

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรก ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์¹ โพยม วงศ์ภูวรักษ์² สุชาดา สุรพันธุ์³ และ วรสิน เกตานนท์⁴

¹กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ³คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

⁴กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า international normalized ration (INR) ที่อยู่ใน therapeutic range ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ช่วงเดือนกรกฎาคม 2557 ถึง ตุลาคม 2558 **วิธีการ** การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองเปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาแบบเดิม ($n = 40$) และกลุ่มทดลองที่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร ($n = 40$) โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($p > 0.05$) ข้อบ่งใช้ของการเริ่มได้รับยา warfarin มากที่สุดในทั้งสองกลุ่ม คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ **ผลการวิจัย** ร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในกลุ่มทดลองมีมากกว่ากลุ่มควบคุม เพียงขณะออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 52.5 กับ 27.5; $p = 0.022$) ส่วนขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (ร้อยละ 15.0 กับ 15.0; $p = 1.0$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 30.0 กับ 15.0; $p = 0.108$) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin พบภาวะเลือดออกผิดปกติเพียง 1 เหตุการณ์ในกลุ่มควบคุมหลังจากออกจากโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มทดลองไม่พบภาวะเลือดออก ซึ่งไม่แตกต่างกัน ($p = 0.5$) และไม่พบภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในทั้งสองกลุ่ม พบปัญหาอันตรกิริยาระหว่างกันกับยาอื่นในกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งขณะออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 80.0 กับ 92.5; $p = 0.0$) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 72.5 กับ 82.5; $p = 0.013$) รายการยาที่พบอันตรกิริยากับ warfarin มากสุดเรียงตามลำดับ ได้แก่ ยา omeprazole, aspirin และ simvastatin ส่วนผลคะแนนเฉลี่ยจากการประเมินความรู้ผู้ป่วย พบว่าเพิ่มขึ้น ทั้งการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (2.95 กับ 8.38; $p = 0.0$) และภายในกลุ่มทดลอง ระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (pre-test) กับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (post-test) (จาก 1.25 เป็น 8.38; $p = 0.0$) **สรุป** จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วย สามารถส่งผลให้การรักษาด้วยยา warfarin ของผู้ป่วยถึงเป้าหมายมากยิ่งขึ้น ลดปัญหาการบำบัดทางยา และเพิ่มความรู้ผู้ป่วยในเรื่องยาและการปฏิบัติตัวที่เหมาะสมได้

คำสำคัญ: ● ยาวอร์ฟาริน ● การบริบาลทางเภสัชกรรม ● ผู้ป่วยใน

เวชสารแพทย์ทหารบก 2560;70:217-28.

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 24 ตุลาคม 2560 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 21 พฤศจิกายน 2560

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร้อยเอกหญิง ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์ กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

Original Article

Effects of Pharmaceutical Care for Warfarin-naïve Patients in the Medical and Surgical Wards of Phramongkutklao Hospital

Rawiwan Lhimsirorat¹, Payom Wongpoowarak², Suchada Soorapan³ and Worasin Ketanond⁴

¹Department of Pharmacy, Phramongkutklao Hospital; ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University;

³Faculty of Pharmacy, Thammasart University; ⁴Department of Surgery, Phramongkutklao Hospital

Abstract:

Objective: To determine the effect of pharmaceutical care for patient who received warfarin in the first time to a percent of international normalized ration (INR) in therapeutic range during July 2014 to October 2015 in the medical and surgical wards at Phramongkutklao Hospital. **Design:** A quasi-experiment to compare between the control group (traditional practice, n =40) and the experimental group (pharmacist intervention; n = 40). Base-line characteristics between the two groups were not statistically difference ($p > 0.05$). The most indication of warfarin in the both groups are atrial fibrillation. **Result:** The INR in therapeutic range in the experimental group was higher than control group at discharge (52.5% vs 27.5%, $p = 0.022$) while the result during stay in hospital (15.0% vs 15.0%; $p = 0.1$) and follow-up at the first time at outpatient clinics (30.0% vs 15.0%; $p = 0.108$) were not difference. Drug related problems (DRPs) focusing on warfarin usage revealed that only one haemorrhagic complication event was found in the control group after discharge but not found in the experimental group which was not difference ($p = 0.5$). No thromboembolic complication was found in any group, but drug interaction in the experimental group was significantly less than the control group at discharge (80.0% vs 92.5%; $p = 0.0$) and at the first time follow-up in the outpatient clinic (72.5% vs 82.5%; $p = 0.013$). The drugs mostly interaction with warfarin were omeprazole, aspirin and simvastatin. The mean score of the knowledge evaluation in the experimental group was higher than the control group in both of comparison between groups at the first time follow-up in outpatient clinics (2.95 vs 8.38; $p = 0.0$) and within the experimental group; during stay in hospital (pre-test) and follow-up at the first time at outpatient clinics (post-test) (from 1.25 to 8.38; $p = 0.0$). **Conclusion:** These results indicated that pharmaceutical care could effectively improve warfarin therapy to target, decrease DRPs and enhance warfarin knowledge for patients.

Keywords: ● Warfarin ● Pharmaceutical service ● Inpatient

RTA Med J 2017;70:217-28.

บทนำ

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (vitamin K dependent clotting factor) ยานี้มี bioavailability สูง แต่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ซึ่งสามารถใช้วิธีการตรวจหาค่า INR (International Normalized Ratio) ในเลือดเพื่อติดตามผลของยา warfarin และกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมซึ่งจะแตกต่างกันตามเป้าหมาย therapeutic INR สำหรับข้อบ่งใช้ผู้ป่วยแต่ละรายทั่วไป กำหนดให้ INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 เว้นแต่กรณีผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valves) ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าทำให้ therapeutic INR เปลี่ยนเป็นช่วง 2.5-3.5 หากสามารถควบคุมระดับ INR ได้ตามเกณฑ์ดังกล่าวจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ ภาวะเลือดออก โดยเฉพาะภาวะเลือดออกในสมองลงได้^{1,2} และถึงแม้ว่าผู้ป่วยไม่มีการแสดง แต่หากมีค่า INR ในช่วง 4.5-10.0 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด³

ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วยทั่วไป คือ 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน เว้นแต่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออก เช่น ผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 75 ปี ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว โรคตับ เบาหวาน ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดใหญ่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นและมีผลสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของยาออร์ฟาริน เป็นต้น ขนาดยาเริ่มต้นจะลดลงเหลือ 2-3 มิลลิกรัมต่อวัน¹ จะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย และแม้ในผู้ป่วยรายเดียวกันก็อาจให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอได้เช่นกัน ทั้งนี้มีสาเหตุจากหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน เช่น อายุ เชื้อชาติ น้ำหนัก ยาอื่นที่ใช้อยู่ร่วม อาหาร (โดยเฉพาะที่มีวิตามินเคปริมาณมาก) การออกกำลังกาย การดื่มแอลกอฮอล์ การไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง (non compliance) หรือสภาวะโรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วม² รวมทั้งปัจจัยการสั่งใช้และปรับขนาดยาของแพทย์ผู้รักษา⁴ เป็นต้น

การศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของเภสัชกรในงานบริบาลทางเภสัชกรรม ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Fowler S. และคณะ⁵ และ Thompson⁶ ในการพัฒนาทีมเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ด้วยการติดตามค่า INR และค่าอื่นๆ ทางห้องปฏิบัติการ อาการทางคลินิก และการปรับเปลี่ยนขนาดยาตามความเหมาะสมนั้น ชี้ให้เห็นว่าบทบาทเภสัชกรในงานบริบาลทาง

เภสัชกรรมสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออก และได้ค่า INR บรรลุตามเป้าหมาย ส่วนการศึกษาในไทย เช่น การศึกษาของสุวิมล ยี่ภู่ และคณะ⁷ ในการประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ณ โรงพยาบาลพระรัตนารักษ์ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีความรู้เฉพาะในเรื่องประโยชน์ของยา และวิธีการรับประทานยา แต่หลังจากเภสัชกรให้ความรู้และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวเมื่อได้รับยา warfarin พบผลคะแนนประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยมากขึ้น และยังพบความสัมพันธ์ในเรื่องความรู้ของผู้ป่วยที่ดีส่งผลต่อการควบคุมค่า INR ให้เป็นไปตามเป้าหมายและการลดลงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับรูปแบบการสั่งยาและปัญหาการใช้ยาที่พบในผู้ป่วย ได้แก่ การศึกษาของ สุณี เลิศสินอุดม และคณะ⁸ แบบบทพบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin บนหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในระหว่าง พ.ศ. 2547-2550 พบว่า ในผู้ป่วย 85 ราย มีผู้ป่วยซึ่งได้รับยา warfarin อยู่ก่อนแล้วและมีค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 16 ส่วนการสั่งใช้ยาในขนาดเริ่มต้นและการปรับขนาดยาที่เป็นไปตามแนวทางการสั่งใช้ยา warfarin นั้นคิดเป็นร้อยละ 71 และ 68 ตามลำดับ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาพบร้อยละ 27 ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ณ แรกรับคือ เกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงพบร้อยละ 10 และเกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อยร้อยละ 9 และยังพบว่ามีผู้ป่วยที่ค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 25

จากปัญหายังพบอยู่มากในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin และข้อมูลรายงานจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ช่วงเดือนมีนาคมถึงพฤษภาคม พ.ศ. 2556 ผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin จำนวน 276 ราย พบผู้ป่วยที่มีค่า INR นอกช่วง 2.0-3.5 ซึ่งไม่เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษาสูงถึงร้อยละ 69.2 ของจำนวนครั้งที่ทำการตรวจวัด (ทั้งหมด 666 ครั้ง) โดยมีค่า INR ต่ำกว่า 2.0 ร้อยละ 57.2 และสูงกว่า 3.5 ร้อยละ 12.0 ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ เข้าถึงยาได้อย่างปลอดภัย และเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาหรือปัจจัยอื่นๆ น้อยที่สุด จึงเป็นจุดประสงค์สำคัญหลักของการศึกษาในครั้งนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการให้บริการทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก ต่อยาละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range บนหอผู้ป่วยอายุรกรรม และศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) โดยใช้วิธีการเลือกตัวอย่างแบบจำเพาะเจาะจง (purposive sampling) ตามเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการให้บริการทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรก กับกลุ่มควบคุม (ดูแลรักษาแบบเดิม) ต่อยาละของผลค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range รวมทั้งศึกษาปัญหาการบำบัดทางยาที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin และประเมินความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin บนหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยเข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม หรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม ประเภทสามัญหรือพิเศษ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- 3) ผู้ป่วยได้รับยา warfarin เป็นครั้งแรก และใช้ยา warfarin มากกว่า 72 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารหรือให้ข้อมูลได้
- 2) หญิงตั้งครรภ์
- 3) ในระหว่างช่วงการศึกษาผู้ป่วยย้ายไปยังหอผู้ป่วยที่ไม่ใช่หอผู้ป่วยอายุรกรรม หรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม ประเภทสามัญหรือพิเศษ เช่น หอผู้ป่วยวิกฤต
- 4) ผู้ป่วยปฏิเสธการรับยาก่อนออกจากโรงพยาบาล หรือมีการหยุดยาที่ไม่ได้เป็นผลจากยา warfarin ในระหว่างช่วงการศึกษา
- 5) ผู้ป่วยไม่กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกตามนัด
- 6) ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ตลอดช่วงการศึกษา เช่น เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เป็นผลจากการได้รับยา warfarin เป็นต้น
- 7) ผู้ป่วยขอถอนตัวในระหว่างช่วงการศึกษา

ขนาดตัวอย่าง

ในการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลในกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน ดังนั้นในการคำนวณหาขนาดตัวอย่างจึงใช้สูตร ดังนี้

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

เมื่อแทนค่าในสูตร โดยค่า P ได้จากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยของ พรนลัท ทองศรีสมบุญ¹⁰ ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้สำหรับในการศึกษานี้เป็นกลุ่มควบคุม 36 คน และกลุ่มทดลอง 36 คน แต่เพื่อป้องกันการสูญเสียตัวอย่างไประหว่างการดำเนินการวิจัยที่อาจเกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 10 จึงวางแผนเก็บตัวอย่างเป็นกลุ่มละ 40 คน

กลุ่มควบคุม เริ่มทำการศึกษตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยช่วงพักรักษาตัวในโรงพยาบาล แบบย้อนหลัง ตั้งแต่ 1 มิถุนายน ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 จากฐานข้อมูลและเวชระเบียนผู้ป่วย ซึ่งเภสัชกรจะพบผู้ป่วยในวันที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล เพื่อประเมินความรู้ผู้ป่วยและซักประวัติเพิ่มเติม จนได้ผู้ป่วยจำนวน 40 ราย

กลุ่มทดลอง เป็นผู้ป่วยที่จะได้รับการบริการทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร เริ่มตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558 โดยเภสัชกรจะติดตามและประเมินความเหมาะสมของขนาดยา warfarin กับผลตรวจค่า INR ซึ่งกำหนดเกณฑ์เป้าหมายค่า INR คือ 2.0-3.0 ยกเว้นผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะเป้าหมายเป็น 2.5-3.5 (ตามแนวทางปฏิบัติของ American College of Chest Physicians; ACCP ในปี ค.ศ. 2012) รวมทั้งติดตามค้นหาสาเหตุ และแก้ไขปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin พร้อมประเมินและให้ความรู้ผู้ป่วยในเรื่องยาและการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัยและเก็บข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin สำหรับผู้ป่วยใน แบบประเมินความรู้ผู้ป่วยด้วยคำถาม 10 ข้อ (ตอบถูกให้ 1 คะแนน ตอบผิดหรือตอบไม่ได้ให้ 0 คะแนน โดยคะแนนรวมเป็น 10 คะแนน) และสมุดพกประจำตัวผู้ป่วย ซึ่งแบบประเมินมีรายละเอียดในคำถาม ดังนี้

- 1) ผู้ป่วยรู้ว่า ยานี้ของผู้ป่วยเป็นยาอะไร
- 2) ผู้ป่วยรู้ว่า ทำไมต้องกินยานี้

- 3) ผู้ป่วยสามารถบอกเป้าหมายค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ของผู้ป่วยว่าเป็นเท่าไร
- 4) หากผู้ป่วยลืมนับประทานยา warfarin ควรทำอย่างไร
- 5) ในระหว่างรับประทานยา warfarin ผู้ป่วยรู้วิธีการสังเกตตนเองของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือไม่
- 6) ในระหว่างรับประทานยา warfarin ผู้ป่วยรู้วิธีการสังเกตตนเองของการเกิดภาวะเลือดออกที่ผิดปกติ หรือไม่
- 7) หากมีบาดแผลหรือเกิดอุบัติเหตุที่ทำให้เลือดออก ควรปฏิบัติตัวอย่างไร
- 8) เมื่อผู้ป่วยไปพบแพทย์อื่นหรือทันตแพทย์ ควรปฏิบัติอย่างไร
- 9) เมื่อผู้ป่วยต้องการซื้อยา/สมุนไพร/ ยาลูกกลอน/อาหารเสริมมากินเอง ผู้ป่วยควรทำอย่างไร
- 10) ผู้ป่วยสามารถบอกวิธีปฏิบัติตัวที่ถูกต้องในขณะที่ใช้ยา warfarin

แบบประเมินนี้ได้ผ่านการทำ content validate และคำนวณหา reliability จากสูตร Kuder-Richardson ได้ค่าเท่ากับ 0.82 **การวัดผลในการวิจัย** ได้แก่

1) ร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ในแต่ละช่วงเวลา ซึ่งได้แก่ ขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (โดยนำค่า INR ที่ตรวจวัดได้ในช่วง 5 วันหลังจากผู้ป่วยได้รับยา warfarin มาวิเคราะห์) ขณะออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล พร้อมเปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

2) ปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin แสดงผลเป็นจำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดปัญหาในแต่ละประเภท

3) ผลการประเมินความรู้ผู้ป่วย แสดงผลเป็นจำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) ที่ตอบคำถามถูกต้องในแต่ละข้อคำถาม ผลคะแนนเฉลี่ยของการประเมินในแต่ละครั้ง พร้อมเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง และภายในกลุ่มทดลองด้วยตนเอง

สถิติที่ใช้ในงานวิจัยนี้ มีดังนี้

1) ข้อมูลที่มีลักษณะ categorical variable แสดงเป็น “จำนวน และร้อยละ” และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยการใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test แต่หากเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันใช้ McNemar test

2) ข้อมูลที่มีลักษณะ continuous variable แสดงเป็น “ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน” และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยการใช้ Unpaired student t-test แต่การเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันใช้ Repeated measures ANOVA

ผลการวิจัย

จากการดำเนินการศึกษาตั้งแต่กรกฎาคม พ.ศ. 2557 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและได้รับยา warfarin รวมทั้งสิ้น 678 ราย คัดเลือกตามเกณฑ์จนได้ผู้ป่วยจำนวน 80 ราย เป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองอย่างละ 40 รายเท่ากัน ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้งในด้านเพศ อายุ ประวัติการแพ้ยา ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประเภทหอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ และระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (Table 1) รวมทั้งปัจจัยที่สามารถส่งผลกระทบต่ออาการของยา warfarin (Table 2) และความไวในการตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม (Table 3) ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

1) ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยา warfarin เป็นครั้งแรกต่อร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range จาก Table 4 เมื่อเปรียบเทียบค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่าง 2 กลุ่ม มีเพียงขณะออกจากโรงพยาบาล ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.022$

2) ปัญหาการบำบัดทางยาที่เกิดจากการได้รับยา warfarin ในการศึกษานี้ ได้แก่

2.1 การไม่จำเป็นต้องได้รับยานั้น เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในช่วงเวลานั้น จากการศึกษาไม่พบผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่ได้รับยาโดยไม่จำเป็นตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก โดยพบข้อบ่งชี้มากที่สุด 3 อันดับแรก คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ และผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดเนื้อเยื่อ เมื่อทดสอบด้วย Fisher's exact test ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.523$) (Table 5)

2.2 ยาก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกี่ยวกับยา warfarin มี 2 ลักษณะคือ ภาวะเลือดออก และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน จากการศึกษามพบอาการไม่พึงประสงค์เพียง 1 รายในกลุ่มควบคุม คือ เกิดอาการเลือดออกขณะแปรงฟัน หลังจากผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มทดลองไม่พบภาวะเลือดออก ซึ่งไม่มีความแตกต่าง

Table 1 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (%)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
เพศ (%)			
ชาย	20 (50.0)	28 (70.0)	0.068 ^a
หญิง	20 (50.0)	12 (30.0)	
รวม	40 (100.0)	40 (100.0)	
อายุ (ปี)			
อายุเฉลี่ย $\pm$ SD	57.03 $\pm$ 16.44	59.80 $\pm$ 15.08	0.434 ^c
ต่ำสุด	24	29	
สูงสุด	84	89	
ช่วงอายุ (ปี)			
> 18 - 40	8 (20.0)	6 (15.0)	0.372 ^b
41 - 60	14 (35.0)	15 (37.5)	
61 - 80	16 (40.0)	16 (40.0)	
> 80	2 (5.0)	3 (7.5)	
รวม	40 (100.0)	40 (100.0)	
ประวัติการแพ้ยา/อาหาร	8 (20.0)	4 (10.0)	0.174 ^b
ประวัติการสูบบุหรี่	2 (5.0)	3 (7.5)	0.500 ^b
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	5 (12.5)	5 (12.5)	0.745 ^a
ประเภทของผู้ป่วย (%)			
อายุรกรรม	10 (25.0)	15 (37.5)	0.228 ^a
ศัลยกรรม	30 (75.0)	25 (62.5)	
ระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล	18.1 $\pm$ 16.12	18.6 $\pm$ 11.54	0.861 ^c
จำนวนวันเฉลี่ย $\pm$ SD			

a = สถิติ Pearson chi-square; b = สถิติ Fisher's exact test;

c = สถิติ Independent sample t-test

Table 2 เปรียบเทียบประเภทรักษาของโรคหรือภาวะอื่นร่วมที่อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

โรคหรือภาวะที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของ warfarin	จำนวนผู้ป่วย (%)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
โรคตับ			
เป็นโรค	1 (2.5)	2 (5.0)	1.000 ^a
ไม่เป็นโรค	39 (97.5)	38 (95.0)	
โรคไต			
เป็นโรค	6 (15.0)	4 (10.0)	0.737 ^a
ไม่เป็นโรค	34 (85.0)	36 (90.0)	
โรคหัวใจ			
เป็นโรค	1 (2.5)	1 (2.5)	1.000 ^a
ไม่เป็นโรค	39 (97.5)	39 (97.5)	
โรคหัวใจล้มเหลว			
เป็นโรค	6 (15.0)	7 (17.5)	0.762 ^b
ไม่เป็นโรค	34 (85.0)	33 (82.5)	
ภาวะไตวายเรื้อรัง			
ไม่ปกติ	0 (0.0)	1 (2.5)	1.000 ^a
ปกติ	40 (100.0)	39 (97.5)	
ภาวะไตวายเรื้อรังรุนแรง			
ไม่ปกติ	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ปกติ	40 (100.0)	40 (100.0)	
ภาวะขาดสารอาหาร			
เป็นโรค	1 (2.5)	2 (5.0)	1.000 ^a
ไม่เป็นโรค	39 (97.5)	38 (95.0)	
ค่าเฉลี่ย serum albumin (baseline) $\pm$ SD	3.91 $\pm$ 0.51	3.70 $\pm$ 0.47	0.069 ^c
เกณฑ์ประเมินค่า serum albumin (baseline)			
- ต่ำกว่าเกณฑ์ (< 2.6 g/dL)	0 (0.0)	1 (2.5)	1.000 ^a
- อยู่ในเกณฑ์ (2.6-5.2 g/dL)	34 (85.0)	39 (97.5)	
- สูงกว่าเกณฑ์ (> 5.2 g/dL)	0 (0.0)	0 (0.0)	
- ไม่ได้รับการตรวจวัด	6 (15.0)	0 (0.0)	

a = สถิติ Fisher's exact test; b = สถิติ Pearson chi-square;

c = สถิติ Independent sample t-test

Table 3 เปรียบเทียบระดับความไวของค่า baseline INR และค่าเฉลี่ย baseline INR ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ระดับความไวของค่า baseline INR	จำนวนผู้ป่วย (%)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
Low sensitivity (INR < 1.2)	34 (85.0)	33 (82.5)	0.111 ^a
Moderate sensitivity (INR = 1.2-1.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	
High sensitivity (INR > 1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ไม่ได้รับการตรวจวัดค่า INR	3 (7.5)	1 (2.5)	
ค่าเฉลี่ย baseline INR ± SD	1.08 ± 0.09	1.07 ± 0.09	0.762 ^b

a = สถิติ Fisher's exact test; b = สถิติ Independent sample t-test

Table 5 เปรียบเทียบข้อบ่งชี้ของการเริ่มได้รับยา warfarin ของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ข้อบ่งชี้	จำนวนผู้ป่วย (%)	
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)
Atrial fibrillation (AF)	11 (27.5)	10 (25.0)
Mechanical valve replacement	10 (25.0)	10 (25.0)
Bioprosthetic valve replacement	6 (15.0)	7 (17.5)
Deep vein thrombosis (DVT)	5 (12.5)	5 (12.5)
Miocardial infarction (MI)	4 (10.0)	0 (0.0)
Ischemic stroke	2 (5.0)	2 (5.0)
Pulmonary embolism (PE)	1 (2.5)	3 (7.5)
Portal vein stenosis	1 (2.5)	1 (2.5)
Cerebral infarction	0 (0.0)	2 (5.0)

ใช้สถิติ Fisher's exact test ทดสอบได้ค่า p = 0.532

Table 4 เปรียบเทียบจำนวนค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา

เกณฑ์ผลการตรวจวัดค่า INR ในแต่ละช่วงเวลา	จำนวนครั้งของการตรวจวัด (%)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
1. ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ^b			
1.1 ค่า INR อยู่ใน therapeutic range ^c	6 (15.0)	6 (15.0)	1.000
1.2 ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	34 (85.0)	34 (85.0)	
- ค่า INR ต่ำกว่า therapeutic range	31 (77.5)	29 (72.5)	
- ค่า INR สูงกว่า therapeutic range	3 (7.5)	5 (12.50)	
2. ขณะออกจากโรงพยาบาล			
2.1 ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	11 (27.5)	21 (52.5)	0.022
2.2 ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	29 (72.5)	19 (47.5)	
- ค่า INR ต่ำกว่า therapeutic range	24 (60.0)	15 (37.5)	
- ค่า INR สูงกว่า therapeutic range	2 (5.0)	4 (10.00)	
3. ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล			
3.1 ค่า INR อยู่ใน therapeutic range	6 (15.0)	12 (30.0)	0.108
3.2 ค่า INR อยู่นอก therapeutic range	34 (85.0)	28 (70.0)	
- ค่า INR ต่ำกว่า therapeutic range	21 (52.5)	19 (47.5)	
- ค่า INR สูงกว่า therapeutic range	13 (32.5)	9 (22.5)	

a = สถิติ Pearson chi-square; b = INR ที่ถูกตรวจวัดหลังเริ่มยา warfarin ไปแล้ว 5 วัน; c = INR ที่อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษา คือ INR ในช่วง 2.0-3.0 สำหรับข้อบ่งชี้ทั่วไปของ warfarin ยกเว้นผู้ป่วยที่ใช้หลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะจะอยู่ในช่วง 2.5-3.5

ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.500$) ส่วนภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ไม่พบในทั้งสองกลุ่ม

2.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร ใน 3 ช่วงเวลาคือ ขณะผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล ขณะออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรก หลังออกจากโรงพยาบาล พบว่ากลุ่มควบคุมเกิดปัญหานี้คิดเป็นร้อยละ 90.0, 92.5 และ 82.5 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มทดลองเกิดร้อยละ 87.5, 80.0 และ 72.5 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองพบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในขณะออกจากโรงพยาบาลและขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาลที่ $p = 0.000$ และ $p = 0.013$ ตามลำดับ (Table 6)

แต่เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันของทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในแต่ละช่วงเวลา ($p > 0.05$)

ส่วนรายการยาอื่นที่สั่งร่วมและเกิดอันตรกิริยากับ warfarin มากที่สุดใน 3 อันดับแรก โดยพบทุกช่วงเวลาของทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง คือ ยา omeprazole, aspirin และ simvastatin

2.4 ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้สมบูรณ์ เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่ไม่ได้พกยาติดตัวมาโรงพยาบาล และมีปัญหาการนำยา warfarin ที่เหลือจากการสั่งใช้ขณะผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลรวมกับจำนวนยา กลับบ้านโดยไม่มีการจดบันทึกจำนวนยาใหม่ให้กับผู้ป่วย ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้อย่างถูกต้องได้

เก็บข้อมูลได้เฉพาะกลุ่มทดลอง โดยนับจำนวนเม็ดยาที่เหลือในซองยาแล้วคำนวณเทียบกับจำนวนวันที่ผู้ป่วยกลับบ้านและต้องรับประทานยา

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ลืมพกซองยามาโรงพยาบาลจะใช้วิธีสอบถามผู้ป่วย (มีผู้ที่ลืมจำนวน 5 รายใน 40 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 12.5) ทำให้พบข้อมูลว่า ผู้ป่วยมีการใช้ยาตามแพทย์สั่งจำนวน 34 รายใน 40 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 85.0

3) การประเมินความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin คะแนนเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองได้เท่ากับ 2.95 และ 8.38 คะแนน ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.0$

Table 6 เปรียบเทียบจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ตามจำนวนครั้งการเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ในแต่ละช่วงเวลา

จำนวนครั้ง การเกิดอันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วย (%)		p-value ^a
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	4 (10.0)	5 (12.5)	0.310
- เกิดอันตรกิริยา 1 ครั้ง	16 (40.0)	13 (32.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 2 ครั้ง	10 (25.0)	12 (30.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 3 ครั้ง	7 (17.5)	8 (20.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 4 ครั้ง	2 (5.0)	2 (5.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 5 ครั้ง	1 (2.5)	0 (0.0)	
ขณะออกจากโรงพยาบาล			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	3 (7.5)	8 (20.0)	0.000
- เกิดอันตรกิริยา 1 ครั้ง	17 (42.5)	12 (30.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 2 ครั้ง	11 (27.5)	11 (27.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 3 ครั้ง	5 (12.5)	9 (22.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 4 ครั้ง	3 (7.5)	0 (0.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 5 ครั้ง	1 (2.5)	0 (0.0)	
ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล			
- ไม่เกิดอันตรกิริยา	7 (17.5)	11 (27.5)	0.013
- เกิดอันตรกิริยา 1 ครั้ง	16 (40.0)	11 (27.5)	
- เกิดอันตรกิริยา 2 ครั้ง	8 (20.0)	14 (35.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 3 ครั้ง	8 (20.0)	4 (10.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 4 ครั้ง	1 (2.5)	0 (0.0)	
- เกิดอันตรกิริยา 5 ครั้ง	0 (0.0)	0 (0.0)	

a = สถิติ Fisher's exact test

ส่วนการเปรียบเทียบจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยาภายในกลุ่มเดียวกันของทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยใช้สถิติ Repeated measure ANOVA พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ใน 2 ช่วงเวลาที่เปรียบเทียบคือ 1) ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะออกจากโรงพยาบาล และ 2) ระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลกับขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังออกจากโรงพยาบาล (Table 7)

Table 7 เปรียบเทียบจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดอันตรกิริยา ภายในกลุ่มเดียวกันในแต่ละช่วงเวลา

ช่วงเวลาเปรียบเทียบ	กลุ่มควบคุม (n = 40)		กลุ่มทดลอง (n = 40)	
	จำนวนครั้งเฉลี่ย	p-value ^a	จำนวนครั้งเฉลี่ย	p-value ^a
ช่วงเวลา 1 กับ 2	1.75 กับ 1.78	0.570	1.72 กับ 1.52	0.073
ช่วงเวลา 2 กับ 3	1.78 กับ 1.50	0.020	1.52 กับ 1.28	0.016
ช่วงเวลา 1 กับ 3	1.75 กับ 1.50	0.031	1.72 กับ 1.28	0.000

a = สถิติ repeated ANOVA; 1 = ขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล; 2 = ขณะออกจากโรงพยาบาล;

3 = ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล

4) ผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ระหว่างทำการศึกษาในกลุ่มทดลอง เภสัชกรมีส่วนร่วมในการแนะนำวิธีการแก้ไขปัญหายาที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยา warfarin (intervention) ให้กับแพทย์ เป็นจำนวน 132 ครั้ง โดยพบว่า เภสัชกรมีส่วนร่วมในการให้คำแนะนำวิธีการแก้ไขปัญหามือแพทย์มีการสั่งใช้ยาอื่นที่มีอันตรกิริยากับยา warfarin (ระดับ known และ probable) มากที่สุด คือ 65 ครั้งหรือคิดเป็นร้อยละ 49.24 ของปัญหาทั้งหมดที่มีการให้คำแนะนำ ส่วนการแนะนำในการปรับขนาดยา warfarin และแนะนำการสังเกตวัดค่า INR เมื่อแพทย์ไม่ได้สั่งนั้น คิดเป็นร้อยละ 37.12 และ 13.64 ตามลำดับ

การยอมรับของแพทย์ต่อคำแนะนำในการแก้ไขปัญหายาโดยเภสัชกรพบว่า มีการยอมรับคำแนะนำและนำไปแก้ไขปัญหให้กับผู้ป่วยจริง ยอมรับเพียงบางส่วน และไม่ยอมรับคำแนะนำ (ไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำ) คิดเป็นร้อยละ 51.51, 13.64 และ 34.85 ตามลำดับ

และจากข้อมูลยังพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มรับประทานยา warfarin จนถึงวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 14.25 ± 15.70 วันในกลุ่มควบคุม เป็น 8.15 ± 15.70 วันในกลุ่มทดลอง; $p = 0.029$) ส่วนระยะเวลาของวันที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มควบคุม 7.55 วัน กับ กลุ่มทดลอง 7.28 วัน; $p = 0.758$)

วิจารณ์

ผลการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มในด้านเพศ อายุ ประวัติการแพ้ยา ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประเภหผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา และระยะเวลาใน

การพักรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่าไม่มีความแตกต่างกันถึงแม้จะทำการศึกษาผู้ป่วยในช่วงเวลาที่ต่างกัน โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมเสร็จสิ้นก่อน จึงทำการศึกษาผู้ป่วยในกลุ่มทดลองตามในภายหลัง

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีค่า INR อยู่ใน therapeutic range มากกว่ากลุ่มควบคุม เพียงขณะที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 52.5 กับ 27.5) ซึ่งให้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาในไทยก่อนหน้านี้ของสุชาติ คำคงคุณ¹¹ ในการศึกษาผลของการมีเภสัชกรรมคลินิกร่วมในทีมดูแลผู้ป่วยในที่ได้รับยา warfarin ต่อการควบคุมค่า INR บนหอผู้ป่วยศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก โรงพยาบาลศิริราช พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีค่า INR อยู่ใน therapeutic range มากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งขณะผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 77.19 กับ 59.65) และในช่วง 30 วันภายหลังเริ่มใช้ยา warfarin (ร้อยละ 57.89 กับ 31.58) และการศึกษาของ พรนลัท ทองศรีสมบุรณ์¹⁰ ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีค่า INR อยู่ใน therapeutic range มากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งในขณะออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 61.25 กับ 46.25) และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (ร้อยละ 62.50 กับ 30.00) เช่นกัน เมื่อพิจารณาตัวเลขร้อยละของกลุ่มทดลองยังมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 2 เท่า

ยังมีผลการศึกษาของ Boddy C¹² พบว่า การมีเภสัชกรทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ใน therapeutic range เป็นระยะเวลานานกว่า 12 สัปดาห์ ถึงร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีเพียงร้อยละ 15 และผลการศึกษาของ Wong YM และคณะ¹³ ที่แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรซึ่งมีส่วนในการเริ่มและปรับขนาดยา warfarin นั้น สามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับค่า INR อยู่ในเป้าหมายภายใน

5 วัน เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 38 เป็น 88 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และยังสามารถลดจำนวนค่า INR ที่มากกว่า 4 ในระหว่างการปรับขนาดยา จากร้อยละ 27 เหลือ 2 รวม ทั้งลดค่า INR ที่ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษาและไม่ได้รับยา LMWH (low molecular weight heparin) ขณะออกจากโรงพยาบาล จากร้อยละ 15 เป็น 0 รวมทั้งการศึกษาของ Dawson¹⁴ ในเรื่องผลของการมีผลต่อการร้อยละของผู้ป่วยในที่มีค่า INR เกินช่วงเป้าหมาย ในหอผู้ป่วยโรคหัวใจและอายุรกรรม พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีค่า INR > 5 สูงกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 7.85 กับ 1.85)

ส่วน therapeutic range ในการศึกษาที่กำหนดให้เป็นไปตามแนวการรักษาของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 คือ ค่า INR ในช่วง 2.0-3.0 สำหรับข้อบ่งใช้ทั่วไปของ warfarin ยกเว้นผู้ป่วยที่ใช้หลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะจะอยู่ในช่วง 2.5-3.5 แต่ในทางปฏิบัติผู้ป่วยได้กลับบ้านตั้งแต่ค่า INR ยังไม่ถึงเป้าหมาย (ร้อยละ 47.5 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มทดลอง) และการปรับขนาดยา warfarin ยังไม่คงที่ (ซึ่งสังเกตได้จากจำนวนวันเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา warfarin จนถึงวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลในกลุ่มทดลองเป็นเพียง 8.15 ± 15.70 วัน) เป็นผลเนื่องมาจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่อัตรา 1,000 เตียง ที่มีผู้ป่วยรอเข้ารับการรักษาจำนวนมาก ทำให้ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลเมื่อแพทย์เห็นสมควรว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น สามารถดูแลตัวเองได้ จึงให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเพื่อพักผ่อนที่บ้าน ส่งผลลัพท์ที่สังเกตได้ในการศึกษานี้ว่า ร้อยละของค่า INR ที่อยู่ใน therapeutic range ขณะผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลลดลงเหลือเพียงร้อยละ 30 จากร้อยละ 52.5 ในขณะที่ออกจากโรงพยาบาล ด้วยเหตุนี้แพทย์จึงติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยการนัดผู้ป่วยให้กลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากออกจากโรงพยาบาล และผลในทางปฏิบัติจริงผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลตามที่แพทย์นัดใช้ระยะเวลาเพียง 7.55 วันในกลุ่มควบคุม และ 7.28 วันในกลุ่มทดลอง

เรื่องข้อบ่งใช้ของการเริ่มได้รับยา warfarin ผู้ป่วยทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองได้รับการวินิจฉัยให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้ที่ระบุในแนวทางปฏิบัติของ ACCP ปี ค.ศ. 2012 โดยข้อบ่งใช้ที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ และ

ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดเนื้อเยื่อ อาจเนื่องจากกลุ่มประชากรศึกษา คือ เป็นผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยกรรมเท่านั้น

อาการไม่พึงประสงค์จากยา warfarin ที่พบเพียงรายเดียวในการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษานี้ทำในช่วงระยะเวลาล้นๆ และกลุ่มประชากรศึกษายังถือว่าน้อย ส่วนปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยอื่นที่แพทย์สั่งร่วมกับยา warfarin พบเพียง 1-2 ครั้ง ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มและในทุกช่วงเวลา โดยกลุ่มทดลองมีจำนวนครั้งการเกิดที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม เป็นผลสืบเนื่องจากในกลุ่มทดลองมีผลให้การให้บริบาลทางเภสัชกรรมในการคัดกรอง ติดตาม และป้องกันปัญหาจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ซึ่งเป็นไปตามนิยามของการบริบาลทางเภสัชกรรม¹⁵ ส่งผลให้การสั่งยาของแพทย์ให้กับผู้ป่วยขณะออกจากโรงพยาบาล และขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล มีความระมัดระวังมากขึ้นในการให้เกิดปัญหาอันตรกิริยาระหว่างกันกับยา warfarin ที่ลดลง และเหลือเฉพาะรายการยาเท่าที่จำเป็น

จากข้อมูลในกลุ่มทดลองพบว่า ผู้ป่วยมีการใช้ยาตามแพทย์สั่งหรือร้อยละเฉลี่ยที่ระบุบนหน้าซองยาถึงร้อยละ 85.0 เป็นผลสืบเนื่องจากการที่มีเภสัชกรให้คำแนะนำ และเน้นย้ำเรื่องความสำคัญของการรับประทานยาตามแพทย์สั่ง รวมทั้งข้อควรปฏิบัติหากลืมรับประทานยา กับผู้ป่วยก่อนออกจากโรงพยาบาล จากการประเมินความรู้ผู้ป่วยขณะออกจากโรงพยาบาล มีผู้ป่วยตอบถูกใน 2 หัวข้อนี้ถึงร้อยละ 100.0 และ 80.0 ตามลำดับ ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Amsten¹⁶ ในเรื่องความสัมพันธ์ของการทราบเหตุผลในการรับประทานยา warfarin กับการใช้ยาตามแพทย์สั่งของผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง มีจำนวนผู้ไม่ทราบเหตุผลในการรับประทานยา warfarin มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง คือร้อยละ 21 และ 6 ตามลำดับ

ผลคะแนนเฉลี่ยจากการประเมินความรู้ของผู้ป่วย ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาลในกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างจากกลุ่มทดลอง (คะแนนเฉลี่ย 2.95 กับ 8.38)

ส่วนการเปรียบเทียบผลคะแนนเฉลี่ยภายในกลุ่มทดลอง พบว่ามีความแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (คะแนนเฉลี่ย 1.25) ซึ่งอาจถือได้กับการทำ pre-test

คือก่อนการให้บริบาลทางเภสัชกรรม กับขณะออกจากโรงพยาบาล (คะแนนเฉลี่ย 8.38) หรือขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอก ในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล (คะแนนเฉลี่ย 8.38) ถือเป็นการทำ post-test ที่ผู้ป่วยได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมแล้ว โดยให้ผลที่คล้ายคลึงกับการศึกษาของสุวิมล ยี่ภู่ และคณะ⁷ พบว่า คะแนน post-test หลังจากให้ความรู้ผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากคะแนน pre-test (จาก 4.17 เป็น 9.12) และการศึกษาของมณีรัตน์ ลิทธิเดช และคณะ¹⁷ เช่นกันพบว่า ผู้ป่วยมีคะแนนเพิ่มสูงขึ้นจาก 3.82 ± 3.55 เป็น 7.88 ± 1.95 คะแนน หลังได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมจากเภสัชกร รวมทั้งการศึกษาของ Lakshmi และคณะ¹⁸ พบว่า ในกลุ่มทดลองที่มีเภสัชกรให้ความรู้แล้ว ผลคะแนนเฉลี่ยในการประเมินความรู้เพิ่มขึ้นเช่นกัน (จาก 5.6 ± 3.2 เป็น 13.8 ± 0.94)

เภสัชกรสามารถพบปัญหาและให้คำแนะนำการแก้ไขปัญหาดังกล่าวกับแพทย์ได้ถึง 132 ปัญหาจากผู้ป่วย 40 รายในกลุ่มทดลอง ถึงแม้จะได้รับการยอมรับจากแพทย์ในระดับที่น้อยเพียงร้อยละ 51.51 แต่เมื่อรวบรวมผลของระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา warfarin จนถึงวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลนั้น ในกลุ่มทดลองลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (จาก 14.25 ± 15.70 วัน เป็น 8.15 ± 15.70 วัน) แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรให้บริบาลทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยสามารถช่วยลดจำนวนวันนอนหลังจากเริ่มได้รับยา warfarin ลงได้ ส่วนระยะเวลาของวันที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล ไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างสองกลุ่ม เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มาตามวันที่แพทย์ได้นัดไว้

ข้อจำกัดในการดำเนินงานวิจัย ได้แก่ การคัดเลือกผู้ป่วยไม่ได้เป็นแบบสุ่ม เนื่องจากจริยธรรมในการรักษาผู้ป่วยและจริยธรรมในการทำการศึกษาค้นคว้า ที่ไม่สามารถทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยกับวิธีปฏิบัติทั้งสองแบบในช่วงเวลาเดียวกันได้ จึงได้ศึกษาผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมเรียบร้อยแล้ว โดยเป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง และถึงแม้ในการศึกษานี้จะออกแบบให้ผู้วิจัยได้พบผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ขณะกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกในครั้งแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล เพื่อได้ซักถามข้อสงสัยหรือข้อมูลที่ได้อาจได้จากเวชระเบียนแล้วก็ตาม แต่ยังมีบางปัญหาที่เกิดขึ้นที่ไม่สามารถกลับไปแก้ไขได้ ทำให้การเก็บรวบรวมข้อมูลได้ไม่สมบูรณ์ เช่น การตรวจสอบเรื่องการรับประทานยาตามแพทย์สั่งของผู้ป่วย

สถานที่ทำการศึกษาคือเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่มีผู้ป่วยรอเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีอาการดีขึ้นและไม่มีความเครียด ต้องออกจากโรงพยาบาลเพื่อพักผ่อนที่บ้าน ก่อนที่ยา warfarin จะออกฤทธิ์ได้เต็มที่ ซึ่งตามคุณสมบัติของยาจะใช้เวลาประมาณ 7-10 วัน ทำให้ค่า INR ที่ได้ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยขณะออกจากโรงพยาบาลยังคงมีค่าที่ต่ำกว่า therapeutic range

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่ ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรม หอผู้ป่วยศัลยกรรม และคลินิกผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมและแผนกศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ช่วยอำนวยความสะดวกและช่วยเหลือในการดำเนินงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. Chest. 2008;133(6):160S-98S.
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. AHA/ACC foundation guide to warfarin therapy. Circulation. 2003;107:1692-711.
3. Tran HA, Chunitalm SD, Harperm PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. Med J. 2013;198(4):198-9.
4. สุพร กุลพัฒน์ และ กนกพจน์ มีวัฒนา. การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Nonvalvular Atrial Fibrillation. พุทธชินราชเวชสาร. 2551;25(2):440-7.
5. Fowler S, Gulseth MP, Renier C, Tomsche J. Inpatient warfarin: experience with a pharmacist-led anticoagulation management service in a tertiary care medical center. Am J Health Syst Pharm. 2012;69(1):44-8.
6. Thompsom SS, Hannan C, Holden L, Flickinger D. Impact of an inpatient anticoagulation monitoring program. US Pharm. 2012;37(2):HS16-22. com/content/d/feature/i/1784/c/32527/
7. สุวิมล ยี่ภู่, อภิษฎา ชนวงค์, จริยา นามศรี และจันทร์ทิพย์ อมรสวัสดิ์ศิริ. ความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin. ศรีนครินทร์-วารสารเภสัช. 2548;10(1):40-7.
8. สุณี เลิศสินอุดม, ผันสุ ชุมวรฐายี และอาภากรณี ไชยคำ. การทบทวนการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์. ศรีนครินทร์-เวชสาร. 2553;25(1):6-13.
9. สุทธิพล อุดมพันธุ์รัก, จริยา เลิศอรรมยณีนี, อุบลรัตน์ สันตวัตร. การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง. ใน: จริยา เลิศอรรมยณีนี, ประดิษฐ์ สมประกิจ, อุบลรัตน์ สันตวัตร, บรรณาธิการ. งานวิจัยทางคลินิก. กรุงเทพฯ: ไพศาลการพิมพ์; 2543:109-25.

10. พรนัท ทงศรีสมบูรณ์. การบริการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ณ โรงพยาบาลรามธิบดี [วิทยานิพนธ์]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล, 2552.
11. สุชาติ คำคงคุณ. ผลของการบริการติดตามดูแลการใช้ยา warfarin โดยเภสัชกรคลินิกในผู้ป่วยผ่าตัดศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก [วิทยานิพนธ์]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล, 2550.
12. Boddy C. Pharmacist involvement with warfarin dosing for inpatients. *Pharm World Sci.* 2001;23(1):31-5.
13. Wong YM, Quek YN, Tay JC, Chadachan V, Lee HK. Efficacy and safety of a pharmacist-managed inpatient anticoagulation service for warfarin initiation and titration. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(5):585-91.
14. Dawson NL, Porter IE, Klipa D, Bamlet WR, Hedges MA, Maniaci MJ, Persoff J, Roy A, Patel AV. Inpatient warfarin management: pharmacist management using a detailed dosing protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(2):178-84.
15. Strand LM1, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP.* 1990;24(11):1093-7.
16. Arnsten JH1, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med.* 1997;103(1):11-7.
17. มณีรัตน์ ลิทธิเดช, ภัทรี มุ้ยآمد, นงลักษณ์ มาลาสุสรณ์, เพ็ญใจ เกียรติชนวัฒนา และทิพย์สุดา บุญอุปถัมภ์กุล. ผลของการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. *สงขลานครินทร์เวชสาร.* 2555;26:63-73.
18. Lakshmi R, James E and Kirthivasan R. Study on impact of clinical pharmacist's Interventions in the optimal use of oral anticoagulants in stroke patients. *Indian J Pharma Sci.* 2013;75(1):53-9.