Thai Journal of Pharmacy Practice TJPP

Review article

Food-Warfarin Interaction: Facts and Fictions

Prayuth Poowaruttanawiwit[1], Paveena Sonthisombut[1], Itsarawan Sakunrag[1], Kwanchai Rattanamanee[1], Rapeephon Kunjara-Na-Ayudhya[2], Shakrit Rimpanit[3], Jarun Sayasathid[4], Jiraporn Puwarattanawiwit[5]

[1]Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science Naresuan University, Phitsanulok 65000

[2]Vichaiyut Hospital, Bangkok

[3]St Mary's Hospital, Nakhon Ratchasima

[4]Naresuan University Hospital Cardiology Center

[5]Thai Language Program, Faculty of Humanities and Social Sciences, Kamphaeng Phet Rajabhat University

Abstract

Communicating facts to change patient perceptions is a very challenging task in pharmaceutical care, especially in the case of interaction between food and warfarin. This review article aims to present concepts and approaches for managing the problem of food interactions and warfarin from a literature review and from the authors' experience. This article explains three important points i.e., 1) Evidence on interaction between food and warfarin exists but is limited and the quality is low. The food with greatest amount of empirical evidences classified as good evidence for an interaction leading to the increase of INR and risk of bleeding is cranberry, while that leading to the decrease of INR and the increase of thromboembolic risk is broccoli. 2) Asking questions is more important than their answers, i.e., pharmacists must take detailed patient history, identify the problems and use patient information to resolve the problems of individual patient. Appropriate thinking leads to effective pharmaceutical care. The decision-making should consider empirical medical evidence and be tailored to individual patient's response and 3) communication to achieve patient adherence to treatment plan must be concrete.

Keywords: food-warfarin interaction, pharmaceutical care, facts, fictions

บทนำ

ในปัจจุบันความก้าวหน้าของเทคโนโลยีส่งผลให้ประชาชนทุกคนสามารถเข้าถึงข้อมูล ข่าวสาร และองค์ความรู้ต่าง ๆ ได้ง่าย ไม่แตกต่างจากที่บุคลากรทางการแพทย์ได้รับ ข่าวที่เป็นเท็จ (fake news) จึงเป็นปัญหาที่พบได้เสมอในการบริบาลผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม "ข้อเท็จจริง" หรือ facts เท่านั้น คือสิ่งสำคัญที่จะนำมาซึ่งประโยชน์ในการรักษา ในขณะที่ข่าวที่เป็นเท็จอาจนำมาสู่การเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ได้ (1, 2) ในความหมายสมัยใหม่มักถือว่า "ข้อเท็จจริงเป็นความจริง" อย่างไรก็ตาม ข้อเท็จจริงคือสิ่งที่ปรากฏในความเป็นจริง (Facts exist in reality) ส่วนความจริง คือ สิ่งที่เชื่อว่าถูกต้อง หรือสิ่งที่ถูกต้องในสถานการณ์ปัจจุบัน (truths are what one believes to be true, or what is true in the current situation.) ในทางกลับกัน ข่าวที่เป็นเท็จเป็นการสร้าง การจินตนาการ หรือการปลอมข้อมูลที่ไม่ได้สะท้อนสิ่งที่เกิดขึ้นในความเป็นจริง (2)

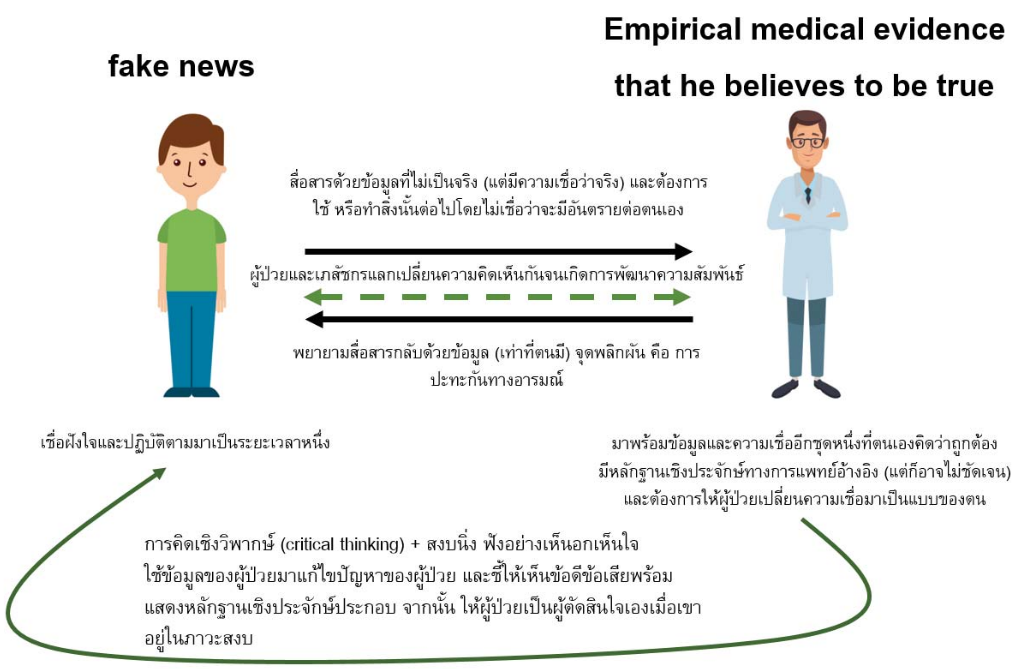
Dunning-Kruger ได้กล่าวถึงประเด็นที่น่าสนใจ คือ การถกเถียงกับผู้ที่ไม่ใช้ข้อเท็จจริง แต่ใช้อารมณ์อยู่เหนือเหตุผลจะประสบความสำเร็จได้ยาก การจัดการปัญหาเฉพาะหน้าที่อาจเป็นไปได้ คือ การสงบนิ่งและเห็นอกเห็นใจ และพูดข้อเท็จจริงในรูปแบบที่เขาอาจไม่จำเป็นต้องยอมรับในทันที แต่ต้องทำให้พอจะเข้าใจได้ (3) ในทางการบริบาลทางเภสัชกรรม คำกล่าวข้างต้นอาจตีความได้ว่า ในการสื่อสารกับผู้ป่วยหรือกับบุคลากรทางการแพทย์ เภสัชกรมักมีโอกาสเผชิญกับข่าวเท็จอยู่เสมอ มีโอกาสในการปะทะกันในทางความคิด อารมณ์ ทั้งกับผู้ป่วยและกับบุคคลากรทางการแพทย์ที่ทำงานร่วมกัน นำไปสู่การถกเถียง ไม่เข้าใจกัน และส่งผลต่องาน ดังนั้น เภสัชกรต้องมีทักษะการคิด สื่อสาร และสร้างแนวทางในการทำงานอย่างมีรูปธรรม เพื่อนำไปสู่ผลลัพธ์ทางคลินิกที่พึงประสงค์ และเป็นไปในแนวทางเดียวกันของผู้ป่วยและสหสาขาวิชาชีพที่ดูแลผู้ป่วย กล่าวคือ ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติตามได้อย่างเข้าใจ และทีมรักษาทำงานร่วมกันได้อย่างมีความสุข

