

## ผลการพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลบางปลาหม่า จังหวัดสุพรรณบุรี

สายฝน อินทร์ใจเอื้อ, ก.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลบางปลาหม่า

e-mail: saifoninjai@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2567;30(3):255-65.

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีช่วงการรักษาแคบ ระดับยาที่ให้ผลในการรักษากับระดับยาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย เกณฑ์ที่ใช้ถึงคุณภาพของระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินในระยะต่อเนื่องโดยใช้ร้อยละของระยะเวลาที่ค่า international normalized ratio (INR) อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา (time in therapeutic range; TTR)

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TTR จำนวนผู้ป่วยที่ควบคุม INR ได้ ภาวะเลือดออก ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และปัญหาเกี่ยวกับยา ก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรมในคลินิกวาร์ฟารินโรงพยาบาลบางปลาหม่า

**วิธีวิจัย:** การวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยวาร์ฟาริน ที่คลินิกวาร์ฟาริน จำนวน 111 ราย วัดผลก่อนและหลังการพัฒนาระบบการบริหารทางเภสัชกรรม (one group pre-post test design) เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วยโพลเตอร์ความรู้ด้านวาร์ฟารินสำหรับสอนผู้ป่วยแต่ละราย เอกสารคู่มือวาร์ฟารินสำหรับแจกผู้ป่วยและปฏิทินรับประทานยาประจำวัน เก็บข้อมูลช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2567 – มิถุนายน พ.ศ. 2567 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติอนุมาน McNemar test, Wilcoxon signed ranks test กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

**ผลการวิจัย:** ภายหลังจากพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรม ผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินมี TTR จากร้อยละ 62.35 เป็นร้อยละ 69.58 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ ) ภาวะเลือดออกลดลงจากร้อยละ 3.60 เป็นร้อยละ 0 แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) ไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันทั้งก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรม

**สรุปผล:** การพัฒนาการบริหารทางเภสัชกรรมสามารถเพิ่มค่าเฉลี่ย TTR ในผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟาริน

**คำสำคัญ:** วาร์ฟาริน; บริหารทางเภสัชกรรม; ปฏิทินการรับประทานยา

## Effect of Pharmaceutical Care Model on Patients in Warfarin Clinic, Bangplama Hospital, Suphanburi Province

Saifon Injaiuea, M. Pharm.

Pharmacy Department, Bangplama Hospital

e-mail: saifoninjai@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2024;30(3):255-65.

### Abstract

**Background:** Warfarin is an anticoagulant with a narrow therapeutic index. The criteria used to indicate the quality of the anticoagulant care system in patients receiving warfarin during the continuous phase are based on the percentage of time the international normalized ratio (INR) is within the therapeutic target range (TTR).

**Objectives:** The study aimed to compare the mean TTR, the number of patients whose INR was controlled, bleeding, thromboembolism, and drug-related problems before and after the development of a pharmaceutical care model in the Warfarin Clinic at Bangplama Hospital.

**Methods:** A quasi-experimental study was conducted on outpatients treated with warfarin at the Warfarin Clinic. A total of 111 patients were measured before and after the development of the pharmaceutical care system (one-group pre-post test design). The warfarin handbooks for patients were distributed along with a daily medication calendar. Data were collected from January 2024 to June 2024, and the data were analyzed using descriptive statistics such as percentage, mean, and standard deviation, and inferential statistics such as the McNemar test and Wilcoxon signed-rank test at a 0.05 significance level.

**Results:** After the development of the pharmaceutical care model, patients who received warfarin had a higher TTR, which increased from 62.35% to 69.58% statistical significant ( $p$ -value $<0.05$ ). Bleeding decreased from 3.60% to 0%, but no statistical significance was found ( $p$ -value $>0.05$ ). However, thromboembolism was not observed either before or after the development of the pharmaceutical care model.

