



ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความต้องการขนาดยาว่าฟาริน ที่ต่ำ ปานกลาง และสูง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยสูงอายุ โรงพยาบาลเลย

สุทธาทิพย์ จันตระ¹, อรวรรณ ภัทรวิมลไชย¹, พลากร จันทรานิมิ ²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเลย, ²กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเลย

Clinical Factors Associated with Low, Medium and High Warfarin Dose Requirements in Adult and Older adult Patients at Loei Hospital

Sutatip Jantara¹, Orawan Pattarawimonchai¹, Palakorn Juntaranimi²

¹Pharmacy department, Loei hospital, ²Internal Medicine department, Loei hospital

Received: 8 March 2023/ Revised: 29 May 2023 / Accepted: 31 May 2023

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: ความต้องการขนาดยาว่าฟารินในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ จะมีความเสี่ยงต่อการได้รับยาเกินขนาดและมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความต้องการขนาดยาว่าฟารินที่ต่ำ ปานกลาง และสูง ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุ 20-59 ปีและผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบพรรณนาย้อนหลัง 8 ปี ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2564 ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ และผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาว่าฟาริน ที่มีค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0-3.0 โดยปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ระยะของโรคไตเรื้อรัง โรคประจำตัวและยาที่ผู้ป่วยได้รับ

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยทั้งหมด 672 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุร้อยละ 63.7 เพศหญิงร้อยละ 52.7 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยสูงอายุ คือ 63.4 ± 11.7 , 51.2 ± 6.8 และ 70.3 ± 7.3 ปีตามลำดับ ขนาดยาเฉลี่ย คือ 20.4 ± 9.6 , 25.3 ± 9.9 และ 17.6 ± 8.3 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ ขนาดยาเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุจะต่ำกว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 30 ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ขนาดยาของเพศชายสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.004$) ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากต้องการขนาดยาสูงในทั้ง 2 กลุ่ม โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 (<60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ขนาดยาจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ($p<0.001$) ขนาดยาเฉลี่ยที่ต่ำ ปานกลาง และสูงในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ คือ 14.1 ± 2.5 , 24.6 ± 4.4 และ 42.7 ± 7.3 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ คือ 8.7 ± 1.5 , 15.2 ± 2.4 และ 27.5 ± 7.0 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และน้ำหนักตัวมากมีแนวโน้มที่ต้องการขนาดยาสูงขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป น้ำหนักตัวน้อย เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีภาวะโลหิตจาง ประวัติเลือดออกผิดปกติ โรคตับ และได้รับยา Amiodarone มีแนวโน้มที่ต้องการขนาดยาลดลง โดยปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายขนาดยาว่าฟารินมากที่สุดคือ อายุ น้ำหนักตัว และโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3-5

สรุป: ควรเริ่มหรือปรับขนาดยาว่าฟารินในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุในขนาดที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่โดยพิจารณาปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ ประกอบด้วย ซึ่งได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ระยะของโรคไตเรื้อรัง ภาวะโลหิตจาง ประวัติเลือดออกผิดปกติ โรคตับและได้รับยา Amiodarone

คำสำคัญ: ปัจจัยทางคลินิก, ขนาดยาว่าฟาริน, ผู้ใหญ่, ผู้สูงอายุ

Corresponding author: Sutatip Jantara, E-mail: vantip21@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Warfarin dose requirements were different among patients. Especially, older adult patients have greater risk of overdose and bleeding than younger patients. Therefore, this study aimed to determine the clinical factors associated with low, medium and high warfarin dose requirements in adult patients aged 20-59 years and older adult patients aged ≥ 60 years.

Methods: An 8-year retrospective descriptive study was conducted from January 2014 to December 2021 in adult and older adult patients who received warfarin and had an INR between 2.0-3.0. Clinical data, e.g., age, gender, body weight, stage of chronic kidney disease, comorbidity and concomitant medications were documented.

Results: A total of 672 patients, 63.7% older adults, 52.7% females. The mean age of all patients, adult patients and older adult patients were 63.4 ± 11.7 , 51.2 ± 6.8 and 70.3 ± 7.3 years, respectively. The mean warfarin dose of all patients, adult patients, and older adult patients were 20.4 ± 9.6 , 25.3 ± 9.9 , 17.6 ± 8.3 mg/week, respectively. The mean dose of warfarin in the older adult was about 30% lower than adult patients. In adult patients, warfarin doses were significantly higher in males than in females ($p=0.004$). Overweight patients required higher doses in both groups. Chronic kidney disease stage 3-5 (<60 mL/min/ 1.73 m²) resulted in a significant dose reduction in the older adult patients ($p<0.001$). The mean low, medium, and high dose in the adult group were 14.1 ± 2.5 , 24.6 ± 4.4 , and 42.7 ± 7.3 mg/week, respectively, while in the older adult were 8.7 ± 1.5 , 15.2 ± 2.4 , and 27.5 ± 7.0 mg/week, respectively. Adult patients younger than 50 years and overweight tended to require higher doses, while older adult patients aged 70 years and older, underweight, chronic kidney disease stage 3-5, anemia, history of bleeding disorders, liver disease and taking amiodarone tended to require lower doses. Age, body weight, and chronic kidney disease stage 3-5 were the most influential factors for predicting warfarin doses.

Conclusions: Warfarin should be initiated or adjusted at a lower dose in older adult patients than in adult patients. Clinical factors were considered, including age, body weight, stage of chronic kidney disease, anemia, history of bleeding disorders, liver disease, and amiodarone intake.

