

คู่มือการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาละลายลิ่มเลือด โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดดั้งเดิม (Oral anticoagulant) ใช้ในการรักษาและป้องกันภาวะ thromboembolism เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหลอดเลือดอุดตันเป็นต้น warfarin ออกฤทธิ์เป็น vitamin K antagonist ในกระบวนการ carboxylation ของ factor II, VII, IX และ X ใน coagulation cascade ความสำคัญคือ warfarin เป็นยาที่มี bioavailability สูง แต่ therapeutic range แคบ นอกจากนี้ยังพบ drug-drug interaction และ food-drug interaction ได้บ่อย นอกจากนี้การตอบสนองของยา warfarin ในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ได้แก่อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก การออกกำลังกาย การดื่มแอลกอฮอล์ การไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง (noncompliance) การใช้ยาอื่นร่วมที่มีผลต่อระดับยา warfarin หรือสภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคตับ ภาวะ การขาดสารอาหาร และภาวะไข้ เป็นต้น ดังนั้นขนาดของยาในแต่ละคนจึงมีความแตกต่างกัน ทำให้ต้องมีการเฝ้าระวังและเจาะเลือดติดตามอย่างใกล้ชิด

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) เช่น Dabigatran, Rivaroxaban เป็นยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์โดยไม่ผ่าน vitamin K เริ่มมีการนำมาใช้กันมากขึ้น เนื่องจากมีความสะดวก ไม่มี food-drug interaction มี drug-drug interaction น้อย ค่าครึ่งชีวิตสั้น สามารถหยุดได้อย่างรวดเร็วก่อนการทำหัตถการ แต่ยังคงมีราคาแพง

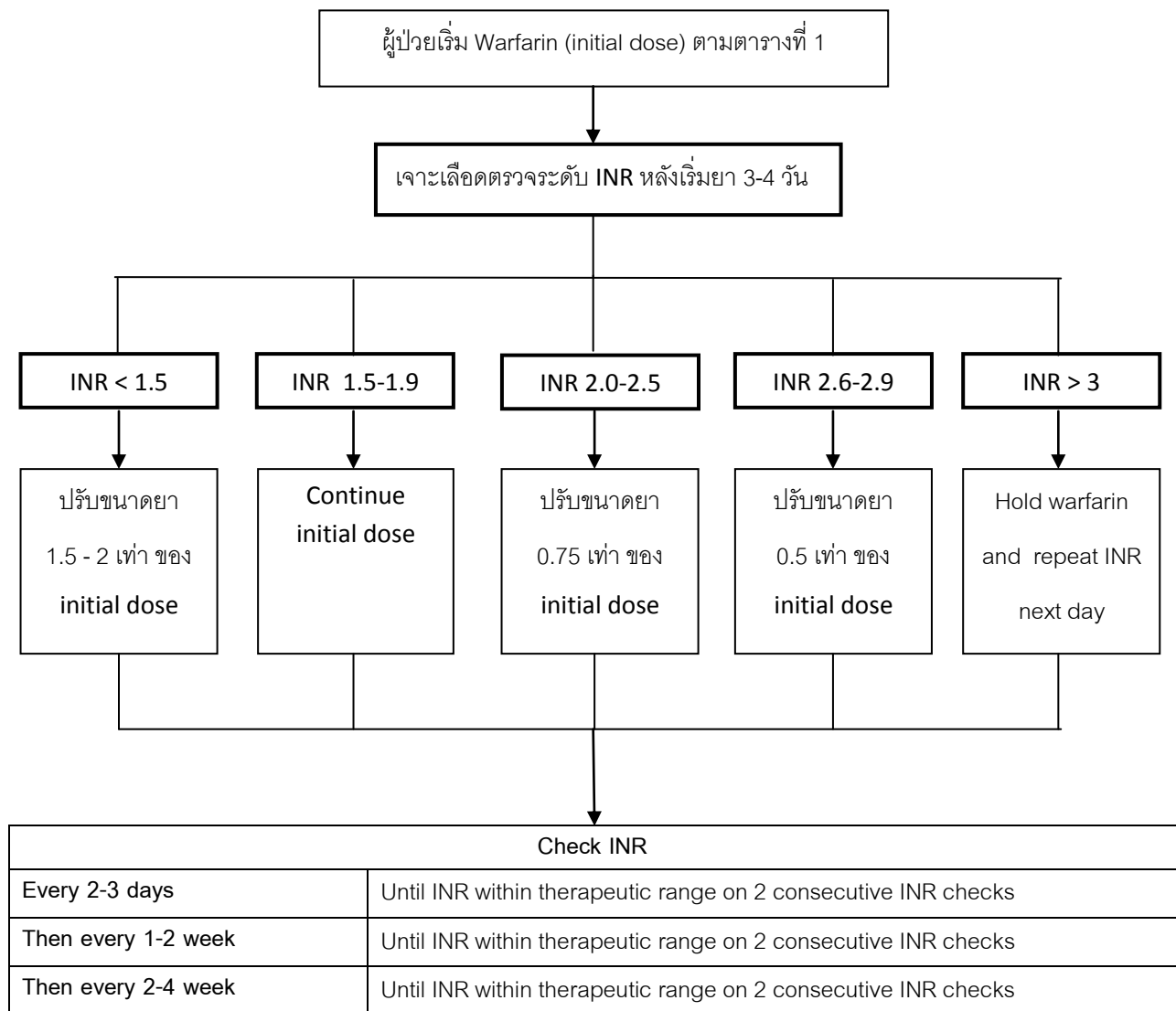
1. Initiation Therapy (การเริ่มต้นใช้ยาละลายลิ่มเลือด)

