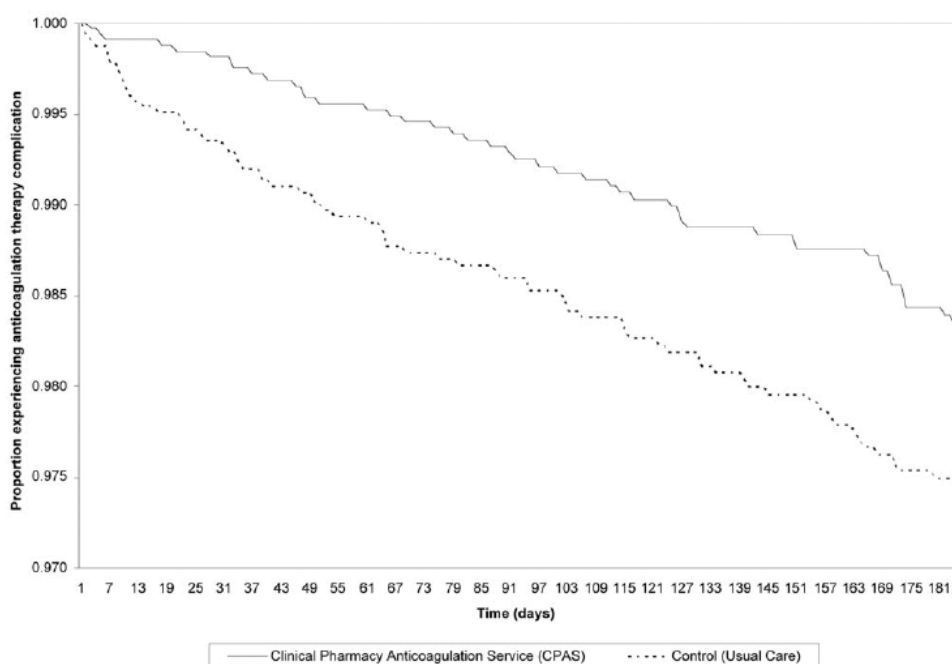
ตารางที่ 11 ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด จากการศึกษารักษาของ Witt DM และคณะ

Study Variable	CPAS		p Value
	Group (n = 3,323)	Control (n = 3,322)	
Mean interval between INR results, d (SD)	20.7 (14.0)	21.8 (17.8)	0.41†
Therapeutic INR control, %			
Days below INR target	24.7	30.3	< 0.001
Days within INR target	63.5	55.2	< 0.001
Days above INR target	11.8	14.5	< 0.001
Mean interval to next INR following INR			
$\geq 4.0$ or $\leq 1.5$ , d (SD)	12.0 (12.2)	13.5 (15.4)	0.03†
Total INRs $\geq 4.0$ or $\leq 1.5$ , %	15.1	20.4	< 0.001

\*Values given as mean (SD) or %, unless otherwise indicated.

†Determined by Mann-Whitney rank-sum test.

ตารางที่ 12 การวิเคราะห์การอยู่รอดโดยวิธี Kaplan-Meier จากการศึกษารักษาของ Witt DM และคณะ



ตารางที่ 13 อาการข้างเคียงของวอร์ฟาริน จากการศึกษาของ Witt DM และคณะ

Study Variable	CPAS Group (n = 3,323)	Control Group (n = 3,322)	Hazard Ratio (95% CI)
Major bleeding†	29 (2.1)	31 (2.2)	0.93 (0.54–1.59)
GI hemorrhage	15 (1.1)	21 (1.5)	
Intracranial hemorrhage	7 (0.5)	3 (0.2)	
Hemarthrosis	0	1 (0.1)	
Hemoptysis	1 (0.1)	0	
Hematuria	1 (0.1)	0	
Other	5 (0.4)	6 (0.4)	
Median INR at time of major bleeding event‡	3.1	4.3	
25th, 75th percentile	2.7, 5.4	2.8, 7.2	
Range	1.4–10.0	1.5–20.2	
Thromboembolism <sup>1</sup>	17 (1.2)	41 (3.0)	0.38 (0.21–0.69)
Stroke/CVA	6 (0.4)	18 (1.4)	
DVT/PE	8 (0.6)	15 (1.1)	
Arterial thromboembolism	1 (0.1)	3 (0.2)	
Other	2 (0.1)	5 (0.4)	
Median INR at time of thromboembolic event‡	1.8	1.6	
25th, 75th percentile	1.4, 2.3	1.2, 2.1	
Range	1.0–3.3	0.9–7.9	
Fatal events	5 (0.4)	7 (0.5)	0.89 (0.30–2.66)
Intracranial hemorrhage	3 (0.2)	2 (0.1)	
Stroke/CVA	1 (0.1)	2 (0.1)	
GI hemorrhage	0	2 (0.1)	
Other	1 (0.1)	1 (0.1)	

\*Values given as No. (%/patient-year), unless otherwise indicated. CI = confidence interval. See Table 1 for abbreviations not used in the text.

†Includes fatal events.

‡Difference not statistically significant.

การศึกษาล่าสุดเป็น Meta-analysis [19] ที่ทำการรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับการควบคุมระดับ INR ในผู้ป่วยที่ได้รับ วอร์ฟาริน ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ.2005-2008 พบว่า วอร์ฟารินคลินิก สามารถควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงการรักษาได้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ผู้ป่วยยังมีระยะเวลาที่ระดับ INR อยู่ในช่วงการรักษาน้อยกว่า 2 ใน 3 ของระยะเวลาทั้งหมด

จากการศึกษาที่รวบรวมมาทั้งหมดมีหลักฐานสนับสนุนที่น่าเชื่อถือได้ว่า วอร์ฟารินคลินิก น่าจะเพิ่มประสิทธิภาพ ของการควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในเป้าหมายมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังขาด ข้อมูลการศึกษาของ วอร์ฟารินคลินิก ในประเทศไทย ประกอบกับ ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟารินในประเทศไทยยังอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่เหมาะสมทำให้เกิดปัญหาเลือดออกและ ลิ่มเลือดอุดตันสูง [13] จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ผู้วิจัยทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการควบคุมค่า การแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การ วัดผลใช้ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา คำนวณโดย Rosendaal's linear interpolation method วิธีนี้มีข้อดีกว่าวิธีอื่น ๆ เนื่องจากใช้จำนวนวันจริงทั้งหมดมาคำนวณแต่มีข้อควรระวังใน

กรณีที่มี INR ผิดปกติมากจะทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลรวมคลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริง ดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ข้อดีและข้อเสียของแต่ละวิธีการวัดผล INR อยู่ในช่วงการรักษา [36]

Methodology	Advantage	Disadvantage
Fraction of INR's	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simple to calculate</li> <li>• Requires only one INR value per patient in clinic population</li> <li>• Not influenced by extent of INR out-of-range</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• More frequent testing in unstable patients may bias overall results (will under-estimate TTR of group)</li> <li>• Does not take into account actual days within target range</li> <li>• Does not consider individual patients</li> </ul>
Cross-section-of-the-files	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simple to calculate</li> <li>• Considers individual patients</li> <li>• Not influenced by extent of INR out-of-range</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Does not take into account actual days within target range</li> <li>• Only considers one point in time</li> </ul>
Rosendaal linear interpolation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Takes into account actual days in target range</li> <li>• Allows one to calculate INR specific incidence rates of adverse events</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculation more difficult</li> <li>• Makes assumptions about INR between actual tests</li> <li>• Does not consider individual patients</li> <li>• Extreme out-of-range INR values may bias overall results</li> </ul>



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาแบบ Retro-prospective analytic study

#### 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

##### ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับยาออร์ฟารินและมารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### ประชากรตัวอย่าง (Study Population)

ผู้ป่วยที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับยาออร์ฟารินและมารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ.2554

##### กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

- 1) อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี
- 2) ได้รับยาออร์ฟารินอย่างน้อย 1 ครั้ง
- 3) มีข้อบ่งชี้ในการได้ยาออร์ฟารินอย่างน้อย 3 เดือน

##### กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) มีการตรวจ INR น้อยกว่า 2 ครั้งในช่วง 12 เดือนที่อยู่ในการศึกษา
- 2) ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่มีชีวิตอยู่น้อยกว่า 3 เดือน
- 3) ผู้ป่วยตั้งครรภ์
- 4) มีข้อห้ามต่อการให้ยาออร์ฟาริน
- 5) ขนาดยาออร์ฟารินไม่ได้ปรับโดยแพทย์หรือเจ้าหน้าที่ออร์ฟารินคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 6) ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

- Target INR คือ ค่า INR เป้าหมาย ในการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายโดยให้ยึดถือตามค่าที่กำหนดมาโดยชัดเจนโดยแพทย์ที่ดูแลหลักซึ่งอาจระบุในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกหรือใน warfarin clinic referral form ถ้าไม่ระบุไว้ให้ยึดตาม ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมตามข้อบ่งใช้(ภาคผนวก ข) ซึ่งอ้างอิงจาก Standard Guideline [5, 22, 28, 29]
- Major bleeding คือ ภาวะเลือดออกรุนแรง อันได้แก่ ภาวะเลือดออกของอวัยวะภายใน (ยกเว้นระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์) , ภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงเท่ากับหรือมากกว่า 2 g/dL หรือทำให้ต้องได้รับเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 2 หน่วย หรือภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต [37]
- Minor bleeding คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่ตรงนิยามของภาวะเลือดออกรุนแรง
- Thromboembolic event คือ การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในที่ต่างๆอันได้แก่ หลอดเลือดส่วนปลาย หลอดเลือดปอด หลอดเลือดในสมอง ห้องหัวใจ การทำงานผิดปกติของลิ้นหัวใจเทียม อันเนื่องมาจากลิ่มเลือดอุดตัน
- New patient คือ ผู้ป่วยที่เริ่มกินยา warfarin มาเท่ากับหรือน้อยกว่า 1 เดือนนับถึงวันที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- วันเริ่มเข้าโครงการวิจัย ให้ใช้วันที่เจาะตรวจ INR ครั้งแรกในช่วงที่ทำการศึกษา (ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ.2554)
- วันสุดท้ายของการเข้าร่วมโครงการวิจัย ให้ใช้วันที่เจาะตรวจ INR ครั้งสุดท้ายในช่วงที่ทำการศึกษา (ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ.2554)
- ระยะเวลาเข้าร่วมโครงการวิจัย (study duration) = ระยะเวลาตั้งแต่วันที่เริ่มจนถึงวันสุดท้ายของการเข้าร่วมโครงการวิจัย
- Extreme INR value คือ ค่า INR < 1.5 หรือ > 5.0 [38]

### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Estimation)

คำนวณหาขนาดตัวอย่างจากสูตร

$$n/\text{group} = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{\Delta} + Z_{\alpha/2}^2/4, \quad \Delta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma}$$

กำหนด  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.20$

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}, Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.84$$

