

## ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาวัณโรค หลังใช้แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาวัณโรค ของโรงพยาบาลลำปาง

รุ่งทิwa หมื่นปา ภบ., ปรด.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลลำปาง

e-mail: peeaew@gmail.com

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** การศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะวัณโรคเกินขนาด มีโอกาสเสียชีวิตในโรงพยาบาลถึง 5 เท่า ทางโรงพยาบาลลำปางได้จัดทำแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาวัณโรคและมีเภสัชกรติดตามอย่างใกล้ชิด โดยแนวทางดังกล่าวมีการปรับปรุงล่าสุดในปีงบประมาณ 2558 และใช้มาจนถึงปัจจุบัน

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาวัณโรค

**วิธีวิจัย:** เป็นแบบ retrospective cross-sectional analytical study เก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาวัณโรค ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลลำปาง ในปี 2560 จากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในและแบบติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาวัณโรค รวบรวมข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการเจ็บป่วย ข้อมูลการรักษา ข้อมูลสถานะเมื่อจำหน่าย วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยด้วยสถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาลด้วยสถิติ multi-variable logistic regression กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ ที่ค่า  $p < 0.05$

**ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาวัณโรคเข้ารับการรักษาทั้งหมด 1,140 ครั้ง พบภาวะวัณโรคเกินขนาดร้อยละ 13.2 ส่วนใหญ่ใช้สิทธิบัตรทอง (ร้อยละ 74.3) รักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม (ร้อยละ 61.3) มีระดับความรุนแรงของโรคที่เป็น (Charlson Comorbidity Index: CCI)  $\leq 2$  (ร้อยละ 91.7) นอนโรงพยาบาลนาน 1 ถึง 77 วัน ค่ามัธยฐาน 5 (3, 8) วัน และถูกจำหน่ายเมื่ออาการดีขึ้น (ร้อยละ 89.9) พบการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 4.8 โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ CCI (adjusted OR 1.2,  $p=0.041$ )

**สรุปผล:** ปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาวัณโรค ได้แก่ ภาวะความรุนแรงของโรคของผู้ป่วย

**คำสำคัญ:** วัณโรค ภาวะวัณโรคเกินขนาด การเสียชีวิตในโรงพยาบาล

## Factors Affecting In-hospital Mortality Among Warfarin Patients After Implementing the Warfarin Management Guideline of Lampang Hospital

Roungtiva Muenpa, B. Pharm, Ph.D.

Pharmacy Department, Lampang Hospital  
Corresponding Author; e-mail: peeaew@gmail.com

### Abstract

**Background:** Previous studies found that patients with a warfarin overdose had five times the risk of in-hospital mortality. Lampang Hospital has established guidelines for the care of patients receiving warfarin and the patients are closely monitored by pharmacists intensively. The guidelines were last updated in the fiscal year 2015 and are still in use today.

**Objective:** To study the factors affecting in-hospital mortality among warfarin patients after providing intensive monitoring.

**Methods:** A retrospective cross-sectional analytical study was done. Electronic medical records of patients who were prescribed warfarin during the fiscal year 2017 were reviewed retrospectively. An INR greater than 4 was used to identify warfarin overdose and the Charlson Comorbidity Index (CCI) was used to identify the clinical severity. Patient characteristic data was analysed using descriptive statistics. Factors associated with in-hospital mortality were analysed using a multivariable logistic regression model and was statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** A total of 1,140 warfarin-treated patients were enrolled; 13.2% of warfarin overdose was reported. Most of them were on the Universal Health-care Coverage Scheme (74.3%) and were admitted in internal medicine wards (61.3%). Almost all of patients had the CCI less than or equal to 2 (91.7%). The length of hospital stay was 1 to 77 days with a median of 5 (3, 8) days, and were discharged when symptoms improved (89.9%). The in-hospital mortality was 4.8%. The factor significantly associated with in-hospital mortality was CCI (adjusted OR 1.2,  $p = 0.041$ ).

**Conclusion:** The risk factor for in-hospital mortality among patients taking warfarin was the severity of the patient's disease.

