

รายงานกรณีศึกษา: อันตรกิริยาค่อนข้างของยาแผ่นแปะเอสเฟลอร์ไบโพรเฟนกับยาวาร์ฟาริน
ที่เหนี่ยวนำให้ระดับไอเอ็นอาร์เพิ่มขึ้น
A Case Report: Esflurbiprofen Patch and Warfarin Interaction Leading to Increased INR Levels

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

เฉลิมพล ศรีสุวรรณ และ รัศมี ลิปะไพวงษ์*

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

*Corresponding author: l_russamee@hotmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2568;20(3):319-325.

Chalermpon Srisuwan and Russamee Leepraphaiwong*

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

*Corresponding author: l_russamee@hotmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2025;20(3):319-325.

บทคัดย่อ

Esflurbiprofen patch เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID) รูปแบบแผ่นแปะใช้เฉพาะที่ มีผลเพิ่มระดับ (International normalized ratio; INR) และความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกของยา warfarin บทความนี้นำเสนอกรณีศึกษา ผู้ป่วยชายไทย อายุ 71 ปี เป็นโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin 17.5 mg/week สามารถคงระดับ INR ให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมในการรักษา (therapeutic range) 2.00 - 3.00 ตลอด ผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นเป็น 21 mg/week เนื่องจากระดับ INR ลดลงเหลือ 1.70 โดยไม่พบสาเหตุที่แน่ชัด และนัดติดตามระดับ INR ภายใน 2 สัปดาห์ ก่อนถึงวันนัด 2 - 3 วัน ผู้ป่วยซื้อยา esflurbiprofen patch 40 mg/day ใช้เองร่วมกับ warfarin พบว่าระดับ INR สูงขึ้นเป็น 6.71 แต่ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติใดๆ เมื่อหยุดยา warfarin 4 วัน และเริ่มรับประทานยา warfarin 17.5 mg/week ร่วมกับหยุดใช้ยา esflurbiprofen patch ภายหลัง 2 สัปดาห์ถัดมา ระดับ INR ของผู้ป่วยลดลงเหลือ 2.00 ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์จึงควรระวังความเสี่ยงภาวะเลือดออกของผู้ป่วยที่ใช้ยา esflurbiprofen patch และ warfarin รวมถึงการติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: แผ่นแปะเอสเฟลอร์ไบโพรเฟน; วาร์ฟาริน; ไอเอ็นอาร์; อันตรกิริยาของยา; ภาวะเลือดออก

Abstract

Esflurbiprofen patch is a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that may increase the international normalized ratio (INR) and the risk of bleeding in patients taking warfarin. This article presents a case study of a 71-year-old Thai male with atrial fibrillation who was maintained on warfarin at a dose of 17.5 mg/week, achieving a stable INR within the therapeutic range of 2.00 - 3.00. Due to an unexplained decrease in INR to 1.70, his warfarin dose was increased to 21 mg/week. Two to three days before his follow-up appointment, the patient self-administered an esflurbiprofen patch 40 mg/day in addition to warfarin. Consequently, his INR increased markedly to 6.71, although no abnormal bleeding was observed. Warfarin was temporarily discontinued for four days, and upon resuming a dose of 17.5 mg/week while discontinuing the esflurbiprofen patch, the patient's INR returned to 2.00 after two weeks. This case highlights the potential risk of increased INR and bleeding associated with esflurbiprofen patch use in patients on warfarin. Healthcare professionals should be aware of this interaction and closely monitor INR levels in such patients.

Keywords: esflurbiprofen patch; warfarin; INR; drug interaction; bleeding

Editorial note

Manuscript received in original form: April 13, 2025;

Revision notified: June 5, 2025;

Revision completed: June 5, 2025;

Accepted in final form: June 5, 2025;

Published online: September 30, 2025.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

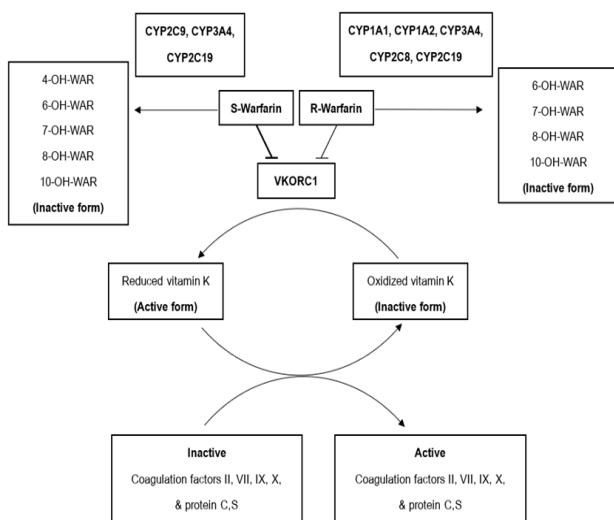
บทนำ

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในกลุ่ม coumarin derivatives ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเค (vitamin K-dependent coagulation factors) จึงจัดเป็นยาในกลุ่ม vitamin K antagonist (VKA)¹ ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของหลอดเลือด (thromboembolism) เช่น ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic heart valves) ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และภาวะอื่นที่เกี่ยวข้องกับการอุดตันของลิ่มเลือด^{2,3} warfarin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1

