

คู่มือยาความเสี่ยงสูง (High Alert Drug : HAD) โรงพยาบาลยโสธร

Warfarin tablet

รูปแบบและความแรง: Tablet 2 mg (สีส้ม)และ 3 mg (สีฟ้า)

ขั้นตอน	แนวทางปฏิบัติ						
กลุ่มยา/การออกฤทธิ์	<p>กลุ่มยา : Anticoagulant,Vit K anticoagulant</p> <p>การออกฤทธิ์: วอร์ฟารินจะไปยับยั้งกระบวนการสร้างvitamin K-dependent coagulation factors ในร่างกาย ได้แก่ factor II, VII, IX และ X โดยการยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเคและ vitamin K epoxide ทำให้ร่างกายขาดสารแข็งตัวของเลือดตัวที่ II, VII, IX และ X ทำให้เลือดแข็งตัวช้า นอกจากนี้ยวาร์ฟารินยังจำกัดกระบวนการ vitamin K-dependent carboxylation ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอกซิล ให้แก่ protein C และ protein S ส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (onset)^{1,6}</th> <th>ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ สูงสุด (peak)^{1,6}</th> <th>ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration)^{1,6}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24-72 ชั่วโมง</td> <td>full therapeutic effect : 5 – 7 days INR may increase in 36-72 hrs</td> <td>2-5 วัน</td> </tr> </tbody> </table>	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (onset) ^{1,6}	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ สูงสุด (peak) ^{1,6}	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration) ^{1,6}	24-72 ชั่วโมง	full therapeutic effect : 5 – 7 days INR may increase in 36-72 hrs	2-5 วัน
ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (onset) ^{1,6}	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ สูงสุด (peak) ^{1,6}	ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration) ^{1,6}					
24-72 ชั่วโมง	full therapeutic effect : 5 – 7 days INR may increase in 36-72 hrs	2-5 วัน					
การสั่งใช้ยา ^{1,5}	<p><u>การสั่งใช้ยา</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ก่อนเริ่มยาให้เจาะเลือดดูค่า International Normalize Ratio (INR) ก่อน - เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ครั้งต่อไปให้ดูค่า INR ถ้าไม่อยู่ระหว่าง 2-3 ดูอาการร่วมด้วย - หากจำเป็นต้องรับการผ่าตัดฉุกเฉิน (emergency surgery) ผ่าตัดใหญ่ (major surgery) ต้องการ PT (INR) < 1.5 ก่อนผ่าตัดแก้ด้วย FFP,Vit K ยกเว้น prosthetic valve ให้แก้ด้วย FFP - หากจำเป็นต้องรับการผ่าตัดไม่ฉุกเฉิน (elective surgery) ผ่าตัดใหญ่ (major surgery)ต้องการ PT (INR) < 1.5ก่อนผ่าตัดหยุดยวาร์ฟาริน 4-5 วันก่อนผ่าตัด - หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องทำหัตถการ (ผ่าตัดฟันหรือผ่าตัดอื่นๆ) ควรหยุดยา warfarin ก่อนอย่างน้อย 3 วัน และควรวัดค่า INR และ PT ก่อนทำหัตถการด้วย <p><u>ขนาดยา</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - รับประทานยวันละครั้งก่อนนอนหรือตอนเย็น - ขนาดยาขึ้นกับระดับ INR และ indication ควรเริ่มยาขนาดต่ำๆ ในผู้ป่วย hepatic impairment,poornutrition,CHF,ผู้สูงอายุ,มีความเสี่ยงที่จะ bleeding,ผู้ป่วยที่ debilitated หรือผู้ป่วยที่มี function genomic variants ของ catabolic enzymes CYP2C9 หรือ VKORC1 						

- ผู้ใหญ่ : Initial dose คือ 2-5 mg once daily
usual maintenance คือ 2-10 mg once daily
ข้อบ่งใช้และค่า INR เป้าหมาย