$\mu_1$  = ค่าเฉลี่ยของประชากรในกลุ่มที่ 1: วอร์ฟารินคลินิก

$\mu_2$  = ค่าเฉลี่ยของประชากรในกลุ่มที่ 2: กลุ่มควบคุม

$$\sigma = \text{Pooled variance} = \frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$S_1$  = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในประชากรในกลุ่มที่ 1: วอร์ฟารินคลินิก

$S_2$  = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในประชากรในกลุ่มที่ 2: กลุ่มควบคุม

โดยจากการเก็บข้อมูลเบื้องต้น (pilot study) จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 30 คน โดยใช้วิธีคิด INR in target range แบบ Rosendaal 's linear interpolation method พบว่าค่าเฉลี่ย INR in target range ของประชากรในกลุ่มที่ 1 และ 2 เท่ากับ 58.54 และ 35.97 ตามลำดับ, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในประชากรในกลุ่มที่ 1 และ 2 เท่ากับ 30.77 และ 34.32 ตามลำดับ ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 34 คน และจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษาเท่ากับ 68 คน

### 3.5 การดำเนินการวิจัย (Study processing)

- รวบรวมผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ.2554 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มผู้ป่วยวอร์ฟารินคลินิก
- รวบรวมผู้ป่วยที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับยา วอร์ฟารินและไม่ได้รับการดูแลโดยวอร์ฟารินคลินิก ในช่วง วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2554 เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มควบคุม โดยทั้งหมดจะถูกค้นหาจากหน่วยคอมพิวเตอร์กลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากประวัติการจ่ายยาจากนั้นจะถูกเลือกโดยวิธีสุ่ม

ตัวอย่างแบบมีระบบ (systematic random sampling) ในอัตราส่วน 1:1 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิก

- บันทึกข้อมูลตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (ว.1)
- ระดับ INR และระยะห่างการตรวจ INR ทุกครั้งของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกคำนวณเป็นสัดส่วนระยะเวลาที่ INR ได้ตามเป้าหมายโดย Rosendaal 's linear interpolation method [20] ตัวอย่างดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยรายหนึ่งมีการเจาะเลือดตรวจ INR 2 ครั้ง

$$\left. \begin{array}{l} 2 \text{ พ.ย.53} \rightarrow \text{INR} = 2.4 \\ \\ 17 \text{ พ.ย.53} \rightarrow \text{INR} = 3.2 \end{array} \right\} \text{INR เปลี่ยน } 0.8 \text{ ภายใน } 16 \text{ วัน}$$

ถ้า Target INR = 2.0-3.0

ช่วงที่ INR ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยรายนี้คือ  $2.4 \rightarrow 3.0 = 0.6$  ซึ่งอยากทราบว่าคิดเป็นกี่วัน ถ้าข้อตกลงคือให้การเปลี่ยนแปลงค่า INR เทียบกับจำนวนวันที่ผ่านไปเป็นแบบเส้นตรง เพราะฉะนั้นจากการเทียบบัญญัติไตรยางศ์จะได้จำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษา (days in therapeutic range)  $\rightarrow 0.6/0.8 \times 16 = 12$  วัน

Time INR in target range (%) = days in target range/ therapeutic days x 100

$$= 12/16 \times 100 = 75\%$$

ถ้ามีหลายช่วง INR ก็คิดเช่นเดียวกันแล้วนำจำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษามาบวกกันหารด้วยจำนวนวันทั้งหมด

\*หมายเหตุ ถ้ามีการหยุดยา Warfarin โดยเป็นคำสั่งแพทย์หรือบุคลากรด้านสาธารณสุข จะไม่นำจำนวนวันตั้งแต่วันที่หยุดยาจนถึง 7 วันหลังเริ่มยาใหม่มาคิดคำนวณด้วย

- การวัดผลหลักคือ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ Time INR in target range ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

### King Chulalongkorn Memorial Hospital warfarin Clinic (KCMH warfarin Clinic)

คลินิกซึ่งเปิดให้บริการแก่ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรับประทานยา warfarin โดยได้รับความร่วมมือจากทีมสหสาขาวิชาชีพ อันได้แก่ อายุรแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด ศัลยแพทย์หัวใจและทรวงอก เกสัชกร และพยาบาล ร่วมกันจัดตั้งรูปแบบและแนวทางการดูแลรักษาเฉพาะของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการดูแลผู้ป่วยที่กินวอร์ฟาริน ลักษณะการดำเนินงานเป็นไปโดยพยาบาลและเภสัชกรที่มีความรู้และผ่านการฝึกอบรมพิเศษเพื่อดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟาริน ภายใต้การดูแลและให้คำปรึกษาโดยแพทย์ วอร์ฟารินคลินิก จัดตั้งขึ้นเมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2553 โดยในช่วง pilot phase จะรับผู้ป่วยที่ส่งต่อจากแพทย์แผนกอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด หรือศัลยแพทย์หัวใจและทรวงอกเท่านั้น แพทย์ผู้ส่งตัวผู้ป่วยมีหน้าที่รับผิดชอบในการดูแล จ่ายยา และติดตามนัดผู้ป่วย โดยการบริการในแต่ละครั้งสำหรับผู้ป่วย 1 รายใช้เวลา 20-30 นาที สำหรับบริการของวอร์ฟารินคลินิก ได้แก่

1. ประเมินผู้ป่วยตาม check list และ protocol
2. ปรับยา Warfarin ตาม protocol ซึ่งอ้างอิงจาก standard guidelines [5,21,22]
3. ติดตามผู้ป่วยว่ารับประทานยาและปฏิบัติตนถูกต้องหรือไม่ ตาม protocol
4. ให้คำปรึกษาและแนะนำในการรับประทานยาและปฏิบัติตนให้ถูกต้อง

โดยในแต่ละครั้งจะมีการประเมินและปฏิบัติดังต่อไปนี้

1. ข้อบ่งชี้ของยา วอร์ฟาริน , target INR , ระยะเวลาที่ต้องกินวอร์ฟาริน
2. ตรวจระดับ INR, ขนาดของยา วอร์ฟารินต่อสัปดาห์ , ระดับฮีมาโตคริตและฮีโมโกลบิน
3. โรคประจำตัวและยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย
4. ฝ้าระวังการลิ่มก๊นย ำ, การเปลี่ยนแปลงของยาอื่น ๆ และอาหารที่กิน, สมุนไพร และ แอลกอฮอล์
5. สอบถามและวางแผนเกี่ยวกับการผ่าตัดหรือตั้งครรรภ์
6. ให้คำแนะนำปรึกษา
7. ปรับยาและประเมินความจำเป็นต้องมีเครื่องตรวจ INR กลับบ้าน (Accu-check)

8. นัดหมายเพื่อติดตามครั้งถัดไป

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้วิจัยเป็นผู้บันทึกข้อมูลทั้งหมดตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล แบ่งเป็น

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, โรคประจำตัวต่างๆ , ประวัติการดื่มสุราหรือสูบบุหรี่, ยา, อาหาร และสมุนไพรที่ใช้ร่วมด้วย
- ข้อมูลการใช้ยาออร์ฟาริน ได้แก่ วันเริ่มกินออร์ฟาริน, ข้อบ่งชี้ในการให้ออร์ฟาริน, ระยะเวลาของออร์ฟาริน, target INR
- ข้อมูลผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดได้แก่ วันที่เจาะINR, ค่า INR ทุกครั้ง
- ข้อมูลการเกิดภาวะแทรกซ้อน จำนวนครั้งที่เกิดภาวะเลือดออกหรือลิ่มเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตัน ระยะเวลาอนโรงพยาบาล

โดยข้อมูลทั้งหมดได้จากผู้ป่วย, เวชระเบียนผู้ป่วยนอก , warfarin initial/follow-up work sheet และฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

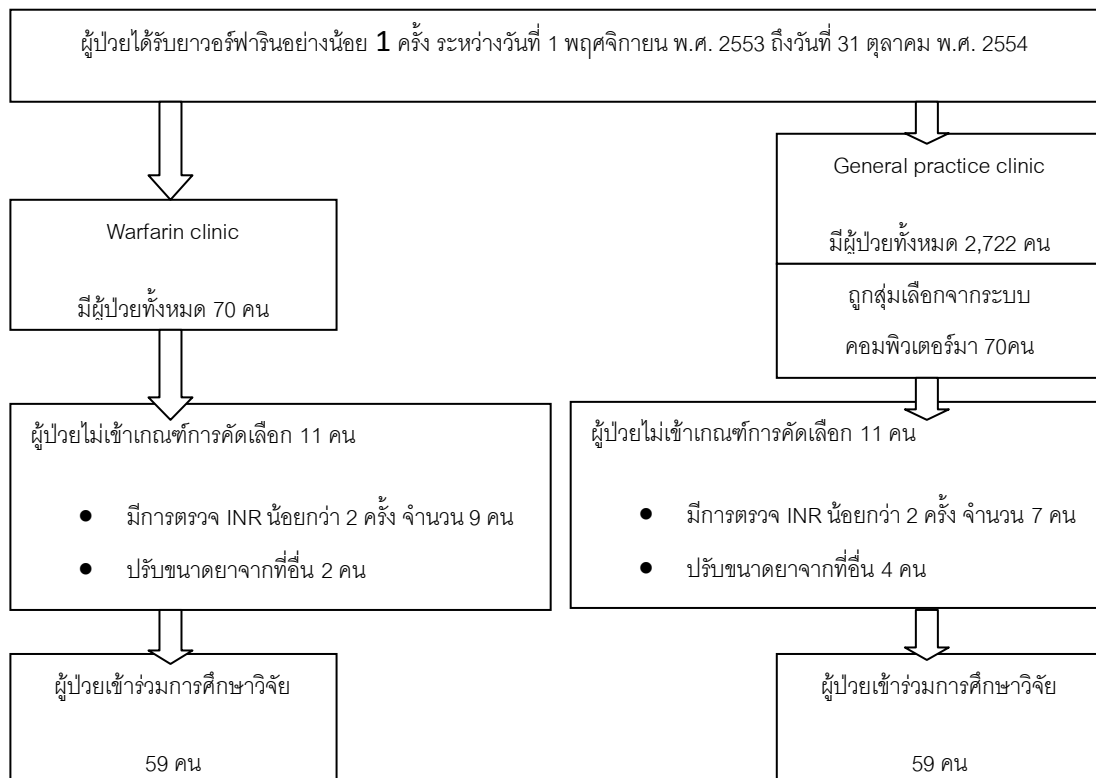
การทดสอบความแตกต่างของปัจจัยพื้นฐาน (Baseline characteristic) ของผู้ป่วยในกลุ่ม warfarin clinic และ general practice clinic โดยตัวแปรลักษณะเชิงคุณภาพจะได้รับการนับและนำเสนอโดยตารางแจกแจงความถี่และคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ และใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ Chi-square หรือ fisher exact test ตัวแปรที่มีลักษณะเชิงปริมาณจะนำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานและใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ Independent sample t-test

