

ตัวอักษร:



เรื่อง โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาอาร์ฟาริน:
การวิเคราะห์เหมืองข้อมูล

ของ

ตำแหน่งเภสัชกร ระดับชำนาญการพิเศษ
(ตำแหน่งเลขที่ พวช.12408)

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ขอประเมินเพื่อแต่งตั้งให้ดำรงตำแหน่ง

(ตำแหน่งเลขที่ พวช.12408)

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช



ผลงานวิจัย

เรื่อง โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารักษา:
การวิเคราะห์เหมืองข้อมูล

โดยวิธีปกติ

ของ

นางสาววรรณพร เจริญโชคทวี

ตำแหน่งเภสัชกร ระดับชำนาญการพิเศษ

(ตำแหน่งเลขที่ พวช.12408)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ขอประเมินเพื่อแต่งตั้งให้ดำรงตำแหน่ง

เภสัชกร ระดับเชี่ยวชาญ

(ตำแหน่งเลขที่ พวช.12408)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

คำนำ

ยารวาร์ฟารินเป็นยาความเสี่ยงสูงที่มีช่วงการรักษาแคบ ทำให้ขนาดการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับขนาดการใช้ยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ปัจจัยที่ส่งผลต่อการระบุขนาดยาเริ่มต้น การปรับขนาดยา และผลลัพธ์ทางคลินิกมีหลากหลาย เช่น ปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัญหาการใช้ยา พฤติกรรมการใช้ชีวิต

งานวิจัยนี้พัฒนาโมเดลเพื่อจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยารวาร์ฟารินด้วยปัจจัยปัญหาการใช้ยา และพฤติกรรมการใช้ชีวิต ด้วยเทคนิคการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการในคลินิกยารวาร์ฟาริน หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าผลลัพธ์จากงานวิจัยนี้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการปรับกระบวนการให้บริการทางเภสัชกรรมในคลินิกยารวาร์ฟารินให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น และสามารถเสริมพลังให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยารวาร์ฟารินได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม มีผลลัพธ์การรักษาตามเป้าหมาย ควบคู่ไปกับการดำเนินชีวิตประจำวันได้อย่างสมดุลและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

นางสาววรรณพร เจริญโชคทวี

(มกราคม 2568)

สารบัญ

	หน้า
คำนำ.....	ก
สารบัญ	ข
สารบัญภาพ	ง
สารบัญตาราง	จ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์.....	2
ขอบเขตการดำเนินการ.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
บทที่ 2 แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
คุณสมบัติและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยารวาร์ฟาริน.....	3
วิตามินเคและปริมาณวิตามินเคในอาหาร	6
การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟาริน	9
การรับประทานอาหารบางชนิดที่อาจส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยารวาร์ฟาริน.....	9
การนำวิทยาการข้อมูลมาประยุกต์ใช้ในวิทยาศาสตร์สุขภาพ	12
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการ	15
ประชากร.....	15
กรอบแนวคิดการวิจัย	17
นิยามตัวแปร	18
เครื่องมือวัดตัวแปร.....	22
เกณฑ์การคัดเข้า เกณฑ์การคัดออก	23
กระบวนการขอคำยินยอมแก่อาสาสมัครให้เข้าร่วมการวิจัยและการได้มาซึ่งอาสาสมัคร.....	23
ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	23
การเก็บรวบรวมข้อมูล	23

	หน้า
ความลำเอียงหรืออคติ	25
ความเสี่ยงและผลข้างเคียงที่อาจเกิด	25
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	25
ข้อจำกัด	26
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและแนวทางแก้ไข	26
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล อภิปรายผล	27
ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	27
ผลการวิเคราะห์การทำเหมืองข้อมูล	27
ลักษณะของข้อมูลที่ให้นำเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ข้อมูล	27
ผลการวิเคราะห์โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยด้วยการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล.....	31
อภิปรายผล.....	35
บทที่ 5 สรุปผล ข้อเสนอแนะ	38
สรุปผล	38
ข้อเสนอแนะ	39
บรรณานุกรม.....	40
ประวัติผู้วิจัย	45
เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	46

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 2.1 ยาวาร์ฟาริน: กลไกการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด.....	5
รูปที่ 2.2 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเค >100 ไมโครกรัม ต่อปริมาณอาหาร 100 กรัม	7
รูปที่ 2.3 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเค <100 ไมโครกรัม ต่อปริมาณอาหาร 100 กรัม	7
รูปที่ 2.4 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง	8
รูปที่ 2.5 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับปานกลาง	8
รูปที่ 2.6 กระบวนการเมแทบอลิซึมของยาวาร์ฟารินโดยเอนไซม์ Cytochrome P450.....	10
รูปที่ 3.1 กระบวนการให้บริบาลทางเภสัชกรรมในคลินิกยาวาร์ฟาริน หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก	16
รูปที่ 3.2 เกณฑ์การส่งปรึกษาเภสัชกร หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก	17
รูปที่ 3.3 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	18
รูปที่ 3.4 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	24
รูปที่ 4.1 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิกและพฤติกรรมการใช้ชีวิต (%)	28
รูปที่ 4.2 สาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่พบในคลินิกยาวาร์ฟารินจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิก (%)	31
รูปที่ 4.3 ลำดับความสำคัญของปัจจัยทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยในคลินิกยาวาร์ฟาริน.....	34
รูปที่ 4.4 ลักษณะของอิทธิพลของตัวแปรทำนายผลลัพธ์ทางคลินิก	35

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 ตัวอย่างกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาลวาร์ฟารินกับพฤติกรรมการใช้ชีวิต	11
ตารางที่ 2.2 การปรับขนาดยาลวาร์ฟารินในช่วงเริ่มใช้ยา (Warfarin Initiation Nomogram)	12
ตารางที่ 3.1 การจำแนกพฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วยที่ใช้ยาลวาร์ฟาริน	20
ตารางที่ 3.2 นิยามกลุ่มสาเหตุและสาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่พบในคลินิกบริหารเภสัชกรรม	21
ตารางที่ 3.3 การบริหารงานและตารางเวลาในการวิจัย	25
ตารางที่ 4.1 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิก	27
ตารางที่ 4.2 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิกและพฤติกรรมการใช้ชีวิต	29
ตารางที่ 4.3 สาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่พบในคลินิกยาลวาร์ฟารินจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิก	30
ตารางที่ 4.4 จำนวนแถวข้อมูลก่อนและหลังการปรับสมดุลของข้อมูล	32
ตารางที่ 4.5 ผลการวิเคราะห์โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาลวาร์ฟาริน 4 วิธีการ	33

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยารวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีประสิทธิภาพ⁽¹⁾ ในการป้องกันหลอดเลือดอุดตันจากการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ผู้ป่วยที่มีประวัติเส้นเลือดในสมองอุดตันจากลิ่มเลือด และผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดในปอด แขน หรือขา ขนาดการใช้ยาเริ่มต้นและการปรับขนาดการใช้ยาอย่างเหมาะสมจนได้ผลลัพธ์ทางคลินิกตามเป้าหมาย เป็นความท้าทายของเภสัชกรในคลินิกยารวาร์ฟาริน เนื่องจากคุณสมบัติของยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ทำให้ยานี้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มยาความเสี่ยงสูงที่ต้องมีระบบการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาอย่างใกล้ชิด⁽²⁻⁴⁾

แม้ว่าจะมีการกำหนดแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในการปรับขนาดการใช้ยารวาร์ฟาริน⁽¹⁾ ค่าไอเอ็นอาร์เป้าหมายและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยายังคงเป็นประเด็นสำคัญสำหรับเภสัชกร ทีมสหสาขาวิชาชีพ และผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟาริน เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่สามารถส่งผลกระทบต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน เช่น ปัญหาการใช้ยา⁽⁵⁻⁷⁾ การรับประทานอาหารบางชนิด หรือ การรับประทานยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน^(4, 8) อีกทั้งการตอบสนองต่อปัจจัยเหล่านี้ยังมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย⁽³⁾

ปัจจุบันวิทยาการข้อมูลมีความก้าวหน้าและนิยมนำมาใช้เป็นเครื่องมือเพื่อสกัดองค์ความรู้จากชุดข้อมูลขนาดใหญ่ รวมถึงข้อมูลด้านวิทยาศาสตร์สุขภาพที่มีการนำเทคนิคการวิเคราะห์ที่หลากหลายมาประยุกต์ใช้เพื่อประกอบการตัดสินใจเชิงกลยุทธ์ในระบบสุขภาพและค้นหาโอกาสในการพัฒนาคุณภาพ^(9, 10) เริ่มมีการนำวิทยาการเหล่านี้มาใช้ในการค้นหาความเสี่ยงในการใช้ยาสำหรับการให้บริบาลทางเภสัชกรรมและการรักษาแบบแม่นยำจำเพาะเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา⁽¹¹⁾ งานวิจัยก่อนหน้านี้ได้มีการใช้หลักการเรียนรู้ของเครื่องสำหรับทำนายขนาดการใช้ยารวาร์ฟาริน⁽¹²⁻¹⁶⁾ โอกาสในการเกิดภาวะเลือดออก⁽¹⁷⁾ รวมทั้งการทำนายค่าไอเอ็นอาร์ด้วยเทคนิคการวิเคราะห์เครือข่ายประสาทจำลอง เพื่อหาความสัมพันธ์ของสารพันธุกรรมที่ใช้เปลี่ยนสภาพยารวาร์ฟารินกับค่าไอเอ็นอาร์⁽¹⁸⁾ แต่ยังไม่พบรายงานวิจัยที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปัญหาการใช้ยาหรือปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการใช้ยารวาร์ฟารินโดยใช้เทคนิควิทยาการจัดการข้อมูลขนาดใหญ่

การค้นหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการใช้ยารวาร์ฟารินในมิติปัญหาการใช้ยาและพฤติกรรมการใช้ชีวิตจากฐานข้อมูลผู้ป่วยจริงด้วยเทคนิคการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล^(8, 19) จะช่วยให้เภสัชกรและทีมสหสาขาวิชาชีพมีสารสนเทศสำหรับวางแผนการใช้ยารวาร์ฟารินควบคู่ไปกับการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยได้อย่างมีคุณภาพ และเป็นเครื่องมือสำคัญสำหรับเภสัชกรในการป้องกันปัญหาการใช้ยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้น จนสามารถบรรลุค่าไอเอ็นอาร์เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาโมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารักษา

ขอบเขตการดำเนินการ

การพัฒนาโมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารักษา จากฐานข้อมูลของหน่วยบริการ
เภสัชกรรมผู้ป่วยนอก สังกัดฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ระหว่าง
เดือนพฤศจิกายน 2562 ถึงเมษายน 2567

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

งานบริการเภสัชกรรมและทีมสหสาขาวิชาชีพได้สารสนเทศประกอบการจัดทำแนวทางเพื่อส่งเสริม
และติดตามการใช้ยารักษาอย่างมีประสิทธิภาพ และได้ผลลัพธ์ทางคลินิกตามเป้าหมาย

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

คุณสมบัติและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาแวการ์ฟาริน

ยาแวการ์ฟารินเป็นอนุพันธ์ของสารคูมาริน (Coumarin) ที่ออกฤทธิ์เป็นสารต้านวิตามินเค (Vitamin K Antagonist: VKA) ตัวยามีคุณสมบัติเป็นสารผสมราซีมิก (Racemic mixture) ประกอบด้วย สารออกฤทธิ์ 2 ชนิด ได้แก่ R-Warfarin และ S-Warfarin โดย S-Warfarin จะออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดแรงกว่า R-Warfarin ประมาณ 5 เท่า ยาแวการ์ฟารินสามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็วหลังจากรับประทานยา โดยมีระดับยาสูงสุดในเลือด ภายใน 90 นาที หลังจากรับประทานยา และมีค่าครึ่งชีวิต (Half life) ยาวนาน 36-42 ชั่วโมง⁽²⁰⁾

ปัจจุบันยาแวการ์ฟารินเป็นยาด้านการแข็งตัวของเลือดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรค Atrial Fibrillation, Acute Coronary Syndrome, Heart Failure, Prosthetic Heart Valve, Stroke, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism และ Antiphospholipid Syndrome ยาแวการ์ฟารินเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (Narrow Therapeutic Index) โดยการออกฤทธิ์ของยาอาจถูกรบกวนได้จากปัจจัยที่หลากหลาย ได้แก่ ความหลากหลายด้านพันธุกรรม (Genetic Variation) อันตรกิริยาของยา (Drug Interactions) อาหาร อาหารเสริม หรือสมุนไพรที่ผู้ป่วยรับประทาน และอาจส่งผลให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ การเกิดภาวะเลือดออก^(20, 21)

ข้อแนะนำในการเริ่มต้นขนาดยาแวการ์ฟารินในผู้ป่วยทั่วไป คือ ≤ 5 มิลลิกรัม โดยไม่มีการให้ Loading Dose และอาจปรับขนาดการใช้ยาเริ่มต้นลดลงเหลือ 2.5 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยบางกลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี มีภาวะทุพโภชนาการ ไตบกพร่อง ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือได้รับยาบางรายการที่เกิดอันตรกิริยากับยาแวการ์ฟาริน ยกตัวอย่างเช่น ยา Amiodarone ผู้ป่วยที่ได้รับยาแวการ์ฟารินต้องได้รับการเจาะเลือดเพื่อติดตามค่า INR (International Normalized Ratio) ตั้งแต่วินาทีแรกที่รับประทานและตลอดช่วงการรักษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาแวการ์ฟาริน เกณฑ์ที่ใช้กำหนดค่า INR เป้าหมาย ที่แสดงถึงผลลัพธ์ในการใช้ยาแวการ์ฟารินในข้อบ่งใช้ทั่วไป คือ 2-3 และอาจปรับสูงขึ้นเป็น 2.5-3.5 ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ^(20, 21)

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดชัดเจนในการเลือกใช้ Maintenance Dose เนื่องจากมีปัจจัยด้านบุคคลหลายประการที่อาจส่งผลต่อการปรับขนาดยาแวการ์ฟาริน แต่มีข้อแนะนำเพื่อพิจารณา Maintenance Dose จากการประเมินค่า INR ในวันที่ 3 หลังจากเริ่มใช้ยาแวการ์ฟาริน โดยในบางสถาบันอาจมีการกำหนดแนวทางปฏิบัติในการปรับขนาดยาแวการ์ฟารินของตนเอง โดยทั่วไปค่า INR จะเพิ่มขึ้นภายใน 3 วัน หลังจากเริ่มใช้ยาแวการ์ฟารินและเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งสูงสุดภายใน 5-7 วัน ในช่วงแรกของการเริ่มใช้ยาแวการ์ฟาริน ในทางปฏิบัติอาจ

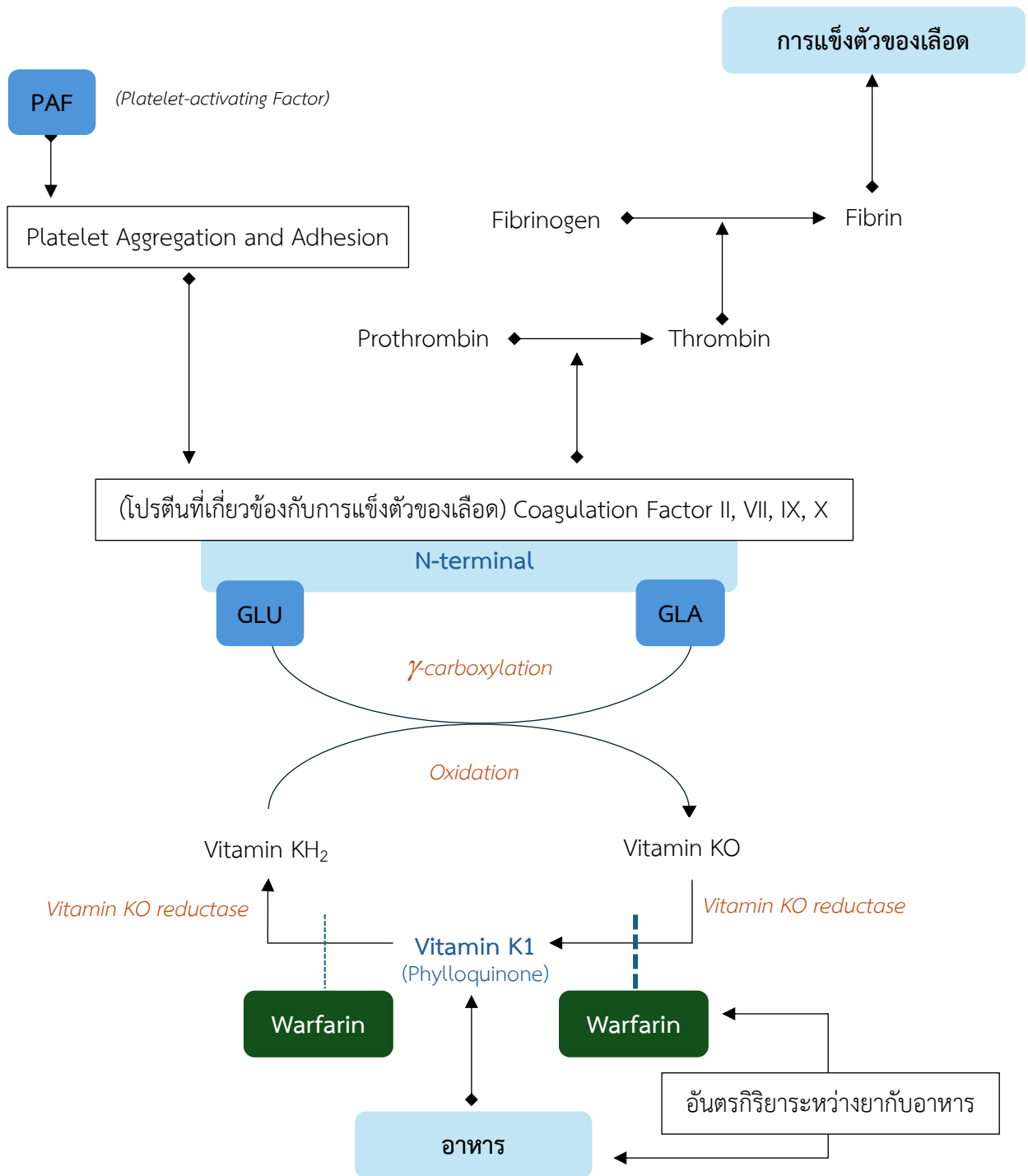
ติดตามค่า INR ทุก 3-7 วัน เพื่อปรับขนาดยา วาร์ฟาริน และติดตามค่า INR หลังปรับขนาดยา จนกระทั่งค่า INR อยู่ในค่าเป้าหมายที่กำหนดและคงที่อย่างน้อย 2 สัปดาห์ จึงเริ่มต้นติดตามค่า INR ทุก 3 เดือน⁽²¹⁾

กลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา วาร์ฟาริน เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ Vitamin K-epoxide reductase (VKOR) ทำให้ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยน Vitamin K1 (Phylloquinone, Phytonadione) และ Vitamin K-epoxide (Vitamin KO) เป็น Vitamin KH₂ (Vitamin K-hydroquinone) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นสำคัญในกระบวนการเกิด γ -carboxylation เพื่อเปลี่ยนสาร Glutamate residues (GLU) เป็น γ -carboxyglutamate (GLA) ที่บริเวณ N-terminal ของ Vitamin K-dependent proteins โดยเฉพาะโปรตีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ Coagulation factors II, VII, IX และ X เมื่อกระบวนการเกิด γ -carboxylation ของโปรตีนเหล่านี้ถูกรบกวนจากการรับประทานยา วาร์ฟาริน จะทำให้การสร้าง Thrombin และ Fibrin ลดลง ซึ่งจะส่งผลต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด^(20, 22)

ฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดจากยา วาร์ฟาริน สามารถแก้ไขได้ด้วยการใช้ Vitamin K1 โดยจะออกฤทธิ์เสมือนกับการเพิ่มสารตั้งต้น Vitamin KH₂ ในกระบวนการ γ -carboxylation พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Vitamin K1 ในขนาดมากกว่า 5 มิลลิกรัม อาจไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา วาร์ฟาริน นานถึงหนึ่งสัปดาห์ เนื่องจากเกิดการสะสมของ Vitamin K1 ในตับ⁽²⁰⁾ ดังแสดงใน รูปที่ 2.1

ความสัมพันธ์ของขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน กับการตอบสนองต่อยา ขึ้นกับปัจจัยด้านพันธุศาสตร์และปัจจัยสิ่งแวดล้อม รวมถึงการผ่าเหล่าของยีนที่ใช้สำหรับสร้างเอนไซม์ Cytochrome P450 เช่น CYP2C9* ซึ่งทำให้ผู้ที่มียีนแบบนี้จำเป็นต้องใช้ยา วาร์ฟาริน ขนาดต่ำและมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูงกว่าผู้ที่มียีนแบบปกติ รวมทั้งปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อการใช้ยา วาร์ฟาริน ได้แก่ การไม่ใช้ยาตามคำแนะนำ การรับประทานยาอื่นที่เกิดอันตรกิริยากับยา วาร์ฟาริน โดยปัจจัยเหล่านี้สามารถส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา วาร์ฟาริน ได้ทั้งในมิติของเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์⁽²⁰⁾

ผู้ป่วยที่รับประทานยา วาร์ฟาริน เป็นระยะเวลานาน จะมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณวิตามินเค ที่ได้จากการรับประทานอาหารในแต่ละวัน โดยวิตามินเคที่พบในอาหารจะอยู่ในรูป Vitamin K1 ซึ่งจะถูกเปลี่ยนรูปเป็น Vitamin KH₂ ในร่างกาย พบว่าการรับประทานผักใบเขียวจำนวนมากอาจทำให้การตอบสนองต่อการใช้ยา วาร์ฟาริน ลดลง หรือการรับประทานวิตามินเค ลดลง อาจทำให้เกิดการตอบสนองต่อยา วาร์ฟาริน ที่มากขึ้นกว่าเดิม⁽²⁰⁾ ส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ต้องมีการปรับขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน อย่างระมัดระวังควบคู่ไปกับการควบคุมปริมาณวิตามินเค ในอาหารเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ทางคลินิกตามเป้าหมาย⁽²¹⁾



รูปที่ 2.1 ยาวาร์ฟาริน: กลไกการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด^(20, 22)

วิตามินเคและปริมาณวิตามินเคในอาหาร

วิตามินเคเป็นโคเอนไซม์ที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือด โดยวิตามินเคเป็นส่วนสำคัญในการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ Prothrombin (Coagulation Factor II), Procoagulation Factor VII, Procoagulation Factor IX และ Procoagulation Factor X ปริมาณวิตามินเคที่แนะนำให้รับประทานสำหรับเพศชาย เท่ากับ 120 ไมโครกรัมต่อวัน และ สำหรับเพศหญิง เท่ากับ 90 ไมโครกรัมต่อวัน⁽²³⁾

ปริมาณวิตามินเคในอาหารต่อปริมาณอาหาร 100 กรัม

แหล่งอาหารที่มีวิตามินเคมากกว่า 100 ไมโครกรัมต่อปริมาณอาหาร 100 กรัม ได้แก่ ผักใบเขียว เช่น ปวยเล้ง ผักสลัด บร็อคโคลี่ ตะเกียงกะหล่ำ กะหล่ำปลี ผักกาดแก้ว และผลิตภัณฑ์อื่น เช่น น้ำมันถั่วเหลือง และน้ำมันคาโนลา⁽²³⁾ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ถั่วเหลืองหมัก (ถั่วเน่าญี่ปุ่นหรือนัตโต)⁽²⁴⁾ ดังแสดงใน รูปที่ 2.2

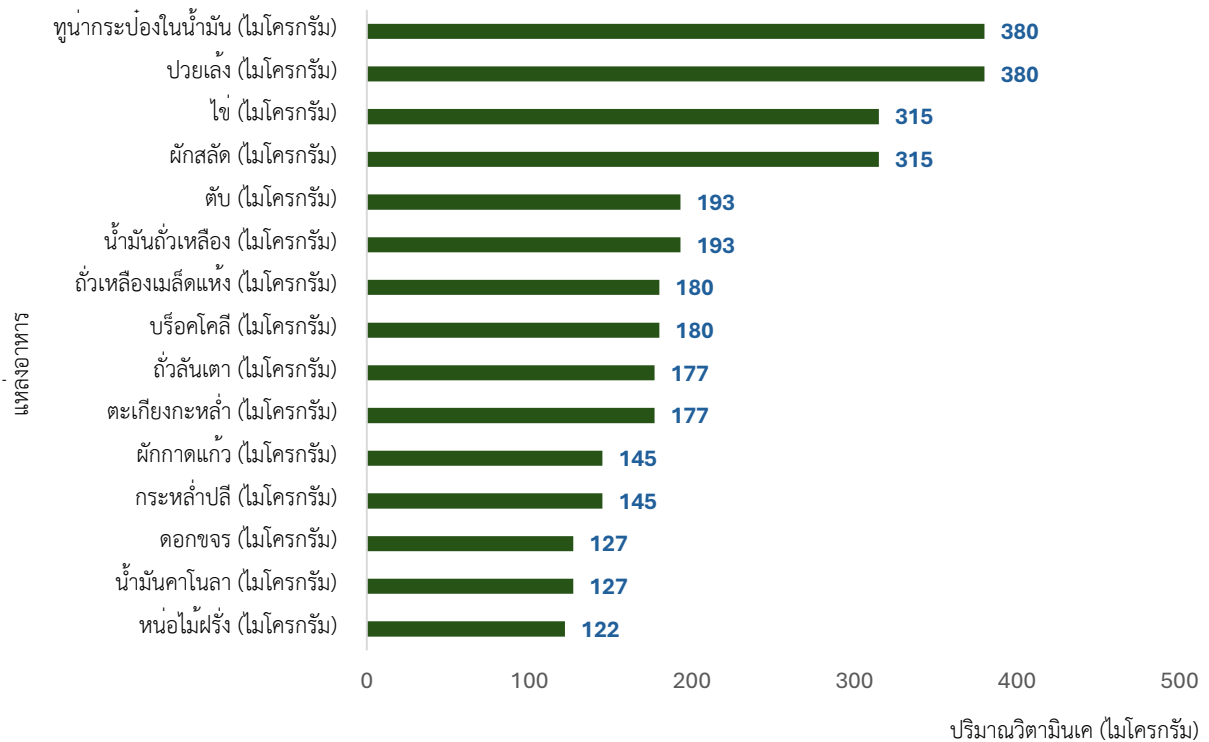
Homma และคณะ ได้ทำการศึกษาวิธีการปรุงนัตโตที่แตกต่างกันจำนวน 5 แบบ ใน ปี ค.ศ.2006 เพื่อให้ผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินสามารถรับประทานนัตโตได้ และพบว่าการนัตโตไปต้มเป็นกระบวนการปรุงอาหารที่ไม่ทำให้เกิดภาวะวิตามินเคสูงในเลือด โดยผู้ป่วยสามารถรับประทานนัตโตต้มร่วมกับยารวาร์ฟารินได้⁽²⁴⁾

แหล่งอาหารที่มีวิตามินเคน้อยกว่า 100 ไมโครกรัมต่อปริมาณอาหาร 100 กรัม ได้แก่ ผักใบสีเขียวอ่อน เช่น หน่อไม้ฝรั่ง ดอกขจร ผักกาดแก้ว กระหล่ำดอก แตงกวา และผลิตภัณฑ์อื่น เช่น น้ำมันมะกอก ถั่วเหลือง เมล็ดแห้ง มาเกอริน หน่อกระป๋องในน้ำมัน ถั่วลันเตา แครอท เนย ดับ น้ำมันข้าวโพด และไข่⁽²³⁾ ดังแสดงใน รูปที่ 2.3 โดยพบว่ามะละกอดิบมีปริมาณวิตามินเค จำนวน 5.98 ไมโครกรัมต่อหนึ่งถ้วย มะม่วงดิบมีปริมาณวิตามินเค จำนวน 6.93 ไมโครกรัมต่อหนึ่งถ้วย และทับทิมมีปริมาณวิตามินเค จำนวน 7.08 ไมโครกรัมต่อหนึ่งถ้วย⁽²³⁾

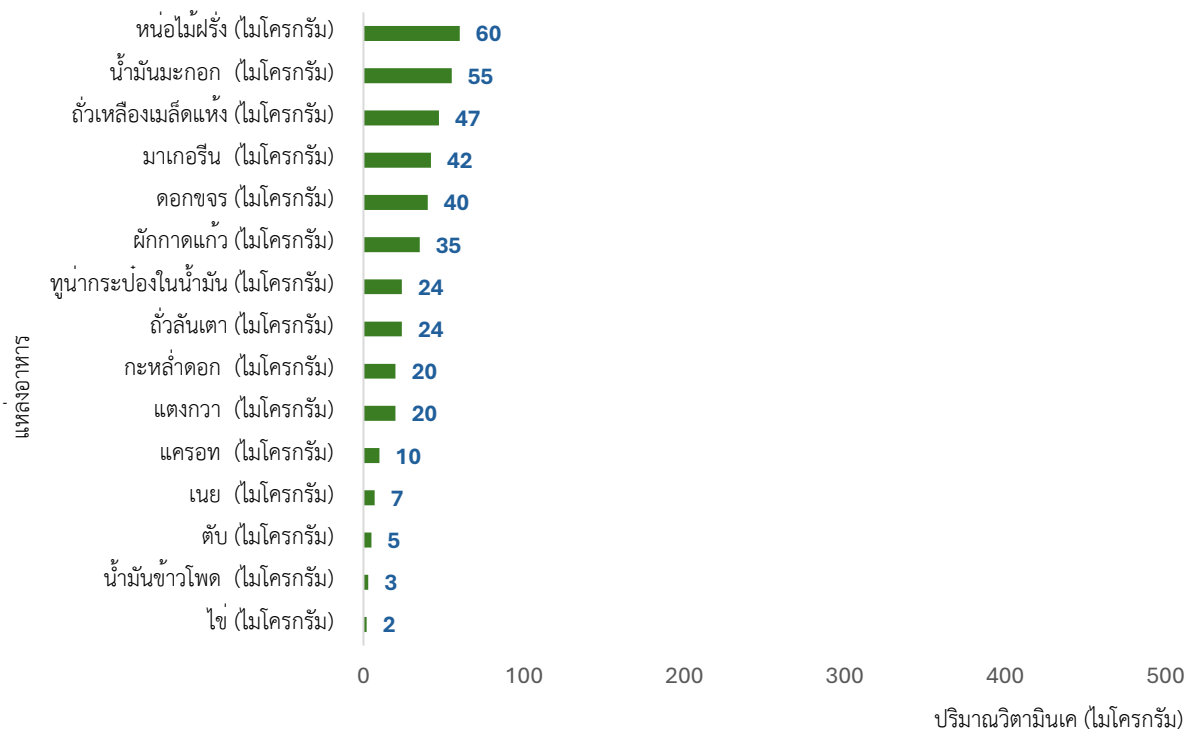
ปริมาณวิตามินเคในอาหารต่อปริมาณอาหารครึ่งถ้วย⁽²⁵⁾

แหล่งอาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก ได้แก่ เคล คื่นห้าน้ำ ผักโขม และกะหล่ำดาว ดังแสดงใน รูปที่ 2.4 แหล่งอาหารที่มีวิตามินเคระดับปานกลาง ได้แก่ น้ำมันคาโนลา ผักดองหวาน บร็อคโคลี่ หน่อไม้ฝรั่ง ผักกาดหอม กระเจี๊ยบเขียว สลัดกระหล่ำปลี กระหล่ำปลีเขียว ถั่ว กีวี ขึ้นฉ่าย โอวากาโด บลูเบอร์รี่หรือแบลคเบอร์รี่ กะหล่ำปลีม่วง น้ำทับทิม และองุ่น ดังแสดงใน รูปที่ 2.5

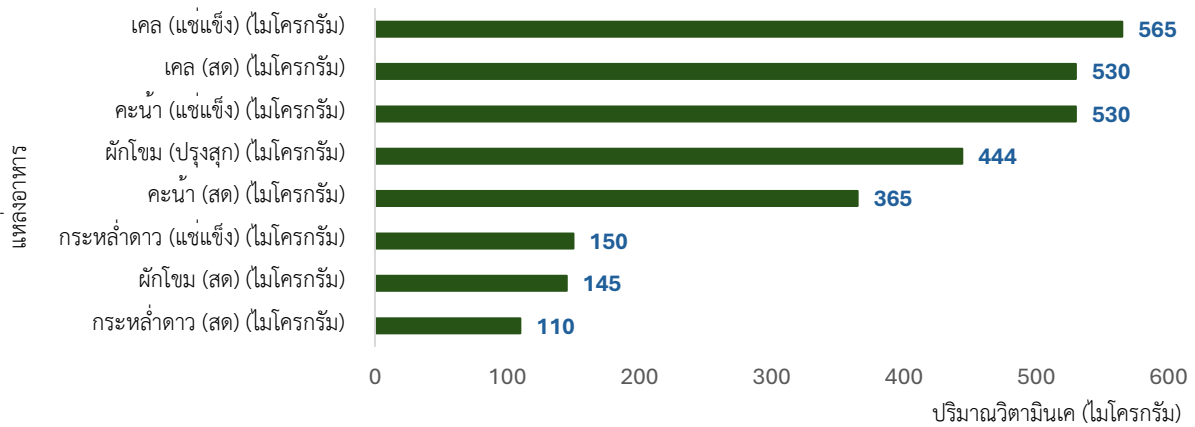
แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับต่ำ ได้แก่ กะหล่ำดอก แครอท ถั่วเขียว ถั่วเหลือง มะเขือเทศ มันฝรั่ง พริกไทย น้ำมันงา น้ำมันข้าวโพด น้ำมันดอกทานตะวัน น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันมะกอก มายองเนส ผลไม้ ข้าวโพด และถั่วลูกไก่ นอกจากนั้น พบว่าการรับประทานวิตามินอี แอลกอฮอล์ และน้ำแคนเบอร์รี่ สามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินได้ และควรจำกัดปริมาณการรับประทานอาหารบางประเภทระหว่างการรับประทานยารวาร์ฟาริน ยกตัวอย่างเช่น การรับประทานน้ำแคนเบอร์รี่ น้ำส้มโอ (Grapefruit) และน้ำชาเขียว ควรจำกัดการรับประทาน ไม่เกิน 1 ถ้วยต่อวัน เป็นต้น



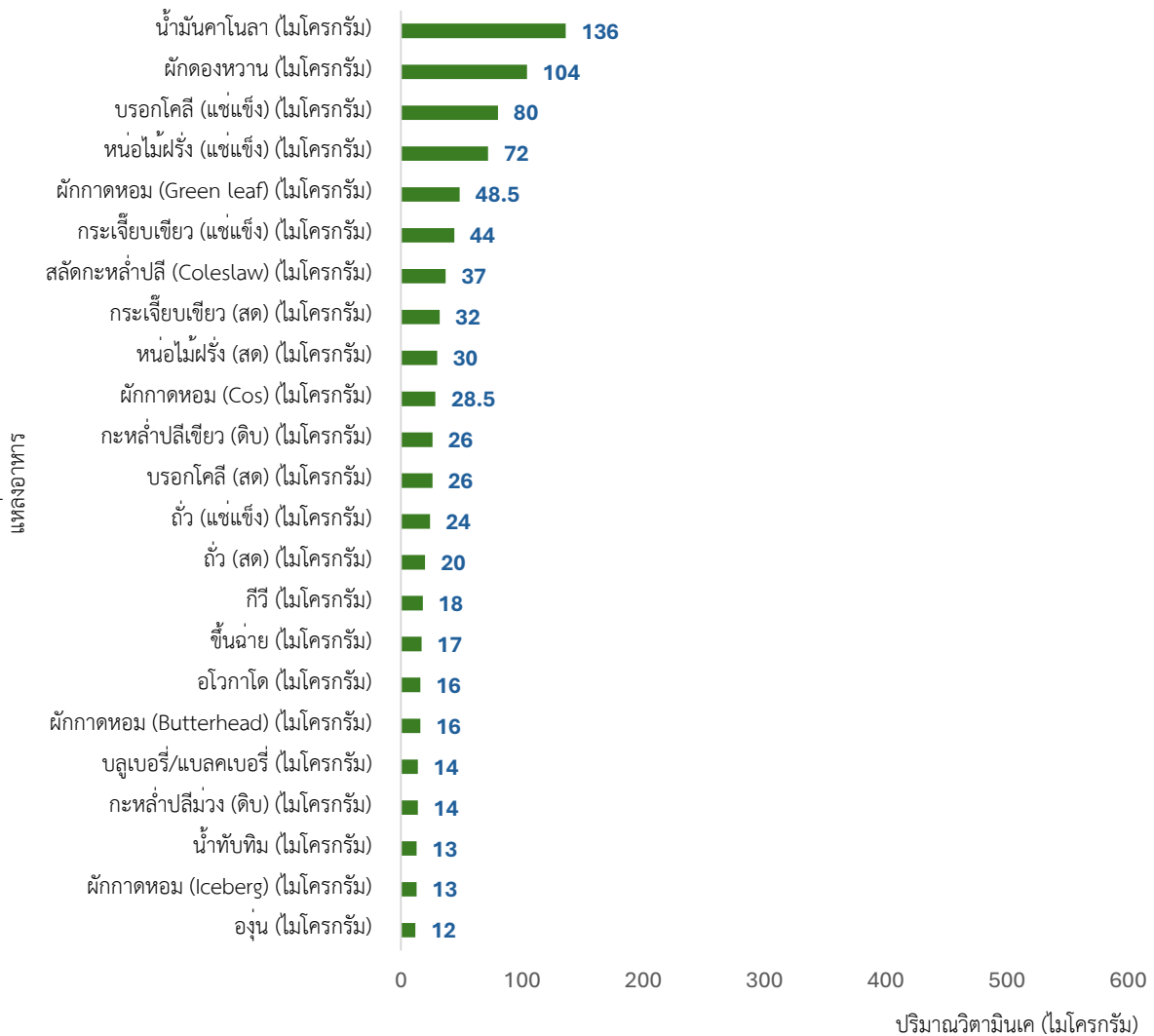
รูปที่ 2.2 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเค >100 ไมโครกรัม ต่อปริมาณอาหาร 100 กรัม⁽²³⁾



