



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

ผลของการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์จากยาไรแฟมพิซินต่อยารวาร์ฟาริน
การศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ พ.ศ. 2553 ถึง 2561 ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

The Effect of Enzyme Inducer Rifampicin Interaction with Warfarin,
A Retrospective Study from 2010 to 2018 at Bhumibol Adulyadej Hospital

โดย

นศภ. ก้องภพ	จันทรงสกุล	รหัสนิสิต 57210101
นศภ. มุกกมล	กาญจน์กำธร	รหัสนิสิต 57210134
นศภ. ปวรา	สุภาณุรักษ์	รหัสนิสิต 57210267

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

ผลของการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์จากยาไรแฟมพิซินต่อยาวาร์ฟาริน การศึกษา
ย้อนหลังตั้งแต่

พ.ศ. 2553 ถึง 2561 ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

The Effect of Enzyme Inducer Rifampicin Interaction with Warfarin,
A Retrospective Study from 2010 to 2018 at Bhumibol Adulyadej Hospital

โดย

นศภ. ก้องภพ	จันทรงสกุล	รหัสนิสิต 57210101
นศภ. มุกกมล	กาญจน์กำธร	รหัสนิสิต 57210134
นศภ. ปวรา	สุภาณุรักษ์	รหัสนิสิต 57210267

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

งานวิจัยชิ้นนี้จัดทำขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับอันตรายกิริยาร่วมระหว่างยารวาร์ฟารินและยาไรแฟมพิซิน เนื่องจากยารวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลายข้อบ่งใช้ และยาไรแฟมพิซิน เป็นยาที่จำเป็นในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคทั้งในและนอกปอด การใช้ยาทั้งสองนี้ร่วมกันถือว่ามีความเสี่ยงสูง ดังนั้นหากบุคลากรสาธารณสุข มีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับการปรับขนาดยา ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินส่งผลเปลี่ยนแปลงยารวาร์ฟาริน ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อยารวาร์ฟาริน และ ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินส่งผลต่อค่า INR แม้จะหยุดยาไปแล้วนั้น จะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และมีความปลอดภัยเพิ่มขึ้น

เนื้อหาของงานวิจัยนี้มีทั้งหมด 5 บท ประกอบด้วย 1. บทนำ ที่กล่าวถึงที่มาและความสำคัญของการริเริ่มทำงานวิจัย วัตถุประสงค์ สมมติฐาน กรอบแนวคิด, 2. การทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับอันตรายกิริยา และแนวทางการปรับขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมด้วย, 3. ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย ประกอบด้วย รูปแบบงานวิจัย รูปแบบประชากร รายละเอียดของข้อมูลที่เก็บมา และสถิติที่ใช้วิเคราะห์, 4. ผลการวิจัย โดยแสดงข้อมูลของลักษณะพื้นฐานผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการวิเคราะห์การปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่สัมพันธ์กับค่า INR ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อยารวาร์ฟาริน และ ระยะเวลาที่แม้จะหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้วแต่ยังคงส่งผลต่อค่า INR บทสุดท้ายคือ สรุปผลและวิจารณ์ผล เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงแนวโน้มในการปรับขนาดยารวาร์ฟารินเมื่อใช้ร่วมกันยาไรแฟมพิซินเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยชิ้นนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรสาธารณสุข และนักศึกษาทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ ในการนำความรู้ และข้อมูลที่ได้ไปประยุกต์ใช้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองนี้ร่วมกันอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุด

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561

เรื่อง ผลของการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์จากยาไรแฟมพิซินต่อยารวาร์ฟาริน การศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ พ.ศ. 2553 ถึง 2561 ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|----------------|-------------|--------------------|
| 1. นศภ. ก้องภพ | จันทรวงสกุล | รหัสนิสิต 57210101 |
| 2. นศภ. มุกกมล | กาญจน์กำธร | รหัสนิสิต 57210134 |
| 3. นศภ. ปวรา | สุภาณุรักษ์ | รหัสนิสิต 57210267 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.อ.ดร.วิศิษฐ์ ตันหยง
2. ภก.รศ.ดร.จิตินันท์ เชื้ออำนวย (ที่ปรึกษาร่วม)
3. ร.อ.ภก.นที หลีกชั่ว เกสขกรชำนาญการ ประจำโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช(ที่ปรึกษาร่วม)

บทคัดย่อ

การศึกษาวิจัยแบบตัดขวางเชิงพรรณนาคือเป็นการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาไรแฟมพิซิน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน (%dose adjustment) ที่ส่งผลทำให้ค่า INR อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย (2.0 – 3.0) , ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อค่า INR (onset time) , ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มไม่ส่งผลต่อค่า INR (offset time) และระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อค่า INR แม้หยุดยาไปแล้ว (residual effect time) โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 ระยะเวลา 8 ปี 6 เดือน โดยมีเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 9 คน ทดสอบความแตกต่างทางสถิติด้วย 2-way repeated measures ANOVA post-hoc analysis ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลทำให้เกิดลดลงของค่า INR (onset time) อย่างมีนัยสำคัญนั้นมีระยะเวลาน้อยกว่า 1 เดือน ในทางกลับกันพบว่าค่า INR เริ่มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วง 1 เดือน หลังหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้ว (offset time) อย่างไรก็ดีแม้หยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้วแต่ผลในเชิงลบของยาไรแฟมพิซินต่อค่า INR ก็ยังคงอยู่นานเท่ากับ 3.89 เดือน (residual effect time) ในการศึกษา มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่ปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้นในขณะที่ยังได้รับยาไรแฟมพิซินแล้วให้ค่า INR อยู่ในช่วงของเกณฑ์เป้าหมาย โดยมีขนาดยาเฉลี่ยที่ปรับเพิ่มขึ้นร้อยละ 86.67 จากขนาดยาเดิม ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นๆ การปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้นนั้นไม่ได้ส่งผลต่อค่า INR มากนัก จากการศึกษาสรุปได้ว่า การใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยนั้น จะส่งผลทำให้ค่า INR ลดลงอย่างมากและมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการใช้นีร่วมกันไม่แนะนำอย่างยิ่งแต่หากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรติดตามค่า INR อย่างได้ชิดและสม่ำเสมอ และถึงแม้ว่าจะหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้วก็ยังคงต้องติดตามต่อไปอีกอย่างน้อย 3 เดือน

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2018

: The Effect of Enzyme Inducer Rifampicin Interaction with Warfarin, A Retrospective Study from 2010 to 2018 at Bhumibol Adulyadej Hospital

By

1. Mr. Kongpop Chansongsakul	ID	57210101
2. Miss. Mookkamon Kanjakamtorn	ID	57210134
3. Miss. Pawara Supanurak	ID	57210267

Advisor:

1. Dr. Wisith Tun-yhong
2. Dr. Titinun Aumnoy
3. Flt.Lt. Natee Leekchua

ABSTRACT

This cross-sectional descriptive study investigated the drugs interaction between oral anticoagulant warfarin and rifampicin. The purpose of this study was to determine the percentage of dose adjustment that achieves an INR value within the goal target, onset times, offset times, and including residual effect time. Data were collected from the electronic medical records at Bhumibol Adulyadej Hospital between January 1, 2010, to July 31, 2018, for a period of 8 and half years. There were data of only 9 patients from the electronic medical records enrolled in this study. The 2-way repeated measures ANOVA post-hoc analysis was used as a statistical analysis. The results showed that the onset time, the rifampicin manifested a significantly affected to reduce INR value from baseline, was less than 1 month. On the other hand, the INR values have risen regularly over one month of time course following the discontinuation of rifampicin that illustrated as offset time. Notwithstanding with rifampicin was discontinued but the residual effect of rifampicin that demonstrates a negative impact on the INR value persisted as long as 3.89 months. For the percentage of warfarin dose adjustment, only two patients who had increased oral dosing of warfarin to 86.67% from baseline while concomitant use with rifampicin manifests an achievement of the INR value within the target range. In contrast, other patients that also increased the dosage of warfarin too higher than that of two patients but it did not demonstrate any positively significant consequence of INR value. This study concludes that the concomitant use of rifampicin, a strong CYP450-inducer, with oral warfarin has significantly reduced an INR value. Therefore, the concomitant use of these drugs is not recommended. Among a limitation, if it remains unavoidable to administration concomitantly then the INR value should be monitored every rigorously and consistently during the interaction period and following of triple months behind the discontinuation of rifampicin.

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษา ผลของการเหนี่ยวนำเอนไซม์จากยาไรแฟมพิซินต่อยารวาร์ฟาริน การศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ พ.ศ. 2553 ถึง 2561 ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยการศึกษาครั้งนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยคำแนะนำ คำปรึกษาและความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษาคือ ภก.อ. ดร.วิศิษฐ์ ตันหยง ที่ให้คำปรึกษาและช่วยเหลือคณะผู้วิจัยมาโดยตลอด อีกทั้งยังได้รับความช่วยเหลือ ด้านการเก็บข้อมูลจาก ร.อ.ภก.นที หลีกชั่ว เกษตรกรชำนาญการ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช นอกจากนี้ยังได้รับคำแนะนำในการแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูลจาก ภก.รศ.ดร.ฐิตินันท์ เชื้ออำนวย คณะผู้จัดทำขอขอบพระคุณศูนย์วิจัยและพัฒนาสิ่งประดิษฐ์คิดค้นทางการแพทย์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช และหน่วยงานสถิติ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ที่อนุมัติการขอจริยธรรมงานวิจัยและ ช่วยดึงข้อมูลผู้ป่วยทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี สุดท้ายนี้คณะผู้จัดทำขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้นและขอขอบพระคุณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้การสนับสนุนเงินทุนในการทำวิจัย ซึ่งส่งผลให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

พฤศจิกายน 2561

สารบัญ

บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	5
สมมุติฐาน.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
กรอบแนวคิด.....	6
นิยามศัพท์.....	6
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม.....	8
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
อันตรกิริยาระหว่างยาไรแฟมพิซินกับยารวาร์ฟาริน.....	8
แนวทางการปรับขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ใช้ยาไรแฟมพิซิน.....	10
บทที่ 3 การดำเนินงานวิจัย.....	13
รูปแบบงานวิจัย.....	13
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	13
ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง.....	13
วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง.....	13
ขนาดตัวอย่างประชากร.....	14
เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล.....	14
ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย.....	14
สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล.....	16
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	17
ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินร่วมกับยาไรแฟมพิซิน.....	18
การพิจารณาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและอันตรกิริยาระหว่างยาร่วม.....	19
ผลการศึกษา.....	21
ขนาดยารวาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย.....	21

ร้อยละการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน (%dose adjustment) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับยา ไ ร แ ฟ ม พิ ซิน ไ ห้ ไ ด้ INR	ต ำ ม
เป้าหมาย.....	36
ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (onset time).....	36
ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (offset time).....	37
ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟารินแม้หยุดยาไปแล้ว (Residual effect time).....	37
บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย.....	40
สรุปผลการศึกษา.....	43
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	43
ข้อเสนอแนะ.....	44
ภาคผนวก.....	50
ภาคผนวก ก.....	51
ภาคผนวก ข.....	56
ภาคผนวก ค.....	57

สารบัญรูปภาพ

ภาพที่ 1 : กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการแข็งตัวของเลือดและขนาดยา วาร์ฟาริน.....	4
ภาพที่ 2 : กราฟเปรียบเทียบปริมาณ 7-Hydroxywarfarin และ 10-Hydroxywarfarin ในอาสาสมัครที่ได้รับยา วาร์ฟารินอย่างเดียว เทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยา วาร์ฟารินร่วมกับยา ไรแฟมซิน.....	9
ภาพที่ 3 : แผนผังแสดงการคัดผู้ป่วยเข้าสู่งานวิจัย.....	17
ภาพที่ 4 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย A.....	22
ภาพที่ 5 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย B.....	23
ภาพที่ 6 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย C.....	24
ภาพที่ 7 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย D.....	25
ภาพที่ 8 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย E.....	26
ภาพที่ 9 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย F.....	27
ภาพที่ 10 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย G.....	28
ภาพที่ 11 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย H.....	30
ภาพที่ 12 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย I.....	31
ภาพที่ 13 : กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟารินเฉลี่ยและค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 9 คน.....	32
ภาพที่ 14 : แผนภูมิแท่งแสดงขนาดยา(ขนาดยาเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงก่อนใช้ยา ไรแฟมพิซินทั้งหมด 8 เดือนถึงวันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน, ช่วงขณะใช้ยา ไรแฟมพิซิน ร่วมกับยา วาร์ฟารินตั้งแต่วันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน 6 เดือน และช่วงหลังจากหยุดใช้ยา ไรแฟมพิซินตั้งแต่วันที่หยุดใช้ยา ไรแฟมพิซินจนครบ 12 เดือน.....	33
ภาพที่ 15 : กราฟแสดงลักษณะการกระจายของข้อมูล INR ในผู้ป่วยช่วงก่อนใช้ยา ไรแฟมพิซิน, ช่วงขณะใช้ยา ไรแฟมพิซินร่วมกับยา วาร์ฟารินและช่วงหลังจากหยุดใช้ยา ไรแฟมพิซิน.....	34

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 : ตารางแสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครที่ได้รับเพียงยาวาร์ฟารินเทียบกับ

อาสาสมัครที่ได้รับยาวาร์ฟารินร่วมกับยาโรแฟมพิซิน.....9

ตารางที่ 2 : แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาโรแฟมพิซินร่วมกับยาวาร์ฟาริน.....18

ตารางที่ 3 : ตารางแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอันตรกิริยาของยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน.....19

ตารางที่ 4 : แสดงขนาดยาวาร์ฟารินและค่า INR.....35

ตารางที่ 5 : แสดงร้อยละการปรับขนาดยาวาร์ฟาริน (%dose adjustment) ที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ INR

ตามเป้าหมาย, ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยาวาร์ฟาริน, ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยาวาร์ฟาริน และระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยาวาร์ฟารินแม้หยุดยาไปแล้ว (Residual effect time).....

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

อันตรกิริยาระหว่างยากับยา (drug-drug interaction) เป็นสิ่งสำคัญที่สามารถเกิดขึ้นได้เสมอเมื่อผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อยสองชนิดขึ้นไปร่วมกัน ถึงแม้ในทางปฏิบัติแพทย์ผู้รักษาและบุคลากรทางการแพทย์ได้พยายามที่จะหลีกเลี่ยงการบริหารยาที่มีปัญหาต่อกัน แต่ในบางครั้งด้วยภาวะของโรคทำให้มีความจำเป็นอย่างยิ่งยวดที่จะต้องให้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันในช่วงเวลาเดียวกันโดยเฉพาะ วาร์ฟาริน (warfarin) และ ไรแฟมพิซิน (rifampicin) ในผู้ป่วยวัณโรคและโรคติดเชื้อบางชนิด เช่น เชื้อดื้อยา (MRSA) เป็นต้น

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาภาวะอุดตันของหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดหลอดเลือดตีบตันได้ทั้งในรูปแบบของลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) หรือ ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดตันหลอดเลือด (thromboembolism) (1) ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจหลายชนิด ใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (2) รวมถึงใช้ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (3) ถึงแม้ว่าวาร์ฟารินเป็นยาที่มีชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูง แต่มีช่วงการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index) ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจนเห็นผลในการรักษา (onset) สามารถทำนายได้แต่ขนาดของยาที่ออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาผู้ป่วยในแต่ละคนจะแตกต่างกันแม้ในผู้ป่วยคนเดียวกันการได้ขนาดยาเท่ากันก็ยังไม่ให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินแตกต่างกัน เช่น อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก การออกกำลังกาย การดื่มแอลกอฮอล์ การที่ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง (non-compliance) การใช้ยาอื่นร่วมที่มีผลต่อยาวาร์ฟาริน หรือสภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคตับ ภาวะการขาดสารอาหาร และภาวะไต รวมไปถึงเภสัชพันธุศาสตร์เฉพาะหรือยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (cytochrome P450; CYP2C9) ที่ทำหน้าที่กำจัดยา วาร์ฟาริน และยีนที่ควบคุมตำแหน่งที่ยาวาร์ฟารินออกฤทธิ์ (receptor) ได้แก่ vitamin K 2,3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ต่างก็มีผลต่อการตอบสนองของยา วาร์ฟาริน ทำให้ต้องมีการติดตามผลของยา วาร์ฟารินเพื่อการควบคุมขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วย โดยรายงานผลเป็นค่า

การแข็งตัวของเลือด (international normalized ratio; การแข็งตัวของเลือด) ซึ่งระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามข้อบ่งชี้ (2)

โดยปกติแล้วค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมจะอยู่ในช่วง 2.0-3.0 หากผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือดที่ต่ำเกินไปอาจเกิดความเสี่ยงในเรื่องของลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ได้ ในขณะเดียวกัน ถ้าผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือดที่สูงเกินไปก็จะเสี่ยงให้เกิดภาวะเลือดออก (bleeding) (1) ซึ่งเป็นภาวะที่ก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดควรมีค่าการแข็งตัวของเลือดคงที่และอยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาตลอดระยะเวลาที่ใช้ยา จึงเป็นสิ่งสำคัญถึงแม้จะเป็นยาที่มีความเสี่ยงแต่ประโยชน์ที่ได้จากยานั้นมีมาก ดังนั้นหากมีการจัดการระบบยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ดี ควบคู่กับการเฝ้าระวังดูแลผู้ป่วยตามแนวทางการรักษา จะช่วยป้องกันและลดความเสี่ยงของยา ทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากยา และไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการใช้ยา

ยาไรแฟมพิซิน (rifampicin) เป็นยาในกลุ่มไรฟาไมซิน ที่ใช้มากที่สุดในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อไมโครแบคทีเรีย (Mycobacterium sp.) โดยเฉพาะในการรักษาวัณโรคที่เกิดจากเชื้อไมโครแบคทีเรียทูปอร์คูโลซิส (Mycobacterium tuberculosis) ในระยะที่ไม่มีอาการแสดงและระยะที่มีอาการแสดง และยังใช้ในการป้องกันการติดเชื้อกลุ่มไนซีเรียเมนิงโกติส (Neisseria meningitidis) หรือฮิโมฟิลุส อินฟลูเอนซา (Haemophilus influenzae) นอกจากนี้ยังนำมาใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ในการรักษาโรคติดเชื้อจากเชื้อกลุ่ม สแตฟิโลค็อกคัส (Staphylococcus sp.) อีกด้วย (5) โดยกลไกการออกฤทธิ์คือจะไปจับกับเอนไซม์ของเชื้อแบคทีเรีย (DNA-dependent RNA polymerase) และยับยั้งการต่อสายของดีเอ็นเอ ให้ยาวขึ้นทำให้ฆ่าเชื้อได้ (6) ซึ่งยาไรแฟมพิซิน สามารถฆ่าได้ทั้งเชื้อที่อยู่ในเซลล์และภายนอกเซลล์

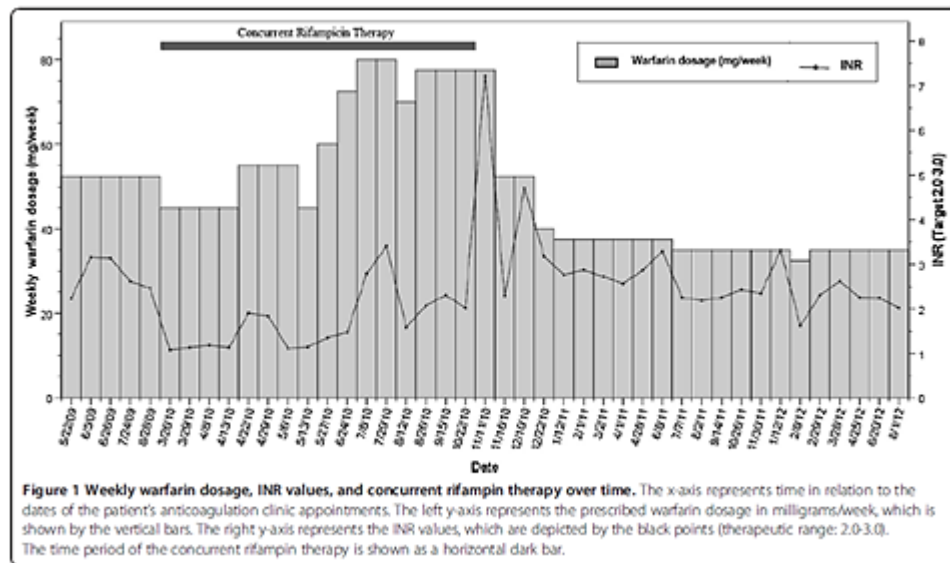
ยาไรแฟมพิซินเป็นยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อยาอื่นหลายชนิดโดยตัวยาจะไปเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่มีหน้าที่เมตาบอลิซึมยาอื่น คือ CYP3A4 และ CYP2C9 ทำให้อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายของยาอื่นที่เมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ทั้งสองนั้นสูงขึ้น นอกจากเอนไซม์แล้วยาไรแฟมพิซินสามารถเร่งการทำงานของระบบการขนส่งของยาออกนอกเซลล์ผ่านพีไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein multidrug efflux transporters), กระบวนการกลูโคโรนิเดชัน (glucoronidation) และสามารถลดการ

