Original Article นิพนธ์ต้นฉบับ

การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยใช้โปรตามีนเป็นเครื่องมือส่งสัญญาณ

จีรติการณ์ พิทาคำ[1] ภ.บ., นุชจรีย์ สุทธิธง[1] ภ.บ., พิราภรณ์ อยู่เหลี่ยง[1] ภ.บ.,
อรินทยา พรหมินธกุล[2] พ.บ.
[1]ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
[2]ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ส่งบทความ : 7 ธ.ค. 2564
แก้ไขบทความ : 8 มี.ค. 2565
ตีพิมพ์บทความ : 10 มี.ค. 2565

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยใช้โปรตามีนเป็นตัวส่งสัญญาณและวิเคราะห์สาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้

วิธีการศึกษา: การศึกษาสังเกตแบบย้อนหลัง โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการสั่งใช้ยาโปรตามีนตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ผู้ทำการประเมินคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการใช้ยา 1 คน และเภสัชกร จำนวน 3 คน เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และประเมินเหตุการณ์ที่ป้องกันได้ คือ Naranjo's algorithm และ Schumock and Thornton scale

ผลการวิจัย: จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งยาโปรตามีนจำนวน 35 ราย พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวมทั้งสิ้น 10 เหตุการณ์ (ร้อยละ 28.6) จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้จำนวน 6 เหตุการณ์ (ร้อยละ 60.0) ทุกเหตุการณ์จัดอยู่ในระดับ E ตามเกณฑ์ของ NCC MERP (ร้อยละ 100) ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุมากที่สุด คือ enoxaparin (ร้อยละ 50.0) สาเหตุที่พบมากสุดคือ ขนาดยาไม่เหมาะสม (ร้อยละ 83.3)

สรุป: การใช้โปรตามีนเป็นตัวส่งสัญญาณ ทำให้ค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับวิธีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบสมัครใจ ซึ่งเป็นวิธีการหลักที่ใช้ของโรงพยาบาล โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบไม่พบจากการรายงานแบบสมัครใจ ซึ่งส่วนใหญ่จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ โดยสาเหตุเกิดจากขนาดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่เหมาะสมซึ่งพบในขั้นตอนการสั่งยา

คำสำคัญ: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, ตัวส่งสัญญาณ, โปรตามีน

ติดต่อบทความ
ภญ.จีรติการณ์ พิทาคำ, งานบริหารข้อมูลทางเภสัชกรรมและสนับสนุนระบบยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
E-mail: cheeratikarn.p@gmail.com

Detecting adverse drug events with the use of Protamine as a trigger tool

Cheeratikarn Phithakham[1] B.Pharm., Nutjaree Suttitong[1] Pharm.D.,
Piraporn Yuliang[1] Pharm.D., Arintaya Phrommintikul[2] MD.
[1]Pharmacy Department, Maharaj Nakorn Chaing Mai Hospital
[2]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Submitted: 7 Dec 2021
Revised: 8 Mar 2022
Published: 10 Mar 2022

Objectives: To study results of the detection of adverse drug event (ADE) from anticoagulant therapy by applying protamine as a trigger tool and to identify causes of the ADEs classified as preventable.

Methods: A retrospective, observational study collected data from a medical record review of hospitalized patients receiving protamine prescriptions from January 2016 to December 2018 at a university hospital. Evaluators included a cardiologist and 3 pharmacists. Naranjo's algorithm and Schumock and Thornton scale were selected as assessment tools for causality and preventability of the ADEs.

Results: The medical record review of 35 patients receiving protamine prescriptions revealed that a total number of 10 events of ADEs was detected (28.6%). Out of 10 events, 6 events were classified as preventable ADEs (60%). All events were categorized as Category E according to NCC MERP index (100%). The most common causative drug was enoxaparin (50%). Inappropriate dose was most frequently found to be the cause of the events (83.3%).

Conclusion: Applying protamine as a trigger tool enhanced the detection of ADEs in comparison with spontaneous ADE reporting alone which is a standard practice in hospital. The detected ADEs were not reported from the spontaneous reporting, and were mostly categorized as preventable ADEs. The most common cause of the ADEs was ascribed to the inappropriate dose of anticoagulants when being prescribed.

