



วารสาร ไทยเภสัชวิทยา

ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องตามเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ยาดำเนินการแข็งตัวของเลือด: Warfarin (Anticoagulant: Warfarin)

สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ, ภม. (เภสัชกรรมคลินิก)  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

รหัส 1-000-SPU-000-1007-02

จำนวนหน่วยกิต 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553

วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความนี้แล้ว ผู้อ่านจะทราบถึง

1. เภสัชวิทยาของยา warfarin
2. การติดตามผลการรักษาของยา และแนวทางในการปรับขนาดยา warfarin
3. แนวทางการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin

### บทคัดย่อ

Warfarin เป็นยาดำเนินการแข็งตัวของเลือดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาภาวะอุดตันของหลอดเลือด เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ ทำให้ต้องระมัดระวังในการใช้ยาเพื่อให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ทั้งนี้เพราะอาจพบปัญหาได้แก่ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก ความไม่สะดวกในการเจาะเลือดหรือมาติดตามผลการใช้ยา ความซับซ้อนของปัญหาอันตรกิริยาของยา warfarin กับภาวะโรคของผู้ป่วย ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ อาหาร เป็นต้น

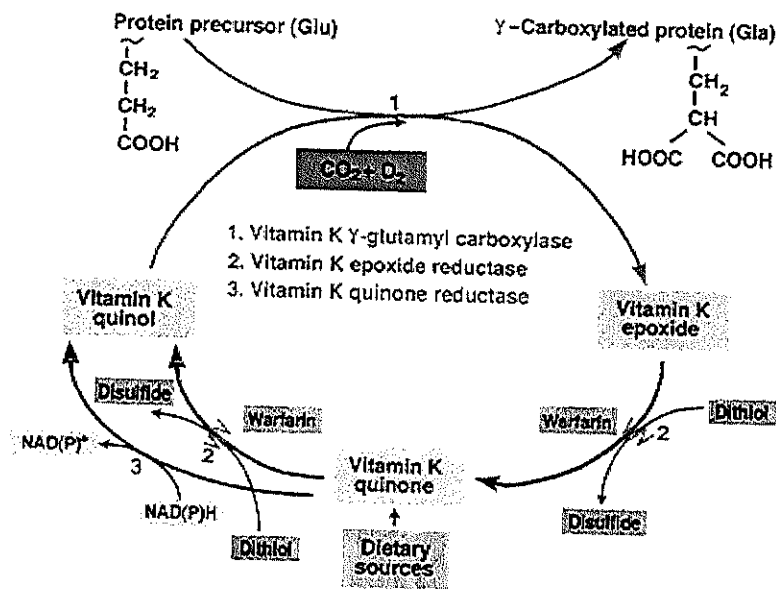
บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่มีความสำคัญในแง่วิชาการ ได้แก่ เภสัชวิทยาของยา warfarin การติดตามผลการรักษาของยา และแนวทางในการปรับขนาดยา แนวทางการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin และข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้รับไปปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยและส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดผลเสียหรือภาวะแทรกซ้อนที่น้อยที่สุด

คำสำคัญ: Anticoagulation, warfarin initiation, pharmacogenetics, pharmacology, vitamin K antagonists, warfarin

เภสัชวิทยาของยา warfarin (Pharmacology of warfarin)<sup>1-7,10</sup>

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Warfarin เป็นยาในกลุ่ม coumarin derivative มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยต้านการทำงานของ coagulation factors ที่ต้องอาศัยวิตามินเค จึงเรียกเป็นยาในกลุ่ม vitamin K antagonist (VKA) ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด โดยขัดขวางวงจรการเปลี่ยนกลับมาของวิตามินเค (recycling of vitamin K) ในสภาวะปกติการแข็งตัวของเลือดต้องอาศัย clotting factors หลายชนิด ที่เรียกว่า vitamin K dependent coagulation factors ได้แก่ factor II, VII, IX และ X ซึ่งเมื่อถูกสร้างขึ้นมาจะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้จนกว่าจะได้รับการเติมหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) เข้าไปในโครงสร้างที่ตำแหน่ง amino terminal ของกรดอะมิโนกลูตามิก ปฏิกริยาดังกล่าวต้องอาศัยคาร์บอนไดออกไซด์ โมเลกุลออกซิเจน และวิตามินเคในรูป reduced form ซึ่งได้แก่ vitamin KH<sub>2</sub> หรือ vitamin K quinol หลังจากนี้ปฏิกิริยานี้ผ่านไป vitamin KH<sub>2</sub> จะถูกเปลี่ยนโครงสร้างกลายเป็น vitamin K epoxide ซึ่งจะต้องมีการเปลี่ยนกลับมาเป็น vitamin KH<sub>2</sub> เพื่อใช้ในปฏิกิริยาคั้งต่อไป กระบวนการ recycle นี้ต้องอาศัยเอนไซม์ 2 ตัวได้แก่ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase โดยยา warfarin ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองชนิดนี้ (รูปที่ 1) หลังจากที่ร่างกายได้รับยา warfarin นอกจาก clotting factors จะถูกยับยั้งแล้ว Protein C และ S ซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือดในร่างกายและอาศัยปฏิกิริยา carboxylation ดังกล่าวในการออกฤทธิ์ก็จะถูกยับยั้งไปด้วย



