

## การทบทวนการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์

สุณี เลิศสินอุดม<sup>1</sup>, ผันสุ ชุมวรธายี<sup>2</sup>, อภรณ์ ไชยคำ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>คณะเภสัชศาสตร์, <sup>2</sup>คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002 ประเทศไทย

## Drug Use Review of Warfarin in Medicine Ward, Srinagarind Hospital

Sunee Lertsinudom<sup>1</sup>, Pansu Chumworathayi<sup>2</sup>, Aporanee Chaiyakum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Science, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

**หลักการและวัตถุประสงค์:** Warfarin จัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงเนื่องจากมีค่าดัชนีการรักษาแคบ การทบทวนการใช้ยาดังกล่าวและนำข้อมูลมาปรับใช้จะช่วยเพิ่มคุณภาพงานบริการของบุคลากรทางการแพทย์ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนการใช้ warfarin ในด้าน ข้อบ่งใช้ ดัชนีชี้วัดระหว่างการใช้ยาภาวะแทรกซ้อน การจัดการภาวะแทรกซ้อน รวมถึงดัชนีวัดผลการใช้ยา เพื่อสร้างแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม

**วิธีการศึกษา:** จัดทำแนวทางการทบทวนการใช้ยา warfarin โดยทบทวนจากรวบรวมกรณีที่เกี่ยวข้องและขอความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ทบทวนการใช้ยา warfarin จากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่มีการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในระหว่าง พ.ศ. 2547-2550 ซึ่งมีข้อมูลครบถ้วน กับแนวทางที่จัดทำขึ้น

**ผลการศึกษา:** ทบทวนการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วย 85 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 54.1 อายุเฉลี่ย  $53.9 \pm 14.4$  ปี ณ แรกรับผู้ป่วยซึ่งเคยใช้ยา warfarin มาก่อน มีค่า INR อยู่ในเป้าหมายร้อยละ 16 การใช้ยาเป็นไปตามข้อบ่งใช้ร้อยละ 95 ไม่มีการตรวจ hematocrit, platelet count, และ ALT/AST ร้อยละ 14, 16, และ 35 ตามลำดับ สำหรับการเริ่มต้นขนาดยาและการปรับขนาดยา พบว่าเป็นไปตามแนวทางการใช้ยา warfarin ร้อยละ 71 และร้อยละ 68 ตามลำดับ พบว่ามีอาการที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร้อยละ 27 พบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ณ แรกรับคือ เกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงร้อยละ 10 และเกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อยร้อยละ 9

**Background and objective:** Warfarin has been a high alert drug due to its narrow therapeutic index. Its use review and feedback may improve the medical staffs' service quality in efficiency and safety. Objective is to review its use in: justification for use, process indicators, complications and their managements, and outcome indicators in order to develop the institute's proper warfarin use guideline.

**Methods:** Warfarin use guideline was developed based on the literature review and the experts' opinion. The drug use review of warfarin in complete medication chart was done in warfarin-using patients in medicine ward, Srinagarind Hospital, who were admitted during January 2004 and December 2007 in Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand, comparing with the guideline.

**Results:** In a total of 85 patients, we found that 54.1% of them were female, aged  $53.9 \pm 14.4$  year-old. At the time of admission, 68% had been using warfarin, however, their INRs were within optimal range in only 16%. Ninety-five percent of the patients, the use of drug had justified indications. There were lack of necessary laboratory evaluations including hematocrit, platelet count, and ALT/AST in 14%, 16%, and 35%, respectively. There were proper starting and adjusting, when compared to proposed guideline, in 71% and 68%, respectively. There were drug interactions in 27%. On admission, major bleeding and minor bleeding were found in 10% and 9%, respectively.

สำหรับดัชนีวัดผลการใช้ยา warfarin พบว่ามีค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 25

**สรุป:** ปัญหาจากการใช้ยา warfarin ซึ่งทำให้ดัชนีวัดผลการใช้ยาไม่อยู่ในเป้าหมายและมีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา อาจมีสาเหตุมาจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา การเริ่มต้นขนาดยาและการปรับขนาดยาที่ไม่เหมาะสม ซึ่งเป็นปัญหาที่บุคลากรทางการแพทย์สามารถแก้ไขหรือป้องกันมิให้เกิดขึ้นได้ โดยการสร้างแนวทางการใช้ยา warfarin ที่เหมาะสมขึ้น

Outcome indicator of warfarin using (INR) met its goal in only 25%.

**Conclusion:** Most of the warfarin use problems that we found in this study could be prevented, if proper guideline is formulated and most of these problems and their related complications could be managed.

**Keywords:** warfarin, guideline

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(1): 6-13 • Srinagarind Med J 2010; 25(1): 6-13.

