

การเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วย ในคลินิกวาร์ฟารินกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาลศรีสะเกษ

สิริกัญญา महालเลิศ

งานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศรีสะเกษ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด และการเกิดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยในคลินิกวาร์ฟารินและคลินิกทั่วไปในโรงพยาบาลศรีสะเกษ **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าใน ตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินที่คลินิกพิเศษโรคหัวใจ กลุ่มงานอายุรกรรมจำนวน 143 ราย และที่คลินิกทั่วไปจำนวน 143 ราย ซึ่งมารับบริการในระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ตัวอย่างถูกเลือกโดยวิธีสุ่มตัวอย่างแบบมีระบบในอัตราส่วน 1:1 ตัวอย่างทั้งหมดได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่องจนครบ 3 ครั้ง ผู้วิจัยได้ให้การปรึกษาทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยและเก็บข้อมูลทางคลินิก รวมถึงสอบถามปัญหาที่เกิดจากยาของผู้ป่วย **ผลการวิจัย:** ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาของตัวอย่างทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 54.85 และ 50.20 ตามลำดับ; $P=0.43$) ถึงแม้ว่าตัวอย่างในคลินิกวาร์ฟารินจะมีสัดส่วนดังกล่าวที่สูงกว่าผู้ป่วยในคลินิกทั่วไป เภสัชกรในคลินิกวาร์ฟารินตรวจพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วาร์ฟาริน 41 เหตุการณ์หรือ 0.69 คน-ปี ส่วนในคลินิกทั่วไปพบเพียง 7 เหตุการณ์ (0.11 คน-ปี) ผู้ป่วยสามารถเข้ายาได้อย่างถูกต้องมากขึ้น แต่ยังคงพบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา 1 ราย คือ เลือดออกไม่รุนแรง แต่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง **สรุป:** การมีเภสัชกรประจำคลินิกวาร์ฟาริน ทำให้สามารถตรวจพบปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา วาร์ฟารินมากขึ้น ผลการศึกษานี้อาจนำไปสู่การขยายเครือข่ายการบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมระบบประสาท ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ

คำสำคัญ: การควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด ยา วาร์ฟาริน ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา คลินิกวาร์ฟาริน

รับต้นฉบับ: 26 มี.ค. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 13 พ.ค. 2565, รับผิดชอบพิมพ์: 21 พ.ค. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: สิริกัญญา महालเลิศ ฝ่ายเภสัชกรรม งานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศรีสะเกษ อำเภอเมือง จังหวัดศรีสะเกษ 33000 E-mail: sirikanya16@gmail.com

Comparison of INR Control between Patients Attending Warfarin Clinic and Those in General Clinic of Sisaket Hospital

Sirikanya Mahalavalert

Outpatient Pharmacy Department, Sisaket Hospital

Abstract

Objective: To compare anticoagulation control and the incidence of adverse events between patients in the warfarin clinic and those in general clinics in Sisaket Hospital. **Methods:** This research was a prospective study in 143 outpatients treated with warfarin at a special cardiology clinic in internal medicine department and 143 of those in general clinics, attending the hospital between August 1 and October 31, 2018. The subjects were selected by systematic random sampling with a ratio of 1: 1. All patients were followed-up for 3 visits. The researcher provided pharmaceutical care to the patients and clinical data were collected. **Results:** There was no statistically significant difference in time with anticoagulation control in therapeutic range between two groups of subjects (54.85 and 50.20% , respectively; $P=0.43$). Although time in therapeutic range of patients in the warfarin clinic was higher than that of patients in general clinic. Pharmacists in the warfarin clinic identified 41 adverse events from warfarin with the rate of 0.69 person-years. While only 7 adverse events (0.11 person-years) in general clinics were identified. Patients can use the drug more accurately. The incidence of adverse drug reactions in 1 patient or mild bleeding was found, but no serious adverse reactions were found. **Conclusion:** The involvement of pharmacists in warfarin clinic enables more detection of warfarin-related problems. The results of this study may lead to the expansion of outpatient pharmacy care networks of the department of neurology in Sisaket Hospital.

Keywords: anticoagulation control, warfarin, time with INR in therapeutic, warfarin clinic

บทนำ

ยวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด เช่น ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ ภาวะลิ้มเลือดอุดตันที่ปอด ภาวะลิ้มเลือดอุดตันที่สมอง ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (1-4) ทั้งในแง่ป้องกันและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ ถึงแม้ยาจะมีประสิทธิภาพดี แต่มีดัชนีการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน (5) มีปฏิกริยาระหว่างยาได้ง่าย (6) และมีอาการข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้นการใช้ยวาร์ฟารินให้มีประสิทธิภาพสูงสุดและปลอดภัย จึงเป็นปัญหาสำคัญของการใช้ยานี้