Keywords: Adverse drug event, Trigger tool, Protamine

Contact:
Cheeratikarn Phithakham Phram.D., Pharmacy Department, Maharaj Nakorn Chaing Mai Hospital
E-mail: cheeratikarn.p@gmail.com

บทนำ

สถาบันพัฒนาสุขภาพของประเทศสหรัฐอเมริกา (Institute for Healthcare Improvement: IHI) ได้พัฒนา global trigger tool เพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) ที่อาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยให้ครอบคลุมเพิ่มขึ้น โดย trigger tool ที่ IHI เสนอนั้นประกอบด้วย 6 ด้าน (module) ได้แก่ การดูแลผู้ป่วย (care module) การผ่าตัด (surgical module) การดูแลผู้ป่วยภาวะวิกฤต (intensive care module) การดูแลมารดาและทารก (perinatal module) การดูแลผู้ป่วยฉุกเฉิน (emergency department module) และการใช้ยา (medication module) ซึ่งประกอบด้วยตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 13 รายการ[1] โดยในประเทศไทยนั้นทางสถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน)ได้ส่งเสริมให้มีการใช้ตัวส่งสัญญาณเป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug event, ADE)[2]

โรงพยาบาลในประเทศไทยหลายแห่งได้นำการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านยาโดยใช้ตัวส่งสัญญาณไปใช้อย่างแพร่หลาย โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีใช้ตัวส่งสัญญาณ vitamin K และระดับ international normalized ratio (INR) > 6 ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา warfarin[3] โรงพยาบาลหาดใหญ่และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ใช้ตัวส่งสัญญาณ sodium polystyrene และ calcium polystylene sulfonate ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ hyperkalemia ที่เกิดจากยา potassium supplement เป็นต้น[3,4] การศึกษาในโรงพยาบาลประจำจังหวัดแห่งหนึ่งในประเทศไทย พบว่าชนิดของตัวส่งสัญญาณแต่ละตัวอาจจะทำให้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้แตกต่างกัน ทั้งนี้ควรมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนตัวส่งสัญญาณให้เหมาะสมกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาล[5] จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการใช้ตัวส่งสัญญาณมีประโยชน์ในการค้นหาผู้ป่วยที่อาจเกิด ADE นอกจากนี้ยังใช้วัดอัตราการเกิด ADE ในโรงพยาบาลได้ โดยสามารถคำนวณการเกิด ADE ต่อ 1,000 วันนอน หรือร้อยละของการเกิด ADE ในผู้ป่วยที่มานอนโรงพยาบาล หรืออาจวัดเป็นอัตราการเกิด ADE ต่อ 1,000 dose ของยาที่ใช้ก็ได้[3] นอกจากนี้ยังสามารถวิเคราะห์หาสาเหตุราก (root cause analysis) ของการเกิด ADE และหาแนวทางการป้องกันที่เหมาะสมได้

โปรตามีน (protamine) เป็นยาต้านพิษ (antidote) มีลักษณะเป็น basic peptide ถูกนำมาใช้เพื่อสลายฤทธิ์ของ heparin และออกฤทธิ์ในการต้านฤทธิ์ของ thrombin เกือบทั้งหมดที่เกิดมาจากตัวยา low molecular weight heparin (LMWHs) นอกจากนี้ยังสามารถต้านฤทธิ์ของ Factor Xa บางส่วน[6-7] ในทางปฏิบัติ protamine จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออก (bleeding) จากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ได้แก่ heparin และยากลุ่ม low molecular weight heparin ดังนั้นการใช้ยา protamine ในผู้ป่วยอาจจะเป็นการส่งสัญญาณว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้น โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิมีระบบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบสมัครใจ (spontaneous report) พบว่ามีรายงานการใช้ยา protamine ปริมาณมาก แต่ไม่พบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยใช้โปรตามีนเป็นตัวส่งสัญญาณ และวิเคราะห์สาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ เพื่อนำมาวิเคราะห์หาสาเหตุรากและหาแนวทางสำหรับเสนอเป็นนโยบายในการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนา โดยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังในผู้ป่วยในที่ได้รับการสั่งใช้ยา protamine ตั้งแต่วันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ขนาด 1,400 เตียง ซึ่งมีระบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบบสมัครใจ

เกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยในที่ได้รับการสั่งใช้ยา protamine ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลในช่วงที่ทำการศึกษา

เกณฑ์คัดออก คือ

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา protamine แต่ไม่พบหลักฐานการใช้ยา protamine ในเวชระเบียน

2. ผู้ป่วยที่ไม่มีการ scan เวชระเบียนลงในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์

3. ผู้ป่วยที่ได้รับ protamine อันเนื่องมาจากการรักษาการผ่าตัดที่เกี่ยวเนื่องกับหลอดเลือดหัวใจ เพื่อใช้ในการ neutralize heparin อันเนื่องมาจากการผ่าตัด

4. ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา protamine ด้วยข้อบ่งใช้อื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวกับการใช้เพื่อต้านพิษจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา

1. ค้นหารายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งยา protamine ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล จากนั้นคัดผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ ทั้งนี้จะบันทึกข้อมูลเป็นลำดับที่ โดยลำดับที่นี้จะไม่สามารถสืบค้นย้อนหลังไปยังข้อมูลผู้ป่วยได้

2. ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยดังกล่าวโดยคณะผู้ทำการศึกษาซึ่งประกอบด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านการใช้ยา 1 ท่าน และเภสัชกรที่มีประสบการณ์ในการทำงานด้านการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 3 ท่าน หากพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างอาการที่เกิดขึ้นกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยใช้ Naranjo's algorithm[8]

3. จากนั้นประเมินว่าเหตุการณ์นั้นเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้หรือไม่โดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Schumock & Thornton[9] สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ ซึ่งเกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยานั้นจะนำมาจัดระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ของ NCC MERP[10] แล้ววิเคราะห์หาสาเหตุของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น

4. การศึกษานี้ได้รับการรับรองการยกเว้นการพิจารณารับรองเชิงจริยธรรมการศึกษาจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เลขที่ EXEMPTION-6298/2562

นิยามศัพท์

1. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event, AE) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา อาจสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์กับการใช้ยาก็ได้

2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug event, ADE) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา และได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา การศึกษานี้จะถือว่าเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเมื่อใช้ Naranjo's algorithm[8] ประเมินแล้วพบว่าผลการประเมินเป็น possible (อาจจะใช่) ขึ้นไป

3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้ ได้แก่ ภาวะเลือดออก หรือ aPTT prolong

4. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ (preventable ADE) หมายถึง อันตรายจากการใช้ยาที่เป็นผลมาจากความคลาดเคลื่อนทางยา

5. ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error; ME) หมายถึง เหตุการณ์ใดๆ ที่สามารถป้องกันได้ซึ่งอาจนำไปสู่การใช้ยาที่ไม่เหมาะสมหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ขณะที่ยาอยู่ในความควบคุมของบุคลากรวิชาชีพด้านสุขภาพ ผู้ป่วยหรือผู้บริโภค เหตุการณ์เหล่านั้นอาจเกี่ยวกับการปฏิบัติทางวิชาชีพ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ วิธีการปฏิบัติและระบบ ครอบคลุมการสั่งยา การสื่อสารคำสั่ง การจัดทำฉลาก/การบรรจุและการตั้งชื่อผลิตภัณฑ์ การปรุงยา การจ่ายยา การให้ความรู้ การติดตามและการสั่งใช้ยา[1] การแบ่งระดับความคลาดเคลื่อนทางยาของ NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention)[10] แบ่งเป็น 9 ระดับ ดังนี้ ระดับ A หมายถึง เหตุการณ์ซึ่งมีโอกาสที่จะก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย ระดับ B หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนขึ้น แต่ไม่ถึงผู้ป่วย ระดับ C หมายถึง เหตุการณ์เกิดขึ้นกับผู้ป่วย แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตราย ระดับ D หมายถึง เหตุการณ์ทำให้ผู้ป่วยต้องการการเฝ้าระวังเพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดอันตราย และ/หรือควรต้องได้รับการบำบัดรักษา ระดับ E หมายถึง เหตุการณ์ที่ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไขเพิ่มเติม ระดับ F หมายถึง เหตุการณ์ที่ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยและต้องนอนโรงพยาบาลหรืออยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ระดับ G หมายถึง เหตุการณ์ที่ส่งผลให้เกิดอันตรายถาวรแก่ผู้ป่วย ระดับ H หมายถึง เหตุการณ์ที่ส่งผลให้ต้องทำการช่วยชีวิตผู้ป่วย ระดับ I หมายถึง เหตุการณ์ที่อาจจะเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วย

6. ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding)[11] หมายถึง ภาวะที่มีการสูญเสียเลือดและมีผลทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการเติมเลือดปริมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 2 units of Packed Red Blood Cells (PRBCs) หรือมีผลทำให้ระดับ hematocrit ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 หรือเป็นภาวะเลือดออกที่เกิดบริเวณสมอง หรือมีผลทำให้เกิด stroke หรือเสียชีวิต

7. ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minor bleeding)[11] หมายถึง ภาวะที่มีการสูญเสียเลือดที่ไม่เข้ากันกับภาวะเลือดออกรุนแรง

