

สุภัทรีชา ถาวรชีพ¹ และ วรณกุล เข้มมงคล^{2*}

¹ นิสิตเภสัชศาสตร์สาขาการบริบาลทางเภสัชกรรมชั้นปีที่ 6 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120

² สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120

* ติดต่อผู้พิมพ์: wannakon@g.swu.ac.th

เสวนาสารเภสัชกรรมและบริการสุขภาพ 2557;1(2):42-46

☞ สานเสวนากรณีศึกษาผู้ป่วย

อันตรกิริยาต่อกันของยาที่เหนี่ยวนำให้ระดับยา warfarin เพิ่มขึ้น

บทคัดย่อ

วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีกัมพบบัญชีอันตรายกิริยาต่อกันกับยาได้หลายชนิด รวมทั้งมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อระดับยาและประสิทธิภาพการรักษาด้วยยา warfarin เช่น อายุ โรคร่วม อาหารและภาวะโภชนาการ การทำงานของตับและไต สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น ในการประเมินประสิทธิภาพของ warfarin จะติดตามจากค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายซึ่งแตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งใช้ โดยค่า INR เป้าหมายของข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ (รวมทั้งในโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ) เท่ากับ 2.0 - 3.0 ถ้าค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายอาจเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ขณะที่ค่า INR ที่สูงกว่าเป้าหมายจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก โดยเฉพาะในสมองซึ่งอันตรายอย่างยิ่ง รายงานนี้เป็นกรณีศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน และเหนี่ยวนำให้ระดับยา warfarin สูงขึ้น จนทำให้ค่า INR เพิ่มขึ้นสูงกว่าเป้าหมายมาก โดยเกิดขึ้นหลังได้รับยา ciprofloxacin เพื่อรักษาการกลับเป็นซ้ำของอาการปัสสาวะไม่ออก ร่วมกับได้รับ warfarin เพื่อรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีอัตราการตอบสนองของหัวใจห้องล่างช้ากว่าปกติ โดยอันตรกิริยาต่อกันระหว่าง warfarin และ ciprofloxacin นี้ มีหลักฐานสนับสนุนที่แน่ชัด และมีความรุนแรงระดับมาก (major)

คำสำคัญ: warfarin, อันตรกิริยาต่อกันของยา, ระดับยา warfarin เพิ่มขึ้น, รายงานกรณีศึกษา

Supatcha Thaworncheep¹ and Wannakon Chuemongkon^{2*}

¹ Pharm. D. Student, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhonnayok, 26120 Thailand

² Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhonnayok, 26120 Thailand

* Corresponding author: wannakon@g.swu.ac.th

Dialogue on Pharmacy and Health Care Practice 2014;1(2):42-46

☞ Dialogue on Patient Case Study

Drug Interaction Induced Warfarin Overdose

ABSTRACT

Warfarin, an anticoagulant drug, is known to interact with various drugs. Many risk factors affecting warfarin therapy include increasing age, specific comorbidities, food and nutritional status, hepatic and renal function, herbs and dietary supplements, compliance, etc. The efficacy of warfarin is evaluated by the international normalized ratio (INR) value. The target INR value depends on warfarin indications. For most warfarin indications (including atrial fibrillation; AF), the target INR is 2.0 - 3.0. Low INR leads to thromboembolic events and ineffective treatment whereas high INR causes high risk of bleeding, including intracranial hemorrhage, a serious complication of warfarin therapy. We report a clinical case of drug interaction-induced warfarin overdose with supratherapeutic INR after receiving ciprofloxacin for recurrent urinary retention and warfarin for AF with slow ventricular response. Strong evidences of drug interaction between warfarin and ciprofloxacin indicate a major level in severity.

