



ผลการให้บริการทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรก
ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม
Effects of Pharmaceutical Care for Warfarin-Naive Patients
in the Medical and Surgical Wards

ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์
Captain Rawiwan Lhimsirorat

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy
Prince of Songkla University

2560

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



ผลการให้บริการทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรก
ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม
Effects of Pharmaceutical Care for Warfarin-Naive Patients
in the Medical and Surgical Wards

ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์
Captain Rawiwan Lhimsirorat

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy
Prince of Songkla University
2560
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนอร์ฟารินครั้งแรก ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม (Effects of pharmaceutical care for warfarin-naive patients in the medical and surgical wards)
ผู้เขียน	ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิริโรรัตน์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

คณะกรรมการสอบ

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.ไพยม วงศ์ภูวรักษ์)

.....ประธานกรรมการ
(ดร.ฐิติมา ต้วงเงิน)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ไพยม วงศ์ภูวรักษ์)

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุชาดา สุรพันธ์)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุมพฏ พงศ์เวชรักษ์)

.....
(พันเอก วรสิน เกตานนท์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุชาดา สุรพันธ์)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.ธีระพล ศรีชนะ)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้มาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และได้แสดงความขอบคุณบุคคลที่มีส่วนช่วยเหลือแล้ว

ลงชื่อ.....

(รองศาสตราจารย์ ดร.ไพยม วงศ์ภูวรักษ์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ลงชื่อ.....

(ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิโรรัตน์)

นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน และ
ไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ.....

(ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรก ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม
ผู้เขียน	ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2559

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ช่วงเดือนกรกฎาคม 2557 – ตุลาคม 2558 การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงกึ่งทดลองเปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาแบบเดิม (n=40) และกลุ่มทดลองที่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร (n=40) โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($p>0.05$) และผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มใช้ยาด้วยข้อบ่งใช้ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมากที่สุด

ผลการศึกษาพบว่า ร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในกลุ่มทดลองมีมากกว่ากลุ่มควบคุม เพียงขณะออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 52.5 กับ 27.5; $p=0.022$) ส่วนขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (ร้อยละ 15.0 กับ 15.0; $p=1.000$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 30.0 กับ 15.0; $p=0.108$) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin พบภาวะเลือดออกผิดปกติเพียง 1 เหตุการณ์ในกลุ่มควบคุมหลังจากออกจากโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มทดลองไม่พบภาวะเลือดออก ซึ่งไม่แตกต่างกัน ($p=0.500$) ไม่พบภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในทั้งสองกลุ่ม แต่พบปัญหาอันตรกิริยาระหว่างกันกับยาอื่นในกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งขณะออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 80.0 กับ 92.5; $p=0.000$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 72.5 กับ 82.5; $p=0.013$) รายการยาที่พบอันตรกิริยากับ warfarin มากสุด ได้แก่ ยา omeprazole, aspirin และ simvastatin ส่วนผลคะแนนเฉลี่ยจากการประเมินความรู้อันตรายผู้ป่วยพบว่าเพิ่มขึ้น ทั้งการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (2.95 กับ 8.38; $p=0.000$) และภายในกลุ่มทดลอง ระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (pre-test) กับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (post-test) (จาก 1.25 เป็น 8.38; $p=0.000$) จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วย สามารถส่งผลให้การรักษาด้วยยา warfarin ของผู้ป่วยถึงเป้าหมายมากยิ่งขึ้น ลดปัญหาการบำบัดทางยา และเพิ่มความรู้ผู้ป่วยในเรื่องยาและการปฏิบัติตัวที่เหมาะสมได้

Thesis Title	Effects of pharmaceutical care for warfarin-naive patients in the medical and surgical wards
Author	Captain Rawiwan Lhimsirorat
Major Program	Clinical Pharmacy
Academic Year	2016

Abstract

The objective of this study was to determine the effect of pharmaceutical care for patient who received warfarin in the first time to a percent of international normalized ration (INR) in therapeutic range during July 2014 – October 2015 in the medical and surgical wards at Phramongkutkiao hospital. This study design was a quasi-experiment to compare between the control group (traditional practice, n=40) and the experimental group (pharmacist intervention; n=40). Baseline characteristics between the two groups were not statistically difference ($p>0.05$). The most indication of warfarin in the both groups are atrial fibrillation.

The percentage of INR in therapeutic range in the experimental group was higher than control group at discharge (52.5% vs 27.5%, $p=0.022$) while the result during stay in hospital (15.0% vs 15.0%; $p=0.100$) and follow-up at the first time at outpatient clinics (30.0% vs 15.0%; $p=0.108$) were not difference. Drug related problems (DRPs) focusing on warfarin usage revealed that only one haemorrhagic complication event was found in the control group after discharge but not found in the experimental group which was not difference ($p=0.500$). No thromboembolic complication was found in any group, but drug interaction in the experimental group was significantly less than the control group at discharge (80.0% vs 92.5%; $p=0.000$) and at the first time follow-up in the outpatient clinic (72.5% vs 82.5%; $p=0.013$). The drugs mostly interaction with warfarin were omeprazole, aspirin and simvastatin. The mean score of the knowledge evaluation in the experimental group was higher than the control group in both of comparison between groups at the first time follow-up in outpatient clinics (2.95 vs 8.38; $p=0.000$) and within the experimental group; during stay in hospital (pre-test) and follow-up at the first time at outpatient clinics (*post-test*) (from 1.25 to 8.38; $p=0.000$). These results indicated that pharmaceutical care could effectively improve warfarin therapy to target, decrease DRPs and enhance warfarin knowledge for patients.

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ไพยม วงศ์ภูวรักษ์, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุชาดา สุรพันธุ์ และพันเอก วรสิน เกตานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ในการให้คำปรึกษาและแนะนำการทำวิจัยมาโดยตลอด ดร.พรพลย์ บุญเมือง และ ร้อยเอกหญิง ปานรดา นวลโสภากน ในการให้คำแนะนำการบริหารทางเภสัชกรรมที่คลินิกผู้ป่วยนอก บัณฑิตวิทยาลัยและมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในการสนับสนุนทุนวิจัยครั้งนี้ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรม หอผู้ป่วยศัลยกรรม และคลินิกผู้ป่วยนอกแผนกอายุรกรรม และแผนกศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดำเนินงานวิจัย ผู้ป่วยและญาติผู้ป่วยทุกรายในการให้ความร่วมมือในการให้ข้อมูลและเข้าร่วมวิจัยในครั้งนี้ พันเอกหญิง พิมลพันธุ์ ชินประเสริฐสุข เภสัชกรและเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ภายในแผนกบริการผู้ป่วยใน กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เป็นแรงผลักดันให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงเป็นอย่างสมบูรณ์

ระวีวรรณ หลิมศิโรรัตน์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(5)
Abstract	(6)
กิตติกรรมประกาศ	(7)
สารบัญ	(8)
รายการตาราง	(11)
รายการภาพประกอบ	(14)
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ	(15)
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาของปัญหาและปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	1
1.3 ความสำคัญและประโยชน์ของการวิจัย	2
1.4 ขอบเขตของการวิจัย	2
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	
2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา warfarin	6
2.2 เภสัชจลนศาสตร์ของยา warfarin	8
2.3 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา warfarin	8
2.4 การตรวจติดตามผล INR (INR monitoring)	9
2.5 เป้าหมาย INR และระยะเวลาของการได้รับยา warfarin	10
2.6 การเริ่มต้นและปรับขนาดยา warfarin	14
2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin	20
2.8 ภาวะแทรกซ้อนจากยา warfarin	29
2.9 การให้คำแนะนำกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin	30
2.10 การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin	34
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง วิธีการสุ่มตัวอย่าง	40
3.2 แบบแผนการวิจัย	41
3.3 วิธีดำเนินการวิจัย	41
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล	46
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	49
3.6 สถิติที่ใช้ในงานวิจัย	49

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย	
4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	51
4.2 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range	57
4.3 ปัญหาการบำบัดทางยา เฉพาะที่เกิดจากการได้รับยา warfarin ในกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง	
4.3.1 การได้รับยานั้นไม่จำเป็น เพราะผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น	61
4.3.2 ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์	61
4.3.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร	62
4.3.4 ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง	68
4.4 ผลคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin	69
4.5 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin (Pharmacist's intervention in warfarin using patients)	74
บทที่ 5 อภิปรายผล	
5.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	76
5.2 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก ต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range	77
5.3 ปัญหาการบำบัดทางยา เฉพาะที่เกิดจากการได้รับยา warfarin	79
5.4 ผลคะแนนความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา warfarin	82
5.5 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin (Pharmacist's intervention in warfarin using patients)	82
5.6 สรุปผลการวิจัย	83
5.7 การนำไปใช้	84
5.8 ข้อจำกัดในการศึกษา	84
5.9 ข้อเสนอแนะ	85
บรรณานุกรม	86
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก หนังสือรับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย จากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก	97
ภาคผนวก ข เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย สำหรับกลุ่มทดลอง	98
ภาคผนวก ค เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย สำหรับกลุ่มควบคุม	104

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก ง แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน	110
ภาคผนวก จ แบบประเมินความรู้ผู้ป่วย	113
ภาคผนวก ฉ เฉลยคำตอบแบบประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin	114
ภาคผนวก ช สมุดประจำตัวผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจที่ได้รับการรักษาด้วย ยากันเลือดแข็งตัวระยะยาว	116
ภาคผนวก ซ คู่มือปฏิบัติงาน ในงานบริหารทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin	121
ประวัติผู้เขียน	128

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 แสดงความถี่ของการตรวจติดตามค่า INR หลังจากเริ่มยา warfarin	9
2.2 แสดงความถี่ของการตรวจติดตามค่า INR สำหรับการได้รับยา warfarin ในระยะยาว	10
2.3 แสดงเป้าหมาย INR และระยะเวลาของการได้รับยา warfarin ตามข้อบ่งใช้	10
2.4 แสดงเกณฑ์การประเมินของ CHADS ₂ score	14
2.5 แสดงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละต่อปี) โดยเทียบกับ ผลคะแนนรวมจาก CHADS ₂ score ที่ได้	14
2.6 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ใช้งาน ในแต่ละระดับ	15
2.7 แสดงปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการทำให้เลือดออกเพิ่มขึ้น	15
2.8 สรุปแนวทางการปรับขนาดยา warfarin ตามผลค่า INR ในแต่ละเป้าหมาย	18
2.9 แสดงรายกายยาที่เพิ่มฤทธิ์ยา warfarin (เพิ่มค่า INR) ในแต่ละระดับ	21
2.10 แสดงรายกายยาที่ลดฤทธิ์ยา warfarin (ลดค่า INR) ในแต่ละระดับ	22
2.11 ปริมาณวิตามินเคในอาหาร 100 กรัม	24
2.12 แสดงรายการอาหารและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ ยา warfarin	24
2.13 แสดงโรคหรือสภาวะที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin	25
2.14 เปรียบเทียบการศึกษาที่แสดงถึงผลของการมีเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับ ยา warfarin	38
3.1 แสดงรายกายยาที่สามารถเพิ่มค่า INR หรือลดค่า INR ในแต่ละระดับ	48
4.1 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	52
4.2 เปรียบเทียบประเภทของโรคหรือภาวะอื่นร่วมที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของ ยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	53
4.3 เปรียบเทียบจำนวนโรคหรือภาวะอื่นร่วมของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	55
4.4 แสดงรายละเอียดประเภทโรคหรือภาวะอื่นร่วมทั้งหมดของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง	55
4.5 เปรียบเทียบระดับความไวของค่า baseline INR และค่าเฉลี่ย baseline INR ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	57
4.6 เปรียบเทียบจำนวนค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา	57
4.7 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย INR ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา	58

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า	
4.8	เปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	59
4.9	เปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างขณะออกจากโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	59
4.10	เปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	60
4.11	แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย INR ภายในกลุ่มเดียวกันในแต่ละช่วงเวลา ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	60
4.12	เปรียบเทียบข้อบ่งใช้ของการเริ่มได้รับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	61
4.13	เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา	62
4.14	เปรียบเทียบจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ตามจำนวนครั้งการเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ในแต่ละช่วงเวลา	63
4.15	เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	64
4.16	เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ระหว่างขณะออกจากโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	64
4.17	เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	65
4.18	เปรียบเทียบจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยาในแต่ละช่วงเวลา ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	66
4.19	แสดงการเปรียบเทียบจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยา ภายในกลุ่มเดียวกันในแต่ละช่วงเวลา ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	66
4.20	แสดงรายละเอียดรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล	67

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
4.21 แสดงรายละเอียดรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะออกจากโรงพยาบาล	67
4.22 แสดงรายละเอียดรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล	68
4.23 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ตอบคำถามถูกต้องในแต่ละข้อคำถาม และผลคะแนนเฉลี่ย ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล	70
4.24 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ตอบคำถามถูกต้องในแต่ละข้อคำถาม และผลคะแนนเฉลี่ย ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา	71
4.25 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยภายในกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา	72
4.26 เปรียบเทียบการผ่านเกณฑ์ของคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง (n=40) ระหว่างขณะออกจากโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกใน ครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล	73
4.27 แสดงจำนวนครั้งและร้อยละของปัญหาทางยาที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยา warfarin และมีการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง	74
4.28 แสดงการยอมรับของแพทย์ต่อคำแนะนำในการแก้ไขปัญหาผู้ป่วยโดยเภสัชกร	74
4.29 เปรียบเทียบช่วงระยะเวลาของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	75

รายการภาพประกอบ

รูปที่	หน้า
2.1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ warfarin	7
2.2 แสดงวงจรการเปลี่ยนแปลงรูปของวิตามินเค	7
3.1 แผนผังขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	45

สัญลักษณ์และคำย่อ

ACCP	=	American College of Chest Physicians
ADP	=	adenosine diphosphate
ADR	=	adverse drug reaction
AF	=	atrial fibrillation
ALT	=	alanine aminotransferase
AP	=	alkaline phosphatase
AST	=	aspartate aminotransferase
BUN	=	blood urea nitrogen
CAD	=	coronary artery disease
CBCs	=	complete blood counts
CHADS ₂	=	congestive heart failure/hypertension/age/diabetes/ stroke หรือ transient ischemic attack
COX	=	cyclooxygenase
CYP450	=	cytochrome P450
DB	=	direct bilirubin
DRPs	=	drug related problems
DVT	=	deep vein thrombosis
FFP	=	fresh frozen plasma
FT3	=	free triiodothyronine
FT4	=	free thyroxine
INR	=	international normalized ratio
ISI	=	international sensitivity index
KO	=	vitamin K epoxide
LMWH	=	low molecular weight heparin
MEMS	=	medication event monitoring system
MI	=	myocardial infarction
NSAIDs	=	non steroidal anti-inflammatory drugs
NSR	=	normal sinus rhythm
PE	=	pulmonary embolism
PT	=	prothrombin time
RCT	=	randomized controlled trial
SCr	=	serum creatinine
TB	=	total bilirubin

สัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

TIA	=	transient ischemic attack
TP	=	total protein
TSH	=	thyroid stimulating hormone
UFH	=	unfractionated heparin
USFDA	=	The United States Food and Drugs Administration
VKOR	=	vitamin K oxide reductase
VKORC1	=	vitamin K 2,3-epoxide reductase complex subunit 1
VTE	=	venous thromboembolism

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาของปัญหาและปัญหา

จากการศึกษาในไทยที่ผ่านมาสะท้อนให้เห็นถึงปัญหาที่ยังพบได้มากจากผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin มาโดยตลอด (สุณี เลิศสินอุดม และคณะ, 2553; สาวิตรี ทองอาภรณ์ และคณะ, 2553) รวมทั้งข้อมูลรายงานจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ช่วงเดือนมีนาคม-พฤษภาคม พ.ศ. 2556 ผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin จำนวน 276 ราย พบผู้ป่วยที่มีค่า INR นอกช่วง 2.0-3.5 ซึ่งไม่เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษาสูงถึงร้อยละ 69.2 ของจำนวนครั้งที่ตรวจวัด (ทั้งหมด 666 ครั้ง) โดยมีค่า INR ต่ำกว่า 2.0 ร้อยละ 57.2 และสูงกว่า 3.5 ร้อยละ 12.0 ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ เข้าถึงยาได้อย่างปลอดภัย และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาหรือปัจจัยอื่น ๆ น้อยที่สุด จึงเป็นจุดประสงค์สำคัญหลักของการศึกษาในครั้งนี้ คือ เพื่อศึกษาผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยในที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก ต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ปัจจุบันบทบาทของเภสัชกรในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าสำหรับผู้ป่วยในด้านการให้บริบาลทางเภสัชกรรมนั้น ได้ดำเนินงานบนหอผู้ป่วยอายุรกรรมเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งไม่ครอบคลุมผู้ป่วยในหอผู้ป่วยศัลยกรรมซึ่งมีผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin อยู่มากเช่นกัน ดังนั้นเพื่อเป็นการเปิดบทบาทของเภสัชกรมากยิ่งขึ้น รวมทั้งความต้องการพัฒนางานบริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin อย่างเป็นระบบ การวิจัยในครั้งนี้จึงมุ่งศึกษาในกลุ่มประชากรผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ทั้งบนหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรม ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ซึ่งรวมถึงการดูแลผู้ป่วยที่สามารถเชื่อมต่อข้อมูลและบริการระหว่างแผนกบริการผู้ป่วยในสู่แผนกบริการผู้ป่วยนอกให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

ศึกษาผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยในที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรม

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

- 1) ศึกษาปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin (drug related problems; DRPs) ของผู้ป่วยทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม
- 2) ประเมินผลคะแนนความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา warfarin ของผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม รวมทั้งในวันนัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรก หลังออกจากโรงพยาบาล

1.3 ความสำคัญและประโยชน์ของการวิจัย

1.3.1 เปิดบทบาทเภสัชกรในการให้บริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin อย่างใกล้ชิด เพื่อควบคุมค่า INR ของผู้ป่วยให้เป็นไปตามเป้าหมายการรักษา รวมทั้งลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin

1.3.2 ทำให้บุคลากรทางการแพทย์ภายในโรงพยาบาลตระหนักถึงความสำคัญของการควบคุมค่า INR ให้เป็นไปตามเป้าหมาย ซึ่งสามารถช่วยลดปัญหาของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin

1.3.3 เกิดการทำงานร่วมกันเป็นทีมในสหสาขาวิชาชีพ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างปลอดภัยและเกิดประสิทธิผลมากที่สุด

1.3.4 เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรทั้งในฐานะผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกอย่างต่อเนื่อง

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผลการให้บริหารทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกกับกลุ่มควบคุม (ใช้วิธีการดูแลรักษาแบบเดิม) ต่อร้อยละของผลค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range และศึกษาปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin รวมทั้งผลการประเมินความรู้ผู้ป่วย ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และติดตามหลังจากผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลจนกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรก โดยเริ่มศึกษาตั้งแต่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2557 จนถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.5.1 การบริหารทางเภสัชกรรม (pharmaceutical care) หมายถึง ความรับผิดชอบของเภสัชกรต่อการใช้ยารักษาโรค โดยมีวัตถุประสงค์ให้ผู้ป่วยได้รับผลประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา ซึ่งเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นเภสัชกรจึงควรมีบทบาทโดยตรงในการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม เพื่อค้นหา แก้ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาของผู้ป่วยเฉพาะราย (Strand *et al.*, 1990)

1.5.2 ปัญหาจากการบำบัดทางยา (drug related problems; DRPs) หมายถึง เหตุการณ์ที่ไม่ต้องการให้เกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากการรักษาด้วยยา ซึ่งเป็นทั้งเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นจริงหรือมีโอกาสเกิดขึ้นแล้วส่งผลกระทบต่อการรักษาที่ต้องการ (Strand *et al.*, 1990) ซึ่งเมื่อแบ่งประเภทของปัญหาจากการบำบัดทางยาตามแบบของ Strand และคณะ (1990) และ Cipolle และคณะ (1998) สามารถแบ่งได้ 8 ประเภท ได้แก่

1) ผู้ป่วยไม่ได้รับยาทั้งที่ควรจะได้รับ (untreated indication) หรือการได้รับยานั้นไม่จำเป็น เพราะผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น (unnecessary drug therapy)

2) เลือกใช้ยาไม่เหมาะสม (improper drug selection)

3) ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดน้อยเกินไป (too little of the correct drug)

4) ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดมากเกินไป (too much of the correct drug)

5) ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction)

6) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

7) ผู้ป่วยไม่สามารถหรือไม่ตั้งใจที่จะใช้ยาที่ได้รับอย่างเหมาะสม

(noncompliance)

8) ผู้ป่วยใช้ยาที่ไม่ได้พิสูจน์ว่าใช้ได้ (no valid medical indication)

แต่เมื่อนำประเภทของปัญหาการบำบัดทางยานี้มาพิจารณาที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin จึงมีการปรับให้เหมาะกับบริบทของการใช้ยา warfarin ในการศึกษาครั้งนี้ ดังนี้

1) การไม่จำเป็นต้องได้รับยานั้น เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น

2) ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์

3) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร

4) ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง

1.5.3 ค่าไอเอ็นอาร์ (International Normalized Ratio; INR) เป็นค่าที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วยยา warfarin โดยมีการแปลผลมาจากค่า prothrombin time (PT) ที่ได้จากการตรวจวัดเลือดของผู้ป่วย ซึ่งการตรวจวัด PT เป็นการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของ factor II, VII และ X ที่เป็นผลจากฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin ในการทดสอบเป็นการวัดเวลาที่เลือดใช้ในการแข็งตัวเป็นก้อน (clot) หลังจากที่มีการเติมแคลเซียมและ thromboplastin ลงใน

citrated plasma แต่เนื่องจาก thromboplastin ที่ใช้ในแต่ละห้องปฏิบัติการมีความแตกต่างกัน ไม่สามารถนำค่า PT ที่ได้แต่ละแห่งมาเปรียบเทียบผลกันได้ ในปี ค.ศ.1982 องค์การอนามัยโลกจึงได้มีการพัฒนา reference thromboplastin และคิดค้นสูตรคำนวณ INR เพื่อใช้คำนวณปรับค่า PT โดยมีสูตรคำนวณดังสมการ (Fairweather *et al.*, 1998; Kirkwood, 1983)

$$\text{INR} = (\text{patient PT}/\text{mean normal PT})^{\text{ISI}}$$

หรือ $\log \text{INR} = \text{ISI} (\log \text{observed PT ratio})$

โดย ISI (International sensitivity index) เป็นค่าที่บริษัทผู้ผลิต thromboplastin ทำการตรวจวัดความไว thromboplastin เทียบกับน้ำยามาตรฐานสากล ในแต่ละครั้งการผลิต

1.5.4 ค่าดัชนีการรักษา (therapeutic index) หมายถึง ค่าที่แสดงถึงความปลอดภัยของการใช้ยาในคน ซึ่งค่าที่แคบแสดงถึงว่า ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษากับขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษไม่แตกต่างกันมากนัก จึงจัดเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้ต่ำ โดยจะเรียกกลุ่มยาเหล่านั้นว่า ยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ซึ่งจะต้องเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยามากยิ่งขึ้น ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP (American College of Chest Physicians) ในปี ค.ศ.2012 ได้กำหนดค่า therapeutic INR ของยา warfarin ตามข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปกำหนดให้อยู่ในช่วง 2.0-3.0 เว้นแต่กรณีผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valves) ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าทำให้ therapeutic INR เปลี่ยนเป็นช่วง 2.5-3.5

1.5.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reaction; ADR) ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO, 1972) หมายถึง การตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตราย และเกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจเมื่อใช้ในขนาดปกติในมนุษย์เพื่อการป้องกัน วินิจฉัย หรือรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาของร่างกาย ซึ่งยา warfarin เป็นยาที่มีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสูง ทั้งภาวะเลือดออกผิดปกติ และการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ดังนี้

1.5.5.1 ภาวะการเกิดเลือดออก (bleeding complications) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในระหว่างการรักษาด้วยยา warfarin ซึ่งจะเกิดเมื่อค่า INR สูงเกินกว่า therapeutic INR (Finh *et al.*, 1993)

เมื่อเดือนมิถุนายน ค.ศ. 2004 ในงานประชุม The scientific and standardization committee ครั้งที่ 50 ได้มีการประชุมหารือในคณะกรรมการ The Control of Anticoagulation ของสมาคม The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ในการกำหนดนิยามภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา antihemostatic ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัด เพื่อใช้เป็นแนวทางปฏิบัติเดียวกัน ทั้งในยุโรปสำหรับ The European Agency for the Evaluation of Medicinal

Products และในสหรัฐอเมริกาสำหรับองค์การอาหารและยา (The United States Food and Drugs Administration; USFDA) รวมทั้งความคาดหวังที่จะใช้กันอย่างกว้างขวางในงานวิจัยในอนาคต ซึ่งมีการกำหนดเกณฑ์ของภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ในผู้ป่วยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัด ดังนี้ (Schulman & Kearon, 2005)

- 1) เกิดภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต และ/หรือ
- 2) เกิดภาวะเลือดออกในบริเวณหรืออวัยวะสำคัญ ได้แก่ ภายในกะโหลกศีรษะ (intracranial) ภายในไขสันหลัง (intraspinal) ภายในลูกตา (intraocular) ช่องหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal) ภายในข้อต่อ (intra-articular) ผนังเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial) ภายในกล้ามเนื้อ (intramuscular) เป็นต้น และ/หรือ
- 3) เกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตร (หรือ 1.24 มิลลิโมลต่อลิตร) หรือจำเป็นต้องได้รับเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 2 ยูนิต

1.5.5.2 ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events)

เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่สามารถเกิดได้ในระหว่างการรักษาด้วยยา warfarin จะเกิดเมื่อค่า INR ต่ำกว่า therapeutic INR (Clark, *et al.*, 2008) เช่น ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (mild superficial thrombophlebitis), ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) หรือสงสัยว่าเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง (suspected stroke) ภาวะหลอดเลือดที่ปอดมีลิ่มเลือดอุดตัน (pulmonary embolism) ที่ไม่มีผลกระทบกับระบบการทำงานของหัวใจและปอด ภาวะหลอดเลือดดำลึกมีลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ (recurrent deep venous thrombosis) เป็นต้น

บทที่ 2

เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ ประกอบด้วย

1. กลไกการออกฤทธิ์ของยา warfarin
2. เภสัชจลนศาสตร์ของยา warfarin
3. ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา warfarin
4. การตรวจติดตามผล INR (INR monitoring)
5. เป้าหมาย INR และระยะเวลาของการได้รับยา warfarin
6. การเริ่มต้นและปรับขนาดยา warfarin
7. ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin
8. ภาวะแทรกซ้อนจากยา warfarin
9. การคำแนะนำกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin
10. การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

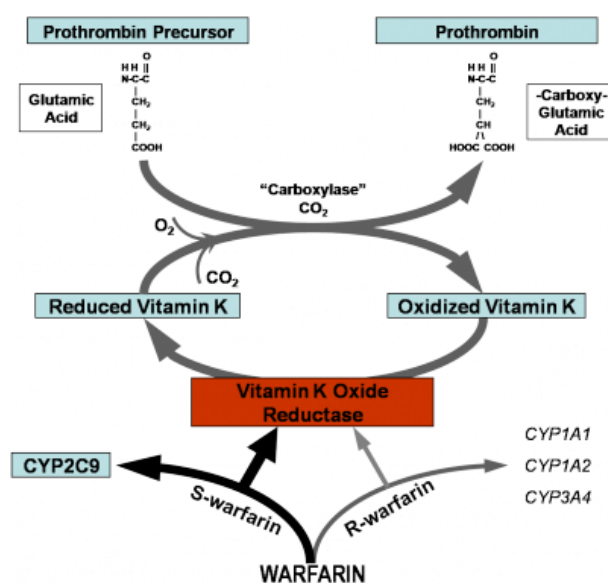
เนื่องจากแพทย์ส่วนใหญ่ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าซึ่งเป็นสถานที่เก็บข้อมูลศึกษา ได้ยึดหลักการรักษาผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา warfarin ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ในปี ค.ศ. 2012 การศึกษานี้จึงขอกล่าวรายละเอียดตามแนวทางนี้เป็นหลัก ดังที่จะได้กล่าวต่อไป

2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา warfarin

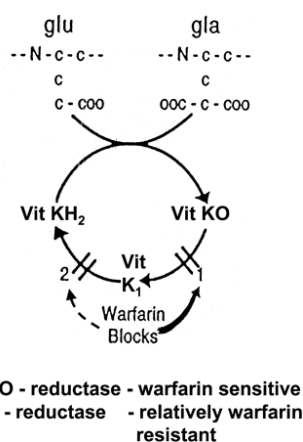
warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่ออกฤทธิ์ขัดขวางกระบวนการชีวสังเคราะห์ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (vitamin K dependent clotting factor) ซึ่งได้แก่ factor II (prothrombin), VII, IX และ X ในกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเค และ vitamin K epoxide (Hirsh *et al.*, 2003) โดยปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้จะอยู่ในรูปของ inactive ต้องอาศัยปฏิกิริยา carboxylation ในการเปลี่ยนเป็นรูป active ที่ออกฤทธิ์ได้ ซึ่งปฏิกิริยา carboxylation นี้จะถูกเร่งด้วยเอนไซม์ carboxylase ซึ่งต้องอาศัยวิตามินเคในรูปรีดิวซ์ (vitamin KH₂) ดังแสดงในรูปที่ 2.1 และในการเกิดปฏิกิริยานี้ vitamin KH₂ จะถูกออกซิไดซ์ไปเป็น vitamin K epoxide (KO) ซึ่งจะถูกลูกเปลี่ยนกลับมาเป็นวิตามินเคได้โดยเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase และถูกรีดิวซ์ต่อเป็น vitamin KH₂ โดยเอนไซม์ vitamin K reductase (Ageno *et al.*, 2012) ดังแสดงในรูปที่ 2.2

โดย warfarin จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ reductase ใน vitamin K cycling นี้ ทั้ง vitamin K epoxide reductase เป็นส่วนใหญ่ และ vitamin K reductase เล็กน้อย ส่งผลให้

factor II, VII, IX และ X ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ทำให้เลือดไม่เกิดการแข็งตัว นอกจากนี้ warfarin ยังขัดขวางกระบวนการการเติมหมู่ carboxyl ของ protein C และ protein S ที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดเช่นกัน แต่ warfarin จะไม่มีผลต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ถูกกระตุ้นและอยู่ในกระแสเลือดก่อนได้รับยา (Ageno *et al.*, 2012; Hirsh *et al.*, 2003) ดังนั้นระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ warfarin จึงขึ้นอยู่กับกำจัดออกของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้ที่มีอยู่ในร่างกาย โดยค่าครึ่งชีวิตของ factor II นานสุดประมาณ 60 ชั่วโมง ส่งผลให้เมื่อมีการได้รับหรือปรับขนาดยา warfarin อาจต้องใช้ระยะเวลาประมาณ 8-15 วัน ในการให้ยาออกฤทธิ์เต็มที่ (Ageno *et al.*, 2012; Nutescu *et al.*, 2006)



รูปที่ 2.1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ warfarin (Ageno *et al.*, 2012)



รูปที่ 2.2 แสดงวงจรการเปลี่ยนแปลงรูปของวิตามินเค (Hirsh *et al.*, 2003)

หากมีการได้รับวิตามินเคในปริมาณสูง (มากกว่า 5 มิลลิกรัม) ส่งผลให้ warfarin ไม่สามารถยับยั้งเอนไซม์ reductase ที่ใช้ในการเปลี่ยน vitamin K epoxide (KO) ไปเป็น vitamin K_{H2} ได้ ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดก็จะลดลง ก่อให้เกิดการดื้อต่อยา warfarin (Hirsh *et al.*, 2003)

2.2 เกสัชจลนศาสตร์ของยา warfarin

Warfarin ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร ทำให้หลังจากรับประทานยา ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดภายใน 90 นาที ด้วยค่า bioavailability ที่มากกว่า 90% (Haines *et al.*, 2011) อาหารมีผลทำให้ค่านี้นลดลงแต่ไม่มีผลต่อการดูดซึม สำหรับค่าปริมาตรการกระจายตัวของ warfarin มีค่าประมาณ 0.09-0.17 ลิตรต่อกิโลกรัม (Mungall and White, 1995) warfarin สามารถผ่านทางรกได้ แต่จะไม่ขับออกทางน้ำนม (Ageno *et al.*, 2012)

Warfarin ที่ใช้กันโดยทั่วไปอยู่ในรูป racemic mixture ของ R และ S isomers โดย S isomer มีความแรงมากกว่า R isomer 2-5 เท่า ทั้ง R และ S isomers จับกับ albumin ได้ถึง 97% และ 99% ตามลำดับ (Haines *et al.*, 2011) warfarin ถูกทำลายที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP450 โดย S isomer ถูกทำลายด้วย CYP2C9 เป็นหลัก ประมาณร้อยละ 90 และ CYP3A4 เป็นส่วนน้อย ส่วน R isomer ถูกทำลายด้วย CYP3A4 และ CYP1A2 เป็นหลัก รวมกันประมาณร้อยละ 60 และ CYP2C19 เป็นส่วนน้อย ให้อยู่ในรูปไม่ออกฤทธิ์ จากนั้นยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ และส่วนน้อยขับออกทางน้ำดี (Ageno *et al.*, 2012) ค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของ warfarin ประมาณ 36 ชั่วโมง (ระหว่าง 17-60 ชั่วโมง) โดย S isomer มีค่าครึ่งชีวิต 29 ชั่วโมง ส่วน R isomer มีค่าครึ่งชีวิต 45 ชั่วโมง (Mungall and White, 1995)

2.3 ข้อบ่งใช้ในการใช้ยา warfarin

ยา warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในภาวะต่าง ๆ ดังนี้ (Hirsh *et al.*, 2003)

1. หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation; AF/Atrial flutter)
2. โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (Ischemic stroke)
3. กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction; MI)
4. โรคเกี่ยวกับลิ้นหัวใจ (Valvular disease)
5. การเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Valve replacement) ทั้งชนิดที่เป็นเนื้อเยื่อ (Bioprosthetic valve) และชนิดที่เป็นโลหะ (Mechanical valve)
6. ภาวะหลอดเลือดอุดตัน (Thromboembolism) ทั้งในภาวะหลอดเลือดดำลึกมีลิ่มเลือด (Deep Vein Thrombosis; DVT) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด (Pulmonary Embolism; PE)

2.4 การตรวจติดตามผล INR (INR monitoring)

เนื่องจากยา warfarin เป็นยาที่มีช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) จึงต้องอาศัยการตรวจหาค่าการแข็งตัวของเลือด หรือที่เรียกว่า INR (International Normalized Ratio) เพื่อช่วยติดตามผลของยา warfarin และกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมซึ่งจะแตกต่างกันตามเป้าหมายของการรักษา (therapeutic INR) (Hirsh *et al.*, 2003) โดยมีคำแนะนำในการตรวจติดตามค่า INR ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 ดังนี้ (สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, 2553; Ageno *et al.*, 2012; Hirsh *et al.*, 2003)

1. ก่อนเริ่มยา warfarin ควรตรวจวัดค่า INR ในครั้งแรก (baseline)
2. หลังจากเริ่มได้ยา 2-3 วัน ควรตรวจติดตามค่า INR ซึ่งการตรวจค่า INR หลังให้ยาครั้งแรกผ่านไป 2 วัน จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ไวต่อการตอบสนองต่อยา และตอบสนองต่อยาในระดับรุนแรง

3. หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ควรตรวจติดตามค่า INR อีกครั้ง เพื่อให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ถูกสร้างก่อนผู้ป่วยได้รับยา warfarin โดยเฉพาะ factor II ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานสุดประมาณ 60 ชั่วโมง ถูกกำจัดออกจากร่างกาย ยา warfarin จึงสามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่ และเป็นการหาขนาดยาเฉลี่ยในช่วงระยะแรกของการได้รับยาในผู้ป่วยแต่ละราย และหากมีการปรับขนาดยาในทุกครั้ง ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามค่า INR ซ้ำภายใน 1 สัปดาห์

4. เมื่อค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างสม่ำเสมอและผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยาที่แน่นอน ควรได้รับการตรวจติดตามค่า INR อย่างน้อยทุก 4 สัปดาห์ แต่หากค่า INR ไม่คงที่ ควรได้รับการตรวจติดตามค่า INR อย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์

ความถี่ของการตรวจติดตามค่า INR หลังจากเริ่มยา warfarin และในช่วงระยะยาว แสดงในตารางที่ 2.1 และ 2.2 ตามลำดับ

ตารางที่ 2.1 แสดงความถี่ของการตรวจติดตามค่า INR หลังจากเริ่มยา warfarin

(Ageno *et al.*, 2012; Hirsh *et al.*, 2003; Holbrook *et al.*, 2012)

เงื่อนไข	ความถี่ในการตรวจวัดค่า INR
เริ่มแรกของการได้รับยา warfarin จนกว่าค่า INR อยู่ในระดับ therapeutic range ใน 2 ครั้งติดกันที่ตรวจวัด	ทุก 2-3 วัน
หลังจากค่า INR อยู่ในระดับ therapeutic range ใน 2 ครั้งติดกันที่ตรวจวัดทุก 2-3 วัน	ทุก 1-2 สัปดาห์
หลังจากค่า INR อยู่ในระดับ therapeutic range ใน 2 ครั้งติดกันที่ตรวจวัดทุก 1-2 สัปดาห์	ทุก 4 สัปดาห์

ตารางที่ 2.2 แสดงความถี่ของการตรวจติดตามค่า INR สำหรับการได้รับยา warfarin ในระยะยาว (Ageno *et al.*, 2012; Hirsh *et al.*, 2003; Holbrook *et al.*, 2012)

เงื่อนไข	ความถี่ในการตรวจวัดค่า INR
เมื่อมีการปรับขนาดยา อาจเนื่องมาจากการเริ่มหรือหยุด การเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยา warfarin มีการเปลี่ยนแปลง การบริโภคอาหาร หรือสิ่งที่มีผลต่อค่า INR เป็นต้น	หลังจากมีการปรับขนาดยา warfarin ไป 1 สัปดาห์
ถ้ามีการปรับขนาดยา warfarin 5-10% ของขนาดยารวมต่อ สัปดาห์เดิม	ทุก 1-2 สัปดาห์
ถ้าขนาดยา warfarin คงที่ น้อยกว่า 6 เดือน	ทุก 4 สัปดาห์
ถ้าขนาดยา warfarin คงที่ มากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน	ทุก 6-8 สัปดาห์