Kahneman และ Alsoufi ได้ระบุประเด็นที่น่าสนใจของ "การคิด" ว่าแบ่งออกเป็นการคิด "แบบเร็ว" และ "แบบช้า" (4, 5) การคิดแบบเร็ว คือ การตอบสนองของสมองแบบอัตโนมัติผ่านสัญชาติญาณ โดยมักมี "อารมณ์ความรู้สึก" ร่วมด้วย สำหรับการคิดแบบช้าจะตรงกันข้าม กล่าวคือ เป็นการคิดแบบมีเหตุมีผล คิดแบบวิเคราะห์อย่างละเมียดละไม คิดถึงผลเสียและประโยชน์ที่จะได้รับ เป็นต้น ดังนั้น ผลลัพธ์ที่ได้จากการคิดแบบเร็วจึงมีโอกาสผิดพลาดมากกว่าการคิดแบบช้า แต่ในอีกแง่หนึ่ง หากคิดแบบเร็วได้อย่างถูกต้องเหมาะสมก็อาจช่วยให้การทำงานมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ในงานบริบาลทางเภสัชกรรม การคิดแบบช้า คือ การคิดเชิงวิพากษ์ (critical thinking) แต่ในความเป็นจริงวิธีการนี้ตอบคำถามได้อย่างเป็นรูปธรรมได้ยากมากกว่าการคิดแบบเร็ว การคิดแบบดังกล่าวคืออะไร และปฏิบัติได้จริงอย่างไร ในทัศนะของผู้นิพนธ์ขอเสนอว่า อาจพิจารณาตามหลักการของ IESAC (indication, efficacy, safety, adherence, cost) กล่าวคือ การคิดพิจารณาว่า "ยา หรือ สิ่งใด ๆ ที่จะให้แก่ผู้ป่วย" มีข้อบ่งชี้ ประสิทธิผล ความปลอดภัย ความร่วมมือในการใช้ยา และมีต้นทุนอะไรบ้างที่จะเกิดขึ้น "หากรักษาหรือไม่รักษา" แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ อาจไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร หากเภสัชกรไม่สามารถควบคุม "การคิดแบบเร็ว" หรืออาจกล่าวในอีกนัยหนึ่ง คือ ไม่สามารถควบคุม "มวลรวมของอารมณ์ในการสนทนา" ได้ รูปที่ 1 แสดงให้เห็นปัญหาและแนวทางการจัดการกับปัญหาในการสื่อสาร เพื่อให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในกรณีของการสื่อสารเพื่อปรับความเข้าใจเรื่อง fake news

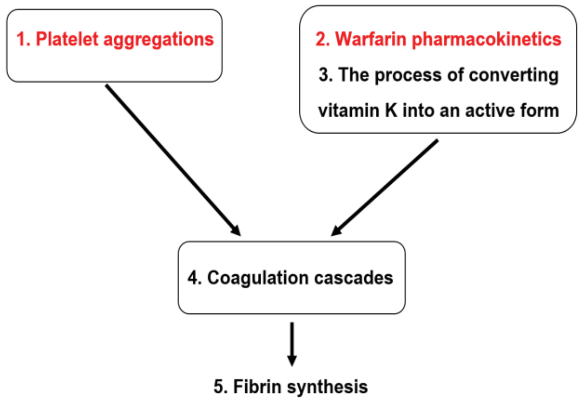
warfarin

warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน มีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันโรคลิ่มเลือดอุดตันต่าง ๆ อย่างไรก็ตามยานี้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แม้ในขนาดที่ใช้รักษา ทำให้ลดประสิทธิภาพในการควบคุมโรคหรืออาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ (6) warfarin ที่มีใช้ในประเทศไทยอยู่ในรูปแบบ racemic mixture (S-form และ R-form) โดย S-form มีความแรงในการออกฤทธิ์มากกว่า R-form ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญต่อการเกิดอันตรกิริยาของ warfarin คือ ยาสามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้ทั้งหมด เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP450 (โดย 2C8 และ 2C9 เป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลง warfarin ที่สำคัญ) และขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระเป็นหลัก (6, 7) ดังนั้น เมื่อใช้ warfarin ร่วมกับสารที่เป็น enzyme inducer จะส่งผลลดระดับ warfarin และอาจทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ ในทางตรงกันข้ามเมื่อใช้ warfarin ร่วมกับสารที่เป็น



รูปที่ 1. สาเหตุและแนวทางการรับมือกับ fake news ในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม (วาดจากทัศนะของผู้นิพนธ์)

enzyme inhibitor จะส่งผลเพิ่มระดับ warfarin และอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ (6) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ปัญหาหนึ่งที่มักเกิดขึ้นเสมอในการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin คือ “การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา สมุนไพร อาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (drug-drug-herb-food-supplements interaction, DDHFSI)” (8-12) ซึ่งอาจเกิดขึ้น



รูปที่ 2. ตำแหน่งการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับอาหาร (11)

หมายเหตุ: platelet aggregation (การเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด) และเภสัชจลนศาสตร์ของยา warfarin เป็นขั้นตอนที่มีรายงานว่าเป็นกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับอาหาร มากที่สุด

ได้เมื่อผู้ป่วยรับประทานผลิตภัณฑ์เหล่านี้ร่วมกันหลายตัว DDHFSI ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกอาจส่งผลให้เกิดพิษหรือความล้มเหลวในการรักษา รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งที่มีงานวิจัยพบกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับอาหารได้ ดังนั้น การประเมิน DDHFSI จึงเป็นส่วนสำคัญของการบริบาลทางเภสัชกรรม แต่อย่างไรก็ตาม อุปสรรคที่สำคัญ คือ การรับมือกับ fake news ที่ผู้ป่วยได้รับ ในขณะที่เภสัชกรต้องสื่อสารกับผู้ป่วยเพื่อปรับความเข้าใจ รวมถึงการสื่อสารกับแพทย์เพื่อเสริมการรักษา บทความปริทัศน์ฉบับนี้ ผู้นิพนธ์มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอแนวคิด แนวทางการจัดการปัญหา warfarin-DDHFSI จากการทบทวนวรรณกรรมและประสบการณ์ของผู้นิพนธ์ โดยจะนำเสนอในรูปแบบข้อเท็จจริงกับความเชื่อ (facts and fictions)

อันตรกิริยาระหว่างยากับอาหาร

อันตรกิริยาระหว่างยากับสารใด ๆ คือ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันระหว่างสารสองชนิด ซึ่งสามารถอธิบายกลไกการเกิดได้ตามหลักการทางเภสัชวิทยา การเกิดปฏิกิริยาจะส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และส่งผลระดับยาในร่างกายซึ่งอาจเพิ่มขึ้น หรือลดลง หรือไม่เปลี่ยนแปลงก็ได้ และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะส่งผลต่อพยาธิสภาพของผู้ป่วยซึ่งอาจเป็นไปในทางที่ดีขึ้นหรือแย่ลงหรือคงที่

ในการบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin เภสัชกรมักต้องเผชิญกับบทสนทนาของผู้ป่วยเกี่ยวกับความรู้ ความเชื่อ และทัศนคติในเรื่องต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินชีวิตประจำวัน ซึ่งบ่อยครั้งจะมีอารมณ์เข้ามาร่วมด้วย การจัดการและสื่อสารเกี่ยวกับข้อเท็จจริงและความเชื่อ จึงเป็นศิลปะที่สำคัญ ตัวอย่าง facts and fictions ที่พบบ่อย เช่น

Fictions: อาหารและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมีความปลอดภัย เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่สารเคมี บางอย่างสามารถลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต และ/หรือทำให้สุขภาพเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นได้

Facts: ปัจจัย 3 ประการที่ทำให้อันตรกิริยาเกิดผลลัพธ์ทางสรีรวิทยาแก่ผู้ป่วย คือ 1) ตัวสารเคมีในเรื่องความเข้ากันได้ (compatibility) ความสามารถในการละลาย (solubility) และความคงตัว (stability) 2) เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics: PK) ในเรื่องการดูดซึม การกระจายในร่างกาย กระบวนการแปลงสภาพยา (metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย และ 3) เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics: PD) กล่าวคือ เมื่อยาและ/หรือสารใด ๆ เข้าสู่ร่างกาย จะเกิดความเปลี่ยนแปลงผ่านกลไกต่าง ๆ ของร่างกาย โดยขั้นตอนที่สำคัญ คือ PK และ PD ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ signal transduction, เอนไซม์, ตัวส่งผ่านสาร (transporters) และ ตัวรับ (receptors) เป็นต้น ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเช่น การดูดซึม การกระจาย และการถูกเปลี่ยนแปลงสภาพก่อนเข้าสู่เป้าหมายการออกฤทธิ์ การขจัดออกจากร่างกาย และการแสดงออกผ่านการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรทางชีวภาพ เป็นต้น จากนั้น จะพบผลทางคลินิกที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยซึ่งอาจเป็นไปในทางบวกหรือลบก็ได้ (13)

