

## ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาดในวาร์ฟารินคลินิก โรงพยาบาลสตึก จังหวัดบุรีรัมย์

นครินทร์ โสมาบุตร, พ.บ.\*

### บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ในรายงานนี้ คือศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาดและผลข้างเคียงของมัน โดยเลือกตัวอย่างจากผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนในวาร์ฟารินคลินิก โรงพยาบาลสตึก ที่มี INR มากกว่า 3.0 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจและ INR มากกว่า 3.5 ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ มีผู้ป่วยที่ INR ผิดปกติ 134 ราย ในปี 2560 ใช้แบบสอบถามและใช้สถิติเชิงพรรณนา เพื่อแสดงค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย มัชฌิม และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์โดย X<sup>2</sup>-test, Student T test และ แบบถดถอยพหุคูณ เพื่อหาตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์กับค่า INR ที่มากขึ้น มีผู้หญิงร้อยละ 42.4 ช่วง INR ที่พบมากที่สุดอยู่ในช่วง 3.0-4.0 เป็นร้อยละ 63.7 ขนาดวาร์ฟารินเฉลี่ย 23.1±4.1 มก. ต่อสัปดาห์ โรคที่มีข้อบ่งชี้มากที่สุดคือ Atrial fibrillation ร้อยละ 95.8, รับประทานยาไม่ถูกต้อง ร้อยละ 35 พบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น จุดจ้ำเลือด ร้อยละ 18.8 และพบความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกายที่ต่ำ (BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>) และขนาดวาร์ฟารินมากกว่า 20 มก.ต่อสัปดาห์ กับช่วงระดับ INR 3.0 - 4.0 มากที่สุด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.92 และ 0.46 ตามลำดับ) และอายุมากกว่า 60 ปีพบสัมพันธ์กับระดับ INR > 4.0-5.0 มากที่สุดแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.66) เมื่อพิจารณาโรคประจำตัว พบว่าโรคหัวใจล้มเหลว เพิ่มความเสี่ยงในการมีระดับ INR มากกว่า 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio =1.108, P <0.001) และยังมีจำนวนโรคมากขึ้นยิ่งมีความสัมพันธ์กับระดับ INR เพิ่มขึ้น (r=0.351, P=0.002) โดยสรุป ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ เกิดวาร์ฟารินเกินขนาดคืออายุมากกว่า 60 ปี ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 20 กก/ม<sup>2</sup> ความดันโลหิตสูง หัวใจล้มเหลว การทำงานของไต (GFR) น้อยกว่า 60 มล. ต่อนาที และรับประทานวาร์ฟาริน มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และมีโรคเรื้อรังหลายโรค และหากพบผู้ป่วยมีปัจจัยดังกล่าวสามารถนำข้อมูลประกอบการตัดสินใจ และวางแผนการรักษาเพื่อหาทางป้องกันในการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาด

**คำสำคัญ:** International normalized ratio (INR), วาร์ฟารินเกินขนาด, อาการไม่พึงประสงค์

**Abstract: Factors influencing warfarin overdose in warfarin clinic of Satuek Hospital, Buriram Province**

Nakharin Somaboot, M.D.\*

\*Satuek Hospital, Buriram Province 31150

*Nakhon Ratch Med Bull 2018; 40: 163-9.*

This paper is aimed to study the factors that affect Warfarin overdose and its consequences. Samples were patients registered in the Warfarin clinic, Satuek Hospital who had INR more than 3.0 if they did not have Valve Replacement Surgery and INR more than 3.5 if they had Valve Replacement Surgery. There were 134 patients having abnormal INR in 2017. Questionnaire was used and descriptive statistics were expressed as frequency, percentage, mean, median and standard deviation.  $X^2$ -test, Student T Test and Multiple Linear Regression were used to find the independent variables enhancing INR. Among them, 42.4 % were females. Majority of INR falling in the range from 3.0 to 4.0 was found in 63.7 %. The average Warfarin dosage was  $23.1 \pm 4.1$  mg/week. The most common indication was Atrial fibrillation found in 95.8 %. Around 35 % of patients took medicine improperly and the common unwanted symptoms such as bruises were found in 18.8 %. The low BMI ( $BMI < 20$  kg/m<sup>2</sup>) and the Warfarin dosage of  $>20$  mg/week were the two common causes of the INR ranging between 3.0-4.0 but no statistical significance ( $P=0.92$  and  $0.46$ , respectively) whereas the age over 60 years was the most common cause of INR ranging between  $>4.0$ - $5.0$  but no statistical significance ( $P=0.66$ ). Focus on diseases relating to increased INR, heart failure had higher risk of  $INR > 3$  with statistical significance (odd ratio = 1.108,  $P < 0.001$ ). Moreover, it was found that the more chronic diseases, the stronger relation with increased INR ( $r = 0.351$ ,  $P = 0.002$ ). In conclusion, the risk factors contributing Warfarin overdose are age  $> 60$  years,  $BMI < 20$  kg/m<sup>2</sup>, hypertension, heart failure, GFR below 60 ml/min, Warfarin  $> 20$  mg/week and patients with many chronic diseases so they should be treated carefully in order to prevent Warfarin overdose.

**Keywords:** International normalized ratio (INR), Warfarin overdose, Adverse effects

**บทนำ**

วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่แพร่หลายทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ใช้ป้องกันและรักษาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ การใช้วาร์ฟารินมีปัญหาหลายประการ เนื่องจากวาร์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบทำให้ การปรับขนาดยาเพื่อให้ค่า International normalized ratio อยู่ในเป้าหมายทำได้ยาก ทำให้การรักษาไม่ได้ผลเท่าที่ควรหรืออาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะเลือดออก ไ้เป็นเลือด

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวาร์ฟาริน เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม โดยในชาวคอเคเซีย, เอเชีย รวมถึงชาวไทยที่มีแอลลีลกลายพันธุ์ของยีน VKORC1 หนึ่งหรือสองแอลลีลที่ตำแหน่ง 1173C>T และ -1639 G>A และมีแอลลีลกลายพันธุ์ CYP2C9\*3 จะมีความต้องการวาร์ฟารินน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นปัจจัยทางคลินิกและสิ่งแวดล้อม เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนัก ส่วนสูง การใช้ยาร่วม อาหารที่มีวิตามินเคสูง การสูบบุหรี่ ก็มีผลต่อขนาดยา วาร์ฟาริน ในการรักษาด้วย

ในประเทศไทยมีการขยายคลินิกวาร์ฟารินมาที่โรงพยาบาลชุมชน หลายโรงพยาบาลรวมทั้งโรงพยาบาลสตึก มีปัญหาในการบริหารจัดการและปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ต้องปรับบ่อยเนื่องจาก INR ไม่เหมาะสม และทำให้ผู้ป่วยต้องมาบ่อย สิ้นเปลืองและเพิ่มภาระงาน ปัจจุบันยังมีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาด ในโรงพยาบาลชุมชนค่อนข้างน้อย จึงทำการศึกษานี้ขึ้น

วาร์ฟารินยับยั้งการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors โดยการยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเค ทำให้ขาดสารแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้วาร์ฟารินยังจำกัดกระบวนการ vitamin K-dependent carboxylation ซึ่งเป็นการเติมหมู่คาร์บอกซิล ให้แก่ protein C และ protein S การทำงานของปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือดจึงผิดปกติ ปัจจัยที่สำคัญต่อการตอบสนองต่อวาร์ฟาริน คือ เกล็ดขพันธุศาสตร์หรือยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ทำหน้าที่ขจัดยา วาร์ฟาริน

Witt และคณะ ได้ศึกษาค่า INR ที่ต่างกันในกลุ่มประชากรที่ใช้ยา วาร์ฟาริน 2,504 คน พบว่ากลุ่มที่ระดับ INR คงที่ เกิดอาการเลือดออกผิดปกติมีลิ่มเลือดอุดตันและเสียชีวิตน้อยกว่า กลุ่มที่ INR ไม่คงที่ อย่างมีนัยทางสถิติ และค่า INR มากขึ้น ในกลุ่มอายุที่มากกว่า 70 ปีและมีโรคร่วมคือเบาหวานและภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งแสดงผลการศึกษาการวิจัยดังนี้ (ตาราง)