รูปที่ 2.3 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเค <100 ไมโครกรัม ต่อปริมาณอาหาร 100 กรัม⁽²³⁾



รูปที่ 2.4 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง⁽²⁵⁾



รูปที่ 2.5 แหล่งอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับปานกลาง⁽²⁵⁾

การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟาริน

Schurgers และคณะ ทำการศึกษาในปี ค.ศ.2004 พบว่าการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคไม่เกิน 100 ไมโครกรัมต่อวัน จะไม่ส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปริมาณวิตามินเคที่ส่งผลต่อการรักษาในงานวิจัยนี้ เท่ากับ 150 ไมโครกรัมต่อวัน ซึ่งมีปริมาณเท่ากับการรับประทานผักเคลครึ่งถ้วย และมีข้อเสนอแนะสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟารินให้ระมัดระวังปริมาณวิตามินเคในอาหาร และพยายามควบคุมการบริโภคอาหารที่มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบในปริมาณคงที่⁽²⁶⁾

Dores และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ของ Vitamin K1 (Phylloquinone) กับค่า INR ในผู้ป่วยชาวบราซิล จำนวน 115 คน ในปี ค.ศ.2007 และพบว่าการรับประทานน้ำมันถั่วเหลืองและเมล็ดพืชตระกูลถั่วรูปไต (Kidney Bean) มีความสัมพันธ์กับค่า INR⁽²⁷⁾

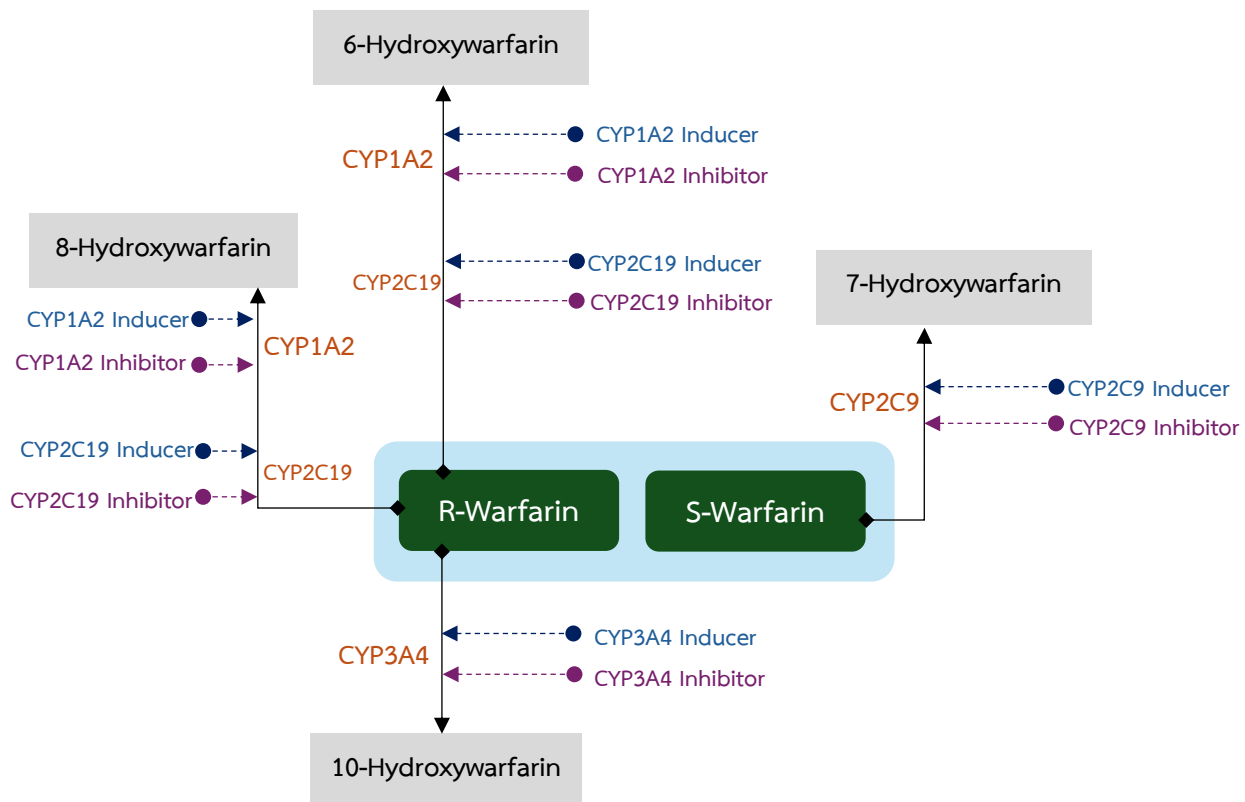
Booth ศึกษาปริมาณวิตามินเคในอาหาร ในปี ค.ศ.2012 พบว่า Vitamin K1 (Phylloquinone) เป็นสารที่พบในผักใบเขียว ในขณะที่ Dihydrophyllquinone เป็นสารที่พบในไขมัน เช่น ไขมันฝรั่งทอด มาการิน ผลิตภัณฑ์อาหารทอด และ Vitamin K2 (Menaquinone) จะพบในแบคทีเรีย ทำให้สามารถพบ Menaquinone ได้ในอาหารบางประเภท เช่น ถั่วหมักญี่ปุ่น (นัตโตะ) ซีสแซ็ง และชีสนุ่ม โดย Dihydrophyllquinone จะดูดซึมได้น้อยและออกฤทธิ์ได้ต่ำกว่า Phylloquinone ในขณะที่กลไกการออกฤทธิ์ของ Menaquinone ค่อนข้างซับซ้อนและยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน⁽²⁸⁾

Sato และคณะ ได้ทำการศึกษาโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี ค.ศ.2015 และพบว่าปริมาณวิตามินเคที่ผู้ป่วยสามารถบริโภคได้ร่วมกับการใช้ยารวาร์ฟาริน เท่ากับ 150 ไมโครกรัมต่อวัน (25-325 ไมโครกรัมต่อวัน) โดยความแตกต่างของปริมาณวิตามินเคที่รับประทานในแต่ละวันไม่ควรเกิน 292 ไมโครกรัม จากผลการศึกษานี้ทำให้อนุมานได้ว่าผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินสามารถรับประทานผักใบเขียวได้แบบจำกัดปริมาณ แต่ควรงดการรับประทานถั่วหมักญี่ปุ่น (นัตโตะ)⁽²⁹⁾

การรับประทานอาหารบางชนิดที่อาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยารวาร์ฟาริน

Di Minno และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวอิตาลี โดยพบว่าการรับประทานส้มโอ (Grapefruit) และน้ำส้มโอ ทำให้ค่า INR สูงขึ้น ด้วยกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และพบรายงานการเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงจำนวน 1 ราย จากการรับประทานคาโมมายล์ ด้วยกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 CYP3A4 และ CYP2C9 นอกจากนี้ พบว่า การรับประทานมะม่วงอาจทำให้ค่า INR สูงขึ้นได้ เนื่องจากมะม่วงมีสารเรตินอลที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 และการรับประทานใบแปะก๊วย (Ginkgo Biloba) ซึ่งมีสาร Flavonol Aglycones เป็นส่วนประกอบ อาจทำให้ค่า INR สูงขึ้น ด้วยกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 รวมถึงพบรายงานการเกิดเลือดออกในสมองจากการรับประทานน้ำแครนเบอร์รี่ ซึ่งประกอบไปด้วยสาร Flavonoids ที่สามารถส่งผลกระทบต่อออกฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9

โดยมีข้อเสนอแนะให้จำกัดการดื่มน้ำแครนเบอร์รี่ ไม่เกินปริมาณ 240-280 มิลลิลิตรต่อวัน รวมทั้งจำกัดการรับประทานผักใบเขียวและน้ำมันพืชบางชนิด⁽³⁰⁾ ดังแสดงใน ตารางที่ 2.1 และ รูปที่ 2.6



รูปที่ 2.6 กระบวนการเมแทบอลิซึมของยา วาร์ฟาริน โดยเอนไซม์ Cytochrome P450^(30, 31)

ตารางที่ 2.1 ตัวอย่างกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอาร์ฟารินกับพฤติกรรมการใช้ชีวิต
(อาหาร สมุนไพร วิตามิน การดื่มเหล้า และการสูบบุหรี่)

พฤติกรรมการใช้ชีวิต	กลไกการออกฤทธิ์	ผลลัพธ์
น้ำเกรปฟรุต ⁽³²⁾	(Potent) CYP3A4 Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
พริกไทย ⁽³²⁾	(Potent) CYP3A4 Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
ทับทิม ⁽³²⁾	CYP3A4 Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
ชาเขียว ^(33, 34)	CYP3A4 Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
ชะเอมเทศ ⁽²²⁾	CYP3A4 Inhibitor [Glabridin]	เพิ่มฤทธิ์
สับปะรด ⁽³⁵⁾	CYP2C9 Inhibitor [Bromelain]	เพิ่มฤทธิ์
งา ⁽³⁶⁾	CYP2C9 Inhibitor [Sesamin]	เพิ่มฤทธิ์
น้ำมันกัญชา ⁽³⁷⁾	CYP2C9 Inhibitor [Cannabidiol]	เพิ่มฤทธิ์
กิว ⁽³³⁾	(Weak) CYP2C9 Inhibitor [Actinidin]	เพิ่มฤทธิ์
มะม่วง ^(21, 28)	CYP2C19 Inhibitor [Retinol]	เพิ่มฤทธิ์
ฟ้าทะลายโจร ⁽³⁸⁾	CYP3A4/2C9 Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
น้ำแครนเบอร์รี่ ⁽³⁰⁾	CYP3A4/2C9 Inhibitor [Flavonoids]	เพิ่มฤทธิ์
ไบอะเพกควีย ^(22, 30, 32)	CYP3A4/2C9 Inhibitor/PAF Antagonist [Flavonol Aglycones]	เพิ่มฤทธิ์
คาโมมายล์ ^(22, 30)	CYP3A4/2C9/1A2 Inhibitor [Vitamin A]	เพิ่มฤทธิ์
การดื่มเหล้า ⁽³⁹⁾	CYP3A4/1A2 Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
ขมิ้นชัน ⁽⁴⁰⁾	CYP3A4/1A2 Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
กระเทียม ⁽²²⁾	CYP3A4 Inhibitor/Inhibit platelet aggregation	เพิ่มฤทธิ์
โสม ⁽²²⁾	Inhibit platelet aggregation	เพิ่มฤทธิ์
หอมหัวใหญ่ ⁽²²⁾	Antiplatelet	เพิ่มฤทธิ์
บลูเบอร์รี่ ⁽²²⁾	Antiplatelet	เพิ่มฤทธิ์
ถั่งเช่า ⁽⁴¹⁾	Antiplatelet	เพิ่มฤทธิ์
ชิง ⁽²²⁾	PAF Inhibitor	เพิ่มฤทธิ์
วิตามินซี ⁽⁴²⁾	CYP2C9 Inducer	ลดฤทธิ์
การสูบบุหรี่ ⁽⁴³⁾	CYP1A1/1A2/2E1 Inducer	ลดฤทธิ์
ว่านหางจระเข้ ⁽²²⁾	ลดการดูดซึมยาอาร์ฟาริน	ลดฤทธิ์

การนำวิทยาการข้อมูลมาประยุกต์ใช้ในวิทยาศาสตร์สุขภาพ

ขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน เริ่มต้นอาจเริ่มจากขนาดยา 5 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยทั่วไป และปรับขนาดยาจากการติดตามค่า INR ยกตัวอย่างเช่น หากพบว่าค่า INR ในวันที่ 3 หลังจากเริ่มใช้ยา วาร์ฟาริน มีค่า <1.5 อาจปรับขนาดยา วาร์ฟาริน จาก 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็น 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในกรณีที่ค่า INR อยู่ในช่วงระหว่าง 1.5-1.9 ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา หากพบว่าค่า INR อยู่ในช่วง 2-3 ให้ลดขนาดยาเหลือ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน และหากพบว่าค่า INR มีค่า >3 ให้หยุดยา วาร์ฟาริน ดังแสดงใน ตารางที่ 2.2 โดยผู้ป่วยชาวไทยหรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อย อาจใช้ขนาดยา วาร์ฟาริน เริ่มต้น 3 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับขนาดยาตามค่า INR เมื่อนัดติดตามผู้ป่วย

Cimpan และคณะ ทำการศึกษาใน ปี ค.ศ.2019 แสดงให้เห็นว่าการปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ให้เป็นไปตามค่าเป้าหมายมีความหลากหลายในผู้ป่วยแต่ละราย โดยปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อ การปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ได้แก่ อายุ อาหารที่รับประทาน และความหลากหลายทางพันธุกรรม โดยเฉพาะภาวะพหุสัณฐานในยีน *CYP2C9* และ *VKORC* ⁽⁴⁴⁾

ตารางที่ 2.2 การปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ในช่วงเริ่มใช้ยา (Warfarin Initiation Nomogram)⁽²¹⁾

วันที่เริ่มใช้ยา วาร์ฟาริน	INR	ขนาดการใช้ยา (มิลลิกรัม)
1		5
2		5
3	<1.5	10
	1.5-1.9	5
	2-3	2.5
	>3	0
4	<1.5	10
	1.5-1.9	7.5
	2-3	5
	>3	0
5	<2	10
	2-3	5
	>3	0
6	<1.5	12.5
	1.5-1.9	10
	2-3	7.5
	>3	0

ในปัจจุบันได้มีการนำเครื่องมือปัญญาประดิษฐ์ (AI) มาประยุกต์ใช้ในการทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน ยกตัวอย่าง เช่น Subrahmanya และคณะ แสดงให้เห็นว่าวิทยาการข้อมูลเป็นศาสตร์แห่งอนาคตที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้หลากหลาย เช่น เทคนิคการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล (Data Mining) สามารถนำมาใช้ในการจำแนกกลุ่ม จัดกลุ่ม หรือหาความสัมพันธ์ของข้อมูลเพื่อเฝ้าระวังโรค (Data Surveillance) และติดตามเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยการจัดการข้อมูลและวิเคราะห์อย่างเหมาะสมสามารถแสดงสารสนเทศจากการใช้ข้อมูลขนาดใหญ่และสร้างโมเดลเพื่อการทำนายข้อมูลได้⁽⁹⁾

Bates และคณะ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและพบว่าเทคนิค Machine Learning (ML) สามารถนำมาใช้ในการรวบรวมวิเคราะห์ชุดข้อมูลจำนวนมาก รวมถึงการวิเคราะห์ชุดข้อมูลภาวะพหุสัณฐานของ ยีน (SNPs) เพื่อค้นหาความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และให้สารสนเทศเพื่อสนับสนุน การตัดสินใจของแพทย์⁽⁴⁵⁾

Oztaner และคณะ ได้ทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟารินโดยใช้ข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ (CYP2C9 และ VKORC1) ด้วย Bayesian Model โดยมีข้อเสนอแนะเพิ่มเติมให้นำข้อมูลการรับประทานอาหารและสมุนไพร ที่มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบมาใช้ในการพัฒนาโมเดลลำดับถัดไป⁽⁴⁶⁾

Lee และคณะ ศึกษาการเลือกขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน ด้วยเทคนิค Deep Neural Network โดยการพัฒนาโมเดลในการทำนายค่า PT และ INR (PT INR Prediction Model) และทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน จากข้อมูลจากผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล จำนวน 19,719 ราย และพบว่าโมเดลสามารถทำนายค่า INR ได้ ในช่วง ± 0.3 หน่วย ของค่า INR ที่เกิดขึ้นจริง⁽⁴⁷⁾

Ma และคณะ ทำนายปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยวิกฤติ ด้วย เทคนิค Machine Learning (ML) โดยใช้ข้อมูลจากผู้ป่วย 7,647 ราย และพบว่า Warfarin Sensitivity (VKORC1 G/G, CYP2C9 *1/*1, VKORC1 G/G, CYP2C9 *1/*2, VKORC1 A/G และ CYP2C9 *1/*1) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽⁴⁸⁾

Choi และคณะ ทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน (Discharge Dosing) ด้วยเทคนิค Machine Learning (ML) ได้แก่ XGBoost, Random Forest, Neural Network และ Linear Regression โดยใช้ข้อมูลทางคลินิกจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยใน เช่น ภาวะเลือดออก และตัวแปรอื่นที่ส่งผลต่อการปรับขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน โดยใช้ชุดข้อมูล จำนวน 3,168 ชุด ในการพัฒนาโมเดล และใช้ชุดข้อมูล จำนวน 891 ชุด ในการตรวจสอบโมเดล เพื่อเปรียบเทียบกับ การปรับขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน ระหว่างการใช้โมเดลและการปรับขนาดยา วาร์ฟารินโดยแพทย์ และพบว่าโมเดลสามารถทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟารินของผู้ป่วยก่อนกลับบ้านได้ดีกว่าแพทย์ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ใช้ข้อมูล เภสัชพันธุศาสตร์ (VKORC1, CYP2C9 และ CYP4F2) อาหาร หรือสมุนไพรที่ผู้ป่วยรับประทานในการพัฒนาโมเดล⁽⁴⁹⁾

Augustin และคณะ ศึกษาการประยุกต์ใช้ Warfarin Framework เพื่อพัฒนา MIPD (Model-Informed Precision Dosing) ในการทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยใช้เทคนิค Neural Networks Deep RL และ PK/PD Modeling โดยได้พัฒนา Inter-Occasion Model ซึ่งเป็นโมเดลที่ใช้ทำนายผลลัพธ์รักษาด้วยปัจจัยอื่นนอกเหนือจากที่ระบุใน Mechanistic Model ได้แก่ การรับประทานอาหาร ยาที่ได้รับร่วมกัน เวลาที่รับประทานวิตามินเค การเปลี่ยนแปลงปริมาณวิตามินเคในกระแสเลือด และปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถระบุได้⁽⁵⁰⁾

Petch และคณะ ทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน ในผู้ป่วย Atrial Fibrillation (AF) ด้วยเทคนิค Machine Learning (ML) แบบ Semi-Markov decision โดยใช้ข้อมูลจากผู้ป่วย 22,502 ราย ประกอบด้วย ค่า INR ที่บรรลุเป้าหมาย (INR in Target) การเกิดภาวะเลือดออก ทั้ง Major Bleeding และ Minor Bleeding โดยพบว่าการใช้โมเดลสามารถทำนายขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน ที่ให้ Time to Therapeutic Range (TTR) ที่ดีขึ้น⁽¹⁵⁾

