

ฉบับ

โรงพยาบาลลำพูน	SOP- PHA- 064
วิธีปฏิบัติงานเรื่อง : แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (ยา Warfarin)	
วันที่ประกาศใช้ : ๒ ๒ พ.ค. 2554	แก้ไขครั้งที่ : 0
หน้า 1/3	

วัตถุประสงค์

๑. เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดตามแนวทางการบริหารยาที่ถูกต้องตามหลักวิชาการ
๒. เพื่อลดหรือป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin)

ขั้นตอนการทำงาน

๑. การคัดเลือกและจัดหายา

กำหนดให้มีรายการยา Warfarin 2 ขนาดความแรงคือ 2 และ 3 mg เพื่อลดความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยา บริหาร และการส่งมอบ

๒. การเก็บรักษายา

- หลีกเลี่ยงการเก็บที่อุณหภูมิสูง
- กันแสง
- ใช้สีระบุความแรง (เช่น Warfarin 2 mg – มีสีขา , Warfarin 3 mg – มีสีฟ้า)
- วางแต่ละขนาดแยกจากกัน

๓. การสั่งใช้ยาและการถ่ายทอดคำสั่ง

- หลีกเลี่ยงการสั่งโดยวาจา
- แพทย์เขียนคำสั่งการใช้ยาด้วยตนเอง ระบุชื่อยา ความแรง วิธีการใช้ จำนวน ให้ถูกต้อง
- หลีกเลี่ยงการใช้อักษรย่อ

๔. การเตรียมยาและการจ่ายยา

๔.๑ เภสัชกรเป็นผู้ทบทวนการสั่งใช้ยา ตรวจสอบ และส่งมอบยาแก่ผู้ป่วย

ประเด็นในการทบทวนคำสั่งใช้ยาดังนี้

- ประวัติการแพ้ยาหรือมีศักยภาพที่จะเกิดความไวต่อยา
- อันตรกิริยาหรือมีศักยภาพที่จะเกิดอันตรกิริยาของยาที่ได้รับการสั่ง กับยาเดิมผู้ป่วยหรืออาหารที่รับประทานอยู่
- ความเหมาะสมของขนาดยาที่ได้รับ ขนาด ความถี่
- การได้รับยาที่ห้ามใช้

- ผลกระทบ หรือโอกาสเกิดผลกระทบที่สามารถระบุจากผลทางห้องปฏิบัติการ

๔.๒ มีระบบทบทวนประวัติการใช้ยาและระบบการเข้าถึงข้อมูลค่า INR - มีการพิมพ์ผล LAB INR

แนบติดกับใบสั่งยาผู้ป่วยนอก

๔.๓ จัดทำฉลากยาให้ชัดเจน เข้าใจง่าย

ต้นฉบับ

โรงพยาบาลลำพูน		SOP- PHA- 064	
วิธีปฏิบัติงานเรื่อง : แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (ยา Warfarin)			
วันที่ประกาศใช้ : ๒๒ มี.ค. 2554	แก้ไขครั้งที่ : 0		หน้า 2/3

๕. การบริหารยา

- แจ้งแพทย์หรือเภสัชกร หากผู้ป่วยมียาเดิมหรือยาติดตัวมา
- ติด Sticker ให้รู้ว่าเป็นยาที่ต้องระมัดระวังสูง (High Alert Drugs)

๖. การเฝ้าระวังและการติดตามผล

- มีระบบการเฝ้าระวังปัญหาจากการใช้ยา โดยเภสัชกรงานบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกให้คำปรึกษา แนะนำการใช้ยา ติดตามและเฝ้าระวังปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยนอกในแผนกอายุรกรรมและ/ หรือผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อจากแผนกอื่น และติดตามเฝ้าระวังปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรมที่มี Minor / Major bleed และ/ หรือมีค่า INR > 5
- มีการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยนอก โดยเภสัชกรงานบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก
- มีระบบการเฝ้าระวังปัญหาจากการใช้ยาและติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยในโดยเภสัชกรงานบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กรณีพบผู้ป่วยใช้ยา Warfarin และ/หรือผู้ป่วยได้รับการสั่งใช้ยา Warfarin รายใหม่ในผู้ป่วยใน ให้หอผู้ป่วยประสานงานกับเภสัชกรผู้ป่วยใน โทร. 6430
- ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในต้องได้รับการติดตามค่า INR ทุกครั้งที่มาโรงพยาบาล

๗. การให้ข้อมูลและเสริมพลังแก่ผู้ป่วยและครอบครัว

- มีการจัดทำสมุดประจำตัวผู้ป่วยใช้ยา Warfarin เพื่อส่งต่อข้อมูลข้อบ่งชี้ เหตุผลในการใช้ยา ค่า INR การปรับขนาดยา Warfarin แก่ผู้ป่วยและเป็นข้อมูลการส่งต่อสำหรับสถานพยาบาล เพื่อเป็นข้อบ่งชี้การใช้ยา ค่า INR การปรับขนาดยา เพื่อความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย
- ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยตามระดับความสามารถในการรับรู้ เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจวิธีการกินยา การติดตามผลการใช้ยาด้วยตนเอง อาการและอาการไม่พึงประสงค์ที่ควรรีบกลับมาพบแพทย์ ยาและอาหารที่ควรหลีกเลี่ยง - มีการแจกเอกสารแผ่นพับและแจ้งผู้ป่วยให้แจ้งประวัติการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin) / แสดงสมุดประจำตัวผู้ป่วยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin) ทุกครั้งที่เข้ารับการตรวจรักษาในสถานพยาบาลทุกแห่ง คลินิกเอกชน ร้านขายยา เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา (เช่น ปัญหาจาก Drug- drug , Drug – food interaction เป็นต้น)
- มีการจัดทำระบบแจ้งเตือนการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin) บนเวชระเบียนผู้ป่วยนอก (OPD CARD Alert)

๘. แนวทางการรักษาผู้ป่วยใช้ยา Warfarin ใช้ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ซึ่งจัดทำโดย สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ธันวาคม ๒๕๕๓ ตามเอกสารแนบท้าย

หมายเหตุ มีการปรับ Stroke risk stratification with the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores และ Approach to thromboprophylaxis in AF ใหม่ในปี ๒๐๑๑ ตามเอกสารที่แนบ

ค้นฉบับ

โรงพยาบาลลำพูน		SOP- PHA- 064	
วิธีปฏิบัติงานเรื่อง : แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (ยา Warfarin)			
วันที่ประกาศใช้ : ๒๒ พ.ค. 2554	แก้ไขครั้งที่ : 0	หน้า 3/3	

Approach to thromboprophylaxis in AF

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommendation antithrombotic therapy
One major risk factor or ≥ 2 clinically relevant non-major risk factor	≥ 2	Oral anticoagulant (OAC)
One clinically relevant non major risk factor	1	Either OAC or aspirin 75-325 mg daily Prefered OAC rather than aspirin
No risk factors	0	Either aspirin 75-325 mg daily or no antithrombotic therapy Prefered no antithrombotic therapy rather than aspirin