Plat ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรับประทานยา วาร์ฟารินไม่สม่ำเสมอ ในอเมริกาพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์มากที่สุดคือ ระดับการศึกษา (OR 1.8 (95 % CI 1.2-2.7) และ Gong ได้ประเมิน pharmacogenetics ในผู้ป่วยที่เริ่มต้นใช้วาร์ฟารินในอังกฤษ 167 ราย ติดตามในช่วง 90 วัน ศึกษาแอลลีลกลายพันธุ์ของยีน VKORC1 หรือ CYP2C9 พบว่าต้องการยา วาร์ฟารินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั้นแล้วโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด และ Shireman พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี ที่รับประทานยาต้านเกร็ดเลือดร่วมกับวาร์ฟารินมีอัตราเกิด เลือดออกมากที่สุด

ตารางแสดงปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมระดับ INR ของ Witt และคณะ

Predictor	Odds ratio	95% CI
<b>Age</b>		
Older than 70 y	1.54	1.38-1.72
70 y or younger		
<b>Sex</b>		
Female		
Male	0.98	0.88-1.10
<b>INR target</b>		
2.0	1.12	0.85-1.48
2.5		
3.0 or more	0.48	0.38-0.61
<b>Primary indication for anticoagulation therapy</b>		
Atrial fibrillation		
Venous thromboembolism	0.93	0.81-1.06
Heart valve disorder	1.18	0.89-1.56
Other	0.90	0.78-1.05
<b>Thromboembolic risk factors</b>		
<b>Diabetes mellitus</b>		
Yes		
No	1.87	1.30-2.67
<b>Hypertension</b>		
Yes		
No	1.09	0.95-1.25
<b>Heart failure</b>		
Yes		
No	1.43	1.16-1.76
<b>Prior venous thrombosis</b>		
Yes		
No	1.33	0.97-1.81

5.4 % รองลงมาคือ คีมีแอลกอฮอล์ ร่วมกับวาร์ฟาริน 2.0 % ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนสั้น

### วิธีการศึกษา

เป็นแบบเชิงพรรณนา (Descriptive Study) โดยใช้แบบสอบถาม ในผู้ป่วยวาร์ฟารินเกินขนาด ในวาร์ฟารินคลินิก โรงพยาบาลสตึก จังหวัดบุรีรัมย์ ตรวจ INR ที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลสตึก เลือกผู้ป่วยที่มี INR ผิดปกติครั้งแรก ในช่วง มกราคม-ธันวาคม พ.ศ. 2560 เลือกตัวอย่างแบบเจาะจง มี INR มากกว่า 3.0 ในกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และ มากกว่า 3.5 ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจจนครบ 134 ราย

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงด้วย ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และค่าฐานนิยม ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ Interquartile Range (IQR) ใช้  $X^2$ -test, Student T test และการวิเคราะห์แบบถดถอยพหุคูณ มาวิเคราะห์ เพื่อหาตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์

กับค่า INR วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR และปัจจัยต่าง ๆ ด้วยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation) กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$

### วัตถุประสงค์

1. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาดในผู้ป่วยวาร์ฟารินคลินิกโรงพยาบาลสตึก
2. ศึกษาผลข้างเคียงที่เกิดจากยาวาร์ฟารินเกินขนาดในผู้ป่วยในวาร์ฟารินคลินิกโรงพยาบาลสตึก

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วย 143 ราย เป็นหญิงร้อยละ 42.4, ชาย ร้อยละ 57.6, อายุเฉลี่ย  $62 \pm 3.4$  น้ำหนักเฉลี่ย  $53 \pm 4.1$  กก. และส่วนสูงเฉลี่ย  $161 \pm 5.3$  คำนวณมวลกาย (BMI  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) น้อยกว่า 20 มากที่สุด โรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือ ความดันโลหิตสูง 77 ราย (ร้อยละ 53.8) ระดับค่า INR เฉลี่ย  $4.3 \pm 0.4$  และพบค่า INR ที่มากที่สุดในช่วง 3.0-4.0 จำนวน 51 ราย (ร้อยละ 63.7)

ขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ย  $23.1 \pm 4.1$  มก. ต่อสัปดาห์ และพบช่วงขนาดยาวาร์ฟาริน  $>10.0\text{-}20.0$  มากที่สุด 75 ราย (ร้อยละ 52.4) และโรคที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาวาร์ฟารินคือ Atrial fibrillation มากที่สุด 137 ราย (ร้อยละ 95.8)

การทำงานของไต (GFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที มี 70 ราย (ร้อยละ 48.9) มีผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ 116 ราย (ร้อยละ 81.1) มีผู้รับประทานยาถูกต้อง 93 ราย (ร้อยละ 65) และไม่ถูกต้อง 50 ราย (ร้อยละ 35) ยาที่ใช้ร่วมกับวาร์ฟารินมี Carvedilol มากที่สุด 52 ราย (ร้อยละ 36.3) รองลงมาคือ simvastatin มี 49 ราย (ร้อยละ 34.2)

อาการไม่พึงประสงค์จากวาร์ฟาริน มีจุดจ้ำเลือด 27 ราย (ร้อยละ 18.8) เลือดออกตามไรฟัน 17 ราย (ร้อยละ 11.8) ไอออกเลือด 1 ราย (ร้อยละ 0.06) และ อุจจาระปนเลือด 1 ราย (ร้อยละ 0.06) มียาที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟารินคือ Paracetamol 30 ราย (ร้อยละ 21) รองลงมาคือ Diclofenac 4 ราย (ร้อยละ 2.8) Naproxen 3 ราย (ร้อยละ 2.1) Roxithromycin 2 ราย

(ร้อยละ 1.4) Meloxicam 2 ราย (ร้อยละ 1.4) และ Ibuprofen 1 ราย (ร้อยละ 0.7)

วาร์ฟารินที่เกินในช่วง INR 3.0-4.0 รักษาโดยการลดวาร์ฟาริน 10 % มากที่สุด มี 51 ราย (ร้อยละ 63.8) และรองลงมาเป็นช่วง INR  $>4.0\text{-}5.0$  รักษาโดยการหยุดวาร์ฟาริน 1 วัน มี 29 ราย (ร้อยละ 36.2)

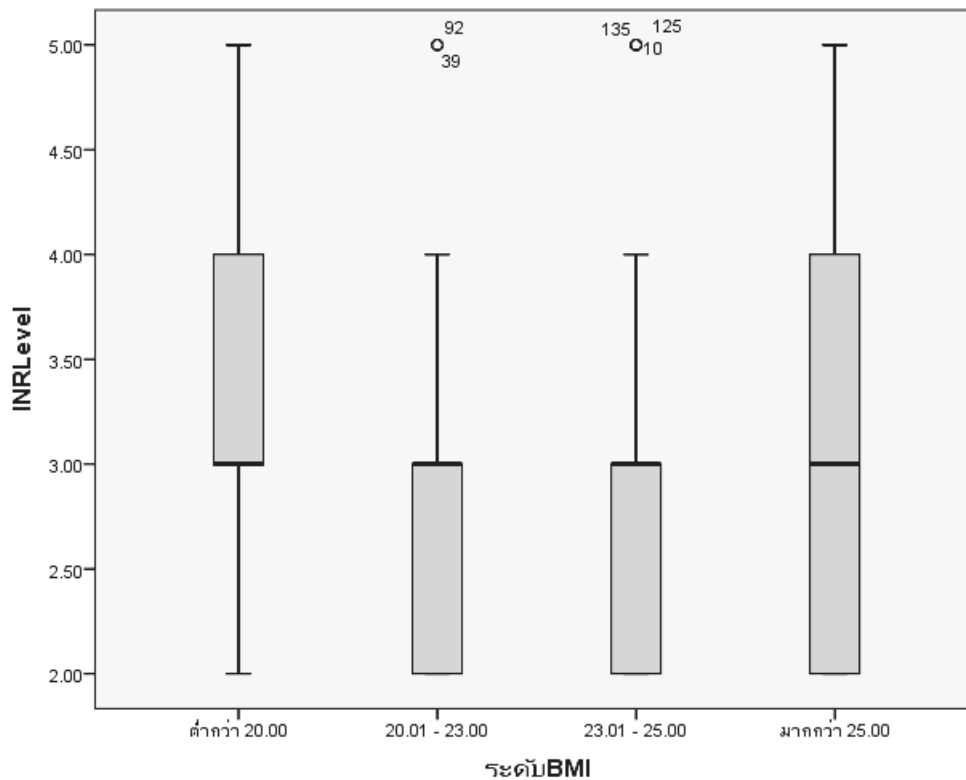
ดัชนีมวลกายต่ำ (BMI  $< 20 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) และขนาดวาร์ฟารินมากกว่า 20 มก.ต่อสัปดาห์ พบในช่วงระดับ INR 3.0-4.0 มากที่สุดแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.92$  และ  $P=0.46$ ) และอายุที่มากกว่า 60 ปี พบในช่วง INR  $>4.0\text{-}5.0$  มากที่สุดแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.66$ ) ดังตารางที่ 1 และแผนภูมิภาพที่ 1

