

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ มีดังต่อไปนี้

1. ยาวาร์ฟาริน
2. แบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ
3. คลินิกผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. ยาวาร์ฟาริน

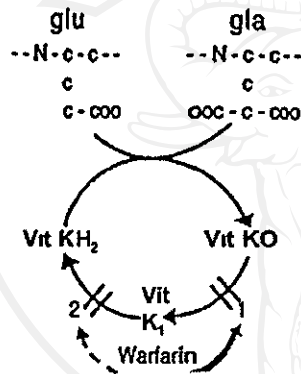
ยาวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (Oral anticoagulant) เป็นอนุพันธ์ของคูมาริน (Coumarin) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1940 ยาวาร์ฟารินได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ให้ใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว ผู้ที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Haines *et al*, 2002) เช่นเดียวกับ The American College of Chest Physicians (ACCP) ที่แนะนำให้ใช้ยาวาร์ฟารินในการป้องกันและรักษาการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) ดังนี้

1. ป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ
2. ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม
3. ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว
4. ป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดเฉียบพลันในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral arterial disease)
5. ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง
6. ป้องกันการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำ
7. ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (Mitral stenosis) ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง

### 1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน (Ansell *et al*, 2004)

ยาวาร์ฟารินออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างวิตามินเค ซึ่งมีความจำเป็นต่อกระบวนการ  $\gamma$ -carboxylation ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด II, VII, IX, X ทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้เปลี่ยนเป็นรูปที่มีฤทธิ์ (active form) นอกจากนี้ยายังออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน protein C และ protein S ซึ่งเป็นสารต้านการแข็งตัวในร่างกาย แต่อย่างไรก็ตามฤทธิ์โดยรวมของยาวาร์ฟารินคือ การยับยั้งการแข็งตัวของเลือด

กระบวนการ  $\gamma$ -carboxylation ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมีความจำเป็นต้องใช้วิตามินเคในรูปแบเรีควิช (Vitamin  $KH_2$ ) ยาวาร์ฟารินจะยับยั้งการสร้าง vitamin  $KH_2$  โดยการยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase เป็นหลักและ vitamin K reductase เพียงเล็กน้อย ทำให้ไม่เกิด vitamin  $K_1$  (Phytonadione) ดังรูปที่ 1



1.  $KO$ - reductase - warfarin sensitive
2.  $K$ - reductase -relatively warfarin resistant

รูป 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน (Ansell *et al*, 2004)

จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน จะเห็นว่าการได้รับ vitamin  $K_1$  ซึ่งอาจได้จากอาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่างๆ สามารถต้านการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินได้ และหากได้รับ vitamin  $K_1$  ในขนาดสูงจะสามารถต้านฤทธิ์ยาวาร์ฟารินได้นานกว่า 1 สัปดาห์ เนื่องจากมีการสะสม vitamin  $K_1$  ในตับ ซึ่งจะถูกลดเปลี่ยนให้อยู่ในรูป vitamin  $KH_2$  ที่จำเป็นต่อกระบวนการ  $\gamma$ -carboxylation ได้

### 1.2 เกล็ดขจลนศาสตร์ของยาวาร์ฟาริน (Ansell *et al*, 2004)

ยาวาร์ฟารินเป็นยาในรูป racemic mixture ประกอบด้วย R-isomer และ S-isomer โดย S-isomer มีความแรงกว่า R-isomer ประมาณ 5 เท่า ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ วาร์ฟารินมีค่าครึ่ง

ชีวิตก่อนข้างนานประมาณ 36-42 ชั่วโมง อีกทั้งฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดยังขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด II, VII, IX, X ด้วย โดยขึ้นกับการลดลงของ factor II ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตนานที่สุดคือ 60-72 ชั่วโมง เวลาที่ระดับยาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ (steady state) ประมาณ 7-10 วัน ยาจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 99 โดยจับกับอัลบูมิน (Albumin) เป็นส่วนใหญ่ ยาถูกแปรสภาพผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ที่ตับโดย S-isomer จะถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP2C9 เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP3A4 ส่วน R-isomer ถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP1A2 ซึ่งทำให้ยารวาร์ฟารินมีปัญหาการเกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้ CYP เดียวกันในการแปรสภาพ

### 1.3 อาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟาริน

ภาวะเลือดออกผิดปกติ เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน ซึ่งจะเกิดเมื่อค่า INR สูงเกินกว่าช่วงการรักษา จากการศึกษาของ Fihn *et al.* (1993) แบ่งภาวะเลือดออกผิดปกติตามความรุนแรงที่เกิดขึ้น ดังนี้

1. ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (Minor bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาพยาบาล ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล จ้ำเลือดบริเวณผิวหนัง เป็นต้น

2. ภาวะเลือดออกรุนแรง (Major bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ถ่ายดำ ปัสสาวะเป็นเลือด ไอเป็นเลือดหรือมีเสมหะเป็นเลือด เป็นต้น หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต

3. ภาวะเลือดออกที่ต้องช่วยเหลือชีวิต (Life-threatening bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่ทำให้หัวใจและปอดหยุดทำงาน (Cardiopulmonary arrest) หรือจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด หรือหัตถการหลอดเลือด (Angiographic intervention) หรือมีผลทำให้อวัยวะบางส่วนสูญเสียการทำงานอย่างถาวร เช่น อัมพาตจากภาวะเลือดออกในสมอง (Intracranial hemorrhage)

4. ภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต (Fatal bleeding) คือ ภาวะเลือดออกเป็นสาเหตุโดยตรงในการเสียชีวิตของผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ แบ่งภาวะเลือดออกผิดปกติออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (Minor bleeding) และภาวะเลือดออกรุนแรง (Major bleeding) โดยรวมภาวะเลือดออกที่ต้องช่วยเหลือชีวิต และภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต อยู่ในภาวะเลือดออกรุนแรง โดยในการศึกษาของ Cannegieter *et al.* (1995) หมายรวมถึงอาการเลือดออกที่เกิดจากอุบัติเหตุหรือการกระทบกระแทกด้วย

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ นอกเหนือจากภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ การเกิดเนื้อเยื่อตาย (Skin necrosis) และ Purple-toe syndrome ซึ่งเป็นอาการที่พบไม่บ่อย (Ansell *et al.*, 2004) อาการเนื้อเยื่อตายมักเกิดในช่วง 3-8 วันแรกของการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน ส่วน Purple-toe syndrome มักเกิดในช่วง 3-8 สัปดาห์

