

## ปัญหาจากการใช้ยา warfarin : แนวทางการจัดตั้งคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด

คุณณี เกษเมธีการุณ, นฤมล เจริญศิริพรกุล

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Warfarin-Related Problems: Implementation of Anticoagulation Clinic

Dussanee Katemateegaroon, Narumol Jarernsiripornkul

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

### บทคัดย่อ

warfarin (4-hydroxycoumarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาหรือป้องกันโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจอุดตันเนื่องจากสามารถทำนายระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาออกฤทธิ์ได้ และยังมี bioavailability ที่ดีอีกด้วย แต่พบว่า warfarin เป็นยาที่มีปัญหาการใช้ยามาก โดยพบภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยา warfarin สูงถึง 7.6-16.5 ต่อ 100 patient-years โดยจัดเป็นชนิดรุนแรงหรือเลือดออกถึงแก่ชีวิตประมาณ 1.3-2.7 ต่อ 100 patient years ส่วนปัญหาอื่นๆ ที่พบได้แก่การใช้ยาในขนาดที่ต่ำหรือสูงเกินไป การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาและความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของคนไข้ ซึ่งปัญหาจากการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยบางรายสามารถแก้ไขและป้องกันได้โดยการทำงานในรูปแบบของคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่มีการประสานการทำงานร่วมกันระหว่างแพทย์ ผู้ช่วยแพทย์ เภสัชกร พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่จะช่วยกันดูแลในเรื่องภาวะโรคและการใช้ยาของคนไข้ อีกทั้งได้มีการศึกษาพบว่าการทำงานในรูปแบบของคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามารถลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงลดลงจากร้อยละ 10.9 เป็น 2.8 ต่อคนต่อปี ภาวะลิ่มเลือดอุดตันลดลงร้อยละ 16.2 เป็น 2.4 ต่อคนต่อปี ลดค่าใช้จ่ายได้ถึง 4,072 ดอลลาร์ต่อคนต่อปี และความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับบริการสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามปกติ แต่อย่างไรก็ตามการทำงานของคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะประสบความสำเร็จมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับปัจจัยสำคัญ 5 ประการคือ ความรู้

ความเข้าใจในการใช้ยาของคนไข้, ความถี่ในการวัด INR, การประเมินผลทางห้องปฏิบัติการที่ถูกต้อง, การติดต่อสื่อสารกับคนไข้ และการทำงานร่วมกันเป็นทีมของบุคลากรทางการแพทย์ ด้วยเหตุนี้ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin ควรได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดร่วมกับแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นซึ่งเป็นบทบาทที่สำคัญของบุคลากรทางการแพทย์เพื่อมุ่งหมายให้การรักษาด้วยยาของผู้ป่วยมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

### Abstract

Warfarin (4-hydroxycoumarin) is the most widely used oral anticoagulant for treatment and prophylaxis cardiovascular disease because its onset and duration of action are predictable and it has excellent bioavailability. However warfarin has high incidence of drug related problems. Overall, bleeding complications related to warfarin accounted for 7.6-16.5 per 100 patient-years. Major or life-threatening bleeding were found as high as 1.3-2.7 per 100 patient-years. Besides other problems associated with warfarin were too low dose, too high dose, drug-interaction, and non-compliance. The warfarin-related problems could be solved by management of anticoagulation clinic. The clinics are typically performed by physicians, physician assistants, pharmacists, nurses, nurses practitioners, and laboratory personnel. These services are designed to coordinate and optimize the delivery of anticoagulation therapy by evaluating patient-specific risks and benefits to determine the appropriateness of therapy. Patients who were enrolled in anticoagu-

lation clinics achieved better clinical outcomes than those receiving traditional care. The anticoagulation clinic groups were significant less likely to experience major bleeding and thromboembolism than the traditional care groups (2.8% vs 10.9%; 2.4% vs 16.2% per patient-year, respectively). In addition, anticoagulation services have the potential to be cost-beneficial by reducing the rate of adverse events (\$ 4,072 per person-year) and enhance satisfaction of patients. Anticoagulation clinic investigators identified 5 factors that are necessary for the successful management of anticoagulation therapy including: patient education, frequent INR testing, careful assessment of results, communication with patients, and coordination of care. Therefore, closely monitoring in warfarin use is necessary. The contribution of all health care professionals to warfarin monitoring service would be of great benefit and could improve patients' quality of life.

## 1. บทนำ

Warfarin (4-hydroxycoumarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาหรือป้องกันโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจอุดตัน เนื่องจากสามารถทำนายระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาออกฤทธิ์ได้ และยังมี bioavailability ที่ดีอีกด้วย แต่พบว่า warfarin เป็นยาที่มีปัญหาการใช้ยามาก เนื่องด้วย warfarin เป็นยาที่มีช่วงในการรักษาที่แคบสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง การเมแทบอลิซึมของยาผ่านตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ซึ่งอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่นได้ง่าย อาจทำให้ระดับยา warfarin เพิ่มขึ้นจนก่อให้เกิดพิษแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะการเกิดเลือดออกผิดปกติตั้งแต่ระดับไม่รุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิต หรือทำให้ระดับยาลดลงจนไม่สามารถควบคุมภาวะโรคของผู้ป่วย เกิดอาการแทรกซ้อนตามมาได้ รวมถึง warfarin ยังมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรมอาหาร สภาพาร่างกายของคนไข้ ปัจจัยทางเทคนิคในการแปลผลทางห้องปฏิบัติการ และในบางกรณีผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ต่อเนื่องไปตลอดชีวิต ซึ่งพบปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาจากคนไข้ได้สูง จึงเป็นเหตุให้เกิดปัญหาเนื่องจาก warfarin ได้บ่อยในทางปฏิบัติ ด้วยเหตุนี้ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin ควรได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดร่วมกับการแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้น ซึ่งเป็นบทบาทที่สำคัญของบุคลากรทางการแพทย์ทุกฝ่าย โดยเฉพาะ แพทย์ ผู้ช่วยแพทย์ เภสัชกร พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ในการทำงานและประสานงานร่วมกัน ซึ่งจะเป็นประโยชน์โดยรวมเพื่อมุ่งหมายให้การรักษาด้วยยาของผู้ป่วยมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด อีกทั้งยังเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนางานบริการของโรงพยาบาลอีกด้วย