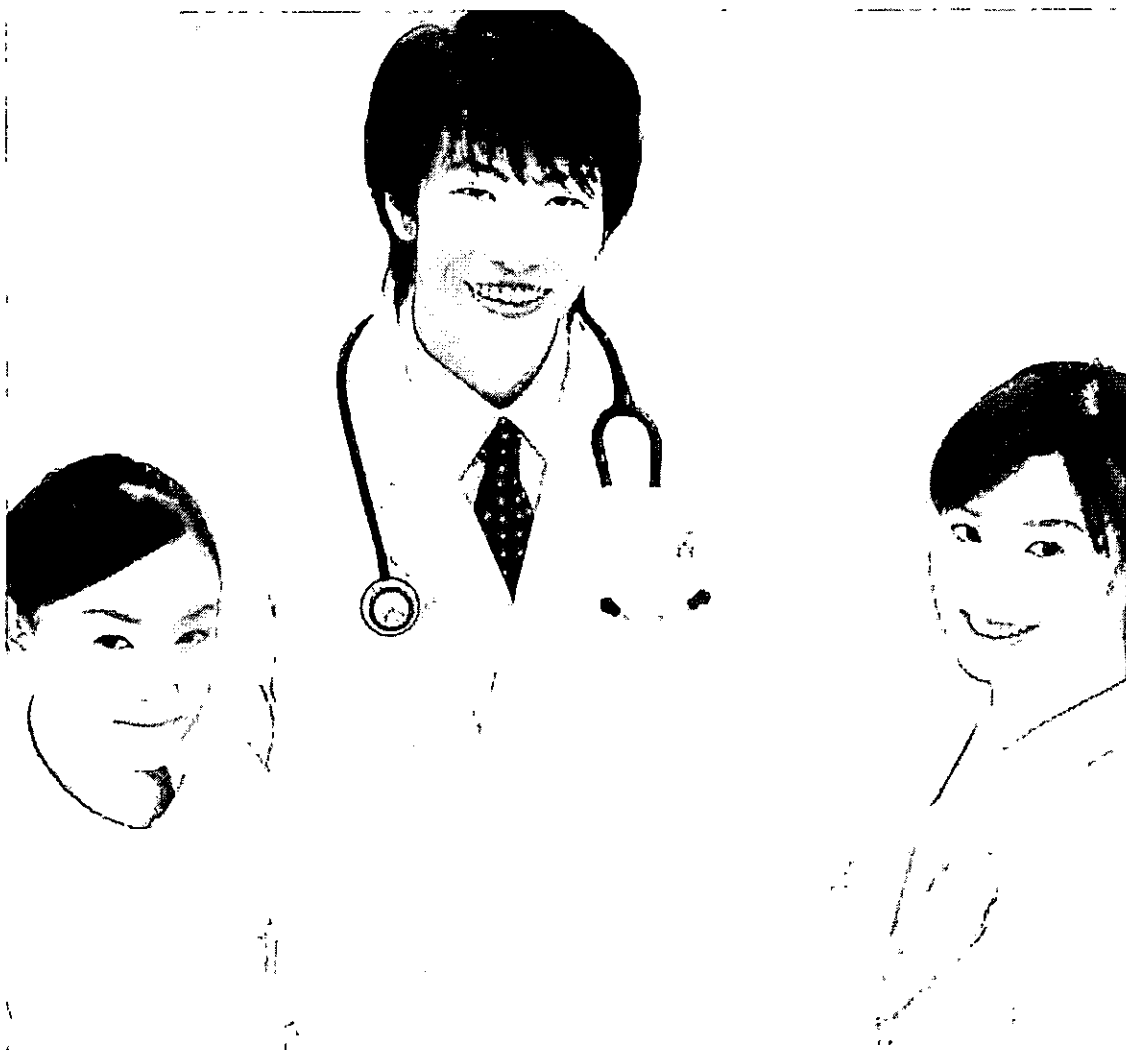
Table 1 - Stroke risk stratification with the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores

CHADS ₂ acronym	Score	CHA ₂ DS ₂ -VASc acronym	Score
Congestive heart failure	1	Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1	Hypertension	1
Aged ≥ 75 years	1	Aged ≥ 75 years	2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2	Stroke/TIA/TE	2
_____	_____	Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1
Maximum score	6	Aged 65-74 years	1
		Sex category (i.e. female gender)	1
		_____	_____
		Maximum score	10



แนวทางการรักษาผู้ป่วย ด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทาน

สมาคมแพทยโรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์



“

แนวทางการรักษาระดับนี้สามารถปรับเปลี่ยนได้ตาม
ความเหมาะสม แพทย์ผู้ชำนาญทางเวชปฏิบัตินี้ไปใช้
ควรคำนึงถึงสภาพแวดล้อม ความพร้อมของบุคลากร
เครื่องมือและความสามารถในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติ
การของสถานพยาบาลแต่ละแห่งประกอบด้วย

”

สารบัญ

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วย	หน้า 5
ด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (วอร์ฟาริน)	
รายนามผู้เข้าร่วมประชุมทบทวนและให้ความเห็นเพิ่มเติม	หน้า 5
รายนามแพทย์ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์	หน้า 6
คุณภาพของหลักฐาน (Quality of evidence)	หน้า 8
ระดับของคำแนะนำ (Strength of recommendation)	หน้า 8
แนวทางการปฏิบัติมาตรฐาน	
1. บทนำ	หน้า 9
2. ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	
ชนิดรับประทาน	หน้า 14
3. คำแนะนำในการปรับยาและเฝ้าระวังยา	หน้า 17
4. คำแนะนำการปฏิบัติกรณีระดับ INR	
อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา	หน้า 19
5. คำแนะนำการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	
ชนิดรับประทานในผู้ป่วยระยะก่อน-หลังการทำหัตถการ	หน้า 27
6. คำแนะนำการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	
ชนิดรับประทานในผู้ป่วยตั้งครบก	หน้า 35
เอกสารอ้างอิง	หน้า 39

สารบัญตาราง / แผนภาพ

ตารางที่ 1	ข้อบ่งชี้และระดับ INR ที่เหมาะสม	หน้า 16
ตารางที่ 2	สาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงรักษา	หน้า 21
ตารางที่ 3	แนวทางการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย	หน้า 23
ตารางที่ 4	ความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic event ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ	หน้า 27
ตารางที่ 5	ความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic event ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ	หน้า 28
ตารางที่ 6	ความหมายของ CHADS ₂ score	หน้า 29
แผนภาพที่ 1	แนวทางดำเนินการในผู้ที่รับประทานยาวอร์ฟารินและ จำเป็นต้องรับการผ่าตัด	หน้า 33



รายนามคณะกรรมการจัดทำ

แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1.พ.ญ.ทรงขวัญ ศิลารักษ์ | ร.พ.ศรีนครินทร์ |
| 2.น.พ.รังสฤษฎ์ กาญจนะวณิชย์ | ร.พ.มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 3.พ.ญ.อรินทยา พรหมนิธิกุล | ร.พ.มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 4.น.พ.บรรหาร กอนันต์กุล | ร.พ.ภูมิพลอดุลยเดช |
| 5.น.พ.วศิน พุทธาธิ | ร.พ.จุฬาลงกรณ์ |
| 6.น.พ.เกรียงไกร เฮงรัศมี | สถาบันโรคทรวงอก |
| 7.พ.ญ.มัลลิกา วรรณไกรโรจน์ | ร.พ.ปิยะเวท |
| 8.น.พ.เกษม รัตนสุมาวงศ์ | ร.พ.ตำรวจ |

รายนามผู้เข้าร่วมประชุมทบทวนและให้ความเห็นเพิ่มเติม

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------|
| 1.พ.ญ.จาดศรี ประจวบเหมาะ | ร.พ.หัวใจกรุงเทพ |
| 2.น.พ.ประดับ สุขุม | ร.พ.หัวใจกรุงเทพ |
| 3.น.พ.โชคชัย สุวรรณกิจบริหาร | ร.พ.หัวใจกรุงเทพ |
| 4.น.พ.ธาดา ยิปินชอย | ร.พ.สงขลานครินทร์ |
| 5.น.พ.วรวิทย์ จินตภากร | ร.พ.สงขลานครินทร์ |
| 6.น.พ.ปิยะมิตร ศรีธรา | ร.พ.รามาริบัติ |
| 7.น.พ.สุชาติ ไชยโรจน์ | ร.พ.รามาริบัติ |
| 8.น.พ.เชิดชัย ตันติศิริพันธ์ | ร.พ.ศรีนครินทร์ |
| 9.พ.ญ.สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง | ร.พ.จุฬาลงกรณ์ |
| 10.น.พ.ทวีศักดิ์ โชติวัฒนพงษ์ | สถาบันโรคทรวงอก |
| 11.น.พ.บุญจง แซ่จิ่ง | สถาบันโรคทรวงอก |
| 12.น.พ.จิตติ โสมิตชัยวัฒน์ | ร.พ.พระปกเกล้า |
| 13.น.พ.บัญชา สุขอนันต์ชัย | ร.พ. มหาวิทยาลัยราชภัฏสกลนคร |
| 14.น.พ.ยงชัย นิละนนท์ | ร.พ.ศิริราช |
| 15.น.พ.ยิ่งยง ชินธรรมมิตร | ร.พ.ศิริราช |
| 16.น.พ.คลองวงศ์ มุสิกถาวร | ร.พ.จุฬาลงกรณ์ |
| 17.พ.ญ.สุรีย์ สมประดีกุล | ผู้แทนจากสมาคมอุรเวชช์ |
| 18.พ.ญ.ดิษยา รัตนาก | ผู้แทนจากสมาคมประสาทวิทยา |
| 19.พ.ญ.สุเมธิตรา ปิยะนัตติพิบูล | ผู้แทนจากสมาคมเวชศาสตร์ฉุกเฉิน |

