

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการค้นคว้าเอกสารและงานวิจัยต่างๆสรุปสาระสำคัญ
ได้ดังนี้

1. ยาวาร์ฟาริน

- 1.1. กลไกการออกฤทธิ์
- 1.2. ข้อบ่งใช้
- 1.3. เกณฑ์ชจดนศาสตร์
- 1.4. อาการไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อน

2. ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

- 2.1. ขนาดยาวาร์ฟาริน
- 2.2. ความร่วมมือในการใช้ยา
- 2.3. อันตรกิริยาระหว่างยา
- 2.4. ภาวะสุขภาพ
- 2.5. อาหาร
- 2.6. ปัจจัยทางพันธุกรรม
- 2.7. ปัจจัยอื่นๆ

3. ปัญหาจากการรักษาด้วยยา

4. การประเมินผลการรักษาของยาวาร์ฟาริน

5. การแก้ไขภาวะการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินที่มากเกินไป

6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ยาวาร์ฟาริน

1.1. กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยรบกวนการใช้วิตามินเค (Hirst *et al*, 2003) ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญ
สำหรับกระบวนการ carboxylation ของ glutamate residue ไปเป็น carboxyglutamate ที่ N-terminal
region ของ coagulation protein ได้แก่ Factors II, VII, IX และ X ซึ่งรวมเรียกว่า vitamim K

dependent clotting factors เมื่อ clotting factors ได้รับการกระตุ้นให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ โดยเกิดกระบวนการ carboxylation แล้ว และทำหน้าที่ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้ ซึ่งวิตามินเคที่ถูกนำมาใช้ในกระบวนการนี้ต้องอยู่ในรูป reduce form ได้แก่ vitamin KH_2 หรือ hydroquinone หลังการเกิดปฏิกิริยานี้แล้ว vitamin KH_2 จะถูกเปลี่ยนโครงสร้างกลายเป็น vitamin K epoxide ซึ่งจะหมุนเวียนกลับมาเป็น vitamin KH_2 เพื่อใช้ในปฏิกิริยาในครั้งต่อไปได้อีก กระบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างนี้ต้องอาศัยเอนไซม์ที่สำคัญ 2 ชนิด ได้แก่ epoxide reductase และ vitamin k reductase ยาวาร์ฟารินจะออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยยับยั้งเอนไซม์ ทั้ง 2 ชนิด โดยออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ epoxide reductase เป็นหลัก และมีผลน้อยต่อเอนไซม์ vitamin k reductase การได้รับยาวาร์ฟารินจะทำให้ clotting factors ที่สร้างได้จะยังอยู่ในรูปที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ และในขณะเดียวกันยายังออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเปลี่ยน protein C และ protein S ให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ซึ่งสารดังกล่าวมีฤทธิ์เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย ผลรวมที่ได้ของการใช้ยาวาร์ฟารินคือการยับยั้งการแข็งตัวของเลือด

เมื่อให้ยาวาร์ฟารินในขนาดที่ใช้ในทางคลินิกพบว่าจะมีผลลดปริมาณของ vitamin K dependent clotting factors ลงได้ประมาณร้อยละ 30-50 และทำให้การออกฤทธิ์ของ clotting factors เหล่านี้ที่ถูกสร้างขึ้นหลังได้รับยาไปแล้ว มีการออกฤทธิ์ลดลงเหลือเพียงประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ อย่างไรก็ตามยาวาร์ฟารินไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ได้รับการกระตุ้นแล้วก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ดังนั้นระยะเวลาที่ยาวาร์ฟารินจะออกฤทธิ์เป็นครั้งแรกหลังได้รับยาจะถูกกำหนดโดยระยะเวลาที่ clotting factors ที่ออกฤทธิ์ได้ที่ยังเหลืออยู่ถูกขจัดออกไปซึ่งจะขึ้นอยู่กับค่าครึ่งชีวิตของ clotting factors เหล่านั้น โดยที่ factor II มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานที่สุดประมาณ 60 ชั่วโมง ดังนั้นเมื่อเริ่มให้ยา หรือมีการปรับขนาดยาวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับ ต้องรอเวลาถึง 7-10 วัน จึงจะเห็นผลการออกฤทธิ์ของยาอย่างเต็มที่ (สุรกิจ นาทีสุวรรณ, 2545)

จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวทำให้การได้รับวิตามินเค ไม่ว่าจะในรูปแบบของยาหรือจากอาหารจะมีผลต้านฤทธิ์ยาวาร์ฟารินได้ ซึ่งเมื่อได้รับวิตามินเค จากภายนอกก็จะสามารถทำให้เกิดการหมุนเวียนของวิตามินเค ที่จำเป็นในกระบวนการ carboxylation ได้อย่างสมบูรณ์อีก นอกจากนี้การได้รับวิตามินเคในขนาดสูงๆทำให้เกิดการสะสมของวิตามินเคในตับ เป็นผลทำให้การตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินไม่ดีเป็นระยะเวลาหลายวัน

1.2. ข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้ของยาวาร์ฟารินในภาวะต่างๆ (Hirsh *et al*, 2003) มีดังนี้

1. หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว (Atrial fibrillation)
2. หลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจ (Cardioembolic stroke)
3. การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายไม่ปกติ (Left ventricular dysfunction)
4. กล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction)
5. ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (Thromboembolism)
6. โรคของลิ้นหัวใจ (Valvular disease)
7. การเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Valve replacement)
 - 7.1. ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (Mechanical valve prosthesis)
 - 7.2. ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะในตำแหน่งลิ้นเอออร์ติก (Bileaflet aortic mechanical valve)
 - 7.3. ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ (Tissue valve prosthesis)

1.3. เกสัชจลนศาสตร์ของยาวาร์ฟาริน

ยาวาร์ฟารินถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ อาหารมีผลกระทบต่ออัตราเร็วในการดูดซึมแต่ไม่มีผลต่อปริมาณในการดูดซึมของยาทั้งหมดเข้าสู่กระแสเลือด ยาถูกแปรสภาพที่ตับแล้วขับออกทางไตและทางอุจจาระ ยาวาร์ฟารินประกอบด้วย isomer 2 ชนิด คือ R และ S form โดย S isomer มีประสิทธิภาพและการออกฤทธิ์ที่สูงกว่า R isomer ประมาณ 5 เท่า ดังนั้นยาที่มีผลลดการแปรสภาพ S isomer จะทำให้เพิ่มฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินมากกว่ายาที่มีผลต่อ R isomer (Hirst *et al*, 2003)

ยาวาร์ฟารินมีระดับยาสูงสุดในเลือดหลังจากรับประทานประมาณ 90 นาที ยาจะจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดีเกือบร้อยละ 99 มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36-42 ชั่วโมง ยาจะถูกแปรสภาพที่ตับเป็นหลัก โดย S isomer จะถูกขจัดผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2C9 เป็นหลัก รองลงมาจะถูกขจัดผ่านระบบเอนไซม์ CYP 3A4 ส่วน R isomer จะถูกขจัดผ่านระบบเอนไซม์ CYP 3A4 เป็นหลัก และรองลงมาจะถูกขจัดผ่านระบบเอนไซม์ CYP 1A2 จากคุณสมบัติการการถูกแปรสภาพผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P450 มีผลทำให้เกิดอันตรกิริยากับ

ขามากมายที่ใช้ร่วมกับยาวาร์ฟารินที่ใช้ระบบการจัดยาผ่านเอนไซม์ CYP ในการแปรสภาพเหมือนกัน (สุรกิจ นาทีสุวรรณ, 2545)

1.4. อาการไม่พึงประสงค์/ภาวะแทรกซ้อนของยาวาร์ฟาริน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดของยาวาร์ฟารินคือ ภาวะเลือดออก ที่มีความรุนแรงที่แตกต่างกันตั้งแต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก จนถึงภาวะเลือดออกที่รุนแรงถึงชีวิตซึ่งอาจเกิดได้จากการมีเลือดออกแล้วไปกดทับอวัยวะที่สำคัญเช่น สมอง เยื่อหุ้มหัวใจ ไชสันหลัง เป็นต้น หรือเกิดจากการสูญเสียเลือดมากจากการมีเลือดออกจากอวัยวะภายในบางแห่ง เช่น ในระบบทางเดินอาหาร ในช่องท้อง เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้ ได้แก่

