

ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟารินหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์®

มณีรัตน์ สิทธิเดช*
ภัทรศรี มุฮัมมัด
หงลักษณ์ มालานุสรณ์
เพียงใจ เกียรติธวัฒนา
ทิพย์สุดา บุญอุปถัมภ์กุล

Effect of Pharmaceutical Care on Patients with Mechanical Prosthetic Valve Who Received Warfarin at Songklanagarind Hospital.

Maneerat Sittidach, Pattarasri Muhammad, Nongluk Malanusorn, Piengjai Kiettanawattana, Thipsuda Boonupathamkul

Pharmacy Department, Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110

*E-mail: smaneera@medicine.psu.ac.th

Songkla Med J 2012;30(2):63-73

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ในด้านจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า International Normalized Ratio (INR) อยู่ในช่วงเป้าหมาย ภาวะแทรกซ้อนและความรู้เกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตัว

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเชิงพรรณนาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะในช่วงเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2552 การบริบาลทางเภสัชกรรมที่ให้แก่ผู้ป่วย เริ่มตั้งแต่การ

®นำเสนอในที่ประชุมวิชาการเกี่ยวกับการพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล (HA National Forum) ครั้งที่ 12

ในวันที่ 17 มีนาคม 2554 ณ ศูนย์การประชุมอิมแพค เมืองทองธานี จ.นนทบุรี

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่

จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 29 ธันวาคม 2554 รับลงตีพิมพ์วันที่ 22 เมษายน 2555

ให้ความรู้ การค้นหา ป้องกันและแก้ไขปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา ประเมินผลโดยติดตามค่า INR และภาวะแทรกซ้อน ส่วนความรู้ประเมินผล 2 ครั้ง เมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา paired-t-test และ McNemar chi-square

ผลการศึกษา: จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 34 ราย พบว่าร้อยละ 35 ของผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา และคงที่ภายใน 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัด อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติจำนวน 12 ครั้ง ในผู้ป่วย 7 ราย จัดเป็นภาวะเลือดออกรุนแรง 2 ราย (ร้อยละ 5.88) ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาหลักคือความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (ร้อยละ 34) สำหรับข้อเสนอแนะของเภสัชกรพบว่า ร้อยละ 81 ได้รับการยอมรับจากแพทย์ ส่วนคะแนนความรู้เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 3.82 ± 3.55 เป็น 7.88 ± 1.95 คะแนน ($p < 0.001$)
สรุป: การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะที่ได้รับยาแวนาร์ฟาริน สามารถเพิ่มความรู้ในการใช้ยาและการปฏิบัติตัว อย่างไรก็ตามการดูแลให้ผู้ป่วยมีค่า INR เข้าสู่ช่วงเป้าหมายการรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนยังต้องอาศัยการพัฒนาอย่างต่อเนื่องร่วมกันในทีมรักษา

คำสำคัญ: การบริบาลทางเภสัชกรรม, ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ, แวนาร์ฟาริน

Abstract:

Objective: To evaluate the effects of pharmaceutical care on patients with a mechanical prosthetic valve. Three outcomes were measured including therapeutic INR, complications and patient's knowledge.

Materials and methods: This was a prospective descriptive study to determine outcomes of pharmaceutical care on patients who underwent heart valve surgery between January and December 2009 at Songklanagarind hospital. Patients were individually counseled on warfarin therapy. Drug related problems (DRPs) were identified and resolved. The outcomes measured on INR, complications and patient's knowledge. The score of the patient's knowledge was compared from the first visit to the second visit. Data were analyzed by descriptive statistics, paired-t-test and McNemar chi-square.

Results: Thirty-four patients were recruited. Within the first 3 months after surgery, the proportion of patients who achieved stable therapeutic INR was 35%. Incidence of bleeding included 12 events in 7 patients with 2 patients experiencing major bleeding (5.88%). The major DRPs was found non-compliance (34%). However, the data also showed that 81% of physicians responded to pharmacist's interventions. Patient's knowledge score regarding warfarin therapy significantly increased after receiving the counseling service (3.82 ± 3.55 , 7.88 ± 1.95 ; $p < 0.001$).

Conclusion: Pharmaceutical care on patients with a mechanical prosthetic valve could improve patient's knowledge of warfarin therapy. However, in order to achieve INR goal and prevent complications, patient care management should be continuously revised by multidisciplinary team.

