

การติดตามเป้าหมายการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาwarfarin ด้วยค่า International normalized ratio ของสถาบันประสาทวิทยา

เสริมสุข ละอองสุวรรณ¹, ธนวิทย์ ช.สรรพพงษ์², ปิยนุช วรจันทร์³ และ กุสุมา แจ่มศักดิ์⁴

Received: 30 September 2013

Accepted: 25 May 2015

บทคัดย่อ

บทนำ: ยาวาร์ฟารินเป็นยาที่สามารถติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาได้จากค่า International normalized ratio (INR) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบร้อยละของจำนวนครั้งที่ค่า INR เข้าตามเป้าหมายการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ณ สถาบันประสาทวิทยา **วิธีดำเนินการวิจัย :** รูปแบบการศึกษาแบบพรรณนาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาวาร์ฟารินในทุกข้อบ่งใช้ระยะเวลา 3 ปี (กรกฎาคม พ.ศ. 2552 – กรกฎาคม พ.ศ. 2555) **ผลการศึกษา :** ผู้ป่วยใช้ยาวาร์ฟารินจำนวน 389 คน อายุเฉลี่ยเท่ากับ 63.04 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาวาร์ฟารินเพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดจังหวะ (ร้อยละ 36.76) ระยะเวลาในการติดตามค่า INR เฉลี่ย 1.05 ปี ความถี่ในการติดตามค่า INR ของผู้ป่วย คือ 10.12 ครั้ง/ปี ร้อยละของจำนวนครั้งที่ค่า INR เข้าตามเป้าหมายการรักษามีเพียงร้อยละ 37.28 โดยพบร้อยละ 47.08 และ 15.64 ของจำนวนครั้งที่ค่า INR ต่ำกว่าและสูงกว่าเป้าหมายการรักษาตามลำดับ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความแปรปรวนของระดับ INR ในระดับต่ำ เท่ากับร้อยละ 8.74 กลุ่มยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินมากที่สุดคือ ยาลดไขมันในเลือด พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวาร์ฟาริน 26 เหตุการณ์ เป็นอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง 1.95 ครั้ง/100 ปีคน และอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง 4.39 ครั้ง/100 ปีคน **สรุปผลการวิจัย:** ผลจากการศึกษานี้จะนำไปเป็นข้อมูลเพื่อจัดตั้งวารสารคลินิกของสถาบันประสาทวิทยาต่อไป

คำสำคัญ: ยาวาร์ฟาริน International normalized ratio (INR)

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558; 11(2): 71-84

¹⁻⁴ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา 312 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10260

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** กุสุมา แจ่มศักดิ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา 312 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10260 โทรศัพท์ 02-3069899 ต่อ 2110 มือถือ 0867865047 อีเมล: sermsook201@hotmail.com

Monitoring the achieving therapeutic target in warfarin-administered patients by International normalized ratio at Prasat Neurological Institute

Sermsook La-ongsuwan¹, Tanawadee Chor. Soraphong², Piyanuch Worachai³ and Kusuma Jaemsuk^{4*}

Abstract

Introduction: Warfarin is the drug that can monitor its efficacy and safety of treatment by the usage of International normalized ratio (INR) value. The objective of this study is to determine the percentage of achieving therapeutic target INR in warfarin-administered patients at Prasat Neurological Institute. **Methods:** This study was retrospective-descriptive study design and data were collected from medical records of the patients receiving warfarin in outpatient department at Prasat neurological institute for 3 years (July 2009 - July 2012). **Results:** Three hundred eighty nine patients were included into the study, average age was 63.04 years old. Most patients receiving warfarin for preventing embolism in patients with atrial fibrillation (36.76%). The average duration of INR monitoring was 1.05 years and the frequency of INR monitoring was 10.12 times per year. The percentage of achieving therapeutic target INR was only 37.28%. This study found that 47.08% was below and 15.64% was exceed the therapeutic target INR. Proportion of low variability of INR values was 8.74%. The most prescribed medications that had were potential drug interactions with warfarin was anti-dyslipidemia medications. Twenty-six events of warfarin adverse drug reactions were found including: 1.95 time/100 person-year of major bleeding and 4.39 time/100 person-year of minor bleeding. **Conclusion:** The results of this study can be used as a base line to organize the warfarin clinic at Prasat Neurological Institute.