บทที่ 3

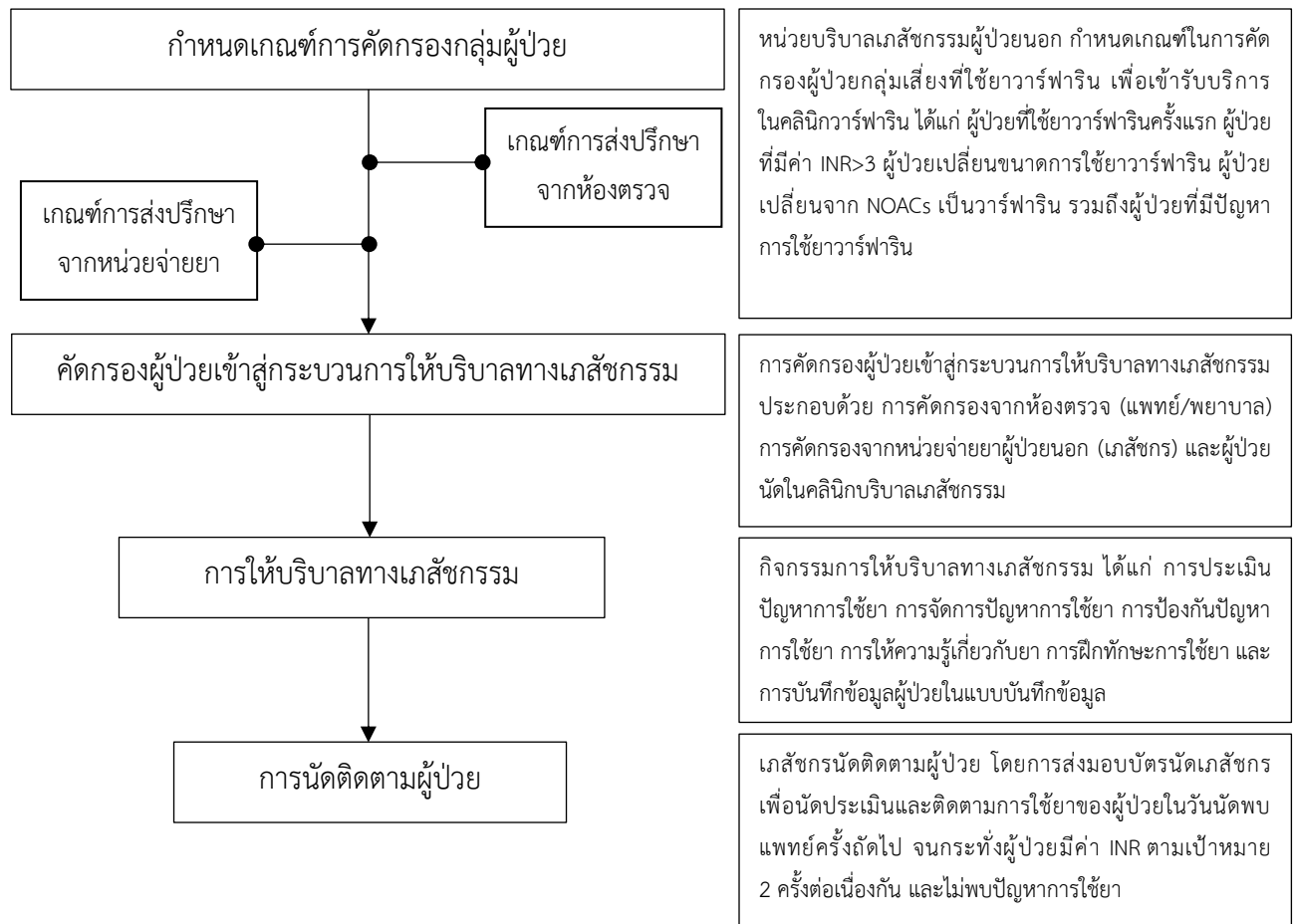
วิธีการดำเนินการ

หน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก (Ambulatory Care Unit) มีหน้าที่ความรับผิดชอบในการดูแลการใช้ยาของผู้ป่วยให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน ซึ่งเป็นยาความเสี่ยงสูงที่มีโอกาสเกิดปัญหาการใช้ยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กระบวนการให้บริการทางเภสัชกรรม เริ่มต้นจากการกำหนดเกณฑ์เพื่อคัดกรองกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดปัญหาการใช้ยา การคัดกรองผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการให้บริการทางเภสัชกรรม การให้บริการทางเภสัชกรรม และการนัดติดตามผู้ป่วย ดังแสดงใน รูปที่ 3.1-3.2

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพื่อพัฒนาโมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาแอสไพริน โดยการใช้ข้อมูลย้อนหลังจากแบบบันทึกเก็บข้อมูลการบริการทางเภสัชกรรมในคลินิกบริการเภสัชกรรม จากปัญหาการใช้ยา และ พฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วย ประกอบด้วย การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค การใช้สมุนไพร การใช้ยาเสริม การดื่มเหล้า และการสูบบุหรี่

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย	ผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาแอสไพริน โรงพยาบาลวชิรพยาบาล คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
ประชากรตัวอย่าง	ผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาแอสไพรินและมารับบริการคลินิกแอสไพริน (Warfarin Clinic) ณ หน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2562 ถึงเดือนเมษายน 2567 ที่ได้รับการส่งปรึกษาเภสัชกรจากหน่วยตรวจ หน่วยจ่ายยาตามเกณฑ์การส่งปรึกษาเภสัชกรหน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก (อาคารที่ปิงกรัสมิโชติ ชั้น G และอาคารเพชรรัตน์ ชั้น 3) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินครั้งแรก ผู้ป่วยที่มีค่า INR>3 ผู้ป่วยเปลี่ยนขนาดการใช้ยาแอสไพริน ผู้ป่วยเปลี่ยนจาก NOACs เป็นยาแอสไพริน รวมถึงผู้ป่วยที่มีปัญหาการใช้ยาแอสไพริน และผู้ป่วยที่มาปรึกษาตามนัดเภสัชกรในคลินิกแอสไพริน



รูปที่ 3.1 กระบวนการให้บริการทางเภสัชกรรมในคลินิกวาร์ฟาริน หน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก

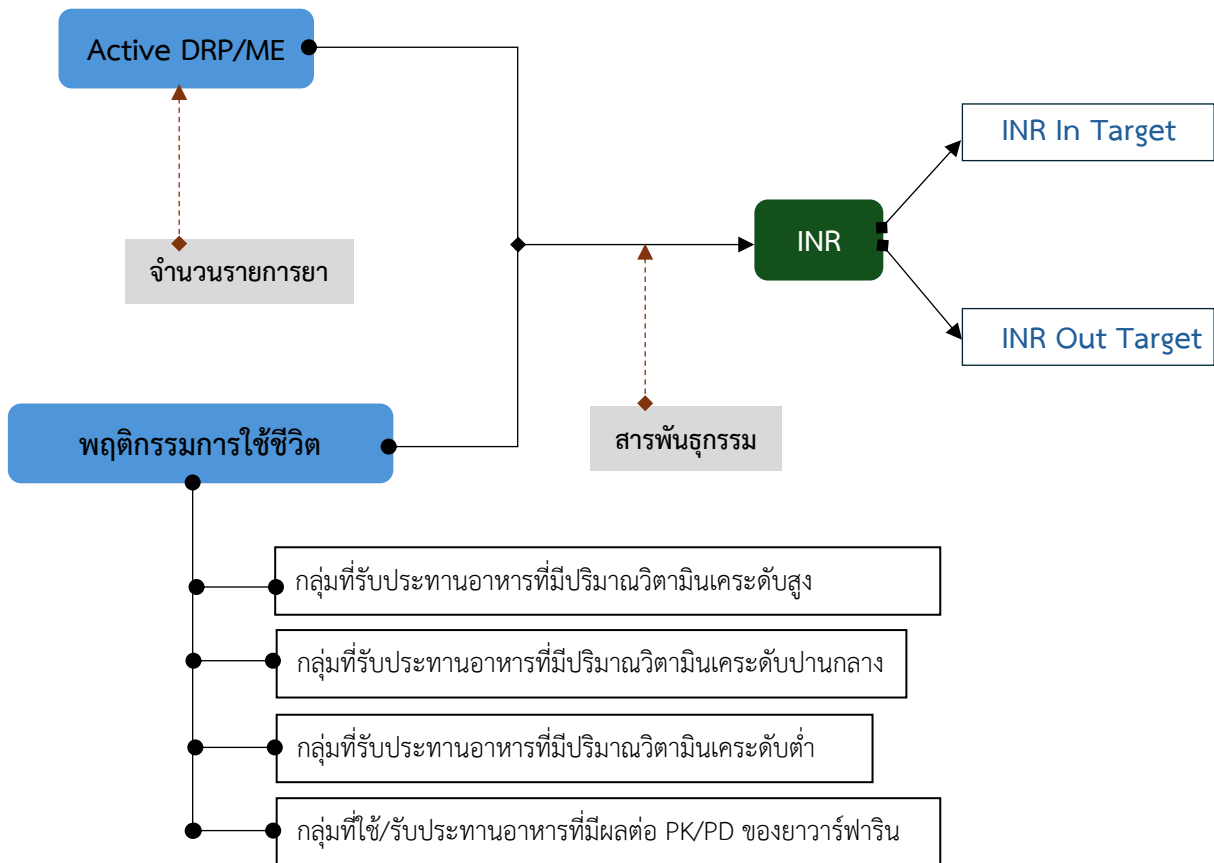
 เกณฑ์การคัดกรองผู้ป่วยเพื่อส่งปรึกษา หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก	
อาคารที่ปิงกร่า ชั้น G (โทร.3671) รหัสหน่วยงานในระบบ >> HIS: 215000	
Warfarin clinic รหัส 215001 - ผู้ป่วยใช้ยา warfarin ครั้งแรก - ผู้ป่วยมีค่า INR > 3 - ผู้ป่วยเปลี่ยนขนาดการใช้ยา - ผู้ป่วยเปลี่ยนจาก NOAC เป็น warfarin	DM clinic รหัส 215004 - ผู้ป่วยใช้ยาฉีดเบาหวานครั้งแรก - ผู้ป่วยต้องการรับชุดทิ้งหัวเข็ม (โครงการลดขยะ ลดติดเชื้อ)
ARV clinic รหัส 215003 - ผู้ป่วยใช้ยา ARV ครั้งแรก - ผู้ป่วยเปลี่ยนสูตรยา	NOAC clinic รหัส 215012 - ผู้ป่วยใช้ยา NOAC ครั้งแรก Apixaban (Eliquis) Rivaroxaban (Xarelto) Edoxaban (Lixiana) Dabigatran (Pradaxa) - ผู้ป่วยเปลี่ยนจาก warfarin เป็น NOAC
ยาเทคนิคพิเศษ รหัส 215006 - ยาพ่นจมูก น้ำเกลือล้างจมูก - ยาหยอดตา ยาหยอดหู - ยาสูดพ่น กระบอกลูกยาง - ยาเหน็บทวาร ยาเหน็บช่องคลอด - ยาแปะผิวหนัง ยาฉีดใต้ผิวหนัง - ยาเตรียมเฉพาะรายสำหรับเด็ก (small dose)	
SCARs รหัส 215007 - กลุ่มยา Sulfa : Co-trimoxazole, Sulfasalazine - กลุ่มยากันชัก : Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Lamotrigine - กลุ่มยา ARV : Abacavir, Efavirenz, Nevirapine, Raltegravir - กลุ่มยาเก๊าท์ : Allopurinol	
แพ้ยา รหัส 215008 - ผู้ป่วยใหม่ยังไม่ได้บันทึกประวัติแพ้ยา - ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา แต่ไม่มีบัตรแพ้ยา	
G6PD รหัส 215009 บันทึกประวัติโรคประจำตัว G6PD	
อื่นๆ รหัส 215010 - ผู้ป่วยมีปัญหาการใช้ยา ต้องการปรึกษาเภสัชกร - ผู้ป่วยมีบัตรนัดเภสัชกรรมของหน่วยบริบาลเภสัชกรรม	

 เกณฑ์การคัดกรองผู้ป่วยเพื่อส่งปรึกษา หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก	
อาคารเพชรรัตน์ ชั้น 3 (โทร.5181) รหัสหน่วยงานในระบบ >> HIS: 216000	
Warfarin clinic รหัส 216001 - ผู้ป่วยใช้ยา warfarin ครั้งแรก - ผู้ป่วยมีค่า INR > 3 - ผู้ป่วยเปลี่ยนขนาดการใช้ยา - ผู้ป่วยเปลี่ยนจาก NOAC เป็น warfarin	DM clinic รหัส 216004 - ผู้ป่วยใช้ยาฉีดเบาหวานครั้งแรก - ผู้ป่วยต้องการรับชุดทิ้งหัวเข็ม (โครงการลดขยะ ลดติดเชื้อ)
คลินิกอุ่นใจ รหัส 216005 คัดกรองตามเกณฑ์ที่กำหนดโดยแพทย์	NOAC clinic รหัส 216012 - ผู้ป่วยใช้ยา NOAC ครั้งแรก Apixaban (Eliquis) Rivaroxaban (Xarelto) Edoxaban (Lixiana) Dabigatran (Pradaxa) - ผู้ป่วยเปลี่ยนจาก warfarin เป็น NOAC
ยาเทคนิคพิเศษ รหัส 216006 - ยาพ่นจมูก น้ำเกลือล้างจมูก - ยาหยอดตา ยาหยอดหู - ยาสูดพ่น กระบอกลูกยาง - ยาเหน็บทวาร ยาเหน็บช่องคลอด - ยาแปะผิวหนัง ยาฉีดใต้ผิวหนัง - ยาเตรียมเฉพาะรายสำหรับเด็ก (small dose)	
SCARs รหัส 216007 - กลุ่มยา Sulfa : Co-trimoxazole, Sulfasalazine - กลุ่มยากันชัก : Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Lamotrigine - กลุ่มยา ARV : Abacavir, Efavirenz, Nevirapine, Raltegravir - กลุ่มยาเก๊าท์ : Allopurinol	
แพ้ยา รหัส 216008 - ผู้ป่วยใหม่ยังไม่ได้บันทึกประวัติแพ้ยา - ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา แต่ไม่มีบัตรแพ้ยา	
G6PD รหัส 216009 บันทึกประวัติโรคประจำตัว G6PD	
อื่นๆ รหัส 216010 - ผู้ป่วยมีปัญหาการใช้ยา ต้องการปรึกษาเภสัชกร - ผู้ป่วยมีบัตรนัดเภสัชกรรมของหน่วยบริบาลเภสัชกรรม	

รูปที่ 3.2 เกณฑ์การส่งปรึกษาเภสัชกร หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก

กรอบแนวคิดการวิจัย

ปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้น (Active DRP/ME) และพฤติกรรมการใช้ชีวิต ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของวิตามินเคในระดับที่แตกต่างกัน การรับประทานอาหารที่ส่งผลต่อ PK/PD ของยาแอสไพริน อาจส่งผลต่อค่า INR อยู่ในเป้าหมายได้ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลต่อค่า INR เช่น จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ สารพันธุกรรมในผู้ป่วยแต่ละราย และปัจจัยอื่น ที่ไม่ได้ทำการศึกษาในงานวิจัยนี้ ดังแสดงใน รูปที่ 3.3



รูปที่ 3.3 กรอบแนวคิดการวิจัย

นิยามตัวแปร

ผู้ป่วยใหม่ หมายถึง ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาอาร์ฟารินเป็นครั้งแรก ที่ถูกส่งปรึกษายังหน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและมาพบเภสัชกรตามนัดภายในระยะเวลา 1 ปี

ผู้ป่วยเก่า หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยใช้ยาอาร์ฟารินแต่มีการปรับขนาดการใช้ยาหรือพบปัญหาการใช้ยา ที่ถูกส่งปรึกษายังหน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและมาพบเภสัชกรตามนัดภายในระยะเวลา 1 ปี

พฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย หมายถึง การรับประทานอาหาร เครื่องดื่ม สมุนไพร วิตามิน อาหารเสริม หรือสิ่งอื่นที่อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาอาร์ฟาริน โดยจำแนกพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ดังแสดงใน ตารางที่ 3.1 ได้แก่

1. กลุ่มที่รับประทานอาหารที่มีวิตามินเคระดับสูง
2. กลุ่มที่รับประทานอาหารที่มีวิตามินเคระดับปานกลาง
3. กลุ่มที่รับประทานอาหารที่มีวิตามินเคระดับต่ำ
4. กลุ่มที่ใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic: PK) หรือเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic: PD) ของยาอาร์ฟาริน

ปัญหาการใช้ยา (Drug-related Problems: DRPs) หมายถึง เหตุการณ์หรือความเสี่ยงที่ส่งผลให้การใช้ยาของผู้ป่วยไม่เป็นไปตามเป้าหมาย หรือทำให้ไปถึงเป้าหมายช้าลง การจำแนกประเภทของปัญหาการใช้ยาในงานวิจัยนี้ ใช้นิยามของ (Pharmaceutical Care Network Association: PCNE Version 9.1)⁽⁵¹⁾ ในมิติกลุ่มสาเหตุของปัญหา (Causes: C) และจำแนกสาเหตุย่อยโดยใช้นิยามของ PCNE (V9.1) (รหัสสาเหตุย่อย: C1-C9) ร่วมกับ ข้อมูลสถานการณ์จริง (Real World Data) ที่พบการรายงานจากหน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก (รหัสสาเหตุย่อย: Ambu) โดยปัญหา (Problems: P) ด้านความปลอดภัยในการใช้ยา จะถูกนำมาผนวกในสาเหตุย่อย C9.2: สาเหตุอื่น ในหัวข้อ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังแสดงใน ตารางที่ 3.1

ปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้น (Active Problems) หมายถึง ปัญหาการใช้ยาที่เภสัชกรดักจับได้หลังจากเกิดเหตุการณ์ขึ้นแล้ว

ปัญหาการใช้ยาที่ป้องกันได้ (Preventable Problems) หมายถึง ปัญหาการใช้ยาที่เภสัชกรดักจับและป้องกันปัญหาได้ก่อนที่จะเกิดเหตุการณ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก หมายถึง ค่าไอเอ็นอาร์ (International Normalized Ratio: INR) โดยจำแนกผลลัพธ์เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (INR In Target) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2-3 และ กลุ่มที่มีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย (INR Out Target) ซึ่งมีค่า INR < 2 หรือ มีค่า INR > 3