**Conclusion:** The development of a pharmaceutical care model can improve the mean TTR of warfarin treatment.

**Keywords:** warfarin; pharmaceutical care model; daily medication calendar

## บทนำ

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มี bio-availability สูงแต่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) หมายถึงระดับยาที่ให้ผลในการรักษาและระดับยาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย อีกทั้งผลสัมฤทธิ์ทางการรักษาของวาร์ฟารินในการต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นมีความแปรผันขึ้นกับหลายปัจจัยที่อาจมีผลต่อการตอบสนองของวาร์ฟารินให้ได้ตามเป้าหมาย เช่น อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก การดื่มแอลกอฮอล์ การไม่ใช้ยาตามสั่ง การใช้ยาอื่นที่เกิดอันตรกิริยาต่อวาร์ฟาริน หรือโรคร่วมที่ผู้ป่วยมี เช่น โรคตับ ภาวะขาดสารอาหารและภาวะใช้เป็นต้น ทั้งหมดล้วนส่งผลกระทบต่อควบคุมสภาวะโรคของผู้ป่วยด้วยเหตุนี้จึงต้องมีการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ใช้ยาได้อย่างสม่ำเสมอ トラบเท่าที่แพทย์ยังคงสั่งวาร์ฟารินให้แก่ผู้ป่วย<sup>1</sup>

ประสิทธิภาพการรักษาด้วยวาร์ฟารินจะใช้การรายงานผลการรักษาด้วยค่า international normalized ratio (INR) ที่เหมาะสมซึ่งแตกต่างกันไปตามข้อบ่งใช้ ค่านี้ควรอยู่ในระดับ  $2.5 \pm 0.5$  ยกเว้นกรณี mechanical prosthetic valves ที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงกว่าในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันจึงมีค่า therapeutic INR เท่ากับ  $3.0 \pm 0.5$  ผลลัพธ์ในการควบคุมระดับ INR ให้บรรลุได้ตามเกณฑ์ดังกล่าวก็จะลดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการอุดตันของลิ่มเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>1</sup> ในปัจจุบันเกณฑ์ที่ใช้บ่งถึงคุณภาพของระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินในระยะต่อเนื่องคือร้อยละของระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา (time in therapeutic range; TTR) โดยส่วนมากจะใช้วิธีคำนวณจาก Rosendaal method<sup>2</sup> ซึ่งค่า TTR เป็นค่าที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วยจากการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด มีรายงานการวิจัยพบว่า TTR ที่มีค่าสูงจะแสดงถึงประสิทธิภาพการรักษาดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย<sup>3-5</sup> ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการ

แข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์<sup>1</sup> และคณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพสาขาโรคหัวใจ<sup>6</sup> กำหนดเป้าหมายของผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินควรมี TTR ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65 และผู้ป่วยที่สามารถควบคุมค่า INR ได้ตามเป้าหมายควรมากกว่าร้อยละ 65

โรงพยาบาลบางปลาหม่าได้ดำเนินงานคลินิกวาร์ฟารินตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 มีการพัฒนาระบบการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่ได้มาตรฐานเป็นการลดภาวะแทรกซ้อนทั้งจากโรคและจากยาภายใต้ความรับผิดชอบของสหสาขาวิชาชีพประกอบด้วยแพทย์ เภสัชกร และพยาบาล มีการติดตามประสิทธิภาพ ความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินทุกคนจะต้องเข้ารับบริการที่คลินิกวาร์ฟาริน เภสัชกรจะทำหน้าที่สืบค้นปัญหาเกี่ยวกับวาร์ฟารินและให้ความรู้แก่ผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายให้ได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด แต่ผลการดำเนินงานที่ผ่านมายังไม่บรรลุผล ผู้วิจัยจึงพัฒนาการบริหารทางเภสัชกรรมรูปแบบใหม่เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TTR จำนวนผู้ป่วยที่ควบคุม INR ได้ ภาวะเลือดออก ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และปัญหาเกี่ยวกับยา ก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรมว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TTR และจำนวนผู้ป่วยที่ควบคุม INR ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรม
2. เพื่อเปรียบเทียบการเกิดภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตันก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรม
3. เพื่อเปรียบเทียบปัญหาเกี่ยวกับยาก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรม

## นิยามศัพท์

**ประสิทธิภาพของการรักษา** หมายถึง time in therapeutic range (TTR)

**Time in therapeutic range (TTR)** คือค่าสัดส่วนเป็นร้อยละของระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา (โดยใช้ linear interpolation) เปรียบเทียบกับระยะเวลาตลอดช่วงการรักษาในครั้งนั้น คำนวณด้วยวิธี Rosendaal method<sup>2</sup> การวิจัยครั้งนี้จะคำนวณ TTR ด้วยโปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN)

แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน<sup>1</sup> กำหนดเกณฑ์ TTR ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65 ผู้วิจัยจึงได้แปลผล TTR ดังนี้