โรคหัวใจล้มเหลวเพิ่มความเสี่ยงในการมี INR  $>3$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio = 1.108,  $P < 0.001$ ) นั่นคือ เพิ่มความเสี่ยง 1.1 เท่า ส่วนโรคอื่น ๆ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง เส้นเลือดสมองตีบ ไขมันในเลือดสูง ลิ้นหัวใจตีบ เพิ่มความเสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 1** ความสัมพันธ์ของ INR ดัชนีมวลกาย และขนาดวาร์ฟาริน (แสดงเป็นค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวน (คน)	INR	p-value*
ดัชนีมวลกาย $< 20 \text{ กก}/\text{m}^2$	53	3.01-4.00	0.92
อายุ $> 60$ ปี	73	4.01-5.00	0.66
วาร์ฟาริน $> 20$ มก./สัปดาห์	74	3.01-4.00	0.46

ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว 1 โรค มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มของ INR แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.52$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ไม่มีโรคกับผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว 2 และ 3 โรคขึ้นไป พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มของ INR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.011$  และ  $P=0.005$ ) ตามลำดับ เมื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์เพิ่มเติมระหว่างจำนวนโรคประจำตัวกับระดับ INR พบว่ายิ่ง



แผนภูมิภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ INR ดัชนีมวลกายและขนาดวาร์ฟาริน (แสดงเป็นค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์)

มีจำนวนโรคประจำตัวที่มากขึ้นยังมีความสัมพันธ์กับระดับ INR เพิ่มขึ้น ( $r=0.351, P=0.002$ ) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของโรคประจำตัวกับระดับ INR

โรคประจำตัว	OR	95% CI for OR	p-value*
หัวใจล้มเหลว	1.108	1.010-1.035	<0.001
ความดันโลหิตสูง	1.010	1.000-1.020	0.069
เบาหวาน	1.011	0.999-1.022	0.042
ไขมันในเลือดสูง	1.022	0.982-1.035	0.730
ทุโภชนาการ	1.068	0.982-1.035	0.681

### อภิปรายและสรุปผล

Witt และคณะ พบว่า กลุ่มที่ควบคุม INR ให้คงที่เกิดเลือดออกผิดปกติมีล้มเลือดอุดตันและเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ INR ไม่คงที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.01$ ) และค่า INR ที่มากขึ้น ขึ้นกับอายุที่มากกว่า 70 ปี และมีโรคร่วมคือ เบาหวาน และภาวะหัวใจ ล้มเหลว ผลสอดคล้องกับการวิจัยนี้ ที่กลุ่มเป้าหมาย เป็นคนไทยซึ่งพบว่า อายุที่มากกว่า 60 ปี ดัชนีมวลกาย