## บทนำ

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีประโยชน์ทางคลินิกและมีการใช้อย่างแพร่หลายในหลายข้อบ่งใช้<sup>1</sup> เช่น การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในร่างกาย การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และการรักษาภาวะลิ่มเลือดในปอด สามารถลดอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยได้ ทั้งในแง่ป้องกันหรือลดอัตราการเกิดซ้ำ (primary or secondary prevention)<sup>2</sup> จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงแต่ก็มีความเสี่ยงสูงเช่นกัน เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ พบปัญหาเนื่องจากการใช้ยา warfarin ได้สูงถึงร้อยละ 8<sup>3</sup> ปัญหาที่พบได้แก่ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เป็นต้น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin พบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติได้โดยเฉลี่ย 7.6-16.5 ต่อ 100 patient-years โดยจัดเป็นภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) หรือภาวะเลือดออกถึงแก่ชีวิต (life threatening bleeding) ประมาณ 1.3-2.7 ต่อ 100 patient-years<sup>4,6</sup>

จากการศึกษาของนิสิตตรา พลโคตรและพิมร่าไพแสงอินทร์<sup>7</sup> พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ warfarin สูงถึงร้อยละ 23.3 แบ่งออกเป็นปัญหาผู้ป่วยมีค่า prothrombin time (PT) และ International Normalized Ratio (INR) เพิ่มขึ้นร้อยละ 60 และปัญหาอื่นๆ ร้อยละ 40 ซึ่งแยกเป็นการเกิด bleeding ร้อยละ 14, necrosis ร้อยละ 10, hematoma ร้อยละ 6, bruising ร้อยละ 6 และ hemoptysis ร้อยละ 4 ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ส่วนมากจะได้รับยาอื่นร่วมกับยา warfarin มากกว่า 10 รายการถึง

ร้อยละ 28.9 จากการศึกษาของณัฐวรุฒ มณีขาวและคณะ<sup>8</sup> พบว่าการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเป็นปัญหาที่พบมากที่สุด ร้อยละ 46.4 และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร้อยละ 10.7

จากการศึกษาของดุษณี เกษเมธีการุณและนฤมล เจริญศิริพรกุล<sup>9</sup> พบว่าเกิดปัญหาจากการใช้ยาร้อยละ 69.8 โดยพบความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยมากที่สุดร้อยละ 39.5 รองลงมาเป็นการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร้อยละ 29.8 และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร้อยละ 24.9 นอกจากนี้ การศึกษาดังกล่าวยังพบว่า การมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการติดตามปัญหาจากการใช้ยา warfarin ในคลินิก ยาด้านการแข็งตัวของเลือด สามารถช่วยเพิ่มความรู้และลดปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา warfarin ได้ และจากการศึกษาของศิริพร วิทยจรรยาพงศ์และคณะ<sup>10</sup> พบความชุกของภาวะ intracranial hemorrhage ร้อยละ 0.59 และความชุกของภาวะเลือดออกผิดปกติในอวัยวะที่สำคัญ (major organ bleeding) จาก warfarin overdose ได้สูงถึงร้อยละ 1.9 โดยร้อยละ 48.9 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ major organ bleeding นั้น เกิดจากสาเหตุที่ป้องกันได้ เช่น การดูแลรักษาและสั่งใช้ยาของแพทย์ ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ถูกต้อง ผู้ป่วยได้รับยาที่เพิ่มฤทธิ์ของ warfarin และบางรายเกิดจากการทำงานของตับผิดปกติ จะเห็นว่าปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดปัญหาจากการใช้ยาดังกล่าว อาจเป็นผลจากตัวเองที่มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน รวมทั้งปัจจัยจากโรคและผู้ป่วยเอง ที่สำคัญอาจเป็นผลจากกระบวนการการดูแลผู้ป่วยของบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งปัจจัยสองข้อแรก เป็นปัจจัยที่แก้ไขได้ยาก ดังนั้น การทำให้กระบวนการดูแลผู้ป่วยของบุคลากรทางการแพทย์

ที่ดีและเหมาะสมขึ้น จึงเป็นทางออกสำหรับการแก้ปัญหาจากการใช้ยา warfarin ผู้วิจัยจึงจัดทำโครงการทบทวนการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ขึ้น เพื่อทบทวนการใช้ warfarin ในด้านต่างๆ คือ เหตุผลในการใช้ยา (justification for use) ดัชนีชี้วัดระหว่างการใช้ยา (process indicators) ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ warfarin และการจัดการภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่เกิดขึ้น รวมไปถึงดัชนีวัดผลการใช้ warfarin ซึ่งการทบทวนการใช้ยานี้จัดเป็นกลยุทธ์หนึ่งของการประกันคุณภาพการให้ยา เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากการทบทวนการใช้ยาดังกล่าวในอดีต มาสร้างแนวทางการใช้ยา warfarin ที่เหมาะสม ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ และลดปัญหาจากการใช้ยาดังกล่าวต่อไปในอนาคต