Key words: mechanical prosthetic valve, pharmaceutical care, warfarin

บทนำ

การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (Heart valve replacement) เป็นวิธีการแก้ไขภาวะลิ้นหัวใจที่มีความผิดปกติหรือเสื่อมสภาพให้สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ โดยการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมเข้าไปแทนที่ มีผลช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย¹ ภายหลังการผ่าตัดโดยเฉพาะช่วง 3-6 เดือนแรก ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงเมื่อเทียบกับช่วงเวลาหลังจากนั้น²⁻⁴ ซึ่งการเกิดภาวะดังกล่าวอาจเป็นผลจากหลายปัจจัย ได้แก่ ระบบการไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย ชนิดของลิ้นหัวใจเทียม ตำแหน่งที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจและจำนวนลิ้นหัวใจที่เปลี่ยน เป็นต้น⁵ American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (ACCP 2008) จึงได้แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือวาร์ฟารินตลอดชีวิต⁶

วาร์ฟารินเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน และมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา ได้แก่ พันธุกรรม ภาวะโรคร่วม พฤติกรรมการบริโภคอาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินเค ยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอื่นที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วย^{5,6} เป็นต้น ดังนั้นในการใช้ยาดังกล่าวผู้ป่วยควรได้รับการติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย มีการศึกษาพบว่าในช่วง 2-4 สัปดาห์แรกหลังการผ่าตัดจะมีความแปรปรวนของขนาดยาวาร์ฟารินที่ให้แก่ผู้ป่วย^{7,8} ซึ่งหากจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลในขณะที่ค่า INR ยังไม่อยู่ในช่วงการรักษาและคงที่ ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอันตรายจากภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนั้นแนวทางการแนะนำของ ACCP 2008 จึงให้ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มให้ยาวาร์ฟารินหลังการผ่าตัด และลดความถี่ในการติดตามเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาและคงที่แล้ว โดยควรมีการ

ติดตามอย่างน้อยทุก 4 สัปดาห์ในกรณีที่สามารถจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล⁶ จากการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วงเดือนมกราคมถึงมิถุนายน พ.ศ. 2550 มีจำนวนทั้งหมด 64 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 13 ราย (ร้อยละ 20.3) เท่านั้นที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาและคงที่ภายใน 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 34.3) ต้องใช้เวลามากกว่า 6 เดือนจึงทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาและคงที่ นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 10.9) เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงภายใน 1 ปีหลังการผ่าตัด ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีจำนวนผู้ป่วยไม่น้อยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด

มีหลายการศึกษาในต่างประเทศพบว่า การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาได้มากยิ่งขึ้น โดยทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากขึ้น ลดค่าใช้จ่ายและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย จนทำให้ต้องกลับเข้ามาพักรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ ตลอดจนผู้ป่วยมีความรู้เรื่องการใช้ยาดีขึ้น⁹⁻¹¹

ด้วยเหตุผลดังกล่าว ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จึงได้ร่วมมือกับทีมแพทย์และพยาบาลของหน่วยศัลยศาสตร์หัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก จัดตั้งระบบการติดตามดูแลการใช้ยาวาร์ฟาริน (Warfarin clinic) ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ เพื่อให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาและคงที่ ภายหลังการผ่าตัดให้เร็วที่สุด ลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากการใช้ยา

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินผลการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะที่ได้รับยาวาร์ฟาริน ในประเด็นต่อไปนี้

1. ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาและคงที่ภายใน 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัด
2. ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (Time in therapeutic range; TTR)
3. ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาแวนิลาฟาริน ทั้งภาวะเลือดออกและการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน
4. ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาแวนิลาฟาริน ก่อนและหลังการบริหารทางเภสัชกรรม

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาและคงที่ หมายถึง ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาตามแนวทางการแนะนำของ ACCP 2008 (การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะค่า INR เป้าหมายอยู่ที่ 2.5-3.5 ยกเว้น ลิ้นหัวใจตำแหน่งเอออร์ติก ค่า INR เป้าหมายอยู่ที่ 2.0-3.0) ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง ภายในเวลา 3 เดือน
2. การบริหารทางเภสัชกรรม หมายถึง ความรับผิดชอบของเภสัชกรต่อการใช้ยารักษาโรคโดยมีวัตถุประสงค์ให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นเภสัชกรควรมีบทบาทโดยตรงในการวินิจฉัยทางเภสัชกรรมเพื่อค้นหา แก้ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาของผู้ป่วย เฉพาะราย¹²
3. ปัญหาจากการใช้ยา หมายถึง เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาโดยอาจรบกวนหรือมีแนวโน้มที่จะรบกวนผลการรักษาทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากผู้ป่วยหรือมาจากขั้นตอนการสั่งจ่ายยา จ่ายยา หรือการบริหารยา แบ่งประเภทตาม Helper and Strand¹²
4. ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง หมายถึง ภาวะเลือดออกที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาพยาบาล เช่น เลือดออกตามไรฟัน จ้ำเลือดบริเวณผิวหนัง เป็นต้น ภาวะเลือดออกที่รุนแรง หมายถึง ภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต⁶