Keywords: warfarin, drug interaction, warfarin overdose, case report

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 73 ปี น้ำหนัก 54 กิโลกรัม มาพบแพทย์ตามนัดที่โรงพยาบาลประจำจังหวัดแห่งหนึ่ง ในวันที่ 30/5/57 เพื่อติดตามค่า international normalized ratio (INR) หลังจากเริ่มยาวาร์ฟาริน (warfarin) เมื่อ 17/5/57 ในข้อบ่งใช้ด้วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีอัตราการตอบสนองของหัวใจห้องล่างช้ากว่าปกติ หรือน้อยกว่า 60 ครั้ง/นาที (atrial fibrillation with slow ventricular response; AF with SVR) เมื่อมาตรวจตามนัด พบว่า INR สูงกว่าช่วงเป้าหมายมาก (INR > 12) แต่ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะเลือดออก แพทย์จึงให้นอนโรงพยาบาล

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต: ช่วงวันที่ 8/5/57 - 17/5/57 ผู้ป่วยมานอนโรงพยาบาลที่แผนกศัลยกรรมด้วยเรื่องปัสสาวะไม่ออก ปัสสาวะขัดเป็นเลือด (ผู้ป่วยมีประวัติต่อมลูกหมากโตหรือ benign prostatic hyperplasia; BPH) แพทย์วินิจฉัย BPH with recurrent urinary retention ระหว่างรักษาตัวที่โรงพยาบาลผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นช้า (HR 35 - 40/นาที) จึงปรึกษา cardiologist

แพทย์วินิจฉัยว่าเป็น AF with SVR และวางแผนจะให้การรักษาด้วยการผ่าตัดใส่ pacemaker และให้เริ่ม warfarin เมื่อ discharge ยาที่ผู้ป่วยได้รับในวันที่ออกจากโรงพยาบาล คือ warfarin (3) 1xhs (21 มก./สัปดาห์), ciprofloxacin (500) 1x2 pc 14 วัน, Senokot[®] (7.5) 1xhs, enalapril (5) 1x1 pc, amlodipine (5) 2x1 pc นัดติดตามค่า INR ในอีก 2 สัปดาห์ (30/5/57) ที่คลินิกโรคหัวใจ และเตรียมความพร้อมสำหรับใส่ pacemaker

โรคประจำตัวอื่น: นอกจาก AF with SVR ผู้ป่วยมีโรคความดันโลหิตสูงและ BPH รับประทานจากโรงพยาบาลใกล้บ้านแห่งหนึ่ง คือ enalapril (5) 1x1 pc, amlodipine (5) 2x1 pc ส่วน BPH ไม่ได้รับยา แพทย์ให้ใส่ foley catheter

ผู้ป่วยปฏิเสธการแพทย์แผนไทย แพทย์แผนจีน และการต้มแอลกอฮอล์ ปฏิเสธการรับประทานยาชุด ยาหม้อ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ปฏิเสธการซื้อยารับประทานเอง

ภรรยาของผู้ป่วยเป็นคนจัดยาให้ทุกมื้อ ไม่ขาด ไม่ลืม ไม่มีรับประทานเพิ่มเอง ตั้งแต่ออกจากโรงพยาบาลครั้งที่แล้วผู้ป่วยไม่มีไข้ ไม่มีท้องเสีย หรือคลื่นไส้ อาเจียน รับประทานอาหารได้ตามปกติ ไม่มีภาวะเบื่ออาหาร หรือรับประทานได้น้อยลง

สัญญาณชีพแรกรับ: อุณหภูมิกาย 37.5 °C อัตราการเต้นของหัวใจ 36/นาที ความดันโลหิต 120/70 mmHg ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ AF with SVR marked ST-depression possible subendothelial injury with bradycardia ตรวจร่างกายไม่พบภาวะเลือดออก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ complete blood count (CBC), liver function test (LFT), thyroid function test (TFT) ปกติ ยกเว้นค่า INR>12 และ prothrombin time (PT) > 120 วินาที (ค่า baseline เมื่อ 8/5/57 คือ INR 1.07 และ PT 12.4 วินาที)

การวินิจฉัย: warfarin overdose

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับยา warfarin

warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในหลายข้อบ่งใช้ มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase มีผลยับยั้งการสร้าง vitamin K dependent coagulation factors ได้แก่ factor II, VII, IX และ X (แต่จะไม่ส่งผลต่อ clotting factors ที่ถูก activated แล้ว) ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดขึ้นอยู่กับอายุของ clotting factors (factor VII จะมีค่าครึ่งชีวิตสั้นที่สุดคือ 5 ชั่วโมง ส่วน factor II จะมีค่าครึ่งชีวิตยาวที่สุดคือ 60 ชั่วโมง) โดยค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ clotting factors ประมาณ 36 - 42 ชั่วโมง ทำให้ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin จะเกิดขึ้นหลังบริหารยาไปโดยเฉลี่ย 2 - 5 วัน และยาจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่ใช้เวลาประมาณ 7-10 วัน ซึ่งแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย^{1,2,5}

การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา warfarin ในอดีตติดตามจากค่า prothrombin time (PT) เพื่อวัดความสามารถในการก่อกำหนดการทำงานของ vitamin K-dependent clotting factors คือ factor II, VII และ X แต่ค่า PT ที่ได้จากแต่ละห้องปฏิบัติการในแต่ละสถานพยาบาลมีความไวแตกต่างกัน ขึ้นกับคุณภาพของน้ำยา thromboplastin ที่ใช้ในการวัด ทำให้ค่า PT ที่ได้มีความน่าเชื่อถือน้อย และไม่สามารถนำมาแปลผลเปรียบเทียบซึ่งกันและกันได้ จึงได้มีการปรับปรุงให้มีมาตรฐานมากขึ้นโดยการวัดเป็นค่า INR ซึ่งค่า INR เป็นค่าที่มีความน่าเชื่อถือมากกว่าค่า PT เนื่องจากได้มีการเปรียบเทียบมาตรฐานของน้ำยา thromboplastin ที่ใช้ทดสอบกับค่าอ้างอิงของ WHO แล้ว ดังนั้นค่า INR จึงเป็นค่าที่นิยมใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วยยา warfarin โดยจะทำการติดตามให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ซึ่งจะแตกต่างกันไปในแต่ละข้อบ่งใช้ ค่า INR เป้าหมายของข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ (รวมทั้งโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือ AF) เท่ากับ 2.0 - 3.0 ถ้าค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายอาจทำให้เกิดภาวะ

ลิ่มเลือดอุดตันและการรักษาไม่มีประสิทธิภาพ ขณะที่ค่า INR ที่สูงกว่าเป้าหมายจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก โดยเฉพาะภาวะเลือดออกในสมองซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายต่อผู้ป่วยอย่างยิ่ง^{1,2,5}

warfarin เป็น racemic mixture ประกอบด้วย R-form และ S-form (ความแรงเป็น 4 เท่าของ R-form) สามารถจับกับอัลบูมินได้สูง (97 - 99%) ยาในรูป S-form ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2C9 ส่วนยาในรูป R-form จะถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP1A2 และ CYP3A4 โดยปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา ได้แก่¹⁻³