(VKORC1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการผันกลับของวิตามินเคในร่างกาย (recycle of vitamin K) โดยยับยั้งการเปลี่ยนจาก oxidized vitamin K ไปเป็น reduced vitamin K ซึ่งเป็นรูปแบบที่ร่างกายสามารถนำไปใช้ในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ การยับยั้งดังกล่าวส่งผลให้กระบวนการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเคลดลง ได้แก่ Coagulation factors II, VII, IX และ X รวมถึง Protein C และ Protein S จึงทำให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดได้ช้าลง¹⁻⁴

Warfarin เป็น racemic mixture ซึ่งประกอบด้วย 2 enantiomers ได้แก่ R-warfarin และ S-warfarin ในอัตราส่วนที่เท่ากัน โดย S-warfarin มีความแรงในการยับยั้งเอนไซม์ VKORC1 มากกว่า R-warfarin ประมาณ 3 - 5 เท่า ในขณะที่

R-warfarin มีค่าครึ่งชีวิต (Half-life: $T_{1/2}$) ที่ยาวนานมากกว่า S-warfarin เฉลี่ย 45 ชั่วโมง และ 29 ชั่วโมง ตามลำดับ warfarin ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ใกล้เคียงร้อยละ 100 ตัวยามีคุณสมบัติจับกับอัลบูมิน (albumin) ซึ่งเป็นโปรตีนในพลาสมาได้สูงถึงประมาณร้อยละ 99 โดย S-warfarin ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลักผ่านเอนไซม์ CYP2C9 (Major) และบางส่วนโดย CYP3A4 และ CYP2C19 ในขณะที่ R-warfarin ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์หลายชนิด ได้แก่ CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 และ CYP2C19 กระบวนการเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้เกิดสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ¹⁻⁴ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา warfarin (ดัดแปลงจาก Ma and Lu, 2011)⁵

เนื่องจาก warfarin เป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ ทำให้ต้องระมัดระวังในการใช้ยาโดยเฉพะอันตรกิริยาของยา warfarin กับยาอื่น ซึ่งอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สำคัญและพบได้บ่อย คือ ภาวะเลือดออกผิดปกติ¹⁻⁴

Esflurbiprofen patch เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID) ใน กลุ่ม propionic acid derivatives รูปแบบแผ่นแปะสำหรับใช้เฉพาะที่ โดยออกฤทธิ์ลดอาการปวดและการอักเสบผ่านทางผิวหนัง เหมาะสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) ตัวยาคือ S-enantiomer ของยา flurbiprofen ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenases แบบไม่เฉพาะเจาะจง (non-selective COX inhibitor) โดย S-Flurbiprofen มีความแรงในการยับยั้งเอนไซม์ COX มากกว่า R-flurbiprofen ถึง 1,000 เท่า⁶ มีระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังเป็นรูปแบบ (transdermal drug delivery systems; TDDS) สามารถแทรกซึมผ่านผิวหนังและถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายได้⁷⁻⁹

esflurbiprofen patch ได้รับการพัฒนาในรูปแบบแผ่นแปะแบบเทป (tape-type patch) ซึ่งแตกต่างจากแผ่นแปะแบบเจล (gel-type patch) ของ flurbiprofen ที่ใช้ในอดีต โดยรูปแบบใหม่นี้ ออกแบบเพื่อเพิ่มการยึดเกาะกับผิวหนังและความยืดหยุ่นในการใช้งาน ทั้งยังช่วยให้ตัวยาคซึมผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดีขึ้น ด้วยคุณสมบัติของ esflurbiprofen ซึ่งเป็นโมเลกุลขนาดเล็ก ตัวยาคสามารถซึมลึกถึงระดับเนื้อเยื่อส่วนลึก (deep tissue) ผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มไขข้อ (synovial tissue) และน้ำเลี้ยงไขข้อ (Synovial fluid) ได้ในปริมาณที่สูงขึ้น จากรายงานการศึกษาของระดับความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อหลังการใช้ esflurbiprofen patch 20 mg เป็นเวลา 12 ชั่วโมง พบว่ามีความเข้มข้นของยาในเยื่อหุ้มไขข้อสูงกว่า flurbiprofen patch 40 mg ถึง 14.80 เท่า (84.50 ± 56.00 ng/g เทียบกับ 5.70 ± 2.10 ng/g) และในน้ำเลี้ยงไขข้อสูงกว่า 32.70 เท่า (149.00 ± 44.90 ng/mL เทียบกับ 4.55 ± 3.66 ng/mL) ตามลำดับ^{7,10}