Indication	INR
Prophylaxis of venous thrombosis (high-risk surgery)	2.0-3.0
Treatment of venous thrombosis	2.0-3.0
Treatment of pulmonary embolism	2.0-3.0
Prevention of systemic embolism	2.0-3.0
Tissue heart valves	2.0-3.0
Mechanical prosthetic heart valves	2.0-3.0
Acute myocardial infarction (to prevent systemic embolism)	2.0-3.0
Valvular heart disease	2.0-3.0
Atrial fibrillation	2.0-3.0
Mechanical prosthetic valves (high risk)	2.5-3.5

การตรวจติดตามค่าความแข็งตัวของเลือด (INR Monitoring)

1. ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ INR หลังจากเริ่มได้ยา 2 หรือ 3 วัน
2. ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ INR ซ้ำภายใน 1 สัปดาห์ ภายหลังจากมีการปรับขนาดยาทุกครั้ง
3. ผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาที่แน่นอนและมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างสม่ำเสมอ ควรได้รับการตรวจ INR อย่างน้อยทุกๆ 4 สัปดาห์
4. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ไม่คงที่หรืออยู่เป็นประจำ ควรได้รับการตรวจ INR อย่างน้อยทุกๆ 2 สัปดาห์

แนวทางการปรับขนาดยา warfarin เพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย 2.0-3.0

การคำนวณในการปรับขนาดยาจะคิดขนาดยาต่อสัปดาห์และปรับเพิ่ม/ลดในช่วง 5-20% ยกเว้นในการเริ่มยาครั้งแรกอาจมีการปรับเพิ่ม/ลดมากกว่านี้ได้ ซึ่งการปรับขนาดยาจะแบ่งเป็น

Patient INR	Dose change
<1.5	↑ขนาดยาต่อสัปดาห์ 10-20%
1.5 - 1.9	↑ขนาดยาต่อสัปดาห์ 5-10%
2.0 - 3.0	คงขนาดยาเดิม
3.1 - 3.9	↓ขนาดยาต่อสัปดาห์ 5-10%
4.0- 4.9	หยุดยา 1 วัน และ ↓ขนาดยาต่อสัปดาห์ 10%
5.0-8.9 No bleeding	หยุดยา 1-2 วัน + Vit K ₁ 1 mg orally
≥ 9.0 No bleeding	หยุดยา + Vit K ₁ 5-10 mg orally
Major bleeding with any INR	หยุดยา + Vit K ₁ 10 mg IV + FFP Repeat VitK ₁ q 12 hr.

หมายเหตุ: รพ.ยโสธรมี Konakion MM ซึ่งมีตัวยาสำคัญคือ ฟัยโตเมนาดิโอน (วิตามิน เค 1 สังเคราะห์) 2 mg/0.2 ml สำหรับการให้โดยการรับประทาน หรือโดยการฉีด

คำแนะนำการปฏิบัติกรณีระดับ INR สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา

1. เมื่อพบว่าค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา ก่อนปรับเปลี่ยนขนาดยา ต้องหาสาเหตุก่อนเสมอ

 สาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงการรักษา

- ความผิดพลาดของการตรวจ
- การเปลี่ยนแปลงของปริมาณ vitamin K ในอาหารที่บริโภค
- การเปลี่ยนแปลงของการดูดซึมของ vitamin K หรือ warfarin
- การเปลี่ยนแปลงของการสังเคราะห์และ metabolism (ปฏิกิริยาสลาย) ของ coagulation factor

- อันตรกิริยาของยา (drug interaction) ที่ใช้ร่วม

- การกินยาไม่ถูกต้อง (เกิน -ขาด) หรือไม่สม่ำเสมอ

 สาเหตุการผันแปรของ INR ที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

- การดื่มแอลกอฮอล์

- ยา Paracetamol, NSAID's, Antibiotics

- การติดเชื้อ

- อุจจาระร่วง

- กินยาผิด (ลืมกิน, กินผิดขนาด, ปรับยาเอง)

2. การปรับขนาด warfarin ควรปรับขนาดขึ้นหรือลงครั้งละ 5 - 20% โดยคำนวณเป็นขนาดรวมที่ได้ต่อสัปดาห์

3. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 1.5 ให้ปรับเพิ่มขนาด warfarin ขึ้น 10-20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม

4. หลีกเลี่ยงการใช้ vitamin K ชนิดรับประทานหรือทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงในการแก้ภาวะ INR สูง โดยที่ไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม) เนื่องจากอาจจะทำให้เกิด INR ต่ำมากและเกิดภาวะ warfarin resistance ต่อเนื่องไปเป็นสัปดาห์หรือนานกว่านั้นได้ นอกจากนี้การใช้ vitamin K ทางหลอดเลือดดำยังเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ anaphylaxis

5. ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง และมีค่า INR สูงกว่าช่วงรักษาให้แก้ไขโดยใช้ vitamin K1 10 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงและความเร่งด่วนของสถานการณ์ อาจพิจารณาให้ vitamin K1 รับประทานได้ ทุก 12 ชั่วโมง

6. ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงปานกลาง ที่ต้องการแก้ไขด้วย vitamin K1 แนะนำให้บริหารยาโดยใช้วิธีการรับประทาน ไม่แนะนำให้ใช้วิธีการฉีดยาใต้ผิวหนัง

	<p><u>ข้อห้ามและข้อควรระวังในการสั่งใช้ยา</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ warfarin หรือสารประกอบในสูตรตำรับ 2. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเลือดออกง่าย (hemorrhagic tendencies) เช่น ประวัติแผลที่ระบบทางเดินอาหาร, ระบบทางเดินปัสสาวะและเลือดออกในสมอง 3. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดทางตาหรือระบบประสาทส่วนกลาง, ผู้ป่วยที่ทำ lumbar block anesthesia, ผู้ที่ผ่าตัดแผลเปิดขนาดใหญ่, ผู้ป่วยที่มีภาวะ malignant hypertension, blood dyscrasias, pericarditis และ pericardial effusion, bacterial endocarditis 4. ห้ามใช้สตรีมีครรภ์(ยกเว้นในผู้ที่ใส่ mechanical heart valve ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด thromboembolism),หญิงแท้ง,หญิงที่มีภาวะ eclampsia หรือ pre-eclampsia 5. ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับและ/หรือ โรคไตรุนแรง 6. ระวังการใช้ในที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เพราะมีความเสี่ยงที่จะเลือดออก 7. ระวัง Drug Interaction 8. ควรระวังการใช้ยาร่วมกับกลุ่ม NSAIDs เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด bleeding 9. Vitamin K มีผลต่อค่า INR response เพราะจะลดลง แต่ถ้าขาด vitamin K ค่า INR จะเพิ่มขึ้น
<p>Drug interaction *ดูรายการยาเพิ่มเติมในตาราง หน้า 6</p>	<p><u>ยาเสริมฤทธิ์ยาวอร์ฟารินที่พบบ่อย</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular Drugs : Amiodarone, propafenone , Fluvastatin, rosuvastatin, Propranolol - Antibiotics : Erythromycin, clarithromycin, cotrimoxazole, ciprofloxacin, cefoperazone, metronidazole - Antifungals : Ketoconazole, itraconazole, fluconazole - Acid suppression therapy : Cimetidine, proton-pump inhibitors - NSAIDs :รวมถึงยาในกลุ่ม Coxibs <p><u>ยาด้านฤทธิ์ยาวอร์ฟารินที่พบบ่อย</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Enzyme inducers: Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital, Griseofulvin - อื่นๆ: Cholestyramine, Sucralfate <p><u>อาหารเสริมที่ควรระวัง</u></p> <p>ยาสมุนไพร (Herbal) เช่น ฟ้าทะลายโจร ขมิ้นชัน ขิง ธรณีสันทฆาต,แปะก๊วย (Ginkgo biloba), โสม (Ginseng), ผักสกัดอัดเม็ด, คลอโรฟิลด์อัดเม็ด ,อัลฟาฟ่า,ชาเขียว,น้ำมันปลา,วิตามิน อี, วิตามินเคในขนาดสูง, โคเอนไซม์คิวเทน</p>
<p>Pregnancy/Lactation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pregnancy category D (Mechanical Heart Valves)/category X (Other Indications)