แรกของการรักษา เมื่อหยุดยวาร์ฟารินอาการ Purple-toe syndrome จะหายไป นอกจากนี้อาจมีอาการผมร่วง ผื่นลมพิษ ผื่นหนังอักเสบ มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เบื่ออาหาร แต่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย (Wittkowsky, 2001; Haines *et al*, 2002; McEvoy, 2005)

#### 1.4 ภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolic complications)

ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ยวาร์ฟารินในการป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หากได้รับยวาร์ฟารินในขนาดต่ำเกินไป หรือมีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษา จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันได้ ในการศึกษาของ Fihn *et al*. (1993) แบ่งภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันตามความรุนแรงที่เกิดขึ้น ดังนี้

1. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรงน้อย (Minor thromboembolic events) ได้แก่ หลอดเลือดดำอักเสบ (Mild superficial thrombophlebitis)

2. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง (Serious thromboembolic events) ได้แก่ ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (Transient ischemic attack; TIA) หรือสงสัยว่าเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง (Suspected stroke) การเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำในหลอดเลือดดำ (Recurrent deep venous thrombosis) การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism) ที่ไม่มีผลกระทบต่อระบบการทำงานของหัวใจและปอด เป็นต้น

3. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ต้องช่วยเหลือชีวิต (Life-threatening thromboembolic events) ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism) โรคหลอดเลือดสมอง ที่ทำให้การทำงานทางประสาทลดลง (Neurologic deficit) เป็นต้น

4. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ทำให้เสียชีวิต (Fatal thromboembolic events) ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นสาเหตุในการเสียชีวิตของผู้ป่วย

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Cannegieter *et al*. (1995) ได้ให้คำจำกัดความของภาวะลิ่มเลือดอุดตันไว้ดังนี้

1. ภาวะสมองขาดเลือด (cerebral infarction) มีอาการทางประสาทบกพร่องเฉียบพลัน โดยมีผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (computed tomographic scan) หรือผลการชันสูตร ยืนยันว่าบ่งชี้ถึงภาวะสมองขาดเลือดหรือไม่พบภาวะเลือดออกในสมอง หากผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทมากกว่า 24 ชั่วโมง จัดว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมอง แต่หากมีอาการน้อยกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมงแสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว

ส่วนภาวะบกพร่องทางประสาทที่ไม่สามารถแยกได้ว่าเกิดจากภาวะสมองขาดเลือดหรือภาวะเลือดออกในสมองจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่สามารถจัดจำแนกประเภทของโรคหลอดเลือดสมองได้

(Unclassified strokes)

2. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันส่วนปลายของร่างกาย (peripheral embolic events) มีการขาดเลือดที่อวัยวะส่วนปลายอย่างฉับพลัน โดยมีผลตรวจ angiography หรือการผ่าตัด หรือการชันสูตรยืนยัน

3. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ลิ้นหัวใจเทียม (valve thrombosis) มีการทำงานของลิ้นหัวใจเทียมบกพร่องจากการมีลิ่มเลือดมาจับอยู่ที่ลิ้นหัวใจเทียม โดยมีผลตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiogram) หรือการผ่าตัด หรือการชันสูตรยืนยัน

### 1.5 การประเมินผลการรักษาด้วยยาตัวฟาริน (Ansell *et al*, 2004)

การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาด้วยยาตัวฟารินทำได้โดยการวัดค่าการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ ค่า Prothrombin time (PT) ซึ่งเป็นการวัดการตอบสนองที่ลดลงของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเคในการออกฤทธิ์ ได้แก่ factor II, VII และ IX ซึ่งเป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด 3 ใน 4 ชนิดที่ถูกยาตัวฟารินยับยั้งการทำงาน การวัดค่า PT ทำได้โดยเติมแคลเซียมและ Thromboplastin ลงในซีเตรตพลาสมา (Citrated plasma) เพื่อกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือด และวัดระยะเวลาที่เลือดแข็งตัว เรียกระยะเวลาที่วัดได้ว่า PT มีหน่วยเป็นวินาที

จากปัญหาความไม่แน่นอนของการวัดค่า PT และไม่สามารถนำผล PT ของห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งมาเปรียบเทียบกันได้ เนื่องจาก Thromboplastin ที่ใช้ทดสอบการแข็งตัวของเลือดมีความไวที่แตกต่างกัน โดยขึ้นกับแหล่งที่มาของ Thromboplastin ดังนั้นเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ในปี ค.ศ. 1982 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) จึงกำหนดให้มีการหาค่าความไวของสาร Thromboplastin เรียกว่าค่า International sensitivity index (ISI) และนำมาใช้ในการปรับผลของ PT ที่วัดได้ และรายงานผลเป็นค่า International Normalized Ratio (INR) ซึ่งสามารถคำนวณได้ ดังนี้

$$\text{INR} = (\text{PT ของผู้ป่วย} / \text{PT เฉลี่ยของคนปกติ})^{\text{ISI}}$$

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

ในปัจจุบันค่า INR จึงเป็นค่ามาตรฐานในการวัดการออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยาตัวฟาริน และเพื่อให้การรักษาด้วยยาตัวฟารินมีประสิทธิภาพในการป้องกันรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตัน และมีความปลอดภัยจากภาวะเลือดออกผิดปกติ นั้น จึงมีความจำเป็นต้องกำหนดช่วง INR ที่ต้องการในการรักษา (target INR) ซึ่ง ACCP ได้แนะนำ target INR ในแต่ละข้อบ่งชี้ไว้ ซึ่งข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่ต้องการให้ค่า INR อยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 ยกเว้นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ให้ระดับ INR ที่ต้องการอยู่ในช่วง 2.5 - 3.5 ดังแสดงในตารางที่ 1



ตาราง 1 ช่วง INR ที่ต้องการในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ACCP (Ansell *et al*, 2004)

ข้อบ่งชี้	ช่วง INR ที่ต้องการ
ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	2.0 – 3.0
รักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	2.0 - 3.0
รักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด	2.0 - 3.0
ป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในร่างกาย	2.0 - 3.0
ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ	
ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจ	
ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน	
หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว	
ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม	2.5 - 3.5