ภายหลังการใช้ esflurbiprofen patch 40 mg เพียงครั้งเดียว (single dose) เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าอัตราการดูดซึมผ่านผิวหนัง (Transdermal absorption ratio) วัดได้ ร้อยละ 48.34 ± 16.70 โดยมีค่าครึ่งชีวิต 8.60 ± 0.615 ชั่วโมง วัดระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา (maximum concentration; Cmax) เท่ากับ 751 ± 360 ng/mL เวลาที่ใช้ของยาในกระแสเลือดถึงความเข้มข้นสูงสุด (time to maximum concentration; Tmax) เท่ากับ 17.70 ± 5.94 ชั่วโมง และค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the curve; AUC_{0-infinity}) เท่ากับ $19,000 \pm 9,390$ ng·h/mL⁷ ตัวยาคสามารถจับ albumin ในพลาสมาได้ดีถึงร้อยละ 99 ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C9 (CYP2C9 substrate) รวมถึงกระบวนการคอนจูเกชัน (conjugation) โดยจับกับสารบางชนิด คือ กลูคูโรนิกแอซิด (glucuronic acid) และซัลเฟต (sulfate) ขับออกผ่านทางปัสสาวะเล็กน้อยในรูปของสารต้นแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged compound) และในรูปของสารเมแทบอลิท์คอนจูเกต (conjugated metabolites) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สำคัญและพบได้บ่อย ได้แก่ อาการทางผิวหนังบริเวณที่แปะยา เช่น ผื่น (rash), ผิวหนังแดง (erythema), คัน (pruritus) และการอักเสบของผิวหนัง (dermatitis) รวมถึงอาจมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ (nausea), อาเจียน (vomiting), รู้สึกไม่สบายท้อง (abdominal discomfort) และอาจพบแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcer) ได้ ในบางกรณี นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าการใช้ยาอาจส่งผลให้ระดับ blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine (SCr) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย^{7,11,12}

จากข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา esflurbiprofen และ warfarin ข้างต้น พบว่าการใช้ยา esflurbiprofen patch อาจก่อให้เกิดอันตรกิริยากับ warfarin ผ่านกลไกการแย่งกันเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ CYP2C9 รวมถึงการแย่งจับโปรตีน albumin ในพลาสมา ซึ่งอาจส่งผลให้ระดับ INR

เพิ่มสูงขึ้น และทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก⁷ กรณีศึกษาจึงมีความสำคัญในการช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ที่เกี่ยวข้องตระหนักถึงความเสี่ยงดังกล่าว เพื่อให้สามารถ เฝ้าระวังและติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด รวมถึงการจัดการที่ ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย esflurbiprofen patch และ warfarin

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 71 ปี

ประวัติความเจ็บป่วยและการใช้ยา

2 - 3 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดกล้ามเนื้อ บริเวณหลัง จึงตัดสินใจไปปรึกษาที่ร้านขายยาและได้ซื้อยา esflurbiprofen patch 40 mg แปะ 1 แผ่น ทุก 24 ชั่วโมง

โรคประจำตัว

1. โรคเส้นหัวใจเอออร์ติกตีบอย่างรุนแรง (severe aortic stenosis; severe AS) ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกเทียมด้วยลิ้นชนิดเนื้อเยื่อที่ทำจากเยื่อหุ้มหัวใจวัว (INSPIRIS RESILIA No. 23) เมื่อวันที่ 14 พฤษภาคม พ.ศ. 2567
2. โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ 1 เส้น (single vessel disease; SVD) ได้รับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ 1 เส้น (coronary artery bypass grafting; CABGx1) เมื่อวันที่ 14 พฤษภาคม พ.ศ. 2567
3. โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin โดยเริ่มรับประทาน ตั้งแต่วันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ. 2567
4. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus; T2DM)
5. โรคความดันโลหิตสูง (hypertension; HTN)
6. โรคเกาต์ (gout)

อาการสำคัญ

มาพบแพทย์ตามนัดที่คลินิกศัลยศาสตร์หัวใจและทรวงอก (cardiovascular thoracic surgery; CVT) อาการปกติ สบายดี ไม่เหนื่อย ไม่มีบวมหรือจุดเลือดออก

ประวัติการใช้ยาก่อนมาตามนัดคลินิก

1. aspirin 81 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้าทันที
2. warfarin 5 mg รับประทานครั้งละ 1/2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน 17.5 mg/week
(หมายเหตุ: เริ่มใช้ยา warfarin ครั้งแรก เมื่อวันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 ถึง 27 กันยายน พ.ศ. 2567 สามารถรักษาระดับ INR 2.00 - 3.00 ตลอด แต่มีการปรับขนาดยา warfarin ใหม่ ในวันที่

27 กันยายน พ.ศ. 2567 เนื่องจากระดับ INR น้อยกว่า 2.00 ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด เป็น warfarin 3 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน 21 mg/week)

3. esflurbiprofen patch 40 mg แปะ 1 แผ่น ทุก 24 ชั่วโมง
(หมายเหตุ: ยาเพิ่มใหม่ ผู้ป่วยซื้อยาใช้เอง โดยเริ่มใช้ยาก่อนวันนัดพบแพทย์ที่คลินิกประมาณ 2 - 3 วัน)

4. orphenadrine citrate 35 mg + paracetamol 450 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น (เวลาปวด)

5. paracetamol 300 mg + codeine phosphate 15 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น (เวลาปวด)

6. colchicine 0.6 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

7. atorvastatin 40 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเย็น

8. ezetimibe 10 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเย็น

9. canagliflozin 100 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

10. sitagliptin 100 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

11. metformin 500 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น

12. enalapril 20 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น

13. bisoprolol 2.5 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น

14. furosemide 40 mg รับประทานครั้งละ 1/2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

15. omeprazole 20 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า 30 นาที

16. senna glycosides 7.5 mg รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน

ยาทุกรายการที่ผู้ป่วยได้รับเป็นยาที่ใช้ในขนาดยาเดิมและรับประทานอย่างต่อเนื่องรวมระยะเวลามากกว่า 6 เดือน โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดหรือชนิดของยา ยกเว้นยา warfarin ที่มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นในการนัดหมายคลินิกครั้งก่อน และยา esflurbiprofen patch 40 mg ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ที่ผู้ป่วยเริ่มใช้เพิ่มเติม เพื่อรักษาอาการปวดกล้ามเนื้อบริเวณหลัง

ผลการตรวจร่างกาย (วันที่ 22 พฤศจิกายน พ.ศ. 2567)

Vital sign: BP 132/80 mmHg, HR 64/min, BW 76 kg

General appearance: alert, not pale, no jaundice

Heart: normal S₁S₂, no murmur, valve click

Lungs: clear both lungs, equal breath sound, no pleural effusion, no congestion

Extremities: no edema

Skin: no petechiae, no ecchymosis

สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านเคมีคลินิก (clinical chemistry) และโลหิตวิทยาคลินิก (clinical hematology) อยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตาม ไม่พบข้อมูลผลการตรวจการทำงานของตับ (liver function test) ระดับ albumin และการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid function test) สำหรับน้ำหนักตัว (body weight) มีการบันทึกไว้เพียงครั้งเดียว โดยมีค่าน้ำหนัก 76 กิโลกรัม

การสัมภาษณ์เพิ่มเติมและการดูแลรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาล

จากผลการตรวจระดับ INR ของผู้ป่วย เมื่อวันที่ 22 พฤศจิกายน พ.ศ. 2567 พบว่า ระดับ INR เท่ากับ 6.71 ซึ่งสูงกว่าช่วงที่เหมาะสมในการรักษา คือระดับ INR 2.00 - 3.00 เดิมผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง เกสเซอร์ประจำคลินิก CVT ได้สัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อประเมินปัจจัยที่อาจมีผลต่อระดับ INR พบว่าผู้ป่วยรับประทานยา warfarin ได้ถูกต้องตามคำสั่งแพทย์อย่างสม่ำเสมอ ไม่ดื่มหรือขาดยา ไม่ดื่มแอลกอฮอล์หรือสูบบุหรี่ ไม่ใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพร ร่วมกับ ผู้ป่วยยังคงรับประทานผักใบเขียวในปริมาณปกติ เช่นเดิม และไม่มีภาวะหรืออาการทางคลินิกที่อาจก่อให้เกิดอันตราย

กิริยาระหว่างโรคกับยา warfarin (disease-drug interaction) เช่น อาการไข้ (fever) ท้องเสีย (diarrhea) ภาวะติดเชื้อ (sepsis) หรือภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นต้น จากการสอบถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับประวัติการใช้ยา ผู้ป่วยแจ้งว่าได้เริ่มใช้ยาแผ่นแปะ esflurbiprofen patch 40 mg วันละ 1 แผ่น ทุก 24 ชั่วโมง เพื่อบรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อบริเวณหลัง โดยเริ่มใช้ยาประมาณ 2 - 3 วันก่อนมาพบแพทย์ นอกจากนี้ จากการทบทวนประวัติการใช้ยา warfarin ในนัดหมายคลินิกครั้งก่อน พบว่ามีการปรับเพิ่มขนาดยา warfarin จาก 17.5 mg/week เป็น 21 mg/week คิดเป็นขนาดยาต่อสัปดาห์ (total weekly dose; TWD) เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.00 จากข้อมูลดังกล่าว คณะผู้รักษาประเมินว่าระดับ INR ที่เพิ่มสูงขึ้นในครั้งนี้ อาจเกิดจากผลรวมของการใช้ยาตัวใหม่ คือ esflurbiprofen patch ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NSAID ที่อาจมีอันตรกิริยากับ warfarin และการปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นในนัดหมายคลินิกครั้งก่อน

เนื่องจาก ผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติใด ๆ ปรากฏให้เห็นระหว่างการประเมิน คณะผู้รักษามีความเห็นให้หยุดยา warfarin เป็นเวลา 4 วัน จากนั้นเริ่มกลับมาใช้ยา warfarin ขนาดลดลงเป็น 5 mg รับประทานครั้งละ 1/2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน คิดเป็นขนาดยา 17.5 mg/week ซึ่งเป็น TWD ที่ลดลงร้อยละ 16.67 จากขนาดยาเดิม พร้อมกันนี้ได้ให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยา esflurbiprofen patch ที่เพิ่งเริ่มใช้เพิ่มเติม และวางแผนติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด โดยนัดตรวจซ้ำหลังจากนั้น 2 สัปดาห์ ผลการตรวจพบว่าระดับ INR ลดลงเหลือ 2.00 ซึ่งอยู่ในช่วงของการรักษาอย่างเหมาะสม

ตารางที่ 1 ประวัติการรับประทานยา warfarin, ระดับ INR, แนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin

วันเดือน/ปี การทดสอบ	23/5/67 (วันจำหน่ายผู้ป่วย)	31/5/67	28/6/67	02/8/67	27/9/67	22/11/67	6/12/67
PT (second)	-	26.6	23.3	21.4	18.2	64.2	21.70
INR	-	2.54	2.24	2.05	1.70	6.71	2.00
Warfarin (mg/week)	เริ่มรับประทาน Warfarin 5 mg 1/2x1 hs (17.5 mg/week)	17.5	17.5	17.5	21	17.5	17.5
การจัดการและปรับ ขนาดยา Warfarin	-	ใช้ยา Warfarin ขนาดเดิม	ใช้ยา Warfarin ขนาดเดิม	ใช้ยา Warfarin ขนาดเดิม	ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น เป็น Warfarin 3 mg 1x1 hs (21 mg/week)	หยุด Warfarin 4 วัน และปรับลดขนาดยาเป็น Warfarin 5 mg 1/2x1 hs (17.5 mg/week) ร่วมกับหยุดใช้ยา Esflurbiprofen patch	ใช้ยา Warfarin ขนาดเดิม

หมายเหตุ ○ หมายถึง เริ่มใช้ยา Esflurbiprofen patch 40 mg แผ่น 1 แผ่น ทุก 24 ชั่วโมง ● หมายถึง หยุดใช้ยา

อภิปรายกรณีศึกษา

จากการทบทวนประวัติการรักษา ประวัติการใช้ยา รวมถึงข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพิ่มเติม พบว่าสาเหตุที่ระดับ INR สูงขึ้น ได้แก่ การปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นในนัดหมายคลินิกครั้งก่อน และการใช้ยา esflurbiprofen patch ร่วมกับ warfarin สรุปประเด็นสำคัญได้ดังนี้

การปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้น

จากข้อมูลประวัติการรับประทานยา warfarin, ระดับ INR, แนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin ดังตารางที่ 1 พบว่าเมื่อวันที่ 27 กันยายน พ.ศ. 2567 ระดับ INR ของผู้ป่วยลดลงจาก 2.05 เป็น 1.70 ภายหลังรับประทานยา warfarin 17.5 mg/week ในขนาดเท่าเดิม เมื่อตรวจสอบระดับ INR ย้อนหลังของผู้ป่วย ตั้งแต่เริ่มรับประทานยา warfarin 17.5 mg/week ในช่วงวันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 ถึง 27 กันยายน พ.ศ. 2567 พบว่า ระดับ INR มีแนวโน้มลดลงจากเดิมในทุกการนัดหมายคลินิกจาก 2.54 เป็น 2.24 เป็น 2.05 และ 1.70 ตามลำดับ โดยไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ที่แน่ชัด แต่อาจเป็นผลจากการฟื้นตัวของผู้ป่วย (patient's condition) หลังนอนพักรักษาตัวที่โรงพยาบาลช่วงวันที่ 13 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 ถึง 24 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 เพื่อเข้ารับการรักษาผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกเทียมและผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ เมื่อวันที่ 14 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 โดยส่งผลให้การทำงานของร่างกายกลับเข้าสู่ภาวะสมดุลมากขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีความไวต่อ warfarin (warfarin sensitivity) ลดลง รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของการบริโภคปริมาณวิตามินเคที่ได้รับจากอาหาร (dietary intake of vitamin K) ส่งผลให้ระดับ INR ลดลงได้³

คณะผู้รักษาพิจารณาปรับ warfarin เพิ่มขึ้นเป็น warfarin 3 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน คิดเป็น 21 mg/week ซึ่งเป็น TWD ที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.00 โดยพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจากแนวโน้มระดับ INR ที่ลดลงในทุกการนัดหมายคลินิก และปรับวิธีการบริหารยาให้ง่ายกับผู้ป่วย ซึ่งเป็นการปรับขนาดยา warfarin ใหม่ก่อนนัดหมายผู้ป่วยเข้ามาพบที่คลินิกอีกครั้งในวันที่ 22 พฤศจิกายน พ.ศ. 2567 และวัดระดับ INR ได้ 6.71 แม้ว่าแนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.00 ในผู้ป่วยรายนี้มีความแตกต่างจากแนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin คือ ระดับ INR ที่ลดลงจากเป้าหมายเป็นครั้งแรก (target INR) ซึ่งแต่เดิมสามารถปรับได้ตามเป้าหมายมาก่อน (อยู่ในช่วง ± 0.50 target INR) ตามแนวทางจะพิจารณาคงขนาดยา warfarin เดิม และนัดตรวจวัดระดับ INR อีกครั้งภายใน 1 - 2 สัปดาห์¹⁴

อย่างไรก็ตาม การปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.00 ไม่น่าเป็นสาเหตุหลักที่ส่งผลให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น จาก 1.70 เป็น 6.71 จากแนวทางการปรับขนาดยา warfarin ตาม

Institute for Clinical Systems Improvement Health Care Guideline Antithrombotic Therapy 2013 (ICSI Health Care Guideline Antithrombotic Therapy 2013) ได้คาดการณ์การปรับขนาด TWD ของ warfarin เพิ่มขึ้นหรือลดลงร้อยละ 15.00 จะส่งผลให้ระดับ INR เปลี่ยนแปลงประมาณ 1.00 ในทำนองเดียวกัน การปรับขนาดยาร้อยละ 10.00 จะทำให้ระดับ INR เปลี่ยนแปลงประมาณ 0.70 - 0.80¹⁶

