

การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Warfarin แบบย้อนหลัง ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น

Retrospective Study of Adverse Drug Reactions from Warfarin at Srinagarind Hospital, Khon Kaen Province

นฤมล เจริญศิริพรกุล (Narumol Jarernsiripornkul)^{1*}

นิสิตตรา พลโคตร (Nisitra Polkote)²

บทคัดย่อ

Warfarin เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions; ADRs) สูง โดยเฉพาะการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ และอาจรุนแรงจนมีผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความถี่ ลักษณะ ความรุนแรงของ ADRs ที่เกิดจากการใช้ยา warfarin รวมทั้งหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด ADRs ของยา warfarin รูปแบบการศึกษาเป็นแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่มีการใช้ยา warfarin เป็นระยะเวลา 1 ปี ในรพ.ศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น จากผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 193 ราย พบว่าเกิด ADRs ในผู้ป่วย 45 ราย (ร้อยละ 23.3) คิดเป็น ADRs ทั้งหมด 50 เหตุการณ์ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 31.1) มีภาวะโรค mitral stenosis (ร้อยละ 37.8) และได้รับยาอื่นร่วมกับยา warfarin มากกว่า 10 รายการ (ร้อยละ 28.9) ลักษณะ ADRs ที่พบมากที่สุดคือ prolonged prothrombin time (PT) / International normalized ratio (INR) (15.6%) รองลงมาคือ ภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ unspecified bleeding, bruising, hematoma, hemoptysis (ร้อยละ 7.8) ADRs ส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับน้อย (ร้อยละ 55.6) โดยไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิด ADRs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 9.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันมีสาเหตุมาจากผลอันไม่พึงประสงค์ของยา warfarin ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรเฝ้าระวังและติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อป้องกันและแก้ไข ADRs และลดอุบัติการณ์ ADRs ที่เกิดขึ้น

Abstract

Warfarin is an anticoagulant which has a high incidence of adverse drug reactions (ADRs), especially bleeding complications leading to death. The purposes of this study were to determine frequency, characteristics and severity of ADRs from warfarin and to identify factors associated with the occurrence of detected ADRs. The study was performed retrospectively. Data were obtained from medical records in hospitalized patients receiving warfarin at Srinagarind hospital, Khon Kaen Province over a 1-year period. Of the total 193 patients recruited, 23.3% experienced ADR ($n=45$) accounting for 50 ADRs. The majority of patients were aged above 60 (31.1%) and diagnosed as mitral stenosis (37.8%) with more than 10 concomitant drugs taken (28.9%). The most frequently detected ADR was prolonged prothrombin time (PT) / International Normalized Ratio (INR) (15.6%), followed by bleeding complications including unspecified bleeding, bruising, hematoma and hemoptysis (7.8%). Most of the ADRs were rated as mild in severity (55.6%). There was no statistically significant association between any factor and the occurrence of ADRs ($P>0.05$). In addition, it was found that 9.8% of patients were admitted to the hospital as a result of warfarin adverse effects. Thus, health professionals should play a significant role in monitoring patients receiving warfarin therapy in order to prevent and solve ADRs and to diminish the incidence of ADRs from warfarin.

คำสำคัญ: วอร์ฟาริน ยาต้านการแข็งตัวของหลอดเลือดชนิดรับประทาน ภาวะเลือดออก อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Keywords: warfarin, oral anticoagulant, bleeding complications, adverse drug reactions

¹ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²นักศึกษานิเทศศาสตร์ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*corresponding author, e-mail: narumol@kku.ac.th

