

# COMMON PITFALL IN WARFARIN MANAGEMENT

รหัสกิจกรรม : 3003-1-000-001-12-2559  
จำนวน : 2.5 หน่วยกิต  
วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2559  
วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2560  
เรียบเรียง : สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ, ภม.(เภสัชกรรมคลินิก )  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเชียงราย  
ประชานุเคราะห์

## บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยเฉพาะยา warfarin เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาภาวะอุดตันของหลอดเลือด เนื่องจาก Warfarin เป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ ทำให้ต้องระมัดระวังในการใช้ยาเพื่อให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ทั้งนี้เพราะอาจพบปัญหา ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนจากยาโดยเฉพาะการเกิดเลือดออก ความไม่สะดวกในการเจาะเลือดหรือมาติดตามผลการใช้ยา ความซับซ้อนของปัญหาอันตรกิริยาของยา warfarin ทั้งกับภาวะโรคของผู้ป่วย ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับอาหาร เป็นต้น<sup>1,2, 3, 4, 5</sup>

บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลจากปัญหาที่พบบ่อยในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้รับไปปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยและส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดภาวะแทรกซ้อนที่น้อยที่สุด

**คำสำคัญ:** Anticoagulation, warfarin, pharmacogenetics, pharmacology, vitamin K antagonists, initiation of warfarin therapy, maintenance therapy

## ทบทวนความรู้เกี่ยวกับยา warfarin

### เภสัชวิทยาของ warfarin

Warfarin เป็นยากลุ่ม coumarin derivative มีฤทธิ์ต้านการทำงานของปัจจัยแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค จึงเรียกเป็นยากลุ่ม vitamin K antagonist (VKA) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางวงจรการเปลี่ยนแปลงไปมาของวิตามินเค (recycling of vitamin K) โดยในสภาวะปกติการแข็งตัวของเลือดต้องอาศัย clotting factors หลายชนิด ที่เรียกว่า vitamin K dependent coagulation factors ได้แก่ factor II, VII, IX, และ X ซึ่งเมื่อถูกสร้างขึ้นมาจะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้จนกว่าจะได้รับการเติมหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) เข้าไปในโครงสร้างที่ตำแหน่ง amino terminal ของกรดอะมิโน กลูตามิก ปฏิกิริยาดังกล่าวต้องอาศัยคาร์บอนไดออกไซด์ โมเลกุลออกซิเจน และวิตามินเคในรูป reduced form ซึ่งได้แก่ vitamin KH<sub>2</sub> หรือ vitamin K quinol หลังจากทีปฏิกิริยานี้ผ่านไป vitamin KH<sub>2</sub> จะถูกเปลี่ยนโครงสร้างกลายเป็น vitamin KO หรือ vitamin K epoxide ซึ่งจะต้องมีการเปลี่ยนกลับมาเป็น vitamin quinol เพื่อใช้ในปฏิกิริยารั้งต่อไป กระบวนการ recycle นี้ต้องอาศัยเอนไซม์ 2 ชนิดได้แก่ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase โดยยา warfarin ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองชนิด (รูปที่ 1) หลังจากทีร่างกายได้รับยา warfarin นอกจาก clotting factors จะถูกยับยั้งแล้ว Protein C และ S ซึ่งมีฤทธิ์เป็นสาร

ต้านการแข็งตัวของเลือดในร่างกายและอาศัยปฏิกิริยา carboxylation ดังกล่าวในการออกฤทธิ์จะถูกยับยั้งไปด้วย

Warfarin ในขนาดปกติที่ใช้ในทางคลินิก จะมีผลลดปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors ประมาณร้อยละ 30-50 และทำให้ activity ของ clotting factors ที่ถูกสร้างขึ้นหลังได้รับยาลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ แต่อย่างไรก็ตามยาไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูกกระตุ้นมาก่อนและยังเหลือในกระแสเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา 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 ดังนั้นหลังเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยาจึงอาจต้องใช้เวลาถึง 7-10 วันหรือนานกว่า จึงจะเห็นผลของยาได้อย่างเต็มที่ หากต้องการผลของการต้านการเกิดลิ่มเลือดอย่างรวดเร็ว หรือเร่งด่วนจึงต้องใช้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดชนิดอื่น เช่น heparin หรือ LMWH (low-molecular weight heparin) ร่วมด้วยในระยะเริ่มแรก

การติดตามผลการรักษาด้วยยา warfarin โดยทั่วไปใช้ค่าการแข็งตัวของเลือด หรือ prothrombin time (PT) เพื่อการตอบสนองของการลดระดับ vitamin K dependent coagulation factors 3 ชนิด คือ factor II, VII, และ X ดังนั้น PT ในช่วง 2-3 วันแรกของการได้ยา warfarin จึงเป็นผลจากการลดลงของ factor VII ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมงเป็นหลัก หลังจากนั้นจึงเป็นผลของ factor X และ II ตามลำดับ<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>

### ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา Warfarin และค่า INR เป้าหมาย (Indications for warfarin and target INR)<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาภาวะอุดตันของหลอดเลือด ขนาดยาที่ทำให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมายของการรักษาแตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งชี้ โดยเป้าหมายส่วนใหญ่อยู่ที่ 2.0-3.0 (moderate intensity) ยกเว้นผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) ค่าเป้าหมายอาจเป็น 2.5-3.5 อย่างไรก็ตามหากพบผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในขณะที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย อาจพิจารณาให้ค่าเป้าหมายในระดับที่ต่ำกว่า เช่น ค่า INR เป้าหมาย 2.0-2.5 ในผู้ป่วย mechanical prosthetic heart valves หรือ 1.5-2.0 ในผู้ป่วย atrial fibrillation<sup>5</sup>

### ปัญหาหลุมพรางที่พบบ่อยในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ไม่สามารถควบคุมให้ได้ค่า INR คงที่และอยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาตลอดระยะเวลาที่ใช้ยา เกิดจากหลายปัจจัย โดยการเกิดปัญหาต่างๆ ในผู้ป่วย สามารถแบ่งได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะเริ่มต้นของการรักษา และระยะคงตัว ดังนี้

#### 1. ระยะเริ่มต้นของการรักษา (Warfarin in initial phase)

เนื่องจาก warfarin เป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง ก่อนเริ่มต้นใช้ยา แพทย์ผู้สั่งใช้จะต้องพิจารณาเป็นพิเศษถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากยาและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ผู้ป่วย/ญาติต้องทราบ หรือรู้จักยาที่ผู้ป่วยได้รับ และข้อควรระวังต่างๆ เกี่ยวกับยา Warfarin ผู้ป่วย/ญาติต้องยอมรับความเสี่ยงของการได้รับยา ใช้ยาตามแพทย์สั่งอย่างเคร่งครัด และปฏิบัติตามคำแนะนำที่ได้รับอย่างต่อเนื่อง ซึ่งปัญหานี้ป้องกันโดย สร้างระบบการให้ข้อมูลด้านยาที่มีประสิทธิภาพโดยความร่วมมือของสหสาขาวิชาชีพ

นอกจากนี้การเลือกขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสม ก็เป็นปัญหาสำคัญที่ควรตระหนัก ทั้งนี้หากพิจารณาเริ่มขนาดยาที่สูงเกินไป การปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเร็วไป และการนัดติดตามที่นานเกินไป ก็จะทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออก และหากเลือกขนาดยาเริ่มต้นที่ต่ำเกินไป ก็ทำให้ผู้ป่วยยังคงมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือทำให้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR ถึงเป้าหมาย (time to therapeutic) ที่นานเกินไป โดยปัจจัยที่ใช้พิจารณาความไวของผู้ป่วยต่อยา warfarin แสดงดังตารางที่ 1 ซึ่งหากผู้ป่วยมีความไวต่อยา warfarin สูงแนะนำให้เริ่มต้นในขนาดต่ำกว่า (เช่น 2 หรือ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน) และติดตามค่า INR เพื่อปรับขนาดยาตามความเหมาะสม ตารางที่ 2 เป็นตัวอย่างของขนาดยา warfarin และการปรับขนาดยาในระยะเริ่มต้น

**ตารางที่ 1** ปัจจัยที่ใช้พิจารณาความไวของผู้ป่วยต่อยา warfarin<sup>3, 7</sup>

ความไวสูงต่อยา warfarin ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ยังมีหลายปัจจัยความไวต่อยายิ่งสูงขึ้น	ความไวต่ำต่อยา warfarin
Baseline INR $\geq$ 1.5 Age > 65 Actual body weight < 45 kg or actual < ideal Malnourished/ NPO >3 days Hypoalbuminemia <2 g/dl Chronic diarrhea Significant drug interactions e.g. amiodarone Decompensated heart failure Cancer Current antiplatelet therapy Thrombocytopenia: platelet <75 K/uL Alcohol abuse history Significant hepatic disease: cirrhosis or total bilirubin.>2.4 mg/dl End stage renal disease GI bleed within past 30 days Surgery within past 2 weeks Intracranial bleed within past 30 days	Baseline INR < 1.5 Age $\leq$ 65 No other risk factors

**ตารางที่ 2** Recommend Dosage Adjustment for Initial Warfarin Therapy\*

Day Therapy	INR Value	Dose Adjustment
Day 1		Starting dose recommend <sup>1</sup> : 1. Age: more than 70 years, recommend warfarin 2 mg/day 2. Weight base adjustment 2.1 more than 70 kgs, recommend warfarin 3 mg/d 2.2 less than 40 kgs, recommend warfarin 2 mg/d 2.3 others, recommend warfarin 2.5 mg/d
Day 2-3	< 1.5 1.5-1.9 2-3 >3.0	- no change - no change - decrease weekly dose 20-50% - Hold and recheck INR next day, then decrease weekly dose 50%
In additional 2-3 days after last INR check	< 1.5 1.5-1.9 2-3 >3.0	- Increase weekly dose 5-20% - no change - no change and recheck INR in 1-2 days - Hold and recheck INR in 1-2 days, then decrease weekly dose 20-50 %

\*ดัดแปลงจาก:

1. Chiangrai Prachanukroh Study
2. Ann Rose and Lee Vermeulen. Guidelines for Ambulatory Warfarin Management in Adults. Review and approved by Anticoagulation Task Force, Pharmacy and Therapeutics Committee of University of Wisconsin Hospital. June 2009