การตรวจวัดระดับค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่รับประทานยวาร์ฟารินจะใช้ค่า INR หรือ International Normalized Ratio เป็นมาตรฐานเพื่อปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสม โดยทั่วไป คือ อยู่ในช่วง 2-3 แต่มีรายละเอียดปลีกย่อยแตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละกรณี (1-5) ถ้าระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมายจะทำให้ประสิทธิภาพด้านการแข็งตัวของเลือดไม่ได้ผล อาจเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในร่างกายได้ง่าย ในทางกลับกัน ถ้าระดับ INR สูงกว่าเป้าหมาย จะเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกโดยอาจรุนแรงถึงชีวิตได้ (7-12) งานวิจัยในประเทศไทยชี้ให้เห็นว่า ร้อยละของเวลาที่ค่า INR อยู่ในเป้าหมาย (percent of time in therapeutic range: %TTR) ที่พบ คือ ร้อยละ 25-30 (13-14) และมีผู้ป่วยร้อยละ 7 เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงหรือเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในร่างกาย (13) ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจากการไม่สามารถควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในเป้าหมาย การศึกษานี้สนับสนุนว่า การจัดตั้งคลินิกเฉพาะทางสำหรับดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ที่เรียกว่าคลินิกยวาร์ฟารินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้เข้าเป้าหมายมากขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยได้ (15-20)

โรงพยาบาลศรีสะเกษจัดตั้งคลินิกยวาร์ฟารินตั้งแต่ พ.ศ. 2554 โดยเป็นการดำเนินงานของทีมนสหสาขาวิชาชีพซึ่งประกอบไปด้วยอายุรแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด เภสัชกร และพยาบาล ต่อมาในปีงบประมาณ 2560 มีผู้ป่วยที่มาใช้บริการจากคลินิกยวาร์ฟารินจำนวน 7,352 ราย จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการคัดกรองใช้ยาจากเภสัชกร 1,508 ราย จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามการใช้ยา 1,447 ราย เภสัชกรตรวจพบผู้ป่วยที่เกิดปัญหาจากยา ณ คลินิกยวาร์ฟาริน 184 ราย ปัญหา 3 อันดับแรก คือ ปัญหาความไม่

ร่วมมือในการใช้ยา 75 ราย ปัญหาอันตรายกริยากับยวาร์ฟาริน 49 และปัญหาอาการไม่พึงประสงค์จากยวาร์ฟาริน 35 ราย ส่วนผลลัพธ์ทางคลินิกพบว่า ผู้ป่วยที่ตรวจวัด INR 7,146 ราย มีจำนวนผู้ป่วยที่ INR อยู่ในเป้าหมาย 2-3 จำนวน 2,464 ราย คิด %TTR เป็นร้อยละ 34.62 จำนวนผู้ป่วยที่เกิด ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 12 ราย และการขาดนัดร้อยละ 1.21 (21) แต่อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลศรีสะเกษยังไม่เคยเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดโดยคลินิกยวาร์ฟารินว่าแตกต่างจากการดูแลโดยแพทย์ในคลินิกทั่วไปหรือไม่ ดังนั้นการศึกษานี้จึงเปรียบเทียบผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยในคลินิกยวาร์ฟารินกับคลินิกทั่วไปของโรงพยาบาล

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า จากฐานข้อมูลทางคอมพิวเตอร์และเวชระเบียนผู้ป่วยนอก งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลศรีสะเกษ กระทรวงสาธารณสุข เลขที่โครงการวิจัย 086/2561

ตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าในการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปีที่ได้รับยวาร์ฟารินอย่างน้อย 3 ครั้ง มีข้อบ่งชี้ในการได้ยวาร์ฟารินอย่างน้อย 3 เดือน และมารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลศรีสะเกษระหว่างวันที่ 1 สิงหาคมถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2561 เกณฑ์คัดตัวอย่างออกจากการศึกษา คือ ผู้ที่มีการตรวจ INR น้อยกว่า 3 ครั้งในช่วงที่อยู่ที่ศึกษา ผู้ที่มีระยะมีชีวิตอยู่น้อยกว่า 3 เดือนในช่วงที่ศึกษา ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ที่มีข้อห้ามต่อการให้ยวาร์ฟารินระหว่างการศึกษ ขนาดยวาร์ฟารินไม่ได้ปรับโดยแพทย์หรือเจ้าหน้าที่คลินิกยวาร์ฟารินของโรงพยาบาลศรีสะเกษ และผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

การศึกษาใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิจัยเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน โดยกำหนดให้เป็นการทดสอบสมมติฐานแบบสองทางที่ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 มีค่า 0.05 และอำนาจการทดสอบที่ 0.80 ตลอดจนค่าขนาดอิทธิพลที่ 0.35 ซึ่งถือว่ามีความน้อยถึงปานกลาง การคำนวณขนาดตัวอย่างโดยกำหนดให้ทั้ง 2 กลุ่มมีขนาดเท่ากัน ทำให้ได้ตัวอย่างกลุ่มละ 130 คนเป็นอย่างน้อย