2.5 เป้าหมาย INR และระยะเวลาของการได้รับยา warfarin

ค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา (therapeutic INR หรือ target INR) หมายถึง ค่า INR ที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยยา warfarin ตามข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ target INR คือ 2.5 (ในช่วง 2.0-3.0) เว้นแต่กรณีผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valves) จะเปลี่ยนเป็นค่า 3.0 (ในช่วง 2.5-3.5) หรือตามที่แพทย์พิจารณาเห็นสมควร ทั้งนี้จะแตกต่างกันตามข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย จากแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 สามารถสรุป ได้ดังตารางที่ 2.3 (Ageno *et al.*, 2012; Haines *et al.*, 2011)

ตารางที่ 2.3 แสดงเป้าหมาย INR และระยะเวลาของการได้รับยา warfarin ตามข้อบ่งใช้ (ดัดแปลงจากแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012)

ข้อบ่งใช้	เป้าหมาย INR	ระยะเวลาการ ได้รับ warfarin	หมายเหตุ
1. หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation; AF/Atrial flutter) (You <i>et al.</i>, 2012)			
1.1 CHADS ₂ = 0 (low stroke risk)	ไม่มี	-	อาจเลือกให้ aspirin 75-325 mg วันละ 1 ครั้ง
1.2 CHADS ₂ = 1 (Intermediate stroke risk)	2-3	ตลอดชีวิต	หากมีข้อห้ามใช้กลุ่มยา ต้านการแข็งตัวของเลือด ให้ใช้ aspirin 75-325 mg วันละ 1 ครั้ง และ clopidogrel 75 mg

ข้อบ่งชี้	เป้าหมาย INR	ระยะเวลาการได้รับ warfarin	หมายเหตุ
			วันละ 1 ครั้ง
1.3 CHADS ₂ ≥2 (high stroke risk)	2-3	ตลอดชีวิต	
1.4 Mitral stenosis	2-3	ตลอดชีวิต	
1.5 Stable CAD	2-3	ตลอดชีวิต	ไม่จำเป็นต้องให้ aspirin
1.6 Pre-cardioversion (AF หรือ flutter >48 ชั่วโมง)	2-3	3 สัปดาห์	-
1.7 Post-cardioversion (in NSR)	2-3	4 สัปดาห์	-
2. โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (Ischemic stroke) (Lansberg et al., 2012)			
2.1 Non-cardioembolic stroke หรือ TIA	ไม่มี	ตลอดชีวิต	รักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด
2.2 Cardioembolic stroke หรือ TIA			
- มีข้อห้ามการได้รับยา warfarin	ไม่มี	ตลอดชีวิต	ให้ aspirin 81-325 mg วันละ 1 ครั้ง
- Cerebral venous sinus thrombosis	2-3	3-6 เดือน	-
- Patent foramen ovale	ไม่มี	ตลอดชีวิต	รักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด
- มีข้อบ่งชี้อื่นของการได้รับยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น VTE, AF	2-3	ตลอดชีวิต	-
3. โรคเกี่ยวกับลิ้นหัวใจ (valvular disease) (Whitlock et al., 2012)			
3.1 Rheumatic mitral valve disease			
- Left atrial มีเส้นผ่าศูนย์กลาง >55 มิลลิเมตร	ไม่มี	-	-
- เกิด AF, left atrial thrombus หรือ left atrial มีเส้นผ่าศูนย์กลาง >55 มิลลิเมตร	2-3	ตลอดชีวิต	-
3.2 การผ่าตัดซ่อมลิ้นหัวใจ (valve repair)			
- ตำแหน่งลิ้นหัวใจ aortic	ไม่มี	-	aspirin 81 mg วันละ 1 ครั้ง

ข้อบ่งชี้	เป้าหมาย INR	ระยะเวลาการได้รับ warfarin	หมายเหตุ
- ตำแหน่งลิ้นหัวใจ mitral	ไม่มี	3 เดือน	รักษาด้วยการให้ยาต้านเกล็ดเลือด
3.3 การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (valve replacement)			
3.3.1 การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดเนื้อเยื่อ (bioprosthetic valve replacement)			
- ตำแหน่งลิ้นหัวใจ aortic	ไม่มี	-	Aspirin 81 mg วันละ 1 ครั้ง
- ตำแหน่งลิ้นหัวใจ mitral	2-3	3 เดือน	จากนั้นให้ aspirin 81 mg วันละ 1 ครั้ง
3.3.2 การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ (mechanical valve replacement)			
- ตำแหน่งลิ้นหัวใจ aortic	2-3	ตลอดชีวิต	ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำต่อการมีเลือดออก เพิ่มการให้ aspirin 81 mg วันละ 1 ครั้ง
- ตำแหน่งลิ้นหัวใจ mitral	2.5-3.5	ตลอดชีวิต	
- ทั้งตำแหน่งลิ้นหัวใจ aortic และ mitral	2.5-3.5	ตลอดชีวิต	
4. ภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thromboembolism; DVT/PE) (Kearon et al., 2012)			
4.1 Provoked VTE event	2-3	3 เดือน	-
4.2 Unprovoked: 1 st VTE event			
- Proximal หรือ distal DVT	2-3	3 เดือน	หลังจาก 3 เดือน ประเมินความเสี่ยงกับผลประโยชน์ที่ได้ในการขยายเวลาการรักษาด้วยยา
- PE ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการมีเลือดออก	2-3	>3 เดือน	
- PE ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการมีเลือดออก	2-3	3 เดือน	-
4.3 Unprovoked: 2 st VTE event			
- DVT หรือ PE ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการมีเลือดออก	2-3	>3 เดือน	พิจารณาการให้ยาอย่างต่อเนื่อง
- DVT หรือ PE ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการมีเลือดออก	2-3	3 เดือน	-

ข้อบ่งใช้	เป้าหมาย INR	ระยะเวลาการได้รับ warfarin	หมายเหตุ
4.4 Malignancy	2-3	>3 เดือน	แนะนำเลือกกลุ่ม LMWH มากกว่าการได้รับยา warfarin และพิจารณาให้ยาอย่างต่อเนื่อง
4.5 Acute upper extremity DVT			
- สัมพันธ์กับการใส่สายในหลอดเลือดดำใหญ่ และถอดสายออก	2-3	3 เดือน	-
- สัมพันธ์กับการใส่สายในหลอดเลือดดำใหญ่ แต่ไม่ถอดสายออก	2-3	ตามระยะเวลา	ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อเนื่องจนถอดสายสวนออก
- ไม่สัมพันธ์กับการใส่สายในหลอดเลือดดำใหญ่	2-3	3 เดือน	-
4.6 Spontaneous superficial vein thrombosis	ไม่มี	45 วัน	ป้องกันด้วยการให้ยากกลุ่ม LMWH หรือ fondaparinux
5. ศัลยกรรมเกี่ยวกับกระดูกและข้อ (orthopedic surgery) (Falck-Ytter et al., 2012)			
- ศัลยกรรมตักแต่ง ทั้งหัวเข่าหรือสะโพก	1.8-2.2	10-14 วัน	-
- ศัลยกรรมสะโพกที่แตก	1.8-2.2	10-14 วัน	-
- ศัลยกรรม trauma	1.8-2.2	35 วัน	-

หมายเหตุ: AF - atrial fibrillation (ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ), CAD - coronary artery disease (โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ), CHADS₂ - Congestive heart failure/Hypertension/Age/Diabetes/Stroke หรือ transient ischemic attack (TIA), DVT - deep vein thrombosis (ภาวะหลอดเลือดดำลึกมีลิ่มเลือดอุดตัน), LMWH – low molecular weight heparin, NSR - normal sinus rhythm (จังหวะการเต้นของหัวใจที่ปกติ), PE - pulmonary embolism (ภาวะหลอดเลือดที่ปอดมีลิ่มเลือดอุดตัน), TIA - transient ischemic attack (โรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว), VTE - venous thromboembolism (ภาวะหลอดเลือดดำมีลิ่มเลือดอุดตัน)

การประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

ในปี ค.ศ. 2001 Gage และคณะได้ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation; AF) เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา warfarin หรือ aspirin จึงได้รูปแบบการประเมินที่เรียกว่า CHADS₂ score

เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ดังแสดงในตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.4 แสดงเกณฑ์การประเมินของ CHADS₂ score (Gage *et al.*, 2001)

เกณฑ์การประเมิน	เกณฑ์คะแนน
Congestive heart failure	1 คะแนน
Hypertension	1 คะแนน
Age >75 ปี	1 คะแนน
Diabetes	1 คะแนน
Stroke หรือ transient ischemic attack (TIA)	2 คะแนน

โดยผู้ป่วยที่ได้คะแนนรวมเท่ากับ 1 ถือว่าเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลาง ส่วนคะแนนตั้งแต่ 2 ขึ้นไป ถือว่าเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (คิดเป็นร้อยละต่อปี) เมื่อเทียบกับผลคะแนนรวมจาก CHADS₂ score ที่ได้แสดงในตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 แสดงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละต่อปี) โดยเทียบกับผลคะแนนรวมจาก CHADS₂ score ที่ได้ (Gage *et al.*, 2001)

CHADS ₂ score	โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละต่อปี)
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

2.6 การเริ่มต้นและปรับขนาดยา warfarin

เนื่องจากขนาดยา warfarin ที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน ขึ้นกับความจำเพาะและปัจจัยแวดล้อมของผู้ป่วย ดังนั้นตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 ได้

แนะนำว่า ควรมีการประเมินปัจจัยที่มีผลต่อความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin (ดังแสดงในตารางที่ 2.6) (Ageno *et al.*, 2012; Holbrook *et al.*, 2012; Levine *et al.*, 2004) พิจารณาข้อห้ามของการใช้ยา warfarin และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการทำให้เลือดออกเพิ่มขึ้น (ดังแสดงในตารางที่ 2.7) (Ageno *et al.*, 2012; Hulland & Pineo, 2004) รวมทั้งประวัติการใช้ยา ซึ่งรวมถึงสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารทั้งหมด ก่อนพิจารณาเริ่มและปรับขนาดยา warfarin ให้กับผู้ป่วย (Nutescu *et al.*, 2006)

ตารางที่ 2.6 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ช้ยาในแต่ละระดับ (Ageno *et al.*, 2012; Holbrook *et al.*, 2012; Levine *et al.*, 2004)

ผู้ที่มีความไวสูง	ผู้ที่มีความไวปานกลาง	ผู้ที่มีความไวต่ำ
<ul style="list-style-type: none"> - ค่า INR เริ่มต้น มากกว่า 1.5 (baseline INR) - อายุ มากกว่า 65 ปี - มีลักษณะเด่นของยีนที่ควบคุมการทำงานของ CYP2C9 - โรคตับ - โรคมะเร็ง - ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (Decompensated CHF) - ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroid) - ภาวะทุพโภชนาการ - ภาวะการดูดซึมอาหารบกพร่องหรือท้องเสียเรื้อรัง - ระดับ albumin ในเลือดต่ำ (น้อยกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร) 	<ul style="list-style-type: none"> - ค่า INR เริ่มต้น 1.2-1.5 - อายุ 50-65 ปี - มีการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP450 ในเวลาเดียวกัน 	<ul style="list-style-type: none"> - ค่า INR เริ่มต้น น้อยกว่า 1.2 - อายุ น้อยกว่า 50 ปี และไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น

ตารางที่ 2.7 แสดงปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการทำให้เลือดออกเพิ่มขึ้น (Ageno *et al.*, 2012; Hulland and Pineo, 2004)

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการทำให้เลือดออกเพิ่มขึ้น
<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยได้รับยาต้านเกล็ดเลือดร่วมด้วย - มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (เกล็ดเลือด <75,000) - เป็นโรคตับ: ตับแข็ง หรือค่า bilirubin >2.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร - เป็นโรคไตระยะสุดท้าย - มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนัก - มีภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ หรือในทางเดินอาหาร ภายใน 30 วันที่ผ่านมา - ได้รับการผ่าตัด ภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา

จากแนวทางปฏิบัติของสมาคม ACCP ปี ค.ศ. 2012 กรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยที่มีผลต่อความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin เช่นนี้ ควรพิจารณาเริ่มยา warfarin ในขนาดต่ำกว่าก่อน และในระยะยาวควรได้รับยาในขนาดต่ำกว่าคนปกติเช่นกัน

2.6.1 การเริ่มต้นยา warfarin ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 แนะนำดังนี้

2.6.1.1 กรณีที่เป็นการรักษาภาวะไม่เรงด่วน เช่น เพื่อป้องกันการอุดตันของลิ้นเลือดที่หลอดเลือดดำ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเรื้อรังที่มีสภาวะคงที่ (stable chronic atrial fibrillation) ควรเริ่มให้ยา warfarin ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจะเห็นค่า INR อยู่ในเป้าหมายการรักษาภายใน 5-7 วัน แต่หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออก อาจเริ่มให้ในขนาดต่ำกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 2-3 มิลลิกรัม (Ageno *et al.*, 2012)

มีบางคำแนะนำที่ให้เริ่มยา warfarin ในขนาด 10 มิลลิกรัม ในเหตุผลเพื่อให้ถึง therapeutic INR ภายใน 1 วัน ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้น และหยุดการให้ยาอื่นร่วม เช่น low molecular weight heparin (LMWH) ได้เร็วขึ้น จนในปี ค.ศ. 1993 Crowther ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เพื่อเปรียบเทียบผลขนาดยาเริ่มต้นระหว่าง 5 และ 10 มิลลิกรัม พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้นเป็น 10 มิลลิกรัม แม้ในช่วงแรกจะได้รับการตอบสนองต่อยาที่รวดเร็ว แต่ในเวลาถัดมาผู้ป่วยได้รับผลด้านการแข็งตัวของเลือดที่เกินกว่าขนาดการรักษา ต่อมาในปี ค.ศ. 2003 Kovacs พบว่า การให้ยา warfarin ในขนาดเริ่มต้น 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันนั้น สามารถมีความปลอดภัยได้ถ้ามีการติดตามวัดค่า INR อย่างเหมาะสม

2.6.1.2 กรณีที่ต้องการผลการรักษาอย่างเร่งด่วน เช่น เกิดภาวะอุดตันที่หลอดเลือดดำเฉียบพลัน ควรให้ unfractionated heparin (UFH) หรือ LMWH ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 5 วัน ร่วมกับการเริ่มให้ยา warfarin ขนาด 5 มิลลิกรัม และให้หยุด UFH หรือ LMWH ได้หลังจากที่ค่า INR มากกว่า 2.0 และคงที่ (Haines *et al.*, 2011)

เมื่อปรับระดับยา warfarin ได้คงที่แล้วมักไม่ต้องปรับขนาดยาใหม่ เว้นแต่บางกรณีที่อาจส่งผลกระทบต่อค่า INR เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ เช่น การเปลี่ยนแปลงของอาหาร การใช้ยา

บางอย่างร่วม การรับประทานยา warfarin ที่ไม่สม่ำเสมอ การดื่มแอลกอฮอล์ การเจ็บป่วย หรือ การเปลี่ยนแปลงของ thromboplastin ที่ใช้ทดสอบค่า prothrombin time (PT)

2.6.2 การปรับขนาดยา warfarin ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012
แนะนำดังนี้

1) เมื่อพบว่าค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา ก่อนปรับขนาดยา ต้องหาสาเหตุก่อนเสมอ เช่น

- การรับประทานยาไม่ถูกต้องหรือไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วย
- มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณวิตามินเคในอาหารที่ผู้ป่วยบริโภค
- มีการเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของยา warfarin หรือวิตามินเคเกิดขึ้น
- เกิดการเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์หรือการทำลาย (metabolism) ของ

ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

- เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาหรือสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์อื่นที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกัน

- เกิดความผิดพลาดของการตรวจวัดค่า INR

2) การปรับขนาดยา warfarin ควรปรับขนาดขึ้นหรือลงครั้งละ 5-20% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์ และไม่ควรปรับบ่อยกว่าทุก 3 วัน หลังจากปรับขนาดยาแล้วควรมีการติดตามวัดค่า INR แต่การปรับขนาดยาเพียงเล็กน้อย อาจไม่เห็นผลเปลี่ยนแปลงค่า INR ภายใน 5-7 วัน

3) ในกรณีที่ค่า INR อยู่นอกช่วงไม่มาก (1.5-2 หรือ 3-4) และไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน อาจยังไม่ปรับขนาดยา แต่ให้ใช้วิธีติดตามค่า INR ถี่ขึ้น เพื่อดูแนวโน้มว่าจะกลับเข้าสู่ระดับช่วงการรักษาหรือไม่ วิธีนี้เหมาะกับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อเลือดออกและ thromboembolism น้อย

2.6.2.1 กรณีระดับ INR ต่ำกว่าช่วงเป้าหมาย ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 แนะนำดังนี้

1) ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 1.5 ให้ปรับเพิ่มขนาดยา warfarin ขึ้น 10-20% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์

2) ผู้ป่วยที่มีค่า INR 1.5-1.9 ให้ปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้น 5-10% ของขนาดต่อสัปดาห์ หรืออาจไม่ปรับยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR ถี่ขึ้น เพื่อดูแนวโน้มว่าจะกลับเข้าสู่ระดับช่วงการรักษาหรือไม่

3) ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่าช่วงการรักษาและกำลังได้รับการปรับขนาดยา ควรติดตามตรวจค่า INR อย่างใกล้ชิด จนกว่าได้ค่า INR ที่ต้องการ หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolic สูง เช่น ใส่ลิ้นหัวใจเทียม หรือภาวะมีเนื้อร้าย (malignancy) ควรตรวจวัดค่า INR ถี่ขึ้นกว่าเดิม

2.6.2.2 กรณีระดับ INR สูงกว่าช่วงเป้าหมาย ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 แนะนำดังนี้

1) ผู้ป่วยที่มีค่า INR เกินช่วงรักษาแต่ไม่เกิน 5.0 และไม่มีภาวะเลือดออก ให้หยุดรับประทานยา warfarin 1 วัน และติดตามค่า INR จนเข้าสู่ช่วงการรักษาและเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง โดยลดลง 10% ของขนาดรวมต่อสัปดาห์เดิม

2) ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ระหว่าง 5.0-9.0 และไม่มีภาวะเลือดออก ให้หยุดรับประทานยา warfarin 2 วัน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าสู่ช่วงการรักษา และเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง โดยลดลงประมาณ 20% ของขนาดรวมต่อสัปดาห์เดิม หากผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งเสริมที่ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่าย อาจพิจารณาให้วิตามินเค 1-2.5 มิลลิกรัม แต่หากผู้ป่วยมีความแรงค่านที่ต้องแก้ไขค่า INR เช่น ต้องได้รับการผ่าตัด พิจารณาให้วิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม เพื่อหวังให้ ค่า INR กลับมาในช่วงการรักษาภายใน 24 ชั่วโมง

3) ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 9.0 และไม่มีภาวะเลือดออก ให้หยุดยา warfarin และให้วิตามินเคชนิดรับประทาน 2.5-5 มิลลิกรัม และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด โดยคาดว่าจะกลับมาอยู่ในช่วงการรักษาภายใน 24-48 ชั่วโมง แต่หากค่า INR ยังสูงอยู่อาจให้วิตามินเคชนิดรับประทาน 1-2 มิลลิกรัมอีกครั้ง

ตารางที่ 2.8 สรุปแนวทางการปรับขนาดยา warfarin ตามผลค่า INR ในแต่ละเป้าหมาย (ดัดแปลงจากแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012)

ค่า INR ที่วัดได้		แนวทางการปรับขนาดยา warfarin
กรณีเป้าหมาย INR คือ 2.5 (2.0-3.0)	กรณีเป้าหมาย INR คือ 3.0 (2.5-3.5)	
INR <1.5	INR <1.9	เพิ่มขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 10-20%
INR 1.5-1.9	INR 1.9-2.4	เพิ่มขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 5-10%
INR 2.0-3.0	INR 2.5-3.5	คงขนาดยาเดิม
INR 3.1-4.0	INR 3.6-4.5	ลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 5-10%
INR 4.1-5.0	INR 4.6-5.0	หยุดยา warfarin 1 วัน และลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 10%
INR 5.1-9.0	INR 5.1-9.0	หยุดยา warfarin 2 วัน และลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 10-20%
INR >9.0 และไม่มีภาวะเลือดออก	INR >9.0 และไม่มีภาวะเลือดออก	หยุดยา warfarin และให้รับประทานวิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม
ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding)	ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding)	ให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ อย่างช้า ๆ และให้ FFP อาจพิจารณาให้วิตามินเค ชั่วได้ทุก 12 ชั่วโมง

ข้อแนะนำของการให้วิตามินเค (Phytonadion; vitamin K₁) ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 แนะนำดังนี้

1) ควรหลีกเลี่ยงการใช้วิตามินเคทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง ในการแก้ไขภาวะค่า INR สูง โดยที่ไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใส่หัวใจเทียม) เนื่องจากทำให้เกิดค่า INR ต่ำมากและเกิดภาวะ warfarin resistance ต่อเนื่องไปเป็นสัปดาห์หรือนานกว่านั้นได้

2) ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงปานกลาง (INR 5-9) และต้องการแก้ไขด้วยการให้วิตามินเค แนะนำให้บริหารยาโดยใช้วิธีการรับประทาน แต่ไม่แนะนำให้วิตามินเคฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เนื่องจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนังไม่สามารถคาดการณ์การตอบสนองต่อยาได้ และในบางครั้งออกฤทธิ์ล่าช้า (Whitling, Bussey & Lyons, 1998; Crowther, 2002) เมื่อเทียบกับการให้โดยวิธีรับประทานที่สามารถคาดการณ์ประสิทธิผล และเป็นวิธีที่สะดวกและปลอดภัย

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ในผู้ป่วยที่มีค่า INR 6-10 แต่ไม่มีภาวะเลือดออก โดยศึกษาเปรียบเทียบการให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 0.5 มิลลิกรัม กับการให้วิตามินเคชนิดรับประทานขนาด 2.5 มิลลิกรัม พบว่า การให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำสามารถทำให้ค่า INR กลับสู่ therapeutic range ภายใน 6 ชั่วโมงได้เร็วกว่าการให้วิตามินเคชนิดรับประทาน (ในผู้ป่วย 11 รายจาก 24 ราย เทียบกับ 0 รายจาก 23 ราย) แต่เมื่อศึกษาผลใน 24 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ย INR ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (Lubetsky *et al.*, 2003) ส่วนอีกหนึ่งการศึกษาแบบ RCT ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR 6-10 แต่ไม่มีภาวะเลือดออกเช่นเดิม แต่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 0.5 มิลลิกรัม กับการให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 3 มิลลิกรัม พบว่า ค่า INR <5 เป็นร้อยละ 95 ในกลุ่มที่ให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และร้อยละ 45 ในกลุ่มที่ให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เมื่อติดตามผลต่อไปพบว่า ใน 24 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของค่า INR ทั้งสองกลุ่ม เป็น 3.7 และ 5.4 ตามลำดับ (Nee *et al.*, 1999)

3) ในสภาวะเร่งด่วน แนะนำให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำมากกว่าการให้โดยการรับประทาน เนื่องจากออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า (Dezee *et al.*, 2006; Lubetsky *et al.*, 2003) แต่เสี่ยงต่อการเกิด anaphylaxis ได้ ซึ่งมีรายงานการเกิด 3 ใน 10,000 ครั้งของการให้ยา ดังนั้นจึงแนะนำให้ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ (Fiore *et al.*, 2001)

4) ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงกว่าช่วงรักษา และมีภาวะเลือดออกรุนแรง แก้ไขโดยให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และให้ fresh frozen plasma (FFP) 4-8 ยูนิท หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงและความเร่งด่วนของสถานการณ์ อาจพิจารณาให้วิตามินเค เข้าได้ทุก 12 ชั่วโมง

ทั้งนี้วิตามินเคสามารถให้ได้ด้วยการรับประทาน ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ หรือฉีดใต้ผิวหนัง แต่ไม่แนะนำให้ด้วยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด hematoma ได้

2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin

ขนาดของยา warfarin ที่ออกฤทธิ์ให้ผลในการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายนั้นมีความแตกต่างกัน และแม้แต่ผู้ป่วยรายเดียวกันก็อาจให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอได้เช่นกัน ทั้งนี้มีสาเหตุจากหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin ที่แตกต่างกัน ได้แก่

2.7.1 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา หรือสมุนไพร (drug interaction)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น warfarin ถูกทำลายที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP 450 โดย S isomer ถูกทำลายโดย CYP2C9 (เป็นหลัก) และ CYP3A4 ส่วน R isomer ถูกทำลายโดย CYP3A4 และ CYP1A2 (เป็นหลัก) และ CYP2C19 ดังนั้นยาอื่นที่มีการสั่งใช้ร่วมกับยา warfarin โดยเฉพาะที่มีความเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ CYP2C9, CYP3A4 และ CYP1A2 (Ageno *et al.*, 2012) จะส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของ warfarin โดยมีกลไกการเกิดได้หลายทาง ดังนี้

2.7.1.1 ยาที่เพิ่มฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของยา warfarin (ดังแสดงในตารางที่ 2.9) โดยมีกลไกการเกิด ดังนี้

1) ลดการทำลายยา warfarin ที่ตับ (inhibition of warfarin metabolism) โดยมีผลยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา warfarin เช่น

- ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ส่งผลให้ S-warfarin ถูกทำลายลดลง ได้แก่ trimethoprim-sulfamethoxazole (O'Reilly, 1980), fluvastatin (Andrus, 2004), fluvoxamine, gemfibrozil (Dixon and Williams, 2009), isoniazid (Holbrook, 2005), sertraline, sulfinpyrazone (Toon, 1986), voriconazole (Tammy, 2011)

- ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ส่งผลให้ R-warfarin ถูกทำลายลดลง ได้แก่ clarithromycin (Dandekar, 2001), erythromycin (Tammy, 2011)

- ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 ส่งผลให้ R-warfarin ถูกทำลายลดลง ได้แก่ Levofloxacin (Carroll and Carroll, 2008)

- ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP1A2 ส่งผลให้ R-warfarin ถูกทำลายลดลง ได้แก่ ciprofloxacin (Ellis, Mayo and Bodensteiner, 2000)

- ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ทั้ง CYP2C9 และ CYP3A4 ส่งผลให้ S-warfarin และ R-warfarin ถูกทำลายลดลง ได้แก่ amiodarone (O'Reilly, 1987), metronidazole (O'Reilly, 1976), fluconazole (Gericke, 1993; Allison, McKinney and Langenberg, 2002), itraconazole, ketoconazole (Tammy, 2011)

โดยมีการศึกษาที่ทำให้ทราบว่า ยาที่มีผลยับยั้งต่อการกำจัดของ S-warfarin จะส่งผลสำคัญต่อทางคลินิกมากกว่า R-warfarin เนื่องจาก S-warfarin มีความแรงมากกว่า R-warfarin ถึง 5 เท่า และยาที่มีผลยับยั้งต่อการทำลายทั้ง S-warfarin และ R-warfarin เช่น amiodarone ซึ่งมีผลอย่างมากต่อฤทธิ์ของ warfarin (Breckenridge, 1974; O'Reilly, 1974)

2) ยับยั้ง vitamin K oxide reductase (VKOR) ด้วย toxic metabolite ของ paracetamol (Thijssen, 2004)

3) ลดการสังเคราะห์วิตามินเคจากแบคทีเรียประจำถิ่น (normal flora) ในระบบทางเดินอาหาร จากการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum), sulfonamide (Udall, 1965)

4) ยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเค ส่งผลให้ยับยั้งการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค โดย methylthiotetrazole ring ของยาในกลุ่ม cephalosporins เช่น cefoperazone, cefamandole, cefotetan และ cefmetazole (Bechtold *et al.*, 1984; Weitekamp and Aber, 1983)

5) ลดการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เช่น วิตามินอี

6) เพิ่มการทำลาย (catabolism) ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ levothyroxine (Owens, Neely and Owen, 1962)

7) ไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดได้ เช่น androgens, ascorbic acid, corticosteroids, ยากลุ่ม statins, clofibrate (O'Reilly, Sahud and Robinson, 1972)

ตารางที่ 2.9 แสดงรายการยาที่เพิ่มฤทธิ์ยา warfarin (เพิ่มค่า INR) ในแต่ละระดับ (Holbrook *et al.*, 2005)

กลุ่มยา	ระดับการเกิดอันตรกิริยา			
	known	probable	possible	unlikely
ยาปฏิชีวนะ	- ciprofloxacin - erythromycin - fluconazole - isoniazid - metronidazole - moxifloxacin - sulfamethoxazole - voriconazole	- amoxicillin/ clavulanate - azithromycin - clarithromycin - itraconazole - ketoconazole - levofloxacin - ritonavir - tetracycline	- amoxicillin - chloramphenicol - ivermectin - nitrofurantoin - norfloxacin - ofloxacin - saquinavir	- cefazolin - cefotetan - tigecycline
ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด	- amiodarone - diltiazem - fenofibrate - propafenone - propranolol	- aspirin - fluvastatin - quinidine - simvastatin	- gemfibrozil	- heparin
ยาแก้ปวดและแก้	- piroxicam	- aspirin - celecoxib	- indomethacin - sulindac	- methylprednisolone

กลุ่มยา	ระดับการเกิดอันตรกิริยา			
	known	probable	possible	unlikely
อีกเสบ		- paracetamol - tramadol	- ยาทาแก้ปวดที่มี salicylates	- nabumetone
ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง	- alcohol - entacapone - sertraline	- chloral hydrate - disulfiram - fluvoxamine - phenytoin	-	-
ยากลุ่มอื่นๆ	- omeprazole	- fluorouracil - gemcitabine - paclitaxel - tamoxifen	- acarbose - cyclophosphamide - iphosphamide	- etoposide - carboplatin - levonorgestrel

2.7.1.2 ยาที่ลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของยา warfarin (ดังแสดงในตารางที่ 2.10) โดยมีกลไกการเกิด ดังนี้

1) เพิ่มการทำลายยา warfarin ที่ตับ (induction of warfarin metabolism) โดยมีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา warfarin เช่น

- ยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ทั้ง CYP2C9, CYP3A4 และ CYP1A2 ส่งผลให้ยา warfarin ถูกทำลายเพิ่มขึ้น ได้แก่ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin (Cropp, 1997)

2) ลดการดูดซึมยา warfarin เช่น cholestyramine, sucralfate

3) เพิ่มการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เช่น estrogen, วิตามินเค

4) ลดการทำลาย (catabolism) ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ methimazole, propylthiouracil (PTU) (Loeliger *et al.*, 1964)

5) ไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดได้ เช่น azathioprine (Vazquez, Rondina & Pendleton, 2008), cyclosporine, cyclophosphamide, mesalamine (Marinella, 1998)

ตารางที่ 2.10 แสดงรายการยาที่ลดฤทธิ์ยา warfarin (ลดค่า INR) ในแต่ละระดับ (Holbrook *et al.*, 2005)

กลุ่มยา	ระดับการเกิดอันตรกิริยา			
	known	probable	possible	unlikely
ยาปฏิชีวนะ	- griseofluvin - ribavirin - rifampin	- dicloxacillin - ritonavir	- terbinafine - nelfinavir - nevirapine	- cloxacillin - teicoplanin

กลุ่มยา	ระดับการเกิดอันตรกริยา			
	known	probable	possible	unlikely
ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด	- cholestyramine	- bosentan	- telmisartan	- furosemide
ยาแก้ปวดและแก้ไอเสบ	- meselamine	- azathioprine	- suldasalazine	-
ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง	- barbiturates - carbamazepine	- chlordiazepoxide	-	- propofol
ยากลุ่มอื่นๆ	- mercaptopurine	- sucralfate - raloxifen - วัคซีนไขหวัดใหญ่	- cyclosporine - ubidecarenone	-

2.7.1.3 กลไกอื่นที่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่า INR โดยมีกลไกการเกิด ดังนี้

- Aspirin (Dale, Myhre and Loew, 1980) หรือ non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (Schulman and Henriksson, 1989) มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelet) เนื่องจากยากลุ่มนี้จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ทำให้ thromboxane A₂ ลดลง เป็นผลให้เกล็ดเลือดไม่เกาะกลุ่มกัน เลือดที่ไหลออกมาไม่กลายเป็นลิ่มเลือดและไม่หยุดไหล รวมทั้งยังก่อให้เกิด gastrointestinal injury เป็นผลจากการสร้าง prostaglandins ลดลง ทำให้การหลั่งเยื่อเมือกและ bicarbonate บริเวณกระเพาะอาหารลดลง จึงเกิดแผลในระบบทางเดินอาหารได้ (Vane, 1971) ความเสี่ยงของการเกิดการเลือดออกจะสูงขึ้นตามขนาดยา aspirin ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีค่า INR 3.0-4.5 (Dale, Myhre and Loew, 1980; Chesebro *et al.*, 1983)

- Specific COX-II inhibitors เช่น celecoxib ออกฤทธิ์ลดระดับ prostacyclin ซึ่ง prostacyclin มีหน้าที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว โดยไม่มีผลต่อระดับ thromboxane A₂ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้จึงมีแนวโน้มในการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ โดยเฉพาะหลอดเลือดหัวใจ (Crofford, 2000) ผู้ป่วยได้รับยา warfarin แต่ยังไม่ถึงระดับ therapeutic INR จึงมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดเพิ่มขึ้น

- Clopidogrel และ ticlopidine ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ออกฤทธิ์โดยการจับกับ P2Y₁₂ receptor บนเกล็ดเลือด ส่งผลให้ adenosine diphosphate (ADP) ไม่สามารถจับ receptor นี้ได้ จึงไม่เกิดการกระตุ้นเพื่อเปลี่ยนแปลงของ glycoprotein GP IIb/IIIa complex ทำให้เกล็ดเลือดไม่สามารถเกาะกลุ่มกัน (Mani *et al.*, 2008) เมื่อมีการให้ร่วมกับยา warfarin จึงต้องระวังเลือดไหลไม่หยุดโดยเฉพาะเมื่อเกิดบาดแผล

2.7.2 การเกิดอันตรกิริยากับอาหาร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (food interaction) โดยเฉพาะผักใบเขียวที่มีปริมาณวิตามินเคสูง เนื่องจากวิตามินเคที่สูงขึ้นทำให้กระบวนการเกิดการแข็งตัวของเลือดจากปัจจัยการแข็งตัวที่ต้องอาศัยวิตามินเคสามารถเกิดขึ้นได้ จึงเป็นการต้านฤทธิ์ของยา warfarin ในตารางที่ 2.11 จึงแสดงให้เห็นถึงระดับของปริมาณวิตามินเคในอาหารปริมาณ 100 กรัม ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ควรระมัดระวังในการบริโภค

ตารางที่ 2.11 ปริมาณวิตามินเคในอาหาร 100 กรัม (Booth & Centurelli, 1999)

ปริมาณสูงมาก (>200 มิลลิกรัม)	ปริมาณสูง (100-200 มิลลิกรัม)	ปริมาณปานกลาง (50-100 มิลลิกรัม)	ปริมาณต่ำ (<50 มิลลิกรัม)
<ul style="list-style-type: none"> - กะหล่ำดาว - ถั่วหัวช้าง - ผักชี - คะนໍ้า - สลัดปลี (ม่วง) - ตับ - ผักชีฝรั่ง - ผักโขม - ปวยเล้ง - หัวไชเท้า - สลัดนํ้า - ชาดำ - ชาเขียว 	<ul style="list-style-type: none"> - โหระพา - กะเพรา - ใบแมงลัก - บร็อคโคลี่ - กุยช่าย - แตงกวา (พร้อมเปลือก) - ต้นหอม - หอมหัวใหญ่ - สลัดปลี - ผักกาดกวาดตั้ง - น้ำมันถั่วเหลือง 	<ul style="list-style-type: none"> - แอปเปิ้ลเขียว - หน่อไม้ฝรั่ง - กะหล่ำปลี - กะหล่ำดอก - มายองเนส - ถั่วหมัก - พืชประเภทพริก 	<ul style="list-style-type: none"> - แอปเปิ้ลแดง - อะโวคาโด - ถั่วแระ - แครอท - คื่นฉ่าย - ข้าวโพด - แตงกวา (ไม่มีเปลือก) - มะเขือเทศ - มันฝรั่ง - กาแฟ - ไข่ - เนื้อหมู, เนื้อปลา

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของสุวิมล ยี่งู (2547) และของวิจิตรา ทศนียกุล และคณะ (2551) ที่ศึกษากลไกและผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับอาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเหล่านั้น (ดังแสดงในตารางที่ 2.12)

ตารางที่ 2.12 แสดงรายการอาหารและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin (สุวิมล ยี่งู, 2547; วิจิตรา ทศนียกุล และคณะ, 2551; Nutescu *et al.*, 2006)

ชนิดของอาหาร	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	ผลลัพธ์
กระเทียม	มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด และลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก
ขิง	ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก

ชนิดของอาหาร	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	ผลลัพธ์
ชาเขียว	มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ	ลดฤทธิ์ของยา warfarin (ค่า INR ลดลง)
ตั้งกู่ย	ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก
น้ำมันปลา (fish oil)	- มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด - ลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด	- เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก - เพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin (ค่า INR เพิ่มขึ้น)
ใบแปะก๊วย	ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก
วิตามินเค	เพิ่มการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด	ลดฤทธิ์ของยา warfarin (ค่า INR ลดลง)
วิตามินอี	ลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด	เพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin (ค่า INR เพิ่มขึ้น)
โสม	- ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด - เหนี่ยวนำการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4	- เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก - ทำให้ระดับยา warfarin ใน เลือดลดต่ำลง และมีค่า INR ลดลง
Alfafa	มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ	ลดฤทธิ์ของยา warfarin (ค่า INR ลดลง)
Coenzyme Q10	มีโครงสร้างที่คล้ายวิตามินเค	ลดฤทธิ์ของยา warfarin (ค่า INR ลดลง)
St.John's wort	เหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 เพิ่มขึ้น	ระดับยา warfarin ในเลือดลด ต่ำลง (ค่า INR ลดลง)

2.7.3 โรคหรือสภาวะอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วม อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin ที่มากขึ้นหรือลดลงได้เช่นกัน (ดังแสดงในตารางที่ 2.13)

ตารางที่ 2.13 แสดงโรคหรือสภาวะที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin

โรคหรือสภาวะอื่น ที่เป็นร่วม	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	การตอบสนอง ต่อยา warfarin
โรคตับ	การสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลง (Mammen, 1992)	มากขึ้น
โรคไต	ลดการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 (Dreisbach <i>et al.</i> , 2003)	ลดลง

