

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย สรุป และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

จากการติดตามผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ที่มารับการรักษาหรือติดตามผลการรักษาที่คลินิกพิเศษโรคหัวใจ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ. ศ. 2542 ถึงเดือนกรกฎาคม พ. ศ. 2542 จำนวนทั้งสิ้น 190 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 23 ราย ถูกคัดออกจากการวิจัยเนื่องจากขาดการติดต่อหรือไม่สามารถมารับการติดตามผลการใช้ยาตลอดระยะเวลาของการศึกษา ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเป็นประชากรในการทำวิจัยครั้งนี้ทั้งหมด 167 ราย โดยผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการติดตามผลการรักษาอีกรายละ 5 เดือนนับจากถูกคัดเลือกเข้าสู่การวิจัย หรือได้รับการนัดหมายเพื่อติดตามการรักษา โดยเฉลี่ยรายละ 6 ครั้ง

จากตาราง 9 และ 10 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายเกือบ 2 เท่า (ร้อยละ 61.68 เทียบกับ ร้อยละ 38.32) ซึ่งในที่นี้ไม่ได้หมายความว่าเพศหญิงมีโอกาสเป็นโรคเกี่ยวกับหัวใจที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา warfarin รวมด้วยมากกว่าเพศชายหรือความเสี่ยงของการเกิดโรคเกี่ยวกับหัวใจขึ้นอยู่กับเพศ เพราะข้อสรุปดังกล่าวจำเป็นต้องใช้รูปแบบการศึกษาที่มากกว่านี้ ส่วนอายุของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเห็นว่าอยู่ในวัยทำงานทั้งสองเพศ โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเป็น 45.49 ± 8.81 ปี และเกี่ยวกับประวัติทางสังคมที่มีผลต่อยา warfarin พบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับคำแนะนำจากแพทย์มาแล้วในเบื้องต้นของการรักษาโรคหัวใจ ว่าไม่ควรดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์หรือสูบบุหรี่ จึงพบข้อมูลของปัจจัยดังกล่าวน้อยในกลุ่มผู้ป่วย ซึ่งก็เป็นผลดีต่อตัวผู้ป่วยเอง ส่วนผู้ป่วยที่ยังดื่มเหล้าหรือสูบบุหรี่อยู่ ผู้ทำวิจัยได้ให้คำเตือนเพิ่มขึ้น ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จึงไม่เห็นผลของการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์หรือการสูบบุหรี่ที่มีต่อยา warfarin

ข้อบ่งชี้เบื้องต้นของยา warfarin ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ rheumatic heart disease with atrial fibrillation (ร้อยละ 39.52) รองลงมาคือ mechanical prosthetic heart valves replacement และ

rheumatic heart disease (ร้อยละ 27.55 และ 22.75 ตามลำดับ) สำหรับข้อบ่งชี้ของยา warfarin ในผู้ป่วยที่มีภาวะ CVA ร่วมด้วย บางรายเป็นผู้ป่วยที่มีประวัติลิ้มเลือดสมองอุดตัน (history cerebral embolism) และบางรายผู้ป่วยยังมีอาการของ cerebral embolism เมื่อสรุปตามค่า INR ที่ผู้ป่วยต้องการพบว่าผู้ป่วยมี 2 กลุ่มเป้าหมาย คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR เป็น 2.0 – 3.0 จำนวน 119 ราย (ร้อยละ 71.26) และกลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR เป็น 2.5 – 3.5 จำนวน 48 ราย (ร้อยละ 28.74)

ในช่วงเวลาที่ศึกษาพบว่าผู้ป่วยหนึ่งรายได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (MVR) จากสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี และได้รับการส่งตัวกลับมารับการติดตามผลการใช้ยาและการรักษาที่โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ โดยให้ช่วยควบคุมค่า INR ของผู้ป่วยให้อยู่ในช่วง 2.0 – 3.0 ตามเกณฑ์ของสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งแม้ว่าเกณฑ์นี้แตกต่างจากเกณฑ์ข้อบ่งชี้ของยา warfarin ที่ยอมรับในการวิจัย แต่ทางคณะแพทย์กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ ได้พิจารณาให้ควบคุมค่า INR สำหรับผู้ป่วยรายนี้เป็น 2.0 – 3.0 เนื่องจากผู้ป่วยยังต้องได้รับการติดตามดูแลผลการรักษาจากแพทย์โรงพยาบาลราชวิถีต่อไปอีก 6 เดือนหลังการผ่าตัด

ตลอดระยะเวลาของการศึกษา (นับจากครั้งที่ 1 ที่ผู้ป่วยเข้าสู่การวิจัย) ผู้ป่วยทุกรายมารับการติดตามทั้งหมด 1,051 ครั้ง โดยที่ 25 ครั้งของการติดตามการรักษาไม่มีการตรวจวัดค่า INR แต่ 1,026 ครั้งมีการตรวจวัดค่า INR ซึ่งพบว่าค่า INR ต่ำกว่าค่าที่ต้องการจำนวน 334 ครั้ง สูงกว่าค่าที่ต้องการ 224 ครั้งและอยู่ในช่วงที่ต้องการ 468 ครั้ง และพบว่ามี การปรับขนาดยาให้แก่ผู้ป่วยทั้งหมด 266 ครั้ง โดยเกณฑ์ในการปรับขนาดยามักปรับลดหรือเพิ่มตามขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์ (total weekly dose) ที่ผู้ป่วยรับประทานและการซักประวัติภาวะแทรกซ้อนตลอดจนปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งเป็นปัญหาที่เนื่องจากยา วิธีประเมินผู้ป่วยและรูปแบบการติดตามดูแลผู้ป่วยนอกโดยเภสัชกรดำเนินการตามรูปแบบในแผนภาพรูป 7

สำหรับการปรับขนาดยา warfarin จะเห็นว่าหากค่า INR เข้าใกล้ช่วงที่ต้องการ การเปลี่ยนแปลงโดยเพิ่มหรือลดขนาดยาที่ละน้อย ๆ คือร้อยละ 10 – 20 ของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในหนึ่งสัปดาห์ อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ถูกต้องของค่า INR ส่วนผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ในตอนเริ่มต้นของการวิจัย (ตาราง 12 ผู้ป่วยรายที่ 7 และ 163) ผู้วิจัยได้นัดติดตามผลใน 2 สัปดาห์ต่อมาซึ่งพบว่า ในระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังจากผู้ป่วยได้รับยาครั้งแรกเพียงพอที่จะเห็นถึงความเหมาะสมของค่า INR ในผู้ป่วย หากนัดติดตามผลผู้ป่วยกลุ่มนี้ในช่วงความถี่ที่ยาวนานออกไป เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เคยได้รับยา warfarin มาแล้ว โอกาสที่จะพบภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากยาเป็น