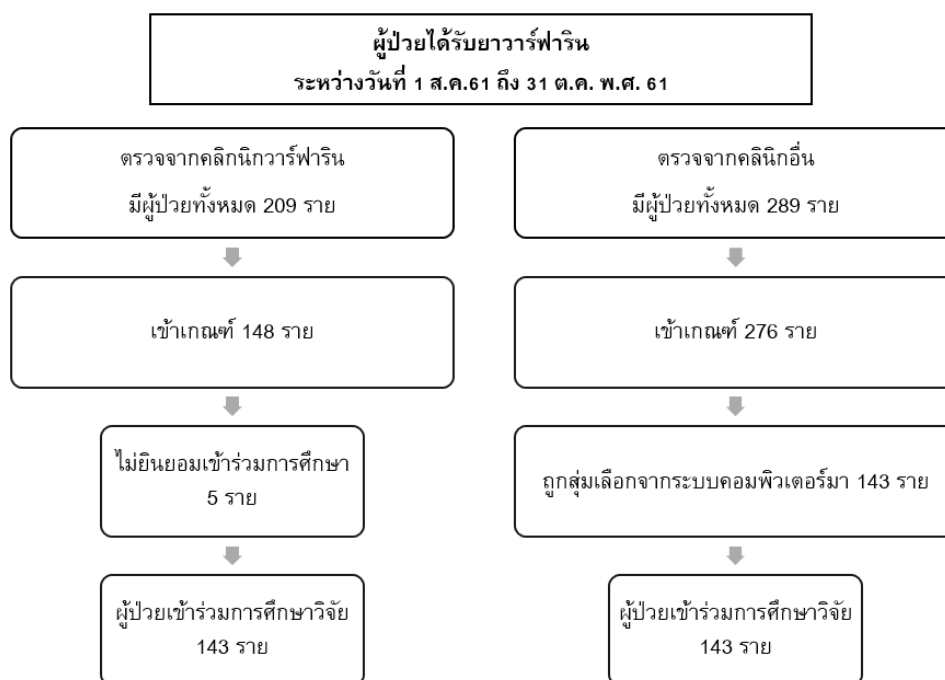
ในปีงบประมาณ 2561 มีผู้ป่วยที่อยู่ในความดูแลของคลินิกวาร์ฟารินจำนวน 1,246 ราย ในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลในคลินิกวาร์ฟารินทั้งหมด 209 ราย ผู้ที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 143 ราย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปที่ได้รับยาวาร์ฟารินและไม่ได้รับการดูแลโดยคลินิกวาร์ฟารินจำนวน 143 รายถูกเลือกจากโปรแกรมฮิมโปรของโรงพยาบาลจากประวัติการจ่ายยา โดยถูกเลือกด้วยวิธีการเลือกตัวอย่างแบบสุ่มแบบมีระบบในอัตราส่วน 1:1 รวมผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาจำนวน 286 ราย รูปที่ 1 สรุปการคัดเลือกตัวอย่างในการวิจัย

การบริการในคลินิกวาร์ฟาริน

คลินิกวาร์ฟารินจัดตั้งมาเป็นเวลา 7 ปี โดยให้บริการแก่ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรับประทานยาวาร์ฟาริน โดยได้รับความร่วมมือจากสหวิชาชีพ ได้แก่ อายุรแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด เกสซิก และพยาบาล การดำเนินงานเริ่มจากผู้ป่วยพบพยาบาลเพื่อซักประวัติ จากนั้นผู้ป่วยพบแพทย์และพบเภสัชกรเป็นลำดับสุดท้าย การบริการในแต่ละครั้งสำหรับผู้ป่วย 1 รายใช้เวลา 20-30 นาที ดังนี้ ประเมินผู้ป่วยตามแนวทางที่กำหนด ปรับยาวาร์ฟารินโดยแพทย์ตามแนวทางที่กำหนดโดยอ้างอิงจากแนวเวชปฏิบัติ Standard guideline (23) และติดตามผู้ป่วยว่ารับประทานยาและปฏิบัติตามถูกต้องหรือไม่

การให้คำปรึกษาในการรับประทานยาและการปฏิบัติตนแต่ละครั้งจะมีการประเมินดังต่อไปนี้ 1. ข้อบ่งชี้ของยาวาร์ฟาริน ระดับ INR ที่เป็นเป้าหมาย ระยะเวลาที่ต้องกินวาร์ฟาริน 2. ตรวจระดับ INR ขนาดของยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ ระดับฮีมาโตคริตและฮีโมโกลบิน 3. ตรวจสอบโรคประจำตัวและยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย 4. ฝ้าระวังการลิ่มกินยา การเปลี่ยนแปลงของยาอื่น ๆ และอาหารที่กินสมุนไพร และแอลกอฮอล์ 5. สอบถามและวางแผนเกี่ยวกับการผ่าตัดหรือตั้งครรภ์ 6. ให้คำแนะนำปรึกษา และ 7. นัดหมายเพื่อติดตามครั้งถัดไป

หากผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย เกสซิกประเมินความรู้และให้ความรู้เพิ่มเติมในเรื่องการปฏิบัติตัวและอาหารผลไม้ตามฤดูกาลที่อาจมีผลต่อยา เกสซิกยังประเมินสิ่งที่บ่งบอกถึงภาวะเลือดออกและประเมินวิธีการรับประทานยาและเสริมแรงแก่ผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา หากพบว่าผู้ป่วยมีระดับสูงหรือต่ำกว่าค่าเป้าหมาย แพทย์จะปรับเพิ่มยาหรือลดยาอยู่ในช่วงร้อยละ 5 ถึง 20 และปรับวิธีการใช้ยาตามแนวทางที่กำหนด เกสซิกปรึกษาแพทย์เมื่อขนาดยาที่แพทย์ปรับไม่เป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้ กรณีที่ผู้ป่วยมีค่า INR สูงในขั้นวิกฤต แพทย์อาจจะพิจารณาให้ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล พร้อมทั้งปรับขนาดยา เกสซิกประจำคลินิกส่งต่อข้อมูลที่มีให้เกสซิกที่ดูแลผู้ป่วยต่อไป