Keywords: clinical factors, warfarin dose, adult, older adult

บทนำ

ยาฟาร์วาร์ฟาริน (Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่นำมาใช้ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันที่ขาและปอด เป็นต้น จัดอยู่ในกลุ่มของยาที่มีความเสี่ยงสูง (high alert drug) เนื่องจากเป็นยาที่มีช่วงของค่า international normalized ratio (INR) ในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ค่า INR เป้าหมายที่ใช้ตามมาตรฐานในการรักษาส่วนใหญ่อยู่ที่ 2.0 ถึง 3.0 หากค่า INR ต่ำเกินไป จะมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด และหากสูงเกินไปก็อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้^{1,2} การศึกษาก่อนหน้านี้แนะนำขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมในผู้ป่วยผู้ใหญ่ชาวไทยทุกช่วงอายุที่ 21 มก./สัปดาห์³ ซึ่งอาจจะสูงเกินไปถ้านำมาใช้กับกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป⁴⁻⁶ อีกทั้งผู้ป่วยสูงอายุเป็นกลุ่มประชากรที่มีการใช้ยาฟาร์วาร์ฟารินมากที่สุด โดยเป็นผลมาจากความชุกของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) ที่เพิ่มมากขึ้น⁷ การใช้ยาฟาร์วาร์ฟารินในผู้ป่วยส่วนใหญ่จำเป็นต้องใช้อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน การเริ่มและปรับขนาดยาฟาร์วาร์ฟารินเพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายมีความเฉพาะตัวแตกต่างกัน จำเป็นต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับขนาดยาและปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยาฟาร์วาร์ฟารินของผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุเพื่อประกอบการพิจารณาสั่งใช้ยาของแพทย์ให้มีขนาดเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย⁸ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาขนาดยาของยาฟาร์วาร์ฟารินในผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุ 20 ถึง 59 ปี และผู้ป่วยสูงอายุ อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ที่มีค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0-3.0 และปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความต้องการขนาดยาฟาร์วาร์ฟารินที่ต่ำ ปานกลาง และ สูง

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังซึ่งได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเลย จังหวัดเลย รหัสโครงการ EC014/2565 โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูล จากเวชระเบียนผู้ป่วยจากฐานข้อมูลโปรแกรมคอมพิวเตอร์ในระบบ HOSxP ของโรงพยาบาลเลย ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่ได้รับยาฟาร์วาร์ฟารินและมารับการตรวจรักษาต่อเนื่องที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ศึกษาย้อนหลัง 8 ปี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2564 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือก คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยาฟาร์วาร์ฟารินมาแล้วอย่างน้อย 1 เดือน มีขนาดยาคงที่ ในขณะที่ค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0-3.0 ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง ของการรักษาเป็นเวลาต่อเนื่องตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไป (ค่า INR คำนวณจากอัตราส่วนระหว่าง PT ของผู้ป่วยกับคนปกติแล้วยกกำลัง ISI) และมีปัจจัยทางคลินิกครบอย่างน้อย 4 ปัจจัย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว และอัตราการกรองของไต (eGFR คำนวณจากสมการ CKD-EPI ตามที่สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยแนะนำ)⁹

มีเกณฑ์ในการคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการปรับขนาดยาโดยแพทย์โรงพยาบาลเลย และหญิงตั้งครรภ์ การแบ่งช่วงขนาดยาที่ผู้ป่วยต้องการออกเป็น 3 กลุ่มคือต่ำ ปานกลางและสูง พิจารณาจากขนาดยาเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้จากการศึกษานี้ในแต่ละกลุ่มอายุเพื่อนำมาแบ่งช่วงขนาดยาปานกลาง ส่วนช่วงขนาดยาที่ต่ำจะน้อยกว่าหรือเท่ากับขนาดยาเฉลี่ยที่ลดลงครึ่งหนึ่ง และช่วงขนาดยาที่สูงจะมากกว่าหรือเท่ากับขนาดยาเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นอีก 1 เท่า ประกอบกับขนาดความแรงของเม็ดยาที่มีใช้ในโรงพยาบาล คือ 2, 3 และ 5 มก. ดังนั้นเพื่อให้สอดคล้องกับขนาดการสั่งใช้ยาในทางเวชปฏิบัติของแพทย์ เป็น มก./สัปดาห์ คือ ถ้าแพทย์สั่งครึ่งเม็ดต่อวัน จะได้ขนาดยาเท่ากับ 7, 10.5 และ 17.5 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ หรือถ้าแพทย์สั่ง 1 เม็ดต่อวัน จะได้ขนาดยาเท่ากับ 14, 21 และ 35 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Stata for Windows ใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน โดยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใช้สถิติ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของแต่ละปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างตั้งแต่ 2 กลุ่มขึ้นไป ใช้สถิติ Independent t-test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทางคลินิก 2 กลุ่ม และ One-Way ANOVA (F-test) เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทางคลินิก ตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (ใช้สถิติ Bonferroni collection เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มย่อยแต่ละกลุ่ม) ใช้สถิติ Pearson's correlation เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาฟาร์วาร์ฟารินกับอายุ น้ำหนักตัว และอัตราการกรองของไต ใช้สถิติ Spearman's rank correlation เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาฟาร์วาร์ฟารินกับปัจจัยอื่นๆ ใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุคูณ (multiple logistic regression analysis) เพื่อหาความสัมพันธ์แบบหลายปัจจัย โดยตัวแปรต้นต้องเป็นอิสระต่อกัน กำหนดค่า r ไม่เกิน 0.7 และ p -value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*Power โดยกำหนดขนาดอิทธิพล (effect size) ที่ 0.03 กำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 (α error) ที่ 0.05 อำนาจทางสถิติ (power) ที่ 0.80 กำหนดปัจจัยที่จะใช้ทดสอบการทำนายเบื้องต้น 10 ปัจจัย ได้ขนาดตัวอย่างจากการคำนวณอย่างน้อยอยู่ที่ 551 ราย เมื่อเพิ่มตัวอย่างอีกประมาณร้อยละ 20 จึงได้ขนาดตัวอย่างที่ 672 ราย