ดูดซึมของยาที่เป็นซับสเตรตของพีไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein) ที่บริเวณทางเดินอาหารได้อีกด้วย โดยผลของการเร่งการทำงานของเอนไซม์จะแสดงออกอย่างเต็มที่หลังจากเริ่มยาไปแล้วเป็นเวลา 2 สัปดาห์ และเมื่อหยุดการใช้ยาผลของการเร่งการทำงานของเอนไซม์ยังคงมีผลในร่างกายต่อไปได้อาจจะมีระยะเวลามากกว่า 2 สัปดาห์

ในผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคทั้งชนิดที่เกิดในปอดและนอกปอดไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยรายใหม่หรือผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำ จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยสูตรยารักษาวัณโรค ที่ประกอบด้วย ยาไรแฟมพิซิน (rifampicin), ยาไอโซเนียซิด (isoniazid), ยาไพราซิनाไมด์ (pyrazinamide) และยาอีแทมบูทอล (ethambutol) ในระยะเข้มข้น (intensive phase) ส่วนในระยะต่อเนื่อง (maintenance phase) จะใช้สูตรยาที่ประกอบด้วย ยาไรแฟมพิซินและยาไอโซเนียซิด (7,8) จากสูตรยาทั้งสองสูตรแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคจำเป็นต้องใช้ยาไรแฟมพิซินและยาไอโซเนียซิด ซึ่งทั้งสองตัวยานั้นสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินได้ โดยยาไรแฟมพิซินมีความสามารถในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (enzyme inducer) และยาไอโซเนียซิดมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (enzyme inhibitor) แต่ยาที่เกิดอันตรกิริยาแล้วส่งผลต่อยาวาร์ฟารินอย่างชัดเจนทางคลินิก ได้แก่ ยาไรแฟมพิซิน 9 ที่ลดระดับยาวาร์ฟารินได้อย่างมีนัยสำคัญ จนทำให้ระดับยาเดิมที่คนไข้ใช้ไม่ได้ผลทางการรักษา โดยกลไกของอันตรกิริยานั้นเกิดจากยาไรแฟมพิซินสามารถเหนี่ยวนำทำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 ที่ยาวาร์ฟารินเป็นซับสเตรต ส่งผลให้เกิดการลดระดับของยาวาร์ฟารินในร่างกายได้เร็วกว่าปกติ ทำให้ต้องเพิ่มขนาดของยาวาร์ฟารินเพื่อให้มีปริมาณความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงพอที่จะทำให้เกิดผลการรักษาที่ต้องการ มีความจำเป็นต้องติดตามปริมาณยาดีกว่าปกติตั้งแต่เริ่มยา และหยุดใช้ยาไรแฟมพิซินเพื่อป้องกันการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

จากการทบทวนวรรณกรรมในปี ค.ศ. 2013 Martins M. และคณะ รายงานการใช้ยาวาร์ฟารินและยาไรแฟมพิซินร่วมกันในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาวาร์ฟาริน (9) สำหรับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation : AF) ที่มีเป้าหมายค่าการแข็งตัวของเลือด ระหว่าง 2.0-3.0 ขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้คือ 52.5 มก/สัปดาห์ ถูกวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดและได้รับการรักษาด้วยสูตรยาไอโซเนียซิด, ยาไรแฟมพิซินและยาไพราซิनाไมด์ (IRZ) ระหว่างการรักษาวัณโรคขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยได้ถูกเพิ่มเป็น 80 มก/สัปดาห์ เพื่อคงระดับค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยหลังจากหยุดการรักษาวัณโรคและ

หยุดยาไรแฟมพิซิน ค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยเท่ากับ 2.02 หนึ่งเดือนถัดมาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการปัสสาวะเป็นเลือด (macroscopic hematuria) วัดค่าการแข็งตัวของเลือดได้เท่ากับ 7.22 ผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยา วาร์ฟาริน จาก 80 มก./สัปดาห์ ลดลงเหลือ 52.5 มก./สัปดาห์ (-33%) จากนั้นค่า การแข็งตัวของเลือด ลดลงเหลือ 2.29 ผู้ป่วยสามารถคงระดับค่า การแข็งตัวของเลือด ได้ที่ขนาดยา วาร์ฟาริน เท่ากับ 37.5 มก./สัปดาห์



ภาพที่ 1 : กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการแข็งตัวของเลือดและขนาดยา วาร์ฟาริน (9)

จากรายงานข้างต้นพบว่ามีการใช้ยา วาร์ฟาริน ร่วมกับยา ไรแฟมพิซิน ในกรณีผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด อันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นเกิดจากการที่ยา ไรแฟมพิซิน สามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 โดยเฉพาะเอนไซม์ CYP2C9 ที่เป็นเอนไซม์หลักในการเมตาบอลิซึมยา วาร์ฟาริน จึงต้องเพิ่มขนาดยา วาร์ฟาริน เป็น 80 มก./สัปดาห์ เมื่อผู้ป่วยหยุดการรักษาวัณโรคแล้วจึงเกิดภาวะปัสสาวะเป็นเลือด สันนิษฐานว่าอาจจะเกิดจากอันตรกิริยาที่ส่งผลหลังหยุดยาแล้ว (delayed offset of the rifampicin-warfarin interaction) และอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นถูกวิเคราะห์ด้วยนารันโซอัลกอริทึม (The Naranjo algorithm) (10)

จากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง วาร์ฟาริน กับ ไรแฟมพิซิน นั้น เกิดขึ้นเนื่องจากกลไกที่ ไรแฟมพิซิน มีผลเพิ่มการเมตาบอลิซึมของยา วาร์ฟาริน ที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่ง

เป็นอันตรายที่มีนัยสำคัญลำดับ 1 เกิดขึ้นได้ภายใน 24 ชั่วโมงและมีรายงานของข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน ถึงแม้ยาแวนคอมิซินจะเป็นยาที่มีความเสี่ยงแต่ประโยชน์ที่ได้จากยาก็คงสูง¹ และมีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ส่วนยาไรแฟมพิซินนั้นเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรก (first line drugs)¹ ร่วมกับยาอื่นๆในการรักษาวัณโรค เพราะให้มีประสิทธิผลของการรักษาที่ดี รวมถึงการใช้ยานี้เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการรักษาโรคติดเชื้อบางชนิดด้วย เช่น เชื้อดื้อยา (MRSA) เป็นต้น สำหรับข้อมูลในการบริหารจัดการคู่อันตริกิริยานี้ในต่างประเทศที่พบโดยส่วนใหญ่ยังเป็นข้อมูลในระดับรายงานผู้ป่วย (case report) และรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) เท่านั้น ส่วนข้อมูลดังกล่าวในประเทศไทย จากการค้นหาและการทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบการรายงานถึงการบริหารจัดการคู่อันตริกิริยานี้แต่อย่างใด ทำให้กลุ่มผู้วิจัยจึงให้ความสนใจที่จะนำเอาข้อมูลต่างๆเหล่านี้ในคนไทยมาประเมินและค้นหาถึงพารามิเตอร์ต่างๆที่เกี่ยวข้อง เช่น ระยะเวลาที่จำเป็นต้องเริ่มปรับขนาดยา (onset/offset time) ร้อยละการปรับขนาดยาแวนคอมิซิน (%dose adjustment) และผลตกค้างของยาไรแฟมพิซิน (residual effects) เป็นต้น เพื่อจะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาได้มีข้อมูลสนับสนุนในการตัดสินใจเพื่อบริหารคู่อันตริกิริยาดังกล่าวได้ถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น อันจะส่งผลต่อผลการรักษาที่ดีและลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาร้อยละการปรับขนาดยาแวนคอมิซิน (%dose adjustment) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับยาไรแฟมพิซินให้ได้ INR ตามเป้าหมาย
2. เพื่อศึกษาระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยาแวนคอมิซิน (onset time)
3. เพื่อศึกษาระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยาแวนคอมิซิน (offset time)
4. เพื่อศึกษาระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยาแวนคอมิซินแม้หยุดยาไปแล้ว และขนาดยาแวนคอมิซินใหม่ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย (Residual effect time & residual effect dose)

สมมติฐาน

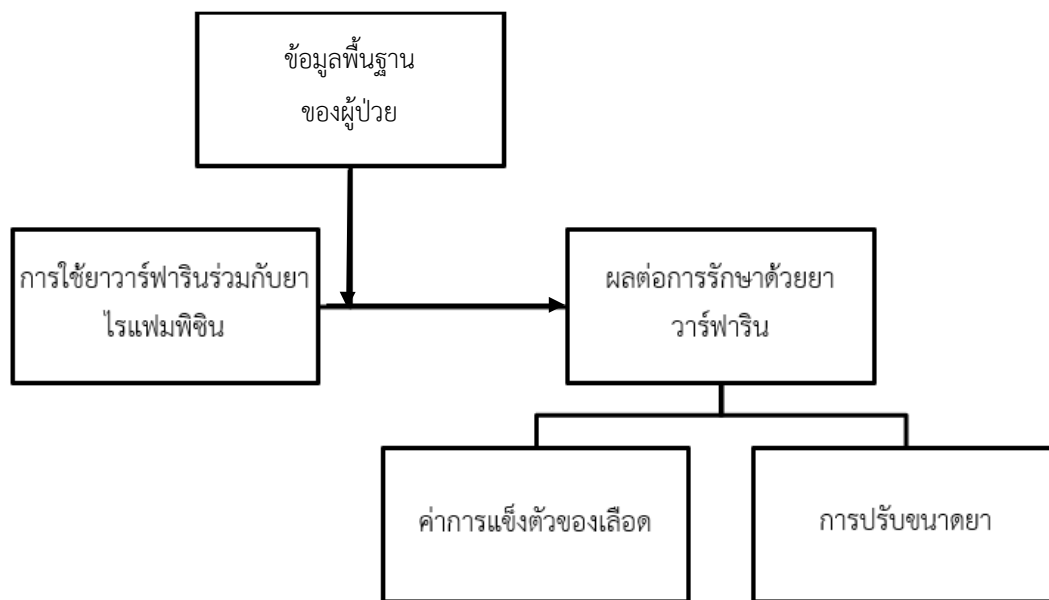
1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนคอมิซินใช้ยาในขนาดเพิ่มขึ้น เมื่อให้ร่วมกับยาไรแฟมพิซิน

2. ยาโรเฟมพิซินยังส่งผลต่อขนาดยาวาร์ฟารินแม้หยุดยาไปแล้ว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. นำข้อมูลไปใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาเมื่อมีการสั่งใช้ยาวาร์ฟารินเมื่อมีการสั่งใช้ยาโรเฟมพิซินในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟาริน
2. จัดทำแนวทางในการติดตามค่า INR อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยวาร์ฟารินที่ได้รับยาโรเฟมพิซินร่วมด้วย เพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย

กรอบแนวคิด (Conceptual framework)



นิยามศัพท์

1. เวลาที่ให้ผลการเสริมฤทธิ์เอนไซม์โดยสมบูรณ์ (onset time) คือ จำนวนวันที่ยาไรแฟมพิซินเสริมฤทธิ์เอนไซม์ที่ใช้ในการ متابอไลต์ยาริวาร์ฟารินอย่างสมบูรณ์และมีนัยสำคัญทางคลินิก นับจากวันที่เริ่มยาไรแฟมพิซิน (15)
2. เวลาที่หยุดการเสริมฤทธิ์เอนไซม์โดยสมบูรณ์ (offset time) คือ จำนวนวันที่ยาไรแฟมพิซินไม่ส่งผลในการเสริมฤทธิ์การแข็งตัวของเลือดเอนไซม์ที่ใช้ในการ متابอไลต์ยาริวาร์ฟารินอย่างสมบูรณ์และมีนัยสำคัญทางคลินิก นับจากวันที่หยุดยาไรแฟมพิซิน (15)
3. ค่าการแข็งตัวของเลือด (international normalized ratio หรือ INR) คือ ค่าที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาและประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาริวาร์ฟาริน โดยได้จากการคำนวณค่าไปรทอมบินไทม์ของผู้ป่วยเทียบกับค่าไปรทอมบินไทม์ของคนธรรมดา (16)
4. ช่วงเวลาก่อนที่จะถึงช่วงการรักษา (time to therapeutic index) คือ ช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มต้นใช้ยาริวาร์ฟารินร่วมกับยาไรแฟมพิซิน ไปจนถึงวันที่ผู้ป่วยสามารถรักษาระดับการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมอย่างต่อเนื่องมากกว่าสองครั้ง (18)
5. ผลตกค้างของยาไรแฟมพิซิน (residual effects) คือ ผลที่เกิดขึ้นหลังจากเวลาที่หยุดการเสริมฤทธิ์เอนไซม์โดยสมบูรณ์ไปแล้ว แต่ยังทำให้คนไข้ต้องใช้ขนาดยาที่ไม่เท่ากับตอนก่อนเริ่มยาไรแฟมพิซิน
6. เวลาของผลตกค้างของยาไรแฟมพิซิน (residual effects time) คือ ช่วงเวลาตั้งแต่หยุดยาไรแฟมพิซินไปจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาริวาร์ฟารินในขนาดก่อนเริ่มยาไรแฟมพิซินได้
7. ระยะเวลาก่อนใช้ยาริวาร์ฟารินร่วมกับยาไรแฟมพิซิน (pre-exposure period) คือ ช่วงเวลาก่อนที่จะเริ่มใช้ยาไรแฟมพิซินเป็นเวลา 8 เดือน
8. ระยะเวลาที่ใช้ยาริวาร์ฟารินร่วมกับยาไรแฟมพิซิน (exposure period) คือ ช่วงเวลาที่เริ่มใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาริวาร์ฟารินต่อเนื่องจนครบ 6 เดือน

9. ระยะเวลาหลังหยุดใช้ยาโรแฟมพิซินไปแล้ว (post-exposure period) คือช่วงเวลาหลังจากหยุดใช้ยาโรแฟมพิซินเป็นเวลา 12 เดือน

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยเรื่องการใช้ยา-warfarin ในผู้ป่วยที่ได้รับยา-โรเฟมพิซิน ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช นอกจากจะศึกษาเรื่องยา-โรเฟมพิซิน ยา-warfarin และอันตรกิริยาระหว่างยา-โรเฟมพิซินกับยา-warfarin แล้ว ผู้วิจัยยังได้ทำการศึกษาจากผลงานวิจัยที่เคยมีผู้ทำการศึกษาวิจัยในส่วนที่เกี่ยวข้องเพื่อนำมาเป็นส่วนประกอบในการศึกษา ดังนี้

อันตรกิริยาระหว่างยา-โรเฟมพิซินกับยา-warfarin

ในปี ค.ศ.2010 Frymoyer A. และคณะ (19) ได้ทำการทดลองเกี่ยวกับ ผลของยา-โรเฟมพิซิน ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา-warfarin ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำแนกเป็นเพศชาย 6 คน หญิง 4 คน อายุระหว่าง 23-55 ปี (อายุเฉลี่ย 30 ± 10 ปี) ดัชนีมวลกาย (BMI) 25.6 ± 3.5 กก./ตารางเมตร โดยอาสาสมัครประกอบด้วยเชื้อชาติคอเคซอยด์ 4 คน เชื้อชาติเอเชีย/ชาวเกาะแปซิฟิก 4 คน และเชื้อชาติละตินอเมริกา 2 คน โดยอาสาสมัครทุกรายไม่มีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย อาสาสมัครจะถูกสุ่มและแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มแรกให้ได้รับเพียงยา-warfarin รูปแบบยาเม็ดขนาด 7.5 มก. และกลุ่มที่สองได้รับยา-warfarin รูปแบบยาเม็ดขนาด 7.5 มก. ร่วมกับยา-โรเฟมพิซินขนาด 600 มก. โดยวิธีแบบหยดทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที หลังจากได้รับยา-warfarin ไปแล้ว 0, 12, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง อาสาสมัครจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดมาวิเคราะห์หาค่า INR และวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ผลการทดลองที่ได้คือค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา-warfarin ทั้ง โครงสร้าง S และโครงสร้าง R มีค่าลดลงเมื่อให้ร่วมกับยา-โรเฟมพิซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและในการวัดระดับของเมตาบอไลต์ของยา-warfarin (7-Hydroxywarfarin และ 10-Hydroxywarfarin) พบว่าเมื่อได้รับยา-warfarin ร่วมกับยา-โรเฟมพิซินระดับของ 10-Hydroxywarfarin จะสูงขึ้นเมื่อเทียบกับการได้รับเพียงยา-warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 : ตารางแสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครที่ได้รับเพียงยา-warfarin เทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยา-warfarin ร่วมกับยา-rifampin (19)

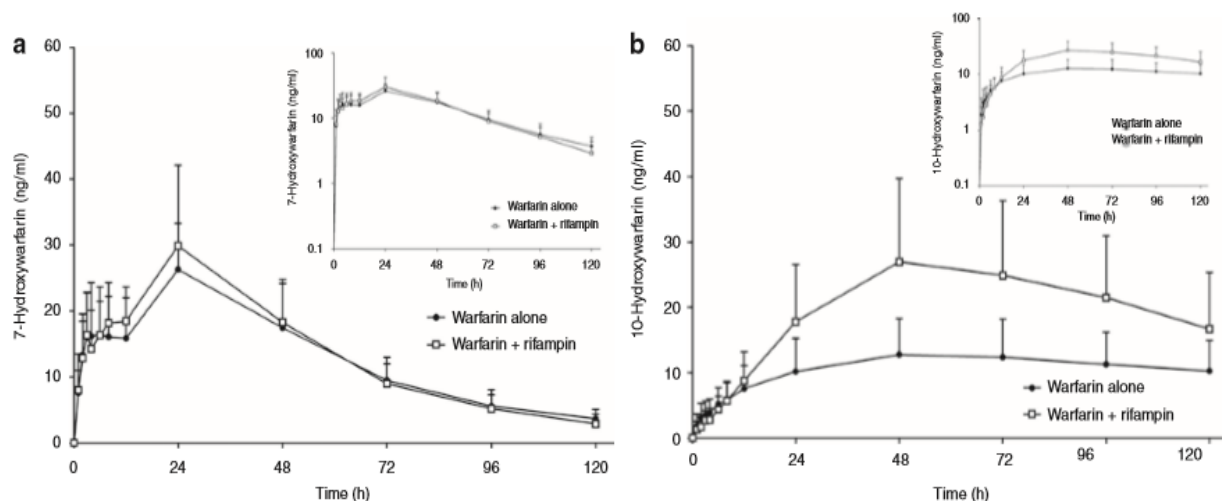
Parameter	Warfarin alone	Rifampin phase	Geometric mean ratio (rifampin to control)	
			Mean	95% CI
S-warfarin				
C _{max} (ng/ml)	329 ± 70	303 ± 82	0.91	0.78–1.05
T _{max} ^a (h)	1.5 (1–2)	1 (1–2)	—	—
t _{1/2} (h)	39.4 ± 6.1	34.6 ± 7.4	0.87	0.72–1.05
AUC _{0–12h} (ng/ml·h)	2,250 ± 340	2,230 ± 460	0.98	0.89–1.08
AUC _{0–120h} (ng/ml·h)	7,600 ± 950	6,990 ± 2,490	0.89	0.77–1.02
AUC _{0–∞} (ng/ml·h)	8,420 ± 1,090	7,410 ± 2,500*	0.85	0.74–0.99
CL/F (ml/h/kg)	5.9 ± 1.1	6.9 ± 1.2*	1.17	1.01–1.36
V _{ss} /F (ml/kg)	263 ± 30	257 ± 66	0.95	0.80–1.13
R-warfarin				
C _{max} (ng/ml)	375 ± 116	351 ± 85	0.95	0.82–1.12
T _{max} ^a (h)	2 (1–2)	2 (1–3)	—	—
t _{1/2} (h)	49.0 ± 8.7	36.8 ± 7.2**	0.75	0.66–0.85
AUC _{0–12h} (ng/ml·h)	2,850 ± 460	2,930 ± 510	1.02	0.96–1.09
AUC _{0–120h} (ng/ml·h)	15,200 ± 2,500	12,700 ± 3,700**	0.82	0.75–0.90
AUC _{0–∞} (ng/ml·h)	18,600 ± 3,400	14,100 ± 4,100**	0.75	0.68–0.82
CL/F (ml/h/kg)	2.7 ± 0.6	3.6 ± 0.8**	1.34	1.22–1.47
V _{ss} /F (ml/kg)	183 ± 28	175 ± 33	0.95	0.87–1.04

Values are shown as mean ± SD unless otherwise stated.

AUC, area under the plasma concentration–time curve; C_{max} , maximum plasma concentration; CI, confidence interval; CL/F, oral clearance; $t_{1/2}$, terminal half-life; T_{max} , time of observed maximal concentration; V_{ss}/F , oral steady-state volume of distribution.

^a T_{max} data are given as median and range.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.001$ significantly different from warfarin-alone control phase.