**Keywords:** warfarin overdose, in-hospital mortality, Lampang Hospital

## บทนำ

วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานมีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะ atrial fibrillation, venous thromboembolism (VTE), valvular heart disease, prosthetic heart valve โดยเป็นยาในกลุ่ม vitamin K antagonist ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด ยาถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด 2-8 ชั่วโมง วาร์ฟารินมีความสามารถในการจับกับโปรตีนโดยเฉพาะอัลบูมินเกือบสมบูรณ์ร้อยละ 99 ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับผ่าน cytochrome P450 2C9 และ 3A4 เป็นหลัก ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) 20-60 ชั่วโมง ระยะเวลาการออกฤทธิ์ 2-5 วัน การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวาร์ฟารินในการรักษาหรือป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดจะพิจารณาจากค่า international normalized ratio (INR) โดยการติดตามประสิทธิภาพของวาร์ฟารินนั้นสามารถติดตามได้ภายใน 5-7 วันหลังจากเริ่มวาร์ฟาริน ซึ่งเป้าหมายของระดับ INR ที่เหมาะสมนั้นจะมีความแตกต่างกันไปขึ้นกับข้อบ่งใช้ของผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปแนะนำเป้าหมาย INR สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินคือ 2.5 (therapeutic range 2.0-3.0) มีเพียงบางรายอาจแนะนำเป้าหมายที่ 3.0 (therapeutic range 2.5-3.5) ระดับ INR ที่สูงขึ้น (มากกว่า 4) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้วาร์ฟารินที่สำคัญและรุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้<sup>1</sup>

โรงพยาบาลลำปางเป็นโรงพยาบาลระดับโรงพยาบาลศูนย์ ขนาด 800 เตียง ให้บริการระดับตติยภูมิสำหรับประชาชนในเขตภาคเหนือตอนบน และเป็นศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ (excellence center) 5 สาขา ได้แก่ สาขาหัวใจและหลอดเลือด สาขาการบาดเจ็บและการแพทย์ฉุกเฉิน สาขามะเร็ง สาขาทารกแรกเกิด และสาขาเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ ซึ่งสาขาโรคหัวใจมีผู้ป่วยโรคหัวใจที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวาร์ฟารินในแต่ละปีเพิ่มมากขึ้น พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์

ที่รุนแรงโดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล บางรายรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต จึงได้ทำการศึกษาเพื่อนำข้อมูลจากผลการศึกษามาพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน โดยปี 2553 ได้ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด<sup>2</sup> และปี 2554 ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาล พบว่าภาวะวาร์ฟารินเกินขนาดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีโอกาสเสียชีวิตในโรงพยาบาลถึง 5 เท่า (adjusted OR 5.11,  $p=0.005$ )<sup>3</sup> จึงได้ทบทวนกระบวนการดูแลผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน เพื่อหาแนวทางป้องกันหรือลดความรุนแรงที่อาจส่งผลให้ลดการเสียชีวิตในโรงพยาบาล โดยคณะกรรมการระบบยาของโรงพยาบาลได้จัดทำแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับหรือเคยได้รับวาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย และประกาศใช้เมื่อเดือนมิถุนายน 2554 (แผนภาพที่ 1)<sup>4</sup> และใช้คู่กับข้อแนะนำทางการแพทย์เกี่ยวกับการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคหัวใจในโรงพยาบาลลำปาง ซึ่งแนวทางนี้มีอยู่ทุกหอผู้ป่วย มีการปรับปรุงล่าสุดเมื่อตุลาคม 2557 (แผนภาพที่ 2)<sup>5</sup> และแพทย์ส่วนใหญ่ให้ความร่วมมือปฏิบัติตามแนวทางของโรงพยาบาล<sup>6</sup> นอกจากนี้ได้กำหนดให้มีเภสัชกรรับผิดชอบติดตามผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินทุกรายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างใกล้ชิด มีการปฏิบัติอย่างต่อเนื่องจนเป็นงานประจำ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาว่าหลังจากที่ได้มีแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับหรือเคยได้รับวาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยและมีเภสัชกรรับผิดชอบติดตามอย่างใกล้ชิดมีการปฏิบัติจนเป็นงานประจำแล้ว ภาวะวาร์ฟารินเกินขนาดจะยังเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินดังเช่นการศึกษาในปี 2554 หรือไม่

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหลังใช้แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินของโรงพยาบาลลำปาง

### แผนภาพที่ 1 แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับหรือเคยได้รับวาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย

1. กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับวาร์ฟาริน แล้วเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย
  - 1.1 ให้ส่งตรวจ PT/INR เมื่อแรกรับทุกราย
  - 1.2 เมื่อมีการสั่งใช้วาร์ฟาริน เมื่อแรกรับ ให้รอผล PT/INR ในข้อ 1.1 แล้วยืนยันการให้ยากับแพทย์ผู้รักษาก่อนให้ยา
2. กรณีที่มีการสั่งใช้วาร์ฟาริน ขณะรักษาในหอผู้ป่วย ให้ระบุเวลาให้ยาเป็นก่อนนอน
3. กรณีที่พบเหตุการณ์วาร์ฟาริน overdose ขอให้ปฏิบัติตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟาริน แล้วมีระดับ INR สูงกว่าค่ามาตรฐานของโรงพยาบาลลำปาง