ดังนั้น ผู้นิพนธ์ขอเสนอให้ตั้งคำถาม 3 ข้อเสมอก่อนให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างสิ่งใด ๆ กับ warfarin คือ

1) อันตรกิริยานั้นมีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนหรือไม่ หลักฐานคืออะไร น่าเชื่อถือไหม

2) จะสื่อสารกับผู้ป่วยและทีมการรักษาอย่างไรและ

3) ระบบการจัดการปัญหาที่ดีคืออะไร? จากนั้นจึงคิดหาวิธีในการนำเสนอคำตอบ โดยใช้ข้อมูลของผู้ป่วยแบบเฉพาะรายในการสร้างบทสนทนา และคุมมวลอารมณ์ในการสนทนาให้ได้

ภาพรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบัน

Holbrook และคณะ (8) กล่าวถึง ภาพรวมของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในประเด็นของ warfarin และอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารว่า หลักฐานเชิงประจักษ์ร้อยละ 72 อธิบายถึงอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารกับ warfarin ในจำนวนนี้ร้อยละ 84 มีคุณภาพของงานวิจัยไม่ดี ส่วนใหญ่เป็นรายงานด้วยข้อมูลจากผู้ป่วยรายเดียว (single case report) ซึ่งหากพิจารณาจากลำดับชั้นหลักฐานจะพบว่าอยู่ในลำดับชั้นที่ต่ำมาก แต่อย่างไรก็ตามในอีกมุมหนึ่ง หาก case report นั้นถูกเขียนขึ้นมาอย่างเป็นระบบและเชื่อมโยงให้เห็นข้อมูลต่าง ๆ ได้อย่างสมบูรณ์ ก็นับเป็นหลักฐานที่ดีได้ในระดับชั้นนั้น ๆ สารสมุนไพรที่พบว่าเกิดอันตรกิริยาในงานวิจัยนี้ ได้แก่ ชาเขียวและตังเซียม นอกจากนี้ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Holbrook และคณะ ยังพบว่า มีข้อขัดแย้งและอคติเกิดขึ้นมากมายในงานวิจัยต่าง ๆ และถึงแม้ว่าจะเป็นการศึกษาที่มีคุณภาพสูง เช่น randomized controlled trial, cohort study ก็พบการเกิดอันตรกิริยาในระดับที่เล็กน้อยหรือไม่พบเลย ในขณะที่การระบุถึงการมีอันตรกิริยาอย่างแน่นอนที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ล้วนมาจากงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำทั้งสิ้น เช่น case report, case series แสดงให้เห็นว่า คุณภาพโดยรวมของหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างการใช้ warfarin ร่วมกับอาหาร ยังคงมีคุณภาพต่ำและไม่ชัดเจน ในขณะที่งานของ Leite และคณะ (11) ระบุว่า อันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับพืชซึ่งแสดงเฉพาะสายพันธุ์ที่มีการอ้างอิงตั้งแต่ห้ารายการขึ้นไปเท่านั้น ได้แก่ โสม กระเทียม แปะก๊วย เซนต์จอห์นเวิร์ต สะระแน่ ขิง ชาเขียว และ ถั่วเหลือง เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม ผู้นิพนธ์ตั้งข้อสังเกตว่า ผู้วิจัยไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดเชิงลึกว่าใช้พืชเหล่านี้อยู่ในรูปแบบใด เช่น พืชสด สารสกัดสารเดี่ยว สารประกอบ เป็นต้น จึงไม่อาจนำมาตีความเป็นคำแนะนำให้ผู้ป่วยปฏิบัติหรือไม่ปฏิบัติได้อย่างชัดเจน

Leite และคณะ (11) สรุปเกี่ยวกับผลที่เป็นไปได้ 4 แบบจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพืชสมุนไพรและ warfarin คือ

1) การรบกวนกระบวนการแข็งตัวของเลือดและการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ทำให้เกิดการหลั่งของปัจจัยที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด ตัวอย่างพืชสมุนไพรที่เกิดอันตรกิริยาผ่านปฏิกิริยานี้ ได้แก่ ว่านหางจระเข้ ซึ่งประกอบด้วย anthraquinone ซึ่งลดการดูดซึม warfarin

และ psyllium ซึ่งลดการดูดซึมของสารกันเลือดแข็ง เป็นต้น ทำให้ลด INR (international normalized ratio) และลดประสิทธิภาพของ warfarin

2) การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ตัวอย่างพืชสมุนไพรที่เกิดอันตรกิริยาผ่านปฏิกิริยานี้ ได้แก่ มะม่วง ซึ่งมีวิตามินเอที่สามารถยับยั้ง CYP2C9, ชะเอมที่มี glabridin ซึ่งสามารถยับยั้ง CYP3A4, ทับทิมซึ่งยับยั้ง P450 cytochrome ที่เปลี่ยนแปลงรูป warfarin, ถั่วแดงซึ่งยับยั้ง CYP2C9 เป็นต้น พืชเหล่านี้อาจส่งผลเพิ่ม/ลด INR หรือเพิ่ม/ลดประสิทธิภาพของ warfarin ขึ้นอยู่กับคู่ของการเกิดอันตรกิริยา

3) การกระตุ้นและการเปลี่ยนแปลงการดูดซึมวิตามินเค ตัวอย่างพืชสมุนไพรที่เกิดอันตรกิริยาผ่านปฏิกิริยานี้ ได้แก่ ผักหรือธัญพืชที่มีวิตามินเคสูง เช่น หน่อไม้ฝรั่ง บร็อคโคลี ถั่วเหลือง มะกอก สาหร่ายบางชนิด ถั่วพิตาชิโอ เป็นต้น จึงส่งผลลด INR และลดประสิทธิภาพของ warfarin

4) การรบกวนการสังเคราะห์ไฟบริน ตัวอย่างพืชสมุนไพรที่เกิดอันตรกิริยาผ่านปฏิกิริยานี้ ได้แก่ กระเทียม (*Allium sativum*) และหัวหอม (*Allium cepa*) ซึ่งมีฤทธิ์เป็นสาร fibrinolytic ส่งผลลด INR และลดประสิทธิภาพของ warfarin

ในทัศนะของผู้นิพนธ์ สิ่งที่อาจทำได้ดีที่สุดภายใต้ข้อจำกัดที่มี คือ “การให้ความสนใจกับการเกิดอันตรกิริยาที่มีการรายงานบ่อย และมาจากงานวิจัยที่มีความตรงภายในและความตรงภายนอกสูง อยู่ในลำดับชั้นหลักฐานที่สูง (high level of evidence hierarchies)” และจากเนื้อหาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า “การทราบลักษณะของยาที่ใช้ร่วมกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์มีความสำคัญมาก” ซึ่งสอดคล้องกับแนวคิดของ Holbrook และคณะ (8) ที่ได้สรุปสิ่งที่บุคคลากรทางการแพทย์จะสามารถจัดการกับปัญหาเหล่านี้ไว้ 3 ประการ คือ

1) สอบถามการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมการรับประทานอาหาร ยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หรือการเจ็บป่วยภายใน 1 เดือนก่อนที่จะมีค่า INR เปลี่ยนแปลง วิธีนี้น่าจะเป็นวิธีที่ระบุสาเหตุที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกับผู้ป่วยเฉพาะรายได้ดีที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนมีพฤติกรรมหลากหลายและมีการตอบสนองต่อพฤติกรรมเดียวกันในความรุนแรงที่ต่างกัน

2) ใช้เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์หรือระบบการสั่งจ่ายยาที่ประเมินอันตรกิริยาระหว่างการรักษาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ วิธีนี้เป็นไปได้และมีการปฏิบัติมาแล้วอย่างยาวนานในบางโรงพยาบาลของประเทศไทย เช่น โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ อย่างไรก็ตาม ผู้นิพนธ์มีทัศนะว่า ระบบดังกล่าวยังขาดการเข้าใจและเชื่อมโยงข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยให้เข้ากับแผนการรักษาและนำไปสู่การปฏิบัติได้จริงอย่างเป็นรูปธรรม และ