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยทั้งหมด 672 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุ ร้อยละ 63.7 เพศหญิงร้อยละ 52.7 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ คือ 63.4 ± 11.7 , 51.2 ± 6.8 และ 70.3 ± 7.3 ปี ตามลำดับ ขนาดยาฟาร์วาร์ฟารินเฉลี่ยต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยผู้ใหญ่ และผู้ป่วยสูงอายุคือ 20.4 ± 9.6 , 25.3 ± 9.9 และ 17.6 ± 8.3 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ โดยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุจะมีข้อบ่งชี้ที่มากที่สุด คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดที่ไม่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation; NVAf) ร้อยละ 70.3 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ) n = 672	ผู้ใหญ่ 20-59 ปี จำนวน (ร้อยละ) n=244	ผู้สูงอายุ ≥ 60 ปี จำนวน (ร้อยละ) n=428	p-value
เพศ				0.092
ชาย	318 (47.3)	126 (51.6)	192 (44.9)	
หญิง	354 (52.7)	118 (48.4)	236 (55.1)	
อายุ (ปี), mean±SD (min-max)	63.4 ± 11.7 (22-90)	51.2 ± 6.8 (22-59)	70.3 ± 7.3 (60-90)	<0.001*
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), mean±SD (min-max)	63.1 ± 14.5 (32-128)	67.2 ± 14.7 (36-114)	60.7 ± 13.9 (32-128)	<0.001*
อัตราการกรองของไต; eGFR (มล./นาปี/1.73 ตร.ม.), mean±SD (min-max)	71.9 ± 23.4 (6.1-131.2)	85.6 ± 21.9 (6.1-131.2)	64.1 ± 20.4 (7.5-123.5)	<0.001*
ขนาดยาวาร์ฟาริน; (มก./สัปดาห์), mean±SD (min-max)	20.4 ± 9.6 (4.0-57.5)	25.3 ± 9.9 (8.0-57.5)	17.6 ± 8.3 (4.0-52.5)	<0.001*
ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟาริน				
Nonvalvular atrial fibrillation	375 (55.8)	74 (30.3)	301 (70.3)	<0.001*
Rheumatic valve disease	120 (17.9)	51 (20.9)	69 (16.1)	0.142
Valve replacement	119 (17.7)	75 (30.7)	44 (10.3)	<0.001*
Deep vein thrombosis	31 (4.6)	21 (8.6)	10 (2.3)	<0.001*
Pulmonary embolism	10 (1.5)	9 (3.7)	1 (0.2)	0.001**
อื่นๆ	17 (2.5)	3 (0.7)	14 (3.2)	<0.001*
ภาวะ/โรคร่วม				
Hypertension	229 (34.1)	96 (40.0)	133 (31.1)	0.034***
Chronic kidney disease stage 3-5	199 (29.6)	23 (9.4)	176 (41.1)	0.030***
Ischemic stroke	157 (23.4)	33 (13.5)	124 (29.0)	<0.001*
Heart failure	92 (13.7)	24 (9.8)	68 (15.9)	0.035***
Anemia	57 (8.5)	16 (6.7)	41 (9.6)	0.197
Cardiomyopathy	52 (7.7)	26 (10.7)	26 (6.1)	0.036***
History of bleeding	44 (6.6)	8 (3.3)	36 (8.4)	0.009**
Diabetes mellitus	69 (10.3)	9 (3.7)	60 (14.0)	<0.001*
Liver disease	21 (3.1)	4 (1.6)	17 (3.9)	0.110
Hyperthyroidism	28 (4.2)	16 (6.7)	12 (2.8)	0.026***
Hypothyroidism	7 (1.0)	1 (0.4)	6 (1.4)	0.432

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ) n = 672	ผู้ใหญ่ 20-59 ปี จำนวน (ร้อยละ) n=244	ผู้สูงอายุ ≥ 60 ปี จำนวน (ร้อยละ) n=428	p-value
ยาที่ใช้ร่วม				
Statins	152 (22.6)	71 (29.1)	81 (18.9)	0.003**
Antiplatelets	51 (7.6)	21 (8.6)	30 (7.0)	0.453
Allopurinol	8 (1.2)	7 (2.9)	1 (0.2)	0.004**
Amiodarone	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.9)	-

อื่นๆ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตันจาก Antiphospholipid syndrome, Protein C deficiency และ Protein S deficiency

*p < 0.001, ** p < 0.01 และ *** p < 0.05

ขนาดยารวาร์ฟารินจำแนกตามช่วงอายุ

เมื่อพิจารณาจากทุกช่วงอายุ พบว่าขนาดยาจะลดลงตามช่วงอายุที่เพิ่มขึ้น โดยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุจะมีขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 30 คือ 17.6 ± 8.3 และ 25.3 ± 9.9 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ (p<0.001) (ตารางที่ 1 และ 2) ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ ขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ย

ทั้ง 3 กลุ่มช่วงอายุ คือ 20-39, 40-49 และ 50-59 ปี จะลดลงตามช่วงอายุที่เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p>0.05) ขณะที่ขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุช่วงอายุ 60-69, 70-79 และ ตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป จะลดลงตามช่วงอายุที่เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน แต่ขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยของผู้ป่วยสูงอายุช่วง 70-79 ปีและตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไปไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p>0.05) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยารวาร์ฟารินของผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุจำแนกตามช่วงอายุ 6 กลุ่มย่อย

ช่วงอายุ	จำนวน (ร้อยละ)	ขนาดยารวาร์ฟาริน mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	mean difference ^a	p-value ^a	mean difference ^b	p-value ^b
ผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุ 20-59 ปี	244 (36.3)	25.3 $\pm$ 9.9				
กลุ่มที่ 1 20- 39 ปี	21 (3.1)	27.6 $\pm$ 11.8				
กลุ่มที่ 2 40-49 ปี	55 (8.2)	27.5 $\pm$ 10.5	-0.17	1.00	-0.17	1.00
กลุ่มที่ 3 50-59 ปี	168 (25.0)	24.3 $\pm$ 9.2	-3.37	1.00	-3.20	0.264
ผู้ป่วยสูงอายุ อายุ $\geq$ 60 ปี	428 (63.7)	17.6 $\pm$ 8.3				
กลุ่มที่ 4 60-69 ปี	225 (33.5)	19.8 $\pm$ 9.2	-7.89	0.001**	-4.52	<0.001*
กลุ่มที่ 5 70-79 ปี	142 (21.1)	16.3 $\pm$ 6.5	-11.36	<0.001*	-3.47	0.003**
กลุ่มที่ 6 $\geq$ 80 ปี	61 (9.1)	13.0 $\pm$ 5.9	-14.63	<0.001*	-3.28	0.204

^aเปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยของช่วงอายุกลุ่มที่ 2, 3, 4, 5 และ 6 กับกลุ่มที่ 1

^bเปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยระหว่างช่วงอายุกลุ่มที่ 2 กับ 1, กลุ่มที่ 3 กับ 2, กลุ่มที่ 4 กับ 3, กลุ่มที่ 5 กับที่ 4 และ กลุ่มที่ 6 กับ 5

*p<0.001 และ **p<0.01

ขนาดยารวาร์ฟารินจำแนกตามเพศ ช่วงน้ำหนักตัวและระยะของโรคไตเรื้อรัง

พบว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่เพศชายต้องการขนาดยาที่สูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ คือ 27.4 ± 10.6 และ 23.0 ± 8.4 มก./

สัปดาห์ ตามลำดับ (p<0.01) น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นทำให้ความต้องการขนาดยาเพิ่มขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักตัวมากตั้งแต่ 60 กก.ขึ้นไป และในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีน้ำหนักตัวมากตั้งแต่ 80 กก.ขึ้นไป ต้องการขนาดยาที่สูงกว่ากลุ่มช่วงน้ำหนักตัวที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.05 และ < 0.001

ตามลำดับ) กลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ขนาดยาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างระยะของโรคไตเรื้อรังทั้ง 3 กลุ่ม ($p>0.05$) ในขณะที่ ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุขนาดยาในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง

ระยะที่ 3-5 (eGFR < 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) จะต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 และ 2 หรือมีการทำงานของไตปกติ (eGFR $\geq$ 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยารักษาตามเพศ ช่วงน้ำหนักตัว 6 กลุ่มย่อย และระยะของโรคไตเรื้อรัง 3 กลุ่มย่อย

เพศ น้ำหนักตัวและระยะของโรคไตเรื้อรังต่อขนาดยารักษา (มก./สัปดาห์)	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ) n=672	mean difference (p-value)	ผู้ใหญ่ อายุ 20-59 ปี จำนวน (ร้อยละ) n=244	mean difference (p-value) ^a	ผู้สูงอายุ อายุ $\geq$ 60 ปี จำนวน (ร้อยละ) n=428	mean difference (p-value)
เพศ						
ชาย	318 (47.3)		126 (51.6)		192 (44.9)	
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	21.9 $\pm$ 10.7		27.4 $\pm$ 10.6		18.3 $\pm$ 9.1	
หญิง	354 (52.7)	-2.82	118 (48.4)	-4.41	236 (55.1)	-1.16
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	19.1 $\pm$ 8.3	(0.001)**	23.0 $\pm$ 8.4	(0.004)**	17.1 $\pm$ 7.6	(0.150)
ช่วงน้ำหนักตัว						
กลุ่ม 1 < 40 กก.	16 (2.4)		2 (0.8)		14 (3.3)	
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	14.2 $\pm$ 5.8		18.8 $\pm$ 5.3		13.6 $\pm$ 5.8	
กลุ่ม 2 40-49 กก.	93 (13.8)	+0.63	21 (8.6)	-0.68	72 (16.7)	+0.33
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	14.8 $\pm$ 6.8	(1.00)	18.1 $\pm$ 5.1	(1.00)	13.9 $\pm$ 7.0	(1.00)
กลุ่ม 3 50-59 กก.	188 (28.0)	+4.15	57 (23.4)	+3.43	131 (30.6)	+3.44
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	18.4 $\pm$ 7.1	(1.00)	21.5 $\pm$ 6.7	(1.00)	17.0 $\pm$ 6.9	(1.00)
กลุ่ม 4 60-69 กก.	177 (26.3)	+6.30	69 (28.3)	+7.81	108 (25.2)	+3.51
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	20.5 $\pm$ 9.2	(0.094)	25.9 $\pm$ 10.1	(0.011)***	17.1 $\pm$ 7.3	(1.00)
กลุ่ม 5 70-79 กก.	108 (16.1)	+8.81	44 (18.0)	+9.04	64 (15.0)	+6.66
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	23.0 $\pm$ 9.5	(0.003)**	27.1 $\pm$ 8.6	(0.004)**	20.2 $\pm$ 9.2	(0.056)
กลุ่ม 6 $\geq$ 80 กก.	90 (13.4)	+14.00	51 (20.9)	+12.27	39 (9.1)	+11.88
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	28.2 $\pm$ 11.4	(<0.001)*	30.3 $\pm$ 11.7	(<0.001)*	25.4 $\pm$ 10.6	(<0.001)*
ระยะของโรคไตเรื้อรัง						
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2 หรือปกติ (eGFR $\geq$ 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	473 (70.4)		221 (90.6)		252 (58.9)	
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	22.4 $\pm$ 9.8		25.8 $\pm$ 9.8		19.4 $\pm$ 8.9	
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (eGFR 30-59 มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	170 (25.3)	-6.25	18 (7.4)	-5.23	152 (35.5)	-3.78
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	16.2 $\pm$ 7.3	(<0.001*)	20.6 $\pm$ 10.5	(0.089)	15.6 $\pm$ 6.6	(<0.001)*
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 (eGFR<30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	29 (4.3)	-9.28	5 (2.0)	-7.01	24 (5.6)	-7.47
mean $\pm$ SD (มก./สัปดาห์)	13.1 $\pm$ 5.8	(<0.001)*	18.8 $\pm$ 3.2	(0.339)	11.9 $\pm$ 5.5	(<0.001)*

^aในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ ช่วงของน้ำหนักกลุ่มที่ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 1 และ ช่วงของน้ำหนักกลุ่มที่ 3-6 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2

* $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ และ *** $p < 0.05$

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาฟาร์วาร์

ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ลดลง ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้นและโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ เพศชายและน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่

ลดลง ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ภาวะโลหิตจาง มีประวัติเลือดออกผิดปกติ โรคตับ และการได้รับยา Amiodarone ส่วนปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาฟาร์วาร์

ปัจจัยทางคลินิก	Correlation Coefficient ผู้ป่วยทั้งหมด	p-value	Correlation Coefficient ผู้ใหญ่ อายุ 20-59 ปี	p-value	Correlation Coefficient ผู้สูงอายุ อายุ ≥ 60 ปี	p-value
เพศชาย	0.1144	0.003**	0.2126	<0.001*	0.0391	0.420
อายุ	-0.4501	<0.001*	-0.1630	0.011**	-0.3254	<0.001*
น้ำหนักตัว	0.4241	<0.001*	0.3628	<0.001*	0.3905	<0.001*
eGFR	0.3710	<0.001*	0.1879	0.003**	0.2834	<0.001*
ภาวะ/โรคร่วม						
CKD stage 3-5	-0.3359	<0.001*	-0.1989	0.002**	-0.2537	<0.001*
Anemia	-0.1311	<0.001*	0.0207	0.748	-0.1754	<0.001*
History of Bleeding	-0.1344	<0.001*	0.0150	0.815	-0.1478	0.002**
Liver disease	-0.1378	<0.001*	-0.0576	0.371	-0.1443	0.003**
Hyperthyroidism	-0.0316	0.413	-0.0962	0.134	-0.0606	0.211
Diabetes mellitus	-0.0130	0.736	-0.0839	0.164	0.0920	0.057
Hypertension	0.2004	<0.001*	0.1491	0.020***	0.1761	<0.001*
Cardiomyopathy	0.0671	0.082	-0.0430	0.503	0.0229	0.637
Ischemic stroke	0.0591	0.126	-0.1076	0.094	-0.0630	0.193
Hypothyroidism	0.0358	0.354	0.0179	0.781	0.0751	0.121
Heart failure	0.0355	0.358	-0.0913	0.155	-0.0572	0.238
Gout	0.0158	0.683	0.0610	0.343	-0.0188	0.698
ยาที่ใช้ร่วม						
Amiodarone	-0.1006	0.009**	-	-	-0.1084	0.025***
Antiplatelets	-0.0070	0.857	-0.0159	0.805	-0.0058	0.904
Statins	0.1326	<0.001*	0.0720	0.263	0.0902	0.062
Allopurinol	0.0833	0.085	-0.0691	0.282	0.0298	0.539

*p < 0.001, **p < 0.01 และ ***p < 0.05

สมการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณของขนาดยาฟาร์วาร์ในผู้ป่วยทั้งหมดทุกช่วงอายุ

ขนาดยาฟาร์วาร์ (มก./สัปดาห์) = 23.70 - (0.25x อายุ (ปี)) + (0.21x น้ำหนัก (กก.)) - 2.92 (ถ้าเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5) สมการนี้สามารถทำนายขนาดยาฟาร์วาร์

ต่อสัปดาห์ได้ร้อยละ 31.28 ($R^2 = 0.3128$) และเมื่อปรับตัวแปรอื่นๆ ในสมการข้างต้นให้มีความเท่ากันทางสถิติ อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปี จะทำให้ขนาดยาลดลง 0.25 มก./สัปดาห์ และน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นทุก 1 กก. จะทำให้ขนาดยาเพิ่มขึ้น 0.21 มก./สัปดาห์ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดงแบบจำลองสมการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณขั้นสุดท้ายของขนาดยารวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ จากตัวแปร อายุ น้ำหนักตัว และโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5

ตัวแปรทางคลินิก	ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย (β)	p-value	95% Conference interval
อายุ	- 0.25	<0.001	-0.31 to -0.19
น้ำหนักตัว	0.21	<0.001	0.17 to 0.25
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5	- 2.92	<0.001	-4.38 to -1.47
ค่าคงที่ของสมการ (α)	23.70	<0.001	18.56 to 28.83

$R^2 = 0.3128$

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินที่ต่ำ ปานกลาง และสูง ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุ 20-59 ปี

ผู้ป่วยที่ต้องการขนาดยารวาร์ฟารินต่ำ มีร้อยละ 20.9 ปานกลาง ร้อยละ 63.1 และสูงร้อยละ 15.9 ขนาดยาเฉลี่ย คือ 14.1 ± 2.5 , 24.6 ± 4.4 และ 42.7 ± 7.3 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ต้องการขนาดยาต่ำและปานกลางจะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มากกว่าผู้ป่วยที่ต้องการขนาดยาสูง ขณะที่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากตั้งแต่ 77 กก.ขึ้นไป และอายุน้อยกว่า 50 ปี ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ต้องการขนาดยาสูง (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ปัจจัยทางคลินิกแบ่งตามความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินที่ต่ำ ปานกลาง และสูง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุ 20-59 ปี