รูปที่ 1. กระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

ตารางที่ 1. ตัวอย่างคำนวณเป็นสัดส่วนระยะเวลาที่ INR ได้ตามเป้าหมาย (%TTR)

ครั้งที่	วันที่ตรวจ INR	ค่า INR	จำนวนวันที่ปลอดภัย	
1	1 สิงหาคม 2561	2.4		
2	17 สิงหาคม 2561	3.2	12	ครั้งที่ 1 และ 2 INR ต่างกัน 0.8 ระยะเวลา 16 วัน
3	30 สิงหาคม 2561	1.5	7.65	ครั้งที่ 2 และ 3 INR ต่างกัน 1.7 ระยะเวลา 13 วัน
4	1 กันยายน 2561	2.0	0	ครั้งที่ 3 และ 4 INR ต่างกัน 0.5 ระยะเวลา 2 วัน

INR เป้าหมายของผู้ป่วย คือ 2.0-3.0 ในช่วงวันที่ 1-17 สิงหาคม 2564 รวม 16 วัน ช่วงที่ค่า INR ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วย รายนี้ คือ $3.0 - 2.4 = 0.6$ และค่า INR เปลี่ยนแปลงไปทั้งหมด $3.2 - 2.4 = 0.8$ การคำนวณจำนวนวันที่ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย คือ $0.6 \times 16 / 0.8$ หรือ 12 วัน สมการคำนวณ %TTR คือ จำนวนวันที่ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย $\times 100 /$ จำนวนวันที่รักษา หรือ $12 \times 100 / 16 =$ ร้อยละ 75

กรณีที่มีการวัด INR มากกว่าสองครั้ง การคำนวณทำในลักษณะข้างต้นในทุกช่วง สมการคำนวณ %TTR คือ จำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษามาบวกกันหารด้วยจำนวนวันทั้งหมด หรือ $(12 + 7.65) \times 100 / (16 - 13 - 2) =$ ร้อยละ 63.38

การดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยตามแบบฟอร์ม บันทึกที่ประกอบด้วยเพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง อาการทางคลินิก การวินิจฉัยโรคของแพทย์ วันที่เริ่มยารักษา ค่า INR 3 ครั้งล่าสุด ปัญหาที่พบในการใช้ยา ค่า INR เป้าหมาย โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ การใช้สมุนไพรและอาหารเสริม อาการข้างเคียงจากยา

ผลลัพธ์หลักในการวิจัย คือ สัดส่วนเวลาของ INR ที่อยู่ในเป้าหมายต่อเวลาที่มาติดตามการรักษาทั้งหมดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่ติดตามไปจนครบ 3 ครั้งระดับ INR (%TTR) และระยะห่างการตรวจ INR ทุกครั้งของผู้ป่วยแต่ละรายจะนำมาคำนวณเป็น %TTR โดย Rosendaal's linear interpolation method (22) ดังตัวอย่างในตารางที่ 1

การวิเคราะห์ข้อมูล

การทดสอบความแตกต่างของปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกฟารินและคลินิกทั่วไปที่เป็นตัวแปรลักษณะเชิงคุณภาพใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test ส่วนที่เป็นตัวแปรเชิงปริมาณใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ Independent t-test การทดสอบความแตกต่างของผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มใช้ Independent t-test การทดสอบทางสถิติใช้ค่าความเชื่อมั่นที่ระดับร้อยละ 95

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยในคลินิกฟารินและคลินิกทั่วไป ไม่แตกต่างกันในเรื่องอายุ เพศ ข้อบ่งใช้ในการไต่สวนฟาริน

โรคร่วม การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด และการใช้ยาอื่น ๆ ที่มีอันตรกิริยาต่อยารักษาฟาริน (ตารางที่ 1) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในคลินิกฟารินเท่ากับ 68.96 ± 13.82 ปี (พิสัย 33-92 ปี) ไม่แตกต่างกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในคลินิกทั่วไป 60.82 ± 12.37 ปี (พิสัย: 37-83 ปี) ($P=0.75$) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีสัดส่วนของเพศชายและหญิงพอ ๆ กัน

ข้อบ่งใช้ในการใช้ยารักษาฟารินของผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกฟารินและกลุ่มคลินิกทั่วไปไม่มีความแตกต่างกัน ข้อบ่งใช้ที่พบมากที่สุดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือ atrial fibrillation (ร้อยละ 65.00 และ 66.43 ตามลำดับ, $P=0.94$) อันดับที่สอง คือ การเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (ร้อยละ 18.89 และ 12.59 ตามลำดับ, $P=0.13$) ส่วนข้อบ่งใช้อื่น ๆ ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง ลิ้มเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำที่ขาหรือที่ปอด ลิ้มเลือดในหัวใจ และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบโรคร่วมไม่แตกต่างกัน ได้แก่ ดับแฉียง ไตวายเรื้อรังระดับ 3-5 ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคไตเรื้อรัง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ

ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกฟารินมีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดอื่นร่วมด้วย 11 คน (ร้อยละ 7.69) ผู้ป่วยในกลุ่มทั่วไปใช้ยาดังกล่าวร่วมด้วย 7 คน (ร้อยละ 4.90) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.29$) การใช้ยาอื่น ๆ ที่มีอันตรกิริยากับยารักษาฟารินพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ($P=0.68$) ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกฟารินดื่มสุรา 1 คน (ร้อยละ 0.7) ซึ่งเท่ากับในกลุ่มคลินิกทั่วไป แต่คลินิกทั่วไปไม่มีผู้สูบบุหรี่ ขณะที่ในกลุ่มคลินิกฟารินมีผู้สูบบุหรี่ 1 คน ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินจำแนกตามข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	คลินิกแอสไพริน (n=143)		คลินิกทั่วไป (n=143)		P
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					
ชาย	74	51.75	73	51.05	0.95
หญิง	69	48.25	70	48.95	
อายุ (ปี): พิสัย	33-92		37-83		
เฉลี่ย	68.96±13.82		60.82±12.37		0.75
18-30	0	0	0	0	
31-40	5	3.5	9	6.29	
41-50	17	11.89	21	14.69	
51-60	26	18.18	32	22.38	
61-70	24	16.78	45	31.47	
71-80	47	32.87	22	15.38	
81-90	22	15.38	14	9.79	
>90	2	1.4	0	0	
โรคที่ได้รับการวินิจฉัย					
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	93	65	95	66.43	0.94
โรคหลอดเลือดสมอง	5	3.5	24	16.78	0.09
ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบโลหะ	27	18.89	18	12.59	0.13
เส้นเลือดอุดตันที่ขาหรือปอด	18	12.59	5	3.5	0.41
เส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	0	0	1	0.7	1
โรคร่วมของผู้ป่วย					
โรคเบาหวาน	6	4.20	14	9.80	0.42
โรคความดันโลหิตสูง	48	33.57	55	38.46	0.70
โรคหัวใจล้มเหลว	17	11.89	6	4.20	0.44
โรคไตวายเรื้อรัง (ระยะที่ 3-5)	3	2.10	3	2.10	1.00
โรคตับแข็ง	1	0.7	2	1.4	1
โรคไทรอยด์	8	5.6	3	2.1	0.25
โรคไขมันในเส้นเลือด	32	22.38	35	24.48	0.85
โรคหลอดเลือดหัวใจ	18	12.59	6	4.2	0.41
การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด	11	7.69	7	4.90	0.29
ยาที่ใช้รวม ¹	20	13.99	15	10.49	0.68
ยาโรเฟมบิซีน	1	0.7	1	0.7	
ยาฟิโนทีน	1	0.7	3	2.1	
อาหารเสริม	2	1.4	4	2.8	
NSAIDs	5	3.5	1	0.7	
ไม่ทราบชนิด	2	1.4	2	1.4	
สมุนไพร	7	4.9	3	2.1	

ตารางที่ 1. จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาตัวฟารินจำแนกตามข้อมูลทั่วไป (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	คลินิกตัวฟาริน (n=143)		คลินิกทั่วไป (n=143)		P
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
พฤติกรรมทางสังคม					
บุหรี	0	0	0	0	1.00
แอลกอฮอล์	1	0.70	1	0.70	1.00
คาเฟอีน	1	0.70	0	0	1.00

1: ยาที่ใช้ร่วมเป็นข้อมูลตอนเริ่มการศึกษาและมีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาตัวฟาริน

การควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด

ผู้ป่วยกลุ่มคลินิกตัวฟารินมี %TTR สูงกว่ากลุ่มคลินิกทั่วไป แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 54.85±31.26 และ 50.20±3.70 ตามลำดับ; P=0.43) ระยะการติดตาม INR ของทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน (101.46±41.97 และ 98.60±47.93 วัน ตามลำดับ; P=0.28) ค่าเฉลี่ยของระยะติดตามตรวจ INR หลังจาก INR < 1.5 หรือ > 5.0 ของผู้ป่วยในคลินิกตัวฟาริน เท่ากับ 13 วัน ซึ่งเร็วกว่าในกลุ่มคลินิกทั่วไปที่ระยะติดตามตรวจ INR เท่ากับ 47 วัน

จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูงของกลุ่มคลินิกตัวฟาริน (INR < 1.5 หรือ > 5.0) น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มคลินิกทั่วไป (1 รายหรือร้อยละ 0.7 และ 3 รายหรือร้อยละ 2.1 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 2

ความปลอดภัย

ผู้ป่วยกลุ่มคลินิกตัวฟารินตรวจพบปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาตัวฟารินทั้งหมด 41 เหตุการณ์ แบ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ 6 เหตุการณ์ อันตรกิริยาจากยาอื่นร่วมกับยาตัวฟาริน 17 เหตุการณ์ ได้รับการปรับขนาดยาที่สูงเกินไป 3 เหตุการณ์ และปัญหาเรื่องความร่วมมือในการ