ภาพที่ 2 : กราฟเปรียบเทียบปริมาณ 7-Hydroxywarfarin และ 10-Hydroxywarfarin ในอาสาสมัครที่ได้รับยา-warfarin อย่างเดียว เทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยา-warfarin ร่วมกับยา-rifampin (19)

แนวทางการปรับขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ใช้ยาไรแฟมพิซิน

Jacquelyn S. Cropp และคณะ (20) ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวกับการแนะนำการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับยาเหี่ยวนาเอนไซม์ทำให้เกิดการเมทาบอลิซึมยารวาร์ฟารินสูงขึ้น โดยพิจารณาการศึกษาขนาดเล็ก 3 การศึกษา ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าต้องลดขนาดยารวาร์ฟาริน อย่างน้อยครึ่งหนึ่งหลังจากหยุดยาไรแฟมพิซิน และได้ปฏิเสธแนวคิดเกี่ยวกับยาไรแฟมพิซินรบกวนการดูดซึมของยารวาร์ฟาริน เนื่องจากว่าได้มีการทดลองให้ยารวาร์ฟารินแบบรับประทานร่วมกับยาฉีดไรแฟมพิซิน แล้วพบว่า เกิดภาวะโปรทอมบินในเลือดต่ำมากกว่าการใช้ยาทั้งสองร่วมกันในแบบรับประทาน และเมื่อใช้ยาทั้งสองคู่กันพบว่า ระดับความเข้มข้นของยารวาร์ฟารินในพลาสมาลดลง 80%

นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยได้กล่าวถึงโครงสร้างไอโซเมอร์ที่มีผลต่อเอนไซม์ โดยมีการศึกษาในกรณีของผู้หญิงอายุ 30 ปี ได้มีการลดขนาดยารวาร์ฟารินลง 50% หลังจากหยุดยาไรแฟมพิซินไป 3 สัปดาห์ การกำจัดยารวาร์ฟารินออก (warfarin clearance) ลดลงจาก 15.2 ไปเป็น 4.2 มล/นาที่ ทำให้ผู้วิจัยลดขนาดยารวาร์ฟารินมากกว่า 50% ที่ออฟเซตของการเหี่ยวนาเอนไซม์ นอกจากนี้ผู้วิจัยเห็นว่าที่ออฟเซตของการเหี่ยวนาเอนไซม์ โครงสร้างอาร์-ไอโซเมอร์ จะมีผลทำให้ความเข้มข้นของยารวาร์ฟารินในเลือดสูงมากขึ้น ซึ่งสมมติฐานนี้ สอดคล้องกับแนวคิดที่ว่าไรแฟมพิซินกระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เมทาบอลิซึมโครงสร้างอาร์-ไอโซเมอร์ของยารวาร์ฟาริน จึงได้นำไปสู่การศึกษาโดยใช้ซูโดราซีมิกวาร์ฟาริน ("C-R, 13C-S warfarin) ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ายาริแฟมพิซินเพิ่มการเมทาบอลิซึมของไอโซเมอร์ทั้งสอง ด้วยระดับความรุนแรงที่แตกต่างกัน โดยเอส-ไอโซเมอร์จะได้รับผลน้อยกว่า แต่ก็ส่งผลถึงคนไข้อย่างมีนัยสำคัญ ทำให้ต้องเพิ่มขนาดยารวาร์ฟาริน 2 – 3 เท่าในสัปดาห์แรกที่เริ่มยาไรแฟมพิซิน

สำหรับออฟเซตของเอนไซม์ไม่ได้มีการอธิบายอย่างชัดเจนนัก เนื่องจากจากค่าครึ่งชีวิตของยาไรแฟมพิซินอยู่ที่ประมาณ 3 ชั่วโมง นักวิจัยจึงได้คาดการณ์ว่าออฟเซตจะเกิดขึ้นในช่วง 1-2 สัปดาห์ เอนไซม์ดับถึงจะกลับมาที่ค่าเริ่มต้นดังนั้นจึงควรลดขนาดยาอย่างน้อย 50% ในสัปดาห์ที่หยุดยาไรแฟมพิซิน

โดยในส่วนท้ายของงานวิจัยนี้ได้มีสรุปข้อมูลของอันตรกิริยาระหว่างไรแฟมพิซินกับยารวาร์ฟารินว่าจะมีอนเซตภายใน 7 วันหลังจากเริ่มยาทั้งสองด้วยกัน และต้องปรับขนาดยามากขึ้นกว่าเดิม 100-200 % และมีออฟเซตอยู่ที่ประมาณ 21 วัน

ในงานวิจัยเรื่อง drug interactions involving warfarin: Practice tool and practical management tips โดยในปี ค.ศ.2010 Tammy J. Bungard และคณะ (21) ได้ทำนายออนเซ็ทของอันตรกิริยาไโรแฟมพิซินไว้ที่ 1-3 สัปดาห์ และออฟเซ็ทอยู่ที่ 1-5 สัปดาห์ AMS (anticoagulant management service) ซึ่งเป็นหน่วยงานที่วิเคราะห์สถานะการใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในคลินิกด้านการแข็งตัวของเลือด 2 แห่งในอัลเบอร์ต้า (Alberta) แนะนำการปรับขนาดยา วาร์ฟาริน 25-50% เริ่มต้น และจะต้องคอยเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อยๆ อาจจะถึง 2-3 เท่าของขนาดยาต่อสัปดาห์

จากงานวิจัยข้างต้น แนะนำให้ปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ขึ้นมา 2-3 เท่าเป็นอย่างน้อย แต่ก็จะมีบางงานวิจัยแบบรายงานเคสหลายงานที่ถึงแม้ปรับขนาดยา วาร์ฟาริน มากกว่า 5 เท่าแล้ว แต่ก็ไม่สามารถทำให้ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงการรักษาได้ งานวิจัยในปี ค.ศ.2007 Karissa Y. Kim และคณะ (22) ผู้ป่วยอายุ 79 ปี ที่มีประวัติเป็นหลอดเลือดดำอุดตัน และ โรคหลอดเลือดอุดตันในปอด ทำให้ต้องใช้วาร์ฟาริน 5 มก เป็นเวลา 8 เดือน แล้วได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นโรคกระดูกอักเสบจากการติดเชื้อ (osteomyelitis) จึงต้องใช้ยาไโรแฟมพิซิน 300 mg 2 ครั้งต่อวัน ต่อมาคนไข้ต้องเพิ่มขนาดยา วาร์ฟาริน เป็น 5-6 เท่า แต่ก็ยังไม่เพียงพอในการที่จะทำให้ผู้ป่วยรักษาระดับการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในช่วงการรักษาได้ จนผู้รักษาได้ตัดสินใจหยุดยา วาร์ฟาริน แล้วให้ยาอินออกซาพาริน (enoxaparin) แทน แล้วกลับมาใช้วาร์ฟาริน หลังหยุดยาไโรแฟมพิซิน ไปประมาณ 1 เดือน ในช่วงแรกเขาต้องใช้ยา วาร์ฟาริน ขนาด 25-30 มก ต่อวัน ประมาณ 2 เดือน หลังจากหยุดยาไโรแฟมพิซิน เขาถึงจะสามารถใช้วาร์ฟาริน ในขนาดคงที่ที่ 5 มก 4 วัน และ 7.5 มก 3 วัน สลับกันในหนึ่งสัปดาห์ ถึงได้ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วง 2.2-3.0

ในช่วงท้าย คณะผู้วิจัยกล่าวว่า มีหลายคำแนะนำเกี่ยวกับอันตรกิริยาของยาสองชนิดนี้ โดยถ้าเริ่มยา วาร์ฟาริน หลังจากไโรแฟมพิซิน อย่างน้อย 3-4 วัน ต้องเพิ่มขนาดเริ่มต้น (เช่น 20-30 มก. ของวาร์ฟาริน) สำหรับสองวันแรก ส่วนในผู้ป่วยที่ใช้ยา วาร์ฟาริน ก่อนแล้วเริ่มยาไโรแฟมพิซิน ที่หลัง ต้องเพิ่มอย่างน้อย 2-3 เท่าของขนาดยา วาร์ฟาริน ในสัปดาห์ที่เริ่มไโรแฟมพิซิน ติดตามค่าการแข็งตัวของเลือดทุก 2-3 วัน ส่วนออฟเซ็ทของอันตรกิริยามักเกิดภายใน 2-3 สัปดาห์ หรืออาจจะมากกว่านั้น ควรจะลดขนาดยา วาร์ฟาริน ลง 50% ใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากหยุดยาไโรแฟมพิซิน และควรติดตามทุกๆ 2-7 วัน (22)

อีกหนึ่งงานวิจัยที่ต้องปรับขนาดยาแวนิวฟารินมากกว่า 5 เท่า ได้แก่ งานวิจัยแบบรายงานเคส เมื่อปี ค.ศ.2010 Kristin C. และคณะ (23) คนไข้อายุ 71 ปี เป็นโรคเบาหวาน ไขมันในเลือดสูง เกาท์ ความดันสูง หลอดเลือดดำอุดตัน และผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมทั้งสองข้าง จากนั้นพบว่ามีการติดเชื้อ MRSA ในข้อเท้า ทำให้ต้องใช้ยาไโรแฟมพิซิน 600 มก. เป็นเวลา 6 สัปดาห์ แต่เดิมเขามีประวัติใช้ยาแวนิวฟารินมาแล้ว 6 เดือน ในขนาด 35 มก./สัปดาห์เพื่อรักษาหลอดเลือดดำอุดตัน ในตอนเริ่มต้นยาไโรแฟมพิซินเขาใช้ขนาดต้องปรับจากขนาดยาเดิมมาเป็น 25 มกต่อวันภายใน 2 เดือนหลังเริ่มยาร่วมกัน นับว่าเพิ่มขนาดยามามากถึง 5 เท่า แต่ค่าการแข็งตัวของเลือดของเขาก็ต่ำกว่าระดับการรักษา ในช่วงทำงานวิจัยผู้วิจัยได้อภิปรายว่าควรเพิ่มขนาดยาเป็น 6 เท่าหรือมากกว่า (23)

หลังจากหยุดยาไโรแฟมพิซินได้ 6 วัน ค่า INR เขาก็ค่อยๆเพิ่มสูงขึ้น จึงต้องปรับขนาดยาแวนิวฟารินลดลง 30% จากเดิมขนาดยาต่อสัปดาห์ แล้วหลังจากนั้น 3 วัน ก็ลดขนาดยาลงอีก 20 % จากนั้นเขาก็คงขนาดยาไว้ที่ 12.5 มก.ทุกวัน จากนั้น 1 สัปดาห์ INR เขาก็ขึ้นอีกครั้ง ขนาดยาเขา ลดลงเหลือ 10 มก.ทุกวัน และเริ่มการติดตามผลแบบผู้ป่วยนอก ใช้เวลาประมาณ 3-4 เดือน ขนาดยาของเขาจึงกลับมาในช่วง 35-40 มก./สัปดาห์ (23)

ในปี ค.ศ.2013 M. W. Maina และคณะ (24) ได้รวบรวมเคสของคนไข้ 10 คน ที่มีการใช้ไโรแฟมพิซินร่วมกับยาแวนิวฟารินโดยศึกษาในประเทศเคนย่า รวบรวมข้อมูลและใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์ผลการทดลอง ได้ผลการทดลองดังนี้ ค่าเฉลี่ยในการปรับขนาดยาแวนิวฟารินเท่ากับ 15.7 % ต่อสัปดาห์ (3.15-146.1) ค่าเฉลี่ยของขนาดยาแวนิวฟารินต่อสัปดาห์อยู่ที่ 73.1 มก (38.8-81.6) ค่าเฉลี่ยของขนาดยาแวนิวฟารินต่อวัน อยู่ที่ 10.4 มก. (5.5-11.7) จำนวนวันที่ค่าการแข็งตัวของเลือดจะเริ่มอยู่ในช่วงที่เหมาะสม คือ 61 วัน (18-65.25) และร้อยละของวันที่อยู่ในช่วงการรักษา คือ 47% (30-54) วัน ทางคณะวิจัยได้อภิปรายว่า % weekly dose adjust น่าจะมี onset ของตับและจากการศึกษาความสัมพันธ์ของช่วงเวลาที่เริ่มยาไโรแฟมพิซินเทียบกับยาแวนิวฟารินพบว่าไม่แนะนำการปรับขนาดยา (empiric dose) โดยเทียบกับวันเริ่มยาไโรแฟมพิซิน (24)

บทที่ 3

การดำเนินงานวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบพรรณนาโดยมีการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic patient records) ของผู้ป่วยที่ใช้ยาโรเฟมพิซินร่วมกับยาอาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับยาอาร์ฟารินก่อนที่จะใช้ยาโรเฟมพิซิน ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช และมีประวัติ INR ครบถ้วนตั้งแต่ช่วงก่อนใช้ยาโรเฟมพิซิน ระหว่างใช้ยาโรเฟมพิซิน และหลังหยุดใช้ยาโรเฟมพิซิน ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561

ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากรของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 8 ปี 6 เดือน

วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง

เมื่อได้จำนวนของประชากรทั้งหมด (Population frame) จะผ่านเกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria) ดังนี้

1. ผู้ป่วยต้องใช้อาาอาร์ฟารินก่อนใช้ยาโรเฟมพิซิน อย่างน้อย 8 เดือน

2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาอาร์ฟารินต้องใช้ยาไรแฟมพิซินจนครบ
ระยะเวลาการรักษา
3. ผู้ป่วยไม่เปลี่ยนยาอาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น

ขนาดตัวอย่างประชากร

ผู้ป่วยในแผนกผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาอาร์ฟารินร่วมกับไรแฟมพิซิน ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช และมีประวัติ INR ครบถ้วนตั้งแต่ช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน ระหว่างใช้ยาไรแฟมพิซิน และหลังหยุดยาไรแฟมพิซิน ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 30 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 จำนวนทั้งสิ้น 9 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. ฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์
2. แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย

1. สัมภาษณ์ความเป็นไปได้ในการเก็บข้อมูลตามตัวแปรที่วางไว้ใน การเก็บจำนวนผู้ป่วยโดยดึงข้อมูลผ่านทางระบบคอมพิวเตอร์จากฝ่ายคอมพิวเตอร์ของทางโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
 - 1.1. เข้าพบเภสัชกรชำนาญการโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช เพื่อปรึกษาเกี่ยวกับรายละเอียดและรูปแบบของงานวิจัย
 - 1.2. คณะผู้วิจัยสร้างแบบเก็บข้อมูล โดยแบบเก็บข้อมูลได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการที่โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช เรียบร้อยแล้ว และนำข้อมูลที่คุณผู้วิจัยต้องการให้กับเภสัชกร โดยข้อมูลที่คุณผู้วิจัยต้องการเก็บข้อมูลจะประกอบด้วยข้อมูล ดังนี้
 - 1.2.1. เพศ
 - 1.2.2. อายุ
 - 1.2.3. น้ำหนัก ส่วนสูง และ BMI
 - 1.2.4. ข้อบ่งใช้ยาอาร์ฟาริน

1.2.5. ขนาดยาวาร์ฟาริน

1.2.6. ขนาดยาโรแฟมพิซิน

1.2.7. ผลทางห้องปฏิบัติการ

1) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR)

(1) ก่อนเริ่มยาโรแฟมพิซิน 8 เดือน

(2) ขณะใช้ยาโรแฟมพิซิน

(3) หลังหยุดยาโรแฟมพิซิน 1 ปี

(4) วิธีการตรวจวัดค่า INR ที่โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชใช้
 เครื่องตรวจ INR ยี่ห้อ Sysmex รุ่น CS2100i ค่า Lower detection
 PT = 7 วินาที APTT = 15 วินาที %ISI = 1.03 ตรวจโดยวิธี
 Transmitted light detection

1.2.8. โรคประจำตัว

1) โรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)

2) โรคไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia)

3) โรคไต (renal disease)

4) โรคอื่นๆ

1.2.9. ประวัติยาเดิมของผู้ป่วยเพื่อประเมินอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับอื่นๆ
นอกเหนือจากยาโรแฟมพิซิน

2. ทบทวนวรรณกรรมและศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาวาร์ฟาริน

2.2 ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาโรแฟมพิซิน

2.3 ความสัมพันธ์ของขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรแฟมพิซิน

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

3. วางแผนการวิจัย ออกแบบเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลย้อนหลังและเขียนโครงร่าง
งานวิจัย

4. เสนอโครงร่างงานวิจัย

5. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

6. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
7. ดำเนินการเก็บข้อมูล
 - 7.1. เก็บรวบรวมข้อมูลจากข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ ซึ่งประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่ใช้ยาอาร์ฟารินร่วมกับยาโรแฟมพิซิน ในช่วง พ.ศ.2553 จนถึง พ.ศ.2561
8. วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติโดยใช้หลักการทางสถิติ
9. สรุปผลการศึกษา
10. นำเสนอผลงานวิจัย

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

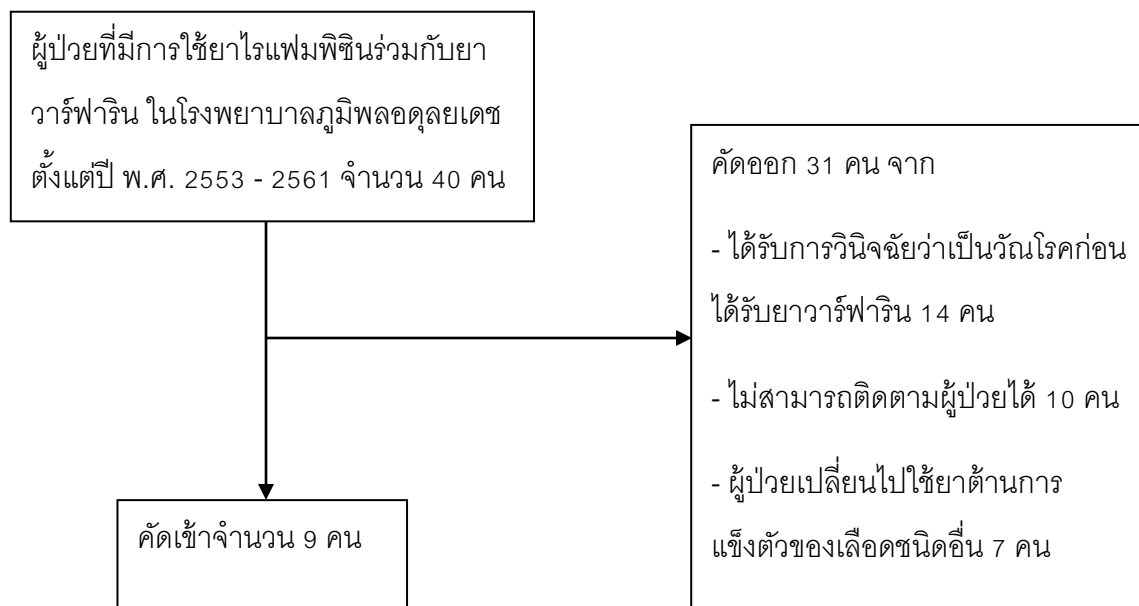
วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป GraphPad Prism 7.0 กำหนดค่าความผิดพลาดแบบที่ 1 (α error) เท่ากับ 0.05 และมีรายละเอียดการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ดังนี้

1. ตัวแปรตามนามบัญญัติ (Nominal) และมาตราอันดับ (Ordinal) เช่น เพศ ยาที่ใช้ และ โรคร่วม แสดงผลด้วยความถี่ (Frequency) ในรูปแบบจำนวน
2. ตัวแปรมาตราอัตราส่วน (Ratio) เช่น ค่าทางห้องปฏิบัติการ, ร้อยละการปรับขนาดยาอาร์ฟาริน, ขนาดยาอาร์ฟารินและค่า INR เฉลี่ยก่อนเริ่มยาโรแฟมพิซิน ขณะใช้ยาอาร์ฟารินร่วมกับโรแฟมพิซิน และ หลังหยุดยาโรแฟมพิซินแสดงผลด้วยค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD)
3. ข้อมูลที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (Ratio) เช่น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ, อัตราการกรองสารผ่านโกลเมอรูลัส, ระดับเอนไซม์ในตับ, ระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือด, ยาร่วมที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450, ขนาดยาอาร์ฟารินและค่า INR เฉลี่ยก่อนเริ่มยาโรแฟมพิซิน ขณะใช้ยาอาร์ฟารินร่วมกับโรแฟมพิซิน และหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน วิเคราะห์กลุ่มประชากรโดยใช้ 2-way repeated measures ANOVA with Tukey's multiple comparison test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผลกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาไรแฟมพิซิน (Rifampicin) ร่วมกับยาแวนิลาฟาริน (Warfarin) ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 ถึง พ.ศ. 2561 เป็นระยะเวลาย้อนหลังทั้งหมด 8 ปี มีผู้ป่วยที่มีการใช้ยาร่วมกันทั้งหมด 40 คน ซึ่งมีผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในเกณฑ์ที่คัดเข้าทั้งหมด 31 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาไรแฟมพิซินก่อนใช้ยาแวนิลาฟารินจำนวน 14 คน ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงยา โดยเปลี่ยนจากยาแวนิลาฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นระหว่างที่มีการใช้ยาร่วมกันจำนวน 7 คน ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามได้ 10 คน ทำยาสอดเหลือผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 9 คน คือผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนิลาฟารินก่อนการได้รับยาไรแฟมพิซิน และได้รับยาไรแฟมพิซินจนครบระยะเวลาการรักษา