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา warfarin<sup>13</sup>

Warfarin ในขนาดปกติที่ใช้ในทางคลินิก จะมีผลลดปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors ประมาณร้อยละ 30-50 และทำให้ activity ของ clotting factors ที่ถูกสร้างขึ้นหลังได้รับยา ลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ แต่อย่างไรก็ตามยาไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูกกระตุ้นแล้วและยังเหลือในกระแสเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ดังนั้นระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาจึงขึ้นกับเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่จะถูกกำจัดออกไป โดยค่าครึ่งชีวิต (half life) ของ factor VII ประมาณ 6 ชั่วโมง factor IX, X ประมาณ 24 และ 40 ชั่วโมงตามลำดับ factor II (prothrombin) นาน 60-72 ชั่วโมง ดังนั้นหลังเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยา จึงอาจต้องใช้เวลาราว 7-10 วันหรือนานกว่า จึงจะเห็นผลของยาได้อย่างเต็มที่

#### เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin)

Warfarin เป็นยากลุ่ม vitamin K antagonist ที่มีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย asymmetric carbon atom อยู่ที่ตำแหน่งที่ 9 จึงทำให้ warfarin มี 2 enantiomers คือ R และ S form โดยยาที่มีใช้ในปัจจุบันเป็น racemic mixture ของทั้งสอง form ในอัตราส่วนที่เท่า ๆ กัน แต่ S form จะมีความแรงมากกว่า R form 2.7 - 3.8 เท่า warfarin เป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารเป็นไปอย่างสมบูรณ์โดยอาหารมีผลต่ออัตราเร็วในการดูดซึม แต่ไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของยาเข้ากระแสเลือด ดังนั้นการรับประทานยาก่อนหรือหลังอาหารจึงไม่มีความแตกต่างกันในผลทางคลินิก ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36-42 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 97-99 โดยโปรตีนหลักที่จับคือ albumin ยาผ่านรกได้ดีแต่ไม่พบในน้ำนม ถูกเปลี่ยนเป็นรูปแบบที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive form) ที่ตับ แล้วถูกขับออกมาทางปัสสาวะหรืออุจจาระ การกำจัดยาของ S-warfarin ถูก metabolized โดย CYP2C9 ของ cytochrome P450 system ส่วน R-warfarin ถูก metabolized โดย CYP1A2 และ 3A4<sup>1-4,6,7</sup>

การตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วยแต่ละคนอาจแตกต่างกันได้มากทั้ง ๆ ที่ได้รับขนาดยาเท่ากัน ทั้งนี้เนื่องจากมีปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของยามากมาย<sup>1,4</sup> ดังนี้

#### 1. ปัจจัยด้านพันธุกรรม ได้แก่

1.1 การเกิด mutation ของยีนที่ควบคุม cytochrome P450 2C9 hepatic microsomal enzyme ซึ่งทำหน้าที่ metabolize S-warfarin ทำให้ความต้องการขนาดยา warfarin ลดลงรวมทั้งพบว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของภาวะแทรกซ้อนจากยา โดยลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9 แบ่งเป็นหลาย allele โดย\*1 เป็นยีนที่จะทำให้เกิดการ encode เอนไซม์ CYP2C9 ที่มีความสามารถในการเปลี่ยนสภาพยา warfarin ได้ดี การขจัดยาเป็นไปตามปกติ และ allele \*2 และ\*3 มีความสามารถดังกล่าวลดลงตามลำดับ แต่จากผลงานวิจัยในประเทศไทย พบว่าอัตราการเกิด CYP2C9 polymorphism มีน้อย (ร้อยละ 3) ซึ่งอาจแสดงว่า ในส่วนของ CYP2C9 polymorphism อาจมีผลไม่มากนักในประชากรไทย