**หมายเหตุ**

การที่ผู้ป่วยไม่ได้รับข้อมูลทางด้านยาโดยเฉพาะด้านการปฏิบัติตัวระหว่างใช้ยา การเลือกขนาดยาเริ่มต้นไม่เหมาะสม การปรับขนาดเพิ่มเร็วเกินไป และการนัดติดตามที่นานเกินไป คือ Common Pitfall ของการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ช่วง Initial therapy

## 2.ระยะต่อเนื่อง (Warfarin Dosing and Monitoring in Maintenance phase)

โดยทั่วไปหลังจากปรับขนาดยา warfarin จนได้ค่า INR คงที่อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาแล้ว มักไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ INR ทุก 12 สัปดาห์<sup>15</sup> แต่หากมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา ควรมีการติดตามค่า INR ภายใน 1-2 สัปดาห์ ซึ่งการจัดการกับค่า INR ที่อยู่นอกช่วงของการรักษา ส่วนใหญ่มักเพิ่มหรือลดขนาดยาร้อยละ 5-20 ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์ โดยแนวทางในการปรับขนาดยา warfarin แสดงดังตารางที่ 3 และ 4

**ตารางที่ 3** Recommend Dosage Adjustment for Warfarin Maintenance Therapy

INR < 1.5	INR 1.5-1.9	Target INR 2.0-3.0	INR 3.1-3.9	INR 4.0-4.9	INR 5.0-8.9 No bleeding	INR ≥ 9.0 No bleeding	Major bleeding with any INR
INR < 1.9	INR 1.9-2.4	Target INR 2.5-3.5	INR 3.6-4.5	INR 4.6-4.9	INR 5.0-8.9 No bleeding	INR ≥ 9.0 No bleeding	Major bleeding with any INR
Increase weekly dose 10-20%	Increase weekly dose 5-10%	No change	Decrease weekly dose 5-10%	Hold 1 dose Decrease weekly dose 5-10%	Hold 1-2 dose, Vitamin K 1 mg orally	Vitamin K 5-10 mg orally	Vitamin K 10 mg IV plus FFP Repeat Vit K every 12 hrs if needed

หากค่า INR มากหรือน้อยกว่าเป้าหมายเล็กน้อย ( $\pm 0.2$ ) อาจพิจารณาคงขนาดยาเดิม<sup>2</sup>

หากผู้ป่วยเพิ่งมีค่า INR มากหรือน้อยกว่าเป้าหมายเป็นครั้งแรกต่างๆที่เคยปรับได้ตามเป้าหมายมาก่อน ( $\pm 0.5$  target INR) อาจพิจารณาคงขนาดยาเดิม และนัดตรวจค่า INR อีกครั้งภายใน 1-2 สัปดาห์<sup>2</sup>

ตารางที่ 4 : Warfarin-Treated Patient with Elevated INR<sup>3,4,5,8</sup>

ภาวะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
INR > therapeutic range but < 5, no significant bleeding	พิจารณาลดขนาดยา warfarin หรือหยุดยา แล้วติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด ให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา แต่ถ้าค่า INR สูงกว่าเป้าหมายเล็กน้อยอาจไม่จำเป็นต้องลดขนาดยา
INR ≥ 5 but < 9.0 , no significant bleeding	หยุดยา 1 -2 มื้อ แล้วติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด ให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงของการเกิดเลือดออกให้หยุดยาพร้อมกับให้รับประทานวิตามินเค 1-2.5 มิลลิกรัม หากมีความเร่งด่วนในการการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin ให้รับประทานวิตามินเค 5 มิลลิกรัม (วิตามินเคทำให้ค่า INR ลดลงภายใน 24 ชั่วโมง แต่หากยังคงสูงอยู่ให้รับประทานวิตามินเคเพิ่มอีก 1-2 มิลลิกรัม)
INR ≥ 9.0, no significant bleeding	หยุดยาและให้รับประทานวิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม ค่า INR จะลดลงภายใน 24-48 ชั่วโมง ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด พิจารณาเพิ่มวิตามินเคถ้าจำเป็น ให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา
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

ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจะเพิ่มขึ้นเมื่อค่า INR ของผู้ป่วยมากกว่า 4 และจะเพิ่มขึ้นมากหากค่า INR >5 ในการจัดการกับค่า INR ที่สูง ทำได้ 3 ขั้นตอน ได้แก่ (1) การหยุดยา warfarin ซึ่งต้องใช้เวลา 2-3 วันกว่าค่า INR จะลดต่ำลง (หลังหยุดยา 4-5 วัน ค่า INR ที่ warfarin 2-3 ถึงจะลดลงสู่ค่าปกติ) (2) การให้ vitamin K ซึ่งทำให้ค่า INR ลดลงภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ vitamin K โดยพบว่า การให้ oral vitamin K ได้ผลดีและรวดเร็วไม่แตกต่างจากการให้ทางเส้นเลือด ส่วนการให้ทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) ไม่แนะนำ เนื่องจากการดูดซึมยาไม่แน่นอน และการออกฤทธิ์ช้ากว่าการให้

ทางปาก และ (3)การให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate (PCC) ซึ่งให้ผลเร็วที่สุดในการลดค่า INR (ตารางที่ 5)<sup>2, 3, 4,5,6,7,8,9</sup>