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ผู้วิจัยได้สร้างแนวทางการทบทวนการใช้ยาโดยทบทวนจากวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและขอความคิดเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในหน่วยระบบหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทุกท่าน จากนั้นจึงทบทวนการใช้ยา warfarin จากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่มีการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในระหว่าง พ.ศ. 2547-2550 เฉพาะที่มีข้อมูลครบถ้วนกับแนวทางที่จัดทำขึ้น

## ผลการศึกษา

### 1. ข้อมูลทั่วไป

พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 85 ราย เป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 32 ราย (ร้อยละ 37.7) หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง 30 ราย (ร้อยละ 35.3) และหอผู้ป่วยอายุรกรรมกึ่งวิกฤต 23 ราย (ร้อยละ 27.1) เป็นเพศหญิงจำนวน 46 ราย (ร้อยละ 54.1) มีอายุน้อยกว่า 65 ปี จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 72.9) โดยเป็นผู้ป่วยที่มีประวัติเคยใช้และกำลังใช้ยา warfarin จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 68.2) ผู้ป่วยดังกล่าวมีค่า INR อยู่ในช่วง steady state แล้ว พบผู้ป่วยซึ่งมีค่า INR เริ่มต้น ณ วันเข้าอนรรักษาต่ำกว่าเป้าหมาย 28 ราย (ร้อยละ 48.3) และพบผู้ป่วยซึ่งมีค่า INR เริ่มต้น ณ วันเข้าอนรรักษา สูงกว่าเป้าหมาย 21 ราย (ร้อยละ 36.2) (ตารางที่ 1)

### 2. เหตุผลในการใช้ยา (Justification for use)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา warfarin เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ที่มีความเสี่ยง คือ cardiac valve prosthesis จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 43.5) atrial fibrillation with cardiac valve dysfunction จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 12.9) และ valvular heart disease จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 9.4) ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันนั้น พบว่าเป็น deep vein thrombosis มากที่สุด จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 14.1) (ตารางที่ 2)

### 3. ดัชนีชี้วัดระหว่างการใช้ยา (Process indicators)

#### 3.1 ข้อห้ามใช้

มีการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยา กล่าวคือในผู้ที่ยังมีภาวะเลือดออกในขณะนั้น (active bleeding) 1 ราย (ร้อยละ 9.1) ใน 11 ราย ณ วันที่เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล สำหรับข้อห้ามใช้อื่นๆ ไม่พบว่ามีในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา

#### 3.2 การตรวจค่าพารามิเตอร์เบื้องต้นก่อนการใช้ยา

พบว่าไม่มีการตรวจค่า hematocrit, platelet count มาภายใน 7 วันก่อนการเริ่มใช้ warfarin 12 ราย (ร้อยละ 14.1) และ 14 ราย (ร้อยละ 16.5) ตามลำดับ และไม่มีการตรวจค่าการทำงานของตับ คือค่า ALT และ/หรือ AST มาภายใน 14 วันก่อนการเริ่มใช้ warfarin ถึง 30 ราย (ร้อยละ 35.3) สำหรับค่า INR พบว่ามีการตรวจก่อนการเริ่มต้นใช้ยาในผู้ป่วยทุกราย

#### 3.3 การเริ่มใช้ยาในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลัน

พบว่ามีการให้ยา low molecular weight heparin คือ enoxaparin ร่วมกับ warfarin 4-5 วัน หรือจนกว่า INR จะได้ตามเป้าหมายอย่างน้อย 2 วันติดต่อกัน 8 ราย (ร้อยละ 50) ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 16 ราย มีการให้ยา enoxaparin ก่อนการให้ warfarin เป็นเวลา 3 วัน จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 25) และผู้ป่วยที่เหลือ 4 ราย (ร้อยละ 25) ไม่มีการให้ low molecular weight heparin หรือ heparin ร่วมกับ warfarin

#### 3.4 การเริ่มต้นและการปรับขนาดการใช้ยา

การเริ่มต้นขนาดยาเป็นไปตามแนวทางการใช้ยา 57 ราย (ร้อยละ 67.1) สำหรับการปรับขนาดยาหลังจากเริ่มต้นยาไปแล้ว พบว่าเป็นไปตามแนวทางการใช้ยา 58 ราย (ร้อยละ 68.2) และ 27 ราย (ร้อยละ 31.8) ไม่เป็นไปตามแนวทางการปรับขนาดยา โดยมีการปรับขนาดยาน้อยเกินไป

10 ราย (ร้อยละ 11.8) ปรับขนาดยามากเกินไป 17 ราย (ร้อยละ 20)