การทดสอบความแตกต่างของผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มใช้ independent sample t-test

ในการทดสอบทางสถิติทุกการทดสอบ ใช้ค่าความเชื่อมั่นที่ระดับ 95 % โดย p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance) และใช้โปรแกรม SPSS version 17 ช่วยในการวิเคราะห์

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2554 มีผู้ป่วยได้รับการดูแลในวอร์ฟารินคลินิก ทั้งหมด 70 คน มีผู้ป่วยจำนวน 11 คน ไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือก เนื่องจากมีการตรวจ INR น้อยกว่า 2 ครั้ง จำนวน 9 คน และอีก 2 คน มีการปรับขนาด ยาวอร์ฟารินจากที่อื่น คงเหลือผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกเข้ามาทำการศึกษาวิจัยเป็นผู้ป่วยกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิก จำนวน 59 คน ส่วน ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมถูกเลือกจากระบบคอมพิวเตอร์ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก จำนวน 70 คน มีผู้ป่วยจำนวน 11 คน ไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือก เนื่องจากมีการตรวจ INR น้อยกว่า 2 ครั้ง จำนวน 7 คน และอีก 4 คน มีการปรับขนาดวอร์ฟารินจากที่อื่น คงเหลือผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกเข้ามาทำการศึกษาวิจัยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม จำนวน 59 คน เช่นกัน รวมเป็นผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาวิจัยจำนวน 118 คน ดังรูปที่ 6



ภาพที่ 11 กระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

จากการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเรื่อง อายุ เพศ น้ำหนัก ข้อบ่งชี้ในการได้วอร์ฟาริน โรคร่วม การตีตมสุรา การสูบบุหรี่ การเข้ายาด้านเกล็ดเลือด การใช้ยากลุ่ม NSAIDs การใช้ยาอื่นๆที่มีอันตรกิริยาต่อยาวอร์ฟาริน และสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยใหม่ที่ ได้วอร์ฟาริน ดังตารางที่ 7

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิกเท่ากับ  $58.9 \pm 15.12$  ปี ไม่แตกต่างกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่ม ควบคุมซึ่งเท่ากับ  $57.8 \pm 17.03$  ปี ( $p = 0.728$ ) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง โดยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก มีผู้หญิงจำนวน 38 คน (ร้อยละ 64.4) ในกลุ่ม ควบคุมมีผู้หญิงจำนวน 33 คน (ร้อยละ 55.9) ( $P = 0.347$ ) น้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก และ กลุ่ม ควบคุมเท่ากับ  $60.8 \pm 11.7$  และ  $61.0 \pm 14.4$  กิโลกรัม ตามลำดับ ( $p = 0.916$ )

ผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกตีตมสุรา จำนวน 4 คน (ร้อยละ 6.8) สูบบุหรี่จำนวน 4 คน (ร้อยละ 6.8) ส่วนในกลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยตีตมสุราจำนวน 4 คน (ร้อยละ 7) สูบบุหรี่ 1 คน (ร้อยละ 1.8) ซึ่งไม่แตกต่างกัน ( $p = 1.000$  และ  $0.364$  ตามลำดับ)

ในการศึกษาวิจัยนี้มีทั้งผู้ป่วยที่ได้ยาวอร์ฟารินอยู่ก่อนแล้วและผู้ป่วยใหม่ที่ได้ ยาวอร์ฟาริน มาไม่เกิน 1 เดือน พบว่าในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกมีจำนวนผู้ป่วยใหม่ 11 คน (ร้อยละ 18.6) ในกลุ่ม ควบคุมมีจำนวนผู้ป่วยใหม่ 6 คน (ร้อยละ 10.2) ซึ่งไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.19$ )

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาวอร์ฟาริน ที่พบมากที่สุดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มคือหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (ร้อยละ 55.9 vs. 64.4) อันดับที่สองคือ การเปลี่ยนแปลงหัวใจเทียม (ร้อยละ 45.8 vs. 32.2) อันดับที่สามคือโรคหลอดเลือดสมอง(ร้อยละ 16.9 vs. 28.8) และข้อบ่งชี้อื่นๆคือ ภาวะลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขาหรือที่ปอด ลิ้มเลือดในหัวใจ และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โดยมีสัดส่วนไม่ต่างกันของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

โรคร่วมอันได้แก่ ตับแข็ง ไตวายเรื้อรัง ระดับ 3-5 ( $\text{GFR}$  น้อยกว่า  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคไตเรื้อรัง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไชมันในเลือดสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม



ผู้ป่วยในกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิก มีการใช้ ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมด้วย จำนวน 7 คน (ร้อยละ 11.9) ใช้ NSAIDs ร่วมด้วยจำนวน 2 คน (ร้อยละ 3.4) ผู้ป่วยในกลุ่ม ควบคุม มีการใช้ ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมด้วย จำนวน 10 คน (ร้อยละ 16.9) ใช้ NSAIDs ร่วมด้วย จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.7) ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p = 0.432$  และ  $1.000$  ตามลำดับ) การใช้ยาอื่น ๆ ที่มีอันตรกิริยากับ วอร์ฟาริน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ( $p = 0.579$ ) เรียงลำดับยาที่มีอันตรกิริยากับ วอร์ฟาริน ที่มีการใช้ร่วมด้วยบ่อยจากมากไปน้อยดังนี้ 1. simvastatin (34คน, ร้อยละ 28.81) 2. omeprazole (14 คน, ร้อยละ 11.86) 3. amiodarone (4 คน, ร้อยละ 3.39) 4. rosuvastatin และ fenofibrate (3 คน, ร้อยละ 2.54) ที่เหลือคือ gemfibrozil, propranolol , methimazole , levothyroxine , fluconazole และ tramadol มีการใช้ร่วมด้วยชนิดละ 1 คน

Target INR ของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกส่วนใหญ่คือ 2.0-3.0 มีจำนวนเท่ากับ 39 คน (ร้อยละ 66.1) รองลงมาคือ target INR 2.0-2.5 มีจำนวนเท่ากับ 11 คน (ร้อยละ 18.6) ส่วน target INR 2.5-3.5 และ 2.5-3.0 มีผู้ป่วยช่วงละ 3 คน (ร้อยละ 5.1) ที่เหลืออีก 3 คน ในกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิกมี target INR เท่ากับ 2.0- 2.3, 2.0-2.8 และ 18.-2.2 ต่างกับ target INR ของผู้ป่วยในกลุ่ม ควบคุม ซึ่งมีเพียงสองช่วง คือ target INR 2.0-3.0 มีจำนวนผู้ป่วย 44 คน (ร้อยละ 74.6) และ target INR 2.5-3.5 มีจำนวนผู้ป่วย 15 คน (ร้อยละ 25.4)

กลุ่ม วอร์ฟารินคลินิกมีผู้ป่วยที่ใช้สมุนไพรหรือกินอาหารที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน 13 คน (ร้อยละ 22) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยที่ใช้สมุนไพรหรือกินอาหารที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 3.4 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.002$ )

ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกและกลุ่มควบคุม

Characteristic	Number (%) of patients		
	Warfarin clinic n = 59	Control group n = 59	P value
Age (mean ± SD, year)	58.9 ± 15.12	57.8 ± 17.03	0.728
Sex			0.347
Male	21 (35.6)	26 (44.1)	
Female	38 (64.4)	33 (55.9)	
Weight (mean ± SD, kg)	60.8 ± 11.70	61.0 ± 14.40	0.916
BMI (mean ± SD)	24.5 ± 4.64	23.64 ± 4.57	0.323
New patients	11 (18.6)	6 (10.2)	0.190
<b>Indication</b>			
Atrial fibrillation	33 (55.9)	38 (64.4)	0.347
Prosthesis	27 (45.8)	19 (32.2)	0.131
Stroke/TIA	10 (16.9)	17 (28.8)	0.125
DVT/ PE	5 (8.5)	7 (11.9)	0.542
Intracardiac thrombus	6 (10.2)	3 (5.1)	0.490
PAD	0	1 (1.7)	1.000
Target INR range†			
2.0-3.0	39 (66.1)	44 (74.6)	0.314
2.5-3.5	3 (5.1)	15 (25.4)	0.002*
2.0-2.5	11 (18.6)	0	<0.001*
2.5-3.0	3 (5.1)	0	0.244
Other	3 (5.1)	0	0.244
<b>Comorbidity</b>			
Cirrhosis	1 (1.7)	1 (1.7)	1.000
CKD stage 3-5	5 (8.5)	11 (18.6)	0.107
CHF	9 (15.3)	5 (8.5)	0.255
Thyroid disease	3 (5.1)	2 (3.4)	1.000
Hypertension	25 (42.4)	26 (44.1)	0.853
Diabetes	6 (10.2)	14 (23.7)	0.050

ตารางที่ 15 (ต่อ) แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกและกลุ่มควบคุม

Characteristic	Number (%) of patients		
	Warfarin clinic n = 59	Control group n = 59	P value
<b>Comorbidity (continue)</b>			
<b>Dyslipidemia</b>	21 (35.6)	28 (47.5)	0.191
<b>CAD</b>	8 (13.6)	6 (10.2)	0.569
<b>Alcohol, %</b>	4 (6.8)	4 (7.0)	1.000
<b>Smoking, %</b>	4 (6.8)	1 (1.8)	0.364
<b>Food/Herb, %</b>	13(22)	2 (3.4)	0.002*
<b>antiplatelet</b>	7 (11.9)	10 (16.9)	0.432
<b>NSAIDs</b>	2 (3.4)	1 (1.7)	1.000
<b>Drug interactions</b>	25 (42.4)	28 (47.5)	0.579
<b>amiodarone</b>	1 (1.7)	3 (5.1)	
<b>simvastatin</b>	15 (25.4)	19 (32.2)	
<b>rosuvastatin</b>	2 (3.4)	1 (1.7)	
<b>gemfibrozil</b>	1 (1.7)	0 (0)	
<b>fenofibrate</b>	2 (3.4)	1 (1.7)	
<b>omeprazole</b>	4 (6.8)	10 (16.9)	
<b>propranolol</b>	0 (0)	1 (1.7)	
<b>rifampicin</b>	1 (1.7)	0 (0)	
<b>methimazole</b>	0 (0)	1 (1.7)	
<b>levothyroxine</b>	1 (1.7)	0 (0)	
<b>fluconazole</b>	1 (1.7)	0 (0)	
<b>tramadol</b>	0 (0)	1 (1.7)	

† The target INR ranges were classified as standard guidelines unless otherwise indicated.