รายนามแพทย์ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1. นพ.วิวรรธน์ เจีย... | รพ.ชลบุรี |
| 2. นพ.วีระ มหาวนากุล | รพ.สรรพสิทธิประสงค์ |
| 3. นพ.โตมร ทองศิริ | รพ.พุทธชินราช พิษณุโลก |
| 4. นพ.สมชาย ไวกิตติพงษ์ | รพ.ยะลา |
| 5. นพ.บุญทนต์ ขอประเสริฐ | รพ.สุราษฎร์ธานี |
| 6. นพ.ชนินทร์ กลิ่นจกกล | รพ.ราชบุรี |
| 7. พญ.ศิระชา แซ่เนี้ยว | รพ.หัวหิน |
| 8. นพ.วินิจ เทอดสุทธิธณภูมิ | รพ.ประจำวชิรชนันท์ |
| 9. นพ.ประวิทย์ ทวีแสงสุข | รพ.ขอนแก่น |
| 10. นพ.วิชัย ศิวาวงศ์ | รพ.อุดรธานี |
| 11. นพ.ศิริวัฒน์ สิ้นธนนท์สกุล | รพ.ร้อยเอ็ด |
| 12. พญ.มุกดา สูดงาม | รพ.สุรินทร์ |
| 13. พญ. มรกต ภัทรพงศ์สินธุ์ | รพ.ชัยภูมิ |
| 14. นพ.บุญส่ง "โอี่ยมเลิศศิริ | รพ.บุรีรัมย์ |
| 15. นพ.ณัฐ น้อมพรวิโรฒมาส | รพ.สวรรค์ประชารักษ์ |
| 16. พญ.อนिता บุญยพิพัฒน์ | รพ.ลำปาง |
| 17. นพ.วัฒนา วงศ์เทพเดียน | รพ.เชียงใหม่ประชานุเคราะห์ |
| 18. นพ.มงคล มะระประเสริฐศักดิ์ | รพ.แพร่ |
| 19. นพ.นิวัฒน์ชัย สุจริตจันทร์ | รพ.น่าน |
| 20. นพ.อายุส งามะวาท | รพ.อุดรดิตถ์ |
| 21. นพ.กอบชัย จิระชาญชัย | รพ.เพชรบูรณ์ |

22.นพ.บุญมี มีประเสริฐ

23.นพ.สมศักดิ์ กิตติวรารวงศ์

24.นพ.อำนาจ อัครวิเนก

25.พญ.ปาริชาติ บุญมี

26.นพ.พิธา พรหมลิขิตชัย

27.นพ.ไพโรจน์ ปันจี่เสติกุล

28.พญ.จริญญา จุพานิชย์

29.นพ.สิทธิลักษณ์ วงษ์วันทนี

30.พญ.กวรรณิการ์ นิเวศยะกุล

31.นพ.สุพร กุลละพัฒน์

32.นพ.ชรรค์ชัย ศิริวัฒนา

33.นพ.นพพล บัวสี

34.นพ.โสภณ โฆษิตวานิชย์

35.นพ.วันชัย พิณชกขกร

36.พญ.รจนา ขอนทอง

37.นพ.ปัญญา งามไตรโร

38.นพ.ชัยพงษ์ กุลกฤษฎ

39.พญ.ชนิษฐา ย่อมเต็ม

40.นพ.สิทธิพงษ์ คงอิ้ว

41.นพ.สุเทพ จันทรมณีกุล

รพ.สกลนคร

รพ.มหาราชนครศรีธรรมราช

รพ.หาดใหญ่ สงขลา

รพ.ชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

รพ.สระบุรี

รพ.เจ้าพระยายมราช

รพ.เจ้าพระยาอภัยภูเบศร

รพ.ระยอง

รพ.เลย

รพ.สุโขทัย

รพ.นครพิงค์

รพ.ศรีสะเกษ

รพ.พิจิตร

รพ.สมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

รพ.กำแพงเพชร

รพ.ตรัง

รพ.พหลพลพยุหเสนา

รพ.นราธิวาสราชนครินทร์

รพ.กระบี่

รพ.มุกดาหาร

คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence)

- ระดับ 1 หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ randomized controlled clinical trials หรือ well designed randomized controlled clinical trial
- ระดับ 2 หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ controlled clinical trials หรือ well designed controlled clinical trial หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกที่ใช้รูปแบบการวิจัยอื่นและผลการวิจัย พบประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติรักษาที่เด่นชัดมาก (เช่น cohort study, case-control study)
- ระดับ 3 หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก descriptive studies หรือ controlled clinical trial ดำเนินการยังไม่เหมาะสม
- ระดับ 4 หมายถึง หลักฐานที่ได้จากความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ และหลักฐานอื่นๆ

ระดับของคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

- ระดับ ++ หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง และการกระทำดังกล่าวมีประโยชน์คุ้มค่าควรทำ
- ระดับ + หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง และการกระทำดังกล่าวอาจมีประโยชน์ คุ้มค่าควรทำ
- ระดับ +/- หมายถึง ยังไม่มั่นใจว่าการกระทำดังกล่าวมีประโยชน์คุ้มค่าหรือไม่การตัดสินใจกระทำหรือไม่ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ อาจทำหรือไม่ก็ได้
- ระดับ - หมายถึง การกระทำดังกล่าวอาจไม่มีประโยชน์คุ้มค่า หากไม่จำเป็นไม่ควรทำ
- ระดับ 0 หมายถึง การกระทำดังกล่าวอาจเกิดโทษ ไม่ควรทำ



บทนำ

การค้นพบยาวอร์ฟาริน (Warfarin) เริ่มต้นเมื่อ 90 ปีที่แล้วที่อเมริกาเหนือและแคนาดา พบว่าวัวที่สุขภาพแข็งแรงล้มตายจากเลือดออกภายในโดยไม่ทราบสาเหตุ ต่อมาภายหลังพบว่าเกิดจากการที่วัวบริโภคหญ้า sweet clover ที่ขึ้นรา โดยสาร coumadin ที่อยู่ตามธรรมชาติจะถูก oxidized เปลี่ยนเป็นสาร dicoumarol ในหญ้าที่ขึ้นรา ในปี 1948 สารสังเคราะห์ของ dicoumarol ได้นำมาใช้เป็นยาเบื่อหนู มีชื่อเรียกว่า Warfarin ซึ่งชื่อนี้ตั้งตามผู้ถือสิทธิบัตรคือ Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) หลังจากนั้นอีก 3 ปีมีนายทหารในประเทศสหรัฐอเมริกาพยายามจะฆ่าตัวตายโดยรับประทานยาเบื่อหนู แต่พบว่าไม่เสียชีวิต เหตุการณ์นี้ได้เป็นจุดเริ่มต้นของการค้นคว้าวิจัยในการใช้ยา วอร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด และได้มีการยอมรับการใช้ยานี้รักษาโรคในมนุษย์ในปี 1954

วอร์ฟาริน นำมาใช้ในรูปแบบยารับประทานเพื่อป้องกันการพอกตัวของลิ่มเลือดเพิ่มในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และส่งผลให้หลอดเลือดตีตันได้ทั้งในรูปแบบของ thrombosis หรือ thromboembolism ในการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดยา วอร์ฟารินจะไปยับยั้งกระบวนการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors ในร่างกาย ได้แก่ factor II, VII, IX และ X โดยการยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเค และ vitamin K epoxide ทำให้ร่างกายขาดสารแข็งตัวของเลือดตัวที่ II, VII, IX และ X ทำให้เลือดแข็งตัวช้า นอกจากนี้ยา วอร์ฟารินยังจำกัดกระบวนการ vitamin K-dependent carboxylation ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอก

ซิด ให้แก่ protein C และ protein S ส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป

วอร์ฟารินเป็นยาที่มี bioavailability สูงแต่ therapeutic index แคบ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจนเห็นผลในการรักษา (onset) สามารถทำนายได้ ขนาดของยาที่ออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาผู้ป่วยในแต่ละคนจะแตกต่างกัน ในผู้ป่วยคนเดียวกันการได้ขนาดยาเท่ากันก็ยังไม่ให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวอร์ฟารินแตกต่างกัน เช่น อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก การออกกำลังกาย การดื่มแอลกอฮอล์ การไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง (non compliance) การใช้ยาอื่นร่วมที่มีผลต่อวอร์ฟาริน หรือสภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคตับ ภาวะการขาดสารอาหาร และภาวะไข้ เป็นต้น ปัจจัยที่มีความสำคัญมากต่อการตอบสนองต่อวอร์ฟาริน คือ เกล็ดพันธุศาสตร์เฉพาะหรือยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ทำหน้าที่ขจัดวอร์ฟาริน และยีนที่เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ (receptor) ของวอร์ฟาริน คือ Vitamin K2,3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ในประชากรไทยอัตราการเกิด CYP2C9 polymorphism มีเพียงร้อยละ 3 แสดงถึง CYP2C9 polymorphism มีผลกระทบต่อการใช้วอร์ฟารินไม่มากนัก และกลุ่มคนผิวเหลือง (Asian-American) มีสัดส่วนของ VKORC1 ชนิดที่เป็น haplotype A ซึ่งเป็นชนิดที่ตอบสนองต่อวอร์ฟารินได้ดีมากกว่ากลุ่มคนผิวดำ (African-American) และกลุ่มคนผิวขาว (European-American)