3.5 การใช้ยาร่วมกับยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับ warfarin

พบว่ามีการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (potential drug interaction) กับ warfarin 66 ราย (ร้อยละ 77.7) และเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (actual drug interaction) กับ warfarin 23 รายจากผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ยา warfarin (ร้อยละ 27.1) การปฏิบัติเมื่อมีการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ warfarin ไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยา 22 ราย (ร้อยละ 33.3) พบว่ายาปฏิชีวนะเป็นกลุ่มยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ warfarin และเป็นยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ warfarin มากที่สุด (ตารางที่ 3 และ 4)

**4. ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ warfarin และการจัดการภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่เกิดขึ้น**

เมื่อแรกเริ่มผู้ป่วยมีค่า INR สูงกว่าเป้าหมาย 21 ราย (ร้อยละ 36.2) โดยเกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อย 5 ราย (ร้อยละ 8.6) และภาวะเลือดออกรุนแรง 6 ราย (ร้อยละ 10.3) ในระหว่างการรักษาพบผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกเล็กน้อยจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.2) พบภาวะเลือดออกรุนแรง 2 ราย (ร้อยละ 2.4) และมีค่า INR สูงกว่าเป้าหมายแต่ยังไม่เกิดภาวะเลือดออก 16 ราย (ร้อยละ 18.8) สำหรับการจัดการกับภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่เกิดขึ้น ทั้งแรกเริ่มและที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล สามารถแยกออกได้เป็นการลดขนาดยา หยุดยา หรือให้ vitamin K<sub>1</sub> (ตารางที่ 5)

**5. ดัชนีวัดผลการใช้ warfarin**

พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ warfarin แล้ว ดัชนีวัดผลการใช้ยา คือ ค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 24.7 (ตารางที่ 6) สาเหตุที่ทำให้ดัชนีวัดผลการใช้ยาดูต่ำกว่าเป้าหมาย ได้แก่ การหยุดยาที่มีอันตรกิริยาต่อกันกับ warfarin แต่ไม่ปรับขนาด warfarin 9 ราย (ร้อยละ 25) ผลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ warfarin จาก vitamin K<sub>1</sub> หรือ rifampicin 7 ราย (ร้อยละ 19.4) การเริ่มต้นหรือการปรับขนาดยาไม่เหมาะสม 9 ราย (ร้อยละ 25) ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 2.8) และไม่สามารถอธิบายได้ 10 ราย (ร้อยละ 27.8) ส่วนสาเหตุที่ทำให้ดัชนีวัดผลการใช้ยาสูงกว่าเป้าหมายได้แก่ ผลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ warfarin 8 ราย (ร้อยละ 50) การเริ่มต้นหรือการปรับขนาดยาไม่เหมาะสม 5 ราย (ร้อยละ 31.3) ภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 18.8)

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัย (n = 85)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
1. เพศ		
ชาย	39	45.9
หญิง	46	54.1
2. อายุ		
น้อยกว่า 65 ปี	62	72.9
มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี	23	27.1
อายุเฉลี่ย(ปี) ± SD	53.9±14.4	
3. ประวัติการใช้ยา warfarin		
เคยใช้และกำลังใช้ยา warfarin	58	68.2
ไม่เคยใช้ยา warfarin มาก่อน	27	31.8
4. ผู้ป่วยที่เคยใช้และกำลังใช้ยา warfarin	58	100
INR เริ่มต้น ณ วันเข้านอนรักษา	28	48.3
ต่ำกว่าเป้าหมาย		
INR เริ่มต้น ณ วันเข้านอนรักษา	9	15.5
อยู่ในเป้าหมาย		
INR เริ่มต้น ณ วันเข้านอนรักษา	21	36.2
สูงกว่าเป้าหมาย		

**ตารางที่ 2** เหตุผลในการใช้ยา warfarin

เหตุผลในการใช้ยา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
1. การป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	65	76.5
1.1 Cardiac valvular prosthesis	37	43.5
1.1.1 mechanical valvular	36	42.4
1.1.2 tissue valvular	1	1.2
1.2 Atrial fibrillation with cardiac valvular dysfunction	11	12.9
1.3 Valvular heart disease	8	9.4
1.4 Atrial fibrillation	7	8.2
1.5 Old CVA with atrial fibrillation	1	1.2
1.6 Hypercoagulable disorder	1	1.2
2. การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	16	18.8
2.1 Deep vein thrombosis	12	14.1
2.2 Pulmonary embolism	2	2.4
2.3 Deep vein thrombosis with pulmonary embolism	2	2.4
3. ไม่สามารถระบุข้อบ่งชี้ได้	4	4.7