## 2. ปัญหาจากการใช้ยา warfarin

ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล ที่มีสาเหตุอื่นเนื่องมาจากการใช้ยาโดยเฉลี่ย 0.2-21.7%<sup>2,6</sup> และสำหรับยา warfarin ซึ่งเป็นยาที่มีปัญหาในการใช้มากนั้น พบปัญหาเนื่องจากการใช้ยาสูงถึง 8%<sup>7</sup> สำหรับปัญหาที่เกิดขึ้นเนื่องจากยา warfarin ที่มีความสำคัญทางคลินิก อาทิเช่น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reaction, ADRs) การใช้ยาในขนาดที่ต่ำหรือสูงเกินไป การเกิด ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) และความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของคนไข้ (noncompliance)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin พบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติโดยเฉลี่ย 7.6-16.5 ต่อ 100 patient-years โดยจัดเป็นชนิดรุนแรง (major) หรือเลือดออกถึงแก่ชีวิต (life threatening bleeding) ประมาณ 1.3-2.7 ต่อ 100 patient-years<sup>8-10</sup> จากการศึกษาของ Fihn และคณะ<sup>11</sup> เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา warfarin ซึ่งทำการศึกษาในรูปแบบ retrospective study จากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกจำนวน 1,950 คน พบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออก 1,332 เหตุการณ์ (68.3% 100 patient-years) โดยแบ่งเป็นเลือดออกที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 4 เหตุการณ์ (0.2%), เลือดออกที่มีความเสี่ยงต่อชีวิต 31 เหตุการณ์ (1.6%), เลือดออกชนิดรุนแรง 226 เหตุการณ์ (11.6%) และเลือดออกไม่รุนแรง 1,071 เหตุการณ์ (54.9%) ค่า cumulative incidence ที่ 1, 2, 4, และ 8 ปี ของการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความเสี่ยงต่อชีวิตเท่ากับ 1%, 2%, 5%, และ 9% ส่วนเลือดออกชนิดรุนแรงเท่ากับ 12%, 20%, 28% และ 40% ตามลำดับ โดยพบทางเดินอาหารเป็นตำแหน่งที่เกิดเลือดออกเป็นครั้งแรกมากที่สุดในกลุ่มเลือดออกรุนแรงและเลือดออกที่มีความเสี่ยงต่อชีวิต และพบว่าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวมากกว่า 3 โรคขึ้นไป จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวน้อยกว่า 3 โรค อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.0008$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของ อายุ, เชื้อชาติ, การดื่ม alcohol, ข้อบ่งใช้ของยา warfarin, ประวัติการเกิด stroke, ประวัติการเกิด atrial fibrillation, การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตกับอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติ

Van der Meer และคณะ<sup>8</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective study ถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยา warfarin ศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ใช้ยา warfarin จำนวน 1,814 คน ที่ได้รับการรักษาจาก Leiden thrombosis service จากการติดตามการรักษา 1 ปี พบว่าเกิดเลือดออก 16.5% treatment-year และพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่มอายุที่

lation clinics achieved better clinical outcomes than those receiving traditional care. The anticoagulation clinic groups were significant less likely to experience major bleeding and thromboembolism than the traditional care groups (2.8% vs 10.9%; 2.4% vs 16.2% per patient-year, respectively). In addition, anticoagulation services have the potential to be cost-beneficial by reducing the rate of adverse events (\$ 4,072 per person-year) and enhance satisfaction of patients. Anticoagulation clinic investigators identified 5 factors that are necessary for the successful management of anticoagulation therapy including: patient education, frequent INR testing, careful assessment of results, communication with patients, and coordination of care. Therefore, closely monitoring in warfarin use is necessary. The contribution of all health care professionals to warfarin monitoring service would be of great benefit and could improve patients' quality of life.

## 1. บทนำ

Warfarin (4-hydroxycoumarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาหรือป้องกันโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจอุดตัน เนื่องจากสามารถทำนายระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาออกฤทธิ์ได้ และยัง bioavailability ที่ดีอีกด้วย แต่พบว่า warfarin เป็นยาที่มีปัญหาการใช้ยามาก เนื่องด้วย warfarin เป็นยาที่มีช่วงในการรักษาที่แคบสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง การเมแทบอลิซึมของยาผ่านตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ซึ่งอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่นได้ง่าย อาจทำให้ระดับยา warfarin เพิ่มขึ้นจนก่อให้เกิดพิษแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะการเกิดเลือดออกผิดปกติตั้งแต่ระดับไม่รุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิต หรือทำให้ระดับยาลดลงจนไม่สามารถควบคุมภาวะโรคของผู้ป่วย เกิดอาการแทรกซ้อนตามมาได้ รวมถึง warfarin ยังมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรม อาหาร สภาวะร่างกายของคนไข้ ปัจจัยทางเทคนิคในการแปลผลทางห้องปฏิบัติการ และในบางกรณีผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ต่อเนื่องไปตลอดชีวิต ซึ่งพบปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาจากคนไข้ได้สูง จึงเป็นเหตุให้เกิดปัญหาเนื่องจาก warfarin ได้บ่อนในทางปฏิบัติ ด้วยเหตุนี้ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin ควรได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดรวมทั้งการแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้น ซึ่งเป็นบทบาทที่สำคัญของบุคลากรทางการแพทย์ทุกฝ่าย โดยเฉพาะ แพทย์ ผู้ช่วยแพทย์ เภสัชกร พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ในการทำงานและประสานงานร่วมกัน ซึ่งจะเป็นประโยชน์โดยรวมเพื่อมุ่งหมายให้การรักษาด้วยยาของผู้ป่วยมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด อีกทั้งยังเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนางานบริการของโรงพยาบาลอีกด้วย

