

การประชุมเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช ครั้งที่ 2

The 2<sup>nd</sup> STOU Graduate Research Conference

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาว่าฟารินของผู้ป่วยในจังหวัดสงขลา

## Adverse Drug Reaction from Warfarin Usage in Songkhla Patients

สาวิตรี ทองอากรณ์ (Sawitree Thongarporn)\* โยชม วงศ์ภูวรักษ์ (Payom Wongpoowarak)\*\*

วรณูช แสงเจริญ (Woranuch Saengcharoen)\*\*\* วิบูล วงศ์ภูวรักษ์ (Wibul Wongpoowarak)\*\*\*

## บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุก ลักษณะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาว่าฟารินในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล 2 แห่งในจังหวัดสงขลา และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การศึกษานี้เป็นแบบพรรณนา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลผู้ป่วยคลินิกการว่าฟาริน ตั้งแต่ 1 มกราคม 2552 – 30 มิถุนายน 2553 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาว่าฟารินอย่างน้อย 6 สัปดาห์ โดยใช้แบบประเมินนารันโจอัลกอริทึม (Naranjo's algorithm) ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาว่าฟาริน วิเคราะห์ข้อมูลโดยการแจกแจงเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และหาความสัมพันธ์ของตัวแปรโดยใช้ไคสแควร์

ผลการวิจัยจากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 142 คน พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาว่าฟารินในผู้ป่วย 53 ราย (ร้อยละ 37.3) คิดเป็น 91 เหตุการณ์ (5 เหตุการณ์ต่อการติดตามผู้ป่วย 100 ครั้ง) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกได้แก่ การมีค่า International Normalized Ratio (INR) ที่มากกว่า 5 จำนวน 27 เหตุการณ์ (ร้อยละ 29.7 ของเหตุการณ์ทั้งหมด) เกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย 21 เหตุการณ์ (ร้อยละ 23.1) และการมีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ 20 เหตุการณ์ (ร้อยละ 22) มีผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่สงสัยว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นน่าจะเกิดจากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาว่าฟารินกับยาที่ได้รับร่วม ได้แก่ น้ำมันปลา ในมิซูลิด ดานาซอล และเจมไฟโบรซิล นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการปรับขนาดยาว่าฟารินมากกว่าช่วงที่แนะนำ โดยภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยส่วนใหญ่คือการมีค่า INR ที่มากกว่า 5 และเมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่าอายุและภาวะโรคร่วมมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาว่าฟารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (อายุ  $p = 0.034$ , ภาวะโรคร่วม  $= 0.044$ ) ส่วนปัจจัยด้านเพศ ประวัติการเกิดเลือดออกมาก่อน ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

## Abstract

The objectives of this study were to determine prevalence, characteristics of warfarin adverse drug reactions (ADRs) and to identify factors association with these ADRs.

The study design was descriptive. Retrospective data were obtained from medical record and database from warfarin clinic between Jan. 1, 2009 and June 30, 2010. The patients had received warfarin not less than 6 weeks. ADRs were evaluated by Naranjo's algorithm. Statistics used for data analysis were frequency, percentage, mean, standard deviation and Chi-square test.

The total 142 patients were recruited, ADRs were found in 53 patients (37.7%) accounting for 91 events (5 events/100 patient monitoring). The third most frequency of ADRs were prolonged INR more than 5 (29.7%), followed by bruising (23.1%) and hematuria (22%). Five patients were suspected to encounter ADRs from drug interaction between warfarin and fish oil, nimesulide, danazol and gemfibrozil. In addition, it was found 13 patients had complications from over adjusting dose of warfarin. The most of these complications was prolonged INR more than 5. Age and comorbidity were significantly associated with ADRs (age,  $p=0.034$ ; comorbidity,  $p=0.044$ ). Gender, history of previous bleeding and aspirin usage were not significantly associated with ADRs.