บทนำ

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายเพื่อรักษาและป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน The Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) consensus conference on antithrombotic therapy ปี ค.ศ. 2001 ระบุข้อบ่งใช้สำหรับยา warfarin เพื่อใช้ป้องกันหรือรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) รักษาการเกิดลิ่มเลือดในปอด (pulmonary embolism) ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในกระแสเลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) ผู้ป่วยลิ้นหัวใจพิการ (valvular heart disease) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ (atrial fibrillation) และผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจ (biological or mechanical prosthetic heart valve) (Dalen et al., 2001) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จำเป็นต้องรับประทานยาติดต่อกันเป็นเวลานาน และมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ต้องรับประทานยาต่อเนื่องตลอดชีวิต (Gage et al., 2000) อย่างไรก็ตาม warfarin เป็นยาที่มีปัญหาการใช้มาก เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและพบได้บ่อย โดยเฉพาะการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (Sachdev et al., 1999) นอกจากนี้ Ansell et al. (1997) ได้รวบรวมผลการศึกษาจาก 12 การศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติอย่างรุนแรง (major bleeding) โดยเฉลี่ย 4.6% ต่อคนต่อปี และภาวะเลือดออกผิดปกติไม่รุนแรง (minor bleeding) ร้อยละ 27.8 ต่อคนต่อปี นอกจากนี้ warfarin เป็นยาที่มีปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่นเป็นจำนวนมาก (Gage et al., 2000) จึงเป็นเหตุให้เกิดปัญหาเนื่องจากการใช้ยาได้มาก ในปัจจุบันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดตั้งแต่ร้อยละ 2-19 (Stephen et al., 2000) และ warfarin เป็นสาเหตุอันดับสองที่ทำให้ผู้ป่วยต้องมาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (ร้อยละ 8) และทำให้เกิด minor bleeding ร้อยละ 17.3 (Fihn et al., 1993) นอกจากนี้

Pirmohamed et al. (2004) พบว่าผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งมีสาเหตุมาจากยา warfarin ถึงร้อยละ 10.5 และเป็นอันดับที่สามของยาที่เป็นสาเหตุ

ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin ควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์อย่างเป็นระบบ อีกทั้งเป็นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ที่มีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันและผู้ป่วยมีภาวะโรคที่เป็นซับซ้อนมาก ส่งผลทำให้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มขึ้น ทางคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผ่านมาจากการใช้ยา warfarin เพื่อใช้เป็นข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา warfarin ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และเพื่อให้ตระหนักถึงความสำคัญของความรุนแรงจากการใช้ยา warfarin ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยและได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา warfarin

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความถี่และลักษณะของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin
2. เพื่อศึกษาลักษณะความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin
3. เพื่อศึกษารูปแบบการแก้ไข และผลการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา warfarin
4. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin

ระเบียบวิธีศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) แบบย้อนหลัง (retrospective)

ขอบเขตของการศึกษา

ทำการศึกษาความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin แบบย้อนหลัง จากเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในช่วงเดือนตุลาคม 2542 ถึง เดือนกันยายน 2543

กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา

กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ในช่วงระยะเวลาการศึกษา 1 ปี

Inclusion criteria คือ ผู้ป่วยในอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่ใช้ยา warfarin ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในรพ.เนื่องจากยา warfarin

Exclusion criteria คือ ผู้ป่วยที่หาเวชระเบียนไม่พบ

คำนิยามในการศึกษา

Adverse Drug Reactions (ADRs) ตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลก (Stephen et al., 2000) หมายถึง การตอบสนองใดๆของร่างกายต่อยา ซึ่งเป็นการตอบสนองที่ไม่ต้องการ หรือไม่ตั้งใจให้เกิดขึ้น โดยการตอบสนองที่ไม่ต้องการให้เกิดขึ้นนี้จะเกิดขึ้นได้ในขนาดการใช้ยาปกติในผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาเพื่อป้องกันโรค วินิจฉัยโรค หรือรักษาโรคก็ตาม แต่ไม่รวมถึงการได้ยาในขนาดสูงเพราะอุบัติเหตุหรือจงใจจะใช้เกินขนาด

ความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตาม Venulet classification (Stephen et al., 2000) ดังนี้

น้อย หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ต้องการการการรักษาคือเป็นพิษก็หายเป็นปกติ

ปานกลาง หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องการการการรักษ แล้วหายเป็นปกติ

รุนแรง หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือพิการ

ขั้นตอนการศึกษา

1. เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลของห้องยาโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จะได้ Hospital Number (HN) ของผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ในช่วงระยะเวลา 1 ปี