- ยาที่ใช้ร่วมกับยา ซึ่งอาจทำให้เกิด drug-drug interaction และอาจมีผลเพิ่ม/ลดฤทธิ์ของ warfarin ได้
- โรคร่วม หรือโรคประจำตัว มีผลทำให้เกิด drug-disease interaction เช่น ตับบกพร่อง ไตบกพร่อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน โรคหัวใจล้มเหลว โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคของต่อมไทรอยด์ (hypo/hyperthyroidism) ภาวะไข้ หรือภาวะติดเชื้อ โรคพิษสุราเรื้อรัง โรคขาดสารอาหาร เป็นต้น
- สมุนไพร อาหารและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร มีผลทำให้เกิด drug-herb/food interaction ได้แก่ อาหารที่มีวิตามินเคสูง (เช่น ผักใบเขียวต่าง ๆ) มีผลลดฤทธิ์ของยา warfarin สมุนไพรบางชนิดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิด (เช่น ชิงแปะก๊วย กระเทียม มีผลเพิ่มฤทธิ์ยา warfarin ส่วนชาเขียว ซึ่งมีวิตามินเคสูงจะมีผลลดฤทธิ์ยา warfarin)
- ยีนและพันธุกรรม โดยยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับยา warfarin เช่น ยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งทำหน้าที่ทำลายยา warfarin ซึ่งส่วนใหญ่ทำให้การทำลายยา warfarin ในรูป S-form ลดลง ทำให้ half-life ของ S-form นานขึ้น นั่นคือเพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin และยีนที่เป็น receptor ของยา warfarin คือ vitamin K epoxide reductase complex subunit1 (VKORC1) การมียีน VKORC1 ที่ผิดปกติ อาจมีผลเพิ่มหรือลดฤทธิ์ยา warfarin ได้ โดยถ้ามียีนผิดปกติเป็น resistant haplotypes จะทำให้ฤทธิ์ของยา warfarin ลดลง และเกิด warfarin resistance แต่ถ้ามียีนผิดปกติเป็น sensitive haplotypes จะทำให้ฤทธิ์ของยา warfarin เพิ่มขึ้น และเกิด warfarin sensitive โดยชาวเอเชีย และคนไทยจะมีสัดส่วนของ sensitive haplotypes มากกว่า (ประมาณร้อยละ 89) ในขณะที่ชาวแอฟริกัน และยุโรปจะมีสัดส่วนของ resistant haplotypes มากกว่า (ประมาณร้อยละ 50 - 60)³
- การสูบบุหรี่หรือการดื่มเหล้า มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายยา warfarin โดยการสูบบุหรี่มีผลเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 เพิ่มการทำลายยามากขึ้น ทำให้ลดฤทธิ์ของยา warfarin และการเคี้ยวใบยาสูบบางชนิดที่มีวิตามินเคสูง จะทำให้ฤทธิ์ของยา warfarin ลดลงได้ ส่วนการดื่มเหล้า โดยเฉพาะการดื่มเป็นประจำจนมีปัญหาตับ

บกพร่อง จะทำให้ความสามารถในการทำลายยาลดลง รวมทั้งมีความบกพร่องในการสร้าง coagulation factors ที่ตับ จึงทำให้ฤทธิ์ของยา warfarin เพิ่มขึ้น³

- อายุ ผู้สูงอายุซึ่งมักมีการทำงานของตับและไตที่เสื่อมลง มีผลทำให้การทำลายยาเกิดได้ลดลง
- ความร่วมมือในการใช้ยา การรับประทานยาไม่ถูกต้องหรือไม่สม่ำเสมอ จะมีผลต่อระดับยา warfarin ได้

อภิปรายปัญหา

ปัจจัยสำคัญของ warfarin overdose ในผู้ป่วยรายนี้จนทำให้ค่า INR สูงขึ้นกว่าค่าเป้าหมายมาก (INR > 12) คือ drug-drug interaction ระหว่าง warfarin กับ ciprofloxacin⁴ การได้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน มีผลทำให้ฤทธิ์ของ warfarin เพิ่มขึ้น โดยมีหลักฐานสนับสนุนการเกิดที่แน่ชัด (established) และระดับความรุนแรงของการเกิดเป็นระดับมาก (major ซึ่งหมายถึงผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจะก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต หรือเป็นสาเหตุของความเสียหายอย่างถาวร) ซึ่งต้องใช้เวลาเป็นวัน หรือสัปดาห์กว่าจะเห็นผลการเกิด (onset delayed) โดยมีกลไกในการเกิด คือ ciprofloxacin เป็น strong inhibitor ต่อ CYP1A2 และ weak inhibitor ต่อ CYP3A4 ซึ่งมีผลลดการเปลี่ยนแปลง warfarin ทำให้ระดับยา warfarin ในเลือดสูงขึ้น ส่งผลให้ค่า PT และ INR ยาวนานขึ้น ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน ถ้าจำเป็นจะต้องใช้ร่วมกันควรมีการติดตาม INR อย่างใกล้ชิด และอาจจะต้องปรับลดขนาด warfarin ลง ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้ยาทั้ง 2 ชนิดมาตั้งแต่วันที่ 17/5/57 จนถึง 29/5/57 เป็นเวลา 13 วันโดยไม่ได้มีการเจาะวัด INR ระหว่างช่วงดังกล่าว อีกทั้งผู้ป่วยยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อระดับยา คือ สูงอายุ และมีโรคร่วมคือ AF ซึ่งส่งผลให้ hemodynamic ไม่คงที่ โดย hepatic blood flow ลดลง ทำให้การกำจัดยาลดลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก

แนวทางการจัดการ เมื่อ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ พ.ศ. 2553¹ ได้ให้คำแนะนำการปฏิบัติกรณี INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย โดยแนะนำให้หาสาเหตุก่อนที่จะมีการปรับเปลี่ยนการรักษา ซึ่งมีเป้าหมายของการจัดการคือลดระดับ INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย และป้องกันไม่ให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ INR จนสูงกว่าช่วงเป้าหมายมาก (supratherapeutic INR) หรือการเกิดภาวะเลือดออกจาก warfarin overdose ในผู้ป่วยรายนี้ สาเหตุการเพิ่มขึ้นของ INR จนสูงกว่าช่วงเป้าหมายมาก เกิดจาก drug-drug interaction ระหว่าง warfarin กับ ciprofloxacin นอกจากนี้ ยังมีผลของโรคร่วมที่ผู้ป่วยเป็นคือ AF with SVR ซึ่งมี

ผลต่อ hepatic blood flow ลดลง ทำให้การกำจัดยาลดลง และเพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin ส่งผลให้ค่า INR เพิ่มขึ้นได้

สำหรับแนวทางการจัดการภาวะ INR สูงกว่าช่วงเป้าหมาย แสดงในตารางที่ 1⁵ โดยในผู้ป่วยที่มีค่า INR ≥ 9 แต่ไม่มีภาวะเลือดออก แนะนำให้หยุดการให้ warfarin ไปก่อน และให้ vitamin K ชนิดรับประทานในขนาด 2.5 - 5 มก. และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด โดยค่า INR จะลดลงมาอยู่ในช่วงเป้าหมายใน 24 - 48 ชั่วโมง แต่หาก INR ยังสูงอยู่ อาจให้ vitamin K ชนิดรับประทานในขนาด 1 - 2 มก. อีกครั้ง เมื่อ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายแล้ว จึงเริ่มให้ยา warfarin กลับเข้าไปใหม่^{1,5} สำหรับผู้ป่วยรายนี้ได้รับการจัดการภาวะ warfarin overdose หรือ INR สูงกว่าค่าเป้าหมายจากแพทย์ดังนี้

- ให้ vitamin K1 โดยวิธีการรับประทาน โดยใช้ผลิตภัณฑ์ intravenous injection (Konakion MM[®]) ขนาด 2 mg/0.2ml 1 ampule ให้รับประทาน
- Fresh frozen plasma (FFP) 500 ml intravenous drip free flow
- CPM 10 mg/ml 1 ampule (1 ml) iv stat บรรเทาอาการคัน หลังได้รับ FFP

ผู้ป่วยได้รับ Konakion MM[®] (phytomenadione หรือ vitamin K1) ซึ่งเป็นรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำนำมาให้โดยการรับประทาน เนื่องจากโรงพยาบาลไม่มี vitamin K1 ชนิดรับประทาน การนำ vitamin K1 รูปแบบฉีดมาให้โดยการรับประทานได้ เนื่องจากตัวยามีลักษณะเป็น mixed micelles (MM) solution ซึ่งละลายน้ำได้ดีและดูดซึมได้⁶ และมีความเป็นกรดอ่อน (pH~5)⁶ ไม่ถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร และสามารถถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กโดยอาศัยน้ำดี นอกจากนี้ Konakion MM[®] (vitamin K1) ของบริษัท Roche ซึ่งเป็นรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำยังมีการศึกษารับรองให้สามารถนำมาบริหารยาโดยการรับประทานได้⁶ ส่วนของบริษัทอื่นรวมทั้งบริษัท Atlantic ยังไม่มีการศึกษารับรองให้นำมาบริหารยาโดยการรับประทาน