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเชิงพรรณนา (prospective descriptive study) เพื่อประเมินผลการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

1. มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 และได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่องที่คลินิกศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก อย่างน้อย 3 ครั้ง หรือ 1 ปี
3. ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยาแวนิลาฟาริน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. เข้ารับการรักษาที่คลินิกศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก นอกเวลาราชการ
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้

ขั้นตอนการดำเนินงาน

เมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาเป็นผู้ป่วยนอก ครั้งแรกหลังจากได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมพยาบาลประจำคลินิกศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกเป็นผู้ส่งต่อผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์มาพบเภสัชกรเพื่อการบริหารเภสัชกรรมดังนี้

1. ทบทวนประวัติการรักษา ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยและค้นหาปัญหาเกี่ยวกับยา โดยหาสาเหตุหรือปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่อค่า INR ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ อันตรกิริยา (Drug interaction) ระหว่างยาแวนิลาฟารินกับยาอื่นๆ รวมถึงผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สมุนไพร อันตรกิริยาระหว่างยาแวนิลาฟารินกับภาวะโรคร่วม การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการบริโภคโดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินเคเป็นองค์ประกอบ รวมถึงประเมินภาวะแทรกซ้อนทั้งภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

2. ประเมินความเหมาะสมของผลตรวจ INR กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ

3. ประเมินความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาและการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยด้วยแบบทดสอบความรู้จำนวน 10 ข้อ คะแนนเต็ม 10 คะแนน (ดัดแปลงมาจากแบบทดสอบความรู้เรื่องยารวาร์ฟารินของโรงพยาบาล เชียงรายประชาอนุเคราะห์ ค่าความเที่ยงมากกว่า 0.7) เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นก่อนได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม ผู้ป่วยที่พบเภสัชกรครั้งแรกจัดเป็นความรู้ก่อนได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมและการพบเภสัชกรครั้งที่สองจัดเป็นความรู้หลังได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม ซึ่งมีระยะห่างกันประมาณ 1 เดือน

4. ให้คำแนะนำการใช้ยาแก่ผู้ป่วยโดยเน้นเรื่องยาและการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องโดยใช้ภาพพลิกที่มีรูปภาพประกอบเพื่อให้เข้าใจง่ายพร้อมส่งมอบสมุดประจำตัวผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟาริน

5. การเฝ้าระวังและติดตามผลโดยประเมินการปรับเพิ่มหรือลดขนาดยารวาร์ฟารินที่สูงหรือต่ำผิดปกติโดยกำหนดให้การเปลี่ยนแปลงขนาดยาไม่ควรมากกว่าร้อยละ 33 ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับครั้งก่อน (ข้อตกลงร่วมกันในที่ปรึกษา ได้แก่ แพทย์ พยาบาล และเภสัชกร) และระยะเวลาในการนัดรวมทั้งการระบุเพื่อตรวจวัดค่า INR ครั้งต่อไปเพื่อพิจารณาความเหมาะสมของแผนการรักษา

6. ในกระบวนการบริบาลเภสัชกรรมหากพบปัญหาที่เกี่ยวข้องยาทั้งที่เกิดจากแพทย์หรือผู้ป่วย เภสัชกรจะดำเนินการแก้ไขปัญหาโดยการอภิปรายกับแพทย์หรือให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยต่อไป

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences for Window[®] version 17.0 (SPSS for Window[®] version 17.0) ระดับ p-value < 0.05 เป็นระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงในรูปความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา และคงที่ภายใน 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัด อุบัติการณ์ และผลของการป้องกันแก้ไขปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา แสดงในรูปความถี่ ร้อยละ สำหรับการหาระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาใช้วิธี Rosendaal's linear interpolation method¹³⁻¹⁵

3. เปรียบเทียบคะแนนความรู้การใช้ยารวาร์ฟารินก่อนและหลังการให้บริบาลเภสัชกรรมโดยใช้สถิติ paired-t-test สำหรับสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความรู้ในแต่ละข้อคำถามใช้สถิติ McNemar chi-square