8. Activated partial thromboplastin time (aPTT) prolong[12] หมายถึง ระดับ aPTT ที่มากกว่าเป้าหมายการรักษา (therapeutic range) ของการใช้ยาในกลุ่ม anticoagulant คือ มากกว่า 60-85 seconds

9. ฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ หมายถึง ฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งประกอบด้วยประวัติ

การรักษาทั้งหมดของผู้ป่วยระหว่างที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งได้จากการ scan เวชระเบียนแบบกระดาษเก็บไว้

10. ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ หมายถึง ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งประกอบด้วยประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยทั้งหมด

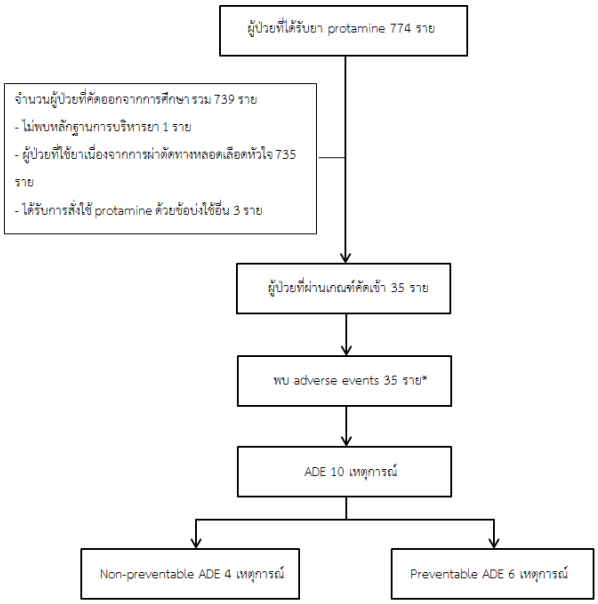
การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาในการสรุปข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ค้นพบจากตัวส่งสัญญาณ protamine ร้อยละของการค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ตัวส่งสัญญาณ protamine ร้อยละของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ต่อจำนวน ADEs ที่พบ และความถี่ของการจัดระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนที่พบ

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยที่ได้รับยา protamine ในช่วงที่ทำการศึกษาจำนวน 774 ราย คัดออกจากการศึกษา 739 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาอันเนื่องมาจากการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ จำนวน 735 ราย (ร้อยละ 95.0) ไม่พบหลักฐานการบริหารยา 1 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา protamine ด้วยข้อบ่งใช้อื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวกับการใช้เพื่อต้านพิษจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด 3 ราย พบผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 35 ราย ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

จากการทบทวนเวชระเบียนทั้งหมดในผู้ป่วย 35 รายที่เข้าเกณฑ์ พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 35 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและพบว่ามีสาเหตุจากโรค 25 ราย (ร้อยละ 71.4) และจัดเป็น ADE จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 28.6) ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนใหญ่จัดเป็น preventable ADE 6 ราย (ร้อยละ 60.0) สาเหตุที่พบคือ มีการปรับขนาดยาไม่เหมาะสม 5 ราย (ร้อยละ 83.3) และระยะเวลาของการ switch ยาไม่เหมาะสม 1 ราย (ร้อยละ 16.7) ทั้งนี้เมื่อจัดระดับความรุนแรงของ preventable ADE ที่พบ พบว่าจัดเป็นความรุนแรงในระดับ E ทั้งหมด 6 ราย (ร้อยละ 100) โดยยาที่พบว่าเป็นสาเหตุของ preventable ADE มากที่สุดคือ enoxaparin พบ 3 ราย (ร้อยละ 50.0) ดังแสดงในตารางที่ 2และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ major bleeding 2 ราย (ร้อยละ 33.3) minor bleeding 2 ราย (ร้อยละ 33.3) และ prolong aPTT 2 ราย (ร้อยละ 33.3) ทั้งนี้พบว่าเหตุการณ์ที่จัดเป็น preventable ADE ทั้ง 6 เหตุการณ์พบในขั้นตอนการสั่งใช้ยา ตัวอย่างเหตุการณ์ที่เป็น Preventable ADE ที่พบจากการทบทวนเวชระเบียนและแนวทางการป้องกันดังแสดงในตารางที่ 3



แผนภาพที่ 1 จำนวนกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มผู้ป่วยที่พบ adverse events ในการศึกษา

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แยกรายปี (n = 35)