- การควบคุมค่า INR ได้ คือ TTR  $\geq$  ร้อยละ 65
- การควบคุมค่า INR ไม่ได้ คือ TTR < ร้อยละ 65

**ปัญหาเกี่ยวกับยา** หมายถึง ปัญหาการใช้วาร์ฟาริน ใช้หลักเกณฑ์ของ Hepler และ Strand<sup>9</sup> ประเมินปัญหาการใช้วาร์ฟาริน ได้แก่ การไม่ได้รับยาตามที่แพทย์สั่ง เช่น ผู้ป่วยลืมรับประทานยา ตั้งใจไม่รับประทานยา รับประทานยามากหรือน้อยกว่าที่แพทย์สั่ง การเกิดอันตรกิริยาระหว่างวาร์ฟารินกับยาอื่น เช่น ยาปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส หรืออันตรกิริยาระหว่างวาร์ฟารินกับยาสมุนไพร เป็นต้น

**ภาวะเลือดออก** ใช้หลักเกณฑ์ของ International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)<sup>8</sup> ประเมินภาวะเลือดออก

**ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง** (major bleeding) ได้แก่ ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายต่อชีวิต การเกิดภาวะเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, intramuscular) การเกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.24 มิลลิโมลต่อลิตร หรือจำเป็นต้องได้รับเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต

**ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง** (minor bleeding) ได้แก่ ภาวะเลือดออกที่ไม่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรือไม่เกิดเลือดออกภายในอวัยวะที่สำคัญ และไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วย เช่น การมีจ้ำเลือดตามผิวหนัง เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น

**ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน** (thromboembolic event) ได้แก่ อาการชาตามแขน ขา หรือซีกหนึ่งซีกใดของร่างกาย แขนขาบวม พูดไม่ชัด ปวดศีรษะมาก ๆ โดยไม่ทราบสาเหตุ ปวดหน้าอกมาก หอบเหนื่อยทั้งเวลาปกติหรือเวลาออกแรง เป็นต้น

## วัตถุประสงค์และวิธีการวิจัย

### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental research) แบบกลุ่มเดียววัดผลก่อนและหลัง การพัฒนาระบบการบริหารทางเภสัชกรรม (one group pre-post test design) เพื่อศึกษาผลของการใช้รูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรมแบบใหม่ซึ่งแตกต่างจากรูปแบบเดิมที่โรงพยาบาลบางปลา mã ดำเนินการอยู่คือการให้ความรู้เรื่องวาร์ฟารินโดยใช้สื่อโปสเตอร์มีรูปภาพประกอบ ส่วนรูปแบบใหม่มีการพัฒนาโดยมีปฏิทินประจำวันให้ผู้ป่วยบันทึกการรับประทานวาร์ฟารินทุกครั้ง การให้ความรู้เรื่องวาร์ฟารินโดยใช้สื่อโปสเตอร์มีรูปภาพประกอบและแจกคู่มือการใช้วาร์ฟารินแก่ผู้ป่วย การวิจัยนี้ดำเนินการ 2 ช่วง ช่วงแรกเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่เดือนมกราคม - มีนาคม พ.ศ. 2567 ช่วงที่สองเก็บข้อมูลไปข้างหน้าตั้งแต่เดือนเมษายน - มิถุนายน พ.ศ. 2567

### ประชากร

คือผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยวาร์ฟารินที่คลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลบางปลา mã อำเภอบางปลา mã จังหวัดสุพรรณบุรี

### กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยวาร์ฟารินที่คลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลบางปลา mã อำเภอบางปลา mã จังหวัดสุพรรณบุรี ระหว่างเดือนมกราคม - มิถุนายน พ.ศ. 2567

### เกณฑ์การคัดเลือก

1. ผู้ป่วยนอกที่ได้รับวาร์ฟาริน มีอายุ 20 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่มารับการบริการบริหารทางเภสัชกรรมที่คลินิกวาร์ฟารินอย่างน้อย 6 เดือน

### เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมที่มีผลกระทบต่ออาการออกฤทธิ์ของวาร์ฟาริน ได้แก่ โรคไตเรื้อรังเป็นพิษ โรคขาดฮอร์โมน ไทรอยด์ โรคกระดูกพรุน และภาวะพร่องวิตามินเค (vitamin K deficiency)