	- ยาไม่ผ่านทางน้ำนม ใช้อย่างระมัดระวัง
การจัดยา/ ตรวจสอบยา	- เก็บแยกยาไว้ในที่เข้าถึงได้ยาก - ทำสัญลักษณ์เตือนให้ระวัง - Double check ชื่อผู้ป่วย ชนิดและขนาดยา - ขนาด 2 mg เม็ดสีส้ม ขนาด 3 mg เม็ดสีฟ้า - เก็บยาในช่องกันแสงเสมอ
การจ่ายยาให้ผู้ป่วย	<u>กรณี OPD/จ่ายยากลับบ้าน</u> - ตรวจสอบว่าผู้ป่วยเข้าใจวิธีรับประทานยาและขนาดยาอย่างถูกต้อง - แนะนำผู้ป่วยห้ามสูบบุหรี่ ห้ามดื่มสุรา ไม่กินอาหารเสริมหรือสมุนไพรที่เสริมฤทธิ์กับ warfarin เช่น ฟัทะลายโจร ขมิ้นชัน ขิง ธรณีสัณฑฆาต - แนะนำผู้ป่วยให้แจ้งแพทย์/บุคลากรการแพทย์ ทุกครั้งที่ใช้ยา warfarin อยู่ - แนะนำผู้ป่วยให้ระวังการเกิดบาดแผล สังเกตอาการ bleeding, clotting - ฝ้าระวังผู้สูงอายุเป็นพิเศษเพราะเส้นเลือดเปราะบาง
การให้ยาแก่ผู้ป่วย	<u>การพยาบาล</u> - หลีกเลี่ยงการฉีดยา IM ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin เพราะจะทำให้เลือดออกในกล้ามเนื้อใต้ผิวหนัง - ควรให้ยา warfarin อย่างน้อยที่สุด 1-2 ชั่วโมงก่อนหรือ 6 ชั่วโมงหลังการใช้ยา cholestyramine หรือ sucralfate เนื่องจากยาดังกล่าวจะจับกับ warfarin ทำให้การดูดซึมของ warfarin ลดลง <u>การบริหารยา</u> - ไม่ควรรับประทานยาพร้อมอาหาร ควรรับประทานวันละครั้งก่อนนอนหรือตอนเย็น <u>การจัดเก็บยา</u> - เก็บที่อุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส ให้ป้องกันจากแสงและความชื้น
อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ	1. ภาวะเลือดออกผิดปกติ: เลือดออกตามไรฟัน, ปัสสาวะเป็นเลือด, มีรอยจ้ำเลือดตามตัว, ไอเป็นเลือด, เลือดกำเดาออก อูจจาระเป็นสีดำ เป็นต้น 2. ผู้ป่วยมีภาวะเลือดอุดตัน: ชาบวม ชาปวดเมื่อยไม่มีแรง ตาพร่า เป็นต้น 3. Skin necrosis, Purple-toe syndrome
การติดตามผลการใช้ยา (Monitoring)	<u>Monitor</u> 1. ภาวะเลือดออกผิดปกติ : จ้ำเลือด เลือดออกที่ต่างๆ เช่น เลือดออกตามไรฟัน ไอหรืออาเจียนเป็นเลือด เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะเป็นเลือด อูจจาระเป็นเลือดหรือสีดำ เมื่อเกิดแผลแล้วเลือดไหลไม่หยุด ประจำเดือนออกมากผิดปกติถ้าพบให้รายงานแพทย์ 2. อาการ clotting: ชาบวม ชา ปวดเมื่อย ไม่มีแรง ตาพร่ามัวถ้าพบให้รายงานแพทย์ 3. อาการที่พบไม่บ่อยแต่รุนแรง: เนื้อตาย (skin necrosis) , ฝ่าเท้าหรือนิ้วเท้ามีสีน้ำเงินม่วง (purple toe syndrome) ถ้าพบให้หยุดยาทันที

รายชื่อยาที่มี Drug Interaction กับยา Warfarin เฉพาะระดับ contraindicated และ major⁵
 (ในวงเล็บระบุระดับความรุนแรง และความน่าเชื่อถือของเอกสารหลักฐาน)
ยาที่มีในโรงพยาบาลสตรี