**ตารางที่ 5 คุณสมบัติของสารที่แก้ฤทธิ์ของยา warfarin<sup>16</sup>**

Product	Time to Effect (After Administration)	Duration of Effect	Evidence of Efficacy for Warfarin Reversal	Risk of Thrombosis
Oral vitamin K	24 h	Days	++++	NS
Intravenous vitamin K	8–12 h	Days	++++	NS
Fresh frozen plasma	Immediate	12–24 h	++	NS
PCC	Immediate	12–24 h	+++	+ (Higher with activated PCC)
Recombinant factor VIIa	Immediate	2–6 h	+	++

NS = not significant

สาเหตุที่ต้องแก้ไขฤทธิ์ Anticoagulation ของยา warfarin หรือการหยุดยา warfarin ชั่วคราวอาจเนื่องจาก

1. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มีค่าสูงกว่า therapeutic range แต่ไม่พบภาวะเลือดออก (over-anticoagulation without bleeding)
2. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มีค่าสูงกว่า therapeutic range ร่วมกับมีภาวะเลือดออก (over-anticoagulation with bleeding)
3. ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก แต่ค่า INR อยู่ใน therapeutic range (bleeding in patient whose INR is within therapeutic range) กรณีนี้ควรหาสาเหตุอื่นของการเกิด bleed ร่วมด้วย และอาจหยุด warfarin ชั่วคราว หรือลดขนาดยา warfarin เพื่อให้ค่า INR ลดต่ำกว่าเดิมเล็กน้อย เช่น ผู้ป่วย moderate bleeding แต่มี high risk of thrombosis ให้ลด target INR เป็น 2 -2.1 แต่ถ้าเป็นผู้ป่วย low risk of thrombosis และมี serious or life threatening bleeding ปรับ target เป็น INR 1
4. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องทำหัตถการหรือการผ่าตัดที่เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (surgery during anticoagulation therapy)
5. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ (Anticoagulation during pregnancy)

**ปัจจัยที่มีผลต่อค่าการแข็งตัวของเลือด ( INR)**

เนื่องจากยา warfarin เป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง และมีปัจจัยร่วมหลายอย่างที่มีผลต่อค่า INR หรือทำให้ค่า INR ไม่ได้ตามเป้าหมาย ซึ่งควรต้องพิจารณาปัจจัยต่างเหล่านี้ก่อนปรับขนาดยา โดยปัจจัยดังกล่าวได้แก่

1. การที่ผู้ป่วยขาดยา หรือใช้ยาไม่ถูกต้องตามแพทย์สั่ง (non-adherence, non-compliance)
2. ปัจจัยทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลตรวจคาดเคลื่อน
3. ปัจจัยภายใน เช่นผู้ป่วยอยู่ในภาวะของโรคที่มีผลต่อค่า INR
4. ปัจจัยภายนอก เช่น การได้รับยา อาหารหรืออาหารเสริมที่มีผลต่อค่า INR

## แนวทางในการดูแลผู้ป่วย warfarin ที่ต้องทำหัตถการ

ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin อาจมีความจำเป็นต้องทำหัตถการซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นก่อนทำหัตถการในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรพิจารณาความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกและความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันร่วมด้วย ตารางที่ 6 แสดงคำแนะนำในระยะก่อนหรือหลังทำหัตถการ โดยความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกแนะนำให้ประเมินโดยแพทย์ หรือทันตแพทย์ผู้ทำหัตถการ กรณีหัตถการบางอย่างเช่น ทำฟันอย่างง่าย ผ่าตัดต่อกระดูก อาจไม่จำเป็นต้องหยุดยา warfarin และตารางที่ 7 เป็นการสรุปถึงความเสี่ยงในการเกิด thromboembolism ในผู้ป่วย และความเสี่ยงของการเกิด bleeding ของหัตถการต่าง ๆ ที่พบบ่อย<sup>3, 4,5,8</sup>

ในผู้ป่วยระยะก่อนหรือหลังทำหัตถการ นอกจากการพิจารณาหยุดยา warfarin แล้ว ยังอาจพิจารณาความจำเป็นในการใช้ bridging therapy ด้วย short acting anticoagulant และหัตถการบางอย่างในผู้ป่วยบางภาวะ อาจจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ เพื่อป้องกันการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (Endocarditis prophylaxis) ร่วมด้วย<sup>3, 4,5,8</sup>