ตารางที่ 3.1 การจำแนกพฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรค

อาหารที่มี วิตามินเคสูง	อาหารที่มี วิตามินเคปานกลาง	อาหารที่มี วิตามินเคต่ำ	PK/PD Related-Factor
กระเพรา	ผักกาดหอม (Iceberg)	กล้วย	กระเทียม
กะหล่ำดาว	ผักดองหวาน	ข้าวโพด	ไขมันชั้น
กะหล่ำปลี	มาเกอริน	ถั่วเขียว	ซิง
กวาดง	กระเจียวเขียว	ถั่วลูกไก่	คาโมมายล์
กวาดง	กะหล่ำดอก	น้ำมันงา	งาดำ
กุยช่าย	กะหล่ำปลีเขียว	น้ำมันดอกทานตะวัน	เซอเมเทศ
คะน้า	กะหล่ำปลีม่วง	มะเขือเทศ	ถั่วเขียว
เคล	กีวี	มันฝรั่ง	ทับทิม
ชะพลู	ไข่	มายองเนส	น้ำเกรปฟรุต
ตะกวดกะหล่ำ	ขึ้นฉ่าย		น้ำแครนเบอร์รี่
ตำลึง	แครอท		น้ำมันกัญชา
น้ำชาเขียว	ดอกขจร		บลูเบอร์รี่
น้ำมันคาโนลา	ตับ		ใบบัวบก
น้ำมันถั่วเหลือง	แตงกวา		ใบแปะก๊วย
บร็อคโคลี่	ถั่ว		พริกไทย
ปวยเล้ง	ถั่วเหลืองเมล็ดแห้ง		ฟ้าทะลายโจร
ผักกาดแก้ว	ถั่วลันเตา		มะม่วง
ผักโขม	ทูน่ากระป๋องในน้ำมัน		วิตามินซี
ผักสลัด	น้ำทับทิม		สับปะรด
มังสวิรัต	น้ำมันข้าวโพด		โสม
โหระพา	น้ำมันมะกอก		หอมหัวใหญ่
อาหารเจ	เบลคเบอร์รี่		แอลกอฮอล์
	ผักกาดหอม		
	ผักกาดหอม (Butterhead)		
	ผักกาดหอม (Cos)		
	สลัดกะหล่ำปลี (Coleslaw)		
	เนย		
	หน่อไม้ฝรั่ง		
	อโวคาโด		
	องุ่น		
	Ensure		

ตารางที่ 3.2 นิยามกลุ่มสาเหตุและสาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่พบในคลินิกบริบาลเภสัชกรรม

กลุ่มสาเหตุของ ปัญหาการใช้ยา (C:Causes)		สาเหตุย่อย	สถานะปัญหา
C1.การเลือกใช้ยา			
	C1.1	เลือกใช้ยาไม่เหมาะสม	Preventable
	C1.2	ได้รับยาไม่มีข้อบ่งชี้	Preventable
	C1.3	ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยา	Preventable
	C1.4	ได้รับยาซ้ำซ้อน	Preventable
	C1.5	ไม่ได้รับยาหรือได้รับยาไม่ครบถ้วน	Preventable
	C1.6	ได้รับยาหลายรายการในข้อบ่งชี้เดียวกัน	Preventable
C2.รูปแบบยา			
	C2.1	รูปแบบยาหรือสูตรยาไม่เหมาะสม	Preventable
C3.ขนาดการใช้ยา			
	C3.1	ขนาดการใช้ยาดำเกินไป	Active
	C3.2	ขนาดการใช้ยาสูงเกินไป	Active
	C3.3	ความถี่ในการให้ยาดำเกินไป	Active
	C3.4	ความถี่ในการให้ยาสูงเกินไป	Active
	C3.5	เวลาในการบริหารยาคาดเคลื่อน	Preventable
	Ambu.C3.6	สั่งขนาดการใช้ยาผิด	Preventable
	Ambu.C3.7	คำนวณ TWD ผิด	Preventable
	Ambu.C3.8	ไม่ปรับขนาดยาตามการทำงานของตับ/ไต	Preventable
	Ambu.C3.9	ปรับวิธีการรับประทานยาไม่เหมาะสม	Preventable
	Ambu.C3.10	สั่งยาผิดความแรง	Preventable
C4.ระยะเวลาในการสั่งใช้ยา			
	C4.1	ระยะเวลาในการสั่งใช้ยาสั้นเกินไป	Active
	C4.2	ระยะเวลาในการสั่งใช้ยานานเกินไป	Active
C5.การจ่ายยา			
	C5.1	ยาไม่พร้อมให้สั่งใช้	Preventable
	C5.2	ไม่มีข้อมูลวิธีการใช้ยาที่จำเป็น/ให้ข้อมูลคลาดเคลื่อน	Preventable
	C5.3	แนะนำการใช้ยาผิดรายการหรือผิดความแรง (OTC)	Preventable
	C5.4	จ่ายยาผิดรายการหรือผิดความแรง	Preventable
	Ambu.C5.5	จ่ายปากกาเบาหวานคลาดเคลื่อน (DM Clinic)	Preventable
	Ambu.C5.6	จ่ายยาผิดคน	Preventable
	Ambu.C5.7	จ่ายยาผิดจำนวน	Preventable
C6.การบริหารยาโดยบุคลากรทางการแพทย์			
	C6.1	บุคลากรทางการแพทย์บริหารยาคาดเคลื่อน	Preventable
		บุคลากรทางการแพทย์แจ้งเวลาใช้ยาคาดเคลื่อน	Preventable

ตารางที่ 3.2 นิยามกลุ่มสาเหตุและสาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่พบในคลินิกบริหารเภสัชกรรม (ต่อ)

กลุ่มสาเหตุของ ปัญหาการใช้ยา (C:Causes)	สาเหตุย่อย		สถานะปัญหา
C7.ผู้ป่วย			
	C7.1	ตั้งใจใช้ยาน้อยกว่าแพทย์สั่ง	Active
	C7.2	ใช้ยามากกว่าแพทย์สั่ง	Active
	C7.3	ใช้ยาผิดวัตถุประสงค์	Active
	C7.4	ตั้งใจใช้ยาที่ไม่จำเป็น	Active
	C7.5	รับประทานอาหารหรือยาที่เกิดอันตรกิริยา	Active
	C7.6	เก็บยาไม่เหมาะสม	Active
	C7.7	ใช้ยาผิดเวลาหรือความถี่ไม่เหมาะสม	Active
	C7.8	ใช้ยาคลาดเคลื่อนไปจากที่แพทย์สั่งโดยไม่ได้ตั้งใจ	Active
	C7.9	ผู้ป่วยมีข้อจำกัดด้านร่างกายทำให้ใช้ยาไม่ได้	Active
	C7.10	ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจคำสั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม	Active
	Ambu.C7.11	ไม่ได้ระบุสาเหตุ	Active
C8.การส่งต่อผู้ป่วย			
	C8.1	MR คลาดเคลื่อน	Preventable
C9.สาเหตุอื่น			
	C9.1	ไม่มีการตรวจวัดผลลัพธ์ที่จำเป็น	Preventable
	C9.2	สาเหตุอื่น	Preventable
	(P:Problems)	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	Active
	C9.3	ไม่สามารถระบุสาเหตุ	Preventable

เครื่องมือวัดตัวแปร

งานวิจัยนี้ใช้ข้อมูลทุติยภูมิจาก หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล โดย ข้อมูลปัญหาการใช้ยาและพฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วย ได้จากการประเมินของเภสัชกรหน่วยบริหารเภสัชกรรม ผู้ป่วยนอก ซึ่งมีความชำนาญในการปฏิบัติงานในคลินิกบริหารเภสัชกรรม และ ค่า INR ได้จากการบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเข้า เกณฑ์การคัดออก และเกณฑ์การหยุดการวิจัย

เกณฑ์การคัดเข้า

ข้อมูลจากผู้ป่วยที่มารับบริการในคลินิกวาร์ฟาริน ณ หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2562 ถึงเดือนเมษายน 2567 จากแบบเก็บข้อมูล Am Care 2023: Warfarin Clinic

เกณฑ์การคัดออก

ระเบียน (Record) ที่มีการสูญหายของตัวแปรมากกว่า 20% ของจำนวนตัวแปรที่จะใช้ในการวิเคราะห์ จะถูกคัดออกจากฐานข้อมูล

กระบวนการขอคำยินยอมแก่อาสาสมัครให้เข้าร่วมการวิจัยและการได้มาซึ่งอาสาสมัคร

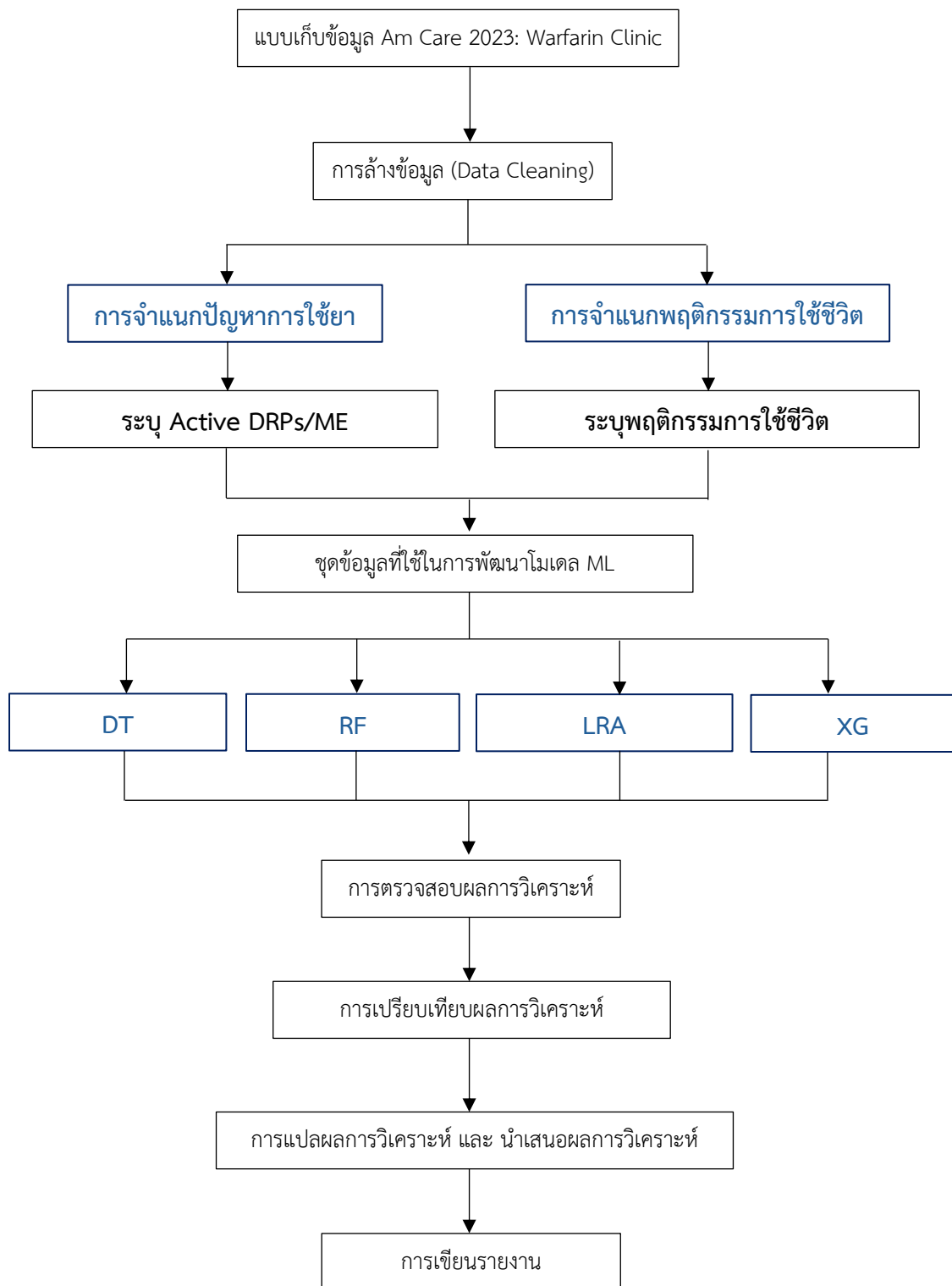
ไม่มีการขอความยินยอมแก่อาสาสมัครรายบุคคล เนื่องจากการวิจัยโดยใช้ข้อมูลทุติยภูมิ แต่ได้ขอพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัย จากคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล รวมทั้งขออนุญาตใช้ข้อมูลจากคนดี คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล (COA: 136/2567, Exp:29/07/2025) และประสานงานเพื่อขอข้อมูลจากหน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย ประกอบด้วย 7 ขั้นตอน ดังแสดงใน รูปที่ 3.4

1. การล้างข้อมูล (Data Cleaning)
2. การจำแนกกลุ่มปัญหาการใช้ยา
3. การจำแนกกลุ่มพฤติกรรมการใช้ชีวิต
4. การวิเคราะห์ข้อมูล โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของอัลกอริทึมการเรียนรู้ของเครื่องในการทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกจำนวน 4 เทคนิค ได้แก่ ต้นไม้ตัดสินใจ (Decision Tree: DT) Random Forest (RF) การถดถอยโลจิสติก (Logistic Regression Analysis: LRA) และ XG-Boost (XG) จากนั้นจึงนำเสนอผลวิเคราะห์จากการใช้อัลกอริทึมที่ให้ประสิทธิภาพในการสร้างแบบจำลองสูงสุด
5. การตรวจสอบผลการวิเคราะห์
6. การแปลผลการวิเคราะห์และนำเสนอผลการวิเคราะห์
7. การเขียนรายงาน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล โดยการเข้ารหัสข้อมูลรายบุคคล ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลที่สามารถเชื่อมโยงถึงการระบุตัวตนของผู้ป่วยโดยตรง โดยข้อมูลทั้งหมดจะถูกเก็บไว้ในไฟล์คอมพิวเตอร์ส่วนตัวของผู้วิจัยแบบเข้ารหัสผ่าน เป็นระยะเวลา 10 ปี หลังสิ้นสุดการวิจัย



รูปที่ 3.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

ตารางที่ 3.3 การบริหารงานและตารางเวลาในการวิจัย

ตารางบริหารงาน	พ.ค. 67	มิ.ย. 67	ก.ค. 67	ส.ค. 67	ก.ย. 67	ต.ค. 67	พ.ย. 67	ธ.ค. 67	ม.ค. 68
1. กำหนดหัวข้อ	→								
2. ทบทวนวรรณกรรม		→							
3. เขียนโครงการ			→						
4. เสนอโครงการ				→					
5. ขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัย				→					
6. รวบรวมและล้างข้อมูล					→				
7. วิเคราะห์ข้อมูลและตรวจสอบผล						→		→	
8. รายงานผล									→

ความลำเอียงหรืออคติ

ความลำเอียงจากการคัดเลือก คือ ความลำเอียงที่คาดว่าจะมีได้ในการเลือกประชากรตัวอย่างในการศึกษา ซึ่งป้องกันได้ด้วยการระบุเกณฑ์การคัดเลือกข้อมูลทุกมิติที่นำมาวิเคราะห์อย่างชัดเจน

ความลำเอียงจากการได้ข้อมูลที่มาจากปฏิบัติ คือ การได้ข้อมูลซึ่งคาดว่าจะทำให้มีความลำเอียงต่อผลการศึกษา ได้แก่ ความคลาดเคลื่อนจากการประเมินและบันทึกปัญหาการใช้ยา ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการวิจัยด้วยข้อมูลทุกมิติ

ความเสี่ยงและผลข้างเคียงที่อาจเกิด

ความเสี่ยงไม่เกินกว่าความเสี่ยงที่ผู้ป่วยได้รับในการให้บริบาลทางเภสัชกรรม ในระบบการให้บริการตามปกติของโรงพยาบาล

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ได้ดำเนินการโดยใช้ข้อมูลทุกมิติ ด้วยการยึดหลักการให้ความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการเข้าถึงข้อมูล การคัดลอกข้อมูลแบบภาพรวม หลักคุณประโยชน์ (Beneficence) โดยคาดว่าจะผลวิจัยจะให้คุณประโยชน์ต่อสังคม ได้องค์ความรู้เพื่อใช้ในการปรับกระบวนการให้บริบาลทางเภสัชกรรมให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น และหลักความยุติธรรม (Justice) โดยการคัดเลือกข้อมูลอย่างไม่มีอคติ กำหนดการนำเข้าข้อมูลอย่างชัดเจน

ข้อจำกัด

เป็นการศึกษาที่ใช้ข้อมูลทุติยภูมิ ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในการควบคุมตัวแปรและข้อมูล ที่อาจเกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย มีความผันแปรและความหลากหลายในการเก็บข้อมูล ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการนำผลการวิจัยที่ได้ไปประยุกต์ใช้กับประชากรที่มีบริบทแตกต่างกัน

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและแนวทางแก้ไข

ข้อมูลทุติยภูมิบางส่วนอาจไม่ถูกต้องหรือไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย นักวิจัยจะจัดการข้อมูลด้วยการ ล้างข้อมูล (Data Cleaning) ก่อนที่จะเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ข้อมูล

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล อภิปรายผล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่มารับบริการในคลินิกการฟาริน โรงพยาบาลศิริพยาบาล ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2562 ถึงเดือนเมษายน 2567 จำนวน 5,411 ราย จำแนกเป็นกลุ่มผู้ป่วยใหม่ จำนวน 150 ราย (ร้อยละ 2.77) และกลุ่มผู้ป่วยเก่า จำนวน 5,261 ราย (ร้อยละ 97.23) ข้อมูลที่นำเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ประกอบด้วย ข้อมูลรายครั้งของการประเมินปัญหาการใช้ยาของผู้ป่วยนอกที่มารับบริการในคลินิกการฟาริน ในช่วงระยะเวลาดังกล่าว จำนวนทั้งหมด 14,417 ครั้ง และผลลัพธ์ทางคลินิกที่ใช้ในงานวิจัย (ค่า INR) จำนวน 13,396 ครั้ง (ร้อยละ 92.92)

ผลการวิเคราะห์การทำเหมืองข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกซึ่งพิจารณาจากค่า INR ของผู้ป่วย โดยจำแนกค่า INR ออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ได้แก่ กลุ่มที่มีค่า INR เป็นไปตามเป้าหมาย (INR In Target) และ กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่มีค่า INR ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (INR Out Target) ด้วยปัจจัยทำนาย 2 ปัจจัย ได้แก่ ปัญหาการใช้ยาและพฤติกรรมการใช้ชีวิต การวิเคราะห์ใช้โมเดลการเรียนรู้ของเครื่อง (Machine Learning: ML) ซึ่งเป็นเทคนิคในกลุ่มของการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล (Data Mining Analysis) ที่มุ่งเน้นการสร้างโมเดลทำนายเหตุการณ์ที่นักวิจัยสนใจด้วยตัวแปรแวดล้อม โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพการเรียนรู้ของเครื่องจากการใช้อัลกอริทึม 4 วิธี ได้แก่ Decision Tree (DT) Random Forest (RF) Logistic Regression Analysis (LRA) และ XG-Boost (XG) จากนั้นจึงพิจารณาเลือกใช้ผลลัพธ์การเรียนรู้ของเครื่องที่มีประสิทธิภาพสูงสุดมาใช้อธิบายผลการวิเคราะห์ข้อมูล โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. ลักษณะของข้อมูลที่ใช้เข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ข้อมูล