### แผนภาพที่ 2 ข้อเสนอแนะทางการแพทย์เกี่ยวกับการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินโรงพยาบาลลำปาง แนวทางการปรับขนาดวาร์ฟาริน เพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย (based on a therapeutic INR 2-3)

Consider initiation (initiation of warfarin = 3 mg)

INR	Weekly dose change
1.1 – 1.5	Consider increasing weekly dose by 10-20%
1.5 - 1.9	*Consider increasing weekly dose by 5-10%
2 – 3	Maintain same dose
3.1 – 3.9	*Consider decreasing weekly dose by 5-10%

\* กรณีที่เป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่ำต่อ thromboembolism หรือภาวะเลือดออก อาจยังไม่ต้องปรับขนาดยา ถ้าก่อนหน้านี้ เคยมี INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ติดตาม INR 2-4 สัปดาห์ ถ้า INR ยังต่ำกว่าเป้าหมายแล้วค่อยปรับขนาดยา

\*\* โรงพยาบาลลำปาง มี warfarin ขนาด 1 mg, 2 mg, 3 mg และ 5 mg แต่ละขนาดสามารถแบ่ง เป็น 4 ส่วนได้

#### การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินแล้วมีระดับ INR สูงกว่าค่ามาตรฐาน

ค่า INR/อาการทางคลินิก	ข้อเสนอแนะ
INR > goal แต่ < 5 no significant bleeding/ risk of bleeding	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. หยุดยาอย่างน้อย 1 วัน</li> <li>2. ติดตามค่า INR ตามความเหมาะสม แล้วเริ่มยาใหม่ในขนาดลดลง 5-10% ต่อสัปดาห์ เมื่อ INR ลดลง ถึง therapeutic level</li> </ol>
INR ≥ 5 แต่ < 9 no significant bleeding/ risk of bleeding	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. หยุดยาอย่างน้อย 1 วัน และ           <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 หากผู้ป่วยมี minor bleeding ให้ vit K 1-2.5 mg PO</li> <li>1.2 ผู้ป่วยที่ high risk of thrombosis ให้ FFP 2 units IV <u>ไม่ควรให้ vit K</u></li> </ol> </li> <li>2. ติดตามค่า INR ตามความเหมาะสม และ เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ลดลง</li> </ol>
INR ≥ 9 no significant bleeding/ low-moderate risk of bleeding	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. หยุดยา และให้ FFP 2 units IV และ           <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 กรณีผู้ป่วยทั่วไป ให้ vit K1 ขนาด 2.5 –5 mg orally</li> <li>1.2 กรณีผู้ป่วยมี prosthetic heart valve ให้ vit K1 ขนาด 1 –2.5 mg orally</li> </ol> </li> <li>2. ติดตามค่า INR ตามความเหมาะสม และเริ่มให้ยาใหม่ในขนาดที่ลดลง</li> </ol>
Serious bleeding at any elevation of INR and/or high risk of bleeding	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. หยุดยา และ ให้ FFP 4 units และ           <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 กรณีผู้ป่วยทั่วไปให้ vit K1 ขนาด 10 mg + NSS 50 ml IV drip over 30 min.</li> <li>1.2 กรณี ผู้ป่วยมี prosthetic heart valve ถ้าจำเป็น ให้ vit K1 เพียง 1 mg IV drip</li> </ol> </li> <li>2. Check ค่า INR หลัง FFP หมด ให้ FFP &amp; vit K1 ซ้ำได้จำเป็น</li> <li>3. พิจารณาการให้ยาต่อว่ายังจำเป็นหรือไม่</li> </ol>

**แผนภาพที่ 2** ข้อเสนอแนะทางการแพทย์เกี่ยวกับการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินในโรงพยาบาลลำปาง (ต่อ)

ค่า INR/อาการทางคลินิก	ข้อเสนอแนะ
Life threatening bleeding	<ol style="list-style-type: none"> <li>หยุดยา และ ให้ FFP 4 units และ vit K1 ขนาด 10 mg + NSS 50 ml IV drip over 30 min.</li> <li>อาจพิจารณาให้ recombinant factor VIIa หากยังแก้ภาวะ coagulopathy ไม่ได้</li> <li>Check ค่า INR หลัง FFP หหมด ให้ FFP &amp; vit K1 ซ้ำได้จำเป็น</li> <li>พิจารณาการให้ยาต่อว่ายังจำเป็นหรือไม่</li> </ol>

**Selected drugs interactions with warfarin (หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรติดตาม INR อย่างใกล้ชิด)**