3) การจัดกลุ่มยาที่มีอันตรกิริยาส่วนใหญ่ให้เป็นกลุ่มบำบัดที่จำได้ง่ายขึ้น ซึ่งวิธีนี้สามารถพบได้โดยทั่วไปในบทความวิจัยหรือบทความปริทัศน์ต่าง ๆ แต่ยังไม่พบการนำมาใช้อย่างเป็นรูปธรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในร้านยาซึ่งน่าจะเป็นสถานปฏิบัติการที่สามารถปฏิบัตินำร่องเป็นตัวอย่างได้

ข้อเท็จจริงกับความเชื่อที่มักพบ

ข้อเท็จจริงกับความเชื่อที่มักพบในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin มีดังนี้

Fictions: ไม่มีทางรู้ได้เลย หรือมีความรู้อยู่น้อยมากว่าสารใดจะเกิดอันตรกิริยากับ warfarin

Facts: มีหลักฐานเชิงประจักษ์อยู่บ้าง แต่ข้อมูลมีคุณภาพต่ำและการใช้ข้อมูลที่มีคุณภาพต่ำในการตัดสินใจอาจมีโอกาสผิดพลาดสูง สิ่งที่สามารถทำได้ คือ หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการใช้สารใด ๆ ร่วมกับ warfarin หากไม่มีข้อบ่งใช้ หรือหากต้องใช้ร่วมกัน ควรติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการและอาการแสดงทางคลินิกอย่างใกล้ชิด (8-12)

Fictions: อันตรกิริยาระหว่างยาอาหารมีความเฉพาะเจาะจงทั้งเรื่องกลไกและผลลัพธ์ จึงมักใช้ข้อมูลจากวรรณกรรมเพื่อแนะนำผู้ป่วยทันทีโดยไม่ได้รับการพิจารณาอย่างรอบคอบ

Facts: มีอันตรกิริยาระหว่างยากับอาหารหลายอย่างที่ยังไม่ทราบกลไกและเกิดขึ้นอย่างไม่เฉพาะเจาะจง (8-12) ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องประเมินผู้ป่วยด้วยรายละเอียดเชิงลึกของแต่ละบุคคล โดยต้องดึงข้อมูลของผู้ป่วยออกมาให้ได้มากที่สุดและเชื่อมโยงข้อมูลของผู้ป่วยกับหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ และพึงระลึกไว้เสมอว่าอาหารที่ถูกระบุไว้ในการวิจัยอาจไม่ใช่อาหารที่ผู้ป่วยรับประทานจริงเสมอไป รายละเอียดแสดงดังตัวกรณีศึกษาจำลองที่จะกล่าวต่อไป

Fictions: อาหารสามารถเป็นยาได้ อาหารหรือสมุนไพรเป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่ไม่มีอันตราย อย่าเชื่อความรู้ของชาวตะวันตก คนไทยต้องเชื่อภูมิปัญญาไทย

Facts: อาหารในอีกนัยหนึ่งก็คือสารประกอบทางชีวเคมีในรูปแบบหนึ่งที่สามารถเกิดปฏิกิริยาใด ๆ กับร่างกายได้ และแน่นอนว่าย่อมสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาได้ด้วย การเกิดอันตรกิริยาระหว่างอาหารกับยาส่วนใหญ่เป็นปัญหาที่แก้ได้และมีทางแก้ไขโดยใช้หลักวิชาการตามหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ในการสื่อสารกับผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกระบวนการและการเปลี่ยนความเชื่อที่นำไปสู่การปรับพฤติกรรม ในขณะที่ระบบที่ดีที่เอื้ออำนวยต่อการทำงานก็เป็นสิ่งที่มีความสำคัญมาก (8-12)

Fictions: ผู้ใช้ warfarin ไม่สามารถรับประทานผักได้ หรือผักใบเขียวทุกชนิดมีวิตามินเคสูงซึ่งจะส่งผลลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้

Facts: ผู้ใช้ยา warfarin สามารถรับประทานผักใบเขียวได้ตามสมควร แต่หากรับประทานผักมากขึ้นก็อาจมีความเป็นไปได้ในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม หากไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า INR ก็ไม่จำเป็นต้องหยุดรับประทาน และไม่ใช่ผักใบเขียวทุกชนิดที่จะมีอันตรกิริยากับ warfarin ในระดับมาก (11, 14)

ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์เกี่ยวกับผลกระทบที่เป็นไปได้สำหรับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพืช สมุนไพร อาหาร และ warfarin แสดงดังตารางที่ 1

กรณีศึกษาจำลองจากทัศนะของผู้นิพนธ์

"ชายไทยคู่ อายุ 65 ปี มีโรคประจำตัว คือ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) และโรคความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ เข้ารับการตรวจติดตามตามนัด ให้ประวัติว่าอุจจาระมีเลือดปน จากการประเมินร่างกายไม่พบอาการเลือดออกผิดปกติที่ตำแหน่งอื่นของร่างกาย ยาที่รับประทานอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ warfarin 3 มก. และ enalapril 10 มก. วันละครั้งทุกวัน ไม่เคยลืมรับประทานยา ปฏิเสธความเจ็บป่วยอื่น ๆ ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา รับประทานอาหารเดิม ๆ มาตลอด แต่ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา รับประทานมะม่วงมากขึ้น ดื่มชาเขียว วันละ 1 ขวดทุกวัน รับประทานน้ำมันปลา 2 แคปซูล/วัน รับประทานทุเรียนจำนวนมากใน1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจร่างกายวันนี้พบ INR เท่ากับ 4.0 (PT 41.5, PT_{ctrl} 10.8), BP 150/95 mmHg, HR 85 bpm ค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ใน 4 นัดการตรวจติดตามก่อนหน้า"

วิธีคิดในการบริบาลผู้ป่วยในกรณีศึกษาจากทัศนะของผู้นิพนธ์แสดงอยู่ในตารางที่ 2 โดยมี 5 ประเด็น ดังนี้

1) จับคู่ยาที่มีข้อบ่งใช้ให้ตรงกับกับโรค/อาการแสดง

2) ประเมินข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพ/ความปลอดภัย ความร่วมมือในการใช้ยากับการตอบสนองของผู้ป่วย อาการแสดง ค่าทางห้องปฏิบัติการ

3) นำข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์มาใช้พิจารณาประเมินความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยแบบเฉพาะราย

4) วางแผนการรักษาและประเมินความร่วมมือในแผนการรักษา และ

5) ติดตามประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความร่วมมือต่อแผนการรักษาอย่างเฉพาะเจาะจง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า Norwood และคณะ (9) ได้นำเสนอเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินโอกาสการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ได้แก่ Modified Drug Interaction Probability Scale Form (MDIPSF) ซึ่งผู้นิพนธ์คิดว่าอาจนำมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมเพื่อประเมินความเป็นไปได้ของการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับคู่อันตรกิริยาที่สงสัยได้ แสดงดังในตารางที่ 3

ในทัศนะของผู้นิพนธ์ MDIPSF มีความคล้ายคลึงกับ Naranjo's scale (15) ซึ่งจากงานวิจัยพบว่า มีข้อจำกัดในการใช้งานหลายอย่าง ได้แก่ ความไว (sensitivity) ต่ำ แต่ความจำเพาะ (specificity) สูง คำถามส่วนใหญ่ต้องใช้ทักษะในการสื่อสารสูง และการพิจารณาให้คะแนนขึ้นอยู่กับการตัดสินใจ องค์ความรู้ ประสบการณ์ และทัศนะของผู้ประเมินเป็นหลัก เมื่อทดลองใช้ MDIPSF ประเมินผู้ป่วยในกรณีศึกษาจำลอง พบว่า มะม่วง ชาเขียว น้ำมันปลา ทุเรียน ได้คะแนนประเมิน คือ 4, 2, 2 และ ไม่สามารถประเมินได้ ตามลำดับ ผู้นิพนธ์พบว่าสามารถใช้เครื่องมือ MDIPSF ได้เพียงคำถามข้อที่ 1-4 เท่านั้น ในขณะที่ไม่สามารถใช้คำถามข้ออื่น ๆ ที่เหลือสำหรับประเมินข้อมูลของผู้ป่วยในกรณีศึกษานี้ได้เลย ยกเว้นข้อ 8 และ 9 ที่อาจใช้ในการติดตามด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ แต่ก็ต้องอาศัยความเชี่ยวชาญ ประสบการณ์ของบุคคลากรทางการแพทย์ และความพร้อมของโรงพยาบาลในการตรวจติดตาม