ในการติดตามผลของวอร์ฟารินเพื่อการควบคุมขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยนั้น อดีตใช้วิธีการตรวจเลือดหาระดับ prothrombin time (PT) เพื่อวัดความสามารถในการก่อกำเนินการของ vitamin K-dependent procoagulant clotting factors คือ factor II, VII และ X โดยการเติม calcium และ thromboplastin ลงใน citrate plasma ทั้งนี้ความแตกต่างในการตอบสนองต่อฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของ thromboplastin ที่ใช้ในแต่ละแหล่ง และวิธีการรายงานค่า PT ทำให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้ จึงมีการปรับปรุงให้มีมาตรฐาน

มากขึ้นด้วยการรายงานผลเป็นค่า INR (International Normalized Ratio) ระดับการด้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามข้อบ่งใช้ ซึ่งค่า therapeutic INR นี้ควรอยู่ในระดับ 2.5 ± 0.5 ยกเว้นกรณี mechanical prosthetic valves ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าโดย therapeutic INR จะเท่ากับ 3.0 ± 0.5 ถ้าการควบคุมระดับ INR ได้ตามเกณฑ์ดังกล่าวก็จะลดภาวะแทรกซ้อนลงได้ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ การเกิดเลือดออก โดยเฉพาะเลือดออกในสมอง ดังนั้นก่อนการให้ยาต้องพิจารณาให้รอบคอบ

การเริ่มต้นขนาดยาที่แนะนำในการรักษาคือ 3-5 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งนี้ต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น อายุ เชื้อชาติ น้ำหนัก โรคร่วม อาหาร ปฏิกริยาระหว่างยา และการทำงานของตับและไต เป็นต้น ยาวอร์ฟารินจะให้ประสิทธิผลในการรักษาเต็มที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วประมาณ 1 เดือน การติดตามผลการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาวอร์ฟารินในเบื้องต้นควรมีการตรวจค่า INR หลังให้ยาครั้งแรก 48 ชั่วโมง ซึ่งมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ไวต่อการตอบสนองต่อยา และตอบสนองต่อยาในระดับรุนแรง จากนั้นตรวจค่า INR อีกครั้งหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 7 วัน เพื่อที่จะให้ผ่าน steady state ของยาวอร์ฟารินเป็นการหาขนาดเฉลี่ยในระยะแรกของยาวอร์ฟารินในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ทั้งนี้ ผู้ป่วยบางรายในช่วง 2-5 วัน หลังจากเริ่มใช้ยาวอร์ฟาริน อาจพบภาวะ warfarin necrosis ซึ่งเป็นอาการที่ผิวหนังร้อนแดงและเจ็บปวดแผ่ขยายอย่างรวดเร็ว โดยเริ่มจากบริเวณที่มีเลือดออก ต่อมาจะเกิด gangrene และเกิดการติดเชื้อในที่สุด กลไกการเกิดคาดว่าเกิดจากยาวอร์ฟารินลดการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors และ protein C ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ชนิดหนึ่งที่ย่อยปัจจัย V, VIII ขะลอกการสร้าง thrombin และเหนี่ยวนำให้เกิดการสลายไฟбрิน ทั้งนี้หลังจากเริ่มใช้ยาวอร์ฟารินคาดว่าระดับของโปรตีนซีลดลงอย่างรวดเร็วกว่าการลดลงของปัจจัย vitamin K-dependent coagulation factors ดังนั้นก่อให้เกิดภาวะขาดโปรตีนซีและเกิดภาวะ hypercoagulable state

เนื่องจากยาวอร์ฟารินมีผลในการลดปริมาณของ Vitamin K dependent clotting factors ประมาณร้อยละ 30-50 ทำให้ activity ของ clotting factors

เหล่านี้ที่ถูกสร้างขึ้นภายหลังการได้รับยาลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ แต่ยาไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูก carboxylate หรือถูกกระตุ้นแล้วและยังคงเหลือในกระแสเลือดก่อนผู้ป่วยได้รับยา ดังนั้นระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์จึงขึ้นกับระยะเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่นั้นได้ถูกกำจัดออกไป โดยค่าครึ่งชีวิตของ factor VII สั้นที่สุดประมาณ 6 ชั่วโมง factor II ยาวมากถึง 60 ชั่วโมง ดังนั้นหลังจากเริ่มได้รับยา หรือหลังจากปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม อาจต้องใช้เวลาถึง 7-10 วัน ก่อนที่ผลของยาจะออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ และเข้าสู่ภาวะ steady state

ในการกำหนดขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนจะประเมินจากการติดตามผลค่า INR ควรทำด้วยความรอบคอบ ซึ่งในช่วงต้น INR อาจไม่ได้เป็นตัวบ่งชี้ของระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากการลดต่ำลงของโปรตีนซีอย่างรวดเร็วจนในตอนเริ่มต้นของการบริหารยา และเนื่องจากผลของยาวอร์ฟารินต่อการเพิ่มขึ้นของค่า INR ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพียงอย่างเดียว ดังนั้นในการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมายจึงไม่สามารถคำนวณหรือกำหนดแน่ชัดได้ อย่างไรก็ตามในระยะเริ่มต้นของการปรับขนาดยาวอร์ฟารินและการปรับขนาดยาอย่างต่อเนื่องนั้นมีแนวทางในการปรับขนาดนี้ การเพิ่มหรือลดขนาดยาวอร์ฟารินเพื่อให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมายไม่ควรเกินร้อยละ 5-20 ของขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์ (ยกเว้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษา) และนอกจากประเมินค่า INR แล้วควรทำการประเมินปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อค่า INR ก่อน พิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดยาทุกครั้ง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ ได้แก่ ภาวะร่างกาย ความสามารถในการใช้ยาตามแพทย์สั่ง ปฏิบัติการระหว่างยากับยา และยากับอาหาร

การติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในระยะเริ่มต้นของการรักษาด้วยยาวอร์ฟารินในช่วง 3 เดือนแรกมีความสำคัญมาก ควรเน้นการนัดติดตามผล INR จนถึงระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ได้เต็มที่เพื่อหาขนาดยาที่คงที่หรือเหมาะสมในระยะยาวโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนของยาเพื่อประโยชน์และความปลอดภัยต่อผู้ป่วย



1 2

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทาน (วอร์ฟาริน)

2.1 การรักษา deep vein thrombosis (DVT) หรือ pulmonary embolism (PE)

คำแนะนำระดับ ++

1. ให้ heparin 5-10 วันและตามด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานติดต่อกันเป็น เวลา 3 เดือนโดยที่ target INR 2.0-3.0 มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยมากกว่าค่า INR 3.0-4.5
(คุณภาพของหลักฐานระดับ 1)
2. ในรายที่เป็น DVT บริเวณต่ำกว่าเข่าครั้งแรกให้ heparin 5-10 วันและตามด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ในราย DVT เหนือกว่าระดับเข่าหรือ PE หากไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อเนื่องให้ heparin 5-10 วันและตามด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานอย่างน้อย 3 เดือน (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
4. หากยังมีปัจจัยเสี่ยงอย่างต่อเนื่องหนึ่งหลงเหลืออยู่ หรือเป็นชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic DVT, PE) ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน (target INR 2.0-3.0) หากไม่มีข้อห้าม (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)

2.2 การให้ยาในผู้ป่วยที่มี mechanical prosthetic heart valves

คำแนะนำระดับ ++

1. หากเป็น mechanical prosthetic mitral valve ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด (target INR 2.5-3.5) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1)
2. หากเป็น mechanical prosthetic aortic valve ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอด (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1)
3. หากเป็น bioprosthetic valves หรือการทำผ่าตัด mitral valve repair ที่มี annuloplasty ring ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดระยะหลังผ่าตัด 3 เดือนแรก (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐาน ระดับ 2)

คำแนะนำระดับ +

1. หากเป็น bioprosthetic valves ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดระยะหลังผ่าตัดเกินกว่า 3 เดือน (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

2.3 การให้ยาในข้อบ่งชี้อื่นๆ

คำแนะนำระดับ ++

1. กรณี valvular atrial fibrillation (AF) ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐาน ระดับ 1)
2. กรณี embolic stroke หรือ recurrent cerebral infarction (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)
3. กรณี dilated cardiomyopathy with intracardiac thrombus (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)

คำแนะนำระดับ +

1. กรณี paroxysmal AF ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)
2. Acute myocardial infarction ในผู้ป่วย peripheral arterial disease (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)
3. กรณีที่เป็น pre-cardioversion ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน 3 สัปดาห์ก่อนและ 4 สัปดาห์หลัง cardioversion (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)
4. กรณีที่มี peripheral arterial thrombosis and grafts ในรายที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อ femoral vein graft failure ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (target INR 2.0-3.0) (คุณภาพของหลักฐาน ระดับ 2)