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป ขณะเริ่มต้นการศึกษามีผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาทั้งหมด 41 ราย มีผู้ป่วย 7 ราย ที่ถูกคัดออกจากการศึกษา เนื่องจากมีการส่งต่อผู้ป่วยไปโรงพยาบาลใกล้บ้านจำนวน 4 ราย หยุดการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน 1 ราย ติดตามการรักษาที่คลินิกนอกเวลา ศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก 1 ราย และอีก 1 ราย ไม่มาติดตามการรักษาและไม่สามารถติดต่อได้ ดังนั้นเหลือผู้ป่วยจำนวน 34 ราย สัดส่วนเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน อายุเฉลี่ย 34 ปี ข้อบ่งใช้ของยารวาร์ฟารินที่พบมากที่สุดคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมในตำแหน่งไมตรัล (ร้อยละ 61.8) และชนิดลิ้นหัวใจเทียมทั้งหมดเป็น bileaflet ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันต่ำ¹⁶ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีภาวะโรคร่วม (ตารางที่ 1)

2. ผลการติดตามค่า INR ในผู้ป่วยทั้ง 34 ราย พบว่า 12 ราย (ร้อยละ 35.29) มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาและคงที่ภายในระยะเวลา 3 เดือนแรก หลังการผ่าตัด หากพิจารณาในช่วงระยะเวลา 6 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 18 ราย (ร้อยละ 52.94) (ตารางที่ 2)

3. ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาโดยวิธี Rosendaal' linear interpolation method พบว่าอยู่ที่ร้อยละ 50.39

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	18 (52.9)
หญิง	16 (47.1)
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
อายุน้อยสุด	18
อายุสูงสุด	71
ตำแหน่งที่มีการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม	
ลิ้นหัวใจไมตรัล	21 (61.8)
ลิ้นหัวใจเอออร์ติก	5 (14.7)
ลิ้นหัวใจไมตรัลและเอออร์ติก	6 (17.6)
ลิ้นหัวใจไมตรัล เอออร์ติกและไตรคัสปิด	2 (5.9)
โรคร่วม	
หัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ	4 (11.8)
กล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว	1 (2.9)
เบาหวาน	1 (2.9)
ความดันโลหิตสูง	1 (2.9)
ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว	1 (2.9)
หัวใจรูห์มาติก	1 (2.9)
ความดันโลหิตสูง	1 (2.9)
ธาลัสซีเมีย	1 (2.9)
ไม่มี	27 (79.4)
ความถี่ของการติดตามผลการรักษาภายใน	
3 เดือน (ครั้งต่อราย)	
1 ครั้ง	4 (11.8)
2 ครั้ง	20 (58.8)
3 ครั้ง	6 (17.6)
4 ครั้ง	4 (11.8)

ตารางที่ 2 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายและคงที่จำแนกตามระยะเวลาหลังผ่าตัด

ระยะเวลา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
ภายใน 3 เดือน	12 (35.29)
3-6 เดือน	18 (52.94)
6-12 เดือน	25 (73.53)
มากกว่า 1 ปี	9 (26.47)

4. อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนพบว่า มีภาวะเลือดออกผิดปกติจำนวน 12 ครั้ง ในผู้ป่วย 7 ราย จัดเป็นภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง 2 ราย (ร้อยละ 5.88) ซึ่งผู้ป่วยมีประจำเดือนมาผิดปกติและต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนผู้ป่วยอีกรายเกิดภาวะเลือดออกตามผิวหนังและมีค่า prothrombin time (PT) > 100 การเกิดเลือดออกผิดปกติที่พบมากที่สุด ได้แก่ การมีประจำเดือนมาผิดปกติ และการเกิดเลือดออกตามไรฟัน จำนวน 5 เหตุการณ์เท่ากัน (ตารางที่ 3)

5. จำนวนปัญหาจากการใช้ยาแวนิวโรนที่พบทั้งหมด 50 ครั้ง ปัญหาที่พบมากที่สุดคือความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งรวมถึงการรับประทานยาไม่ถูกต้อง 17 ครั้ง (ร้อยละ 34) รองลงมาคือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ 12 ครั้ง (ร้อยละ 24) เภสัชกรได้ดำเนินการแก้ไข/ป้องกัน ทั้งปัญหาที่เกิดขึ้นแล้วหรือคาดว่าจะเกิดขึ้น โดยให้การแนะนำปรึกษาแก่ผู้ป่วยและโดยการปรึกษาแพทย์ ร้อยละ 68 และ 32 ตามลำดับ ส่วนผลของข้อเสนอแนะพบว่า ร้อยละ 88 ได้รับการยอมรับและดำเนินการแก้ไข (ตารางที่ 4)