## 2. ปัญหาจากการใช้ยา warfarin

ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล ที่มีสาเหตุอันเนื่องมาจากการใช้ยาโดยเฉลี่ย 0.2-21.7%<sup>2,6</sup> และสำหรับยา warfarin ซึ่งเป็นยาที่มีปัญหาในการใช้มากนั้น พบปัญหาเนื่องจากการใช้ยาสูงถึง 8%<sup>7</sup> สำหรับปัญหาที่เกิดขึ้นเนื่องจากยา warfarin ที่มีความสำคัญทางคลินิก อาทิเช่น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reaction, ADRs) การใช้ยาในขนาดที่ต่ำ/หรือสูงเกินไป การเกิด ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) และความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของคนไข้ (noncompliance)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin พบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติโดยเฉลี่ย 7.6-16.5 ต่อ 100 patient-years โดยจัดเป็นชนิดรุนแรง (major) หรือเลือดออกถึงแก่ชีวิต (life threatening bleeding) ประมาณ 1.3-2.7 ต่อ 100 patient-years<sup>8-10</sup> จากการศึกษาของ Fihn และคณะ<sup>11</sup> เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา warfarin ซึ่งทำการศึกษาในรูปแบบ retrospective study จากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกจำนวน 1,950 คน พบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออก 1,332 เหตุการณ์ (68.3% 100 patient-years) โดยแบ่งเป็นเลือดออกที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 4 เหตุการณ์ (0.2%), เลือดออกที่มีความเสี่ยงต่อชีวิต 31 เหตุการณ์ (1.6%), เลือดออกชนิดรุนแรง 226 เหตุการณ์ (11.6%) และเลือดออกไม่รุนแรง 1,071 เหตุการณ์ (54.9%) ค่า cumulative incidence ที่ 1, 2, 4, และ 8 ปี ของการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความเสี่ยงต่อชีวิตเท่ากับ 1%, 2%, 5%, และ 9% ส่วนเลือดออกชนิดรุนแรงเท่ากับ 12%, 20%, 28% และ 40% ตามลำดับ โดยพบทางเดินอาหารเป็นตำแหน่งที่เกิดเลือดออกเป็นครั้งแรกมากที่สุดในกลุ่มเลือดออกรุนแรงและเลือดออกที่มีความเสี่ยงต่อชีวิต และพบว่าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวมากกว่า 3 โรคขึ้นไป จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวน้อยกว่า 3 โรค อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.0008$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของ อายุ, เชื้อชาติ, การดื่ม alcohol, ข้อบ่งใช้ของยา warfarin, ประวัติการเกิด stroke, ประวัติการเกิด atrial fibrillation, การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตกับอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติ

Van der Meer และคณะ<sup>9</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective study ถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยา warfarin ศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ใช้ยา warfarin จำนวน 1,814 คน ที่ได้รับการรักษาจาก Leiden thrombosis service จากการติดตามการรักษาานาน 1 ปี พบว่าเกิดเลือดออก 16.5% treatment-year และพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่มอายุที่

น้อยกว่า 40 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.32: 1.22-1.43) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ INR ที่กำหนด และชนิดของยา warfarin กับอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติ

The Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant therapy (ISCOAT)<sup>10</sup> ศึกษาการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยทำการศึกษาระยะยาวแบบ prospective study ในผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาที่คลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation clinic) จำนวน 34 แห่งทั้งสิ้น 2,745 คน โดยผู้ป่วยรับยา warfarin (63.8%) และ acenocoumarol (36.2%) ติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 ปี พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงจนเสียชีวิตรุนแรง และไม่รุนแรง เป็น 0.25, 1.1 และ 6.2% ตามลำดับ โดยพบว่า 1 ใน 3 ของอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจะพบภายใน 90 วันแรกของการรักษา และอัตราการเกิดนี้ไม่แตกต่างกันในทุกช่วงอายุ ชนิดของยา coumarin และระดับ International Normalized Ratio (INR) ที่ต้องการ (target INR) แต่อย่างไรก็ตามแนวโน้มการเกิดเลือดออกผิดปกติ มีแนวโน้มสูงในกลุ่มผู้สูงอายุ (>70 ปี) และคนไข้ที่ได้รับยาเพื่อรักษา arterial vascular disease

จากการศึกษาของ นิสิตตรา พลโคตร และพิมร่ำไพแสงอินทร์<sup>2</sup> ถึงการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin (Adverse drug reactions; ADRs) ในผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จ.ขอนแก่น จำนวน 193 คน ศึกษาแบบ retrospective study เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นระยะเวลา 1 ปี พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin สูงถึง 45 คน (23.3%) โดยเกิด ADRs ทั้งหมด 50 เหตุการณ์ แบ่งออกเป็นมีค่า prothrombin time (PT) และ International Normalized Ratio (INR) เพิ่มขึ้น 60% และอื่นๆ อีก 40% ซึ่งรวมถึง bleeding (14%), necrosis (10%), hematoma (6%), bruising (6%), และ hemoptysis (4%) โดยผู้ป่วยที่เกิด ADRs ส่วนมากจะได้รับยาร่วมกับยา warfarin มากกว่า 10 รายการ (28.9%) และขนาดยา warfarin ต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุดคือ 2.5-3 mg (64.4%) และพบว่าผู้ป่วยจำนวน 9.3% ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมดเกิด ADRs ก่อนมารักษาที่โรงพยาบาล

สำหรับผลอันไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้บ่อยอีกอย่างคือ การที่ไม่สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงการรักษาที่ต้องการได้ คือระดับ INR สูงหรือต่ำเกินไป โดยพบความสัมพันธ์ที่วาระดับ INR ที่สูงขึ้นจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้มากขึ้น และระดับ INR ที่ต่ำเกินไปนั้นจะมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน<sup>10</sup> ซึ่งผลที่เกิดขึ้นนี้อาจจะเนื่องมาจากการใช้ยาในขนาดที่สูงหรือต่ำ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา หรือการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

ของคนไข้ จากการศึกษาของ Belton และคณะ<sup>13</sup> ทำการศึกษาหาปัจจัยที่มีผลทำให้คนไข้ไม่สามารถควบคุมระดับ INR จากการใช้ยา warfarin ศึกษาในผู้ป่วย 298 คน อายุเฉลี่ย 30-39 ปี จากการติดตามการรักษา 1 ปี พบว่า 55 คน (18.4%) ควบคุม INR ไม่ได้ถึง 95 ครั้ง โดยแบ่งเป็น 67 ครั้งระดับ INR สูงกว่าที่กำหนด และ 28 ครั้ง พบระดับ INR ต่ำกว่าที่กำหนด ซึ่งผลจากระดับ INR ที่เปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา, การเปลี่ยนแปลงขนาดยา warfarin ที่ได้รับ และการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของคนไข้ ซึ่งยาที่พบว่ามีส่วนต่อระดับยา warfarin ที่สำคัญคือ amiodarone, clofibrate และ antibiotics

จากการศึกษา Yomaguchi และคณะ<sup>14</sup> หาขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมในการป้องกันการเกิด stroke ซ้ำในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) โดยทำการศึกษาระยะยาวแบบ prospective, randomized, multicenter trial เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาแบบ conventional warfarin (INR 2.2-3.5) และกลุ่มที่ได้รับยาแบบ low-intensity warfarin (INR 1.5-2.1) ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 115 คน ค่าเฉลี่ยในการติดตามรักษานาน 658±423 วัน จากการศึกษาพบว่าในกลุ่ม conventional เกิดเลือดออกชนิดรุนแรง 6 คน (6.6% ต่อปี) ซึ่งสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม low-intensity (0% ต่อปี p= 0.01) และเมื่อพิจารณาถึงประสิทธิภาพในการรักษาพบว่าทั้งสองกลุ่มสามารถป้องกันการเกิด stroke ซ้ำได้ไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาสรุปได้ว่าการใช้ยา warfarin ในการป้องกันการเกิด stroke ซ้ำในผู้ป่วย NVAF ควรใช้ในขนาด low-intensity warfarin ซึ่งจะปลอดภัยต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่าการใช้ warfarin ในขนาดที่สูง

ปัจจัยหนึ่งที่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาของ warfarin คือ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา จากการศึกษาของ Hull และคณะ<sup>15</sup> ศึกษาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับยาตัวอื่น จากฐานข้อมูลใน North Carolina Medicaid ในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin ทั้งสิ้น 497 คน ระหว่าง 6 เดือนที่ทำการศึกษา พบว่าจากการศึกษาผู้ป่วย 161 คน (33.6%) เกิด potential drug interaction ซึ่งยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา warfarin มากที่สุดคือ barbiturate 60.9%, ยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน 14.7%, ยาสงบระงับที่ไม่ใช่ barbiturate 7.5%, ยาต้านอักเสบ 4.9% และยาอื่นๆ อีก 12% โดยพบว่าเกิดการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาจะสัมพันธ์กับจำนวนชนิดของยาที่ใช้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0005) อีกทั้งพบว่าคนไข้ในกลุ่มที่มีเภสัชกรไปดูแลมากกว่า 1 คน จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาน้อยกว่า (32.8%) กลุ่มที่มีเภสัชกรไปดูแลเพียงคนเดียว (36.0%) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาของ Well และคณะ<sup>16</sup> ได้ทำการรวบรวม การศึกษาที่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูล MEDLINE และ TOXLINE ระหว่างปี 1966 ถึง ตุลาคม 1993 เพื่อรวบรวมรายการยา และอาหารที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin จากการ รวบรวม 120 การศึกษาพบว่า มียาและอาหารทั้งสิ้น 26 ชนิด ที่มีเอกสารยืนยันชัดเจนถึงการเกิดปฏิกิริยาต่อ warfarin โดย แบ่งเป็น ยาที่ทำให้การออกฤทธิ์ของยา warfarin เพิ่มขึ้นคือ ยาในกลุ่มต้านจุลชีพ 6 ชนิด (cotrimoxazole, erythromycin, fluconazole, isoniazid, metronidazole, miconazole) ยาใน กลุ่มออกฤทธิ์ต่อหัวใจร่วมหลอดเลือด 5 ชนิด (amiodarone, clofibrate, propafenone, propranolol, sulfapyrazone) และยา อื่นๆ ได้แก่ phenylbutazone, piroxicam, alcohol, cimetidine และ omeprazole สำหรับยาที่ทำให้การออกฤทธิ์ของยา warfarin ลด ลงคือ ยาในกลุ่มต้านจุลชีพ 3 ชนิด (griseofulvin, rifampin, nafcillin) ยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง คือ barbiturates, carbamazepine และ chlordiazepoxide และยาอื่นๆ เช่น cholestyramine, sulcrilate สำหรับอาหารที่มีผลต่อการ ออกฤทธิ์ของยา Warfarin คือ อาหารที่มีปริมาณวิตามิน K สูง และการกิน avocado ปริมาณมาก และนอกจากการเกิด ปฏิกิริยาระหว่างยา-ยา ยา-อาหาร แล้วยังพบการเกิด ปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับสมุนไพรด้วย จากการศึกษา ของ Miller<sup>17</sup> และ Berman<sup>18</sup> พบว่า กระเทียม ขิง และแป๊ะ กวย มีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยา warfarin เพิ่มขึ้น ใน ขณะที่โลม ทำให้การออกฤทธิ์ของยา warfarin ลดลง

สำหรับการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา (noncompliance) ก็เป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี, อาศัยอยู่คนเดียว, มีความรู้ต่ำ และมีภาวะหลายโรค<sup>19</sup> Nananda et al.<sup>20</sup> ได้ ทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 315 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวใน community teaching hospital ระหว่างเดือนมิถุนายน - สิงหาคม 1987 จาก การศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 89 คน (28.2%) จากทั้งหมด 315 คน ที่มารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากการ ใช้ยาโดยแบ่งเป็น 53 คน (16.8%) เกิดจากอาการไม่พึง ประสงค์จากการใช้ยาและ 36 คน (11.4%) เกิดจากการไม่ ให้ความร่วมมือในการใช้ยา จากการศึกษาพบว่า warfarin เป็นสาเหตุอันดับหนึ่ง (16.2%) ที่ทำให้เกิดอาการไม่พึง ประสงค์จากยา และเป็นสาเหตุอันดับสาม (8.3%) ที่ก่อให้เกิด ปัญหา noncompliance ซึ่งปัญหาที่พบคือการใช้ยาขนาด ต่ำกว่ากำหนด, ขนาดสูงกว่ากำหนด และใช้ยาไม่ถูกต้อง โดย สาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหา noncompliance ได้แก่ การลืมรับ ประทานยา และการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา

การสำรวจปัญหาที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยา (Drug related problems; DRPs) warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาล ศรีนครินทร์ ศึกษาแบบ prospective study เป็นระยะเวลา 56 วัน พบว่าจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ทั้งหมด 18 ราย พบการเกิด DRPs จากยา 94.44% โดยพบ DRPs ทั้งหมด 28 ปัญหา คิดเป็น 1.65 ปัญหาต่อผู้ป่วย 1 ราย โดยพบปัญหา การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยามากที่สุด (46.43%) รองลงมา เป็นการได้รับยาในขนาดที่ต่ำเกินไป (32.14%) การได้รับยา ในขนาดที่สูงเกินไป (10.71%) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากยา (10.71%) และกลุ่มยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin มากที่สุดคือ ยาต่อระบบหัวใจ ร่วมหลอดเลือด 14.94% รองลงมาได้แก่ ยาด้านจุลชีพ 22.58%, สเตอรอยด์ 9.68% และยากันชัก 6.45%

### 3. บุคลากรทางการแพทย์ในการแก้ปัญหาจาก การใช้ยา warfarin

ปัญหาที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยา warfarin มีลักษณะหลาย รูปแบบด้วยกัน ซึ่งปัญหาการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยบางราย บุคลากรทางการแพทย์สามารถช่วยแก้ไข เพื่อประสิทธิภาพ ในการรักษาที่ดีขึ้น ดังในหลายๆ ประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา อังกฤษ ได้จัดตั้งระบบการทำงานในรูปแบบคลินิกยาต้านการ แข็งตัวของเลือด (anticoagulation clinic) ซึ่งเป็นระบบการ บริการที่จัดตั้งขึ้นเพื่อให้มีการประสานงานกันระหว่างบุคลากร ที่ดูแลผู้ป่วย ได้แก่ แพทย์ ผู้ช่วยแพทย์ เภสัชกร พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ที่จะช่วยกัน ดูแลในเรื่องภาวะโรคและการใช้ยาของคนไข้ ซึ่งรูปแบบของ กิจกรรมนี้จะสามารถป้องกันหรือแก้ไขปัญหาที่เกิดจากการใช้ ยาได้ หากมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง

การทำงานในรูปแบบของคลินิกยาต้านการแข็งตัวของ เลือดจะประสบความสำเร็จมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับปัจจัย สำคัญ 5 ประการคือ ความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาของคนไข้, ความถี่ในการวัด INR, การประเมินผลทางห้องปฏิบัติการที่ ถูกต้อง, การติดต่อสื่อสารกับคนไข้ และการทำงานร่วมกันเป็น ทีมของบุคลากรทางการแพทย์<sup>22</sup> สำหรับบทบาทหลักของ บุคลากรที่ดูแลผู้ป่วย จะประกอบไปด้วยกิจกรรมการทบทวน ประวัติโรคและประวัติการใช้ยา การแปลผลการใช้ยาของ ผู้ป่วยโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการ การปรับขนาดยา การให้ คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาและการดูแลตนเอง การป้องกัน ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา และการติดตามผลการใช้ยาของ ผู้ป่วย<sup>23-25</sup> สำหรับการให้คำแนะนำการใช้ยาคนไข้สมควร ประกอบด้วยหัวข้อหลักคือ ชื่อยาโดยรวมรวมถึงชื่อสามัญ

และข้อการคำ, กลไกการออกฤทธิ์, วิธีการรับประทาน โดยเฉพาะในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา, เหตุผลในการติดตามประสิทธิภาพการรักษา (การวัด INR), ข้อควรปฏิบัติเมื่อลิ้มรับประทานยา, อาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นจากสาเหตุลิ้มเลือดอุดตันหรือภาวะเลือดออกผิดปกติ และข้อควรปฏิบัติหากเกิดอาการเหล่านั้น<sup>26-27</sup>

La และคณะ<sup>28</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด (55 ราย) และผู้ที่ไม่ได้รับการบริการ (58 ราย) ทำการศึกษาแบบ retrospective study นาน 6 เดือน จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับการบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกิด thromboembolic 1 ครั้ง และเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 4 ครั้ง แต่สำหรับคนไข้ในกลุ่มที่ได้รับการดูแลจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดพบเพียงการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรงและเลือดออกไม่รุนแรง 1 และ 3 ครั้งตามลำดับ