ปัจจัยทางคลินิก	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ) n=244	ขนาดยาต่ำ ≤ 17.5 (มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=51	ขนาดยาปานกลาง 18.0-34.5(มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=154	ขนาดยาสูง ≥ 35.0 (มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=39	p-value
ขนาดยา	25.3 ± 9.9	14.1 ± 2.5	24.6 ± 4.4	42.7 ± 7.3	<0.001*
อายุ	51.2 ± 6.8	53.6 ± 6.6	50.9 ± 6.9	49.6 ± 5.8	0.011 ***
น้ำหนักตัว	67.2 ± 14.7	59.3 ± 12.1	67.2 ± 14.1	77.6 ± 14.1	<0.001*
เพศ					<0.001*
ชาย	126 (51.6)	16 (6.6)	80 (32.8)	30 (12.3)	
หญิง	118 (48.4)	35 (14.3)	74 (30.3)	9 (3.7)	
ภาวะ/โรคร่วม					
CKD stage 3-5	23 (9.4)	11 (4.5)	10 (4.1)	2 (0.8)	0.007**
Hypertension	96 (39.3)	12 (4.9)	68 (27.9)	16 (6.6)	0.031***
Heart Failure	51 (20.9)	16 (6.6)	26 (10.7)	9 (3.7)	0.083
Gout	41(16.8)	7 (2.8)	23 (9.4)	11(4.5)	0.127
Ischemic Stroke	33 (13.5)	9 (3.7)	20 (8.2)	4 (1.6)	0.585
Cardiomyopathy	26 (10.7)	0 (0)	10 (4.1)	16 (6.6)	0.438
Anemia	16 (6.6)	3 (1.2)	9 (3.7)	4 (1.6)	0.526
Hyperthyroidism	12 (4.9)	3 (1.2)	7 (2.9)	2 (0.8)	0.214
Diabetes Mellitus	9 (3.7)	2 (2.4)	7 (2.9)	0(0)	0.538
History of Bleeding	8 (3.3)	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (0.8)	0.589
Liver disease	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0.143
Hypothyroidism	1 (0.4)	0(0)	1 (0.4)	0(0)	-

ตารางที่ 6 ปัจจัยทางคลินิกแบ่งตามความต้องการขนาดยาตัวฟารินที่ต่ำ ปานกลาง และสูง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 20-59 ปี (ต่อ)

ปัจจัยทางคลินิก	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ) n=244	ขนาดยาต่ำ ≤17.5(มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=51	ขนาดยาปานกลาง 18.0-34.5(มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=154	ขนาดยาสูง ≥ 35.0(มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=39	p-value
ยาที่ใช้ร่วม					
Statins	71 (29.1)	7 (2.8)	51 (20.9)	13 (5.3)	0.020 ***
Antiplatelets	21 (8.6)	4 (1.6)	14 (5.7)	3 (1.2)	1.000
Allopurinol	7 (2.8)	2 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.4)	0.127

*p < 0.001, **p < 0.01 และ ***p < 0.05

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความต้องการขนาดยาตัวฟารินที่ต่ำ ปานกลาง และสูง ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ อายุ ≥ 60 ปี

ผู้ป่วยที่ต้องการขนาดยาต่ำ มีร้อยละ 21.5 ปานกลาง ร้อยละ 47.4 และสูง ร้อยละ 31.1 ขนาดยาเฉลี่ยอยู่ที่ 8.7±1.5, 15.2±2.4 และ 27.5±7.0 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ ผู้ป่วยที่

ต้องการขนาดยาต่ำหรือปานกลาง จะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีภาวะโลหิตจาง ประวัติเลือดออกผิดปกติ โรคตับ และได้รับยา Amiodarone (ไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงได้รับยา Amiodarone) (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 ปัจจัยทางคลินิกแบ่งตามความต้องการขนาดยาตัวฟารินที่ต่ำ ปานกลาง และสูง ในผู้ป่วยสูงอายุ ≥ 60 ปี

ปัจจัยทางคลินิก	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ) n=428	ขนาดยาต่ำ ≤10.5(มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=92	ขนาดยาปานกลาง 11.0-20.5(มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=203	ขนาดยาสูง ≥21(มก./สัปดาห์) จำนวน (ร้อยละ) n=133	p-value
ขนาดยา	17.6 ± 8.3	8.7 ± 1.5	15.2 ± 2.4	27.5 ± 7.0	<0.001*
อายุ	70.3 ± 7.3	73.6 ± 7.8	70.5 ± 7.1	67.6 ± 6.3	<0.001*
น้ำหนักตัว	60.7 ± 13.9	55.1 ± 12.2	59.5 ± 11.7	66.4 ± 16.0	<0.001*
เพศ					0.054
ชาย	192 (44.9)	37 (8.6)	93 (21.7)	62 (14.5)	
หญิง	236 (55.1)	55 (12.6)	110 (25.7)	71 (16.6)	
ภาวะ/โรคร่วม					
CKD stage 3-5	176 (41.1)	57 (13.3)	83 (19.4)	36 (8.4)	<0.001*
Anemia	41 (9.6)	16 (3.7)	22 (5.1)	3 (0.7)	<0.001*
History of bleeding	36 (8.4)	14 (3.3)	16 (3.7)	6 (1.4)	0.021***
Liver disease	16 (3.7)	6 (1.4)	9 (2.1)	1 (0.2)	0.020***
Hypertension	133 (31.1)	19 (4.4)	57 (13.3)	57 (13.3)	0.001**
Ischemic stroke	124 (29.0)	32 (7.5)	56 (13.1)	36 (8.4)	0.382
Heart failure	97 (22.7)	25 (5.8)	49 (11.5)	23 (5.4)	0.166
Diabetes mellitus	60 (14.0)	10 (2.3)	27 (6.3)	23 (5.4)	0.381
Cardiomyopathy	26 (6.1)	5 (1.2)	14 (3.3)	7 (1.6)	0.866
Hyperthyroidism	12 (2.8)	3 (0.7)	7 (1.6)	2 (0.5)	0.601
Gout	29 (6.8)	6 (1.4)	15 (3.5)	8 (1.9)	0.938
Hypothyroidism	6 (1.4)	0(0)	2 (0.5)	4 (0.9)	0.194
ยาที่ใช้ร่วม					
Amiodarone	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.2)	0(0)	0.042***
Statins	81 (18.9)	10 (2.3)	37 (8.6)	34 (7.9)	0.021***
Antiplatelets	30 (7.0)	7 (1.6)	14 (3.3)	9 (2.1)	0.939
Allopurinol	1 (0.2)	0(0)	1 (0.2)	0(0)	-