### ตารางที่ 6 คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่ต้องทำ invasive procedure

ความเสี่ยง	คำแนะนำ
ความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolism ต่ำ (AF with CHAD2 score 0-2, Dilated cardiomyopathy with no hx of thrombosis, Hx VTE > 3 months ago)	หยุด warfarin ประมาณ 4 วันก่อนผ่าตัดเพื่อให้ค่า INR กลับสู่ค่าปกติ bridging therapy: หลังผ่าตัดให้ใช้ UFH ขนาดต่ำๆ (5,000 unit SQ) หรือ LMWH ขนาดป้องกันและเริ่ม warfarin หากการผ่าตัดนั้นเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis อาจใช้ UFH ขนาดต่ำๆ หรือ LMWH ขนาดป้องกันในช่วงก่อนผ่าตัด
ความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolism ปานกลาง (Afib with intermediate/high stroke risk per CHADS2 score)	หยุด warfarin ประมาณ 4 วันก่อนผ่าตัด bridging therapy : 2 วันก่อนผ่าตัด ให้ใช้ UFH ขนาดต่ำๆ (5,000 unitSC) หรือ LMWH ขนาดป้องกัน : หลังผ่าตัดให้เริ่มใช้ UFH ขนาดต่ำๆ หรือ LMWH และ warfarin ในผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้ high dose ของ UFH หรือ full dose ของ LMWH
ความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolism สูง (Mechanical Valve, Hx of Stroke/TIA, หรือมีประวัติ VTE < 3 months ago)	หยุด warfarin ประมาณ 4 วันก่อนผ่าตัด bridging therapy : ให้ใช้ Full dose ของ UFH หรือ LMWH เมื่อ INR ลดลง(ประมาณวันที่ 2 ก่อนการผ่าตัด) อาจใช้ UFH SC ช่วงเป็นผู้ป่วยนอกและให้เป็น IV Infusion เมื่อรับเป็นผู้ป่วยในเพื่อเตรียมผ่าตัด โดยหยุดUFH ประมาณ 5 ชั่วโมงก่อนผ่าตัดเพื่อให้ผลของยาหมดไปตอนผ่าตัด หรืออาจให้ UFH หรือ LMWH SC และหยุดยาก่อนผ่าตัด 12-24 ชั่วโมง
ความเสี่ยงต่ำต่อการเกิด	ให้ warfarin ขนาดต่ำ และผ่าตัดได้ ถ้า INR 1.3-1.5 โดยลด



bleeding	ขนาดของ warfarin 4-5 วันก่อนผ่าตัด และเริ่ม warfarin หลังจากผ่าตัด แต่ถ้าจำเป็นอาจใช้ UFH ขนาดต่ำ ๆ (5000 unuts SC) หรือ LMWH ขนาดป้องกัน
----------	---

ดัดแปลงจาก Guidelines on the peioperative management of warfarin therapy<sup>7</sup>  
(คำนวณ CHAD2 score: 0 point – low risk, 1-2 points – intermediate risk, ≥3 – high risk)

**ตารางที่ 7 สรุปความเสี่ยงของการเกิด thromboembolism และความเสี่ยงจากการทำหัตถการ**

ภาวะเสี่ยงต่อการเกิด Thrombosis		
	ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงสูง
<p>อ้างอิง  วรรณกรรมวงศ์ วงศ์เจริญ. Perioperative Management of Anticoagulant therapy. Dilemmas in Cardiovascular disease. กันยายน. 2557:395-405.</p> <p>แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย. 2553.</p> <p>Douketis JD, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. ACCP 9<sup>th</sup> CHEST 2012;141(2)(suppl):e326s-e350s.</p>	<p>ความเสี่ยงต่ำ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•CHADS2 score 0-2, no TIA</li> <li>•ใส่ลิ้นbileaflet AV ไม่มี AF และปัจจัยเสี่ยง Stroke</li> <li>•ประวัติ VTE &gt;12 เดือน</li> </ul>	<p>ความเสี่ยงสูง</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•CHADS2 score 3-6, TIA, RHD</li> <li>•ใส่ลิ้นMV bileaflet AV ร่วมกับ AF หรือเพิ่งเกิด stroke ใน 6 เดือน</li> <li>•ประวัติ VTE ภายใน 12 เดือน</li> </ul>
<p>ความเสี่ยงต่ำ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•การถอนฟัน</li> <li>•การส่องกล้อง Endoscope</li> <li>•การสวนหัวใจ</li> <li>•ผ่าตัดต้อกระจก</li> </ul>	<p>ให้ anticoagulant / antiplatelet ต่อ</p>	<p>ให้ anticoagulant / antiplatelet ต่อ</p>
<p>ความเสี่ยงสูง</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•การผ่าตัดหัวใจทุกชนิด</li> <li>•การสลายนิ่ว (ESWL)</li> <li>•การเจาะไขสันหลัง</li> </ul>	<p>หยุด warfarin 5 วันก่อนทำหัตถการ (INR 1.5-1.8)</p>	<p>หยุด warfarin 5 วันก่อนทำหัตถการ *Therapeutic dose Bridging Heparin (Last dose 24 hr before and 48-72 hr after surgery) *Chest 9<sup>th</sup> Edition.2012.e343s</p>

**การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (warfarin) ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ และให้นมบุตร** <sup>3, 4,5,8,11</sup>

ยา warfarin สามารถผ่านรก และมีผลต่อทารกในครรภ์ จัดเป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม Pregnancy category X โดยทำให้เกิด embryopathy ซึ่งมักเกิดเมื่อได้รับยา warfarin ในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ และทำให้เกิดเลือดออกจนเสียชีวิต (fatal bleeding) เมื่อได้รับยาในช่วงเดือนแรกของการตั้งครรภ์ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา warfarin ในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ยกเว้นในบางภาวะ เพราะเนื่องจาก heparin ไม่ผ่านรก จึงแนะนำให้ใช้ในหญิงมีครรภ์ แต่มีบางรายงานที่พบปัญหา heparin failure ในหญิงมีครรภ์ที่ได้รับการผ่าตัดใส่เปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบโลหะ (mechanical prosthetic valves ซึ่งก็มีผู้โต้แย้งว่าผู้ป่วยอาจได้รับขนาดยาที่ต่ำไป นอกจากนี้ผลข้างเคียงของ heparin ยังอาจทำให้ผู้ป่วยเกิด osteoporosis และ thrombocytopenia