ก. เลือดออกผิดปกติ ถ้าการตอบสนองของยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยมากไปอาจก่อให้เกิดปัญหาเลือดออก อาจแบ่งภาวะเลือดออกได้ตามความรุนแรงตามการแบ่งของ Warfarin Outpatient Follow-up Study (Chiquette *et al*, 1998) ดังนี้

1. เลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) ได้แก่ ภาวะเลือดออกที่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก ซึ่งผู้ป่วยไม่มีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาพยาบาล
2. เลือดออกที่มีนัยสำคัญ (significant bleeding) ได้แก่ ภาวะเลือดออกที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการประเมินจากแพทย์ หรือ การที่มีระดับของ hematocrit ลดลงมากกว่าร้อยละ 3 หรือ การมีระดับ hemoglobin ลดลงมากกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ภาวะเลือดออกดังกล่าวเช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ไอเป็นเลือด ปัสสาวะเป็นเลือด และอุจจาระเป็นเลือด เป็นต้น
3. เลือดออกรุนแรง (Major bleeding) ได้แก่ เลือดออกในสมอง เลือดออกภายในช่องท้อง มีความจำเป็นที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการักษาพยาบาลในโรงพยาบาล และต้องได้รับเลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต
4. เลือดออกที่มีผลต่อชีวิต (life-threatening bleeding) ได้แก่ ภาวะเลือดออกที่นำไปสู่การหยุดการทำงานของหัวใจและปอด การผ่าตัด หรือ angiographic intervention หรือมีผลทำให้อวัยวะบางแห่งสูญเสียการทำงานไปอย่างถาวร
5. เลือดออกที่เป็นสาเหตุทำให้เสียชีวิต (fatal bleeding)

ข. ลิ่มเลือดอุดตัน ส่วนใหญ่การเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้จะเกิดขึ้นเมื่อการออกฤทธิ์ของ ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยน้อยไป หรือต่ำกว่าช่วงรักษา ผู้ป่วยก็จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ตามการแบ่งตามความรุนแรงดังนี้ (Chiquette *et al*, 1998)

1. ลิ่มเลือดอุดตันชนิดไม่รุนแรง (Minor thromboembolism) เมื่อเกิดขึ้นแล้ว สามารถหายเองได้ หรือไม่มีความจำเป็นต้องมาโรงพยาบาล เพื่อประเมินการรักษาใน ขั้นตอนต่อไป
2. ลิ่มเลือดอุดตันอย่างมีนัยสำคัญ (significant thromboembolism) เมื่อเกิดขึ้นแล้ว มีความจำเป็นต้องทำการประเมินการรักษาและดำเนินการในขั้นตอนต่อไป หรือ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
3. ลิ่มเลือดอุดตันที่อาจรุนแรงถึงชีวิต (life-threatening thromboembolism) เป็น ภาวะที่เมื่อเกิดความเสียหายต่ออวัยวะแล้ว ไม่สามารถกลับคืนได้ หรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยภาวะเร่งด่วน หรือจำเป็นต้องเข้ารับรักษาในหน่วยที่ต้องดูแลอย่างใกล้ชิด
4. ลิ่มเลือดอุดตันจนทำให้เสียชีวิต (fatal thromboembolism)

ค. การตายของเซลล์ผิวหนัง (Skin necrosis) พบภายใน 3 - 8 วันหลังใช้ยา มีลักษณะเป็น รอยเลือดออกและเกิด necrosis ในที่สุด มักพบบริเวณที่มีไขมันมาก เช่น บริเวณก้น หน้าอก ขา และมีการขยายตัวของรอยโรคอย่างรวดเร็วและนำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้อง

ง. purple toe syndrome พบไม่บ่อยนัก เกิดบริเวณฝ่าเท้า หรือนิ้วเท้า ที่มีลักษณะสีน้ำเงิน ม่วง และมีอาการเจ็บร่วมด้วย มักพบหลังเริ่มให้ยาวาร์ฟารินประมาณ 3-8 สัปดาห์ และเมื่อหยุดยา รอยโรคก็จะหายไป

จ. ความพิการแก่ทารก (Teratogenic effect) ยาวาร์ฟารินสามารถผ่านรกได้ และมีฤทธิ์ ยับยั้งการสร้าง bone - forming osteocalcin โดยเฉพาะเกิดในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ไม่ควร ใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ฉ. อาการอื่น ๆ ที่พบน้อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร ปวดท้อง ผม่วัง ผื่น ลมพิษ และผิวหนังอักเสบ เป็นต้น

2. ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาแอสไพริน

การตอบสนองต่อยาแอสไพรินในผู้ป่วยจะมีความแตกต่างกันมากมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ และปัจจัยจากความแตกต่างทางพันธุกรรม ในส่วนของปัจจัยแวดล้อมที่สำคัญและพบบ่อยคือ ขนาดของยาแอสไพรินที่ได้รับ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย อันตรกิริยาระหว่างยา อาหารที่ผู้ป่วยได้รับ ภาวะสุขภาพหรือภาวะโรคร่วมมีผลทำให้การตอบสนองต่อยาแอสไพรินเปลี่ยนแปลง ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การดื่มสุรา หรือ อายุของผู้ป่วย เป็นต้น

2.1 ขนาดยาแอสไพริน

ขนาดของยาแอสไพรินที่ผู้ป่วยได้รับมีผลต่อการตอบสนองของยาแอสไพรินโดยตรง เมื่อผู้ป่วยมีการตอบสนองของยาแอสไพรินที่เบี่ยงเบนจากช่วงรักษา และเมื่อพิจารณาแล้วไม่มีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้อง และการเบี่ยงเบนของการรักษานั้น สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมให้กับผู้ป่วย โดยเมื่อผู้ป่วยมีค่า INR ที่น้อยกว่าช่วงรักษาก็จะปรับเพิ่มขนาดยาแอสไพริน หรือ เมื่อผู้ป่วยมีค่า INR ที่มากกว่าช่วงรักษาก็จะปรับลดขนาดยาแอสไพริน การปรับขนาดยาตามหลักการทั่วไปจะเพิ่มหรือลดขนาดยาไม่เกินร้อยละ 20 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ การปรับขนาดยาตามแนวทางนี้จะส่งผลทำให้ผลการรักษาของยาแอสไพรินอยู่ในช่วงรักษา การปรับขนาดยาอาจมีความแตกต่างกันบ้างในแต่ละแนวทาง เช่น

การปรับขนาดยาของ ECU Anticoagulation Clinic โดยมี INR เป้าหมาย 2.0 - 3.0	
INR < 2.0	ปรับเพิ่มขนาดยาร้อยละ 10 - 15 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ และอาจให้ยาเพิ่มได้ถึง 2 dose (0 - 2 dose) (ถ้า INR = 1.9 และ INR ครั้งก่อนอยู่ในช่วงรักษาไม่ต้องปรับขนาดยา)
INR 2.0 - 3.0	ไม่ต้องปรับขนาดยา
INR 3.1 - 5.0	ถ้า INR \leq 3.3 และ INR ครั้งก่อนอยู่ในช่วงรักษาไม่ต้องปรับขนาดยา ถ้า INR > 3.3 อาจหยุดยา 1 dose หรือไม่หยุดก็ได้ และปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 5 - 15 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์

การปรับขนาดยาของ Horton และ Bushwick โดยมี INR เป้าหมาย 2.0 - 3.0
INR < 2.0 ปรับเพิ่มขนาดยาร้อยละ 5 - 20 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์
INR 3.0 - 3.5 ปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 5 - 15 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์
INR 3.0 - 3.5 อาจหยุดยา 1 dose หรือไม่หยุดก็ได้ และปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 10 - 15 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์
INR > 4.0 อาจหยุดยา 1 dose หรือไม่หยุดก็ได้ และปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 10 - 20 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์

มีคำแนะนำเกี่ยวกับการปรับขนาดของยาวาร์ฟารินที่มีค่า INR อยู่ในช่วงใกล้เคียงกับค่า INR เป้าหมาย (ค่า INR 3.2-3.4 โดยมีค่า INR เป้าหมาย 2.0-3.0) สามารถให้ยาในขนาดขนาดเดิม โดยไม่ปรับขนาดยา หรือปรับขนาดยาลดลงไม่เกินร้อยละ 20 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ ดังเช่น จากการศึกษาของ (Banet *et al*, 2002)