ไปได้สูง ต้องมีการนัดติดตามผลการรักษาและปรับขนาดยาอย่างใกล้ชิด ดังนั้นจึงแนะนำว่าควรมีการติดตามผลการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับยาภายใน 1 - 2 สัปดาห์ ซึ่งสัมพันธ์กับข้อมูลที่กล่าวไว้ว่าการเริ่มใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยที่มีการติดตามผลโดยการเจาะเลือดเพื่อดูค่า PT หรือ INR ทุกวันจนระดับยาเริ่มคงที่ (steady state) หลังจากนั้นการติดตามจะเป็นระยะเวลายาวขึ้น ขึ้นอยู่กับความคงตัวของค่า PT หรือ INR ของผู้ป่วย แต่หากเป็นผู้ป่วยที่ออกจากโรงพยาบาลก่อนที่ผล PT หรือ INR จะคงตัวหรือเป็นผู้ป่วยนอก ควรจะตรวจเช็ค PT หรือ INR ของผู้ป่วยอย่างน้อยภายใน 1 - 2 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มใช้ยา²⁷ เพราะโดยปกติผลการต้านการแข็งตัวของเลือดจากยา warfarin จะเห็นอย่างเต็มที่ในช่วงเวลา 5 - 7 วัน⁴⁶ และเนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อยา warfarin เช่นการเปลี่ยนแปลงการรับประทานอาหาร กิจกรรมประจำวันของผู้ป่วย หรือแม้กระทั่งปัจจัยภายในตัวผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับขนาดยาที่แตกต่างกันเพื่อค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาโดยปราศจากผลข้างเคียง

ตาราง 12 และ 16 จะเห็นว่าหากผู้ป่วยมารับยาและติดตามผลการรักษาโดยไม่มีการตรวจวัดผลทางห้องปฏิบัติการ ค่า INR ของผู้ป่วยในการติดตามครั้งต่อมามีไม่อยู่ในช่วงที่ต้องการและเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมามากนั้นในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin จึงต้องมีการเจาะเลือดเพื่อดูผลของยาร่วมด้วยทุกครั้ง

สำหรับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (rheumatic heart disease) ที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (MVR) จากโรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขานี้โดยตรงหรือโรงเรียนแพทย์ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา warfarin ในขนาดที่มากขึ้นดังจะเห็นจากตาราง 12 ในผู้ป่วยรายที่ 70 ซึ่งเดิมผู้ป่วยได้รับยาในขนาด 13.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (แบ่งให้วันละ 3 มิลลิกรัมสลับกับวันละ 1.5 มิลลิกรัม) เพื่อควบคุมระดับยา warfarin ในเลือด ต่อมาจากการติดตามผลครั้งที่ 4 เป็นต้นไป หลังจากที่ผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (MVR) ผู้ป่วยต้องได้รับยา warfarin ในขนาด 21 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์หรือวันละ 3 มิลลิกรัมเพื่อให้ได้ค่า INR ที่ต้องการ และข้อมูลที่ได้ออกคล้องกับข้อมูลที่มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมมีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดที่พบได้บ่อยกว่ากรณีอื่น²⁷ ดังจะเห็นได้จากตาราง 1 ที่แสดงค่า INR ในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ซึ่งผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (MVR) ต้องการค่า INR ที่สูงกว่าข้อบ่งใช้อื่น ๆ และสำหรับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดมีรายงานว่าในช่วง 3 - 6 เดือนแรกเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเช่น การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด (thromboembolism) หรือการมีเลือดออก

(bleeding complication) จากการใช้ยา warfarin ได้มาก²⁷ ดังนั้นจึงต้องติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

หลังสิ้นสุดการวิจัยพบว่าผู้ป่วยจำนวน 53 รายมีค่า INR คงที่โดยขนาดยาที่ใช้ด้วยความถี่มากที่สุดคือ 21 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ หรือขนาดยา warfarin โดยเฉลี่ยที่ใช้ควบคุมให้ได้ค่า INR ที่ต้องการเป็น 21.09 ± 8.25 และ 23.12 ± 6.65 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR 2.0 – 3.0 และ 2.5 – 3.5 ตามลำดับ โดยขนาดยาที่ทำให้ผู้ป่วยที่มี target INR 2.0 – 3.0 และ target INR 2.5 – 3.5 มีค่า INR คงที่อยู่ในช่วง 10.5 ถึง 42 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์และ 10.5 ถึง 35 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ตามลำดับ (ตาราง 13) ซึ่งการที่ผู้ป่วยที่มี target INR สูงกว่าใช้ขนาดยาในช่วงที่น้อยกว่าอาจเป็นเพราะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR 2.0 – 3.0 เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะโรคที่มีผลต่อยา warfarin ร่วมด้วย เช่น atrial fibrillation หรือ congestive heart failure อย่างไรก็ตามจะเห็นว่า ขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมควรเริ่มต้นด้วย 21 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ หรือควรเริ่มต้นด้วยขนาดยา 12.84 ถึง 29.34 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์และ 16.47 ถึง 29.77 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR เป็น 2.0 – 3.0 และ 2.5 – 3.5 ตามลำดับ และควรติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด พร้อมทั้งค่อย ๆ ปรับขนาดยาตามค่า INR และภาวะของผู้ป่วย ซึ่งขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมจากการวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับขนาดยาโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมของโรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งมีค่า 3.34 ± 0.94 มิลลิกรัมต่อวัน⁴ และใกล้เคียงกับขนาดยาที่เหมาะสมโดยเฉลี่ยที่ผู้ป่วยชาวฮ่องกงใช้คือ 2.45 มิลลิกรัมต่อวัน⁴³ ในขณะที่ขนาดยาโดยเฉลี่ยที่เหมาะสมในผู้ป่วยชาวอเมริกาและอังกฤษเป็น 4.0 – 5.0 และ 3.5 – 4.8 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ¹¹ ดังนั้นความแตกต่างของเชื้อชาติอาจมีผลต่อขนาดยา warfarin

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า INR คงที่ทั้ง 53 รายเพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของขนาดยา warfarin ที่ใช้ควบคุมให้ได้ค่า INR ที่ต้องการกับปัจจัยเพศ อายุ และน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วย พบว่าขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยเพศชายไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเพศหญิง ($p = 0.589$) ขนาดยา warfarin ที่ใช้ควบคุมให้ได้ค่า INR ที่ต้องการไม่มีความสัมพันธ์กับอายุและน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วย ($r = -0.172$, $p = 0.217$ และ $r = 0.009$, $p = 0.949$ ตามลำดับ) นั่นคือขนาดยา warfarin ที่ควรให้แก่ผู้ป่วยไม่ขึ้นกับเพศ อายุและน้ำหนักร่างกาย

การวิจัยได้ตรวจพบการส่งถ่ายยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่นจำนวน 451 ครั้ง (ตาราง 15) โดยเป็นปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญระดับ 1 ซึ่งมีความสำคัญทางคลินิกมากที่สุด

จำนวน 16 ครั้ง มีการยกเลิกการส่งจ่ายจำนวน 5 ครั้ง จึงเป็นการจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยจำนวน 11 ครั้ง และพบภาวะแทรกซ้อนอันอาจเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยาจำนวน 2 ครั้ง (ร้อยละ 18.18 ของการจ่ายยา) เป็นปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญระดับ 2 จำนวน 34 ครั้ง โดยที่พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้จำนวน 2 ครั้ง (ร้อยละ 5.88 ของการจ่ายยา) ไม่พบการส่งจ่ายยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญระดับ 3 ในผู้ป่วย พบการส่งจ่ายยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญระดับ 4 จำนวน 373 ครั้ง โดยที่พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้จำนวน 13 ครั้ง (ร้อยละ 3.49 ของการจ่ายยา) และตรวจพบปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญระดับ 5 จำนวน 28 ครั้ง โดยที่ไม่พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้ จึงจะเห็นได้ว่าการจ่ายยาที่ตรวจพบปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin ที่มีนัยสำคัญระดับต่ำกว่าโอกาสที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนเป็นไปได้มากกว่า ซึ่งสัมพันธ์กับระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีการรายงานและกำหนดไว้แล้วว่ายามีปฏิกิริยาต่อกันอย่างมีนัยสำคัญระดับ 1 หมายถึงปฏิกิริยาที่เกิดอย่างรุนแรงและมีเอกสารหรือข้อพิสูจน์ยืนยันแน่นอนเรียงลำดับไปเรื่อย ๆ จนถึง level 5 ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นไม่แน่ชัดหรือไม่รุนแรงและไม่แน่ใจว่าจะมีเอกสารหรือข้อพิสูจน์ยืนยันหรือไม่⁴⁸