1.2 การมีพันธุกรรมที่ดื้อต่อยา warfarin ทำให้ความชอบในการจับกับ receptor ของ warfarin ลดลง จึงต้องเพิ่มขนาดยา warfarin มากขึ้นถึงจะทำให้ได้ผลการต้านการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมาย โดยข้อนี้เกี่ยวข้องกับ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ (receptor) ของยา warfarin ลักษณะทางพันธุกรรมของ VKORC1 แบ่งออกได้เป็นหลายชนิดตามการเรียงตัวของกรดอะมิโน มีผู้ศึกษาความสัมพันธ์ของเชื้อชาติ ชนิดของ VKORC1 และขนาดยา warfarin ที่ต้องใช้ในการรักษาให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมาย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามเชื้อชาติ ได้แก่ คนผิวดำ (African-American) คนผิวขาว (European-American) และคนผิวเหลือง (Asian-American) พบว่าคนผิวเหลืองมีสัดส่วนของ VKORC1 ชนิดที่เป็น haplotype A ซึ่งเป็นชนิดที่ตอบสนองต่อยา warfarin ได้ดีมากกว่าคนเชื้อชาติอื่น ทำให้ไวต่อยา warfarin นั่นคือขนาดยาที่ให้ผลดีต่อการรักษาน้อยกว่าเชื้อชาติอื่น

1.3 การเกิด mutation ของ factor IX propeptide ซึ่งทำให้เกิดการลดลงที่มากเกินไปของ factor IX ในระหว่างที่ไต่ยา warfarin โดยที่ไม่เกิด excessive prolongation of prothrombin time (PT) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก

2. ปัจจัยทางด้านภาวะแวดล้อมและ drug interactions ได้แก่ ยาอื่นที่ได้รับร่วม อาหารที่รับประทาน ภาวะโรคของผู้ป่วย รวมถึงความถูกต้องของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ความเข้าใจและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และความถูกต้องของการสื่อสารระหว่างผู้ป่วยกับแพทย์

**การติดตามผลการต้านการแข็งตัวของเลือด (Monitoring anticoagulation intensity)**<sup>1,3,4,6</sup>

Prothrombin time (PT) เป็น routine lab ที่ใช้ติดตามผลการรักษาด้วยยา warfarin เป็นการดูการตอบสนองของการลดระดับ vitamin K dependent coagulation factors 3 ชนิด คือ factor II, VII และ X ดังนั้น PT ในช่วง 2-3 วันแรกของการไต่ยา warfarin จึงเป็นผลจากการลดลงของ factor VII ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมงเป็นหลัก หลังจากนั้นจึงเป็นผลของ factor X และ II ตามลำดับ

ในการตรวจสอบค่า PT จะต้องมี การเติมแคลเซียมและสาร thromboplastin ลงไปใน citrated plasma แต่เนื่องจากความแตกต่างและความไวของสาร thromboplastin แต่ละชนิดทำให้เกิดปัญหาความไม่น่าเชื่อถือของค่า PT เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว ในปี ค.ศ. 1982 WHO ได้นำระบบ INR มาเป็นดัชนีชี้วัดแทนการวัดค่า PT โดยรายงานผลเป็นค่า INR (international normalized ratio) ซึ่งคำนวณได้จาก

$$INR = \left| \frac{\text{Patient's PT in Seconds}}{\text{Mean Normal PT in Seconds}} \right|^{ISI}$$

โดยค่า ISI (International Sensitivity Index) เป็นค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบความไวในการตอบสนองต่อการหาค่า PT ของสาร thromboplastin ที่ใช้เทียบกับ reference thromboplastin ซึ่งบริษัทผู้ผลิตจะคำนวณค่า ISI และแจ้งมา กับ thromboplastin reagent ที่ผลิตในครั้งนั้น ๆ

ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของค่า INR ได้แก่ ความเข้มข้นของ citrate พบว่าหากความเข้มข้นของ citrate สูงกว่าร้อยละ 3.8 อาจทำให้ได้ค่า INR ที่มากขึ้น แนะนำให้ใช้ collection tubes ที่ประกอบด้วย citrate ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 3.2% ส่วนค่า ISI นั้นทาง The College of American Pathologists แนะนำให้ใช้ thromboplastin reagents ที่มีค่า ISI < 1.7<sup>4,6</sup>