ตารางที่ 1 ระดับ INR ที่เหมาะสมในแต่ละกลุ่ม

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

1 3

คำแนะนำในการปรับยาและเฝ้าระวังยา

3.1 การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด

คำแนะนำระดับ ++ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2 และ 3)

1. กรณีที่เป็นการรักษาภาวะไม่เรื้อรัง (เช่น chronic stable AF) เริ่มขนาด 3 มก./วัน ซึ่งจะได้ผลการรักษาใน 5-7 วัน หรือให้ในขนาดต่ำกว่านี้หากมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออก

2. กรณีที่ต้องการผลการรักษาเร็วให้ heparin ตามข้อบ่งชี้อื่นๆ และให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน 3 มก. และหยุด heparin หลังจาก INR อยู่ในระดับ therapeutic range ในระยะ 2 วันติดกัน

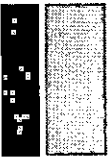
3. อาจต้องเจาะ prothrombin time (PT) ทุกวัน (วันละครั้ง) จนกว่า INR จะอยู่ใน therapeutic range หลังจากนั้นเจาะสัปดาห์ละ 3 ครั้ง อีก 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะเป็นระยะห่างออกไปขึ้นกับผล INR ว่าคงที่หรือไม่ หากคงที่อาจจะเจาะทุก 4 สัปดาห์ และเมื่อมีการปรับแต่ละครั้ง จะเจาะบ่อยครั้งดังแนวทางข้างต้น

ส่วนใหญ่หลังจากปรับระดับยาได้คงที่แล้วมักจะไม่ต้องปรับขนาดยาใหม่ ยกเว้นบางกรณีที่อาจจะมีผลรบกวนทำให้ค่า INR แกว่งขึ้นลง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงลักษณะอาหาร การใช้ยาบางชนิดร่วมด้วย, การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ, ต้มแอลกอฮอล์, การเจ็บป่วย หรือการเปลี่ยนแปลงชนิดของ thromboplastin ที่ใช้ทดสอบ

3.2 การตรวจติดตามค่าความแข็งตัวของเลือด (INR Monitoring)

คำแนะนำระดับ + (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2 และ 3)

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



4

คำแนะนำการปฏิบัติกรณีระดับ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา

คำแนะนำระดับ ++

1. เมื่อพบว่าค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษา ก่อนปรับเปลี่ยนขนาดยา ต้องหาสาเหตุก่อนเสมอ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
สาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงการรักษาแสดงดังในตารางที่ 2
2. การปรับขนาด warfarin ควรปรับขนาดขึ้นหรือลงครั้งละ 5 - 20% โดยคำนวณเป็นขนาดรวมที่ได้ต่อสัปดาห์ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่า 1.5 ให้ปรับเพิ่มขนาด warfarin ขึ้น 10-20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
4. หลีกเลี่ยงการใช้ vitamin K ชนิดรับประทานหรือทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงในการแก้ภาวะ INR สูง โดยที่ไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม) เนื่องจากอาจจะทำให้เกิด INR ต่ำมากและเกิดภาวะ warfarin resistance ต่อเนื่องไปเป็นสัปดาห์หรือนานกว่านั้นได้ นอกจากนี้การใช้ vitamin K ทางหลอดเลือดดำยังเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ anaphylaxis (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
5. ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง และมีค่า INR สูงกว่าช่วงรักษาให้แก้ไขโดยใช้ vitamin K₁ 10 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และ

ให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงและความเร่งด่วนของสถานการณ์ อาจพิจารณาให้ vitamin K₁ เข้าได้ทุก 12 ชั่วโมง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

6. ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงปานกลาง ที่ต้องการแก้ไขด้วย vitamin K₁ แนะนำให้บริหารยาโดยใช้วิธีการรับประทาน ไม่แนะนำให้ใช้วิธีการฉีดยาใต้ผิวหนัง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)

คำแนะนำระดับ +

1. ผู้ป่วยที่มีค่า INR 1.5-1.9 ให้ปรับขนาด warfarin เพิ่มขึ้น 5-10% ของขนาดต่อสัปดาห์ หรืออาจไม่ปรับยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR บ่อยขึ้น เพื่อดูแนวโน้ม (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
2. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ต่ำกว่าช่วงรักษาและกำลังได้รับการปรับยา ควรตรวจค่า INR บ่อย ๆ อย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์ ในช่วงปรับยาจนกว่าได้ค่า INR ที่ต้องการ ความถี่บ่อยขึ้นกับความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolic ของผู้ป่วย หากสูง เช่น prosthetic valve หรือ malignancy ควรตรวจบ่อยขึ้น (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ในกรณีที่ค่า INR อยู่นอกช่วงไม่มาก (1.5-2 หรือ 3-4) และไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน อาจยังไม่ปรับขนาดยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR บ่อย ๆ เพื่อดูแนวโน้มว่าจะกลับเข้าสู่ระดับช่วงรักษาหรือไม่ การรอโดยไม่แก้ไขนี้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อเลือดออกและ thromboembolism ไม่สูง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
4. ผู้ป่วยที่มีค่า INR เกินช่วงรักษาแต่ไม่เกิน 5.0 และไม่มีภาวะเลือดออกให้หยุดรับประทานยา 1 วัน และติดตามค่า INR จนเข้าช่วงรักษา และเริ่มใหม่ที่มีขนาดต่ำลง (ลดลง 10% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม) (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
5. ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ระหว่าง 5.0 ถึง 9.0 แต่ไม่มีภาวะเลือดออกให้หยุดรับประทานวอร์ฟาริน 2 วัน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจน

เข้าสู่ช่วงรักษา และเริ่มใหม่ที่มีขนาดต่ำลง (ลดลง ประมาณ 20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม) หากผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งเสริมที่ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่ายอาจพิจารณาให้ vitamin K₁ 1-2.5 มก. และหากผู้ป่วยมีความแรงต้านที่ต้องแก้ไขค่า INR เช่นต้องได้รับการผ่าตัดพิจารณาให้ vitamin K₁ 2.5-5 มก. เพื่อหวังให้ INR กลับมาในช่วงรักษาใน 24 ชั่วโมง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

6. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 9.0 แต่ไม่มีภาวะเลือดออกให้หยุดยาออร์ฟารินและให้ vitamin K₁ 2.5-5 มก. ชนิดรับประทานและติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด โดยคาดว่าจะกลับมาอยู่ในช่วงรักษาใน 24-48 ชั่วโมง แต่หากค่า INR ยังสูงอยู่ อาจให้ vitamin K₁ 1-2 มก. ชนิดรับประทานอีกครั้ง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

ตารางที่ 2 สาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงรักษา

1	ความผิดพลาดของการตรวจ
2	การเปลี่ยนแปลงของปริมาณ vitamin K ในอาหารที่บริโภค
3	การเปลี่ยนแปลงของการดูดซึมของ vitamin K หรือ warfarin
4	การเปลี่ยนแปลงของการสังเคราะห์และ metabolism (ปฏิกิริยาสลาย) ของ coagulation factor
5	อันตรกิริยาของยา (drug interaction) ที่ใช้ร่วม
6	การกินยาไม่ถูกต้อง (เกิน-ขาด) หรือไม่สม่ำเสมอ

สาเหตุการผันแปรของ INR ที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

- 1 การดื่มแอลกอฮอล์
- 2 ยา Paracetamol, NSAID's, Antibiotics
- 3 การติดเชื้อ
- 4 อุจจาระร่วง
- 5 กินยาผิด (ลืมกิน, กินผิดขนาด, ปรับยาเอง)

ยาเสริมฤทธิ์ยาวอร์ฟารินที่พบบ่อย

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

ยาด้านฤทธิ์ยาวอร์ฟารินที่พบบ่อย

• Enzyme inducers

- Rifampicin
- Phenytoin
- Carbamazepine
- Phenobarbital
- Griseofulvin

• อื่นๆ

- Cholestyramine
- Sucralfate

ตารางที่ 3 แนวทางการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย 2.0 – 3.0

< 1.5	▲ 10-20%
1.5-1.9	▲ 5-10%
2.0-3.0	Continue same does
3.1-3.9	▼ 5-10%
4.0-4.9	Hold for 1 day then ▼10%
5.0-8.9 no bleeding	Omit 1-2 doses, Vit K ₁ 1 mg orally
≥ 9.0 no bleeding	Vit K ₁ 5-10 mg orally
Major bleeding with any INR	Vit K ₁ 10 mg iv plus FFP Repeat Vit K ₁ every 12 hours if needed

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อยในการรักษาด้วย ยาวอร์ฟาริน

คำแนะนำระดับ + คุณภาพของหลักฐานระดับ 3

1. การปรับขนาดยาไม่เหมาะสม (เพิ่มขึ้นหรือลดลงเร็วเกินไป)
2. ขาดความระวังในการใช้ยาร่วม (Drug interaction)
3. ขาดการให้ความรู้ที่พอเพียงแก่ผู้ป่วย