ตารางที่ 1 แสดงข้อแนะนำขนาดยาเริ่มต้นของ Warfarin ในกลุ่มผู้ป่วยต่างๆ

Patient Conditions	Initial Dose
1. Previously on warfarin with no change in health status	Restart the previous dose if the INR was in the target range
2. No high risk conditions	3 – 5 mg/day
3. High risk conditions ● Age >65 years old ● Impaired nutritional status or low BMI ● Decompensated heart failure ● Chronic liver disease (Child-Pugh B/C) ● Chronic kidney disease (CrCl < 30 ml/min) ● Hyperthyroidism ● Taking medications known to increase warfarin activity or increase bleeding risk* ● Recent major surgery or high risk of bleeding	≤ 3 mg/day

*Amiodarone, Statin, Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Sulfamethoxazole, Aspirin (doses > 100 mg/day), Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gemfibrozil, Metronidazole, Sulfasalazine

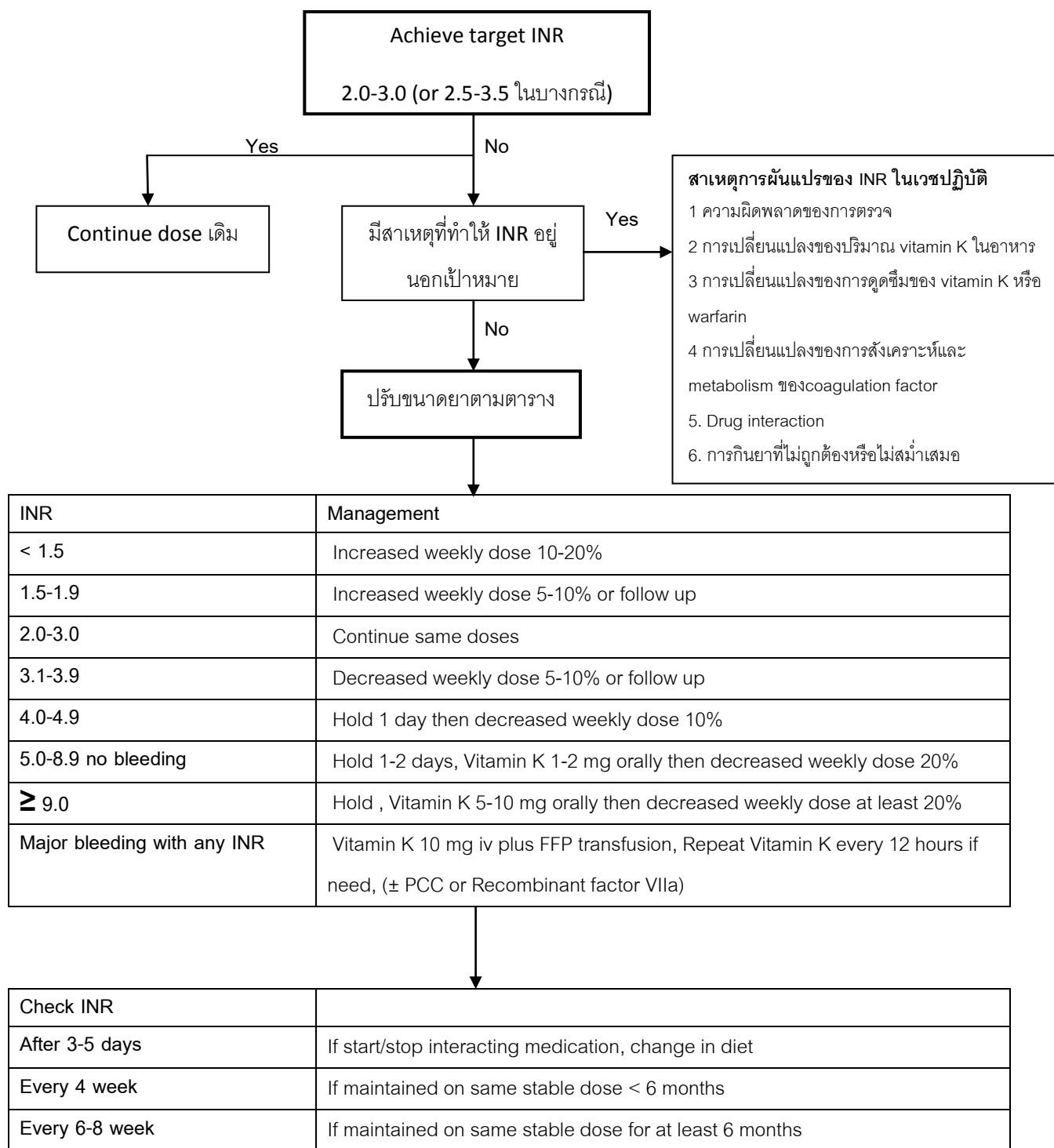
แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการปรับยา warfarin ในช่วงสัปดาห์แรกขณะผู้ป่วยนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล



หมายเหตุ: กรณีที่ต้องการผลของการรักษายาละลายลิ่มเลือดเร็ว สามารถให้ Heparin/ LMWH เพื่อ Bridging therapy ตามข้อบ่งชี้ได้ และหยุด heparin/ LMWH หลังจากที่จะระดับ INR อยู่ใน therapeutic range 2 วันติดกัน

2. Maintenance Therapy: Target INR 2.0 – 3.0

แผนภูมิที่ 2 แสดงการปรับยา warfarin ในช่วงสัปดาห์ที่สองเป็นต้นไป หรือ กรณีผู้ป่วยนอก



หมายเหตุ: ก่อนการปรับยา ควรพยายามหาสาเหตุที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงการรักษาก่อนเสมอ ถ้าพบสาเหตุที่แน่ชัดควร

ใช้วิธีการนัดผู้ป่วยมาเจาะระดับยาซ้ำ ก่อนที่จะมีการปรับยา

รูปที่ 1 แสดงสมุนไพรต่างๆที่มีผลต่อระดับยา warfarin

อันตรกิริยาระหว่างสมุนไพร/ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร กับยา **WARFARIN**

↑

→

สมุนไพร/ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เพิ่มค่า INR

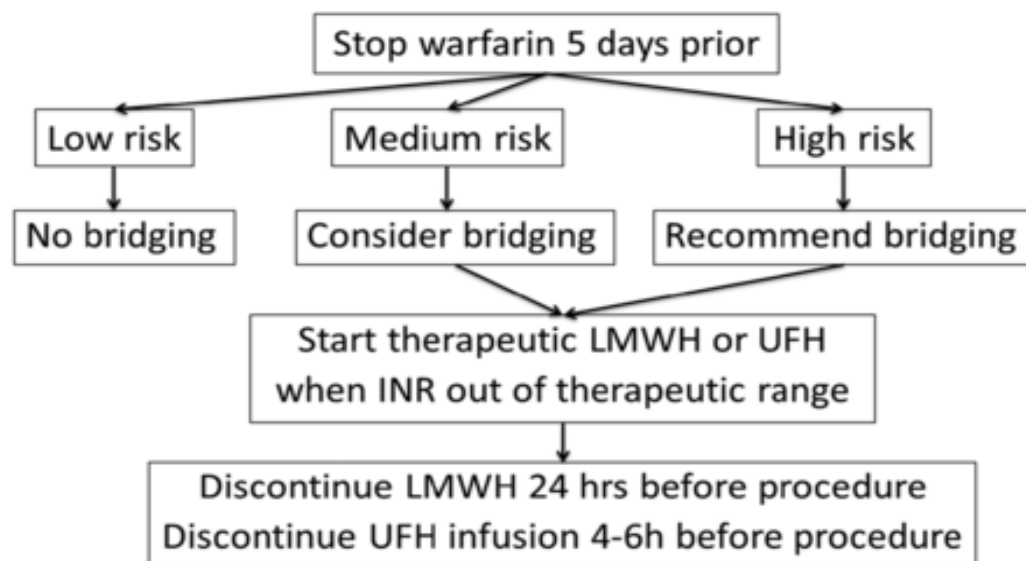
 Quassia (ไม้จันทน์เทศ)	 Red clover	 Sweet woodruff	 Tonka beans	 Alfalfa	 Arnica flower	 Angelica root
 Anise	 Asafoetida (มหาหิงค์)	 Artemesia	 Celery (ขึ้นฉ่ายฝรั่ง)	 Boldo	 Chamomile	 Bromelain
 Fenugreek (ลูกจืด)	 Horse chestnut (เกาลัด)	 Lovage root	 Licorice root (รากชะเอม)	 Prickly ash	 Parsley (ผักชีฝรั่ง)	 Poplar
 Passionflower herb	 Willow bark	 Meadowsweet	 Clove (กานพลู)	 Onion (หัวหอมใหญ่)	 Ginseng (โสม)	 Fish oil
 Danshen	 Dong quai (ดังกวย)	 Feverfew (ดอกเก๊กฮวย)	 Garlic (กระเทียม)	 Ginger (ขิง)	 Ginkgo (แป๊ะก๊วย)	 Vitamin E
 Borage seed oil	 Capsicum พริก	 เอนไซม์ papain ในมะละกอ	 Devil's claw			

สมุนไพร/ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ลดค่า INR

 Coenzyme Q10	 Green tea (ชาเขียว)	 Soy (ถั่วเหลือง)	 St. John's wort
---	--	--	--

4. การหยุดยาละลายลิ่มเลือด warfarin ก่อนการทำหัตถการ/ผ่าตัด

แผนภูมิที่ 3 แสดงการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาละลายลิ่มเลือด warfarin และต้องเข้ารับการทำการหัตถการ/ผ่าตัด



ตารางที่ 3 แสดงตารางการประเมินความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดระหว่างการทำการหัตถการ/ผ่าตัด