#### ขนาดยาที่ใช้และการติดตามผล<sup>1-7</sup>

ขนาดยา warfarin ที่ทำให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมายของการรักษาแตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งชี้ โดยเป้าหมายส่วนใหญ่มักอยู่ที่ 2.0 - 3.0 (moderate intensity) ยกเว้นผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) ค่าเป้าหมายเป็น 2.5 - 3.5

#### ระยะเริ่มต้น (Warfarin Initiation)

การให้ยา warfarin ในขนาดเริ่มแรก ขึ้นกับความต้อการฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด หากต้องการผลอย่างเร่งด่วน (rapid action) มักให้ heparin ร่วมด้วย โดยทั่วไปเริ่มต้นให้ยา warfarin ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยชาวไทยส่วนใหญ่ มักให้วันละ 3 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีสภาวะโรคหรือยาที่มี interaction กับ warfarin เช่น CHF โรคตับ ผู้ป่วยอ่อนแอขาดสารอาหาร ควรเริ่มในขนาดต่ำกว่า (เช่น 2 หรือ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน) และติดตามค่า INR เพื่อปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

มีรายงานว่า ผู้ป่วยร้อยละ 1.4 กลับเข้ามานอนโรงพยาบาลซ้ำเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในช่วง 3 เดือนแรกของการใช้ยา warfarin และพบว่าความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในช่วง 30 วันแรกสูงถึง 2.7-10 เท่า ดังนั้นความถี่ในการติดตามค่า INR ของผู้ป่วยในช่วงแรกหรือสัปดาห์แรกของการใช้ยา ควรทำทุกวันใน 3 วันแรก หลังจากนั้นควรนัดติดตามสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์แล้วลดลง ขึ้นกับความคงตัวของค่า INR เมื่อค่า INR คงที่อยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic range) ความถี่ของการติดตามอาจปรับให้อยู่ในช่วงทุก 4-6 สัปดาห์

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการปรับขนาดยา warfarin ตามค่า INR ในระยะเริ่มต้นใช้ยา<sup>2</sup>

วันที่	INR	ขนาดยา (มิลลิกรัม)	
		ผู้ป่วยใน (ติดตามค่า INR ทุกวัน)	ผู้ป่วยนอก
1	ปกติ	5.0 (ต่ำกว่าถ้าอายุ > 70 ปี โรคตับ ขาดอาหาร หรือได้ยาที่เสริมฤทธิ์ warfarin)	5.0 (ต่ำกว่าถ้าอายุ > 70 ปี โรคตับ ขาดอาหาร หรือได้ยาที่เสริมฤทธิ์ warfarin)
2	< 1.5 > 1.5	5.0 0.0 - 2.5	5.0 0.0 - 2.5 (ถ้าไม่ได้ตรวจ INR ให้ขนาดเดิม)
3	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	5.0 - 10 2.5 - 5.0 0.0 - 2.5 0.0	5.0 - 10 2.5 - 5.0 0.0 - 2.5 0.0 (ควรตรวจ INR วันนี้ ถ้าไม่ ให้ขนาดเท่ากับวันที่ 2 และไม่ควรเกิน 5 มิลลิกรัม)
4	<1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	10.0 5.0 - 7.5 0.0 - 5.0 0.0	10.0 5.0 - 7.5 0.0 - 5.0 0.0 (ควรตรวจค่า INR ถ้า INR ในวันที่ 3 < 1.5 หรือ > 3.0)
5	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	10.0 7.5 - 10.0 0.0 - 5.0 0.0	10.0 7.5 - 10.0 0.0 - 5.0 0.0 (ควรตรวจค่า INR ถ้า INR ในวันที่ 4 < 1.5 หรือ > 3.0)
6	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	7.5 - 12.5 5.0 - 10.0 0.0 - 7.5 0.0	7.5 - 12.5 5.0 - 10.0 0.0 - 7.5 0.0 (ควรตรวจค่า INR ถ้า INR ในวันที่ 5 < 1.5 หรือ > 3.0)

### ระยะคงตัว (Maintenance dosing) <sup>1,4</sup>

การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า INR อาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ (1) ความไม่ถูกต้องในการตรวจวัดค่า INR (2) การเปลี่ยนแปลงของอาหารที่รับประทาน (vitamin K intake) (3) การเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของยา warfarin หรือ vitamin K (4) การเปลี่ยนแปลงของ warfarin metabolism (5) การเปลี่ยนแปลงของการสร้างหรือกำจัดของ vitamin K dependent coagulation factor (6) ผลของยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (7) patient noncompliance ซึ่งการจัดการกับค่า INR ที่อยู่นอกช่วงของการรักษา ส่วนใหญ่มักเพิ่มหรือลดขนาดยาร้อยละ 5-20 ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์

### การแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin หรือการหยุดยา warfarin ชั่วคราว (Reversal of warfarin or temporary discontinuation of warfarin) <sup>1,4,6-9,11</sup>

มีรายงานว่า ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกเพิ่มขึ้นเมื่อค่า INR > 4 และจะเพิ่มขึ้นมากหากค่า INR > 5 ในการจัดการกับค่า INR ที่สูงทำได้ 3 ขั้นตอน ได้แก่ (1) การหยุดยา warfarin ซึ่งต้องใช้เวลา 2-3 วันกว่าค่า INR จะลดต่ำลง (หลังหยุดยา 4-5 วัน ค่า INR ที่อยู่ในช่วง 2-3 ถึงจะลดลงสู่ค่าปกติ) (2) การให้วิตามินเค ซึ่งทำให้ค่า INR ลดลงภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้วิตามินเค โดยพบว่าการให้วิตามินเคโดยวิธีรับประทานได้ผลดีและรวดเร็วไม่แตกต่างจากการให้ทางเส้นเลือด ส่วนการให้ทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) ไม่แนะนำ เนื่องจากการดูดซึมยาไม่แน่นอน และการออกฤทธิ์ช้ากว่าการให้ทางปาก และ (3) การให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin concentrate ซึ่งให้ผลเร็วที่สุดในการลดค่า INR

สาเหตุที่ต้องแก้ไขฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin หรือการหยุดยา warfarin ชั่วคราวอาจเนื่องจาก

1. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ค่าสูงกว่าช่วงของการรักษา แต่ไม่พบภาวะเลือดออก (over-anticoagulation without bleeding)
2. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มีค่าสูงกว่าช่วงของการรักษา ร่วมกับมีภาวะเลือดออก (over-anticoagulation with bleeding)
3. ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก แต่ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา ควรหาสาเหตุอื่นของการเกิดเลือดออกร่วมด้วย และอาจหยุด warfarin ชั่วคราว หรือลดขนาดยา warfarin เพื่อให้ค่า INR ลดต่ำกว่าเดิมเล็กน้อย เช่น ผู้ป่วยความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกปานกลาง แต่มี high risk of thrombosis ให้ลด target INR เป็น 2-2.1 แต่ถ้าเป็น ผู้ป่วย low risk of thrombosis และมี serious or life threatening bleeding ปรับ target INR เป็น 1
4. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องทำหัตถการหรือการผ่าตัดที่เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (surgery during anticoagulation therapy)
5. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ (anticoagulation during pregnancy) ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ของยา warfarin มีแนวทางเช่น หากมีการยืนยันว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์ให้หยุดยา warfarin แล้ว

เปลี่ยนมาใช้ heparin แทนจนถึงอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นจนถึงสัปดาห์ที่ 36 ให้กลับมาใช้ warfarin และพออายุครรภ์ 36 สัปดาห์ให้กลับมาใช้ heparin อีกครั้ง จนกระทั่งคลอด โดยให้หยุด heparin 12 ชั่วโมงก่อนวางแผนคลอด และเริ่ม heparin 4-6 ชั่วโมงหลังคลอด ส่วน warfarin ให้เริ่มได้หลังคลอดถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออก

แนวทางในการจัดการกรณีผู้ป่วยมีค่า INR สูงกว่าเป้าหมาย โดยมากนอกจากจะพิจารณาค่า INR และปัจจัยที่มีผลต่อค่า INR เป็นหลักแล้ว ยังต้องพิจารณาภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกประกอบด้วย ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างของแนวทางการจัดการกับค่า INR ที่สูงกว่าช่วงของการรักษา