6. การประเมินความรู้ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 34 ราย พบว่า คะแนนรวมเฉลี่ยของผู้ป่วยหลังได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก 3.82 ± 3.55 เป็น 7.88 ± 1.95 คะแนน และเมื่อพิจารณาแต่ละข้อคำถามพบว่าคะแนนความรู้ของผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกข้อคำถาม (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวนราย (ร้อยละ)	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง		
เลือดออกตามไรฟัน	4 (11.76)	5 (14.71)
ประจำเดือนมามาก	1 (2.94)*	3 (8.82)
จำเลือดตามผิวหนัง	1 (2.94)	1 (2.94)
ภาวะเลือดออกรุนแรง		
ประจำเดือนมามากและต้องให้ FFP	1 (2.94)*	2 (5.88)
PT > 100 และมีจำเลือดตามผิวหนัง	1 (2.94)	1 (1.94)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	0	0

*ผู้ป่วยรายเดียวกัน

FFP = Fresh frozen plasma PT = Prothrombin time

ตารางที่ 4 ปัญหาที่สืบเนื่องจากการใช้ยาฟาร์ฟารินและวิธีการแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกร

ประเภทปัญหา	จำนวนครั้งทั้งหมด (ร้อยละ)	จำนวนข้อเสนอนะที่ที่ได้รับการยอมรับและแก้ไข (จำนวนครั้ง/จำนวนทั้งหมด)	
		ปรึกษาแพทย์	ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย
ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา	17 (34)	0/0	14/17
ภาวะเลือดออกผิดปกติ	12 (24)	1/1	11/11
ขนาดยาสูงกว่าขนาดการรักษา	6 (12)	3/6	0/0
อันตรกิริยาระหว่างยา-ยา	5 (10)	3/3	2/2
อันตรกิริยาระหว่างยา-สมุนไพร	4 (8)	0/0	4/4
ขนาดยาดต่ำกว่าขนาดการรักษา	3 (6)	3/3	0/0
ปัญหาจากการใช้ยาในลักษณะอื่นๆ	3 (6)	3/3	0/0

ตารางที่ 5 คะแนนความรู้การใช้ยาฟาร์ฟารินจำแนกตามรายข้อ

ข้อคำถาม	จำนวนผู้ป่วยที่ตอบคำถามได้ถูกต้อง (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม	หลังได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม	
1. ยาฟาร์ฟารินคือยาอะไร	21 (61.8)	29 (85.3)	0.021*
2. ข้อบ่งใช้	16 (47.1)	28 (82.4)	0.004*
3. ความสำคัญของการเจาะเลือด	11 (32.4)	24 (70.6)	0.001*
4. การปฏิบัติตัว	13 (38.2)	28 (82.4)	<0.001*

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ข้อคำถาม	จำนวนผู้ป่วยที่ตอบคำถามได้ถูกต้อง (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนได้รับการบริหาร	หลังได้รับการบริหาร	
	ทางเภสัชกรรม	ทางเภสัชกรรม	
5. อาการไม่พึงประสงค์จากยา	6 (17.6)	21 (61.8)	<0.001*
6. การปฏิบัติตัวเมื่อลิ้มรับประทานยา	16 (47.1)	29 (85.3)	<0.001*
7. การปฏิบัติตัวเมื่อพบแพทย์ที่อื่น	17 (50.0)	32 (94.1)	<0.001*
8. การปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอุบัติเหตุหรือบาดเจ็บ	8 (23.5)	23 (67.6)	<0.001*
9. การปฏิบัติตัวเมื่อต้องใช้ยาสมุนไพร	14 (41.2)	30 (88.2)	<0.001*
10. การดำเนินชีวิตประจำวัน	9 (26.5)	26 (76.5)	<0.001*
คะแนนรวมเฉลี่ย (คะแนนเต็ม 10 คะแนน) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.82±3.55	7.88±1.95	<0.001 [#]