ทั้งนี้ ประสิทธิภาพการปรับขนาดยา warfarin ของคณะผู้รักษา ยังไม่พบว่าการปรับ warfarin เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.00 เพียงอย่างเดียวจะส่งผลให้ระดับ INR ออกนอกช่วงมากเกินที่เหมาะสม เว้นแต่จะมีปัจจัยอื่นที่ส่งเสริมให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา ปัจจัยด้านพันธุกรรม ปัจจัยทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลการตรวจวัดระดับ INR คลาดเคลื่อน ภาวะโรคร่วมที่มีผลต่อการสังเคราะห์และการสลายตัวของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ปริมาณการบริโภควิตามินเคในอาหารที่เปลี่ยนแปลง ปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์หรือการสูบบุหรี่ อันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่น รวมถึงอาหารเสริมและสมุนไพร เป็นต้น^{1,14} ดังนั้น การปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้น ร้อยละ 20.00 ไม่น่าส่งผลให้ระดับ INR ออกนอกช่วงมากเกินเป้าหมายที่ต้องการ ทั้งนี้ อาจแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด เมื่อมีการปรับขนาดยา warfarin

อันตรกิริยาระหว่างยา esflurbiprofen patch และ warfarin

เมื่อตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า คู่ยาที่ทำให้ระดับ INR สูงขึ้น คือ esflurbiprofen patch และ warfarin โดยผู้ป่วยเริ่มใช้ esflurbiprofen patch 40 mg แผ่น ทุก 24 ชั่วโมง ซึ่งได้รับจากร้านยาประมาณ 2 - 3 วันก่อนมาตามนัดคลินิก เนื่องจากมีอาการปวดกล้ามเนื้อบริเวณหลัง

จากรายงานการศึกษาของ Choi และคณะ¹⁷ ในปี พ.ศ. 2553 ที่ประเมินปัจจัยเสี่ยงที่อาจส่งผลให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น หลังจากที่มีการเริ่มใช้ NSAID ร่วมกับ warfarin ในผู้ป่วยทั้งหมด 98 ราย โดยศึกษาแบบเคส-คอนโทรล (case-control study) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มกรณีศึกษา (case group) คือ ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin และมีระดับ INR เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15.00 หลังจากเริ่มใช้ NSAID และกลุ่มควบคุม (control group) คือ ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin และเริ่มใช้ NSAID แต่ไม่มีระดับ INR เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 15.00 จากผลการศึกษา พบว่ากลุ่มผู้ป่วยจำนวน 39 ราย (ร้อยละ 39.80) มีระดับ INR เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15.00 หลังจากเริ่มใช้ NSAID ร่วมกับ warfarin โดยผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 15.40) จำเป็นต้องลดขนาดยา warfarin หลังจากหยุดยาอย่างน้อย 1 วัน และผู้ป่วย 19 ราย (ร้อยละ 48.70) ที่ต้องลดขนาดยา warfarin เพียงอย่างเดียว ในทางตรงกันข้าม กลุ่มผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 60.20) ที่ไม่มีระดับ INR เพิ่มขึ้นเกินร้อยละ 15 หลังจากเริ่มใช้ NSAID ร่วมกับ warfarin พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 3 ราย (ร้อยละ 5.10) เท่านั้นที่ต้องลดขนาดยา

warfarin เพียงอย่างเดียว เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) ของปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ระดับ INR เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ NSAID ร่วมกับ warfarin พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของระดับ INR ได้แก่ ขนาดยา warfarin ที่ใช้เป็นประจำมากกว่า 40 mg/week (odds ratio = 19.46, 95% CI = 3.15 - 120.34, P-value = 0.001) การใช้ยาอื่นที่มีอันตรกิริยาร่วมกับ warfarin (odds ratio = 3.16, 95% CI = 1.17 - 8.54, P-value = 0.02) ระดับ INR พื้นฐานต่ำ (odds ratio = 0.20, 95% CI = 0.05 - 0.86, P-value = 0.03) และการใช้ meloxicam ซึ่งมีความเสี่ยงสูงสุดในยาในกลุ่ม NSAID (odds ratio = 4.88, 95% CI = 1.23 - 19.45, P-value = 0.03)

ทั้งนี้ ในการศึกษาของ Choi และคณะ¹⁷ มีรายงานของภาวะเลือดออกในผู้ป่วย 5 ราย ประกอบด้วยภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) 1 ราย (จากการใช้ ibuprofen) ภาวะเลือดกำเดาไหล (epistaxis) 2 ราย (จากการใช้ fenoprofen และ aceclofenac) ภาวะไอเป็นเลือด (hemoptysis) 1 ราย (จากการใช้ ibuprofen) และภาวะเลือดออกในกล้ามเนื้อ (muscle hematoma) 1 ราย (จากการใช้ fenoprofen) จากรายงานการศึกษาข้างต้น แสดงให้เห็นว่าการใช้ NSAID ร่วมกับ warfarin ส่งผลให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น และทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้ โดยผ่านกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง NSAID และ warfarin ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแย่งกันเปลี่ยนสภาพที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP และการแย่งจับโปรตีนอัลบูมินในพลาสมา¹⁷ แม้ว่าประเภทของ NSAID ที่ใช้ในการศึกษาจะเป็นรูปแบบยารับประทาน และวิเคราะห์ NSAID เพียง 8 ชนิดซึ่งไม่รวม NSAID รูปแบบแผ่นแปะโดยเฉพาะที่อย่าง esflurbiprofen patch แต่ด้วยกลไกการเกิดอันตรกิริยาที่เหมือนกัน รวมถึง esflurbiprofen patch มีระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังเป็นรูปแบบ TDDS สามารถแทรกซึมผ่านผิวหนังและถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายได้ดี เทียบเท่ากับ NSAIDs ในรูปแบบรับประทาน⁷⁻⁹ คาดว่าสาเหตุหลักของระดับ INR ที่เพิ่มขึ้นจาก 1.70 เป็น 6.71 ดังกรณีศึกษาอาจมาจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง esflurbiprofen patch และ warfarin