โรคหรือสภาวะอื่นที่เป็นร่วม	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	การตอบสนองต่อยา warfarin
โรคมะเร็ง	Tumor cell จะหลั่งสารที่เสริมฤทธิ์การแข็งตัวของเลือด และการเกิด angiogenesis (Lee, 2002)	มากขึ้น
โรคหัวใจล้มเหลว	เพิ่มการทำลายยา warfarin ที่ตับ (Self <i>et al.</i> , 2006)	มากขึ้น
Hyperthyroidism	เพิ่มการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (Self, Straughn and Weisburst, 1976; Walters, 1963)	มากขึ้น
Hypothyroidism	ลดการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (Stephens <i>et al.</i> , 1989; Walters, 1963)	ลดลง
ภาวะการขาดสารอาหาร	อาจเป็นผลจากการได้รับวิตามินเคในปริมาณน้อย และระดับ albumin ในเลือดลดลง (Horton JD and Bushwick, 1999)	มากขึ้น
ภาวะการขาดวิตามินเค	ลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค	มากขึ้น
ภาวะมีไข้	เพิ่มการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (Richards, 1943)	มากขึ้น
ภาวะท้องเสียรุนแรงหรือยาวนาน	การดูดซึมวิตามินเคลดลง และเนื่องจากผู้ป่วยทานอาหารได้ลดลง ส่งผลให้การได้รับวิตามินเคลดลงจากเดิม (Smith, Aljazairi and Fuller, 1999)	มากขึ้น
ภาวะอุจจาระที่มีไขมันมาก (steatorrhea)	วิตามินเคซึ่งละลายได้ดีในไขมัน จึงถูกขับออกจากร่างกายด้วย (Pezzilli, 2009)	มากขึ้น
ระดับ albumin ที่น้อยกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร	warfarin จับกับ albumin ได้ลดลง จึงอยู่ในรูป free form ที่ออกฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น	มากขึ้น

2.7.4 การไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง (non-compliance)

เป็นสาเหตุหนึ่งสำคัญที่สุดที่ส่งผลให้ค่า INR ไม่คงที่ จนมีการศึกษาในสหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วย 136 ราย แบบติดตามผลไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 32 สัปดาห์ เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาตามแพทย์สั่งต่อผลการควบคุมภาวะต้านการแข็งตัวของเลือด โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin จะถูกติดตามด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ที่เรียกว่า Medication Event Monitoring System (MEMS) ซึ่งจะติดอุปกรณ์บนฝาขวดสำหรับใส่ยาและบันทึกผลทุกครั้ง que ผู้ป่วยทำการเปิดขวด จาก

การวิเคราะห์ผลพบว่า มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาตามแพทย์สั่งกับผลด้านการแข็งตัวของเลือดที่ต่ำกว่าผลการรักษาที่ต้องการ โดยแต่ละร้อยละ 10 ของการไม่เปิดขวดยา ส่งผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดถึงร้อยละ 14 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และการไม่เปิดขวดยาที่มากกว่าร้อยละ 20 (ไม่เปิดขวด 1-2 วันต่อสัปดาห์) ส่งผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดมากขึ้นเป็น 2 เท่า (adjusted odds ratio เท่ากับ 2.1 (ช่วง 1.48-2.96) ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95) (Kimmel *et al.*, 2007)

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่งของผู้ป่วย ได้แก่ การขาดความรู้ความเข้าใจในข้อบ่งใช้และกลไกของยา ลักษณะของงานที่ผู้ป่วยทำ (Palareti *et al.*, 2005) สถานภาพครอบครัว ความเป็นอยู่อาศัย รูปแบบการบริหารยาที่มีบทบาทอย่างมีนัยสำคัญต่อการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาตามแพทย์สั่ง (Orensky and Holdford, 2005) ระดับการศึกษา สถานะทางจิตใจ และความบกพร่องทางการเรียนรู้ (Platt *et al.*, 2008)

นอกจากนี้ Patrick และ Margaret (2010) ยังพบในการศึกษาว่า ผู้ป่วยที่มีอายุน้อย เพศชาย ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองต่ำ ความจน ผู้ไร้ที่อยู่อาศัย ผู้ที่จบการศึกษาสูง หน้าที่การงาน การไม่ยอมรับในข้อมูลการรักษาของผู้ป่วย เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการใช้ยาตามแพทย์สั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin อีกด้วย และยังพบข้อมูลที่น่าสนใจในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา warfarin เป็นระยะเวลานานนั้นมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เนื่องมาจากความไม่สะดวกในการต้องรับประทานยา ความถี่ในการถูกเจาะเลือดเพื่อติดตามผล การต้องไปพบแพทย์เป็นประจำ การยอมรับในประสิทธิภาพของยา warfarin ความกังวลในผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยา หรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา ผลกระทบของยาต่อกิจกรรมของผู้ป่วย ความเข้มงวดในการเลือกบริโภคอาหารที่อาจเกิดความไม่เข้ากันกับยา การจำกัดการดื่มแอลกอฮอล์ รวมถึงคุณภาพของข้อมูลที่แพทย์ให้กับผู้ป่วย

2.7.5 ปัจจัยด้านเภสัชพันธุศาสตร์เฉพาะหรือยีน

เนื่องจากความหลากหลายทางพันธุกรรม ส่งผลต่อการตอบสนองต่อขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยแต่ละรายที่แตกต่างกัน ถึงร้อยละ 30-50 (Rettie and Tai, 2006) โดยยีนที่สำคัญและเป็นที่น่าสนใจศึกษากันมี 2 ชนิดคือ ยีน CYP2C9 และยีน VKORC1 (vitamin K 2,3-epoxide reductase complex subunit 1) (Khan *et al.*, 2003; Sconce *et al.*, 2005)

2.7.5.1 ยีน CYP2C9 เป็นยีนที่ควบคุมการทำงานของเอ็นไซม์ CYP2C9 ทำหน้าที่ขจัดยา warfarin ซึ่งความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนนี้ส่งผลให้การทำลายยาโดยเฉพาะรูปแบบ S-warfarin ลดลง จึงมีผลต่อระดับยาในเลือดที่เพิ่มขึ้น และความต้องการขนาดยาของผู้ป่วยที่ลดลง โดยพบว่า polymorphisms ชนิด CYP2C9*2 และ CYP2C9*3 มีผลทำให้การขับยาลดลง แต่ไม่ส่งผลนี้ในยีนปกติชนิด CYP2C9*1/*1 (wide type) ทำให้ผู้ป่วยที่มียีน CYP2C9*2 หรือ CYP2C9*3 มีระดับยาในเลือดสูงขึ้น เสี่ยงต่อการมีภาวะเลือดออก (Aithal *et al.*, 1999; Freeman *et al.*, 2000; Sanderson, Emery and Higgins, 2005) จึงจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาลดลงจากขนาดปกติ ประมาณร้อยละ 20-30 สำหรับผู้ป่วยที่มียีน CYP2C9*1/*2 หรือ CYP2C9*1/*3

และประมาณร้อยละ 50-70 สำหรับผู้ป่วยที่มียีน CYP2C9*2/*2 หรือ CYP2C9*3/*3 (McClain *et al.*, 2008)

การศึกษาในเรื่องความชุกของยีนนั้น มีการศึกษาในไทยของบุรัสกร ทรัพย์สุพรรณ (2556) ที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin 91 ราย ในโรงพยาบาลพลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี พบความถี่ของยีนชนิด CYP2C9*1/*1 ถึงร้อยละ 98.90 แต่พบชนิด CYP2C9*1/*3 เพียงร้อยละ 1.20 และไม่พบชนิด CYP2C9*3/*3 ซึ่งให้ผลคล้ายคลึงกันเช่นนี้ในอีกหลายการศึกษาที่เก็บข้อมูลจากประชากรไทย (ศรัณย์ ครอบประเสริฐ, 2552; สุมลมาลย์ คล้าชื่น และคณะ, 2551; อลิสรา แสงวิรุณ และคณะ, 2553) จากหลายการวิจัยจึงพบว่า อัตราการเกิด polymorphism ของ CYP2C9 ในประชากรไทยมีน้อยมาก แสดงให้เห็นว่าประเด็นนี้จึงไม่มีผลมากนักต่อผู้ป่วยที่เป็นประชากรไทย (สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ, 2553)

2.7.5.2 ยีน VKORC1 จะควบคุมการสร้างเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนนี้จะส่งผลต่อปริมาณเอนไซม์ที่แตกต่างกันออกไป จึงส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin โดยผู้ป่วยที่มียีน VKORC1 แบบ haplotype A, A/A หรือ non-A/A จะมีการตอบสนองต่อยา warfarin ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มียีนแบบ non-A/non-A (Schwarz *et al.*, 2008) ซึ่งจะมีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ จากการศึกษาพบว่า กลุ่มคนผิวเหลือง (Asian-American) มีสัดส่วน VKORC1 ชนิดที่เป็น haplotype A มากกว่าคนผิวดำ (African-American) และผิวขาว (European-American) ดังนั้นจึงควรมีการปรับขนาดยา warfarin ลงจากขนาดของผู้ป่วยที่มียีนชนิด non-A/non-A ประมาณร้อยละ 26 สำหรับชนิด non-A/A และประมาณร้อยละ 50 สำหรับชนิด A/A (McClain *et al.*, 2008)

จากการศึกษาในไทยของสุมลมาลย์ คล้าชื่น และคณะ (2551) ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ในการหาความถี่และความสัมพันธ์ของยีน VKORC1 กับขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยโรคเลือด 319 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin 106 ราย พบว่า ความถี่ของยีน VKORC1 ที่ตำแหน่ง -1639 ชนิด AA, ชนิด GA และชนิด GG ในผู้ป่วยโรคเลือดคิดเป็นร้อยละ 61.1, 33.6 และ 5.3 ตามลำดับ และในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin คิดเป็นร้อยละ 63.2, 31.1 และ 5.7 ตามลำดับ โดยค่าเฉลี่ยของขนาดยา warfarin ที่ได้รับของผู้ป่วยที่มียีน VKORC1 ชนิด AA เท่ากับ 24.0 ± 10.2 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ซึ่งต่ำกว่าทั้งชนิด GG และชนิด GA ที่เท่ากับ 39.5 ± 21.3 และ 37.6 ± 13.0 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยที่มี polymorphisms ของยีน VKORC1 โดยเฉพาะชนิด AA ที่พบบ่อยในคนไทย มีความต้องการขนาดยาน้อยกว่าชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.7.6 การสั่งใช้และปรับขนาดยาของแพทย์ผู้รักษา เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ ดังตัวอย่างการศึกษาของสุพร กุละพัฒน์ และกนกพจน์ มีวัฒนา (2551) ในเรื่องการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับผู้ป่วยนอกที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ 84 ราย มีเพียงร้อยละ 22.6 ที่ได้รับยา warfarin และเมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่สมควรได้รับยาเนื่องจากปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเส้นเลือดสมองอุดตันและไม่มีข้อห้ามของการ

สั่งใช้ยา 51 ราย ได้รับยา warfarin เพียงร้อยละ 29.4 ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการใช้ยาที่พบในการศึกษานี้เป็นปัจจัยเกี่ยวกับประเภทของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ ($p=0.002$)

2.8. ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการใช้ยา warfarin

ภาวะแทรกซ้อนจากยา warfarin หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการได้รับยา warfarin เนื่องจากยา warfarin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาที่แคบ จึงเกิดได้ทั้งภาวะเลือดออกผิดปกติ และการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ดังนี้

2.8.1 ภาวะการเกิดเลือดออก (bleeding complications)

ภาวะเลือดออกผิดปกติเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ สามารถเกิดขึ้นได้ในระหว่างการรักษาด้วยยา warfarin ตั้งแต่การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล จนถึงการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ในอวัยวะสำคัญ เช่น ภายในกะโหลกศีรษะ (intracranial) ภายในไขสันหลัง (intraspinal) ภายในลูกตา (intraocular) ช่องหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal) ภายในข้อต่อ (intra-articular) ผนังเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial) ภายในกล้ามเนื้อ (intramuscular) (Schulman & Kearon, 2005)

การเกิดภาวะเลือดออกนี้จะเกิดขึ้นเมื่อค่า INR สูงเกินกว่าช่วงที่ใช้ในการรักษา (Finh *et al.*, 1993) มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงร้อยละ 1-10 ต่อปี โดยผู้ป่วยที่มีเป้าหมายค่า INR เท่ากับ 3 จะมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่มีเป้าหมายค่า INR เท่ากับ 2.5 ถึง 2 เท่า และความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อค่า INR มากกว่า 4.0 เป็นระยะเวลาสั้นและโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ แม้ว่าผู้ป่วยที่ตั้งเป้าหมายค่า INR ไว้ต่ำ (INR 1.3-1.9) จะมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกที่น้อย แต่ระดับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะไม่พอเพียงต่อการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ (Levine *et al.*, 2004; Ansell *et al.*, 2004)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในระหว่างที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้น (Levine *et al.*, 2004) ได้แก่

- ในระหว่างการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 4.0
- ช่วงแรกของการเริ่มรักษา (ตั้งแต่ 2-3 วันแรกและสัปดาห์แรก ๆ)
- มีการตอบสนองต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่คงที่
- อายุมากกว่า 65 ปี
- มีการใช้ยา antiplatelet ร่วมด้วย
- มีการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมด้วย
- มีประวัติการเลือดออกในทางเดินอาหาร
- เมื่อเร็ว ๆ นี้ ผู้ป่วยเพิ่งได้รับการผ่าตัดหรือเกิดภาวะบาดเจ็บ (trauma)
- มีความเสี่ยงสูงที่เกิดภาวะตกจากที่สูงหรือเกิดภาวะบาดเจ็บ

- มีการได้รับแอลกอฮอล์ในขนาดสูง
- มีภาวะไตวาย
- เป็นโรคทางหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease)
- มีภาวะเนื้อร้าย (malignancy)

2.8.2 ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events)

ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างการรักษาด้วยยา warfarin ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อค่า INR ต่ำกว่าช่วงที่ใช้ในการรักษา (Clark, *et al.*, 2008) จนอาจส่งผลให้เกิดภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (mild superficial thrombophlebitis), ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) หรือสงสัยว่าเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง (suspected stroke) ภาวะหลอดเลือดที่ปอดมีลิ่มเลือดอุดตัน (pulmonary embolism) ที่ไม่มีผลกระทบต่อระบบการทำงานของหัวใจและปอด ภาวะหลอดเลือดดำลึกมีลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ (recurrent deep venous thrombosis; DVT) เป็นต้น (Saokaew *et al.*, 2010)

2.8.3 Skin necrosis เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่บ่อยนัก มักพบในช่วง 3-8 วัน หลังเริ่มให้ยา warfarin (Verhagen, 1954; Weinberg *et al.*, 1983) ซึ่งเป็นอาการที่ผิวหนังร้อนแดง และเจ็บปวดแผ่ขยายอย่างรวดเร็ว โดยเริ่มจากบริเวณที่มีเลือดออก ต่อมาจะเกิด gangrene และเกิดการติดเชื้อในที่สุด กลไกการเกิดคาดว่าเกิดจากยา warfarin ลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (vitamin K-dependent coagulation factors) และ protein C ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ชนิดหนึ่งใช้ย่อย factor V, VIII ช่วยลดการสร้าง thrombin และเหนี่ยวนำให้เกิดการสลาย fibrin ทั้งนี้หลังจากเริ่มใช้ยา warfarin คาดว่าระดับของ protein C ลดต่ำลงอย่างรวดเร็วกว่าการลดลงของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเคอื่น ได้แก่ factor II และ X ดังนั้นก่อให้เกิดภาวะขาด protein C และ hypercoagulable state ผู้ป่วยประเภทนี้อาจกลับมาใช้ warfarin อีกครั้ง โดยเริ่มให้ในขนาดต่ำ (2 มิลลิกรัม) และให้ร่วมกับ heparin ประมาณ 10-14 วัน ในช่วงนี้ควรปรับขนาดยา warfarin ขึ้นทีละน้อย (Broekmans *et al.*, 1983; Zauber & Stark, 1986)

2.9 การให้คำแนะนำกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เกสซ์กรควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับยา warfarin และให้คู่มือการใช้ยา warfarin แก่ผู้ป่วย (สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, 2553; สุวิมล ยี่ภู และคณะ, 2548; Janoly-Dumenil *et al.*, 2011) ในประเด็นดังต่อไปนี้

1. ยา warfarin คืออะไร ออกฤทธิ์อย่างไร
2. ทำไมต้องรับประทานยา warfarin
3. ระยะเวลาที่ต้องรับประทานยา warfarin

4. อธิบายความหมาย และเป้าหมายของค่า INR และความสำคัญในการตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตัน
 5. ความสำคัญของการรับประทานยาอย่างถูกต้องสม่ำเสมอตามแพทย์สั่ง
 6. ข้อปฏิบัติหากลิ่มรับประทานยา
 7. อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) อาหารเสริมและสมุนไพร
 8. ชนิดอาหารที่มีวิตามินเคสูง และผลที่มีต่อค่า INR
 9. อาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออกง่าย และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
 10. ภาวะฉุกเฉินที่ควรสังเกต และการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดเหตุฉุกเฉิน
 11. ความสำคัญของการแจ้งการใช้ยา warfarin ให้แพทย์ ทันตแพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์ทราบ
 12. การคุมกำเนิดและผลของยา warfarin ต่อทารกในครรภ์
- ซึ่งผู้วิจัยได้นำประเด็นเหล่านี้ไปประยุกต์ออกแบบคำถามเพื่อประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ในงานวิจัยนี้

ข้อควรปฏิบัติของผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin (สำนักพัฒนาระบบบริการสุขภาพ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ และชมรมเภสัชกรโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข, 2551) มีดังนี้

1. **มาตรฐานตามแพทย์นัด** เพื่อเจาะเลือดตรวจดูฤทธิ์ของยาให้ทุก 1-3 เดือน และปรับขนาดยาตามคำสั่งของแพทย์ ในกรณีที่ไม่สามารถมาพบแพทย์ได้ตามนัด ให้รับประทานยาในขนาดเดิมไว้ก่อนจนกว่าจะได้รับการเจาะเลือดและพบแพทย์

การรับยา warfarin นี้จำเป็นต้องมีการเจาะเลือดตรวจเป็นระยะ เนื่องจากขนาดยาที่น้อยเกินไปจะไม่ได้ผลในการรักษา ขนาดยาที่มากเกินไปจะทำให้เลือดออกง่าย ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ผู้ป่วยถูกเจาะเลือดเพื่อนำไปตรวจหาค่าการแข็งตัวของเลือด และนำไปวิเคราะห์หาค่า INR ซึ่งเป็นค่าที่ใช้บอกประสิทธิภาพการรักษาด้วยยา warfarin และเป็นค่าที่แพทย์นำมาใช้ช่วยในการพิจารณาปรับขนาดยา (สำนักพัฒนาระบบบริการสุขภาพ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ และชมรมเภสัชกรโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข, 2551)

2. **ผู้ป่วยควรรับประทานยาตามแพทย์สั่งอย่างเคร่งครัด** โดยควรรับประทานยาเวลาเดียวกันของทุกวัน ในผู้ป่วยบางรายต้องรับประทานยาตลอดชีวิต เช่น ผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ควรรับประทานอย่างต่อเนื่อง หากผู้ป่วยลิ่มรับประทานยา warfarin ควรทราบวิธีปฏิบัติตัว (สำนักพัฒนาระบบบริการสุขภาพ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ และชมรมเภสัชกรโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข, 2551) ดังนี้

- 1) ห้ามเพิ่มขนาดยาที่รับประทานเป็น 2 เท่าโดยเด็ดขาด
- 2) กรณีลิ่มรับประทานยาโดยที่ยังไม่ถึง 12 ชั่วโมง ให้รับประทานยาทันทีที่นึกได้ในขนาดยาเท่าเดิม
- 3) กรณีลิ่มรับประทานยา และเลย 12 ชั่วโมงไปแล้ว ให้ข้ามยาในมือนั้นไป แล้วรับประทานยามื้อต่อไปในขนาดยาเท่าเดิม

4) ควรจดบันทึกทุกครั้งที่ได้รับประทานยา แล้วนำมาแจ้งให้แพทย์ทราบ เพื่อใช้ในการวางแผนการรักษาต่อไป

นอกจากมีอาการเลือดออกผิดปกติ เช่น เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะเป็นเลือด อุจจาระเป็นเลือดหรือเป็นสีดำ มีบาดแผลเลือดออกมาก มีรอยช้ำเป็นจ้ำตามตัว ประจำเดือนมามาก ผิดปกติ ไอเป็นเลือด ข้อบวมผิดปกติ เป็นต้น ถ้ามีอาการดังกล่าว ให้หยุดรับประทานยาและมาพบแพทย์ทันที เพื่อเจาะเลือดดูค่า INR

3. ผู้ป่วยควรทำความเข้าใจกับรายละเอียดในสมุดประจำตัวผู้ป่วยที่รับยา

warfarin และนำมาด้วยทุกครั้งที่แพทย์นัด การพบบัตรและ/หรือสมุดประจำตัวผู้ป่วยติดตัวไปด้วยตลอดเวลา จะเป็นประโยชน์หากผู้ป่วยหมดสติ เพราะจะเป็นสิ่งที่บอกแทนตัวผู้ป่วยได้

3.1 หากมีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ ให้แจ้งสถานพยาบาลหน่วยตรวจที่เกี่ยวข้อง และแพทย์ประจำตัวของท่านทราบ เพื่อจะได้ติดตามการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง

3.2 ถ้าไปพบแพทย์หรือทันตแพทย์ด้วยปัญหาอื่น ต้องแจ้งให้แพทย์ทราบว่า กำลังรับประทานยา warfarin อยู่ โดยเฉพาะในกรณีที่จะต้องผ่าตัด ถอนฟัน หรือต้องรับประทานยาอย่างอื่นเพิ่ม

3.3 หากเกิดอุบัติเหตุ มีบาดแผล เลือดไหลไม่หยุด วิธีห้ามเลือด คือ ใช้มือหรือผ้าสะอาดกดตรงบาดแผลให้แน่น หรือพันผ้าไว้ให้แน่นเหนือบาดแผล เลือดจะหยุดออกหรือออกน้อยลง แล้วให้รีบส่งโรงพยาบาลทันที

4. การเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin

4.1 ยาบางชนิดอาจเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin มีผลทำให้ระดับยา warfarin หรือยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน มีการเปลี่ยนแปลงระดับยาในกระแสเลือดได้ (Holbrook *et al.*, 2005) เช่น

- ยาที่เพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin เช่น ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ciprofloxacin, metronidazole, sulfamethoxazole ยาฆ่าเชื้อรา fluconazole, itraconazole ketoconazole เป็นต้น

- ยาที่ลดฤทธิ์ของยา warfarin เช่น ยาฆ่าเชื้อ rifampicin, griseofulvin ยาแก้ชัก carbamazepine, phenytoin เป็นต้น

4.2 อาหารบางชนิดอาจเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin (วิจิตรา ทศนียกุล และคณะ, 2551; สุวิมล ยี่งู, 2004; Nutescu *et al.*, 2006) เช่น

- อาหารที่มีวิตามินเคสูง เช่น ผักใบเขียว คลอโรฟิลล์อัดเม็ด ชาเขียว
- อาหารที่มีวิตามินอีสูง เช่น วิตามินอี น้ำมันพืช น้ำมันปลา (fish oil)
- อาหารเสริม หรือสมุนไพรบางชนิด เช่น โสม ขิง แป๊ะก๊วย กระเทียม

ดังนั้นผู้ป่วยจึงไม่ควรเปลี่ยนแปลงปริมาณการรับประทานยาเหล่านี้ในแต่ละวัน (ควรรับประทานยาในปริมาณที่เท่า ๆ กันทุกวัน) และหากต้องการใช้ยาสมุนไพรอื่น ๆ ควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรก่อนใช้

5. ควรหลีกเลี่ยงพฤติกรรมที่ทำให้ระดับยา warfarin ในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ เช่น

- การสูบบุหรี่
- การดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์
- การเล่นกีฬาที่มีการกระทบกระแทก
- การลิ้นลิ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ
- การนวดที่รุนแรง
- การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ
- หากต้องใช้อุปกรณ์มีคม ควรสวมถุงมือ
- หากขับขีรถจักรยานยนต์ ควรสวมหมวกป้องกันทุกครั้ง

6. เมื่อมีอาการหรือสิ่งผิดปกติที่ควรแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบทันทีที่เกิดขึ้น (American heart association, 2014)

- 1) มีเลือดออกผิดปกติ
 - มีจ้ำเลือดหรือรอยฟกช้ำตามผิวหนังโดยไม่ทราบสาเหตุ
 - เมื่อเกิดแผลแล้วเลือดไหลไม่หยุด
 - มีเลือดไหลมากผิดปกติขณะแปรงฟัน
 - เลือดกำเดาไหลไม่หยุด
 - ไอหรืออาเจียนเป็นเลือด
 - มีเลือดปนออกมาจากอุจจาระ หรืออุจจาระมีสีดำ
 - ปัสสาวะมีสีเข้มผิดปกติ อาจเป็นสีสนิม หรือสีน้ำตาลเข้ม
 - สำหรับผู้ป่วยหญิง มีเลือดประจำเดือนมากผิดปกติ หรือมีเลือดออกทางช่องคลอดที่ผิดปกติ

ช่องคลอดที่ผิดปกติ

- 2) การหกล้มศีรษะกระแทก หรือถูกกระทบกระเทือนอย่างรุนแรง
- 3) มีไข้ หรืออาการป่วยที่รุนแรงขึ้น
- 4) เวียนศีรษะ หน้ามืด
- 5) ปวดศีรษะเฉียบพลัน
- 6) หายใจลำบาก เจ็บหน้าอก
- 7) รู้สึกเพ้อ หรือเหนื่อยง่ายผิดปกติ
- 8) แขนขาบวม

7. หากต้องการตั้งครุฑ ครอบรักษาแพทย์ก่อน เพื่อวางแผนการมีบุตร เนื่องจากยานี้มีผลต่อทารกในครรภ์ โดยเฉพาะในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครุฑ (สมาคมแพทยโรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, 2553)

2.10 การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

การบริหารทางเภสัชกรรมเป็นความรับผิดชอบโดยตรงของเภสัชกรต่อการใช้ยาในการรักษาโรคของผู้ป่วย โดยหวังให้ผู้ผู้ป่วยได้รับผลประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา ดังนั้นบทบาทสำคัญคือ การค้นหา แก้ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาของผู้ป่วยเฉพาะราย (Strand *et al*, 1990)

ในการค้นหาปัญหานั้นจำเป็นที่เภสัชกรจะต้องเข้าใจถึงประเภทของปัญหาการบำบัดทางยา ดังที่กล่าวไว้ในบทที่ 1 (Strand *et al*, 1990; Cipolle *et al*, 1998) เมื่อมีการปรับให้เหมาะสมกับบริบทที่เกี่ยวข้องกับผู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ตามการศึกษานี้ ปัญหาการบำบัดทางยาได้แก่

- 1) การได้รับยานั้นไม่จำเป็น เพราะผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น
- 2) ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์
- 3) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร
- 4) ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง

ซึ่งปัญหาการบำบัดทางยาที่เกี่ยวข้องกับผู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin นี้เห็นได้จากการศึกษามากมาย แต่การศึกษาในไทยที่เป็นกลุ่มประชากรเดียวกันกับการศึกษาในครั้งนี้ ได้แก่

การศึกษาของนฤมล เจริญศิริพรกุล และคณะ (2549) โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังเป็นระยะเวลา 1 ปี ช่วงตุลาคม พ.ศ. 2542 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2543 บนหอผู้ป่วยอายุรกรรมโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin สำหรับผู้ป่วยในนั้น พบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 193 ราย พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin ร้อยละ 23.3 ลักษณะที่พบมากที่สุดคือ การมีค่า prothrombin time ยาวนานขึ้นหรือค่า INR ที่เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 15.6) รองลงมาคือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ unspecified bleeding hematoma การตายของเนื้อเยื่อหรือผิวหนัง การเกิดรอยช้ำจ้ำเลือด ไอบีเลือดปน (ร้อยละ 7.8) ซึ่งส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับน้อย (ร้อยละ 55.6) การศึกษาต่อมาของสุณี เลิศสินอุดม และคณะ (2553) ในโรงพยาบาลแห่งเดิม ด้วยการศึกษาข้อมูลย้อนหลังเช่นกัน แต่เป็นการศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบการสั่งยาและปัญหาการใช้ยาที่พบในผู้ป่วย โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ในระหว่าง พ.ศ. 2547-2550 พบว่า ในผู้ป่วย 85 ราย มีผู้ป่วยซึ่งได้รับยา warfarin อยู่ก่อนแล้วและมีค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 16 ส่วนการสั่งใช้ยาในขนาดเริ่มต้นและการปรับขนาดยาที่เป็นไปตามแนวทางการสั่งใช้ยา warfarin นั้นคิดเป็นร้อยละ 71 และ 68 ตามลำดับ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาพบร้อยละ 27 ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ณ

แรกรับคือ เกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงพบร้อยละ 10 เกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อยร้อยละ 9 และ ยังพบว่าผู้ป่วยที่ค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 25

แม้ในเขตภูมิภาคอื่นอย่างทางใต้ของไทย สามารถเกิดปัญหาทางยาที่คล้ายคลึงกัน ดังการศึกษาของสาวิตรี ทองอารมณ์ และคณะ (2555) ในการศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลผู้ป่วยคลินิก warfarin ในโรงพยาบาลกรุงเทพมหานครใหญ่และโรงพยาบาลสงขลา พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin ร้อยละ 24.9 ของผู้ป่วยทั้งหมดต่อปี (จำนวนทั้งหมด 142 คน) ส่วนใหญ่มีค่า INR มากกว่า 5 คิดเป็น ร้อยละ 29.7 ของเหตุการณ์ทั้งหมด รองลงมาคือ เกิดจ้ำเลือดตามร่างกายร้อยละ 21 และการมีเลือดปนออกในปัสสาวะร้อยละ 22 นอกจากนี้ยังพบปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin คือ การเกิดอันตรกิริยาต่อกันกับยาอื่นที่ใช้ร่วม อายุ และภาวะโรคร่วมที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในตลอดเวลาที่ผ่านมาของการใช้ยา warfarin กันอย่างกว้างขวาง แสดงให้เห็นถึง ปัญหาทางยาที่ยังคงอยู่ บทบาทต่อไปของเภสัชกรคือ การแก้ไขและป้องกันปัญหาทางยาที่อาจเกิดขึ้น ได้อีก โดยมีขั้นตอนการดำเนินงานด้านการบริหารทางเภสัชกรรม (สำนักพัฒนาระบบบริการสุขภาพ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ และชมรมเภสัชกรโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข, 2551) ดังนี้

1) กำหนดรูปแบบการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม โดยเริ่มจากการทบทวน ข้อมูลพื้นฐานของการให้บริการที่เป็นอยู่ เพื่อชี้ให้เห็นถึงปัญหาทางคลินิกของผู้ป่วย จากนั้นวิเคราะห์ ข้อมูล ดังเช่น จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ในโรงพยาบาลแล้วได้รับยา warfarin เป็นครั้งแรก หรือได้รับยา warfarin แต่ยังคงค่า INR ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย และ/หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนใน ระหว่างที่ได้รับยา warfarin ร่วมด้วย ตลอดทั้งอัตราที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล อันเนื่องมาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการได้รับยา warfarin รวมทั้งความ ผิดพลาดจากการสั่งใช้ยา ปริมาณยา และการจ่ายยา เป็นต้น หากวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดขึ้นได้ จะ ทำให้สามารถกำหนดรูปแบบการให้การบริบาลโดยเภสัชกรได้อย่างเป็นระบบ จนสามารถแก้ไขปัญหา ให้ลดลงได้

2) ขั้นตอนการให้บริบาลทางเภสัชกรรม โดยมีขั้นตอนพื้นฐานดังนี้

2.1) การทบทวนประวัติและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย ประเมินความรู้ความ เข้าใจในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ประเมินปัจจัยเสี่ยงร่วมในตัวผู้ป่วยที่อาจ ส่งผลต่อค่า INR และ/หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา warfarin ประเมินความเหมาะสมของการ ได้รับยา warfarin ขนาดยากับค่า INR ที่ได้ รวมทั้งประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance)

2.2) การให้ข้อมูลเรื่องยาและการปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ ยา warfarin เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย

2.3) การติดตามค่า INR และเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา warfarin ที่อาจเกิดขึ้น

ทั้งนี้อาจมีการจัดตั้งเป็นคลินิก warfarin หรือร่วมทีมรักษากับบุคลากรแพทย์อื่น ๆ โดยใช้หลักการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วย ซึ่งในปี ค.ศ. 2003 มีการทำ meta-analysis โดย Hammond และคณะ ด้วยการรวบรวมงานวิจัยจำนวน 54 ผลงาน ในการเปรียบเทียบผลการดูแลรักษาผู้ป่วยในด้วยวิธีการแบบเดิมที่มีเฉพาะทีมแพทย์ กับการดูแลรักษาที่มีเภสัชกรเป็นผู้มีส่วนร่วมในทีม พบการศึกษาถึงร้อยละ 85 ที่แสดงให้เห็นถึงการมีเภสัชกรร่วมในทีมทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม ทั้งการเพิ่มประสิทธิผล (effectiveness) ประสิทธิภาพ (efficiency) และความปลอดภัย (safety) ในการรักษาด้วยยาของผู้ป่วย

นอกจากนี้การมีเภสัชกรร่วมดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin นั้น ยังส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการติดตามผลทางห้องปฏิบัติที่เหมาะสม ซึ่งมีความสำคัญต่อการปรับขนาดยาและการประเมินผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ ดังการศึกษาของ Armstrong และคณะ (2011) ในการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ในกลุ่มผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ช่วงเดือนเมษายนถึงกรกฎาคม ค.ศ. 2008 สำหรับกลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยจำนวน 112 ราย และช่วงเดือนเมษายนถึงกรกฎาคม ค.ศ. 2009 สำหรับกลุ่มทดลอง (หลังจากที่มีการใช้ anticoagulant program กับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin) มีผู้ป่วยจำนวน 115 ราย พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดค่า baseline INR เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 74 เป็นร้อยละ 90 ($p=0.001$), baseline CBCs (cell blood counts) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 85 เป็นร้อยละ 94 ($p=0.026$) และเจาะเลือดทุก 3 เดือนสำหรับ CBCs เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 54 เป็นร้อยละ 74 ($p<0.001$) แต่อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างในการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดค่า daily INR ทั้งนี้ในการศึกษายังพบว่า มีผู้ป่วยในกลุ่มทดลองจำนวนน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มควบคุม ที่ต้องได้รับวิตามินเคและ/หรือ fresh frozen plasma สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า INR เกินช่วงเป้าหมายของการรักษาและเกิดภาวะเลือดออกร่วมด้วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รวมถึงประเด็นในการช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษา ดังการศึกษาของ Mamdani และคณะ (1999) พบว่า การมีเภสัชกรร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยยา warfarin นั้น ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้ถึงร้อยละ 21 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบการรักษาแบบเดิมที่มีเฉพาะทีมแพทย์ (1,594 และ 2,014 ดอลลาร์สหรัฐต่อปี ค.ศ.1997 ตามลำดับ ที่ $p=0.05$)

สำหรับการศึกษาในไทย ดังเช่น การศึกษาของสุวิมล ยี่งู และคณะ (2548) ในเรื่องการประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ณ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีความรู้เฉพาะในเรื่องประโยชน์ของยาและวิธีการรับประทานยา แต่ในหัวข้ออื่นที่ผู้ป่วยยังรู้น้อย ได้แก่ ข้อควรปฏิบัติในการรับประทานอาหาร ข้อควรปฏิบัติในการใช้ยาชนิดอื่น สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ประโยชน์ของการพกบัตรประจำตัวสำหรับผู้ใช้ยา และกิจวัตรประจำวันที่ควรระมัดระวัง ซึ่งพบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 9.8, 19.5, 19.5 และ 29.3 ตามลำดับ แต่หลังจากเภสัชกรให้ความรู้และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวเมื่อได้รับยา warfarin พบผลคะแนนประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) และยังพบความสัมพันธ์ในเรื่องความรู้ของผู้ป่วยที่ดีส่งผลต่อการควบคุมค่า INR ให้เป็นไปตามเป้าหมายและการลดลงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

และการศึกษาของมณีรัตน์ สิทธิเดช และคณะ (2555) ในผลการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยนอกเช่นกัน ที่ได้รับยา warfarin หลังได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในช่วงเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2552 และได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่องที่คลินิกศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก อย่างน้อย 3 ครั้งหรือ 1 ปี พบว่า ในด้านจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายและคงที่ภายใน 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัด มีเพียงร้อยละ 35 ส่วนอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติ พบจำนวน 12 ครั้งในผู้ป่วย 7 ราย เป็นภาวะเลือดออกรุนแรง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.88 โดยปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาหลักนั้นมาจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาถึงร้อยละ 34 ซึ่งยังต้องอาศัยการพัฒนาอย่างต่อเนื่องร่วมกันในทีมรักษา แต่สำหรับการประเมินความรู้ในการใช้ยาและการปฏิบัติตัวด้วยแบบทดสอบความรู้จำนวน 10 ข้อ คะแนนเต็ม 10 คะแนนนั้น ผู้ป่วยมีคะแนนเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 3.82 ± 3.55 เป็น 7.88 ± 1.95 คะแนน ($p < 0.001$) หลังได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมจากเภสัชกร

ส่วนการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยใน การศึกษาของ Boddy C (2001) พบว่า การมีเภสัชกรทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ใน therapeutic range เป็นระยะยาวนานกว่า 12 สัปดาห์ ถึงร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีเพียงร้อยละ 15 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ และผลการศึกษาของ Wong YM และคณะ (2011) ที่แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรซึ่งมีส่วนในการเริ่มและปรับขนาดยา warfarin นั้น สามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับค่า INR อยู่ในเป้าหมายภายใน 5 วัน เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 38 เป็น 88 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ และยังสามารถลดจำนวนค่า INR ที่มากกว่า 4 ในระหว่างการปรับขนาดยา จากร้อยละ 27 เหลือ 2 ($p < 0.001$) รวมทั้งลดค่า INR ที่ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษาและไม่ได้รับยา LMWH ขณะออกจากโรงพยาบาลลง จากร้อยละ 15 เป็น 0 ($p < 0.001$) รวมทั้งการศึกษาของ Dawson (2012) ในเรื่องผลของการมีเภสัชกรต่อร้อยละของผู้ป่วยในที่มีค่า INR เกินช่วงเป้าหมาย ในหอผู้ป่วยโรคหัวใจ และอายุรกรรม พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีค่า INR > 5 สูงกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 7.85 กับ 1.85) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนการศึกษาในไทย พบการศึกษาของสุชาดา คำคงคุณ (2550) ที่ศึกษาผลของการเภสัชกรรมคลินิก ร่วมในการดูแลการใช้ยา warfarin ต่อการควบคุมการแข็งตัวของเลือด และอัตราการเกิดภาวะเลือดออกและการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยวิจัยเป็นแบบกึ่งทดลองในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก โรงพยาบาลศิริราช พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา (INR 2.0-3.0) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง ณ เวลาก่อนผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 77.19 เทียบกับร้อยละ 59.65; $p = 0.044$) และประมาณ 30 วันหลังเริ่มใช้ยา warfarin (ร้อยละ 57.89 เทียบกับร้อยละ 31.58; $p = 0.005$) โดยไม่พบภาวะเลือดออกในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่อัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (0.06 เหตุการณ์/100 ผู้ป่วย-วัน เปรียบเทียบกับไม่พบเหตุการณ์นี้ ตามลำดับ; $p = 1.000$)