Keywords ; warfarin , International normalized ratio (INR)

IJPS 2015; 11(1): 71-84

¹⁻⁴ Department of pharmacy, Prasat Neurological Institute, 312 Rachatavee Road, Tungprayathai , Rachatavee, Bangkok, 10260

* **Corresponding author:** Kusuma Jaemsuk Department of pharmacy, Prasat Neurological Institute, 312 Rachatavee Road, Tungprayathai , Rachatavee, Bangkok, Thailand 10260 TEL 02-3547075 ext .2110 mobile phone 086-7865047
E-mail: sermsook201@hotmail.com

บทนำ

วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาหรือป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) รักษาการเกิดลิ่มเลือดในปอด (pulmonary embolism) ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในกระแสเลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจพิการ (valvular heart disease) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดจังหวะ (atrial fibrillation) และผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจ (biological or mechanical prosthetic heart valve) ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพดีในการรักษากลุ่มโรคดังกล่าว แต่ยาวาร์ฟารินมีดัชนีการรักษาแคบ เกสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ยากับสมุนไพร รวมถึงยากับผลิตภัณฑ์อาหารเสริมได้มากมาย และมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน ซึ่งส่งผลต่อค่า International Normalized Ratio (INR) และการเกิดอาการข้างเคียงจากยา เช่น อายุของผู้ป่วย พฤติกรรมการบริโภค ภาวะของโรค ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา เป็นต้น (Sribunsi, 2010) ปัญหาที่อาจพบจากการใช้ยาวาร์ฟารินได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนของการใช้ยา เช่น อาการเลือดออก ความไม่สะดวกในการเจาะเลือดหรือการมาติดตามผลการใช้ยา ความซับซ้อนของปัญหาอันตรกิริยาของยาวาร์ฟารินกับภาวะโรคของผู้ป่วย ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับและอาหาร เป็นต้น (Vattanasombat, 2010; Nathisuwan, 2007) การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาวาร์ฟารินในการรักษาพิจารณาจากค่า INR โดยระดับเป้าหมายของค่า INR ที่เหมาะสมในการป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันตามแนวทางการรักษาของ (American College of Chest Physician, 2001) อยู่ในช่วงระหว่าง 2.0 ถึง 3.0 ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical

heart valve) ที่มีปัจจัยเสี่ยงรวมที่เป้าหมายของค่า INR อยู่ในช่วง 2.5 ถึง 3.5 ถ้าค่า INR สูงกว่าระดับเป้าหมายจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต เช่น เลือดออกในสมอง ขณะที่ค่า INR ต่ำกว่าระดับเป้าหมายอาจส่งผลให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Hirsh, 2003) ดังนั้นการปรับขนาดยาวาร์ฟารินเพื่อให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาจึงมีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วย เพื่อใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษา และ ป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้

จากการทบทวนวรรณกรรมของ (Aguilar and Hart, 2005) เกี่ยวกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดจังหวะแบบไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจและไม่มีประวัติของโรคหลอดเลือดสมองหรือภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 2,313 คน จาก 5 งานวิจัย ผลการศึกษาพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 69 ปี ทำการสุ่มผู้ป่วย จำนวน 1,154 คน และปรับขนาดยาเพื่อควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วง 2.0–2.6 จากนั้นติดตามผลเป็นเวลา 1.5 ปี พบว่า สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองทุกชนิด (OR 0.39, 95%CI, 0.26-0.59) โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (OR 0.34, 95%CI, 0.23-0.52) ความพิการหรือโรคหลอดเลือดสมองที่อาจเสียชีวิต (OR 0.47, 95%CI, 0.28-0.80) การเสียชีวิต (OR 0.69, 95%CI, 0.50-0.94) โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการตายจากโรคหลอดเลือดร่วมกัน (OR 0.56, 95%CI, 0.42-0.96) ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่การลดอัตราการเกิดอาการเลือดออกในสมอง และอาการเลือดออกในสมองชั้นนอกนั้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกับการเกิดเลือดออกและโรค

หลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3 (กลุ่มที่ 1) กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 (กลุ่มที่ 2) พบว่ากลุ่มที่ 1 มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากกว่ากลุ่มที่ 2 คิดเป็น 3.21 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 3.21, 95%CI, 1.21–8.28) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติแบบไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจมีความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตันเมื่อค่า INR น้อยกว่า 2 และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากขึ้นเมื่อค่า INR มากกว่า 3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วง 2–3 (Reynolds et al., 2004)

สถาบันประสาทวิทยาเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ มุ่งเน้นการรักษาโรคหลอดเลือดสมองทุกชนิด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดคือยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีสาเหตุจากลิ้นหัวใจ ซึ่งเกิดจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ การทราบข้อมูลการใช้ยาจึงมีความสำคัญเพื่อนำไปประเมินและสร้างแนวทางการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อทราบร้อยละของจำนวนครั้งที่ค่า INR เข้าตามเป้าหมายการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดของสถาบันประสาทวิทยา

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย รูปแบบการศึกษาแบบพรรณนา ทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ โดยเก็บข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยนอก ที่สถาบันประสาทวิทยา ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2555 เป็นระยะเวลา 3 ปี เพื่อหาร้อยละ

ของจำนวนครั้งที่ค่า INR เข้าตามเป้าหมายการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาและภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ โดยเก็บข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยนอก ที่สถาบันประสาทวิทยา ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2555

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ ที่อายุมากกว่า 18 ปี และมีค่า INR บันทึกไว้ติดต่อกันอย่างน้อย 3 ค่า และอย่างมากที่สุด 10 ค่า

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่มีปัญหาการบริหารยาไม่สม่ำเสมอโดยประเมินจากข้อมูลที่แพทย์บันทึกไว้ในเวชระเบียน

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. International normalized ratio (INR) คือ ค่าของอัตราส่วน Prothrombin time (PT) ซึ่งเป็นค่าจากการทดสอบการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยต่อค่า PT ปกติ (The heart association of Thailand, 2010)

2. ค่า INR เข้าตามเป้าหมายการรักษา หมายถึง ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาตามแนวทางการแนะนำของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2553 ซึ่งกำหนดค่า INR ที่เหมาะสมตามข้อบ่งใช้ (The heart association of Thailand, 2010) ได้จากการคำนวณตามผลการรักษาของ Tepsanongsuk and Dilokpattanamongkol, 2007.

$$\text{ร้อยละของจำนวนครั้งที่ค่า INR เข้าตามเป้าหมาย} = \frac{\text{จำนวนค่า INR เข้าตามเป้าหมาย}}{\text{จำนวนค่า INR ทั้งหมดที่วัด}} \times 100$$

ตารางที่ 1 ค่า INR ที่เหมาะสมตามข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้	ค่า INR
การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง (Prophylaxis of venous thromboembolism for high risk surgery)	2 - 3
การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (Treatment of venous thromboembolism)	2 - 3
การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Treatment of pulmonary embolism)	2 - 3
Thrombosis associated with antiphospholipid antibody	2 - 3
การป้องกัน systemic embolism	
- Acute MI	2 - 3
- Valvular heart disease	2 - 3
- Atrial fibrillation (AF)	2 - 3
- Cardioversion for therapy of AF	2 - 3
- Bioprosthetic heart valve	2 - 3
- Mechanical heart valve; Aortic position	2 - 3
- Mechanical heart valve; Mitral position	2.5 - 3.5

ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่าความแปรปรวนของ INR ในระดับต่ำ
จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR เข้าตามเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 70
= $\frac{\text{จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา}}{\text{จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา}} \times 100$

ตัวอย่างวิธีคำนวณหา ผู้ป่วยที่มีค่า INR เข้าตามเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 70
เช่น กรณี INR เป้าหมายในผู้ป่วย เท่ากับ 2.0 - 3.0 วัดค่า INR ทั้งหมด 5 ครั้ง
ผลได้แสดง 2.1, 2.5, 2.9, 2.4 และ 1.8 ผู้ป่วยรายนี้มีค่า INR เข้าตาม
เป้าหมาย 4 ครั้ง จากการวัดทั้งสิ้น 5 ครั้ง คิดเป็น ร้อยละ 80

อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาฟาร์ริน
(ครั้งต่อ 100 ปีก่อน)

= $\frac{\text{จำนวนครั้งของการเกิดภาวะแทรกซ้อน}}{\text{ช่วงระยะเวลาของการติดตามผู้ป่วย (ปี)}} \times 100$

ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยรายที่ 1 เกิดอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยาฟาร์ริน
ฟาร์ริน และมีช่วงระยะเวลาการติดตามรวม 90 วัน ผู้ป่วยรายที่ 2 ไม่
เกิดอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยาฟาร์ริน และมีช่วงระยะเวลาการ
ติดตามรวม 100 วัน

อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาฟาร์ริน (ครั้งต่อ 100 ปี
คน) = $(1/(90+100)/365) \times 100$

3. อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการ
ใช้ยาฟาร์ริน คำนวณโดยใช้จำนวนครั้งของการเกิด
ภาวะแทรกซ้อนภายในช่วงระยะเวลาของการติดตาม
ผู้ป่วยคิดเป็นครั้งต่อ 100 ปีก่อน (Tepsanongsuk and
Dilokpattanamongkol, 2007)

เก็บข้อมูล ค้นหาข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา
ฟาร์รินในช่วงเวลาที่กำหนดในฐานคอมพิวเตอร์
ของสถาบันประสาทวิทยา และเก็บรวบรวมข้อมูลจาก
เวชระเบียนผู้ป่วยบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลด้วย
สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่
ความถี่และร้อยละเพื่อแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลที่จำนวนครั้งที่ค่า INR เข้าตามเป้าหมายการรักษา และภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการวิจัย สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เลขที่โครงการ 55064 เอกสารเลขที่ 16/2556

ผลการวิจัย

จากการค้นข้อมูลย้อนหลังในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยา ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2555 เป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาว่าฟารินจำนวนทั้งสิ้น 534 ราย แต่กลุ่มตัวอย่างที่ผ่านตามเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษามีจำนวน 389 ราย เป็นเพศชาย

220 ราย (ร้อยละ 56.56) เพศหญิง 169 ราย (ร้อยละ 43.44) อายุเฉลี่ย 63.04 ปี พบผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 61-70 ปี มากที่สุด 104 ราย (ร้อยละ 26.74) ผู้ป่วยที่ใช้ยาว่าฟารินและมีโรคร่วมจำนวน 299 ราย (ร้อยละ 76.86) โรคร่วมที่พบมากที่สุดคือ ความดันโลหิตสูงจำนวน 188 ราย (ร้อยละ 48.33) ระยะเวลาในการติดตามค่า INR เฉลี่ย 1.05 ปี ความถี่ในการติดตามค่า INR ของผู้ป่วยคือ 10.12 ครั้ง/ปี รายละเอียดดังตารางที่ 2 เหตุผลในการใช้ยาว่าฟารินพบมากที่สุดคือ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติจำนวน 143 ราย (ร้อยละ 36.76) รองลงมาคือ โรคหลอดเลือดสมองร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ 87 ราย (ร้อยละ 22.36) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาว่าฟาริน

หัวข้อ		จำนวน	(ร้อยละ)
เพศ	ชาย	220	(56.56)
	หญิง	169	(43.44)
อายุ (ปี)	≤ 30	9	(2.31)
	31 – 40	24	(6.17)
	41 – 50	40	(10.28)
	51 – 60	83	(21.34)
	61 – 70	104	(26.74)
	71 – 80	82	(21.08)
	≥ 81	47	(12.08)
ไม่มีโรคร่วม (คน)		90	(23.14)
มีโรคร่วม (คน)*		299	(76.86)
- ความดันโลหิตสูง		188	(38.68)
- ไขมันในเลือดผิดปกติ		96	(19.75)
- เบาหวาน		80	(16.46)
- หัวใจและหลอดเลือด		60	(12.35)
- ไทรอยด์ผิดปกติ		15	(3.09)
- เก๊าท์		12	(2.47)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาฟาร์ริน (ต่อ)

หัวข้อ	จำนวน	(ร้อยละ)
- ลมชัก	10	(2.06)
- การทำงานของไตบกพร่อง	4	(0.82)
- หลอดลมอักเสบเรื้อรัง	3	(0.62)
- อื่นๆ	18	(3.70)

*ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจมีโรคร่วมมากกว่าหนึ่งโรค

ตารางที่ 3 เหตุผลในการใช้ยาฟาร์ริน

เหตุผลในการใช้ยา	จำนวน (ร้อยละ)
1. การป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	
1.1 หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ	143 (36.76)
1.2 โรคหลอดเลือดสมองร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติ	87 (22.36)
1.3 โรคหลอดเลือดสมอง	69 (17.74)
1.4 ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	30 (7.2)
1.5 ภาวะสมองขาดเลือดเนื่องจากอุดตันของหลอดเลือด middle cerebral (MCA) หรือ internal carotid artery (ICA)	16 (4.11)
1.6 ความผิดปกติที่เกิดจากการติดต่อกันระหว่างหลอดเลือดแดงและดำ	11 (2.83)
1.7 โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	3 (0.77)
1.8 โรคลิ้นหัวใจพิการหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ	2 (0.51)
1.9 โรคลิ้นหัวใจรั่ว	1 (0.26)
2. การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	
2.1 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำบริเวณขา	6 (4.11)
2.2 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด	8 (2.06)
3. ข้อบ่งใช้อื่นๆ	3 (0.77)