Increase potency	Decrease potency
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Antimicrobials:</b> Quinolones (norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin), Macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin), cotrimoxazole, metronidazole, <b>Others:</b> tetracycline, sulperazon®</li> <li>➤ <b>Antifungals:</b> fluconazole, itraconazole, ketoconazole</li> <li>➤ <b>CVS:</b> amiodarone, propafenone, propranolol, rosuvastatin, simvastatin</li> <li>➤ <b>Endocrines:</b> danazol, oxymetholone, fenofibrate, gemfibrozil</li> <li>➤ <b>PPI:</b> omeprazole</li> <li>➤ <b>NSAIDs:</b> (including coxibs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Barbiturate</li> <li>➤ Carbamazepine</li> <li>➤ Dicloxacillin</li> <li>➤ Griseofulvin</li> <li>➤ Rifampin</li> <li>➤ Trazodone</li> <li>➤ Methimazole, PTU</li> </ul>

**ระดับ INR ก่อนทำการหัตถการที่ยอมรับได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินและจำเป็นต้องหยุดยา**

การผ่าตัดหรือหัตถการ	INR ที่ยอมรับได้
- CAG	< 1.8
- ถอนฟัน	< 2.5
- ชูดหินปูน	2.0-2.5
- ผ่าตัดเล็กที่มีความเสี่ยงน้อย (cataract surgery, vitreoretinal surgery, cutaneous surgery)	< 2
- ผ่าตัดใหญ่	<1.5

**การจัดการผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟาริน ก่อนการผ่าตัดหรือทำการหัตถการ ที่มี INR > 1.5**

INR value	แนวทางการจัดการ	
	ทำการผ่าตัดหรือหัตถการอย่างรีบด่วน	กำหนดการผ่าตัดหรือหัตถการใน 24 – 48 ชั่วโมง
≥1.5 แต่ ≤1.9	ให้ FFP	ให้ vit K 1 mg PO
>1.9 แต่ ≤5 และไม่มีเลือดออกที่รุนแรง	หากต้องการแก้ไขเร็ว (< 12 ชั่วโมง) ให้ FFP + vit K 1-3 mg IV drip	ให้ vit K 1-2.5 mg PO ถ้า INR ยังสูงใน 24 ชั่วโมง ให้ซ้ำได้
>5 แต่ ≤9 และไม่มีเลือดออกที่รุนแรง	หากต้องการแก้ไขเร็ว (< 12 ชั่วโมง) ให้ FFP + vit K 2-5 mg IV drip	ให้ vit K 2.5-5 mg PO ถ้า INR ยังสูงใน 24 ชั่วโมง ให้ vit K 1-2 mg PO

**หมายเหตุ** ไม่ควรให้ high dose vitamin K ในผู้ป่วยที่มี prosthetic heart valve

## แผนภาพที่ 2 ข้อเสนอแนะทางการแพทย์เกี่ยวกับการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินโรงพยาบาลลำปาง (ต่อ)

### ผู้ป่วยวาร์ฟารินที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด thromboembolism สูง

1. Mitral mechanical prosthetic valve
2. Caged ball valve, single tilting disc ที่ตำแหน่ง aortic valve
3. AF ที่มี CHADS2 score 5-6
4. AF with recent stroke/TIA (ภายใน 3 เดือน)
5. AF with rheumatic VHD
6. Venous thromboembolism (VTE) ภายใน 3 เดือน
7. มีภาวะ thromboembolism รุนแรง: protein C, S deficiency หรือ antithrombin, antiphospholipid syndrome

### แนวปฏิบัติอื่น เพิ่มเติม

1. ผู้ป่วยมีโอกาสเกิด thromboembolism น้อย แล้วเข้ารับการผ่าตัดที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกสูง ต้องหยุดวาร์ฟาริน จน INR ปกติ หลังผ่าตัด ถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อน ให้เริ่มยาได้ทันที
2. ผู้ป่วยมีโอกาสเกิด thromboembolism สูง แล้วเข้ารับการผ่าตัดที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกสูง หยุดวาร์ฟารินประมาณ 5 วัน ให้ admit ติดตามจน INR < 2 แล้วให้ heparin หรือ enoxaparin ก่อนการผ่าตัด และหยุด heparin 4-6 ชั่วโมงหรือ หยุด enoxaparin 12-24 ชั่วโมง ก่อนผ่าตัด และหลังผ่าตัดถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนให้ heparin หรือ enoxaparin ต่อ แต่หากเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง ให้เริ่ม enoxaparin หลังทำหัตถการ 48-72 ชั่วโมง แล้วเริ่มให้วาร์ฟาริน จนได้ INR ที่ต้องการแล้วจึงหยุดให้ heparin หรือ enoxaparin
3. กรณีก่อนการผ่าตัด จะต้องทำหัตถการทางด้านทันตกรรมหลายครั้ง แต่ละครั้งห่างกันน้อยกว่า 2 สัปดาห์ ให้ admit ผู้ป่วยเพื่อให้ heparin ในช่วงที่หยุดวาร์ฟาริน
4. ผู้ป่วยมีระดับการรักษาที่ต้องการ INR 2-3 เมื่อเข้ารับการ ผ่าตัดที่ยอมให้ INR  $\leq$  2 ไม่ต้องหยุดวาร์ฟาริน แต่ปรับ INR ให้เท่ากับ 2 แล้วจึงทำหัตถการ
5. หากเกิดเลือดออกหลังถอนฟัน ให้แพทย์ที่รับผู้ป่วยปรึกษาทันตแพทย์ หากทันตแพทย์เห็นสมควรต้อง admit ผู้ป่วย ในเวลาราชการให้ส่งต่อแพทย์ห้องตรวจอายุรกรรม แต่ถ้านอกเวลาราชการให้ส่งต่อแพทย์ที่ ER พิจารณา admit
6. แนวทางการเตรียมผู้ป่วยก่อนการทำหัตถการ รวมทั้งการให้ผู้ป่วยหยุดวาร์ฟาริน ให้เป็นไปตามแนวทางของโรงพยาบาล