2. ผู้ป่วยที่มารับการบริการบริหารทางเภสัชกรรมที่คลินิกวาร์ฟารินไม่ถึง 3 ครั้ง

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จำนวนกลุ่มตัวอย่างคำนวณโดยใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง Krejcie & Morgan (1970)<sup>7</sup> ดังนี้

$$n = \frac{X^2 N p (1-p)}{e^2 (N-1) + X^2 p (1-p)}$$

n = ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

N = ขนาดประชากร จากฐานข้อมูลใน HOSxP โรงพยาบาลบางปลาหมาก มีจำนวนผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟาริน 129 ราย

e = ระดับความคลาดเคลื่อนของการสุ่มตัวอย่างที่ยอมรับได้ (e = 0.05)

X<sup>2</sup> = ค่าไคสแควร์ที่ df เท่ากับ 1 และระดับความเชื่อมั่น 95% (X<sup>2</sup> = 3.841)

p = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจ (p = 0.5)

คำนวณได้ค่า n = 96.76 จำนวนตัวอย่างที่ต้องการในการวิจัยนี้จึงเท่ากับ 97 ราย

การคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างได้จากการสุ่มอย่างมีระบบ ใช้การกำหนดจำนวนผู้ป่วยแต่ละการนัดหมาย จากนั้นใช้วิธีการจับฉลากเลือกผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจนได้จำนวนครบตามที่ต้องการ

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

1. ไปสเตอร์ความรู้เรื่องวาร์ฟารินสำหรับสอนผู้ป่วย เอกสารคู่มือวาร์ฟารินสำหรับแจกผู้ป่วย ปฏิทินรับประทานยาประจำวัน โดยผ่านตรวจสอบคุณภาพด้านความเที่ยงตรงของเนื้อหาจากบุคลากรทางการแพทย์ จำนวน 3 คน ประกอบด้วย แพทย์ 1 คน เภสัชกร 1 คน พยาบาล 1 คน วิเคราะห์ index of item objective congruence (IOC) เท่ากับ 0.87

2. แบบเก็บข้อมูล ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป

ของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา อาชีพ ระดับการศึกษา โรคประจำตัว วันที่เริ่มรับวาร์ฟาริน ข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต้องได้รับวาร์ฟาริน ผู้ดูแลการรับประทานยา ความสามารถในการอ่านหนังสือ และข้อมูลการบริหารทางเภสัชกรรม ได้แก่ ยาที่ได้รับ ปัญหาเกี่ยวกับยา การแก้ไขปัญหา การติดตามผล INR ภาวะเลือดออก ภาวะลิ้มเลือดอุดตัน

### ขั้นตอนการวิจัย

ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่คลินิกวาร์ฟาริน เภสัชกรจะให้การบริหารทางเภสัชกรรมก่อนพบแพทย์ (pre-counseling) ประเมินปัญหาเกี่ยวกับยาและประเมินความปลอดภัยจากการใช้วาร์ฟาริน เขียนบันทึกการบริหารทางเภสัชกรรม ส่งต่อข้อมูลแก่แพทย์เพื่อให้ทราบข้อมูลประกอบการตัดสินใจวางแผนการรักษา เมื่อผู้ป่วยรับการตรวจจากแพทย์เสร็จแล้วจะมาพบเภสัชกรที่ห้องให้คำปรึกษาด้านยาเพื่อรับคำแนะนำการใช้วาร์ฟาริน โดยเภสัชกรให้ความรู้เรื่องวาร์ฟารินโดยใช้สื่ออุปกรณ์ช่วยสอนในรูปแบบโปสเตอร์ที่จัดทำขึ้นพร้อมให้คู่มือเกี่ยวกับวาร์ฟารินและปฏิทินการรับประทานยาประจำวัน ก่อนส่งมอบยาจะประเมินผู้ป่วยด้านความสามารถในการอ่านฉลากยาของผู้ป่วยโดยให้ผู้ป่วยอ่านวิธีรับประทานวาร์ฟารินที่ระบุหน้าของยา และประเมินความสามารถในการจัดยา หากผู้ป่วยไม่สามารถจัดยาได้ถูกต้องตรงตามแพทย์สั่ง เภสัชกรจะแนะนำให้บุคคลในครอบครัวหรือผู้ดูแลเป็นผู้จัดวาร์ฟารินแก่ผู้ป่วย รวมทั้งแนะนำการลงบันทึกปฏิทินรับประทานยาประจำวันและให้นำมาในวันนัดครั้งถัดไป การบันทึกข้อมูล ได้แก่ ค่า INR ปัญหาจากการใช้ยาที่พบ อันตรกิริยาระหว่างยา ภาวะแทรกซ้อนลงข้อมูลในแบบเก็บข้อมูลและโปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN)

### การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนาวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา อาชีพ ระดับการศึกษา โรคประจำตัว ข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต้องได้รับวาร์ฟาริน ความสามารถอ่านออกเขียนได้ การบริหารยาของผู้ป่วย โดยแสดงผลในรูปแบบความถี่ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ

2. ใช้สถิติ paired t-test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TTR ก่อนและหลังการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรม ในกรณีที่การแจกแจงไม่เป็นโค้งปกติ หลังการทดสอบด้วย Kolmogorov-Smirnov จะใช้สถิติ Wilcoxon signed ranks test

3. ใช้สถิติ McNemar test ในการเปรียบเทียบการควบคุมค่า INR ได้ ภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ปัญหาเกี่ยวกับยา ก่อนหลังการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรม

### จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองให้ดำเนินการวิจัย โดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุพรรณบุรี ได้ให้การรับรองเมื่อวันที่ 19 มีนาคม พ.ศ. 2567 ตามแบบรับรองเลขที่ 20/2567

### ผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้ารับการศึกษารวมทั้งสิ้น 111 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 61.30 ส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 60-79 ปีร้อยละ 66.67 ชอบ่งใช้ atrial fibrillation ร้อยละ 91.89 โรคร่วมที่พบมากที่สุดคือโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 80.18 มียาที่ได้รับรวมมากกว่า 4 ชนิดขึ้นไปร้อยละ 65.77 ผู้ป่วยอ่านฉลากยาได้ จัดยาด้วยตนเอง ร้อยละ 76.60 และ 74.80 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

### ผลลัพธ์ทางคลินิก

ผลการวิจัยครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 111 ราย ภายหลังการพัฒนาพบว่าผู้ป่วยคุมค่า INR ได้มีจำนวนเพิ่มขึ้นจาก 54 ราย (ร้อยละ 48.6) เป็น 63 ราย (ร้อยละ 56.8) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value>0.05) เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย TTR พบว่าก่อนการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมค่าเฉลี่ย TTR เท่ากับร้อยละ 62.35 ภายหลังการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมค่าเฉลี่ย TTR เพิ่มขึ้นร้อยละ 69.58 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.05) ดังแสดงในตารางที่ 2

ก่อนการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรม พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อย ได้แก่ เลือดออกใต้เยื่อบุตา เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะมีเลือดปน อย่างละร้อยละ 0.90 ซึ่งไม่พบภาวะเลือดออกดังกล่าวภายหลังการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value>0.05) ดังแสดงในตารางที่ 2

ปัญหาการใช้วาร์ฟารินพบมากที่สุด ได้แก่ ลืมรับประทานยาร้อยละ 16.22 ภายหลังการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมปัญหาลดลงเหลือเพียงร้อยละ 6.31 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.05) ดังแสดงในตารางที่ 3

### อภิปรายผล

การวิจัยผลการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลบางปลาแม่ จังหวัดสุพรรณบุรีนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TTR จำนวนผู้ป่วยที่ควบคุม INR ได้ ภาวะเลือดออก ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และปัญหาเกี่ยวกับยา ก่อนและหลังการพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมในคลินิกวาร์ฟารินโรงพยาบาลบางปลาแม่ ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่ารูปแบบใหม่ของการบริบาลทางเภสัชกรรมสามารถทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีด้านประสิทธิภาพ โดยผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินมีค่าเฉลี่ย TTR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้านประสิทธิภาพการรักษา การพัฒนาารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายในเรื่องยา อาหาร หรือสมุนไพรที่มีผลต่อวาร์ฟาริน ส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีการดูแลตนเองอย่างถูกต้องตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด เน้นย้ำเรื่องผลของสมุนไพรอาหารที่ผลต่อค่า INR มีการแจกคู่มือให้แก่ผู้ป่วยนำไปอ่านเพิ่มเติมที่บ้านและกำกับการรับประทานยาโดยให้บันทึกปฏิทินประจำวัน ภายหลังการบริบาลทางเภสัชกรรมรูปแบบใหม่ ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย TTR เพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 62.35 เป็นร้อยละ 69.58 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใกล้เคียงกับการวิจัยในประเทศไทยของพิกรม