ในผู้ป่วยไทยมีการศึกษาพบว่าระดับ INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ น่าจะอยู่ในช่วง 2.0 – 3.0 (Tientadakul *et al*, 1994; 1996) และจากการศึกษาของ สุอาภา พลอยล้อมแสง (2541) ที่ศึกษาขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม พบว่าค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทยน่าจะมีค่าเท่ากับ 2.0 – 2.5 เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนในช่วงนี้ นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวเอเชียอื่นๆ เช่น ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นพบว่า INR ในช่วง 1.5 – 2.5 เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งไมทรัล (Matsuyama *et al*, 2002) ในผู้ป่วยจีนพบว่า INR ในช่วง 1.8 – 2.4 น่าจะเป็นระดับ INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยจีนที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (ไม่รวมผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม) (You *et al*, 2005) อย่างไรก็ตามค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยไทยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมและในข้อบ่งชี้อื่นๆ ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงใช้ช่วง INR ที่ต้องการในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ACCP

## 1.6 ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อค่าการแข็งตัวของเลือด (Ansell *et al*, 2004)

### 1.6.1 ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factors) ได้แก่

การกลายพันธุ์ (Mutation) ของยีนในเอนไซม์ CYP 2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาต้านการแข็งตัวของเลือดในรูป S-isomer ทำให้การตอบสนองต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดในแต่ละคน หรือแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน

การคือยารวาร์ฟาริน ในผู้ป่วยที่มีกรรมพันธุ์ที่คือยารวาร์ฟารินบางคนต้องการขนาดยารวาร์ฟารินในการรักษามากกว่าคนปกติ 5-20 เท่า ซึ่งอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการจับของยากับรีเซปเตอร์

การกลายพันธุ์ของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่ต้องการวิตามินเค เช่น factor IX ทำให้การทำงานของ factor IX ลดลง ซึ่งไม่มีผลทำให้ค่าการแข็งตัวของเลือดสูงขึ้น แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก

1.6.2 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ยาร่วมอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับอาจมีผลเปลี่ยนแปลงค่า INR ได้ โดยการลดการดูดซึมยารวาร์ฟาริน เช่น Cholestyramine หรือรบกวนการแปรสภาพยารวาร์ฟารินทั้งรูป S-isomer และ R-isomer แต่ผลกระทบต่อการแปรสภาพยารูป S-isomer จะมีความสำคัญทางคลินิกมากกว่า R-isomer เนื่องจาก S-isomer มีความแรงมากกว่า R-isomer 5 เท่า ดังนั้นยาที่มีผลกระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการแปรสภาพยารวาร์ฟารินรูป S-isomer จึงมีผลกระทบในการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินมาก ตัวอย่างยาที่เสริมฤทธิ์วาร์ฟารินโดยการยับยั้งเอนไซม์ CYP ได้แก่ Amiodarone Metronidazole Trimethoprim-sulfamethoxazole Cimetidine Omeprazole เป็นต้น และยาที่ต้านฤทธิ์วาร์ฟารินโดยกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ CYP ได้แก่ Barbiturate Rifampin Carbamazepine เป็นต้น นอกจากนี้ยังมียาที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินผ่านทางกลไกต่างๆ เช่น การสังเคราะห์หรือการสลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเปลี่ยนแปลงไป การสังเคราะห์วิตามินเคของแบคทีเรียในทางเดินอาหารลดลง การรบกวนการจับกับโปรตีนของวาร์ฟาริน เป็นต้น ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไป แต่มียาบางชนิด เช่น แอสไพริน ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ไม่มีผลกระทบกับค่า INR แต่ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมากขึ้น โดยยับยั้งการเกาะกันของเกร็ดเลือด

1.6.3 อาหารที่มีวิตามินเค อาหารที่มีวิตามินเคสูง ได้แก่ ผักใบเขียว ตับ เป็นต้น มีผลด้านการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน ดังนั้นปริมาณการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคแตกต่างกัน มีผลทำให้ค่า INR เปลี่ยนแปลงได้ (Wittkowsky, 2001: Ansell *et al*, 2004)

1.6.4 เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานานต่อเนื่องกัน จะมีการกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ CYP ที่ตับ ทำให้ยารวาร์ฟารินถูกแปรสภาพมากขึ้น แต่ถ้าดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากในระยะเวลาสั้นๆ จะยับยั้งการขจัดยารวาร์ฟาริน ทำให้ค่า INR สูงขึ้นและมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติมากยิ่งขึ้น (Wittkowsky, 2001: Ansell *et al*, 2004)

ตาราง 2 อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารกับยาริวาร์ฟาริน โดยแบ่งตามหลักฐานจากงานวิจัย\*

(Ansell *et al*, 2004)

ระดับ นัยสำคัญ	เพิ่มฤทธิ์วาร์ฟาริน	ยับยั้งฤทธิ์วาร์ฟาริน	ไม่มีผลกระทบบก วาร์ฟาริน
1	Alcohol (ถ้ามีโรคตับร่วมด้วย) Amiodarone Anabolic steroids Cimetidine † Clofibrate Cotrimoxazole Erythromycin Fluconazole Isoniazid (600 มก./วัน) Metronidazole Miconazole, Omeprazole <i>Phenylbutazone</i> Piroxicam Propafenone, Propranolol † <i>Sulfinpyrazone</i> **	Barbiturates Carbamazepine Chlordiazepoxide Cholestyramine <i>Griseofulvin</i> Nafcillin Rifampin Sucralfate High vitamin K content foods/enteral feeds Large amounts of avocado	Alcohol Antacids Atenolol Famotidine Fluoxetine Ketorolac Metoprolol Naproxen Nizatidine Psyllium Ranitidine‡
2	Acetaminophen Chloral hydrate Ciprofloxacin Dextropropoxyphene Disulfiram Itraconazole Quinidine Phenytoin** Tamoxifen	Dicloxacillin	Ibuprofen Ketoconazole



ตาราง 2 (ต่อ) อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารกับยารักษาโรค โดยแบ่งตามหลักฐานจากงานวิจัย\*

ระดับ นัยสำคัญ	เพิ่มฤทธิ์ยารักษาโรค	ยับยั้งฤทธิ์ยารักษาโรค	ไม่ผลกระทบบัวยารักษาโรค
2	Tetracycline Flu vaccine		
3	Acetylsalicylic acid Disopyramide Fluorouracil Ifosphamide Ketoprofen Lovastatin Metozone Moricizine Nalidixic acid Norfloxacin Ofloxacin Propoxyphene Sulindac Tolmetin Topical salicylates	Azathioprine Cyclosporine Etretinate Trazodone	
4	Cefamandole Cefazolin Gemfibrozil Heparin Indomethacin Sulfisoxazole		Diltiazem Tobacco Vancomycin

\* อักษรตัวเอียง หมายถึง ยาที่มีหลักฐานจากการวิจัยในผู้ป่วยและอาสาสมัครระดับ 1 สนับสนุน