หัวข้อการสอนผู้ป่วย

คำแนะนำระดับ + คุณภาพของหลักฐานระดับ 3

1. ยาวอร์ฟารินคืออะไร ออกฤทธิ์อย่างไร
2. ทำไมท่านต้องรับประทานยาวอร์ฟาริน
3. ระยะเวลาที่ต้องรับประทานยา
4. อธิบายความหมาย และเป้าหมายของค่า INR และความสำคัญ
ในการตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือด
ออกหรือลิ่มเลือดอุดตัน
5. ความสำคัญของการรับประทานยาอย่างถูกต้องสม่ำเสมอตามแพทย์สั่ง
6. ข้อปฏิบัติหากลืมรับประทานยา
7. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) อาหารเสริมและสมุนไพร
8. ชนิดอาหารที่มี vitamin K สูง และผลที่มีต่อค่า INR

9. การคุมกำเนิดและผลของวอร์ฟารินต่อทารกในครรภ์
10. อาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออกง่าย และภาวะ
ลิ่มเลือดอุดตัน
11. การติดต่อกรณีฉุกเฉิน

อาหารเสริมที่ควรระวัง

- อาหารเสริมที่รบกวนการทำงานของเกร็ดเลือด
Vitamin E, Fish oil
- เพิ่มฤทธิ์ยา วอร์ฟาริน
แปะก๊วย (Ginkgo biloba)
- ด้านฤทธิ์ยา วอร์ฟาริน
ผลิตภัณฑ์ที่มีวิตามินเค - Glakay®

ยาหรือผลิตภัณฑ์ควรหลีกเลี่ยง

- ASA (ห้ามใจ บรูรา บวดหาย), NSAIDs, COX-2 inhibitor
- Steroid รวมถึงยาสูดกลลอน
- ยาสมุนไพร (Herbal), แปะก๊วย (Ginkgo biloba), โสม (Ginseng)
- อาหารเสริม ผักสกัดอัดเม็ด คลอโรฟิลล์อัดเม็ด อัลฟาฟ่า ชาเขียว
น้ำมันปลา วิตามิน อี วิตามินเคในขนาดสูง โคเอยม์คิวเทน

ข้อควรปฏิบัติของผู้ป่วยที่รับประทานยา วอร์ฟาริน

คำแนะนำระดับ + คุณภาพของหลักฐานระดับ 3

1. หลีกเลี่ยงการเล่นกีฬาที่มีการกระทบกระแทก
2. สวมถุงมือหากต้องใช้อุปกรณ์มีคม
3. ลด ละ เลิก การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
4. ระมัดระวังการลื่นล้ม โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ
5. สวมหมวกกันน็อคทุกครั้งที่ใช้ขี่รถจักรยานยนต์
6. หลีกเลี่ยงการนวดที่รุนแรง

7. หลีกเสี่ยงการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ
8. แจ้งแพทย์หรือทันตแพทย์ทุกครั้งว่ารับประทาน ยาวอร์ฟาริน

การจัดการการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาวอร์ฟาริน

คำแนะนำระดับ ++ คุณภาพของหลักฐานระดับ 2

ผู้ให้การดูแลการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาวอร์ฟาริน ควรจัดระบบการดูแลผู้ป่วยขึ้นมาโดยเฉพาะ โดยอาศัยทีมสหสาขาวิชาชีพที่ประกอบไปด้วย แพทย์ เภสัชกร และพยาบาลหรือ case manager เพื่อให้เกิดผลการดูแลที่มี ประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ควรจัดทำฐาน ข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ตัวชี้วัดทางคุณภาพเพื่อติดตามและเปรียบเทียบกับค่า มาตรฐานสากล (benchmark)

เป้าหมายและตัวชี้วัดทางคุณภาพของคลินิกที่ให้บริการ ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาวอร์ฟาริน

1. จัดระบบให้ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาที่มีค่าสูงสุด (time in therapeutic range, TTR) (คำนวณโดย Rosendaal's linear interpolation method)

2. เพิ่มร้อยละของจำนวนค่า INR ที่อยู่ในช่วงรักษา โดยคำนวณจาก

จำนวนครั้งของจำนวนค่า INR ที่อยู่ในช่วงรักษาของผู้ป่วยทุกราย X 100 ✓

จำนวนครั้งที่ตรวจทั้งหมด
(เป้าหมาย : ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65)

3. ลดอัตราการขาดนัดของผู้ป่วย
4. ลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตันให้ต่ำสุด
5. ลดอัตราการมีค่า INR อยู่นอกเป้าหมายมาก ($INR < 1.5$ หรือ > 5) ให้ต่ำสุด



5

คำแนะนำการใช้ยาออร์ฟารินในผู้ป่วย ระยะก่อนและหลังการทำหัตถการ

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินและจำเป็นต้องได้รับการทำ
หัตถการที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจะต้องพิจารณาถึง

- ความจำเป็นในการหยุดยาออร์ฟารินก่อนการทำหัตถการ โดยพิจารณา
ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกถ้ามีการให้ยาในช่วงระยะเวลาของการทำ
หัตถการเนื่องจากหัตถการแต่ละชนิดมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่างกัน
- ความเสี่ยงในการเกิด thromboembolic events เมื่อหยุดยาออร์ฟาริน
โดยความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic event ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆมีดัง
ตารางที่ 4 และ 5
- ความจำเป็นในการให้ bridging therapy ด้วย short acting anticoagu-
lant ในขณะที่หยุดยาออร์ฟารินเพื่อลดโอกาสเกิด thromboembolic event

ตารางที่ 4 ความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic event ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

Condition	% Thromboembolic risks (per year)
Atrial fibrillation (low risk)	1
Atrial fibrillation (average risk)	5
Atrial fibrillation (high risk)	12
Aortic valve prosthesis (dual-leaflet)	10-12
Aortic valve prosthesis (single-leaflet)	23
Mitral valve prosthesis (dual-leaflet)	22
Multiple valve prosthesis	91

ผู้ป่วยที่มี ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะหรือ atrial fibrillation หรือ venous thromboembolism ควรแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงของการเกิด thromboembolism เพื่อพิจารณาแนวทางในการให้ยาก่อนและหลังการผ่าตัดโดยการแบ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงตามกลุ่มโรคของผู้ป่วย

ตารางที่ 5 ความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic event ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

Type of patient	Low risk	Moderate risk	High risk
Prosthetic valve	1.AV prosthesis ที่ไม่มี AF และไม่มีปัจจัยเสี่ยงเลย	1.Bileaflet AV prosthesis ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งคือ AF, HT, DM, CHF, age > 75 ปี)	1.ลิ้นหัวใจที่ตำแหน่งไมตรัล 2.ลิ้นหัวใจรุ่นเก่า (caged ball valve, single tilting disc) ที่ตำแหน่ง aortic 3.เกิด stroke หรือ TIA ในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน
Atrial fibrillation	1.CHADS ₂ score 0-2	1.CHADS ₂ score 3-4	1.CHADS ₂ score 5-6 2.Recent (ภายใน 3 เดือน) ของการเกิด stroke / TIA 3. Rheumatic VHD
Venous thromboembolism	VTE ≥ 12 เดือน และไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น	1.VTE 3-12 เดือน 2.recurrent VTE 3.cancer ที่อยู่ในระยะ 3-6 เดือนของการรักษาหรือได้รับ palliative therapy	1.Recent (< 3 เดือน) VTE 2.severe thrombophilic condition*

* severe thrombophilic condition : deficiency of protein C, protein S หรือ antithrombin, antiphospholipid syndrome หรือความผิดปกติหลายอย่างร่วมกัน

ตารางที่ 6 ความหมายของ CHADS₂ score

	Condition	Points
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension: blood pressure consistently above 140/90 mmHg (or treated hypertension on medication)	1
A	Age >75 years	1
D	Diabetes Mellitus	1
S2	Prior Stroke or TIA	2

คำแนะนำระดับ ++

1. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องหยุดยาออร์ฟารินก่อนการทำหัตถการที่ต้องให้ระดับ INR อยู่ในระดับ <1.5 แนะนำ ให้หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด 4-5 วันก่อนการทำหัตถการ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
2. ในผู้ป่วยที่หยุดยาออร์ฟารินให้เริ่มยาออร์ฟาริน 12-24 ชั่วโมงหลังหัตถการถ้าไม่มีเลือดออก (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ผู้ป่วยที่มี mechanical valve หรือ atrial fibrillation หรือ venous thromboembolism ที่มีโอกาสสูงต่อการเกิด thromboembolism แนะนำให้ใช้ bridging anticoagulation ขณะที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
4. การดูแลผู้ป่วยที่ต้องทำหัตถการด้าน dental, dermatology และ ophthalmologic : ผู้ป่วยที่ต้องทำหัตถการที่เป็น minimal dental procedures หรือ minor dermatology procedure หรือการผ่าตัดต่อกระดูก สามารถให้ผู้ป่วยรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดและทำหัตถการโดยไม่ต้องหยุดยา (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
5. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการทำหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกอย่างเร่งด่วน (urgent) แนะนำให้ใช้ oral หรือ intravenous vitamin K 2.5-5.0 มก. (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
ยกเว้นผู้ป่วยที่มีลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะ

คำแนะนำระดับ +

1. ผู้ป่วยที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (วอร์ฟาริน) แล้ว แต่ INR ยังสูงกว่า 1.5 ใน 1-2 วันก่อนทำการหัตถการ พิจารณาให้ vitamin K 1-2 มก. รับประทาน เพื่อให้ INR กลับสู่ระดับปกติก่อนทำการหัตถการ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
2. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด thromboembolism ระดับปานกลาง แนะนำให้ใช้ bridging anticoagulation ขณะที่หยุดยาวอร์ฟาริน (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำแนะนำให้หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยไม่ต้องให้ bridging anticoagulation (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
4. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการทำการหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกฉุกเฉิน (emergency) ให้พิจารณาให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate ร่วมกับ low-dose IV หรือ oral vitamin K (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
ยกเว้นผู้ป่วยที่มีลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะ ไม่ควรได้รับ vitamin K ร่วมด้วย

คำแนะนำระดับ -

1. ผู้ป่วยที่มีลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะที่ต้องหยุดยาเพื่อทำการหัตถการ โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ vitamin K (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2)
เนื่องจากอาจเกิดภาวะ hypercoagulable

แนวทางการให้ bridging anticoagulation

คำแนะนำระดับ ++

1. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางแนะนำให้ใช้ therapeutic dose subcutaneous LMWH หรือ intravenous unfractionated heparin (IV UFH) หรือ low dose subcutaneous LMWH (แนะนำให้ therapeutic SC LMWH มากกว่า IV UFH หรือ low dose

subcutaneous LWMH) เมื่อระดับINR ต่ำกว่า 2

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

2. ในผู้ป่วยที่มีลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือสูง แนะนำให้ใช้ IV UFH เมื่อระดับ INR ต่ำกว่า 2 (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2) หรือ subcutaneous LMWH

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

3. ในผู้ป่วยที่ได้ therapeutic dose SC LMWH หรือ SC unfractionated heparin แนะนำให้หยุดยาก่อนการทำหัตถการ 12-24 ชั่วโมง โดยที่ให้ยาในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ (ถ้าได้ once daily dose) ปรับให้เป็น dose เข้า และให้เฉพาะ dose เข้า ในผู้ป่วยที่ได้ bid dose ส่วนผู้ป่วยที่ได้ IV UFH แนะนำให้หยุด UFH ประมาณ 4-6 ชั่วโมงก่อนการทำหัตถการ

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

4. ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเล็กหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกน้อย และได้รับ therapeutic dose LMWH ใน bridging therapy แนะนำให้ เริ่มLMWH ประมาณ 24 ชั่วโมงหลังหัตถการและเมื่อไม่มีเลือดออก (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

5. ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง ควรพิจารณาให้ therapeutic dose LMWH, หรือ low dose LMWH/ UFH หลังการทำหัตถการ 48-72 ชั่วโมง โดยประเมินโอกาสเกิดเลือดออกก่อนเริ่มให้ยา (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

6. หลังการทำหัตถการและเริ่มให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานควรให้ LWMH หรือ UFH จนกระทั่ง INR อยู่ในระดับที่ต้องการ 3 วัน (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

คำแนะนำระดับ +

หมายเหตุ

1. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง แนะนำให้ใช้ therapeutic dose subcutaneous LMWH หรือ IV UFH (แนะนำให้ therapeutic SC LMWH มากกว่า IV UFH) เมื่อ ระดับINR ต่ำกว่า 2 (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

วิธีการให้ยา

Therapeutic dose subcutaneous LMWH

Enoxaparin 1.5 mg/kg วันละ 1 ครั้ง หรือ 1 mg/kg
วันละ 2 ครั้ง

Low dose subcutaneous LMWH

Enoxaparin 30 mg วันละ 2 ครั้ง

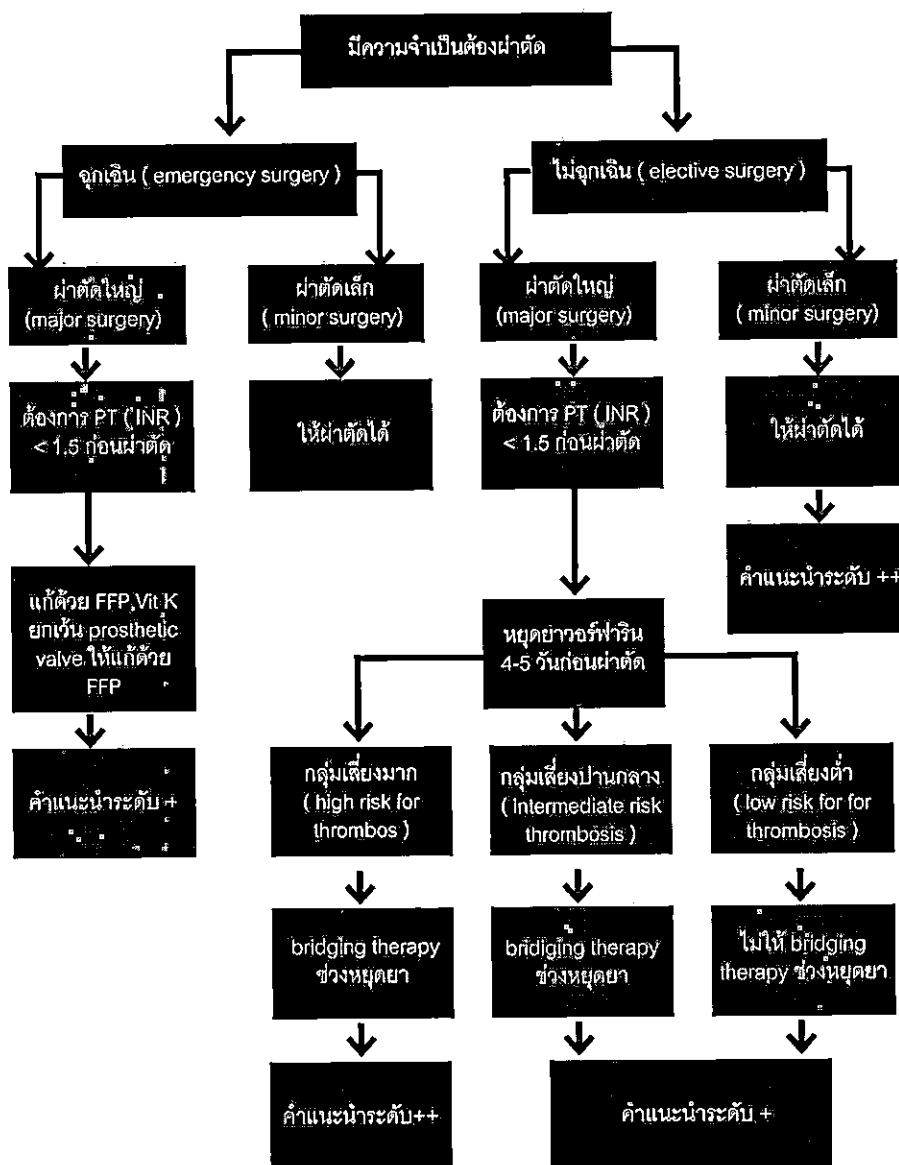
Intravenous unfractionated heparin

ปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับ aPTT 1.5-2 เท่าของค่าควบคุม

Subcutaneous unfractionated heparin

15,000 unit วันละ 2 ครั้ง

แผนภาพ 1 : แนวทางดำเนินการในผู้ที่มีปัญหาการแข็งตัวของเลือด
และจำเป็นต้องรับการผ่าตัด





6

คำแนะนำการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (วอร์ฟาริน) ในผู้ป่วยตั้งครรภ์