ตารางที่ 1. หลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพืช สมุนไพร อาหาร และ warfarin ที่สำคัญ (8-12)

อาหารสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ชื่อสามัญ และชื่อวิทยาศาสตร์	ผลทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยา	ความรุนแรง	ระดับชั้นของหลักฐาน	รายละเอียด
chamomile: *Matricaria recutita*	เพิ่มฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด	มาก	1 case report	Chamomile เป็นสมุนไพรที่ใช้รักษาอาการวิตกกังวลไม่สบายในกระเพาะอาหารและเป็นโรคหวัด การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่าสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ CYP3A4 และ CYP1A2 และทำให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม มีเพียงกรณีศึกษาเดียวที่อธิบายถึงผู้หญิงสูงอายุที่ใช้โลชั่นที่มีส่วนผสมของ acamphor ในเวลาเดียวกัน
cranberry: *Vaccinium macrocarpon* **(พบหลักฐานมาก)**			2RCT, 2 crossover RCTs, 10 case reports	Cranberry มีสารแอนโธไซยานินซึ่งเป็นฟลาโวนอยด์ที่ถูกทำลายโดย CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่งอาจส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยมีรายงานการเกิดอาการเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิต
Dong quai: *Angelica sinensis*			3 case reports	Dong Quai เป็นสมุนไพรจีนสำหรับรักษาอาการตะคริว ประจำเดือนมาไม่ปกติ และอาการวัยทอง ประกอบด้วยอนุพันธ์ของ coumarin ตามธรรมชาติเช่นเดียวกับองค์ประกอบที่มีคุณสมบัติในการต้านการเกิดลิ่มเลือดและฤทธิ์ต้านการเต้นของหัวใจ
แปะก๊วย: *Ginkgo biloba*	ไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน		3 RCTs, 3 case reports, Database analysis	แปะก๊วย มีฤทธิ์ในการยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด มีการรายงานว่าการบริโภคแปะก๊วยเป็นครั้งคราว สามารถเกิดอันตรกิริยากับ warfarin และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ แต่อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานในอีกมุมหนึ่งที่บ่งชี้ว่า การใช้แปะก๊วยมีความปลอดภัยต่อผู้ใช้ warfarin ที่มีสุขภาพดี
โสมอเมริกัน: *Panax quinquefolis*			2 RCTs, 3 case reports	โสม อาจกระตุ้นให้เกิดเลือดออก ginsenosides สามารถยืด thrombin time และกระตุ้น thromboplastin time ในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสารสกัดจากโสมมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการสร้างเกล็ดเลือดในมนุษย์
โสมเกาหลี: *Panax ginseng*		น้อย	2 crossover RCTs	ไม่พบรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโสมแดงและ warfarin
grapefruit: *Citrus paradise*		มาก	1 RCT, 2 case reports	น้ำ grapefruit สามารถยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ที่มีศักยภาพ แต่อย่างไรก็ตาม หลักฐานยังไม่มีความชัดเจนมากนัก
อาหารญี่ปุ่น	เพิ่มฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด	มาก	1 case report	อาหารญี่ปุ่นแบบดั้งเดิม มักประกอบด้วยผักอาหารดองและของหมักดองส่วนใหญ่อาจมีวิตามินเคในปริมาณสูง
น้ำทับทิม	เพิ่มฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด	มาก	2 case reports, 1 case series	การศึกษาในห้องปฏิบัติการแสดงให้เห็นว่าน้ำทับทิม ยับยั้ง cytochrome P450 ที่เกี่ยวข้องกับการทำลาย warfarin
red clover: *Trifolium pretense*			1 case report	red clover ลดการทำงานของ cytochrome P450 1A2, 2C8, 2C9 และ 3A4

ตารางที่ 1. หลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพืช สมุนไพร อาหาร และ warfarin ที่สำคัญ (8-12) (ต่อ)

อาหารสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ชื่อสามัญ และชื่อวิทยาศาสตร์	ผลทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยา	ความรุนแรง	ระดับชั้นของหลักฐาน	รายละเอียด
St John's worth: *Hypericum perforatum*	เพิ่มการขจัด warfarin และลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด		1 crossover RCT, 1 case report, 1 case series	St John's worth เพิ่มการขจัดทั้ง S-warfarin และ R-warfarin ออกจากร่างกาย
นมผึ้ง	เพิ่มฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด	ปานกลาง	1 case report	เกสรผึ้งมีสารฟลาโวนอยด์ ซึ่งยับยั้ง CYP2C9 จึงเพิ่มระดับ warfarin
บร็อคโคลี (พบหลักฐานมาก)	ลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด		2 cohort studies, 1 cross sectional study, 1 case report	บร็อคโคลีเป็นอาหารที่อุดมด้วยวิตามินเคซึ่งสามารถต่อต้านฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของ warfarin แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานกรณีศึกษาที่ขัดแย้งกันในประเด็นการบริโภคบร็อคโคลีและการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ
กัญชา: *Cannabis sativa*	เพิ่มฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด		5 case reports	cannabidiol ที่มีอยู่ในกัญชาสามารถยับยั้ง CYP2C9 และแทนที่ warfarin จากการจับโปรตีน ส่งผลให้ความเข้มข้นของ warfarin เพิ่มขึ้น ดังนั้นควรใช้ความระมัดระวังโดยเฉพาะอย่างยิ่งกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีกัญชาในปริมาณมากของผู้ที่ใช้ยาเสพติดหรือในกรณีที่มีอาการปวดเรื้อรังซึ่งมีความสัมพันธ์แบบไม่เชิงเส้น ระหว่างระดับ INR และปริมาณ cannabinoid
Chinese wolfberry (goji): *Lycium barbarum*			5 case reports	*L. barbarum* สามารถยับยั้ง cytochrome CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการทำลาย warfarin
chitosan: *Swertia chirayita*			1 case report	chitosan sulfate รบกวนกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน intrinsic partway และขั้นตอนสุดท้ายของการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ chitosan อาจลดการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันรวมทั้งวิตามินเค ซึ่งส่งผลให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น
chondroitin sulfate			1 case series	การแข่งขันกับกระบวนการคาร์บอกซิเลชันที่ขึ้นกับวิตามิน K หรือ การแข่งขันกับตำแหน่งที่จับกับแคลเซียมบนสารตั้งต้นของ prothrombin
ascorbic acid (vitamin C)	มีข้อสรุปว่าไม่มีผลใด ๆ และมีผลลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (ในรายงานกรณีศึกษา)	น้อย	3 RCTs, multiple cohort and case reports	แม้จะมีรายงานว่า วิตามินซีออกฤทธิ์รบกวนการทำงานของ warfarin ได้ แต่ก็พบบางหลักฐานที่ชี้ให้เห็นว่า สามารถบริโภควิตามินซีได้อย่างปลอดภัยในปริมาณที่สูงถึง 1,000 มก./วัน
caffeine และเครื่องดื่มที่มี caffeine	การบริโภคในขนาดต่ำเพิ่มฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด แต่การบริโภคใน		1 case series	การได้รับ caffeine สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 ได้ แต่เมื่อความเข้มข้นของ caffeine สูงขึ้น ผลของ CYP1A2

ตารางที่ 1. หลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพืช สมุนไพร อาหาร และ warfarin ที่สำคัญ (8-12) (ต่อ)

อาหารสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ชื่อสามัญ และชื่อวิทยาศาสตร์	ผลทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยา	ความรุนแรง	ระดับชั้นของหลักฐาน	รายละเอียด
	ขนาดสูงลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด			ต่อ caffeine จะลดลงตามการทำงานของ CYP2C9 ซึ่งจะส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของ S-warfarin
avocado	ลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด		1 case series	อะโวคาโดมีวิตามินเคในปริมาณสูง
echinacea: *Echinacea purpurea*	ไม่มีผล		1 crossover RCT	การศึกษาชี้ให้เห็นว่า echinacea สามารถลดความเข้มข้นของ S-warfarin ในพลาสมาได้ แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ echinacea ไม่ได้เปลี่ยนแปลงค่าเภสัชพลศาสตร์ของ warfarin การเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด หรือการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีสุขภาพดี
folic acid	ไม่มีผล		1 parallel RCT	การเสริมกรดโฟลิกทำให้ (S) -7-hydroxywarfarin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ส่งผลกระทบใด ๆ ต่อการออกฤทธิ์ของ warfarin
กระเทียม: *Allium sativum*	ไม่มีผล		1 crossover RCT, 1 RCT	แม้จะพบความเป็นไปได้ว่า กระเทียมสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด แต่โดยภาพรวมแล้วจากหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันสามารถสรุปได้ว่า การใช้กระเทียมมีความปลอดภัยสำหรับผู้ที่รับประทาน warfarin
มะม่วง: *Mangifera indica*	เพิ่มฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด		1 case series	มีงานวิจัยในหลอดทดลองที่แสดงให้เห็นว่า มะม่วงมีคุณสมบัติในการต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดซึ่งจะเพิ่มการออกฤทธิ์ของ warfarin
Omega-3 poly unsaturated fatty acids เช่น น้ำมันปลา	ยังไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากหลักฐานยังคงขัดแย้งกัน		1 case report, 2 RCTs	มีรายงานว่าการใช้น้ำมันปลาสามารถลดระดับของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด factor V และ VII ซึ่งจำเป็นสำหรับการขนส่งวิตามิน K1 และ K2 ในพลาสมาส่งผลให้เกิดภาวะ hypo coagulation

หมายเหตุ ความรุนแรง หมายถึง ผลทางคลินิกที่เกิดขึ้น; มาก หมายถึง ผลนั้นอาจทำให้เกิดการพิการหรือเสียชีวิตได้; ปานกลาง หมายถึง เกิดผลในทางคลินิกแต่ยังสามารถให้การจัดการได้โดยการหยุดใช้ยา ติดตามค่า INR หรือให้ยาต้านพิษ; น้อย หมายถึง ไม่เกิดผลใด ๆ ในทางคลินิก และไม่ต้องให้การจัดการใด ๆ

ตารางที่ 2. การนำวิธีคิดในทัศนะของผู้นิพนธ์ไปปฏิบัติจริง

วิธีคิด	รายละเอียดการปฏิบัติ
1. จับคู่ยากับโรค	warfarin ใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว enalapril ใช้เพื่อควบคุมโรคความดันโลหิตสูง
2. ประเมินประสิทธิภาพ/ความปลอดภัย ของยากับการตอบสนองของผู้ป่วย อาการแสดง ค่าทางห้องปฏิบัติการ	ในช่วงที่ผ่านมา warfarin มีประสิทธิภาพ/ความปลอดภัยดี แต่ขณะนี้ค่า INR สูงขึ้น และผู้ป่วยให้ข้อมูลว่ามีการถ่ายอุจจาระมีเลือดปน ซึ่งต้องประเมินต่อไปว่าเป็นเลือดจริงหรือไม่ เกิดจากยาหรือความผิดปกติอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา จากประวัติ พบว่ามีความเป็นไปได้ในการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง warfarin และอาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน แต่ไม่สามารถระบุให้ชัดลงไปว่า "เป็นสาเหตุอย่างแน่นอน จนนำไปสู่การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ" ได้ ยังไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย <130/80 มม.ปรอท ได้ ด้วยการใช้ enalapril 10 มก./วัน ซึ่งจะต้องมีการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา การปฏิบัติตัว ประเมิน white coated hypertension, secondary hypertension รวมถึงแนะนำให้มีการตรวจวัดระดับความดันโลหิตที่บ้านและนำมาพิจารณาวางแผนการรักษาต่อไป
3. นำข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ จากตารางที่ 1 มาใช้พิจารณาประเมินความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยแบบเฉพาะราย	ประวัติ:_ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา รับประทานมะม่วงมากขึ้น ข้อสรุปจากหลักฐานเชิงประจักษ์: อาจเพิ่มฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้ ความรุนแรงน้อย คุณภาพหลักฐานต่ำ ประวัติ: ดื่มชาเขียว วันละ 1 ขวดทุกวัน ข้อสรุปจากหลักฐานเชิงประจักษ์: อาจลดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้ ความรุนแรงปานกลาง คุณภาพหลักฐานต่ำ ประวัติ: รับประทานน้ำมันปลา 2 แคปซูล/วัน ข้อสรุปจากหลักฐานเชิงประจักษ์: ยังไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากหลักฐานยังคงขัดแย้งกัน ความรุนแรงน้อย คุณภาพหลักฐานต่ำ ประวัติ: รับประทานทุเรียนจำนวนมากใน1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ข้อสรุปจากหลักฐานเชิงประจักษ์: ไม่พบข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับทุเรียน แต่อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า ทุเรียนประกอบด้วยน้ำตาลในปริมาณมาก การรับประทานในปริมาณมากและต่อเนื่องอาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของผู้ป่วยรายนี้ได้
4. วางแผนการรักษาและประเมินความร่วมมือในแผนการรักษา	1. หยุดใช้ warfarin 1-2 doses 2. หากพิจารณาแล้วว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจริงให้พิจารณาการใช้ vitamin K 1 มก. ให้รับประทานทางปาก ร่วมกับพิจารณาสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติอื่น ๆ ที่นอกเหนือไปจาก warfarin ด้วย 3. ติดตาม INR ในอีก 24 ชั่วโมงถัดไป เป้าหมาย คือ 2.0-3.0 อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยในชาวไทยพบว่าค่า INR เป้าหมาย ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว คือ 1.5-2.9 แต่ยังไม่มีการระบุในแนวทางการรักษาของประเทศไทย (14) 4. หากค่า INR อยู่ในเป้าหมาย ให้รับประทาน warfarin ต่อได้ในขนาดการใช้ยาเดิม 5. แนะนำการควบคุมการรับประทานมะม่วงแบบเดิมไปก่อนในช่วงนี้ (ไม่ควรลดหรือเพิ่มการรับประทานอย่างเฉียบพลัน) หยุดการรับประทาน fish oil และ ทุเรียน 6. นัดติดตามค่า PT, INR ในอีก 1 สัปดาห์ และติดตามอาการเลือดออกผิดปกติ

ตารางที่ 3. Modified Drug Interaction Probability Scale Form (แปลจากงานบทความปริทัศน์ของ Norwood และคณะ (9))

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. มีรายงานที่น่าเชื่อถือก่อนหน้านี้ เกี่ยวกับอันตรกิริยานี้ในมนุษย์หรือไม่?	+1	-1	0
2. สามารถอธิบายกลไกการเกิดอันตรกิริยาได้หรือไม่	+1	-1	0
3. อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการใช้ warfarin หรือไม่	+1	-1	0
4. เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เกิดสอดคล้องกับช่วงเวลาที่ใช้ warfarin หรือไม่	+1	-1	0
5. อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นลดลงเมื่อหยุดคู่อันตรกิริยาที่สงสัย โดยไม่หยุดใช้ warfarin หรือไม่ (หากไม่มีการทำ หรือไม่ทราบข้อมูลให้ข้ามไปตอบข้อ 6)	+1	-2	0
6. เกิดอันตรกิริยาขึ้นเมื่อให้คู่อันตรกิริยาที่สงสัยกลับมาใหม่ โดยไม่หยุดใช้ warfarin หรือไม่	+2	-1	0
7. มีสาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้ในการเกิดเหตุการณ์นี้หรือไม่	-1	+1	0
8. มีการตรวจพบความเข้มข้นของระดับ warfarin สูงขึ้นในเลือด หรือของเหลวอื่น ๆ ที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยา ในร่างกายของผู้ป่วยหรือไม่	+1	0	0
9. มีหลักฐานอื่น ๆ ที่สอดคล้องกับการออกฤทธิ์ของ warfarin นอกเหนือจากความเข้มข้นของยา จากคำถามที่ 8 หรือไม่	+1	0	0
10. อันตรกิริยา เพิ่มขึ้น ลดลง เมื่อได้รับ หรือ หยุด คู่อันตรกิริยาที่สงสัย หรือไม่	+1	-1	0