Mamdani และคณะ<sup>29</sup> ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยใน (inpatient) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด (50 ราย) และผู้ที่ไม่ได้รับการบริการ (50 ราย) ทำการศึกษาแบบ retrospective study นาน 6 เดือน จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับการบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกิด thromboembolic 1 ครั้ง และเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 4 ครั้ง แต่สำหรับคนไข้ในกลุ่มที่ได้รับการบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นจะเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (\$ 1594 และ f 2014 ตามลำดับ, P=0.04)

Chiquette และคณะ<sup>30</sup> เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาระหว่างคนไข้ที่ได้รับการรักษาจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด (183 คน) กับคนไข้ที่ได้รับการบริการตามปกติ (145 คน) ทำการศึกษาแบบ prospective study ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และมีประวัติการมาติดตามการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอกอย่างน้อย 1 ครั้ง ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลานาน 6 เดือน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีค่า INR > 5.0 และ < 2.0 คิดเป็น 7.0% และ 39.6% ต่อ patient-year ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการบริการตามปกติซึ่งมีค่า INR > 5.0 และ < 2.0 เท่ากับ 14.7% (p<0.001) และ 36.2% ต่อ patient-year ตามลำดับ และพบว่าอัตราการเกิด significant bleeding (8.1% vs 35.0%; p<0.001) major to fatal bleeding (1.6% vs 3.9%, p<0.05), thromboembolic events (3.3% vs 11.8%, p<0.05), อัตราการกลับเข้ามารักษาที่โรงพยาบาล (5% vs 19%, p<0.001) และที่แผนกฉุกเฉิน (6%

vs 22%, p<0.001) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการบริการตามปกติ โดยสามารถลดค่าใช้จ่ายต่อปีได้ถึง 132,086 ดอลลาร์ต่อคนไข้ 100 คน

Chamberlain และคณะ<sup>31</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลที่เกิดขึ้นระหว่างการให้การรักษาตามปกติ (75 คน) กับการให้บริการในรูปคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด (41 คน) ทำการศึกษาแบบ retrospective study ในช่วงมกราคม 1997 ถึงตุลาคม 1997 จากการศึกษาพบว่า การตรวจวัดค่า INR ในคนไข้ในกลุ่มคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดพบว่าย่นอกช่วงการรักษา น้อยกว่ากลุ่มที่ให้การรักษาตามปกติ (40.4% vs 47.3%, P=0.022) แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลในคนไข้ทั้งสองกลุ่ม (4.7 vs 19.7 admission per 100 patient-year, P=0.15)

ผลการศึกษาเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามปกติรวบรวมผลจาก 6 การศึกษา พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงลดลงจากร้อยละ 10.9 เป็น 2.8 ต่อคนต่อปี และภาวะลิ้มเลือดอุดตันลดลงจากร้อยละ 16.2 เป็น 2.4 ต่อคนต่อปี ส่วนอัตราการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงนั้นใกล้เคียงกัน<sup>32</sup> และพบว่าสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายได้ถึง 4,072 ดอลลาร์/คน/ปี<sup>28</sup> นอกจากนี้ในทางเศรษฐศาสตร์ยังมีการสำรวจพบว่าความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับการบริการสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบริการ<sup>33-34</sup>

#### 4. แนวทางการจัดตั้งคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด

เพื่อให้การดำเนินงานในการให้บริการแก่ผู้ป่วยที่รับประทาน warfarin เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด เกิดอันตรายอันเนื่องมาจากการใช้ยาน้อยที่สุดจึงควรมีการเตรียมการโดยกำหนดองค์ประกอบดังต่อไปนี้<sup>32</sup>

1. แนวทางการจัดตั้งและจัดการ
2. กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย
3. การประเมินผลของการดำเนินงาน

##### 1. แนวทางการจัดตั้งและจัดการ<sup>32</sup>

1.1 คุณสมบัติของบุคลากร จะต้องเป็นผู้ที่มีความรู้ความเข้าใจในเรื่องคุณสมบัติของ warfarin มีความชำนาญในการประเมินถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาได้

1.2 มีหัวหน้าเพื่อดูแลให้การดำเนินงานเป็นไปตามแนวทางที่วางไว้

1.3 การดำเนินงานและการประสานงาน ควรมีการกำหนดแนวทางสำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างชัดเจน วิธีการในการดูแลและติดตามผู้ป่วยควรประกอบด้วยขั้นตอนต่อไปนี้<sup>22,26-27</sup>

- วิธีการประเมินผู้ป่วย
- วิธีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย
- ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา warfarin
- กำหนดช่วงค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับแต่ละข้อบ่งชี้

ของยา warfarin

- กำหนดระบบในการจัดการในกรณีที่มีค่า INR ไม่อยู่ในช่วงของการรักษา

- กำหนดช่วงห่างของระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดค่า INR ในแต่ละครั้ง รวมทั้งผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่ต้องใช้ในการประเมินผู้ป่วย เช่น CBC (complete blood count), urine analysis เป็นต้น

- ข้อกำหนดในการจำแนกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นรุนแรงหรือไม่เพียงใด เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและวิธีการดำเนินการเมื่อพบปัญหาดังกล่าว

- วิธีการในการปรับขนาดของยา warfarin ที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากค่า INR ที่ตรวจวัดได้ การประเมินผู้ป่วยอาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน สถานะของโรคที่เป็นอยู่ และการเปลี่ยนแปลงวิถีในการดำเนินชีวิต