2. ตรวจสอบและตัด HN ที่ซ้ำกันเพื่อหาจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา warfarin จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างตามที่ต้องการ

3. จากนั้นนำ HN ที่ได้ไปค้นเวชระเบียนของผู้ป่วยจากห้องเวชระเบียนของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และเวชระเบียนที่ค้นได้มาพิจารณากับ inclusion และ exclusion criteria พร้อมทั้งจัดบันทึกจำนวนเวชระเบียนที่ถูกคัดเลือกออกและได้รับการคัดเลือกแล้ว

4. เวชระเบียนที่ถูกคัดเลือกแล้วนำมาเก็บข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin โดยรวบรวมข้อมูลจาก laboratory data, progress note, nurse note และ doctor order sheet

5. นำข้อมูลที่ได้บันทึกในแบบเก็บข้อมูลซึ่งประกอบไปด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ภาวะโรคของผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ข้อบ่งใช้ของยา warfarin ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ผลทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ รูปแบบการแก้ไขและผลการแก้ไขเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ รวมทั้งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยผู้วิจัยเป็นคนประเมินระดับความรุนแรงจากข้อมูลที่รวบรวมมา

6. นำข้อมูลทั้งหมดที่ได้มา ประเมินความสัมพันธ์โดยใช้ Naranjo's Algorithm (Naranjo et al., 1981) เพื่อประเมิน causality relationship ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยถือเอาระดับ possible ขึ้นไปเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลแบบ descriptive statistics เป็นความถี่และร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin และใช้ chi-square test เพื่อหาความสัมพันธ์ของตัวแปร ในกรณีที่ค่า expected value

มีค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของ cell ทั้งหมดใช้ Fisher's exact test ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ที่ $\alpha = 0.05$ โดยใช้ Program SPSS for Windows version 9.0

ผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยได้รับยา warfarin ทั้งหมดจำนวน 470 รายต่อการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล 1 ครั้ง ซึ่งเมื่อทำการเก็บข้อมูลมีเวชระเบียนที่หาไม่พบจำนวน 219 ราย เหลือผู้ป่วยจำนวน 251 ราย แล้วคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาจำนวน 58 ราย เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีข้อมูลการใช้ยา warfarin จำนวน 30 ราย และผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลในช่วงที่ศึกษาจำนวน 28 ราย ดังนั้นเหลือผู้ป่วยที่ทำการศึกษานจำนวน 193 รายต่อการเข้ารับการรักษานตัวในโรงพยาบาล 1 ครั้ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษานในแผนกอายุรกรรม (ร้อยละ 35.8) และแผนกศัลยกรรม (ร้อยละ 27.5) ซึ่งลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 1

จากผลการศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin พบผู้ป่วยที่เกิด ADRs ทั้งหมดจำนวน 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.3 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา และเกิด ADRs ทั้งหมด 50 เหตุการณ์ต่อการเข้ารับการรักษานตัวในรพ. 1 ครั้ง โดยมีผู้ป่วยที่เกิด ADR 1 ครั้งจำนวน 41 คน คิดเป็นร้อยละ 21.6 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมด เกิด ADRs 2 ครั้งจำนวน 3 คน (ร้อยละ 1.6) และเกิด ADRs 3 ครั้งจำนวน 1 คน (ร้อยละ 0.5) ต่อการเข้ารับการรักษานตัวในโรงพยาบาล 1 ครั้ง โดย ADRs ทั้งหมดที่พบเป็นอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบเลือดที่พบมากที่สุดคือ มีค่า PT และ INR เพิ่มขึ้นกว่าค่าปกติ 30 เหตุการณ์ (ร้อยละ 60.0) แสดงดังตารางที่ 2 และมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่เกิด ADRs จนเป็นสาเหตุให้เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.8 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมด

ความรุนแรงของ ADRs ที่เกิดขึ้นจำแนกออกเป็นระดับความรุนแรงน้อย (ไม่ต้องการการรักษานเป็นพิเศษหายเป็นปกติ) คิดเป็นร้อยละ 55.6 ของผู้ป่วยที่เกิด ADRs ทั้งหมด ระดับความรุนแรงปานกลาง (ต้องการการรักษานเป็นพิเศษแล้วหายเป็นปกติ) ร้อยละ 20.0 ซึ่งไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือพิการ) และไม่สามารถประเมินความรุนแรงได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาน ร้อยละ 24.4 สำหรับผลการประเมินความสัมพันธ์ของการเกิด ADRs (causality assessment) โดยใช้ Naranjo's algorithm จากการเกิด ADRs ทั้งหมด 50 เหตุการณ์ พบว่ามีความสัมพันธ์ของการเกิด ADRs ในระดับ possible 24 เหตุการณ์ และระดับ probable 26 เหตุการณ์ ดังแสดงในตารางที่ 3

ADRs ที่เกิดขึ้นได้รับการแก้ไขทั้งหมด 31 เหตุการณ์ โดยมี ADRs 5 เหตุการณ์ ที่มีการแก้ไข 2 รูปแบบ ซึ่งรูปแบบการแก้ไข ADRs ได้แก่ การหยุดใช้ยาร้อยละ 66.7 (24 เหตุการณ์) ลดขนาดยาร้อยละ 13.9 (5 เหตุการณ์) การให้ vitamin K และ/ หรือ fresh frozen plasma (FFP) ร้อยละ 19.4 (7 เหตุการณ์) และผู้ป่วยที่เกิด ADRs จำนวน 17 รายที่ไม่ได้รับการแก้ไข ADRs ที่เกิดขึ้นหรือมีการใช้ยา warfarin ในขนาดเดิมต่อเนื่องจากค่า PT/ INR สูงกว่าปกติเล็กน้อย สำหรับผลการแก้ไข ADRs ที่เกิดขึ้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่หายเป็นปกติ คิดเป็นร้อยละ 74.2 ของ ADRs ที่มีการแก้ไข ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อประเมินปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด ADRs พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด ADRs จากยา warfarin กับ เพศ อายุ จำนวนรายการยา จำนวนโรค ขนาดยา warfarin ต่อวัน และระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) แสดงดังตารางที่ 5

วิจารณ์ผล

จากการศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin โดยส่วนใหญ่เป็นการเกิด prolonged PT / INR คิดเป็นร้อยละ 60.0 ของการเกิด ADRs ทั้งหมด ผลการศึกษาค้นพบการเกิด minor bleeding (hemoptysis, bruising, hemorrhoidal bleeding, intramuscular bleeding, vaginal bleeding) คิดเป็นร้อยละ 26.7 ของผู้ป่วยที่เกิด ADRs ทั้งหมด หรือร้อยละ 7.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา โดยไม่พบ major bleeding ซึ่งการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ในการเกิด minor bleeding น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Fihn et al. (1993) ซึ่งพบการเกิด minor bleeding ร้อยละ 17.3 และการศึกษาของ Gurwitz et al. (1988) พบอุบัติการณ์ในการเกิด minor bleeding ร้อยละ 19 อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างน้อยกว่าและเป็นติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยแบบย้อนหลัง

เมื่อประเมินความรุนแรงของการเกิด ADRs แล้วส่วนใหญ่อยู่ในระดับความรุนแรงน้อย (ไม่ต้องการการรักษาเป็นพิเศษก็หายเป็นปกติ) คิดเป็นร้อยละ 55.6 ของผู้ป่วยที่เกิด ADRs ทั้งหมด ทั้งนี้เนื่องมาจากการแก้ไข ADRs ของยา warfarin ส่วนใหญ่จะเป็นการหยุดยาเป็นการชั่วคราวจนกระทั่งระดับ INR อยู่ในช่วงปกติโดยไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม นอกจากนี้พบระดับความรุนแรงปานกลาง (ต้องการการรักษาเป็นพิเศษแล้วหายเป็นปกติ) ร้อยละ 20.0 และไม่พบ ADRs ที่รุนแรงจนเป็นผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือพิการ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Johnson et al. (2005) พบว่า warfarin เป็นสาเหตุทำให้เกิด serious bleeding, life-threatening และ fatal hemorrhage ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาแตกต่างกัน รวมทั้งข้อจำกัดของขนาดตัวอย่าง นอกจากนี้การศึกษาค้นนี้เป็นแบบย้อนหลัง อาจขาดความสมบูรณ์ของข้อมูลด้านความรุนแรงของ ADRs บางส่วน สำหรับการประเมินความสัมพันธ์ของการเกิด ADRs โดยใช้ Naranjo's Algorithm พบว่าจัดอยู่ในระดับ possible และ