สำหรับขนาดยา Konakion MM[®] ที่ให้ในรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทานจะสามารถเทียบเคียงเป็นขนาดเดียวกัน โดย onset of action เมื่อให้โดยการฉีดทางหลอดเลือดดำประมาณ 1-3 ชั่วโมง และเมื่อให้โดยการรับประทานประมาณ 4-6 ชั่วโมง โดยยามี bioavailability ประมาณร้อยละ 50 เมื่อให้โดยการรับประทาน⁶ สำหรับ onset ในการลดค่า INR เมื่อให้โดยการรับประทานอยู่ที่ 24 ชั่วโมง และผลในการลด INR จะคงอยู่หลายวัน แต่หากบริหารโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำ จะให้ผลในการลดค่า INR ใน 8-12 ชั่วโมง และผลยังคงอยู่หลายวันเช่นเดียวกัน⁷ แต่การบริหารโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำนั้น จะแนะนำให้ใช้กรณี serious or life threatening bleeding หรือใช้กรณีให้โดยการรับประทานไม่ได้หรือไม่ได้ผล เนื่องจากการบริหารยาโดยวิธี

จึงมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง โดยเฉพาะ anaphylaxis ได้มาก¹

เมื่อพิจารณาขนาดของ vitamin K ที่ได้รับในผู้ป่วยรายนี้ พบว่าขนาดสูงกว่าที่แนะนำ เนื่องจากผู้ป่วยได้รับขนาด 10 มก. แต่ตามแนวทางการจัดการเมื่อ INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย ได้แนะนำให้ใช้ในขนาด 2.5 - 5 มก. บริหารยาโดยการรับประทาน และให้หลีกเลี่ยงการให้ vitamin K ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีด ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงในการแก้ไขภาวะ INR สูง โดยไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง เนื่องจากอาจทำให้เกิด INR ต่ำมากและเกิดภาวะ warfarin resistance ต่อเนื่องไปเป็นสัปดาห์หรือนานกว่านั้นได้⁵ เนื่องจากการได้รับ vitamin K ในขนาดสูงมีผลทำให้ยา warfarin ไม่สามารถยับยั้งเอนไซม์ NADH dependent reductase ที่ใช้ในการเปลี่ยน vitamin K ไปเป็นรูปรีดิวส์ได้ ดังนั้นการให้ vitamin K ขนาดสูงในผู้ป่วยรายนี้จึงจัดเป็น DRPs แบบ dosage to high

ตารางที่ 1 แนวทางการจัดการภาวะ INR สูงกว่าช่วงการรักษา⁵

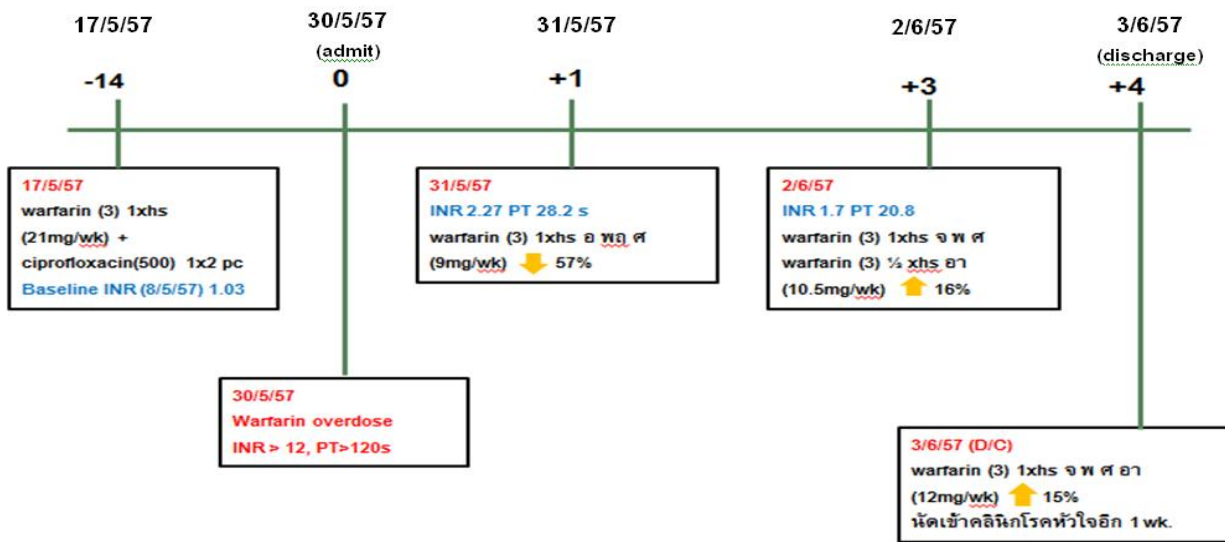
Condition	Intervention
INR more than therapeutic range but < 5.0; no significant bleeding	Lower dose or omit dose; monitor more frequently and resume at lower dose when INR therapeutic; if only minimally above therapeutic range, no dose reduction may be required
INR ≥ 5.0, but < 9.0; no significant bleeding	Omit next one or two doses, monitor more frequently, and resume at an appropriately adjusted dose when INR in therapeutic range. Alternatively, omit dose and give vitamin K (1–2.5 mg po), particularly if at increased risk of bleeding. If more rapid reversal is required because the patient requires urgent surgery, vitamin K (≤ 5 mg po) can be given with the expectation that a reduction of the INR will occur in 24 h. If the INR is still high, additional vitamin K (1–2 mg po) can be given
INR ≥ 9.0; no significant bleeding	Hold warfarin therapy and give higher dose of vitamin K (2.5–5 mg po) with the expectation that the INR will be reduced substantially in 24–48 h. Monitor more frequently and use additional vitamin K if necessary. Resume therapy at an appropriately adjusted dose when INR is therapeutic.
Serious bleeding at any elevation of INR	Hold warfarin therapy and give vitamin K (10 mg by slow IV infusion), supplemented with FFP, PCC, or rVlla, depending on the urgency of the situation; vitamin K can be repeated q12h
Life-threatening bleeding	Hold warfarin therapy and give FFP, PCC, or rVlla supplemented with vitamin K (10 mg by slow IV infusion). Repeat, if necessary, depending on INR
Administration of vitamin K	In patients with mild to moderately elevated INRs without major bleeding, give vitamin K orally rather than subcutaneously