ตารางที่ 2 Warfarin-Treated Patient with Elevated INR <sup>4</sup>

ภาวะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
INR > therapeutic range but < 5, no significant bleeding	พิจารณาลดขนาดยา warfarin หรือหยุดยา แล้วติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด ให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา แต่ถ้าค่า INR สูงกว่าเป้าหมายเล็กน้อย อาจไม่จำเป็นต้องลดขนาดยา
INR $\geq$ 5 but < 9.0 , no significant bleeding	หยุดยา 1 -2 มื้อ แล้วติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงของการเกิดเลือดออกให้หยุดยาพร้อมกับให้รับประทานวิตามินเค 1-2.5 มิลลิกรัม หากมีความแรงค่วนในการการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin ให้รับประทานวิตามินเค $\leq$ 5 มิลลิกรัมซึ่งทำให้ค่า INR ลดลงภายใน 24 ชั่วโมง แต่หากยังคงสูงอยู่ให้รับประทานวิตามินเคเพิ่มอีก 1-2 มิลลิกรัม
INR $\geq$ 9.0, no significant bleeding	หยุดยาและให้รับประทานวิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม ค่า INR จะลดลงภายใน 24-48 ชั่วโมง ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด พิจารณาเพิ่มวิตามินเคถ้าจำเป็น ให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา



## ตารางที่ 2 (ต่อ)

ภาวะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
serious bleeding at any elevation of INR	หยุดยา และให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำแบบช้าๆ (slow IV infusion) หากจำเป็นพิจารณาให้ FFP หรือ PCC หรือ rVIIa ส่วนวิตามินเคพิจารณาซ้ำได้ทุก 12 ชั่วโมง
Life threatening bleeding	หยุดยา ให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำแบบช้าๆ (slow IV infusion) ร่วมกับให้ FFP หรือ PCC หรือ rVIIa พิจารณาซ้ำตามค่า INR

FFP = fresh frozen plasma, PCC = prothrombin complex concentrate, rVIIa = Recombinant factor VIIa  
: ในประเทศไทยโดยมากใช้ FFP

ดัดแปลงจาก The eighth ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy<sup>4</sup>

## สรุป

การจัดการและดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin เป็นทั้งศาสตร์และศิลป์ที่ต้องอาศัยทั้งองค์ความรู้ ทักษะ และประสบการณ์ในการดูแล ในส่วนขององค์ความรู้ได้มีการกำหนดไว้เป็นแนวทางในการปฏิบัติไว้มากมาย ซึ่งเนื้อหาหลักไม่แตกต่างกันมากนัก โดยที่การปรับขนาดยาจะเริ่มตั้งแต่นั้นตอนของการเริ่มใช้ยาครั้งแรกจนถึงระดับต่อเนื่อง และต้องควบคุมให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายที่ให้ผลดีต่อการรักษา ซึ่งตามข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วง INR ประมาณ 2-3

ในช่วงของการรักษา หากค่า INR อยู่ในระดับที่ต่ำหรือสูงกว่าค่าที่ต้องการ การปรับขนาดยาจะปรับเพิ่มหรือลดอยู่ในช่วงร้อยละ 5-20 ของขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์ หรือกรณีที่พบภาวะเสี่ยงต่อการใช้ยา warfarin เช่น อุบัติเหตุ การผ่าตัด หรือผู้ป่วยตั้งครรภ์ ซึ่งต้องทำการลดหรือแก้ไขฤทธิ์ของยา (reversal of warfarin) นอกจากปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกแล้ว ยังจำเป็นต้องประเมินโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดของผู้ป่วยร่วมด้วย ดังที่กล่าวมาข้างต้น การปรับขนาดยาและการจัดการเกี่ยวกับยา warfarin มีความเฉพาะตัวขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายค่อนข้างมาก แนวทางที่มีอยู่จึงเป็นเพียงแนวทางกว้างๆ ซึ่งในทางปฏิบัติจะต้องอาศัยศิลปะในการผสมผสานระหว่างความรู้ ปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ รวมทั้งประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยมาใช้ เพื่อให้การใช้ยา warfarin เกิดประโยชน์สูงสุด และทั้งนี้เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า การจัดการระบบในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ที่ดีสามารถช่วยลดความเสี่ยงทั้งในแง่ความเสี่ยงที่เกิดจากยา ผู้ป่วย หรือระบบการบริการ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นหากโรงพยาบาลหรือระบบให้ความสำคัญกับการดูแลกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องใช้ยานี้ จะช่วยลดความเสี่ยงจากยาให้น้อยลงได้

## ตารางที่ 2 (ต่อ)

ภาวะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
serious bleeding at any elevation of INR	หยุดยา และให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำแบบช้าๆ (slow IV infusion) หากจำเป็นพิจารณาให้ FFP หรือ PCC หรือ rVIIa ส่วนวิตามินเคพิจารณาซ้ำได้ทุก 12 ชั่วโมง
Life threatening bleeding	หยุดยา ให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำแบบช้าๆ (slow IV infusion) ร่วมกับให้ FFP หรือ PCC หรือ rVIIa พิจารณาซ้ำตามค่า INR