### หมายเหตุ

AF: atrial fibrillation

CVS: cardiovascular system

INR: international normalized ratio

mg: milligram

PO: per oral

TIA: transient ischemic attack

CAG: coronary artery angiography

FFP: fresh frozen plasma

IV: intravenous

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

PPI: proton pump inhibitor

VHD: valvular heart disease

## วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

**รูปแบบการศึกษา** เป็นการศึกษาแบบ retrospective cross-sectional analytical study

**ประชากร** ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคหัวใจที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลลำปาง ในช่วงเดือนตุลาคม 2559 ถึงเดือนกันยายน 2560 หลังมีการจัดทำแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคหัวใจที่ปรับแก้ไขแนวทางครั้งล่าสุดเมื่อตุลาคม 2557 และมีเภสัชกรติดตามอย่างใกล้ชิดตลอดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

**ขนาดตัวอย่าง** คำนวณจากข้อมูลผลการรักษาของโรงพยาบาลลำปางก่อนหน้าปี 2553 ที่ศึกษาผู้ป่วยยารักษาโรคหัวใจที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในจำนวน 267 ครั้ง มีผู้ป่วยเสียชีวิตในโรงพยาบาล 15 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 5.6<sup>3</sup> คำนวณขนาดตัวอย่างจากสมการ<sup>7</sup>

$$\frac{Z_{\alpha/2}^2 \times P(1-P)}{d^2}$$

เมื่อ  $P = \text{expected proportion} = 0.056$

$d = \text{acceptable error margin} = 0.02$

$Z = Z\text{-score at } \alpha/2 = 1.96 \text{ for } 95\% \text{ confidence interval}$

ได้ขนาดตัวอย่าง 508 ครั้ง เมื่อกำหนดปัจจัยที่ต้องการศึกษาในสมการ multivariable logistic regression จำนวน 6 ปัจจัย เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>3</sup> คือ เพศ อายุ สิทธิการรักษา หอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา CCI ภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด ต้องเพิ่มขนาดตัวอย่างอีกร้อยละ 60 รวมเป็นขนาดตัวอย่าง 813 ครั้ง และประมาณเพื่อข้อมูลที่ไม่วางร้อยละ 20 รวมเป็นขนาดตัวอย่าง 975 ครั้ง สำหรับศึกษานี้คาดว่าจะทำการศึกษาในผู้ป่วย 1,000 ครั้ง

### เครื่องมือและการเก็บรวบรวมข้อมูล

ใช้แบบเก็บข้อมูล เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในฐานข้อมูล SSIPD และแบบติดตามผู้ป่วยวาร์ฟาริน เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา ข้อมูลการเจ็บป่วย ได้แก่ ข้อมูลหอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา การวินิจฉัยโรคทั้ง primary diagnosis และ

comorbid ทุกโรค เพื่อประเมินความรุนแรงของโรคหลักและโรคร่วมที่มีผลต่อการเสียชีวิต โดยใช้ค่า Charlson Comorbidity Index (CCI) ข้อมูลการใช้ยารักษาโรคหัวใจ ข้อมูล INR แรกรับ ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาล และ discharge status โดยมีตัวแปรหลักที่ศึกษาคือ

**ตัวแปรต้น** เพศ อายุ สิทธิการรักษา หอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา CCI ภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด

**ตัวแปรตาม** การเสียชีวิตในโรงพยาบาล

### นิยามศัพท์เฉพาะ

1. **ภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด** ได้แก่ผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคหัวใจแล้วมีค่า INR มากกว่า 4 และ/หรือ มีภาวะเลือดออก