* FFP = fresh frozen plasma; rVlla = recombinant factor Vlla; po = per oral

นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังได้รับ FFP ซึ่งมี coagulation factor II, VII, X เป็นองค์ประกอบ แต่จากแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ พ.ศ. 2553¹

พบว่าทำให้ FFP กรณีมีภาวะเลือดออกรุนแรง ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออกเลย จึงไม่จำเป็นต้องได้รับ FFP แต่ที่แพทย์พิจารณาให้ FFP อาจเพื่อหวังผลในการลด INR ได้ทันทีที่ได้รับ เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย เพราะผลของการให้ vitamin K1 ชนิดรับประทานใช้เวลาประมาณ 24 ชั่วโมงหลังให้จึงจะเห็นผลในการลดค่า INR ในขณะที่ผลการให้ FFP จะลด INR ได้ทันทีและให้ผลต่อเนื่อง 12 - 24 ชั่วโมง⁷ หลังการให้ FFP ยูนิตแรก ผู้ป่วยมีอาการคันทั้งตัว แพทย์สงสัยว่าเกิดจาก FFP ที่ได้รับ (จัดเป็น DRPs ชนิด adverse product reaction) จึงให้ CPM 10 mg iv stat เพื่อบรรเทาอาการคัน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น จึงพิจารณาให้ FFP ยูนิตที่ 2 ต่อไป เมื่อวัดค่า PT และ INR ในวันที่ 2 ของการนอนโรงพยาบาล พบว่าลดลงมาในช่วงเป้าหมาย (PT 28.2 วินาที และ INR 2.27)