**ตารางที่ 3** รายการยาที่มีแนวโน้มมีอันตรกิริยาต่อกันกับยา warfarin

ยาที่มีแนวโน้มมีอันตรกิริยาต่อกันกับยา warfarin	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
Antibiotics	50	31.9
Omeprazole	21	13.4
Paracetamol	16	10.2
Aspirin/NSAIDs	15	9.6
Simvastatin	13	8.3
Low molecular weight heparin	10	6.4
Vitamin A	5	3.2
Vitamin K1	4	2.6
Phenytoin	4	2.6
Carboplatin/ Etoposide	4	2.6
Clopidogrel	3	1.9
Antacid	2	1.3
Allopurinol	2	1.3
Amitriptylline	2	1.3
Cordarone	2	1.3
Cholestyramine	1	0.6
Eltroxin	1	0.6
Prednisolone	1	0.6
PTU	1	0.6
Total	157	100

**ตารางที่ 4** รายการยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อกันกับยา warfarin

ยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา warfarin	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
Antibiotics	20	44.4
Omeprazole	4	8.9
Aspirin/NSAIDs	4	8.9
Vitamin K	4	8.9
Paracetamol	2	4.4
Simvastatin	2	4.4
Low molecular weight heparin	2	4.4
Carboplatin/ Etoposide	2	4.4
Clopidogrel	2	4.4
Cordarone	2	4.4
Cholestyramine	1	2.2
Total	45	100

**ตารางที่ 5** การจัดการภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา warfarin

การจัดการภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น	จำนวน	ร้อยละ (ราย)
ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding)		
INR <5	11	27.5
- ลดขนาดยาลง	7	
- หยุดยา warfarin 1-2 วัน จากนั้นลดขนาดยาลง	2	
- หยุดยาที่มีอันตรกิริยาต่อกันกับยา warfarin	1	
- ให้ vitamin K <sub>1</sub> 5 mg IV	1	
INR 5-9	18	45
- หยุดยา warfarin 3 วัน จากนั้นลดขนาดยาลง	8	
- หยุดยา warfarin 3 วันและให้ vitamin K <sub>1</sub> 2-5 mg IV	5	
- ลดขนาดยาลงและหยุดยาที่มีอันตรกิริยาต่อกันกับยา warfarin	2	
- หยุดยา warfarin 3 วัน	1	
- หยุดยา warfarin ชั่วคราวและหยุดยาที่มีอันตรกิริยาต่อกันกับยา warfarin	1	
- ลดขนาดยา warfarin	1	
INR > 9	3	7.5
- ลดขนาดยา warfarin	1	
- ให้ vitamin K <sub>1</sub> 5 mg IV	1	
- ให้ vitamin K <sub>1</sub> 30 mg IV	1	
ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding) หรือ INR > 20	8	20
- ให้ vitamin K <sub>1</sub> 5-10 mg IV	6	
- ให้ vitamin K <sub>1</sub> 30 mg IV	1	
- หยุดยา warfarin ชั่วคราวและรักษาภาวะเลือดออก	1	
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin	40	100

**ตารางที่ 6** ดัชนีวัดผลการใช้ยา

ค่า INR	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ต่ำกว่าเป้าหมาย	36	42.4
อยู่ในเป้าหมาย	21	24.7
สูงกว่าเป้าหมายแต่ไม่มีภาวะเลือดออก	12	14.1
สูงกว่าเป้าหมายและมีภาวะเลือดออก	4	4.7
ไม่สามารถติดตามได้	10	11.8
ผู้ป่วยเสียชีวิต	1	1.2
ไม่เกี่ยวข้องเนื่องจากไม่สามารถระบุข้อบ่งชี้ได้	1	1.2

## วิจารณ์

จากการทบทวนการใช้ warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม จำนวน 85 ราย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 68.2 เคยใช้ยา warfarin มาก่อนและใช้ยาจนถึง steady state แล้ว แต่มีค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 15.5 แสดงให้เห็นว่า การใช้ยาที่ผ่านมาไม่สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงการรักษาที่ต้องการได้ พบว่าผู้ป่วยมีระดับ INR สูงกว่าเป้าหมายร้อยละ 36.2 และต่ำกว่าเป้าหมายร้อยละ 48.3 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Palareti และคณะ<sup>6</sup> ซึ่งพบปัญหาการไม่สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงการรักษาที่ต้องการได้ โดยพบว่า ผู้ป่วยมีระดับ INR สูงหรือต่ำเกินไป และพบความสัมพันธ์ว่า ระดับ INR ที่สูงขึ้น จะทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้มากขึ้น กล่าวคือในผู้ป่วยที่มีค่า INR แรกปรับสูงกว่าเป้าหมาย 21 ราย พบว่ามีภาวะเลือดออก 11 ราย สำหรับระดับ INR ที่ต่ำกว่าเป้าหมายนั้น จากการศึกษานี้ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Palareti และคณะ<sup>6</sup> ซึ่งพบว่าระดับ INR ที่ต่ำเกินไปนั้น จะมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน นอกจากนี้ ผลจากการใช้ยาที่เกิดจากการศึกษานี้ ณ แรกปรับ ยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้ชัดเจน เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถทราบข้อมูลในส่วนของความร่วมมือในการใช้ยาที่ผ่านมาของผู้ป่วย การใช้ยาหรืออาหารเสริม รวมถึงการปรับเปลี่ยนขนาดยาที่ผ่านมา