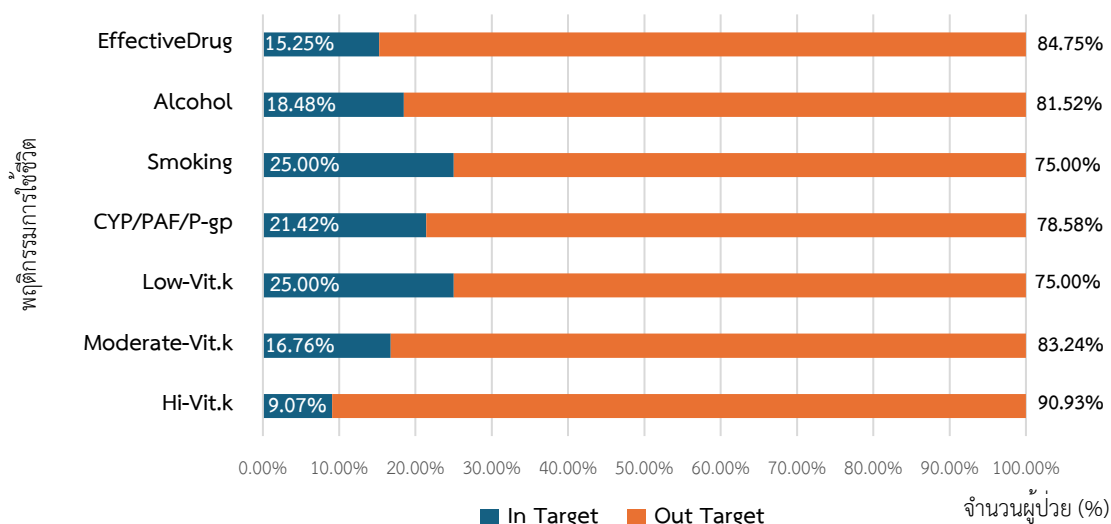
ผลการวิเคราะห์จำแนกผลลัพธ์ทางคลินิก (ค่า INR) พบว่า จำนวนผลการรักษาทั้งหมด 13,396 ครั้ง มีรายการที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกที่เป็นไปตามเกณฑ์ จำนวน 4,118 ครั้ง (ร้อยละ 29.09) และไม่เป็นไปตามเกณฑ์จำนวน 9,278 ครั้ง (ร้อยละ 70.91) ดังแสดงใน ตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิก

ผลลัพธ์ทางคลินิก	จำนวน (%)	
ค่า INR เป็นไปตามเป้าหมาย (INR In Target)	4,118	30.74%
ค่า INR ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (INR Out Target)	9,278	69.26%
ผลรวม	14,153	100.00%

พฤติกรรมการใช้ชีวิตกับผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยในคลินิกวาร์ฟาริน

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ทางคลินิกจากพฤติกรรมการใช้ชีวิต พบว่า กลุ่มที่รับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง จำนวน 397 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 361 ครั้ง (ร้อยละ 90.93) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 36 ครั้ง (ร้อยละ 9.07) กลุ่มที่รับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับปานกลาง จำนวน 525 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 437 ครั้ง (ร้อยละ 83.24) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 88 ครั้ง (ร้อยละ 16.76) กลุ่มที่รับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับต่ำ จำนวน 12 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 9 ครั้ง (ร้อยละ 75.00) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 25.00) กลุ่มที่ใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อ PK/PD ของยาวาร์ฟาริน จำนวน 1,060 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 833 ครั้ง (ร้อยละ 78.58) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 227 ครั้ง (ร้อยละ 21.42) กลุ่มที่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ จำนวน 44 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 33 ครั้ง (ร้อยละ 75.00) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 11 ครั้ง (ร้อยละ 25.00) ในขณะที่กลุ่มที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ จำนวน 92 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 75 ครั้ง (ร้อยละ 81.52) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 17 ครั้ง (ร้อยละ 18.48) และกลุ่มที่รับประทานยาที่เกิดอันตรกิริยา จำนวน 459 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 389 ครั้ง (ร้อยละ 84.75) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 70 ครั้ง (ร้อยละ 15.25) ดังแสดงใน ตารางที่ 4.2 และ รูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิกและพฤติกรรมการใช้ชีวิต (%)

ตารางที่ 4.2 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิกและพฤติกรรมการใช้ชีวิต

พฤติกรรมการใช้ชีวิต	ผลลัพธ์ทางคลินิก		ผลรวม
	ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย	เป็นไปตามเป้าหมาย	
การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเค ระดับสูง (ตัวแปร: Hi-Vit.k)	361 (90.93%)	36 (9.07%)	397 (100.00%)
การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเค ระดับปานกลาง (ตัวแปร: Moderate-Vit.k)	437 (83.24%)	88 (16.76%)	525 (100.00%)
การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามิน เคระดับต่ำ (ตัวแปร: Low-Vit.k)	9 (75.00%)	3 (25.00%)	12 (100.00%)
การใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อ PK/PD (ตัวแปร: CYP/PAF/P-gp)	833 (78.58%)	227 (21.42%)	1,060 (100.00%)
มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ (ตัวแปร: Smoking)	33 (75.00%)	11 (25.00%)	44 (100.00%)
การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (ตัวแปร: Alcohol)	75 (81.52%)	17 (18.48%)	92 (100.00%)
การใช้/รับประทานยาที่เกิดอันตรกิริยา (ตัวแปร: EffectiveDrug)	389 (84.75%)	70 (15.25%)	459 (100.00%)

ปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้น (Active DRPs) กับผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยในคลินิกการฟาริน

ผลการวิเคราะห์แสดงสาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้น (Active DRPs/ME) ในคลินิกการฟาริน จำแนกออกเป็น 10 แบบ ดังนี้ กลุ่มสาเหตุการเลือกใช้ยา (C1) สาเหตุย่อยผู้ป่วยได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยา (C1.3) จำนวน 394 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 337 ครั้ง (ร้อยละ 85.53) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 57 ครั้ง (ร้อยละ 14.47) กลุ่มสาเหตุขนาดการใช้ยา (C3) สาเหตุย่อยขนาดการใช้ยาต่ำเกินไป (C3.1) จำนวน 216 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 202 ครั้ง (ร้อยละ 93.52) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 14 ครั้ง (ร้อยละ 6.48) สาเหตุย่อยขนาดการใช้ยาสูงเกินไป (C3.2) จำนวน 173 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 164 ครั้ง (ร้อยละ 94.80) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 9 ครั้ง (ร้อยละ 5.20) ดังแสดงใน ตารางที่ 4.3 และ รูปที่ 4.2

เมื่อพิจารณากลุ่มสาเหตุผู้ป่วย (C7) สาเหตุย่อยผู้ป่วยตั้งใจใช้น้อยกว่าแพทย์สั่ง (C7.1) จำนวน 159 ครั้ง มีผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 140 ครั้ง (ร้อยละ 88.05) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 19 ครั้ง (ร้อยละ 11.95) สาเหตุย่อยผู้ป่วยใช้ยามากกว่าแพทย์สั่ง (C7.2) จำนวน 232 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 178 ครั้ง (ร้อยละ 76.72) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย

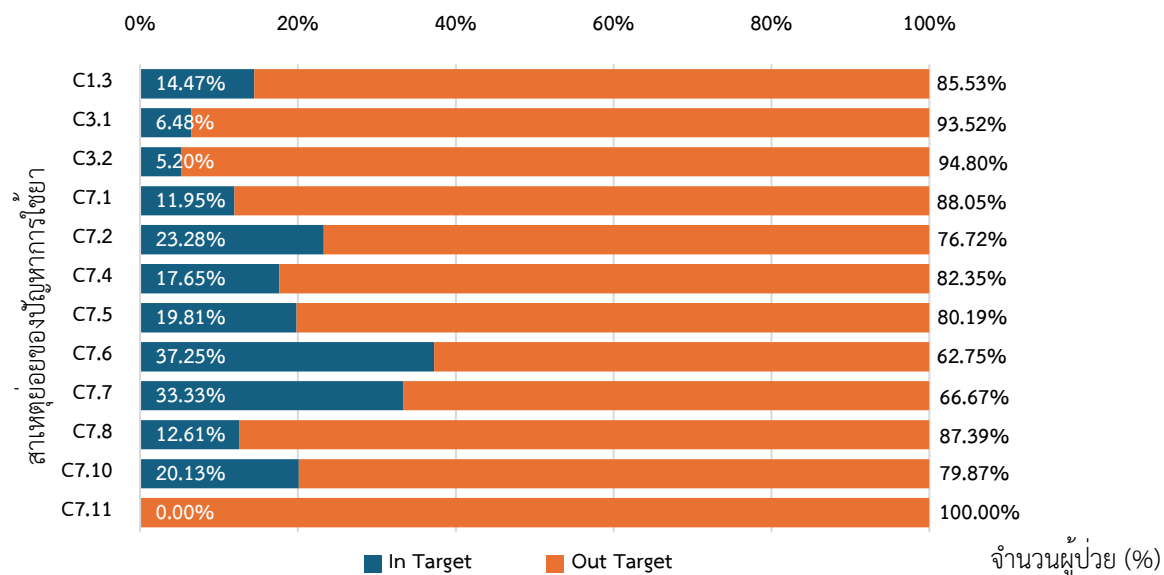
จำนวน 54 ครั้ง (ร้อยละ 23.28) สาเหตุย่อยผู้ป่วยตั้งใจใช้ยาที่ไม่จำเป็น (C7.4) จำนวน 17 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 14 ครั้ง (ร้อยละ 82.35) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 17.65) สาเหตุย่อยรับประทานอาหารหรือยาที่เกิดอันตรกิริยา (C7.5) จำนวน 3,281 ครั้ง ผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 2,631 ครั้ง (ร้อยละ 80.19) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 650 ครั้ง (ร้อยละ 19.81) สาเหตุย่อยจำนวนการรักษาที่พบว่าผู้ป่วยเก็บยาไม่เหมาะสม (C7.6) จำนวน 51 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 32 ครั้ง (ร้อยละ 62.75) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 19 ครั้ง (ร้อยละ 37.25) สาเหตุย่อยผู้ป่วยใช้ยาผิดเวลาหรือความถี่ไม่เหมาะสม (C7.7) จำนวน 3 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 2 ครั้ง (ร้อยละ 66.67) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 1 ครั้ง (ร้อยละ 33.33) สาเหตุย่อยผู้ป่วยใช้ยาคลาดเคลื่อนไปจากที่แพทย์สั่งโดยไม่ได้ตั้งใจ (C7.8) จำนวน 991 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 866 ครั้ง (ร้อยละ 87.39) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 125 ครั้ง (ร้อยละ 12.61) สาเหตุย่อยผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจคำสั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม (C7.10) จำนวน 154 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 123 ครั้ง (ร้อยละ 79.87) และมีผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย จำนวน 31 ครั้ง (ร้อยละ 20.13) และสาเหตุย่อยผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามคำแนะนำโดยไม่ได้ระบุสาเหตุ (C7.11) จำนวน 5 ครั้ง มีผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามเป้าหมายในทุกกรณี ดังแสดงใน ตารางที่ 4.3 และ รูปที่ 4.2

ตารางที่ 4.3 สาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่พบในคลินิกการฟารินจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิก

สาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยา	ผลลัพธ์ทางคลินิก		ผลรวม
	ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย	เป็นไปตามเป้าหมาย	
ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยา (C1.3)	337 (85.53%)	57 (14.47%)	394 (100.00%)
ขนาดการใช้ยาดำเกินไป (C3.1)	202 (93.52%)	14 (6.48%)	216 (100.00%)
ขนาดการใช้ยาสูงเกินไป (C3.2)	164 (94.80%)	9 (5.20%)	173 (100.00%)
ตั้งใจใช้น้อยกว่าแพทย์สั่ง (C7.1)	140 (88.05%)	19 (11.95%)	159 (100.00%)
ใช้ยามากกว่าแพทย์สั่ง (C7.2)	178 (76.72%)	54 (23.28%)	232 (100.00%)
ตั้งใจใช้ยาที่ไม่จำเป็น (C7.4)	14 (82.35%)	3 (17.65%)	17 (100.00%)
รับประทานอาหารหรือยาที่เกิดอันตรกิริยา (C7.5)	2,631 (80.19%)	650 (19.81%)	3,281 (100.00%)
การเก็บยาไม่เหมาะสม (C7.6)	32 (62.75%)	19 (37.25%)	51 (100.00%)
ใช้ยาผิดเวลาหรือความถี่ไม่เหมาะสม (C7.7)	2 (66.67%)	1 (33.33%)	3 (100.00%)
ใช้ยาคลาดเคลื่อนไปจากที่แพทย์สั่งโดยไม่ได้ตั้งใจ (C7.8)	866 (87.39%)	125 (12.61%)	991 (100.00%)
ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจคำสั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม (C7.10)	123 (79.87%)	31 (20.13%)	154 (100.00%)
ไม่ได้ใช้ยาตามคำแนะนำ (ไม่ได้ระบุสาเหตุ) (C7.11)	5 (100.00%)	0 (0.00%)	5 (100.00%)

หมายเหตุ สาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้น (Active DRPs/ME) ที่ไม่พบในคลินิกการฟาริน คือ ใช้ยาผิดวัตถุประสงค์ (C7.3)

และผู้ป่วยมีข้อจำกัดด้านร่างกายทำให้ใช้ยาไม่ได้ (C7.9) จึงละไว้ไม่ได้นำเสนอในการรายงานครั้งนี้



รูปที่ 4.2 สาเหตุย่อยของปัญหาการใช้ยาที่พบในคลินิกกัวร์ฟารินจำแนกตามผลลัพธ์ทางคลินิก (%)

2. ผลการวิเคราะห์โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยด้วยการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล

การวิเคราะห์โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟารินด้วยการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล มีเป้าประสงค์สำคัญในการสร้างโมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟาริน โดยใช้หลักการเรียนรู้ของเครื่อง (Machine Learning: ML) ด้วยการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิภาพผลการเรียนรู้ของเครื่อง 4 วิธีการ ประกอบด้วย Decision Tree (DT) Random Forest (RF) Logistic Regression Analysis (LRA) และ XG-boost (XG) โดยใช้สารสนเทศจากโมเดลที่แสดงประสิทธิภาพการเรียนรู้ของเครื่องสูงที่สุด มาอธิบายบทบาทและความสำคัญของตัวแปรที่เป็นปัจจัยนำเข้าเพื่อทำนายผลลัพธ์ทางคลินิก

อย่างไรก็ตามจากผลการวิเคราะห์จำแนกกลุ่มผู้ป่วย ดังแสดงใน ตารางที่ 4.1 พบว่าสัดส่วนของผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟารินกลุ่มที่เป็นไปตามเป้าหมายและไม่เป็นไปตามเป้าหมาย มีความแตกต่างกันประมาณ 2.25 เท่า โดยกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นไปตามเป้าหมาย เท่ากับ ร้อยละ 30.74 และกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกไม่เป็นไปตามเป้าหมาย เท่ากับ ร้อยละ 69.26 ทำให้ข้อมูลชุดนี้เป็นข้อมูลที่มีคุณลักษณะไม่สมดุล (Imbalanced Data) ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการเรียนรู้ของเครื่องในการจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิก⁽⁵²⁾ จึงควรปรับความสมดุลของข้อมูลก่อนนำเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ ทั้งนี้ในการศึกษานี้จะใช้ อัลกอริทึมในการปรับสมดุลของข้อมูลด้วยวิธีสุ่มเกิน (Over Sampling Methods) โดยใช้หลักการสร้างข้อมูลเสมือนในกลุ่มที่มีจำนวนน้อยกว่า (กลุ่มรอง) ให้มีจำนวนเพิ่มขึ้นจนใกล้เคียงกับกลุ่มที่มีจำนวนมากกว่า (กลุ่มหลัก) โดยข้อมูลใหม่ที่ได้สมดุลแล้วจะเป็นข้อมูลที่มีองค์ประกอบตรงกันกับข้อมูลเดิม การปรับสมดุลของข้อมูลครั้งนี้เลือกใช้เทคนิค Synthetic Minority Oversampling Technique (SMOTE) ในการสร้างข้อมูลเสมือนเพื่อเพิ่ม

ตัวอย่างในกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นไปตามเป้าหมายอีก 1 เท่า ซึ่งเท่ากับ จำนวน 4,118 แถวข้อมูล ทำให้หลังจากปรับสมดุลของข้อมูลแล้วมีจำนวนข้อมูลในกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นไปตามเป้าหมายทั้งหมด จำนวน 17,514 แถว ดังแสดงใน ตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 จำนวนแถวข้อมูลก่อนและหลังการปรับสมดุลของข้อมูล

ผลลัพธ์ทางคลินิก	จำนวน (ก่อนปรับ)		จำนวน (หลังปรับ)	
ค่า INR เป็นไปตามเป้าหมาย (INR In Target)	4,118	30.74%	8,236	47.03%
ค่า INR ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (INR Out Target)	9,278	69.26%	9,278	52.97%
ผลรวม	13,396	100.00%	17,514	100.00%

หมายเหตุ การศึกษาครั้งนี้กำหนดให้ ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (INR Out Target) เป็นกลุ่มที่สนใจ (Code=1)

ปัจจัยที่ใช้ทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟาริน ประกอบด้วย ปัจจัย 2 กลุ่ม จำนวนรวม 19 ตัวแปร ดังนี้ ปัจจัยกลุ่มที่ 1 คือ พฤติกรรมการใช้ชีวิต ประกอบด้วย การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง (Hi-Vit.k) การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับปานกลาง (Moderate-Vit.k) การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับต่ำ (Low-Vit.k) การใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อ PK/PD ของยารวาร์ฟาริน (CYP/PAF/P-gp) การสูบบุหรี่ (Smk) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (Alc) และการรับประทานยาที่เกิดอันตรกิริยา (EffectiveDrug) ปัจจัยกลุ่มที่ 2 คือ ปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้น (Active DRPs/ME) ประกอบด้วย การได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยา (C1.3) ขนาดการใช้ยาดำเกินไป (C3.1) ขนาดการใช้ยาสูงเกินไป (C3.2) ตั้งใจใช้นาน้อยกว่าแพทย์สั่ง (C7.1) ใช้นานกว่าแพทย์สั่ง (C7.2) ตั้งใจใช้ยาที่ไม่จำเป็น (C7.4) รับประทานอาหารหรือยาที่เกิดอันตรกิริยา (C7.5) เกียยาไม่เหมาะสม (C7.6) ใช้ยาผิดเวลาหรือความถี่ไม่เหมาะสม (C7.7) ใช้นายาลดเคลื่อนไปจากที่แพทย์สั่งโดยไม่ได้ตั้งใจ (C7.8) ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจคำสั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม (C7.10) และผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามคำแนะนำโดยไม่ได้ระบุสาเหตุ (C7.11)

อย่างไรก็ตามบางปัจจัยมีความซ้ำซ้อนกันระหว่างปัจจัยกลุ่มพฤติกรรมการใช้ชีวิตและปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้น อันเนื่องมาจากกระบวนการบันทึกข้อมูลในระบบฐานข้อมูล ประกอบด้วยคู่ปัจจัยดังนี้