2. **ความรุนแรงของภาวะโรคของผู้ป่วย** ประเมินโดยใช้ดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน หรือ Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>8</sup> ที่ประมวลผลจากโรคหลักและโรคร่วมของผู้ป่วยที่แพทย์วินิจฉัย แล้วแสดงออกมาเป็นคะแนน โดยคะแนนยิ่งสูง ยิ่งเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตายในโรงพยาบาล โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ exact probability test สำหรับข้อมูลที่จัดเป็นกลุ่ม ใช้ student t-test สำหรับข้อมูลต่อเนื่องและหาปัจจัยที่มีผลกับการตายในโรงพยาบาลโดยใช้ multivariable logistic regression กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า  $p$  น้อยกว่า 0.05

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์โรงพยาบาลลำปางแล้ว ตามแบบรับรองเลขที่ 78/63

### ผลการศึกษา

ในปีงบประมาณ 2560 ผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคหัวใจ 932 คน มีสัดส่วนของเพศหญิงและเพศชายใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 51.0 และ ร้อยละ 49.0) มีอายุเฉลี่ย  $62.9 \pm 15.0$

ปี เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย ตั้งแต่ 1 ครั้งถึง 8 ครั้ง รวมทั้งหมด 1,140 ครั้ง ส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาบัตรทอง 847 ครั้ง (ร้อยละ 74.3) เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม 699 ครั้ง (ร้อยละ 61.3) มีระดับความรุนแรงของโรคที่เป็น (CCI) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ถึง 1,045 ครั้ง (ร้อยละ 91.7) นอนโรงพยาบาลนาน 1 ถึง 77 วัน ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) 5 (3 - 8) วัน และถูกจำหน่ายเมื่ออาการดีขึ้น 1,025 ครั้ง (ร้อยละ 89.9) ค่ารักษาพยาบาล ตั้งแต่ 1,059 - 1,219,200 บาท ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) 16,343 (7,998 - 48,676.50) บาท (ตารางที่ 1)

การศึกษาครั้งนี้ พบผู้ป่วยมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของ INR 1.94 (1.2 - 2.7) มีผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 4 จำนวน 104 ครั้ง (ร้อยละ 9.1) มีภาวะเลือดออกที่สัมพันธ์กับวาร์ฟาริน 38 ครั้ง (ร้อยละ 3.3) มี 13 ครั้งที่มีภาวะเลือดออกโดยที่ค่า INR น้อยกว่า 4 ดังนั้น การศึกษานี้จึงพบภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด 117 ครั้ง (ร้อยละ 10.3) พบการเสียชีวิตในโรงพยาบาล 55 ครั้ง (ร้อยละ 4.8) เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้ model multivariable logistic regression, cluster (hn) ตามปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา แผนกที่เข้ารับการรักษา ภาวะความรุนแรงของโรค (CCI) และภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ CCI โดยทุก ๆ คะแนนความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น 1 ระดับ มีโอกาสเสียชีวิตในโรงพยาบาล 1.22 เท่า โดยมีโอกาสตั้งแต่ 1.01 - 1.47 เท่า (adjusted OR 1.22, 95%CI 1.01-1.47,  $p=0.041$ ) เมื่อควบคุมตัวแปร เพศ อายุ แผนกที่เข้ารับการรักษา สิทธิการรักษาและภาวะวาร์ฟารินเกินขนาดแล้ว (ตารางที่ 2)

## วิจารณ์ผล

ผลการศึกษานี้ ปี 2560 พบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินร้อยละ 4.8 ลดลงจากการศึกษาก่อนในปี 2554 ที่พบร้อยละ 5.6<sup>3</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังพบน้อยกว่าที่มีรายงานในประเทศ

แคนาดาที่พบถึงร้อยละ 36.4<sup>9</sup> และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินในปี 2560 ได้แก่ ความรุนแรงของโรค ทั้งโรคหลักและโรคร่วมของผู้ป่วยที่ประมวลมาเป็นคะแนน CCI ในขณะที่ผลการศึกษาในปี 2554 ที่ทำการศึกษาในลักษณะเดียวกัน ควบคุมตัวแปรที่ศึกษาเหมือนกัน คือ เพศ อายุ สิทธิการรักษา แผนกที่เข้ารับการรักษา ภาวะความรุนแรงของโรค (CCI) และ ภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด<sup>3</sup> ซึ่งการศึกษาในปี 2554 เป็นการศึกษาก่อนที่จะมีแนวทางปฏิบัติที่ดีในการติดตามผู้ป่วยวาร์ฟารินของโรงพยาบาลลำปางและมีระบบการติดตามที่เข้มข้นอย่างต่อเนื่องของเภสัชกร ที่พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตเกิดจากภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด เช่นเดียวกับการศึกษาที่ประเทศแคนาดาที่ระบุว่าสาเหตุการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินเกิดจากภาวะเลือดออกในสมอง<sup>9</sup> ทั้งนี้ การที่ผลการศึกษาในปี 2560 ต่างจากปี 2554 อาจเป็นไปได้ว่า การมีระบบดูแลผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินของโรงพยาบาลลำปางหลังปี 2554 น่าจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินและแก้ไขภาวะวาร์ฟารินเกินขนาดได้อย่างถูกต้อง ส่งผลให้การเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินไม่สัมพันธ์กับภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด และจากผลการศึกษาครั้งนี้จำเป็นต้องส่งต่อข้อมูลให้แพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินเพื่อหาแนวทางในการลดภาวะแทรกซ้อนของโรคประจำตัวของผู้ป่วย ด้วยหวังว่าอาจช่วยลดอัตราการตายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยได้