Risk stratification for perioperative arterial or venous thromboembolism^{29,30}

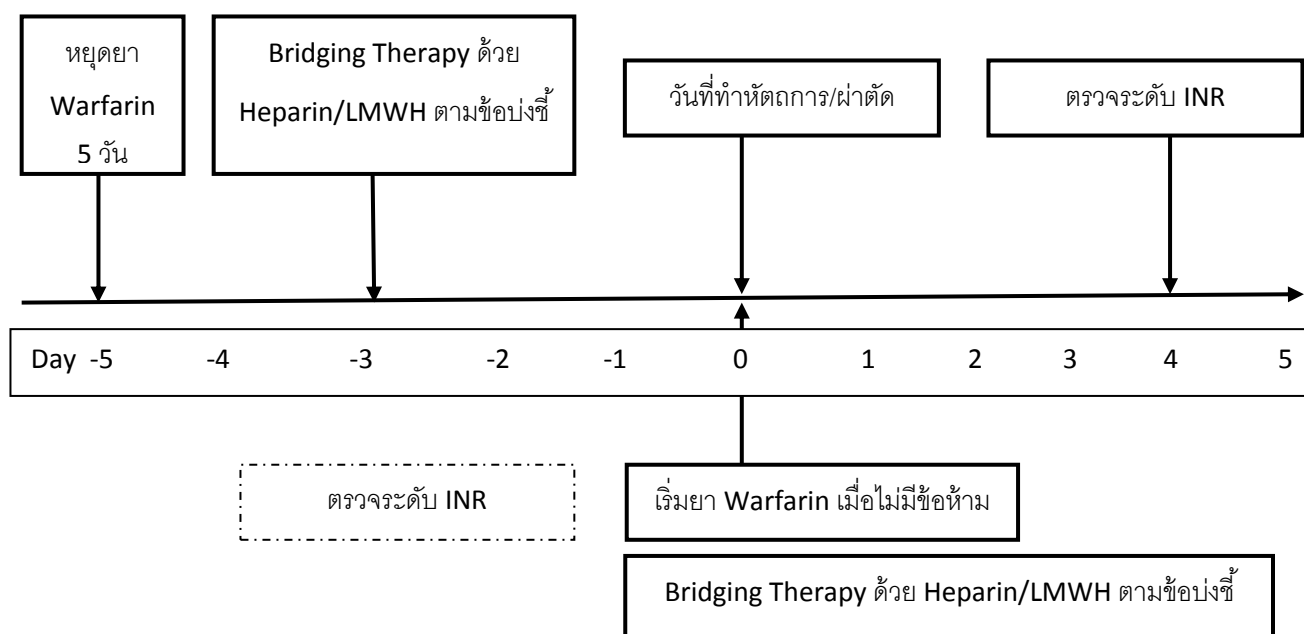
Risk stratification	High	Intermediate	Low
	- Any mechanical mitral valve - Mitral/aortic caged ball or tilting disc valve - MHV with history of stroke or TIA in previous 6 months - CHADS₂ >5 - Atrial fibrillation with history of stroke or TIA in previous 3 months - Recent (within 3 months) VTE - Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin - Presence of antiphospholipid antibodies	- Bileaflet AVR plus major risk factors for stroke - CHADS₂ score of 3 or 4 - VTE within 3–12 months - Heterozygous factor V Leiden, prothrombin gene mutation - Active cancer (treatment within 6 months or palliative) - Recurrent VTE	- Bileaflet AVR without major risk factors for stroke - CHADS₂ score of 0–2 - No prior stroke or TIA - No VTE in previous 12 months
Anticoagulation recommendations	Bridging anticoagulation recommended	Bridging anticoagulation if low bleeding risk	Bridging anticoagulation not required

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; ATE, arterial thromboembolism; AVR, aortic valve replacement; MHV, mechanical heart valve; CHADS₂, congestive heart failure, hypertension, age >75 years, diabetes mellitus, stroke history; TIA, transient ischemic attack.

5. แนวทางการบริหารยาละลายลิ่มเลือด warfarin ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด (Bridging therapy)