และการศึกษาที่คล้ายคลึงในการศึกษาของพรนลัท ทองศรีสมบุญณ์ (2552) ได้ศึกษาผลของการมีเภสัชกรคลินิก ร่วมติดตามดูแลผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีระดับค่า INR อยู่ในเป้าหมาย

(ร้อยละ 62.5) มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 30.0) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) ส่วนอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย (0.81 เหตุการณ์/100 ผู้ป่วย-วัน เทียบกับ 1.19 เหตุการณ์/100 ผู้ป่วย-วัน ตามลำดับ) ซึ่งไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.376$) ไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม
ได้สรุปไว้ในตารางที่ 2.14 ดังนี้

ตารางที่ 2.14 เปรียบเทียบการศึกษาที่แสดงถึงผลของการมีเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin

ผู้วิจัย	รูปแบบ	วัตถุประสงค์	ประชากร	ผลการศึกษา
Boddy C. (2001)	-	ประเมินผลการควบคุมค่า INR ให้เป็นไปตามเป้าหมายระหว่างทีมแพทย์เปรียบเทียบกับทีมเภสัชกร	ผู้ป่วยใน บนหอผู้ป่วยอายุรกรรม	การมีเภสัชกรทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ใน therapeutic range เป็นระยะเวลานานกว่า 12 สัปดาห์ ถึงร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีเพียงร้อยละ 15 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.001$
Wong, et al., 2011	Single-centre cohort study	ประเมินผลของการมีเภสัชกรในการให้บริการสำหรับผู้ป่วยใน	ผู้ป่วยใหม่ที่เริ่มได้รับยา warfarin สำหรับ DVT, PE และ AF ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม และ ศัลยกรรมทั่วไป โรงพยาบาล Tan Tock Seng ขนาด 1,200 เตียง กลุ่มควบคุม 26 รายและกลุ่มทดลอง 144 ราย	1. พบผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในเป้าหมายภายใน 5 วัน ในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 88 กับ 38; $p<0.001$) 2. ลด INR>4 ในระหว่างการปรับขนาดยา ในกลุ่มทดลองลงจากร้อยละ 27 เป็น 2; $p<0.001$ 3. ค่า INR ที่สูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายและไม่มีการสั่งใช้ LMWH ขณะออกจากโรงพยาบาล ลดลงในกลุ่มทดลองจากร้อยละ 15 เป็น 0; $p<0.001$
Dawson, Porter, Klipa, et	Prospective, nonrandom	เพื่อศึกษาผลของการมีเภสัชกรต่อร้อยละผู้ป่วยในที่มี	หอผู้ป่วยโรคหัวใจ และอายุรกรรม กลุ่ม	ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ที่มีค่า INR>5 สูงกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 7.85 กับ 1.85) อย่าง

ผู้วิจัย	รูปแบบ	วัตถุประสงค์	ประชากร	ผลการศึกษา
al., 2012	mized	ค่า INR เกินช่วงเป้าหมาย	ควบคุม 293 ราย และกลุ่มทดลอง 217 ราย	มีนัยสำคัญทางสถิติ
สุชาดา คำคงคำคุณ; 2550	กึ่งทดลอง	ศึกษาผลของการมีเภสัชกรคลินิกร่วมในการดูแลการใช้ยา วาร์ฟารินต่อการควบคุมการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งอัตราการเกิดภาวะเลือดออกและการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน	หอผู้ป่วย ศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก โรงพยาบาลศิริราช กลุ่มควบคุม 57 ราย และกลุ่มที่ได้รับการดูแลจากเภสัชกร 57 ราย	<ol style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (2.0-3.0) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งเมื่อได้รับอนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 77.19 กับ 59.65; $p=0.044$) และประมาณ 30 วันภายหลังเริ่มใช้ยา warfarin (57.89 กับ 31.58; $p=0.005$) ไม่พบภาวะเลือดออกในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ส่วนอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน พบในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
พรนัท ทองศรี สมบูรณ์; 2552	กึ่งทดลอง	ศึกษาผลของการมีเภสัชกรคลินิกร่วมติดตามดูแลผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ต่อการควบคุมการแข็งตัวของเลือด	ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี 160 ราย (กลุ่มละ 80 ราย)	<ol style="list-style-type: none"> ระดับ INR ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองอยู่ในเป้าหมายมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 62.5 กับ 30.0, $p<0.001$) อัตราการเลือดออก ในกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (0.81 กับ 1.19 เหตุการณ์/100 ผู้ป่วย-วัน, $p=0.376$) ไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันในทั้งสอง กลุ่ม

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง วิธีการสุ่มตัวอย่าง

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม และหอผู้ป่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

3.1.2 การเลือกตัวอย่าง

3.1.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม หรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม ประเภทสามัญหรือพิเศษ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- 3) ผู้ป่วยได้รับยา warfarin เป็นครั้งแรก และใช้ยา warfarin มากกว่า 72 ชั่วโมง

3.1.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารหรือให้ข้อมูลได้
- 2) หลงตั้งครมภ์
- 3) ในระหว่างช่วงการศึกษาผู้ป่วยย้ายไปยังหอผู้ป่วยที่ไม่ใช่หอผู้ป่วยอายุรกรรม หรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม ประเภทสามัญหรือพิเศษ เช่น หอผู้ป่วยวิกฤต
- 4) ผู้ป่วยปฏิเสธการรับยาก่อนออกจากโรงพยาบาล หรือมีการหยุดยาที่ไม่ได้เป็นผลจากยา warfarin ในระหว่างช่วงการศึกษา
- 5) ผู้ป่วยไม่กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกตามนัด
- 6) ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ตลอดช่วงการศึกษา เช่น เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เป็นผลจากการได้รับยา warfarin เป็นต้น
- 7) ผู้ป่วยขอลอนตัวในระหว่างช่วงการศึกษา

3.1.3 ขนาดตัวอย่าง

ในการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลในกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน ดังนั้นในการคำนวณหาขนาดตัวอย่าง จึงใช้สูตร (สุทธิพล อุดมพันธุ์รัก และคณะ, 2543) ดังนี้

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha}\sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

N = จำนวนตัวอย่างที่ต้องศึกษาในแต่ละกลุ่ม

$Z_{1-\alpha}$ = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% type I error 0.05 เท่ากับ 1.96

$Z_{1-\beta}$ = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% type II error 0.2 เท่ากับ 0.84

P = ค่าสัดส่วนที่คาดว่าจะพบในประชากร

ค่า P_1 ได้จากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยของพรนลัท ทองศรีสมบุญ (2552) ที่พบว่าผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin แต่ไม่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม (กลุ่มควบคุม) มีระดับค่า INR ตามเป้าหมาย คิดเป็นร้อยละ 30.0

ค่า P_2 ได้จากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยของพรนลัท ทองศรีสมบุญ (2552) ที่พบว่า ผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin และได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม (กลุ่มทดลอง) มีระดับค่า INR ตามเป้าหมาย คิดเป็นร้อยละ 62.5

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้สำหรับการศึกษานี้เป็นกลุ่มควบคุม 36 คน และกลุ่มทดลอง 36 คน แต่เพื่อป้องกันการสูญเสียตัวอย่างไประหว่างการดำเนินการวิจัยที่อาจเกิดขึ้นได้ ประมาณร้อยละ 10 จึงเผื่อขนาดตัวอย่างเป็นกลุ่มละ 40 คน

3.2 แบบแผนการวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) โดยใช้วิธีการเลือกตัวอย่างแบบจำเพาะเจาะจง (purposive sampling) โดยผู้วิจัยได้เลือกตัวอย่างผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยที่มีลักษณะตามเกณฑ์ที่กำหนดดังที่ได้กล่าวในหัวข้อ 3.1.2 การเลือกตัวอย่าง

3.3 วิธีดำเนินการวิจัย

ก่อนเริ่มวิจัยได้เสนอโครงร่างวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน ณ สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก ซึ่งได้รับการรับรองเมื่อ 12 มิถุนายน พ.ศ. 2557 (ดังภาคผนวก ก)

3.3.1 การแบ่งกลุ่มเพื่อการศึกษา

ในการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลในกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม คือ

1) **กลุ่มควบคุม** คือ กลุ่มผู้ป่วยในที่เข้าพักรักษาตัวบนหอผู้ป่วยอายุรกรรม หรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม และเริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก โดยได้รับการดูแลรักษาตามแบบเดิม

2) **กลุ่มทดลอง** คือ กลุ่มผู้ป่วยในที่เข้าพักรักษาตัวบนหอผู้ป่วยอายุรกรรม หรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม และเริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก พร้อมได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร

3.3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1) **เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย** สำหรับกลุ่มทดลอง (ดังภาคผนวก ข) และสำหรับกลุ่มควบคุม (ดังภาคผนวก ค) ซึ่งผู้วิจัยได้จัดทำขึ้นตามรูปแบบและข้อกำหนดที่คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบกเป็นผู้กำหนด เนื่องจากผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ภายใต้การกำกับดูแลการวิจัยในคนของคณะกรรมการฯ ชุดดังกล่าว

2) **แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน** (ดังภาคผนวก ง) ผู้วิจัยได้จัดทำขึ้นตามข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมต่าง ๆ และฝึกปฏิบัติดูงานการให้บริหารทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยให้สอดคล้องตามวัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้เป็นหลัก

3) **แบบประเมินความรู้ผู้ป่วย** (ดังภาคผนวก จ) โดยผู้วิจัยได้สร้างเป็นแบบคำถาม 10 ข้อ ดัดแปลงมาจาก

- แนวทางปฏิบัติที่ดี เรื่องการบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin (2551) ของสำนักพัฒนาระบบบริการสุขภาพ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ และชมรมเภสัชกรโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข และ

- แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (2553) ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

เกณฑ์การให้คะแนนคือ ตอบถูกให้ 1 คะแนน แต่เมื่อตอบผิดหรือตอบไม่ได้ให้ 0 คะแนน โดยคะแนนรวมเป็น 10 คะแนน ซึ่งแบบประเมินนี้ได้ผ่านการทำ content validate จากผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญ และได้ทดลองใช้แบบประเมินกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อหา reliability ของแบบประเมินก่อนนำไปใช้จริงในงานวิจัย โดยใช้สูตรการคำนวณของ Kuder-Richardson ได้ค่าเท่ากับ 0.82

4) **แบบเฉลยคำตอบตามแบบประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin** (ดังภาคผนวก ฉ) เพื่อเป็นแนวทางในการให้คะแนนกับผู้ป่วยในทิศทางและมีความเท่าเทียมกัน โดยดัดแปลงจากแนวทางการรักษาดังกล่าวข้างต้น

5) **สมุดประจำตัวผู้ป่วย** สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจที่รับการรักษาด้วยยากันเลือดแข็งตัวระยะยาว ซึ่งมีรายละเอียดดังภาคผนวก ช

6) **คู่มือการปฏิบัติงาน** ในงานบริหารทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin (ภาคผนวก ซ)

3.3.3 ธรรมเนียมการรักษาหรือการดำเนินการวิจัย (สรุปดังรูปที่ 3.1)

3.3.3.1 สำหรับกลุ่มควบคุม ได้ดำเนินการดังนี้

- 1) คัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษาตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้า-ออก การศึกษาที่ได้กำหนดไว้ข้างต้น โดยเริ่มทำการศึกษากับผู้ป่วยที่กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกใน ครั้งแรก (หลังจากออกจากโรงพยาบาล) ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557
- 2) เก็บรวบรวมและจัดบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ในช่วงพักรักษาตัวใน โรงพยาบาลแบบย้อนหลัง จากฐานข้อมูลและเวชระเบียนผู้ป่วยในระบบคอมพิวเตอร์โรงพยาบาล ลง ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน (ดังภาคผนวก ง)
- 3) วันที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรก หลัง ออกจากโรงพยาบาล เกสซ์กรจัดบันทึกผลค่า INR จากฐานข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์โรงพยาบาล และ ชักประวัติผู้ป่วยเกี่ยวกับปัญหาการบำบัดทางยาที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา warfarin พร้อมกับ ประเมินความรู้ผู้ป่วยโดยใช้แบบประเมินที่จัดเตรียมขึ้น (ดังภาคผนวก จ) ซึ่งก่อนเริ่มประเมิน ผู้ป่วย ในกลุ่มควบคุมนี้ จะได้รับการชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และหากยินยอมจะมีการลง หลักฐานลายมือในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้
- 4) หากผู้ป่วยไม่กลับมาพบแพทย์ตามนัด จะถือว่าการศึกษาในผู้ป่วย รายนั้นสิ้นสุดลง และจะต้องหาผู้ป่วยรายใหม่ทดแทน จนได้จำนวนผู้ป่วย 40 รายตามที่คำนวณได้

3.3.3.2 สำหรับกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยจะได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมโดย เกสซ์กร โดยเริ่มตั้งแต่ 1 มกราคม – 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558 โดยมีขั้นตอนดังนี้

- 1) คัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษาตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้า-ออก การศึกษาที่ได้กำหนดไว้ข้างต้น โดยเริ่มศึกษาหลังจากได้ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมครบตามจำนวนที่ ต้องการ คัดเลือกผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา warfarin เป็นครั้งแรก เข้ารักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและ หอผู้ป่วยศัลยกรรมตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 และเข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกเป็นผู้ป่วยกลุ่ม ทดลอง จนกระทั่งได้จำนวนผู้ป่วยครบ 40 คน
- 2) ก่อนเริ่มวิจัย ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองจะได้รับการชี้แจงข้อมูลแก่ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และหากยินยอมจะมีการลงหลักฐานลายมือในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้า ร่วมการวิจัยในครั้งนี้
- 3) เกสซ์กรรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย จากฐานข้อมูลและเวชระเบียน ผู้ป่วยในระบบคอมพิวเตอร์โรงพยาบาล และจัดบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน (ดังภาคผนวก ง) รวมถึงทบทวนรายการยา และประเมินผลทาง ห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องก่อนผู้ป่วยเริ่มใช้ยา warfarin ได้แก่
 - ผลตรวจการทำงานของตับ (AST, ALT, AP, TB, DB, TP และ serum albumin)
 - ผลตรวจการทำงานของไต (BUN และ SCr)
 - ผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (TSH, FT3 และ FT4)

4) ในทุกวันเภสัชกรจะติดตามสัญญาณชีพ (vital sign) สังเกตอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยและจดบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน (ดังภาคผนวก ง)

5) ในระหว่างที่ผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เภสัชกรจะติดตามและประเมินความเหมาะสมของขนาดยา warfarin กับผลตรวจค่า INR ทุกครั้งเมื่อมีการรายงานผล โดยกำหนดเกณฑ์เป้าหมายค่า INR คือ 2.0-3.0 ยกเว้นผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ เป้าหมายเป็น 2.5-3.5 (ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ในปี ค.ศ. 2012)

6) หากค่า INR ยังไม่อยู่ใน therapeutic range และ/หรือมีปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin เกิดขึ้น เภสัชกรจะทบทวนเวชระเบียนและซักประวัติผู้ป่วยเพิ่มเติม เพื่อค้นหาสาเหตุและปัจจัยที่แท้จริง เช่น การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่นที่ได้รับร่วม หรือกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/วิตามิน/สมุนไพรที่ผู้ป่วยใช้ หรือโรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วม หรืออาหารที่รับประทานโดยเฉพาะที่มีวิตามินเคสูง รวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย หรือปัจจัยอื่น ๆ ของการทำให้ค่า INR ไม่ได้ตามเป้าหมายและ/หรือเกิดปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin

7) ประสานความร่วมมือกับแพทย์ เพื่อหาแนวทางร่วมในการแก้ไขปัญหาให้กับผู้ป่วย

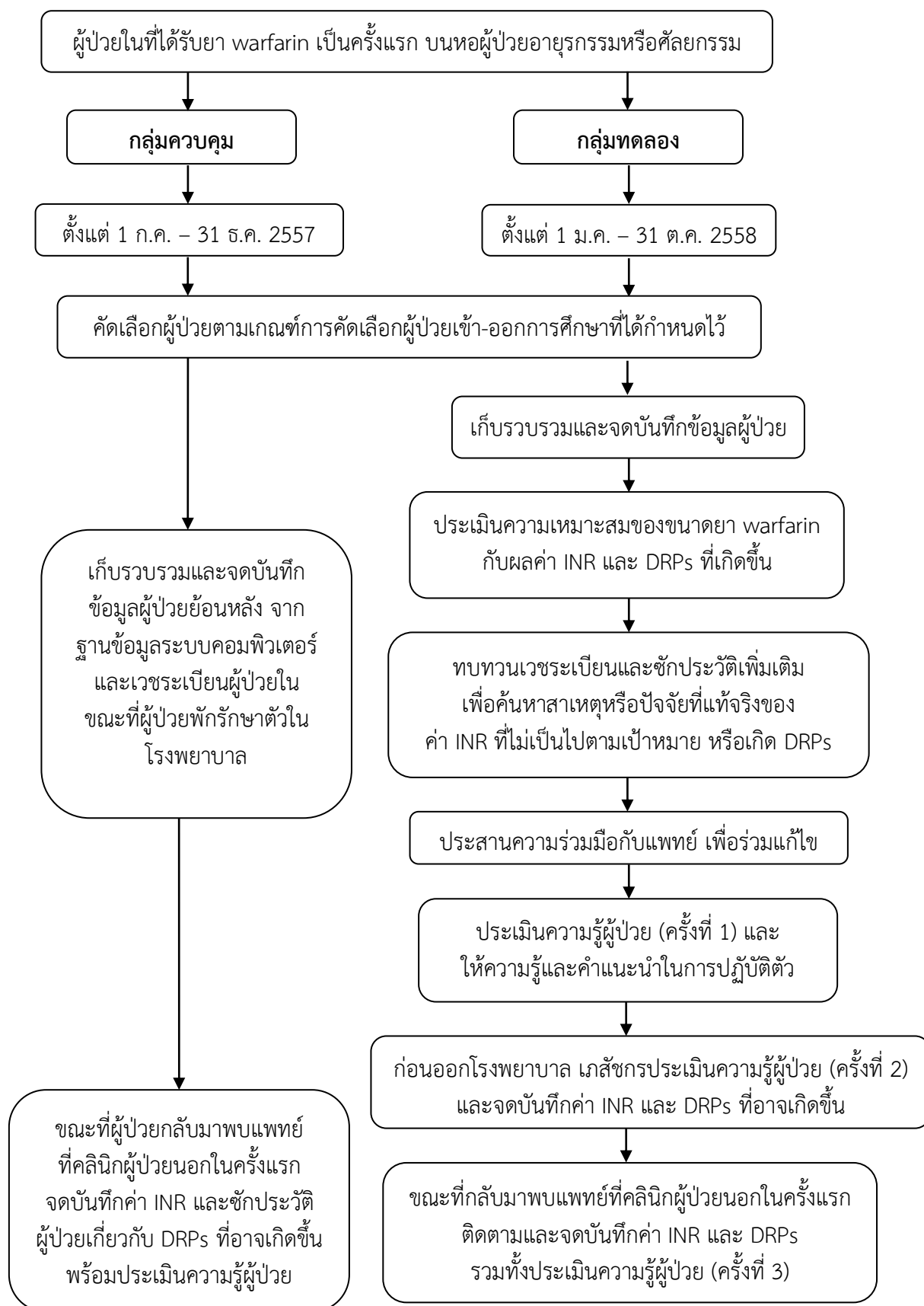
8) เภสัชกรประเมินความรู้ผู้ป่วย (ครั้งที่ 1) โดยใช้แบบประเมินที่ได้จัดเตรียมขึ้น (ดังภาคผนวก จ) ซึ่งถือว่าเป็นความรู้ของผู้ป่วยก่อนได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม และวิเคราะห์ผลคะแนนที่ได้

9) เภสัชกรให้ความรู้เรื่องยาและคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ตลอดช่วงที่ผู้ป่วยพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม โดยใช้สื่อให้ความรู้และคำแนะนำการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ตามแนวทางในคู่มือสำหรับเภสัชกรฯ ที่ได้จัดเตรียมขึ้น พร้อมมอบสมุดพกและบัตรประจำตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อทบทวนความรู้และข้อมูลการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง

10) ก่อนออกจากโรงพยาบาลผู้ป่วยจะได้รับการประเมินความรู้อีกครั้ง (ครั้งที่ 2) โดยใช้แบบประเมินเดิม (ดังภาคผนวก จ) เพื่อให้แน่ใจว่า ผู้ป่วยมีความรู้ ในเรื่องการปฏิบัติตัวและข้อควรระวังสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หลังจากออกจากโรงพยาบาล โดยยอมรับผลคะแนนเมื่อได้มากกว่าร้อยละ 80 หากผลคะแนนไม่เป็นที่ยอมรับจะให้คำแนะนำและประเมินซ้ำด้วยคำถามเดิม (ผู้วิจัยตั้งเกณฑ์คะแนนผ่านไว้ที่ร้อยละ 80 เนื่องจากในคำถามที่ประเมินประกอบด้วยหัวข้อที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องรู้เพื่อการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องในระหว่างที่ได้รับยา warfarin จึงตั้งเกณฑ์ให้ผู้ป่วยควรตอบคำถามถูกต้องอย่างน้อย 8 ข้อใน 10 ข้อ หรือคิดเป็นร้อยละ 80)

11) ตรวจสอบข้อมูลการวัดค่า INR ของผู้ป่วยทุกรายก่อนออกจากโรงพยาบาล หากไม่มีผลการรายงานค่า INR ให้แจ้งแพทย์เพื่อดำเนินการขอส่งตรวจ

12) เมื่อผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ติดตามและจดบันทึกผลค่า INR และซักประวัติถึงปัญหาการบำบัดทางยาที่อาจ



รูปที่ 3.1: แผนผังขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

เกิดขึ้นจากการได้รับยา warfarin รวมทั้งประเมินความรู้ผู้ป่วยอีกครั้ง (ครั้งที่ 3) โดยใช้แบบประเมินเดิม (ดังภาคผนวก จ)

3.3.4 การวัดผลทางการวิจัย (Outcome measurement)

1) ร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range, ต่ำกว่า therapeutic range และสูงกว่า therapeutic range ในแต่ละช่วงเวลา ซึ่งได้แก่ ขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ขณะออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล พร้อมผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ซึ่งขอยกตัวอย่างการคำนวณดังนี้

- ร้อยละของผลค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เท่ากับ จำนวนของผลค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หารด้วยจำนวนของผลการตรวจค่า INR ทั้งหมด ในขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล คูณ 100

2) ปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin แสดงผลการรายงานเป็น “จำนวน (ร้อยละ)” ของปัญหาในแต่ละประเภท

3) ผลการประเมินความรู้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองทั้ง 3 ครั้ง ได้แก่ ก่อนได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม ก่อนออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มควบคุมมีการประเมินเพียงครั้งเดียว คือ ขณะผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล โดยแสดงผลการรายงานเป็นดังนี้

- จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) ที่ตอบคำถามถูกต้องในแต่ละข้อคำถาม
- ผลคะแนนเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของการประเมินในแต่ละครั้ง
- ผลเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ณ ครั้งที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล
- ผลเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยทั้ง 3 ครั้ง ภายในกลุ่มทดลอง
- ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนนผ่านเกณฑ์เทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการประเมินในแต่ละครั้ง

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

จากข้อมูลที่ได้จัดบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน (ดังภาคผนวก ง) โดยมีรายละเอียดข้อมูลที่น่าสนใจในการวิเคราะห์ ดังนี้

3.4.1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย อายุ เพศ ระยะเวลาเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ประวัติการสูบบุหรี่ และประวัติการดื่มแอลกอฮอล์

3.4.2 โรคและภาวะการเจ็บป่วยในปัจจุบัน ประกอบด้วย

- โรคหรือภาวะที่ผู้ป่วยเป็นร่วมในระหว่างช่วงที่ศึกษา
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ค่า serum albumin (baseline), ผลการตรวจการทำงานของตับ (liver function test), ผลการตรวจการทำงานของไต (renal function test), ผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid function test)
- รายการยาที่มีการสั่งใช้ร่วมในระหว่างช่วงที่ศึกษา

3.4.3 ข้อมูลการรักษาด้วยยา warfarin ผู้วิจัยกำหนดช่วงเวลาในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยไว้ 3 ช่วง ได้แก่

3.4.3.1 ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

- ข้อบ่งใช้ที่จำเป็นต้องได้รับยา warfarin
- วันที่ตรวจและผลการตรวจวัดค่า INR ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายจะประกอบด้วยค่า INR หลายค่าแตกต่างกันไป ขึ้นกับระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และความถี่ของการส่งตรวจวัดจากแพทย์ ดังนั้นผู้วิจัย จึงเลือกใช้ค่า INR หลังจากผู้ป่วยได้รับยา warfarin ภายใน 5 วัน มาคำนวณค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range หากมีหลายค่าจะเลือกวันที่ใกล้กับวันที่ 5 มากที่สุด

- ข้อมูลช่วงเวลา ขนาดยา และวิธีการบริหารยา warfarin
- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการได้รับยา warfarin
- รายการยา/อาหาร/ผลิตภัณฑ์เสริม/สมุนไพรที่เกิดอันตรกิริยากับยา warfarin
- ผลการประเมินความรู้ผู้ป่วยในครั้งที่ 1 (ดังภาคผนวก จ)

3.4.3.2 ขณะออกจากโรงพยาบาล (discharge) ประกอบด้วย

- ผลการตรวจวัดค่า INR ก่อนออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยแต่ละรายจะมีค่า INR เพียง 1 ค่า และวันนัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอก
- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการได้รับยา warfarin
- รายการยากลับบ้าน และผลประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin
- ผลการประเมินความรู้ผู้ป่วยในครั้งที่ 2 (ดังภาคผนวก จ)

3.4.3.3 ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากโรงพยาบาล ประกอบด้วย

- ข้อมูลขนาดยาและจำนวนที่เหลือของยา warfarin
- ผลการตรวจวัดค่า INR ในขณะที่กลับมาพบแพทย์ในครั้งนี้อยู่ผู้ป่วยแต่ละรายจะมีค่า INR เพียง 1 ค่า
- ประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังจากออกจากโรงพยาบาล
- ประวัติการได้รับยา/อาหาร/ผลิตภัณฑ์เสริม/สมุนไพร ที่สามารถเกิดอันตรกิริยาได้กับ ยา warfarin จากการซักประวัติโดยเภสัชกร
- ผลการประเมินความรู้ผู้ป่วยในครั้งที่ 3 (ดังภาคผนวก จ)

3.4.4 การประเมินคู่การเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin อ้างอิงจากข้อมูลจากตารางที่ โดยดัดแปลงจาก Holbrook *et al.*, 2005

ตารางที่ 3.1 แสดงรายการยาที่สามารถเพิ่มค่า INR หรือลดค่า INR ในแต่ละระดับ (Holbrook *et al.*, 2005)

กลุ่มยา	รายการยาที่สามารถเพิ่มค่า INR		รายการยาที่สามารถเพิ่มลดค่า INR	
	known	probable	known	probable
ยาปฏิชีวนะ	- ciprofloxacin - erythromycin - fluconazole - isoniacid - metronidazole - moxifloxacin - sulfamethoxazole - voriconazole	- amoxicillin/ clavulanate - azithromycin - clarithromycin - itraconazole - ketoconazole - levofloxacin - ritonavir - tetracycline	- griseofluvin - ribavirin - rifampin	- dicloxacillin - ritonavir
ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด	- amiodarone - diltiazem - fenofibrate - propafenone - propranolol	- aspirin - fluvastatin - quinidine - simvastatin	- cholestyramine	- bosentan
ยาแก้ปวดและแก้แอสบ	- piroxicam	- aspirin - celecoxib - paracetamol - tramadol	- meselamine	- azathioprine
ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง	- alcohol - entacapone - sertraline	- chloral hydrate - disulfiram - fluvoxamine - phenytoin	- barbiturates - carbamazepine	- chlordiazepoxide
ยากลุ่มอื่นๆ	- omeprazole	- fluorouracil - gemcitabine - paclitaxel - tamoxifen	- mercaptopurine	- sucralfate - raloxifen - วัคซีนไขหวัดใหญ่

3.4.4 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ เกสซ์กรจะใช้ Naranjo's algorithm ในการประเมินผู้ป่วย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.5.1 ผลการตรวจวัดค่า baseline INR เพื่อใช้พิจารณาความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วยแต่ละรายที่อาจมีความแตกต่างกัน มีเกณฑ์การพิจารณาดังนี้

- 1) ผู้ป่วยที่มีความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ต่ำ (low sensitivity) จะมีค่า INR น้อยกว่า 1.2
- 2) ผู้ป่วยที่มีความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ปานกลาง (moderate sensitivity) จะมีค่า INR 1.2-1.5
- 3) ผู้ป่วยที่มีความไวในการตอบสนองต่อยาสูง (high sensitivity) จะมีค่า INR มากกว่า 1.5

3.5.2 ผลการตรวจวัดค่า INR จากค่า INR ทั้งหมดที่รวบรวมได้จะถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อแจกแจงตามเกณฑ์ therapeutic range ซึ่งสัมพันธ์กับข้อบ่งใช้ ดังนี้

- 1) ค่า INR อยู่ใน therapeutic range คือ ค่า INR ที่อยู่ในช่วง 2.0-3.0 สำหรับข้อบ่งใช้ทั่วไปของยา warfarin แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้สำหรับหลังการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ จะถูกกำหนด ค่า INR ที่อยู่ในช่วง 2.5-3.5
- 2) ค่า INR อยู่นอก therapeutic range โดยมี 2 ลักษณะ ดังนี้
 - 2.1) ค่า INR ต่ำกว่า therapeutic range คือ ค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 สำหรับข้อบ่งใช้ทั่วไปของยา warfarin แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้สำหรับหลังการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ จะถูกกำหนดว่า ค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.5 จึงถือว่าเป็นระดับที่ค่า INR ต่ำกว่าเกณฑ์เป้าหมาย
 - 2.2) ค่า INR สูงกว่า therapeutic range คือ ค่า INR ที่สูงกว่า 3.0 สำหรับข้อบ่งใช้ทั่วไปของยา warfarin แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้สำหรับหลังการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ จะถูกกำหนดว่า ค่า INR ที่สูงกว่า 3.5 จึงถือว่าเป็นระดับที่ค่า INR สูงกว่าเกณฑ์เป้าหมาย

3.6 สถิติที่ใช้ในงานวิจัย

3.5.1 สถิติเชิงพรรณนา ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ได้แก่

1) ข้อมูลที่มีลักษณะเป็น **categorical variable** ได้แก่ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ โรค/ภาวะที่เป็นร่วม รายการยาที่มีการสั่งใช้ร่วม และข้อบ่งชี้ในการได้รับยา warfarin จะแสดงการรายงานผลเป็น “จำนวนและร้อยละ”

2) ข้อมูลที่มีลักษณะเป็น **continuous variable** ได้แก่ อายุ ระยะเวลาเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล baseline serum albumin และผลคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วย จะแสดงการรายงานผลเป็น “ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน”

3.5.2 สถิติเชิงวิเคราะห์ เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ได้แก่

1) **Chi-square** ใช้ในการเปรียบเทียบข้อมูลที่มีลักษณะเป็น categorical variable ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ได้แก่ ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีลักษณะเป็น categorical variable ผลร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range และจำนวนครั้งของการเกิดอันตรกิริยาที่แบ่งเป็นระดับชั้น ในแต่ละช่วงเวลา แต่ในกรณีที่มีค่า expected cell frequencies น้อยกว่า 5 เกินกว่าร้อยละ 20 ของเซลล์ทั้งหมดในตารางความถี่ที่ทดสอบจะใช้ Fisher's exact test

2) **Unpaired student's t-test** ใช้ในการเปรียบเทียบข้อมูลที่มีลักษณะเป็น continuous variable ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ได้แก่ ค่าเฉลี่ยของอายุ ระยะเวลาที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่า baseline serum albumin จำนวนโรคเฉลี่ยในผู้ป่วยแต่ละราย ค่าเฉลี่ย baseline INR ค่าเฉลี่ย INR ค่าเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยา ในแต่ละช่วงเวลา และผลคะแนนประเมินความรู้เฉลี่ย ณ ครั้งที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

3) **McNemar test** ใช้ในการเปรียบเทียบข้อมูลที่มีลักษณะเป็น categorical variable ของผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกัน ในแต่ละช่วงเวลา ได้แก่ ค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin และการผ่านเกณฑ์คะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยภายในกลุ่มทดลอง ระหว่างขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

4) **Repeated measures ANOVA** ใช้ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน ในแต่ละช่วงเวลา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย INR จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin และผลคะแนนประเมินความรู้เฉลี่ยของผู้ป่วยภายในกลุ่มทดลอง สำหรับทุกการทดสอบทางสถิติที่ใช้ ผลการเปรียบเทียบที่ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ต่อเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

4.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการดำเนินการศึกษาตั้งแต่กรกฎาคม พ.ศ. 2557 - ตุลาคม พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและได้รับยา warfarin จำนวน 678 ราย เป็นผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัยรวมทั้งสิ้น 80 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 11.80 แบ่งกลุ่มการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1) กลุ่มควบคุม ทำการศึกษาตั้งแต่เดือนกรกฎาคม - ธันวาคม พ.ศ. 2557 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ในการศึกษานี้ (ในหัวข้อ 3.1.2) และเก็บรวบรวมข้อมูลจนได้ผู้ป่วยจำนวนรวม 40 ราย เป็นเพศชาย 20 ราย และเพศหญิง 20 ราย อย่งละเท่ากัน โดยมีอายุเฉลี่ย 57.0 ปี

2) กลุ่มทดลอง ทำการศึกษาหลังจากกลุ่มควบคุมได้ผู้ป่วยครบตามจำนวนที่ต้องการคือตั้งแต่ มกราคม - ตุลาคม พ.ศ. 2558 ได้ผู้ป่วยรวม 40 ราย เป็นเพศชาย 28 ราย เพศหญิง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 70 และ 30 ตามลำดับ โดยมีอายุเฉลี่ย 59.8 ปี

ประเภทของผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษา คือ หอผู้ป่วยอายุรกรรม และหอผู้ป่วยศัลยกรรม ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมาจากหอผู้ป่วยอายุรกรรม จำนวน 10 ราย และหอผู้ป่วยศัลยกรรม จำนวน 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.0 และ 75.0 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมาจากหอผู้ป่วยอายุรกรรม จำนวน 15 ราย และหอผู้ป่วยศัลยกรรม จำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 และ 62.5 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบประเภทหอผู้ป่วยระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.228$)

ส่วนระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความใกล้เคียงกัน คือ เฉลี่ยเป็น 18.1 วันในกลุ่มควบคุม และ 18.6 วันในกลุ่มทดลอง ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.861$)

สรุปลักษณะพื้นฐานโดยทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
เพศ (ร้อยละ)			
ชาย	20 (50.0)	28 (70.0)	0.068 ^a
หญิง	20 (50.0)	12 (30.0)	
รวม	40 (100.0)	40 (100.0)	
อายุ (ปี)			
อายุเฉลี่ย±SD	57.03±16.44	59.80±15.08	0.434 ^c
ต่ำสุด	24	29	
สูงสุด	84	89	
ช่วงอายุ (ปี)			
>18 – 40	8 (20.0)	6 (15.0)	0.372 ^b
41 – 60	14 (35.0)	15 (37.5)	
61 – 80	16 (40.0)	16 (40.0)	
>80	2 (5.0)	3 (7.5)	
รวม	40 (100.0)	40 (100.0)	
ประวัติการแพ้ยา/อาหาร	8 (20.0)	4 (10.0)	0.174 ^b
ประวัติการสูบบุหรี่	2 (5.0)	3 (7.5)	0.500 ^b
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	5 (12.5)	5 (12.5)	0.745 ^a
ประเภทหอผู้ป่วย			
อายุรกรรม	10 (25.0)	15 (37.5)	0.228 ^a
ศัลยกรรม	30 (75.0)	25 (62.5)	
ระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (จำนวนวันเฉลี่ย±SD)			
	18.1±16.12	18.6±11.54	0.861 ^c

^a คือ ใช้สถิติ Pearson chi-square, ^b คือ ใช้สถิติ Fisher's exact test, ^c คือ ใช้สถิติ Independent sample t-test

4.1.2 โรคหรือภาวะอื่นร่วมของผู้ป่วย

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ โรคไต โรคมะเร็ง มีภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ และภาวะขาดสารอาหาร รวมถึงระดับ serum albumin ของผู้ป่วย สามารถส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin ให้เกิดความแตกต่างกันได้

ดังนั้นก่อนเริ่มทำการศึกษาในผู้ป่วย จำเป็นต้องมีการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อใช้ในการพิจารณาขนาดยาเริ่มต้นและการปรับขนาดยาของผู้ป่วย

สำหรับผู้ป่วยในการศึกษานี้พบว่า มีภาวะความผิดปกติเหล่านี้ค่อนข้างน้อยทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง รวมทั้งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองในด้านภาวะการทำงานของตับบกพร่อง ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง การเป็นโรคมะเร็ง ภาวะหัวใจล้มเหลว การทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์ และภาวะขาดสารอาหาร ดังตารางที่ 4.2 โดยภาวะที่พบมากที่สุดคือ ภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งมีจำนวนอย่างละ 6 รายในกลุ่มควบคุม และ 7 รายในกลุ่มทดลอง คิดเป็นร้อยละ 15.0 และ 17.5 ของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม (n=40) ตามลำดับ รองลงมาคือ ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง มีจำนวน 6 รายในกลุ่มควบคุม และ 4 รายในกลุ่มทดลอง คิดเป็นร้อยละ 15.0 และ 10.0 ของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม (n=40) ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย serum albumin มีค่าเท่ากับ 3.91 กรัมต่อเดซิลิตรในกลุ่มควบคุม และ 3.70 กรัมต่อเดซิลิตรในกลุ่มทดลอง เมื่อนำมาเปรียบเทียบกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.069$) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มมีค่า serum albumin อยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ 2.6-5.2 กรัมต่อเดซิลิตร มีเพียง 1 รายในกลุ่มทดลองที่มีค่าน้อยกว่าเกณฑ์ปกติเล็กน้อย คือ มีค่า albumin 2.4 กรัมต่อเดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.541$) เช่นกัน

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบประเภทยโรคหรือภาวะอื่นร่วมที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