โดยลักษณะที่เด่นของทารกที่เกิด warfarin embryopathy ได้แก่ nasal hypoplasia, stippled epiphyses พบว่าถ้าขนาดของยา warfarin ที่มารดาได้รับในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์น้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน โอกาสเกิดจะน้อยมาก และหากมารดาได้รับยา warfarin ในช่วงใดก็ตามของการตั้งครรภ์ ทารกมีโอกาสเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางได้ถึงร้อยละ 3 หากมารดาได้รับยา warfarin ในระยะใกล้คลอดทารกมีโอกาสเกิด intracranial hemorrhage ได้ถึงร้อยละ 12 และโอกาสสูงชันหากใช้หัตถการต่างๆ ในการช่วยคลอด

ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin และตั้งครรภ์ มีโอกาสเกิดปัญหาได้ทั้ง thromboembolic complication จากการหยุดยา และปัญหาจากการใช้ยา warfarin ต่อมารดา และทารก การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงต้องพิจารณาทั้งโอกาสเกิด และความรุนแรงของ thromboembolic complication ในมารดา ซึ่งพิจารณาจากข้อบ่งชี้ของยา warfarin ร่วมกับโอกาสเกิดผลเสียของยาต่อทารก ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ และขนาดยา warfarin

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin บางรายมีโรคประจำตัวที่ทำให้เกิดความเสี่ยงเมื่อตั้งครรภ์ เช่น โรคหัวใจ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไทรอยด์ ลมชัก ไต โลหิตจางธาลัสซีเมีย SLE เป็นต้น อีกทั้งการใช้ยา warfarin หรือ heparin ก็ทำให้มีโอกาสแท้งลูก หรือทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้ประมาณร้อยละ 20-25 ดังนั้นควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเรื่องการป้องกัน หรือมีการวางแผนก่อนการตั้งครรภ์ รวมถึงมีส่วนร่วมในการตัดสินใจพิจารณา ตัดสินใจ

การใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ มี 3 แนวทางให้พิจารณา ได้แก่<sup>5</sup>

1. การเปลี่ยนจากยา warfarin เป็น heparin หรือ LMWH ตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์
2. การเปลี่ยนจากยา warfarin เป็น heparin หรือ LMWH แทนจนถึงอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ (first trimester) หลังจากนั้นกลับมาใช้ยา warfarin และเมื่ออายุครรภ์ 38 สัปดาห์ขึ้นไปให้กลับมาใช้ heparin หรือ LMWH อีกครั้งโดยให้หยุด 12 ชั่วโมงก่อนวางแผนคลอด และเริ่ม heparin หรือ LMWH ภายใน 4-6 ชั่วโมงหลังคลอดเป็นระยะเวลา 4-5 วัน ส่วนยา warfarin ให้เริ่มได้หลังคลอด หากผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออกใดๆ
3. การให้ยา warfarin ตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์ และเปลี่ยนมาเป็น heparin หรือ LMWH เมื่ออายุครรภ์ 38 สัปดาห์ พร้อมวางแผนคลอด

สำหรับการให้นมบุตร เนื่องจากยา warfarin ผ่านออกมาทางนมแม่น้อยมาก และไม่ทำให้เกิดอันตรายใดๆ ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin จึงสามารถให้นมบุตรได้อย่างปลอดภัย<sup>8,11</sup>

### แนวทางในการจัดการเกี่ยวกับอันตรกิริยาของยา warfarin<sup>3,8,12,13</sup>

ปัญหาอันตรกิริยาของยาวาร์ฟาริน (Warfarin Interaction) เป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงจากยามากยิ่งขึ้น โดยอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก หรือเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งล้วนแต่เป็นอันตรายถึงตายได้ ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรตระหนักและให้ความสำคัญในการป้องกันปัญหาดังกล่าว โดยหากมีการเริ่ม หรือหยุดใช้ยา หรือเปลี่ยนแปลงขนาดการใช้ยา หรือในกรณีที่ผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงปริมาณการรับประทานอาหารที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ควรติดตามการใช้ยา warfarin บ่อยครั้งขึ้น หรือภายใน 1-2 สัปดาห์ ระหว่างได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว หรือพิจารณาหลีกเลี่ยงหากมีทางเลือกอื่น โดยตารางที่ 8 แสดงตัวอย่างยาสมุนไพร อาหาร อาหารเสริม ที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin ส่วนตารางที่ 9 และ 10 แสดงถึงรายการยา และโรค หรือภาวะที่มีผลต่อยา warfarin

ตารางที่ 8 รายการสมุนไพร อาหาร อาหารเสริม ที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยา warfarin