ภาพที่ 3 แผนผังแสดงการคัดผู้ป่วยเข้าสู่งานวิจัย

1. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน ร่วมกับ ยา ไรแฟมพิซิน

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา ไรแฟมพิซิน ร่วมกับ ยา วาร์ฟาริน

ผู้ป่วย	อายุ	เพศ	ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา วาร์ฟาริน	ค่าเฉลี่ยขนาด ยาวาร์ฟาริน (มก./สัปดาห์) ก่อนเริ่มยา ไรแฟมพิซิน 8 เดือน (mean ± SD)	ขนาดยา ไรแฟมพิซิน (มก./วัน)	ขนาดยา วาร์ฟาริน (มก./สัปดาห์) สูงสุด ขณะเริ่มใช้ยา ไรแฟมพิซิน	ค่าเฉลี่ยขนาดยา วาร์ฟาริน ขณะใช้ร่วมกับ ยา ไรแฟมพิซิน (มก./สัปดาห์) (mean ± SD)	ค่าเฉลี่ยขนาดยา วาร์ฟาริน (มก./สัปดาห์) หลังหยุดยา ไรแฟมพิซิน 1 ปี (mean ± SD)	ระยะเวลาที่ใช้ยา วาร์ฟาริน ร่วมกับ ยา ไรแฟมพิซิน (วัน)	INR เฉลี่ยก่อนเริ่มยา ไรแฟมพิซิน (mean ± SD)	INR เฉลี่ยขณะใช้ยา วาร์ฟาริน ร่วมกับ ยา ไรแฟมพิซิน (mean ± SD)	INR เฉลี่ยหลังหยุดยา ไรแฟมพิซิน 1 ปี (mean ± SD)
A	69	ชาย	AF	35	600	56	40.83 ± 17.38	30.78 ± 11.28	336	2.85 ± 1.16	0.92 ± 0.02	2.36 ± 0.96
B	60	ชาย	AF	15	600	30	23 ± 5.25	32.25 ± 1.5	289	3.45 ± 0.72	1.97 ± 1.02	2.49 ± 0.70
C	82	ชาย	AF	13 ± 0.866	600	13.5	13.12 ± 1.43	17 ± 0.86	224	2.49 ± 1.08	2.14 ± 1.27	1.64 ± 0.71
D	46	หญิง	DVT	6.9 ± 1.71	450	17.5	14.14 ± 5.97	12.22 ± 2.31	253	3.30 ± 1.14	1.60 ± 0.43	2.71 ± 0.60
E	67	ชาย	AF	22.2 ± 1.25	600	33	27.5 ± 3.50	34.33 ± 22.2	215	2.38 ± 0.71	1.38 ± 0.68	2.20 ± 0.77
F	46	ชาย	VHD	27	400/600 ^a	31.5	25.2 ± 4.67	34.25 ± 1.20	157	3.59 ± 1.09	1.17 ± 0.05	2.36 ± 0.74
G	81	ชาย	AF	8.25 ± 3.18	600	10	7 ± 2	10.85 ± 1.84	247	2.95 ± 1.65	1.30 ± 0.11	3.17 ± 0.72
H	80	ชาย	AF	26.25 ± 3.57	600	31	26.33 ± 4.40	26.1 ± 5.44	179	2.59 ± 1.13	1.59 ± 0.45	2.39 ± 0.55
I	47	หญิง	AF	53.33 ± 14.71	600	120	98 ± 25.92	54.54 ± 11.5	245	2.41 ± 0.77	1.54 ± 0.47	2.34 ± 0.83

หมายเหตุ : A – I หมายถึง ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 9 คน

a หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยา ไรแฟมพิซินสองขนาด แบ่งเป็นขนาด 400 mg และ 600 mg

AF หมายถึง ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ

DVT หมายถึง ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน

VHD หมายถึง โรคลิ้นหัวใจบกพร่อง

จากตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 9 ราย (เพศชาย 7 ราย เพศหญิง 2 ราย) สาเหตุหลักในการใช้ยาแอสไพรินคือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation) จำนวน 7 ราย โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (Valvular heart disease) จำนวน 1 ราย และโรคหลอดเลือดดำส่วนลึก (Deep vein thrombosis) จำนวน 1 ราย โรคร่วมของกลุ่มประชากรมีดังนี้ โรคความดันโลหิตสูง 4 ราย โรคหัวใจ 2 ราย โรคไขมันในเลือดสูง 2 ราย โรคอื่นๆ (End-stage renal disease) 1 ราย

2. การพิจารณาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและอันตรกิริยาระหว่างยาร่วม

ตารางที่ 3 ตารางแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอันตรกิริยาของยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน

ผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ก่อนเริ่มยา ไรแฟมพิซิน (Mean ± SD)	ขณะใช้ยาแอสไพริน ร่วมกับยาไรแฟมพิซิน (Mean ± SD)	หลังหยุดยา ไรแฟมพิซิน (Mean ± SD)	Adjusted P-value
BUN (mg/dL)	21.50 ± 18.01	23.17 ± 20.18	24.67 ± 24.84	0.754 ^a , 0.9665 ^b , 0.5582 ^c
SrCr (mg/dL)	1.87 ± 2.32	2.09 ± 2.79	2.69 ± 4.20	0.9898 ^d , 0.9994 ^e , 0.9822 ^f
GFR (ml/min/m ²)	62.44 ± 32.09	58.86 ± 30.60	55.70 ± 33.43	0.5921 ^g , 0.9575 ^h , 0.3692 ⁱ
Alb (g/dL)	4.52 ± 0.15	3.41 ± 1.60	4.28 ± 0.22	>0.9999 ^j , 0.9993 ^k , 0.9992 ^l
AST (IU/L)	40.50 ± 28.18	47.50 ± 32.10	34.17 ± 11.96	0.6721 ^m , 0.1532 ⁿ , 0.5078 ^o
ALT (IU/L)	37.50 ± 25.91	34.67 ± 23.27	32.83 ± 26.57	0.9983 ^p , 0.5203 ^q , 0.4415 ^r
ยาที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450				
Moderate, Weak Inhibitor	0.33 ± 0.5	0.33 ± 0.5	0.33 ± 0.5	>0.999 ^s , >0.999 ^t , >0.999 ^u
Others	5 ± 2.06	5 ± 2.06	5 ± 2.06	>0.999 ^v , >0.999 ^w , >0.999 ^{aa}

หมายเหตุ a หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ blood urea nitrogen เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

b หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ blood urea nitrogen เมื่อเทียบระหว่างขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

c หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ blood urea nitrogen เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

d หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ serum creatinine เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

e หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ serum creatinine เมื่อเทียบระหว่างขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

f หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ serum creatinine เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

g หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ glomerular filtration rate เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

h หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ glomerular filtration rate เมื่อเทียบระหว่างขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

i หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ glomerular filtration rate เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

j หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ albumin เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

k หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ albumin เมื่อเทียบระหว่างขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

l หมายถึง คำนวณค่าทางสถิติของ albumin เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

m หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของ aspartate aminotransferase เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

n หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของ aspartate aminotransferase เมื่อเทียบระหว่างขณะได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังได้รับยาไรแฟมพิซิน

o หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของ aspartate aminotransferase เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังได้รับยาไรแฟมพิซิน

p หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของ alanine aminotransferase เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

q หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของ alanine aminotransferase เมื่อเทียบระหว่างขณะได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

r หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของ alanine aminotransferase เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

s หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 ระดับปานกลาง (Moderate) เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

t หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 ระดับปานกลาง (Moderate) เมื่อเทียบระหว่างขณะได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

u หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 ระดับปานกลาง (Moderate) เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

v หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 ระดับต่ำ (Mild) เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

w หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 ระดับต่ำ (Mild) เมื่อเทียบระหว่างขณะได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

x หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 ระดับต่ำ (Mild) เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

y หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาทั้งหมดที่ไม่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

z หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาทั้งหมดที่ไม่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 เมื่อเทียบระหว่างขณะได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

aa หมายถึง คำน้อยสำคัญทางสถิติของการใช้ยาทั้งหมดที่ไม่มีอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP450 เมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังจากได้รับยาไรแฟมพิซิน

Moderate, weak inhibitor หมายถึง ยาร่วมของผู้ป่วยที่มีอันตรกิริยายับยั้งเอนไซม์ CYP450 ได้แก่ Amiodarone, Omeprazole, Allopurinol

Others หมายถึง ยาร่วมของผู้ป่วยที่ไม่มีอันตรกิริยาผ่าน CYP450 ได้แก่ Ethambutol, Pyrazinamide, Isoniazid, Simvastatin, Digoxin, Amiloride, Atorvastatin, Flecainide, Alfuzosin, Losartan, Sodium bicarbonate, Folic acid, Aspirin, Enalapril, Lorazepam, Bisoprolol, Furosemide, Gabapentin, Nicergoline, Hydrochlorothiazide, Atenolol

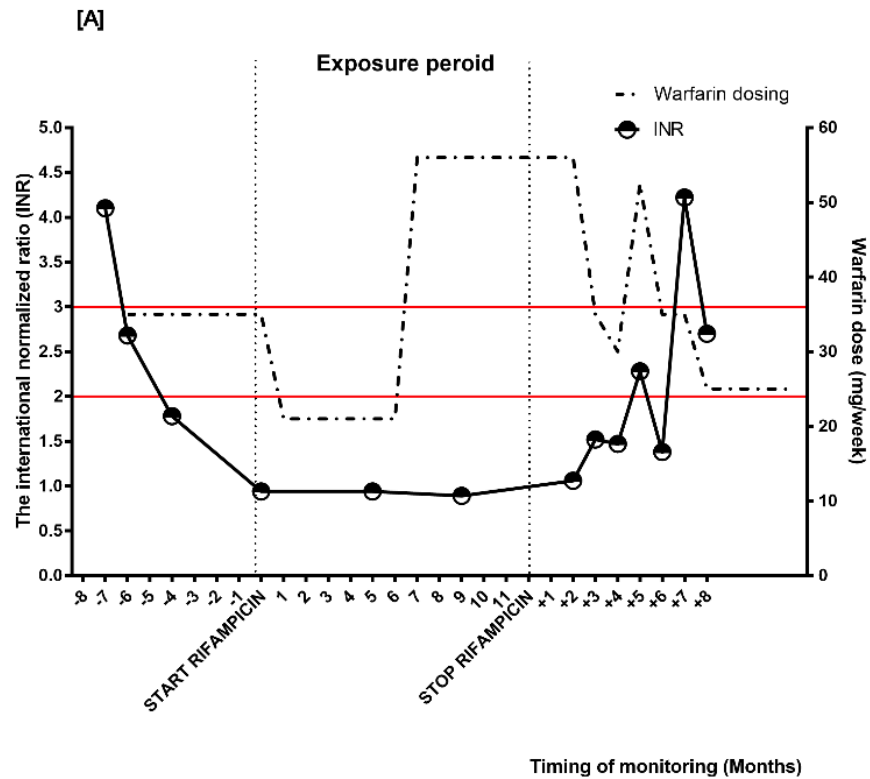
จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้ง 9 คน มีรายการดังต่อไปนี้คือ อัตราการกรองของไต (GFR) ปริมาณของครีเอตินินในกระแสเลือด (Scr) ปริมาณอัลบูมินในกระแสเลือด (Alb) ค่าเอนไซม์ตับ (ALT , AST) และปริมาณยูเรียในกระแสเลือด (BUN) โดยทำการเก็บผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ 3 ช่วง คือ ก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน 8 เดือน ระหว่างการใช้ยาวาร์ฟารินร่วมกับยาไรแฟมพิซิน และหลังหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้ว 1 ปี มาหาเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean $\pm$ SD) จากการวิเคราะห์พบว่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้ง 3 ช่วง ไม่ได้ส่งผลที่แตกต่างกันในทางสถิติ

สำหรับอันตรกิริยาระหว่างยาของผู้ป่วยทั้ง 9 คน พบว่าผู้ป่วยส่วนมากใช้ยาที่ขับผ่านเอนไซม์ CYP450 และสามารถยับยั้งเอนไซม์ได้ปานกลางและเล็กน้อย ได้แก่ ยาอัลโลพูรินอล (Allopurinol) อะมิโอดาโรน (Amiodarone) และโอเมปราชิล (Omeprazole) ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยรับประทานตลอดช่วงก่อนเริ่มยาไรแฟมพิซินจนถึงช่วงหลังหยุดยาไรแฟมพิซิน จากการวิเคราะห์พบว่าการใช้ยาดังกล่าวอย่างต่อเนื่องไม่ได้ส่งผลที่แตกต่างกันในทางสถิติ

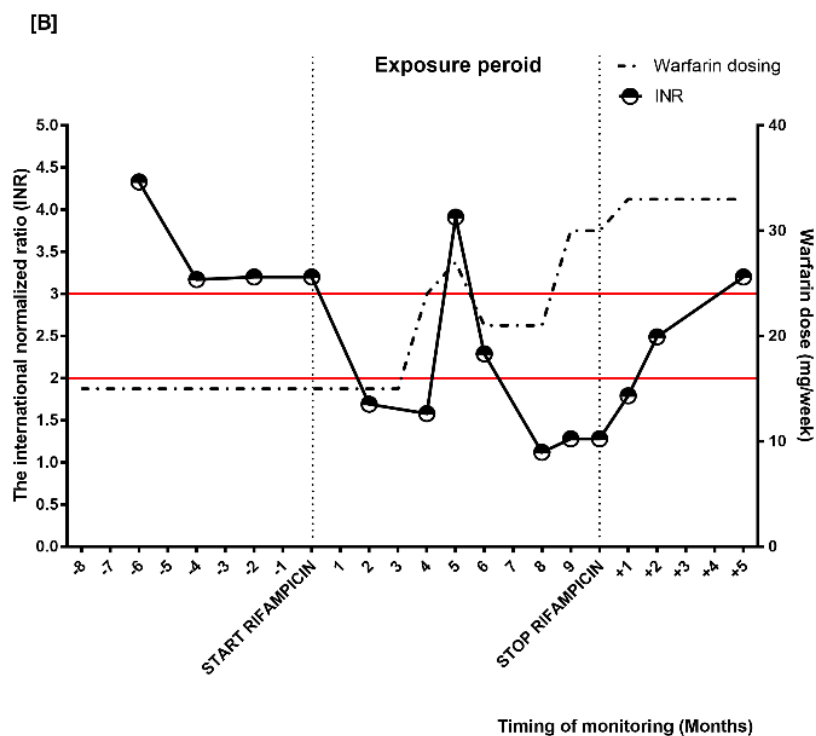
3. ผลการศึกษา

3.1 ขนาดยาวาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย

ผู้ป่วย A ใช้ยาวาร์ฟารินเพื่อรักษาโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติ มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย และใช้ยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 ระดับปานกลาง (moderate) คือ amiodarone ตลอดทั้งช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน ขณะใช้ยาไรแฟมพิซิน และหลังหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน แต่จากกราฟ (ภาพที่ 4) แสดงให้เห็นว่าช่วงที่ใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาวาร์ฟารินค่า INR ของผู้ป่วยรายนี้อยู่ต่ำกว่าช่วงเป้าหมาย อาจเกิดจากยาไรแฟมพิซินที่มีฤทธิ์เพิ่มการเมแทบอลิซึมของยาวาร์ฟาริน ประกอบกับการปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลงขณะที่ใช้ร่วมกับไรแฟมพิซิน ทำให้ INR ของผู้ป่วยอยู่ที่ 0.94 ต่อมาแพทย์ปรับยาขึ้น 166.67% แต่ INR ของผู้ป่วยกลับลดลงไปเป็น 0.89 แสดงถึงความล้มเหลวในการปรับขนาดยาวาร์ฟารินขึ้น หลังจากนั้นหยุดใช้ยาไรแฟมพิซินค่า INR จึงค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนในเดือนที่ 5 ที่ค่า INR กลับมาอยู่ในช่วงเป้าหมาย ด้วยขนาดยาวาร์ฟาริน 52.5 มก./สัปดาห์



ได้อย่างเต็มที่ แต่หลังจากนั้น INR ของผู้ป่วยค่อยๆเพิ่มสูงขึ้น แสดงให้เห็นถึงการทำงานของเอนไซม์ที่ค่อยๆเพิ่มขึ้น (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 กราฟแสดงขนาดยา-warfarin และค่า INR ของผู้ป่วย B

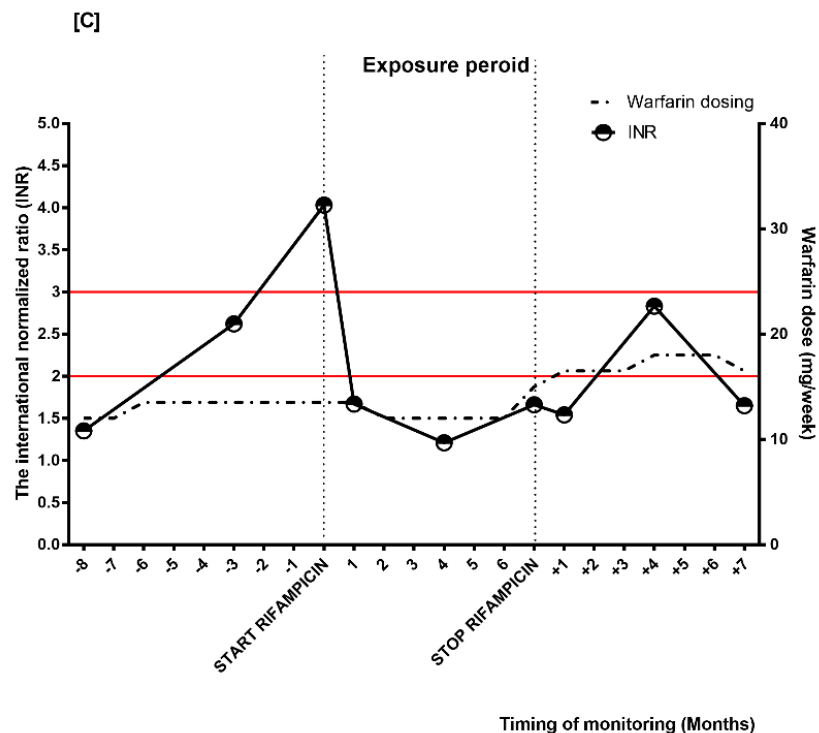
หมายเหตุ ระยะเวลาดัง -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยา-โรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

ระยะเวลาดัง Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยา-โรแฟมพิซินร่วมกับยา-warfarin (exposure period)

ระยะเวลาดัง Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยา-โรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{[\text{prothrombin}]}{[\text{prothrombin normal}]^{ISI}}$

ผู้ป่วย C อายุ 82 ปี ใช้ยา-warfarin เพื่อรักษาหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติ มีอัตราการกรองของไต (GFR) เท่ากับ 32.94 มล./นาที่/ตร.ซม. ซึ่งอยู่ใน stage 3b มีผลลดการขับออกของยา-โรแฟมพิซิน ในช่วงที่ใช้ยา-โรแฟมพิซินร่วมกับยา-warfarin ค่า INR ของเขาก็คงต่ำกว่าช่วงเป้าหมายเหมือนกับผู้ป่วยคนอื่นที่ใช้ยาทั้งสองร่วมกัน และลดลงจาก INR ก่อนใช้ยา-โรแฟมพิซิน 2.41 เท่า และมีแนวโน้มที่ INR จะลดลงเรื่อยๆ ตามระยะเวลาในการใช้ เมื่อหยุดใช้ยา-โรแฟมพิซินได้ 3 เดือน ค่า INR จึงค่อยๆ เพิ่มขึ้นมาถึงช่วงเป้าหมาย (ภาพที่ 6)



ภาพที่ 6 กราฟแสดงขนาดยาว่าร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย C

หมายเหตุ ระยะเวลาดังแต่ -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยาไรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

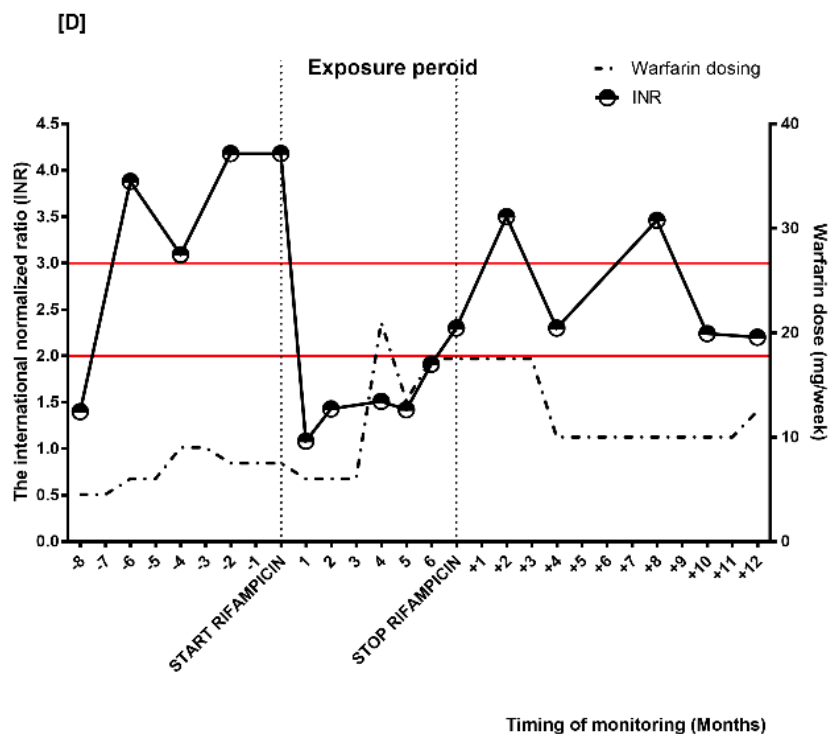
ระยะเวลาดังแต่ Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาว่าร์ฟาริน (exposure period)