ผู้ป่วยที่ใช้ยา วอร์ฟาริน เป็นข้อห้ามในการตั้งครรภ์เนื่องจากยา วอร์ฟาริน สามารถผ่านรกและมีผลกับทารกในครรภ์ มี teratogenic effect และทำให้เกิดเลือดออกในทารกได้ หากเกิดการตั้งครรภ์และได้รับยา วอร์ฟาริน ตลอดช่วงของการตั้งครรภ์ ทารกจะมีโอกาสเกิด warfarin embryopathy ซึ่งมีลักษณะได้แก่ nasal hypoplasia, stippled epiphyses ได้ร้อยละ 6.4 โดยโอกาสจะสูงสุดถ้าได้รับยา วอร์ฟาริน ในระหว่างอายุครรภ์ 3 เดือนแรก แต่จะมีโอกาสเกิดน้อยมากถ้าขนาดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานน้อยกว่า 5 มก.ต่อวัน และถ้ามารดาได้รับยา วอร์ฟาริน ในช่วงใดก็ตามของการตั้งครรภ์ทารกก็มีโอกาสเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางซึ่งอาจเกิดจาก intracranial hemorrhage ได้ถึงร้อยละ 3 หากมารดาได้รับยา วอร์ฟาริน ในระยะใกล้คลอดทารกก็มีโอกาสเกิด intracranial hemorrhage ได้ร้อยละ 12 และโอกาสจะสูงขึ้นถ้าใช้หัตถการต่างๆในการช่วยคลอด

ผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟาริน และตั้งครรภ์มีโอกาสเกิดปัญหาได้ทั้งการเกิดปัญหา thromboembolic complication เนื่องจากการหยุดยาและปัญหาจากการใช้ยา วอร์ฟาริน ดังนั้นการพิจารณาการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องคำนึงถึงโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้ง 2 ด้านของแม่และทารก โดยพิจารณาโอกาสเกิด และความรุนแรงของ thromboembolic complication ในแม่ซึ่งขึ้นอยู่กับภาวะที่เป็นข้อบ่งชี้ในการรักษา เช่น ชนิดและตำแหน่งของลิ่มหัวใจ

เทียมร่วมกับโอกาสเกิดผลเสียของยาต่อทารก ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุครรภ์และขนาดของยาฮาร์พาริน

ยาในกลุ่ม heparin และ LMWH ไม่ผ่านรกทำให้มีความปลอดภัยต่อลูก แต่มีโอกาสเกิด thromboembolic complication, heparin induced osteoporosis, heparin induced thrombocytopenia ในแม่ การใช้ยาฮาร์พาริน หรือ heparin ทำให้มีโอกาสการแท้งลูกหรือลูกเสียชีวิตในครรภ์ได้ประมาณร้อยละ 20-25 ดังนั้นควรให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจและพิจารณาใช้แนวทางต่อไปนี้

ข้อแนะนำในการใช้มีดังนี้

คำแนะนำระดับ ++

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาฮาร์พาริน เนื่องจากการรักษา venous thromboembolism (VTE) และตั้งครรภ์ ควรได้รับการเปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็น LMWH หรือ UFH ตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1)
2. ผู้ป่วยที่ได้ใช้ยาฮาร์พาริน เนื่องจากมีลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะ และตั้งครรภ์อาจพิจารณาหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานและให้ adjusted dose LMWH หรือ UFH ตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์หรือให้ระหว่างสัปดาห์ที่ 6 จนถึงสัปดาห์ที่ 13 ของการตั้งครรภ์ และให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานต่อจนถึงระยะใกล้คลอด (2-3 สัปดาห์) จึงเปลี่ยนเป็น adjusted dose LMWH หรือ UFH (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ผู้ป่วยที่ใส่ลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะ ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ thromboembolism สูง เช่น เป็นลิ่มหัวใจรุ่นเก่า ลิ่มหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ้นไมตรัล หรือเคยมีประวัติของ thromboembolism แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานตลอดระยะเวลาที่ตั้งครรภ์ให้ได้ระดับ INR 3; 2.5-3.5 (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

คำแนะนำระดับ +

1. ในผู้ป่วยที่ได้ ยาวอร์ฟาริน และวางแผนตั้งครรภ์ และสามารถให้ UFH และ LMWH ได้ แนะนำให้หมั่นตรวจ urine pregnancy test และให้เปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็น UHF หรือ LMWH (US FDA ไม่แนะนำเนื่องจากมี report ของ thromboembolic events ในขณะที่ใช้ enoxaparin) เมื่อพบว่าตั้งครรภ์ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
2. ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ thromboembolism สูง เช่น เป็นลิ้นหัวใจรุ่นเก่า ลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ้นไมตรัล หรือเคยมีประวัติของ thromboembolism แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานตลอดระยะเวลาที่ตั้งครรภ์ให้ได้ระดับ INR 3; 2.5-3.5 และพิจารณาให้ aspirin ขนาดต่ำ ๆ คือ 75-100 มก. ต่อวันร่วมด้วย (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาวอร์ฟาริน สามารถให้นมบุตรได้ เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับ heparin หรือ LMWH (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

คำแนะนำการให้ LWMH หรือ UFH

คำแนะนำระดับ ++

1. ให้ adjusted-dose bid LMWH (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
2. ให้ adjusted-dose UFH ตลอดระยะเวลาที่ตั้งครรภ์ โดยให้ฉีดได้ ผีวน้ำหนักทุก 12 ชั่วโมง ในขนาดที่รักษาระดับ PTT อย่างน้อย 2 เท่าของ ค่าควบคุม หรือ anti-Xa 0.35-0.7 u/ml หลังจากให้ยาฉีดเข้าได้ ผีวน้ำหนัก แล้ว 4 ชั่วโมง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

คำแนะนำระดับ +

1. ให้ adjusted-dose bid LMWH โดยปรับขนาดให้ได้ระดับ anti-Xa 0.7-1.2 U/ml หลังจากให้ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แล้ว 4 ชั่วโมง
(คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
2. หลังคลอด 4 ชั่วโมงสามารถเริ่มให้ UFH ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานได้ถ้าไม่มีเลือดออก (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

การให้นมบุตร

ผู้ป่วยที่ได้รับวอร์ฟารินหรือ UFH สามารถให้นมบุตรได้

(คำแนะนำระดับ ++, คุณภาพ ของหลักฐานระดับ 3)

เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับ LMWH

(คำแนะนำระดับ +, คุณภาพของ หลักฐานระดับ 3)

เอกสารอ้างอิง

Selected oral anticoagulation references (Updating)

General

1. 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.
http://www.chestjournal.org/content/133/6_suppl
2. Ginsberg JA, Crowther MA, White RH, Ortel TL. Anticoagulation Therapy. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001 Jan; :339-57.
3. AHA/ACC. Foundation Guide to Warfarin Therapy. 2003 Circulation. 2003 Apr 1;107 (12): 1692-711. Review.
4. Ansell JE, Oertel LB, Wittkowsky AK. Managing Oral Anticoagulation Therapy. Clinical and Operational Guidelines. Lippincott Williams & Wilkins; 2 edition (June 1, 2005)
5. Ansell JE, Bultaro ML, Thomas VO, et al. Consensus Guidelines for Coordinated Outpatient Oral anti coagulation Therapy Management. Ann Pharmacother. 1997; 31: 604-615.
6. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation Circulation. 2006; 114: e257-e354. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease Circulation. 2006 Aug 1; 114(5): e84-231. Review.
7. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. N Engl J Med. 2003 Aug 14;349(7):675-83 Review.
8. Jack Ansell, M.D. Jack Hirsh, M.D. Nanette K.Wenger, M.D.
Postgraduate Education Committee, Council on Clinical Cardiology

Perioperative Management.

1. Kearon C. Perioperative Management of Long-term Anticoagulation. Semin Thromb Hemost 1998;24 (Suppl 1): 77-83.
2. Kearon C, Hirsh J. Managing Anticoagulation Before and After Surgery in Patients Who require Oral Anticoagulants. N Engl J Med 1997; 336: 1506-1511
3. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. J Thromb Thrombolysis. 2001 Sep; 12(1): 81-7. Review.
4. Wahl MJ. Dental Surgery in Anticoagulation Patients. Arch Intern Med. 1998; 158: 1610-1616.
5. Randall C. Surgical management of the primary care dental patient on warfarin. Dent Update. 2005 Sep; 32(7): 414-6, 419-20, 423-4 passim.
6. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallory JS, Raddawi HM, Vargo JJ 2nd, Waring JP, Fanelli RD < Wheeler-Harbough J; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc. 2002 Jun; 55(7): 775-9.
7. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med. 2003 Apr 28; 163(8): 901-8. Review.
8. Jaffer AK, Brotman DJ, Chukwumerije N. When patients on warfarin need surgery. Cleve Clin J Med. 2003 Nov; 70 (11) : 973-84. Review.
9. Dunn A. Perioperative management of oral anticoagulation: when and how to bridge. J Thromb Thrombolysis. 2006 Feb; 21(1): 85-9.

Anticoagulation During Pregnancy

1. 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.
http://www.chestjournal.org/content/133/6_suppl
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart diseases Circulation. 2008; 118:e523-e661
3. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature.. Arch Intern Med. 2000; 160:191-196. Geelani MA, Singh S, Verma A, Nagesh A, Betigeri V, Nigam M. Anticoagulation in Patients with Mechanical Valves During Pregnancy.. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2005; 13:30-33