**คำสำคัญ** ยาว่าฟาริน อาการไม่พึงประสงค์ ปฏิกิริยาต่อกันของยา

**Keywords:** Warfarin, Adverse drug reactions, Drug interaction

\* นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ piyo\_106@yahoo.com

\*\* รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ payom.w@psu.ac.th

\*\*\* อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ woranuch.s@psu.ac.th

\*\*\* รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ wibul.w@psu.ac.th

## บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) ที่ต้องอาศัยวิตามินเค มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีการติดตามผลการรักษาด้วยค่า International Normalized Ratio (INR) โดยค่า INR ที่เหมาะสมในแต่ละภาวะมีความแตกต่างกันไป นอกจากการติดตามผลการรักษาด้วยค่า INR แล้ว อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต้องมีการติดตามควบคุม และอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่แปรผันไปตามค่า INR ที่พบได้แก่ ภาวะเลือดออก (bleeding) ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ซึ่งการแปรผันหรือการตอบสนองของยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อค่า INR เป็นผลมาจากหลายปัจจัย เช่น ด้านพันธุกรรมพบว่าในแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ อาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคสูง การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น อายุ เพศ และภาวะของผู้ป่วย (Ansell et al., 2008)

นอกจากการเกิดภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตันแล้ว ยังมีอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่อาจพบได้จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น ผิวหนังตาย (skin necrosis) แขนขาเนื้อตายเป็นสีดำ (limb gangrene) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.01- 0.1 (Jorg et al., 2002; Ansell et al., 2008) และพบว่าอุบัติการณ์ร้อยละ 5-78 (Davies et al., 1998; Harrison, 2009) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในสมอง และพบว่าผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีสาเหตุจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดถึงร้อยละ 10.5 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร มีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ ค่า INR สูง hematoma (Pirmohamed et al., 2004)

มีการศึกษาในประเทศไทยของอุทัย เฟื่องธรรม (2551) ซึ่งศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในโรงพยาบาลลำปางจำนวน 382 คน พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) คิดเป็นร้อยละ 14.1 และพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ คือ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อนและการที่ผู้ป่วยใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย ในขณะที่การศึกษาของของนฤมล เจริญศิริพรกุลและนิสิตตรา พลโคตร (2549) ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยในของโรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 193 คน พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร้อยละ 23.3 ซึ่งลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ทำให้ค่า prothrombin time ยาวนานขึ้นหรือ INR มีค่าเพิ่มขึ้น รองลงมาคือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ unspecified bleeding hematoma การตายของเนื้อเยื่อหรือผิวหนัง การเกิดรอยช้ำจ้ำเลือด ไขมันเลือดปน และเมื่อพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

การติดตามการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้ โรงพยาบาลกรุงเทพหาดใหญ่และโรงพยาบาลสงขลาเป็นโรงพยาบาลที่มีคลินิกให้คำแนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยผู้ป่วยกลุ่มเหล่านี้มักมีความซับซ้อน มีภาวะโรคร่วมอื่น ๆ ทำให้ได้รับการรักษาจากหลายคลินิก และได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ การศึกษานี้จึงได้มุ่งเน้นเพื่อหาความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทั้งนี้เพื่อให้ข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงความสำคัญของอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านการแข็งตัวของเลือด และนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาปรับใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน และให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาหาความชุกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวนิลาฟริน
2. เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวนิลาฟริน

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) แบบย้อนหลัง (retrospective) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาแวนิลาฟรินตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2552 – 30 มิถุนายน 2553 จากฐานข้อมูลทั้งในส่วนของเวชระเบียน ฐานข้อมูลทางคอมพิวเตอร์ และแบบบันทึกข้อมูลของคลินิกแวนิลาฟริน ที่บันทึกโดยเภสัชกร ทั้งนี้ได้เลือกโรงพยาบาลกรุงเทพมหานครใหญ่และโรงพยาบาลสงขลาในการเก็บข้อมูล เนื่องจากโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่งมีคลินิกแวนิลาฟรินและมีระบบฐานข้อมูลของผู้ป่วยของคลินิก ทำให้การเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังมีความสมบูรณ์มากขึ้น

#### กลุ่มประชากรที่ศึกษา

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนิลาฟรินเพื่อใช้ป้องกันภาวะลิ้มเลือดอุดตัน อย่างน้อย 6 สัปดาห์และได้รับการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องที่คลินิกแวนิลาฟริน ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาชนิดใดร่วมด้วยก็ตาม และจะทำการคัดเลือกผู้ป่วยจากการศึกษาดังต่อไปนี้ 1. ผู้มีประวัติการหยุดรับประทานยาแวนิลาฟรินมากกว่าหรือเท่ากับ 7 วันหรือมีประวัติการหยุดรับประทานยาแวนิลาฟริน น้อยกว่า 7 วันแต่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 ครั้ง 2. ผู้ที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนได้ 3. สตรีมีครรภ์