ในการวิจัยหลังจากตรวจพบการส่งจ่ายยาที่มีปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญระดับ 1 ได้ทำการปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาความสำคัญของยาดังกล่าว หากเห็นว่ามีคามจำเป็นต่อผู้ป่วยได้ทำการจ่ายยาแก่ผู้ป่วยและนัดติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากสามารถหลีกเลี่ยงหรือเปลี่ยนแปลงได้แพทย์เป็นผู้พิจารณาเปลี่ยนแปลง โดยจะเห็นว่ามีกรยกเลิกการส่งจ่ายยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin ระดับ 1 ถึง 5 ครั้งจึงลดโอกาสที่จะพบภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากการใช้ยา

จากการวิจัยพบการส่งจ่ายยา cimetidine ซึ่งมีรายงานการเกิดปฏิกิริยากับ warfarin อย่างมีนัยสำคัญระดับ 1 โดยที่ปฏิกิริยาไม่ได้เกิดขึ้นทันทีแต่ผลที่เกิดอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตและมีเอกสารพิสูจน์ได้ว่าเกิดจริง กลไกของปฏิกิริยาเกิดขึ้นโดย cimetidine ไปยับยั้ง hepatic metabolism ของ warfarin ทำให้ผลของ warfarin เพิ่มขึ้น และเกิด bleeding⁴⁸ การวิจัยพบว่ามีกรยกเลิกการส่งจ่ายยา cimetidine ในผู้ป่วย 2 ราย โดยผู้ป่วย 1 รายถูกเปลี่ยนเป็น alum milk และอีก 1 รายถูกเปลี่ยนเป็น ranitidine มีเพียง 1 รายเท่านั้นที่ได้รับ cimetidine (รายที่ 5) จึงพบว่าผู้ป่วยมีประจำเดือนมากผิดปกติ (massive menstrual bleeding) และเมื่อมีการส่งยกเลิกการใช้ cimetidine โดยเปลี่ยนเป็น ranitidine ในครั้งต่อ ๆ มาจึงไม่พบภาวะแทรกซ้อนของ massive menstrual bleeding ทั้ง ๆ ที่ค่า INR มากกว่าค่า INR ที่พบภาวะแทรกซ้อนนี้ในครั้งแรก

ในการวิจัยตรวจพบปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับ aspirin ซึ่งมีรายงานการเกิดปฏิกิริยากับ warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ระดับ 1 โดยกลไกเกิดจากการที่ aspirin มีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ทำให้ผลของ warfarin เพิ่มขึ้น⁴⁸ แต่แพทย์ยังสั่งจ่ายยาทั้งสองตัวร่วมกันเพราะแนวทางการรักษาบางกรณีเช่นผู้ป่วยกลับเป็นลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดซ้ำ (recurrent embolism) แนะนำว่าควรให้ aspirin ขนาด 160 ถึง 325 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ warfarin^{7, 27} จึงต้องติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดของยา warfarin

สำหรับการตรวจพบปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาขับปัสสาวะ ได้แก่ furosemide และ HCTZ หรือยา warfarin กับ propranolol ซึ่งระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาเป็นระดับ 4 และจากการปรึกษาแพทย์พบว่ายาดังกล่าวมีความจำเป็นสำหรับภาวะโรคหัวใจซึ่งเป็นโรคประจำตัวของผู้ป่วยเอง จึงพบการสั่งจ่ายต่อไปโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาแต่ที่ให้การดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดแทน นอกจากนี้ยังพบปัญหาการสั่งจ่ายยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา digoxin กับ furosemide ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่มีนัยสำคัญระดับ 1 เนื่องจาก furosemide หรือยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics เพิ่มการขับออกของ potassium และ magnesium ผลของปฏิกิริยาจึงอาจทำให้เกิด arrhythmias⁴⁸ แต่จากการดูแลผู้ป่วยพบว่าทั้งสองชนิดจำเป็นต่อภาวะโรคของผู้ป่วย โดย digoxin เป็นยาหลัก ส่วน furosemide เป็นยาที่ผู้ป่วยต้องการเนื่องจากหากมีการเปลี่ยนแปลงยานี้เป็นยาขับปัสสาวะตัวอื่นเช่น moduretic หรือยากลุ่ม potassium sparing ผู้ป่วยบางรายมีอาการบวม อึดอัด ไม่สบายแพทย์จึงพิจารณาให้ furosemide ต่อ โดยเภสัชกรรมคลินิกได้เพิ่มบทบาทในการแนะนำให้ผู้ป่วยเสริมอาหารที่มีพวก potassium เช่นกล้วยหรือส้มแทนและคอยติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

จากการวิจัยพบปัญหาอันเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับอาหารที่มีวิตามินเคสูง เช่น ผักตำลึง ผักชะอม ผักขม^{27,33} ทั้งนี้เพราะในช่วงเวลาของการศึกษาเกี่ยวกับฤดูฝนซึ่งมีพืชผักมาก จึงพบว่าค่า INR ของผู้ป่วย 9 ราย ลดต่ำลงทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยเคยมีค่า INR ที่ต้องการและรับประทานยาอย่างถูกต้อง เมื่อแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอาหารที่มีผลต่อยาดังกล่าว ค่า INR ของผู้ป่วยกลับเพิ่มขึ้นมาสู่ปกติโดยไม่ต้องปรับเพิ่มขนาดยา warfarin และได้ตรวจพบว่าภาวะไข้หรืออาการท้องเสีย ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยสูงกว่าค่าที่ควรเป็น ดังนั้นจึงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบในการปรับขนาดยา warfarin ให้แก่ผู้ป่วย และควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยในเรื่องอาหารที่มีผลต่อยาโดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ

ในช่วงเวลาวิจัยภาวะแทรกซ้อนที่พบส่วนใหญ่เป็นภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก (bleeding complications) ซึ่งพบเมื่อค่า INR สูงกว่าค่าที่ต้องการและภาวะแทรกซ้อนนี้หายไปหรือดีขึ้นเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงที่กำหนดหรือต่ำกว่า และมีผู้ป่วยหนึ่งรายพบภาวะแทรกซ้อนของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่สมอง (รายที่ 78) โดยผู้ป่วยรายดังกล่าวมาโรงพยาบาลด้วยอาการชักกระตุกทั้งตัว ปากเบี้ยว แขนขาซ้ายยกไม่ได้ (left hemiplegia) แพทย์จึงรับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลซึ่งค่า INR ของผู้ป่วยเป็น 1.69 ซึ่งต่ำกว่าค่า INR ที่ต้องการสำหรับผู้ป่วยรายนี้ และหลังจากที่ผู้ป่วยเป็นอัมพาตครึ่งซีก ในการนัดหมายสองครั้งต่อมาญาติของผู้ป่วยได้มารับยาแทน ผู้วิจัยจึงได้ให้คำแนะนำและคำแนะนำเพิ่มขึ้นซึ่งก็ได้ผลเมื่อญาติพาผู้ป่วยมารับการติดตามผลการรักษาในครั้งที่ 5 และ 6 จากการสอบถามข้อมูลจากตัวผู้ป่วยเองและญาติภายหลังที่เป็นอัมพาตครึ่งซีก (การนัดติดตามผลครั้งที่ 5) ทราบว่าผู้ป่วยยังมีความเข้าใจผิดเกี่ยวกับยาที่ได้รับอยู่คือเข้าใจว่าเป็นยาขับปัสสาวะ จึงรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือด (stroke or hemiplegia) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่การจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยทุกครั้งจะต้องมีการให้คำแนะนำซ้ำในผู้ป่วยทุกรายและควรติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin รวมทั้งยาสำหรับโรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น โรคหัวใจ ความดัน เบาหวาน เป็นต้น

ตลอดระยะเวลาของการศึกษา ในการติดตามผู้ป่วยจำนวน 167 ราย พบภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกผิดปกติ (bleeding complications) ได้แก่การเกิดจ้ำเลือด (abnormal bruising) การมีเลือดออกจากฟัน (bleeding from gum) ไอเป็นเลือด (hemoptysis) การถ่ายอุจจาระเป็นเลือด (hematochezia) และการมีประจำเดือนมากผิดปกติ (massive menstruation bleeding) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกชนิดไม่รุนแรง โดยค่า INR ที่เริ่มพบภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกส่วนใหญ่มากกว่าค่า INR ที่ต้องการ (อยู่ในช่วง 2.15 ถึง prolong INR ที่ห้องปฏิบัติการ รายงานค่าเป็น INR > 7) จากข้อมูลมีเพียงภาวะแทรกซ้อนของการเกิดจ้ำเลือด (abnormal bruising) เท่านั้นที่พบว่าอาจเกิดขึ้นได้เมื่อค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา (ค่า INR ที่พบอยู่ในช่วง 2.15 ถึง 3.33) ซึ่งในข้อมูลที่มีรายงานแล้วก็พบว่าภาวะการเกิดจ้ำเลือดอาจเกิดขึ้นได้เมื่อค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา^{17, 27} ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกตามไรฟัน (bleeding from gum) ที่พบเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษามักเกิดขึ้นในเวลาแปรงฟันหรืออาจเกิดเนื่องจากภาวะโรคเหงือกและฟันของผู้ป่วย จึงได้ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยอีกครั้งหนึ่ง ส่วนค่า INR ของผู้ป่วยที่พบภาวะ ลิ่มเลือดสมองอุดตันเป็น 1.69 ซึ่งต่ำกว่าค่า INR ที่ต้องการ ซึ่งค่านี้สอดคล้องกับรายงานที่มีผู้ศึกษาไว้แล้วว่า การเกิดลิ่มเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยพบในช่วงที่ค่า INR ต่ำกว่า 2.0⁴ ดัง

นั้นควรควบคุมให้ค่า INR ของผู้ป่วยมีค่าน้อย 2.0 หรือพิจารณาให้ค่า INR อยู่ในช่วงตามเกณฑ์ข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

จากข้อมูลจะเห็นว่าเนื่องจากผลของการบริหารทางเภสัชกรรม และผลที่เภสัชกรร่วมมือกับแพทย์ในการดูแลติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเภสัชกรได้นัดติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติมจากการนัดหมายของแพทย์ เพื่อช่วยแพทย์ในการติดตามดูแลภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดกับผู้ป่วย อีกทั้งให้ความร่วมมือในการปรับขนาดยา warfarin ให้ได้ค่า INR ที่แพทย์ต้องการสำหรับข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ดังนั้นแพทย์จึงสามารถนัดผู้ป่วยด้วยระยะเวลาที่ห่างออกไปได้ตามภาวะความรุนแรงของโรคประจำตัวผู้ป่วย โดยเภสัชกรมีบทบาทในการติดตามดูแลผู้ป่วยช่วงนี้ เมื่อผู้ป่วยได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม คือทราบข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะยา warfarin สาเหตุและความสำคัญของการใช้ยา ตลอดจนความสำคัญของการติดตามผลการรักษา รวมทั้งความสำคัญของความร่วมมือของผู้ป่วยและญาติกับบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยอยู่ ก็จะทำให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น โดยเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยที่สุด ดังจะเห็นได้จากผลการศึกษาที่พบภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกส่วนใหญ่เป็นภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ซึ่งหากไม่มีการติดตามดูแลเพิ่มเติมโดยเภสัชกร อาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยและเป็นภาระของแพทย์หรือของโรงพยาบาลที่ต้องรับผู้ป่วยเข้านอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกจากยา warfarin ชนิดรุนแรง (major bleeding) เพิ่มขึ้นได้

นอกจากนี้พบว่าสาเหตุของค่า INR ที่สูงกว่าค่าที่ต้องการและก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของการเกิดจ้ำเลือดอาจเป็นผลจากการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ มีเอกสารกล่าวว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ควรหลีกเลี่ยงการฉีดยาทุกชนิดเข้ากล้ามเนื้อ³³ ดังนั้นจึงควรให้ข้อมูลดังกล่าวแก่แพทย์ เภสัชกร บุคลากรทางการแพทย์ รวมทั้งผู้ป่วยและญาติ เพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลปฏิกริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่นที่มีนัยสำคัญระดับ 1 (ภาคผนวก จ)

เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นอาจไม่สัมพันธ์กับค่า INR ของผู้ป่วยเสมอไป ดังนั้นการประเมินความเข้าใจและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมทั้งการแปรผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงเป็นสิ่งสำคัญ และต้องให้ผู้ป่วยทราบถึงการสังเกตและรายงานอาการที่อาจเป็นข้อบ่งชี้ว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหรือภาวะเลือดออก (signs and symptoms of bleeding or thrombosis) และรายงานผลให้แพทย์รวมถึงเภสัชกรผู้ดูแลทราบด้วยทุกครั้ง

จากผลการประเมินปัญหาที่เนื่องจากยา (ตาราง 17) จะเห็นว่าปัญหาที่พบบ่อยตามลำดับคือ การได้รับขนาดยาหรือระดับยาค่ำเกินไป (ร้อยละ 45.88) การได้รับขนาดยาหรือระดับยาสูงเกินไป (ร้อยละ 30.77) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ร้อยละ 8.10) ความผิดพลาดที่พบจากใบสั่งยา (ร้อยละ 6.87) การไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่ง (ร้อยละ 5.91) และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (ร้อยละ 2.47) ซึ่งปัญหาดังกล่าวผู้วิจัยได้ทำการแก้ไขทุกครั้งหลังตรวจพบ โดยการประสานงานกับแพทย์รวมทั้งให้ข้อมูลความรู้แก่ผู้ป่วยเพิ่มเติม นั่นคือ ให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วย จึงช่วยลดและป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นตามมาได้