Increase INR	Decrease INR	Increase bleeding
<b>Herbals</b> Angelica root Boldo-fenugreek Capsicum (พริก) Carnitine Celery (ขึ้นฉ่าย) Chamomile Danshen root Dong Quai (ตั๊กกวย) Garlic (กระเทียม) Ginkgo (แปะก๊วย) Guilinggao Licorice root (ชะเอมเทศ) Papain (เอนไซม์ปาเปนในมะละกอ) Papaya extract Silvia root Wintergreen oil (น้ำมันระกำ)	Co-enzyme Q10 Ginseng (โสม) Green tea (ชาเขียว) Psyllium (เทียนเกล็ดหอย) Rose Hip	Clove (กานพลู) Feverfew Ginger (ขิง) Meadowsweet Policosanol (สารสกัดจากอ้อย) Termeric (ขมิ้น)
<b>Foods</b> Fish oil (น้ำมันปลา) Grapefruit (ส้มโอ, เกรฟฟรุต)	Avocado (อะโวคาโด) High vitamin K content food	

Mango (มะม่วง)	Soy milk (นมถั่วเหลือง) Sushi containing seaweed	
----------------	---	--

**ตารางที่ 9 รายการยาที่มีผลต่อยา warfarin และคำแนะนำในการจัดการ**

ผลของอันตรกิริยา ทำให้ค่า INR เพิ่มขึ้น			
รายการยา	ระยะเวลาที่อาจมีผล	คำแนะนำในการเปลี่ยนแปลงขนาดยา	ช่วงเวลาที่ควรเช็คค่า INR
Fluoroquinolones Macrolides TMP/Sulfa Metronidazole	Within 3-5 days	Decrease warfarin dose 30%	After 5-7 days of starting or discontinuing therapy
Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole	Within 3-5 days	Decrease warfarin dose 30%	After 5-7 days of starting or discontinuing therapy
Amiodarone	Within 7-14 days	Decrease warfarin dose 50%	Every 7 days for 1 month after starting or discontinuing therapy
ผลของอันตรกิริยา ทำให้ค่า INR ลดต่ำลง			
Dicloxacillin Nafcillin	Within 4-7 days	Increase warfarin dose 30%	After 5-7 days of starting or

			discontinuing therapy
Rifampin	Within 7-14 days	Increase warfarin dose 50-60%	Every 7 days for 1 month after starting or discontinuing therapy
Carbamazepine	Within 14 days	Increase warfarin dose 30%	Every 7 days for 1 month after starting or discontinuing therapy

**ตารางที่ 10 โรค หรือภาวะร่างกายที่มีผลต่อยา warfarin**

โรค หรือภาวะร่างกาย	กลไก	ผลต่อยา warfarin
Hypermetabolic state - fever, hyperthyroidism	Increase catabolism of vit K dependent coagulation factor	Increase warfarin effect
Hepatic dysfunction cirrhosis	Impaired synthesis of clotting factors	Increase warfarin effect
Heart failure	Decrease hepatic blood flow และลดการกำจัดยา warfarin	Increase warfarin effect
Malnutrition/hypoalbuminemia :ในผู้ป่วยที่ albumin ต่ำ	warfarin เป็น highly-protein binding: albumin ต่ำ ทำให้ free form ของ warfarin เพิ่มขึ้น	increase warfarin effect
Hypothyroidism	decrease elimination of clotting factors	decrease warfarin effect

## หมายเหตุ

Common Pitfall ของการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ช่วง Maintenance therapy ได้แก่

1. การที่ผู้ป่วยไม่ได้รับให้ข้อมูลทางด้านยาทั้งในระยะเริ่มต้น และต่อเนื่อง
2. การปรับขนาดยาโดยไม่ได้พิจารณาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อค่า INR
3. การไม่ทราบว่าผู้ป่วย คือผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin จึงทำให้ได้รับยาที่อาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการได้รับหัตถการที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก ทำให้ใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์เกิดทารกพิการ เป็นต้น
4. การไม่ได้ติดตามพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในระหว่างการให้ยา

## บทสรุป

Warfarin ยังคงเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และมีแนวโน้มการใช้มากขึ้น ถึงแม้ปัจจุบันจะมีการผลิตยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานตัวใหม่ที่ใช้ง่ายกว่า warfarin ขึ้นมา ก็เป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็ว ค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า Drug interaction น้อยกว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา และไม่ต้องเจาะเลือดเพื่อติดตามผลการใช้ยา<sup>14</sup> แต่ยาเก่าอย่าง warfarin ซึ่งแม้จะเป็นยาที่มีความเสี่ยง แต่ประโยชน์ที่ได้จากยาก็ยังคงสูง ดังนั้นหากมีการจัดการระบบยา warfarin ที่ดี ควบคู่กับการเฝ้าระวังดูแลผู้ป่วยตามแนวทางการรักษา และศาสตร์ในการผสมผสานระหว่างความรู้ทั้งของผู้ป่วย และบุคลากรทางการแพทย์ รวมถึงทักษะ ประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ น่าจะช่วยป้องกัน และลดความเสี่ยงของยา ทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากยา และไม่พบภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะที่รุนแรงจากการใช้ยา

## เอกสารอ้างอิง

1. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1885167/> Accessed April 13, 2016.
2. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด: warfarin. วารสาร ไทยโภชนาการ 2553; 5: 87-97.
3. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. พิมพ์แนวปฏิบัติ warfarin ทบทวนความรู้เกี่ยวกับยา warfarin. Available at: <http://www.crhospital.org/warfarin> Accessed April 13, 2016.
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. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. Available at: <http://www.circ.ahajournals.org> Accessed March 11, 2013.
6. 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.