- คู่ที่ 1 การใช้/รับประทานยาที่เกิดอันตรกิริยา (EffectiveDrug) และ การได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยา (C1.3)
- คู่ที่ 2 การใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อ PK/PD (CYP/PAF/P-gp) และ การรับประทานอาหารหรือยาที่เกิดอันตรกิริยา (C7.5)

ดังนั้นในการวิเคราะห์ครั้งนี้จึงลดทอนตัวแปรทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟาริน ออกจากการวิเคราะห์จำนวน 2 ตัวแปรคือ การได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยา (C1.3) และรับประทานอาหารหรือยาที่เกิด

อันตรกิริยา (C7.5) รวมเป็นตัวแปรที่ใช้ในการทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟารินครั้งนี้เท่ากับ 17 ตัว

ผลการวิเคราะห์โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟารินด้วยโมเดลทั้ง 4 วิธี โดยพิจารณาผลลัพธ์หลังจากการปรับสมดุลของข้อมูลแล้ว พบว่า โมเดลทั้ง 4 แบบ มีประสิทธิภาพในการจำแนกข้อมูลแตกต่างกันเล็กน้อย โดยโมเดล Random Forest (RF) เป็นโมเดลที่มีประสิทธิภาพการจำแนกข้อมูลสูงที่สุด โดยมีอัตราความถูกต้องในการจำแนก (Accuracy Rate) เท่ากับ 59.5% มีความไวในการจำแนกกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (Sensitivity) เท่ากับ 34.1% มีความจำเพาะในการจำแนกกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นไปตามเป้าหมาย (Specificity) เท่ากับ 88.3% (AUC=0.618, F1-Score=0.472, Accuracy Rate=0.595, Precision=0.767, Sensitivity=0.341, Specificity=0.883 ดังแสดงใน ตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 ผลการวิเคราะห์โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟาริน 4 วิธีการ

โมเดล	AUC	F1-Score	Accuracy Rate	Precision	Sensitivity	Specificity
DT	0.609	0.444	0.586	0.776	0.311	0.899
RF	0.618	0.472	0.595	0.767	0.341	0.883
LRA	0.618	0.472	0.595	0.766	0.341	0.882
XG	0.616	0.468	0.594	0.767	0.337	0.884

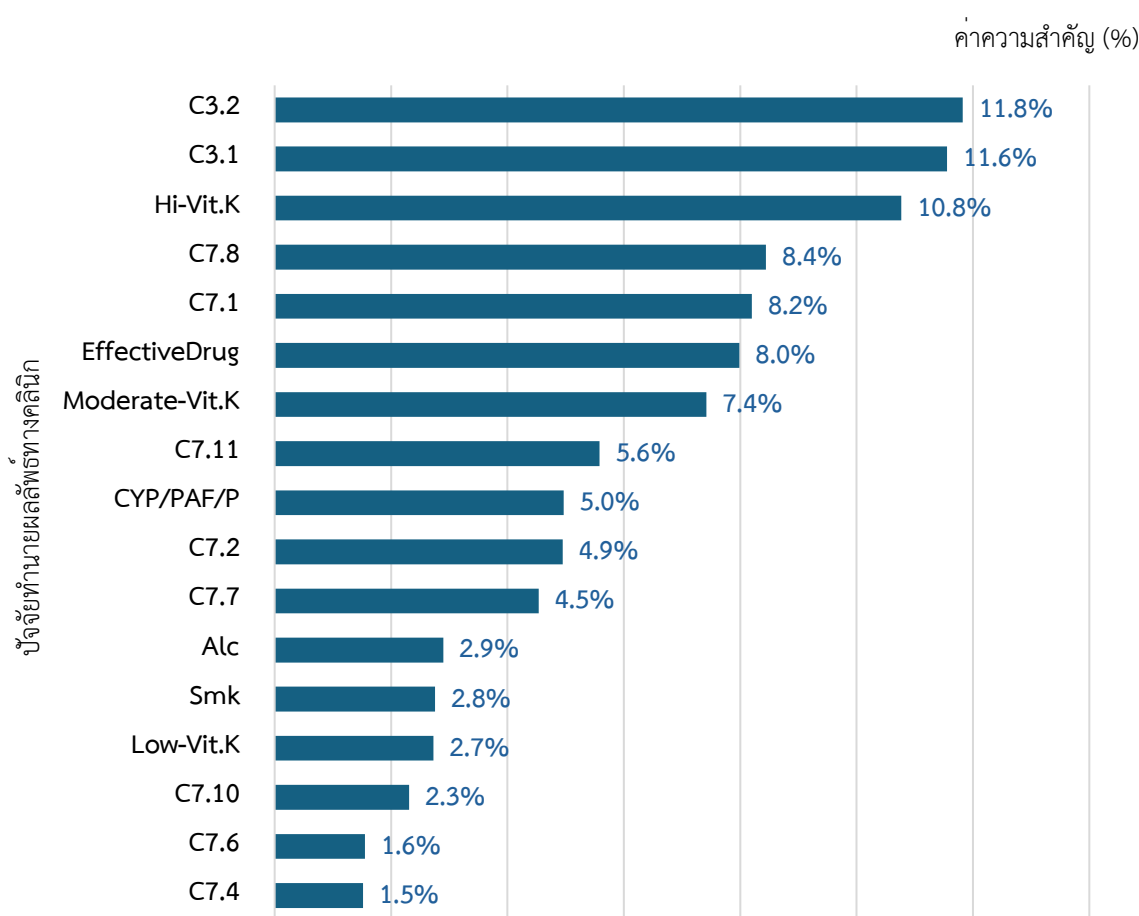
หมายเหตุ การศึกษาครั้งนี้กำหนดให้ ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (INR Out Target) เป็นกลุ่มที่สนใจ (Code=1)

ดังนั้นผลการศึกษานี้จะนำเสนอสารสนเทศที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลในโมเดล Random Forest ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

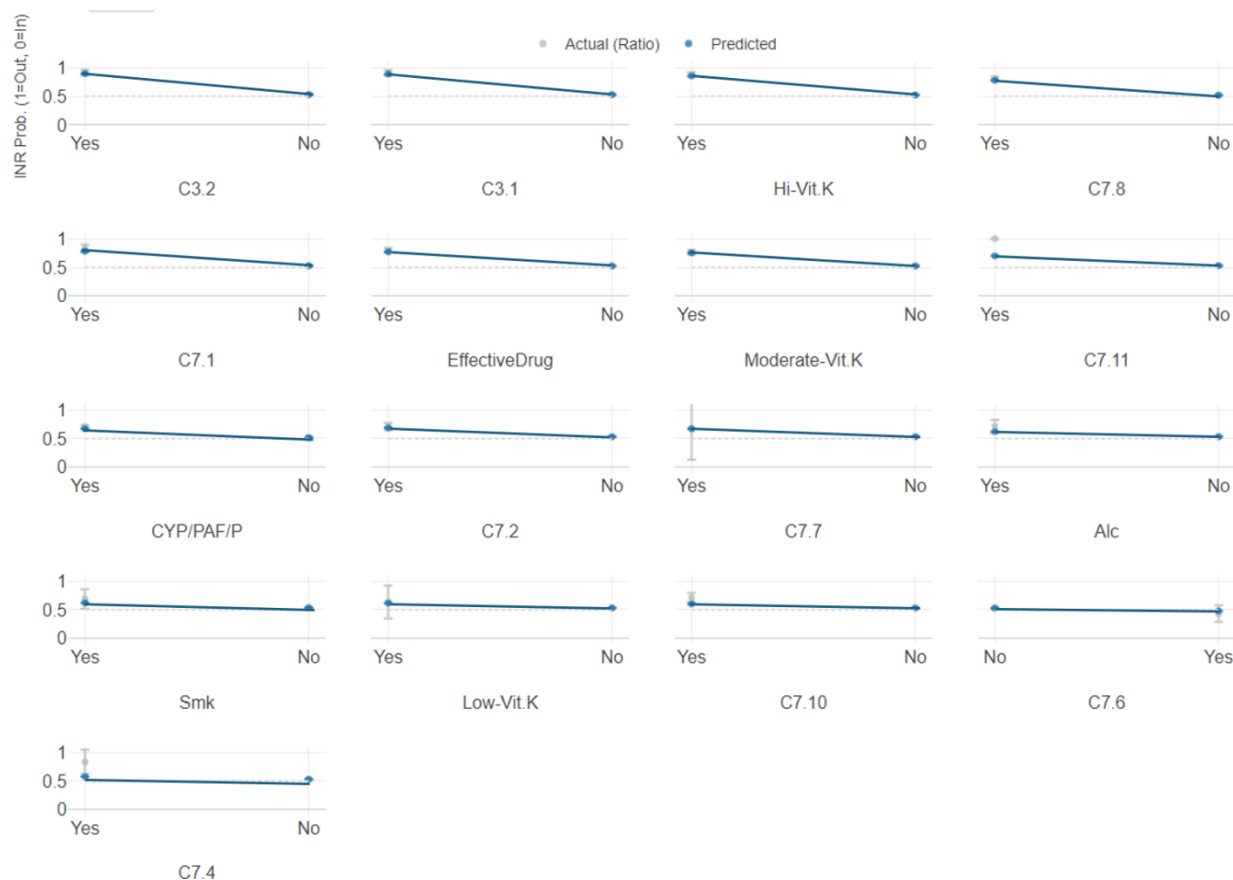
เมื่อพิจารณาค่าความสำคัญของตัวแปรปัจจัยทั้ง 17 ตัว ที่ใช้ทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟารินพบว่า สาเหตุย่อยขนาดการใช้ยาสูงเกินไป (C3.2) มีความสำคัญสูงสุด โดยมีค่าความสำคัญเท่ากับ 11.8% รองลงมา คือ ขนาดการใช้ยาดำเกินไป (C3.1) มีความสำคัญ เท่ากับ 11.6% การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง (Hi-Vit.k) มีความสำคัญ เท่ากับ 10.8% ใช้ยาลดเลือดไปจากที่แพทย์สั่งโดยไม่ตั้งใจ (C7.8) มีความสำคัญ เท่ากับ 8.4% ตั้งใจใช้นานน้อยกว่าแพทย์สั่ง (C7.1) มีความสำคัญ เท่ากับ 8.2% การใช้/รับประทานยาที่เกิดอันตรกิริยา (EffectiveDrug) มีความสำคัญ เท่ากับ 8.0% การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับปานกลาง (Moderate-Vit.k) มีความสำคัญ เท่ากับ 7.4% ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามคำแนะนำโดยไม่ได้รับสาเหตุ (C7.11) มีความสำคัญ เท่ากับ 5.6% การใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อ PK/PD มีความสำคัญ เท่ากับ 5.0% ใช้ยามากกว่าแพทย์สั่ง (C7.2) มีความสำคัญ เท่ากับ 4.9% ใช้ยาผิดเวลาหรือความถี่ไม่เหมาะสม (C7.7) มีความสำคัญ เท่ากับ 4.5% การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ มีความสำคัญ เท่ากับ 2.9% มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ มีความสำคัญ เท่ากับ 2.8% การรับประทานอาหารที่มี

ปริมาณวิตามินเคระดับต่ำ มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 2.7% ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจคำสั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม (C7.10) มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 2.3% เกือบยาไม่เหมาะสม (C7.6) มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 1.6% และตั้งใจใช้ยาที่ไม่จำเป็น (C7.4) มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 1.5% ดังแสดงใน รูปที่ 4.3

เมื่อพิจารณาอิทธิพลของตัวแปรที่ใช้ทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกพบว่า ตัวแปรทุกตัวมีอิทธิพลเชิงบวกต่อโอกาสของการจัดกลุ่มผู้ป่วยให้อยู่ในกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (กลุ่มที่ได้รับรหัสเป็น 1 ในการกำหนดรหัสผลลัพธ์: 1= INR Out Target, 0 = INR In Target) กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีความถี่ของการเกิดพฤติกรรมการใช้ชีวิตและสาเหตุของปัญหาการใช้ยาที่ทำการศึกษาในงานวิจัยนี้ จะมีโอกาสถูกทำนายให้อยู่ในกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกไม่เป็นไปตามเป้าหมายสูงกว่าการถูกทำนายให้มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นไปตามเป้าหมาย ดังแสดงใน รูปที่ 4.4



รูปที่ 4.3 ลำดับความสำคัญของปัจจัยทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยในคลินิกวารสาร



รูปที่ 4.4 ลักษณะของอิทธิพลของตัวแปรทำนายผลลัพธ์ทางคลินิก

อภิปรายผล

ผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินส่วนใหญ่ต้องใช้เวลาไปตลอดชีวิต ขนาดการใช้ยาเริ่มต้น การปรับขนาดยา การให้ความรู้เรื่องการใช้ยา และการจัดการการรับประทานยาให้สอดคล้องกับชีวิตประจำวันของผู้ป่วยจะช่วยเสริมพลังให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างถูกต้อง ปลอดภัย ได้ผลการรักษาตามเป้าหมาย และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินมีความหลากหลาย ทำให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนขนาดการใช้ยาหลายครั้งจนกว่าจะสามารถระบุขนาดการใช้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ข้อมูลที่จำเป็นต้องคำนึงถึงในการปรับขนาดยาวาร์ฟารินของผู้ป่วยแต่ละครั้ง ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัญหาการใช้ยา และพฤติกรรมการใช้ชีวิต

ปัจจุบันพบว่าปัจจัยด้านผู้ป่วยที่สำคัญต่อการระบุขนาดการใช้ยาวาร์ฟารินและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายคือ ปัจจัยด้านเภสัชพันธุศาสตร์ โดยเฉพาะภาวะพหุสัณฐานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดยาวาร์ฟารินออกจากร่างกาย การใช้ข้อมูลของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* ในผู้ป่วยแต่ละรายจะช่วยให้การทำนาย

ขนาดการใช้ยารวาร์ฟารินแม่นยำมากขึ้น โดย ผู้ป่วยที่มียีนแบบ *CYP2C9*2* และ *CYP2C9*3* จะสร้างเอนไซม์ที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดยาออกจากร่างกายได้น้อยลง ทำให้ต้องมีการปรับยารวาร์ฟารินให้มีขนาดต่ำกว่าปกติ ในผู้ป่วยที่มียีนเหล่านี้⁽⁵³⁾ การทำนายขนาดการใช้ยาของรวาร์ฟารินจากข้อมูลยีน *CYP2C9*3* และ *VKORC1-1639G>A* ในผู้ป่วย 646 ราย โดยมีข้อมูล INR จำนวน 5,467 ข้อมูล ด้วย Bayesian Model พบว่า ปัจจัยที่มีความสำคัญในการทำนายขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนัก และ รายการยา Amiodarone (Prediction Rate=72.56%)⁽⁵⁴⁾ อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ภาวะพิษฐานของยีนยังมีข้อจำกัดในบริบทโรงพยาบาลส่วนใหญ่ รวมถึงโรงพยาบาลในประเทศไทย โดยพบว่าการควบคุมปริมาณการรับประทานวิตามินเค โดยปราศจากข้อมูลด้านเภสัชพันธุศาสตร์ จะส่งผลให้ค่า INR เป็นไปตามเป้าหมาย แต่ไม่ควรมีการจำกัดการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค เนื่องจากอาจส่งผลให้ผู้ป่วยกลายเป็นผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินเคได้⁽⁵⁵⁾

แนวทางปฏิบัติในการปรับขนาดยาและติดตามผู้ป่วยในคลินิกการฟาริน ได้แก่ การให้ความรู้เรื่องการใช้อย่างถูกต้อง การดักจับและประเมินปัญหาการใช้ยา และการสัมภาษณ์พฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วย ความท้าทายในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ปัญหาการใช้ยาและพฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วยเป็นปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา ดังนั้น การรักษาสมดุลระหว่างการใช้อย่างมีประสิทธิภาพ ควบคู่ไปกับการรับประทานอาหาร อาหารเสริม สมุนไพร หรือพฤติกรรมการใช้ชีวิต จะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างเหมาะสมตลอดระยะเวลาที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา

การศึกษานี้ นำปัจจัยที่พบจากการปฏิบัติงานจริงในคลินิกการฟารินมาพัฒนาโมเดล เพื่อทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟาริน โดยพบว่า Random Forest (RF) เป็นโมเดลที่มีประสิทธิภาพการจำแนกข้อมูลสูงที่สุด โดยมีอัตราความถูกต้องในการจำแนก เท่ากับ 59.5% ซึ่งสอดคล้องกับ การศึกษาของ Ling Xue และคณะ ที่ทำการศึกษาใน ปี ค.ศ.2024 ที่พบว่า โมเดล RF มีประสิทธิภาพในการทำนายค่า INR ในผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินในคลินิกผ่าตัดหัวใจ จำนวน 246 ราย โดยมีอัตราความแม่นยำในการจำแนก เท่ากับ 59.0%⁽⁵⁶⁾

ปัจจัยที่มีความสำคัญสูงสุด 5 อันดับแรก ในการทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารวาร์ฟาริน ได้แก่ ขนาดการใช้ยาสูงเกินไป ขนาดการใช้ยาดำเกินไป การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง ผู้ป่วยใช้ยาคลาดเคลื่อนไปจากแพทย์สั่งโดยไม่ได้ตั้งใจ และ ตั้งใจใช้น้อยกว่าแพทย์สั่ง ผลการวิจัยนี้สะท้อนให้เห็นถึงลำดับความสำคัญของกระบวนการจัดการปัญหาการใช้ยา ประกอบด้วย การกำหนดขนาดการใช้ยาและการปรับขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละราย การให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้อย่างถูกต้องและการรับประทานอาหารที่อาจส่งผลต่อการใช้ยา ร่วมกับการจัดการพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยในคลินิกการฟาริน

เภสัชกรและทีมสหสาขาวิชาชีพควรให้ความสำคัญกับการให้ความรู้ในการใช้ยา ทบทวนความรู้เรื่องวิธีการใช้ยา เลือกใช้สูตรยารวาร์ฟารินที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน รวมถึงการจัดตารางยาโดยพิจารณารายการยาของผู้ป่วยแบบองค์รวมให้สอดคล้องกับชีวิตประจำวันของผู้ป่วยมากที่สุด เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาตามที่แพทย์สั่งได้อย่างถูกต้อง รวมถึงการให้ความสนใจในพฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นพิเศษ โดยเน้นให้ผู้ป่วยควบคุมการ

รับประทานอาหารที่มีวิตามินเคระดับสูงในปริมาณคงที่ และต้องแจ้งแพทย์หรือเภสัชกรทุกครั้งหากมีการเปลี่ยนแปลงปริมาณการรับประทานอาหารกลุ่มนี้ แต่ไม่จำเป็นต้องงดการรับประทานอาหารกลุ่มนี้ หากส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย

หากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับรายการยาอื่นที่เกิดอันตรกิริยากับยาแวนพารินเพื่อรักษาภาวะโรคร่วม เภสัชกรต้องนัดติดตามผู้ป่วย เพื่อประเมินค่า INR ตลอดช่วงที่มีการเริ่มใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับผู้ป่วยหยุดใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยา ควบคู่ไปกับการให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับอันตรกิริยาของยาแวนพารินกับยาอื่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวนพาริน และการจัดการเบื้องต้นหากพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งความรู้เหล่านี้จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาจากยาแวนพารินกับยาอื่นที่ผู้ป่วยนำมาใช้เอง และช่วยลดการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวนพารินที่รุนแรง

การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับต่ำและการใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อ PK/PD ของยาแวนพารินเป็นปัจจัยที่สามารถทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกได้ในระดับต่ำ เป็นโอกาสที่เภสัชกรสามารถนำข้อมูลเหล่านี้มาใช้เป็นทางเลือกในการปรับพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยได้ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการงดการรับประทานผักใบเขียวที่มีส่วนประกอบของวิตามินเคระดับสูง เภสัชกรอาจแนะนำให้ผู้ป่วยเลือกรับประทานผักที่มีส่วนประกอบของวิตามินเคระดับต่ำแทน เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะขาดวิตามินเค หรืออาการท้องผูกจากการจำกัดการรับประทานผัก ผลไม้

ในกรณีที่ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยไม่บรรลุตามเป้าหมาย เภสัชกรควรประเมินขนาดการใช้ยาแวนพารินที่ผู้ป่วยได้รับเป็นอันดับแรก ต่อจากนั้นควรประเมินการเปลี่ยนแปลงรายการอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง ประเมินอุปสรรคในการใช้ยาของผู้ป่วย ทวนสอบความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาแวนพาริน รวมทั้งพิจารณาปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาแวนพาริน เช่น รายการยาที่เกิดอันตรกิริยาที่แพทย์สั่งใช้ และรายการยาที่ผู้ป่วยนำมาใช้เอง รวมทั้งการดื่มเหล้า การสูบบุหรี่

บทที่ 5

สรุปผล ข้อเสนอแนะ

สรุปผล

การศึกษาปัจจัยที่ใช้ทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารักษาวัณโรคด้วยเทคนิคการวิเคราะห์เหมืองข้อมูล จากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกที่มารับบริการในคลินิกวัณโรค หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล จำนวน 5,411 ราย พบว่า โมเดล Random Forest (RF) เป็นโมเดลที่มีประสิทธิภาพการจำแนกข้อมูลสูงที่สุด ในการทำนายปัจจัยปัญหาการใช้ยาและพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยต่อผลลัพธ์ทางคลินิก (ค่า INR เป็นไปตามเป้าหมาย)

โมเดลมีอัตราความถูกต้องในการจำแนก (Accuracy Rate) เท่ากับ 59.5% มีความไวในการจำแนกกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (Sensitivity) เท่ากับ 34.1% มีความจำเพาะในการจำแนกกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นไปตามเป้าหมาย (Specificity) เท่ากับ 88.3% (AUC=0.618, F1-Score=0.472, Accuracy Rate=0.595, Precision=0.767, Sensitivity=0.341, Specificity=0.883)

ปัจจัยที่มีความสำคัญสูงสุด 5 อันดับแรก ในการทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยารักษาวัณโรค คือ ขนาดการใช้ยาสูงเกินไป มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 11.8% ขนาดการใช้ยาดำเกินไป มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 11.6% การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับสูง เช่น กระหล่ำปลี ผักเคล บรอกโคลี ชาเขียว อาหารเจ มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 10.8% ผู้ป่วยใช้ยาลดคลื่อนไปจากแพทย์สั่งโดยไม่ได้ตั้งใจ มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 8.4% และตั้งใจใช้ยาน้อยกว่าแพทย์สั่ง มีค่าความสำคัญ เท่ากับ 8.2%

ปัจจัยที่มีความสำคัญลำดับถัดมา ได้แก่ การใช้/รับประทานยาที่เกิดอันตรกิริยา (EffectiveDrug) มีความสำคัญ เท่ากับ 8.0% การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับปานกลาง (Moderate-Vit.k) มีความสำคัญ เท่ากับ 7.4% ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามคำแนะนำโดยไม่ได้ระบุสาเหตุ (C7.11) มีความสำคัญ เท่ากับ 5.6% การใช้/รับประทานอาหารที่มีผลต่อ PK/PD มีความสำคัญ เท่ากับ 5.0% ใช้ยามากกว่าแพทย์สั่ง (C7.2) มีความสำคัญ เท่ากับ 4.9% ใช้ยาผิดเวลาหรือความถี่ไม่เหมาะสม (C7.7) มีความสำคัญ เท่ากับ 4.5% การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ มีความสำคัญ เท่ากับ 2.9% มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ มีความสำคัญ เท่ากับ 2.8% การรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคระดับต่ำ มีความสำคัญ เท่ากับ 2.7% ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจคำสั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม (C7.10) มีความสำคัญ เท่ากับ 2.3% เกือบยาไม่เหมาะสม (C7.6) มีความสำคัญ เท่ากับ 1.6% และตั้งใจใช้ยาที่ไม่จำเป็น (C7.4) มีความสำคัญ เท่ากับ 1.5%

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้พัฒนาโมเดลที่ใช้จำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกโดยใช้ปัจจัยปัญหาการใช้ยาและพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยจากการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง ซึ่งมีข้อจำกัดในการประเมินช่วงเวลา ปริมาณ หรือความถี่ของการใช้/รับประทานอาหารที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน การเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าโดยใช้แบบสำรวจรายการอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานที่ระบุหัวข้อที่เกี่ยวข้องอย่างชัดเจน จะช่วยให้สามารถประเมินผลของปัจจัยเหล่านี้ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกได้แม่นยำมากขึ้น

คลินิกวาร์ฟาริน (Warfarin Clinic) เป็นส่วนหนึ่งของงานบริหารเภสัชกรรมที่มีความสำคัญเป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นศูนย์รวมของการจัดบริการด้านความรู้ ประเมิน ติดตามประสิทธิภาพในการใช้ยา รวมทั้งมีการให้บริการเพื่อป้องกันปัญหาการใช้ยา และส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาวาร์ฟารินอย่างเป็นระบบ ด้วยการทำงานแบบสหสาขาวิชาชีพ

บรรณานุกรม

1. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156.
2. Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin Drug Interactions. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
3. Dhippayom T, Boonpattharatthiti K, Thammathuros T, Dilokthornsakul P, Sakunrag I, Devine B. Clinical Outcomes of Different Warfarin Self-Care Strategies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2022;122(4):492-505.
4. Engell AE, Svendsen ALO, Lind BS, Andersen CL, Andersen JS, Willadsen TG, et al. Drug-drug interaction between warfarin and statins: A Danish cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):694-9.
5. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice:the patient-centered approach to medication management service. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2012.
6. Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Frakes MJ. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. *Curr Pharm Des*. 2004;10(31):3987-4001.
7. Fujita K, Halvorsen KH, Sato N, Jazbar J, Modamio P, Waltering I, et al. Pharmaceutical Care Network Europe definition of quality indicators for pharmaceutical care: a systematic literature review and international consensus development. *Int J Clin Pharm*. 2024;46(1):70-9.
8. Hansen PW, Clemmensen L, Sehested TS, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. Identifying Drug-Drug Interactions by Data Mining: A Pilot Study of Warfarin-Associated Drug Interactions. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(6):621-8.
9. Subrahmanya SVG, Shetty DK, Patil V, Hameed BMZ, Paul R, Smriti K, et al. The role of data science in healthcare advancements: applications, benefits, and future prospects. *Ir J Med Sci*. 2022;191(4):1473-83.
10. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuhebany N, Alqahtani T, Alshaya AI, Almohareb SN, et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice.

- BMC Med Educ. 2023;23(1):689.
11. Wong A, Wentz E, Palisano N, Dirani M, Elsamadisi P, Qashou F, et al. Role of artificial intelligence in pharmacy practice: A narrative review. *JACCP*. 2023;6(11):1237-50.
 12. Ahn S. Building and analyzing machine learning-based warfarin dose prediction models using scikit-learn. *TCP*. 2022;30(4):172-81.
 13. Asiimwe IG, Blockman M, Cohen K, Cupido C, Hutchinson C, Jacobson B, et al. Stable warfarin dose prediction in sub-Saharan African patients: A machine-learning approach and external validation of a clinical dose-initiation algorithm. *CPT: Pharmacom Syst Pharma*. 2022;11(1):20-9.
 14. Choi H, Kang HJ, Ahn I, Gwon H, Kim Y, Seo H, et al. Machine learning models to predict the warfarin discharge dosage using clinical information of inpatients from South Korea. *Sci Rep*. 2023;13(1):22461.
 15. Petch J, Nelson W, Wu M, Ghassemi M, Benz A, Fatemi M, et al. Optimizing warfarin dosing for patients with atrial fibrillation using machine learning. *Sci Rep*. 2024;14(1):4516.
 16. Tao Y, Chen YJ, Fu X, Jiang B, Zhang Y. Evolutionary ensemble learning algorithm to modeling of warfarin dose prediction for Chinese. *IEEE JBHI*. 2019;23(1):395-406.
 17. Hu Y, Zhang X, Wei M, Yang T, Chen J, Wu X, et al. Using machine learning to predict the bleeding risk for patients with cardiac valve replacement treated with warfarin in hospitalized. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(2).
 18. Mao D, Zhuang W. Prediction of International Normalized Ratio of Warfarin Users Based on Artificial Neural Network Model. *CJMAP*. 2023;40(13):1847-52.
 19. Nielsen PB, Lundbye-Christensen S, Larsen TB, Hvilsted Rasmussen L, Kristensen SR, Münster AM, et al. Data mining to assess variations in oral anticoagulant treatment. *Stud Health Technol Inform*. 2010;160(Pt 2):974-8.
 20. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-711.
 21. Warfarin and Other VKAs: Dosing and Adverse Effects [Internet]. Uptodate. 2024 [cited 26 Dec 2024].

22. Leite PM, Martins MAP, Carvalho MDG, Castilho RO. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomed Pharmacother.* 2021;143.
23. อุมภาพร สุทัศน์วรวิฑู. วิตามินเค (Vitamin K). ใน: คณะกรรมการและคณะทำงานปรับปรุงข้อกำหนดสารอาหารที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย, บรรณาธิการ. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร: สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; 2563. หน้า 168-74.
24. Homma K, Wakana N, Suzuki Y, Nukui M, Daimatsu T, Tanaka E, et al. Treatment of natto, a fermented soybean preparation, to prevent excessive plasma vitamin K concentrations in patients taking warfarin. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006;52(5):297-301.
25. Overview of Vitamin K [Internet]. Uptodate. 2023 [cited 26 Dec 2024].
26. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood.* 2004;104(9):2682-9.
27. Custódio Das Dôres SM, Booth SL, Aújo Martini L, De Carvalho Gouvêa VH, Padovani CR, De Abreu Maffei FH, et al. Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin: A factor analysis. *Eur J Nutr.* 2007;46(3):147-54.
28. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res.* 2012;56.
29. Sato Y, Murata M, Chiba T, Umegaki K. A systematic review of the acceptable intake level of Vitamin K among warfarin users. *J Food Hyg Soc Jpn.* 2015;56(4):157-65.
30. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31(4):193-203.
31. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther.* 1997;73(1):67-74.
32. Sukkasem N, Jarukamjorn K. Herb-drug interactions via modulation of cytochrome P450 enzyme. *IJPS.* 2016;12(3):2-15.
33. Misaka S, Kawabe K, Onoue S, Werba JP, Giroli M, Tamaki S, et al. Effects of Green Tea Catechins on Cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C19, 2D6 and 3A Activities in Human Liver and Intestinal Microsomes. *DMPK.* 2013;28(3):244-9.
34. Cheng TO. Green tea may inhibit warfarin. *Int J Cardiol.* 2007;115(2):236.

35. Attri N, Farnam-Fard L. Warfarin: Looking Beyond Vitamin K in Diet. *JPP*. 2020;11(3):87-9.
36. Fujii M, Yasuda K, Sakaki T. Inhibitory effects of sesamin on CYP2C9-dependent 7-hydroxylation of S-warfarin. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;35(4):368-73.
37. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018;9:10-1.
38. Zhang X, Zhang X, Wang X, Zhao M. Influence of andrographolide on the pharmacokinetics of warfarin in rats. *Pharm Biol*. 2018;56(1):351-6.
39. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacotherapy*. 2005;25(2):303-7.
40. Burkina V, Zamaratskaia G, Rasmussen MK. Curcumin and quercetin modify warfarin-induced regulation of porcine CYP1A2 and CYP3A expression and activity in vitro. *Xenobiotica*. 2022;52(5):435-41.
41. Choi E, Oh J, Sung GH. Antithrombotic and Antiplatelet Effects of *Cordyceps militaris*. *Mycobiology*. 2020;48(3):228-32.
42. Sattar A, Willman JE, Kolluri R. Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(9):782-6.
43. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyanachanasorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139(5):1130-9.
44. Cîmpan PL, Chira RI, Mocan M, Anton FP, Farcaş AD. Oral Anticoagulant Therapy-When Art Meets Science. *J Clin Med*. 2019;8(10).
45. Bates DW, Levine D, Syrowatka A, Kuznetsova M, Craig KJT, Rui A, et al. The Potential of Artificial Intelligence to Improve Patient Safety: a Scoping Review. *NPJ Digit Med*. 2021;4(1).
46. Öztaner SM, Temizel TT, Erdem SR, Özer M. A Bayesian Estimation Framework for Pharmacogenomics Driven Warfarin Dosing: A Comparative Study. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015;19(5):1724-33.
47. Lee H, Kim HJ, Chang HW, Kim DJ, Mo J, Kim JE. Development of a system to support warfarin dose decisions using deep neural networks. *Sci Rep*. 2021;11(1).
48. Ma Z, Wang P, Mahesh M, Elmi CP, Atashpanjeh S, Khalighi B, et al. Warfarin sensitivity is associated with increased hospital mortality in critically ill patients. *PLoS ONE*. 2022;17(5 May).

49. Choi H, Kang HJ, Ahn I, Gwon H, Kim Y, Seo H, et al. Machine learning models to predict the warfarin discharge dosage using clinical information of inpatients from South Korea. *Sci Rep.* 2023;13(1).
50. Augustin D, Lambert B, Robinson M, Wang K, Gavaghan D. Simulating clinical trials for model-informed precision dosing: using warfarin treatment as a use case. *Front in Pharmacol.* 2023;14.
51. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). The PCNE classification V9.1 (2020) [Available from: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf].
52. Farquad M, Bose I. Preprocessing Unbalanced Data Using Support Vector Machine. *DSSs.* 2012;53(1):226-33.
53. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2007;120(1):1-10.
54. Xia X, Cai X, Chen J, Jiang S, Zhang J. Construction of warfarin population pharmacokinetics and pharmacodynamics model in Han population based on Bayesian method. *Sci Rep.* 2024;14(1):14846.
55. Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(2):164-70.
56. Xue L, Ma G, Holford N, Qin Q, Ding Y, Hannam JA, et al. A Randomized Trial Comparing Standard of Care to Bayesian Warfarin Dose Individualization. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;115(6):1316-25.

ประวัติผู้วิจัย

ดร.ภญ.วรรณพร เจริญโชคทวี สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ. 2559 ปฏิบัติงานในตำแหน่ง เภสัชกร โรงพยาบาลวชิรพยาบาล คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2546 จนถึงปัจจุบัน

มีประสบการณ์ในพัฒนาและปฏิบัติงานให้คำปรึกษาการใช้ยาในคลินิกวาร์ฟาริน คลินิกยาต้านไวรัส และคลินิกยาเบาหวาน การประเมินและจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา งานบริหารจัดการระบบยา งานบริหารจัดการในหน่วยจ่ายยา การฝึกปฏิบัติงานให้กับนักศึกษาเภสัชศาสตร์ การขอรับรองคุณภาพสถานพยาบาลตามมาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ การขอรับรองคุณภาพสถานพยาบาลตามมาตรฐานเฉพาะโรค/เฉพาะระบบ การขอรับรองคุณภาพสถานพยาบาลตามมาตรฐานระบบเครือข่ายบริการสุขภาพ การพัฒนาหลักสูตรสำหรับผู้ปฏิบัติงานเภสัชกรรม การจัดการเรียนการสอน การผลิตสื่อดิจิทัล งานวิจัยทางเภสัชกรรม และเภสัชพันธุศาสตร์ การพัฒนานวัตกรรมด้านเภสัชกรรม และการเผยแพร่ผลงานในระดับชาติและนานาชาติ

ปัจจุบัน ดำรงตำแหน่ง หัวหน้างานบริหารเภสัชกรรม และ หัวหน้าหน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล กรุงเทพมหานคร

เอกสารการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

681 SAMSEN ROAD, DUSIT, BANGKOK 10300
Tel. 0-2244-3843



COA 136/2567

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
FACULTY OF MEDICINE VAJIRA HOSPITAL
CERTIFICATE OF APPROVAL

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine Vajira Hospital, is in full compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

PROTOCOL TITLE Classification Model for Clinical Outcome of Outpatients using Warfarin: Data Mining Analysis
โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาตัวฟาร์วีน: การวิเคราะห์เหมืองข้อมูล

STUDY CODE 131/67 E

PRINCIPAL INVESTIGATOR Miss.Wanaporn Charoenchokthavee

AFFILIATION Division of Pharmacy
Faculty of Medicine Vajira Hospital Navamindradhiraj University

DOCUMENT REVIEWED

1. Research Protocol version 2 date 25 July 2024
2. Investigator's CV and ICH-GCP Training Certificate and Declaration of Conflict of Interest
 - 2.1 Investigator's
 - 1) Miss.Wanaporn Charoenchokthavee
 - 2.2 Co-Investigator's
 - 1) Mr.Surasak Kao-ian

Signature.....

(Professor Siriwan Tangjitgamol, MD)

Chairman

Vajira Institutional Review Board

Date of Approval 30/07/2024

Approval Expire Date 29/07/2025

Approval is granted subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
FACULTY OF MEDICINE VAJIRA HOSPITAL
APPROVAL OF AMENDMENT

This document in a record of review and approve / acceptance of study protocol

Protocol Title Classification Model for Clinical Outcome of Outpatients using Warfarin: Data Mining Analysis
โมเดลจำแนกผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาแวการ์ฟาริน: การวิเคราะห์เหมืองข้อมูล

Principal Investigator Miss. Wanaporn Charoenchokthavee

Affiliation Division of Pharmacy
Faculty of Medicine Vajira Hospital Navamindradhiraj University

Study Code 131/67 E

Approval amendment issue
1. ปรับระยะเวลาการเก็บข้อมูล

Approval documents
1. Protocol Version 3 Date 9 December 2024

Date of review and Approval by reviewer: ...08.../...01.../...2025...

Date of acknowledge in board meeting: ...14.../...02.../...2025...(RM...2/68...)

This Institutional Review Board of the Faculty of Medicine Vajira Hospital is in full compliance with the international guidelines for human research protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP).

Signature.....
(Professor Sirwan Tangitgamol, MD)
Chairman
Vajira Institutional Review Board