การได้รับขนาดหรือระดับยาค่ำหรือสูงเกินไปเป็นปัญหาที่เนื่องจากยา warfarin ซึ่งผู้วิจัยประเมินจากค่า INR ที่ผิดไปจากที่ต้องการคือ target INR 2.0 – 3.0 และ 2.5 – 3.5 แต่ในความเป็นจริงหากค่า INR ของผู้ป่วยใกล้เคียงกับค่าที่ต้องการและผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยจะยังคงได้รับยา warfarin ในขนาดเดิมคือไม่มีการปรับขนาดยาให้แก่ผู้ป่วย จึงเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งผลที่อาจตามมาของการมีระดับยาค่ำหรือสูงเกินคือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin แต่จากการวิจัยจะเห็นว่า การบริบาลทางเภสัชกรรมมีบทบาทร่วมกับแพทย์ในการแก้ไขปัญหาเหล่านี้

สำหรับปัญหาในด้านความร่วมมือของผู้ป่วย (patient compliance) ซึ่งพบในผู้ป่วย 42 ครั้งอันเป็นผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่ง มีรายงานว่า ร้อยละ 40 ลืมข้อมูลที่เคยได้รับการแนะนำ⁶ จึงจำเป็นต้องมีการให้ข้อมูลทั้งโดยคำบอกเล่าและการเขียนเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยจดจำข้อมูลได้ง่ายขึ้น เข้าใจและให้ความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น ในการวิจัยนี้ได้ให้ความรู้หรือคำแนะนำเบื้องต้นเกี่ยวกับเรื่องยา warfarin เช่น เหตุผลของการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วย ความสำคัญของการรับประทานยาและการติดตามผลการรักษา การสังเกตภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา เป็นต้น ในเบื้องต้นที่รับผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา ทั้งในรูปแบบของการพูดให้คำแนะนำและให้คู่มือสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ภาคผนวก ข) แต่ยังคงพบปัญหานี้จึงต้องมีการกระตุ้นให้คำแนะนำเกี่ยวกับเรื่องนี้เป็นระยะ ๆ ส่วนในเรื่องขนาดยาและวิธีรับประทานยา จะเห็นว่าบางครั้งที่ผู้ป่วยมารับการติดตามผลการรักษา ขนาดยา warfarin ที่ผู้ป่วยได้รับอาจเปลี่ยนไป ขึ้นอยู่กับค่า INR ของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยสับสนเวลารับประทานและหากใบสั่งยาของแพทย์ระบุขนาดวิธีใช้ไม่ชัดเจนก็อาจก่อให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา ก่อให้เกิดผลเสียตามมาได้ และถึงแม้จะมีรายงานว่าสำหรับการรักษาด้วยยา warfarin ระยะยาวในผู้ป่วย (long-term therapy) ควรให้ผู้ป่วยรับประทานยาด้วยความแรงเดียวกันทุกวันเพื่อป้องกันความสับสนของผู้ป่วย¹¹ แต่จากการวิจัยพบว่า

บ่อยครั้งที่การให้ยา warfarin ด้วยขนาดเดียวกันทุกวัน ไม่ทำให้ค่า PT หรือ INR ของผู้ป่วยคงตัว อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา อีกทั้งยังอาจพบภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก จึงต้องมีการปรับขนาดยาให้แตกต่างกันในบางวัน เช่นรับประทานยา warfarin ครั้งละ 3 มิลลิกรัมทุกวันจันทร์ ถึงวันศุกร์ วันเสาร์ – อาทิตย์ ให้รับประทานวันละ 1.5 มิลลิกรัมเป็นต้น จึงจำเป็นต้องให้คำแนะนำ การรับประทานยาในทุกครั้ง และยิ่งผู้ป่วยโรคหัวใจส่วนมากเป็นผู้ป่วยเรื้อรังที่ต้องได้รับประทานยามากกว่า 1 ชนิด ดังนั้นการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญ

ส่วนปัญหาของการไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่งอีก 1 ครั้งที่พบในการวิจัยเป็นปัญหาที่เกิดจากการที่ผู้ป่วยเข้านอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ โรคอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับยา warfarin และขณะนอนในโรงพยาบาลแพทย์ได้ให้ผู้ป่วยรับประทานยาเดิมของตนที่นำมาฝากพยาบาลไว้ร่วมด้วย และเมื่อผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลแพทย์ได้ส่งจ่ายยากลับบ้านเพื่อรักษาอาการที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลครั้งนี้และระบุให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่เหลือต่อ ในใบสั่งยากลับบ้านจึงมีเพียงรายการยาใหม่ที่ผู้ป่วยจะได้รับเท่านั้น และผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับยาเดิมกลับคืนไป เมื่อกลับมาพบผู้ทำวิจัยที่แผนกผู้ป่วยนอกตามวันนัดเดิม จึงตรวจสอบพบปัญหาดังกล่าวและได้ทำการแก้ไข ปัญหาในครั้งนั้น โดยปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาสั่งจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยตามเดิม จากปัญหานี้หากมีการป้องกัน แก้ไขตั้งแต่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล โดยเภสัชกรให้คำแนะนำยาที่ป่วยได้รับก่อนกลับบ้าน (discharge counselling) โดยมีการทบทวนยาเดิมของผู้ป่วยร่วมด้วยก็จะไม่พบปัญหานี้ และยังเป็นการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ทั้งเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอีกด้วย

ดังนั้นการบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยและให้การติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด จึงช่วยลดระดับความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้รวมถึงช่วยป้องกันและแก้ไขปัญหานี้เนื่องจากยา ไม่ให้เกิดในระยะเวลาที่นานจนเป็นผลเสียต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ซึ่งผู้วิจัยได้นัดติดตามผู้ป่วยให้มาตรวจเลือดเพื่อดูผลของยาจากค่า INR บ่อยครั้งขึ้นและเพิ่มการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโดยจัดทำในรูปแบบ Anticoagulation Clinic Care (ACC) จึงเป็นการช่วยลดภาระของแพทย์ในการติดตามดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ อีกทั้งยังสามารถช่วยแพทย์ในการปรับขนาดยา warfarin เพื่อให้ได้ค่า INR ที่ต้องการ หรือให้มีการแกว่งของค่า INR ที่ลดลง

จากการวิจัยได้ทำการศึกษาย้อนหลังถึงข้อมูลของผู้ป่วยก่อนที่จะมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรมจากทะเบียนประวัติผู้ป่วย (OPD card) ของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ อีก 2 ครั้ง