จากการศึกษานี้พบว่า จำนวนครั้งที่ค่า INR เข้าถึงเป้าหมาย 1,077 ครั้ง (ร้อยละ 37.28) ดังตาราง ที่ 4 จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมาย

มากกว่าร้อยละ 70 มีจำนวนทั้งสิ้น 34 คน คำนวณสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความแปรปรวนของค่า INR ในระดับต่ำ เท่ากับร้อยละ 8.74

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนครั้งของการเข้าถึงค่า INR ตามเป้าหมาย

INR	จำนวนครั้ง	ร้อยละ
ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมาย	1,360	47.08
ค่า INR เข้าตามเป้าหมาย	1,077	37.28
ค่า INR สูงกว่าเป้าหมาย	452	15.64

ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพริน 26 เหตุการณ์ จากผู้ป่วยทั้งหมด 389 ราย ระยะเวลารวมของผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินในช่วงเวลาที่ติดตามระดับ INR เท่ากับ 409.76 ปี คิดเป็นการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกที่รุนแรง 1.95 ครั้ง /100 ปีคน (คำนวณจาก $(8/409.76) * 100$) และการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกเล็กน้อย 4.39 ครั้ง/100 ปีคน (คำนวณจาก $(18/409.76) * 100$) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพริน

ชนิดของอาการไม่พึงประสงค์	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)	
ภาวะเลือดออกที่รุนแรง	8	(30.77)
- ไอเป็นเลือด หรือ ปัสสาวะ/อุจจาระมีสีดํา หรือมีเลือดปน	5	(62.50)
- หนึ่งตาล้างด้านในแดง	2	(25.00)
- ปวดศีรษะมากและมีเลือดออกในสมอง	1	(12.50)
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง	18	(69.23)
- จ้ำเลือด, ฟกช้ำ	10	(55.56)
- เลือดกำเดาไหล หรือ เลือดออกตามไรฟัน	8	(44.44)

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะเลือดออกกับค่า INR พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกไม่รุนแรงจำนวน 18 ราย มีค่า INR ที่บันทึกในเวชระเบียนจำนวน 13 ราย พบค่า INR เฉลี่ยเท่ากับ 2.63 และขนาดยาแอสไพรินเฉลี่ยเท่ากับ 23.42 มิลลิกรัม ต่อสัปดาห์ จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกที่รุนแรงจำนวน 8 ราย มีค่า INR บันทึกในเวชระเบียนครบทั้ง 8 ราย พบค่า INR เฉลี่ยเท่ากับ 6.62 และขนาดยาแอสไพรินเฉลี่ยเท่ากับ 18.13 มิลลิกรัม ต่อสัปดาห์ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ค่า INR และขนาดยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออก

ภาวะเลือดออก	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ไม่รุนแรง (N=13)				
ค่า INR	1.02	4.68	2.63	1.11
ขนาดยาแอสไพริน (มิลลิกรัม/สัปดาห์)	10.50	42.00	23.42	8.81
รุนแรง (N=8)				
ค่า INR	2.01	13.80	6.62	3.96
ขนาดยาแอสไพริน (มิลลิกรัม/สัปดาห์)	9.00	28.00	18.13	6.16

กลุ่มยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาโรค
แบบเสริมฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด
มีจำนวนทั้งสิ้น 11 กลุ่ม กลุ่มยาลดไขมันในเลือดพบ
มากที่สุดจำนวน 52 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 58.43
ดังตารางที่ 7 และยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาโรค
แบบต้านฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดคือ
กลุ่มยากันชัก จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 100

ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับ
ยารักษาโรคมีทั้งสิ้น 66 ราย จำนวนยาที่ใช้ร่วมกันมี
ตั้งแต่ 1 ถึง 3 รายการ พบผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก
จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.92 ของผู้ป่วยที่เกิด

อาการข้างเคียงทั้งหมด (จำนวน 26 ราย) เกิดจาก
การใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาโรคจำนวน
1 รายการ (จำนวนผู้ป่วย 5 ราย) ยาจำนวน 2 รายการ
(จำนวนผู้ป่วย 2 ราย) และ ยาจำนวน 3 รายการ
(จำนวนผู้ป่วย 1 ราย) ตามลำดับ จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า
INR เข้าตามเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 70 จำนวน
5 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.71 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด
ที่มีค่า INR ตามเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 70 (จำนวน
34 ราย) เกิดจากการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ
ยารักษาโรคจำนวน 1 รายการ (จำนวนผู้ป่วย 4 ราย)
ยาจำนวน 2 รายการ (จำนวนผู้ป่วย 1 ราย)