โรคหรือภาวะอื่นร่วม ที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ ของยา warfarin	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
โรคตับ			
เป็นโรค	1 (2.5)	2 (5.0)	1.000 ^a
ไม่เป็นโรค	39 (97.5)	38 (95.0)	
โรคไต			
เป็นโรค	6 (15.0)	4 (10.0)	0.737 ^a
ไม่เป็นโรค	34 (85.0)	36 (90.0)	
โรคมะเร็ง			
เป็นโรค	1 (2.5)	1 (2.5)	1.000 ^a
ไม่เป็นโรค	39 (97.5)	39 (97.5)	
โรคหัวใจล้มเหลว			
เป็นโรค	6 (15.0)	7 (17.5)	0.762 ^b
ไม่เป็นโรค	34 (85.0)	33 (82.5)	
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ			

โรคหรือภาวะอื่นร่วม ที่ส่งผลการออกฤทธิ์ ของยา warfarin	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
ไม่ปกติ	0 (0.0)	1 (2.5)	1.000 ^a
ปกติ	40 (100.0)	39 (97.5)	
ภาวะไตรอยด์ฮอร์โมนสูง			
ไม่ปกติ	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ปกติ	40 (100.0)	40 (100.0)	
ภาวะขาดสารอาหาร			
เป็นโรค	1 (2.5)	2 (5.0)	1.000 ^a
ไม่เป็นโรค	39 (97.5)	38 (95.0)	
ค่าเฉลี่ย serum albumin (baseline)±SD			
	3.91±0.51	3.70±0.47	0.069 ^c
เกณฑ์ประเมินค่า serum albumin (baseline)			
ต่ำกว่าเกณฑ์ (<2.6 g/dl)	0 (0.0)	1 (2.5)	1.000 ^a
อยู่ในเกณฑ์ (2.6-5.2 g/dl)	34 (85.0)	39 (97.5)	
สูงกว่าเกณฑ์ (>5.2 g/dl)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ไม่ได้รับการตรวจวัด	6 (15.0)	0 (0.0)	

^a คือ ใช้สถิติ Fisher's exact test, ^b คือ ใช้สถิติ Pearson chi-square, ^c คือ ใช้สถิติ Independent sample t-test

เมื่อพิจารณาถึงจำนวนโรคหรือภาวะอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วมทั้งหมดในกลุ่มศึกษา พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีเพียง 1 โรคร่วม คือ 11 รายใน 40 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 27.5 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มทดลองส่วนใหญ่มีถึง 3 โรคร่วม คือ 14 รายใน 40 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 35.0 แต่เมื่อคำนวณเป็นจำนวนโรคเฉลี่ยในผู้ป่วยแต่ละราย ผลคือ ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีจำนวนโรคเฉลี่ยเป็น 2.10 และ 2.40 โรค ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.315$) (ดังตารางที่ 4.3) โดยมีรายละเอียดของประเภทของโรคหรือภาวะอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วมในตารางที่ 4.4 ซึ่งพบว่า โรคความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นสองโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมมากที่สุดทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบจำนวนโรคหรือภาวะอื่นร่วมของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

จำนวนโรคหรือภาวะอื่นร่วม	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
ไม่มีโรคหรือสภาวะอื่นร่วม	5 (12.5)	2 (5.0)	0.052 ^a
มี 1 โรคร่วม	11 (27.5)	9 (22.5)	
มี 2 โรคร่วม	9 (22.5)	8 (20.0)	
มี 3 โรคร่วม	7 (17.5)	14 (35.0)	
มี 4 โรคร่วม	6 (15.0)	6 (15.0)	
มี 5 โรคร่วม	2 (5.0)	1 (2.5)	
จำนวนโรคเฉลี่ยในผู้ป่วยแต่ละราย±SD	2.10±1.43	2.40±1.21	0.315 ^b

^a คือ ใช้สถิติ Fisher's exact test, ^b คือ ใช้สถิติ Independent sample t-test

ตารางที่ 4.4 แสดงรายละเอียดประเภทโรคหรือภาวะอื่นร่วมทั้งหมดของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

โรคหรือภาวะอื่นร่วม	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)
Hypertension	29 (72.5)	31 (77.5)
Dyslipidemia	24 (60.0)	20 (50.0)
Diabetes mellitus	6 (15.0)	9 (22.5)
Congestive heart failure	6 (15.0)	7 (17.5)
Nephropathy	6 (15.0)	4 (10.0)
Gout	2 (5.0)	3 (7.5)
Thalassemia	2 (5.0)	1 (2.5)
Cirrhosis	1 (2.5)	2 (5.0)
Malnutrition	1 (2.5)	2 (5.0)
Asthma	1 (2.5)	1 (2.5)
Hepatitis virus B	1 (2.5)	1 (2.5)
Cancer	1 (2.5)	1 (2.5)
COPD	1 (2.5)	1 (2.5)
Bipolar	1 (2.5)	0 (0.0)
G-6-PD deficiency	1 (2.5)	0 (0.0)
Glaucoma	1 (2.5)	0 (0.0)

โรคหรือภาวะอื่นร่วม	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)
Osteoarthritis	1 (2.5)	0 (0.0)
Peptic ulcer	1 (2.5)	0 (0.0)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0)	3 (7.5)
Gall stone	0 (0.0)	2 (5.0)
Anemia	0 (0.0)	1 (2.5)
Dementia	0 (0.0)	1 (2.5)
Epilepsy	0 (0.0)	1 (2.5)
GERD	0 (0.0)	1 (2.5)
Hypothyroid	0 (0.0)	1 (2.5)
Influenza	0 (0.0)	1 (2.5)
Jaundice	0 (0.0)	1 (2.5)
Rheumatoid arthritis	0 (0.0)	1 (2.5)
Scleroderma	0 (0.0)	1 (2.5)

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; G-6-PD = Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; GERD = Gastro-esophageal reflux disease

4.1.3 ผลการตรวจวัดหาค่า baseline INR

ผู้ป่วยที่ถูกระบุว่า มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ตามข้อบ่งชี้แล้ว ก่อนเริ่มได้รับยา warfarin ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเลือดเพื่อตรวจวัดหาค่า baseline INR เพื่อพิจารณาความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วยแต่ละรายที่อาจมีความแตกต่างกัน โดยแบ่งเป็น 3 ระดับคือ 1) ตอบสนองต่อยา warfarin ต่ำ (low sensitivity) คือมีค่า INR น้อยกว่า 1.2 2) ตอบสนองต่อยา warfarin ปานกลาง (moderate sensitivity) คือมีค่า INR 1.2-1.5 และ 3) ตอบสนองต่อยาสูง (high sensitivity) คือมีค่า INR มากกว่า 1.5 พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีความไวต่อการตอบสนองต่อยา warfarin ในระดับต่ำ คือ คิดเป็นร้อยละ 85.0 ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม และคิดเป็นร้อยละ 82.5 ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง เมื่อทดสอบด้วยวิธีทางสถิติเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.111$) และเมื่อคำนวณหาค่าเฉลี่ย baseline INR ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ได้เท่ากับ 1.08 ± 0.09 และ 1.07 ± 0.09 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.762$) เช่นกัน ดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบระดับความไวของค่า baseline INR และค่าเฉลี่ย baseline INR ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ระดับความไวของค่า baseline INR	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
Low sensitivity (INR <1.2)	34 (85.0)	33 (82.5)	0.111 ^a
Moderate sensitivity (INR=1.2-1.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	
High sensitivity (INR >1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ไม่ได้รับการตรวจวัดค่า INR	3 (7.5)	1 (2.5)	
ค่าเฉลี่ย baseline INR \pm SD	1.08 \pm 0.09	1.07 \pm 0.09	0.762 ^b

^a คือ ใช้สถิติ Fisher's exact test, ^b คือ ใช้สถิติ Independent sample t-test

4.2 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range

ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range คือ ค่า INR ในช่วง 2.0-3.0 สำหรับข้อบ่งใช้ทั่วไปของ warfarin ยกเว้นผู้ป่วยที่ใช้หลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะจะอยู่ในช่วง 2.5-3.5 จากตารางที่ 4.6 เมื่อเปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่าง 2 กลุ่ม มีเพียงขณะออกจากโรงพยาบาลที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.022 และในตารางที่ 4.7 แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มค่าเฉลี่ย INR ที่ดีขึ้นอยู่ใน therapeutic range ตามลำดับของช่วงเวลา คือ ในกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย INR เท่ากับ 1.53, 2.03 และ 2.55 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ย INR เท่ากับ 1.80, 2.23 และ 2.52 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ $P > 0.05$ ในทุกช่วงเวลา

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบจำนวนค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา

เกณฑ์ผลการตรวจวัดค่า INR ในแต่ละช่วงเวลา	จำนวนครั้งของการตรวจวัด (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
1. ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ^b			
1.1 ค่า INR อยู่ใน therapeutic range ^c	6 (15.0)	6 (15.0)	1.000

เกณฑ์ผลการตรวจวัดค่า INR ในแต่ละช่วงเวลา	จำนวนครั้งของการตรวจวัด (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
1.2 ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	34 (85.0)	34 (85.0)	
- ค่า INR ต่ำกว่า therapeutic range	31 (77.5)	29 (72.5)	
- ค่า INR สูงกว่า therapeutic range	3 (7.5)	5 (12.5)	
2. ขณะออกจากโรงพยาบาล			
2.1 ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	11 (27.5)	21 (52.5)	0.022
2.2 ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	29 (72.5)	19 (47.5)	
- ค่า INR ต่ำกว่า therapeutic range	24 (60.0)	15 (37.5)	
- ค่า INR สูงกว่า therapeutic range	2 (5.0)	4 (10.00)	
3. ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล			
3.1 ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	6 (15.0)	12 (30.0)	0.108
3.2 ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	34 (85.0)	28 (70.0)	
- ค่า INR ต่ำกว่า therapeutic range	21 (52.5)	19 (47.5)	
- ค่า INR สูงกว่า therapeutic range	13 (32.5)	9 (22.5)	

^a คือ ใช้สถิติ *Pearson chi-square*, ^b คือ ค่า INR ที่ถูกตรวจวัดหลังเริ่มยา warfarin ไปแล้ว 5 วัน,
^c คือ ค่า INR ที่อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาคือ INR ในช่วง 2.0-3.0 สำหรับข้อบ่งชี้ทั่วไปของ warfarin ยกเว้นผู้ป่วยที่ใช้หลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะจะอยู่ในช่วง 2.5-3.5

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย INR ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา

ช่วงเวลา	ค่าเฉลี่ยของ INR±SD		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ^b	1.53±1.04	1.80±0.84	0.212
ขณะออกจากโรงพยาบาล	2.03±0.70	2.23±0.64	0.191
ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล	2.55±1.33	2.52±1.36	0.922

^a คือ ใช้สถิติ *independent sample t-test*, ^b คือ ค่าเฉลี่ย INR ที่คำนวณจากค่า INR ที่ถูกตรวจวัดหลังเริ่มยา warfarin ไปแล้ว 5 วัน

การเปรียบเทียบค่า INR อยู่ใน therapeutic range ภายในกลุ่มเดียวกัน โดยใช้สถิติ McNemar test นั้น จากตารางที่ 4.8, 4.9 และ 4.10 พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติในแต่ละช่วงเวลาเฉพาะภายในกลุ่มทดลอง คือ ขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะออกจากโรงพยาบาล ($p=0.001$) ดังตารางที่ 4.8 และขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลกับขณะผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ($p=0.049$) ดังตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	ขณะออกจากโรงพยาบาล		p-value ^a
	ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล^b			
กลุ่มควบคุม (n=40)			
ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	2	4	0.267
ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	9	25	
กลุ่มทดลอง (n=40)			
ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	4	2	0.001
ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	17	17	

^a คือ ใช้สถิติ McNemar test, ^b คือ ค่า INR ที่ถูกตรวจวัดหลังเริ่มยา warfarin ไปแล้ว 5 วัน

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างขณะออกจากโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล		p-value ^a
	ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	
ขณะออกจากโรงพยาบาล			
กลุ่มควบคุม (n=40)			
ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	2	9	0.267
ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	4	25	
กลุ่มทดลอง (n=40)			
ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	8	13	0.049
ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	4	15	

^a คือ ใช้สถิติ McNemar test

ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล		p-value ^a
	ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล^b			
กลุ่มควบคุม (n=40)			
ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	1	5	0.752
ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	5	29	
กลุ่มทดลอง (n=40)			
ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	2	4	0.181
ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	10	24	

^a คือ ใช้สถิติ McNemar test, ^b คือ ค่า INR ที่ถูกตรวจวัดหลังเริ่มยา warfarin ไปแล้ว 5 วัน

ส่วนการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย INR ภายในกลุ่มเดียวกัน โดยใช้สถิติ repeated ANOVA (ดังตารางที่ 4.11) สำหรับกลุ่มควบคุม ผลการวิเคราะห์พบว่า ร้อยละของค่าเฉลี่ย INR ที่อยู่ใน therapeutic range ของผู้ป่วย มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.043$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

ส่วนกลุ่มทดลองพบว่า มีความแตกต่างของร้อยละของค่าเฉลี่ย INR ที่อยู่ใน therapeutic range ของผู้ป่วยในทุกช่วงเวลาเมื่อนำมาเปรียบเทียบกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.05$

ตารางที่ 4.11 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย INR ภายในกลุ่มเดียวกันในแต่ละช่วงเวลา ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	กลุ่มควบคุม (n=40)		กลุ่มทดลอง (n=40)	
	ค่าเฉลี่ย INR	p-value ^a	ค่าเฉลี่ย INR	p-value ^a
ช่วงเวลา 1 กับ 2	1.53 กับ 2.03	0.108	1.80 กับ 2.23	0.000
ช่วงเวลา 2 กับ 3	2.03 กับ 2.55	0.083	2.23 กับ 2.52	0.027
ช่วงเวลา 1 กับ 3	1.53 กับ 2.55	0.043	1.80 กับ 2.52	0.000

^a คือ ใช้สถิติ *repeated ANOVA*, 1 คือ ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล, 2 คือ ขณะออกจากโรงพยาบาล, 3 คือ ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

4.3 ปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

โดยแยกประเภทปัญหาการบำบัดทางยา เฉพาะที่เกิดจากการได้รับยา warfarin ตามที่นิยามไว้ในบทที่ 1 ได้แก่

4.3.1 การไม่จำเป็นต้องได้รับยานั้น เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น

จากการศึกษาไม่พบผู้ป่วยทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่ได้รับยาโดยไม่จำเป็นตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาตามข้อบ่งชี้ดังตารางที่ 4.12 และเมื่อทดสอบทางสถิติด้วย Fisher's exact test พบว่า ผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มมีข้อบ่งชี้ของการเริ่มรักษาด้วยยา warfarin ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.523$)

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบข้อบ่งชี้ของการเริ่มได้รับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ข้อบ่งชี้	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
Atrial fibrillation (AF)	11 (27.5)	10 (25.0)	0.523
Mechanical valve replacement	10 (25.0)	10 (25.0)	
Bioprosthetic valve replacement	6 (15.0)	7 (17.5)	
Deep vein thrombosis (DVT)	5 (12.5)	5 (12.5)	
Miocardial infarction (MI)	4 (10.0)	0 (0.0)	
Ischemic stroke	2 (5.0)	2 (5.0)	
Pulmonary embolism (PE)	1 (2.5)	3 (7.5)	
Portal vein stenosis	1 (2.5)	1 (2.5)	
Cerebral infarction	0 (0.0)	2 (5.0)	

^a คือ ใช้สถิติ *Fisher's exact test*

4.3.2 ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์

ตามนิยามอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา warfarin ที่กำหนดเพื่อการศึกษาในงานวิจัยนี้มีเพียง 2 ลักษณะคือ ภาวะเลือดออก และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

จากข้อมูลที่รวบรวมได้จากผู้ป่วย พบอาการไม่พึงประสงค์เพียง 1 รายในกลุ่มควบคุม คือ พบอาการเลือดออกขณะแปรงฟันหลังจากออกจากโรงพยาบาลได้ 3 วัน ซึ่งก่อนออกจากโรงพยาบาลผู้ป่วยรายนี้มีค่า INR เท่ากับ 2.86 ผู้ป่วยจึงได้ตรวจเลือดในสถานพยาบาลใกล้บ้าน พบค่า INR ประมาณ 4 แพทย์จึงสั่งให้หยุดยา warfarin 3 วัน แล้วทำการตรวจวัดค่า INR ใหม่ ได้เท่ากับ 1.8 แพทย์จึงปรับขนาดยาลงจาก 3 มิลลิกรัมต่อวัน เป็น 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน อีก 4 วันต่อมา กลับมาพบแพทย์ตามนัดที่คลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า วัดค่า INR ได้เท่ากับ 1.32

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ของการมีลิ่มเลือดอุดตัน ไม่พบผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวในทั้งสองกลุ่ม

เมื่อนำผลอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกัน พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.500$) (ดังตารางที่ 4.13)

ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล			
- ภาวะเลือดออก	0 (0.0)	0 (0.0)	-
- ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	0 (0.0)	0 (0.0)	
ขณะออกจากโรงพยาบาล (discharge)			
- ภาวะเลือดออก	0 (0.0)	0 (0.0)	-
- ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	0 (0.0)	0 (0.0)	
ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล			
- ภาวะเลือดออก	1 (2.5)	0 (0.0)	0.500
- ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	0 (0.0)	0 (0.0)	

a คือ ใช้สถิติ Fisher's exact test

4.3.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร

ปัญหาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ร่วม ถือเป็นปัญหาหนึ่งสำคัญที่ส่งผลต่อค่า INR ของผู้ป่วยไม่เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษา สำหรับการศึกษานี้ พบปัญหาทั้งในขณะที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล ขณะออกจากโรงพยาบาลแพทย์สั่งยาาร่วมกันในยากลับบ้าน และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล อันเป็นผลมาจากแพทย์สั่งใช้ยาต่อเนื่องให้กับผู้ป่วย โดยมีรายละเอียดของผลการวิเคราะห์ดังนี้

1) ปัญหาการเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin เมื่อเปรียบเทียบจำนวนปัญหาของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันของยา warfarin กับยาอื่นระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองพบว่า ขณะออกจากโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.000$ และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.013$ (ดังตารางที่ 4.14)

และเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกันใน 3 ช่วงเวลาคือ ขณะผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล ขณะออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล พบว่ากลุ่มควบคุมเกิดปัญหานี้คิดเป็นร้อยละ 90.0, 92.5 และ 82.5 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในแต่ละช่วงเวลา ($p>0.05$) และกลุ่มทดลองเกิดปัญหานี้คิดเป็นร้อยละ 87.5, 80.0 และ 72.5 ตามลำดับซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในแต่ละช่วงเวลาเช่นกัน ($p>0.05$) (ดังตารางที่ 4.15, 4.16 และ 4.17)

ตารางที่ 4.14 เปรียบเทียบจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ตามจำนวนครั้งการเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ในแต่ละช่วงเวลา

จำนวนครั้งการเกิดอันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	4 (10.0)	5 (12.5)	0.310
- เกิดอันตรกิริยา 1 ครั้ง	16 (40.0)	13 (32.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 2 ครั้ง	10 (25.0)	12 (30.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 3 ครั้ง	7 (17.5)	8 (20.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 4 ครั้ง	2 (5.0)	2 (5.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 5 ครั้ง	1 (2.5)	0 (0.0)	
ขณะออกจากโรงพยาบาล			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	3 (7.5)	8 (20.0)	0.000
- เกิดอันตรกิริยา 1 ครั้ง	17 (42.5)	12 (30.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 2 ครั้ง	11 (27.5)	11 (27.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 3 ครั้ง	5 (12.5)	9 (22.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 4 ครั้ง	3 (7.5)	0 (0.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 5 ครั้ง	1 (2.5)	0 (0.0)	
ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	7 (17.5)	11 (27.5)	0.013
- เกิดอันตรกิริยา 1 ครั้ง	16 (40.0)	11 (27.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 2 ครั้ง	8 (20.0)	14 (35.0)	

จำนวนครั้งการเกิดอันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
- เกิดอันตรกิริยา 3 ครั้ง	8 (20.0)	4 (10.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 4 ครั้ง	1 (2.5)	0 (0.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 5 ครั้ง	0 (0.0)	0 (0.0)	

^a คือ ใช้สถิติ Fisher's exact test

ตารางที่ 4.15 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	ขณะออกจากโรงพยาบาล		p-value ^a
	ไม่เกิดอันตรกิริยา	เกิดอันตรกิริยา	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล			
กลุ่มควบคุม (n=40)			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	3	1	1.000
- เกิดอันตรกิริยา	0	36	
กลุ่มทดลอง (n=40)			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	5	0	0.250 ^a
- เกิดอันตรกิริยา	3	32	

^a คือ ใช้สถิติ McNemar test

ตารางที่ 4.16 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ระหว่างขณะออกจากโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล		p-value ^a
	ไม่เกิดอันตรกิริยา	เกิดอันตรกิริยา	
ขณะออกจากโรงพยาบาล			
กลุ่มควบคุม (n=40)			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	3	0	0.125
- เกิดอันตรกิริยา	4	33	
กลุ่มทดลอง (n=40)			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	7	1	0.625

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล		p-value ^a
	ไม่เกิดอันตรายกิริยา	เกิดอันตรายกิริยา	
- เกิดอันตรายกิริยา	3	29	

^a คือ ใช้สถิติ McNemar test

ตารางที่ 4.17 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอันตรายระหว่างกันกับยา warfarin ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกใน ครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล		p-value ^a
	ไม่เกิดอันตรายกิริยา	เกิดอันตรายกิริยา	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล			
กลุ่มควบคุม (n=40)			
- ไม่เกิดอันตรายกิริยา	4	0	0.250
- เกิดอันตรายกิริยา	3	33	
กลุ่มทดลอง (n=40)			
- ไม่เกิดอันตรายกิริยา	5	0	0.063
- เกิดอันตรายกิริยา	5	30	

^a คือ ใช้สถิติ McNemar test

2) จำนวนครั้งของการเกิดอันตรายกับยา warfarin จากตารางที่ 4.14 เมื่อสังเกตข้อมูลจากการแบ่งระดับตามจำนวนครั้งของการเกิดอันตราย พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มและทุกช่วงเวลา เกิดปัญหานี้เพียง 1-2 ครั้ง และเมื่อคำนวณผลแสดงเป็นตัวเลขของค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งในการเกิดอันตรายระหว่างกันกับยา warfarin ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยเกิดปัญหานี้เพียง 1-2 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มในทุกช่วงเวลา ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p > 0.05$ เช่นกัน (ดังตารางที่ 4.18)

ตารางที่ 4.18 เปรียบเทียบจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยาในแต่ละช่วงเวลา ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลา	จำนวนครั้งเฉลี่ยของ การเกิดอันตรกิริยา±SD		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	
	(n=40)	(n=40)	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล	1.75±0.18	1.72±0.17	0.921
ขณะออกจากโรงพยาบาล	1.78±0.18	1.52±0.17	0.200
ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกใน ครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล	1.50±0.17	1.28±0.16	0.225

^a คือ ใช้สถิติ independent sample t-test

แต่เมื่อเปรียบเทียบจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ภายในกลุ่มเดียวกันด้วยสถิติ repeated ANOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ใน 2 ช่วงเวลาเปรียบเทียบทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง คือ 1) ระหว่างขณะออกจากโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล (ในกลุ่มควบคุม $p=0.020$ และกลุ่มทดลอง $p=0.016$) และ 2) ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล (ในกลุ่มควบคุม $p=0.031$ และ ในกลุ่มทดลอง $p=0.000$) ดังตารางที่ 4.19

ตารางที่ 4.19 แสดงการเปรียบเทียบจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยา ภายในกลุ่มเดียวกันในแต่ละช่วงเวลา ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	กลุ่มควบคุม (n=40)		กลุ่มทดลอง (n=40)	
	จำนวนครั้งเฉลี่ยของ การเกิดอันตรกิริยา	p-value ^a	จำนวนครั้งเฉลี่ยของ การเกิดอันตรกิริยา	p-value ^a
ช่วงเวลา 1 กับ 2	1.75 กับ 1.78	0.570	1.72 กับ 1.52	0.073
ช่วงเวลา 2 กับ 3	1.78 กับ 1.50	0.020	1.52 กับ 1.28	0.016
ช่วงเวลา 1 กับ 3	1.75 กับ 1.50	0.031	1.72 กับ 1.28	0.000

^a คือ ใช้สถิติ repeated ANOVA, 1 คือ ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล, 2 คือ ขณะออกจากโรงพยาบาล, 3 คือ ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล

3) รายละเอียดของรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin มากที่สุดใน 3 อันดับแรก โดยพบทุกช่วงเวลาของทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง คือ ยา omeprazole, aspirin และ simvastatin (ดังตารางที่ 4.20, 4.21 และ 4.22)

ตารางที่ 4.20 แสดงรายละเอียดรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

รายการยาที่เกิดอันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)
Omeprazole	27 (67.5)	26 (65.0)
Aspirin	13 (32.5)	13 (32.5)
Simvastatin	8 (20.0)	9 (22.5)
Tramadol	6 (15.0)	1 (2.5)
Amiodarone	5 (12.5)	8 (20.0)
Amoxicillin + clavulanic acid	3 (7.5)	3 (7.5)
Ciprofloxacin	2 (5.0)	2 (5.0)
Prednisolone	2 (5.0)	2 (5.0)
Dicloxacillin	1 (2.5)	1 (2.5)
Azathioprine	1 (2.5)	0 (0.0)
Azithromycin	1 (2.5)	0 (0.0)
Ibuprofen	1 (2.5)	0 (0.0)
Ceftriaxone	0 (0.0)	1 (2.5)
Doxycycline	0 (0.0)	1 (2.5)
Levothyroxine	0 (0.0)	1 (2.5)
Valproic acid	0 (0.0)	1 (2.5)

ตารางที่ 4.21 แสดงรายละเอียดรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะออกจากโรงพยาบาล

รายการยาที่เกิดอันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)
Omeprazole	26 (65.0)	24 (60.0)
Aspirin	13 (32.5)	12 (30.0)
Simvastatin	8 (20.0)	8 (20.0)
Tramadol	6 (15.0)	1 (2.5)
Amiodarone	4 (10.0)	5 (12.5)
Amoxicillin + clavulanic acid	4 (10.0)	2 (5.0)
Prednisolone	2 (5.0)	2 (5.0)

รายการยาที่เกิดอันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)
Dicloxacillin	2 (5.0)	0 (0.0)
Ciprofloxacin	1 (2.5)	2 (5.0)
Ibuprofen	1 (2.5)	1 (2.5)
Azathioprine	1 (2.5)	0 (0.0)
Azithromycin	1 (2.5)	0 (0.0)
Doxycycline	0 (0.0)	1 (2.5)
Levothyroxine	0 (0.0)	1 (2.5)
Metronidazole	0 (0.0)	1 (2.5)
Valproic acid	0 (0.0)	1 (2.5)

ตารางที่ 4.22 แสดงรายละเอียดรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

รายการยาที่เกิดอันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)
Omeprazole	25 (62.5)	22 (55.0)
Aspirin	13 (32.5)	12 (30.0)
Simvastatin	8 (20.0)	7 (17.5)
Tramadol	5 (12.5)	0 (0.0)
Amiodarone	3 (7.5)	5 (12.5)
Prednisolone	2 (5.0)	2 (5.0)
Azathioprine	1 (2.5)	0 (0.0)
Amoxicillin + clavulanic acid	0 (0.0)	1 (2.5)
Levothyroxine	0 (0.0)	1 (2.5)
Valproic acid	0 (0.0)	1 (2.5)

4.3.4 ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมขณะผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล พบปัญหาดังนี้

- 1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้พกยาติดตัวมาโรงพยาบาลด้วย

2) เมื่อนับจำนวนเม็ดยา warfarin ในซองยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นยากลับบ้านเมื่อได้ออกจากโรงพยาบาล ร่วมกับการซักถามจากตัวผู้ป่วยเอง พบว่า จำนวนยากลับบ้านที่ผู้ป่วยได้รับจริงเกินตัวเลขจำนวนที่ระบุบนหน้าซองยา เนื่องจากมีการนำยา warfarin ที่เหลือจากการสั่งใช้ขณะผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลรวมกับจำนวนยากลับบ้านโดยไม่มีการจดบันทึกจำนวนยาใหม่ให้กับผู้ป่วย

จากปัญหาที่พบใน 2 ประเด็น ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถวัด วิเคราะห์ และสรุปข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาการบำบัดทางยาในประเด็นนี้ได้

ในกลุ่มทดลอง เกสซ์กรเป็นผู้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับบ้าน และเน้นย้ำผู้ป่วยให้พกซองยาที่เหลือติดตัวมาโรงพยาบาลในวันที่กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ทำให้สามารถนับจำนวนเม็ดยาที่เหลือในซองยาแล้วคำนวณเปรียบเทียบกับจำนวนวันที่ผู้ป่วยกลับบ้าน และต้องรับประทานยา แต่สำหรับผู้ป่วยที่ลืมพกซองยามาโรงพยาบาลจะใช้วิธีสอบถามผู้ป่วย (มีผู้ที่ลืมจำนวน 5 รายใน 40 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 12.5) ทำให้พบข้อมูลว่า ผู้ป่วยมีการใช้ยาตามแพทย์สั่งจำนวน 34 รายใน 40 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 85.0

4.4 ผลคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

การประเมินความรู้ผู้ป่วยโดยมีคำถาม 10 ข้อในการทดสอบเกี่ยวกับความรู้และการปฏิบัติตัวที่ผู้ป่วยได้รับยา warfarin ควรทราบ ซึ่งมีรายละเอียดข้อคำถามมีในภาคผนวก จ และการประเมินคำตอบของผู้ป่วยให้เป็นไปตามรายละเอียดของคำตอบในภาคผนวก ฉ ถ้าผู้ป่วยตอบถูกต้องจะได้รับ 1 คะแนน แต่ถ้าตอบไม่ถูกต้องหรือไม่มีคำตอบจะได้รับ 0 คะแนน

โดยผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะถูกประเมินความรู้ได้เพียงครั้งเดียว คือ ขณะที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล แต่ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองจะถูกประเมินความรู้ทั้งหมด 3 ครั้งด้วยชุดคำถามเดิม คือ

1) ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยจะทำการประเมินความรู้หลังได้รับยา warfarin มากกว่า 72 ชั่วโมง และก่อนเริ่มให้บริการทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วย

2) ขณะผู้ป่วยจะออกจากโรงพยาบาล

3) ขณะที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

4.4.1 เปรียบเทียบผลการประเมินความรู้ผู้ป่วยระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

เมื่อรวบรวมและคำนวณคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองได้เท่ากับ 2.95 และ 8.38 คะแนน ตามลำดับ และนำผลคะแนนเฉลี่ยมาเปรียบเทียบกับระหว่าง 2 กลุ่มพบว่า คะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างจากกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.000$

ในตารางที่ 4.23 เปรียบเทียบจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่ตอบคำถามถูกต้องในแต่ละข้อ และผลคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ซึ่งพบว่า คำถามที่ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมตอบถูกมากที่สุด คือ คำถามข้อที่ 1 เป็นคำถามเกี่ยวกับเรื่องยาที่ผู้ป่วยรับประทาน รู้หรือไม่ว่าเป็นยาอะไร และคำถามข้อที่ 2 เกี่ยวกับเหตุผลของการต้องรับประทานยานี้ของผู้ป่วย มีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบคำถามถูกต้อง 35 และ 22 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 87.5 และ 55.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายในกลุ่มควบคุม ตามลำดับ

ในกลุ่มทดลอง มีคำถามที่ผู้ป่วยสามารถตอบถูกต้องได้ทั้งหมด 40 ราย คือ

- คำถามข้อที่ 1 เกี่ยวกับเรื่องยาที่ผู้ป่วยรับประทาน รู้หรือไม่ว่าเป็นยาอะไร
- คำถามข้อที่ 2 เกี่ยวกับเหตุผลของการต้องรับประทานยานี้ของผู้ป่วย
- คำถามข้อที่ 6 เกี่ยวกับวิธีการสังเกตตนเองเมื่อเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ
- คำถามข้อที่ 7 เกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติตัว หากมีบาดแผลหรือเกิดอุบัติเหตุที่ทำให้

เลือดออก

- คำถามข้อที่ 8 เกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติตัว เมื่อไปพบแพทย์อื่นหรือทันตแพทย์

ตารางที่ 4.23 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ตอบคำถามถูกต้องในแต่ละข้อคำถาม และผลคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

ข้อคำถาม	จำนวนผู้ป่วยที่ตอบถูก (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	
1	35 (87.5)	40 (100.0)	
2	22 (55.0)	40 (100.0)	
3	8 (20.0)	10 (25.0)	
4	2 (5.0)	26 (65.0)	
5	1 (2.5)	26 (65.0)	
6	13 (32.5)	40 (100.0)	
7	9 (22.5)	40 (100.0)	
8	13 (32.5)	40 (100.0)	
9	5 (12.5)	39 (97.5)	
10	10 (25.0)	34 (85.0)	
คะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วย \pm SD	2.95 \pm 1.96	8.38 \pm 1.08	0.000 ^a

a คือ ใช้สถิติ Independent sample t-test

4.4.2 เปรียบเทียบผลคะแนนเฉลี่ยของการประเมินความรู้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองในแต่ละช่วงเวลา (ก่อนและหลังได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม)

ส่วนในตารางที่ 4.24 เปรียบเทียบจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่ตอบคำถามถูกต้อง และผลคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วย ในแต่ละช่วงเวลา ได้ผลดังนี้

1) **ขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ก่อนได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม** เป็นการประเมินความรู้ผู้ป่วยเป็นครั้งแรกสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เป็นครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่สามารถตอบคำถามได้ มีเพียงคำถามข้อที่ 1 และข้อที่ 2 ที่มีผู้ตอบถูกจำนวน 24 และ 14 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 60.0 และ 35.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายในกลุ่มทดลองตามลำดับ ซึ่งคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้เท่ากับ 1.25 คะแนน

2) **ขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล** เป็นการประเมินความรู้ผู้ป่วยเป็นครั้งที่ 2 หลังจากมีการประเมินครั้งแรก และถือว่าได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม โดยเภสัชกรมีการให้ความรู้เรื่องยาและคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin แล้ว พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 40 ราย สามารถตอบคำถามได้ถูกต้องในคำถามข้อที่ 1, 2, 6, 7 และ 8 ซึ่งรายละเอียดคำถามได้กล่าวไว้แล้วในผลของตารางที่ 4.23 ส่วนคำถามที่มีจำนวนผู้ป่วยตอบถูกน้อย คือ คำถามข้อที่ 3 เกี่ยวกับเป้าหมายค่า INR ของผู้ป่วย มีผู้ป่วยตอบถูกจำนวน 17 ราย และคำถามข้อที่ 10 เกี่ยวกับวิธีปฏิบัติตัวที่ถูกต้องในขณะที่ใช้ยา warfarin มีผู้ป่วยตอบถูกจำนวน 13 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 42.5 และ 32.5 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายในกลุ่มทดลอง ตามลำดับ สำหรับคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในขณะออกจากโรงพยาบาลได้เท่ากับ 8.38 คะแนน

3) **ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล** ได้กล่าวรายละเอียดของคำถามที่มีผู้ป่วยตอบถูกทั้งหมดในกลุ่มทดลองไว้แล้วในผลของตารางที่ 4.23 แต่ส่วนคำถามที่ยังมีผู้ป่วยตอบได้ถูกต้องน้อย คือ คำถามข้อที่ 3 มีจำนวนผู้ป่วยตอบถูก 10 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 25.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายในกลุ่มทดลอง สำหรับคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลได้เท่ากับ 8.38 คะแนน ซึ่งเท่ากับคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในขณะออกจากโรงพยาบาล

ตารางที่ 4.24 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ตอบคำถามถูกต้องในแต่ละข้อคำถาม และผลคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา

ข้อคำถาม	จำนวนผู้ป่วยที่ตอบถูก (ร้อยละ)			p-value
	ขณะพักรักษาตัว ในโรงพยาบาล	ขณะออกจาก ในโรงพยาบาล	ขณะกลับมา พบแพทย์ที่คลินิก	
	(n=40)	(n=40)	(n=40)	
1	24 (60.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	
2	14 (35.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	
3	0 (0.0)	17 (42.5)	10 (25.0)	

ข้อคำถาม	จำนวนผู้ป่วยที่ตอบถูก (ร้อยละ)			p-value
	ขณะพักรักษาตัว ในโรงพยาบาล	ขณะออกจาก ในโรงพยาบาล	ขณะกลับมา พบแพทย์ที่คลินิก	
	(n=40)	(n=40)	(n=40)	
4	0 (0.0)	32 (80.0)	26 (65.0)	
5	1 (2.5)	35 (87.5)	26 (65.0)	
6	8 (20.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	
7	0 (0.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	
8	3 (7.5)	40 (100.0)	40 (100.0)	
9	0 (0.0)	38 (95.0)	39 (97.5)	
10	0 (0.0)	13 (32.5)	34 (85.0)	
คะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วย±SD				
	1.25±1.15	8.38±1.08	8.38±1.08	0.000 ^a

a คือ ใช้สถิติ repeated ANOVA

จากผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลคะแนนเฉลี่ยในการประเมินความรู้ผู้ป่วยที่วัดทั้ง 3 ช่วงเวลา ภายในกลุ่มทดลอง โดยใช้สถิติ repeated ANOVA (ดังตารางที่ 4.25) พบว่า มีความแตกต่างกันจำนวน 2 ช่วงเวลาที่เปรียบเทียบ คือ 1) ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะออกจากโรงพยาบาล และ 2) ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.000$ และ $p=0.000$ ตามลำดับ

ตารางที่ 4.25 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยภายในกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	กลุ่มทดลอง (n=40)	
	คะแนนเฉลี่ย	p-value ^a
ช่วงเวลา 1 กับ 2	1.25 กับ 8.38	0.000
ช่วงเวลา 2 กับ 3	8.38 กับ 8.38	0.027
ช่วงเวลา 1 กับ 3	1.25 กับ 8.38	0.000

^a คือ ใช้สถิติ repeated ANOVA, 1 คือ ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล, 2 คือ ขณะออกจากโรงพยาบาล, 3 คือ ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

4.4.3 วิเคราะห์การผ่านเกณฑ์ของคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง

ผลคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้มาพิจารณาว่า ผ่านเกณฑ์ เมื่อคะแนนที่ได้มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 หรือตอบคำถามถูกต้องอย่างน้อย 8 ข้อใน 10 ข้อ ทั้งนี้เพื่อให้แน่ใจ

ว่า ผู้ป่วยมีความรู้เรื่องยาและวิธีปฏิบัติตัวได้อย่างถูกต้องก่อนออกจากโรงพยาบาล หากผลคะแนนไม่ผ่านเกณฑ์ จะให้คำแนะนำและประเมินซ้ำด้วยคำถามเดิม จนคะแนนประเมินที่ได้มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 หรือตอบคำถามถูกต้องอย่างน้อย 8 ข้อใน 10 ข้อ แต่ผลคะแนนที่นำมาวิเคราะห์ ยังคงใช้ผลคะแนนประเมินในครั้งแรกก่อนให้คำแนะนำและประเมินซ้ำ รายละเอียดของผลเป็นดังนี้