#### คำนิยามในการวิจัย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction: ADR) หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์ เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย โดยไม่รวมปฏิกริยาที่เกิดจากการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุ หรือจงใจใช้ยาเกินขนาด และผิด

วิธี (โพชม วงศ์วรวิทย์, 2549; Lepakhin, 2002)

#### การดำเนินการวิจัย

1. เสนอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อผ่านการพิจารณาจึงทำจดหมายขออนุญาตในการเก็บข้อมูลถึงผู้อำนวยการของโรงพยาบาลกรุงเทพมหานครใหญ่และโรงพยาบาลสงขลา ซึ่งได้รับอนุญาตจากโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่งจึงเริ่มทำการเก็บข้อมูล

2. กำหนดขนาดตัวอย่างตามวัตถุประสงค์การหาความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวนิลาฟรินจากสูตร (Gerstman, 2008)

$$N = \frac{Z^2 \cdot \frac{a}{2} \cdot P \cdot (1-P)}{d^2}$$

$Z_{\frac{\alpha}{2}}$  = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% type I error 0.05 เท่ากับ 1.96

P = ค่าสัดส่วนที่คาดว่าจะพบในประชากรเท่ากับ 23.3 %

D = ช่วงกว้างของความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ กำหนดเป็น 10 %

ค่า P ได้จากข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยของนฤมล เจริญศิริพรกุล และนิสิตตรา พลโคตร (2549) พบว่าความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินทั้งหมดร้อยละ 23.3

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ 69 คน

3. เก็บข้อมูลย้อนหลังโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่พัฒนาขึ้นเอง เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2552 – 30 มิถุนายน 2553 จากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ในส่วนของเวชระเบียนผู้ป่วยนอก หากผู้ป่วยได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่ทำการเก็บข้อมูล จะนำมาพิจารณาเพื่อใช้ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน และเก็บจากแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยของคลินิกยารวาร์ฟารินทุกรายที่อยู่ในช่วงเวลาที่กำหนดและอยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามามีการศึกษา การตัดสินใจว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน ใช้ข้อมูลจากการวินิจฉัยของแพทย์ และพิจารณาจากความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์กับยารวาร์ฟาริน โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm (Naranjo et al., 1981) ซึ่งมี 4 ระดับคือ ใช้นั้น (definite) น่าจะใช้ (probable) อาจจะใช่ (possible) น่าสงสัย (doubtful) และถือเอาระดับ “อาจจะใช่” ขึ้นไปเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยารวาร์ฟาริน

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลความชุกในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน และสถิติที่ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ใช้ Chi-square เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟารินที่นัยสำคัญทางสถิติเมื่อ  $p\text{-value} < 0.05$

#### ผลการวิจัย

จากการติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 142 ราย ตั้งแต่ 1 มกราคม 2552 ถึง 30 มิถุนายน 2553 จากโรงพยาบาลกรุงเทพมหานครใหญ่และสงขลา ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 1 พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินทั้งหมด 53 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.3 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษาจากการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังเป็นระยะเวลา 1.5 ปี (ร้อยละ 24.9 ของผู้ป่วยทั้งหมดต่อปี) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 91 เหตุการณ์ต่อ 1,773 ครั้งในการติดตามผู้ป่วย (5 เหตุการณ์ต่อการติดตามผู้ป่วย 100 ครั้ง) โดยมีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน 1 ครั้ง จำนวน 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.2 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา เกิด 2 ครั้ง จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 20.8) เกิด 3 ครั้ง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.7) เกิด 4 ครั้ง จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.8) เกิด 5 ครั้ง จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.9) เกิด 6 ครั้ง จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.9) และเกิด 7 ครั้ง จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.9)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ การมีค่า INR ที่มากกว่า 5 จำนวน 27 เหตุการณ์ (ร้อยละ 29.7 ของเหตุการณ์ทั้งหมด) เกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย 21 เหตุการณ์ (ร้อยละ 23.1) และการมีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ 20 เหตุการณ์ (ร้อยละ 22) แสดงดังตารางที่ 2 ในส่วนของผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินโดยใช้ Naranjo's algorithm ทั้งหมด 91 เหตุการณ์ พบความสัมพันธ์ระดับอาจจะใช่ 32 เหตุการณ์ ระดับน่าจะใช่ 58 เหตุการณ์ และระดับน่าจะใช่ 1 เหตุการณ์ แสดงดังตารางที่ 3