probable โดยไม่มี ADRs ใดที่อยู่ในระดับ definite เนื่องจากค่าคะแนนถูกลดลงจากการมีสาเหตุอื่นที่มีผลทำให้เกิด ADRs เช่น ผู้ป่วยมีการสูญเสียเลือดเนื่องจากการผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับ heparin และภาวะโรคร่วมด้วย

Meer et al. (1993) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการเกิด bleeding พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงในการเกิด bleeding เพิ่มขึ้นร้อยละ 32 สำหรับการศึกษาครั้งนี้ให้ผลไปในทางเดียวกันโดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีแนวโน้มในการเกิด ADRs มากที่สุดคือ 14 ราย (ร้อยละ 31.1) ตามด้วยผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 31-40 ปี 10 ราย (ร้อยละ 22.2) อย่างไรก็ตามเมื่อทำการประเมินความสัมพันธ์ของการเกิด ADRs ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี และมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) Palareti et al. (1996) ศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด bleeding และเพศ ซึ่งสอดคล้องกับกับการศึกษาค้นนี้

จากผลการศึกษาพบว่า warfarin เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลถึงร้อยละ 9.8 จัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อให้เกิด ADRs ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Piemohamed et al. (2004) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องเฝ้าระวังการเกิด ADRs และหาแนวทางในการลดอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin โดยอาศัยความร่วมมือของบุคลากรทางการแพทย์ในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อป้องกันและแก้ไข ADRs โดยเฉพาะ ADRs ที่รุนแรงจากการใช้ยา warfarin

เอกสารอ้างอิง

- Ansell, J.E., Buttaro, M.L., Thomas, O.V. and Knowlton, C.H. 1997. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. **Ann. Pharmacother.** 31: 604-15.
- Dalen, J.E., Guyatt, G.H. and Hirsh, J. 2001. Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. **Chest.** (suppl.): 119/1.
- Fihn, S.D., Mcdonell, M., Martin, D., Henikoff, J., Vermes, D. and Kent, D. 1993. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. **Ann. Intern. Med.** 118: 511-20.
- Gage, B.F., Fihn, S.D. and White, R.H. 2000. Management and dosing of warfarin therapy. **Am. J. Med.** 109: 481-8.
- Gurwitz, H.J., Goldan, R.J., Holden, A., Knapic, N. and Ansell, J. 1988. Age related risks of long term oral anticoagulant therapy. **Arch. Intern. Med.** 48: 1733-6.
- Johnson, C.E., Lim, W.K. and Workman, B.S. 2005. People aged over 75 in atrial fibrillation on wafarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow-up. **J. Am. Geriatr. Soc.** 3: 655-9
- Meer, F.J., Rosendaal, F.R., Vandenbruucke, J.P., and Briet, E. 1993. Bleeding complication in oral anticoagulation therapy. **Arch. Intern. Med.** 153: 1557-62.
- Naranjo, C.A., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A. and Janecek, E. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. **Clin. Pharmacol. Ther.** 30: 239-45.
- Palareti, G., Leali, N., Coccheri, S., Poggi, M., Manottic, C. and Anglo, A.D. 1996. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). **Lancet.** 348: 423-8.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Gren, C., Scott, A.K. and Walley, T.J. 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. **BMJ.** 329: 15-9.
- Sachdev, G.P., Ohlrogge, K.D. and Johnson, C.L. 1999. Review of the fifth American College of Chest Physicians consensus conference on antithrombotic therapy: Outpatient management for adults. **Am. J. Health-Syst. Pharm.** 56: 1504-14.
- Stephen, M.D.B., Talbot, J.C.C. and Routledge, P.A. 2000. **Detection of New Adverse Drug Reactions.** 4th edition, Macmillan Reference Ltd, London.