ตารางที่ 7 รายการที่เกิดอันตรกิริยารักษาโรคแบบเสริมฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด

กลุ่มยา	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
1 ยาลดไขมันในเลือด	52	(58.43)
HMG-CoA reductase inhibitors		
- simvastatin	48	(92.31)
- atorvastatin	2	(3.85)
- rosuvastatin	1	(1.92)
Fibric acid		
- gemfibrozil	1	(1.92)
2 ยาแก้ปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	7	(7.87)
Cyclooxygenase – 1 (COX-1) inhibitors		
- aspirin	4	(57.14)
- mefenamic acid	1	(14.29)
Cyclooxygenase – 2 (COX-2) inhibitors		
- celecoxib	2	(28.57)
3 พาราเซตามอล	6	(6.75)
- acetaminophen	5	(83.33)
- acetaminophen + orphenadrine	1	(16.67)
4 Proton pump inhibitors	5	(5.62)
- omeprazole	5	(100.00)

ตารางที่ 7 รายการที่เกิดอันตรกิริยาตัวแปรแบบเสริมฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด (ต่อ)

กลุ่มยา	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
5 ยารักษาหัวใจเต้นผิดปกติ	4	(4.49)
- amiodarone	4	(100.00)
6 ยากันชัก	4	(4.49)
- phenytoin	2	(50.00)
- phenobarbital	1	(25.00)
- valproic acid	1	(25.00)
7 Beta-blockers	3	(3.37)
- propranolol	1	(33.33)
- bisoprolol	1	(33.33)
- metoprolol	3	(3.37)
8 ยาด้านจุลชีพ	1	(33.33)
- amoxycillin	1	(33.33)
- cefdinir	1	(33.33)
- sulfamethoxazole + trimethoprim	1	(33.33)
9 Tricyclic antidepressants	3	(3.37)
- amitriptyline	1	(33.33)
- sertraline	1	(33.33)
- nortriptyline	1	(33.33)
10 ยาด้านไทรอยด์	1	(1.12)
- levothyroxine	1	(100.00)
11 ยาขับปัสสาวะ	1	(1.12)
- furosemide	1	(100.00)

* หมายถึง ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจมียาเกิดอันตรกิริยาต่อวาร์ฟารินมากกว่า 1 ชนิด

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินทุกข้อบ่งใช้ ณ สถาบันประสาทวิทยา ซึ่งทำการศึกษารวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลังเป็นระยะเวลา 3 ปี ในผู้ป่วยจำนวน 389 คน พบส่วนใหญ่ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายร้อยละ 47.08 รองลงมาค่า INR เข้าตามเป้าหมายร้อยละ 37.28 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยที่พบค่าเฉลี่ย INR เข้าตามเป้าหมายร้อยละ 30.90 และต่ำกว่าเป้าหมายร้อยละ 54.70 นอกจากนั้นยังพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความแปรปรวนของค่า INR ในระดับต่ำเท่ากับร้อยละ 8.74 ซึ่งถือว่าอยู่ในเกณฑ์ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยจากประเทศที่พัฒนาแล้ว โดย International Study of Anticoagulation (ISAM) ทำการศึกษาอัตราการบรรลุค่า INR ตามเป้าหมายในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา ฝรั่งเศส อิตาลี และสเปน ในผู้ป่วย 1,445 คน พบอัตราการบรรลุค่า INR ตามเป้าหมายอยู่ที่ร้อยละ 58.1 – 69.5 และมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า INR เข้าตามเป้าหมายร้อยละ 70 ถึงร้อยละ 32 – 50 (Baker, 2009)

ปัจจัยที่อาจส่งผลให้ค่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความแปรปรวนของค่า INR ในระดับต่ำและอัตราการบรรลุค่า INR เข้าตามเป้าหมายในการศึกษามีปริมาณน้อยอาจเนื่องจาก ผู้เข้าร่วมงานวิจัยเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปเป็นส่วนมากถึงร้อยละ 59.90 (อายุเฉลี่ย 63.04 ปี) ซึ่งจากการศึกษาของศุกลี ชัยชาญชัยกุล และคณะพบว่าผู้ที่ใช้ยาแอสไพรินที่เป็นผู้สูงอายุ มีแนวโน้มการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในเป้าหมายของการรักษาเป็นไปได้ยาก เนื่องจากช่วงที่ให้ผลการรักษาจะใกล้กับช่วงที่ทำให้เกิดพิษและมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างสูง อีกทั้งอาจเกิดจากความไม่สม่ำเสมอในการรับประทานยา (Choicharnchaikul et al., 2008) นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรคซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาแอสไพรินนั้นอาจส่งผลต่อยาในเลือด