	2559 (%)	2560 (%)	2561 (%)	Total
Adverse events	15	14	6	35
Adverse events suspected cause from disease	13 (86.7)	10 (71.4)	2 (33.3)	25 (71.4)
Adverse drug events	2 (13.3)	4 (28.6)	4 (66.7)	10 (28.6)
Causality of adverse drug events				
Possible	2 (100.0)	0	2 (50.0)	4 (40.0)
Probable	0	4 (100.0)	2 (50.0)	6 (60.0)
Preventability of adverse drug events				
Non-preventable ADE	0	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (40.0)
Preventable ADE	2 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	6 (6.0)
- An inappropriate dose	2 (50.0)	0	3 (100.0)	5 (83.3)
- Inappropriate switching time from enoxaparin to heparin	0	1 (100.0)	0	1 (16.7)

ตารางที่ 2 รายการยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้แยกรายปี (n = 6)

	Anticoagulants	Cases	Adverse drug event
2559	Enoxaparin	2	Minor Bleeding
2560	Enoxaparin	1	Prolong aPTT
2561	Heparin	2	Major Bleeding
	Tinzaparin	1	Prolong aPTT

ตารางที่ 3 ตัวอย่างเหตุการณ์ที่จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้

ลำดับ	ปีที่พบเหตุการณ์	ยาที่เป็นสาเหตุ	รายละเอียดเหตุการณ์
1	2559	Enoxaparin	ผู้ป่วยชาย อายุ 30 ปี หนัก 85 กิโลกรัม ถูกวินิจฉัยเป็น pulmonary embolism แพทย์สั่งจ่าย enoxaparin 0.8 mL (80 mg) SC q 12 hrs และเพิ่มขนาดเป็น 1.2 mL q 12 hrs เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: ผู้ป่วยไอเป็นเลือดสดประมาณ 50 mL และอาเจียนเป็นเลือด แพทย์จึงสั่งใช้ protamine เพื่อเป็น antidote หลังได้รับ protamine อาการผู้ป่วยดีขึ้น สาเหตุ: ขนาดยาไม่เหมาะสม (ขนาดยาสูงเกินไปเมื่อพิจารณาจากการทำงานของไตผู้ป่วย)
2	2559	Enoxaparin	ผู้ป่วยชาย อายุ 62 ปี หนัก 80 กิโลกรัม มีระดับ CrCL<30 mL/min ถูกวินิจฉัยเป็น pulmonary embolism แพทย์สั่งจ่าย enoxaparin 0.6 mL (60 mg) SC q 12 hrs เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: มีเสมหะปนเลือดและอาเจียนเป็นเลือดสด แพทย์จึงสั่งใช้ protamine เพื่อเป็น antidote หลังได้รับ protamine อาการผู้ป่วยดีขึ้น สาเหตุ: ขนาดยาไม่เหมาะสม (ขนาดยาสูงเกินไปเมื่อพิจารณาจากการทำงานของไตผู้ป่วย)
3	2560	Enoxaparin switch to heparin	ผู้ป่วยชาย อายุ 68 ปี หนัก 75 กิโลกรัม eGFR 85.66 mL/min/1.73 m^2 มีโรคประจำตัวเป็น diabetic mellitus admit ER เนื่องจากสงสัย cerebral infraction แพทย์สั่งจ่าย enoxaparin 0.6 mL (60 mg) SC q 12 hrs คนไข้ได้ยา 1 dose เวลาประมาณ 20.45 น. หลังจากนั้นแพทย์หยุดยาและเปลี่ยนยาเป็น heparin 5,000 unit IV then 10,000 unit start ยาเวลาประมาณ 21.30 น. เนื่องจากมี plan set OR for suboccipital craniotomy to remove clot and right occipital ventriculostomy เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: PTT prolong > 6 แพทย์จึงสั่งใช้ protamine หลังได้รับ protamine ค่า PTT กลับสู่ช่วงปกติ สาเหตุ: ระยะเวลาในการ switch ยาไม่เหมาะสม (การปรับยาจาก enoxaparin SC q 12 hrs ไปเป็น heparin IV ควรเริ่มยาหลังจากหยุด enoxaparin ไป 10-11 ชม.)