<p style="text-align: center;">-A-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteplase, Recombinant (major, theoretical) • Amiodarone (major, established) • Amoxicillin (major, probable) • Ampicillin (major, theoretical) • Aspirin (major, theoretical) • Azithromycin (major, established) <p style="text-align: center;">-C-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine (major, established) • Cefdinir (major, probable) • Cefotaxime (major, probable) • Ceftazidime (major, probable) • Celecoxib (major, theoretical) • Cephalexin (major, probable) • Ciprofloxacin (major, established) • Clarithromycin (major, established) • Clopidogrel (major, theoretical) • Cloxacillin (major, established) • Cyclophosphamide (major, probable) <p style="text-align: center;">-D-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapsone (major, probable) • Diclofenac (major, theoretical) • Dicloxacillin (major, established) • Doxorubicin (major, probable) <p style="text-align: center;">-E-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz (major, theoretical) • Enoxaparin (major, theoretical) • Entacapone (major, probable) • Erythromycin (major, established) • Etoricoxib (major, theoretical) <p style="text-align: center;">-F-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenofibrate (major, theoretical) • Fluconazole (major, established) • Fluorouracil (major, established) • Fluoxetine (major, probable) 	<p style="text-align: center;">-I-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofen (major, theoretical) • Indomethacin (major, theoretical) • Influenza Virus Vaccine (major, probable) • Itraconazole (major, probable) <p style="text-align: center;">-K,L-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazole (major, probable) • Levofloxacin (major, established) <p style="text-align: center;">-M,N-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mefenamic Acid (major, theoretical) • Meloxicam (major, theoretical) • Methotrexate (major, probable) • Methyl Salicylate (major, probable) • Metronidazole (major, probable) • Moxifloxacin (major, established) • Naproxen (major, theoretical) • Norfloxacin (major, probable) <p style="text-align: center;">-O,P-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ofloxacin (major, probable) • Oseltamivir (major, probable) • Parecoxib (major, theoretical) • Penicillin G (major, probable) • Penicillin V (major, probable) • Piracetam (major, theoretical) • Piroxicam (major, theoretical) <p style="text-align: center;">-R,S-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roxithromycin (major, probable) • Sertraline (major, probable) • Simvastatin (major, established) • Streptokinase (major, theoretical) <p style="text-align: center;">-T,V-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen (contraindicated, probable) • Testosterone (major, probable) • Valproic Acid (major, probable)
---	---

เอกสารอ้างอิง

1. โรงพยาบาลศิริราช คณะกรรมการควบคุมและดูแลเรื่องยาโรงพยาบาลศิริราช.คู่มือปฏิบัติงานเกี่ยวกับยา ความเสี่ยงสูง โรงพยาบาลศิริราช.ปรับปรุงครั้งที่ 4 กรุงเทพฯ: เมษายน 2560.หน้า 152-154
2. โรงพยาบาลราชวิถี คณะกรรมการพัฒนาระบบยาโรงพยาบาลราชวิถี.คู่มือแนวทางปฏิบัติงาน ยาความเสี่ยง สูง โรงพยาบาลราชวิถี.พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: พฤษภาคม 2560.หน้า 90-95
3. โรงพยาบาลยโสธร คณะอนุกรรมการยาความเสี่ยงสูงและยาเคมีบำบัด โรงพยาบาลยโสธร.คู่มือยาความ เสี่ยงสูง โรงพยาบาลยโสธร.ปรับปรุงครั้งที่ 2 : มิถุนายน 2557.
4. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Vol.171 expires [3/2017]).
5. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน.[อินเทอร์เน็ต].กรุงเทพฯ:สมาคม แพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์;2011.[วันที่อ้างถึง 14 กรกฎาคม 2563].ที่มา www.thaiheart.org/images/column_1292154183/Warfarin_Guideline_Version2.pdf
6. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook with International Trade Names Index.26thed.Ohio:Lexicomp Inc.;2017-2018.P.2410-2414