หมายเหตุ มีความเป็นไปได้สูง (คะแนนรวม> 8), น่าจะเป็น (คะแนนรวม 5-8), เป็นไปได้ (คะแนนรวม 2-4) หรือมีข้อสงสัยสูง (คะแนนรวม <2)

การสื่อสารกับผู้ป่วยและคณะผู้รักษา

การสื่อสารเพื่อให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาหรือการรักษาเป็นประเด็นสำคัญเกือบมากที่สุดของการบริบาลทางเภสัชกรรม (16, 17) สิ่งที่เภสัชกรต้องสื่อสารในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin มีหลายประเด็น ซึ่งเป็นที่รับทราบกันโดยทั่วไป แต่ประเด็นที่ต้องให้ความสำคัญเป็นอย่างมากคือ "ต้องสื่อสารให้ตรงประเด็นปัญหาของผู้ป่วย และทำให้เกิดความร่วมมือในการรักษาให้ได้" ในอดีตมีคำนิยามของ compliance คือ การปฏิบัติตามคำสั่งของบุคคลากรทางการแพทย์ ซึ่งให้ความรู้สึกเสมือนว่า ผู้ป่วยไม่ได้มีส่วนได้เสียในแผนการรักษาเลย ทำให้ในปัจจุบันมีการนิยามใหม่เป็น adherence ซึ่งคือ การตกลงร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ว่าจะทำงานร่วมกันเพื่อบรรลุเป้าหมายของแผนการรักษา และนำไปสู่ concordance ซึ่งคือ ความสามารถในการอยู่ร่วมกับแผนการรักษาได้อย่างกลมกลืนและยืดหยุ่น

Poowaruttanawiwit และคณะ (18) ได้สร้างแบบประเมินที่ใช้ระบุปัญหาและแก้ไขปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ warfarin สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (รูปที่ 3) และทดสอบการใช้งาน โดยมีสมมติฐานว่า การเพิ่มความปลอดภัยของผู้ป่วยผ่านกลยุทธ์การสื่อสารของผู้ให้การบริบาลจะช่วยให้สามารถสื่อสารกับผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นและนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ดีขึ้น ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่า แบบประเมินที่พัฒนาขึ้นสามารถดักจับปัญหา และอธิบายรายละเอียดเชิงลึกของความไม่ร่วมมือในการใช้ยา จนทำให้เภสัชกรสามารถแนะนำการจัดการปัญหาของผู้ป่วยแบบเฉพาะเจาะจงได้ งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดที่สำคัญบางประการ ได้แก่ กลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยเป็นผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเท่านั้น มีจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยค่อนข้างน้อย (24 ราย) แต่อย่างไรก็ตาม แบบประเมินนี้ได้รับการยอมรับในการนำไปใช้จากบุคคลากรทางการแพทย์และพบว่าทำให้

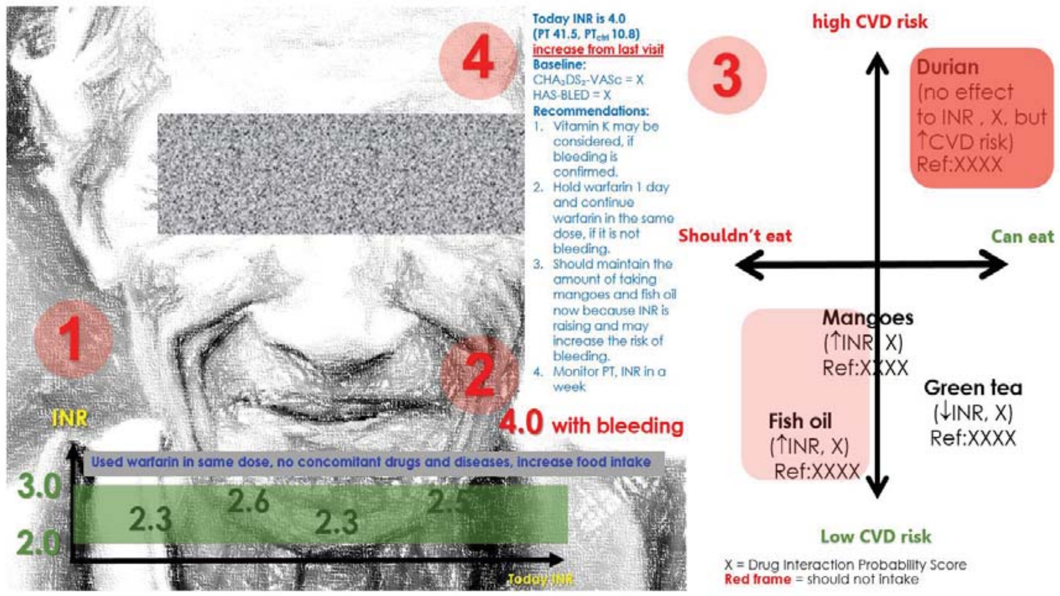
ผลการรักษาดีขึ้น time in therapeutic range (TTR) เพิ่มขึ้น และการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติลดลง นอกจากนี้ ยังมีสหสาขาวิชาชีพติดต่อขอแบบประเมินไปใช้งานในโรงพยาบาลและใช้ในงานวิจัยอีกเป็นจำนวนมาก

ถึงแม้จะมีแบบประเมินดังกล่าว แต่ในการทำงานเภสัชกรจะต้องสื่อสารให้กับคณะผู้รักษาเข้าใจด้วย ซึ่งแต่ละโรงพยาบาลย่อมมีบริบทหรือระบบการขอคำปรึกษาที่แตกต่างกันออกไป Tran และคณะ (19) ระบุว่า การนำเสนอ

ด้านที่ 1 ความรู้เรื่องโรคและการรับรู้ความเสี่ยงของโรค

หัวข้อประเมิน	ผลการประเมิน	
1.1 ผู้ป่วยทราบว่าโรคที่เป็นมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต	☐ น้อย ☐ มาก	☐ ปานกลาง
1.2 ยาวาร์ฟารินช่วยลดความเสี่ยงการเกิดอัมพฤกษ์อัมพาต	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
1.3 ยาวาร์ฟารินช่วยลดความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดต่าง ๆ ของร่างกาย	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
ด้านที่ 2 ความรู้เรื่องวาร์ฟาริน		
2.1 ผู้ป่วยทราบว่าโรคที่เป็นต้องรับประทานยาวาร์ฟาริน	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.2 ผู้ป่วยทราบว่ายาวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดยาละลายลิ่มเลือด หรือยาที่ทำให้เลือดแข็งตัวช้าลง	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.3 ผู้ป่วยทราบว่าต้องทำการตรวจเลือดทุกครั้งที่มาเข้ารับการตรวจติดตาม เพื่อวัดค่าไอเอ็นอาร์ และเป็นข้อมูลในการปรับขนาดยา	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.4 ผู้ป่วยทราบอาการข้างเคียงเมื่อค่าไอเอ็นอาร์สูงกว่าเป้าหมาย	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.5 ผู้ป่วยทราบอาการข้างเคียงเมื่อค่าไอเอ็นอาร์ต่ำกว่าเป้าหมาย	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.6 ผู้ป่วยทราบวิธีปฏิบัติตัวเมื่อลืมรับประทานยา	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.7 ผู้ป่วยทราบว่าต้องแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งที่เข้ารับบริการว่าตนรับประทานยาวาร์ฟารินอยู่	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.8 ผู้ป่วยทราบว่าต้องปรึกษาแพทย์ หรือเภสัชกรทุกครั้งก่อนซื้อยาสมุนไพร ยาชุด หรืออาหารเสริมมารับประทานเอง	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
2.9 ผู้ป่วยทราบว่าต้องรับประทานอาหารอย่างไร	☐ ทราบ	☐ ไม่ทราบ
ด้านที่ 3 การรับรู้อุปสรรคในการใช้ยาวาร์ฟาริน		
3.1 ผู้ป่วยมีผู้ช่วยในการจัดยา	☐ ใช่ (ไปข้อ 3.2) ระบุ________________ ☐ ไม่ใช่ (ไปข้อ 3.3)	
3.2 ความถี่ในการช่วยจัดยา	☐ ประจำ ☐ ชั่วคราว	
3.3 ผู้ป่วยมีวิธีป้องกันการลืมกินยา	☐ มี ระบุ____________________________ ☐ ไม่มี	
3.4 ผู้ป่วยคิดว่ารูปแบบการกินยาวาร์ฟารินยุ่งยาก	☐ ใช่ ระบุ____________________________ ☐ ไม่ใช่	
3.5 ท่านคิดว่าการมาพบแพทย์ทำให้เสียเวลา เสียค่าใช้จ่าย	☐ เห็นด้วย ระบุ Direct medical cost__________บาท Indirect medical cost_________บาท ☐ ไม่เห็นด้วย	
3.6 ท่านรู้สึกไม่ชอบหรือไม่สบายใจหรือเบื่อหน่ายในการเข้ารับคำปรึกษาจากบุคลากรทางแพทย์	☐ เห็นด้วย ระบุ______________________ ____________________________________ ☐ ไม่เห็นด้วย	