*McNemar chi-square [#]Paired-T-Test

วิจารณ์

ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 35 ที่ INR เข้าสู่ช่วงเป้าหมายการรักษาและคงที่ภายใน 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัด ซึ่งสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลปี พ.ศ. 2550 ที่พบว่ามีเพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยดังกล่าวยังคงน้อย ทั้งนี้ อาจเนื่องจากในช่วง 1-3 เดือนแรกหลังการผ่าตัดผู้ป่วยยังคงมีความแปรปรวนของระบบการไหลเวียนของโลหิต ดังนั้นขนาดยาที่ตอบสนองต่อการรักษาจึงยังไม่คงที่⁶ และในการศึกษาครั้งนี้ร้อยละ 65 ของผู้ป่วยมีภูมิลำเนาต่างจังหวัดทำให้การนัดผู้ป่วยเพื่อมาติดตามหลังผ่าตัดมีข้อจำกัด เนื่องจากมีปัญหาเรื่องการเดินทางและเศรษฐกิจ ดังนั้นในช่วง 3 เดือน ผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) มาติดตามการรักษาเพียง 1-2 ครั้ง จึงทำให้โอกาสที่ INR จะเข้าสู่ช่วงเป้าหมายการรักษาทั้ง 2 ครั้งติดต่อกันตามนิยามจึงมีความเป็นไปได้น้อย อาจแก้ไขโดยให้ผู้ป่วยตรวจค่า INR และปรับยา วาร์ฟารินที่โรงพยาบาลใกล้บ้านหรือการที่เภสัชกรสามารถนัดติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติมจากการนัดหมายของ

แพทย์เป็นการเพิ่มโอกาสในการทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงการรักษาเพิ่มมากขึ้น และเมื่อพิจารณาเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาซึ่งคำนวณด้วยวิธี Rosendaal' linear interpolation method พบว่าร้อยละ 50 มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Walentin และคณะ¹⁷ ที่พบว่าโดยภาพรวมของคนไทยระยะเวลาที่ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 56 ทั้งนี้เนื่องจากช่วงจากสาเหตุเช่นเดียวกับข้างต้น การศึกษาครั้งนี้พบว่าค่า INR ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 42) มีค่าต่ำกว่าค่า INR เป้าหมาย โดยที่ไม่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ทั้งนี้เนื่องจากช่วง INR เป้าหมายดังกล่าวอาจเหมาะกับผู้ป่วยในแถบตะวันตกซึ่งมีรูปร่างใหญ่กว่าคนเอเชีย รวมถึงความแตกต่างทางพันธุกรรมซึ่งเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ Cytochrome P450 ชนิด 2C9 และ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Akhtar และคณะ¹⁸ รวมถึงการศึกษาของ Konagai และคณะ¹⁹ ที่พบว่าในผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมในคนเอเชียเป้าหมาย

ของ INR อยู่ที่ 2.0-2.5 ก็เพียงพอในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันและป้องกันภาวะเลือดออก ดังนั้นจากผลการศึกษาในครั้งนี้ควรมีการปรึกษาร่วมกับทีมแพทย์เพื่อทบทวน กำหนดเป้าหมาย INR ในกลุ่มที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม เมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง ในการศึกษาครั้งนี้กับข้อมูลปี พ.ศ. 2550 พบว่าอุบัติการณ์ดังกล่าวลดลงจากร้อยละ 10.9 เป็น 5.88 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Locke และคณะ²⁰ พบว่าเภสัชกรสามารถช่วยลดความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.015) แม้ว่าการศึกษานี้จะมีอุบัติการณ์ลดลงแต่อย่างไรก็ตามยังคงมีความเสี่ยงต่อผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยรายแรกมีประจำเดือนมาผิดปกติ โดยที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเกิดภาวะซีดจำเป็นต้องให้เลือดและให้การรักษาตัวในโรงพยาบาลจำนวน 2 ครั้ง จึงได้ส่งปรึกษาสูตินรีแพทย์เพื่อตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมพบว่าผลตรวจทางสูตินรีเวชปกติ ดังนั้นการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดจากปัจจัยในตัวผู้ป่วยเอง แพทย์จึงมีการจัดการเฉพาะราย คือ ให้ผู้ป่วยหยุดยาในระหว่างมีประจำเดือน 3 วัน ส่วนผู้ป่วยอีกรายเกิดภาวะเลือดออกที่ผิวหนังและมีค่า PT > 100 หลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเมตริลได้ 1 สัปดาห์ ทั้งนี้เกิดจากการได้รับยาฟาริน 3 มิลลิกรัม วันละครั้ง เมื่อรับประทานยาได้ 3 วัน พบว่ามีค่า INR 2.65 ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้กลับบ้านได้เนื่องจากไม่มีภาวะแทรกซ้อน หลังการผ่าตัด 6 วันต่อมา ผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลอีกครั้งด้วยอาการเลือดออกผิดปกติซึ่งสอดคล้องกับข้อแนะนำเกี่ยวกับการปรับยาฟารินว่าในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า INR มากกว่า 2 เมื่อรับประทานยาได้ 3 วัน ควรทำการลดขนาดยาลง เนื่องจากมีแนวโน้มสูงที่ค่า INR ที่ steady state จะสูงเกินเป้าหมายที่ต้องการ²¹ ส่วนภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงที่พบจำนวน 9 ครั้ง เกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 2 ครั้ง เกิดขึ้นในช่วงที่ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมาย 2 ครั้ง และ