ย้อนหลังและนับข้อมูลจากการติดตามการรักษาในครั้งที่ 1 ของการวิจัย (การติดตามครั้งที่ -2, -1, และ 1 ในตาราง 12) เป็นผลก่อนที่จะมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรม และข้อมูลจากการติดตามผลการรักษาตั้งแต่ครั้งที่ 2 เป็นต้นไป เป็นผลหลังจากให้บริบาลทางเภสัชกรรม โดยนำข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยรายเดียวกันมาเปรียบเทียบถึงผลทางคลินิกก่อนที่จะมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยและหลังจากมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรม (ตาราง 19 และ 20) มีผู้ป่วยที่ทำการเปรียบเทียบข้อมูลได้ทั้งหมด 108 ราย ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่ทำการเปรียบเทียบให้ความเชื่อมั่น 90% และประสิทธิภาพการทดสอบ 95% ที่ผลการวิจัยจะเป็นไปตามคาดไว้คือหลังให้บริบาลทางเภสัชกรรมคาดว่าผู้ป่วยจะมีค่า INR คงที่ไม่น้อยกว่าร้อยละ 15 โดยหลังสิ้นสุดการวิจัยผู้ป่วยมีค่า INR คงที่ร้อยละ 31.74 ผลการเปรียบเทียบพบว่า การให้บริบาลทางเภสัชกรรมมีความสัมพันธ์กับความคงที่ของค่า INR ในผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยก่อนมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยได้รับการติดตามผลการรักษาทุก 8 ถึง 16 สัปดาห์ เมื่อมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยได้รับการติดตามผลการรักษาทุก 4 ถึง 6 สัปดาห์ ถึงแม้ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยในช่วงก่อนมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรมจะมากกว่าแต่จำนวนครั้งของการติดตามผลการรักษาน้อยกว่า ในขณะที่ระยะเวลาโดยรวมของการติดตามในผู้ป่วยแต่ละรายใกล้เคียงกันทั้งก่อนและหลังการให้บริบาล (3 ครั้งเทียบกับ 5 ครั้ง โดยเฉลี่ย) จึงเป็นไปได้ที่ทำให้จำนวนครั้งของการพบภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยก่อนและหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ซึ่งทั้งก่อนและหลังมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยต่างมีการปรับขนาดยา warfarin ตามค่า INR ของผู้ป่วยในแต่ละครั้งของการติดตาม แต่เมื่อเปรียบเทียบผลทางสถิติถึงภาวะแทรกซ้อนของการเกิด major bleeding ซึ่งอันตรายและทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจที่ตามมา (ตาราง 21) พบว่าการเกิด major bleeding ในผู้ป่วยก่อนและหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยก่อนให้บริบาลทางเภสัชกรรมมีรายงานการตรวจพบภาวะแทรกซ้อน major bleeding ในผู้ป่วย 12 ราย minor bleeding 12 ราย และพบภาวะแทรกซ้อนเล็กน้อยเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย 1 ราย ในขณะที่หลังการบริบาลทางเภสัชกรรมไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่เป็น major bleeding แต่พบภาวะแทรกซ้อน minor bleeding ในผู้ป่วยจำนวน 25 รายและภาวะแทรกซ้อนเล็กน้อยเลือดสมองอุดตัน 1 ราย ดังนั้นจึงควรมีการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยและนัดติดตามผลการรักษาผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ทุก 4 – 6 สัปดาห์ ดังรายงานวิจัยของประเทศตะวันตกที่รายงานถึงความถี่ของการมารับการติดตามการรักษาของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยา warfarin ไว้ว่า ถ้าค่า INR ของผู้ป่วยยังไม่คงที่ให้ทำการนัดผู้ป่วยมารับการตรวจเลือดทุก 1 – 2 สัปดาห์ แต่เมื่อค่า INR คงที่แล้วสามารถนัดผู้ป่วยด้วยระยะเวลาที่ห่างขึ้นได้เป็นทุก 4 – 6 สัปดาห์^{11, 24, 25, 28}

จากการพิจารณาระดับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยนอก จะเห็นว่าผู้ป่วยทุกรายที่เริ่มใช้ยา warfarin ก็นับเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในระดับ low risk factor แล้ว และหากมีการชั่งปรวัดย้อนหลังหรือดูข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยพบประวัติหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) หรือมีเลือดออกจากทางเดินอาหาร (GI bleeding) หรือผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากยิ่งขึ้น และยังหากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์เพิ่มเติมว่าเป็น Myocardial infarction หรือมีภาวะซีด (Hct < 30%) หรือมีภาวะไตเสีย (Cr > 1.5 มิลลิกรัม/dl) หรือเป็นเบาหวาน (diabetes mellitus) ระดับความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกจะยิ่งเพิ่มขึ้น ในบางรายงานการมีภาวะ atrial fibrillation เป็นปัจจัยเสี่ยงอีกอย่างหนึ่งของการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยนอก^{14, 34} แต่ในการวิจัยครั้งนี้ไม่ถือเป็น risk factor ด้วยเนื่องจากถือตามเกณฑ์ที่มีผู้ประเมินแล้ว⁹

จากตาราง 18 ถึงแม้การวิจัยจะไม่พบผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด bleeding ก็สามารถประมาณถึงความสัมพันธ์ที่ว่า ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการเกิด bleeding สูงขึ้น โอกาสที่จะพบภาวะแทรกซ้อนจะสูงตาม มีข้อมูลรายงานว่า การใช้เกณฑ์ดังกล่าวในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกมีความแม่นยำกว่าการคาดคะเนโดยแพทย์ ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ร่วมด้วยในระหว่างที่ให้ยา warfarin แก่ผู้ป่วย และสามารถใช้ระดับความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกช่วยพิจารณาระยะห่างของการติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin อย่างใกล้ชิดได้

○ ผลการเปรียบเทียบทางคลินิกในผู้ป่วย พบว่าหลังให้การบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยมีค่า INR ที่คงที่มากยิ่งขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) และการเกิด major bleeding ในผู้ป่วยก่อนและหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) จึงเป็นผลดีต่อการรักษาผู้ป่วยและเป็นผลดีต่อแพทย์ในแง่ที่ช่วยลดระยะเวลาในการพิจารณาขนาดยา warfarin ที่ควรให้แก่ผู้ป่วยในวันที่แพทย์นัดติดตามผลการรักษาและช่วยให้แพทย์ไม่ต้องกังวลกับการพิจารณาสั่งจ่ายยา warfarin ให้แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดหรือผู้ป่วยที่สมควรได้รับยา warfarin ทั้งนี้เพราะจากข้อมูลที่ได้ ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกจากยา warfarin ป้องกันการที่ผู้ป่วยต้องเข้านอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลอันเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนของยา warfarin ซึ่งทำให้ต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในวัยทำงาน หากต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลก็จะเป็นการสูญเสียรายได้ของครอบครัวอีกด้วย แต่จากการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้คิดเป็นมูลค่าของการรักษาเทียบกับ

ประสิทธิผลที่ผู้ป่วยได้รับ (cost – effectiveness) อย่างชัดเจน ทั้งนี้เพราะเมื่อคิดค่าใช้จ่ายอย่างต่ำสุด ในการมารับการติดตามผลการใช้ยา warfarin อย่างน้อย ก็มีค่าโดยสารของผู้ป่วย และค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์มูลค่า 40 บาท (ผู้ป่วยที่มีสิทธิ์ฟรีในการรักษา ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือด) ซึ่งจะเป็นการคุ้มหรือไม่ที่ผู้ป่วยต้องมารับการติดตามผลการรักษาทุก 4 – 6 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับการรับการติดตามผลการรักษาทุก 8 – 16 สัปดาห์ตามที่แพทย์นัดเดิม จึงน่าจะมีการศึกษาวิจัยในประเทศไทยเกี่ยวกับเรื่องนี้ต่อไป แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยคิดว่าค่าใช้จ่ายดังกล่าวเป็นเพียงเล็กน้อยเท่านั้นเมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายในระยะยาวที่ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือป่วยเป็นหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke)