สำหรับเหตุผลในการใช้ยา warfarin จะเห็นว่ามีการใช้ยาตามข้อบ่งใช้ถึงร้อยละ 95.3 โดยใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันร้อยละ 76.5 ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในผู้ป่วย cardiac valve prosthesis ร้อยละ 43.5 รองลงมาคือ atrial fibrillation with cardiac valve dysfunction, valvular heart disease และ atrial fibrillation ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาของศิริพร กฤตธรรมากุลและคณะ<sup>11</sup> คือ ส่วนใหญ่มีการใช้ยาในผู้ป่วย cardiac valve prosthesis รองลงมาคือ valvular heart disease และ atrial fibrillation ตามลำดับ สำหรับการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันพบได้ร้อยละ 18.8 โดยส่วนใหญ่จะใช้ในผู้ป่วยที่เป็น deep vein thrombosis ร้อยละ 14.1

ในส่วนของดัชนีชี้วัดระหว่างการใช้ยา พบปัญหาคือมีการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก (active bleeding) 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าวควรหยุดยาชั่วคราวก่อน ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิด INR สูงกว่าเป้าหมายอีกครั้งและต้องหยุดใช้ยาในที่สุด สำหรับพารามิเตอร์ที่ควรตรวจวัดก่อนการใช้ยา ได้แก่ hematocrit, platelet count ภายใน 7 วันก่อนการเริ่มใช้ยา warfarin และ ALT/AST ภายใน 14 วันก่อนการเริ่มใช้ warfarin พบว่าส่วนมากทำการตรวจจนเกิน ALT/AST ที่ไม่ได้ตรวจถึงร้อยละ 35.3 เนื่องจากยา warfarin ขจัดทางตับ และปัจจัยการแข็งตัว

ของเลือดบางส่วนสร้างที่ตับ ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับที่ผิดปกติอาจส่งผลเสริมฤทธิ์ warfarin<sup>12</sup> ทำให้ INR สูงกว่าเป้าหมาย และมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้ ดังนั้น พารามิเตอร์ดังกล่าวจำเป็นต้องมีการตรวจวัดก่อนการใช้ยาในผู้ป่วยทุกราย เพื่อประกอบการตัดสินใจในการเริ่มต้นใช้ยาขนาดใช้ยา รวมถึงการปรับขนาดการใช้ยาให้เหมาะสมต่อไป

สำหรับการเริ่มใช้ยาในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลัน พบว่าไม่เป็นไปตามแนวทางการทบทวนการใช้ยาถึงร้อยละ 50 ซึ่งการใช้ยาดังกล่าวส่งผลให้ INR ไม่อยู่ในเป้าหมายได้ สำหรับการเริ่มต้นขนาดยา พบว่าไม่เป็นไปตามแนวทางการทบทวนการใช้ยาร้อยละ 29.4 กล่าวคือขนาดยาเริ่มต้นสูงเกินไปร้อยละ 15.3 และขนาดยาเริ่มต้นต่ำเกินไปร้อยละ 14.1 นอกจากนี้การปรับขนาดยาไม่เป็นไปตามแนวทางการทบทวนการใช้ยา กล่าวคือการปรับขนาดยามากเกินไปร้อยละ 20 และการปรับขนาดยาน้อยเกินไปร้อยละ 11.8 ผลของการเริ่มต้นขนาดยาและการปรับขนาดยาที่ไม่เป็นไปตามแนวทางนี้ เป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ดัชนีวัดผลการใช้ยาคือค่า INR ต่ำกว่าหรือสูงกว่าเป้าหมาย และสำหรับการใช้ยาร่วมกับยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยาพบว่ามีการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (potential drug interaction) ร้อยละ 77.7 และเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (actual drug interaction) ร้อยละ 27.1 ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาของณัฐรุจ มณีขาวและคณะ<sup>8</sup> ซึ่งพบ potential drug interaction ร้อยละ 69.23 และ actual drug interaction ร้อยละ 30.77 แต่จากการศึกษาของ Hull และคณะ<sup>13</sup> เกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับชนิดยาอื่นๆ จากฐานข้อมูลใน North Carolina Medicaid พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 33.6 เกิด potential drug interaction จะเห็นว่าการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยมี potential drug interaction มากกว่าการใช้ยาในผู้ป่วยนอก อาจเนื่องจากการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยในมีจำนวนรายการยามากกว่าผู้ป่วยนอก นอกจากนี้ การปฏิบัติเมื่อมีการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา พบว่าไม่เป็นไปตามแนวทางการทบทวนการใช้ยาร้อยละ 33.3 ซึ่งผลของอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าว และการปฏิบัติที่ไม่เป็นไปตามแนวทางเมื่อมีการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เช่น ไม่ปรับเปลี่ยนขนาดยาให้เหมาะสม เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ค่า INR สูงหรือต่ำกว่าเป้าหมายเช่นเดียวกับการศึกษาของ Belton และคณะ<sup>14</sup> ซึ่งยาที่พบว่าีผลต่อระดับยา warfarin ที่สำคัญคือ amiodarone, clofibrate และ antibiotics แต่สำหรับการศึกษานี้ พบว่ายาปฏิชีวนะเป็นยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ warfarin มากที่สุด รองลงมาคือ omeprazole, aspirin/NSAIDs และ vitamin K<sub>1</sub>

ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ณ แรกพบพบว่าเกิดภาวะมีเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding) ร้อยละ 10.3 เกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อย (minor bleeding) ร้อยละ 8.6 และในระหว่างการรักษาในหอผู้ป่วยพบภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง ร้อยละ 2.4 และพบผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกเล็กน้อยร้อยละ 1.2 จะเห็นว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงกว่าการศึกษาของศิริพร วิทจรยาพงศ์และคณะ<sup>10</sup> ซึ่งทำการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage) และภาวะเลือดออกผิดปกติในอวัยวะที่สำคัญ (major organ bleeding) จากยา warfarin รวมทั้งสาเหตุของ warfarin overdose ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) และได้รวบรวมข้อมูลจากหน่วยบริการจ่ายยาของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งเป็นข้อมูลของผู้ป่วยในและนอกที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปทั้งหมดของโรงพยาบาลที่รับยา warfarin ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ข้อมูลจากบันทึกของแพทย์ในหน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น warfarin overdose, intracerebral hemorrhage, epidural hemorrhage, subdural hemorrhage, intraventricular hemorrhage และ subarachnoid hemorrhage ผลการศึกษาพบว่าความชุกของภาวะ intracranial hemorrhage 14 ราย จากผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ทั้งหมด 2,357 ราย (ร้อยละ 0.59) และความชุกของภาวะเลือดออกผิดปกติในอวัยวะที่สำคัญ (major bleeding) จาก warfarin overdose 45 ราย (ร้อยละ 1.91) สาเหตุที่การศึกษานี้พบมากกว่า อาจเนื่องจากการศึกษาของศิริพร วิทจรยาพงศ์และคณะ<sup>10</sup> คัดเลือกผู้ป่วยจากการวินิจฉัยลงในเวชระเบียน ซึ่งพบว่าอาจน้อยกว่าความเป็นจริงของปัญหาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากยา warfarin สำหรับการจัดการภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่เกิดขึ้น พบว่าส่วนใหญ่เป็นไปตามแนวทางการทบทวนการใช้ยา มีปัญหาบ้างในกรณีดังต่อไปนี้คือ กรณีที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) และ INR น้อยกว่า 5 การให้ vitamin K<sub>1</sub> 5 mg IV มีผลทำให้ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายมาก อาจทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ กรณีที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) และ INR 5-9 การลดขนาดยาเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอควรที่จะหยุดยาอย่างน้อย 1-3 วันด้วย สำหรับกรณี INR มากกว่า 9 หรือมีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding) การให้ vitamin K<sub>1</sub> 30 mg IV เป็นขนาดยาที่มากเกินไป ส่งผลให้ค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมายมาก ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้

สำหรับดัชนีวัดผลการใช้ยา warfarin พบว่ามีผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 24.7 ผู้ป่วยที่มีค่า INR

ต่ำกว่าเป้าหมายร้อยละ 42.4 โดยมีสาเหตุมาจากการหยุดยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแต่ไม่ปรับขนาดยา warfarin ร้อยละ 25 การเริ่มต้นหรือการปรับขนาดยาไม่เหมาะสม ร้อยละ 25 ผลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา warfarin จาก vitamin K<sub>1</sub> หรือ rifampicin ร้อยละ 19.4 และร้อยละ 2.8 เกิดจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงกว่าเป้าหมายพบร้อยละ 14.1 โดยพบว่ามีสาเหตุมาจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาถึงร้อยละ 50 จากการเริ่มต้นหรือการปรับขนาดยาไม่เหมาะสม ร้อยละ 31.3 และจากภาวะโรคร่วมของผู้ป่วยร้อยละ 18.8 ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาของ Belton และคณะ<sup>14</sup> ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ INR จากการใช้ยา warfarin ได้ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 18.4 ควบคุมระดับ INR ไม่ได้ถึง 95 ครั้ง โดยแบ่งเป็น 67 ครั้ง ที่มีระดับ INR สูงกว่าที่กำหนด และ 28 ครั้ง ที่มีระดับ INR ต่ำกว่าที่กำหนด ผลของระดับ INR ที่เปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา การเปลี่ยนแปลงขนาดยา warfarin ที่ได้รับ และการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของคนไข้