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (%)
เพศ	
ชาย	102 (59.8)
หญิง	91 (47.2%)
อายุ (mean $\pm$ SD.)	48.58 $\pm$ 14.78
สภาวะโรค	
mitral stenosis	59 (30.6)
mitral stenosis with insufficiency	27 (14.0)
arterial embolism & thrombosis	23 (11.9)
varicose vein	21 (10.9)
stroke	16 (8.3)
others	47 (24.4)
จำนวนรายการยา (mean $\pm$ SD.)	6 $\pm$ 3.85 รายการ (range=1 -17)
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล	17 $\pm$ 19.47 วัน (range=2-130)
ค่า INR	
น้อยกว่า 2	90 (46.6)
2 - 3	32 (16.6)
มากกว่า 3	45 (23.3)
ไม่มีข้อมูล INR	26 (13.5)

ตารางที่ 2 ความถี่และลักษณะของการเกิด ADRs รูปแบบต่างๆ

รูปแบบ ADRs ที่เกิดขึ้น	จำนวน ADRs ที่เกิดขึ้น (%)
Prolonged PT/ INR	30 (60.0)
Hematoma	3 (6.0)
Necrosis	5 (10.0)
Bruising	3 (6.0)
Bleeding	7 (14.0)
Hemoptysis	2 (4.0)
รวม	50 (100)

ตารางที่ 3 การประเมินความสัมพันธ์ของการเกิด ADRs (causal relationship) โดยใช้ Naranjo's algorithm

causal relationship (Naranjo's score)	จำนวน ADRs (%)
Unlikely (≤ 0)	0 (0)
Possible (1-4)	24 (48.0)
Probable (5-8)	26 (52.0)
Definite (≥ 9)	0 (0)
รวม	50 (100)

ตารางที่ 4 ผลการแก้ไข ADRs ที่เกิดขึ้น

ผลการแก้ไข	จำนวน ADRs (%)
หายเป็นปกติ	23 (74.2)
หายโดยมีร่องรอย	2 (6.6)
ยังมีอาการอยู่	1 (3.2)
ตาย	0 (0)
ไม่มีข้อมูล	5 (16.1)
รวม	31 (100)

ตารางที่ 5 จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เกิด และไม่เกิด ADRs กับปัจจัยต่างๆ

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย N (%)		P-value
	ไม่เกิด ADRs	เกิด ADRs	
เพศ			0.197*
ชาย	82 (83.6)	20 (16.4)	
หญิง	66 (72.5)	25 (27.5)	
อายุ			0.215*
15-20	3 (75.0)	1 (25.0)	
21-30	14 (70.0)	7 (30.0)	
31-40	25 (71.4)	10 (28.6)	
41-50	46 (85.2)	8 (14.8)	
51-60	29 (85.3)	5 (14.7)	
จำนวนรายการยา			0.342*
0-3	39 (83.0)	8 (17.0)	
4-6	44 (78.6)	12 (21.4)	
7-9	39 (76.5)	12 (23.5)	
10 รายการขึ้นไป	26 (66.7)	13 (33.3)	
ขนาดยา warfarin ต่อวัน			0.256**
1-2 mg	23 (71.9)	9 (28.1)	
2-3 mg	94 (76.4)	29 (23.6)	
3-4 mg	6 (75.0)	2 (25.0)	
4-5 mg	25 (86.2)	4 (13.8)	
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่รพ.			0.227*
น้อยกว่า 30 วัน	137 (78.7)	37 (21.3)	
30-60 วัน	6 (66.7)	5 (33.3)	
มากกว่า 60 วัน	5 (62.5)	3 (37.5)	

*Chi-square test

**Fisher's exact test