1) **ขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล** มีผู้ป่วยที่ได้คะแนนผ่านเกณฑ์จำนวน 32 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 80.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายในกลุ่มทดลอง

2) **ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล** มีผู้ป่วยที่ได้คะแนนผ่านเกณฑ์จำนวน 29 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 72.5 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายในกลุ่มทดลอง

เมื่อนำผลการผ่านเกณฑ์ของคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยภายในกลุ่มทดลอง ในระหว่างขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล โดยใช้สถิติ McNemar test พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.581$) (ดังตารางที่ 4.26)

ตารางที่ 4.26 เปรียบเทียบการผ่านเกณฑ์ของคะแนนประเมินความรู้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง ($n=40$) ระหว่างขณะออกจากโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล

เกณฑ์คะแนน	ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล		p-value
	ไม่ผ่านเกณฑ์	ผ่านเกณฑ์	
ขณะออกจากโรงพยาบาล			
- ไม่ผ่านเกณฑ์	3	5	0.581 ^a
- ผ่านเกณฑ์	8	24	

^a คือ ใช้สถิติ McNemar test

จากข้อมูลในตารางจะเห็นว่า มีผู้ป่วยในขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ยังคงมีคะแนนไม่ผ่านเกณฑ์ถึง 11 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 11.25 โดยคะแนนต่ำสุดอยู่ที่ 6 คะแนน และเมื่อพิจารณาข้อคำถามที่ผู้ป่วยตอบไม่ได้หรือตอบผิดเป็นคำถามที่ต้องการให้ระบุรายละเอียด ดังนี้

- คำถามข้อที่ 3 ให้ผู้ป่วยบอกเป้าหมายค่า INR ของผู้ป่วย
- คำถามข้อที่ 4 หากผู้ป่วยลืมรับประทานยา warfarin ควรทำอย่างไร
- คำถามข้อที่ 5 วิธีสังเกตตนเองของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
- คำถามข้อที่ 10 วิธีปฏิบัติตัวที่ถูกต้องในขณะที่ใช้ยา warfarin

จึงเป็นเหตุผลว่า ช่วงเวลาที่นานขึ้นและผู้ป่วยไม่ได้รับการซ้ำในข้อมูล อาจหลงลืมข้อมูลเรื่องยาและการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องได้

4.5 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin (Pharmacist's intervention in warfarin using patients)

ระหว่างทำการศึกษาในกลุ่มทดลอง เภสัชกรมีส่วนร่วมในการแนะนำวิธีการแก้ไข ปัญหาทางยาที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยา warfarin (intervention) ให้กับแพทย์ เป็นจำนวน 132 ครั้ง โดยพบว่า เภสัชกรมีส่วนร่วมในการให้คำแนะนำวิธีการแก้ไขปัญหาเมื่อแพทย์มีการสั่งใช้ยาอื่นที่มี อันตรกิริยากับยา warfarin (ระดับ known และ probable) มากที่สุด คือ 65 ครั้งหรือคิดเป็นร้อยละ 49.24 ของปัญหาทั้งหมดที่มีการให้คำแนะนำ ส่วนการแนะนำในการปรับขนาดยา warfarin และ แนะนำการส่งตรวจวัดค่า INR เมื่อแพทย์ไม่ได้สั่งนั้น คิดเป็นร้อยละ 37.12 และ 13.64 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 4.27)

ตารางที่ 4.27 แสดงจำนวนครั้งและร้อยละของปัญหาทางยาที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยา warfarin และมีการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง

ประเด็นปัญหาที่มีการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร	จำนวนครั้ง	ร้อยละ
1. แพทย์ลืมส่งตรวจวัดค่า INR	18	13.64
2. การปรับขนาดยา warfarin	49	37.12
- มีการปรับเพิ่มขนาดยามากเกินไป	19	38.78
- มีการปรับลดขนาดยาไม่เหมาะสม	8	16.33
- แพทย์ไม่ปรับขนาดยา	22	44.89
3. การสั่งยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา warfarin (ระดับ known และ probable)	65	49.24
รวม	132	100.0

เมื่อประเมินข้อมูลการยอมรับของแพทย์ต่อคำแนะนำในการแก้ไขปัญหายาโดยเภสัชกร พบว่า มีการยอมรับคำแนะนำและนำไปแก้ไขปัญหายาให้กับผู้ป่วยจริง ยอมรับเพียงบางส่วน และไม่ยอมรับคำแนะนำ (ไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำ) คิดเป็นร้อยละ 51.51, 13.64 และ 34.85 ตามลำดับ (ดัง ตารางที่ 4.28)

ตารางที่ 4.28 แสดงการยอมรับของแพทย์ต่อคำแนะนำในการแก้ไขปัญหายาผู้ป่วยโดยเภสัชกร

ระดับการยอมรับคำแนะนำของแพทย์	จำนวนครั้ง	ร้อยละ
1. ยอมรับคำแนะนำ	68	51.51
2. ยอมรับคำแนะนำบางส่วน	18	13.64
3. ไม่ยอมรับคำแนะนำ	46	34.85

ระดับการยอมรับคำแนะนำของแพทย์	จำนวนครั้ง	ร้อยละ
รวม	132	100.0

และจากข้อมูลที่ศึกษายังพบว่า ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา warfarin จนถึงวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลลดลง จากจำนวนวันรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 14.25 ± 15.70 วันในกลุ่มควบคุม เป็น 8.15 ± 15.70 วันในกลุ่มทดลอง ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.029$ ส่วนระยะเวลาของวันที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างสองกลุ่ม ($p=0.758$) ดังตารางที่ 4.29

ตารางที่ 4.29 เปรียบเทียบช่วงระยะเวลาของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ระยะเวลา (วัน)	กลุ่มควบคุม (n=40)	กลุ่มทดลอง (n=40)	p-value
ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา warfarin จนถึงวันที่ออกจากโรงพยาบาล			
- จำนวนวันเฉลี่ย \pm SD	14.25 ± 15.70	8.15 ± 7.35	0.029 ^a
- ต่ำสุด-สูงสุด	3-64	3-44	
ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ออกจากโรงพยาบาลจนถึงวันที่คลินิกผู้ป่วยนอก			
- จำนวนวันเฉลี่ย \pm SD	7.55 ± 4.48	7.28 ± 3.39	0.758 ^a
- ต่ำสุด-สูงสุด (วัน)	3-18	2-15	

^a คือ ใช้สถิติ Independent sample t-test

บทที่ 5

อภิปรายผล

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรม โดยศึกษาเปรียบเทียบผลในกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาตามแบบเดิม และกลุ่มทดลองที่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Hammond และคณะ ในปี ค.ศ. 2003 สนับสนุนว่า การมีเภสัชกรร่วมทีมในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin มีส่วนช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยดีขึ้น ทั้งการเพิ่มประสิทธิผล (effectiveness) ประสิทธิภาพ (efficiency) และความปลอดภัย (safety) ในการรักษาด้วยยาของผู้ป่วย แต่การศึกษาในไทยที่แสดงถึงบทบาทและผลลัพธ์ของการมีเภสัชกรในการร่วมดูแลผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยในนั้นยังมีน้อย (สุชาติดา คำคงคุณ, 2550 และพรนลัท ศรีสมบุรณ์, 2552) และระบบการดูแลผู้ป่วยในประเทศไทยขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์เป็นหลัก ไม่ว่าจะเป็นสิ่งและปรับขนาดยาของผู้ป่วย หรือการส่งเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจห้องปฏิบัติการ ซึ่งแตกต่างจากประเทศอื่นที่เห็นได้จากการศึกษาส่วนใหญ่ว่า เภสัชกรมีบทบาทและมีส่วนร่วมในเรื่องเกี่ยวกับยาเป็นสำคัญ จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้

5.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเปรียบเทียบกัน ในด้านเพศ อายุ ประวัติ การแพ้ยา ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประเภทหอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา และระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นข้อมูลพื้นฐานที่เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่าง 2 กลุ่มศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ถึงแม้จะทำการศึกษาผู้ป่วยในช่วงเวลาที่ต่างกัน โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมเสร็จสิ้นก่อน จึงศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มทดลองตามในภายหลัง

ในเรื่องของโรคหรือสภาวะอื่นร่วมที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วย เป็นปัจจัยหนึ่งที่แนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 ได้แนะนำว่า ควรมีการประเมินผู้ป่วยก่อนพิจารณาเริ่มและปรับขนาดยา warfarin เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่สามารถส่งผลกระทบต่อ เช่น ผู้ป่วยโรคตับ มีผลต่อการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (Mammen, 1992) โรคไตจะลดการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 (Dreisbach *et al.*, 2003) โรคมะเร็ง โดย tumor cell จะหลั่งสารที่เสริมฤทธิ์การแข็งตัวของเลือด (Lee, 2002) โรคหัวใจล้มเหลวสามารถเพิ่มการทำลาย warfarin ที่ตับได้ (Self *et al.*, 2006) ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำผิดปกติ สามารถส่งผลกระทบต่อการทำงานของปัจจัยการ

แข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเคได้ (Stephens *et al.*, 1989; Self, Straughn and Weisburst, 1976; Walters, 1963) หรือแม้ในภาวะขาดสารอาหาร อาจเป็นผลจากการได้รับวิตามินเคในปริมาณน้อยและทำให้ระดับ serum albumin ลดลง ซึ่งส่งผลต่อการจับกันของยา warfarin กับ albumin ลดลง ยาจึงอยู่ในรูป free form ที่ออกฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น (Horton and Bushwick, 1999) ดังนั้นจึงควรมีการตรวจวัดระดับ serum albumin ที่น้อยกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตรร่วมด้วย ในการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่เป็นโรคหรือมีภาวะเหล่านี้บ้าง แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่าง 2 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$ ในทุกโรคหรือสภาวะอื่นร่วม

ส่วนโรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคร่วมที่พบมากที่สุดทั้ง 2 กลุ่ม ถึงแม้จะไม่ได้มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin โดยตรง แต่ก็สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ได้ (Hylex, 2003)

นอกจากนี้การเก็บรวบรวมผลการตรวจวัดค่า baseline INR เพื่อประเมินความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วย ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ต้องประเมินก่อนพิจารณาเริ่มและปรับขนาดยา warfarin ให้กับผู้ป่วยนั้น (Ageno *et al.*, 2012; Holbrook *et al.*, 2012; ไม่พบความแตกต่างกันของผู้ป่วยระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เช่นกัน

สรุปได้ว่า ทั้งลักษณะทั่วไป ปัจจัยที่สามารถส่งผลกระทบต่อฤทธิ์ของยา warfarin หรือความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วย ได้พิสูจน์ให้เห็นแล้วว่า ผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ถึงแม้จะทำการศึกษาและเก็บข้อมูลคนละช่วงเวลาก็ตาม ลักษณะพื้นฐานที่ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ ทำให้การแปลผลจากปัจจัยหลักที่ต้องการศึกษา คือ ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละค่า INR ที่อยู่ therapeutic range มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น

5.2 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีค่า INR อยู่ใน therapeutic range มากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 2 เท่า ทั้งในขณะที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 52.5 กับ 27.5; $p=0.022$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 30.0 กับ 15.0; $p=0.108$) ถึงแม้จะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เพียงขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลก็ตาม

ซึ่งให้ผลที่คล้ายคลึงกับการศึกษาในไทยก่อนหน้านี้ โดยเป็นการศึกษาผลของการมีเภสัชกรรมคลินิกร่วมในทีมดูแลผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ต่อการควบคุมค่า INR เช่นกัน ดังการศึกษาของสุชาติ คำคงคุณ (2550) ในกลุ่มผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก โรงพยาบาลศิริราช พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีค่า INR อยู่ใน therapeutic range มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งขณะผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาล

(ร้อยละ 77.19 เปรียบเทียบกับร้อยละ 59.65; $p=0.044$) และในช่วง 30 วันภายหลังจากเริ่มใช้ยา warfarin (ร้อยละ 57.89 เปรียบเทียบกับร้อยละ 31.58; $p=0.005$) และการศึกษาของพรนลัท ทองศรีสมบุญ (2552) เช่นกัน ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม และหอผู้ป่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีค่า INR อยู่ใน therapeutic range มากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งในขณะที่ออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 61.25 กับ 46.25; $p=0.125$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 62.50 กับ 30.00; $p<0.001$) เช่นกัน แต่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P<0.001$ เพียงขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลเท่านั้น

ถึงแม้ผลพิสูจน์ทางสถิติขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลในการศึกษานี้จะต่างจากสองการศึกษาข้างต้น แต่เมื่อพิจารณาตัวเลขร้อยละของกลุ่มทดลองยังมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 2 เท่าเช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาของ การศึกษาของ Boddy C (2001) พบว่า การมีเภสัชกรทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ใน therapeutic range เป็นระยะยาวนานกว่า 12 สัปดาห์ ถึงร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีเพียงร้อยละ 15 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.001$ และผลการศึกษาของ Wong YM และคณะ (2011) ที่แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรซึ่งมีส่วนในการเริ่มและปรับขนาดยา warfarin นั้น สามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับค่า INR อยู่ในเป้าหมายภายใน 5 วัน เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 38 เป็น 88 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.001$ และยังสามารถลดจำนวนค่า INR ที่มากกว่า 4 ในระหว่างการปรับขนาดยา จากร้อยละ 27 เหลือ 2 ($p<0.001$) รวมทั้งลดค่า INR ที่ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษาและไม่ได้รับยา LMWH ขณะออกจากโรงพยาบาลลง จากร้อยละ 15 เป็น 0 ($p<0.001$) รวมทั้งการศึกษาของ Dawson (2012) ในเรื่องผลของการมีเภสัชกรต่อร้อยละของผู้ป่วยในที่มีค่า INR เกินช่วงเป้าหมาย ในหอผู้ป่วยโรคหัวใจและอายุรกรรม พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีค่า $INR>5$ สูงกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 7.85 กับ 1.85) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

และในการศึกษานี้กำหนดให้ therapeutic range เป็นไปตามแนวการรักษาของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 คือ ค่า INR ในช่วง 2.0-3.0 สำหรับข้อบ่งใช้ทั่วไปของ warfarin ยกเว้นผู้ป่วยที่ใช้หลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะจะอยู่ในช่วง 2.5-3.5 แต่ในทางปฏิบัติผู้ป่วยได้กลับบ้านตั้งแต่ค่า INR ยังไม่ถึงเป้าหมาย (ร้อยละ 47.5 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มทดลอง) และการปรับขนาดยา warfarin ยังไม่คงที่ (ซึ่งสังเกตได้จากจำนวนวันเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา warfarin จนถึงวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลในกลุ่มทดลองเป็นเพียง 8.15 ± 15.70 วัน) เป็นผลเนื่องมาจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่อัตรา 1,000 เตียง ที่มีผู้ป่วยรอเข้ารับการรักษาจำนวนมาก ทำให้ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลเมื่อแพทย์เห็นสมควรว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น สามารถดูแลตัวเองได้ จึงให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเพื่อพักฟื้นที่บ้าน ส่งผลลัพธ์ที่สังเกตได้ในการศึกษานี้ว่า ร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ขณะผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลนั้น ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 30 จากร้อยละ 52.5 ขณะออกจากโรงพยาบาล และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.108$) ด้วยเหตุนี้แพทย์จึงติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยการนัดผู้ป่วยให้กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก

ภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากออกจากโรงพยาบาล และผลในทางปฏิบัติจริงผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลตามที่แพทย์นัดใช้ระยะเวลาเพียง 7.28 วันในกลุ่มทดลอง และเช่นเดียวกันกับกลุ่มควบคุมที่ใช้ระยะเวลา 7.55 วัน ซึ่งไม่แตกต่างกันในทางสถิติที่นัยสำคัญเท่ากับ 0.758

5.3 ปัญหาการบำบัดทางยา เฉพาะที่เกิดจากการได้รับยา warfarin ได้แก่

จากประเภทของปัญหาจากการบำบัดทางยาตามแบบของ Strand และคณะ (1990) และ Cipolle และคณะ (1998) เมื่อนำมาพิจารณาที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ตามการศึกษานี้ ได้แก่

- 1) การไม่จำเป็นต้องได้รับยานั้น เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น
- 2) ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์
- 3) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร
- 4) ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง

5.3.1 การไม่จำเป็นต้องได้รับยานั้น เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น

ผู้ป่วยทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ให้เริ่มรับประทานยา warfarin เป็นไปตามข้อบ่งใช้ที่ระบุในแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 โดยข้อบ่งใช้ที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ และผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดเนื้อเยื่อ ซึ่งอาจเกี่ยวเนื่องมาจากกลุ่มประชากรศึกษา คือ เป็นผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรมเท่านั้น เว้นแต่ข้อบ่งใช้ portal vein stenosis ที่พบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอย่างละ 1 ราย ถึงแม้ไม่ได้ระบุในข้อบ่งใช้ของแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 แต่มีหลายการศึกษาในยุโรปที่แสดงให้เห็นว่า การเริ่มต้นรักษาด้วย anticoagulant ตั้งแต่เริ่มแรกสามารถป้องกันการขยายตัวของ thrombus ที่จะไปอุดตัน portal vein ได้ และในการศึกษาส่วนใหญ่มีการใช้ยา warfarin ถึงร้อยละ 65 เมื่อเทียบกับการใช้ heparin เพียงร้อยละ 25 โดยมีเป้าหมายค่า INR คือ ช่วง 2-3 (Plessier, et al., 2010)

5.3.2 ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทั้งภาวะเลือดออก และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

จากการศึกษา พบเพียง 1 เหตุการณ์ในกลุ่มควบคุมขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล คือ เกิดเลือดออกตามไรฟันขณะแปรงฟัน โดยมีค่า INR ประมาณ 4 ส่วนกลุ่มทดลองไม่พบภาวะเลือดออก และเมื่อเปรียบเทียบกันไม่พบความแตกต่าง

กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.500$) สำหรับภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ไม่พบการเกิดในทั้งสองกลุ่ม

มีการศึกษาก่อนหน้าที่พบภาวะเลือดออกในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม เช่น การศึกษาของ Dager และคณะ (2000) พบ ภาวะเลือดออกในกลุ่มควบคุม 6 ราย แต่ในกลุ่มทดลองที่มีเฮสซักร่วมดูแล พบเพียงรายเดียว และการศึกษาของ Burn และคณะ (2004) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ในกลุ่มที่มีเฮสซักร่วมดูแล ร้อยละ 6 ส่วนกลุ่มที่ไม่มีเฮสซักรพบร้อยละ 12 โดยพบภาวะเลือดออกในช่องท้องรุนแรงจำนวน 1 รายในกลุ่มที่ไม่มีเฮสซักรดูแล ส่วนการศึกษาในไทยก็เช่นกัน ดังการศึกษาของสุชาติ คำคงคุณ (2550) ไม่พบภาวะเลือดออกในทั้งสองกลุ่ม แต่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=1.000$) ส่วนการศึกษาของพรนลัท ทองศรีสมบูรณ์ (2552) พบภาวะเลือดออกในกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย (0.81 เหตุการณ์/ 100 ผู้ป่วย-วัน เทียบกับ 1.19 เหตุการณ์/100 ผู้ป่วย-วัน ตามลำดับ) ซึ่งไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.376$) โดยไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Glasheen (2005) ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้น การมีประวัติเลือดออกในช่องท้อง และโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วม ซึ่งได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดสมอง และโรคไต ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกได้เพิ่มขึ้น สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ยเพียง 57 ปีในกลุ่มควบคุม และ 60 ปีในกลุ่มทดลอง และไม่พบผู้ป่วยที่มีประวัติการเลือดออกในช่องท้องในทั้งสองกลุ่ม รวมทั้งการศึกษานี้ได้ติดตามผู้ป่วยเป็นเพียงช่วงระยะเวลาสั้น ๆ และกลุ่มประชากรศึกษายังถือว่าน้อย จึงส่งผลให้การศึกษานี้พบอาการไม่พึงประสงค์จากยา warfarin เพียงรายเดียว

5.3.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มและในทุกช่วงเวลา พบปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นที่แพทย์สั่งร่วมกับยา warfarin เพียง 1-2 ครั้ง โดยมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติขณะออกจากโรงพยาบาล ($p=0.000$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล ($p=0.013$) โดยในกลุ่มทดลองมีจำนวนครั้งการเกิดที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากในกลุ่มทดลองมีเฮสซักรให้บริบาลทางเภสัชกรรมในการคัดกรอง ติดตาม และป้องกันปัญหาจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ซึ่งเป็นไปตามนิยามของการบริบาลทางเภสัชกรรม (Strand *et al.*, 1990) ส่งผลให้การสั่งยาของแพทย์ให้กับผู้ป่วยขณะออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล มีความระมัดระวังมากขึ้นในการให้เกิดปัญหาอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ที่ลดลง และเหลือเฉพาะรายการยาเท่าที่จำเป็น

การศึกษานี้พบรายการยาที่มีการสั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin มากที่สุดใน 3 อันดับแรก โดยพบทุกช่วงเวลาของทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง คือ ยา omeprazole, aspirin และ simvastatin

โดย omeprazole เป็นยารักษา peptic ulcer ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP2C19 ด้วย ซึ่ง R-warfarin ต้องอาศัย CYP2C19 ในการเปลี่ยนแปลง การให้ยาร่วมกันจึงส่งผลให้การเปลี่ยนแปลง R-warfarin ลดลง ค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น ระดับ R-warfarin ในเลือดจึงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อันตรกิริยานี้ไม่ส่งผลต่อ S-warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ R-warfarin มีความแรงในการออกฤทธิ์น้อยกว่า S-warfarin ถึง 5 เท่า (Haines *et al.*, 2011) อันตรกิริยาระหว่าง omeprazole กับยา warfarin จึงส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin เพียงเล็กน้อย (Uno *et al.*, 2008)

Aspirin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และยังสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins (PG) บริเวณเยื่อบุทางเดินอาหาร ทำให้กระบวนการป้องกันกระเพาะอาหารสูญเสียไป ดังนั้นการให้ยา warfarin ร่วมกับ aspirin อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้ โดยเฉพาะในระบบทางเดินอาหาร (GI bleeding) เมื่อมีความจำเป็นที่จะต้องให้ยาสองตัวร่วมกัน ควรมีการติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและให้ความรู้ผู้ป่วยในการสังเกตอาการเมื่อมีภาวะเลือดออกผิดปกติเกิดขึ้น ซึ่งมีการศึกษาของ Jian-tang Wang (2014) ถึงการให้ยา warfarin ร่วมกับยา aspirin ในผู้ป่วย atrial fibrillation หลังจากมีการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ พบว่า การให้ยาร่วมกันไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด major bleeding หรืออัตราการตายจากภาวะเลือดออกแต่อย่างใด ในช่วงเวลาติดตาม 5 เดือนถึง 2 ปี โดยติดตามทุก ๆ 3 เดือน

Simvastatin เป็นยาลดระดับไขมันในเลือด ที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง S- และ R-warfarin ตามลำดับ จึงทำให้การขับออกของยา warfarin ลดลง ส่งผลให้ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดจากยา warfarin เพิ่มขึ้น (Scoce, *et al.*, 2006) โดยการศึกษาของ Hickmolt และคณะ (2003) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin และมีค่า INR อยู่ในช่วง 2-3 อย่างน้อย 3 ครั้งที่มาพบแพทย์ พบว่า เมื่อมีการเริ่มใช้ยา simvastatin ส่งผลให้ค่าเฉลี่ย INR เพิ่มขึ้นจากค่า INR 2.5 เป็น 3.2 ร้อยละ 27 ($p < 0.003$) และต้องมีการปรับขนาดยา warfarin ลง จาก 4.2 เป็น 3.8 มิลลิกรัมต่อวัน ร้อยละ 9 ($p < 0.001$) ดังนั้นหากมีการให้ยาสองตัวนี้ร่วมกัน ควรมีการติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด และปรับขนาดยา warfarin ลงจากปกติ (Scoce, *et al.*, 2006)

5.3.4 ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง

จากข้อมูลในกลุ่มทดลองพบว่า ผู้ป่วยมีการใช้ยาตามแพทย์สั่งหรือรายละเอียดที่ระบุบนหน้าของยาถึงร้อยละ 85.0 เป็นผลสืบเนื่องจากการที่มีเภสัชกรให้คำแนะนำและเน้นย้ำเรื่องความสำคัญของการรับประทานยาตามแพทย์สั่ง รวมทั้งข้อควรปฏิบัติหากลืมรับประทานยา กับผู้ป่วยก่อนออกจากโรงพยาบาล จากการประเมินความรู้ผู้ป่วยขณะออกจากโรงพยาบาล มีผู้ป่วยตอบถูกใน 2 หัวข้อนี้ถึงร้อยละ 100.0 และ 80.0 ตามลำดับ

ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Arnsten (1997) ในเรื่องความสัมพันธ์ของการทราบเหตุผลในการรับประทานยา warfarin กับการใช้ยาตามแพทย์สั่งของผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง มีจำนวนผู้ไม่ทราบเหตุผลในการรับประทานยา warfarin

มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง คือร้อยละ 21 และ 6 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.007$

แต่สำหรับกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่พยายาติดตามตัวเมื่อมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล และขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล มีการนำยา warfarin ที่เหลือจากการสั่งใช้ขณะผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลรวมทั้งจำนวนยากลับบ้านโดยไม่มีการจดบันทึกจำนวนยาใหม่ให้กับผู้ป่วย จึงไม่สามารถรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลของกลุ่มควบคุมได้

5.4 ผลคะแนนความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา warfarin

ผลคะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วย ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ในกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างจากกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.000$ (คะแนนเฉลี่ย 2.95 กับ 8.38)

ส่วนการเปรียบเทียบผลคะแนนเฉลี่ยภายในกลุ่มทดลอง พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.000$ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (คะแนนเฉลี่ย 1.25) ซึ่งอาจถือได้กับการทำ pre-test คือก่อนการให้บริบาลทางเภสัชกรรม กับขณะออกจากโรงพยาบาล (คะแนนเฉลี่ย 8.38) หรือขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (คะแนนเฉลี่ย 8.38) ถือเป็นการทำ post-test ที่ผู้ป่วยได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมแล้ว โดยให้ผลการศึกษาคู่คล้ายคลึงกับการศึกษาของสุวิมล ยี่งู และคณะ (2548) พบว่า คะแนน post-test หลังจากให้ความรู้ผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากคะแนน pre-test อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 4.17 เป็น 9.12; $p<0.001$) และการศึกษาของมณีรัตน์ สิทธิเดช และคณะ (2555) เช่นกันพบว่า ผู้ป่วยมีคะแนนเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 3.82 ± 3.55 เป็น 7.88 ± 1.95 คะแนน ($p<0.001$) หลังได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมจากเภสัชกร รวมทั้งการศึกษาของ Lakshmi และคณะ (2013) พบว่า ในกลุ่มทดลองที่มีเภสัชกรให้ความรู้นั้น ผลคะแนนเฉลี่ยในการประเมินความรู้เพิ่มขึ้นจาก 5.6 ± 3.2 เป็น 13.8 ± 0.94 ($P=0.000$) ส่วนในกลุ่มควบคุม ผลคะแนนเฉลี่ยเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติที่ $p=0.218$ (จาก 8.0 ± 1.59 เป็น 8.3 ± 2.6)

5.5 ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin (Pharmacist's intervention in warfarin using patients)

จากข้อมูลในการศึกษาพบว่า เภสัชกรสามารถพบปัญหาและให้คำแนะนำการแก้ไขปัญหาดังกล่าวกับแพทย์ได้ถึง 132 ปัญหาจากผู้ป่วย 40 รายในกลุ่มทดลอง ถึงแม้จะได้รับการยอมรับจากแพทย์ในระดับที่น้อยเพียงร้อยละ 51.51 แต่เมื่อรวบรวมผลของระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา warfarin จนถึงวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลนั้นในกลุ่มทดลองลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (จากจำนวนวันเฉลี่ย 14.25 ± 15.70 วันในกลุ่มควบคุม เป็น 8.15 ± 15.70 วันในกลุ่มทดลอง; $p=0.029$)

แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรให้บริบาลทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยผู้ป่วยสามารถช่วยลดจำนวน วันนอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยลงได้ ส่วนระยะเวลาของวันที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วย นอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่าง สองกลุ่ม ($p=0.758$) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มาตามวันที่แพทย์ได้นัดไว้

5.6 สรุปผลการวิจัย

จากวัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้ ทำให้สามารถสรุปได้ว่า การมีบริบาลทาง เภสัชกรรมโดยเภสัชกร สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก ในหอผู้ป่วย อายุรกรรม และหอผู้ป่วยศัลยกรรมนั้น มีผลทำให้ร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range มี มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ใช้การรักษาแบบเดิม เพียงขณะออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 52.5 กับ 27.5; $p=0.022$) ส่วนขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (ร้อยละ 15.0 กับ 15.0; $p=1.000$) และขณะ กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 30.0 กับ 15.0; $p=0.108$) พบว่า ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ พบอาการ เลือดออกตามไรฟัน เพียง 1 เหตุการณ์ในกลุ่มควบคุม ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกใน ครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มทดลองไม่พบภาวะเลือดออกนี้ เมื่อเปรียบเทียบกันไม่พบ ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.500$) สำหรับภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ไม่พบการ เกิดในทั้งสองกลุ่ม พบปัญหาอันตรกิริยาระหว่างกันกับยาอื่นในกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม โดย มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งขณะออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 80.0 กับ 92.5; $p=0.000$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 72.5 กับ 82.5; $p=0.013$) รายการยาที่พบอันตรกิริยากับ warfarin มากสุดเรียงตามลำดับ ได้แก่ ยา omeprazole, aspirin และ simvastatin ส่วนเรื่องการประเมินความรู้ผู้ป่วย หลังจากเภสัชกรให้ ความรู้เรื่องยาและคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้ ความเข้าใจมากยิ่งขึ้นสังเกตได้จากผลคะแนนเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ทั้งการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุม กับกลุ่มทดลอง ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (2.95 กับ 8.38) และภายในกลุ่มทดลอง ระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (pre-test) กับขณะกลับมาพบ แพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (post-test) (จาก 1.25 เป็น 8.38) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.000$

แสดงให้เห็นแล้วว่า การมีเภสัชกรในการร่วมดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ทั้ง บบบาทในการติดตามการสั่งใช้และปรับขนาดยา warfarin ให้มีความเหมาะสมเป็นไปตามผลการ ตรวจวัดค่า INR การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น การเฝ้าระวังและแก้ไขปัญหาการเกิด อันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin รวมถึงการให้ข้อมูลเรื่องยาและการปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin นั้น สามารถทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในระดับ therapeutic range ซึ่ง เป็นเป้าหมายสำคัญของการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ได้ ดังที่ Strand และคณะ (1990)

ได้กล่าวไว้ว่า บทบาทสำคัญของเภสัชกรในงานบริหารทางเภสัชกรรม คือ การค้นหา แก้ไข และ ป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาของผู้ป่วยเฉพาะราย

5.7 การนำไปใช้

จากผลการวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรในการให้บริหารทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วย สามารถส่งผลให้การรักษาด้วยยา warfarin ของผู้ป่วยถึงเป้าหมายมากยิ่งขึ้น และเดิมบทบาทของเภสัชกรในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าในการให้บริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin นั้นมีเพียงที่คลินิกผู้ป่วยนอก หากมีการดำเนินงานอย่างต่อเนื่องหลังจากการวิจัยนี้ จะสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ด้วยการส่งต่อข้อมูลผู้ป่วยและเชื่อม การบริการระหว่างแผนกบริการผู้ป่วยในสู่แผนกบริการผู้ป่วยนอกเป็นหนึ่งเดียวกัน ซึ่งสามารถนำไป ประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาลอื่นได้เช่นกัน ร่วมกับการจัดระบบการส่งต่อข้อมูลผู้ป่วยตามระบบการ ให้บริการของแต่ละโรงพยาบาล และจัดอบรมความรู้แก่เภสัชกรและบุคลากรทางแพทย์ที่เกี่ยวข้อง กับการให้บริการผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

5.8 ข้อจำกัดในการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในการดำเนินงานวิจัย ได้แก่ การคัดเลือกผู้ป่วยไม่ได้เป็นแบบ สุ่ม เนื่องจากจริยธรรมในการรักษาผู้ป่วยและจริยธรรมในการทำการศึกษาในคน ที่ไม่สามารถทำการ สุ่มเลือกผู้ป่วยกับวิธีปฏิบัติทั้งสองแบบในเวลาเดียวกันได้ จึงเกิดการศึกษานี้ในกลุ่มควบคุม เรียบร้อยก่อน โดยเป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง และถึงแม้ในการศึกษานี้จะออกแบบให้ผู้วิจัย ได้พบผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจาก โรงพยาบาล เพื่อได้ซักถามข้อสงสัยหรือข้อมูลที่ได้อาจไม่ครบจากเวชระเบียนแล้วก็ตาม แต่ยังมีบาง ปัญหาที่เกิดขึ้น ไม่สามารถกลับไปแก้ไขได้ ทำให้การเก็บรวบรวมข้อมูลได้ไม่สมบูรณ์ เช่น การ ตรวจสอบเรื่องการใช้ยาตามแพทย์สั่งของผู้ป่วย ในความเป็นจริงที่เกิดขึ้น คือ ผู้ป่วยบางรายไม่ได้พก ยาติดตัวเมื่อมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก และขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล มีการนำยา warfarin ที่เหลือจากการสั่งใช้ขณะผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลมารวมกับจำนวนยากลับบ้านและไม่มีการ จดบันทึกจำนวนยาใหม่ให้กับผู้ป่วย จึงทำให้ไม่สามารถประเมินความร่วมมือในการใช้ยาตามแพทย์สั่ง ของผู้ป่วยจากจำนวนยาที่เหลือได้

สถานที่ทำการศึกษเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่มีผู้ป่วยรอเข้ารับการรักษาอน โรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเมื่อมีอาการดีขึ้นและไม่มีความแทรกซ้อน ต้องออกจาก โรงพยาบาลเพื่อพักผ่อนที่บ้าน ก่อนที่ยา warfarin จะออกฤทธิ์ได้เต็มที่ ซึ่งตามคุณสมบัติของยาจะ ใช้เวลาประมาณ 7-10 วัน ทำให้ค่า INR ที่ได้ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยขณะออกจากโรงพยาบาลยังคงมีค่าที่ ต่ำกว่า therapeutic range

5.9 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาในอนาคต ควรมีการวางแผนการวิจัยให้สามารถครอบคลุมการศึกษาผู้ป่วยทุกประเภท ที่ไม่ใช่เพียงหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรมเท่านั้น และควรมีการประเมินความพึงพอใจ ความร่วมมือ และการยอมรับของบุคลากรทางการแพทย์อื่นในทีม เพื่อเป้าหมายการรักษาที่ดีขึ้น รวมทั้งความพึงพอใจของผู้ป่วยในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek MH, Palareti G. Oral anticoagulant therapy. In: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2)(Suppl):e44s-88s.
- Aithal GP, Day CP, Kesteven PIL and Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 (CYP) 2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding. Lancet. 1999;353:717-9.
- Allison EJ, McKinney TJ, Langenberg JN. Spinal epidural haematoma as a result of warfarin/fluconazole drug interaction. Eur J Emerg Med. 2002;9:175-7.
- American heart association. A patient's guide to taking warfarin [Internet]. Dallas: American heart association; 2014 [cited 2016 Nov 15]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/PreventionTreatmentofArrhythmia/A-Patients-Guide-to-Taking-Warfarin_UCM_444996_Article.jsp#.WDxN_4VOI3Z.
- Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. Pharmacotherapy. 2004;24:285-90.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The 7thed ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004;126:204S-33S.
- Armstrong EP, Chemodurov L, Christensen S, Johnson ES. A pre- post-evaluation of implementing an inpatient warfarin monitoring and education program. J Pharm Pract. 2011;9(2):101-5.
- Arnsten JH1, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. Am J Med. 1997 Jul;103(1):11-7.
- Bechtold H, Andrassy K, Jahnchen E, et al. Evidence for impaired hepatic vitamin K1 metabolism in patients treated with N-methylthiotetrazole cephalosporins. J Thromb Haemost. 1984;51:358-61.
- Boddy C. Pharmacist involvement with warfarin dosing for inpatients. Pharm World Sci. 2001;23(1):31-5.
- Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. Nutr Rev. 1999;57:288-96.
- Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, Lewis RJ, Gibbons R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. Clin Pharmacol Ther. 1974;15(4):424-30.

- Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1983;49:244–51.
- Burns N. Evaluation of warfarin dosing by pharmacists for elderly medical inpatients. *Pharm World Sci* 2004;26(4):232-7.
- Carroll DN, Carroll DG. Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2008;42:680-5.
- Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol.* 1983;51:1537-41.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice.* New York: Graw-Hill, 1998.
- Clark NP, Witt DM, Delate T, Trapp M, Garcia D, Ageno W, et al. Thromboembolic consequences of subtherapeutic anticoagulation in patients stabilized on warfarin therapy: The low INR study. *Pharmacotherapy.* 2008;28(8):960-7.
- Cleveland Clinic Foundation. Anticoagulant medication warfarin (coumadin) [Internet]. Ohio: The foundation; 2011 [cited 2016 Nov 15]. Available from: http://my.clevelandclinic.org/health/drugs_devices_supplements/hic_Anticoagulant_Medication_Warfarin_Coumadin.
- Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2000;43:4-13.
- Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy.* 1997;17(5):917-28.
- Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:251-4.
- Cui X, Sakaguchi T, Shirai Y, Hatakeyama K. Orally administered panax ginseng extract decreases platelet adhesiveness in 66% hepatectomized rat. *Am J Clin Med.* 1999;27:251-6.
- Dager WE, Branch JM, King JH, White RH, Quan RS, Musallam NA, et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. *Ann Pharmacother.* 2000;34(5):567-72.