ตารางที่และแผนภูมิที่ 4 แนวทางการบริหารยาละลายลิ่มเลือด warfarin กรณี Bridging therapy

วันที่		ตรวจ INR	Warfarin	การรักษา
ก่อนทำหัตถการ	5 วัน	-	Off	หยุดยา warfarin 5 วันก่อนทำหัตถการ
	3 วัน	ตรวจระดับ INR		ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการเกิด Thromboembolism สูง เริ่มฉีด LMWH (Low molecular weight heparin) เมื่อ INR < 2
	1 วัน	-		หยุด LMWH 12-24 ชั่วโมงก่อนการทำหัตถการ/ ผ่าตัด
วันทำหัตถการ		ตรวจระดับ INR เฉพาะกรณี การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง หรือตำแหน่งการผ่าตัดที่ ห้ามเลือดยาก	Off	หลังผ่าตัดในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการเกิด Thromboembolism สูง เริ่มฉีด LMWH และ warfarin ขนาดเดิมที่ผู้ป่วยเคยรับประทาน หลังทำ หัตถการ 12-24 ชั่วโมง ถ้าไม่มีเลือดออก
หลังทำหัตถการ	3-5 วัน	ตรวจระดับ INR	On	หยุด LMWH เมื่อ INR ได้ระดับที่ต้องการ 2 วัน ติดต่อกัน



6. การหยุดยาละลายลิ่มเลือด Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) ก่อนการผ่าตัด/ผ่าตัด

When to stop NOACs before a planned surgical intervention

Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 h or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 ml/min §	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 ml/min §	not indicated	not indicated	≥36 h	≥48 h
CrCl <15 ml/min	no official indication for use			
	There is no need for bridging with LMWH/UFH			