#### 1.4 การติดต่อสื่อสารและการบันทึกผล<sup>22</sup>

การติดต่อสื่อสารระหว่างบุคลากรทางการแพทย์สำหรับการดูแลผู้ป่วยมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อผลของการรักษาด้วยยา warfarin โดยเฉพาะการติดต่อสื่อสารในเรื่องผลเลือดที่ตรวจวัดได้ทางห้องปฏิบัติการ วันที่จะต้องเริ่มหรือหยุดรับประทานยา warfarin หรือยาอื่นๆ ที่รับประทานร่วมด้วย หรือการปรับเปลี่ยนการให้การรักษาเป็นต้น สิ่งต่างๆ เหล่านี้ต้องการการสื่อสารที่ชัดเจนเนื่องจากความผิดพลาดในการสื่อสารอาจเป็นผลเสียต่อผลการรักษาของผู้ป่วยได้

1.5 มีการใช้พารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมในการดูแลผู้ป่วย<sup>27</sup>

ควรมีการรายงานผลการตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดโดยใช้ค่า INR และมีการใช้ thromboplastin ที่มีค่า ISI ไม่เกิน 1.5 และผู้ปฏิบัติงานควรมีความรู้ความเข้าใจถึงวิธีการและการรายงานผลด้วยค่า INR

## 2. กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย<sup>32</sup>

### 2.1 การคัดเลือกผู้ป่วยและการประเมินผู้ป่วย

2.1.1 แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ ควรจะกำหนดวิธีการให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสม

2.1.2 ผู้ปฏิบัติงานควรจะมีการประเมินปัจจัยต่างๆ ที่อาจจะมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา อาทิเช่น ยาที่ผู้ป่วยรับประทาน อาหารที่รับประทาน วิถีการดำเนินชีวิต ระดับเขาวนปัญญาของผู้ป่วยและความสามารถในการอ่านออกเขียนได้ ความเชื่อและความคิดทางด้านสุขภาพอนามัย ซึ่งการประเมินผู้ป่วยที่มาใช้บริการเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วย เป็นกระบวนการที่จะทำให้รู้จักผู้ป่วยยิ่งขึ้น

### 2.2 การเริ่มต้นให้การรักษา (Initiation of therapy)<sup>22,27</sup>

2.2.1 ควรมีการกำหนดช่วงค่า INR ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

2.2.2 ผู้ปฏิบัติควรมีการปรับขนาด warfarin ตามค่า INR ที่ตรวจวัดได้และผลการประเมินผู้ป่วยตามแนวทางที่วางไว้

2.2.3 เมื่อเริ่มต้นในการรักษาหรือหลังจากการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด โดยอาจจะต้องมารับบริการทุกสัปดาห์ขึ้นอยู่กัค่า INR และสถานะของผู้ป่วย หลังจากที่ฤทธิ์ของยาด้านการแข็งตัวของเลือดคงที่แล้วควรมีการติดตามผลการรักษาอย่างน้อยทุก 4 สัปดาห์ และไม่ควรงเกิน 12 สัปดาห์

### 2.3 การรักษาเมื่อผลของยาคงที่ (Maintenance of therapy)<sup>22,27</sup>

2.3.1 ควรมีระบบในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย โดยมุ่งเน้นในการประเมินผู้ป่วยถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษา การเกิดลิ้มเลือดอุดตัน การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาหรืออาหาร วิถีในการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลง การทบทวนผลทางห้องปฏิบัติการ และการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

2.3.2 มีการกำหนดระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาหลังการปรับขนาดยาในแต่ละครั้ง การกำหนดระยะเวลาควรคำนึงถึงค่า INR ที่ไม่อยู่ในช่วงของการรักษา และขนาดของยาที่เปลี่ยนแปลง

2.3.3 มีการพัฒนาแนวทางในการจัดการกับปัจจัยที่อาจมีผลทำให้การตอบสนองต่อยาเปลี่ยนแปลงเนื่องจากสถานะของผู้ป่วย ยาที่ใช้ อาหาร หรือปัจจัยอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวเกี่ยวกับการเข้ารับการรักษาทางทันตกรรม

### 2.4 การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

ผู้ให้บริการควรมีวิถีทางและขั้นตอนในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายและวัตถุประสงค์ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ซึ่งการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายควรเป็นไปตามการประเมินผู้ป่วยในตอนต้น ซึ่งขึ้นกับเขาวนปัญญาและระดับความรู้ของผู้ป่วย

2.5 มีการจัดการแก้ปัญหาอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษารักษาหรือปัญหาที่ไม่เกี่ยวกับการให้การรักษา ผู้ให้บริการควรจะมีวิถีทางและขั้นตอนในการจัดการปัญหาที่เกิดขึ้น เช่น การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หรือผู้ให้บริการควรมีวิถีทางและขั้นตอนสำหรับการดำเนินการในกรณีที่ผู้ป่วยต้องมีการดูแลที่มีความเสี่ยงสูง เช่น จะต้องรับการผ่าตัดหรือต้องรับการรักษาทางทันตกรรม

### 3. มีการประเมินผลของการให้บริการแก่ผู้ป่วย<sup>32</sup>

3.1 มีการประเมินองค์ประกอบของระบบงาน เป็นประจำทุกปี หรืออาจจะมากกว่านั้นตามความจำเป็น ควรจะมีการวิเคราะห์ถึงกระบวนการต่างๆ ที่มีผลต่อการรักษาของผู้ป่วย ประสิทธิภาพของระบบ กระบวนการในการดูแลผู้ป่วย

3.2 การประเมินผลการรักษาของผู้ป่วย ควรมีการประเมินผลจากการให้บริการเป็นประจำทุกปี หรือมากกว่านั้นตามความจำเป็น สิ่งที่จะต้องประเมินได้แก่ ผลของการที่ผู้ป่วยได้รับ warfarin ซึ่งมีตัวชี้วัดคือ INR ว่าอยู่ในช่วงของการรักษาหรือไม่ อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ อุบัติการณ์ในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการให้การรักษา เป็นต้น