- Dale J, Myhre E, Loew D. Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement. *Am Heart J*. 1980;99:746-52.
- Dandekar SS, Laidlaw DAH. Suprachoroidal haemorrhage after addition of clarithromycin to warfarin. *J R Soc Med*. 2001;94:583-4.
- Dawson NL, Porter IE, Klipa D, Bamlet WR, Hedges MA, Maniaci MJ, Persoff J, Roy A, Patel AV. Inpatient warfarin management: pharmacist management using a detailed dosing protocol. *J Thromb Thrombolysis*. 2012. Feb;33(2):178-84.
- Demirkan K, Stephens MA, Newman KP and Self TH. Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. *South Med J*. 2000;93:448-54.
- Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):391-7.
- Dixon DL, Williams VG. Interaction between gemfibrozil and warfarin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2009;29:744-8.
- Dreisbach AW, Japa S, Gebrekal AB, et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(5):475-7.
- Ellis RJ, Mayo MS, Bodensteiner DM. Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series. *Am J Hematol*. 2000;63:28-31.
- Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet*. 1999;354:2014-6.
- Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. Laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:768-81.
- Falck-Ytter Y, Francis C, Johanson N, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. In: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2012;141:278s-325s.
- Feldott CC. Pharmacy practice model initiative. Safe management of adult inpatient warfarin therapy across the medication-use system [Internet]. 2013 [cited 2013 June 16] Available from: www.ashpmedia.org/ppmi/docs/casestudy_feldott.pdf
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
- Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, Brophy MT. Anaphylactoid reactions to vitamin K. *J Thromb Thrombolysis*. 2001;11(2):175-83.

- Freeman BD, Zehnbauer BA, Ma Grath S, Borecki I and Buchman TG. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose. *Surgery*. 2000;128:281-5.
- Fowler S, Gulseth MP, Renier C and Tomsche J. Inpatient warfarin: experience with a pharmacist-led anticoagulation management service in a tertiary care medical center, *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(1):44-8.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
- Gericke KR. Possible interaction between warfarin and fluconazole. *Pharmacotherapy*. 1993;13:508-9.
- Glasheen JJ. Preventing warfarin-related bleeding. *South Med J*. 2005;98(1):96-103.
- Haines ST, Zeolla M, Witt DM. Venous thromboembolism. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 8thed. New York: McGraw-Hill. 2011;311-52.
- Hammond RW, Schwartz AH, Campbell MJ, et al. American College of Clinical Pharmacy: collaborative drug therapy management by pharmacists-2003. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1210-25.
- Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, Hackman RM, Stern JS, Stresser DM. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci*. 1999;65:209-14.
- Hickmott H, Wynne H and Kamali F. The effect of simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost*. 2003; 89:949-50.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107:1692-711.
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence based management of anticoagulant therapy. In: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2);e152s-84s.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Inter Med*. 2005;165:1095-106.
- Horton JD and Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician*. 1999;59:635-46.

- Hull RD, Pineo GF. Heparin and low-molecular-weight heparin therapy for venous thromboembolism: Will unfractionated heparin survive. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:11–23.
- Janoly-Dumenil A, Bourne C, Loiseau K, Luaute J, Sancho PL, Ciancia S, et al. Oral anticoagulant treatment-evaluating the knowledge of patients admitted in physical medicine and rehabilitation units. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2011;54:170-80.
- Jian-tang WANG, Ming-feng DONG, Guang-min SONG, Zeng-shan MA, Sheng-jun MA. Combined low dose aspirin and warfarin anticoagulant therapy of postoperative atrial fibrillation following mechanical heart valve replacement. *J Huazhong Univ Sci Technolog (Med Sci)*. 2014;34(6):902-5.
- Jung KY, Kim DS, Oh SR, Lee IS, Lee JJ, Park JD, et al. Platelet activating factor antagonist activity of ginsenosides. *Biol Pharm Bull*. 1998;21:79-80.
- Karlson B, Leijd B, Hellstrom K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand*. 1986;220:347-50.
- Kearon C, Akl E, Comerota A, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. In: antithrombotic therapy and prevention of Thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:419s-94s.
- Khan T, Kamali F, Daly A, et al. Warfarin sensitivity: be aware of genetic influence. *Age Ageing*. 2003;32:226-7.
- Kimmel SE, Chen Z, Price M, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the international normalized ratio adherence and genetics (IN-RANGE) study. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):229-35.
- Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*. 1983;49(3):238-44.
- Kuo SC, Teng CM, Lee JC, Ko FN, Chen SC, Wu TS. Antiplatelet components in Panax ginseng. *Planta Med*. 1990;56:164-7.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al. Drug information handbook. 13thed. Ohio: Lexi-Comp, 2005.
- Lakshmi R, James E and Kirthivasan R. Study on impact of clinical pharmacist's Interventions in the optimal use of oral anticoagulants in stroke patients. *Indian J Pharma Sci*. 2013;75(1):53-9.

- Lansberg M, O'Donnell M, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. In: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2):e601s-36s.
- Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. Cancer Treat Rev. 2002;28:137-40.
- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:287S-310S.
- Loeliger EA, Esch BVD, Mattern MJ and Hemker HC. The biological disappearance rate of prothrombin, Factors VII, IX and X from plasma in hypothyroidism, hyperthyroidism, and during fever. Thrombosis et diathesis Haemorrhagica. 1964;10:267-77.
- Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral versus intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Arch Intern Med. 2003; 163(20):2469-73.
- Mamdani MM, Racine E, McCreddie S, et al. Clinical and economic effectiveness of an inpatient anticoagulation service. Pharmacotherapy. 1999;19:1064-74.
- Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6(6):1247-57.
- Mani H, Toennes SW, Linnemann B, Urbanek DA, Schwonberg J, Kauert GF, et al. Determination of clopidogrel main metabolite in plasma: a useful tool for monitoring therapy. Ther Drug Monit. 2008;30:84-9.
- Marinella MA. Mesalamine and warfarin therapy resulting in decreased warfarin effect. Ann Pharmacother 1998;32:841-2.
- Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. Neurology. 1998;50:1933-4.
- McClain M, Palomaki GE, Piper M, et al. A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding. Genet Med. 2008;10:89-98.
- Mungall D and White RH. Pharmacodynamics of Anticoagulants. In: Derendorf H. and Hochhaus G, editors. Handbook of pharmokinetic/pharmacodynamics correlation. Florida: CRC Press LLC. 1995;241-52.

- Nee R, Doppenschmidt D, Donovan DJ, Andrews TC. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol.* 1999;83(2):286-8.
- Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A, Amin AN. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(Suppl1):S2-6.
- Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:433-451.
- O'Reilly RA. Stereoselective interaction of trimethoprim-sulfamethoxazole with the separated enantiomorphs of racemic warfarin in man. *N Engl J Med.* 1980;302(1):3-35.
- O'Reilly RA. Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;16(2):348-54.
- O'Reilly RA, Sahud MA, Robinson AJ. Studies on the interaction of warfarin and clofibrate in man. *Thromb Diath Haemorrh.* 1972;27(2):309-18.
- O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med.* 1976;295(7):354-7.
- O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, Goulart DA. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42(3):290-4.
- Orensky IA, Holdford DA. Predictors of noncompliance with warfarin therapy in an outpatient anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy.* 2005;25(12):1801-8.
- Owens JC, Neely WB, Owen WR. Effect of sodium dextrothyroxine in patients receiving anticoagulants. *N Engl J Med.* 1962;266:76-9.
- Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al; ad hoc study group of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics*. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol.* 2005;129(1):72-8.
- Kneeland PP and Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:51-60.
- Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1673-6.
- Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(9):853-60.

- Plessier A, Darwish MS, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010;51:210-8.
- Richards RK. Influence of fever upon the action of 3,3-methylene bis-(4-hydroxycoumarin). *Science*. 1943;97:313-6.
- Rettie AE and Tai GY. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol Interv*. 2006;6(4):223-6.
- Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGenet™ systemic review and meta-analysis. *Genet Med*. 2005;7:97-104.
- Saokaew S, Permsuwan P, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A, et al., Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systemic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010;8:2418-27.
- Schulman S, Henriksson K. Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. *Br J Rheumatol*. 1989;28:46-9.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
- Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358:999-1008.
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirement: Proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106(7):2329-33.
- Sconce EA, Khan TI, Daly AK Wynne HA and Kamali F. The impact of simvastatin on warfarin disposition and dose requirements. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1422-4.
- Self TH, Reaves AB, Oliphant CS, Sands C. Does heart failure exacerbation increase response to warfarin? A critical review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2089-94.
- Self TH, Straughn AB, Weisburst MR. Effect of hyperthyroidism on hypoprothrombinemic response to warfarin. *Am J Hosp Pharm*. 1976;33:387-9.
- Smith JK, Aljazairi A, Fuller SH. INR elevation associated with diarrhea in a patient receiving warfarin. *Ann Pharmacother*. 1999;33:301-4.
- Stephens MA, Self TH, Lancaster D, Nash T. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation. *South Med J*. 1989;82:1585-6.

- Strand LM1, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP*. 1990 Nov;24(11):1093-7.
- Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, Claessens JG. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):797-802.
- Thompson SS, Hannan C, Holden L and Flickinger D. Impact of an inpatient anticoagulation monitoring program. *US Pharm* [Internet]. 2012 [cited 2013 June 16]; 37(2):HS16-22. Available from: <http://www.uspharmacist.com/content/d/feature/i/1784/c/32527/>
- Toon S, Low LK, Gibaldi M, et al. The warfarin-sulfinpyrazone interaction: stereochemical considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;39(1):15-24.
- Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA*. 1965;194(2):127-9.
- Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Tateishi T. The Role of Cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2008;30:276-81.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231:232-5.
- Vazquez SR, Rondina MT, Pendleton RC. Azathioprine-induced warfarin resistance. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1118-23.
- Verhagen H. Local hemorrhage and necrosis of the skin and underlying tissues at starting therapy with dicumarol or dicumacyl. *Acta Med Scand*. 1954;148:455-67.
- Walters MB. The relationship between thyroid function and anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 1963;11:112-4.
- Weinberg AC, Lieskovsky G, McGehee WG, et al. Warfarin necrosis of the skin and subcutaneous tissue of the male genitalia. *J Urol*. 1983;130:352-4.
- Weitekamp MR, Aber RC. Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. *JAMA*. 1983;249:69-71.
- Whitling AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. *Arch Intern Med*. 1998;158:2136-40.
- Whitlock R, Sun J, Fries S, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease. In: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9thed*: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:576s-600s.

- Wong YM, Quek YN, Tay JC, Chadachan V และ Lee HK. Efficacy and safety of a pharmacist-managed inpatient anticoagulation service for warfarin initiation and titration. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(5):585-91.
- World Health Organization (WHO). Technical report no 498: International drug monitoring, The Role of National Centres. Geneva: The Institute; 1972.
- Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St Johnus wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet.* 2000;355:576-7.
- You J, Singer D, Howard P, et al. Antithrombotic Therapy for atrial fibrillation. In: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2):e152s-84s.
- Yun YP, Do JH, Ko SR, Ryu SY, Kim JH, Song HC, Park YD, Ahn KS, Kim SH. Effects of Korean red ginseng and its mixed prescription on the high molecular weight dextran-induced blood stasis in rats and human platelet aggregation. *J Ethnopharmacol.* 2001;77:259-64.
- Zauber NP, Stark MW. Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. *Ann Intern Med.* 1986;104:659-60.
- นฤมล เจริญศิริพรกุล และนิสิตตรา พลโคตร. การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา warfarin แบบย่อนหลังในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น. *วารสารวิจัย มข.* 2549;11(3):228-36.
- บุรัสกร ทรัพย์สุพรรณ. ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของ CYP2C9 และ VKORC1 ต่อขนาดยา วาร์ฟาริน ในผู้ป่วยชาวไทย [วิทยานิพนธ์]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2556.
- พรนลัท ทองศรีสมบูรณ์. การบริการติดตามดูแลผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ณ โรงพยาบาลรามธิบดี [วิทยานิพนธ์]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล, 2552.
- มณีนรัตน์ สิทธิเดช, ภัทรศรี มุฮำมัด, นงลักษณ์ มาลานุสรณ์, เพียงใจ เกียรติธนะวัฒนา และทิพย์สุดา บุญอุบลมภ์กุล. ผลของการบริหารบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. *สงขลานครินทร์เวชสาร.* 2555;2:63-73.
- วิจิตรา ทศนียกุล, วีรยา ดำรงค์สกุลชัย และ วงศ์วิวัฒน์ ทศนียกุล. อันตรกิริยาระหว่างสมุนไพรและยาแผนปัจจุบัน. *ศรีนครินทร์เวชสาร.* 2551;23(2):223-8.
- ศรัณย์ ควรประเสริฐ และคณะ. Prevalence of CYP2C9 and VKORC1 mutation in patients with valvular heart disease in northern Thailand. *Journal of the medical association of Thailand.* 2552;92:1597-601.
- สมาคมแพทยโรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน. ฉบับที่ 2 (แก้ไขปรับปรุง). กรุงเทพฯ: สมาคมแพทยโรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553.

- สาวตรี ทองอารมณ์, โปยม วงศ์ภูวรักษ์, วรรณุช แสงเจริญ และวิบูล วงศ์ภูวรักษ์. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin ของผู้ป่วยในจังหวัดสงขลา [วิทยานิพนธ์]. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลา นครินทร์; 2555.
- สุขาดา คำคงคุณ. ผลของการบริการติดตามดูแลการใช้ยา warfarin โดยเภสัชกรคลินิกในผู้ป่วยผ่าตัดศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก [วิทยานิพนธ์]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล, 2550.
- สุณี เลิศสินอุดม, ผันสุ ชุมวราลัย และอาภาภรณ์ ไชยาคำ. การทบทวนการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์. ศรีนครินทร์เวชสาร. 2553;25(1):6-13.
- สุทธิพล อุดมพันธุ์รัก, จริญญา เลิศอรรถมณีนี, อุบลรัตน์ สันตวัตร. การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง. ใน: จริญญา เลิศอรรถมณีนี, ประดิษฐ์ สมประกิจ, อุบลรัตน์ สันตวัตร, บรรณาธิการ. งานวิจัยทางคลินิก. กรุงเทพฯ: ไทศาลการพิมพ์; 2543. หน้า 109-25.
- สุพร กุละพัฒน์ และกนกพจน์ มีวัฒนา. การใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Nonvalvular Atrial Fibrillation. พุทธชินราชเวชสาร. 2551;25(2):440-7.
- สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด: warfarin. ไทยเภสัชวิทยานิพนธ์. 2553;5:87-98.
- สุมลมาลย์ คล้าชื่น, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ และวีระศักดิ์ ศาสนกุล. ความถี่ของยีน VKORC1 ในผู้ป่วยโรคเลือดชาวไทยและผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2551;18:307-13.
- สุวิมล ยี่ภู่. ปฏิกริยาระหว่าง Warfarin กับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือ สมุนไพร. ศรีนครินทร์วิโรฒเภสัชสาร 2004;9(1):105-115.
- สุวิมล ยี่ภู่, อภิขญา ชนะวงศ์, จริญญา นามศรี และจันทร์ทิพย์ อมรสวัสดิ์ศิริ. ความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin. ศรีนครินทร์วิโรฒเภสัชสาร. 2548;10(1):40-7.
- สำนักพัฒนาระบบบริการสุขภาพ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ และชมรมเภสัชกรโรงพยาบาลกระทรวงสาธารณสุข. แนวทางปฏิบัติที่ดี เรื่องการบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin; 2551.
- อธิกา จารุโชติกมล. วาร์ฟารินและความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ. 2553;5(2):180-4.
- อลิศรา แสงวิรุณ และคณะ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variation associated with VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in Thai patients taking warfarin. Drug metabolism and pharmacokinetics. 2553;25(6):531-8.

ภาคผนวก ก

หนังสือรับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย
จากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

RL 01_2555

ที่ IRB/RTA/2557



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก
317 ถนนราชวิถี เขต ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

รหัสโครงการ: Q010h/57

ชื่อโครงการวิจัย : "ผลการให้รับบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรก ในหอผู้ป่วย
อายุกรรมและศัลยกรรม"
[Effects of pharmaceutical care for warfarin-naive patients in the medical and
surgical wards.]

เลขที่โครงการวิจัย : -

ชื่อผู้วิจัยหลัก : ร้อยเอกหญิงระวีวรรณ หลิมศิริโรจน์

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สถานที่ทำการวิจัย: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เอกสารรับรอง :

- (1) โครงการวิจัยฉบับภาษาไทย ฉบับที่ 2 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (2) เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (สำหรับกลุ่มศึกษา) ฉบับที่ 2.1 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (3) หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (สำหรับกลุ่มศึกษา) ฉบับที่ 2.1 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (4) เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (สำหรับกลุ่มควบคุม) ฉบับที่ 2.2 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (5) หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (สำหรับกลุ่มควบคุม) ฉบับที่ 2.2 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (6) แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน ฉบับที่ 2 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (7) แบบประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ฉบับที่ 2 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (8) เฉลยคำตอบแบบประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ฉบับที่ 2 วันที่ 2 มิถุนายน 2557
- (9) ประวัติย่อ ร.อ.หญิง ระวีวรรณ หลิมศิริโรจน์ ฉบับที่ 1 วันที่ 17 เมษายน 2557

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย
กรมแพทยทหารบก ว่าสอดคล้องกับปรัชญาเฮลซิงกิ และแนวปฏิบัติ ICH GCP

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย:	12 มิถุนายน 2557
วันสิ้นสุดการรับรอง:	11 มิถุนายน 2558
ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย:	รายงานความก้าวหน้าทุก 1 ปี

.....
พลตรีหญิง ยาวานา ธนะพัฒน์
ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

.....
พันเอกสทพล อนันต์นำเจริญ
เลขานุการและอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ภาคผนวก ข

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย: ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินครั้งแรก
ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม

วันที่ชี้แจง:.....

ชื่อผู้ร่วมวิจัย:.....

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย: หอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
ผู้ให้ทุนวิจัย: ทุนอุดหนุนการวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการศึกษาวิจัย

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด เพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น **ความสมัครใจ** ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้ จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึง ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยาแอสไพริน (warfarin) เป็นครั้งแรก ต่อผลค่าไอเอ็นอาร์ (INR) ที่ให้เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษา และปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาแอสไพริน รวมทั้งผลประเมินความรู้ผู้ป่วย บ่นหอผู้ป่วยอายุรกรรม ศัลยกรรม และคลินิกผู้ป่วยนอกที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

ยาวอร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่มีระดับยาที่ให้ผลในการรักษาและการเกิดพิษใกล้เคียงกันมาก และมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา เช่น อาหาร ยาผลิตภัณฑ์หรือสมุนไพรอื่นที่เข้าร่วม ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาวอร์ฟารินจึงจำเป็นต้องได้รับการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด โดยการตรวจเลือดเพื่อหาค่าไอเอ็นอาร์ (ทั่วไปกำหนดช่วง 2.0-3.0) ซึ่งใช้เป็นตัวช่วยในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง อุจจาระหรือปัสสาวะที่มีเลือดปน อาเจียนเป็นเลือด เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกทางตา ประจำเดือนที่มามากผิดปกติ เป็นต้น หรือเพื่อลดการรักษาที่ไม่ได้ผลทำให้เกิดการอุดตันของลิ้นเลือด ซึ่งมีอาการบ่งบอกดังเช่น อาการปวดศีรษะเฉียบพลัน เวียนศีรษะ หน้ามืด หายใจลำบาก แน่นหน้าอก พุดลำบาก ปากเปื่อย แขนขาอ่อนแรง บวม เป็นต้น

ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ เข้าถึงยาได้อย่างปลอดภัย และเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากยา warfarin น้อยที่สุด จึงเป็นเหตุผลสำคัญของการศึกษาในครั้งนี้ คือ เพื่อศึกษาผลการให้บริการเภสัชกรรม (ดูแลและร่วมแก้ไขปัญหารักษา) โดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยในที่ได้รับยาวอร์ฟารินเป็นครั้งแรก ต่อผลค่า ไอเอ็นอาร์ที่ให้ไปตามเป้าหมายของการรักษา และปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาวอร์ฟาริน รวมทั้งผลประเมินความรู้ของผู้ป่วย บนหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

คำจำกัดความ (Operational definition)

1) การบริการทางเภสัชกรรม (pharmaceutical care) ตาม Pharmaceuticals Care Practice: The Clinician's Guide in New York, 2004 หมายถึง ความรับผิดชอบของเภสัชกรต่อการใช้ยารักษาโรค โดยมีวัตถุประสงค์ให้ผู้ผู้ป่วยได้รับผลประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา ซึ่งเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นเภสัชกรจึงควรมีบทบาทโดยตรงในการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม เพื่อค้นหา แก้ไขและป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาของผู้ป่วยเฉพาะราย

ซึ่งปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยาวอร์ฟาริน (drug related problem; DRPs) ได้แก่

- 1) การบำบัดด้วยยานั้นไม่จำเป็น เพราะผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น (unnecessary drug therapy)
- 2) ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction)
- 3) ผู้ป่วยไม่สามารถหรือไม่ตั้งใจที่จะใช้ยาที่ได้รับอย่างเหมาะสม (non-compliance)
- 4) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

2) ค่าไอเอ็นอาร์ (International Normalized Ratio; INR) เป็นค่าที่ใช้แสดงถึงการทดสอบการแข็งตัวของเลือด เพื่อใช้ในตรวจติดตามผลการรักษาด้วยยาวอร์ฟาริน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหรือศัลยกรรม ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
3. ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินเป็นครั้งแรกและต่อเนื่องทุกวันจนถึงวันนัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล
4. ได้รับการตรวจวัดค่าไอเอ็นอาร์ ในระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และวันที่นัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารหรือรับรู้ข้อมูลได้
2. หญิงตั้งครรภ์

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

มีการดำเนินโครงการวิจัยในครั้งนี้บนหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ทั้งประเภทสามัญหรือพิเศษ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยจะมีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ 72 ราย เป็นกลุ่มควบคุม 36 ราย และกลุ่มทดลอง 36 ราย

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัย

คือ หลังจากช่วงเดือนมิถุนายน 2557 ที่ท่านได้รับยาออร์ฟาริน ตลอดจนถึงวันนัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล แต่การศึกษาวิจัยจะสิ้นสุดลงก่อนเวลาได้ก็ต่อเมื่อ

- 1) ในระหว่างช่วงทำการศึกษาย้ายไปยังหอผู้ป่วยที่**ไม่ใช่**หอผู้ป่วยอายุรกรรมหรือศัลยกรรม ประเภทสามัญหรือพิเศษ เช่น หอผู้ป่วยวิกฤต
- 2) ปฏิเสธการรับยาก่อนออกจากโรงพยาบาล หรือมีการหยุดยาที่ไม่ได้เป็นผลจากยาออร์ฟารินในระหว่างช่วงทำการศึกษา
- 3) ไม่กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกตามนัดหรือเกิน 1 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล
- 4) ไม่สามารถติดตามเพื่อเก็บข้อมูลได้ตลอดช่วงทำการศึกษา
- 5) ขอลอนตัวในระหว่างช่วงทำการศึกษา

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลจากแพทย์และพยาบาลเช่นเดิม แต่จะ**ได้รับการดูแล** ติดตาม ได้ความรู้เรื่องยาและคำแนะนำในเรื่องการปฏิบัติตัวที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินจากเภสัชกรเพิ่มเติม

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ผู้วิจัยจำเป็นต้องขอความร่วมมือจากท่าน โดยแต่ละครั้งใช้เวลาประมาณ 20-30 นาที ในการถูกประเมินความรู้สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟาริน และการให้ความรู้และคำแนะนำต่างๆ เกี่ยวกับการใช้ยาออร์ฟารินที่เป็นประโยชน์สำหรับตัวท่าน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากโครงการวิจัย

1. ประโยชน์ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยโดยตรง คือ ได้รับการดูแล ติดตาม ได้ความรู้เรื่องยา และคำแนะนำในเรื่องการปฏิบัติตัวที่เหมาะสม โดยเภสัชกรอย่างใกล้ชิด
2. ประโยชน์ต่อส่วนรวม คือ เกิดการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าอย่างเป็นระบบและต่อเนื่อง ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างปลอดภัย และได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลจากแพทย์และพยาบาลตามอย่างเดิม

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้

สามารถติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ ที่

ร.อ.หญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์ เภสัชกรผู้ทำวิจัย

แผนกบริการผู้ป่วยใน กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เบอร์โทรติดต่อ 08-4058-9014, 09-0969-9473

เพื่อดำเนินการประสานแพทย์ พยาบาล หรือผู้เกี่ยวข้องในการเร่งแก้ไขเหตุอันตรายหรือภาวะฉุกเฉินที่อาจเกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วยได้อย่างโดยด่วน

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้

สามารถติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ ที่

ร.อ.หญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์ เภสัชกรผู้ทำวิจัย

แผนกบริการผู้ป่วยใน กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เบอร์โทรติดต่อ 08-4058-9014, 09-0969-9473

หากท่านรู้สึกว่าจะได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้า
เวชวิทยา เบอร์โทร 02-3547600-28 ต่อ 94297

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยเพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของท่าน การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่านต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านมีสิทธิ์ที่จะถอนตัวจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการถอนตัวนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ท่านพึงจะได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

**หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม
นั้นทันที**

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

ชื่อโครงการวิจัย:

ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินเป็นครั้งแรก
ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม

วันที่ลงนาม.....

- ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว
- ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ
- ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง
- ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะถอนตัวจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการถอนตัวนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าพึงจะได้รับในปัจจุบันและในอนาคต
- ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น
- ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย เก็บไว้ 1 ชุด
- ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้น มีความเข้าใจดี และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....) ตัวบรรจง

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(.....) ตัวบรรจง

ลงชื่อ.....พยาน
(.....) ตัวบรรจง

ลงชื่อ.....พยาน
(.....) ตัวบรรจง

ภาคผนวก ค

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย: ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรก
ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม

วันที่ชี้แจง:.....

ชื่อผู้ร่วมวิจัย:.....

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย: หอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
ผู้ให้ทุนวิจัย: ทุนอุดหนุนการวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการศึกษาวิจัย

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด เพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อการใช้บริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้ จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึง ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน (warfarin) เป็นครั้งแรก ต่อผลค่าไอเอ็นอาร์ (INR) ที่ให้เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษา และปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาออร์ฟาริน รวมทั้งผลประเมินความรู้ผู้ป่วย บ่นหอผู้ป่วยอายุรกรรม ศัลยกรรม และคลินิกผู้ป่วยนอกที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

ยารวอร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่มีระดับยาที่ให้ผลในการรักษาและการเกิดพิษใกล้เคียงกันมาก และมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา เช่น อาหาร ยาผลิตภัณฑ์หรือสมุนไพรอื่นที่ใช้ร่วม ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยารวอร์ฟารินจึงจำเป็นต้องได้รับการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด โดยการตรวจเลือดเพื่อหาค่าไอเอ็นอาร์ (ทั่วไปกำหนดช่วง 2.0-3.0) ซึ่งใช้เป็นตัวช่วยในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง อุจจาระหรือปัสสาวะที่มีเลือดปน อาเจียนเป็นเลือด เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกทางตา ประจำเดือนที่มามากผิดปกติ เป็นต้น หรือเพื่อลดการรักษาที่ไม่ได้ผลทำให้เกิดการอุดตันของลิ้นเลือด ซึ่งมีอาการบ่งบอกดังเช่น อาการปวดศีรษะเฉียบพลัน เวียนศีรษะ หน้ามืด หายใจลำบาก แน่นหน้าอก พูดลำบาก ปากเปื่อย แขนขาอ่อนแรง บวม เป็นต้น

ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ เข้าถึงยาได้อย่างปลอดภัย และเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากยา warfarin น้อยที่สุด จึงเป็นเหตุผลสำคัญของการศึกษาในครั้งนี้ คือ เพื่อศึกษาผลการให้บริการเภสัชกรรม (ดูแลและร่วมแก้ไขปัญหการรักษา) โดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยในที่ได้รับยารวอร์ฟารินเป็นครั้งแรก ต่อผลค่า ไอเอ็นอาร์ที่ให้ไปตามเป้าหมายของการรักษา และปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยารวอร์ฟาริน รวมทั้งผลประเมินความรู้ของผู้ป่วย บนหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

คำจำกัดความ (Operational definition)

1) การบริบาลทางเภสัชกรรม (pharmaceutical care) ตาม Pharmaceutics Care Practice: The Clinician's Guide in New York, 2004 หมายถึง ความรับผิดชอบของเภสัชกรต่อการใช้ยารักษาโรค โดยมีวัตถุประสงค์ให้ผู้ผู้ป่วยได้รับผลประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา ซึ่งเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นเภสัชกรจึงควรมีบทบาทโดยตรงในการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม เพื่อค้นหา แก้ไขและป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาของผู้ป่วยเฉพาะราย

ซึ่งปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยารวอร์ฟาริน (drug related problem; DRPs) ได้แก่

- 1) การบำบัดด้วยยานั้นไม่จำเป็น เพราะผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น (unnecessary drug therapy)
- 2) ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction)
- 3) ผู้ป่วยไม่สามารถหรือไม่ตั้งใจที่จะใช้ยาที่ได้รับอย่างเหมาะสม (non-compliance)
- 4) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

2) ค่าไอเอ็นอาร์ (International Normalized Ratio; INR) เป็นค่าที่ใช้แสดงถึงการทดสอบการแข็งตัวของเลือด เพื่อใช้ในตรวจติดตามผลการรักษาด้วยยารวอร์ฟาริน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป
2. ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินเป็นครั้งแรกขณะพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหรือศัลยกรรม ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และต่อเนื่องทุกวันจนถึงวันนัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล
3. ได้รับการตรวจวัดค่าไอเอ็นอาร์ ในระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และวันที่นัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารหรือรับรู้ข้อมูลได้
2. หญิงตั้งครรภ์

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

มีการดำเนินโครงการวิจัยในครั้งนี้นับหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ทั้งประเภทสามัญหรือพิเศษ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยจะมีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ 72 ราย เป็นกลุ่มควบคุม 36 ราย และกลุ่มทดลอง 36 ราย

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัย

คือ หลังจากช่วงเดือนมิถุนายน 2557 ที่ท่านได้รับยาออร์ฟาริน ตลอดจนถึงวันนัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล แต่การศึกษาวิจัยจะสิ้นสุดลงก่อนเวลาได้ก็ต่อเมื่อ

- 1) ในระหว่างช่วงทำการศึกษานักวิจัยย้ายไปยังหอผู้ป่วยที่**ไม่ใช่**หอผู้ป่วยอายุรกรรมหรือศัลยกรรม ประเภทสามัญหรือพิเศษ เช่น หอผู้ป่วยวิกฤต
- 2) ปฏิเสธการรับยาก่อนออกจากโรงพยาบาล หรือมีการหยุดยาที่ไม่ได้เป็นผลจากยาออร์ฟารินในระหว่างช่วงทำการศึกษา
- 3) ไม่กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกตามนัดหรือเกิน 1 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล
- 4) ไม่สามารถติดตามเพื่อเก็บข้อมูลได้ตลอดช่วงทำการศึกษา

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลจากแพทย์และพยาบาลเช่นเดิม แต่จะ**ได้รับ**การประเมินความรู้ของผู้ป่วยโดยเภสัชกร ในวันนัดตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ผู้วิจัยจำเป็นต้องขอความร่วมมือจากท่าน โดยใช้เวลาประมาณ 10-15 นาที ในการถูกประเมินความรู้สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟาริน และเพื่อเป็นการไม่เสียเวลาของท่าน ผู้วิจัยจะขอใช้ช่วงเวลาระหว่างที่ท่าน รอพบแพทย์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

1. ประโยชน์ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยโดยตรง คือ ได้รับการประเมินความรู้ที่ส่งผลต่อการดูแล ติดตาม ได้ความรู้เรื่องยาและคำแนะนำในเรื่องการปฏิบัติตัวที่เหมาะสม โดยเภสัชกรอย่างใกล้ชิด
2. ประโยชน์ต่อส่วนรวม คือ เกิดการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าอย่างเป็นระบบและต่อเนื่อง ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างปลอดภัย และได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลจากแพทย์และพยาบาลตามอย่างเดิม

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้

สามารถติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ ที่

ร.อ.หญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์ เภสัชกรผู้ทำวิจัย

แผนกบริการผู้ป่วยใน กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เบอร์โทรติดต่อ 08-4058-9014, 09-0969-9473

เพื่อดำเนินการประสานแพทย์ พยาบาล หรือผู้เกี่ยวข้องในการเร่งแก้ไขเหตุอันตรายหรือภาวะฉุกเฉินที่อาจเกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วยได้อย่างโดยด่วน

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้

สามารถติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ ที่

ร.อ.หญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์ เภสัชกรผู้ทำวิจัย

แผนกบริการผู้ป่วยใน กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เบอร์โทรติดต่อ 08-4058-9014, 09-0969-9473

หากท่านรู้สึกว่าจะได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้า
เวชวิทยา เบอร์โทร 02-3547600-28 ต่อ 94297

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยเพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของท่าน การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่านต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านมีสิทธิ์ที่จะถอนตัวจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการถอนตัวนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ท่านพึงจะได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

**หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม
นั้นทันที**

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

ชื่อโครงการวิจัย:

ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินเป็นครั้งแรก
ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม

วันที่ลงนาม.....

- ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว
- ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ
- ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง
- ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะถอนตัวจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการถอนตัวนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าพึงจะได้รับในปัจจุบันและในอนาคต
- ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น
- ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย เก็บไว้ 1 ชุด
- ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้น มีความเข้าใจดี และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....) ตัวบรรจง

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(.....) ตัวบรรจง

ลงชื่อ.....พยาน
(.....) ตัวบรรจง

ลงชื่อ.....พยาน
(.....) ตัวบรรจง

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน

1. ข้อมูลผู้ป่วย

หอผู้ป่วย.....เตียง/ห้อง.....วันที่ทำเก็บข้อมูล.....
 วัน เดือน ปี เกิด.....อายุ.....ปี เพศ ชาย / หญิง นน.....กก. ส่วนสูง.....ซม.
 วันที่รับเข้า.....วันที่จำหน่าย.....รวม.....วัน วันนัด OPD.....
 ระดับการศึกษา ประถมศึกษา มัธยมศึกษาตอนต้น มัธยมศึกษาตอนปลาย
 ปริญญาตรี สูงกว่าปริญญาตรี อื่น ๆ
 สิทธิการรักษา จ่ายตรงกรมบัญชีกลาง รัฐวิสาหกิจ 30 บาท
 ประกันสังคม ชำระเงินเอง อื่น ๆ
 SH สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ อื่น ๆ
 ประวัติการแพ้ยา/อาหารและอื่น ๆ (ในอดีต) ปฏิเสธ เคย (ระบุ).....
 อาการแพ้.....

2. โรคและภาวะการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

CC:

HPI:

PMH:

PE: v/s BT.....°c BP...../.....mmHg PR...../min RR...../min.....

โรค/ภาวะที่ผู้ป่วยเป็นร่วม:

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> hypertension | <input type="checkbox"/> diabetes | <input type="checkbox"/> dyslipidemia |
| <input type="checkbox"/> congestive heart failure | <input type="checkbox"/> hyperthyroidism | <input type="checkbox"/> hypothyroidism |
| <input type="checkbox"/> cancer..... | <input type="checkbox"/> hepatic disease | <input type="checkbox"/> nephrotic syndrome |
| <input type="checkbox"/> fever | <input type="checkbox"/> diarrhea | <input type="checkbox"/> malnutrition |
| <input type="checkbox"/> bleeding tendency | <input type="checkbox"/> อื่น ๆ | |

Code no. _____

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Lab	เกณฑ์			
AST	0-37 U/L			
ALT	0-41 U/L			
AP	40-129 U/L			
TB	0-1 mg/dl			
DB	0-0.4 mg/dl			
BUN	6-20 mg/dl			
SCr	0.67-1.17 mg/dl			
CrCl	-			
TP	6-8.5 g/dl			
albumin	2.6-5.2 g/dl			

Lab	เกณฑ์			
Na	135-145 mEq/L			
K	3.5-5 mEq/L			
Chol	120-200 mg/dl			
TG	50-160 mg/dl			
LDL	- mg/dl			
HDL	- mg/dl			
FBS	68-110 mg/dl			
TSH	0.27-4.20 mIU/L			
FT3	2.02-4.43 pg/ml			
FT4	0.932-1.71 ng/dl			

รายการยาที่มีการสั่งใช้ร่วม:

ชื่อยา/ขนาดยา/วิธีบริหาร	ช่วงวันที่ได้รับยา (จำนวน)					
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						

3. ข้อมูลการรักษาด้วยยา warfarin

3.1 โรคหรือภาวะการเจ็บป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยา warfarin

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> valvular atrial fibrillation (AF) | <input type="checkbox"/> mechanical prosthetic heart valve |
| <input type="checkbox"/> myocardial infarction | <input type="checkbox"/> bioprosthetic heart valve |
| <input type="checkbox"/> embolic stroke | <input type="checkbox"/> deep vein thrombosis (DVT) |
| <input type="checkbox"/> recurrent cerebral infarction | <input type="checkbox"/> pulmonary embolism (PE) |
| <input type="checkbox"/> อื่น ๆ | |

3.2 INR: เป้าหมายค่า INR สำหรับผู้ป่วยรายนี้.....

ครั้งที่	1	2	3	4	5	D/C	OPD
วัน/เดือน/ปี							
ค่า INR							

3.3 ประวัติการได้ยา warfarin

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับยา warfarin.....

ครั้งที่	1	2	3	4	5	D/C	OPD
วันเริ่ม-วันหยุด							
ขนาดยา (mg)							
วิธีบริหาร							

3.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการได้รับยา warfarin (ADRs)

3.4.1 การเกิดภาวะเลือดไหลไม่หยุด (bleeding)

- จำเลือดตามผิวหนัง ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด ปัสสาวะออกเป็นเลือด
 เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกทางตา เลือดกำเดาไหล
 อาเจียนเป็นเลือด ประจำเดือนมาผิดปกติ อื่น ๆ.....

3.4.1 การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events)

3.5 รายการยา/อาหาร/ผลิตภัณฑ์เสริม/สมุนไพร ที่เกิดอันตรกิริยากับยา warfarin (DIs)

- ยา (โปรดระบุ).....
 อาหาร/ผลิตภัณฑ์เสริม/สมุนไพร (โปรดระบุ).....
 อื่น ๆ (โปรดระบุ).....

4. ขณะออกจากโรงพยาบาล (D/C)

4.1 D/C status:..... วันนัด.....

INR..... ADRs ไม่เกิด เกิด.....

4.2 ยากลับบ้าน (HM): warfarin ()..... จำนวน..... เม็ด

DIs ไม่เกิด เกิด.....

4.3 ผลการประเมินความรู้.....

5. ขณะมาพบแพทย์ที่ “คลินิกผู้ป่วยนอก” ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล:

5.1 ยา warfarin ()..... INR.....

จำนวนยาที่เหลือ..... เม็ด เพราะ.....

5.2 เกิด ADRs จากยา warfarin ปฏิเสธ เกิด (ระบุ).....5.3 พบ DIs กับยา warfarin ไม่พบ พบ (ระบุ).....

5.4 ผลการประเมินความรู้.....

สรุป

.....

.....

Code no. _____

ภาคผนวก จ

แบบประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

หอผู้ป่วย/คลินิก.....เตียง/ห้อง.....