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟาริน (N=111)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
<b>เพศ</b>		
ชาย	43	38.70
หญิง	68	61.30
<b>อายุ</b>		
40-59 ปี	14	12.61
60-79 ปี	74	66.67
≥80 ปี	23	20.72
<b>ข้อบ่งใช้ของวาร์ฟาริน</b>		
Atrial fibrillation	102	91.89
Mechanical valve replacement	3	2.70
Stroke	2	1.80
Deep vein thrombosis	2	1.80
Vulvular heart disease	2	1.80
<b>โรคร่วม</b>		
Chronic kidney disease	15	13.51
Diabetes mellitus	31	27.93
Dyslipidemia	81	72.97
Heart failure	21	18.92
Hypertension	89	80.18
<b>ยาที่ได้รับร่วม</b>		
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ชนิด	38	34.23
มากกว่า 4 ชนิดขึ้นไป	73	65.77
<b>ความสามารถอ่านฉลากยา</b>		
อ่านได้	85	76.60
อ่านไม่ได้	26	23.40
<b>การบริหารยาของผู้ป่วย</b>		
จัดยาด้วยตนเอง	83	74.80
มีผู้ดูแล	28	25.20

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางคลินิกก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรม (N=111)

ผลลัพธ์ทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนการพัฒนาระบบ	หลังการพัฒนาระบบ	
ควบคุม INR ได้	54 (48.65)	63 (56.76)	0.253 <sup>a</sup>
ควบคุม INR ไม่ได้	57 (51.35)	48 (43.24)	
ค่าเฉลี่ย TTR	62.35	69.58	0.020 <sup>b</sup>
เลือดออกได้เยื่อปูดตา	1 (0.90)	0	0.125 <sup>a</sup>
เลือดออกตามไรฟัน	1 (0.90)	0	
เลือดกำเดาไหล	1 (0.90)	0	
ปัสสาวะมีเลือดปน	1 (0.90)	0	

<sup>a</sup> Mc Nemar test<sup>b</sup> Wilcoxon signed rank test

ตารางที่ 3 ปัญหาการใช้วาร์ฟารินที่พบก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรม (N=111)

ปัญหาการใช้วาร์ฟาริน	จำนวนราย (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนการพัฒนา	หลังการพัฒนา	
ลืมรับประทานยา	18 (16.22)	7 (6.31)	0.001 <sup>a</sup>
ไม่ปรับเปลี่ยนการรับประทานยาตามคำสั่งแพทย์	3 (2.70)	4 (3.60)	1.000 <sup>a</sup>
อันตรกิริยาระหว่างยา	3 (2.70)	4 (3.60)	1.000 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Mc Nemar test

อโศกบุญรัตน์<sup>10</sup> ที่พัฒนาการบริบาลทางเภสัชกรรมในคลินิกวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียง โดยให้ผู้ป่วยรับการบริบาลทางเภสัชกรรมก่อนและหลังเข้าพบแพทย์ ผลลัพธ์คือผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย TTR เพิ่มขึ้นร้อยละ 66.49 เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่ควบคุมค่า INR ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย มีแนวโน้มจำนวนเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นไปได้ว่ามีปัจจัยอื่น ๆ ที่รบกวนผลการศึกษา เช่น จำนวนตัวอย่างน้อย หรือยากับสภาวะโรค ซึ่งไม่ได้นำมาประเมินในการวิจัยนี้ อีกทั้งระยะเวลาในการเก็บข้อมูลเพียง 3 เดือน ซึ่งแตกต่างจากพิธีกรรม อโศกบุญรัตน์<sup>10</sup> ที่ทำการ