ตารางที่ 3 ตัวอย่างเหตุการณ์ที่จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ (ต่อ)

ลำดับ	ปีที่พบเหตุการณ์	ยาที่เป็นสาเหตุ	รายละเอียดเหตุการณ์
4	2561	Heparin	ผู้ป่วยหญิง อายุ 82 ปี หนัก 58.5 กิโลกรัม มีโรคประจำตัว Hypertension, Diabetes mellitus, Chronic kidney disease, Cervix cancer stage IIB S/P RT alone, gouty arthritis, Osteoarthritis of knee both side มา admit ด้วยอาการขาบวม (no DVT) แพทย์ plan ทำ CRRT และให้ heparin 5,000 unit then 500 unit/hr เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: ผู้ป่วยมี bleeding จาก suction per ETT มี fresh blood และ clotted blood คาสาย มี bleeding per abdominal paracentesis site และมี bleeding per urethra 100 mL (PT 18.70, aPTT>200, aPTT ratio>6) แพทย์จึงสั่งใช้ protamine และให้ PRC หลังได้รับ protamine อาการผู้ป่วยดีขึ้น และค่า PTT กลับสู่ช่วงปกติ สาเหตุ: ขนาดยาไม่เหมาะสม (ขนาดยาสูงเกินไป ซึ่งขนาดยาที่แนะนำคือ 25 to 30 units/kg bolus, then an infusion rate of 1,500 to 2,000 units/hr)
5	2561	Tinzaparin	ผู้ป่วยหญิง อายุ 42 ปี หนัก 42 กิโลกรัม ถูกวินิจฉัยเป็น primary biliary tract/pancreas, left deep vein thrombosis with bilateral common femoral vein thrombosis แพทย์สั่งจ่าย tinzaparin 10,000 unit SC OD เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: aPTT prolong (PT 29.7, aPTT>200, aPTT ratio>6) แพทย์จึงสั่งใช้ protamine หลังได้รับ protamine ค่า PTT กลับสู่ช่วงปกติ สาเหตุ: ขนาดยาไม่เหมาะสม (ขนาดยาสูงเกินไป ซึ่งขนาดยาที่แนะนำคือ 175 anti-Xa units/kg OD, maximum 18,000 anti-Xa units/day)
6	2561	Heparin	ผู้ป่วยหญิง อายุ 18 ปี หนัก 32 กิโลกรัม ถูกวินิจฉัยเป็น generalized vasospasm r/o ergotism (Hx of ergotamine + protease inhibitor) แพทย์สั่งจ่าย heparin 2,400 units + NSS 20 mL IV drip in 10 minute หลังจากนั้นสั่งเพิ่ม heparin 3,200 units + NSS 10 mL IV drip เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: ผล CT brain มี SAH at both frontal lobe และ urine gross hematuria (PT 12.9, aPTT 138.2) แพทย์จึงสั่งใช้ protamine หลังได้รับ protamine อาการผู้ป่วยดีขึ้น สาเหตุ: ขนาดยาไม่เหมาะสม (ขนาดยาสูงเกินไป ซึ่งขนาดยาที่แนะนำคือ 80 units/kg IV push, then continuous infusion 18 units/kg/hour)

การอภิปรายผล

การใช้ตัวส่งสัญญาณ protamine ทำให้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้เพิ่มขึ้น จากการใช้ระบบรายงานเหตุการณ์แบบสมัครใจ เนื่องจากกรณีที่พบในการศึกษานี้ไม่ได้มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มาก่อน ระบบที่ใช้อยู่ในปัจจุบันซึ่งไม่เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอันเนื่องมาจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยค้นพบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 10 เหตุการณ์ ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศที่พบว่าการใช้ตัวส่งสัญญาณทำให้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้เพิ่มขึ้น[5,13-15]

การศึกษาเกี่ยวกับตัวส่งสัญญาณในประเทศไทยนั้น ส่วนใหญ่ใช้ตัวส่งสัญญาณอื่นที่ไม่ใช่ protamine โดยไม่พบการศึกษาในประเทศไทยที่ใช้ protamine เป็นตัวส่งสัญญาณ[3-5] ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก protamine ไม่ใช่ antidote จำเพาะเหมือน naloxone ทำให้ยังไม่มีการศึกษาที่นำ protamine มาใช้เป็นตัวส่งสัญญาณในประเทศไทย อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Lim D และคณะ ที่ตัวส่งสัญญาณ 3 รายการ ได้แก่ protamine naloxone และ phytonadione ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยแสดงผลเป็นค่า positive predictive value (PPV) ของทั้งตัวส่งสัญญาณทั้งสามตัวรวมกันเท่ากับ 0.31 โดยไม่ได้แสดงค่า PPV เฉพาะของ protamine[16] และสอดคล้องกับการศึกษาของ Patregnani JT และคณะ ที่ใช้ protamine เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมกับการใช้ตัวส่งสัญญาณอื่นในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าการใช้ protamine ทำให้ค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ 12 เหตุการณ์[17] จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ protamine เป็นตัวส่งสัญญาณทำให้ค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มขึ้น จึงควรจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในโรงพยาบาล

ในการศึกษานี้แม้ว่าจะมีผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา protamine เป็นจำนวนมาก แต่พบว่าร้อยละ 95.0 ของผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ protamine นั้น เป็นการใช้ยา protamine เพื่อ neutralize ฤทธิ์ยา heparin อันเนื่องมาจากการผ่าตัดทางหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดระหว่างการผ่าตัดและหลังจากเสร็จสิ้นการผ่าตัดต้องได้ยา protamine เพื่อให้เลือดกลับมาแข็งตัวตามปกติ[18] ทั้งนี้ในการศึกษานี้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 35 เหตุการณ์ เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่ได้รับนั้นพบว่าร้อยละ 28.6 ที่จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ร้อยละ 60.0 เมื่อนำมาจัดระดับความรุนแรงตาม NCC MERP จัดเป็นระดับ E ทั้งหมด ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่พบว่าเป็นสาเหตุของความคลาดเคลื่อนมากที่สุด คือ enoxaparin เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ร้อยละ 66.7 เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่รุนแรง แสดงให้เห็นว่าการใช้ protamine เป็นตัวส่งสัญญาณนั้นนำไปสู่การค้นพบความคลาดเคลื่อนทางยาได้[2-3]

สาเหตุของความคลาดเคลื่อนที่พบทั้ง 6 เหตุการณ์ พบว่าร้อยละ 83.3 เกิดจากขนาดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่

เหมาะสม ได้แก่ ขนาดยา enoxaparin ไม่เหมาะสม 3 เหตุการณ์ เนื่องจากการปรับขนาดยา enoxaparin ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้ค่าการทำงานของไต และน้ำหนักจริงของผู้ป่วย (actual body weight) ทั้งนี้การใช้ขนาดยา enoxaparin ที่สูงเกินมาตรฐานจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกได้[19] พบขนาดการใช้ยา heparin ในขนาดที่ไม่เหมาะสม 2 เหตุการณ์ สาเหตุเกิดจากการใช้ยา heparin ขนาดที่สูงเกินไปเช่นกัน โดยทั่วไปแล้วการปรับขนาดยา heparin เริ่มต้นจะขึ้นกับน้ำหนักของผู้ป่วย ซึ่งหากใช้การประมาณการน้ำหนักผู้ป่วย อาจส่งผลให้การคำนวณขนาดยาคลาดเคลื่อนได้ นอกจากนี้การปรับขนาดยา heparin ยังต้องอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามค่า aPTT ด้วย สอดคล้องกับการศึกษาในที่ผ่านมาที่พบว่าสาเหตุของความคลาดเคลื่อนในการใช้ยา heparin คือการสั่งยาผิดขนาด[20]

ดังนั้นการจัดทำแนวทางการปรับขนาดยาที่เหมาะสมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด การจัดทำ clinical decision support system ในระบบการสั่งยาทางคอมพิวเตอร์ การให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์เรื่องการเลือกขนาดยาให้เหมาะสม อาจมีส่วนช่วยให้สั่งใช้ขนาดยาเหมาะสมมากยิ่งขึ้น[21-22] ทั้งนี้การศึกษาทั้งในและต่างประเทศให้ผลที่สอดคล้องกันว่าการที่เภสัชกรมีส่วนร่วมในการจัดทำแนวทางการสั่งใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและการบริบาลทางเภสัชกรรมสามารถช่วยลดการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้[20,23-24]

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ประการที่หนึ่งคือการศึกษานี้เป็นการทบทวนข้อมูลย้อนหลัง อาจทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลที่จำเป็นได้ครบทั้งหมด ประการที่สองคือการวิเคราะห์หาสาเหตุของ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ที่พบนั้นเป็นการวิเคราะห์โดยทีมผู้ทำการศึกษา ไม่ใช่การวิเคราะห์หาสาเหตุรากร่วมกับผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ข้อสรุปถึงสาเหตุต่างๆ จึงเกิดจากทีมผู้ทำการศึกษาเท่านั้น ประการที่สามในการศึกษานี้ใช้นิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเฉพาะภาวะเลือดออกและ aPTT prolong เท่านั้น ไม่ได้รวมถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเหตุการณ์อื่นที่อาจจะพบได้จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงอาจทำให้ผลการศึกษาแตกต่างจากการศึกษาอื่นได้

สรุปผลการศึกษา

การใช้โปรตามีนเป็นตัวส่งสัญญาณในการศึกษานี้ ทำให้ค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับวิธีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบสมัครใจ ซึ่งเป็นวิธีการหลักที่ใช้ของโรงพยาบาล โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบไม่พบจากการรายงานแบบสมัครใจ ซึ่งส่วนใหญ่จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ โดยสาเหตุเกิดจากขนาดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่เหมาะสมซึ่งพบในขั้นตอนการสั่งยา

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการศึกษาในอนาคตได้แก่การกำหนดนิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาจจะกำหนดให้ครอบคลุมทุกเหตุการณ์ที่อาจจะพบได้จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งอาจจะทำให้ค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้เพิ่มขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
2. The healthcare accreditation institute (Public organization). Trigger tool measuring adverse drug event course (HA 608; 2013 Sep 19-20; Bangkok, Thailand). Bangkok; 2013.
3. Yotapitak J, Songsiripong R. Identifying adverse drug events using trigger tools. In: Suansanee T, Jindavijuk B. editors. The Important keys to be the hospital pharmacists' professional. Bangkok: The association of hospital pharmacy (Thailand); 2009. p. 140-54.
4. Suksanan P. case study: Using kayexalate to identify hyperkalemia in hospitalized patients. In: Suansanee T, Jindavijuk B. The Important keys to be the hospital pharmacists' professional. Bangkok: The association of hospital pharmacy (Thailand); 2009. p. 239.
5. Yeesoonpan N, Tragulpiankit P, Kaeratigachakorn W, Uaviseswong T, Ninsananda T, Chaikledkaew U, et al. Detecting Adverse Drug events by Trigger tool at a Provincial Hospital in Thailand. Thai Journal of Pharmacy Practice. 2015;7(2):234-49.
6. Protamine sulphate LEO Pharma [package insert]. Ballerup (Denmark): LEO Pharma A/S; 2013.
7. Lexicomp. Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals. 23rd ed. Hudson, Ohio : Lexi-Comp; 2014. p. 1741-42.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
9. Schumock GT, Thronton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm. 1992;27(6):538.
10. NCC MERP. Contemporary View of Medication Related Harm. A New Paradigm [Internet]. n.p.: NCC MERP; 2015. [cited 2017 January 23]. Available from: http://www.nccmerp.org/sites/default/files/nccmerp_fact_sheet_2015-02-v91.pdf
11. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J. 2003;24(20):1815-23. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00485-8.
12. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association.

Circulation. 2001;103(24):2994-3018. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.103.24.2994

13. Asavaroengchai S, Sriratanaban J, Hiransuthikul N, Supachutikul A. Identifying adverse events in hospitalized patients using global trigger tool in Thailand. Asian Biomed. 2009;3(5):545–50.
14. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Schwappach DL, Paulsen L, Ide B, Meier CR, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(3):227-40. doi: 10.2146/ajhp100019.
15. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. Qual Saf Health Care. 2003;12(3):194-200. doi: 10.1136/qhc.12.3.194.
16. Lim D, Melucci J, Rizer MK, Prier BE, Weber RJ. Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(17 Suppl 4):S112-20. doi: 10.2146/ajhp150481.
17. Patregnani JT, Spaeder MC, Lemon V, Diab Y, Klugman D, Stockwell DC. Monitoring the harm associated with use of anticoagulants in pediatric populations through trigger-based automated adverse-event detection. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2015;41(3):108-14. doi: 10.1016/s1553-7250(15)41015-3.
18. Melanson P. Management of post-op cardiac surgery patients [Internet]. Quebec: Critical Care Medicine. 2001 [cited 23 July 2019]. Available from: https://www.mcgill.ca/criticalcare/teaching/protocols/cardiac
19. Macie C, Forbes L, Foster GA, Douketis JD. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. Chest. 2004;125(5):1616-21. doi: 10.1378/chest.125.5.1616.
20. Thammasitboon M. Study of Medication safety management for heparin infusion. Region 11 Medical Journal. 2016;30(2):83-96.
21. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli – Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. Swiss Med Wkly. 2004;134(45-46):664-70.
22. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. Rev Saúde Pública. 2013;47(6):1-9.
23. Saya FG, Coleman LT, Martinoff JT. Pharmacist-directed heparin therapy using a standard dosing and monitoring protocol. Am J Hosp Pharm. 1985;42(9):1965-9.
24. Lee T, Davis E, Kielly J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review of the literature. Integr Pharm Res Pract. 2016;5:53-63. doi: 10.2147/IPRP.S93312.