นอกจากนี้การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในรูปแบบของ Anticoagulation Clinic Care (ACC) ดังเช่นในการวิจัยครั้งนี้ยังสามารถประสานงานระหว่างแพทย์ของแต่ละโรงพยาบาลเกี่ยวกับผลการติดตามและการปรับขนาดยา warfarin รวมทั้งประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย โดยจัดทำในรูปแบบของบันทึกประวัติผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ภาคผนวก ข) มอบให้แก่ผู้ป่วยนำไปให้แพทย์โรงพยาบาลอื่นที่นัดติดตาม เพื่อแพทย์จะได้ทราบประวัติการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่เคยพบ ซึ่งสามารถลดความซ้ำซ้อนของยาที่ผู้ป่วยได้รับ ตลอดจนความเข้าใจผิดของแพทย์กับขนาดยา warfarin ที่ผู้ป่วยได้รับ การช่วยประสานงานในส่วนนี้เป็นการป้องกันปัญหาของการรักษาพยาบาลที่เกิดจากการสื่อสารที่ไม่ตรงกันได้

เนื่องจากความสำเร็จหรือประสิทธิผลอย่างเต็มที่จากการใช้ยา warfarin ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ความระมัดระวังหรือการดูแลเอาใจใส่ผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดจากแพทย์ ความร่วมมือในการใช้ยาและการรักษาของผู้ป่วย และความพร้อมรวมถึงความน่าเชื่อถือของห้องปฏิบัติการ จึงมีผู้สรุปไว้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ควรจะได้รับการติดตามผลโดย Anticoagulation Clinic Care เพื่อให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่น้อยที่สุด²⁶ ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ก็มีส่วนสนับสนุนข้อสรุปดังกล่าว แต่ทั้งนี้เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาวิจัยยังไม่ยาวนานพอที่จะสรุปถึงค่าของ INR และขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมในการใช้คงฤทธิ์ยาในผู้ป่วยได้ อีกทั้งการปรับขนาดยาในการวิจัยครั้งนี้ถือว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นไปอย่างถูกต้องตามมาตรฐานของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โดยที่ผู้วิจัยไม่มีส่วนร่วมในการควบคุมหรือตรวจสอบความถูกต้อง แม่นยำ ดังนั้นหากจะมีการศึกษาวิจัยต่อไปควรมีการตรวจสอบความน่าเชื่อถือของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย

จากข้อมูลที่สรุปถึงอุปสรรคของการที่แพทย์ยังไม่พิจารณาจ่ายยาต้านการแข็งตัวของเลือดแก่ผู้ป่วย 3 ข้อ ได้แก่ 1) เป็นเพราะปัญหาเกี่ยวกับความรู้และความเข้าใจในประสิทธิภาพของยา warfarin 2) ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของยา warfarin 3) เป็นการยากในการจัดการดูแลผู้ป่วยในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด การวิจัยครั้งนี้ได้ชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้บริบาลทางเภสัชกรรม โดยการให้ความรู้ในเรื่องยา warfarin ในด้านต่าง ๆ เช่น สาเหตุที่แพทย์ให้ยานี้แก่ผู้ป่วย ความสำคัญของการติดตามผลการรักษาโดยการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อดูผลของยา อาการสำคัญที่เป็นข้อบ่งชี้ถึงภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากยา ความสำคัญของความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย และแนะนำการปฏิบัติตัวตลอดจนอาหารที่ควรหลีกเลี่ยง รวมถึงการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างถูกต้อง ได้รับขนาดยาที่เหมาะสม สามารถควบคุมโรคและอาการของผู้ป่วยโดยไม่เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

นอกจากนี้ถึงแม้จะมีหลายการศึกษาที่กล่าวถึงรูปแบบต่าง ๆ ในการปรับขนาดยา และมีมาตรฐานค่า INR ที่เหมาะสมในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ แต่ปัจจุบันพบว่ายังไม่มีรูปแบบที่เป็นมาตรฐานชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งรูปแบบการติดตามและการปรับขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยนอก ดังนั้นการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในรูปแบบของ Anticoagulant Clinic Care จึงสามารถช่วยแพทย์ในการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้เพื่อผลประโยชน์ต่อตัวผู้ป่วยเองเป็นหลัก เพราะสำหรับผู้ป่วยแล้วผลการรักษาที่ดีไม่เพียงแต่ต้องการสุขภาพที่ดีขึ้นเท่านั้น แต่ยังต้องการที่จะมีทักษะในการดูแลตนเองและต้องการมีคุณภาพชีวิตที่ดี การมีภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออกหรือเกิดจ้ำเลือดเพียงเล็กน้อยพวกเขาก็ไม่สบายใจแล้ว

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากการติดตามผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ที่มารับการรักษาหรือติดตามผลการรักษาที่คลินิกพิเศษโรคหัวใจ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ. ศ. 2542 ถึงเดือนกรกฎาคม พ. ศ. 2542 จำนวนทั้งสิ้น 190 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 23 รายที่ถูกคัดออกจากการวิจัยเนื่องจากขาดการติดต่อหรือไม่สามารถมารับการติดตามผลการใช้ยาตลอดระยะเวลาของการศึกษา ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเป็นประชากรในการทำวิจัยครั้งนี้ทั้งหมด 167 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเป็น 45.49 ± 8.81 ปี และผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการติดตามผลการรักษาต่ออีกรายละเอียด 5 เดือนนับจากถูกคัดเลือกเข้าสู่การวิจัย หรือได้รับการนัดหมายเพื่อติดตามการรักษาโดยเฉลี่ยรายละเอียด 6 ครั้ง

ข้อบ่งชี้เบื้องต้นของยา warfarin ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ Rheumatic heart disease with atrial fibrillation (ร้อยละ 39.52) รองลงมาคือ Mechanical prosthetic heart valves replacement และ Rheumatic heart disease (ร้อยละ 27.55 และ 22.75) ตามลำดับ และเมื่อแบ่งผู้ป่วยตามค่า INR ที่ต้องการพบว่าผู้ป่วยมี 2 กลุ่มเป้าหมาย คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR เป็น 2 – 3 มีจำนวน 119 ราย (ร้อยละ 71.26) และกลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR เป็น 2.5 – 3.5 มีจำนวน 48 ราย (ร้อยละ 28.74)

ตลอดระยะเวลาของการศึกษาผู้ป่วยทุกรายมารับการติดตามทั้งหมด 1,051 ครั้ง ไม่มีการตรวจวัดค่า INR 25 ครั้ง และมีการตรวจวัดค่า INR 1,026 ครั้ง โดยที่ค่า INR ต่ำกว่าที่ต้องการจำนวน 334 ครั้ง สูงกว่าค่าที่ต้องการ 224 ครั้ง และอยู่ในช่วงที่ต้องการ 468 ครั้ง การวิจัยพบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยจำนวน 47 ราย จำนวน 59 ครั้ง ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้แก่ ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) พบที่ค่า INR อยู่ในช่วง 2.15 ถึง prolong INR และภาวะแทรกซ้อนของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง (major thromboembolic) พบในผู้ป่วยจำนวน 1 ราย โดยพบเมื่อค่า INR ของผู้ป่วยเป็น 1.69