ข้อบ่งใช้ยา:.....ช่วงเป้าหมายค่า INR.....

เกณฑ์การให้คะแนน: 1 = ตอบถูก และ 0 = ตอบผิด คะแนนเต็ม 10 คะแนน

หัวข้อในการประเมิน	ผลคะแนนการประเมิน		
	before	D/C	OPD
วันที่ทำการประเมิน			
1) ผู้ป่วยรู้ว่า ยานี้ของผู้ป่วยเป็นยาอะไร			
2) ผู้ป่วยรู้ว่า ทำไมต้องกินยานี้			
3) ผู้ป่วยสามารถบอกเป้าหมายค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ของผู้ป่วยว่าเป็นเท่าไร			
4) หากผู้ป่วยลืมรับประทานยา warfarin ควรทำอย่างไร			
5) ในระหว่างรับประทานยา warfarin ผู้ป่วยรู้วิธีการสังเกตตนเองของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือไม่			
6) ในระหว่างรับประทานยา warfarin ผู้ป่วยรู้วิธีการสังเกตตนเองของการเกิดภาวะเลือดออกที่ผิดปกติ หรือไม่			
7) หากมีบาดแผลหรือเกิดอุบัติเหตุที่ทำให้เลือดออก ควรปฏิบัติตัวอย่างไร			
8) เมื่อผู้ป่วยไปพบแพทย์อื่นหรือทันตแพทย์ ควรปฏิบัติอย่างไร			
9) เมื่อผู้ป่วยต้องการซื้อยา/สมุนไพร/ ยาลูกกลอน/อาหารเสริม มากินเอง ผู้ป่วยควรทำอย่างไร			
10) ผู้ป่วยสามารถบอกวิธีปฏิบัติตัวที่ถูกต้องในขณะที่ใช้ยา warfarin			
คะแนนรวม			

* คะแนนรวม ควรมากกว่าร้อยละ 80 จึงถือว่า “ผ่านเกณฑ์” หากไม่ถึงเกณฑ์ ควรให้คำแนะนำ และทำการประเมินซ้ำ และทำการบันทึกผลคะแนนทุกครั้งที่ทำกรประเมิน

ข้อเสนอแนะอื่น

.....
.....

ภาคผนวก ฉ

เฉลยคำตอบแบบประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

เกณฑ์การให้คะแนน: 1 = ตอบถูก และ 0 = ตอบผิด คะแนนเต็ม 10 คะแนน

หัวข้อในการประเมิน	คำตอบ
1) ผู้ป่วยรู้ว่า ยานี้ ของผู้ป่วยเป็นยาอะไร	ผู้ป่วยสามารถระบุได้ว่า เป็น “ยาออร์ฟาริน (warfarin)” หรือ <ul style="list-style-type: none"> - ยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือ - ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือด หรือ - ยาละลายลิ่มเลือด หรือคำตอบที่มีความหมายคล้ายกัน
2) ผู้ป่วยรู้ว่า ทำไมต้องกินยานี้	ผู้ป่วยสามารถบอกจุดมุ่งหมาย หรืออธิบายเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยานี้ (เพื่อเป็นการขยายความเพิ่มเติมจากคำตอบในข้อ 1 ที่ทำให้รู้ว่าผู้ป่วยเข้าใจและเห็นถึงความสำคัญของการได้รับยานี้จริง) <p><u>ตัวอย่างคำตอบ:</u> ใช้เพื่อทำให้เลือดแข็งตัวช้ากว่าปกติ ซึ่งช่วยป้องกันการเกิดลิ่มเลือดที่อาจทำให้เกิดการอุดตันในระบบการไหลเวียนของเลือดในร่างกาย โดยเฉพาะการอุดตันที่หลอดเลือดสำคัญ เช่น สมอง หัวใจ ซึ่งอาจทำให้เกิดความพิการ เกิดอัมพฤกษ์/อัมพาต หรือเกิดอันตรายร้ายแรงได้</p>
3) ผู้ป่วยสามารถบอกเป้าหมาย ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ของผู้ป่วย ว่า เป็นเท่าไร	ผู้ป่วยสามารถบอกตัวเลขค่า INR ที่เป็นเป้าหมายหรืออยู่ในช่วงเป้าหมายของตัวเองได้ ซึ่งส่งเสริมให้ผู้ป่วยเกิดความร่วมมือในการรักษา รู้ว่าทำไมต้องถูกเจาะเลือด และค่า INR มีความสำคัญอย่างไรต่อการรักษา
4) หากผู้ป่วยลืมรับประทานยา warfarin ควรทำอย่างไร	ผู้ป่วยควรทราบว่า ควรรับประทานตามแพทย์สั่งอย่างเคร่งครัดและควรทานยาในเวลาเดียวกันของทุกวัน เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้คงที่ หากลืมทานยาควรปฏิบัติดังนี้ <ol style="list-style-type: none"> 1) กรณีลืมทานยา “ไม่เกิน 12 ชม.” ให้รับประทานยาทันทีที่นึกได้ ในขนาดเดิม 2) กรณีลืมทานยา “เกิน 12 ชม.” ให้ข้ามยามื้อนั้นไป และรับประทานยามื้อต่อไป ในขนาดเดิม (ไม่ต้องเพิ่มยา) <p>และหากผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาไม่ว่าจากสาเหตุใดๆ เช่น ลืม หรือยาหมดก่อนถึงวันนัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายใน 7 วันก่อนมาโรงพยาบาลต้องแจ้งให้แพทย์ทราบ เพราะอาจมีผลต่อการพิจารณาปรับขนาดยาของแพทย์</p>
5) ในระหว่างรับประทานยา warfarin ผู้ป่วยรู้วิธีการสังเกต ตนเองของการเกิดภาวะลิ่ม เลือดอุดตัน หรือไม่	ผู้ป่วยสามารถยกตัวอย่างอาการที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ <p>ผู้ป่วยลิ่มหัวใจเทียม หรือ AF: อาการชามือหรือเท้า แขนขาอ่อนแรง ขยับไม่ได้ ลิ่มแข็ง พุดไม่ชัด วูบ หมดสติ</p> <p>DVT: มีอาการปวด บวม ร้อนที่ขาข้างใดข้างหนึ่ง อาจมีอาการกดเจ็บและขาแดง ตะคริวที่ขา</p> <p>PE: เจ็บแน่นหน้าอก หายใจลำบาก หายใจเร็ว ไอ หอบ เหนื่อยอย่างกะทันหัน โดยไม่ทราบสาเหตุ</p> <p>stroke: พุดไม่ชัด กล้ามเนื้อตาคะตุก สูญเสียการมองเห็นข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง เห็นภาพซ้อน เดินเซ บ้านหมุน อ่อนแรงครึ่งซีกหรืออัมพาตครึ่งซีก เสียสมดุล ความรู้สึกตัวลดลงอย่างเฉียบพลัน</p>

หัวข้อในการประเมิน	คำตอบ
6) ในระหว่างรับประทานยา warfarin ผู้ป่วยรู้วิธีการสังเกตตนเองของการเกิดภาวะเลือดออกที่ผิดปกติ หรือไม่	<p>ผู้ป่วยสามารถยกตัวอย่างอาการที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - เลือดออกตามไรฟัน - อาเจียนเป็นเลือด - ไอหรือมีเสมหะปนเลือด - เลือดกำเดาไหล - เกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย - อุจจาระเป็นเลือด - ปัสสาวะมีสีเข้มผิดปกติหรือมีสีแดง - ประจำเดือนมามากกว่าปกติหรือเลือดออกทางช่องคลอด
7) หากมีบาดแผลหรือเกิดอุบัติเหตุที่ทำให้เลือดออก ควรปฏิบัติตัวอย่างไร	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยทราบวิธีการปฐมพยาบาลตนเองเบื้องต้น เช่น การห้ามเลือด - ผู้ป่วยทราบวิธีการจัดการเมื่อมีเลือดไหลไม่หยุด คือ ไปโรงพยาบาล หรือสถานพยาบาล
8) เมื่อผู้ป่วยไปพบแพทย์อื่นหรือทันตแพทย์ ควรปฏิบัติอย่างไร	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยต้องแจ้งแพทย์หรือทันตแพทย์ทราบทุกครั้งว่า ท่านกำลังทานยา warfarin หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด อยู่ก่อนรับการรักษา โดยเฉพาะกรณีที่ต้องฉีดยา ผ่าตัด ถอนฟัน ขูดหินปูน หรือรับประทานยาอย่างอื่นเพิ่ม
9) เมื่อผู้ป่วยต้องการซื้อยา/สมุนไพร/ ยาลูกกลอน/อาหารเสริม มากินเอง ผู้ป่วยควรทำอย่างไร	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร ก่อนซื้อยา/สมุนไพร/ยาลูกกลอน/อาหารเสริม ทุกครั้ง เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยาของยา warfarin กับยาอื่น ที่ส่งผลให้ยา warfarin ออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้
10) ผู้ป่วยสามารถบอกวิธีปฏิบัติตัวที่ถูกต้องในขณะที่ใช้ยา warfarin ได้	<p>วิธีปฏิบัติตัวที่ถูกต้องในขณะที่ใช้ยา warfarin ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - ควรมาพบแพทย์ตามนัดทุกครั้ง และนำสมุดประจำตัวผู้ป่วยมาด้วยทุกครั้ง แพทย์นัด - พกบัตรประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ติดตัวตลอด - ควรระมัดระวังในการเกิดบาดแผลเลือดออก การลื่นล้ม การเล่นกีฬาที่มีการกระทบกระแทก การนวดที่รุนแรง การใช้อุปกรณ์มีคมควรสวมถุงมือ เป็นต้น - การรับประทานอาหารครบ 5 หมู่ และควบคุมปริมาณพืชผักใบเขียวที่รับประทานให้สม่ำเสมอ - หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ หรือการดื่มแอลกอฮอล์ - สำหรับหญิงที่ต้องการตั้งครรภ์ ควรปรึกษาแพทย์ เพราะยานี้มีผลต่อทารกในครรภ์

ภาคผนวก ข

สมุดประจำตัวผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเลือดแข็งตัวระยะยาว



ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

ยาต้านเลือดแข็ง

ยาต้านเลือดแข็งระยะยาว หรือยาเม็ดวอร์ฟาริน (warfarin) ซึ่งมีจำหน่ายโดยใช้ชื่อการค้าว่า ออฟาริน (orfarin[®]) ที่ท่านได้รับอยู่เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ทำให้เลือดแข็งตัวช้ากว่าปกติ มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด ซึ่งอาจทำให้เกิดการอุดตันในระบบไหลเวียนของเลือดในร่างกาย

ข้อบ่งใช้ที่สำคัญ ได้แก่

1. หลังผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม
2. โรคลิ้นหัวใจในรูมาติก (RHD)
3. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (AF)
4. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดในปอด
5. เส้นเลือดแดงบริเวณแขน ขา หรือเส้นเลือดดำใหญ่ อุดตันจากลิ่มเลือด
6. ประวัติเส้นเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือด
7. ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

ควรรับประทานยารวอร์ฟาริน (warfarin) เวลาใด

ผู้ป่วยควรรับประทานยาตามที่แพทย์สั่งอย่างเคร่งครัด โดยควรรับประทานยาเวลาเดียวกันของทุกวัน

ในผู้ป่วยบางรายต้องรับประทานยาตลอดชีวิต เช่น ผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม

ทำไมต้องเจาะเลือด

การรับยานี้จะต้องมีการเจาะเลือดตรวจเป็นระยะตลอด เนื่องจากขนาดยาที่น้อยเกินไป จะไม่ได้ผลในการรักษา ขนาดยาที่มากเกินไป จะทำให้เลือดออกง่าย ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้

ผู้ป่วยจะถูกเจาะเลือดเพื่อนำไปตรวจหาค่าการแข็งตัวของเลือด และนำไปวิเคราะห์หาค่า INR ซึ่งเป็นค่าที่ใช้บอกประสิทธิภาพการรักษาด้วยยารวอร์ฟาริน (warfarin) และเป็นค่าที่แพทย์นำมาใช้ช่วยในการพิจารณาปรับขนาดยา

ผู้ป่วยที่ได้รับยารวอร์ฟาริน (warfarin) ควรปฏิบัติตน ดังนี้

1. มาตรวจตามแพทย์นัด เพื่อเจาะเลือดตรวจดูฤทธิ์ของยาที่ให้ทุก 1-3 เดือน และปรับขนาดยาตามคำสั่งของแพทย์ ในกรณีที่ไม่สามารถมาพบแพทย์ได้ตามนัด ให้รับประทานยาในขนาดเดิมไว้ก่อนจนกว่าจะได้รับการเจาะเลือดและพบแพทย์

2. ท่านต้องรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง นอกจากมีอาการเลือดออกผิดปกติ เช่น เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะเป็นเลือด อุจจาระเป็นเลือดหรือเป็นสีดำ มีบาดแผลเลือดออกมาก มีรอยช้ำเป็นจ้ำตามตัว ประจำเดือนออกมากผิดปกติ ไอเป็นเลือด ข้อบวมผิดปกติ เป็นต้น

ถ้ามีอาการดังกล่าว ให้หยุดรับประทานยา และมาพบแพทย์ทันที เพื่อเจาะเลือดดูว่ารับประทานยามากเกินไปหรือเปล่า

3. ถ้าไปพบแพทย์ หรือทันตแพทย์ด้วยปัญหาอื่นต้องบอกให้แพทย์ทราบว่าท่านกำลังรับประทานยารวอร์ฟาริน (warfarin) อยู่ โดยเฉพาะในกรณีที่จะต้องทำการผ่าตัด ถอนฟัน หรือต้องรับประทานยาอย่างอื่นเพิ่ม

4. ถ้าเกิดอุบัติเหตุ มีบาดแผล เลือดอาจไหลไม่หยุด วิธีแก้ไขไม่ให้เลือดออกมากคือ ใช้มือ หรือผ้าสะอาดกดตรงบาดแผลให้แน่น หรือพันผ้าไว้ให้แน่นเหนือบาดแผล เลือดจะหยุดออกหรือออกน้อยลง แล้วให้รีบไปโรงพยาบาลทันที

เมื่อพบแพทย์หรือพยาบาลให้แจ้งว่าท่านรับประทานยารวอร์ฟาริน (warfarin) อยู่ แต่หากท่านหมดสติ บัตรประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยารวอร์ฟาริน (warfarin) และสมุดประจำตัวผู้ป่วยจะเป็นสิ่งที่บอกแทนท่านได้

5. ท่านต้องนำบัตรประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับยารวอร์ฟาริน (warfarin) และสมุดประจำตัวผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยากันเลือดแข็งระยะยาวติดตัวท่านไปด้วยตลอดเวลา เมื่อเกิด

อุบัติเหตุฉุกเฉิน หรือไปรับการตรวจรักษาที่สถานพยาบาลอื่น กรุณาให้แพทย์หรือทันตแพทย์ผู้ตรวจรักษาดูเอกสารเหล่านี้ด้วยเสมอ

6. ท่านควรทำความเข้าใจกับรายละเอียดในสมุดประจำตัวผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากันเลือดแข็งระยะยาว และนำมาด้วยทุกครั้งไปที่แพทย์นัด

7. ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ โปรดแจ้งให้พยาบาลหน่วยตรวจที่เกี่ยวข้อง และแพทย์ประจำตัวของท่านทราบ เพื่อจะได้ติดต่อสอบถามอาการ และให้คำแนะนำในการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง

8. ยาบางชนิดอาจเกิดปฏิกิริยากับยาออร์ฟาริน (warfarin) มีผลทำให้ระดับยาออร์ฟาริน (warfarin) หรือยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน มีการเปลี่ยนแปลงระดับยาในกระแสเลือดได้ เช่น

- ยาที่เพิ่มฤทธิ์ของยาออร์ฟาริน (warfarin) เช่น ยารักษาโรคข้อบางตัว เช่น อินโดเมทาซิน (indomethacin) ยาฆ่าเชื้อบางตัว เช่น ยาในกลุ่มเซฟาโรสปอริน (Cephalosporins)

- ยาที่ลดฤทธิ์ของยาออร์ฟาริน (warfarin) เช่น ยากันชักบางตัว เช่น คาร์บามาเซปีน (carbamazepine), ฟีนิตอยน์ (phenytoin), ยาฆ่าเชื้อบางตัว เช่น ไรแฟมพิซิน (rifampicine), กริสโซฟีลวิน (griseofulvin)

- ยาสมุนไพร ยาหม้อ ยาลูกกลอน หรือยาแผนโบราณอื่น ๆ ก็อาจมีผลต่อระดับยาออร์ฟาริน (warfarin) ได้เช่นกัน

ดังนั้นจึงควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรก่อนใช้ยาเหล่านั้น [สามารถดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้จากหัวข้อ “ปฏิกิริยากับยาอื่นและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่น ๆ” ในเอกสารกำกับยาของออฟาริน (orfarin®)]

9. อาหารบางชนิดอาจเกิดปฏิกิริยากับยาออร์ฟาริน (warfarin) ได้เช่นเดียวกับยา เช่น

- อาหารที่มีวิตามินเคสูง เช่น ผักใบเขียว

- อาหารที่มีวิตามินอีสูง เช่น น้ำมันพืช ปลา

- อาหารเสริม หรือ อาหารสมุนไพรบางชนิด เช่น โสม ขิง แปะกาวย กระเทียม

ดังนั้นผู้ป่วยจึงไม่ควรเปลี่ยนแปลงปริมาณการรับประทานอาหารเหล่านี้ในแต่ละวัน (ควรรับประทานในปริมาณที่เท่า ๆ กันทุกวัน)

10. ควรหลีกเลี่ยงพฤติกรรมที่ทำให้ระดับยาออร์ฟาริน (warfarin) ในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์

11. ยานี้มีผลต่อทารกในครรภ์ โดยเฉพาะในระยะ 3 เดือนแรก ของการตั้งครรภ์ ดังนั้นหากท่านตั้งครรภ์หรือต้องการจะมีบุตร ควรปรึกษาแพทย์

ถ้าลืมรับประทานยาออร์ฟาริน (warfarin) จะทำอย่างไร

1. ห้ามเพิ่มขนาดยาที่รับประทานเป็น 2 เท่าโดยเด็ดขาด

2. กรณีลืมรับประทานยาโดยที่ยังไม่ถึง 12 ชั่วโมง ให้รับประทานยาทันทีที่นึกได้
ในขนาดยาเท่าเดิม

3. กรณีลืมรับประทานยา และเลย 12 ชั่วโมงไปแล้ว ให้ข้ามยาในมื้อนั้นไปเลย
แล้วรับประทานยาเมื่อต่อไป ในขนาดยาเท่าเดิม

4. ควรจดบันทึกทุกครั้งที่ยืมรับประทานยา แล้วนำมาแจ้งให้แพทย์ทราบ เพื่อใช้
ในการวางแผนการรักษาต่อไป

การเก็บรักษา

1. เก็บยาให้พ้นแสง และความชื้น
2. เก็บยาไว้ในภาชนะที่โรงพยาบาลจัดให้
3. เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

หมายเหตุ: เม็ดยาวอร์ฟาริน (warfarin) จะมีสีไม่สม่ำเสมอ ซึ่งเป็นลักษณะปกติของเม็ดยาวอร์ฟาริน (warfarin) ท่านสามารถรับประทานต่อได้ตามปกติ และกรุณานำยาที่เหลือมาให้เภสัชกรตรวจสอบ
ทุกครั้ง ที่มาพบแพทย์

อาการหรือสิ่งผิดปกติที่ต้องแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบทันทีที่เกิดขึ้น

1. มีเลือดออกผิดปกติ
 - มีจ้ำเลือดหรือรอยฟกช้ำตามผิวหนังโดยไม่ทราบสาเหตุ
 - เมื่อเกิดแผลแล้วเลือดไหลไม่หยุด
 - มีเลือดประจำเดือนมากผิดปกติ หรือมีเลือดออกทางช่องคลอดที่ผิดปกติ
 - ไอหรืออาเจียนเป็นเลือด
 - มีเลือดปนออกมากับอุจจาระ หรืออุจจาระมีสีดำ
 - ปัสสาวะมีสีเข้มผิดปกติ อาจเป็นสีสนิม หรือสีน้ำตาลเข้ม
 - มีเลือดไหลมากผิดปกติขณะแปรงฟัน
 - เลือดกำเดาไหลไม่หยุด
2. การหกล้มศีรษะกระแทก หรือถูกกระทบกระเทือนอย่างรุนแรง
3. มีไข้ หรืออาการป่วยที่รุนแรงขึ้น
4. เวียนศีรษะ หน้ามืด
5. ปวดศีรษะเฉียบพลัน
6. หายใจลำบาก เจ็บหน้าอก
7. รู้สึกเพ้อ หรือเหนื่อยง่ายผิดปกติ
8. แขนขาบวม

ภาคผนวก ข

คู่มือการปฏิบัติงาน

ในงานบริหารทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

งานบริหารทางเภสัชกรรมในหอผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin มีรายละเอียดขั้นตอนการปฏิบัติงาน ดังนี้

1. เภสัชกรรวบรวมและจัดบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และเวชระเบียนผู้ป่วยใน บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึก (ภาคผนวก ง) ได้แก่

1.1 ข้อมูลทั่วไป: อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง หอผู้ป่วย วันที่รับเข้า-จำหน่ายออก วันนัด OPD ระดับการศึกษา สิทธิการรักษา ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติการแพ้ยา/อาหาร

1.2 โรคและการเจ็บป่วยในปัจจุบัน: ผลการตรวจร่างกาย ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบันและในอดีต โรคหรือภาวะที่ผู้ป่วยเป็นร่วม

1.3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ได้แก่

- ผลตรวจการทำงานของตับ (AST, ALT, AP, TB, DB, TP และ serum albumin)

- ผลตรวจการทำงานของไต (BUN และ SCr)

- ผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (TSH, FT3 และ FT4)

- ผลการตรวจระดับไขมันในเลือด (cholesterol, TG, LDL, HDL)

1.4 รายการยาที่มีการสั่งใช้ร่วม: ชื่อยา ขนาดยา วิธีบริหารยาที่มีการสั่งใช้ ณ ขณะนั้นและส่งผลเกี่ยวข้องกับการได้รับยา warfarin ของผู้ป่วย

1.5 ข้อมูลการรักษาด้วยยา warfarin: โรคหรือภาวะการเจ็บป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยา warfarin เป้าหมายค่า INR ระยะเวลาที่ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับยา warfarin และค่า baseline INR

2. เภสัชกรจะติดตามข้อมูลทางคลินิก ในทุกวันหลังจากผู้ป่วยได้เริ่มรับประทานยา warfarin เภสัชกรจะติดตามข้อมูลทางคลินิكدังต่อไปนี้ เพื่อบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ง)

2.1 สัญญาณชีพ (vital sign)

2.2 ผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่า INR ผลการตรวจอื่น ๆ ที่แพทย์สั่ง

2.3 ข้อมูลบันทึกของทีมแพทย์และพยาบาลในเวชระเบียน

3. เกสัชกรประเมินการใช้ยา warfarin ของผู้ป่วย ในประเด็นต่อไปนี้

3.1 ด้านข้อบ่งใช้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ควรมีข้อบ่งใช้ข้อใดข้อหนึ่งหรือหลายข้อ ดังต่อไปนี้ (Hirsh *et al.*, 2003)

3.1.1 หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation; AF/Atrial flutter)

3.1.2 โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (Ischemic stroke)

3.1.3 กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction; MI)

3.1.4 โรคเกี่ยวกับลิ้นหัวใจ (Valvular disease)

3.1.5 การเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Valve replacement) ทั้งชนิดที่เป็นเนื้อเยื่อ (Bioprosthetic valve) และชนิดที่เป็นโลหะ (Mechanical valve)

3.1.6 ภาวะหลอดเลือดอุดตัน (Thromboembolism) ทั้งในภาวะหลอดเลือดดำลึกมีลิ่มเลือด (Deep Vein Thrombosis; DVT) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด (Pulmonary Embolism; PE)

3.2 ด้านขนาดยา เกสัชกรติดตามและประเมินความเหมาะสมของขนาดยา warfarin กับผลตรวจค่า INR ทุกครั้งเมื่อมีการรายงานผล โดยกำหนดเกณฑ์เป้าหมายค่า INR คือ 2.0-3.0 ยกเว้นผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะเป้าหมายเป็น 2.5-3.5 (ตามแนวทางปฏิบัติของ ACCP ในปี ค.ศ. 2012)

4. แนวปฏิบัติเมื่อพบปัญหาหรือแนวโน้มที่จะเกิดปัญหาจากการใช้ยา warfarin
เกสัชกรมีแนวปฏิบัติในการแก้ไขและป้องกันปัญหาดังต่อไปนี้

ขั้นตอนที่ 1 รวบรวมและประเมินปัญหา

เกสัชกรทบทวนเวชระเบียนและซักประวัติผู้ป่วยเพิ่มเติมเพื่อค้นหาสาเหตุและปัจจัยที่แท้จริง หากยังอยู่ในช่วงระยะเวลาประมาณ 8-15 วันแรกของการเริ่มได้รับยา warfarin อาจต้องรอผลให้ยาออกฤทธิ์เต็มที่ตามคุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ของยา (Ageno *et al.*, 2012; Nutescu *et al.*, 2006)

นอกจากนั้น เกสัชกรตรวจสอบหาสาเหตุหรือปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin เช่น

1) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา เกสัชกรทบทวนรายการยาในเวชระเบียนรวมทั้งยาที่ผู้ป่วยได้รับจากแหล่งอื่นทั้งหมด เพื่อหาอันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่น ทั้งที่สามารถเพิ่มค่า INR หรือลดค่า INR (ดังตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงรายการยาที่สามารถเพิ่มค่า INR หรือลดค่า INR ในแต่ละระดับ (Holbrook *et al.*, 2005)

กลุ่มยา	รายการยาที่สามารถเพิ่มค่า INR		รายการยาที่สามารถเพิ่มลดค่า INR	
	known	probable	known	probable
ยาปฏิชีวนะ	- ciprofloxacin - erythromycin - fluconazole - isoniazid - metronidazole - moxifloxacin - sulfamethoxazole - voriconazole	- amoxicillin/ clavulanate - azithromycin - clarithromycin - itraconazole - ketoconazole - levofloxacin - ritonavir - tetracycline	- griseofluvin - ribavirin - rifampin	- dicloxacillin - ritonavir
ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด	- amiodarone - diltiazem - fenofibrate - propafenone - propranolol	- aspirin - fluvastatin - quinidine - simvastatin	- cholestyramine	- bosentan
ยาแก้ปวดและแก้แสบ	- piroxicam	- aspirin - celecoxib - paracetamol - tramadol	- meselamine	- azathioprine
ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง	- alcohol - entacapone - sertraline	- chloral hydrate - disulfiram - fluvoxamine - phenytoin	- barbiturates - carbamazepine	- chlordiazepoxide
ยากลุ่มอื่นๆ	- omeprazole	- fluorouracil - gemcitabine - paclitaxel - tamoxifen	- mercaptopurine	- sucralfate - raloxifen - วัคซีนไขหวัดใหญ่

2) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับอาหารและเครื่องดื่มนั้น สอบถามผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ป่วยถึงประเภทอาหารและเครื่องดื่มที่ผู้ป่วยนิยมบริโภค และปริมาณที่บริโภคต่อวัน โดยเฉพาะอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคสูง (ดังตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ปริมาณวิตามินเคในอาหาร 100 กรัม (Booth & Centurelli, 1999)

ปริมาณสูงมาก (>200 มิลลิกรัม)	ปริมาณสูง (100-200 มิลลิกรัม)	ปริมาณปานกลาง (50-100 มิลลิกรัม)	ปริมาณต่ำ (<50 มิลลิกรัม)
- กะหล่ำดาว - ถั่วหัวข้าง - ผักชี - คื่นช่าย - สลัดปลี (ม่วง) - ตับ - ผักชีฝรั่ง - ผักโขม - ปวยเล้ง - หัวไชเท้า - สลัดน้ำ - ชาดำ - ชาเขียว	- โหระพา - กะเพรา - ใบแมงลัก - บร็อคโคลี่ - กุยช่าย - แตงกวา (พร้อมเปลือก) - ต้นหอม - หอมหัวใหญ่ - สลัดปลี - ผักกาดกวาดตั้ง - น้ำมันถั่วเหลือง	- แอปเปิ้ลเขียว - หน่อไม้ฝรั่ง - กะหล่ำปลี - กะหล่ำดอก - มายองเนส - ถั่วหมัก - พืชประเภทฟัก	- แอปเปิ้ลแดง - อะโวคาโด - ถั่วแระ - แครอท - คื่นฉ่าย - ข้าวโพด - แตงกวา (ไม่มีเปลือก) - มะเขือเทศ - มันฝรั่ง - กาแฟ - ไข่ - เนื้อหมู, เนื้อปลา

3) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/วิตามิน/สมุนไพร สอบถามผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ป่วยถึงผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/วิตามิน/สมุนไพรที่ผู้ป่วยใช้ เช่น

- อาหารที่มีผลเพิ่มค่า INR ได้แก่ น้ำมันปลา (fish oil) วิตามินอี
- อาหารที่มีผลลดค่า INR ได้แก่ ชาเขียว วิตามินเค โสม Coenzyme Q10

4) โรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วม ตรวจสอบประวัติโรคประจำตัวหรือภาวะที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในขณะนั้นจากเวชระเบียน ที่มีผลต่อค่า INR ได้แก่

- โรคที่มีผลเพิ่มค่า INR ได้แก่ โรคตับ โรคหัวใจล้มเหลว โรคมะเร็ง Hyperthyroid ภาวะขาดสารอาหาร ภาวะท้องเสีย มีไข้
- โรคที่มีผลลดค่า INR ได้แก่ โรคไต Hypothyroid

5) ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เกสซ์กรตรวจสอบบันทึกการให้ยาของพยาบาล และสอบถามผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ป่วย ถึงความร่วมมือในการใช้ยา ความถี่ในการลืม

รับประทานยา และการแก้ไขปัญหาเมื่อลิ่มททานยา ตรวจสอบว่าผู้ป่วยทราบชื่อยา และประโยชน์ของยา warfarin ในการรักษา

6) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เกสัชกรตรวจสอบบันทึกของแพทย์และพยาบาล ร่วมกับการซักประวัติผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ป่วย ถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา warfarin ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่

- อาการของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น แขนขาบวม หน้ามืด เวียนศีรษะ หายใจลำบาก เจ็บหน้าอก รู้สึกเพสียง เหนื่อยง่าย เป็นต้น

- อาการของภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น เกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง เลือดออกตามไรฟัน อาเจียนเป็นเลือด ปัสสาวะ/อุจจาระเป็นเลือด เลือดกำเดาไหล เป็นต้น

ซึ่งการประเมินอาการไม่พึงประสงค์นี้ เกสัชกรจะใช้ Naranjo's algorithm ในการประเมินผู้ป่วย

7) ความรู้ผู้ป่วยในเรื่องของยา warfarin หลังจากผู้ป่วยเริ่มได้รับยา warfarin และสามารถพูดคุยหรือรับรู้ข้อมูลได้ เกสัชกรจะประเมินความรู้ผู้ป่วยในเรื่องเกี่ยวกับยา การปฏิบัติตัว และข้อควรระวังสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin โดยใช้แบบประเมินที่ได้จัดเตรียมขึ้น (ภาคผนวก จ)

ขั้นตอนที่ 2 แก้ไขและป้องกันปัญหาจากการใช้ยา warfarin

1) กรณีที่พบว่าค่า INR ไม่อยู่ใน therapeutic range และ/หรือมีปัญหาการนำบัตทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin เกิดขึ้น รวมถึงประเมินพบสาเหตุที่มีผลต่อค่า INR ดังกล่าวข้างต้น เกสัชกรจะแจ้งแพทย์ทราบถึงข้อมูลค่า INR และสาเหตุที่มีผลต่อค่า INR ของผู้ป่วย เพื่อให้แพทย์พิจารณาแก้ไขปัญหา เช่น

หากตรวจสอบพบคู่อันตรกิริยาที่มีระดับการเกิดที่ระดับ known หรือ probable เกสัชกรจะรีบแจ้งให้แพทย์ทราบ เพื่อแก้ไขป้องกันปัญหา เช่น เปลี่ยนการสั่งใช้ยา simvastatin เป็นยา atorvastatin แต่หากยานั้นจำเป็นต้องสั่งใช้ร่วมหรือด้วยเหตุผลอื่น เช่น ยา amiodarone, omeprazole เกสัชกรจะคอยติดตามค่า INR และอาการ/อาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหรือภาวะเลือดออกที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างใกล้ชิด และคำนวณเพื่อปรับขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมต่อไป

2) กรณีที่พบว่าค่า INR ไม่อยู่ใน therapeutic range แต่ไม่พบสาเหตุที่มีผลต่อค่า INR เพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา จึงจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา warfarin กรณีนี้จะพิจารณาตามหลักการปรับขนาดยาหรือหยุดยาของ ACCP (American College of Chest Physicians) (ดังตารางที่ 3) ซึ่งควรปรับขนาดขึ้นหรือลงครั้งละ 5-20% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์ และไม่ควรปรับบ่อยกว่าทุก 3 วัน หลังจากปรับขนาดยาแล้วควรมีการติดตามวัดค่า INR

กรณีที่ค่า INR อยู่นอกช่วงไม่มาก (1.5-2 หรือ 3-4) และไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน อาจยังไม่ปรับขนาดยา แต่ให้ใช้วิธีติดตามค่า INR ถี่ขึ้น เพื่อดูแนวโน้มว่าจะกลับเข้าสู่ระดับช่วงการรักษาหรือไม่

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการปรับขนาดยา warfarin ตามผลค่า INR ในแต่ละเป้าหมาย
(ดัดแปลงจากแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012)

ค่า INR ที่วัดได้		แนวทางการปรับขนาดยา warfarin
กรณีเป้าหมาย INR คือ 2.5 (2.0-3.0)	กรณีเป้าหมาย INR คือ 3.0 (2.5-3.5)	
INR <1.5	INR <1.9	เพิ่มขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 10-20%
INR 1.5-1.9	INR 1.9-2.4	เพิ่มขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 5-10%
INR 2.0-3.0	INR 2.5-3.5	คงขนาดยาเดิม
INR 3.1-4.0	INR 3.6-4.5	ลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 5-10%
INR 4.1-5.0	INR 4.6-5.0	หยุดยา warfarin 1 วัน และลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 10%
INR 5.1-9.0	INR 5.1-9.0	หยุดยา warfarin 2 วัน และลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ 10-20%
INR >9.0 และไม่มีภาวะเลือดออก	INR >9.0 และไม่มีภาวะเลือดออก	หยุดยา warfarin และให้รับประทานวิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม
ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding)	ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding)	ให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และให้ FFP อาจพิจารณาให้วิตามินเค ช้าได้ทุก 12 ชั่วโมง

กรณีระดับ INR ต่ำกว่าช่วงเป้าหมาย ให้ปฏิบัติดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 1.5 ให้ปรับเพิ่มขนาดยา warfarin ขึ้น 10-20% ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์
2. ผู้ป่วยที่มีค่า INR 1.5-1.9 ให้ปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้น 5-10% ของขนาดต่อสัปดาห์ หรืออาจไม่ปรับยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR ถึขึ้น เพื่อดูแนวโน้มว่าจะกลับเข้าสู่ระดับช่วงการรักษาหรือไม่

กรณีระดับ INR สูงกว่าช่วงเป้าหมาย ให้ปฏิบัติดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีค่า INR เกินช่วงรักษาแต่ไม่เกิน 5.0 และไม่มีภาวะเลือดออก ให้หยุดรับประทานยา warfarin 1 วัน และติดตามค่า INR จนเข้าสู่ช่วงการรักษาและเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง โดยลดลง 10% ของขนาดรวมต่อสัปดาห์เดิม
2. ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ระหว่าง 5.0-9.0 และไม่มีภาวะเลือดออก ให้หยุดรับประทานยา warfarin 2 วัน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าสู่ช่วงการรักษา และเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง โดยลดลงประมาณ 20% ของขนาดรวมต่อสัปดาห์เดิม

3. ผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งเสริมที่ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่าย อาจพิจารณาให้วิตามินเค 1-2.5 มิลลิกรัม แต่หากผู้ป่วยมีความแรงตัวที่ต้องแก้ไขค่า INR เช่น ต้องได้รับการผ่าตัด พิจารณาให้วิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม เพื่อหวังให้ ค่า INR กลับมาในช่วงการรักษาภายใน 24 ชั่วโมง

3) การประเมินความรู้ผู้ป่วย หากพบว่าผู้ป่วยมีคะแนนความรู้ที่ต่ำกว่าร้อยละ 80 จะให้คำแนะนำเรื่องยาและการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพิ่มเติม และประเมินซ้ำด้วยคำถามเดิม เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยมีความรู้และการปฏิบัติตัวได้เป็นอย่างดี

ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการประเมินความรู้จะได้รับสมุดพกและบัตรประจำตัว สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อให้ผู้ป่วยพกติดตัวไว้ตลอดเวลา

5. การให้คำแนะนำขณะผู้ป่วยเตรียมจะออกจากโรงพยาบาล

เภสัชกรจะให้คำแนะนำเกี่ยวกับยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับกลับบ้าน (discharge counseling) รวมถึงการพิจารณาค่า INR กับขนาดยา warfarin รายการยาอื่นที่มีการสั่งร่วมและมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin หากขนาดยาไม่เหมาะสมจะทำการคำนวณขนาดยาใหม่และแนะนำส่งให้กับแพทย์ต่อไป โดยการพูดคุยหรือเขียนบันทึกย่อเกี่ยวกับคำแนะนำติดไว้ที่เพิ่มการรักษาของผู้ป่วย

6. การติดตามดูแลผู้ป่วยหลังจากออกจากโรงพยาบาล และกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก

หลังจากผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล เภสัชกรส่งต่อข้อมูลที่ได้จัดบันทึกเกี่ยวกับการได้รับยา warfarin ของผู้ป่วยขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลให้กับเภสัชกรประจำคลินิก warfarin ผู้ป่วยนอก พร้อมแจ้งปัญหาและการติดตามที่สำคัญของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อการดูแลผู้ป่วยเป็นไปอย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล	ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์	
รหัสประจำตัวนักศึกษา	5610720017	
วุฒิการศึกษา		
วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
เภสัชศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2548

ทุนการศึกษา

- ทุนอุดหนุนบัณฑิตศึกษา ประเภทผู้ช่วยสอน/ทำงาน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- ทุนอุดหนุนการศึกษา โครงการสู่ความเป็นเลิศสาขาเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภททุนค่าธรรมเนียมการศึกษา
- เงินอุดหนุนการค้นคว้าวิจัยของนักศึกษาปริญญาโท-เอก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

- เภสัชกร ประจำแผนกบริการผู้ป่วยใน กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า