FFP = fresh frozen plasma, PCC = prothrombin complex concentrate, rVIIa = Recombinant factor VIIa

: ในประเทศไทยโดยมากใช้ FFP

ดัดแปลงจาก The eighth ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy<sup>4</sup>

## สรุป

การจัดการและดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin เป็นทั้งศาสตร์และศิลป์ที่ต้องอาศัยทั้งองค์ความรู้ ทักษะ และประสบการณ์ในการดูแล ในส่วนขององค์ความรู้ได้มีการกำหนดไว้เป็นแนวทางในการปฏิบัติไว้มากมาย ซึ่งเนื้อหาหลักไม่แตกต่างกันมากนัก โดยที่การปรับขนาดยาจะเริ่มตั้งแต่นั้นตอนของการเริ่มใช้ยาครั้งแรกจนถึงระดับต่อเนื่อง และต้องควบคุมให้ได้ค่า INR อยู่ในวงเป้าหมายที่ให้ผลดีต่อการรักษา ซึ่งตามข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วง INR ประมาณ 2-3

ในช่วงของการรักษา หากค่า INR อยู่ในระดับที่ต่ำหรือสูงกว่าค่าที่ต้องการ การปรับขนาดยาจะปรับเพิ่มหรือลดอยู่ในช่วงร้อยละ 5-20 ของขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์ หรือกรณีที่พบภาวะเสี่ยงต่อการใช้ยา warfarin เช่น อุบัติเหตุ การผ่าตัด หรือผู้ป่วยตั้งครรรภ์ ซึ่งต้องทำการลดหรือแก้ไขฤทธิ์ของยา (reversal of warfarin) นอกจากปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกแล้ว ยังจำเป็นต้องประเมินโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดของผู้ป่วยร่วมด้วย ดังที่กล่าวมาข้างต้น การปรับขนาดยาและการจัดการเกี่ยวกับยา warfarin มีความเฉพาะตัวขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายค่อนข้างมาก แนวทางที่มีอยู่จึงเป็นเพียงแนวทางกว้างๆ ซึ่งในทางปฏิบัติจะต้องอาศัยศิลปะในการผสมผสานระหว่างความรู้ ปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ รวมทั้งประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยมาใช้ เพื่อให้การใช้ยา warfarin เกิดประโยชน์สูงสุด และทั้งนี้เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า การจัดการระบบในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ที่ดีสามารถช่วยลดความเสี่ยงทั้งในแง่ความเสี่ยงที่เกิดจากยา ผู้ป่วย หรือระบบการบริการ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นหากโรงพยาบาลหรือระบบให้ความสำคัญกับการดูแลกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องใช้ยานี้ จะช่วยลดความเสี่ยงจากยาให้น้อยลงได้

### เอกสารอ้างอิง

1. สุรภิจ นาทีสุวรรณ. เภสัชวิทยาทางคลินิกของยา Warfarin และ Heparins. การประชุมวิชาการเรื่อง Intensive Anticoagulation Training Program. 20-21 ธันวาคม 2550. โรงแรมเดอะทวินทาวเวอร์ กรุงเทพมหานคร.
2. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. Case-based Learning in Anticoagulation Management Part 2. การประชุมวิชาการเรื่อง Intensive Anticoagulation Training Program. 20-21 ธันวาคม 2550. โรงแรมเดอะทวินทาวเวอร์ กรุงเทพมหานคร.
3. สุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง. ผลทางคลินิกของการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ในโรงพยาบาลเชิงรายประชาชนุเคราะห์ วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก. เชียงใหม่: บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2543.
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the Vitamin K Antagonists. The eighth ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008; 133(suppl): 160s-198s.
5. Eckhoff CD, DiDomenico RJ, Shapiro NL. Initiation Warfarin Therapy: 5 mg versus 10 mg. The Annals of Pharmacotherapy 2004; 38: 2115-21.
6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, and Halperin JL. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1633-52.
7. Katherine W Phillips and Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 57-70.
8. Hanley JP. Warfarin Reversal. Available at: <http://jcp.bmjournals.com/cgi/content/full/57/11/1132>. Accessed April 25, 2006.
9. Estrada .C, Hryniewicz MM. Warfarin Protocols. Available at: [http://www.ecu.edu/anticoagulation/anticoag\\_protocols.pdf](http://www.ecu.edu/anticoagulation/anticoag_protocols.pdf). Accessed April 25, 2006.
10. Matcher DB. International Guidelines The Home INR Study. The 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Warfarin Management Expert Panel Meeting. 12<sup>th</sup> August 2009. Miracle Grand Hotel, Bangkok.
11. The Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association. The Initiation and Maintenance of Warfarin Therapy. Medical Services Commission. 2004. Available at: [http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/warfarin\\_therapy.pdf](http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/warfarin_therapy.pdf). Accessed August 12, 2009.