และมีผลต่อการตอบสนองของค่า INR ได้ (Lertsinudom, 2010) ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีโรคร่วมอย่างน้อย 1 โรค คิดเป็นร้อยละ 76.86 อีกทั้งมีผู้ป่วยจำนวน 66 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.97 ไขมันที่เกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพริน จึงส่งผลต่อค่า INR กลุ่มยาลดไขมันในเลือด คือ simvastatin พบมากที่สุดจำนวน 48 ราย โดย simvastatin ทำให้ฤทธิ์ของแอสไพรินเพิ่มขึ้น เนื่องจากแอสไพรินถูกเมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 CYP2C8/9 และ 2C19 เป็นหลัก และ simvastatin ยับยั้ง (Fe CYP2C8/9 อย่างอ่อน ทำให้ simvastatin เสริมฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด และอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากยาแอสไพริน คือ การเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น จากค่า INR ที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นเมื่อใช้ยาาร่วมกันอาจต้องปรับลดขนาดยาแอสไพริน และติดตามค่า INR ถี่มากขึ้นเมื่อใช้ยาาร่วมกันในครั้งแรก หรือ เมื่อมีการปรับขนาดยา

แนวทางการรักษาของประเทศญี่ปุ่นกำหนดให้ผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินในการป้องกันเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดจังหวะ และอายุมากกว่า 70 ปี เป็น 1.6 – 2.6 (Yasaka, 2001) เนื่องจากความแตกต่างของรูปร่างชาวเอเชีย รวมถึงความแตกต่างทางพันธุกรรมซึ่งเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ Cytochrome P450 ชนิด 2C9 และ Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKO-RC1) และการศึกษาของ Akhtar และคณะ พบว่า การกำหนดค่า INR เป้าหมายในชาวเอเชียต่ำกว่าชาวตะวันตก โดยผู้ป่วยชาวเอเชียที่ผ่าตัดลิ้นหัวใจเทียมควรกำหนดเท่ากับ 2.0 – 2.5 ก็เพียงพอในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออก (Akhtar RP et al., 2009) ประกอบกับการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมาย จึงควรมีการปรึกษาร่วมกันกับทีมสหวิชาชีพในการกำหนดเป้าหมายค่า INR ที่เหมาะสมของผู้ป่วยในแต่ละประเภท อีกทั้งค่า INR ตามเป้าหมายเป็นค่าที่กำหนดในผู้ป่วยแถบตะวันตก

ซึ่งมีรูปร่างใหญ่กว่าคนเอเชีย และความแตกต่างทางพันธุกรรมซึ่งเกี่ยวข้องกับยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ทำหน้าที่ขจัดยาฟาร์วาร์ฟาริน และยีนที่เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ (receptor) ของยาฟาร์วาร์ฟาริน คือ vitamin K2,3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ในประชากรไทยอัตราการเกิด CYP2C9 polymorphism มีเพียงร้อยละ 3 และ กลุ่มคนผิวเหลือง (Asian-American) มีสัดส่วน VKORC1 ชนิดที่เป็น haplotype A ซึ่งเป็นชนิดที่ตอบสนองต่อยาฟาร์วาร์ฟารินได้ดีมากกว่ากลุ่มคนผิวดำ (African-American) และกลุ่มคนผิวขาว (European-American)

การศึกษานี้พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 26 เหตุการณ์ จากผู้ป่วยทั้งหมด 389 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง 1.95 ครั้ง/100 ปีคน อุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง 4.39 ครั้ง/ 100 ปีคน ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นที่พบภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 5.04 ครั้ง/100 ปีคน และภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง 17.64 ครั้ง/100 ปีคน ตามลำดับ (Tepsanongsuk, 2007) อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ค่อนข้างต่ำอาจเนื่องมาจากวิธีการวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในเวชระเบียน จึงจำเป็นต้องใช้ความสมบูรณ์ของเวชระเบียนเป็นสำคัญ นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง มีค่า INR เฉลี่ยเท่ากับ 2.63 ซึ่งเข้าตามเป้าหมายการรักษา ขณะที่ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง มีค่า INR เฉลี่ยสูงถึง 6.62