## 5. บทสรุปและวิจารณ์

Warfarin เป็นยาที่มีการใช้กว้างขวางและมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อความแน่นอนของผลการรักษาและสามารถก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ใช้ได้ง่าย เนื่องจากเป็นยาที่มีลักษณะทางเภสัชวิทยาที่ซับซ้อน มีช่วงการรักษาที่แคบ จับกับโปรตีนในเลือดได้สูง ผลของยาในผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic factors) ที่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการดูดซึมของยา การกำจัดยา รวมถึงการตอบสนองของร่างกายต่อยา (pharmacodynamic factors) ปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยบางรายสามารถแก้ไขเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาที่ดียิ่งขึ้น โดยการทำงานในรูปของการรับบริการจากคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งเป็นระบบการบริการที่มีการประสานงานกันระหว่างบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วย ได้แก่ แพทย์ ผู้ช่วยแพทย์ เภสัชกร พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ การทำงานนี้จะประสบความสำเร็จมากน้อยเพียงใดขึ้นกับปัจจัยสำคัญ 5 ประการคือ ความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาของคนไข้ ความถี่ในการวัด INR การประเมินผลทางห้องปฏิบัติการที่ถูกต้อง การติดต่อสื่อสารกับคนไข้ และการทำงานร่วมกันเป็นทีมของบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับบทบาทหลักของบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วย จะประกอบไปด้วยกิจกรรมการ

ทบทวนประวัติโรคและประวัติการใช้ยา การแปลผลการใช้ยาของผู้ป่วยโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการ การปรับขนาดยา การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาและการดูแลตนเอง การป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา และติดตามผลการใช้ยาของผู้ป่วย และในอนาคตกิจกรรมที่อาจจะมีขึ้นในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ได้แก่ การแนะนำการปรับขนาดยาของผู้ป่วย ซึ่งจะต้องอาศัยทักษะและความชำนาญในระดับสูงของผู้ป่วยในการแปลผลโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการและการติดตามผลการใช้ยา เพื่อจุดมุ่งหมายในการเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยต่อไป

## 6. เอกสารอ้างอิง

- Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1469-80.
- Einarson T. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 1993; 27: 832-9.
- Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1696-700.
- Stoukides CA, D'Agostino PR, Karfman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Am J Hosp Pharm*. 1993; 50: 712-4.
- Ives TJ, Bentz EJ, Gwythe RE. Drug-related admissions to a family medicine inpatient service. *Arch Intern Med*. 1987; 53: 1422-6.
- Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37: 323-6.
- Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1422-6.
- Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vanderbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-62.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJM, Van-denbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-7.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-8.
- Fihn SD, McDonell M, Martin D, Heniloff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.



12. นิสิตตรา พลโคตร, พิมร่ำไพ แสงอินทร์, การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา warfarin แบบย้อนหลังในโรงพยาบาลศรีนครินทร์. โครงการพิเศษทางด้านเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2543.
13. Belton M, Leach RH, Vinayagamoorthy C. Loss of anticoagulant control in patients on warfarin. *Pharm J* 1983; 321: 382-3.
14. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation a multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 2000; 31: 817-21.
15. Hull JH, Murray WJ, Brown SH, Williams BO, Chi SL, Loch GG. Potential anticoagulant drug interactions in ambulatory patients. *Clin pharmacol Ther* 1978; 24: 644-9.
16. Well FS, Holbrook AM, Crowthe NR, Hirsh J. Interaction of warfarin with drug and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676-83.
17. Miller LG. Herbal medicinals: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2200-11.
18. Berman AF. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-8.
19. Lodwick AD, Sajbel TA. Improving warfarin therapy for an elderly, poor population. *Drug Ben Trends* 2000; 12: 42-6.
20. Nananda C, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1989; 150: 841-5.
21. ณัฐรุจ มณีขาว, พร้มพรรณ ดันติปัญจพร, วิภาพร สังฆะมณี. การสำรวจปัญหาที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์. โครงการพิเศษทางด้านเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2543
22. Taylor Jr, Wilt VM, Finnman J. Warfarin therapy: Update on pharmacist managed anticoagulation services. *Drug Ben Trends* 1998; 10: 29-32.
23. Ellis RF, Stephens MA, Sharp GB. Evaluation of a pharmacy-managed warfarin-monitoring service to coordinate inpatient and outpatient therapy. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 387-94.
24. Jennifer L, Norton W, Gibson DL. Establishing an outpatient anticoagulation clinic in a community hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1151-7.
25. Mehlberg J, Wittkowsky D, Possidente C. National survey of training and credentialing methods in pharmacist-managed anticoagulation clinics. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 1033-6.
26. Foss MT, Schoch PH, Sintek CD. Efficient operation of a high-volume anticoagulation clinic. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 443-9.
27. Sheehan O, Schoch JC. Establishing a primary care based anticoagulation clinic. *Inish Med J* 2000; 93: 65-9.
28. La TC, Pinto KM, Dunlop DD. Follow-up analysis of a pharmacist-managed anticoagulation clinic versus medical management, ASHP-Midyear-Clinical-Meeting 1998; 33: P-273E
29. Mamdani MM, Racie E, McDreadie S, Zimmirman C, O'Sullivan TL, Jensen G, et al. Clinical and economic effectiveness of an inpatient anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1064-74.
30. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-7.
31. Chamberlain MA, Sageser NA, Ruiz D. Comparison of anticoagulation clinic patient outcomes with outcomes from traditional care in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 16-21.
32. Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, Knowlton CH. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 604-15.
33. Boyd JA, Wells M, Wen S, Sayers JF. Pharmaceutical care and customer satisfaction enhanced by a recently established pharmacist-managed anticoagulation clinic. ASHP Midyear Clinical Meeting 1999; 34: P-110E.
34. Nau DP, Ried LD, Lipowski EE, Kimberlin C, Pendergast J, Spivey-Miller S. Patient's perceptions of the benefits of pharmaceutical care. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 36-40.