รับประทานยาของผู้ป่วย 15 เหตุการณ์ ทั้งหมดได้รับการแก้ปัญหาอย่างทันท่วงที ส่วนผู้ป่วยในคลินิกทั่วไปพบปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาตัวฟารินทั้งหมด 7 เหตุการณ์ ในกลุ่มคลินิกตัวฟารินมีอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 0.69 คน-ปี และในคลินิกทั่วไปพบโอกาสเกิดเหตุการณ์ 0.11 คน-ปี ดังแสดงในตารางที่ 3

ภาวะแทรกซ้อนจากยาตัวฟาริน

การเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วยกลุ่มคลินิกตัวฟารินและกลุ่มคลินิกทั่วไปไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งภาวะเลือดออกแบบรุนแรงและแบบไม่รุนแรง การศึกษาพบการเกิดภาวะเลือดออกแบบไม่รุนแรง เพียง 1 คน โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกตัวฟาริน โดยพบว่าผู้ป่วยเกิด Ecchymosis จากการได้รับยาตัวฟารินขนาดยา 40 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และมีค่า INR 3.57

การอภิปรายและสรุปผล

จากการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกตัวฟารินมี %TTR ไม่ต่างจากผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกทั่วไป โดยมีค่าเท่ากับร้อยละ 54.85 และ 50.20 ของจำนวนวันทั้งหมด

ตารางที่ 2. ค่า INR ของผู้ป่วยกลุ่มคลินิกตัวฟารินและกลุ่มคลินิกทั่วไป

ระดับ INR ของผู้ป่วย	ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกตัวฟาริน (n=143)		ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกทั่วไป (n=143)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
<1.5	1	0.70	3	2.10
1.8-2.5	21	14.69	0	0
2.0-3.0	94	65.73	122	87.41
2.5-3.5	27	18.89	18	12.59
>5	0	0	0	0
%TTR	54.85±31.26		50.20±3.70	

ตารางที่ 3. ความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือด

รายการ	ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกวาร์ฟาริน (n=143)		ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกทั่วไป (n=143)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อาการไม่พึงประสงค์				
แพ้ยาวาร์ฟาริน	2	1.39	1	0.69
อาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร	4	2.79	3	2.09
ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา	15	10.48	3	2.09
อันตรกิริยาระหว่างยา	17	11.88	0	0
ขนาดยาสูงเกินไป	3	2.09	0	0

ตามลำดับ โดยในกลุ่มคลินิกวาร์ฟารินมี %TTR มากกว่าผู้ป่วยในคลินิกทั่วไปร้อยละ 4.65 ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มของโรงพยาบาลศรีสะเกษมีผลการควบคุมระดับ INR ให้เข้าเป้าหมายอยู่ในระดับดี (ร้อยละ 40-60) แต่มีการควบคุมระดับ INR ให้เข้าเป้าหมายของทั้งสองกลุ่มน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ (17, 18, 20)

ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกวาร์ฟารินและกลุ่มคลินิกทั่วไปมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการตรวจติดตามค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาใกล้เคียงกัน เท่ากับ 101.46 ± 41.97 และ 98.60 ± 47.93 วัน ตามลำดับ จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (24) พบว่า ในผู้ป่วยที่กินยาวาร์ฟารินมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงชันมากหลายเท่าตัวถ้า INR > 5.0 โดยเพิ่มจาก ร้อยละ 4 เป็น ร้อยละ 50 และจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างมีนัยสำคัญถ้า INR < 1.5 จากการศึกษาพบว่า กลุ่มคลินิกวาร์ฟาริน มีผู้ป่วยที่มี INR < 1.5 หรือ > 5.0 น้อยกว่ากลุ่มคลินิกทั่วไป ค่าเฉลี่ยของระยะติดตามตรวจ INR หลังจาก INR < 1.5 หรือ > 5.0 ของคลินิกวาร์ฟาริน เท่ากับ 13 วัน ซึ่งเร็วกว่ากลุ่มคลินิกทั่วไปที่ระยะติดตามตรวจ INR เท่ากับ 47 วัน อาจเนื่องมาจากระยะเวลาการศึกษาไม่เพียงพอต่อการคำนวณระยะเวลาติดตามที่แท้จริง และแต่ละคลินิกมีการนัดผู้ป่วยมาตามอาการ อาจมีผู้ป่วยบางรายที่แพทย์นัดเร็ว หรือผู้ป่วยมาก่อนนัด ซึ่งการนัดหมายจำนวนวันที่แตกต่างกันมีผลต่อค่า %TTR เนื่องจากในสมการต้องใช้ตัวแปรเป็นจำนวนวันที่คาดว่า INR จะอยู่ในช่วงที่ปลอดภัย

การศึกษาแบบย้อนหลัง แบบเชิงทดลอง และการวิเคราะห์ห้อยภูมิในเรื่องผลการควบคุมระดับ INR โดยคลินิกวาร์ฟารินเทียบกับการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินแบบปกติโดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปหรือแพทย์เวชปฏิบัติครอบครัว (15-20) พบว่า คลินิกวาร์ฟารินสามารถเพิ่ม