\*\* ในภายหลังของการรับประทานขางจะมีผลยับยั้งฤทธิ์ของยารักษาโรค

† มีอาสาสมัครจำนวนเล็กน้อย เกิดอันตรกิริยาระหว่างยารักษาโรค

‡ มีหลักฐานการวิจัยในผู้ป่วยระดับ 2 ที่วิจัยในผู้ป่วยว่าเพิ่มฤทธิ์ยารักษาโรค

ตาราง 3 อันตรกิริยาระหว่างยารักษาโรคลมชักกับสารที่กระตุ้นการสร้างเอนไซม์\* (Ansell *et al*, 2004)

สารที่กระตุ้นการสร้างเอนไซม์	เอนไซม์ที่ถูกกระตุ้น	ระยะเวลาที่คาดว่าจะเริ่มมีผลกระทบ (วัน)	ประมาณการปรับเพิ่มขนาดยารักษาโรคลมชัก (ร้อยละ)	ระยะเวลาที่คาดว่าจะผลกระทบบรรเทาหาย (วัน)
Carbamazepine	CYP3A4	10-35	100	42
Barbiturate§	CYP3A	7-30	12.5 - 25	> 42
Phenytoin	Nonspecific	NA	‡	NA
Rifampin	CYP3A4	< 7	100 - 200	21
Griseofulvin	Unknown	60	40	NA
Nafcillin	NA	< 7	100-400	7-28
Dicloxacillin	NA	< 7	2-30	NA
Aminoglutethimide#	CYP2B1	14	50-75	14
Smoking	CYP1A1, 1A2	NA	**	NA
Alcohol	CYP2E1	NA	††	
41-54 g ††			**	
250 g §§				NA

\*NA = ไม่สามารถหาข้อมูลได้

§ ยาแต่ละตัวในกลุ่ม barbiturate ระยะเวลาที่มีผลกระทบอาจแตกต่างกัน

‡ อาจต้องลดขนาดยารักษาโรคลมชักในช่วงแรกของการเริ่มยา phenytoin

# ผลกระทบที่เกิดขึ้นขึ้นอยู่กับขนาดยาด้วย โดย Aminoglutethimide 250 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง กระตุ้นการสร้างเอนไซม์ได้มากกว่าขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

\*\* มีการขจัดคาร์บอนเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีรายงานการเปลี่ยนแปลง PT ที่ตรงกัน

†† จากข้อมูลที่มีพบว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยารักษาโรคลมชัก

‡‡ คืมเอทานอล 41 ถึง 54 กรัม ครั้งเดียว หรือคืมทุกวันเป็นระยะเวลา 21 วัน

§§ คืมเอทานอลวันละ 250 กรัมเป็นระยะเวลามากกว่า 3 เดือน

1.6.5 โรคร่วมของผู้ป่วย มีผลทำให้การตอบสนองต่อยารักษาโรคลมชักเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ เช่น โรคตับ ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์เกิน (Hyperthyroidism) มีไข้ ท้องเสีย ภาวะหัวใจล้มเหลว ทำให้ค่า INR สูงขึ้นได้ ส่วนภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (Hypothyroidism) ทำให้ค่า INR ลดลง

ตาราง 4 โรคและสภาวะที่มีผลเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยารักษา (สุรกิจ นาทีสุวรรณ, 2547)

โรคหรือสภาวะอื่นๆ	ตอบสนองต่อยามากขึ้น	ตอบสนองต่อยาน้อยลง
มะเร็ง	✓	
โรคของหลอดเลือด	✓	
ท้องเสีย	✓	
ไข้	✓	
ภาวะไตรอยคัสเซอร์โมเนเกิน	✓	
ภาวะขาดไตรอยคัสเซอร์โมเน		✓
ภาวะหัวใจล้มเหลว	✓	
โรคตับ	✓	
ภาวะขาดสารอาหาร	✓	
อาการไตอักเสบ (Nephritic syndrome)		✓
ภาวะอุจจาระมีไขมันมาก (Steatorrhea)	✓	

## 2. แบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ (Health Belief Model)

ความเชื่อด้านสุขภาพ หมายถึง ความเชื่อเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยของบุคคล ซึ่งมีอิทธิพลต่อความเจ็บป่วยและการดูแลรักษา ดังนั้นเมื่อเกิดความเจ็บป่วยขึ้น บุคคลจะปฏิบัติตัวแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับองค์ประกอบหลายประการ เช่น ความรู้เกี่ยวกับสาเหตุของโรค อาการและการรักษา การรับรู้เกี่ยวกับความรุนแรงของโรค ความเชื่อเดิม ความสนใจ ความสนใจ และค่านิยม เป็นต้น (ประภาเพ็ญ สุวรรณ, 2534)

นักวิชาการหลายท่านพยายามอธิบายพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพอนามัยของบุคคล ซึ่งแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ เป็นแบบแผนที่มีผู้นำมาใช้อย่างแพร่หลายในการอธิบายและทำนายพฤติกรรมสุขภาพของบุคคลทั้งในด้านการป้องกันโรค การควบคุมโรค การให้ความร่วมมือในการรักษา ได้รับการพัฒนาขึ้นมาระหว่างปี ค.ศ. 1950-1960 โดยมีแนวคิดว่าพฤติกรรมกรรมการป้องกันหรือหลีกเลี่ยงจากโรค เกิดจากการรับรู้ต่อสถานการณ์ที่คุกคามของแต่ละคน การเห็นคุณค่าของสิ่งที่ตนจะได้รับ และผลจากการกระทำของตน ประกอบกับการมีปัจจัยร่วมอื่นๆที่มีผลต่อพฤติกรรมของแต่ละคน (Becker, 1974)

องค์ประกอบของแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ มีดังนี้ (Becker, 1974)

1. การรับรู้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรค (Perceived susceptibilities) คือ การรับรู้ของบุคคลถึงโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรค ซึ่งมีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล เมื่อบุคคลอยู่ในภาวะเจ็บป่วยและ

ได้รับทราบการวินิจฉัยโรค การรับรู้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคจะแตกต่างกันไปจากผู้ที่มีสุขภาพดีทั่วไป ในลักษณะดังต่อไปนี้

1.1 ความเชื่อเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีผลคุกคามต่อชีวิต หากมีความเชื่อ ด้านสุขภาพที่ไม่ถูกต้อง หรือไม่มีความเชื่อมั่นในการวินิจฉัยของแพทย์ หรือไม่ยอมรับผลการวินิจฉัยของ แพทย์ ทำให้การรับรู้โอกาสเสี่ยงต่อความเจ็บป่วยไม่ตรงตามความเป็นจริง