ระยะเวลาดังแต่ Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{[\text{prothrombin}]}{[\text{prothrombin normal}]}$ ⁽⁵⁾

กรณีของผู้ป่วย D อายุ 46 ปี น้ำหนัก 74 กิโลกรัม ใช้ยาว่าร์ฟารินเนื่องจากภาวะเส้นเลือดดำอุดตัน โดยมีโรคร่วมคือ ภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับไตวายระยะสุดท้าย มีการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาผ่าน CYP450 ได้แก่ Allopurinol ที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยาว่าร์ฟารินรูปไอโซเมอร์อาร์ (R-warfarin) ทำให้ผู้ป่วยมีระดับว่าร์ฟารินในเลือดสูงขึ้น สังเกตได้วก่อนที่จะใช้ยาไรแฟมพิซิน ผู้ป่วยมี INR พื้นฐานที่สูงกว่าช่วงเป้าหมาย แต่เมื่อได้รับยาไรแฟมพิซินไปแล้ว 14 วัน พบว่าค่า INR ของผู้ป่วยลดลงเหลือเพียง 1.08 แพทย์ได้ทำการปรับขนาดยาให้เหมาะสมจนถึง INR เป้าหมายในเดือนที่ 7 ด้วยการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจากตอนเริ่มต้นใช้ยาร่วมกัน 40% เป็น 17.5 มก./สัปดาห์ หลังจากหยุดยาไรแฟมพิซินได้ 2 เดือน แพทย์นัดมาตรวจค่า INR ได้ 3.5 ด้วยขนาดยา 17.5 มก./สัปดาห์ แสดงถึงการกลับมาทำงานของเอนไซม์ในตับ และแม้จะปรับยาให้มีขนาดสูงกว่า

ตอนก่อนเริ่มยาโรเฟมพิซินแล้ว แต่ INR ของผู้ป่วยก็ไม่ได้ขึ้นสูงเทียบเท่ากับตอนก่อนเริ่มยาโรเฟมพิซิน (ภาพที่ 7)



ภาพที่ 7 กราฟแสดงขนาดยาริฟามพิซินและค่า INR ของผู้ป่วย D

หมายเหตุ ระยะเวลาตั้งแต่ -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยาโรเฟมพิซิน (pre-exposure period)

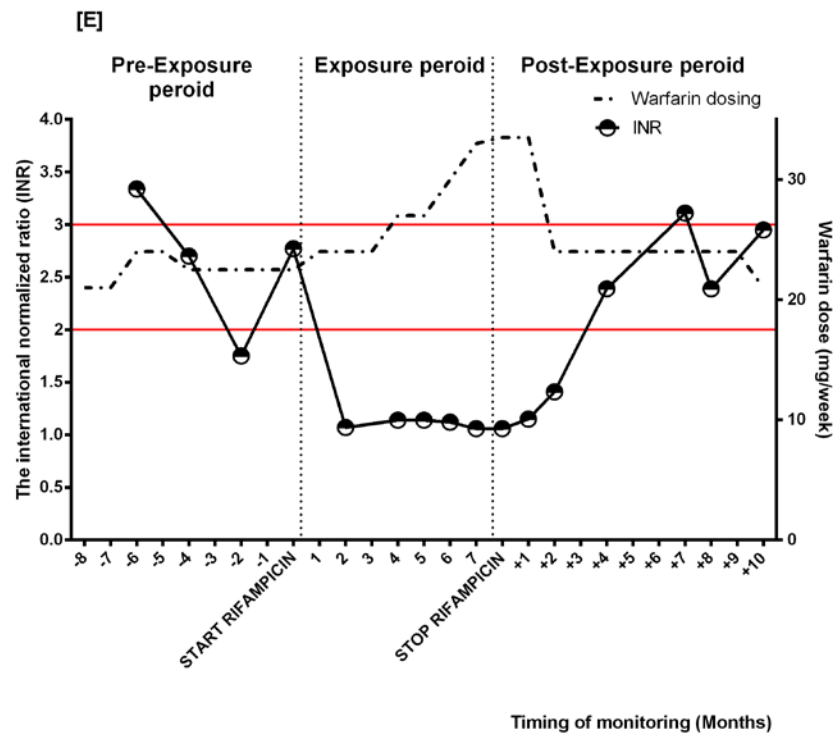
ระยะเวลาตั้งแต่ Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยาโรเฟมพิซินร่วมกับยาริฟามพิซิน (exposure period)

ระยะเวลาตั้งแต่ Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยาโรเฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{\text{prothrombin}}{\{\text{prothrombin normal}\}^{\text{ISI}}}$

ผู้ป่วยชาย อายุ 67 ปี น้ำหนัก 65 กิโลกรัม ใช้ยาริฟามพิซินเนื่องจากโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติ ร่วมกับมีโรคหลอดเลือดหัวใจแข็งและโรคไขมันในเลือดสูง หลังจากได้รับยาโรเฟมพิซิน 6 วัน ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ที่ 2.77 ด้วยขนาดยาริฟามพิซิน 24 มก./สัปดาห์ หลังจากที่ใช้ขนาดยาริฟามพิซินเท่าเดิมไปจนครบ 2 เดือน พบว่าค่า INR เหลือแค่ 1.07 แพทย์จึงพยายามปรับขนาดยาริฟามพิซินเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนถึง 33 มก./สัปดาห์ แต่ได้ INR แค่เพียง 1.06 เท่านั้น แพทย์จึงปรับยาเพิ่มขึ้นเป็น 73.5 มก./สัปดาห์ ผู้ป่วยใช้ขนาดยาดังกล่าวเป็นเวลา 19 วัน แล้วหยุดยาโรเฟมพิซิน หลังจากนั้น 2 วัน ตรวจค่า INR ได้ 1.15 บ่งบอกถึงการปรับยาขึ้นสองเท่า สามารถปรับเพิ่ม INR ของผู้ป่วยได้เพียง 8.5% ใน 1 เดือนต่อมา แพทย์ปรับลดยาเหลือ 24 มก./สัปดาห์ แต่ผู้ป่วยก็ยังคงได้ INR ต่ำกว่าค่าที่เหมาะสม

จนถึงเดือนที่ 3 หลังจากหยุดยา ผู้ป่วยยังคงใช้ยาขนาดเท่าเดิมคือ 24 มก./สัปดาห์ ก็ทำให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมาย แสดงให้เห็นว่ามีการทำงานของเอนไซม์ตับที่เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาหลังจากหยุดยา ไรแฟมพิซินไปแล้ว (ภาพที่ 8)



ภาพที่ 8 กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟาริน และค่า INR ของผู้ป่วย E

หมายเหตุ ระยะเวลาตั้งแต่ -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยา ไรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

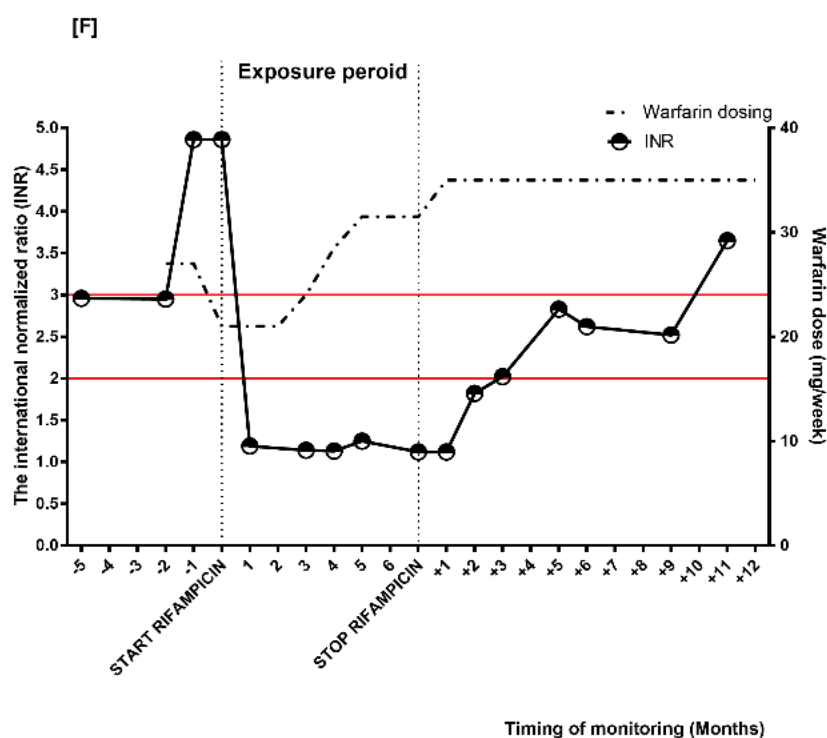
ระยะเวลาดังแต่ Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยา ไรแฟมพิซินร่วมกับยา วาร์ฟาริน (exposure period)

ระยะเวลาดังแต่ Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยา ไรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{[\text{prothrombin}]}{[\text{prothrombin normal}]^{ISI}}$

ผู้ป่วย F ใช้ยา วาร์ฟาริน เนื่องจากมีภาวะลิ่มหัวใจผิดปกติ มีการใช้ยาที่เกิดมีการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาผ่าน CYP450 ได้แก่ Omeprazole ที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 และ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยา วาร์ฟารินรูปไอโซเมอร์อาร์ (R-warfarin) ระดับยา วาร์ฟารินสูงขึ้นในเลือด โดยก่อนใช้ยา ไรแฟมพิซินค่า INR ของผู้ป่วยสูงกว่า INR เป้าหมาย เมื่อผู้ป่วยได้ยา ไรแฟมพิซินขนาด 400 มก. พร้อมกับแพทย์ได้สั่งปรับลดขนาดยาจาก 27 มก./สัปดาห์เป็น 21 มก./สัปดาห์ เนื่องจากผู้ป่วยมีค่า INR เท่ากับ 4.86 หลังจากใช้ยา ไรแฟมพิซินได้ 16 วัน พบว่าค่า INR ลดลงเหลือเพียง

1.19 แสดงถึงการทำงานที่เพิ่มขึ้นของเอนไซม์จากยาไรแฟมพิซิน จากนั้นมีการปรับขนาดยาไรแฟมพิซินจาก 400 มก. เป็น 600 มก. แพทย์จึงได้ทำการปรับขนาดยาวาร์ฟารินเพิ่มเป็น 24 มก./สัปดาห์ หลังจากนั้น 15 วัน พบว่าค่า INR กลับลดลงเหลือเพียง 1.14 แพทย์จึงเพิ่มขนาดยาวาร์ฟารินเป็น 28.5 มก./สัปดาห์ เดือนถัดมาวัดค่า INR ได้เท่ากับ 1.13 จึงเพิ่มขนาดยาขึ้นอีกเป็น 31.5 มก./สัปดาห์ แต่ได้ INR เพียง 1.25 หลังจากนั้น ได้มีการหยุดยาไรแฟมพิซิน ใช้เวลาประมาณ 2 เดือน ค่า INR จึงเริ่มกลับมาอยู่ในช่วงเป้าหมายที่ 2-3 ด้วยขนาดยาวาร์ฟารินเท่ากับ 35 มก./สัปดาห์ (ภาพที่ 9)



ภาพที่ 9 กราฟแสดงขนาดยาวาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย F

หมายเหตุ ระยะเวลาดังแต่ -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยาไรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

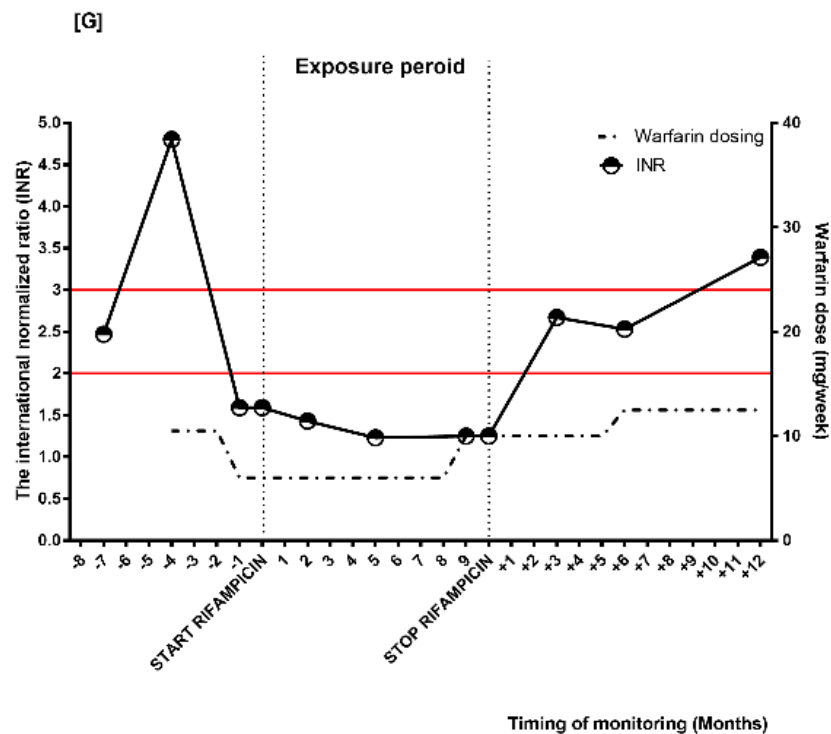
ระยะเวลาดังแต่ Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาวาร์ฟาริน (exposure period)

ระยะเวลาดังแต่ Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{[\text{prothrombin}]}{[\text{prothrombin normal}]^{\text{ISI}}}$

ผู้ป่วยรายนี้ใช้ยาวาร์ฟารินเนื่องจากมีโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติ โดยขนาดยาวาร์ฟารินก่อนใช้ยาไรแฟมพิซินเท่ากับ 10.5 มก./สัปดาห์ และมีค่า INR เท่ากับ 4.89 จึงมีการปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินลงมาเหลือ 6 มก./สัปดาห์ ค่า INR จึงลงมาอยู่ที่ 1.59 ซึ่งไม่อยู่ในช่วง INR เป้าหมาย เมื่อ

ผู้ป่วยรายนี้มีการใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาวาร์ฟาริน โดยขนาดยาไรแฟมพิซินที่ใช้เท่ากับ 600 มก./วัน หลังจากใช้ยาร่วมกันไปแล้ว 1 เดือน วัดระดับค่า INR ได้เท่ากับ 1.43 แต่ยังไม่มีการปรับขนาดยาวาร์ฟาริน หลังจากนั้น 4 เดือน วัดค่า INR ได้เท่ากับ 1.23 และแพทย์ปรับขนาดยาวาร์ฟารินเป็น 10 มก./สัปดาห์ ต่อมาหลังหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้ว 2 เดือน ค่า INR เท่ากับ 2.67 ด้วยขนาดยาวาร์ฟาริน 10 มก./สัปดาห์ หลังจากนั้น 3 เดือนวัดค่า INR ได้เท่ากับ 2.53 ขนาดยาวาร์ฟารินปรับเพิ่มขึ้นเป็น 12.5 มก./สัปดาห์ และหลังจากหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้ว 10 เดือนค่า INR เท่ากับ 3.39 แพทย์จึงปรับขนาดยาวาร์ฟารินลงมาเหลือ 10.5 มก./สัปดาห์ ค่า INR ของผู้ป่วยรายนี้ยังคงไม่อยู่ในเป้าหมาย ผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยที่ส่งกระทบต่อค่า INR คือมีอายุมาก มีภาวะความดันโลหิตสูง ร่วมกับใช้ยา Amiodarone ซึ่งมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์จึงทำให้มีค่า INR สูงแม้ใช้วาร์ฟารินในขนาดต่ำ สอดคล้องกับงานวิจัยในปี ค.ศ.2005 ของ Lee V, และคณะ (26) แต่เมื่อมีการใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมด้วยส่งผลเกิดการเหนี่ยวนำของเอนไซม์ จนทำให้ INR ของผู้ป่วยลดจนต่ำกว่า INR เป้าหมาย หลังจากหยุดยาได้ 3 เดือน แพทย์ยังคงใช้ขนาดยาที่เท่ากับตอนที่ใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมด้วย จึงส่งผลให้ค่า INR ของผู้ป่วยสูงกว่าค่าที่เหมาะสม (ภาพที่ 10)



ภาพที่ 10 กราฟแสดงขนาดยาวาร์ฟารินและค่า INR ของผู้ป่วย G

หมายเหตุ ระยะเวลาตั้งแต่ -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยาไรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

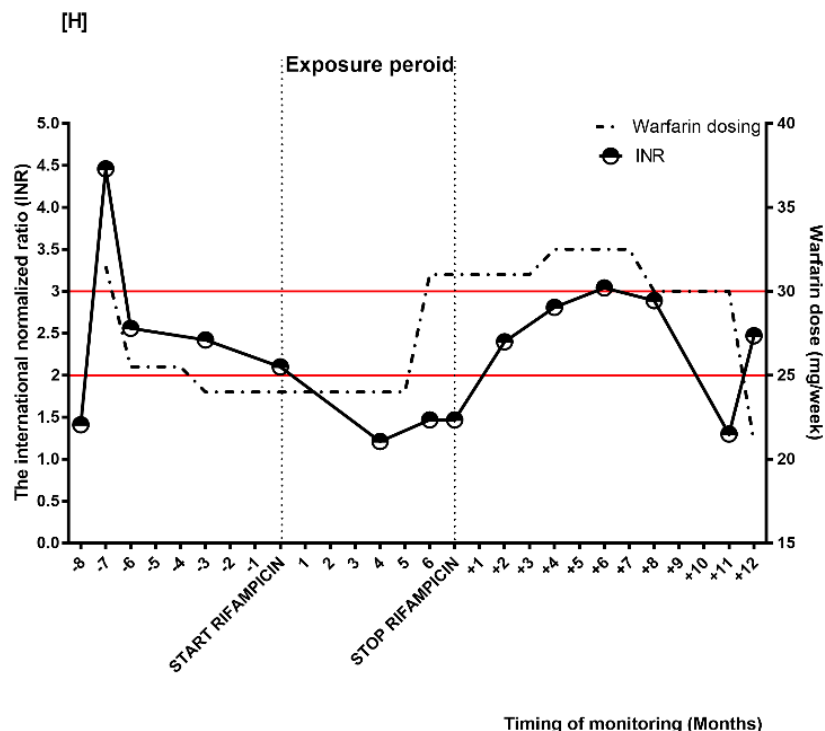
ระยะเวลาตั้งแต่ Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาอาร์ฟาริน (exposure period)

ระยะเวลาตั้งแต่ Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $[\text{prothrombin}] / \{\text{prothrombin normal}\}^{\text{ISI}}$

ผู้ป่วยรายนี้ใช้ยาอาร์ฟารินเนื่องจากมีโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติ มีโรคร่วมคือ โรคความดันโลหิตสูง ขนาดยาอาร์ฟารินก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินเท่ากับ 31.5 มก./สัปดาห์ ค่า INR เท่ากับ 4.46 แพทย์จึงลดขนาดยาอาร์ฟารินลงเหลือ 25.5 มก./สัปดาห์ ค่า INR จึงลดลงมาอยู่ที่ 2.56 ซึ่งอยู่ในช่วงเป้าหมาย และต่อมาได้มีการเปลี่ยนขนาดยาอาร์ฟารินเป็น 24 มก./สัปดาห์ เมื่อผู้ป่วยรายนี้มีการใช้ยาอาร์ฟารินร่วมกับยาไรแฟมพิซินเป็นระยะเวลา 3 เดือนโดยใช้ยาอาร์ฟารินที่เดิมขนาด 24 มก./สัปดาห์ พบว่าค่า INR ลดลงเหลือ 1.21 จึงมีการเพิ่มขนาดยาอาร์ฟารินเป็น 31 มก./สัปดาห์ แต่ค่า INR ยังไม่สามารถเข้าสู่ช่วงเป้าหมายโดยวัดได้เท่ากับ 1.47 หลังจากหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้วเป็นเวลา 3 เดือน ขนาดยาอาร์ฟารินที่ใช้เท่ากับ 32.5 มก./สัปดาห์ ส่งผลให้ค่า INR เพิ่มขึ้นไปอยู่ที่ 3.04 ดังนั้นแพทย์จึงปรับลดขนาดยาอาร์ฟารินลงมาที่ 21 มก./สัปดาห์เพื่อให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย

สำหรับกรณีศึกษาี้ มีความน่าสนใจที่ ช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน ขณะใช้ และหลังใช้ยา ร่วมกัน ได้มีการใช้ขนาดยาอาร์ฟารินที่ใกล้เคียงกัน แต่กลับให้ค่า INR ที่แตกต่างกัน เช่น ตอนก่อนเริ่มใช้ยาไรแฟมพิซิน 7 เดือน ผู้ป่วยใช้ยาอาร์ฟารินขนาด 31.5 มก./สัปดาห์ ได้ค่า INR 4.46 แต่ในช่วงที่ใช้ยาไรแฟมพิซินได้ 6 เดือน ผู้ป่วยใช้ยาอาร์ฟารินขนาด 31 มก./สัปดาห์ แต่กลับได้ค่า INR เพียง 1.47 และหลังจากหยุดใช้ยาไรแฟมพิซินได้ 6 เดือน ผู้ป่วยใช้ยาอาร์ฟาริน ขนาด 32.5 มก./สัปดาห์ แต่กลับได้ค่า INR 3.04 จะเห็นได้ว่าในแต่ละช่วงค่า INR ที่ได้ไม่ใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นถึง อันตรกิริยาของ ไรแฟมพิซิน และผลตกค้างที่เกิดหลังจากหยุดยาไปแล้ว ผู้ป่วยใช้ขนาดยาอาร์ฟารินใกล้เคียงกับขนาด ยาเดิมแต่กลับได้ INR ที่ต่ำลง (ภาพที่ 11)



ภาพที่ 11 กราฟแสดงขนาดยา วาร์ฟาริน และค่า INR ของผู้ป่วย H

หมายเหตุ ระยะเวลาตั้งแต่ -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยา ไรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

ระยะเวลาดังแต่ Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยา ไรแฟมพิซิน ร่วมกับยา วาร์ฟาริน (exposure period)

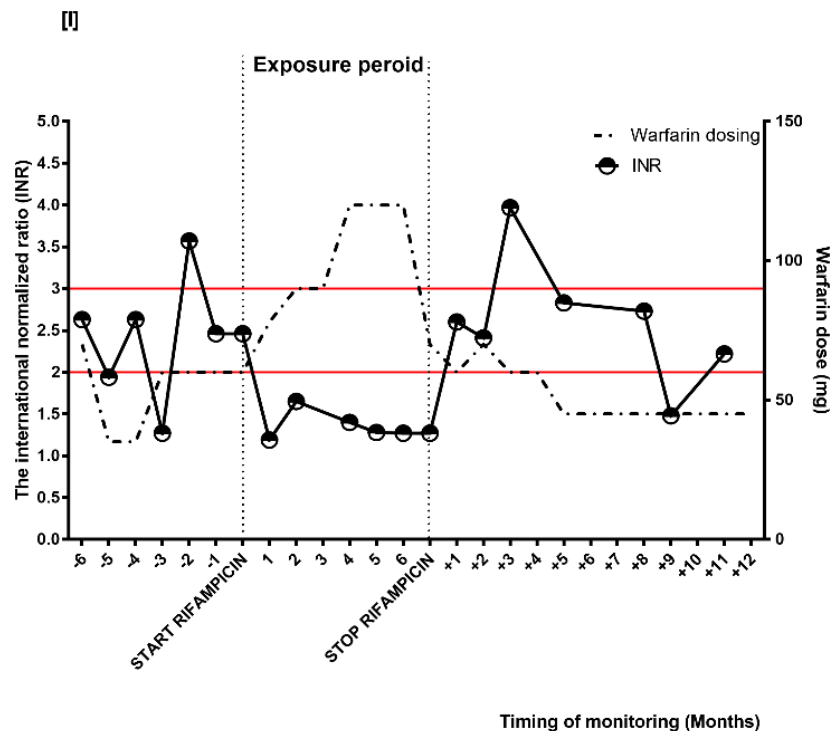
ระยะเวลาดังแต่ Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยา ไรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{[\text{prothrombin}]}{[\text{prothrombin normal}]^{ISI}}$

ผู้ป่วยหญิง อายุ 47 ปี น้ำหนัก 90 กก. ใช้ยา วาร์ฟาริน เนื่องจากหัวใจห้องบนเต้นผิดปรกติ ร่วมกับลิ้นหัวใจบกพร่อง (Mitral valve prolapse) และมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ก่อนที่จะเริ่มใช้ยา ไรแฟมพิซิน ผู้ป่วยได้ INR ตามเป้าหมายที่ 2.46 ด้วยขนาดยา 60 มก./สัปดาห์ แต่เมื่อใช้ยา ไรแฟมพิซิน ร่วมด้วยแล้ว แม้ปรับขนาดยาขึ้นเป็น 2 เท่า เป็น 120 มก./สัปดาห์ แต่ได้ INR แค่เพียง 1.2 เมื่อหยุดยา ไรแฟมพิซิน แพทย์สั่งปรับยาลดลงครึ่งหนึ่งทันที หลังจากผ่านไปได้ 25 วัน ตรวจค่า INR ของเขาได้ 2.6 ด้วยขนาดยา 60 มก./สัปดาห์ ซึ่งได้ขนาดยาและ INR ที่ใกล้เคียงกับตอนก่อนเริ่มยา ไรแฟมพิซิน

จากข้อมูลที่กล่าวมาพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 9 คนมีค่า INR ลดลงจากเดิมอย่างมากเมื่อได้รับยา ไรแฟมพิซิน ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วย A (ภาพที่ 4) ที่แม้จะปรับเพิ่มขนาดยา วาร์ฟาริน เมื่อใช้ร่วมกับยา ไรแฟมพิซิน ขึ้นถึงร้อยละ 166.67 แต่ค่า INR ยังคงต่ำกว่าเป้าหมาย เช่นเดียวกับผู้ป่วย I (ภาพที่ 12) ที่

ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นสองเท่า INR ยังคงต่ำกว่าเป้าหมาย, ผู้ป่วย B และ E (ภาพที่ 5,8) ที่ใช้ยา-warfarin ขนาดเท่าเดิมแล้วทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย แต่เมื่อเวลาผ่านไปค่า INR กลับลดต่ำกว่าช่วงเป้าหมาย แสดงให้เห็นถึงการออกฤทธิ์ของยา-โรแฟมพิซินที่เพิ่มขึ้นเมื่อมีระยะเวลาการใช้ยานานขึ้น, ผู้ป่วย D,F และ G (ภาพที่ 7,9,10) ที่แม้จะใช้ยาร่วมมีฤทธิ์เป็น moderate และ mild CYP inhibitor แต่เมื่อได้รับยา-โรแฟมพิซิน ค่า INR ยังคงลดต่ำกว่า INR เป้าหมาย (ภาพที่ 12)



ภาพที่ 12 กราฟแสดงขนาดยา-warfarin และค่า INR ของผู้ป่วย I

หมายเหตุ ระยะเวลาตั้งแต่ -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยา-โรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

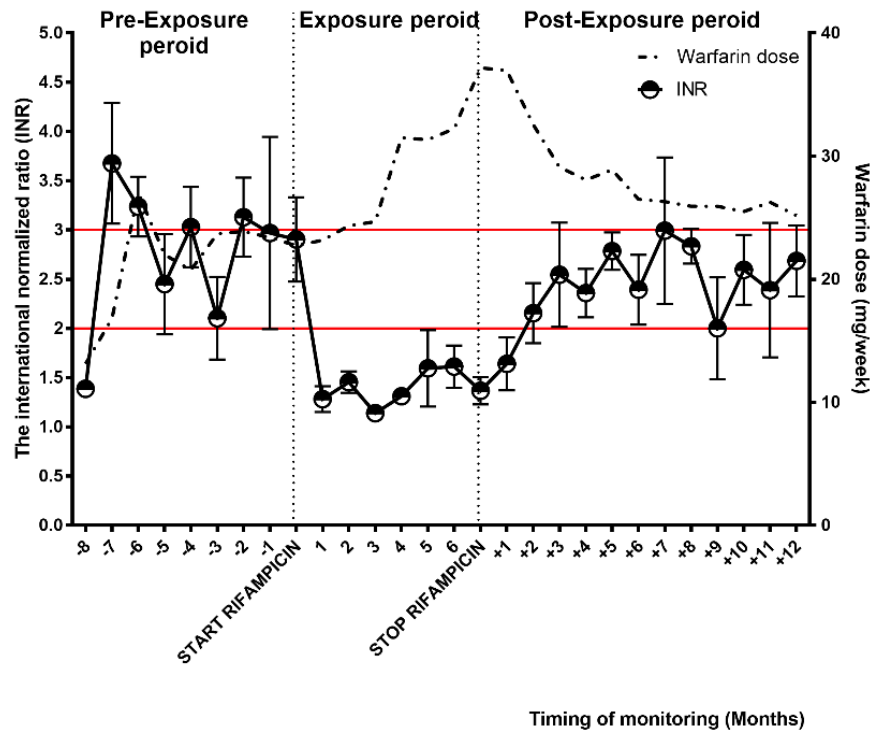
ระยะเวลาดั้งแต่ Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยา-โรแฟมพิซินร่วมกับยา-warfarin (exposure period)

ระยะเวลาดั้งแต่ Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยา-โรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{[\text{prothrombin}]}{[\text{prothrombin normal}]^{ISI}}$

จากแนวโน้ม INR ของผู้ป่วยแต่ละคนจะเห็นว่าค่า INR ขณะใช้ยา-โรแฟมพิซินร่วมกับยา-warfarin นั้นมีค่าลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับ INR ช่วงก่อนใช้ยา-โรแฟมพิซิน โดยช่วงแรกที่ใช้ยาร่วมกัน แม้จะมีการปรับขนาดยา-warfarin เพิ่มขึ้น แต่ไม่สามารถเพิ่ม INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้ ต้องใช้เวลาสักระยะเพื่อให้ INR ค่อยๆ เพิ่มขึ้นมาอยู่ในช่วงเป้าหมาย แต่แนวโน้มส่วนใหญ่นั้นแม้จะปรับขนาดยา-warfarin เพิ่มขึ้นยังคงไม่ส่งผลให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายตลอดช่วงของการใช้ยาร่วมกัน

ส่วนช่วงหลังจากหยุดยา-warfarin จะเห็นว่าต้องใช้เวลาลักษณะที่ค่า INR จะกลับมาอยู่ในช่วงเป้าหมาย ซึ่งในภาพรวมค่าเฉลี่ย INR ของผู้ป่วยแต่ละคน มีความสอดคล้องกับภาพรวมค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงในภาพที่ 13



ภาพที่ 13 กราฟแสดงขนาดยา-warfarin เฉลี่ยและค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 9 คน

หมายเหตุ ระยะเวลาดัง -8 ถึง start rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนก่อนได้รับยา-ไรแฟมพิซิน (pre-exposure period)

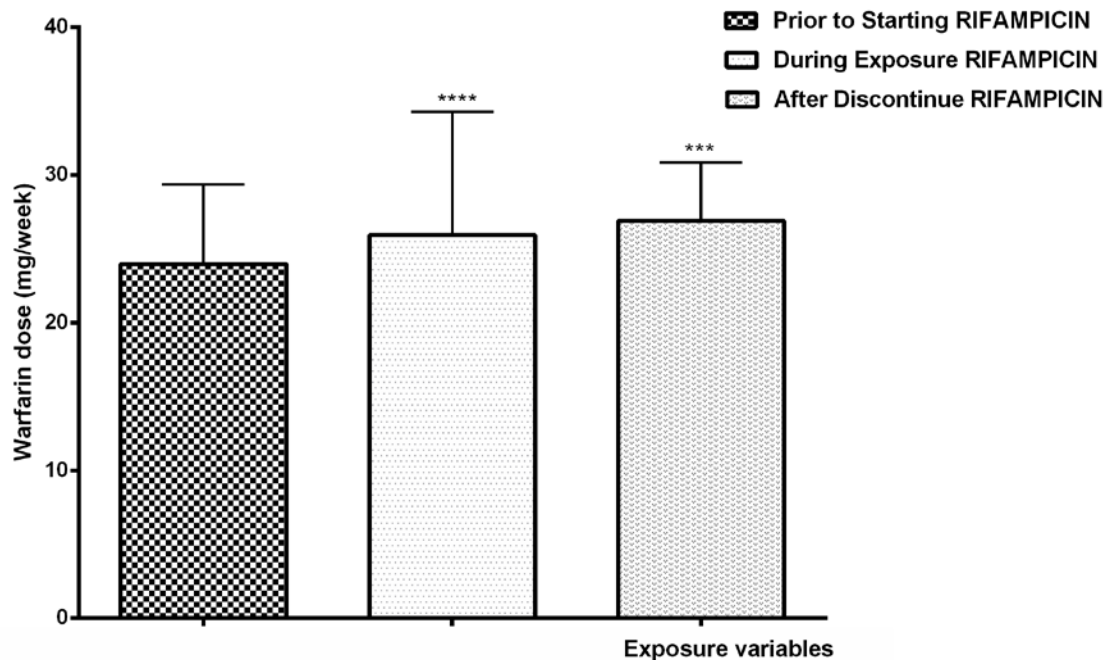
ระยะเวลาดัง Start rifampicin ถึง stop rifampicin หมายถึง จำนวนเดือนที่ได้รับยา-ไรแฟมพิซินร่วมกับยา-warfarin (exposure period)

ระยะเวลาดัง Stop rifampicin ถึง +8 หมายถึง จำนวนเดือนหลังหยุดใช้ยา-ไรแฟมพิซิน (post-exposure period)

INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = $\frac{[\text{prothrombin}]}{[\text{prothrombin normal}]^{ISI}}$

จากข้อมูลผู้ป่วยทั้ง 9 รายพบว่าค่า INR ของผู้ป่วยทุกรายจะลดลงต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา (ค่า INR เป้าหมายคือ 2-3) เมื่อได้รับยา-ไรแฟมพิซินร่วมกับยา-warfarin ไปแล้วอย่างน้อย 1 เดือน โดยระหว่างที่ใช้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกันจะสามารถสังเกตจากภาพที่ 13 ได้ว่ามีการเพิ่มขนาดยา-warfarin ของผู้ป่วย เพื่อจะทำให้ค่า INR กลับไปอยู่ในช่วงเป้าหมายแต่ไม่สามารถทำให้ค่า INR กลับมาอยู่ในช่วงเป้าหมายได้ จากภาพที่ 14 และ 15 แสดงให้เห็นถึงการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างมี

นัยสำคัญ แต่ค่า INR กลับให้ผลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แสดงถึงอิทธิพลที่เกิดจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ของไรแฟมพิซิน หลังจากผู้ป่วยทั้ง 9 รายหยุดยาไรแฟมพิซินต้องใช้เวลาอย่างน้อย 2 เดือน ค่า INR จึงจะกลับไปอยู่ในช่วงเป้าหมายอีกครั้ง



ภาพที่ 14 แผนภูมิแท่งแสดงขนาดยา(ขนาดยาเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซินทั้งหมด 8 เดือนถึงวันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน, ช่วงขณะใช้ยาไรแฟมพิซิน ร่วมกับยาแวนคอสแตตินตั้งแต่วันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน 6 เดือน และช่วงหลังจากหยุดใช้ยาไรแฟมพิซินตั้งแต่วันที่หยุดใช้ยาไรแฟมพิซินจนครบ 12 เดือน

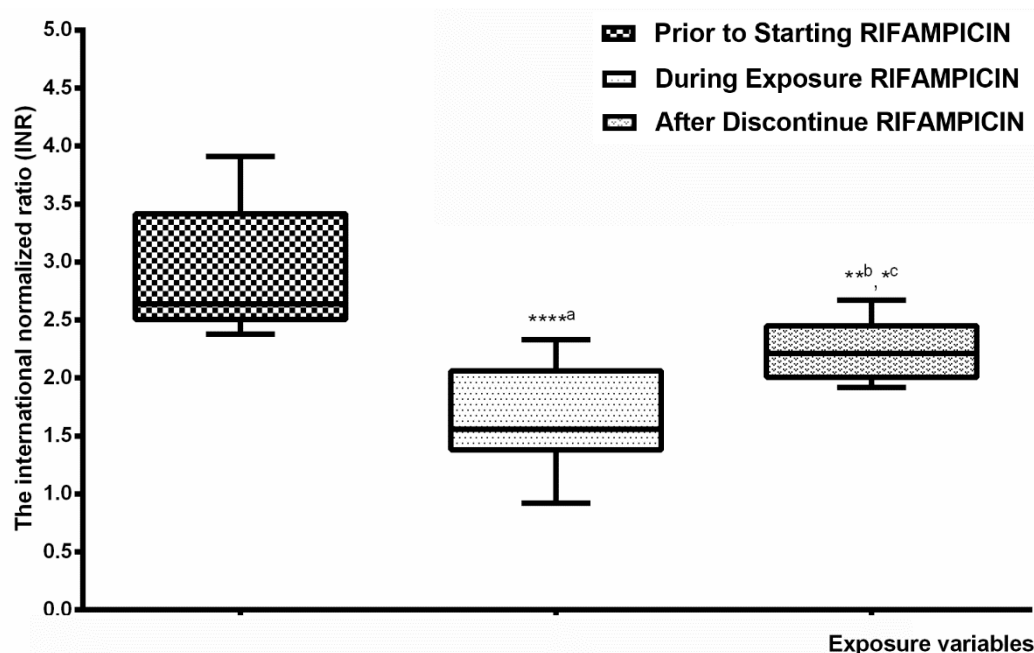
หมายเหตุ การกระจายของข้อมูลเป็นแบบแจกแจงไม่ปกติ (non-normal distribution) และมีความแตกต่างของความแปรปรวนของชุดข้อมูล (non-homogeneity of variance) โดยทดสอบด้วย Shapiro-Wilk normality test และ Levene statistic ตามลำดับ

Prior to start rifampicin หมายถึง ช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซินทั้งหมด 8 เดือนถึงวันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน

During exposure rifampicin หมายถึง ช่วงขณะใช้ยาไรแฟมพิซิน ร่วมกับยาแวนคอสแตตินตั้งแต่วันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน 6 เดือน

After discontinue rifampicin หมายถึง ช่วงหลังจากหยุดใช้ยาไรแฟมพิซินตั้งแต่วันที่หยุดใช้ยาไรแฟมพิซินจนครบ 12 เดือน

Repeated measure2-way anova with Tukey's multiple comparisons test (***, adjusted p-value < 0.001; ****, adjusted p-value < 0.0001)



ภาพที่ 15 กราฟแสดงลักษณะการกระจายของข้อมูล INR (box and whisker plots) ในผู้ป่วยช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน, ช่วงขณะใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาวัณฟาริน และช่วงหลังจากหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน

หมายเหตุ การกระจายของข้อมูลเป็นแบบแจกแจงไม่ปกติ (non-normal distribution) และไม่มี ความแตกต่างของความแปรปรวนของชุดข้อมูล (homogeneity of variance) โดยทดสอบด้วย Shapiro-Wilk normality test และ Levene statistic ตามลำดับ

Prior to start rifampicin หมายถึง ช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซินทั้งหมด 8 เดือนถึงวันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน

During exposure rifampicin หมายถึง ช่วงขณะใช้ยาไรแฟมพิซิน ร่วมกับยาวัณฟารินตั้งแต่วันที่เริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน 6 เดือน

After discontinue rifampicin หมายถึง ช่วงหลังจากหยุดใช้ยาไรแฟมพิซินตั้งแต่วันที่หยุดใช้ยาไรแฟมพิซินจนครบ 12 เดือน

Repeated measure 2-way anova with Tukey's multiple comparisons test (*, adjusted p-value < 0.05; ***, adjusted p-value < 0.001)

a หมายถึง คำนัยสำคัญทางสถิติของขนาดยาวัณฟารินเมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซิน

b หมายถึง คำนัยสำคัญทางสถิติของขนาดยาวัณฟารินเมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน

c หมายถึง คำนัยสำคัญทางสถิติของขนาดยาวัณฟารินเมื่อเทียบระหว่างขณะที่ได้รับยาไรแฟมพิซินกับหลังหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน

จากผลการศึกษาด้านขนาดยาวัณฟารินที่ใช้และค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 9 คนในสามช่วงเวลา นำมาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงเวลาเพื่อศึกษาว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญอย่างไร โดยแบ่งออกเป็น เปรียบเทียบช่วงก่อนได้รับยาไรแฟมพิซินกับขณะที่ได้รับยา