2.2 ความร่วมมือในการใช้ยา

ความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาตามสั่งได้ถูกต้อง มีผลต่อการรักษาของยาวาร์ฟาริน ผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาได้ตามสั่ง ย่อมส่งผลต่อการตอบสนองหรือการรักษาที่เบี่ยงเบน ผลของการใช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ขาดความร่วมมือในการใช้ยา มีผลทั้งทำให้เกิดผลการรักษาของยาวาร์ฟารินต่ำกว่าช่วงรักษา และผลการรักษามากกว่าช่วงรักษาจนก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือภาวะแทรกซ้อนจากยาวาร์ฟารินได้ อัตราการให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโดยทั่วไป ถูกกล่าวถึงเป็นร้อยละของจำนวนขนาดยาที่ผู้ป่วยรับประทานจริงต่อจำนวนขนาดยาที่ถูกสั่งใช้ ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ในการศึกษาหลายๆการศึกษา (Osterberg and Blaschke, 2005 ; Lowe *et al*, 1995) พบว่า อัตราการให้ความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะป่วยฉุกเฉิน จะมีมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะโรคเรื้อรัง และจะลดลงในผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาหลัง 6 เดือนแรกของการรักษา ในการใช้ยาวาร์ฟารินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญ การขาดความร่วมมือในการใช้ยาไม่ก็ครั้งมีผลต่อการรักษา และการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและมีผลต่อค่า INR ที่ใช้ในการประเมินติดตามผลการรักษา

วิธีวัดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยตามการแบ่งของ Osterberg and Blaschke (2005)
มีดังนี้

1.การวัดทางตรง

1.1 การเฝ้าสังเกตการใช้ยาในการรักษา

1.2 การวัดจากระดับยาในร่างกาย

2.การวัดทางอ้อม

2.1 การสอบถามจากผู้ป่วยหรือบันทึกจากผู้ป่วย

2.2 การนับเม็ดยา

2.3 อัตราการกลับมารับยา

2.4 การประเมินจากการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย

2.5 การติดตามโดยใช้เครื่องมือตรวจสอบ

2.6 การวัดจากสัญญาณชีพ

การวัดความร่วมมือในการใช้ยา โดยการวัดทางตรง (direct methods) มีข้อดีคือมีความถูกต้องมากที่สุด แต่เกิดความยุ่งยากในการวัดและมีค่าใช้จ่ายสูงในการวัด มีความเหมาะสมกับยาบางชนิดเท่านั้น

การวัดความร่วมมือในการใช้ยาโดยการวัดทางอ้อม (indirect methods) แต่ละวิธีก็มีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกันไป กล่าวโดยรวมแล้วมีความถูกต้องน้อยกว่า แต่เป็นวิธีที่สะดวกไม่ซับซ้อน และเสียค่าใช้จ่ายน้อย

จากรายงานในการศึกษาการวัดความร่วมมือในการใช้ยา พบว่าไม่มีวิธีใดที่ดีที่สุด โดยเฉพาะถ้ามีปัจจัยจากพฤติกรรมของผู้ป่วยเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย มีข้อเสนอแนะให้พิจารณาใช้หลากหลายวิธีร่วมกัน จะช่วยเพิ่มความถูกต้องในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาให้มากยิ่งขึ้น

การที่บุคลากรทางการแพทย์สามารถที่จะบ่งชี้ประเมินผู้ป่วยว่าขาดความร่วมมือในการใช้ยาหรือไม่นับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง เพื่อจะได้ติดตามและหาสาเหตุหรืออุปสรรคต่อความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วย และสามารถให้คำแนะนำหรือแก้ไขปัญหามานักในผู้ป่วยได้ โดยสาเหตุส่วนใหญ่พบว่าจะขึ้นกับตัวผู้ป่วยเอง โดยเหตุผลส่วนใหญ่ในการขาดความร่วมมือในการใช้ยา คือ การลืมรับประทานยา เหตุผลอื่นๆ เช่น ไม่เห็นความสำคัญของการรักษา ตั้งใจหยุดยาเอง ขาดข้อมูลความรู้เกี่ยวกับยาที่ใช้ หรือผู้ป่วยไม่มีความสามารถที่จะใช้ยาได้ถูกต้องจากการอ่านหนังสือไม่ออกหรือสูงอายุ เป็นต้น อุปสรรคที่มาจากด้านผู้รักษา เช่น มีการสั่งจ่ายยาที่มีรูปแบบการใช้ยาที่

ซับซ้อน ไม่ได้อธิบายผลดีหรืออาการข้างเคียงของยาให้ผู้ป่วยทราบอย่างพอเพียง ไม่เข้าใจวิถีชีวิตของผู้ป่วย และมีความสัมพันธ์ในการดูแลผู้ป่วยน้อยเกินไป เป็นต้น

วิธีการที่จะเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วย (Osterberg and Blaschke, 2005) ได้นำเสนอไว้ดังนี้

1. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติ หรือบุคคลในครอบครัว ในรายละเอียดของยารักษา การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาของยารักษา จะมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยให้ดีขึ้น
2. วิธีการให้ยารับประทานที่ง่าย และวิธีการใช้ยาที่ไม่ซับซ้อนในแต่ละวัน ที่เหมาะสมกับสภาพของผู้ป่วย รวมถึงวิธีการที่จะอำนวยความสะดวกให้ผู้ป่วย เช่น จัดยาไว้ล่วงหน้าให้ผู้ป่วยไว้รับประทาน เป็นต้น
3. การเปิดบริการคลินิกนอกเวลา ให้ผู้ป่วยสามารถมาติดตามการรักษาได้สะดวกให้มากขึ้น
4. การลดระยะเวลาในการรอรับบริการของผู้ป่วยให้สั้นลง เพื่อเพิ่มแรงจูงใจในการมาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง และปฏิบัติตามคำแนะนำของบุคลากรทางการแพทย์
5. การสื่อสารระหว่างผู้ป่วย และบุคลากรทางการแพทย์ที่มีประสิทธิภาพ จะทำให้เข้าใจวิถีชีวิตและปัญหาของผู้ป่วย เพื่อที่จะได้แนะนำผู้ป่วยได้ถูกต้อง

2.3 อันตรกิริยาระหว่างยา (ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์, 2538 ; Hirst *et al*, 2003)

อันตรกิริยาระหว่างยาอาจเกิดขึ้นหลากหลายลักษณะตั้งแต่การมีผลต่อระดับวิตามินเค ในร่างกาย การมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงต่อการดูดซึมของยารักษา การแทนที่การจับกับโปรตีนในเลือด รวมถึงการรบกวนการกำจัดยา และอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นอีกเช่นการมีผลต่อการเกาะกันของเกล็ดเลือด จะเห็นว่ายาที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาที่มีเป็นจำนวนมากดังนี้

ก. อันตรกิริยาที่เกี่ยวข้องกับวิตามินเค

1. การให้วิตามินเคในขนาดสูง รวมทั้งการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูง เช่น ตับ ผักใบเขียว จะทำให้เพิ่มการสังเคราะห์ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด มีผลทำให้ลดฤทธิ์ของยารักษา

2.การให้ยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้างเป็นเวลานานๆ เช่น ampicillin, norfloxacin ทำให้เชื้อประจำถิ่นถูกทำลายลง จะทำให้ลดการสังเคราะห์วิตามินเค มีผลทำให้ฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินเพิ่มมากขึ้น

ข. ยาที่มีผลด้านการเกาะกันของเกล็ดเลือด เช่น aspirin, NSAIDs, penicillins ในขนาดสูง จะเพิ่มฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินและเพิ่มความเสี่ยงภาวะเลือดออกง่าย

ค. ยาที่ถูกแปรสภาพโดย cytochrome P450

1.ยาที่ยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 เช่น amiodarone, simvastatin, metronidazole จะเพิ่มฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

2.ยาที่เพิ่มการทำงานของ cytochrome P450 เช่น carbamazepine, phenytoin จะลดฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

ง. ยาวาร์ฟารินมีคุณสมบัติที่จับโปรตีนสูงและถูกแทนที่ด้วยยาอื่นในการจับโปรตีนสูง เหมือนกัน เช่น mefenamic acid, aspirin จะมีผลเพิ่มฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน

จ. ยาที่ลดการดูดซึมยาวาร์ฟารินเมื่อใช้ร่วมกัน เช่น cholestyramine

2.4 ภาวะสุขภาพ

ภาวะบางอย่างที่พบบ่อยมีผลทำให้การตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินเปลี่ยนแปลงได้เช่น ภาวะต่อมไทรอยด์บกพร่อง (hypothyroidism) ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาลดลง เนื่องจากร่างกายมี metabolism rate ที่ช้าลง ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ clotting factors ยาวนานขึ้น ในทางตรงกันข้ามในภาวะฮอร์โมนไทรอยด์เกิน (hyperthyroidism) ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินมากขึ้น เนื่องจากการขจัดที่เร็วขึ้น ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ clotting factors สั้นลงกว่าปกติ โรคตับจะตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินมากกว่าปกติเนื่องจากตับสามารถสร้าง clotting factors ได้น้อยกว่าปกติ ภาวะหัวใจล้มเหลวจะตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินได้มากกว่าปกติ เนื่องจากมี cardiac output ที่ลดลง จึงมีเลือดไปเลี้ยงที่ตับลดลงทำให้การขับถ่ายยาวาร์ฟารินลดลงกว่าปกติ และภาวะอื่นที่มีผลทำให้การตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินมากกว่าปกติได้แก่ มะเร็ง ท้องเสีย ไข้ ขาดสารอาหาร และขาดวิตามินเค เป็นต้น (สุรกิจ นาฑีสุวรรณ, 2545)

2.5 อาหาร

การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคในปริมาณสูง จะมีผลต้านฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินได้ ตัวอย่างเช่น ผักใบเขียว หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอื่นๆ ซึ่งอาจมีวิตามินเค เป็นส่วนประกอบและมีปริมาณมากพอ ที่จะมีผลกระทบต่อฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน หรือการที่มีภาวะอื่นร่วมที่มีผลทำให้การรับประทานของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมทั้งด้านปริมาณ หรือชนิดของอาหาร ก็มีผลกระทบต่อฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินได้

2.6 ปัจจัยทางพันธุกรรม

ความแตกต่างทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาวาร์ฟาริน ได้แก่ ความผิดปกติของเอนไซม์ CYP 2C9 และ Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) (Sconce *et al*, 2005) และเป็นสาเหตุที่ทำให้การตอบสนองต่อยาในแต่ละบุคคลไม่เท่ากัน จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม เพื่อให้การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินมีประสิทธิภาพตามต้องการ

2.7 ปัจจัยอื่นๆ

การตอบสนองของยาวาร์ฟารินในผู้สูงอายุ จะมากกว่าผู้ที่มีอายุน้อย และมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรงด้วย ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมอง หรือเชื้อหุ้มสมองซึ่งมีความรุนแรง มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอายุของผู้ป่วย (Fang *et al*, 2004) ผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมในการดื่มสุรา หรือมีปัจจัยทางเทคนิคมาเกี่ยวข้องในการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการที่ไม่เที่ยงตรง ย่อมส่งผลถึงการรักษายาวาร์ฟาริน (Hirsh *et al*, 2003)

จากปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการรักษายาวาร์ฟาริน การตอบสนองของยาวาร์ฟารินจึงแตกต่างกันในผู้ป่วยซึ่งขึ้นอยู่กับสาเหตุหรือปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังกล่าว การควบคุมปัจจัยดังกล่าวไม่ให้มีผลต่อการรักษายาวาร์ฟารินจึงเป็นสิ่งสำคัญ

3. ปัญหาจากการรักษาด้วยยา (Drug therapy problems)

ปัญหาที่เกิดจากการรักษาด้วยยา แบ่งได้ดังนี้ (Tomechko *et al*, 1995)

1. การได้รับยาที่ไม่จำเป็น (unnecessary drug therapy) โดยมีสาเหตุมาจาก

- ได้รับยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้
- ใช้นยาในทางที่ผิดหรือเสพติด
- การใช้นยาซ้ำซ้อน
- วิธีการรักษาแบบไม่ใช้นยามีความเหมาะสมกว่า
- รักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่หลีกเลี่ยงได้

2. การได้รับยาที่ไม่เหมาะสม (wrong drug) โดยมีสาเหตุมาจาก

- รูปแบบยาที่ได้รับไม่เหมาะสม
- ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้นยา
- ผู้ป่วยมีภาวะที่คัดื้อตอยา
- ใช้นยาไม่ตรงกับข้อบ่งชี้
- มียาที่มีประสิทธิภาพมากกว่า

3. การได้รับยาขนาดต่ำ (dosage too low) โดยมีสาเหตุมาจาก

- ขนาดยาไม่ถูกต้อง
- ความถี่ในการรับยาไม่เหมาะสม
- ระยะเวลาที่ได้รับยาไม่เหมาะสม
- การเก็บรักษายาไม่ถูกต้อง
- วิธีการที่ให้นยาไม่ถูกต้อง
- เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

4. การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้นยา (adverse drug reaction) โดยมีสาเหตุมาจาก

- วิธีการให้นยาไม่ถูกต้อง
- ผู้ป่วยแพ้ยา
- ยาที่ได้รับไม่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย
- เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

5. การได้รับยาขนาดสูง (dosage too high) โดยมีสาเหตุมาจาก

- ได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม
- ความถี่ในการรับยาไม่เหมาะสม
- ระยะเวลาในการรับยาไม่เหมาะสม
- เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

6. ความร่วมมือในการรักษาไม่ดี (inappropriate compliance) โดยมีสาเหตุมาจาก

- ไม่มียาที่ต้องการใช้
- ไม่สามารถซื้อยามาใช้ได้
- ไม่สามารถรับยาอาจเนื่องจากกลืนไม่ได้หรือเหตุผลอื่น
- ไม่เข้าใจวิธีใช้ยา
- ผู้ป่วยเลือกที่จะไม่ใช้ยา

7. ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาเพิ่ม (needs additional drug therapy) ในภาวะต่อไปนี้

- มีภาวะที่ไม่ได้รับการรักษา
- ต้องการการเสริมฤทธิ์ของยา
- ใช้ในการป้องกันโรค

4. การประเมินผลการรักษาของยาวาร์ฟาริน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผลการรักษาของยาวาร์ฟาริน คือ การตรวจวัดการแข็งตัวของเลือด prothrombin time (PT) ซึ่งทำได้โดยการเติม calcium และ thromboplastin ลงใน citrated plasma โดยรายงานผล เป็นวินาที หรือเป็นสัดส่วนกับค่าควบคุม

อย่างไรก็ตามปัญหาสำคัญในการตรวจวัดค่า PT คือความไม่แน่นอนของผลที่ได้จากความไวที่แตกต่างกันของสาร thromboplastin ที่ใช้ทดสอบสาร thromboplastin เป็น phospholipids protein ที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อของปอด สมอง และรก มีความแตกต่างกัน แล้วแต่เนื้อเยื่อนำมาผลิต องค์การอนามัยโลกได้ปรับวิธีคิดค่ามาตรฐานสำหรับการตรวจหาค่า PT ที่ได้จาก tissue thromboplastin ที่มีความไวแตกต่างกันให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน ทำให้สามารถเปรียบเทียบค่าที่ได้จากห้องปฏิบัติการที่ต่างกันได้ โดยใช้ค่า International Sensitivity (ISI) ซึ่งเป็นค่าที่บอกถึงความไวของสาร thromboplastin ที่แตกต่างกัน มาช่วยในการปรับผลของค่า PT ที่ได้ให้เป็น

มาตรฐานเดียวกัน ค่าที่ปรับนี้เรียกว่า ค่า International Normalized Ratio หรือค่า INR ซึ่งค่า INR ของคนปกติจะใกล้เคียงหรือเท่ากับ 1 (Hirst *et al*, 2003) ค่า INR ที่สูงขึ้นจะบ่งบอกถึงการออกฤทธิ์ของยาว่าฟารินที่มากขึ้น

การติดตามผลการรักษาด้วยยาว่าฟารินในผู้ป่วย จะติดตามจากค่า INR โดยค่า INR ในช่วงรักษาที่เป็นเป้าหมายในการติดตามการรักษาส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 ยกเว้นในบางภาวะที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้มากขึ้น เช่น ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ค่า INR เป้าหมายก็อยู่ในช่วงที่สูงขึ้น เป็น 2.5 - 3.5 ค่า INR เป้าหมายที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วยในภาวะต่างๆ ตามแนวทางของ American Heart Association / American College of Cardiology Foundation (Hirst *et al*, 2003) มีดังนี้

ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ของยาว่าฟาริน

ข้อบ่งใช้	INR เป้าหมาย
1. หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว	2.0 - 3.0
2. หลอดเลือดสมองอุดตันจากโรคหัวใจ	2.0 - 3.0
3. การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายไม่ปกติ	2.0 - 3.0
4. กล้ามเนื้อหัวใจตาย	2.0 - 3.0
5. ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด	2.0 - 3.0
6. โรคของลิ้นหัวใจ	2.0 - 3.0
7. การเปลี่ยนลิ้นหัวใจ	
- ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ	2.5 - 3.5
- ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะในตำแหน่งลิ้นเอออร์ติก	2.0 - 3.0
- ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ	2.0 - 3.0