1.2 ในแต่ละบุคคลจะคาดคะเนโอกาสเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ หากบุคคลนั้นเคยเจ็บป่วยมา ก่อน

1.3 ถ้าบุคคลอยู่ในภาวะเจ็บป่วยจะมีระดับการรับรู้โอกาสเสี่ยงต่อการเป็น โรคสูงขึ้น และทำให้เกิดความรู้สึกว่าตนมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากขึ้น

ดังนั้นหากมีความเชื่อว่าตนเองมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคก็อาจมีพฤติกรรมการป้องกันโรค การรับรู้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรค มีผลโดยตรงกับพฤติกรรม และมีอำนาจในการทำนายพฤติกรรมการ ป้องกันโรคได้มากกว่าพฤติกรรมการเจ็บป่วย

2. การรับรู้ถึงความรุนแรงของโรค (Perceived severity) คือ ความเชื่อที่บุคคลประเมินความ รุนแรงของโรคตามความรู้สึกนึกคิดของบุคคลที่มีต่อความร้ายแรงของโรค ได้แก่ ผลกระทบต่อร่างกาย เช่น ทำให้พิการหรือเสียชีวิต ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา การเกิดโรคแทรกซ้อน หรือผลกระทบต่อ บทบาททางสังคม เช่น ด้านครอบครัว การทำงาน ซึ่งการรับรู้ต่อความรุนแรงของโรคอาจมีความแตกต่าง จากความรุนแรงของโรคที่แพทย์เป็นผู้ประเมิน ในการประเมินการเกิดโรคของตนเอง หากรับรู้ว่าการเกิด โรคมีความรุนแรงส่งผลกระทบต่อร่างกาย จิตใจ ครอบครัว และสังคม ผู้ป่วยอาจมีแนวโน้มที่จะ ให้ความร่วมมือในการรักษา

3. การรับรู้ประโยชน์ (Perceived benefits) คือ การรับรู้ถึงประโยชน์ในการปฏิบัติตนเพื่อป้องกัน โรค เช่น ความเชื่อของผู้ป่วยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวิธีการรักษา เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจ เกิดขึ้น ความเชื่อเหล่านี้จะส่งผลต่อความร่วมมือในการรักษา และทำให้ผู้ป่วยมาตามนัดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อลดภาวะความเจ็บป่วย และป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ความเชื่อต่อประโยชน์เป็นตัวทำนาย สำคัญของพฤติกรรมการป้องกันโรคและการรักษาของผู้ป่วย

4. การรับรู้อุปสรรค (Perceived barriers) คือ การรับรู้ต่ออุปสรรคเป็นการคาดการณ์ล่วงหน้าของ บุคคลต่อการปฏิบัติพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพอนามัยของบุคคลในทางลบ ได้แก่ ค่าใช้จ่าย เวลาใน การมารับบริการสุขภาพ ความพึงพอใจในบริการที่ได้รับ ความเจ็บป่วย ความอาย เป็นต้น ซึ่งอุปสรรคใน การปฏิบัติตนเป็นตัวแปรสำคัญสามารถทำนายพฤติกรรมการไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาได้ หาก ผู้ป่วยเชื่อว่าการปฏิบัติตามแผนการรักษาเป็นสิ่งที่รบกวนชีวิตประจำวัน หรือต้องประสบกับความลำบาก ก็อาจเป็นตัวขัดขวางในการเกิดพฤติกรรมได้

### 5. ปัจจัยร่วมต่างๆ ที่อาจส่งเสริมหรือขัดขวางการเกิดพฤติกรรมสุขภาพได้ ได้แก่

5.1 ปัจจัยทางด้านจิตใจและสังคม เช่น สัมพันธภาพระหว่างผู้ป่วยกับเจ้าหน้าที่หรือบุคลากรทางการแพทย์ หากมีความสัมพันธ์ที่ไม่ดีจะทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา แต่หากผู้ป่วยกับบุคลากรทางการแพทย์มีสัมพันธภาพที่ดีต่อกัน จะสร้างความพึงพอใจต่อผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยพร้อมที่จะให้ความร่วมมือในการรักษาพยาบาล

5.2 ปัจจัยทางด้านพื้นฐานประชากรต่างๆ เช่น อายุ เพศ การศึกษา สถานภาพสมรส อาชีพ สถานภาพทางเศรษฐกิจ เป็นต้น

นอกจากนี้ยังพบว่ายังมีสิ่งกระตุ้นหรือสิ่งชักนำที่มีอิทธิพลต่อการมีพฤติกรรมที่เหมาะสม ซึ่งอาจเป็นสิ่งกระตุ้นมาจากภายในบุคคล เช่น การรับรู้สุขภาพของตนเอง หรือสิ่งกระตุ้นจากภายนอก เช่น ปฏิสัมพันธ์ระหว่างบุคคล สื่อต่างๆ หรือบุคลากรทางการแพทย์

### 3. คลินิกผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

คลินิกผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ให้บริการผู้ป่วยทุกวันพุธ ในเวลา 08.00-12.00 น. มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินมารับบริการที่คลินิกประมาณสัปดาห์ละ 30-40 คน

#### บุคลากรผู้ปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วย

1. แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่คลินิกจำนวน 13 คน ประกอบด้วยแพทย์เฉพาะทางโรคหัวใจและหลอดเลือด 7 คน แพทย์เฟลโลว์ด้านหัวใจและหลอดเลือด 4 คน และแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรศาสตร์ 2 คน ทำหน้าที่ในการตรวจและติดตามดูแลผู้ป่วย รวมทั้งปรับขนาดยา วาร์ฟารินค่า INR ที่ตรวจวัดได้

2. พยาบาลจำนวน 5 คน ทำหน้าที่ช่วยเหลือแพทย์ในการดูแลผู้ป่วย เตรียมเวชระเบียนของผู้ป่วย และให้คำปรึกษาที่จำเป็นแก่ผู้ป่วย

3. ผู้ช่วยพยาบาลจำนวน 3 คน ทำหน้าที่ช่วยเหลือทั่วไป เช่น การเตรียมเวชระเบียนของผู้ป่วย การเรียกผู้ป่วยเข้ารับการตรวจกับแพทย์ตามลำดับหมายเลขการมารับบริการ เป็นต้น  
ขั้นตอนในการรับบริการ

1. ผู้ป่วยที่รับประทานยา วาร์ฟาริน ไปตรวจวัดค่า INR ที่ห้องปฏิบัติการก่อนมารับบริการที่คลินิก