รูปที่ 3. แบบประเมินที่ใช้ระบุปัญหาและแก้ไขปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ warfarin สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (17)



รูปที่ 4. การสื่อสารเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างอาหารกับ warfarin แก่แพทย์ (วาดจากทัศนะของผู้นิพนธ์)

ข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยาอย่างเหมาะสม มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการตีความและการแปลข้อมูลสำหรับการดูแลผู้ป่วยรายบุคคล ดังนั้น ในแต่ละโรงพยาบาลควรสร้างแนวทางการสื่อสาร หรือระบบที่เหมาะสมกับบริบทและข้อจำกัดของตน

ในบทความปริทัศน์นี้ ผู้นิพนธ์ขอเสนอรูปการสื่อสารเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างอาหารกับ warfarin แก่แพทย์ แสดงดังรูปที่ 4 หมายเหตุ ผู้นิพนธ์มีทัศนะว่า หากบุคลากรทางการแพทย์ได้เห็นหน้าตาของผู้ป่วยและข้อมูลที่เกี่ยวข้องน่าจะทำให้สามารถเชื่อมโยงและร้อยเรียงเรื่องราวต่าง ๆ อันจะนำมาสู่การให้บริบาลทางเภสัชกรรมที่ดีได้ จากรูปแสดงให้เห็นข้อมูลที่สำคัญในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่

1) การตอบสนองต่อการรักษา จากการเปลี่ยนแปลงค่า INR ในนัดการตรวจติดตามต่าง ๆ ก่อนหน้านี้และในวันนี้ 2) การตอบสนองด้านความปลอดภัยจากการมีค่า INR สูงกว่าเป้าหมายและเกิด bleeding 3) แผนภูมิแสดงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างอาหารกับ warfarin แกน X แสดง ให้เห็นว่า อาหารนั้นควรรับประทานร่วมกับ warfarin หรือไม่ และแกน Y แสดงให้เห็นว่า อาหารนั้นมีความเสี่ยงกับโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างไร ยกตัวอย่างเช่น "ผู้ป่วยรายนี้สามารถรับประทานมะม่วงได้ต่อไปเนื่องจากถึงแม้ว่าจะส่งทำให้ระดับ INR สูงขึ้นแต่หลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ยังไม่ชัดเจน ระยะเวลาที่รับประทาน คือ ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ก็ยังไม่ชัดเจนว่าสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นหรือไม่ เนื่องจากหากเป็นสาเหตุก็น่าจะเกิดความผิดปกติไวกว่านี้ แต่อย่างไรก็ตาม มะม่วงมักมีน้ำตาลเป็นองค์ประกอบสูง จึงควรพิจารณาความเสี่ยงในเรื่องโรคหัวใจและหลอดเลือด และวางแผนการรับประทานร่วมกับผู้ป่วยต่อไปโดยอาจส่งต่อนักโภชนาการของโรงพยาบาลช่วยในการสื่อสารกับผู้ป่วย" และ 4) การให้ข้อมูลค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ความเสี่ยงพื้นฐานในการเกิด thromboembolism และ bleeding ของผู้ป่วยรายนี้ และส่วนที่สำคัญที่สุด คือ ข้อเสนอแนะของเภสัชกรต่อการให้บริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยรายนี้ ณ ขณะนี้ และการติดตามในอนาคต อย่างไรก็ตาม ประเด็นนี้สามารถถกเถียงกันได้

สรุป

ปฏิกิริยาระหว่างอาหารกับ warfarin เป็นปัญหาที่มักพบในการปฏิบัติงาน และท้าทายต่อเภสัชกรในการจัดการ บทความฉบับนี้เสนอให้ตั้งคำถาม 3 ข้อก่อนให้การบริบาลทางเภสัชกรรม คือ 1) มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนหรือไม่ หลักฐานคืออะไร และน่าเชื่อถือไหม? 2) จะสื่อสารกับผู้ป่วยและทีมการรักษาอย่างไร? และ 3) ระบบการจัดการปัญหาที่ดีคืออะไร? ผู้นิพนธ์ขอฝากแนวคิดว่า "เราไม่สามารถแก้ปัญหาโดยการกำจัดพวกมันออกไปจาก

ตัวเราได้ แต่สิ่งที่ทำได้คือทำให้มันเจือจางได้ ด้วยการใช้ปัญญาและความรัก”

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ภญ.ปวีณา สนธิสมบัติ ที่ได้ประสิทธิประสาทวิชา และให้โอกาสผู้นิพนธ์ในการตั้งคำถามเกี่ยวกับประเด็นนี้ ขอบพระคุณ นพ.รังสฤษฎ์ กาญจนะวณิชย์ และ ผศ.ภญ.กุลธิดา ไชยจินดา สำหรับคำแนะนำที่มีประโยชน์ ในการเขียนบทความครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Hill JA, Agewall S, Baranchuk A, Booz GW, Borer JS, Camici PG, et al. Medical misinformation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019; 12: e005496.
2. Erku DA, Belachew SA, Abrha S, Sinnollareddy M, Thomas J, Steadman KJ, et al. When fear and misinformation go viral: Pharmacists' role in deterring medication misinformation during the 'infodemic' surrounding COVID-19. Res Social Adm Pharm. 2021; 17: 1954-63.
3. Zhou X, Jenkins R. Dunning-Kruger effects in face perception. Cognition. 2020; 203: 104345.
4. Kahneman D. Q&As with Daniel Kahneman. Proc Natl Acad Sci 2013; 110: 13696.
5. Alsoufi B. Thinking, fast and slow. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 153: 646-7.
6. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. West J Emerg Med. 2015; 16: 11-7.
7. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmaco dynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet. 1986; 11: 483-504.
8. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005; 165: 1095-106.
9. Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A Comprehensive review of potential warfarin- fruit interactions. J Pharm Pract. 2015; 28: 561-71.
10. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017; 31: 193-203.
11. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. Biomed Pharmacother. 2016; 83: 14-21.
12. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2021; 87: 352-74.
13. Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. Acta Sci Pol Technol Aliment. 2014; 13: 89-102.
14. Methavigul K, Boonyapisit W. Optimal INR level in Thai atrial fibrillation patients who were receiving warfarin for stroke prevention in Thailand. J Med Assoc Thai. 2014; 97: 1274-80.
15. Daugherty NE, Smith KM. Dietary supplement and selected food interactions with warfarin. Orthopedics. 2006; 29: 309-14.
16. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. Int J Clin Pharm. 2018; 40: 903-10.
17. Ilardo ML, Speciale A. The Community Pharmacist: Perceived barriers and patient- centered care communication. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17: 536.
18. Poowaruttanawiwit P, Tanpalang N, Sriprom P. Assessment of knowledge and drug adherence to warfarin therapy in patients with heart valve replacement surgery. Research Proceeding in Naresuan Research Conference 13rd, Thailand, 2017 Phitsanulok, Thailand.
19. Tran MT, Grillo JA. Translation of drug interaction knowledge to actionable labeling. Clin Pharmacol Ther. 2019; 105: 1292-95.