## 4.2 ผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด

ผู้ป่วย ยกกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก มีระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากกว่า ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.043$ ) ผู้ป่วยกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิก มีระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา ร้อยละ  $55.8 \pm 31.13$  ของจำนวนวันทั้งหมด เทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม ควบคุม มีระยะเวลาที่ INR อยู่ในช่วงการรักษา ร้อยละ  $43.4 \pm 34.67$  ของจำนวนวันทั้งหมด ดังตารางที่ 16

จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR น้อยกว่า 1.5 หรือ มากกว่า 5.0 ของกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิก น้อยกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.016$ ) โดยมีผู้ป่วย 12 คน (ร้อยละ 20.3) ในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก และ 24 คน (ร้อยละ 40.7) ในกลุ่มควบคุมมีค่า INR น้อยกว่า 1.5 หรือ มากกว่า 5.0 นอกจากนี้ยังพบว่าระยะการติดตามตรวจ INR ของกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกทั้งในช่วงเวลาปกติและหลังจากค่า INR น้อยกว่า 1.5 หรือมากกว่า 5.0 มีระยะเวลาสั้นกว่ากลุ่ม ควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ระยะเวลาเฉลี่ยในการตรวจติดตาม INR ของกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิกและกลุ่มควบคุมเท่ากับ  $30.19 \pm 20.65$  และ  $75.9 \pm 39.39$  วันตามลำดับ ส่วนระยะเวลาเฉลี่ยในการตรวจติดตาม INR หลังจากค่า INR  $< 1.5$  หรือ  $> 5.0$  ของกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิกและกลุ่มควบคุมเท่ากับ  $12.7 \pm 6.97$  และ  $46.5 \pm 38.13$  วันตามลำดับ ระยะเวลาเฉลี่ยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย ของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกเท่ากับ  $139.3 \pm 78.75$  วัน ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีระยะเวลาเฉลี่ยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย เท่ากับ  $238.6 \pm 76.1$  วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

ตารางที่ 16 แสดงผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกและกลุ่มควบคุม

	Warfarin clinic	Control group	P value
<b>Therapeutic INR control,%</b>			
Days within INR target	55.8 ± 31.13	43.4 ± 34.67	0.043*
Days below INR target	30.5 ± 31.93	48.3 ± 37.34	0.006*
Days above INR target	13.7 ± 20.25	8.3 ± 19.00	0.140
Mean interval between INR (days)	30.19 ± 20.65	75.9 ± 39.39	<0.001*
Patients whose INR < 1.5 or > 5.0, No. (%)	12 (20.3%)	24 (40.7%)	0.016*
Mean interval to next INR following INR < 1.5 or > 5.0 (days)	12.7 ± 6.97	46.5 ± 38.13	0.001*
Duration in study† (mean ± SD; days)	139.3 ± 78.75	238.6 ± 76.10	<0.001*
Total INR; per patient-year (mean ± SD)	23 ± 28	8 ± 5.5	<0.001*

† Duration in study = date of first INR to date of last INR

#### 4.3 ภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลจากการได้รับวอร์ฟาริน

พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกมีแนวโน้ม การเกิดลิ่มเลือดอุดตันน้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( p = 0.272) โดยผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกมีผู้ป่วย 1 คนเกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (ไม่ทราบค่า INR) และอีก 1 คนเกิดภาวะ ลิ่มเลือดที่ลิ้นหัวใจเทียม ต้องนอนโรงพยาบาล 7 วันและได้ยาละลายลิ่มเลือด ค่า INR แรกรับเท่ากับ 1.75 ไม่มีประวัติขาดยา วอร์ฟารินแต่มีการใช้สมุนไพร ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม ควบคุม มีผู้ป่วยจำนวน 4 คน เกิดโรคหลอดเลือด สมองอุดตัน และ 2 คนเกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ค่า INR ขณะเกิดภาวะแทรกซ้อนเท่ากับ 1.01, 1.08, 1.7, 2.02, 2.07 และอีก 1 คนไม่ทราบค่า INR

การเกิดภาวะเลือดออก ของผู้ป่วยกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกและกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง major bleeding ( $p=1.00$ ) และ minor bleeding ( $p=1.07$ ) ดังตารางที่ 9 จากการศึกษาวิจัยนี้พบการเกิด major bleeding เพียง 1 คนโดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก รายละเอียด คือเป็นผู้ป่วย หญิง อายุ 71 ปี น้ำหนัก 52 กิโลกรัม เป็นผู้ป่วยใหม่ กินวอร์ฟารินด้วยข้อบ่งชี้ คือ atrial fibrillation target INR 1.8-2.2 เคยมีประวัติ เลือดออกในทางเดินอาหาร ขณะเกิด adverse event ไม่ทราบค่า INR เนื่องจากเข้าโรงพยาบาลอื่น

ตารางที่ 17 แสดงภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลจากการได้รับวอร์ฟารินของผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก และกลุ่มควบคุม

Adverse events, No. (%)	Warfarin clinic	Control group	P value
<b>Major bleeding</b>	1 (1.7)	0 (0)	1.000
<b>Minor bleeding</b>	11 (18.6)	5 (8.5)	0.107
bleeding per gum	3 (5.1)	1 (1.7)	
blood streak sputum	1 (1.7)	1 (1.7)	
non-massive hemoptysis	2 (3.4)	0 (0)	
epitaxis	1 (1.7)	0 (0)	
ecchymosis	3 (5.1)	2 (3.4)	
hematuria	1 (1.7)	0 (0)	
hematoma	0 (0)	1 (1.7)	
<b>Thromboembolism</b>	2 (3.4)	6 (10.2)	0.272
stroke/ TIA	1 (1.7)	6 (10.2)	
valve thrombosis	1 (1.7)	0 (0)	

## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาวิจัย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิก มีระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในเป้าหมายมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม โดยระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในเป้าหมายของผู้ป่วยในกลุ่ม วอร์ฟารินคลินิก และกลุ่มควบคุม เท่ากับร้อยละ 56 และ 43 ของจำนวนวันทั้งหมด ตามลำดับ ซึ่ง วอร์ฟารินคลินิก สามารถทำให้ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในเป้าหมายมากขึ้นเท่ากับร้อยละ 13 ของจำนวนวันทั้งหมด ถ้าเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ [17, 18, 20] พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีผลการควบคุม INR ให้เข้าเป้าหมาย อยู่ในระดับดีปานกลาง (40-60%) แต่มีความแตกต่างของการควบคุม INR ให้เข้าเป้าหมายระหว่าง 2 กลุ่มมากกว่าการศึกษาอื่นๆ

ผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการตรวจติดตาม INR เท่ากับ 30 วันซึ่งสั้นกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการตรวจติดตาม INR เท่ากับ 76 วัน จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendation from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis [38] พบว่าในผู้ป่วยที่กิน ยาวอร์ฟาริน โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจะสูงขึ้นหลายเท่าตัวถ้า INR > 5.0 โดยเพิ่มจาก ร้อยละ 4 เป็น ร้อยละ 50 และจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างมีนัยสำคัญถ้า INR < 1.5 จากผลการศึกษาวิจัยพบว่า กลุ่มวอร์ฟารินคลินิก มีผู้ป่วยที่ INR < 1.5 หรือ > 5.0 ซึ่งจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ค่าเฉลี่ยของระยะติดตามตรวจ INR หลังจาก INR < 1.5 หรือ > 5.0 ของวอร์ฟารินคลินิก เท่ากับ 13 วัน ซึ่งเร็วกว่า เร็วกว่ากลุ่ม ควบคุมที่ ระยะติดตามตรวจ INR เท่ากับ 47 วัน

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกัน บัญชีพื้นฐานที่ไม่ต่างกัน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ข้อบ่งชี้ของการใช้ ยาวอร์ฟาริน โรคร่วม การดื่ม

สุราหรือสูบบุหรี่ การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือ NSAIDs รวมทั้งการใช้ยาอื่นๆ ที่มีอันตรกิริยาต่อ วอร์ฟาริน ส่วนปัจจัยที่ต่างกันคือ target INR และการใช้สมุนไพร หรือ กินอาหารอื่นๆ ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน

จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก target INR แตกต่างกันหลายระดับ คือ 2.0-3.0 2.5-3.5 2.0-2.5 2.5-3.0 1.8 -2.2 2.0 – 2.3 และ 2.0 – 2.8 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม ควบคุมมี target INR เพียง 2 ระดับ คือ 2.0 – 3.0 และ 2.5 – 3.5 ที่เป็นเช่นนี้เนื่องมาจากข้อจำกัดของรูปแบบการวิจัย ทำให้ไม่ทราบ target INR ที่แท้จริงของผู้ป่วยในกลุ่ม ควบคุม ดังนั้นจึงอ้างอิงตาม standard guidelines [5, 22, 27, 28] ซึ่งกำหนด target INR ตามข้อบ่งชี้ของการใช้ยา วอร์ฟาริน

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกมีการกินอาหาร หรือ สมุนไพรที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟาริน มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุม โดยมีจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 13 และ ร้อยละ 2 ตามลำดับ ผลความแตกต่างนี้ส่วนหนึ่งน่าจะมาจากได้ข้อมูล การกินอาหารหรือสมุนไพรที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวอร์ฟารินน้อยกว่าความเป็นจริงของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม เนื่องจากแพทย์ที่ดูแลประจำอาจไม่ทราบ หรือไม่ได้อธิบายโดยละเอียดเหมือนเจ้าหน้าที่ขอ วอร์ฟารินคลินิก ตัวอย่างอาหารหรือสมุนไพรที่พบบ่อยว่ามีการกินร่วมกับวอร์ฟาริน ได้แก่ นมถั่วเหลือง ชาเขียว กระเทียมที่เป็นอาหารเสริม แปะกัวย ตังกุย และ อบเชย

การศึกษาวินิจฉัยนี้กำหนดผลการศึกษาลหลักเป็นระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในเป้าหมาย ทำให้มีข้อจำกัดในการวิเคราะห์เปรียบเทียบการเกิดภาวะแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากการกินยา วอร์ฟาริน แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิก มีแนวโน้มการเกิดภาวะเลือดออกบ่อย ยกกว่าแต่เกิดลิ่มเลือดอุดตันน้อยกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีผู้ป่วยที่เกิด major bleeding ในการศึกษานี้เพียง 1 คนและผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องก่อนหน้านี้ ได้เคยมีการศึกษาทั้งแบบ retrospective, randomized control trial และ meta-analysis เรื่องผลการควบคุมระดับ INR โดยวอร์ฟารินคลินิก เทียบกับ การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟารินแบบปกติโดย family physician หรือ general practice clinic [15-20] พบว่าวอร์ฟารินคลินิก สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการควบคุม INR ให้อยู่ใน



เป้าหมายมากขึ้นและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอันได้แก่การเกิดเลือดออกรุนแรงและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันลดลง

จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกมีผลการควบคุมค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา มากขึ้นอาจเป็นจาก

- 1) วอร์ฟารินคลินิกมีการตรวจติดตาม INR ถึ่กว่ากลุ่มควบคุม
  - 2) ผู้ป่วยได้รับความรู้ทำให้ตระหนักถึงความสำคัญของการควบคุม INR ให้อยู่ในเป้าหมายรวมทั้งทราบการปฏิบัติตัวเพื่อให้ผล INR อยู่ในเป้าหมายมากขึ้น เช่น รู้ว่าควรหลีกเลี่ยงอาหารหรือสมุนไพรชนิดใด
  - 3) สามารถสังเกตภาวะผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนได้เร็วทำให้มาพบแพทย์เร็ว
  - 4) วอร์ฟารินคลินิก และผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกทราบว่าอยู่ในการวิจัย ทำให้วอร์ฟารินคลินิก อาจมีการตรวจติดตาม INR แบบเคร่งครัดมากขึ้น หรือ ดูแลผู้ป่วยดีกว่าปกติ รวมทั้งผู้ป่วยเองอาจมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เพื่อให้ INR อยู่ในช่วงการรักษามากขึ้น (Hawthorne effect)
  - 5) ผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกอาจจะเป็นผู้ป่วยที่มีความสนใจในสุขภาพมากกว่าผู้ป่วยอื่น
- ข้อจำกัดสำหรับโครงการศึกษาวิจัยนี้ ได้แก่

- 1) อาจจะมีอคติจากการเลือกตัวอย่างประชากร (selection bias) เนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ถูกสุ่ม (randomization) ผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกอาจจะเป็นผู้ป่วยที่มีความสนใจในสุขภาพมากกว่าผู้ป่วยอื่น หรือ ผู้ป่วยในกลุ่มวอร์ฟารินคลินิกอาจจะเป็นผู้ป่วยที่ควบคุม INR ยากหรือมีรายละเอียดอื่นที่ซับซ้อนกว่า
- 2) ปัจจัยพื้นฐานที่ควรเก็บและวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อให้ สามารถแปลผลการควบคุม INR ได้อย่างเข้าใจมากขึ้น คือ การยอมรับหรือความร่วมมือของผู้ป่วย (compliance with warfarin therapy) ในการรับประทานยา และตรวจติดตามตามนัด ระดับการศึกษาของผู้ป่วย

- 3.) ระยะเวลาในการศึกษาวิจัยโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แตกต่างกัน ทำให้อาจมีผลต่อการควบคุม INR ให้อยู่ในเป้าหมาย
- 4.) เนื่องจากมีข้อจำกัดของระยะเวลาการศึกษา ทำให้ไม่ได้ตั้งเป้าหมายหลักเป็นผลลัพธ์ทางคลินิกที่สำคัญ คือ การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการกินยา วอร์ฟาริน แต่วัดผลตัวแทน (surrogate markers) ซึ่งคือผลการควบคุม INR ให้อยู่ในเป้าหมาย โดยคาดหวังว่าผลการควบคุม INR ให้อยู่ในเป้าหมายมากขึ้น น่าจะทำให้ภาวะแทรกซ้อนจากการกินยา วอร์ฟารินลดลง ทำให้ลดอัตรา การมาตรวจฉุกเฉิน การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิต

## 5.2 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

วอร์ฟารินคลินิกสามารถเพิ่มประสิทธิภาพ การควบคุมระดับค่าการแข็งตัวของเลือดให้เข้าเป้าหมายมากขึ้น แต่ไม่ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยา วอร์ฟาริน

แนวทางการทำการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อดูประสิทธิภาพของ วอร์ฟารินคลินิก ของประเทศไทย อาจจะต้องออกแบบเป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) โดยใช้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาวิจัยมากขึ้น และวัดผลการศึกษาเป็นการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้ยา วอร์ฟาริน อัตราการมาตรวจฉุกเฉิน การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิต รวมทั้งอาจ ทำวิเคราะห์ ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ด้วยเนื่องจาก ประเทศไทยเป็นประเทศกำลังพัฒนามีทรัพยากรด้านบุคคลและสาธารณสุขจำกัด

## รายการอ้างอิง

- [1] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
- [2] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**. 2008 Jun;133(6 Suppl):546S-92S.
- [3] Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**. 2008 Jun;133(6 Suppl):593S-629S.
- [4] Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**. 2008 Jun;133(6 Suppl):630S-69S.
- [5] 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 Jun;133(6 Suppl):160S-98S.
- [6] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. **Arch Intern Med**. 2005 May 23;165(10):1095-106.
- [7] Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. **Ann Intern Med**. 1996 Jun 1;124(11):970-9.

- [8] 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**. 1996 Aug 17;348(9025):423-8.
- [9] Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. **Ann Intern Med** 1994; 120: 897-902.
- [10] Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. **Stroke**. 1995 Aug;26(8):1471-7.
- [11] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. **Arch Intern Med**. 1994 Jul 11; 154(13):1449-57.
- [12] Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. **Arch Intern Med**. 1996 Feb 26;156(4):409-16.
- [13] Boonbaichaiyapruk S, Panchavinnin P, Suthichaiyakul T, Benjanuwatra T, Sukananandachai B, Mahawanakul W, et al. Behavior of prothrombin time(INR) in response to warfarin therapy in a Thai population. **Thai heart J** 2006; 19: 85-9.
- [14] Lertsinudom S CP, Chaiyaokum A. Drug use review of warfarin in medicine ward, Srinagarind hospital. **Srinagarind Med J**. 2010;25(1).
- [15] Garabedian-Ruffalo SM, Gray DR, Sax MJ, Ruffalo RL. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. **Am J Hosp Pharm**. 1985 Feb;42(2):304-8.
- [16] Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. **Arch Intern Med**. 1998 Aug 10-24;158(15):1641-7.
- [17] Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. **CMAJ**. 2003 Aug 19;169(4):293-8.

- [18] Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*. 2005 May;127(5):1515-22.
- [19] Cios DA, Baker WL, Sander SD, Phung OJ, Coleman CI. Evaluating the impact of study-level factors on warfarin control in U.S.-based primary studies: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 May 15;66(10):916-25.
- [20] Chamberlain MA, Sageser NA, Ruiz D. Comparison of anticoagulation clinic patient outcomes with outcomes from traditional care in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract*. 2001 Jan-Feb;14(1):16-21.
- [21] Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993 Mar 1;69(3):236-9.
- [22] สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน.
- [23] Kuanprasert S, Dettrairat S, Palacajornsuk P, Kunachiwa W, Phrommintikul A. Prevalence of CYP2C9 and VKORC1 mutation in patients with valvular heart disease in northern Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2009 Dec;92(12):1597-601.
- [24] Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med*. 1994 Nov 1;121(9):676-83.
- [25] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095-106.
- [26] Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 May;5(3):433-51.
- [27] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the

- European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):854-906.
- [28] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008 Oct 7;118(15):e523-661.
- [29] Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011 Aug;154(3):311-24.
- [30] Suwanawiboon B, Kongtim P, Chinthammitr Y, Ruchutrakool T, Wanachiwanawin W. The efficacy of 3-mg warfarin initiating dose in adult Thai patients, who required long-term anticoagulant therapy. *J Med Assoc Thai*. 2011 Feb;94 Suppl 1: S225-31.
- [31] 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 May 29;115(21):2689-96.
- [32] Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis*. 2007 Sep;50(3):433-40.
- [33] Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg*. 2000 Mar;87(3):266-72.
- [34] Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):241-6.

- [35] Talmadge DB, Spyropoulos AC. Purple toes syndrome associated with warfarin therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. **Pharmacotherapy**. 2003 May;23(5):674-7.
- [36] Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. **J Thromb Thrombolysis**. 2003 Jun;15(3):213-6.
- [37] Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. **J Thromb Haemost**. 2005 Apr;3(4):692-4.
- [38] Gallus AS, Baker RI, Chong BH, Ockelford PA, Street AM. Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. **Med J Aust**. 2000 Jun 19;172(12):600-5.
- [39] Mattaya S, Anusornsangiam W, Kanjanasilp J, Klangsang J. Outcomes of Pharmaceutical Care in Anticoagulation Clinic at Roi-Et Hospital, Roi-Et Province, Northeastern Thailand. **J Sci Technol MSU**. 2008; 27(1): 59-67.
- [40] ศิริพร กฤตธรรมากุล, ประภาพักตร์ ศิลป์โชติ, จุราพร พงศ์เวชรัักษ์, อูมาพร วงษ์สถิตย์. Effect of pharmacist counseling on outpatients receiving warfarin at Songklanagarind Hospital. **Sonkla Med J**. 2006; 24(2): 93-9

ภาคผนวก



## ภาคผนวก ก

## แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้ยาออร์ฟาริน (ว.1)

## Warfarin Record Form

Number \_\_\_\_\_

IN / OUT

## I. Patient Demographic data

Gender:  Male  Female

Age: \_\_\_\_\_years Weight: \_\_\_\_\_kg. Height: \_\_\_\_\_cm.

BMI \_\_\_\_\_

Education: \_\_\_\_\_

## II. Clinical Data

## Diagnosis

 Prostheses \_\_\_\_\_ Atrial fibrillation Pulmonary emboli/DVT Stroke/ TIA Peripheral arterial occlusion Intracardiac thrombus Others \_\_\_\_\_

## Warfarin

Start Date \_\_\_\_\_

First INR Date \_\_\_\_\_

New  Yes  No

Last INR Date \_\_\_\_\_

**Target INR**

2-3     2.5-3.5     2.0-2.5     2.5-3.0     3.0-3.5

Others: \_\_\_\_\_

**Duration of Warfarin**

3 months                       6 months                       12 months

Indefinitely                       Others\_\_\_\_\_

<b>Comorbidities:</b>	<b>No</b>	<b>Yes</b>
Cirrhosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CKD stage 3-5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Congestive Heart Failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thyroid disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyslipidemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coronary artery disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Others: _____		



— — — — —  
 Total \_\_\_\_\_

Percentage of time that INR within therapeutic range \_\_\_\_\_

Percentage of time that INR below therapeutic range \_\_\_\_\_

Percentage of time that INR above therapeutic range \_\_\_\_\_

Mean interval between INR

Total numbers of INR \_\_\_\_\_

In target range \_\_\_\_\_

< 1.5 \_\_\_\_\_

> 5.0 \_\_\_\_\_

Mean interval following INR  $\leq 1.5$  or  $\geq 4.0$  \_\_\_\_\_

#### IV. Complications

1)  Major bleeding       Minor bleeding       Thromboembolism

Date \_\_\_\_\_

Details \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

2)  Major bleeding       Minor bleeding       Thromboembolism

Date \_\_\_\_\_

Details \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

3)  Major bleeding       Minor bleeding       Thromboembolism

Date \_\_\_\_\_

Details \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

4)  Major bleeding       Minor bleeding       Thromboembolism

Date \_\_\_\_\_

Details \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

5)  Major bleeding       Minor bleeding       Thromboembolism

Date \_\_\_\_\_

Details \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

6)  Major bleeding       Minor bleeding       Thromboembolism

Date \_\_\_\_\_

Details \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

## ภาคผนวก ข

### ข้อกำหนดและแนวทางปฏิบัติโดยย่อของวอร์ฟารินคลินิก

#### Warfarin Clinic - Short Protocol and Summary Guideline for Managing Anticoagulation

### I. Target INR in Various Clinical Settings

- ปรับตาม Target INR ตาม Standard Guideline หรือตาม ข้อมูลใน Warfarin Clinic MD referral Form