2. ผู้ป่วยนำใบนัดและใบยืนยันการตรวจเลือดมาให้พยาบาลที่คลินิก พยาบาลจะทำการตรวจวัดความดันโลหิต ชั่งน้ำหนัก พร้อมบันทึกข้อมูลลงในเวชระเบียนของผู้ป่วย และผู้ป่วยนั่งรอรับบริการต่อไป

3. พยาบาลที่คลินิกรับผลตรวจค่า INR ของผู้ป่วยจากห้องปฏิบัติการ ผ่านระบบเครือข่าย



คอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล และนำใบแจ้งผล INR คิคกลงไปในเวชระเบียนของผู้ป่วย หลังจากทราบผลตรวจค่า INR ของผู้ป่วย ผู้ช่วยพยาบาลจะขานเรียกชื่อผู้ป่วยเรียงตามลำดับหมายเลขการมารับบริการ เพื่อเข้าตรวจกับแพทย์

4. แพทย์จะทำการตรวจร่างกายผู้ป่วยและทำการปรับขนาดยาว่าร์ฟารินตามผลการตรวจวัดค่า INR จากห้องปฏิบัติการ แพทย์สั่งจ่ายยาและกำหนดวันนัดครั้งต่อไปหรือส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน และแนะนำการใช้ยากับผู้ป่วย

5. ผู้ป่วยรับใบนัดครั้งต่อไป และคำแนะนำกับพยาบาล

6. ผู้ป่วยรับยาที่ห้องจ่ายยา

#### หมายเหตุ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ร่วมกับฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ประสานงานกับแพทย์ในหน่วยวิหาระบบหัวใจและหลอดเลือด ในการจัดให้มีเภสัชกรดำเนินงานร่วมในคลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยทำหน้าที่ให้บริการแนะนำความรู้เรื่องยาว่าร์ฟาริน กับผู้ป่วยที่ได้รับยาว่าร์ฟาริน พร้อมทั้งค้นหาปัญหาและเสนอแนวทางแก้ไขกับแพทย์ผู้รักษา ในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลตรวจ INR นอกช่วงการรักษา เริ่มให้บริการตั้งแต่วันที่ 27 ตุลาคม พ.ศ. 2547 โดยมีคณาจารย์และเภสัชกร จำนวน 3 คน จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นผู้ปฏิบัติงาน (ผู้วิจัยเป็นหนึ่งในเภสัชกรผู้ปฏิบัติงาน)

#### 4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการรับประทานยาว่าร์ฟารินเพื่อป้องกันหรือรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันระดับ INR ที่เหมาะสมควรอยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 ยกเว้นในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม ระดับ INR ควรอยู่ในช่วง 2.5 - 3.5 โดยระดับ INR ที่เหมาะสมในการรักษาข้างต้นนั้น ได้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยชาวตะวันตกเป็นส่วนใหญ่ สำหรับชาวเอเชียมีการศึกษาในผู้ป่วยจีนพบว่า INR ในช่วง 1.8 - 2.4 น่าจะเป็นระดับ INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยจีนที่รับประทานยาว่าร์ฟารินเพื่อป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (ไม่รวมผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม) (You et al, 2005) นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วยญี่ปุ่นที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมในตำแหน่งไมทรัล พบว่าระดับ INR ที่เหมาะสมควรอยู่ในช่วง 1.5 - 2.5 (Matsuyama et al, 2002) และในผู้ป่วยไทยมีการศึกษา พบว่าระดับ INR ของผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมน่าจะอยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 (Tientadakul et al, 1994; 1996) ซึ่งให้ผลการศึกษากลายคลึงกับการศึกษาของ สุอาภา พลอยล้อมแสง (2541) ที่พบว่าค่า INR ในช่วง 2.0 - 2.5 น่าจะเป็นระดับที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาระดับ INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยไทยในข้อบ่งใช้ต่างๆรวมทั้งผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

เทียมยังไม่มีย่อสรุปที่แน่นอน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงใช้ระดับ INR ที่เหมาะสมตามแนวทางของ ACCP (Ansell *et al.*, 2004)

ถึงแม้ว่าจะมีการแนะนำระดับ INR เป้าหมายเพื่อป้องกันหรือรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันแต่ก็พบว่าผู้ป่วยจำนวนมากที่มีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของการรักษาซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการเลือดออกหรืออาการแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันได้ โดยพบว่าหากมีค่า INR มากกว่า 4.0 จะมีความเสี่ยงต่อการตกเลือดในสมองมากขึ้น (Hylek and Singer, 1994) สำหรับปัญหาการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดมีการศึกษาของ Wittkowsky *et al.* (2004) ติดตามผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินจำนวน 1,020 คน พบว่าในการวัดค่า INR จำนวน 12,897 ครั้ง มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาร้อยละ 51.5 มีระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมายร้อยละ 24.8 และมี INR มากกว่า 4.0 ร้อยละ 4.7 การศึกษาในประเทศไทย ธีรดา เต้โสติถกุล และนันทิชา มหานิล (2549) เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่จำนวน 204 คน มีการวัดค่า INR ทั้งหมด 224 ครั้ง มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาร้อยละ 35.7 และอยู่นอกช่วงการรักษาร้อยละ 64.3 ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 49.8) มีค่า INR ต่ำกว่าระดับเป้าหมาย ซึ่งมีปัจจัยต่างๆมากมายที่อาจเป็นสาเหตุของการที่ผู้ป่วยมีระดับ INR นอกช่วงของการรักษา

ผลการศึกษาของ Wittkowsky *et al.* (2004) พบว่าสาเหตุที่ทำให้ค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่นอกช่วงการรักษา ได้แก่ ผลจากการปรับขนาดยาครั้งก่อน ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาหรือรับประทานยาผิด อันตรกิริยาระหว่างยา การเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ร่วม สภาพความเจ็บป่วย การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆ เป็นต้น Palareti *et al.* (2005) ซึ่งทำการศึกษาแบบย้อนหลัง (case-control study) ในผู้ป่วยชาวอิตาลี เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าการทำงาน ความรู้เรื่องยาแอสไพริน และพันธุกรรม เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมค่า INR ของผู้ป่วย ส่วน Absher *et al.* (2002) ศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยที่มีผลทำขนาดยาแอสไพรินที่ผู้ป่วยต้องการในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย พบว่าอายุ เพศ เชื้อชาติ การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค และน้ำหนักตัว มีผลต่อขนาดยาแอสไพรินที่ผู้ป่วยควรได้รับ

สำหรับการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยาแอสไพรินยังมีจำกัด มีการศึกษาของ สุอาภา พลอยเลื่อมแสง (2541) ซึ่งศึกษาขนาดยาแอสไพรินที่เหมาะสมในผู้ป่วยนอกที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมที่โรงพยาบาลราชวิถี พบว่าอายุของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับขนาดยาแอสไพรินที่ผู้ป่วยได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = -0.039$ ,  $p < 0.001$ ) แสดงว่าในผู้ป่วยที่มีอายุสูงขึ้น มีความต้องการยาแอสไพรินในขนาดต่ำลง แต่น้ำหนักของร่างกายไม่มีผลต่อขนาดยาแอสไพริน ( $r = 0.095$ ,  $p = 0.35$ ) ส่วนการศึกษาของ สุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง (2543) พบว่าในเพศชายและหญิงใช้ขนาดยาแอสไพรินในการควบคุมค่า INR ให้คงที่ในช่วงต้องการไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.589$ ) อีกทั้งพบว่าอายุ และน้ำหนัก

ร่างกาย ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้ควบคุมให้ได้ค่า INR ที่ต้องการ ( $r = -0.172, p = 0.217$  และ  $r = 0.009, p = 0.949$  ตามลำดับ)

นอกจากนี้ในการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินยังพบปัญหาอาการเลือดออกซึ่งเป็นอาการแทรกซ้อนที่สำคัญของยารวาร์ฟาริน ซึ่งมีปัจจัยหลายประการที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้ ซึ่งมีการศึกษาของ DiMarco *et al.* (2005) ที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อภาวะเลือดออกในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ได้แก่ อายุมาก โรคหัวใจล้มเหลว โรคตับ โรคไต โรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัวครั้งแรก การใช้ยาแอสไพริน เป็นต้น Beyth *et al.* (1998) พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และมีภาวะความเจ็บป่วยร่วม ได้แก่ ภาวะหัวใจขาดเลือด ค่าฮีมาโตคริตน้อยกว่าร้อยละ 30 ความเข้มข้นของครีเอตินินในเลือดมากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และโรคเบาหวาน

อายุเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยรับประทานเพื่อควบคุมค่า INR ให้คงอยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา (Blann *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2005; Singla and Morrill, 2005) มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นมีความต้องการใช้ยารวาร์ฟารินในขนาดลดลงเพื่อคงระดับ INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย (Lee *et al.*, 2005) โดยขนาดยารวาร์ฟารินต่อสัปดาห์จะลดลงประมาณ 0.4 มิลลิกรัมต่อปี และในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีแนะนำให้เริ่มรับประทานยารวาร์ฟารินในขนาดที่น้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน (Garcia *et al.*, 2005) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 55 ปีมีความต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่มากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน (Absher *et al.*, 2002) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่สูงอายุความเสี่ยงต่อการตกเลือดในสมองมากขึ้น (Hylek and Singer, 1994; Fang *et al.*, 2004) สอดคล้องกับการศึกษาของ Beyth *et al.* (1998) ที่พบว่าผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น

การให้ความร่วมมือในการรักษาเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลกระทบกับการควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงของการรักษาที่ต้องการ ในการศึกษาของคุชณี เกษเมธิการุณ (2545) พบว่าปัญหาที่เกิดจากการใช้ยารวาร์ฟารินมากที่สุดก็คือความไม่ร่วมมือในการใช้ยารวาร์ฟาริน (ร้อยละ 39.5) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างมากที่ผู้ป่วยจะต้องให้ความร่วมมือในการรับประทานยารวาร์ฟารินเพื่อความปลอดภัยของตัวผู้ป่วยเอง Arnsten *et al.* (1997) ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการให้ความร่วมมือในการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (case-control study) พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่หยุดรับประทานยารวาร์ฟารินเอง หรือมีการเจาะเลือดเพื่อดูค่า INR น้อยกว่า 1 ครั้งภายใน 2 เดือน มีการรับรู้ประโยชน์ของการรับประทานยารวาร์ฟารินต่ำ และมีการรับรู้อุปสรรคในการรับประทานยารวาร์ฟาริน

มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ให้ความร่วมมือในการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าเพศ อายุ เชื้อชาติ และแพทย์ผู้ทำการรักษา มีผลต่อการให้ความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย นอกจากนี้ Lancaster *et al.* (1949) ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีความเชื่อด้านสุขภาพในการรับประทานยารักษาโรคเบาหวานฟาร์ลินลดลงเป็นผู้ป่วยที่เคยมีอาการเลือดออกจากยารักษาโรคเบาหวานมาก่อน

ความรู้เรื่องยารักษาโรคเบาหวานของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับค่า INR เช่นกัน พบว่าในการศึกษาของ Tang *et al.* (2003) ความรู้เรื่องยารักษาโรคเบาหวานของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการที่มีค่า INR คงที่อยู่ในช่วงการรักษา ( $r = 0.20$  ;  $p = 0.024$ ) Khan *et al.* (2004) เปรียบเทียบผลการให้ความรู้ผู้ป่วยเรื่องยารักษาโรคเบาหวาน และการให้ผู้ป่วยเจาะเลือดวัดระดับ INR ด้วยตนเองที่บ้าน (self-monitoring) โดยศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีค่า INR ไม่คงที่ จำนวน 125 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการให้ความรู้จากคลินิกด้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับการเจาะเลือดวัดระดับ INR ด้วยตนเองที่บ้าน มีร้อยละของเวลาที่ INR อยู่ในเป้าหมายการรักษาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายหลังสิ้นสุดการศึกษา แต่กลุ่มที่ได้รับการให้ความรู้เพียงอย่างเดียวกับกลุ่มควบคุม พบว่าร้อยละของเวลาที่ INR อยู่ในเป้าหมายการรักษาในช่วงก่อนและหลังการศึกษาไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้พบว่าภายหลังการศึกษากลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่ม มีระดับ INR คงที่มากขึ้น โดยดูจากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า INR ค่าลดลงจากก่อนการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ส่วนคุณภาพชีวิตและการรับรู้ประโยชน์และอุปสรรคในการใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วย ไม่มีการเปลี่ยนแปลง และไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับการความรู้ร่วมกับการเจาะเลือดวัดระดับ INR ด้วยตนเองที่บ้าน กับกลุ่มที่ได้รับการความรู้เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า การให้บริบาลเภสัชกรรมช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้เรื่องยารักษาโรคเบาหวานดีขึ้น จากผลการประเมินความรู้ความเข้าใจเรื่องยารักษาโรคเบาหวานของผู้ป่วยในโครงการให้คำปรึกษาแนะนำด้านยาแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคเบาหวาน ของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช (อัมพร จันทราภรณ์กุล, 2545) ที่พบว่าคะแนนเฉลี่ยก่อนให้คำแนะนำมีความแตกต่างจากคะแนนเฉลี่ยหลังให้คำแนะนำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) เช่นเดียวกับการศึกษาของ ดุษณี เกษเมธีการุณ (2545) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่มีความรู้เรื่องยารักษาโรคเบาหวานสูง และกลุ่มควบคุมที่มีความรู้เรื่องยารักษาโรคเบาหวานต่ำกว่า มีผลการควบคุมค่า INR ไม่แตกต่างกัน