โรแฟมพิซิน เปรียบเทียบขณะใช้ยาโรแฟมพิซินกับช่วงหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน และเปรียบเทียบขณะใช้ยาโรแฟมพิซินกับช่วงหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน ซึ่งผลการเปรียบเทียบพบว่า ในด้านขนาดยาวาร์ฟาริน มีการใช้ขนาดยาเพิ่มขึ้นในช่วงขณะได้รับยาโรแฟมพิซินและช่วงหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน เมื่อเทียบกับช่วงก่อนได้รับยาโรแฟมพิซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ในด้านค่า INR เฉลี่ย พบว่า ค่า INR เฉลี่ยมีค่าลดลงในช่วงขณะได้รับยาโรแฟมพิซินและช่วงหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน เมื่อเทียบกับช่วงก่อนได้รับยาโรแฟมพิซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) และมีค่าลดลงในช่วงขณะใช้ยาโรแฟมพิซินเมื่อเทียบกับช่วงหลังหยุดยาโรแฟมพิซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) จากนั้นคิดเป็นค่าอัตราส่วนระหว่างขนาดยาวาร์ฟารินต่อค่า INR (Dose/INR ratio) พบว่าอัตราส่วนในช่วงก่อนได้รับยาโรแฟมพิซินกับขณะได้รับยาโรแฟมพิซิน และในช่วงก่อนได้รับยาโรแฟมพิซินกับหลังได้รับยาโรแฟมพิซินมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) แสดงให้เห็นแนวโน้มว่าในช่วงที่ใช้ยาโรแฟมพิซิน และหลังจากหยุดใช้ยาโรแฟมพิซินจะต้องใช้ขนาดยาวาร์ฟารินที่มากขึ้นเมื่อเทียบกับช่วงก่อนใช้ยาโรแฟมพิซินในการปรับค่า INR ให้เพิ่มขึ้นแต่ละหน่วย (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 4 แสดงขนาดยาวาร์ฟารินและค่า INR

	ก่อนได้รับยา โรแฟมพิซิน	ขณะได้รับยา โรแฟมพิซิน	หลังหยุดยา โรแฟมพิซิน	ค่านัยสำคัญทางสถิติ ^a (adjusted P-value)
ขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	21 $\pm$ 14.5	29.2 $\pm$ 27.9	29.2 $\pm$ 15.7	0.0382 ^{*b} , 0.0186 ^{*c} , >0.9999 ^d
ค่า INR เฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	2.9 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 1.0	2.2 $\pm$ 0.8	<0.001 ^{***e} , <0.001 ^{***f} , 0.0343 ^g
อัตราส่วนของขนาดยาวาร์ฟารินต่อค่า INR (Dose/INR ratio) ^k (mean $\pm$ SD)	9.7 $\pm$ 9.8	22.4 $\pm$ 24.5	18.1 $\pm$ 15.5	0.008 ^{**h} , 0.007 ^{**i} , 0.2998 ^j

หมายเหตุ : INR หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสมการ = [prothrombin] / {prothrombin normal}^{ISI}

a หมายถึง ค่านัยสำคัญทางสถิติที่ทดสอบด้วย repeated measure ANOVA multiple comparison test (*, P-value < 0.05; **, P-value < 0.001; ***, P-value < 0.0001).

b หมายถึง ค่านัยสำคัญทางสถิติระหว่างขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้รับก่อนได้รับยาโรแฟมพิซินเทียบกับขณะได้รับยาโรแฟมพิซิน

c หมายถึง ค่านัยสำคัญทางสถิติระหว่างขนาดยาที่ได้รับก่อนได้รับยาโรแฟมพิซินเทียบกับหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน

d หมายถึง ค่านัยสำคัญทางสถิติระหว่างขนาดยาที่ได้รับระหว่างการได้รับยาโรแฟมพิซิน เทียบกับหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน

e หมายถึง ค่านัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่า INR ก่อนได้รับยาโรแฟมพิซิน เทียบกับขณะได้รับยาโรแฟมพิซิน

f หมายถึง ค่านัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่า INR ก่อนได้รับยาโรแฟมพิซิน เทียบกับหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน

g หมายถึง ค่านัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่า INR ระหว่างได้รับยาโรแฟมพิซิน เทียบกับหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน

h หมายถึง คำนวณค่าสำคัญทางสถิติระหว่างค่าอัตราส่วนของขนาดยารวาร์ฟารินต่อค่า INR ระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซิน เทียบกับขณะได้รับยาไรแฟมพิซิน

i หมายถึง คำนวณค่าสำคัญทางสถิติระหว่างค่าอัตราส่วนของขนาดยารวาร์ฟารินต่อค่า INR ระหว่างก่อนได้รับยาไรแฟมพิซิน เทียบกับหลังหยุดยาไรแฟมพิซิน

j หมายถึง คำนวณค่าสำคัญทางสถิติระหว่างค่าอัตราส่วนของขนาดยารวาร์ฟารินต่อค่า INR ระหว่างได้รับยาไรแฟมพิซิน เทียบกับ หลังหยุดยาไรแฟมพิซิน

k หมายถึง อัตราส่วนระหว่างขนาดยารวาร์ฟาริน(มก./สัปดาห์) ต่อค่า INR

3.3 ร้อยละการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน (%dose adjustment) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับไรแฟมพิซินให้ได้ INR ตามเป้าหมาย

จากตารางที่ 6 ผลการศึกษาร้อยละการปรับขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสม พบว่าในการพิจารณาค่า INR ของผู้ป่วยทั้ง 9 คน มีเพียง 2 คน ที่ได้ INR ตามเป้าหมาย (2.0 - 3.0) โดยมีขนาดยารวาร์ฟารินก่อนเริ่มใช้ยาไรแฟมพิซินอยู่ที่ 15.00 และ 7.50 มก./สัปดาห์ เมื่อใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมด้วยจึงปรับขนาดยาเพิ่มมาเป็น 21 และ 17.50 มก./สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 40.00 และร้อยละ 133.33 ตามลำดับ ขนาดยาดังกล่าวทำให้ได้ INR เท่ากับ 2.29 และ 2.3 ตามลำดับ คิดเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SEM) เท่ากับร้อยละ 86.67 ± 66.00

ส่วนผู้ป่วยอีกเจ็ดคนได้รับการปรับขนาดยาแล้วได้ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมาย โดยขนาดยาสูงสุดที่ได้รับเป็นร้อยละ 60.00, 25.92, 250, 100, 50, 66.67 และ 29.17 ตามลำดับ

3.4 ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (onset time)

จากภาพที่ 13 แสดงค่า INR เฉลี่ยของทั้ง 9 คน พบได้ว่าค่า INR ลดลงในช่วง 1 เดือนแรก บ่งบอกถึงระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน(onset time)เกิดขึ้นในช่วงนี้ จากผลการวิเคราะห์ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (onset time) โดยพิจารณาค่า INR ของผู้ป่วยทั้ง 9 คน เป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SEM) เทียบกับเวลาที่จุดเริ่มต้นเมื่อเริ่มใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับยารวาร์ฟารินเป็นเดือนที่ 0 และระยะเวลาหลังจากใช้ยาพร้อมกันเป็นเวลา 3 เดือนแรก นำมาสร้างสมการเพื่อใช้ทำนายระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (onset time) ภายใตสมมติฐานที่ว่า การลดลงของ INR เป็นแบบเส้นตรง โดยให้ x เป็นระยะเวลาหลังจากเริ่มยาไรแฟมพิซิน (เดือน) และ y เป็นร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า INR จากค่า INR เริ่มต้นเมื่อเริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน ได้สมการดังนี้ ร้อยละของ INR ที่เพิ่มขึ้น = $-20.81 \times \text{ระยะเวลาหลังจากเริ่มยาไรแฟมพิซิน (เดือน)} - 15.03$, $R^2=0.6342$ พบว่า

ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินเริ่มส่งผลกระทบต่อขนาดยารวาร์ฟาริน หรือทำให้ค่า INR ลดลงร้อยละ 25, 50, 75 (onset time) เป็น 0.48 เดือน, 1.68 เดือน, 2.88 เดือน ตามลำดับ

3.5 ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินไม่ส่งผลกระทบต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (offset time)

จากภาพที่ 13 กราฟแสดงค่า INR เฉลี่ยของทั้ง 9 คน หลังจากที่ยาไรแฟมพิซินไปแล้ว จะพบว่า INR เริ่มเข้าสู่ช่วงเป้าหมายในช่วงเวลาหลังจากหยุดยาไรแฟมพิซินไปแล้วมากกว่า 1 เดือน ผลการวิเคราะห์ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินไม่ส่งผลกระทบต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (offset time) จากผู้ป่วยที่ใช้ ยารวาร์ฟารินร่วมกับไรแฟมพิซินจำนวน 9 คน โดยหาสมการความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่า INR จากตอนก่อนหยุดยาไรแฟมพิซิน ให้เป็นแกน y กับระยะเวลาหลังจากหยุดยา ไรแฟมพิซิน (เดือน) ให้เป็นแกน x ภายใต้สมมติฐานการเปลี่ยนแปลง INR เป็นแบบเส้นตรง ได้ ความสัมพันธ์ดังนี้ ร้อยละของ INR ที่เพิ่มขึ้น = $34.63 \times \text{ระยะเวลาหลังจากหยุดยาไรแฟมพิซิน (เดือน)} + 1.302$, $R^2 = 0.9912$ แสดงให้เห็นว่า ขนาด INR เพิ่มขึ้นจากตอนก่อนหยุดยาร้อยละ 25 เมื่อ 0.68 เดือน เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 เมื่อ 1.41 เดือน และเพิ่มขึ้นร้อยละ 75 เมื่อ 2.13 เดือน

3.6 ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินยังคงส่งผลกระทบต่อขนาดยารวาร์ฟารินแม้หยุดยาไปแล้ว (Residual effect time)

จากภาพที่ 13 ผลการวิเคราะห์ในผู้ป่วยทั้งหมด 9 คน โดยนำค่า INR ของผู้ป่วยเมื่อหยุดยา ไรแฟมพิซินในเดือนที่ 0 จนถึงเดือนที่ 7 มาหาค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SEM) จากนั้นจึงนำมาสร้างสมการทำนายผลตกค้างของยาไรแฟมพิซินภายใต้สมมติฐานว่า การเปลี่ยนแปลง INR อยู่ในรูปแบบเส้นตรง ได้สมการดังนี้ $\text{INR} = 0.406 \times \text{ระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซิน ยังคงส่งผลกระทบต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (เดือน)} + 1.321$, $R^2 = 0.987$ นำค่า INR เฉลี่ยเมื่อหยุดใช้ยา ไรแฟมพิซินของผู้ป่วยทั้ง 9 คน มีค่า INR = 2.90 มาแทนเป็นค่า x ในสมการพบว่า ผลตกค้างของยา ไรแฟมพิซินในผู้ป่วย 9 คนนี้มีค่าเท่ากับ 3.89 เดือน

ตารางที่ 5 แสดงร้อยละการปรับขนาดยาตัวแปรฟาริน (%dose adjustment) ที่เหมาะสมเพื่อให้ INR ตามเป้าหมาย, ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟาริน (Onset time), ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟาริน (Offset time) และระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟารินแม้หยุดยาไปแล้ว (Residual effect time)

การปรับขนาดยาตัวแปรฟาริน (%dose adjustment) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรแฟมพิซินให้ได้ INR ตามเป้าหมาย ^a	
ร้อยละของขนาดยาที่เพิ่มขึ้นเพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย (mean $\pm$ SEM)	86.67 $\pm$ 66.00
ระยะเวลา (เดือน) ที่ยาโรแฟมพิซินส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟาริน (Onset time) ^b	
INR ลดลงร้อยละ 25 จากเบสไลน์	0.48
INR ลดลงร้อยละ 50 จากเบสไลน์	1.68
INR ลดลงร้อยละ 75 จากเบสไลน์	2.88
ระยะเวลา (เดือน) ที่ยาโรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟาริน (Offset time) ^c	
INR เพิ่มขึ้นร้อยละ 25 จากเบสไลน์	0.68
INR เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 จากเบสไลน์	1.41
INR เพิ่มขึ้นร้อยละ 75 จากเบสไลน์	2.13
ระยะเวลา (เดือน) ที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟารินแม้หยุดยาไปแล้ว (Residual effect time) ^d	3.89

หมายเหตุ a หมายถึง ร้อยละของขนาดยาตัวแปรฟารินที่ถูกปรับขนาดยาขึ้น (%dose adjustment) เพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย(2.00-3.00) โดยมีผู้ป่วยจำนวนเพียง 2 คนเท่านั้นที่เมื่อปรับขนาดยาตัวแปรฟารินแล้วให้ INR อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายในขณะที่ได้รับยาโรแฟมพิซินอยู่

b หมายถึง ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟาริน (onset time) โดยพิจารณาค่า INR เป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SEM) เทียบกับเวลาที่จุดเริ่มต้นเมื่อใช้ยาโรแฟมพิซินครั้งแรก (เดือนที่ 0) และระยะเวลาหลังจากใช้ยาร่วมกันเป็นเวลา 3 เดือนแรก นำมาสร้างสมการเพื่อใช้ทำนายระยะเวลายาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟาริน (onset time) ภายใต้สมมติฐานที่ว่า การลดลงของ INR เป็นแบบเส้นตรง โดยให้แกน x เป็นระยะเวลาหลังจากเริ่มยาโรแฟมพิซิน (เดือน) ส่วนแกน y เป็นร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า INR จากค่า INR เริ่มต้นเมื่อเริ่มใช้ยาทั้งสองร่วมกัน ได้สมการดังนี้ ร้อยละของ INR ที่ลดลง = $-20.81 \times$ ระยะเวลาหลังจากเริ่มยาโรแฟมพิซิน(เดือน) $- 15.03$, $R^2=0.6342$

c หมายถึง ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยาตัวแปรฟาริน (offset time) จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวแปรฟารินร่วมกับยาโรแฟมพิซินทั้ง 9 คน โดยหาสมการความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่า INR จากตอนก่อนหยุดยาโรแฟมพิซิน ให้เป็นแกน y กับระยะเวลาหลังจากหยุดยาโรแฟมพิซิน (เดือน) ให้เป็นแกน x ภายใต้สมมติฐานการเปลี่ยนแปลง INR เป็นแบบเส้นตรง ได้ความสัมพันธ์ดังนี้ ร้อยละของ INR ที่เพิ่มขึ้น = $34.63 \times$ ระยะเวลาหลังจากหยุดยาโรแฟมพิซิน (เดือน) $+ 1.302$, $R^2=0.9912$

d หมายถึง ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟารินแม้หยุดยาแล้ว (residual effect time) จากผลการวิเคราะห์ค่า INR ของผู้ป่วยทั้ง 9 คน เมื่อหยุดยาโรแฟมพิซินในเดือนที่ 0 จนถึงเดือนที่ 7 มาหาค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SEM) จากนั้นจึงนำมาสร้างสมการทำนายผลตกค้างของยาโรแฟมพิซินภายใต้สมมติฐานว่าการเปลี่ยนแปลง INR อยู่ในรูปแบบเส้นตรง ได้สมการดังนี้ $INR = 0.406 \times \text{ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (เดือน)} + 1.321$, $R^2 = 0.987$

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีความสำคัญในการใช้รักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ โรคลิ้มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ โรคลิ้นหัวใจรั่ว โดยยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินที่สามารถทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาโรเฟมพิซินได้ เนื่องจาก โรเฟมพิซินมีความสามารถในการเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 ที่ยาวาร์ฟารินเป็นซับสเตรท ส่งผลให้เกิดการลดระดับของยาวาร์ฟารินในร่างกายได้เร็วกว่าปกติ จากงานวิจัยในปี ค.ศ.1974 O'Reilly RA และคณะ (27) ได้ศึกษาผลของการใช้โรเฟมพิซิน 600 mg ต่อวันร่วมกับยาวาร์ฟาริน พบว่าพื้นที่ใต้กราฟของยาวาร์ฟาริน (AUC) ลดลง 57% และเวลาที่เลือดเริ่มแข็งตัว (Prothrombin time area) ลดลง 52% เป็นสาเหตุให้ INR ของผู้ป่วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้การใช้ยาวาร์ฟารินร่วมกับโรเฟมพิซิน จึงต้องเพิ่มขนาดของยาวาร์ฟารินเพื่อให้มีปริมาณความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงพอที่จะทำให้เกิดผลการรักษาที่ต้องการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินร่วมกับโรเฟมพิซิน ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ.2553 ถึง 30 กรกฎาคม พ.ศ.2561 มีผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินร่วมกับยาโรเฟมพิซินจำนวนทั้งหมด 40 คน คัดออกทั้งหมด 31 คน ผู้ป่วยเหลือเข้าเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 9 คน ลักษณะพื้นฐานที่เก็บข้อมูลได้แก่ เพศ อายุ โรคที่เป็นสาเหตุของการใช้ยาวาร์ฟาริน โรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคไขมันในเลือดสูง และโรคอื่นๆ ประวัติการใช้ยา ได้แก่ ยาที่เมแทบอลิซึมผ่าน CYP450 และสามารถยับยั้งเอนไซม์ได้ระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง ยารักษาโรคข้ออักเสบ ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร

ค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าINR ค่าอัตราการกรองของไต (GFR) ปริมาณครีเอตินินในกระแสเลือด (SrCr) ปริมาณอัลบูมินในกระแสเลือด (Alb) ค่าเอนไซม์ตับ (ALT, AST) และปริมาณยูเรียในกระแสเลือด (BUN) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน ขณะใช้ยา และหลังใช้ยานั้น ไม่ได้มีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาวัณโรตร่วมกับไรแฟมพิซิน ไม่ได้ทำให้การทำงานของตับ ไต หรือโปรตีนในเลือดเปลี่ยนแปลงไป

จากผลการศึกษา พบว่าในช่วงที่ใช้ยาวัณโรตร่วมกับยาไรแฟมพิซินและช่วงหลังจากหยุดยาไรแฟมพิซิน มีการใช้ขนาดยาวัณโรตเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับในช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน เมื่อเข้าสู่ช่วงที่ใช้ยาทั้งสองร่วมกันค่า INR ลดลงอย่างมากจนทำให้ต่ำกว่าค่าINRเป้าหมาย (2.0-3.0) แต่เมื่อหยุดใช้ยาไรแฟมพิซิน ค่า INR จึงค่อยๆเพิ่มขึ้นจนอยู่ในช่วงเป้าหมาย ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานของงานวิจัยนี้ ที่ว่าผู้ป่วยมีการใช้ขนาดยาวัณโรตเพิ่มขึ้น และมีค่า INR ต่ำลงเมื่อใช้ยาวัณโรตร่วมกับยาไรแฟมพิซิน

จากการวิเคราะห์ร้อยละการปรับขนาดยาวัณโรต (%dose adjustment) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับไรแฟมพิซินให้ได้ INR ตามเป้าหมายในผู้ป่วย 9 คน พบว่ามีเพียง 2 คน ที่ได้ค่า INR ตามเป้าหมายในช่วงที่ใช้ยาวัณโรตร่วมกับไรแฟมพิซิน โดยปรับขนาดยาวัณโรตเพิ่มขึ้นมากกว่าเดิมร้อยละ 40 และร้อยละ 133.33 ตามลำดับ ซึ่งจากผลการวิเคราะห์เป็นเพียงข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงไม่สามารถนำมาเป็นแนวทางในการใช้ปรับขนาดยาวัณโรตเมื่อใช้ร่วมกับยาไรแฟมพิซินได้

จากงานวิจัยในปี ค.ศ.1997 ของ Jacquelyn S. Cropp และคณะ (19) เรื่องแนวทางการปรับขนาดยาวัณโรตในผู้ป่วยที่ใช้ยาไรแฟมพิซิน กล่าวไว้ว่าต้องปรับขนาดยาวัณโรตเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 100-200 ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับงานวิจัยในปี ค.ศ.2011 ของ Tammy J. Bungard และคณะ (21) ที่แนะนำให้ปรับขนาดยาต่อสัปดาห์เพิ่มขึ้นจนถึง 2-3 เท่าจากเดิม แต่ในการวิเคราะห์ผู้ป่วย 9 คนนี้ มีการปรับขนาดยาสูงที่สุดมากกว่าร้อยละ 100 แค่เพียง 3 คนเท่านั้น ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้ INR ตามเป้าหมาย และไม่สามารถวิเคราะห์ได้ว่าควรปรับ INR เพิ่มขึ้นเท่าไร จากกลุ่มตัวอย่างนี้

จากผลงานวิจัยยังพบว่า ผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาเพียงร้อยละ 40 ก็สามารถถึง INR ตามเป้าหมายได้ ซึ่งไม่เป็นไปตามงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น เป็นไปได้ว่าเกิดจากอิทธิพลของปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการตอบสนองของยาวัณโรต อ้างอิงจากงานวิจัยในปี ค.ศ.2005 Lee V และคณะ (26) ได้

กล่าวถึงปัจจัยที่มีผลต่อการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน ได้แก่ อายุ ยาร่วม และการได้รับอาหารที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค ด้วยปัจจัยดังกล่าวส่งผลให้ผู้ป่วยมีค่า INR ที่สูงขึ้นได้ อีกทั้ง ปัจจัยทางพันธุกรรมต่างก็มีผลต่อการตอบสนองของยารวาร์ฟารินซึ่งเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ในแต่ละบุคคล ด้วยเหตุนี้การติดตามค่า INR และการปรับขนาดยาในผู้ป่วยให้เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญมากกว่าการยึดตามหลักแนวทางของการศึกษาเพียงอย่างเดียว