ศึกษาใช้ระยะเวลาจนถึง 1 ปี ผู้ป่วยที่คุมค่า INR ได้จึงแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้านความปลอดภัย พบว่าก่อนการพัฒนารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก 4 ราย อาการที่พบ ได้แก่ เลือดออกใต้เยื่อปูดตา เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะมีเลือดปน ภายหลังการพัฒนารูปแบบการบริบาลทางเภสัชกรรมไม่พบภาวะเลือดออกดังกล่าวแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คล้ายคลึงการวิจัยของนาตยา หวังนิริตติชัย และคณะ<sup>11</sup> ที่พบว่าภายหลังการบริบาลทางเภสัชกรรมพบสัดส่วนการเกิดภาวะเลือดออกลดลงแต่ไม่มีความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัญหาการใช้วาร์ฟารินที่พบจากการวิจัยนี้มากที่สุดคือการลืมรับประทานยา อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ มักมีปัญหาด้านความจำ การให้ผู้ป่วยบันทึกปฏิทินรับประทานยาประจำวัน ช่วยเตือนความจำลดปัญหาการลืมรับประทานยา ซึ่งภายหลังการบริหารทางเภสัชกรรมพบการลืมรับประทานยาลดลงจากเดิมร้อยละ 16.22 เหลือเพียงร้อยละ 6.31 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ ) ปัญหาอื่น ๆ ที่พบในการวิจัยนี้ ได้แก่ ไม่ปรับเปลี่ยนการรับประทานยาตามคำสั่งแพทย์ที่ปรับวิธีรับประทานยาใหม่ แต่พบเพียงประมาณร้อยละ 3-4 สาเหตุที่ผู้ป่วยยังจดจำการบริหารยาแบบเดิมที่เคยได้รับในครั้งก่อนนั้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคร่วม เช่น โรคความดันโลหิตสูง ซึ่งแพทย์มักจะสั่งให้รับประทานขนาดเดิม จึงเข้าใจผิดคิดว่าวาร์ฟารินรับประทานขนาดเดิมเช่นเดียวกัน นอกจากนี้รูปแบบคำสั่งการใช้วาร์ฟารินที่ไม่ใช่ขนาดเดียวกันทุกวันยากต่อการจดจำ การแก้ไขปัญหาคือให้ผู้ป่วยนำซองวาร์ฟารินมาด้วยทุกครั้ง เภสัชกรจะเก็บซองยาเดิมไว้ และก่อนส่งมอบยาจะทวนสอบเน้นย้ำขนาดวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยต้องรับประทานทุกครั้ง ผลวิจัยนี้คล้ายคลึงกับการวิจัยของสาวตรี เหล่าไพบุลย์ และคณะ<sup>12</sup> ที่พบว่าปัญหาที่พบมากที่สุดคือการลืมรับประทานยาของผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาของเจนจิรา ต้นติวิชญวานิช<sup>13</sup> ที่พบว่าสาเหตุของปัญหาจากการใช้วาร์ฟารินส่วนใหญ่เกิดจากผู้ป่วยไม่เข้าใจตามแพทย์สั่งและลืมรับประทานยา หลังจากได้นำกลับไปใช้วาร์ฟารินแจกให้แก่ผู้ป่วยที่รับประทานวาร์ฟารินไม่ถูกต้องและให้การบริหารทางเภสัชกรรมพบว่าร้อยละของปัญหาลดลง

นอกจากนี้ยังพบปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาซึ่งผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสที่สั่งจ่ายจากแพทย์โรงพยาบาลอื่น และผู้ป่วยบางรายได้รับยาเพื่อรักษาโรคเพิ่มเติม จึงเกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน ซึ่งผู้วิจัยได้จัดการล็อกคูยาที่เกิดอันตรกิริยาและแจ้งเตือนไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ให้แพทย์ผู้สั่งจ่ายยารวมทั้งเภสัชกรทราบก่อนสั่งยาหรือจ่ายยา ซึ่งคล้ายคลึงการศึกษาของเจนจิรา ต้นติวิชญวานิช<sup>13</sup>

ที่มีการใช้ระบบล็อกคูยาที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟารินพบว่าปัญหามีแนวโน้มลดลง

การวิจัยนี้มีข้อจำกัดบางประการคือการออกแบบรูปแบบการวิจัยแบบกลุ่มเดียววัดผลก่อนและหลังโดยไม่มีกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างเพียงกลุ่มเดียวอาจมีการปรับพฤติกรรมต่าง ๆ ทำให้ผลลัพธ์ดีขึ้นโดยอาจไม่ใช่ผลจากการแทรกแซงจากผู้วิจัย ทำให้ความน่าเชื่อถือในการสรุปผลวิจัยจะมีน้ำหนักน้อยกว่างานวิจัยที่มีกลุ่มควบคุม