จากรายงานข้อมูลยา esflurbiprofen patch ของหน่วยงานกำกับดูแลยา Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) ของประเทศญี่ปุ่น พ.ศ. 2558¹² พบว่าการใช้ยา esflurbiprofen patch 80 mg/day (40 mg x 2 แผ่น/วัน) ติดต่อกัน 7 วัน แปะบริเวณหลังส่วนล่างในผู้ป่วยสุขภาพดีชาวญี่ปุ่น 6 ราย วัดระดับ Cmax และ AUC_{0-23h} (mean ± SD) ได้ 2,710 ± 669 ng/mL และ 47,000 ± 10,100 ng·h/mL ตามลำดับ ส่วนการใช้ยา oral flurbiprofen 120 mg/day (40 mg x 3 เม็ด/วัน) ในผู้ป่วย 14 ราย วัดระดับ Cmax และ AUC_{0-23h} (mean±SD) ณ ระดับยาคงที่ (steady state value) ได้ 4,100 ± 612 ng/mL และ 48,000 ± 7,760 ng·h/mL ตามลำดับ¹² จากข้อมูลข้างต้น พบว่าการใช้ esflurbiprofen patch สามารถดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้

เทียบเท่ากับยา oral flurbiprofen (ระดับ AUC ที่ใกล้เคียงกัน) ในขณะที่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามีความปลอดภัยมากกว่า เมื่อเทียบระดับ Cmax กับยา oral flurbiprofen ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังรูปแบบ TDDS ของ esflurbiprofen patch มีความแตกต่างจากยาที่มีระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังรูปแบบ DDDS (Dermal drug delivery systems) เช่น ยาครีม โลชั่น ซีฟิ่ง และเจล เป็นต้น ซึ่งไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด⁸⁻⁹ การดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้ดีของยาในรูปแบบใช้เฉพาะที่ อาจนำไปสู่การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้มากขึ้น

Esflurbiprofen patch เป็น CYP2C9 substrate ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเปลี่ยน S-warfarin ให้เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การใช้ยา esflurbiprofen patch ร่วมกับ warfarin อาจนำไปสู่การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความรุนแรง เนื่องจาก S-warfarin มีความแรงในการยับยั้งเอนไซม์ VKORC1 มากกว่า R-warfarin จึงส่งผลให้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้มากกว่า ดังนั้น ผลจากการใช้ยาร่วมกันระหว่าง esflurbiprofen patch และ warfarin อาจก่อให้เกิดการแย่งกันเปลี่ยนสภาพที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C9 ส่งผลให้ระดับของ S-warfarin เพิ่มขึ้น และนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของระดับ INR ได้มาก นอกจากนั้น esflurbiprofen patch ยังมีความสามารถในการแย่งจับกับโปรตีนอัลบูมินในพลาสมาได้ดี ซึ่งอาจส่งผลให้ warfarin อยู่ในรูปแบบอิสระมากยิ่งขึ้น (free warfarin) จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น และเสี่ยงเกิดภาวะเลือดออกได้ ทั้งนี้ ยังไม่พบรายงานการศึกษาในอดีตของการใช้ยาทั้ง 2 ตัวร่วมกัน มีเพียงเฉพาะเอกสารกำกับยาของ esflurbiprofen patch ที่ให้ระมัดระวังการใช้ยาร่วมกับ warfarin เนื่องจากอาจเพิ่มฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้⁷ หากพิจารณาถึงข้อมูลข้างต้น จึงคำนึงถึงสาเหตุเรื่องอันตรกิริยาของยามากที่สุดที่ส่งผลให้ระดับ INR เพิ่มขึ้น

แนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin

สำหรับแนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยรายนี้ ยังไม่พบข้อมูลคำแนะนำการปรับขนาดยา warfarin เมื่อใช้ยาร่วมกับ esflurbiprofen patch จากแนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin ที่ระดับ INR อยู่ระหว่าง 5.00 ถึง 9.00 แต่ไม่มีภาวะเลือดออก ให้พิจารณาหยุดยา warfarin 1 - 2 วัน โดยติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าสู่ช่วงการรักษา และให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิม (ปรับขนาดยาลดลงประมาณร้อยละ 20 ของขนาดยาต่อสัปดาห์เดิม) หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงของการเกิดเลือดออก ให้พิจารณาหยุดยาพร้อมกับรับประทาน Vitamin K₁ 1 - 2.5 mg แต่หากมีความแรงตัวในการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin เช่น ต้องเข้ารับการผ่าตัด การให้พิจารณารับประทาน Vitamin K₁ 2.5 - 5 mg เพื่อหวังให้ระดับ INR กลับมาในช่วงการรักษาภายใน 24 ชั่วโมง^{14,15} อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยรายนี้

ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติใด ๆ คณะผู้รักษาตัดสินใจเลือกปรับขนาดยา warfarin ตามระดับ INR ที่วัดได้ โดยยึดหลักตามแนวทางการจัดการและปรับขนาดยา warfarin ที่ระดับ INR อยู่ระหว่าง 5.00 ถึง 9.00 ร่วมกับใช้หลักการหยุด warfarin 1 วัน ระดับ INR จะลดลงประมาณ 0.50 – 1.00¹⁸ จึงพิจารณาให้ผู้ป่วยหยุดยา warfarin 4 วัน และปรับขนาดยา warfarin ลดลงเป็น 5 mg รับประทานครั้งละ 1/2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน คิดเป็น 17.5 mg/week นั่นคือ TWD ลดลงร้อยละ 16.67 ซึ่งเป็น warfarin ขนาดยาเท่าเดิมที่ผู้ป่วยเคยรับประทาน ร่วมกับหยุดใช้ยา esflurbiprofen patch พบว่าภายหลัง 2 สัปดาห์ถัดมา ระดับ INR ของผู้ป่วยลดลงเป็น 2.00 เข้าสู่ช่วงระดับที่เหมาะสมในการรักษา

บทสรุป

การใช้แผ่นแปะ esflurbiprofen patch ร่วมกับยา warfarin อาจมีผลเพิ่มระดับ INR ได้ แม้ว่า esflurbiprofen patch จะไม่ใช่ยา รูปแบบรับประทาน และเป็นการใช้ยาร่วมกันเพียงระยะสั้นก็ตาม การหยุดยา warfarin และ esflurbiprofen patch ควบคู่กับการปรับขนาดยา warfarin ลดลง ส่งผลให้ระดับ INR กลับเข้าสู่ช่วงที่เหมาะสมในการรักษา แม้ในปัจจุบันจะยังไม่มีรายงานการศึกษาที่สนับสนุนการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา esflurbiprofen patch และ warfarin อย่างชัดเจน กรณีศึกษานี้จะช่วยสร้างความตระหนักให้กับบุคลากรทางการแพทย์ในการติดตามระดับ INR และภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองชนิดร่วมกันอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

References

- Wattanasombat S. Anticoagulant: Warfarin. Thai Bull Pharm Sci 2015;5(1):87-98. (in Thai)
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):204S-233S.
- Wattanachai N, Kaewmoongkun S. Warfarin: Pharmacology and factors affecting its response. Srinagarind Med J 2017;32(2):189-199. (in Thai)
- Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. Semin Vasc Med 2003;3(3):221-230.
- Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. Pharmacol Rev 2011;63(2):437-459.
- Toda Y, Sugimoto M, Endo H, et al. S(+)-Flurbiprofen shows potent PGE2 inhibitory activity in inflammatory cells, superior cell transport activity and skin permeability. Pharmacol Pharm 2016;07:305-312.
- LOCOA [package insert]. Tokyo. Taisho Pharmaceutical, 2022.
- Mekjaruskul C. Percutaneous absorption. 2017. (Accessed on Mar. 12, 2025, at https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=390)
- Pather I. Dermal and transdermal drug delivery. 2024. (Accessed on Mar. 12, 2025, at <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3459§ionid=285256652>)
- Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, et al. Plasma pharmacokinetics and synovial concentrations of S-flurbiprofen plaster in humans. Eur J Clin Pharmacol 2016;72(1):53-59.
- Otsuka N, Yataba I, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y, Terada Y. A minimal impact of long-term S-flurbiprofen plaster application on kidney function in osteoarthritis patients. Clin Exp Nephrol 2017;21(6):1060-1067.
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the deliberation results of LOQOA tape. 2015. (Accessed on Mar. 15, 2025, at <https://www.pmda.go.jp/files/000225702.pdf>)
- Meijer K, Kim YK, Schulman S. Decreasing warfarin sensitivity during the first three months after heart valve surgery: implications for dosing. Thromb Res 2010;125(3):224-229.
- Wattanasombat S. Common pitfall in warfarin management. 2016. (Accessed on Mar. 18, 2025, at https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=173) (in Thai)
- The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of H.M. the King. Warfarin guideline. 2010. (Accessed on Mar. 18, 2025, at http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline%281%29.pdf) (in Thai)
- Maddali S, Biring T, Bluhm J, et al. Antithrombotic therapy supplement: health care guideline. 11th edition. Bloomington, MN. Institute for Clinical Systems Improvement, 2013.
- Choi KH, Kim AJ, Son IJ, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. J Korean Med Sci 2010;25(3):337-341.
- Millet I, DaSilva N. Stamford Health Anticoagulation Clinic. 2020. (Accessed on Mar. 23, 2025, at <https://www.stamfordhealth.org/-/media/project/healthcare-websites/stamfordhealth/documents/ac-clinic-protocol-pt--2021-7-2-21-pdf.pdf?rev=1b22695c40cc4c41a081300911861fbd>)