เกิดขึ้นในช่วงที่ค่า INR สูงกว่าเป้าหมายการรักษา 3 ครั้ง และไม่มีภาวะ INR 2 ครั้ง ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Conte และคณะ²² ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฟารินสามารถเกิดเลือดออกได้ถึงแม้ว่าจะมีค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในช่วงการรักษาก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงได้ถึงแม้ว่าจะมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยภาวะโรคร่วม รวมถึงการรับประทานยา สมุนไพรหรืออาหารที่มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยาฟาริน วิธีการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติคือการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดรวมทั้งการให้ความรู้เกี่ยวกับยา อาการไม่พึงประสงค์และวิธีการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

ในการศึกษานี้พบว่าปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาพบได้มากที่สุด ทั้งนี้อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยเกิดความสับสนในการรับประทานเนื่องจากอาจมีการเปลี่ยนแปลงขนาดและวิธีการรับประทานทุกครั้งที่มาพบแพทย์ ปัญหาเหล่านี้สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้ความรู้ร่วมกับการแจกเอกสารแก่ผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความเข้าใจและตระหนักถึงความสำคัญของการรับประทานยาตามสั่งรวมถึงการให้ความรู้แก่ญาติเพื่อช่วยดูแลการรับประทานยาซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kritthanmakul และคณะ²³ นอกจากนี้วิธีการบริหารยาที่แตกต่างกันในแต่ละวันก็อาจทำให้ผู้ป่วยมีความสับสนในการรับประทานได้เนื่องจากวิธีการปรับขนาดยาฟารินให้แก่ผู้ป่วยจะคำนวณเป็นขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อสัปดาห์ (total weekly dose) โดยที่ ACCP 2008 แนะนำการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงร้อยละ 5-20 ของขนาดเดิม ซึ่งอาจทำให้การรับประทานในแต่ละวันของผู้ป่วยมีความแตกต่างกันจึงทำให้เกิดความสับสนได้ ดังนั้นที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ทีมเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้และทีมแพทย์หน่วยศัลยศาสตร์หัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกจึงได้จัดทำตารางการปรับขนาดยาฟาริน (nomogram) ที่ง่ายในการปฏิบัติโดยมีวัตถุประสงค์

เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประทานยาในขนาดที่เท่าๆ กันทุกวัน แต่อย่างไรก็ตามพบว่าข้อจำกัดคือ ช่วงของการปรับขนาดยาเป็นร้อยละ 5-33 ของขนาดเดิม ดังนั้นหากมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาจึงต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดอย่างน้อยทุก 2-4 สัปดาห์ ส่วนปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วยในการศึกษาคั้งนี้พบ 5 เหตุการณ์ ซึ่งเป็นยาที่ได้รับจากในโรงพยาบาลเดียวกันแต่ต่างคลินิก จึงได้ทำการปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาความสำคัญของยาดังกล่าวหากจำเป็นต่อผู้ป่วยได้ทำการจ่ายยาแก่ผู้ป่วยและนัดติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ส่วนยาที่ได้รับจากสถานพยาบาลอื่นพบว่ายากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์พบได้มากที่สุด (3 เหตุการณ์) ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและมีผลทำให้ค่า INR เปลี่ยนแปลง^{24,25} ส่วนการป้องกันเชิงระบบใช้ระบบแจ้งเตือน (pop up) ในโปรแกรมสั่งยาของแพทย์ ทุกครั้งเมื่อมีการสั่งยาให้ผู้ป่วยดังกล่าวรวมถึงระบบการแจ้งเตือนเภสัชกรทุกครั้งที่มีการจ่ายยาเพื่อเป็นการเฝ้าระวังและป้องกันในการจ่ายยาที่มีอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินและได้ให้ความรู้ผู้ป่วยโดยให้ผู้ป่วยแจ้งทุกครั้งเมื่อเข้ารับบริการที่สถานพยาบาลอื่นๆ ว่าตนกำลังได้รับยารวาร์ฟารินเพื่อเป็นการป้องกันการสั่งยาที่เป็นคู่อันตรกิริยาระหว่างกัน เช่นเดียวกับกับอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับสมุนไพรผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ซึ่งอาจมีผลไปเสริมหรือต้านการออกฤทธิ์ของยา วิธีการป้องกันคือทำให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับผลของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวต่อการออกฤทธิ์ของยาและแนะนำให้เลี่ยงการใช้สมุนไพรเหล่านั้น