## คำถาม

1. ข้อใดเป็นการออกฤทธิ์ของยา warfarin
  1. vitamin K antagonist
  2. anti-thrombolytic
  3. antiplatelet aggregation
  4. antifibrinolysis
  5. ถูกทุกข้อ
2. ค่าครึ่งชีวิตของ vitamin K dependent coagulation factors ชนิดใด ยาวนานที่สุด
  1. factor II
  2. factor VII
  3. factor IX
  4. factor X
  5. protein C
3. ข้อใดไม่ถูกต้อง
  1. VKORC1 เกี่ยวข้องกับความชอบในการจับกับ receptor ของยา warfarin
  2. CYP2C9 เกี่ยวข้องกับความสามารถในการเปลี่ยนสภาพยา warfarin
  3. ค่า INR ของคนปกติทั่วไปจะ เท่ากับ 2 -3
  4. warfarin มี protein binding สูงจึงพบปัญหา drug interaction ได้สูง
  5. เพื่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของค่า INR แนะนำให้ใช้ thromboplastin reagents ที่มีค่า ISI < 1.7
4. ในการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin หากมีความจำเป็นต้องให้ vitamin K แนะนำให้โดยวิธีใด
  1. วิธีรับประทาน
  2. การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous)
  3. การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous injection)
  4. การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular)
  5. ข้อ 1 และ 2 ถูก
5. ข้อใดถูกต้อง
  1. ไม่ควรให้ยา warfarin ในผู้ป่วยตลอดการตั้งครรภ์
  2. หากผู้ป่วยมีค่า INR over than target ควรหยุดยาอย่างมากไม่เกิน 2 วัน
  3. การให้วิตามินเคโดยวิธีรับประทานได้ผลดีและรวดเร็วไม่แตกต่างจากการให้ทางเส้นเลือด
  4. การให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin concentrate ให้ผลเร็วเทียบเท่าการให้ vitamin K IV ในการลดค่า INR
  5. ถึงแม้ค่า INR สูงกว่าเป้าหมายเล็กน้อยก็จำเป็นต้องลดขนาดยา warfarin ทุกครั้ง

6. ข้อใดเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า INR
1. การเปลี่ยนแปลงของอาหารที่รับประทาน
  2. drug interaction
  3. patient –compliance
  4. ภาวะโรคหรืออาการของผู้ป่วย
  5. ถูกทุกข้อ
7. factor II (prothrombin) มีค่าครึ่งชีวิตนานเท่าไร
1. 6 ชั่วโมง
  2. 24 ชั่วโมง
  3. 24-48 ชั่วโมง
  4. 40 ชั่วโมง
  5. 60-72 ชั่วโมง
8. ข้อใดเกี่ยวข้องกับวงจรการเปลี่ยนกลับไปมาของวิตามินเค
1. vitamin K epoxide reductase
  2. vitamin K quinone reductase
  3. vitamin KH<sub>2</sub>
  4. vitamin K epoxide
  5. ถูกทุกข้อ
9. วิธีการใดรวดเร็วที่สุดในการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin
1. การหยุดยา warfarin
  2. การให้ vitamin K
  3. การให้ FFP
  4. ใต้ผลพอ ๆ กัน
  5. ข้อ 2 และ 3 ถูก
10. ข้อใดไม่ถูกต้อง
1. การรับประทานยา warfarin ก่อนหรือหลังอาหารไม่มีความแตกต่างกันในผลทางคลินิก
  2. การปรับขนาดยา warfarin แนะนำให้จะปรับเพิ่มหรือลดมากกว่าร้อยละ 5-20 ของขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์
  3. vitamin K dependent coagulation factors เมื่อถูกสร้างขึ้นมาจะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ ได้จนกว่าจะได้รับการเติมหมู่คาร์บอกซิลเข้าไปในโครงสร้าง
  4. Warfarin เป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ
  5. ไม่มีข้อถูก