จากผลการศึกษาหาค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 9 คนในสามช่วงเวลา ได้แก่ ช่วงก่อนเริ่มยาไรแฟมพิซิน 8 เดือน ขณะใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับวาร์ฟาริน 6 เดือน และหลังหยุดยาไรแฟมพิซิน 12 เดือน จากงานวิจัยในปี ค.ศ.2005 ของ Lee V และคณะ (26) พบว่าในช่วงก่อนใช้ยาไรแฟมพิซิน 8 เดือน ผู้ป่วยแต่ละคนมี INR ที่แตกต่างกันออกไป เนื่องมาจากปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยเอง เช่น อายุ โรคประจำตัว การใช้ยาร่วม เป็นต้น ทำให้ค่า INR ที่ได้มีค่าแตกต่างกัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานก็มีค่ามาก แต่พอเข้าสู่ช่วงที่มีการใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับวาร์ฟาริน เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการลดลงของ INR กับเวลาที่เริ่มยาไรแฟมพิซิน พบว่าขนาด INR จะลดลงร้อยละ 25 ที่ 13.44 วัน และ ลดลงร้อยละ 50 ที่ 47.04 วัน จะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ INR จะลดลงอย่างมากในช่วง 1 เดือนแรก แต่จากงานทบทวนวรรณกรรมของ Tammy J. Bungard และคณะ (21) ได้คาดการณ์ออนเซตที่ส่งผลให้เพิ่มการเมแทบอลิซึมของวาร์ฟาริน ว่าอยู่ในช่วง 1-3 สัปดาห์ ประกอบกับงานวิจัยในปี ค.ศ.1997 ของ Jacquelyn S. Cropp และคณะ (19) ที่รายงานระยะเวลาที่ยาไรแฟมพิซินส่งผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน (onset time) มีระยะเวลาไม่น้อยกว่า 7 วัน พบว่าผลของออนเซตไม่ได้เป็นไปในทางเดียวกัน อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากความแตกต่างของประชากรและพันธุกรรม หรืออาจเป็นผลจากข้อจำกัดของข้อมูลที่ไม่ละเอียดพอที่จะใช้ดูแนวโน้มแท้จริงของออนเซตในช่วง 1 เดือนแรกได้

ในขณะที่ใช้ยาไรแฟมพิซินร่วมกับวาร์ฟารินพบว่า ค่าเฉลี่ย INR ของผู้ป่วยทั้ง 9 คนมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานน้อยลงกว่าเดิมแสดงถึงอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินและยาไรแฟมพิซินที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR ที่ลดลงจนใกล้เคียงกันในแต่ละราย หลังจากหยุดยาไรแฟมพิซินพบว่าค่า INR ของผู้ป่วยค่อยๆ เริ่มสูงขึ้น ใช้เวลา 2 เดือนถึงจะกลับมาเข้าสู่ช่วง INR เป้าหมาย เมื่อใช้สมการทำนายการเปลี่ยนแปลงในช่วงนี้ พบว่าผู้ป่วยจะสามารถมีค่า INR เทียบเท่ากับตอนก่อนใช้ยาไรแฟมพิซินใช้เวลา 3.89 เดือน หรือประมาณ 3 เดือน 25 วัน (Residual effect time)

จากงานวิจัยของ Jacquelyn S. Cropp และคณะ (19) ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวกับการแนะนำการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับยาเหี่ยวนาเอนไซม์ทำให้การเมแทบอลิซึมยารวาร์ฟารินสูงขึ้น ได้

คาดการณ์ออฟเซตไว้จากค่าครึ่งชีวิตของโรแฟมพิซินร่วมกับระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ในตับให้กลับมาที่เบสไลน์ ซึ่งคาดว่าออฟเซตน่าจะเกิดขึ้นในช่วง 21 วัน เช่นเดียวกับงานวิจัยแบบรายงานเคสของเมื่อปี ค.ศ.2007 Karissa Y. Kim และคณะ (22) ที่กล่าวไว้ว่าออฟเซตของอันตรกิริยามักเกิดภายใน 2-3 สัปดาห์ หรืออาจจะมากกว่านั้น ซึ่งจากการวิเคราะห์ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยาแวนิลลินในผู้ป่วย 9 คน พบว่าที่ 2-3 สัปดาห์ ร้อยละ INR เพิ่มขึ้นจากเดิมเพียง 18.62 - 27.27% และใช้เวลาถึง 1.41 เดือน เทียบเท่ากับ 1 เดือน 12 วัน ค่า INR ถึงจะเพิ่มขึ้นจากเดิม 50% แสดงให้เห็นว่าเวลา (21) วันไม่เพียงพอที่จะทำให้การทำงานของเอนไซม์ในตับกลับมาที่เบสไลน์

ทั้งนี้ การทำนายออนเซตและออฟเซตของงานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่ในหลายประเด็น ประเด็นแรกคือ ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง INR กับเวลาเกิดขึ้นภายใต้อิทธิพลจากการปรับขนาดยาแวนิลลินที่ไม่มีรูปแบบจำเพาะ ทำให้ไม่สามารถทำนายความสัมพันธ์ได้อย่างเที่ยงตรง ประเด็นต่อมาคือ จำนวนข้อมูลมีน้อย และการนัดตรวจของแพทย์ไม่ได้ถี่นักทำให้การทำนายรูปแบบความสัมพันธ์เป็นไปได้ยาก อีกทั้ง การปรับขนาดยาในผู้ป่วยไม่มากพอที่จะทำให้มีค่า INR ตามเป้าหมาย ทำให้ไม่สามารถสรุปและหาแนวโน้มการปรับยาที่เหมาะสมเพื่อให้ผู้ป่วยประสบความสำเร็จในการรักษาได้ สิ่งที่สำคัญในการตัดสินใจให้ยาโรแฟมพิซินร่วมกับแวนิลลินกับผู้ป่วยนั้นคือ ต้องปรับขนาดยาแวนิลลินให้สูงมากพอ และต้องคอยติดตามค่า INR ของผู้ป่วยบ่อยครั้งโดยเฉพาะในช่วง 1 เดือนขณะเริ่มยาโรแฟมพิซินและหลังหยุดยาโรแฟมพิซิน

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาผลของการเหนี่ยวนำเอนไซม์จากยาโรแฟมพิซินต่อยาแวนิลลินในผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสองร่วมกันที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พบว่าไม่สามารถทำนายร้อยละการปรับขนาดยาแวนิลลิน (%dose adjustment) ได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาแล้วค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายมีจำนวนน้อย ส่วนระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อขนาดยาแวนิลลิน (onset time) จะเกิดการลดลงของ INR อย่างชัดเจน ในช่วง 1 เดือนหลังจากเริ่มยา ส่วนระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินไม่ส่งผลต่อขนาดยาแวนิลลิน (offset time) จะเห็นได้อย่างชัดเจนในช่วง 1 เดือนหลังจากหยุดยาโรแฟมพิซิน และระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อขนาดยาแวนิลลินแม้จะหยุดยาไปแล้ว (residual effect time) สามารถทำนายได้ว่าค่า INR ของผู้ป่วยจะกลับมาที่ค่าเดิมได้ ต้องใช้เวลาประมาณ 3 เดือน 25 วัน

ข้อจำกัดของการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลแบบย้อนหลังทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยที่มีผลรบกวนต่อการศึกษาได้ เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วย พฤติกรรมการรับประทานอาหาร การใช้ยาอื่น ๆ นอกเหนือจากที่ได้รับจากโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังเป็นการใช้ยาร่วมกันที่เกิดได้น้อย และอันตรายที่เกิเกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้ในทางเวชปฏิบัติจะหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกัน เป็นสาเหตุให้ผู้วิจัยได้ข้อมูลผู้ป่วยมาเพียงแค่ 9 คน และการปรับขนาดวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละรายไม่ได้มีรูปแบบจำเพาะ ทำให้ไม่สามารถทำนายความสัมพันธ์ระหว่าง INR กับเวลาได้อย่างเที่ยงตรง อีกทั้งความถี่ของข้อมูลที่ได้มานั้นขึ้นอยู่กับรอบที่นัดตรวจของแพทย์และการให้ความร่วมมือของผู้ป่วย ซึ่งในบางรายมาพบแพทย์นานกว่า 1 เดือนหลังจากที่ใช้ยาร่วมกันแล้ว ทำให้การทำนายรูปแบบความสัมพันธ์ระหว่าง INR กับเวลาเป็นไปได้ยาก จึงเป็นข้อจำกัดของงานวิจัยนี้

ข้อเสนอแนะ

จากข้อจำกัดดังกล่าว หากมีความสนใจศึกษาโดยละเอียดควรทำการศึกษาแบบเก็บรวบรวมข้อมูลแบบไปข้างหน้า (Prospective cohort study) เพื่อที่จะติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่า INR ได้ถี่มากขึ้น ควรติดตามอย่างน้อยทุก 1 สัปดาห์ ใน 1 เดือนที่เริ่มและหยุดยาโรเฟมพิซิน เนื่องจากเป็นช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างสังเกตได้ชัดเจน และควรเพิ่มจากโรงพยาบาลเดียวเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลหลายแห่งเพื่อให้มีจำนวนประชากรมากขึ้นและได้ข้อมูลทางคลินิกอย่างต่อเนื่อง รวมถึงสามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อระดับยา วาร์ฟาริน และค่า INR ได้ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ ภ. COMMON PITFALL IN WARFARIN MANAGEMENT [Internet]. 2016 [Cited February 1, 2017]. Available at : <http://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=173>
2. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e637S-e68S.
3. Whitlock RC, Sun JC, Fries SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 suppl):e576S-e600S. doi: 10.1378/chest.11-2305. [PubMed 22315272]
4. Publications & Products | Guides & Toolkits |Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know | TB | CDC [Internet]. Center of Disease Control and Prevention. 2018 [cited 1 February 2018]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/index.htm>
5. Forrest GN, Tamura K. rifampicin combination therapy for non mycobacterial infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23:14.
6. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. Cell 2001; 104:901.

7. ศรีประภา เนตรนิยม แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ พ.ศ. 2556 = National tuberculosis control programe guidelines, Thailand, 2013. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: กรมควบคุมโรค . สำนักวัณโรค; 2013.
8. Guidelines for Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis and Patient Care 2017. World Health Organization; 2017.
9. Martins M, Reis A, Sales M, Nobre V, Ribeiro D, Rocha M et al. Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: a case report and review of the literature. BMC Pharmacology and Toxicology. 2013;14(1).
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981, 30:239–245.
11. เนตรนิยม ศ. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ พ.ศ. 2556 [Internet]. ห้องสมุดกรมควบคุมโรค. 2013 [cited 26 February 2018]. Available from: <http://e-lib.ddc.moph.go.th/pdf/eb333/eb333.pdf>
12. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 22 February 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rifamycins-rifampicin-rifabutin-rifapentine?search=rifampicin>
13. Sangviroon A, Panomvana D, Tassaneeyakul W, Namchaisiri J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variation Associated with VKORC1 and CYP2C9 Polymorphisms in Thai Patients Taking Warfarin. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2010;25(6):531-538.
14. Johnson J, Caudle K, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein C, Scott S et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for

- Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;102(3):397-404.
15. Lee C, Thrasher K. Difficulties in Anticoagulation Management during Coadministration of Warfarin and rifampicin. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2001 [cited 18 February 2018];21(10):1240-1246. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601670>
 16. การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ [Internet]. Research-system.siam.edu. 2018 [cited 23 February 2018]. Available from: http://www.research-system.siam.edu/images/coop/IT_Department/ShortyBluejova/583_ARM/07_ch2.pdf
 17. เมธาวิกุล พ.บ. ร, เมธาวิกุล พ.บ. ค. ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aspirin และ Clopidogrel ร่วมกับ Warfarin. วารสารกรมการแพทย์ [Internet]. 2017 [cited 23 February 2018];1:60. Available from: http://www.dms.moph.go.th/dmsweb/dmsweb_v2_2/content/org/webpageJDMS_30/demo/data/2560/2560-01/2560-1-9-3.pdf
 18. Maina M, Pastakia S, Manji I, Kirui N, Kirwa C, Karwa R. Describing the Profile of Patients on Concurrent rifampicin and Warfarin Therapy in Western Kenya: A Case Series. *Drugs in R&D* [Internet]. 2013 [cited 18 February 2018];13(3):191-197. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982688>
 19. Frymoyer A, Shugarts S, Browne M, Wu A, Frassetto L, Benet L. Effect of Single-Dose Rifampin on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;88(4):540-547.

20. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy*. 1997;17(5):917-28.
21. Bungard T, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. Drug Interactions Involving Warfarin: Practice Tool and Practical Management Tips. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada*. 2011;144(1):21-25.e9
22. Kim K, Epplen K, Foruhari F, Alexandropoulos H. Update on the Interaction of Rifampin and Warfarin. *Progress in Cardiovascular Nursing*. 2007;22(2):97-100.
23. Krajewski K. Inability to Achieve a Therapeutic INR Value While on Concurrent C. et al 2010
24. Maina M, Pastakia S, Manji I, Kirui N, Kirwa C, Karwa R. Describing the Profile of Patients on Concurrent rifampicin and Warfarin Therapy in Western Kenya: A Case Series. *Drugs in R&D [Internet]*. 2013 [cited 18 February 2018];13(3):191-197. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982688>
25. Kaewmoongkun S. Clinical and Environmental Factors Affecting the Stable Dose of Warfarin Therapy [Internet]. 2016. Available from: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/59/ingrc2016/pdf/MMP7.pdf>
26. Lee V, You J, Lee K, Chau T, Waye M, Cheng G. Factors Affecting the Maintenance Stable Warfarin Dosage in Hong Kong Chinese Patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005;20(1):33-38.
27. O'Reilly RA. Interaction of sodium warfarin and rifampin. *Ann Intern Med* 1974; 81: 337-40.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

แบบเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยาโรเฟมพิซิน
ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช จังหวัดกรุงเทพฯ

ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง
2. อายุ (ปี)
3. น้ำหนัก (กก)
4. ส่วนสูง (ซม)
5. BMI (กก/ม²)
6. ข้อบ่งใช้ของการใช้ยาแอสไพริน
7. ระยะเวลาในการใช้ยาแอสไพริน
8. INR เป้าหมายของผู้ป่วย
9. โรคประจำตัว
 - 9.1วันที่วินิจฉัย.....
 - 9.2วันที่วินิจฉัย.....
 - 9.3วันที่วินิจฉัย.....
 - 9.4วันที่วินิจฉัย.....
 - 9.5วันที่วินิจฉัย.....
10. ประวัติยาของผู้ป่วย

.....

.....

.....

.....
11. ประวัติการเกิดลิ่มเลือด

.....

.....

บันทึกค่าการแข็งตัวของเลือด (INR)

1. ก่อนเริ่มยาโรแฟมพิซิน 1 ปี

[illegible]

2. ขณะใช้ยาโรแฟมพิซิน

[illegible]

3. หลังหยุดยาไรแฟมพิซิน 1 ปี

[illegible]

ภาคผนวก ข
เอกสารรับรองโครงการวิจัย

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทยทหารอากาศ
ศูนย์วิจัยและพัฒนาสิ่งประดิษฐ์คิดค้นทางการแพทย์

ปรับปรุง : พ.ศ. 61

Institutional Review Board

เอกสารรับรองโครงการวิจัย IRB 90/61

พิจารณาโดย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ.

ขอรับรองว่า

โครงการ ผลของการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์จากยาไรแฟมพิซิน ต่อ ยาวาร์ฟาริน การศึกษาย้อนหลังจากปี
พ.ศ. ๒๕๕๓ ถึง พ.ศ. ๒๕๖๑ ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พอ.
โดย นาย ก้องภพ จันทรงสกุล
สังกัด กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทยทหารอากาศ

เอกสารที่พิจารณา

๑. โครงร่างงานวิจัย
๒. เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย และเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยฉบับภาษาไทย
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ. ได้พิจารณารายละเอียด
โครงร่างงานวิจัย เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย และเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
ฉบับภาษาไทยแล้ว ลงความเห็นว่ามีข้อขัดต่อสวัสดิภาพ หรือก่อให้เกิดภัยอันตรายแก่ผู้ถูกวิจัย
แต่ประการใด

จึงเห็นสมควร ให้ดำเนินการวิจัยในขอบข่ายของโครงการที่เสนอได้

ออกให้ ณ วันที่ ๒๖ มิถุนายน ๒๕๖๑

นาวาอากาศเอก 
(เพชร เกษตรสุวรรณ)

ประธานคณก.จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ.

พลอากาศตรี 
(อภิชาติ พลอยสังวาลย์)

ผู้อำนวยการ รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ.

ภาคผนวก ค
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง



แบบรายงานสรุปผลการวิจัย (Final Report)

รหัสโครงการ: 12/2561

โครงการวิจัยเรื่อง: ผลของการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์จากยาไรแฟมพิซินต่อยารวาร์ฟาริน การศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ พ.ศ. 2553 ถึง 2561
ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย: ภก.อ.ดร.วิศิษฐ์ ตันหยง ส่วนงาน: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ข้อมูลสรุปเกี่ยวกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย:

จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามที่ระบุต่อคณะกรรมการฯ	40	คน
จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด	40	คน
จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ไม่ผ่านการคัดกรอง	31	คน
จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ถอนตัว	0	คน
จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่เสียชีวิต	0	คน
จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่อยู่จนงานวิจัยเสร็จสิ้น	9	คน

ข้อมูลสรุปเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์

จำนวนผู้ร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ได้รับเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์	0	คน
จำนวนผู้ร่วมโครงการวิจัยในประเทศไทยทั้งหมดที่ได้รับเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		
ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน	0	คน
จำนวนผู้ร่วมโครงการวิจัยในต่างประเทศ (ถ้ามี) ที่ได้รับเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		
ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน	0	คน

มีรายงานการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยหรือไม่

☒ ไม่

☐ มี (โปรดแนบเอกสารการรายงาน)

มีรายงานการร้องเรียนหรือมีหนังสือตักเตือนต่อการทำวิจัยหรือตัวนักวิจัยระหว่างการทำวิจัยหรือไม่

☒ ไม่

☐ มี (โปรดแนบเอกสารการรายงาน)

ผลประโยชน์หรือผลกระทบเชิงลบต่ออาสาสมัครหลังเสร็จสิ้นการวิจัยหรือไม่

☒ ไม่

☐ มี (โปรดแนบเอกสารการรายงาน)

สรุปผลการวิจัย (หรือแบบบทคัดย่อ)

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561

เรื่อง ผลของการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์จากยาโรแฟมพิซินต่อยารวาร์ฟาริน การศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ พ.ศ. 2553 ถึง 2561 ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|----------------|-------------|---------------------|
| 1. นสภ. ก้องภพ | จันทรงสกุล | รหัสสนิสิต 57210101 |
| 2. นสภ. มุกกมล | กาญจนกำธร | รหัสสนิสิต 57210134 |
| 3. นสภ. ปวรรา | สุภาณุรักษ์ | รหัสสนิสิต 57210267 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.อ.ดร.วิศิษฐ์ ตันหยง
2. ภก.รศ.ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย (ที่ปรึกษาร่วม)
3. ร.อ.ภก.นที หลีกชัย เกษกรชำนาญการ ประจำโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช (ที่ปรึกษาร่วม)

บทคัดย่อ

การศึกษาวิจัยแบบตัดขวางเชิงพรรณนานี้เป็นการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาโรแฟมพิซิน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน (%dose adjustment) ที่ส่งผลให้ค่า INR อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย (2.0 – 3.0) , ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลต่อค่า INR (onset time), ระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มไม่ส่งผลต่อค่า INR (offset time) และระยะเวลาที่ยาโรแฟมพิซินยังคงส่งผลต่อค่า INR แม้หยุดยาไปแล้ว (residual effect time) โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 ระยะเวลา 8 ปี 6 เดือน โดยมีเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 9 คน ทดสอบความแตกต่างทางสถิติด้วย 2-way repeated measures ANOVA post-hoc analysis ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาก่อนที่ยาโรแฟมพิซินเริ่มส่งผลทำให้เกิดลดลงของค่า INR (onset time) อย่างมีนัยสำคัญนั้นมีระยะเวลาน้อยกว่า 1 เดือน ในทางกลับกันพบว่าค่า INR เริ่มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วง 1 เดือนหลังหยุดยาโรแฟมพิซินไปแล้ว (offset time) อย่างไรก็ตามแม้หยุดยาโรแฟมพิซินไปแล้วแต่ผลในเชิงลบของยาโรแฟมพิซินต่อค่า INR ก็ยังคงอยู่ยาวนานเท่ากับ 3.89 เดือน (residual effect time) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่ปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้นในขณะที่ยังได้รับยาโรแฟมพิซินแล้วให้ค่า INR อยู่ในช่วงของเกณฑ์เป้าหมาย โดยมีขนาดยาเฉลี่ยที่ปรับเพิ่มขึ้นร้อยละ 86.67 จากขนาดยาเดิม ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นๆ การปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้นนั้นไม่ได้ส่งผลต่อค่า INR มากนัก จากการศึกษาสรุปได้ว่า การใช้ยาโรแฟมพิซินร่วมกับยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยนั้น จะส่งผลให้ค่า INR ลดลงอย่างมากและมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการใช้ยานี้ร่วมกันไม่แนะนำอย่างยิ่งแต่หากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดและสม่ำเสมอ และถึงแม้ว่าจะหยุดยาโรแฟมพิซินไปแล้วก็ยังคงต้องติดตามต่อไปอีกอย่างน้อย 3 เดือน

ลงนาม

(ภก.อ.ดร.วิศิษฐ์ ตันหยง)

วันที่