## สรุป

จะเห็นว่าปัญหาส่วนใหญ่จากการใช้ยา warfarin ซึ่งทำให้ดัชนีวัดผลการใช้ยาไม่อยู่ในเป้าหมาย และมีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาเกิดขึ้น เป็นปัญหาซึ่งบุคลากรทางการแพทย์สามารถแก้ไขหรือป้องกันมิให้เกิดขึ้นได้ หากมีการติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง ตลอดจนมีการประสานงานที่ดีระหว่างบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วย ได้แก่ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการ ผลการศึกษาในครั้งนี้ สามารถนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานในการสร้างแนวทางการใช้ยา warfarin ให้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น เช่น การกำหนดพารามิเตอร์ที่ต้องตรวจวัดก่อนการเริ่มต้นใช้ยา การกำหนดขนาดยาเริ่มต้น แนวทางการปรับขนาดยา แนวทางการแก้ปัญหาเมื่อมีการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาต่อกันกับยา warfarin แนวทางการจัดการเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา รวมถึงการติดตามผลของการใช้ยา เพื่อให้การใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้จัดทำขอขอบพระคุณ คณาจารย์แพทย์ในหน่วยระบบหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นทุกท่าน ซึ่งได้ให้ความกรุณาสละเวลาในการให้คำแนะนำปรึกษา และขอขอบพระคุณ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นอย่างยิ่ง ที่ได้ให้การสนับสนุนทุนในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ทำให้การศึกษาวิจัยครั้งนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง

- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003; 107:1692-711.
- สุรกิจ นาทีสุวรรณ. ยาที่มีความเสี่ยงสูงที่ใช้ในระบบการแข็งตัวของเลือด. ใน: บุษบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, เนติ สุขสมบุญรณ์, วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, สุรกิจ นาทีสุวรรณ, ปรีชา มนทกานติกุล, บรรณาธิการ. การบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน จำกัด, 2547: 125-43.
- Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1422-6.
- Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbrouke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-62.
- Cannehieter SC, Rosendaal FR, Wintxen AR, Van der Meer FJM, Vandenbrouke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333:11-7.
- Palareti G, Leali N, Cocchere S, Poggo M, Manotti C, Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-8.
- นิลิตตรา พลโคตร, พิมร่าไพ แสงอินทร์. การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา warfarin แบบย้อนหลังในโรงพยาบาลศรีนครินทร์. *โครงการพิเศษทางด้านเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*; 2543.
- ณัฐรุท มณีขาว, พริ้มพรรณ ตันติปัญจพร, วิภาพร สังฆะมณี. การสำรวจปัญหาที่เกิดเนื่องจากการใช้ยา warfarin ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์. *โครงการพิเศษทางด้านเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*; 2543.
- ดุชนี เกษเมธีการุณ, นฤมล เจริญศิริพรกุล. ปัญหาจากการใช้ยา warfarin: แนวทางการจัดตั้งคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2545; 17:281-8.
- ศิริพร วิทยจรรยาพงศ์, เบญจมาศ เลปวิทย์, ผันสุ ชุมวรรฐายี, สมศักดิ์ เทียมเก่า, สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. Intracranial hemorrhage caused by warfarin in Srinagarind Hospital. *อายุรศาสตร์อีสาน* 2546; 2:32-43.
- ศิริพร กฤตธรรมากุล, ประภาพักตร์ ศิลปโชติ, จุราพร พงศ์เวชรักษ์, อุมาพร วงษ์สถิตย์. Effect of pharmacist counseling on outpatients receiving warfarin at Songklanagarind Hospital. *สงขลานครินทร์เวชสาร* 2549; 24:93-9.
- Bickert B., Witmer C. Coagulation Disorders. In Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L.M. editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill: 2008. p. 1665-84.
- Hull JH, Murray WJ, Brown SH, Williams BO, Chi SL, Loch GG. Potential anticoagulant drug interactions in ambulatory patients. *Clin pharmacol Ther* 1978; 24:644-9.
- Belton M, Leach RH, Vinayahamoorthy C. Loss of anticoagulant control in patients on warfarin. *Pharm J* 1983; 321:382-3.