ตารางที่ 1: Target INR in Various Clinical Settings

Indication		Target INR	Duration	Comment
<b>Mechanical Valve replacement</b>				
<b>Aortic</b>				
AVR	As per ACC/AHA	<b>2.0-3.0</b>	ตลอดไป	
AVR –Caged Ball หรือ AVR with High Risk **	As per ACC/AHA	<b>2.5-3.5</b>	ตลอดไป	
<b>Mitral</b>				
MVR	As per ACC/AHA	<b>2.5-3.5</b>	ตลอดไป	
<b>Tricuspid Valve</b>				
TVR	As per ACC/AHA	<b>2.5-3.5</b>	ตลอดไป	
<b>Bioprosthetic Valve Replacement</b>				
AVR, MVR, TVR with or without high risk**	As per ACC/AHA	<b>2.0-3.0</b>	3 เดือน	
<b>Mitral valve repair with ring annuloplasty</b>				
MV annuloplasty	As per ACC/AHA	<b>2.0-3.0</b>	3 เดือน	
<b>Atrial Fibrillation</b>				
AFib with CHADS <sub>2</sub> <sup>†</sup> ≥ 1		<b>2.0-3.0</b>	Long Term	
AFib with CHADS <sub>2</sub> <sup>†</sup> ≥ 2		<b>2.0-3.0</b>	Long Term	
AFib ก่อนทำ Cardioversion (> 48 hr)		<b>2.0-3.0</b>	3 สัปดาห์	
AFib หลัง Cardioversion (in NSR)		<b>2.0-3.0</b>	4 สัปดาห์	
<b>Cardioembolic Stroke or Intracardiac Thrombus or Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism</b>				
Cardioembolic Stroke		<b>2.0-3.0</b>	ตลอดไป	
Intracardiac Thrombus		<b>2.0-3.0</b>	3 เดือน - ตลอดไป	
DVT		<b>2.0-3.0</b>	6 เดือน	
PE		<b>2.0-3.0</b>	6 เดือน	
First Systemic embolism		<b>2.5-3.5 THEN 2.0-3.0</b>	1 ปี THEN ตลอดไป	

Valvular Heart Diseases			
Rheumatic Mitral Valve with AF, Hx of Systemic emboli or LA > 5.5 cm	2.0-3.0	ลดลงไป	
Mobile atheroma or aortic plaque > 4 mm	2.0-3.0	ลดลงไป	

**\*\*High Risk:** 1. Atrial fibrillation, 2. left ventricular dysfunction, 3. Previous thromboembolism, 4. Hypercoagulable condition.

† CHADS<sub>2</sub> Score

Prior Stroke or TIA or systemic emboli	2 คะแนน
อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี	1 คะแนน
Hypertension	1 คะแนน
Diabetes	1 คะแนน
Heart Failure or Impaired LV systolic function	1 คะแนน

## II. Warfarin Dosing Adjustment

### I. First Time (Initiation of Warfarin):

1. ให้เริ่ม Warfarin ตามตาราง ที่ 2
2. และ ติดตามผล INR อีกครั้ง ที่ 6-7 วันหลังจากเริ่มยา dose แรก และปรับยาตาม protocol และตาราง ที่ 3
3. การเริ่ม Warfarin ครั้งแรกอาจให้ร่วมกับ Heparin ในกรณีผู้ป่วยต้องการ bridging ซึ่งควรให้ overlap Warfarin กับ heparin ประมาณ 4-5 วัน เมื่อได้ระดับ INR ตาม target range แล้วอย่างน้อยติดต่อกัน 2 วัน สามารถหยุดการให้ heparin ได้

ตารางที่ 2 ตารางแสดงการให้และปรับขนาดยา Warfarin หลังจากเริ่มยาครั้งแรก

Warfarin (5 mg)		
วันที่	INR	ขนาดยา
เริ่มยา	Low Risk	5 mg
	High Risk	1.5-2.5 mg
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ป่วยสูงอายุเกิน 60 ปี</li> <li>- ผู้ป่วยมีโรคร่วมหลายโรค</li> <li>- ผู้ป่วยมีปัญหาภาวะโภชนาการหลังผ่าตัด เช่น รับประทานอาหารได้น้อย มีคลื่นไส้อาเจียน BMI ต่ำกว่าเกณฑ์ ระดับ Albumin ในเลือดต่ำ</li> <li>- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ ตับโต หรือมี severe TR</li> <li>- หัวใจลดลง หรือ Heart Failure</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีภาวะไตรอยด์</li> <li>- ผู้ป่วยที่ได้รับยาซึ่งจะมีฤทธิ์เพิ่มฤทธิ์ของยา Warfarin โดยเฉพาะ Amiodarone ¶</li> <li>- ผู้ป่วยได้รับยา Anti-platelet เช่น Aspirin Plavix ร่วมด้วย</li> <li>- ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดภายในเวลา 6 สัปดาห์</li> </ul>	
--	---	--

Target INR 2.5-3.5

ตารางที่ 4: ตารางการปรับยา Warfarin เมื่อ target INR 2.5-3.5

INR	ค่า INR ครั้งก่อนหน้านี้ เมื่อ ได้รับยา Warfarin dose เท่ากับครั้งนี้	Adjustment
< 2.0	-	ให้ยาขนาดเดิมซ้ำอีก 1 dose จากนั้นปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจาก Weekly dose ประมาณ 10-20% ( see WarfC protocol 04) และตรวจติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
2.0 - 2.4	<3.0	ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจาก Weekly dose ประมาณ 10 % (see Table 2.3) และตรวจติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
	≥3.0	บริหารยาขนาดเดิม และตรวจติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วัน
2.5-3.5	-	บริหารยาขนาดเดิม และตรวจติดตาม INR ซ้ำที่ 6-8 สัปดาห์
3.6 - 4.0	-	หยุดยา 1 วัน (1 dose) จากนั้นลดขนาดยาจาก Weekly dose 10-20% ( see WarfC protocol 03) ติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
> 4.0	-	หยุดยา 3วัน (1 dose) หรือมากกว่าและลดขนาดยาจาก Weekly dose 10-20% (see WarfC protocol 03) ติดตาม INR ซ้ำ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
> 5.0	-	แจ้งแพทย์ผู้เกี่ยวข้อง และ ปฏิบัติตาม Protocol for Managing Bleeding and Excessive Anticoagulation

Target INR 2.0-3.0

ตารางที่ 5: ตารางการปรับยา Warfarin เมื่อ target INR 2.0-3.0

INR	ค่า INR ครั้งก่อนหน้านี้ เมื่อ ได้รับยา Warfarin dose เท่ากับครั้งนี้	Adjustment
< 1.1		พิจารณาให้ยาซ้ำ (Consider reinitiating) จากนั้นปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจาก Weekly dose ประมาณ 10-20% ( see WarfC protocol 04) และตรวจติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
	<2.5	ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจาก Weekly dose ประมาณ 10% (see WarfC protocol



1.1- 1.9		04) และตรวจติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
	≥2.5	บริหารยาขนาดเดิม และตรวจติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วัน
2.0 - 3.0		บริหารยาขนาดเดิม
3.1 - 3.9		ลดขนาดยาจาก Weekly dose ประมาณ 20% (see WarfC protocol 03) ติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
4.0-5.0		หยุดยา 2 dose หรือมากกว่าและลดขนาดยาจาก Weekly dose 20% ( see WarfC protocol 03) ติดตาม INR ซ้ำที่ 7 วันหลังจากปรับเพิ่มยา
>5		แจ้งแพทย์ผู้เกี่ยวข้อง และ ปฏิบัติตาม Protocol for Managing Bleeding and Excessive Anticoagulation

II. Decreasing and Increasing protocol :

2.3.1 Decreasing Protocol: See WarfC protocol 03

2.3.2 Increasing Protocol: See WarfC protocol 04

### III. Follow-Up Guidelines:

I. Follow-up Timing

ตารางที่ 6: นโยบายความถี่ในการติดตามผู้ป่วย

Conditions		Follow Up
Adjust Dose (Initiating dose, first time Warfarin)		1 week and Weekly until INR in target range X consecutive 2 F/Us then 4-6 weeks
Achieved Target	Stable INR	4-6 weeks
	Unstable INR	1 week
Addition and delete drugs which interact with Warfarin		1 week and Weekly until INR in target range X consecutive 2 F/Us then 4-6 weeks
INR > 5.0		Per protocol Managing Bleeding and Excessive Anticoagulation

II. Follow-up Laboratories

ตารางที่ 7: นโยบายการเจาะเลือดเมื่อผู้ป่วยมาติดตาม ณ Warfarin Clinic

Lab	Frequency
INR	Every Visit
Hct/Hb	q 3 months
Hct/Hb	when evidence of bleeding

#### IV. Patient Monitoring :

1. **Compliance** with (and confirmation of) recommended dose
2. **Number of doses missed** ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา
3. **Medications**<sup>1</sup> ที่เพิ่มและลดในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา
4. **Over the counter medications** started or discontinued since last visit
5. **Herbal products** started or discontinued since last visit
6. **Diet changes** since last visit
7. Change in **exercise routine**
8. Recent **acute illnesses**
9. Recent use of **alcohol**
10. **Recent bruising or bleeding problems**

- Minor bleeds (blood in urine, stool, bleeding gums, repeated nosebleeds, etc - The patient will be instructed to hold doses until bleeding resolves. Questionable cases will be referred to the outpatient physician.

- Major bleeds- The patient will be referred to the outpatient physician.