หลังสิ้นสุดการวิจัยผู้ป่วยจำนวน 53 ราย (ร้อยละ 31.74) มีค่า INR คงที่อยู่ในช่วงที่ต้องการ โดยเป็นผู้ป่วยที่มี target INR 2.0 – 3.0 จำนวน 40 ราย และเป็นผู้ป่วยที่มี target INR 2.5 – 3.5 จำนวน 13 ราย ขนาดยา warfarin ที่ทำให้ได้ค่า INR คงที่ด้วยความถี่ที่มากที่สุดเป็น 21 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (วันละ 3 มิลลิกรัม) หรือขนาดยา warfarin โดยเฉลี่ยที่ใช้ควบคุมให้ได้ค่า INR ที่ต้องการ เป็น 21.09 ± 8.25 และ 23.12 ± 6.65 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี target INR 2.0 – 3.0 และ 2.5 – 3.5 ตามลำดับ หรือขนาดยาที่ทำให้ผู้ป่วยที่มี target INR 2.0 – 3.0 และ target INR 2.5 – 3.5 มีค่า INR คงที่อยู่ในช่วง 10.5 ถึง 42 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์และ 10.5 ถึง 35 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ตามลำดับ

การวิจัยครั้งนี้พบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง ขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยเพศชายไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเพศหญิง ($p = 0.589$) ขนาดยา warfarin ที่ใช้ควบคุมให้ได้ค่า INR ที่ต้องการไม่มีความสัมพันธ์กับอายุและน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วย ($r = -0.172, p = 0.217$ และ $r = 0.009, p = 0.949$ ตามลำดับ)

จากการวิจัยตรวจพบการส่งจ่ายยาที่มีปฏิกริยาระหว่างยา warfarin อย่างมีนัยสำคัญระดับ 1 จำนวน 16 ครั้ง มีการยกเลิกการใช้จำนวน 5 ครั้งและพบภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจเกิดจากยา 2 ครั้ง (ร้อยละ 18.18) ตรวจพบการจ่ายยาที่มีปฏิกริยาระหว่างยา warfarin นัยสำคัญระดับ 2, 4 และ 5

จำนวน 34 ครั้ง, 372 ครั้ง และ 28 ครั้ง ตามลำดับ โดยที่พบภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin ด้วยนัยสำคัญระดับ 2 จำนวน 2 ครั้ง (ร้อยละ 5.88) ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin ด้วยนัยสำคัญระดับ 4 พบจำนวน 13 ครั้ง (ร้อยละ 3.49) และไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin ด้วยนัยสำคัญระดับ 5

ปัญหาที่เนื่องมาจากยา warfarin ที่พบ ได้แก่การได้รับขนาดยาหรือระดับยาค้ำเกินไป (ร้อยละ 45.88) การได้รับขนาดยาหรือระดับยาสูงเกินไป (ร้อยละ 30.77) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ร้อยละ 8.10) ความผิดปกติที่พบจากใบสั่งยา (ร้อยละ 6.87) การไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่งรวมถึงความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (ร้อยละ 5.91) และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (ร้อยละ 2.47)

เมื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิด major bleeding พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด bleeding (low risk) จำนวน 127 ราย (ร้อยละ 76.05) โดยพบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 29.13 ของผู้ป่วยในกลุ่ม) กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิด bleeding (intermediate risk) จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 23.95) และพบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยในกลุ่ม)

ผลการเปรียบเทียบทางคลินิกในผู้ป่วยก่อนและหลังจากที่มีการให้บริบาลทางเภสัชกรรม พบว่าการบริบาลทางเภสัชกรรมมีความสัมพันธ์กับความคงที่ของค่า INR อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยก่อนและหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$) แต่พบว่าเกิดการเกิด major bleeding ในผู้ป่วยก่อนและหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยหลังให้การบริบาลทางเภสัชกรรมไม่พบผู้ป่วยที่เข้านอนในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา warfarin (major bleeding) ในขณะที่ก่อนการบริบาลพบ major bleeding ในผู้ป่วยจำนวน 12 ราย นอกจากนี้ยังพบว่าหลังการวิจัยแนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR คงที่จะมากขึ้น

จากข้อมูลโดยสรุปของการวิจัยจะเห็นว่าสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ซึ่งเป็นยาที่มี therapeutic index แคบ ขนาดยา warfarin ที่ใช้ยังแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน อีกทั้งยังมีปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อยามากมาย การติดตามดูแลผลการใช้ยามีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นดัชนีชี้วัด การให้บริบาลทางเภสัชกรรมอย่างใกล้ชิดในรูปแบบของ ACC ทำให้ผู้ป่วยมารับการติดตามอย่างสม่ำเสมอ ช่วยลดระดับความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากยา warfarin รวมถึงช่วยป้องกัน

และแก้ไขปัญหานั้นเนื่องจากยา ไม่ให้เกิดในระยะเวลาที่นานจนเป็นผลเสียต่อผู้ป่วย โดยเภสัชกรได้นัดติดตามผู้ป่วยให้มาตรวจเลือดเพื่อดูผลของยาจากค่า PT หรือ INR ในระหว่างที่แพทย์นัดครั้งต่อไป หรือให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจเลือดเพื่อดูผลของยาทุก 4 – 6 สัปดาห์ เป็นอย่างน้อย จึงเป็นการช่วยลดภาระของแพทย์ในการติดตามดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ อีกทั้งยังสามารถช่วยแพทย์ในการปรับขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยเพื่อให้อยู่ในช่วงค่า INR ที่ต้องการ หรือให้มีการแกว่งของค่า INR ที่ลดลง ดังนั้นจึงน่าจะมีการจัดตั้ง ACC ในโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั้งนี้เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ตัวผู้ป่วย อีกทั้งยังเป็นประโยชน์ต่อแพทย์และต่อองค์กร โดยช่วยลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดจากผลของยา warfarin และผลของการไม่ได้รับยา warfarin ในผู้ป่วยที่สมควรได้รับ

การวิจัยครั้งนี้ไม่ได้ศึกษาถึงประโยชน์ของ ACC ในแง่เศรษฐศาสตร์ (cost-effectiveness) ซึ่งน่าจะมีการศึกษาต่อไปในอนาคต เพื่อสามารถนำข้อมูลที่ได้ประกอบการพัฒนาจัดตั้ง ACC ในประเทศไทยว่าควรมีการจัดตั้งคลินิกดังกล่าวในทุกโรงพยาบาลหรือไม่

ในการวิจัยค่า INR ของผู้ป่วยจะต้องอยู่ในช่วงที่ต้องการจริง ๆ หากคลาดเคลื่อนเพียงเล็กน้อย เช่น target INR ของผู้ป่วยเป็น 2.0 – 3.0 และค่า INR ในการติดตามผลเป็น 1.95 หรือ 3.01 ก็นับว่าเป็นค่าที่ไม่เหมาะสม ทั้งที่ในความเป็นจริงหากค่า INR เข้าใกล้ช่วงที่ต้องการและไม่พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยอาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาต่อไปว่า ค่า INR ของผู้ป่วยในการติดตามควรจะแตกต่างจาก target INR เท่าไรจึงจะยอมรับให้สามารถช้ยา warfarin ในขนาดเดิมแก่ผู้ป่วยโดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

สำหรับการปรับขนาดยา warfarin ให้แก่ผู้ป่วย ถึงแม้จะมีเกณฑ์ในการปรับขนาดโดยปรับตามขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในหนึ่งสัปดาห์ แต่การปรับขนาดยา warfarin ให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายควรคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อยา warfarin ด้วย และควรคำนึงว่าการปรับขนาดยา warfarin ตามเกณฑ์ดังกล่าว ตั้งอยู่ในพื้นฐานที่ว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการถูกต้อง ดังนั้นควรมีการปรับปรุงและพัฒนาเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจค่า PT หรือ INR ให้มีความแม่นยำและเชื่อถือได้ตลอดเวลา