*p < 0.001, **p < 0.01 และ ***p < 0.05

วิจารณ์

ยาวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่ยังคงมีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ถึงแม้ว่าจะมีมาตรฐานการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่เพิ่มขึ้นมาก็ตาม ปัญหาสำคัญที่ยังคงเป็นความท้าทายของบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน คือการเริ่มและปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย^{8,10} ในการศึกษาพบว่าขนาดยาเฉลี่ยต่อสัปดาห์ต่ำสุดและสูงสุดของผู้ป่วยมีความแตกต่างกันมาก แม้จะเป็นผู้ป่วยกลุ่มช่วงอายุเดียวกัน โดยขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดเมื่อไม่ได้แบ่งตามกลุ่มช่วงอายุ อยู่ที่ 20.4 ± 9.6 มก./สัปดาห์ ซึ่งต่ำกว่าเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ การศึกษาขนาดยาวาร์ฟารินของผู้ใหญ่ชาวไทย ที่โรงพยาบาลศิริราช คือ 22.3 ± 5.8 มก./สัปดาห์² และที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ คือ 22.9 ± 9.2 มก./สัปดาห์¹¹ อายุที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์เชิงลบกับความต้องการขนาดยาวาร์ฟาริน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุขนาดยาวาร์ฟารินจะลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้¹¹⁻¹⁴ ในการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุขนาดยาจะต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 30 การศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยชาวไทยพบว่าเพศไม่มีความสัมพันธ์ต่อความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินที่แตกต่างกัน^{5,6,11} แต่ในการศึกษานี้เมื่อแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่และกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุพบว่า เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่เพศชายต้องการขนาดยาวาร์ฟารินสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์เชิงบวกที่ทำให้ความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับในหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^{5,6,11,15,16} โดยผู้ป่วยน้ำหนักตัวมากต้องการขนาดยาที่สูง ส่วนผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยต้องการขนาดยาที่ต่ำ การศึกษานี้ไม่มีค่าดัชนีมวลกาย เนื่องจากเป็นการทำการศึกษาย้อนหลัง ซึ่งไม่มีการบันทึกส่วนสูงเพื่อใช้คำนวณค่าดัชนีมวลกาย อย่างไรก็ตามการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับดัชนีมวลกายก่อนหน้านีพบว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้ขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกับดัชนีมวลกาย^{5,6,11,15,16} ในการศึกษาเมื่อพิจารณาจากทุกช่วงอายุพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีผลทำให้ความต้องการขนาดยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในสหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่น^{13,17-20} จากผลของสมการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณของขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยทั้งหมดทุกช่วงอายุที่ได้จากการศึกษานี้พบว่า อายุ น้ำหนักตัว และโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 เป็นปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาวาร์ฟารินมากที่สุด โดยสมการนี้สามารถทำนายขนาดยาวาร์ฟารินได้ร้อยละ 31.28 เนื่องจากการกรองของไต (eGFR) กับ โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีค่า r มากกว่า 0.7 ซึ่งไม่เป็นอิสระต่อกัน จึงตัดอัตราการกรองของไตออกจากสมการ โดยอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปี จะทำให้ขนาดยาลดลง 0.25 มก./สัปดาห์ เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ¹¹ และน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นทุก 1 กิโลกรัมจะทำให้ขนาดยาเพิ่มขึ้น 0.21 มก./สัปดาห์ เนื่องจากขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่

อยู่ที่ 25.3 ± 9.8 มก./สัปดาห์ จึงได้ขนาดยาที่ต่ำ คือ ≤ 17.5 มก./สัปดาห์ (ได้รับขนาดยา 5 mg ครั้งเม็ดทุกวัน) ปานกลาง คือ $18.0-34.5$ มก./สัปดาห์ และสูง คือ ≥ 35 มก./สัปดาห์ (ได้รับขนาดยา 5 มก. 1 เม็ดทุกวัน) มีขนาดยาเฉลี่ยอยู่ที่ 14.1 ± 2.5 , 24.6 ± 4.4 และ 42.7 ± 7.3 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า 50 ปีและน้ำหนักตัวมากต้องการขนาดยาสูง ส่วนปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ อาจจะมีผลต่อความต้องการขนาดยาที่แตกต่างกันไม่ชัดเจนนัก ในขณะที่ขนาดยาเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุอยู่ที่ 17.6 ± 8.3 มก./สัปดาห์ จึงได้ขนาดยาที่ต่ำ คือ ≤ 10.5 มก./สัปดาห์ (ได้รับขนาดยา 3 มก. ครั้งเม็ดทุกวัน) ปานกลาง คือ $11.0-20.5$ มก./สัปดาห์ และสูงคือ ≥ 21 มก./สัปดาห์ (ได้รับขนาดยา 3 มก. 1 เม็ดทุกวัน) แต่ละกลุ่มมีขนาดยาเฉลี่ยอยู่ที่ 8.7 ± 1.5 , 15.2 ± 2.4 และ 27.5 ± 7.0 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ ปัจจัยทางคลินิกในผู้ป่วยสูงอายุที่สัมพันธ์กับความต้องการขนาดยาที่ต่ำและปานกลาง นอกจากอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป น้ำหนักตัวน้อย เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 แล้ว การมีภาวะโลหิตจาง ประวัติเลือดออกผิดปกติและโรคตับก็เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับความต้องการขนาดยาที่ต่ำและปานกลางเช่นกัน ซึ่งก่อนหน้านี้นี้ยังไม่ค่อยมีการศึกษาถึงปัจจัยเหล่านี้ต่อความต้องการขนาดยาวาร์ฟาริน แต่มีการศึกษาว่าปัจจัยเหล่านี้มีผลทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (major bleeding)²¹ การได้รับยา Amiodarone ทำให้ความต้องการขนาดยาลดลงเนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น enzyme inhibitor ผ่าน CYP 2C9 ทำให้การเปลี่ยนแปลงยาลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{22,23} กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาจากการใช้ยาวาร์ฟารินมากที่สุด มีความไวต่อการใช้ยาวาร์ฟารินมากขึ้น ทำให้มีความเสี่ยงต่อการได้รับขนาดยาเกินขนาดและเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งมีอายุน้อยกว่า ทั้งนี้เนื่องจากประสิทธิภาพการทำงานของอวัยวะที่สำคัญต่างๆ ในร่างกายเสื่อมถอยลง ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยามียาหลายปัจจัยเพิ่มขึ้น ประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงยาลดลง การเพิ่มขึ้นของภาวะโรคร่วม และการได้รับยาหลายขนานในผู้ป่วยสูงอายุ จะทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาและยากับโรคได้^{12-14,22-24}