การให้ความรู้เป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยใช้ยารวาร์ฟารินได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ โดยควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยทุกครั้งที่มาพบเภสัชกรเพื่อเป็นการทบทวนความรู้เดิมและสร้างความตระหนักให้แก่ผู้ป่วย นอกจากนี้การแจกเอกสารร่วมกับการให้คำแนะนำด้วยวาจาแก่ผู้ป่วยก็จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการให้คำแนะนำเนื่องจากผู้ป่วยสามารถนำเอกสารนั้น

กลับไปอ่านเองที่บ้านและทำความเข้าใจกับสิ่งที่ได้รับคำแนะนำไปมากยิ่งขึ้น

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาโดยไม่มีกลุ่มควบคุม ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าหากเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมจะได้ผลแตกต่างจากงานวิจัยนี้หรือไม่ ดังนั้นควรมีการศึกษาในรูปแบบเชิงทดลองต่อไป เพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือให้กับผลการวิจัย

สรุป

การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะที่ได้รับยารวาร์ฟาริน สามารถเพิ่มความรู้ในการใช้ยาและการปฏิบัติตัว อย่างไรก็ตามการดูแลให้ผู้ป่วยมีค่า INR เข้าสู่ช่วงเป้าหมายการรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนยังต้องอาศัยการพัฒนาอย่างต่อเนื่องร่วมกันในทีมรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; 66: 1105 - 10.
2. Butchart EG, Lewis PA, Kulatilake EN, et al. Anticoagulation variability between centres: implications for comparative prosthetic valve assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 72 - 81.
3. Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA, et al. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the medtronic hall valve. *Circulation* 1991; 84 (5 Suppl): III61-9.
4. Kulik A, Rubens FD, Wells PS, et al. Early postoperation anticoagulant after mechanical valve replacement: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 770 - 81.
5. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valve. *Chest* 1992;102 (4 Suppl): S445 - 54.

6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): S160 - 98.
7. Ambrosetti M, Ageno W, Calori A, et al. Fluctuations in warfarin dose response after heart valve surgery: implications for cardiac rehabilitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009; 72: 29 - 32.
8. Rahman M, BinEsmael TM, Payne N, et al. Increased sensitivity to warfarin after heart valve replacement. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 397-401.
9. Wilson J, Wells PS, Kovacs MJ, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; 169: 293 - 8.
10. Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 330 - 8.
11. Dager WE, Branch JM, King JH, et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist managed anticoagulation service. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 567 - 72
12. Helper CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533 - 43.
13. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15: 213 - 6.
14. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer F, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemostas* 1993; 69: 236 - 9.
15. Inpro.com [homepage on the Internet]. Health-care System Solution [cited 2009 May 15]. Available from: <http://www.inpro.com/rosendaal.asp/>
16. Halkos ME, Puskas JD. Are all bileaflet mechanical valves equal? *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 136 - 41.
17. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized atio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975 - 83.
18. Akhtar RP, Abid AR, Zafar H. Anticoagulation in patients following prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 10 - 7.
19. Konagai K, Uchimura N, Nakamura K, et al. Evaluation of coagulant activity after mechanical heart valve replacement. *J Artif Organs* 2006; 9: 161 - 4.
20. Locke C, Ravnar SL, Patel R, et al. Reduction in warfarin association adverse events requiring patient hospitalization after implementation of a pharmacist managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 685 - 9.
21. Haines ST, Witt DM, Nutescu EA. Venous thromboembolism. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, editors. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2008; p.349-51.
22. Conte RR, Kehoe WA, Nielson N, et al. Nine-year experience with a pharmacist management anticoagulant clinic. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 2460 - 4.
23. Krittathanmakul S, Silapachote P, Pongwecharak J, et al. Effects of pharmacist counseling on warfarinized patients. *Songkla Med J* 2006; 24: 93 - 9.
24. Tatro DS. *Drug interaction facts*. Missouri: Wolters Kluwer Health; 2011.
25. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165: 1095 - 106.