การประยุกต์ใช้ CCI มาเป็นตัวแทนของภาวะโรคที่แพทย์วินิจฉัยทั้งโรคหลักและโรคร่วมทุกโรคที่ผู้ป่วยเป็นแล้วประมวลมาเป็นคะแนนความรุนแรงของโรคของผู้ป่วย ช่วยทำนายการเสียชีวิตได้ จึงเหมาะสำหรับการศึกษาที่คำนึงถึงความรุนแรงของโรคและการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยการเสียชีวิตของผู้ป่วย ด้วยคะแนนของ CCI ประมวลมาจากทั้งชนิดของโรคที่เป็นและจำนวนของโรคที่เป็น ทำให้หลายการศึกษานิยมใช้ CCI เป็นปัจจัยควบคุมความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยที่ศึกษา<sup>10-12</sup>

การศึกษานี้เป็นหนึ่งในหลายการศึกษาที่ทำวิจัย



**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยวัณโรคที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (1,140 ครั้ง)

ลักษณะพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในรอบ 1 ปี	
1 ครั้ง	774 (83.1)
2 ครั้ง	24 (13.3)
3 ครั้ง	27 (2.9)
4 ครั้ง	3 (0.3)
5 ครั้ง	1 (0.1)
6 ครั้ง	2 (0.2)
8 ครั้ง	1 (0.1)
สิทธิการรักษาพยาบาล	
หลักประกันสุขภาพ	847 (74.3)
ข้าราชการ	215 (18.9)
ประกันสังคม	65 (5.7)
อื่น ๆ	13 (1.1)
เข้ารับการรักษาในแผนก	
อายุรกรรม	699 (61.3)
ศัลยกรรม	379 (33.3)
อื่น ๆ	62 (5.4)
ระดับความรุนแรงของโรค (CCI)	
0	443 (38.9)
1	476 (41.8)
2	126 (11.0)
3	55 (4.8)
4	16 (1.4)
6	19 (1.7)
7	5 (0.4)
จำนวนวันนอนโรงพยาบาล (วัน) <sup>a</sup>	5 (3, 8) (1-77)
ลักษณะการจำหน่าย	
อาการดีขึ้น	1,025 (89.9)
ส่งรักษาต่อ	60 (5.3)
เสียชีวิต	55 (4.8)
ค่ารักษาพยาบาล (บาท) <sup>a</sup>	16,343 (7,998 - 48,676.50) (1,059 - 1,219,200)

<sup>a</sup>median (IQR) (min-max)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟาริน<sup>a</sup>

ปัจจัย	Adjusted OR (95% CI)	p value
เพศหญิง	0.66 (0.38-1.16)	0.152
อายุ	1.0 (0.98-1.02)	0.998
สิทธิ์การรักษา		
ข้าราชการ	อ้างอิง	
หลักประกันสุขภาพ	0.79 (0.36-1.74)	0.563
ประกันสังคม	0.62 (0.14-2.64)	0.514
อื่น ๆ	3.93 (0.70-22.20)	0.121
แผนกที่เข้ารับการรักษา		
อายุรกรรม	อ้างอิง	
ศัลยกรรม	0.87 (0.44-1.69)	0.675
อื่น ๆ	0.32 (0.04-2.34)	0.263
CCI	1.22 (1.01-1.47)	0.041
ภาวะวาร์ฟารินเกินขนาด	0.70 (0.25-1.96)	0.494

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้ model: multivariable logistic regression, cluster (hn)

จากงานที่ปฏิบัติ (R2R) ทำการศึกษาเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล<sup>2-3,6</sup> เพื่อพัฒนางานประจำ โดยมุ่งหวังให้เกิดความปลอดภัยกับผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน และถึงแม้ว่าผลการศึกษาจะชี้ให้เห็นผลลัพธ์ที่ดีของการพัฒนางานการดูแลผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินแล้ว แต่ยังมีคำถามงานวิจัยที่ต้องศึกษาต่อว่าผลลัพธ์ที่ดีเช่นนี้จะคงอยู่ไปนานเท่าไร และหากมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนที่สามารถป้องกันได้ของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินจะช่วยลดการเสียชีวิตในโรงพยาบาลได้หรือไม่