เมื่อค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย แพทย์จึงเริ่มให้ warfarin เข้าไปใหม่ โดยเริ่มให้ในขนาดต่ำ คือ warfarin (3) 1xhs ในวันอังคาร พุธ ศุกร์ และเสาร์ (9 มก./สัปดาห์) ในวันที่ 31/5/57 ดังรูปที่ 1 โดยปรับลดลงจากขนาดเดิม 57% ซึ่งขนาดเดิมที่ได้รับคือ 21 มก./สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin และหลังจากเริ่มในขนาด 9 มก./สัปดาห์ไป 2 วัน ได้มีการตรวจ INR ในวันที่ 4 ของการนอนโรงพยาบาลพบว่าผู้ป่วยมี INR ต่ำกว่าช่วงเป้าหมาย (PT 20.8 วินาที INR 1.7) แพทย์จึงปรับขนาดยาเพิ่มเป็น warfarin (3) 1xhs ในวันจันทร์ พุธ และศุกร์ และ ½ xhs ในวันอาทิตย์ (10.5 มก./สัปดาห์) ซึ่งปรับขนาดเพิ่ม 16% และในวันที่ discharge แพทย์ได้มีการปรับขนาดยาก่อนการกลับบ้านเป็น warfarin (3) 1xhs ในวันจันทร์ พุธ ศุกร์ และอาทิตย์ (12 มก./สัปดาห์) ปรับเพิ่ม 15% และนัดติดตามที่คลินิกโรคหัวใจ ในอีก 1 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม ช่วงที่มีการปรับขนาดยา ควรมีการติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด เนื่องจาก vitamin K มี half life นานประมาณ 26 - 193 ชั่วโมง (1 - 8 วัน) และการกำจัดออกจากร่างกายจะใช้เวลาประมาณ 1 เดือน (3 - 5 half life) ค่า INR อาจเปลี่ยนแปลงอีก โดยเมื่อหลังจาก vitamin K ถูกกำจัดออกหมด ค่า INR อาจเพิ่มขึ้นจนอยู่นอกช่วงเป้าหมายได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยรายนี้ซึ่งมี hemodynamic ไม่คงที่ จากการมีภาวะ AF with SVR ซึ่งจะทำให้ค่า INR เปลี่ยนแปลงได้มาก ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตตัวเอง เกี่ยวกับความผิดปกติของภาวะเลือดออก และรีบมาพบแพทย์



รูปที่ 1 แสดง timeline ของการให้ยา warfarin และการปรับขนาดยา warfarin หลังแก้ไขภาวะ warfarin overdose

สรุป

ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ warfarin overdose จากการได้รับยา 2 ชนิดที่มีอันตรกิริยาต่อกัน มีผลทำให้ค่า INR > 12 โดยไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออก การจัดการตามแนวทางคือให้หยุด warfarin ก่อน และให้ vitamin K ชนิดรับประทานในขนาด 2.5 - 5 มก. โดยไม่จำเป็นต้องให้ FFP ค่า INR จะลดลงมาอยู่ในช่วงเป้าหมายใน 24 - 48 ชั่วโมง แต่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ FFP ร่วมด้วยเนื่องจากหวังผลการลด INR ทันที เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก เมื่อค่า INR ลดลงอยู่ในช่วงเป้าหมายจึงเริ่มให้ warfarin เข้าไปใหม่ โดยให้ในขนาดต่ำกว่าก่อนแล้วค่อยปรับขนาดยาตามค่า INR โดยควรติดตามค่า INR อย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้ เกสัชกรควรมีบทบาทในการช่วยตรวจสอบปัญหาด้านยา รวมทั้งอันตรกิริยาต่อกันของยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น และควรให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย เพื่อลดปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมระดับยา warfarin รวมทั้งแนะนำวิธีการสังเกตตัวเองเมื่อเกิดความผิดปกติของภาวะเลือดออก หากพบความผิดปกติใด ๆ ให้ผู้ป่วยรีบมาพบแพทย์ทันทีแม้จะไม่ถึงกำหนดวันนัดก็ตาม

References

- Silaruks S, Kanjanavanit R, Phrommintikul A, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of H.M. the King, 2010.
- Wella BG, Dipiro JT, Schinghammer TL, Dipiro CV. Pharmacotherapy handbook. 8th ed. USA. McGrawHill, 2012.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e44s-88s.
- Tatro DS. Drug interaction facts. USA. Wolters Kluwer Health, 2014.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). *Chest* 2008;133:160-198.
- McEvoy GK (editor). AHFS drug information. Bethesda. American Society of Health System Pharmacist, 1998: p.3558.
- Garcia DA, Crowther MA. Reversal of warfarin: case based practice recommendations. *Circulation* 2012;125:2944-2947.
- International standard product information for Konakion (1 April 2008) and Konakion MM paediatric (30 November 2006).