สรุป

ผู้ป่วยสูงอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป น้ำหนักตัวน้อย เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีภาวะโลหิตจาง มีประวัติเลือดออกผิดปกติ เป็นโรคตับและได้รับยา Amiodarone มีแนวโน้มที่ต้องการขนาดยาที่ต่ำ ขณะที่ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี น้ำหนักตัวมาก มีแนวโน้มที่ต้องการขนาดยาที่สูง ดังนั้นควรเริ่มขนาดยาวาร์ฟารินในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ในขนาดที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยพิจารณาจากปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ ดังกล่าวข้างต้นประกอบด้วย

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมหรือยีนของผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากโรงพยาบาลและโรงพยาบาลส่วนใหญ่ของประเทศไทยไม่มีการตรวจยีนในเวชปฏิบัติทั่วไป และหรือห้องตรวจทางปฏิบัติการในโรงพยาบาลไม่สามารถทำการตรวจได้ รวมถึงไม่ได้ศึกษาถึงค่าดัชนีมวลกาย เนื่องจากการศึกษาอื่นหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ซึ่งไม่มีการบันทึกส่วนสูงของผู้ป่วยเพื่อนำมาคำนวณค่าดัชนีมวลกาย

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาไปข้างหน้าโดยนำปัจจัยและสมการที่ได้จากการศึกษานี้ไปปรับใช้ในการสั่งยาตัวฟาริน เพื่อให้ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมกับการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-711. doi.org/10.1161/01.CIR.0000063575.17904.4E
- Nathisuwan S. The use of oral anticoagulant drugs. In: Arunmanakul P, Nathisuwan S, editors. *Guidelines for pharmaceutical care in patients receiving anticoagulant drugs*. Bangkok: The Association of Hospital Pharmacy (Thailand); 2016:1-24.
- 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;1:S225-31.
- Pongbangli N, Phrommintikul A, Wongcharoen W. Simplified warfarin dosing formula to guide the initiating dose in Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2019;102(9):957-61.
- Mueanjanjaem K. Optimum and clinical factors affecting the stable maintenance dose of warfarin at Ratchaburi Hospital. *Hua Hin Sook Jai Klai Kang Won J* 2020;5(1):18-29.
- Kaewmoongkun S, Wattanachai N, Tassaneeyakul W. Clinical and environmental factors affecting the stable dose of warfarin therapy. *The National and International Graduate Research Conference*, 2016:775-83.
- Krittayaphong R, Kunjara-Na-Ayudhya R, Ngamjanyaporn P, Boonyaratavej S, Komoltri C, Yindeengam A, et al. Optimal INR level in elderly and non-elderly patients with atrial fibrillation receiving warfarin: a report from the COOL-AF nationwide registry in Thailand. *J Geriatr Cardiol* 2020;17(10):612-20.
- Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clinical Risk Manag* 2007; 3(3):499-504.
- Clinical practice recommendations for evaluation and management of chronic kidney disease in adult 2022 (Revised edition) Thai: The Nephrology Society of Thailand [Cited, Jan 20, 2023] Available from: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2023/03/CKD-guideline-2565-revised-edition.pdf>
- Cho HJ, Sohn KH, Park HM, Lee KH, Choi BY, Kim S, et al. Factors affecting the interindividual variability of warfarin dose requirements in adult Korean patients. *Pharmacogenomics* 2007; 8(4):329-37. doi.org/10.2217/14622416.8.4.329
- Wattanachai N, Kaewmoongkun S, Pussadhamma B, Makarawate P, Wongvipaporn C, Kiatchoosakun S, et al. The impact of non-genetic and genetic factors on a stable warfarin dose in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:973-80. doi.org/10.1007/s00228-017-2265-8
- Singla DL, Morrill GB. Warfarin maintenance dosages in the very elderly. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(10):1062-6. doi.org/10.1002/phar.2089
- Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005;127(6):2049-56.
- Shendre A, Parmar GM, Dillon C, Beasley TM, Limdi NA. Influence of age on warfarin dose, anticoagulation control, and risk of hemorrhage. *Pharmacotherapy* 2018;38(6):588-96.
- Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother* 2014;48:584-8. doi.org/10.1177/1060028013517541

16. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:96-101. doi.org/10.1007/s11239-012-0811-x
17. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis* 2010;5:823-31. doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.05.023
18. Ichihara N, Ishigami T, Umemura S. Effect of impaired renal function on the maintenance dose of warfarin in Japanese patients. *J Cardiol* 2015; 65(3):178–84. doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.08.008
19. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):912-21. doi.org/10.1681/ASN.2008070802
20. Kleinow ME, Garwood CL, Clemente JL, Whittaker P. Effect of chronic kidney disease on warfarin management in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *J Manag Care Pharm* 2011;17(7): 523-30. doi.org/10.18553/jmcp.2011.17.7.523
21. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173–80. doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.024
22. Diana MR, Marie L, Rickard E. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J of Clin Pharmacol* 2020;76:867–76. doi.org/10.1007/s00228-020-02856-6
23. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interaction. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106. doi.org/10.1001/archinte.165.10.1095
24. Choicharnchaikul S, Malathum P, Karnchanachari S. The use of warfarin in older adults.: a case study and caring. *Rama Nurs J* 2008;14:366-84.