<sup>1</sup> ตารางที่ 8: ตารางแสดงยาและอาหารซึ่งมีผลกับระดับยา Warfarin

เพิ่มฤทธิ์ (INCREASE)	ลดฤทธิ์ (DECREASE)
Anti-neoplastics: - Etoposide - Gemcitabine - Ifofamide	Aprepitant Cabamazepine Cholestyramine Cyclosporine
Celecoxib and COX II	Nafcillin
Disulfram	Nevirapine
Doxycycline	Phenobarbital
Fibric acid: - Fenofibrate (Tricor, Lofibra) - Gemfibrozil (Lopid)	Phenobarbital phenytoin – biphasic, chronic use may Decrease INR
Fluoroquinolones: - Ciprofloxacin - Levofloxacin (Non-formulary) - Moxifloxacin	Rifamycin derivatives: - Rifabutin - Rifampin - Rifaximin (non-formulary)

Isoniazid ( $\geq 600$ mg/day)	Ritonovir (Norvir, Kaletra)
Macrolides: - Azithromycin - Clarithromycin - Erythromycin	Sucralfate
Phenytoin-biphasic effect, may initially $\uparrow$ INR	
<b>เพิ่มฤทธิ์ (INCREASE)</b>	<b>ลดฤทธิ์ (DECREASE)</b>
Propafenone	
Saquinavir	
Simvastatin	
Tetracycline	
- ว่านหางจระเข้ - กานพลู - ขมิ้น - กระเทียม - ขิง - แปะก๊วย - โสม - กลูโคซามีน - หอมหัวใหญ่ - มะละกอ - มะขาม - เมล็ดฟักทอง	- อโวคาโด - ถั่วเหลือง - ชาเขียว - โคเอนไซม์ คิวเทน

## V. Patient Education:

Patient education on initial visit will include the following:

1. Drug interaction screening with patient's current drug regimen.
2. Herb interaction screening with herbals the patient may be taking.
3. Dietary considerations.
4. Importance of maintaining anticoagulation.
5. Signs of Excessive anticoagulation.
6. Importance of compliance and follow-up monitoring.
7. Written information about herbal interactions, OTC interactions, dietary Vitamin K content, and Warfarin information will be given to the patient.

## 8. Importance of medical alert identification.

Follow up education will be conducted on subsequent visits as follows:

1. The patient will be questioned about signs of bruising and/or bleeding. The patient will be offered repeat education to reinforce previous education.
2. **Questions** will be answered regarding anticoagulation therapy.
3. Importance of **compliance** and **follow-up** will be reinforced.
4. Screening for **new or discontinued drugs**, over the counter products, and herbs will be performed.

## VI. Managing Bleeding and Excessive Anticoagulation

ให้ปฏิบัติดังตารางที่ 9 อย่างเคร่งครัด

ตารางที่ 9: ตารางแสดงแนวทางในการปฏิบัติเมื่อค่า INR สูงเกินค่าปกติซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย

INR	Guidelines/Policy
4.0 -4.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ตรวจสอบ/ ประเมินภาวะ bleeding ของอวัยวะร่างกาย ประเมินอาการปวดศีรษะ (headache) ประเมินภาวะซีด (anemia) โดยการตรวจร่างกายและประเมินค่า Hematocrit และ Hemoglobin</li> <li>- ลดขนาดยาหรือหยุดยา Warfarin 1 ถึง 2 doses</li> <li>- ติดตามตรวจค่า INR บ่อยขึ้นจากเดิม (ที่ 3-5 วัน หลังลดยา)</li> <li>- เริ่มยา Warfarin ขนาดต่ำๆ (1.5-2.5 mg) เมื่อค่า INR ลดลงอยู่ในเกณฑ์ target INR</li> </ul>
5.0 – 8.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>แจ้งแพทย์ที่ปรึกษาประจำโครงการทุกราย</b></li> <li>- ตรวจสอบ/ ประเมินภาวะ bleeding ของอวัยวะร่างกาย ประเมินอาการปวดศีรษะ (headache) ประเมินภาวะซีด (anemia) โดยการตรวจร่างกายและประเมินค่า Hematocrit และ Hemoglobin</li> <li>- รับผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลหากสงสัยมี bleeding ของอวัยวะร่างกายหรือสภาพอากาศผู้ป่วยเปลี่ยนแปลง</li> <li>- กรณีผู้ป่วยไม่ได้นอนโรงพยาบาล แนะนำให้สังเกตภาวะ bleeding และหากพบมีอาการ อาการแสดงของ bleeding ให้ผู้ป่วยไปโรงพยาบาลทันที</li> <li>- ปรึกษาอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้ (<u>แพทย์เป็นผู้รับเท่านั้น</u>) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>ผู้ป่วยไม่มี Bleeding:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 หยุดยา Warfarin 2-3 doses ตรวจ INR ซ้ำ 24-72 ชม.(หาก ค่า INR เข้าใกล้ 5.0 ให้เจาะ INR ซ้ำประมาณ 24 ชม. หาก ค่าINR เข้าใกล้ 9.0 ให้เจาะ ซ้ำที่ ใกล้ 72 ชม)</li> </ol> </li> </ol> </li> </ul>

	<p>1.2 หาก INR ในระดับ target range จึงเริ่ม warfarin ขนาดต่ำๆ (&lt; 5mg/day)</p> <p>1.3 ติดตามระดับ INR อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง</p> <p>2. <b>ผู้ป่วยซึ่ง High risk of bleeding<sup>S</sup> แต่ไม่มี Bleeding หรือ ผู้ป่วยที่มี non-life threatening bleeding (ตำแหน่ง noncompressible เช่น GI Tract หรือ continued bleeding):</b></p> <p>2.1 หยุดยา Warfarin 1 dose และหรือให้วิตามิน K รับประทาน 1 ถึง 2.5 มิลลิกรัม (ประเมิน risk benefit และรายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้วิตามิน K)</p> <p>2.2 ตรวจ INR ซ้ำภายใน 24-72 ชม. (หาก INR ยังสูงสามารถพิจารณาให้ รับประทานวิตามิน K เพิ่มอีก 1 ถึง 2 มิลลิกรัม (ประเมิน risk benefit และ รายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้วิตามิน K))</p> <p>2.3 หาก INR ในระดับ target range จึงเริ่ม Warfarin ขนาดต่ำๆ (&lt; 5mg/day)</p> <p>2.4 ติดตามระดับ INR อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง</p> <p>3. <b>ผู้ป่วยต้องการ Urgent surgery แต่ไม่มี bleeding:</b></p> <p>3.1 หยุดยา Warfarin 1 doses และหรือให้วิตามิน K รับประทาน 2.5 ถึง 5 มิลลิกรัม (ประเมิน risk benefit และรายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้วิตามิน K)</p> <p>3.2 ตรวจวัดค่า INR ซ้ำภายใน 6-24 ชั่วโมง หากค่า INR ยังคงสูง อาจพิจารณา ให้รับประทานวิตามิน K เพิ่มอีก 1 ถึง 2 มิลลิกรัม (ประเมิน risk benefit และ รายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้วิตามิน K)</p> <p>3.3 หาก INR ในระดับ target range จึงเริ่ม Warfarin ขนาดต่ำๆ (&lt; 5mg/day)</p> <p>3.4 ติดตามระดับ INR อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง</p> <p>4 <b>มี Life threatening Bleeding :</b> ซึ่งได้แก่ intracranial hemorrhage</p> <p>4.1 รับไว้บนอนโรงพยาบาล</p> <p>4.2 หยุดยา Warfarin 1 doses และให้วิตามิน K รับประทาน 2.5 ถึง 5 มิลลิกรัม (ประเมิน risk benefit และรายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจผู้ป่วยทุกครั้ง ก่อนให้วิตามิน K)</p> <p>4.3 ตรวจวัดค่า INR ซ้ำภายใน 6-24 ชั่วโมง หากค่า INR ยังคงสูง อาจพิจารณา ให้รับประทานวิตามิน K เพิ่มอีก 1 ถึง 2 มิลลิกรัม</p> <p>4.4 พิจารณาให้ FFP (20 ml/kg) หรือ Prothrombin concentrate</p> <p>4.5 หารอยโรคที่ทำให้เลือดออกและแก้ไข</p>
สูงเกิน 9.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>แจ้งแพทย์ผู้ส่งตัวผู้ป่วยมายัง Warfarin (Referring MD) ทุกครั้ง</b> เพื่อให้แพทย์ ประสานงานในการนอนโรงพยาบาล</li> <li>- <b>รับผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลทุกราย</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>แจ้งแพทย์ประจำโครงการ</b></li> <li>- ตรวจสอบ/ ประเมินภาวะ bleeding ของอวัยวะร่างกาย ประเมินอาการปวดศีรษะ (headache) ประเมินภาวะซีด (anemia) โดยการตรวจร่างกายและประเมินค่า Hematocrit และ</li> <li>- Hemoglobin</li> <li>- ปรึบยา Warfarin ดังนี้</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ไม่มีเลือดออก             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ หยุดยา Warfarin และให้วิตามิน K รับประทาน 2.5 ถึง 5 มิลลิกรัม (ประเมิน risk benefit และรายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้วิตามิน K) ตรวจวัดค่า INR ซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง ให้วิตามิน K รับประทานเพิ่มหากจำเป็น</li> </ul> </li> <li>2. เลือดออกแบบ Non-life threatening             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ หยุดยา Warfarin และให้วิตามิน K รับประทาน 2.5 ถึง 5 มิลลิกรัม (ประเมิน risk benefit และรายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้วิตามิน K) ตรวจวัดค่า INR ซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง ให้วิตามิน K รับประทานเพิ่มหากจำเป็นและพิจารณาให้ Fresh Frozen Plasma หรือ recombinant factor 7a หรือ Prothrombin Complex Concentrate</li> </ul> </li> <li>3. ในกรณี serious bleeding หรือ life threatening bleeding :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ หยุดยา Warfarin และ ให้วิตามิน K 10 มิลลิกรัม IV slowly (ประเมิน risk benefit และรายงานแพทย์ผู้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้วิตามิน K) ตรวจวัดค่า INR ซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง</li> <li>○ และให้ Fresh Frozen Plasma หรือ recombinant factor 7a หรือ Prothrombin Complex Concentrate</li> </ul> </li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ติดตามตรวจค่า INR ต่อเนื่องและถี่มากขึ้นและเริ่มยา Warfarin ขนาดต่ำๆ(1.5-2.5 mg) เมื่อค่า INR ลดลงอยู่ในเกณฑ์ target range</li> </ul>
--	---

ตารางที่ 10: Risk factor for bleeding

Age:	- สูงอายุเกิน 65 ปีขึ้นไป
Cardiac:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recent myocardial infarction (MI)</li> <li>- Cardiac arrhythmia (Atrial fibrillation: AF)</li> <li>- Severe hypertension (diastolic blood pressure &gt; 100 mmHg, systolic blood pressure &gt; 180 mmHg)</li> </ul>
Gastrointestinal:	- Active peptic ulcer disease

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- History of gastrointestinal bleeding</li> <li>- Hepatic insufficiency</li> </ul>
<b>Hematologic/ Oncologic:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia, thrombocytopenia, platelet dysfunction, coagulation defect</li> <li>- Malignancy</li> </ul>
<b>Neurologic:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- History of stroke</li> <li>- Dementia, Cognitive or psychological impairment</li> </ul>
<b>Medication:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Use of other medications such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS), or “natural remedies” that interfere with haemostasis</li> </ul>
<b>Nutrition:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poor nutritional status</li> <li>- low body weight, low BMI (19 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>- low Albumin level</li> </ul>
<b>Other:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recent trauma or surgery</li> <li>- Excessive alcohol intake</li> <li>- Intramuscular injection, potential bleeding sites (lumbar puncture, biopsy site, intra arterial puncture)</li> </ul>