เมื่อทำการประเมินอาการไม่พึงประสงค์พบว่าผู้ป่วย 5 ราย ที่สงสัยว่าน่าจะมีสาเหตุมาจากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยารวาร์ฟาริน โดยยาที่เป็นสาเหตุที่ได้รับร่วมกับยารวาร์ฟารินก่อนที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ fish oil, gemfibrozil, nimesulide และ danazol แสดงดังตารางที่ 4 นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยารวาร์ฟารินมากกว่าช่วงที่แนะนำ เป็นผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจำนวน 13 ราย โดยผู้ป่วยมีค่า INR ที่มากกว่า 5 จำนวน 10 ราย เกิด

จำเลือด จำนวน 1 ราย เกิดจำเลือดร่วมกับมีเลือดปนออกมากับอุจจาระและมีค่า INR ที่มากกว่า 5 จำนวน 1 ราย และผู้ป่วยเกิดอาการไอเป็นเลือดโดยไม่ทราบค่า INR จำนวน 1 ราย

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพรินได้แก่ เพศ อายุ ภาวะโรคร่วม ประวัติการเกิดเลือดออกมาก่อน และประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย พบอายุและภาวะโรคร่วมมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพริน ปัจจัยด้านเพศ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วยไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

| ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย                                             | จำนวนผู้ป่วย (%)  |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------|
| เพศ                                                                |                   |
| ชาย                                                                | 63 (44.4%)        |
| หญิง                                                               | 79 (55.6%)        |
| อายุ (mean $\pm$ sd)                                               | 62.68 $\pm$ 12.93 |
| อายุเพศชาย (mean $\pm$ sd)                                         | 62.93 $\pm$ 14.07 |
| อายุเพศหญิง (mean $\pm$ sd)                                        | 62.47 $\pm$ 14.07 |
| อายุมากที่สุด                                                      | 93.0              |
| อายุน้อยที่สุด                                                     | 27.7              |
| โรคที่ได้รับการวินิจฉัยให้ใช้ยาแอสไพริน                            |                   |
| โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial Fibrillation                       | 63                |
| โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease)                              | 53                |
| โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน (stroke)                                    | 25                |
| โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)                       | 9                 |
| ภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (deep vein thrombosis)                  | 9                 |
| ภาวะโพรงหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน (cerebral venous sinus thrombosis) | 1                 |
| ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติแบบ sick sinus syndrome                        | 1                 |
| ภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน (arterial thrombosis)                       | 1                 |
| มีลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular thrombus)         | 1                 |

หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 คนอาจมีข้อบ่งใช้ในการได้รับยาแอสไพรินมากกว่า 1 ข้อบ่งใช้

การประชุมเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช ครั้งที่ 2  
The 2<sup>nd</sup> STOU Graduate Research Conference

ตารางที่ 2 ลักษณะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รูปแบบต่าง ๆ

| รูปแบบอาการไม่พึงประสงค์                       | จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| มีค่า INR มากกว่า 5                            | 27                                      |
| จ้ำเลือดตามร่างกาย                             | 21                                      |
| มีเลือดปนออกมาในปัสสาวะ                        | 20                                      |
| เลือดออกตามไรฟัน                               | 8                                       |
| ประจำเดือนมามากกว่าปกติหรือเลือดออกจากช่องคลอด | 4                                       |
| เลือดออกในทางเดินอาหาร                         | 4                                       |
| เลือดกำเดาไหลหรือมีเลือดออกในจมูก              | 3                                       |
| ไอเป็นเลือด                                    | 2                                       |
| เลือดออกในสมอง                                 | 1                                       |
| การเกิดห้อเลือด (hematoma)                     | 1                                       |
| รวม                                            | 91                                      |

หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 รายอาจมีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า 1 ชนิด

ตารางที่ 3 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตัวฟาริน โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's Algorithm

| ระดับความสัมพันธ์ (คะแนน)        | จำนวนอาการไม่พึงประสงค์ (%) |
|----------------------------------|-----------------------------|
| ใช่แน่ (มากกว่าหรือเท่ากับ 9)    | 1                           |
| น่าจะใช่ (5-8)                   | 58                          |
| อาจจะใช่ (1-4)                   | 32                          |
| น่าสงสัย (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0) | 0                           |

การประชุมเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช ครั้งที่ 2

The 2<sup>nd</sup> STOU Graduate Research Conference

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินที่อาจมีสาเหตุจากการเกิดปฏิกิริยากับยารวาร์ฟารินจำนวน 5 ราย ดังนี้

| ขนาด<br>ยารวาร์ฟาริน<br>(มิลลิกรัมต่อวัน) | ค่า INR<br>ก่อนเกิด<br>อาการไม่พึง<br>ประสงค์ | ยาที่เกิด<br>ปฏิกิริยากับ<br>ยารวาร์ฟาริน | ขนาดยาที่<br>เกิดปฏิกิริยากับ<br>ยารวาร์ฟาริน<br>(มิลลิกรัมต่อวัน) | อาการไม่พึงประสงค์                                                                                        | ระดับ<br>ความสัมพันธ์<br>Naranjo's<br>algorithm |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1.5                                       | 2.69                                          | Fish oil                                  | ไม่ทราบ                                                            | -จ้ำเลือดตามร่างกาย<br>-มีค่า prothrombin time<br>ยาวนานขึ้น (INR 4.24)                                   | น่าจะใช่                                        |
| 1.29                                      | 3.56                                          | Gemfibrozil                               | 160                                                                | มีค่า prothrombin time<br>ยาวนานขึ้น (INR 7.60)                                                           | น่าจะใช่                                        |
| 1.5                                       | 1.8                                           | Nimesulide                                | 200                                                                | -มีเลือดปนออกมากับ<br>ปัสสาวะ<br>-มีค่า prothrombin time<br>ยาวนานขึ้น (INR 5.09)                         | น่าจะใช่                                        |
| 3                                         | ไม่ทราบ                                       | Nimesulide                                | ไม่ทราบ                                                            | -จ้ำเลือดตามร่างกาย<br>-มีค่า prothrombin time<br>ยาวนานขึ้น (INR 4.70)                                   | อาจจะใช่                                        |
| 0.75                                      | 2.46                                          | Danazol                                   | 600                                                                | -จ้ำเลือดตามร่างกาย<br>-มีเลือดปนออกมากับ<br>ปัสสาวะ<br>-มีค่า prothrombin time<br>ยาวนานขึ้น (INR 12.31) | น่าจะใช่                                        |

การประชุมเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช ครั้งที่ 2  
The 2<sup>nd</sup> STOU Graduate Research Conference

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพริน

| ปัจจัย                                 | จำนวนผู้ป่วย (%) |              | p-value<br>(Chi-square) |
|----------------------------------------|------------------|--------------|-------------------------|
|                                        | เกิด ADRs        | ไม่เกิด ADRs |                         |
| อายุ                                   |                  |              | 0.034*                  |
| 26 – 45 ปี                             | 7 (53.8)         | 6 (46.2)     |                         |
| 46 – 60 ปี                             | 11 (22.0)        | 39 (78.0)    |                         |
| 61 – 75 ปี                             | 23 (41.8)        | 32 (58.2)    |                         |
| 76 – 95 ปี                             | 12 (50.0)        | 12 (50.0)    |                         |
| เพศ                                    |                  |              | 0.380                   |
| ชาย                                    | 21 (33.3)        | 42 (66.7)    |                         |
| หญิง                                   | 32 (40.5)        | 47 (59.5)    |                         |
| ภาวะโรคร่วม                            |                  |              | 0.044*                  |
| ไม่มีภาวะโรคร่วม                       | 4 (26.7)         | 11 (73.3)    |                         |
| 1 โรค                                  | 16 (36.4)        | 28 (63.6)    |                         |
| 2 โรค                                  | 11 (28.9)        | 27 (71.1)    |                         |
| 3 โรค                                  | 8 (33.3)         | 16 (66.7)    |                         |
| มากกว่า 3 โรค                          | 14 (66.7)        | 7 (33.3)     |                         |
| ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมาก่อน       |                  |              | 0.243                   |
| มี                                     | 5 (55.6)         | 4 (44.4)     |                         |
| ไม่มี                                  | 48 (36.1)        | 85 (63.9)    |                         |
| ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย        |                  |              | 0.072                   |
| ใช่                                    | 15 (51.7)        | 14 (48.3)    |                         |
| -ขนาดยาเฉลี่ย คือ 81.3 มิลลิกรัม/วัน   |                  |              |                         |
| -ขนาดยาน้อยที่สุด คือ 60 มิลลิกรัม/วัน |                  |              |                         |
| -ขนาดยามากที่สุด คือ 162 มิลลิกรัม/วัน |                  |              |                         |
| ไม่ใช่                                 | 38 (33.6)        | 75 (66.4)    |                         |

#### อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพริน พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 24.9 ของผู้ป่วยทั้งหมดต่อปี ส่วนใหญ่คือผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 5 คิดเป็นร้อยละ 29.7 ของเหตุการณ์ทั้งหมด ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของนฤมล เจริญศิริพรกุล และนิลิตตรา พลโคตร (2549) ที่ทำการศึกษากับผู้ป่วยใน พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมดร้อยละ 23.3 และเกิด prolonged PT/INR มากที่สุด แต่ไม่พบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาในที่พบภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงได้แก่ การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร 4 รายและ

การเกิดเลือดออกในสมอง 1 ราย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษามีความแตกต่างกัน โดย การศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยนอก และมีค่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มประชากรที่มากกว่า

เมื่อพิจารณาผู้ที่ได้รับร่วมกับยารวาร์ฟารินก่อนที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ fish oil, gemfibrozil, nimesulide และ danazol พบว่ายาเหล่านี้เกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยารวาร์ฟาริน โดยมีผลเพิ่มฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินหรือเพิ่ม ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (Tatro, 2007) สอดคล้องกับผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง 5 รายที่เกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยารวาร์ฟารินโดยมีภาวะเลือดออกและมีค่า INR ที่มากกว่า 5 นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่มีการปรับขนาดยา ยารวาร์ฟารินมากเกินกว่าช่วงที่แนะนำโดยทั่วไปที่มีการปรับขนาดยาโดยรวมต่อสัปดาห์อยู่ในช่วงร้อยละ 5 – 20 (Ansell et al., 2008) ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 13 รายได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 ต่อสัปดาห์ เป็นผลให้ผู้ป่วยเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการที่ยารวาร์ฟารินออกฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น

Fihn et al. (1993) ศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินทั้งภาวะ เลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน พบปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกหนึ่งนั้น คือ การที่ผู้ป่วยมีโรคร่วมมากกว่า 3 โรค ซึ่งในการศึกษานี้พบปัจจัยของภาวะโรคร่วมมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ โดยมีแนวโน้มผู้ป่วยที่มี โรคร่วมมากกว่า 3 โรคขึ้นไปมีสัดส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุดซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกัน นอกจากนี้ผล การศึกษายังพบความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ตามเมื่อทำการประเมินความสัมพันธ์ ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีและมากกว่า 60 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ปัจจัยด้านเพศผลการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่ง สอดคล้องกับการศึกษาของอนุมล เจริญศิริพรกุล และนิสิตตรา พลโคตร (2549)

อุทัย เฟื่องธรรม (2551) ศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรงในผู้ป่วยจำนวน 382 ราย มีผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง 54 ราย พบปัจจัยเสี่ยงที่มีผล คือ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมา ก่อน ประวัติการใช้ยาแอสไพรินซึ่งไม่ได้ระบุขนาดยาแอสไพรินที่ได้รับร่วมด้วย แต่การศึกษานี้เป็นการหา ความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินโดยรวมกับปัจจัยด้านประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมา ก่อน ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วยโดยขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย คือ 81.3 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำ อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็นการเกิดภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาน้อยกว่า ทำให้ เปรียบเทียบข้อมูลกันได้ยาก อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมา ก่อน ประวัติการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วยกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน

จากผลการศึกษาพบว่ายารวาร์ฟาริน ยังจัดเป็นยาที่มีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สูงถึงร้อยละ 24.9 ของผู้ป่วยทั้งหมด และพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทั้งการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร และเลือดออกใน สมอง อีกทั้งการศึกษานี้ยังชี้ให้เห็นถึงปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินนอกเหนือจากการศึกษาที่กล่าวมา คือ การได้รับยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยารวาร์ฟาริน โดยยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีผลเพิ่ม ฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินหรือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดหรือลดความรุนแรงได้ จาก การหลีกเลี่ยงยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยารวาร์ฟาริน หากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกันควรพิจารณาปรับขนาดยารวาร์ฟารินหรือมี การติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด การปรับขนาดยารวาร์ฟารินไม่เป็นไปตามช่วงที่แนะนำคือ ช่วงร้อยละ 5 – 20 ซึ่งผู้ป่วยที่ ได้รับการปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่เพิ่มมากขึ้นกว่าร้อยละ 20 ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ทำให้การปรับขนาดยารวาร์ ฟารินที่เหมาะสมนั้นควรเป็นไปตามช่วงที่แนะนำ หากจำเป็นต้องปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่มากกว่าช่วงที่แนะนำควรนัด ผู้ป่วยหรือมีระบบการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

The 2<sup>nd</sup> STOU Graduate Research Conference

ข้อมูลผลการศึกษาที่ได้สามารถนำมาปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงมีส่วนสำคัญในการช่วยดูแลและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ควรมีการทำงานร่วมกันเป็นทีมระหว่างสหสาขาวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม เช่น การจัดทำคลินิกดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน โดยมีวิชาชีพต่าง ๆ เข้ามามีส่วนร่วม มีการนัดผู้ป่วยเพื่อมาติดตามอาการที่คลินิก ค้นหาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วย พร้อมทั้งหาแนวทางในการแก้ไขปัญหา รวมถึงการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้เพื่อเป็นการลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินให้น้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- นฤมล เจริญศิริพรกุล และนิลิตตรา พลโคตร (2549) “การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Warfarin แบบย้อนหลังในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น” *วารสารวิจัย มข.* 11, 3: 228-36
- ไพฑูริย์ วงศ์วรวิทย์ (2549) ความหมาย ประเภท และกลไกการเกิด ADR ใน ธิดา นิงสานนท์ และจันทิมา โยธาพิทักษ์ (บรรณาธิการ) *ตรงประเด็น...เรื่อง Adverse Drug Reaction* (หน้า1-19) กรุงเทพฯ ประมัตต์การพิมพ์
- อุทัย เพ็ชรธรรม (2551) “ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin” *ลำปางเวชสาร* 29, 1: 59-66
- Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G. (2008). Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest*, 133(6), 160s-198s.
- Davies, D.M., Ferner, R.E., Glanville, H.D. (1998). *Davies's Textbook of adverse Drug Reaction*. (5<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Fihn, S.D., McDonnell, M., Martin, D., Henikoff, J., Vermes, D., Kent, D., et al. (1993). Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-center study; Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*, 118, 511-520.
- Gerstman, B.B. (2008). *Basic biostatistics: statistics for public health practice*. Sudbury: Jones and Bartlett.
- Harrison, S. (2009). Diffuse hair loss: Its triggers and management. *CCJM*, 76, 361-367.
- Jorg, I., Fenyvesi, T., Harenberg, J. (2002). Anticoagulant-related skin reactions. *Expert Opin Drug Saf*, 1(3), 1-8.
- Lepakhin VK. (2002). Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Retrieved June 28, 2011, from World Health Organization Web site:[http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf)
- Naranjo, C.A., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecaek, E., et al. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther*, 3(2), 239-245.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A.K., Walley, T.J., et al. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*, 329, 15-19.
- Savarese, DMF., Zand, JM. UpToDate online: Drug information: warfarin. Retrieved July 13, 2011, from [http://www.uptodate.com/contents/warfarin-drug-information?source=search\\_result&search=warfarin&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/warfarin-drug-information?source=search_result&search=warfarin&selectedTitle=1%7E150)
- Tatro, DS. (2007). *Drug Interaction Facts*. St. Louis: Wolters Kluwer Health.