5. การแก้ไขภาวะการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินที่มากเกินไป

ภาวะการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินที่มากเกินไป เป็นภาวะที่ค่า INR สูงเกินไป หรือเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟาริน vitamin K₁ หรือ phytonadione เป็นยาที่ใช้ในการต้านฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน หรือใช้แก้ไขในภาวะยารวาร์ฟารินที่มากเกินไปในเบื้องต้น การให้ยาควรให้โดยการรับประทาน หรือฉีดเข้าเส้นเลือด เท่านั้น การฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขณะที่ผู้ป่วยมีค่า INR ที่สูงทำให้เลือดออกในกล้ามเนื้อ ส่วนการฉีดเข้าได้ผิวหนังอาจมีการดูดซึมยาที่ไม่ดีเท่าที่ควร เนื่องจาก vitamin K₁ จะออกฤทธิ์โดยผ่านการสร้าง carboxylated clotting factors ดังนั้นผลของยาในการออกฤทธิ์ต้องใช้เวลาหลายชั่วโมงกว่าจะเห็นผล ในกรณีเกิดภาวะฉุกเฉิน การให้ clotting factors โดยตรงในรูปของ fresh frozen plasma จะทำให้ภาวะเลือดออกหยุดได้รวดเร็วที่สุด ดังนั้นสามารถให้ทั้ง fresh frozen plasma และ vitamin K₁ ในการกระตุ้น carboxylated clotting factors ในภาวะดังกล่าว

ขนาดของ vitamin K₁ ที่ควรใช้ขึ้นอยู่กับระดับของค่า INR และความรุนแรงของภาวะเลือดออก ตามคำแนะนำของ American College of Chest Physicians (Hirst *et al*, 2003) ในการแก้ไขภาวะยารวาร์ฟารินที่มากเกินไปมีดังนี้

ตารางที่ 2 การแก้ไขภาวะวาร์ฟารินที่มากเกินไป

ระดับ INR	คำแนะนำในการรักษา
ไม่มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิก น้อยกว่า 5.0 5.0-9.0 มากกว่า 9.0	หยุดยาครั้งต่อไป แล้วเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่า เมื่อ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา หยุดการให้ยา 1-2 ครั้ง แล้วเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่า เมื่อ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ให้ vitamin K ₁ โดยการรับประทานในขนาด 1-2.5 มิลลิกรัม หยุดยาชั่วคราว แล้วให้ vitamin K ₁ ประมาณ 3-5 มิลลิกรัม โดยการรับประทาน วัดระดับ INR ภายใน 24 ชั่วโมง หาก INR ยังสูง อาจให้ vitamin K ₁ ซ้ำอีกครั้งหนึ่ง
มีภาวะเลือดออกที่สำคัญทางคลินิก หรือ INR มากกว่า 20.0	ให้ vitamin K ₁ 10 มิลลิกรัม โดยการฉีดเข้าเส้นเลือด ตัวอย่างช้าๆ อาจใช้ fresh frozen plasma ในกรณีที่เป็น จำเป็น ถ้าผู้ป่วยยังตอบสนองไม่ดี อาจให้ vitamin K ₁ อีกครั้งภายใน 12 ชั่วโมงหากจำเป็น

6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การตอบสนองของยาวาร์ฟารินแม้ว่าจะมีเป้าหมายค่า INR ที่ชัดเจนในการรักษา ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 แต่ผลการตอบสนองในผู้ป่วยจะมีทั้งค่า INR ที่อยู่ในช่วงรักษา ต่ำกว่า และสูงกว่า INR เป้าหมาย ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่นจากการศึกษา meta-analysis (Reynolds *et al*, 2004) จาก 21 การศึกษาที่หาความสัมพันธ์ของค่า INR กับผลลัพธ์ทางคลินิก จากการวิเคราะห์ 4 การศึกษาในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว ที่มีค่า INR เป้าหมาย 2.0 - 3.0 พบว่ามีผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงรักษา ร้อยละ 61 สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า INR น้อยกว่า 2.0 พบร้อยละ 26 และผู้ป่วย

ที่มีค่า INR มากกว่า 3.0 พบร้อยละ 13 และจากการศึกษาในผู้ป่วย 1,020 รายที่ได้รับยาแอสไพริน ในระหว่าง 1 ปี Wittkowsky and Devine (2004) พบว่ามีค่า INR อยู่ในช่วงรักษา ร้อยละ 51.5 ค่า INR ในช่วงรักษา \pm 0.2 ร้อยละ 66.1 ค่า INR น้อยกว่า 2.0 ร้อยละ 22.3 และค่า INR มากกว่า 4.0 ร้อยละ 4.7

การตอบสนองของยาแอสไพรินที่ไม่ต้องการมีทั้งการตอบสนองที่น้อยไปและมากไป การตอบสนองที่น้อยไปมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน จากการศึกษาของ Hylek *et al.* (2003) พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัวที่ไม่ใช่โรคลิ้นหัวใจรั่วห้มาติก เรียงตามลำดับความเสี่ยงจากมากไปน้อยดังนี้คือ เคยเกิดโรคหลอดเลือดสมอง การสูบบุหรี่ เป็นโรคเบาหวาน และเป็นโรคความดันโลหิตสูง ตามลำดับ

ส่วนผู้ที่มีค่า INR ที่สูงกว่าช่วงรักษา จะมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกง่าย ซึ่งมีตั้งแต่ระดับน้อยจนถึงระดับที่มีอันตรายถึงชีวิต การศึกษาของ Reynolds *et al.* (2004) พบว่าผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 3.0 มีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกง่ายมากกว่าผู้ป่วยมีค่า INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.0 เป็น 3.2 เท่า เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Fang *et al.* (2004) ผู้ที่มีค่า INR สูง ช่วง 3.5 - 3.9 มีความเสี่ยงเป็น 4.6 เท่า ในการเกิดภาวะเลือดออกเมื่อเทียบกับผู้มีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเริ่มใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยนอก จากการติดตามผู้ป่วย 562 ราย (Landefeld and Goldman, 1989) พบอาการไม่พึงประสงค์ คือภาวะเลือดออก ซึ่งแบ่งตามความรุนแรง เป็นชนิดรุนแรง (major bleeding) เกิดในผู้ป่วยร้อยละ 12 ในการศึกษาพบปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกที่รุนแรงมี 5 ปัจจัย คือ ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่เคยเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ที่เคยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และผู้มีโรคร่วม เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย การทำงานของไตบกพร่อง โลหิตจางรุนแรง และมีภาวะหัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว เป็นต้น

ค่า INR ที่ติดตามในการรักษาส่วนใหญ่จะใช้จากผลการศึกษาของคนผิวขาว ซึ่งจะติดตามค่า INR เป้าหมายให้อยู่ในช่วง 2.0-3.0 แต่ในบางการศึกษาที่แนะนำค่า INR ที่เหมาะสมที่แตกต่างจากช่วง 2.0 - 3.0 เช่นการศึกษาของ Yasaka *et al.* (2001) พบว่า ค่า INR ที่สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว ที่ไม่ใช่เกิดจากภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติอยู่ในช่วง 1.6 - 2.6 และจากการศึกษาหาค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยชาวจีนที่มีเป้าหมายค่า INR เท่ากับ 2.0 - 3.0 ในผู้ป่วย 491 ราย (You *et al.*, 2005) พบว่าผู้ป่วย 47 รายที่มีค่า INR อยู่ในช่วงรักษา และ เกิดภาวะเลือดออก 25 ครั้ง เกิดลิ่มเลือดอุดตัน 27 ครั้ง การศึกษานี้พบว่าช่วง INR ที่เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุดคือ 1.8 - 2.4 การศึกษาในผู้ป่วยชาวจีน 435 ราย (Sun and Hu, 2005) พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่าหรือเท่ากับ 3.0 จะ มีความเสี่ยงเป็น 3.7 เท่า ในการเกิดภาวะเลือดออก และผู้ป่วยที่มีค่า INR ที่น้อยกว่า 1.5 มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงมาก

การศึกษานี้แนะนำให้เห็นถึงค่า INR ที่น้อยกว่า 1.5 และมากกว่า 3.0 และในการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว 2,108 ราย (Perret-Guillaume and Wahl, 2004) เปรียบเทียบการปรับขนาดยากับการให้ยาที่ขนาดต่ำที่ทำให้ค่า INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.6 พบว่าการให้ยาในขนาดต่ำมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าและการเกิดภาวะเลือดออกก็ไม่ได้ลดลง ที่ยังมีการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงและเสียชีวิตจากเลือดออก การศึกษาจึงเพียงแต่สรุปว่าค่า INR ที่มากกว่า 1.6 มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้

ฤทธิ์ของยารivarin ในการต้านการแข็งตัวของเลือดอาจแตกต่างกันในผู้ป่วย โดยเกี่ยวข้องกับสาเหตุต่างๆ จากการศึกษาในผู้ป่วย 347 ราย (Waterman *et al*, 2004) พบว่าผู้ป่วยมีค่า INR นอกช่วงรักษามีจำนวนร้อยละ 23 และมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับความร่วมมือในการใช้ยามากที่สุดถึงร้อยละ 36 มาจากสาเหตุการเปลี่ยนแปลงของสภาวะโรคร้อยละ 18 จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร้อยละ 9 และจากสาเหตุอื่นๆ อีกร้อยละ 38 สำหรับการรักษาที่ประเมินค่า INR ทั้งหมด 12,497 ครั้ง (Wittkowsky and Devine, 2004) พบว่าจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีค่า INR ที่น้อยกว่า 2.0 พบร้อยละ 29.7 ซึ่งจากสาเหตุการเปลี่ยนแปลงขนาดยาร้อยละ 16.4 จากการศึกษาความร่วมมือในการใช้ยาหรือขนาดยาที่ผิดพลาดร้อยละ 16.3 เป็นผู้ป่วยที่เริ่มให้ยารivarin ครั้งแรก ร้อยละ 15.6 และจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ยาที่ใช้ร่วม อาหารที่รับประทาน และใช้แอลกอฮอล์ ร้อยละ 15.1 ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 4.0 มีจำนวนร้อยละ 4.67 ที่มีสาเหตุมาจากการได้รับขนาดสูงถึงร้อยละ 43 มีการเปลี่ยนแปลงสภาวะโรคร้อยละ 15.9 มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาที่ได้รับร้อยละ 11.4 เกิดอันตรกิริยาระหว่างยารivarin ร้อยละ 7.3 และสาเหตุอื่นๆ ร้อยละ 15.4

ความร่วมมือในการใช้ยาเป็นสาเหตุสำคัญที่มีผลต่อค่า INR ในผู้ป่วย จากการศึกษาของ Hirri and Green (2002) ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเฉียบพลันในระยะเวลา 3 เดือนจำนวน 1,480 ราย มีผู้ป่วยจำนวนถึง 112 ราย หรือร้อยละ 7.6 ที่เกิดจากการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยถึง 29 ราย มีค่า INR ที่มากเกินไปและส่วนใหญ่เกิดภาวะเลือดออก ซึ่งมีสาเหตุหลักจากการขาดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย จากการศึกษาในผู้ป่วยนอก (Kumar *et al*, 1989) ในการตรวจสอบความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยที่ใช้ยารivarin 30 ราย โดยเลือกผู้ที่มีค่า INR คงที่ 15 ราย และไม่คงที่ 15 ราย มาทำการศึกษาเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาในการรักษา พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR ที่ไม่คงที่มีจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR ที่คงที่เพิ่มขึ้น จึงสรุปว่าในผู้ป่วยนอกการขาดความร่วมมือในการใช้ยารivarin เป็นสาเหตุหลักทำให้เกิดค่า INR ที่ไม่คงที่ และในการประเมินโดยใช้แบบสอบถามในการศึกษา ในผู้ป่วย 52 ราย (Davis *et al*, 2005) โดยสอบถามในหัวข้อความร่วมมือในการใช้ยา ความรู้เกี่ยวกับ

ยาวาร์ฟาริน และค่า INR พบว่าผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเพียงร้อยละ 50 และผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาดีสามารถควบคุมค่า INR ได้ดี สำหรับผู้ป่วยร้อยละ 37 มีความรู้เกี่ยวกับยาวาร์ฟารินดีแต่การควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงรักษานั้นไม่ดี

มีการศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบของการให้ยาวาร์ฟารินแก่ผู้ป่วยต่อผลทางคลินิกและความร่วมมือในการใช้ยา การให้ยาขนาดเดียวกันทุกวัน การให้ยาแบบวันเว้นวัน การให้ยาแบบทั้งเม็ดและการแบ่งเม็ดยา (Wong *et al*, 1999) พบว่าการให้ยาวาร์ฟารินขนาดเดียวกันทุกวัน และการให้ยาแบบวันเว้นวันในผู้ป่วยที่มีค่า INR คงที่ มีผลทางต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งภาวะเลือดออกและลิ่มเลือดอุดตัน การมาตามนัด/ปี การปรับขนาดยา/ปี และร้อยละของค่า INR ที่อยู่ในช่วงรักษาไม่แตกต่างกัน ในการศึกษาของ Hixson – Wallance *et al*. (2001) พบว่า รูปแบบที่ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาดี สามารถควบคุมค่า INR ได้ดีเช่นกัน ลักษณะการให้ยาแบบทั้งเม็ดผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยามากที่สุด แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากการให้ยาแบบวันเว้นวัน ซึ่งทำให้เกิดความยุ่งยากในการใช้ยา และผู้ป่วยมีความพึงพอใจน้อยที่สุด

วิธีการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาให้มากขึ้น มีมากมายหลายวิธีในการศึกษาของ Osterberg and Blaschke (2005) ได้แนะนำไว้ เช่น ค้นหาผู้ที่ไม่มีความร่วมมือในการใช้ยา และสอบถามอุปสรรคที่ผู้ป่วยเผชิญอยู่ หรือค้นหาความสามารถของผู้ป่วยที่จะใช้ยาตามสั่ง แล้วหาวิธีการส่งเสริมที่จะให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยา หรือส่งเสริมลักษณะการใช้ยาที่ง่ายต่อการใช้มากที่สุด ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาของ Hixson – Wallance *et al*. (2001) และในการศึกษาที่มีการจัดทำโปรแกรมการเรียนรู้ร่วมกับเภสัชกร (Lowe *et al*, 1995) เกี่ยวกับการใช้ยาด้วยตนเองของผู้ป่วยสูงอายุ 88 ราย ขณะที่ออกจากโรงพยาบาลและไปใช้ยาเองที่บ้าน ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา แต่มีการศึกษา meta-analysis (Peterson *et al*, 2003) ซึ่งวิเคราะห์การเพิ่มความร่วมมือทางพฤติกรรม จาก 41 การศึกษา หรือการให้ความรู้จาก 22 การศึกษา และการศึกษาที่มีการให้ intervention หลากๆ ทางจาก 32 การศึกษา พบว่าการให้ intervention ใดๆ หนึ่งไม่สามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ในผู้ป่วยได้ แต่การศึกษาที่ให้ intervention หลากๆ ทาง พบว่าสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาได้และพบว่าไม่มีวิธีใดวิธีหนึ่งที่ดีที่สุด ต้องใช้หลายวิธีร่วมกัน

มีการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยาที่มีผลต่อการตอบสนองของยาวาร์ฟาริน ศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน โดยการสำรวจผู้ป่วย 2,207 ราย (Britt *et al*, 1992) พบว่าค่าเบี่ยงเบนของ INR จากค่า INR เป้าหมายขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับเป็นปัจจัยที่สำคัญ การให้ขนาดยาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยมีผลทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงรักษา ในศึกษานี้กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR เป้าหมายสูงจะได้รับขนาดยาที่ไม่พอเพียงทำให้มีค่า INR ที่ต่ำกว่าค่า INR เป้าหมาย และใน

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงจะมีค่า INR ที่มากกว่า INR เป้าหมาย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Wittkowsky and Devine (2004) และ Landefeld and Goldman (1989) ที่พบว่าขนาดยาที่ไม่เหมาะสมที่ผู้ป่วยได้รับทำให้มีผลต่อการตอบสนองมากหรือน้อยเกินไป และจากการศึกษาของ Garcia *et al.* (2005) เพื่อดูผลของอายุ และเพศต่อขนาดการใช้ยารivarin ในผู้ป่วยนอกจำนวน 12,202 ราย ที่มีค่า INR เป้าหมาย 2.0-3.0 โดยการวัดขนาดไซยาเนลีสต่อสัปดาห์ พบว่าขนาดไซยาต่อสัปดาห์สำหรับชายอายุน้อยกว่า 50 ปี ใช้ในขนาด 6.4 มิลลิกรัม/วัน และสำหรับหญิงที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี ใช้ในขนาด 3.1 มิลลิกรัม/วัน และพบว่าผู้หญิงต้องการขนาดยาต่อสัปดาห์น้อยกว่าชาย การศึกษานี้สรุปว่า ความต้องการขนาดยาลดลงเมื่ออายุมากขึ้น โดยเฉพาะหญิงสูงอายุต้องการขนาดยาที่ต่ำกว่าชาย

การศึกษาเกี่ยวกับการปรับขนาดของยารivarin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีค่า INR นอกช่วงการรักษา (Banet *et al.*, 2002) ในผู้ป่วยที่มีค่า INR เป้าหมาย 2.5 แต่มีค่า INR อยู่ระหว่าง 3.2 - 3.4 และไม่มีภาวะหรืออาการผิดปกติใด เพื่อต้องการทราบว่าควรปรับขนาดยาอย่างไรเพื่อให้ค่า INR อยู่ในช่วงที่ต้องการ พบว่า การให้ขนาดยาเดิมและการปรับขนาดยาลดลงร้อยละ 1 – 20 จากขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ ทำให้ค่า INR ใหม่อยู่ในช่วงการรักษา ส่วนการปรับขนาดยาลดลงร้อยละ 21 - 43 จากขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ ทำให้ค่า INR ใหม่ต่ำกว่าช่วงที่รักษา การศึกษานี้สรุปว่า การให้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า INR เหนือช่วงการรักษาเล็กน้อยสามารถให้ขนาดยาเดิม หรือปรับขนาดยาลดลงไม่เกินร้อยละ 20 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่าย หรือมีค่า INR ที่มากกว่านี้ แนะนำให้ปรับขนาดยาลดลงไม่เกินร้อยละ 20 ของขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารivarin กับยาอื่น ๆ จากหลาย ๆ การศึกษาได้แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันหรือให้ปรับขนาดยา หรือให้ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด (Well *et al.*, 1994) ในการประเมินผลทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยากับยารivarin จาก 793 การศึกษา พบการเกิดอันตรกิริยาทำให้ฤทธิ์ของยารivarin เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกันกับกลุ่มยาปฏิชีวนะ ได้แก่ cotrimoxazole, erythromycin, fluconazole, isoniazid, metronidazole, micronazole ยาที่ใช้ในระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ amiodarone, clofibrate, propafenone, propranolol ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยาลดการหลั่งกรด ได้แก่ cimetidine, omeprazole ส่วนยาที่ใช้ร่วมแล้วมีผลลดฤทธิ์ยารivarin มียาปฏิชีวนะ ได้แก่ griseofuvin, rifampin, nafcillin ยาในระบบประสาท ได้แก่ barbiturates, carbamazepine, chlordiazepoxide และอื่นๆ ได้แก่ cholestyramine, sucralfate ในการศึกษาของ Chan *et al.* (1995) สรุปว่าการใช้ยารivarin ร่วมกับ NSAIDs จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกโดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น โรคแผลในทางเดินอาหาร

การศึกษาของ Herman *et al.* (2006) ศึกษาเกี่ยวกับการใช้ carbamazepine, amiodarone และ statins ร่วมกับยารักษาวัณโรค พบว่า ผู้ที่ใช้ยา carbamazepine ตรวจพบเมตาโบไลต์ของยารักษาวัณโรคสูง ส่งผลให้ความต้องการขนาดยารักษาวัณโรคเพิ่มขึ้น มากกว่าผู้ไม่ได้ยาร่วมใดๆ ส่วนผลของการใช้ statins ร่วม พบสารเมตาโบไลต์ของยารักษาวัณโรคลดลง ส่วนการใช้ยารักษาวัณโรคร่วมกับ amiodarone ในการศึกษาไม่พบความแตกต่างจากผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา และสรุปว่าการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารักษาวัณโรคกับ carbamazepine มีผลกระทบต่อผลทางคลินิกอย่างมากเมื่อเริ่มสั่งใช้ยาหรือหยุดใช้ยา ส่วนการศึกษาของ Hirmerova *et al.* (2003) แนะนำว่าการใช้ยารักษาวัณโรคร่วมกับ amiodarone ควรลดขนาดยารักษาวัณโรคร้อยละ 50 - 70 และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด มีการศึกษาของ Sanoski *et al.* (2002) ติดตามการใช้ amiodarone ร่วมกับยารักษาวัณโรคในผู้ที่ได้รับยารักษาวัณโรคในขนาดคงที่ 43 ราย และปรับขนาดยาให้ INR อยู่ในช่วง รักษา 2.0 - 3.0 พบว่า หลังให้ amiodarone ร่วม ในสัปดาห์ที่ 7 มีการปรับลดขนาดยารักษาวัณโรคมากที่สุดถึงร้อยละ 44 จากขนาดยาเดิมต่อสัปดาห์ ขนาดยารักษาวัณโรคที่ต้องการจะแปรผกผันกับขนาดยา amiodarone ที่ได้รับ การศึกษานี้ได้แนะนำว่าผู้ที่ได้รับยา amiodarone ร่วม ในขนาด 400, 300, 200, 100 มิลลิกรัม/วัน ควรปรับขนาดยารักษาวัณโรคลดจากเดิมร้อยละ 40, 35, 30 และ 25 ตามลำดับ และการศึกษาของ Feldstein *et al.* (2006) ได้ติดตามการสั่งใช้ยา acetaminophen, fluconazole, metronidazole และ sulfamethoxazole ที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยนอก 9,910 ราย โดยวัดจากผลของการให้คำปรึกษาแก่แพทย์ พบว่าสามารถลดการสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารักษาวัณโรคได้ร้อยละ 14.9 ในระยะเวลา 12 เดือน

อายุของผู้ป่วยเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการตอบสนองยา จากการศึกษาของ Fang *et al.* (2004) ศึกษาหาความสัมพันธ์ของอายุกับฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว โดยศึกษาในผู้ป่วย 170 คน ที่มีภาวะเลือดออกในสมองในระหว่างใช้ยารักษาวัณโรค พบว่า อายุที่มากกว่าจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) โดยเทียบระหว่างอายุ 75 ปี และ 78 ปี และเมื่อเทียบระหว่างอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 85 ปี กับอายุ 70-74 ปี พบว่าอายุที่มากกว่ามีความเสี่ยงมากเป็น 2.5 เท่า แต่ในการศึกษาของ Sun and Hu (2004) ในผู้ป่วย 31 ราย ที่เกิดภาวะเลือดออก พบว่าอายุ 62 ปี กับ 65 ปี ไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดภาวะเลือดออก สำหรับการศึกษาของ Wilke *et al.* (2005) ในผู้ป่วยที่เริ่มรับยารักษาวัณโรคในระยะเวลา 30 วัน ในผู้ป่วย 166 ราย พบว่าอายุที่มากมีผลต่อค่า INR ที่สูงขึ้น ($P = 0.03$) ส่วนจากการศึกษาของ Britt *et al.* (1992) พบว่า ปัจจัยจากอายุและเพศ มีผลต่อค่า INR ที่เบี่ยงเบนจาก INR เป้าหมาย เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมเป็นปัจจัยที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่งต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โรคร่วมที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย การทำงานของไตบกพร่อง โลหิตจางรุนแรง โรคหัวใจล้มเหลว และความดันโลหิตสูง (Landefeld *et al.*, 1989) และในการศึกษาของ Hylek *et al.* (2001) พบว่าโรคร่วมที่ทำให้ค่า INR ที่เกิน 6.0 ลดลง ผู้ค่า INR ในช่วงรักษา คือ ผู้ที่อยู่ในภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคเมะเร็ง

แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่ใช้อยาร์ฟารินให้มีประสิทธิภาพเพื่อให้ค่า INR อยู่ในช่วงรักษา มากที่สุดและหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออก มีแนวทางที่ได้รับการยอมรับโดยทั่วไป คือการจัดตั้งคลินิกยารวาร์ฟารินโดยเภสัชกร ที่พบว่ามีประสิทธิภาพเหนือกว่าการจัดการแบบระบบเดิมโดยแพทย์ โดยคลินิกยารวาร์ฟารินมีแนวทางการดำเนินงาน เช่น มีระบบที่จะปรับขนาดยา ระบบเฝ้าระวังติดตามค่า INR ระบบขององค์กรที่ให้ความรู้ ติดตาม และสื่อสารกับผู้ป่วย ดังการศึกษาของ Chiquette *et al.* (1998) ในการเปรียบเทียบระหว่างการดูแลผู้ป่วยที่ใช้อยาร์ฟาริน โดยการจัดตั้งคลินิกยารวาร์ฟารินกับการรักษาแบบระบบเดิมโดยแพทย์ประจำบ้านในผู้ป่วย 249 ราย จากการติดตามค่า INR จำนวน 2,053 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีค่า INR เป้าหมาย 2.0 - 3.0 พบว่าจำนวนผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 5.0 มีจำนวนลดลง เมื่อเทียบกับระบบเดิม (ร้อยละ 7.0 กับร้อยละ 14.7 ตามลำดับ) มีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมค่า INR อยู่ในช่วงรักษาที่มากกว่า (ร้อยละ 40.0 กับร้อยละ 37.0) และการเกิดภาวะแทรกซ้อนลดลงทั้งเลือดออกง่าย (ร้อยละ 8.1 กับร้อยละ 35.0) และลิ่มเลือดอุดตัน (ร้อยละ 3.3 กับร้อยละ 11.8) เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Wilson *et al.* (2003) ในผู้ป่วย 221 ราย พบว่าการดูแลผู้ป่วยโดยการจัดตั้งคลินิกยารวาร์ฟาริน ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงรักษา ± 0.2 มีเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 82 กับร้อยละ 76 ตามลำดับ) ค่า INR น้อยกว่า 2.0 หรือ มากกว่า 5.0 มีจำนวนลดลง (ร้อยละ 30 กับร้อยละ 40) ส่วนการเกิดภาวะแทรกซ้อนในการศึกษานี้พบว่าเกิดใกล้เคียงกันทั้งการเกิดเลือดออกที่รุนแรง (ร้อยละ 2 กับร้อยละ 1) และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (ร้อยละ 1 กับร้อยละ 2)

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับการใช้อยาร์ฟารินในประเทศไทยของ รัชณี โหตระวารีกาญจน (2540) ในผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจรายใหม่ของโรงพยาบาลราชวิถีในผู้ป่วย 100 ราย ที่เริ่มต้นให้อยาร์ฟารินโดยมีเป้าหมาย INR อยู่ในช่วง 2.0 - 3.0 เปรียบเทียบระหว่างให้ยาเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม/วัน และรูปแบบเดิมที่ให้ 2.5 มิลลิกรัม/วัน โดยติดตามค่า INR ในวันที่ 2, 4, 5 ของการเริ่มต้นให้ยา พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่ได้รับขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน มีค่า INR เฉลี่ยที่อยู่ในช่วงรักษาก่อนกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา 2.5 มิลลิกรัม/วัน (3 ต่อ 5 วัน) และจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR ที่อยู่นอกช่วงที่น้อยกว่า 2.0 มีจำนวนน้อยกว่า แต่จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.0 ในการศึกษาก็มีจำนวนที่มากกว่า การศึกษาของสุอาภา พลอยล้อมแสง (2541) ศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการผ่าตัดใส่

ลิ้นหัวใจเทียมจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา 95 ราย วัดค่า INR 699 ครั้ง พบว่าค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 มีปริมาณร้อยละ 30 ค่า INR ที่มากกว่า 3.0 มีปริมาณร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่มีค่า INR ที่อยู่ในช่วงรักษา 2.0 - 3.0 ยังพบการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติชนิดไม่รุนแรง 8 ครั้ง และลิ้มเลือดออกตันในเส้นเลือด 1 ครั้ง แต่ไม่พบภาวะแทรกซ้อนเมื่อผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงรักษา 2.0 - 2.5 ส่วนการศึกษาของ ทิพวัลย์ นันชัย (2540) ดำเนินการให้บริบาลโดยการให้ความรู้และการติดตามดูแลผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่ไชยวาร์ฟาริน จำนวน 74 ราย พบว่าหลังการให้การบริบาลเภสัชกรรมจำนวน 3 ครั้ง การควบคุมค่า INR และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่มีความแตกต่างกันจากกลุ่มควบคุม ในการศึกษาของ สุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง (2543) มีการให้บริบาลเภสัชกรรมโดยให้ความรู้เกี่ยวกับยวาร์ฟารินและติดตามการใช้ยวาร์ฟาริน โดยเภสัชกรสามารถนัดผู้ป่วยเพื่อตรวจติดตามค่า INR ในระยะเวลาที่ต้องการได้ รวมถึงการปรับขนาดยาโดยเภสัชกรซึ่งเป็นสถานะที่แตกต่างจากการปฏิบัติงานของเภสัชกรส่วนใหญ่ในโรงพยาบาลทั่วไป หลังการให้บริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยนอกจำนวน 167 ราย ในระยะเวลา 5 เดือน พบว่าหลังการศึกษาผู้ป่วยมีค่า INR ที่คงที่ร้อยละ 31.7 เปรียบเทียบกับก่อนการศึกษามีค่า INR คงที่ร้อยละ 3.2 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ส่วนภาวะแทรกซ้อนพบในผู้ป่วยจำนวน 47 ราย เกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรง 46 ราย และเกิดลิ้มเลือดออกตันชนิดรุนแรงจำนวน 1 ราย การเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างก่อนและหลังการศึกษายังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) และจากการศึกษาของ ดุษณี เกษเมธการุณ (2545) โดยการศึกษาในผู้ป่วยนอก 127 ราย ซึ่งได้รับการบริบาลเภสัชกรรมโดยการให้ความรู้ ให้คำแนะนำในการใช้ยวาร์ฟาริน และการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง พบว่า การควบคุมค่า INR และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่มีความแตกต่างกันกับกลุ่มควบคุม ทั้งที่การประเมินความรู้เกี่ยวกับยวาร์ฟาริน ในกลุ่มที่ศึกษามีความรู้ที่มากกว่าแตกต่างจากกลุ่มควบคุม

จากการให้บริบาลเภสัชกรรมที่มีผลต่อปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองของยวาร์ฟาริน หรือค่า INR ในผู้ป่วย ที่แตกต่างกันหลากหลายลักษณะจากการศึกษาต่างๆ และผลในการศึกษาก็มีความแตกต่างกัน ดังนั้นวิธีการให้บริบาลเภสัชกรรม ควรดำเนินการครอบคลุมปัจจัยที่สำคัญต่างๆ ที่มีผลต่อค่า INR ในผู้ป่วยโดยตรง เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วย ความเหมาะสมของขนาดยาที่ได้รับ อันตรกิริยาระหว่างยา อาหารหรือโรคที่เปลี่ยนแปลงที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ยวาร์ฟาริน เป็นต้น โดยดำเนินการผ่านทั้งผู้ป่วยและแพทย์ การเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วย แนะนำให้ใช้หลายวิธี ดังการศึกษา meta-analysis ของ Peterson *et al.* (2003) และของ Osterberg and Blaschke (2005) ที่ได้สรุปไว้ โดยในการศึกษาการบริบาลเภสัชกรรมดำเนินการตั้งแต่การเพิ่มการสื่อสาร การให้ความรู้ยวาร์ฟาริน การค้นหาผู้ป่วยที่ขาดความร่วมมือในการใช้ยา

และหาสาเหตุ ร่วมให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย จัดตัวอย่างยาให้ผู้ป่วย กระตุ้นเตือนผู้ป่วยในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้ไปรษณียบัตร ร่วมกับการเพิ่มการสื่อสารกับแพทย์โดยให้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสาเหตุที่มีผลต่อการควบคุมการรักษาของยาริวาร์ฟารินที่ไม่คงที่ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยา การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ภาวะสุขภาพของผู้ป่วย การให้ข้อเสนอแนะขนาดยาริวาร์ฟาริน รายงานการพบการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาริวาร์ฟารินหรืออาการไม่พึงประสงค์ และการให้ข้อเสนอแนะขนาดยา รวมถึงลักษณะการใช้ยาริวาร์ฟาริน เพื่อให้แพทย์ใช้ประกอบการพิจารณาในการดูแลผู้ป่วย การให้บริบาลเภสัชกรรมที่ให้ในการศึกษานี้คาดหวังว่า ผู้ป่วยจะมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ส่งผลถึงผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยที่ดี

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 Copyright© by Chiang Mai University
 All rights reserved