### สรุปผลการวิจัย

การพัฒนารูปแบบการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลบางปลาหม่า จังหวัดสุพรรณบุรีนี้ ทำให้ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย TTR เพิ่มจากร้อยละ 62.35 เป็นร้อยละ 69.58 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ ) จำนวนผู้ป่วยที่คุมค่า INR ได้ เพิ่มจากร้อยละ 48.6 เป็นร้อยละ 56.8 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) ด้านความปลอดภัยก่อนการพัฒนาพบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อย ภายหลังการพัฒนาไม่พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) ปัญหาการใช้วาร์ฟาริน ได้แก่ ลืมรับประทานยา ลดลงจากเดิมร้อยละ 16.22 เป็นร้อยละ 6.31 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ )

### ข้อเสนอแนะ

1. ระยะเวลาในการวิจัยสั้นเป็นเหตุให้ข้อมูลบางอย่างไม่พบความแตกต่างทางสถิติ จึงควรเพิ่มระยะเวลาในการเก็บข้อมูลในยาวนานขึ้น
2. จำนวนตัวอย่างค่อนข้างน้อยทำให้ผลการวิจัยแนวโน้มทิศทางที่ดีแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงควรเพิ่มจำนวนตัวอย่างให้มากขึ้น
3. ควรมีศึกษาข้อมูลด้านอันตรกิริยาระหว่างวาร์ฟารินกับอาหารให้มากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ อาจรับประทานอาหารมีผลต่อวาร์ฟาริน

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาล บางปลาม้าที่อนุญาตให้ดำเนินงานวิจัย เกสัชกรสุรศักดิ์ เหลืองศิริธัญญา หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมชุมชนและ

คัมครองผู้บริโภครวม โรงพยาบาลบางปลาม้าที่สนับสนุนการ วิจัยทุกครั้งมาโดยตลอด และเภสัชกรอรอรณพ หิรัญดิษฐ์ ที่กรุณาชี้แนะพร้อมให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อการ เขียนรายงานวิจัย งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน Version2 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์; ม.ป.ป. [สืบค้นเมื่อ 17 ม.ค. 2567]. สืบค้นจาก: [http://www.thaiheart.org/images/column\\_1292154183/Warfarin\\_Guideline\\_Version2.pdf](http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/Warfarin_Guideline_Version2.pdf)
2. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9. PMID:8470047.
3. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239.
4. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124(1):37-41. doi: 10.1016/j.thromres.2008.09.016.
5. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1(2):84-91. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185.
6. คณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ สาขาโรคหัวใจ. คู่มือการดำเนินการตามแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพสาขาโรคหัวใจ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2559 [สืบค้นเมื่อ 17 ม.ค.2567]. สืบค้นจาก: <http://thaiacc.org/warfarin/files/Warfarin%20Clinic%20Management.pdf>
7. Krejcie RV, Morgan DW. Determining sample size for research activities. *Educ Psychol Meas.* 1970;30(3):607-10. doi: 10.1177/001316447003000308.
8. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26. doi: 10.1111/jth.13140.
9. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43. PMID: 2316538.
10. พิกกรม อโศกบุญรัตน์, จิภาดา สามสีทอง. ผลของการพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมในคลินิกวาร์ฟาร์-

- ริน ณ โรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียง. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2564;17(4):61-74. doi: 10.14456/ijps.2021.22.
11. นาดยา หวังนริตติศัย, สกนธ์ สุภากุล, ภูขวัญ อรุณ-มานะกุล. ผลของการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟาร์รินของคลินิกภาวะฟาร์ริน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 17 ม.ค. 2567];10(1):120-8. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/171018>
  12. สาวิตรี เหล่าไพบูลย์กุล, อังคณา ช่วยชัย, ศิวกร บัน-ลือพีช, ภาธร บรรณโคธิษฐ์, สิริปภา มาตมุลตรี, วรรณดี คงเทพ. ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาฟาร์รินที่มีค่า INR นอกช่วงการรักษา โดยการเยี่ยมบ้านในอำเภอท่าศาลา จังหวัดนครศรีธรรมราช. Walailak Procedia [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 22 ม.ค.2567];2019(4):HS.144. สืบค้นจาก: <https://wjst.wu.ac.th/index.php/wuresearch/article/view/6607>
  13. เจนจิรา ตันติวิชญวานิช. การบูรณาการคลินิกภาวะฟาร์รินและพัฒนาเครือข่ายระบบบริการสุขภาพด้วยการบริหารทางเภสัชกรรม จังหวัดปัตตานี. วารสารวิชาการเภสัชสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 17 ม.ค. 2567];30(1):129-36. สืบค้นจาก: <https://www.thaidj.org/index.php/JHS/article/view/9853/>