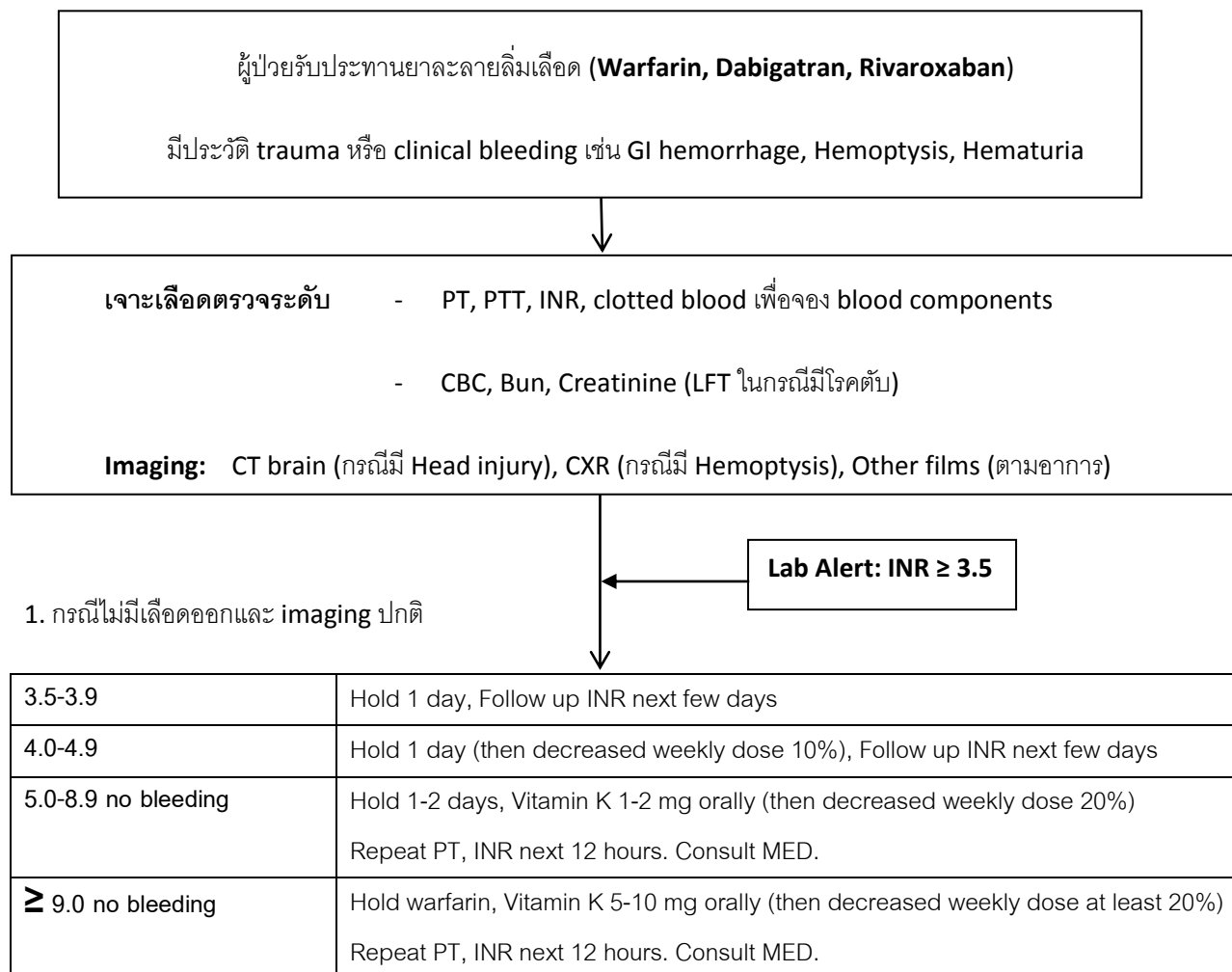
Bold values deviate from common stopping rule of ≥ 24 h low risk and ≥ 48 h high risk.