ประสิทธิภาพของการควบคุม INR ให้อยู่ในเป้าหมายมากขึ้นและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนลดลง อันได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกแบบไม่รุนแรง/หรือแบบรุนแรง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวสามารถพบได้โดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน แต่มีความขัดแย้งกับผลการศึกษาอื่น เนื่องจากการศึกษานี้กำหนดผลการศึกษาลหลักเป็น %TTR และเนื่องจากในคลินิกวาร์ฟารินมีการใช้ระดับ INR เป้าหมายแตกต่างกันหลายระดับ เช่น 2.0-3.0, 1.8-2.5, 1.8-3.0, และ 2.5-3.5 แต่ในกลุ่มคลินิกทั่วไปมีเพียง 2 ช่วง 2.0-3.0 และ 2.5-3.5 ที่เป็นเช่นนี้เนื่องมาจากข้อจำกัดของรูปแบบการวิจัย ทำให้ไม่ทราบค่า INR เป้าหมายที่แท้จริงของผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกทั่วไป ดังนั้นจึงต้องอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติ (5, 22, 25, 26) ซึ่งกำหนด INR เป้าหมายตามข้อบ่งชี้ของการใช้ยาวาร์ฟาริน

การมีเภสัชกรประจำคลินิกวาร์ฟารินทำให้มีการตรวจสอบและค้นพบปัญหา ซึ่งนำไปสู่การแก้ไขที่มีประสิทธิภาพในขณะที่ในคลินิกทั่วไปเป็นการทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ทำให้ในคลินิกวาร์ฟารินมีโอกาสพบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าได้ จากการศึกษาในกลุ่มคลินิกวาร์ฟารินพบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยกว่าในกลุ่มคลินิกทั่วไป โดยพบจำนวน 1 รายที่เกิดภาวะเลือดออกแบบไม่รุนแรงชนิด Ecchymosis โดยผู้ป่วยมี INR 3.57 แต่ไม่พบภาวะเลือดออกแบบรุนแรง

เภสัชกรสามารถตรวจพบปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาวาร์ฟารินได้ทั้งหมด 41 เหตุการณ์ และในคลินิกทั่วไปพบเพียง 7 เหตุการณ์ คิดเป็นอัตรา 0.69 และ 0.11 คน-ปีตามลำดับ ปัญหาที่พบมากที่สุด คือ อันตรกิริยาระหว่างยา ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา และอาการไม่พึงประสงค์จาก

ยา ตามลำดับ ความแตกต่างอาจมาจากการใช้ยาอาหาร หรือสมุนไพรที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของวาร์ฟารินน้อยกว่าของผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกทั่วไป เนื่องจากแพทย์ที่ดูแลประจำอาจไม่ทราบหรือไม่ได้ซักถามโดยละเอียดเหมือนเจ้าหน้าที่ของคลินิกวาร์ฟาริน ขณะที่ในคลินิกวาร์ฟารินมีเภสัชกรประจำทำหน้าที่ตรวจสอบขนาดยา จำนวนยา วิธีการรับประทานยา รวมถึงประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วย ทำให้มีโอกาสพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัญหาที่เกิดจากการใช้วาร์ฟารินได้มากกว่ากลุ่มคลินิกทั่วไป เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (27,28) พบว่าสอดคล้องกันกับผลการศึกษา ซึ่งส่วนมากพบปัญหาในเรื่องของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยในกลุ่มคลินิกวาร์ฟารินมีผลการควบคุมค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากขึ้นกว่าการศึกษาเมื่อปี 2560 (21) และมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาจากคลินิกทั่วไป แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากกลุ่มคลินิกวาร์ฟารินมีการติดตามผู้ป่วยถี่ขึ้นเมื่อเทียบกับปีก่อน นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับความรู้จากเภสัชกรประจำคลินิกวาร์ฟารินทำให้ตระหนักถึงความสำคัญในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในเป้าหมาย รวมทั้งทราบการปฏิบัติตัวให้ค่าเลือดอยู่ในเป้าหมายมากขึ้น เช่น รู้ว่าควรหลีกเลี่ยงอาหารและสมุนไพรชนิดใด หรือระมัดระวังการบริโภคผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมากขึ้น ทั้งนี้ผู้ป่วยสามารถสังเกตภาวะผิดปกติได้ ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้เร็ว

ข้อจำกัดสำหรับการวิจัยนี้ ได้แก่ ปัจจัยพื้นฐานที่ควรประเมินเพิ่มเติมเพื่อให้สามารถแปลผลการควบคุม INR ได้ดีขึ้น เช่น ระดับการศึกษาของผู้ป่วย ความรู้ของผู้ป่วยก่อนและหลังเข้าคลินิก นอกจากนี้ระยะเวลาในการติดตามศึกษาผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากมีข้อจำกัดของระยะเวลาการศึกษา ทำให้ไม่สามารถประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกที่สำคัญในการศึกษา เช่น อัตราการนอนโรงพยาบาล การเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต

ข้อเสนอแนะ

การบริหารเภสัชกรรมควรทำอย่างต่อเนื่องทั้งในขณะผู้ป่วยพักรักษาในโรงพยาบาลและการมาตามนัดที่แพทย์นัดที่แผนกผู้ป่วยนอก ซึ่งอาจขยายไปในกลุ่มผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ด้วย ในการปฏิบัติงาน แนะนำให้ใช้ค่า expanded INR โดยกำหนดช่วงที่ยอมรับได้ตามการปฏิบัติงานจริง

เช่น INR เป้าหมาย ± 0.3 แล้วคำนวณ %TTR โดยรวมเพื่อสะท้อนให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการให้บริการตามการปฏิบัติงานจริง นอกจากนี้ โรงพยาบาลควรจัดทำแนวทางการติดตามและประเมินผลการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟาริน และการมาพบแพทย์นอกเวลาราชการ รวมถึงการส่งต่อผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินที่ต้องไปรักษาตัวที่โรงพยาบาลใกล้บ้านต่อเนื่อง เพื่อรักษาระดับ INR ที่เหมาะสม

การศึกษาในอนาคตควรใช้จำนวนผู้ป่วยมากขึ้น มีระยะเวลาในการติดตามนานขึ้น และวัดผลการศึกษาเป็นอัตราการมาตรวจฉุกเฉิน อัตราการนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิต ตลอดจนมีการประเมินความรู้ก่อนและหลังที่ได้รับการอบรมเรื่องยาวาร์ฟารินและข้อปฏิบัติเมื่อได้รับยา และเพิ่มปฏิทินความรู้หลังจากที่ผู้ป่วยรักษาตัวบนหอผู้ป่วยเพื่อเป็นการส่งต่อข้อมูลการรักษาจากงานบริการผู้ป่วยในสู่การบริการผู้ป่วยนอก ในอนาคต ควรวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการจัดตั้งคลินิกวาร์ฟาริน เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศกำลังพัฒนาซึ่งมีทรัพยากรด้านบุคคลและสาธารณสุขจำกัด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลศรีสะเกษ และหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมที่เห็นชอบให้ดำเนินงานมาอย่างต่อเนื่อง รวมทั้งหัวหน้างานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอกและเภสัชกรทุกท่านที่ให้คำแนะนำการใช้ยาแก่ผู้ป่วย ขอขอบพระคุณทีมสหวิชาชีพ ไม่ว่าจะเป็นแพทย์พยาบาล ผู้ช่วยเหลือคนไข้ที่ช่วยกันดูแลการใช้ยาของผู้ป่วย นอกจากนี้ ขอขอบคุณผู้ป่วยและญาติของผู้ป่วยทุกคนที่ให้ความร่วมมือในการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl): 454S-545S.
2. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl): 546S-92S.
3. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl): 593S-629S.
4. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl): 630S-69S.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl): 160S-98S.
6. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005; 165: 1095-106.
7. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. Ann Intern Med. 1996; 124: 970-9.
8. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet. 1996; 348(9025): 423-8.
9. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. Ann Intern Med 1994; 120: 897-902.
10. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. Stroke. 1995; 26: 1471-7.
11. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994; 154: 1449-57.
12. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med. 1996; 156: 409-16.
13. Boonbaichaiyapruk S, Panchavinnin P, Suthichaiyakul T, Benjanuwatra T, Sukananandachai B, Mahawanakul W, et al. Behavior of prothrombin time (INR) in response to warfarin therapy in a Thai population. Thai Heart Journal 2006; 19: 85-9.
14. Lertsinudom S CP, Chaiaokum A. Drug use review of warfarin in medicine ward, Srinagarind hospital. Srinagarind Medical Journal 2010; 25: 6-13.
15. Garabedian-Ruffalo SM, Gray DR, Sax MJ, Ruffalo RL. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. Am J Hosp Pharm. 1985; 42: 304-8.
16. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and healthcare costs. Arch Intern Med. 1998; 158: 1641-7.
17. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. CMAJ 2003; 169: 293-8.
18. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. Chest 2005; 127: 1515-22.
19. Cios DA, Baker WL, Sander SD, Phung OJ, Coleman CI. Evaluating the impact of study-level

- factors on warfarin control in U.S.-based primary studies: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 916-25.
20. 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.
 21. Ketchumpon K, Eaokareok S, Pimanpeang W. Cardiology. Clinical outcomes of pharmacist-managed care for warfarin clinic in Sisaket hospital [online]. 2014 [cited Nov 13, 2019]. Available from: www.crhospital.org/CNF2014/?P=regist_chk
 22. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Vander Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236-9.
 23. Heart Association of Thailand. Guideline of oral anti-coagulants treatment 2011. Bangkok: National Health Security Office; 2011.
 24. Gallus AS, Baker RI, Chong BH, Ockelford PA, Street AM. Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2000; 172: 600-5.
 25. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 854-906.
 26. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, deLeon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update in incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008; 118: e523-661.
 27. Panichsombat T. Development of pharmaceutical care for warfarin patients in Bantak hospital [online]. 2018 [cited Mar 12, 2021]. Available from: bantakhospital.go.th/file/20827483120170118_232355.pdf.
 28. Prasopakarakit A. Development of warfarin clinic for patients in Ratchapipat hospital online]. 2018 [cited Mar 12, 2021]. Available from: 203.155.220.238/csc/attachments/article/196/pharma630301.pdf