การจัดตั้งคลินิกด้านการแข็งตัวของเลือดหรือการให้บริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาโรคเบาหวานสามารถช่วยให้ผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น ในต่างประเทศมีการศึกษาของ Locke *et al.* (2005) ศึกษาข้อมูลย้อนหลังโดยเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาโรคเบาหวานในช่วงที่มีการให้บริบาลเภสัชกรรมกับช่วงหลังจากที่หยุดการให้บริบาลเภสัชกรรม พบว่าการให้บริบาลเภสัชกรรมในคลินิกด้านการแข็งตัวของเลือด สามารถลดจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาโรคเบาหวานได้มากกว่าการให้บริการในระบบปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.015$ ) เช่นเดียวกับ



การศึกษาของ Witt *et al.* (2005) ที่ศึกษาการให้บริบาลเภสัชกรรม ซึ่งมีเภสัชกรให้บริการให้คำปรึกษาทางโทรศัพท์หรือทางจดหมายตลอด 24 ชั่วโมง บริการส่งผู้ป่วยไปรักษาต่อกับแพทย์ผู้รักษา และช่วยเหลือผู้ป่วยเกี่ยวกับการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน ได้แก่ การให้ความรู้ผู้ป่วย ตรวจสอบติดตามผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยรวมถึงค่า INR พร้อมทั้งปรับขนาดยารวาร์ฟารินให้ผู้ป่วย แก้ไขปัญหาอาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟาริน และร่วมวางแผนการรักษาในกรณี que ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัด (invasive procedure) จากผลการศึกษาพบว่า การให้บริบาลเภสัชกรรม สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟาริน และทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริการในระบบปกติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเชิงทดลองของ Beyth *et al.* (2000) ที่ศึกษาการปรับปรุงรูปแบบการบริการในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ยารวาร์ฟาริน โดยการให้ความรู้เกี่ยวกับยารวาร์ฟาริน ส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการรักษามากขึ้น โดยให้ผู้ป่วยตรวจสอบติดตามค่า PT ด้วยตนเอง (self-monitoring) มีแนวทางในการปรับขนาดยารวาร์ฟาริน และการออกเยี่ยมบ้านผู้ป่วย พบว่าสามารถลดภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง และทำให้สัดส่วนของค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการบริการในระบบปกติอย่างมีนัยสำคัญ

ส่วนผลของการให้บริบาลเภสัชกรรมต่อการควบคุมค่า INR ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยารวาร์ฟารินนั้น ยังให้ผลที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ในการศึกษาของ ทิพวัลย์ นันชัย (2540) เปรียบเทียบการให้บริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม กับกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการบริการในระบบปกติ ในโรงพยาบาลราชวิถี จำนวน 145 คน กลุ่มที่ได้รับการบริบาลเภสัชกรรม ซึ่งมีเภสัชกรให้ความรู้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับยารวาร์ฟารินและโรค ค้นหาปัญหาของผู้ป่วยพร้อมดำเนินการแก้ไข ปัญหาที่เกิดขึ้น ปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพื่อให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา 2.0-2.5 โดยมีการประสานงานกับแพทย์และพยาบาลที่เกี่ยวข้อง พบว่ามีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาไม่แตกต่างจากผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม เช่นเดียวกับ สิริพร กฤตธรรมากุล (2542) ที่พบว่าสัดส่วนของค่า INR ของผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงของการรักษาก่อนและหลังการได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และคุณณี เกษเมธีการุณ (2545) ที่ศึกษาผลของการบริบาลเภสัชกรรม โดยมีเภสัชกรร่วมให้บริการให้คำปรึกษาด้านยา ให้ความรู้เกี่ยวกับยารวาร์ฟารินกับผู้ป่วย และค้นหาปัญหาที่เกิดจากยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละรายในคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด เปรียบเทียบกับการดูแลผู้ป่วยในระบบเดิม ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรร่วมให้บริการมีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แม้ว่าในกลุ่มศึกษาจะมีความรู้เรื่องยารวาร์ฟารินมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม ( $p < 0.001$ ) มีเพียงการศึกษาของ สุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง (2543) ซึ่งเปรียบเทียบผลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ในช่วงก่อนและหลังการให้บริบาลเภสัชกรรม ในโรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ ซึ่งพบว่า การให้บริบาลเภสัชกรรมกับผู้ป่วย ได้แก่ การให้ความรู้เรื่องยารวาร์ฟาริน ค้นหาปัญหาในผู้ป่วยแต่ละราย และปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงที่ต้องการ มี



ความสัมพันธ์กับความคงที่ของค่า INR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยในช่วงก่อนและหลังการให้บริบาลเภสัชกรรมไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ วราพร เลียบทวี (2547) ที่พบว่าหลังการให้บริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในระดับของการรักษามากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาของ อุบลวรรณ สะพู (2549) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลจากเภสัชกรมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาตามปกติอย่างมีนัยสำคัญ

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นพบว่าผลของการให้บริบาลเภสัชกรรมในประเทศไทยกับการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงการรักษาที่มีความแตกต่างกัน ซึ่งสาเหตุอื่นๆนอกเหนือจากรูปแบบงานวิจัยที่แตกต่างกันแล้ว อาจเกิดจากการให้บริบาลเภสัชกรรมที่ยังไม่ครอบคลุมปัจจัยที่สำคัญบางอย่างซึ่งมีผลต่อการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินในคนไทย รวมถึงปัจจัยด้านความเชื่อด้านสุขภาพของผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟารินซึ่งไม่มีผู้ทำการศึกษาในคนไทยมาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะหาปัจจัยดังกล่าวนี้เพื่อเป็นแนวทางในการสร้างรูปแบบการบริบาลเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น