น้อยกว่า 20 กก./ม<sup>2</sup> ความดันโลหิตสูง หัวใจล้มเหลว การทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที ขนาดยา วาร์ฟาริน มากกว่า 20 มก.ต่อสัปดาห์ และผู้ที่มีโรคประจำตัวหลายโรค เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาดในการศึกษาครั้งนี้

ผลจากยา วาร์ฟารินเกินขนาด พบมีจุดจำเลือด และเลือดออกตามไรฟัน ไม่พบผลที่รุนแรง และยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟารินมากที่สุดคือ Paracetamol และ Diclofenac ซึ่ง Shireman ที่ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยสูงอายุที่รับประทานวาร์ฟารินจากการมีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว พบว่าผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี ที่รับประทานยาต้านเกร็ดเลือดร่วมกับวาร์ฟารินมีเลือดออกมากที่สุด 5.4% และรองลงมาคือ ดั้มแอลกอฮอล์ร่วมกับวาร์ฟาริน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ และเมื่อแยกย่อยดูความสัมพันธ์ของระดับ INR และจำนวนโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้อง โดยใช้ Spearman's correlation พบว่าการมีโรคประจำตัวมากขึ้นมีความสัมพันธ์กับ INR ที่มากขึ้น

### ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของจำนวนโรคประจำตัวกับระดับ INR

ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อระดับ INR	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	95% CI for OR	p-value*
ไม่มีโรคประจำตัว (95)	3.15±4.58	3.12-4.18	
จำนวน 1 โรค (18)	3.65±4.15	5.38-7.91	0.520
จำนวน 2 โรค (12)	4.68±4.75	8.28- 9.08	0.011
จำนวน 3 โรค (8)	4.07±5.07	5.16-8.73	0.005
มากกว่า 4 โรค (10)	4.01±4.04	2.51-6.73	0.002

#### ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้ข้อมูลเป็นของผู้ป่วยนอกมีจำนวนตัวอย่างน้อยจึงอาจไม่ใช่ตัวแทนทั้งหมด ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวาร์ฟารินเกินขนาดบางส่วนจึงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คงต้องเพิ่มผู้ป่วยให้มากขึ้น

อาจมีตัวกวน ที่ไม่ได้ศึกษาในครั้งนี้เช่น อาหารที่มีวิตามินเคสูง ระยะเวลาการเริ่มรับประทานวาร์ฟาริน ที่ต่างกันซึ่งอาจมีผลต่อการเข้าใจวาร์ฟาริน เรียนรู้วิธีรับประทานอย่างถูกต้องได้ต่างกัน เป็นต้น

#### เอกสารอ้างอิง

1. Witt DM, Delate T, Clark NP, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood* 2009; 114: 952-6.
2. Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood* 2007; 110: 1511-5.
3. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, et al. A genomewide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008; 112: 1022-7.
4. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 483-504.
5. Krittathanmakul S, Silapachote P, Pongwecharak J, et al. Effects of pharmacist counseling on outpatients receiving warfarin at Songklanagarind Hospital. *Songklanagarind Med J* 2006; 24: 93-9.
6. Li T, Lange LA, Li X, et al. Polymorphisms in the

VKORC1 gene are strongly associated with warfarin dosage requirements in patients receiving anti-coagulation. *J Med Genet* 2008; 43: 740-4.

7. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93.
8. Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ, et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clin Med Res* 2007; 5: 8-16.
9. Van den Besselaar AM, van der Meer FJ, Gerits-Drabbe CW. Therapeutic control of oral anti-coagulant treatment in the Netherlands. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 685-90.
10. Joffe HV, Xu R, Johnson FB, et al. Warfarin dosing and Cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1123-8.
11. Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anti-coagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 13-22.
12. Gong IY, Tirong RG, Schwartz UI, et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy. *Blood* 2011; 118: 3163-71.
13. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the INRANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 853-60.



14. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *CHEST* 2006; 130: 1390-6.
15. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: an explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 1337-46.