## VII. Perioperative Management

1. ในกรณีผู้ป่วย on ยา Aspirin, Plavix, Ticlopidine ให้ทำนัดเพื่อส่งผู้ป่วยกลับไปปรึกษาแพทย์ประจำตัวผู้ป่วย หรือ แพทย์ผู้ส่งผู้ป่วยมารักษาต่อที่ Warfarin Clinic
2. หากผู้ป่วย on ยา Warfarin อย่างเดียว สามารถให้การดูแลได้ ณ Warfarin Clinic ตาม protocol ดังนี้

### **For MD only**

#### A. Risk Stratification: High

Bridging with therapeutic dose LMWH or IV unfractionated Heparin (UFH)

Recommended; LMWH suggested over UFH

1. Any mechanical or bioprosthetic mitral valve prosthesis
2. Aortic caged-ball or tilting disc valve prosthesis
3. Prosthetic valve with CVA or TIA within 6 months
4. Atrial Fibrillation with CHADS score 5 or 6 (CHF, HTN, Age>75, Diabetes Mellitus, Stroke)
5. Atrial Fibrillation & CVA or TIA within 3 months
6. Atrial Fibrillation & rheumatic valvular heart disease
7. Venous thromboembolism (VTE) within 3 months
8. VTE with severe thrombophilia

**B. Risk Stratification: Moderate**

Bridging with therapeutic or low dose LMWH, or IV UFH recommended, **therapeutic dose LMWH suggested**

1. Bileaflet aortic valve prosthesis and one of the following:
  - a. Atrial Fibrillation
  - b. Prior stroke or TIA
  - c. HTN
  - d. Diabetes Mellitus
  - e. CHF
  - f. Age > 75
2. Atrial Fibrillation with CHADS score of 3-4
3. VTE within 3-12 months
4. VTE with nonsevere thrombophilic conditions
5. Recurrent VTE
6. VTE with active cancer

**C. Risk Stratification: Low**

Recommend **low dose LMWH or no bridging**

1. Bileaflet Aortic valve prosthesis without Atrial fib and no other risk factors for stroke risk
2. Atrial Fibrillation with CHADS score 0-2, no prior stroke or TIA

**D. Schedule of bridging therapies**

1. Stop Warfarin 5 days before surgery.
2. Monitor INR closely pre-and post-procedure to time bridging therapy.
3. Begin LMWH or UFH when INR falls < 2.0.
4. If the INR remains elevated (>1.5) 1-2 days before surgery, administer Vitamin K 1-2 mg PO.
5. Administer last dose of LMWH 24 hours before surgery, last dose can be reduced =50%.
6. Stop UFH 4 hours before surgery.
7. **Resume Warfarin** 12-24 hours after surgery and when there is adequate hemostasis.
8. For low bleeding risk surgery, resume LMWH/ UFH after 24 hours, when hemostasis is secured and continue until INR is at least 2.0.
9. For major or high bleeding risk surgery, **delay** the resumption of therapeutic-dose LMWH/UFH for **48-72 hours**, or give **low-dose** LMWH/UFH, considering bleeding risk and adequacy of postoperative hemostasis for each patient **individually**.



E. Dosing of LMWH: Enoxaparin

1. Therapeutic: 1.0 mg/kg BID or 1.5 mg/ kg daily
  - a. Severe renal impairment (creatinine clearance < 30) 1 mg/kg daily
2. Low Risk: 30 mg SC BID; Prophylactic dose: 0.5 mg/kg SC bid
3. For patients receiving once daily therapeutic dose LMWH, the last dose 24 hours before surgery should be half the daily dose instead of the entire daily dose.
4. Anti Xa Monitoring can be considered in high risk bleeding, extreme body weight, severe renal insufficiency (creatinine clearance < 30).

F. **Minor dental procedures** (fillings, crowns, bridges, root canal, cleaning, scaling, and polishing):  
continue Warfarin and Aspirin

G. **Minor dermatologic procedures:** continue Warfarin and Aspirin

H. **Cataract removal:** continue Warfarin and Aspirin

I. **ควรระมัดระวังการ bleeding Risk สำหรับ procedure Prostate Surgery, Pacemaker Implant, และ Polypectomy or polyp intervention**

J. Interruption of Antiplatelet therapy (Aspirin or Clopidogrel)

1. In patients with drug-eluting coronary stents who require surgery **within 12 months** of stent placement, recommend **continuing Aspirin and Clopidogrel**.
2. In patients with bare-metal coronary stents who require surgery **within 6 weeks** of stent placement, recommend **continuing Aspirin and Clopidogrel**.
3. For patients with a coronary stent who have interruption of antiplatelet therapy before surgery, suggest no routine bridging with LMWH, UFH, direct thrombin inhibitors, or IIb/IIIa inhibitors.
4. For patients not at high risk for cardiac events, stop Aspirin or Clopidogrel 7-10 days before surgery; resume 24 hours after surgery when hemostasis is adequate.
5. For patients at high risk for cardiac events, scheduled for noncardiac surgery, continue Aspirin, stop Clopidogrel 5-10 days prior to surgery.
6. In patients scheduled for CABG, continue Aspirin, or if interrupted, restart within 6-48 hours after CABG. Stop Clopidogrel 5-10 days before surgery.

### **VIII. When to Consult Physicians**

Coordinator ควรปรึกษาแพทย์ประจำโครงการ หรือ Referral Physician กรณีต่อไปนี้

- I. เมื่อไม่แน่ใจ หรือมีคำถาม
- II. เมื่อผู้ป่วยต้องหยุด anticoagulation เพื่อทำ Procedure
- III. Bridging
- IV. Bleeding หรือ INR > 5

## ภาคผนวก ค

### เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย(ว.2)

ชื่อโครงการวิจัย การเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิก  
กับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พ .ญ.ชนัญญา ไชยอำพร

ที่อยู่ หน่วยอายุรศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน

กรุงเทพ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564291, 0866039796

#### แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ถาวร สุทธิไชยกุล

ที่อยู่ หน่วยอายุรศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน

กรุงเทพ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564291, 0895301010

ชื่อ อาจารย์ แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์

ที่อยู่ หน่วยอายุรศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน

กรุงเทพ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564291, 0836566651

## เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่รับประทานยา

วอร์ฟาริน ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

## เหตุผลความเป็นมา

ยา วอร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด เช่นภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่ปอด ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงที่สมอง ผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ทั้งในแง่ป้องกันและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพดีในการรักษากลุ่มโรคดังกล่าว แต่ยา วอร์ฟาริน มีดรชนีการรักษาคแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน มีปฏิกริยาระหว่างยาได้ง่ายและมีอาการข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้นการใช้ยา วอร์ฟาริน ให้มีประสิทธิภาพสูงสุดและปลอดภัย จึงเป็นปัญหาสำคัญของการใช้ยานี้ การจัดตั้งคลินิกเฉพาะทางสำหรับดูแลผู้ป่วยเหล่านี้โดยตรงซึ่งมักเรียกกันว่า วอร์ฟารินคลินิก มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าจะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้เข้าเป้าหมายมากขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยได้ ทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้เล็งเห็นความสำคัญของโครงการนี้ จึงได้ริเริ่มให้มีการจัดตั้งวอร์ฟารินคลินิก ขึ้นมาเมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2553 โดยเป็นการดำเนินงานของทีมนสหสาขาวิชาชีพซึ่งประกอบไปด้วย อายุรแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด ศัลยแพทย์ทรวงอก เภสัชกร และพยาบาล

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ โดยทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือเพื่อเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 118 คน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของท่านและนำข้อมูลต่อไปนี้ ข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, โรคประจำตัว, ยาที่ใช้ประจำ, ข้อบ่งชี้และระยะเวลาการให้ยา วอร์ฟาริน, ข้อมูลผลการควบคุมการแข็งตัวของเลือดและการเกิดภาวะแทรกซ้อนมาใช้ในการทำวิจัย โดยไม่มีการเจาะเลือดตรวจเพิ่มเติม โดยระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยอย่างมากสุดคือ 12 เดือน (ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2553 ถึง วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ.2554) และท่านอาจได้รับการสอบถามเกี่ยวกับข้อมูลดังกล่าวเพิ่มเติมทางโทรศัพท์หรือมาพบผู้วิจัยรวมทั้งสิ้น 1 ครั้ง

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ข้อมูลจากการรักษาที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับและตรวจติดตามเป็นระยะอยู่แล้ว ความเสี่ยงจากการเข้าร่วมวิจัยจึงมีเพียงเล็กน้อยอันได้แก่ ความไม่สะดวกและเสียเวลาจากการสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมทางโทรศัพท์หรือมาพบผู้วิจัยรวมทั้งสิ้น 1 ครั้ง

### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ไม่มีการเจาะเลือดตรวจเพิ่มเติมจากการรักษาและตรวจติดตามผู้ป่วยแบบปกติ

### **ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน**

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที

### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปปรับปรุงการดูแลผู้ป่วยที่กินยาออร์ฟารินให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นต่อไปในอนาคต

### **วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร**

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### **ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย**

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

### **อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัยผู้สนับสนุนการวิจัย**

ในกรณีที่ท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พ.ญ.ชนัญญา ไชยอำพรได้ตลอด 24 ชั่วโมง เบอร์โทรศัพท์ 022564291, 0866039796

### **ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย**

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ข้อมูลจากการรักษาที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับและตรวจติดตามเป็นระยะอยู่แล้วจึงไม่มีค่าใช้จ่ายอื่นที่ต้องเสียเพิ่มเติมจากการรักษาตามปกติ

### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### **สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย



7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

## ภาคผนวก ง

### เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (ว.3)

การวิจัยเรื่อง การเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในวอร์ฟารินคลินิกกับ  
คลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันที่ทำคำยินยอมวันที่.....เดือน.....พ.ศ. ....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม  
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม  
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการ  
ทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์  
ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาส  
เพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วย  
ความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะ  
ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล  
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง  
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวจริง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ แพทย์หญิง หงษ์ ชาญญา ไชยอำพร

วัน เดือน ปีเกิด 21 พฤษภาคม พ.ศ. 2524 จังหวัด สิงห์บุรี

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นักศึกษาแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2541-2547

แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัด นครสวรรค์ 2547-2548

แพทย์ใช้ทุนแผนกอายุรกรรม

โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัด นครสวรรค์ 2548-2550

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 2550-2553

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์ สาขาหัวใจและหลอดเลือด 2553-2555

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2547

วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขาอายุรศาสตร์ 2553

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา