

## บทที่ 2

### แนวคิดทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 แนวคิด ทฤษฎี และเอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้จัดทำเพื่อศึกษาผลการให้คำแนะนำของเภสัชกรแก่ผู้ป่วยนอกที่รับประทานยา วาร์ฟารินที่โรงพยาบาลแมคคอร์มิค จังหวัดเชียงใหม่ ซึ่งผู้ทำการวิจัยได้ทบทวนเอกสาร และวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

- ก. ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาวาร์ฟาริน
- ข. การติดตามผลการใช้ยาวาร์ฟาริน
- ค. ภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงของยาวาร์ฟาริน
- ง. อันตรกิริยาของยาวาร์ฟาริน
- จ. รายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ก. ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาวาร์ฟาริน

กลไกการออกฤทธิ์ (Ansell *et al*, 2004)

ยาวาร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ในกลุ่ม coumarin derivative หรือ 4-hydroxycoumarin โดยยาที่มีใช้ในปัจจุบันเป็น racemic mixture ของ S form และ R form ในอัตราส่วนที่เท่ากัน แต่ S form จะมีความแรงมากกว่า R form 2-5 เท่า

ยาวาร์ฟาริน เป็นยาที่มีการดูดซึมที่ดี มีการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง ถูกเปลี่ยนเป็นรูปแบบที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับ ถูกขับออกมาทางอุจจาระและปัสสาวะ โดยฤทธิ์สูงสุดของยาจะเกิดภายใน 5-7 วัน หลังจากเริ่มให้ยา ค่า INR อาจเพิ่มขึ้นภายใน 36-72 ชั่วโมง ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 2-5 วัน ค่าครึ่งชีวิตของยา 20-60 ชั่วโมง

กลไกการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน คือ ยับยั้ง vitamin K reductase enzyme โดยมีการยับยั้งแบบ competitive กับ vitamin K เนื่องจากมีสูตรโครงสร้างที่คล้ายกัน ซึ่งจะส่งผลต่อการสร้าง clotting factor ที่ต้องอาศัยวิตามินเค (factor II, VII, IX, X) นอกจากนี้ยาวาร์ฟารินสามารถยับยั้งการเกิด active form ของ protein C และ protein S ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยธรรมชาติด้วย

### ข. การติดตามผลการใช้ยาตัวฟาริน (Ansell *et al*, 2004)

การใช้ยาตัวฟารินจะต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด เนื่องจากการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกันไปแม้ให้ยาในขนาดเดียวกัน และเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน เช่น การเกิดเลือดออก หรือการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด

Prothrombin time (PT) เป็นเวลาที่ได้จากการทดสอบที่ใช้มานาน ในการควบคุมระดับยา ด้านการแข็งตัวของเลือด ให้อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา ซึ่งวัดโดยการเติมแคลเซียมและสาร thromboplastin ลงไปในพลาสมาที่เติมซีเตรทแล้วของผู้ป่วย แต่เนื่องจากความแตกต่างของสาร thromboplastin และเครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ ขึ้นอยู่กับกระบวนการผลิต และแหล่งที่นำมาผลิต เช่น จากสมองคน หรือสมองกระต่าย ทำให้เกิดปัญหาในการวัดผลจากการใช้ยาตัวฟาริน และการปรับขนาดยา คือไม่สามารถนำมาใช้เปรียบเทียบ หรือแทนกันได้

ในปี ค.ศ. 1982 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้นำระบบ INR มาใช้เป็นตัวชี้วัดแทนการวัดค่า PT ทำให้สามารถปรับค่า PT ของผู้ป่วยในการวัดแต่ละครั้งให้สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ โดยการหาค่า INR ของผู้ป่วยสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$\text{INR} = [\text{observed PT ratio}]^{\text{ISI}}$$

โดย observed PT ratio คือ อัตราส่วนของค่า PT ของพลาสมาผู้ป่วยต่อค่า PT ของพลาสมาปกติ (PT control) ส่วนค่า ISI หรือ International Sensitivity Index ของสาร thromboplastin เป็นค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบความไวในการตอบสนองต่อการหาค่า PT ของ thromboplastin ที่ใช้เทียบกับ thromboplastin อ้างอิง (reference thromboplastin) ซึ่งกำหนดโดย WHO โดยปกติค่า ISI บริษัทผู้ผลิตจะเป็นผู้คำนวณและแจ้งมา กับสาร thromboplastin ที่ผลิตในครั้งนั้นๆ โดยจะกำหนดว่าค่า ISI ของสาร thromboplastin เมื่อใช้กับเครื่องมือแต่ละชนิดจะมีค่าเท่าไร และจะกำหนดค่า PT ของพลาสมาไว้เป็นช่วงๆ เมื่อจะทำการตรวจวัด PT หรือ INR ห้องปฏิบัติการจะทำการวัดค่า PT ของพลาสมาปกติไว้เป็นมาตรฐานของเครื่องในแต่ละวัน (PT control) และจะป้อนข้อมูลค่า ISI ของสาร thromboplastin ที่ใช้ในครั้งนั้น โดยเลือกค่าที่เหมาะสมสำหรับเครื่องมือที่ใช้ จากนั้นก็ทำการตรวจวัด PT, INR ของผู้ป่วยตามปกติ

จากที่กล่าวมาแล้วว่า การติดตามผลของการรักษาด้วยยาตัวฟารินในปัจจุบัน WHO ได้นำระบบ INR มาใช้เป็นตัวชี้วัด โดย The American College of Chest Physicians (ACCP) ฉบับที่ 8 และ The Nation Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ได้แนะนำค่า INR ที่ให้ผลดีต่อการ

รักษา (therapeutic INR range) หรือค่า INR ที่กำหนด (target INR) ในข้อบ่งใช้ต่างๆ ของยา วาร์ฟาริน ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดงค่า Target INR ในข้อบ่งใช้ต่างๆ ของยา วาร์ฟาริน

ข้อบ่งใช้	ช่วง INR
Acute myocardial infarction	2.0-3.0
Preventing recurrence of myocardial infarction	2.5-3.5
Atrial fibrillation	2.0-3.0
Mechanical prosthetic valves	2.5-3.5
Bileaflet mechanical valve in aortic position	2.0-3.0
Treatment of Pulmonary embolism	2.0-3.0
Valvular heart disease	2.0-3.0
Tissue heart valves	2.0-3.0
Venous thrombosis	
- prophylaxis (high risk surgery)	2.0-3.0
- treatment	2.0-3.0

**ก. ภาวะแทรกซ้อน และอาการไม่พึงประสงค์ของยา (complication and adverse drug reactions) (Ansell *et al*, 2004)**

ภาวะแทรกซ้อน (complications) และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา วาร์ฟาริน มีดังนี้

1. ภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน ได้แก่
  - ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดชนิดรุนแรง (major thromboembolism) เช่น โรคหลอดเลือดสมอง (stroke), อัมพาตครึ่งซีก (hemiplegia) ซึ่งอาจตรวจพบโดย Computered Tomographic scan รวมถึงภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดอื่นๆ เช่น recurrent deep vein thrombosis, pulmonary embolism ซึ่งตรวจพบจากการวินิจฉัยของแพทย์
  - ภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดชนิดไม่รุนแรง (minor thromboembolism) เช่น mild superficial thrombophlebitis

2. ภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดเลือดออก (bleeding complications) แบ่งเป็นภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง และภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง
  - ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) หมายถึงภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ผู้ป่วยต้องได้รับการนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือต้องมีการให้เลือดแก่ผู้ป่วย และอาจมีผลทำให้เกิดการหยุดทำงานของหัวใจและปอด (cardiopulmonary arrest) ต้องได้รับการผ่าตัดหรือฉีดสตีความผิดปกติของหลอดเลือด (angiographic) เพื่อรักษาภาวะเลือดออก ได้แก่ การอาเจียนเป็นเลือด การถ่ายอุจจาระเป็นเลือด การมีเลือดออกทางตา การมีเลือดออกทางเนื้อเยื่อ เช่น บาดแผล การมีเลือดออกในสมอง การมีเลือดออกในมดลูก หรือ ไตเป็นเลือด เป็นต้น
  - ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) หมายถึงภาวะเลือดออกที่ไม่มีอาการรุนแรง ไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วยหรือการรักษาพิเศษต่อผู้ป่วย เช่น การเกิดจ้ำเลือดตามผิวหนัง การมีเลือดออกตามไรฟัน หรือการมีเลือดกำเดาไหล เป็นต้น
  - การจัดการกับภาวะเลือดออกระหว่างการรักษาด้วยยาตัวแปรพารินจะพิจารณาจากค่า INR และความรุนแรงของภาวะเลือดออก ดังแสดงในตารางที่ 2.2
3. Skin necrosis และ Purple toe syndrome
  - Skin necrosis จากการใช้ยาตัวแปรพารินอาจเกิดในผู้ป่วยที่ขาด protein C หรือ protein S โดยพันธุกรรม มักเกิดระหว่างวันที่ 3-10 ของการรักษา
  - Purple toe syndrome เกิดในผู้ป่วยที่มีไขมันอุดตันในหลอดเลือด (multiple cholesterol emboli) ที่เกิดจากโรคที่ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่หนา แข็ง และเสียวความยืดหยุ่นอย่างรุนแรง (aortic arteriosclerotic) ซึ่งต้องหยุดการใช้ยาตัวแปรพาริน
4. อาการอื่นๆ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เป็นต้น

ตารางที่ 2.2 แสดงการจัดการกับภาวะเลือดออกระหว่างการรักษาด้วยยาตัวฟาริน

ภาวะ INR สูง	คำแนะนำในการรักษา
INR>5.0 แต่ <9.0 (ไม่มีภาวะเลือดออก)	หยุดให้ยาตัวฟาริน ให้วิตามิน K <sub>1</sub> 1-2.5 มก. วัด INR ภายใน 6-12 ชั่วโมง แล้วเริ่มให้ยาตัวฟารินใหม่ในขนาดที่ลดลงเมื่อค่า INR<5.0
INR>9 (ไม่มีภาวะเลือดออก)	หยุดให้ยาตัวฟาริน ให้วิตามิน K <sub>1</sub> 5 มก. วัด INR ภายใน 6-12 ชั่วโมง แล้วเริ่มให้ยาตัวฟารินใหม่ในขนาดที่ลดลงเมื่อค่า INR<5 และให้ clotting factor ทดแทน เมื่อมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกมาก
Major bleeding (ทุกๆ ระดับของ INR)	หยุดให้ยาตัวฟาริน ให้วิตามิน K <sub>1</sub> 5 มก. ให้ clotting factor ทดแทน วัดค่า INR เมื่อต้องการ และประเมินการเริ่มให้ยาตัวฟารินใหม่

จ. อันตรกิริยาของยา (drug interaction) (Ansell *et al*, 2004)

1. อันตรกิริยาของยาทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics drug interactions)

a) อันตรกิริยาต่อกันของยาที่เกี่ยวข้องกับวิตามินเคได้แก่

- การให้วิตามินเคในขนาดสูงไม่ว่าจะมาจากอาหารหรือในรูปของยา จะมีผลต้านฤทธิ์ของยาตัวฟารินได้ เนื่องจากยาตัวฟารินไม่สามารถยับยั้งเอนไซม์ vitamin K quinone reductase ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อผู้ป่วยได้รับวิตามินเคจากภายนอกก็จะสามารถทำให้เกิดการ recycle ของวิตามินเคที่จำเป็นในกระบวนการ carboxylation ได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้การได้รับวิตามินเคจากภายนอกในปริมาณที่สูงมากๆ อาจทำให้เกิดการสะสมของวิตามินเคในตับ ทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาตัวฟาริน หรือตอบสนองได้ไม่ดีเป็นระยะเวลาหลายวัน
- การให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้าง (broad spectrum antimicrobials) เช่น ampicillin, erythromycin, norfloxacin จะไปทำลาย normal flora ในทางเดินอาหาร ผลคือลดการสังเคราะห์วิตามินเค ทำให้ฤทธิ์ของยาตัวฟารินเพิ่มขึ้น
- แต่อันตรกิริยาต่อกันของยาที่เกี่ยวข้องกับผลของวิตามินเค ผลมีไม่มากนัก ยกเว้นว่าร่างกายขาดวิตามินเคที่ได้จากอาหารด้วย จึงต้องระวังและติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

- b) ผลต่อการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และหน้าที่ของเกล็ดเลือด ได้แก่ การใช้ยาร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs, aspirin, ticlopidine, heparin จะเพิ่มฤทธิ์ของวาร์ฟารินและเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของการเกิดเลือดออก
- c) ปัจจัยในร่างกาย (body factor) ที่อาจมี pharmacodynamic drug interactions กับยา วาร์ฟาริน โดยลดผลของยา วาร์ฟาริน ได้แก่ hypothyroidism เนื่องจากลดอัตราการหมุนเวียนของ clotting factors และการดื้อต่อยาทางพันธุกรรม (hereditary resistance) ที่อาจเกิดโดยกลไกระดับโมเลกุลซึ่งยังไม่ทราบแน่นอน แต่คาดว่าอาจเกิดจากความสามารถในการกระตุ้นซ้ำ (reactivation) วงจรของวิตามินเค (vitamin K cycle) โดยลดความชอบในการจับกับรีเซพเตอร์ของยา วาร์ฟารินและปัจจัยอื่น ๆ ที่ลดผลของยา วาร์ฟาริน (ลด PT หรือ INR) เช่น การบวม การดื้อต่อวาร์ฟารินทางพันธุกรรม การมีไขมันในเลือดสูง และโรคไต เป็นต้น ส่วนภาวะที่เป็น hypermetabolic states เช่นการมีไข้ hyperthyroidism และปัจจัยภายในร่างกาย เช่น ภาวะผิดปกติของเลือด (blood dyscrasias) มะเร็ง ภาวะหัวใจล้มเหลว ท้องเสีย ภาวะตับผิดปกติ ภาวะขาดสารอาหาร อูจาระเป็นไขมัน (steatorrhea) และภาวะขาดวิตามินเค เป็นต้น จะเพิ่มการตอบสนองต่อยา วาร์ฟาริน โดยเพิ่มการ coagulation factors ที่อาศัยวิตามินเค
2. อันตรกิริยาต่อกันของยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics drug interactions) กลไกการเกิดอันตรกิริยาต่อกันของยา วาร์ฟารินกับยาอื่นในทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ มีดังนี้
- a) ลดการดูดซึมของยา วาร์ฟาริน เช่น cholestyramine
- b) เนื่องจากยา วาร์ฟารินมี protein binding สูง (97-99%) จึงสามารถเกิดอันตรกิริยาต่อกันของยาโดยการแทนที่วาร์ฟารินด้วยยาอื่นในการจับกับ albumin ตัวอย่างเช่น aspirin, mefenamic acid, sulfonamides, nalidixic acid, chloral hydrate เป็นต้น
- c) เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง (metabolism) ของยา วาร์ฟารินเกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 จึงอาจพบอันตรกิริยาต่อกันของยา วาร์ฟารินกับยาอื่นที่เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 ได้

## 2.2 รายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ธีรดา แต่โสติกุล และนันทิชา มหานิล (2549) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่รับประทานยา วาร์ฟาริน โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จำนวน 204 คน มีการวัดค่า INR ทั้งหมด 224 ครั้ง มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาร้อยละ 35.7 และอยู่นอกช่วงการรักษาร้อยละ 64.3 ซึ่งผู้ป่วยส่วน



สํานักงานคณะกรรมการวทยาแห่ชาติ
ห้บตบตบชวณวทยา
วันที่..... 4 ก.ค. 2555
เลขทะเบียน..... 247242
เลขเรียกหนังสือ.....

ใหญ่ (ร้อยละ 49.8) มีค่า INR ต่ำกว่าระดับเป้าหมาย ซึ่งมีปัจจัยต่างๆ มากมายที่อาจเป็นสาเหตุของการที่ผู้ป่วยมีระดับ INR นอกช่วงของการรักษา

คุณฉวี เกษเมธีการุณ (2545) พบว่าปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาตัวสุดท้ายมากที่สุด คือ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาตัวสุดท้าย (ร้อยละ 39.5) ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลกระทบต่อควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงของการรักษาที่ต้องการ

มันติวีร์ นิ่มวรพันธุ์ (2550) ซึ่งเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยนอกที่รับประทานยาตัวสุดท้ายจำนวน 212 คน โดยใช้แบบสอบถามซึ่งสอบถามเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับการรับประทานยา ความรู้เรื่องยาตัวสุดท้าย และความเชื่อด้านสุขภาพในการรักษาด้วยยาตัวสุดท้าย ร่วมกับข้อมูลอื่นๆ จากเวชระเบียนของผู้ป่วย ได้แก่ ขนาดยาที่แพทย์สั่งใช้ ผลทางห้องปฏิบัติการ และข้อบ่งชี้ยาตัวสุดท้าย จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอายุ สถานภาพสมรส และความร่วมมือในการรักษามีผลกระทบต่อควบคุมค่า INR โดยที่ความรู้เรื่องยาตัวสุดท้ายของผู้ป่วยเป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลกระทบต่อความร่วมมือในการรักษา ดังนั้นการเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาโดยการให้ความรู้เรื่องยาตัวสุดท้ายกับผู้ป่วย จึงมีความสำคัญอย่างมากต่อควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่รับประทานยาตัวสุดท้าย

Tang *et al.* (2003) พบว่าความรู้เรื่องยาตัวสุดท้ายของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการที่มีค่า INR คงที่อยู่ในช่วงการรักษา ( $p=0.024$ ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของอัมพร จันทราภรณ์กุล (2545) ซึ่งได้ทำการประเมินความรู้ความเข้าใจเรื่องยาตัวสุดท้ายของผู้ป่วยในโครงการให้คำปรึกษาแนะนำด้านยาแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาตัวสุดท้าย ของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช พบว่าคะแนนเฉลี่ยก่อนให้คำแนะนำมีความแตกต่างจากคะแนนเฉลี่ยหลังให้คำแนะนำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ )

ศิริพร กฤตธรรมากุล และคณะ (2542) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 97 ราย เป็นผู้ป่วยโรคลิ้นไทรอยด์ 29 ราย (ร้อยละ 29.9) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไส้ลิ้นหัวใจเทียม 42 ราย (ร้อยละ 43.3) และผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ 26 ราย (ร้อยละ 26.8) ค่า INR เฉลี่ยของผู้ป่วยแต่ละโรคได้แก่  $2.56\pm 1.05$ ,  $2.58\pm 1.40$  และ  $2.49\pm 1.27$  ตามลำดับ ผลการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยพบว่าสัดส่วนของค่า INR ที่อยู่ในช่วงการรักษา สำหรับแต่ละโรคก่อนและหลังได้รับคำแนะนำไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไส้ลิ้นหัวใจเทียมจะมีค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษามากกว่าโรคอื่นๆ ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงในช่วงที่ให้คำแนะนำมีจำนวนสูงกว่าช่วงก่อนให้คำแนะนำ (41 และ 12 ครั้ง  $p<0.05$ ) อาการที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ จ้ำเลือดบริเวณผิวหนัง เลือดออกตามไรฟัน และประจำเดือนมามาก ส่วนอาการที่อาจบ่งชี้ว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตันก่อนและหลังให้คำแนะนำมีจำนวนใกล้เคียงกันคือ 13 และ 15 ครั้ง อาการที่พบได้แก่

อาการชาตามปลายมือปลายเท้า หน้ามืด และปวดไม่ชัด ผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำจะมีระดับความรู้เกี่ยวกับยารพารินเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ( $p < 0.05$ ) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพึงพอใจกับการให้คำแนะนำอยู่ในระดับดี ในแง่ของความพึงพอใจโดยรวม การสื่อสาร ความสะดวกสบาย ยกเว้นในแง่เวลาหรือรับคำแนะนำซึ่งรอนาน

ศุวิมล ยี่งู และคณะ (2548) ได้ศึกษาเพื่อประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยที่มีต่อการใช้ยารพารินทั้งก่อนและหลังการให้ความรู้ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยารพาริน ณ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ระหว่างเดือนตุลาคมถึงเดือนพฤศจิกายน 2547 จำนวน 41 ราย โดยประเมินความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยารพารินก่อนการให้ความรู้ (pre-test) จากนั้นจึงให้ความรู้และคำแนะนำต่างๆ ในการใช้ยารพาริน และประเมินความรู้ความเข้าใจอีกครั้ง (post-test) ผลการศึกษาพบว่า ใน pre-test ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 75 มีความรู้ในเรื่องประโยชน์ของยาและวิธีการรับประทานยา ส่วนหัวข้อที่ทราบน้อยที่สุด 4 อันดับแรก ได้แก่ ข้อควรปฏิบัติในการรับประทานอาหาร ข้อควรปฏิบัติในการใช้ยาชนิดอื่น สมุนไพร หรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ประโยชน์ของการพบแพทย์ประจำตัวสำหรับผู้ใช้ยา และกิจวัตรประจำวันที่ควรระมัดระวัง (ร้อยละ 9.8, 19.5, 19.5 และ 29.3 ตามลำดับ) โดยคิดเป็นคะแนน pre-test เฉลี่ย 4.17 คะแนน จากคะแนนเต็ม 10 หลังจากให้ความรู้แล้วพบว่ามีความรู้ post-test (ค่าเฉลี่ย 9.12) เพิ่มขึ้นจากคะแนน pre-test อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) เมื่อพิจารณาผล INR ตั้งแต่เดือนมกราคม 2547 จนถึงวันที่เกสัชกรให้ความรู้ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่คะแนน pre-test  $< 5$  จำนวน 6 ราย มีประวัติ INR สูงกว่า 4 ส่วนในกลุ่มที่คะแนน pre-test  $> 5$  ไม่พบผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ INR สูงกว่า 4 นอกจากนี้ พบว่ากลุ่มที่มีคะแนน pre-test  $< 5$  มีประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ การเกิดเลือดออก (ระดับความรุนแรงอ่อนถึงปานกลาง) 4 ราย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน pre-test  $\geq 5$  ไม่มีประวัติการเกิดเลือดออก การให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยารพาริน ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเพิ่มมากขึ้น และอาจนำไปสู่การเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งจะส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

สุณี เลิศสินอุดม และคณะ (2553) ได้ศึกษาปัญหาการใช้ยาในผู้ป่วย 85 ราย ที่เกี่ยวข้องกับ การที่ระดับ INR สูงเกินเป้าหมายแล้วยังมีปัญหาจากการใช้ยารพาริน ซึ่งทำให้ระดับ INR ไม่อยู่ในช่วงของการรักษา และมีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา อาจมีสาเหตุมาจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา การเริ่มต้นขนาดยาและการปรับขนาดยาที่ไม่เหมาะสม ซึ่งเป็นปัญหาที่บุคลากรทางการแพทย์สามารถแก้ไขหรือป้องกันมิให้เกิดขึ้นได้ โดยการสร้างแนวทางการใช้ยารพารินที่เหมาะสมขึ้น

ยุพิน หมั่นจำรูญ และคณะ (2550) ได้ทำการศึกษาผลของการให้คำปรึกษาแนะนำและติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยารพารินอย่างมีขั้นตอนจากผู้วิจัยเปรียบเทียบกับ

การให้บริการตามปกติ โดยศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน โรงพยาบาลนครพนม โดยทำการสุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม (กลุ่มทดลอง 17 ราย และกลุ่มควบคุม 17 ราย) ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับคำปรึกษาอย่างมีขั้นตอนจากผู้วิจัย และได้รับสมุดประจำตัวผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่าหลังการให้คำปรึกษาแนะนำ ร้อยละ 47.1 ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีระดับค่าการแข็งตัวของเลือด หรือ INR ในช่วงการรักษาสูงกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 25.0,  $p=0.101$ ) โดยที่ความถี่ในการเกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การเกิดปัญหาอื่นๆ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และการเกิดอันตรกิริยาจากการใช้ยา ก่อนการได้รับคำปรึกษาแนะนำในกลุ่มทดลอง (ร้อยละ 35.4, 17.6, 11.8 และ 5.9 ตามลำดับ) ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 5.9, 23.5, 23.5 และ 11.8 ตามลำดับ) ภายหลังจากให้คำปรึกษาแนะนำและติดตามการรักษาอีก 1 ครั้งพบว่าแนวโน้มของความถี่ของการเกิดปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ในกลุ่มทดลองน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.030$ ) แสดงให้เห็นว่าการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการติดตามปัญหาจากการใช้ยารวาร์ฟาริน โดยเฉพาะการติดตามอย่างมีขั้นตอนและใกล้ชิด สามารถลดปัญหาที่เกิดจากการใช้ยารวาร์ฟาริน โดยเฉพาะปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา อันจะส่งผลให้เพิ่มคุณภาพในการรักษาพยาบาลแก่ผู้ป่วย

Locke *et al.* (2005) ได้ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลังโดยเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟารินในช่วงที่มีการให้บริการเภสัชกรรมกับช่วงหลังจากที่หยุดการให้บริการเภสัชกรรม พบว่าการให้บริการเภสัชกรรมในคลินิกด้านการแข็งตัวของเลือดสามารถลดจำนวนครั้งของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟารินได้มากกว่าการให้บริการในระบบปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.015$ ) เช่นเดียวกันกับการศึกษาของสุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง (2543) ที่ได้เปรียบเทียบผลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ ในช่วงก่อนและหลังการให้บริการเภสัชกรรม ซึ่งพบว่าการให้บริการเภสัชกรรมกับผู้ป่วย ได้แก่ การให้ความรู้เรื่องยารวาร์ฟาริน การค้นหาปัญหาในผู้ป่วยแต่ละราย และปรับขนาดยารวาร์ฟารินเพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงที่ต้องการ มีความสัมพันธ์กับความถี่ของค่า INR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) แต่ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยในช่วงก่อนและหลังการให้บริการเภสัชกรรมไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

Waterman *et al.* (2001) รายงานว่า การให้บริการเภสัชกรรมด้าน Anticoagulation Service ผ่านทางโทรศัพท์สามารถทำให้ผู้ป่วยมีความรู้ที่ปลอดภัยในการรับประทานยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.04$ ) อีกทั้งสามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดความพึงพอใจ และมีความรู้เกี่ยวกับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น