Low risk: low frequency and/or minor impact of bleeding. High risk: high risk or impact of bleeding. § many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 2 x 110 mg/d) or apixaban (i.e. 2 x 2.5 mg/d), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg/d) or edoxaban (30 mg/d).

www.escardio.org/EHRA

Low risk surgery	High risk surgery
- Dental interventions - Ophthalmology - Endoscopy - Superficial surgery - Right-sided RFA - CAG - Pacemaker/ICD	- Left-sided RFA - Spinal/epidural anesthesia - Liver/renal biopsy - Thoracic/ Abdominal surgery - EWSL - Major orthopedic surgery

7. การดูแลรักษาผู้ป่วยที่รับประทานยาละลายลิ่มเลือด และมีระดับ INR เกินค่าที่กำหนด และ/หรือมีภาวะเลือดออก โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์



2. กรณีมีเลือดออก

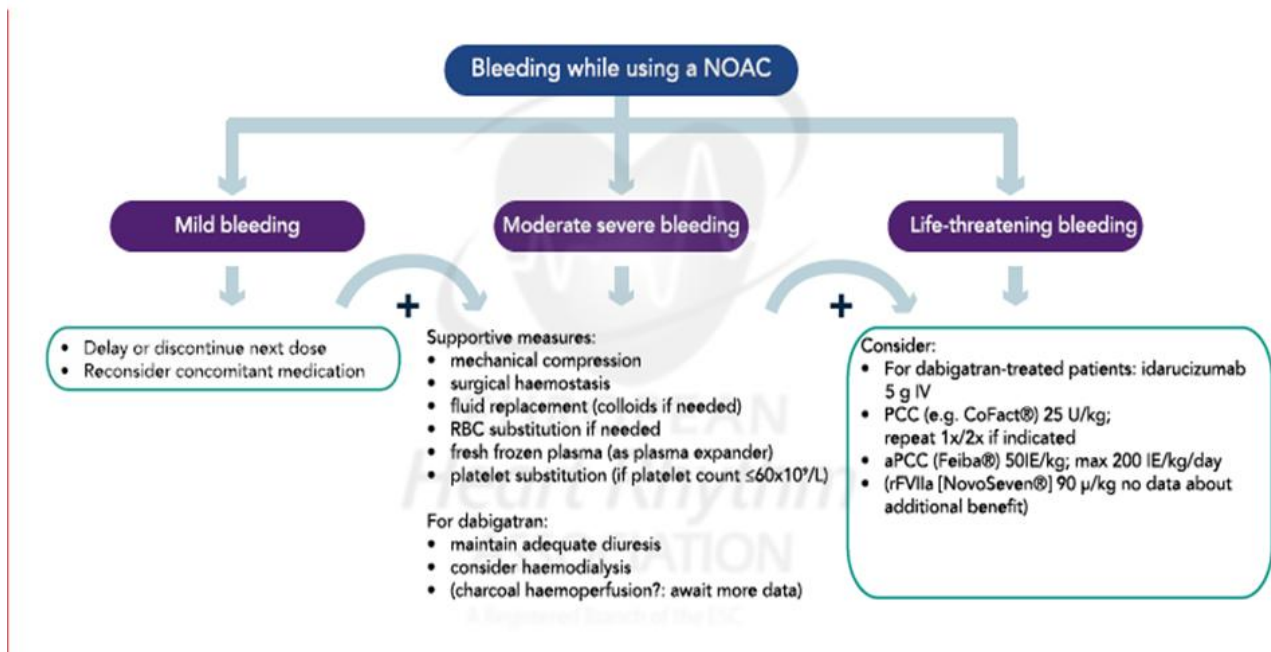
Major bleeding with any INR	Vitamin K 10 mg iv plus FFP transfusion, Repeat Vitamin K every 12 hours if need, (± PCC or Recombinant factor VIIa), Consult Neuro-surgeon (กรณี ICH), MED (others).
-----------------------------	--

หมายเหตุ

- Vitamin K1 5-10 mg dilute in 50 mL IV fluid and infuse over 20 min

- High vitamin K doses (ie, 10 mg or more) may cause warfarin resistance $\geq$ weeks; consider using heparin/LMWH to provide adequate thrombosis prophylaxis in clinical conditions requiring chronic anticoagulation therapy (eg, AF, prosthetic valve)

-กรณีผู้ป่วยรับประทานยา Dabigatran, Rivaroxaban



เอกสารอ้างอิง:

1. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน สมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
2. The BRIDGE Study Investigators; Circulation March 27, 2012
3. EHRA Practical guide for use of the new oral anticoagulants: executive summary 2016

ทีมดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาละลายลิ่มเลือด โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

พญ. นิสารัตน์ เจริญศรี พ.บ. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคหัวใจ

ภญ. เบญญาภา จงชาญสิทธิ