### สรุปผลการศึกษา

หลังใช้แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินจนเป็นวิธีปฏิบัติในงานประจำ ปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน ได้แก่ ภาวะความรุนแรงของโรคที่ผู้ป่วยเป็น

### ข้อเสนอแนะ

เพื่อลดการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน การกำจัดปัจจัยด้านโรคประจำของผู้ป่วยอาจเป็นการยากที่จะทำได้ แต่การดำเนินการเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินและมีการจัดการภาวะวาร์ฟารินเกินขนาดอย่างถูกต้อง น่าจะสามารถลดการเสียชีวิตในโรงพยาบาลได้ดังเช่นที่โรงพยาบาลลำปางได้ดำเนินการมาตั้งแต่ปี 2554 ดังนั้น โรงพยาบาลที่มีผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย สามารถนำแนวทางการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินเมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของโรงพยาบาลลำปางตามแผนภาพที่ 1 ไปประยุกต์ใช้ได้ด้วยความมั่นใจ และสามารถนำข้อเสนอแนะทางการแพทย์เกี่ยวกับการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินโรงพยาบาลลำปางที่พัฒนาและปรับปรุงอย่างต่อเนื่องตามแผนภาพที่ 2 ไปใช้เป็นแนวทางของโรงพยาบาลพร้อมกับการมีเภสัชกรติดตาม

ผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคหัวใจขณะที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างใกล้ชิด น่าจะช่วยลดความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนจากยารักษาโรคหัวใจของผู้ป่วยและอาจส่งผลช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลได้

### กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาล-

บาลลำปางที่อนุญาตให้ทำวิจัยในโรงพยาบาล คณะกรรมการส่งเสริมงานวิจัยโรงพยาบาลลำปางที่สนับสนุนทุนดำเนินการ แพทย์ เภสัชกร โรงพยาบาลลำปาง ที่ให้ความร่วมมือในการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางการของโรงพยาบาล และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่ทำงานวิจัยนี้สำเร็จและถูกนำไปใช้ให้เป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคหัวใจต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. อธิกา จารุโชติภักดิ์. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาละลายลิ่มเลือด ยายับยั้งการละลายลิ่มเลือด และยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด. ใน: วิชาสิณี ธีระภูพานิช, ปวีตรา พูลบุตร, อธิกา จารุโชติภักดิ์, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา 2. มหาสารคาม: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา; 2547: 319-20.
2. Rongtiva Muenpa. Prevalence and factors associated warfarin overdose in hospitalized patients. Abstract of the 10<sup>th</sup> ACCP; 2010 July 9-12; Singapore.
3. Rongtiva Muenpa. Risk of in-hospital mortality among warfarin patients. Abstract of the 11<sup>th</sup> ACCP; 2011 June 24-27; Philippines.
4. บันทึกข้อความ เรื่อง ส่งแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับหรือเคยได้รับยา warfarin ในหอผู้ป่วย ลงวันที่ 23 มิถุนายน 2554; กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลลำปาง. ลำปาง: กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลลำปาง; 2554.
5. ข้อเสนอแนะทางการแพทย์เกี่ยวกับการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin โรงพยาบาลลำปาง version 4 ตุลาคม 2557; ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลลำปาง. ลำปาง: ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลลำปาง; 2557.
6. Rongtiva Muenpa. Physician compliance with warfarin overdose management guideline of Lampang Hospital. Abstract of the 5<sup>th</sup> Cardiac Network Forum; 2013 January 30 to February 1; Ubon Ratchathani.
7. Daniel, Wayne W. Biostatistics: A foundation of analysis in the health sciences. 6<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 1995.
8. Charlton ME, Foley WT. Charlson comorbidity index. [internet] New York: Weill Cornell Medical Collage. [cited 2021 June 23]. Available from: <https://www.ccapc.org/documents/download/290/>
9. Srinathan S, Cipkar C, Chiang P, Castellucci LA. Mortality rate and functional outcomes among patients presenting with anticoagulation-associated intracranial hemorrhage. Blood. 2020 Nov; 136 (1): 24-25.
10. Huang YQ, Gou R, Diao YS, Yin QH, Fan WX, Liang YP, et al. Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. J Zhejiang Univ Sci B. 2014;15(1):58-66. doi: 10.1631/jzus.B1300109. PMID: 24390745; PMCID: PMC3891119.
11. Di Iorio B, Cillo N, Cirillo M, De Santo NG. Charlson comorbidity index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients

- and correlates with phase angle and hospitalization. *Int J Artif Organs*. 2004;27(4):330-6. doi: 10.1177/039139880402700409.
12. Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration*. 2013;85(5):408-16. doi: 10.1159/000342024.