7. Ann Rose and Lee Vermeulen. Guidelines for Ambulatory Warfarin Management in Adults. Review and approved by Anticoagulation Task Force, Pharmacy and Therapeutics Committee of University of Wisconsin Hospital. June 2009.
8. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน. 2553.
9. Bauman M, Douketis J. Clinical Guide-Using Point of Care INR Monitoring of Warfarin Therapy. Available at: <http://www.tigc.org/clinical-guides/Using-Point-of-Care-INR-Monitoring.aspx> Accessed March 11, 2013.
10. Medical Services Commission. Warfarin therapy management. Victoria (BC): British Columbia Medical Services Commission; 2010 Oct 1. Available at: <http://guideline.gov/content.aspx?id=24513> Accessed March 11, 2013.
11. Bussey HI. FAQs About Warfarin (brand name Coumadin). Available at: <http://www.clotcare.com/aboutwarfarin.aspx> Accessed March 11, 2013.
12. Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. Drug interactions involving warfarin: Practice tool and practical management tips. Available at: [http://www.cifav.it/res/download/pdf/152\\_it.pdf](http://www.cifav.it/res/download/pdf/152_it.pdf) Accessed Jan 11, 2012.
13. Tatro DS. Drug interaction facts. St. Louis Missouri: Wolter Kluwer Health; 2013.
14. Schulman S, Crowther MA. **How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch.** Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/> Accessed May 20, 2012.
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the Vitamin K Antagonists. The ninth ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2012; 133(suppl): 160s-198s.
16. David A. Garcia, Mark A. Crowther, **Reversal of Warfarin Case-Based Practice Recommendations.** Available at: <http://circ.ahajournals.org/content/125/23/2944.full.pdf+html> . Accessed April 13, 2016.

## ข้อสอบสำหรับหน่วยกิจการศึกษาคือเนื่องทางเภสัชศาสตร์

- การออกฤทธิ์ของยา warfarin ไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดข้อใด
  - Factor 2
  - Factor 7
  - Factor 9
  - Factor X
  - Factor XII
- ระยะเวลาโดยประมาณที่เห็นฤทธิ์เต็มที่ของยา warfarin การต้านการแข็งตัวของเลือดจากยา warfarin
  - 4-6 ชั่วโมง
  - 1 วัน
  - 2-3 วัน
  - 4-6 วัน
  - 7-10 วัน
- ข้อใดไม่ใช่ warfarin reversal
  - หยุดยา warfarin
  - ให้ antihistamine
  - การให้ FFP
  - การให้ PCP
  - การให้ vitamin K
- ค่าเป้าหมายของการรักษาด้วยยา warfarin ในข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่คือ
  - INR = 1
  - INR <2
  - INR 2-3
  - INR 3-5
  - INR < 4
- ข้อใดไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย
  - Patient non-compliance
  - Drug interaction
  - Gender
  - Food
  - patient status



6. การพิจารณาให้ vitamin K ในผู้ป่วยที่พบปัญหา warfarin overdose ควรให้เมื่อค่า INR เท่าไหร่

ก.  $> 3$

ข.  $\geq 4$

ค.  $\geq 5$

ง.  $\geq 9$

จ. ไม่ควรให้

7. ข้อควรปฏิบัติในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ที่ตั้งครรภ์

ก. สามารถใช้ยา warfarin ได้อย่างปลอดภัย

ข. ควรเปลี่ยนเป็นยา NOAC ทุกราย

ค. เปลี่ยนเป็น heparin หรือ LMWH แทนจนถึงอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ และเมื่ออายุครรภ์ 38 สัปดาห์ขึ้นไปให้กลับมาใช้ heparin หรือ LMWH อีกครั้งก่อนวางแผนคลอด

ง. เปลี่ยนจากยาเป็น heparin หรือ LMWH ตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์

จ. ไม่ควรใช้ยาใด ๆ

8. ผู้ป่วย warfarin กลุ่มไหนที่ไม่จำเป็นต้องมี bridging therapy ก่อนทำหัตถการ

ก. AF with CHAD2  $< 2$

ข. AF with CHAD2  $\geq 3$

ค. mechanical heart valve replacement

ง. ผู้ป่วยที่มีประวัติ stroke

จ. ผู้ป่วยที่มีประวัติ VTE ภายใน 12 เดือน

9. ยาในข้อใดมีผลลดขนาดยา warfarin

ก. Amiodarone

ข. Trimethoprim / sulfamethoxazole

ค. Rifampicin

ง. Metronidazole

จ. Ketoconazole

10. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการปรับขนาดยา warfarin

ก. การเพิ่มหรือลดขนาดยา warfarin ควรปรับ ร้อยละ 5-20% total weekly dose

ข. เมื่อ INR  $> 4$  ควรหยุดยา warfarin 1-2 dose แล้วพิจารณาปรับขนาดยา

ค. ควรให้ bridging therapy ในผู้ป่วย warfarin ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันก่อนทำหัตถการ

ง. หลังเริ่มยา warfarin 3 วันหากผู้ป่วยมีค่า INR 2-3 สามารถให้ยาในขนาดเดิม

จ. พิจารณาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อค่า INR ร่วมกับค่า INR ของผู้ป่วยทุกครั้งก่อนปรับขนาดยา