ตามที่สถาบัน British Columbia Medical Association (British Columbia Medical Association, 2010) กำหนดความถี่ในการติดตามค่า INR ของผู้ป่วยควรปฏิบัติอย่างน้อยทุก 4 สัปดาห์ (12 ครั้ง/ปี) การศึกษานี้พบว่าความถี่ในการติดตามค่า INR ของผู้ป่วยเฉลี่ยคือ 10.12 ครั้ง/ปี ซึ่งถือว่าต่ำกว่ามาตรฐานที่กำหนด การติดตามค่า INR อย่างสม่ำเสมอจะมีผลให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในเป้าหมายเพิ่มขึ้น

และป้องกันหรือลดการอาการข้างเคียงจากการใช้ยาฟาร์วาร์ฟาริน อีกทั้งเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ด้วย (Sittidach et al.,2012) การศึกษานี้ไม่ได้ติดตามไปถึงระยะเวลาภายหลังมีการปรับขนาดยา ซึ่งควรมีการติดตามทุก 1–2 สัปดาห์ เมื่อปรับขนาดยาร้อยละ 5–10 ของขนาดยาที่ได้รับ หรือ ติดตามทุก 6–8 สัปดาห์ หากผู้ป่วยได้รับขนาดยาคงที่อย่างน้อย 6 เดือน เป็นต้น ซึ่งควรมีการติดตามในการศึกษาครั้งต่อไป

จากข้อมูลทั้งหมด และปัญหาที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟาร์วาร์ฟารินนั้น กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา มีความเห็นว่า งานบริหารทางเภสัชกรรมในรูปแบบวาร์ฟารินคลินิก สำหรับผู้ป่วยนอก จะช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา และเกิดประสิทธิภาพจากการใช้ยา (Liabthaware, 2004) โดยจะนำเสนอผลการศึกษาที่ได้นำเสนอในที่มหานิติศาสตร์ เพื่อกำหนดเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยร่วมกันต่อไป

References

- Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001927.
- Akhtar RP, Abid AR, Zafar H. Anticoagulant in patients following prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:10–17.
- American College of Chest Physicians. The Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001. Jan;119/1(Suppl.)/January 2001.

- Baker W, Cios DA, Sander SD, et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manage Care Pharm* 2009. Apr;15 (3): 244–252.
- British Columbia Medical Association. Guidelines & protocols advisory committee warfarin therapy management. 2010 Oct [cited 2014 Sep 7]. Available from: http://www.bcguidelines.ca/guideline_warfarin_management.html
- Choicharnchaikul S. and Malathum P. The use of warfarin in older adults: a case study and caring. *Rama Nurs J* 2008; 14: 366-384.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;(107):1692-1711.
- Lertsinudom S, Chumworathayi P. Chaiyakum A. Drug use review of warfarin in medicine ward, Srinagarind Hospital. *SMJ* 2010; (25): 6-13.
- Liabthawee W. Impact of education and counseling by clinical pharmacists on anticoagulation therapy in patients with mechanical valve. Faculty of Graduate Studies Mahidol University 2004;20– 21.
- Nathisuwan S. Pharmacology of warfarin and heparins. The Conference of Intensive Anticoagulation Training Program. 20-21 DEC 2007. BKK. (Thai)
- Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metanalysis *Chest* 2004; (126):1938–1945.
- Sittidach M. et al. Effect of pharmaceutical care on patients with mechanical prosthetic valve who received warfarin at Songklanagarind hospital. *Songkla Med J* 2012;2(30):63-73.
- Sribunsi P, Kamikael P, editors. Handbook of warfarin for pharmacist; experience from Central Chest Institute of Thailand. Department of Medical Services 2010. (Thai)
- Tepsanongsuk T, Dilokpattanamongkol P. A special project ; Evaluation of quality in the control of International Normalized Ratio (INR) among patients receiving warfarin therapy. Faculty of Pharmacy Mahidol University 2007. (Thai)
- The Heart Association of Thailand under the Royal patronage of H.M. the King. Warfarin guideline. 1st ed. BKK : National Security Health Office ; 2010. (Thai)
- The University of Wisconsin School of Medicine and Public Health. Warfarin management adult ambulatory: primary and specialty care clinical practice guideline. [cited 2012 Sep 28]. Available from: URL: <http://www.uwhealth.org/search/Search.action?collection=uwhealth-org&q=warfarin&sa=>.
- Vattanasombat S. Anticoagulant:warfarin continue education (online). *TBPS* 2010;July:1-10. (Thai)

Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40:1183–1188.