



# แนวทางการรักษาผู้ป่วย ด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทาน

สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์



“

แนวทางการรักษาฉบับนี้สามารถปรับเปลี่ยนได้ตาม  
ความเหมาะสม แพทย์ผู้นำแนวทางเวชปฏิบัตินี้ไปใช้  
ควรคำนึงถึงสภาพแวดล้อม ความพร้อมของบุคลากร  
เครื่องมือและความสามารถในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติ  
การของสถานพยาบาลแต่ละแห่งประกอบด้วย

”

## สารบัญ

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วย.....	หน้า 5
ด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (วอร์ฟาริน)	
รายนามผู้เข้าร่วมประชุมทบทวนและให้ความเห็นเพิ่มเติม.....	หน้า 5
รายนามแพทย์ผู้ร่วมทำประชาพิจารณา.....	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	
ชนิดรับประทานในผู้ป่วยตั้งครรภ์.....	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 <sub>2</sub> score.....	หน้า 29
แผนภาพที่ 1	แนวทางดำเนินการในผู้ที่รับประทานยา วอร์ฟารินและ	
	จำเป็นต้องรับการผ่าตัด.....	หน้า 33



## รายนามคณะกรรมการจัดทำ

### แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

- |                             |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| 1. พ.ญ.ทรงขวัญ ศิลารักษ์    | ร.พ.ศรีนครินทร์     |
| 2. น.พ.รังสฤษฏ์ กาญจนวณิชย์ | ร.พ.มหาราชเชียงใหม่ |
| 3. พ.ญ.อรินทยา พรหมินติกุล  | ร.พ.มหาราชเชียงใหม่ |
| 4. น.พ.บรรหาร กอนันตกุล     | ร.พ.ภูมิพลอดุลยเดช  |
| 5. น.พ.วศิน พุทธาริ         | ร.พ.จุฬาลงกรณ์      |
| 6. น.พ.เกรียงไกร เฮงรัศมี   | สถาบันโรคทรวงอก     |
| 7. พ.ญ.มัลลิกา วรธณไกรโรจน์ | 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.สงฆานครินทร์               |
| 5. น.พ.วรวิมล จินตภากร            | ร.พ.สงฆานครินทร์               |
| 6. น.พ.ปิยะมิตร ศรีธรา            | ร.พ.รามาริบัติ                 |
| 7. น.พ.สุชาติ ไชยโรจน์            | ร.พ.รามาริบัติ                 |
| 8. น.พ.เชิดชัย ตันติศิรินทร์      | ร.พ.ศรีนครินทร์                |
| 9. พ.ญ.สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง | ร.พ.จุฬาลงกรณ์                 |
| 10. น.พ.ทวีศักดิ์ โชติวัฒนพงษ์    | สถาบันโรคทรวงอก                |
| 11. น.พ.บุญจง แซ่จิ่ง             | สถาบันโรคทรวงอก                |
| 12. น.พ.จิตติ โสมิทธิชัยวัฒน์     | ร.พ.พระปกเกล้า                 |
| 13. น.พ.บัญญัติ สุขอนันต์ชัย      | ร.พ. มหาราชนครราชสีมา          |
| 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 รัตนากร             | ผู้แทนจากสมาคมประสาทวิทยา      |
| 19. พ.ญ.สุมิตรีตรา ปิยะณัตต์พูล   | ผู้แทนจากสมาคมเวชศาสตร์ฉุกเฉิน |

## รายนามแพทย์ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

- |                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 1. นพ. วิวรรณ์ เจีย             | รพ. ชลบุรี                 |
| 2. นพ. วีระ มหาวนากุล           | รพ. สรรพสิทธิประโยชน์      |
| 3. นพ. ไทมร ทองศิริ             | รพ. พุทธชินราช พิษณุโลก    |
| 4. นพ. สมชาย ไวยกิตติพงษ์       | รพ. ยะลา                   |
| 5. นพ. บุญทน ขอประเสริฐ         | รพ. สุราษฎร์ธานี           |
| 6. นพ. ชรินทร์ กลิ่นจงกล        | รพ. ราชบุรี                |
| 7. พญ. ศีระษา แซ่เนี้ยว         | รพ. หัวหิน                 |
| 8. นพ. วินิจ เทอดสุทธิธณภูมิ    | รพ. ประจวบคีรีขันธ์        |
| 9. นพ. ประวิทย์ ทวีแสงสุข       | รพ. ขอนแก่น                |
| 10. นพ. วิชัย ศิวาวงศ์          | รพ. อุตรธานี               |
| 11. นพ. ศิโรตม์ สิ้นธุน์นัทสกุล | รพ. ร้อยเอ็ด               |
| 12. พญ. มุกดา สูดงาม            | รพ. สุรินทร์               |
| 13. พญ. มรกต ภัทรพงศ์สินธุ์     | รพ. ชัยภูมิ                |
| 14. นพ. บุญส่ง เอี่ยมเลิศศิริ   | รพ. บุรีรัมย์              |
| 15. นพ. ณัฐ น้อมพรวิโรจน์       | รพ. สวรรค์ประชารักษ์       |
| 16. พญ. ธนิตา บุญยพิพัฒน์       | รพ. ลำปาง                  |
| 17. นพ. วัฒนา วงศ์เทพเตียน      | รพ. เชียงรายประชานุเคราะห์ |
| 18. นพ. มงคล มะระประเสริฐศักดิ์ | รพ. แพร่                   |
| 19. นพ. นิวัฒน์ชัย สุจริตจันทร์ | รพ. น่าน                   |
| 20. นพ. आयุส ภมะระภา            | รพ. อุดรดิตถ์              |
| 21. นพ. กอบชัย จิระชาญชัย       | รพ. เพชรบูรณ์              |

22.นพ.บุญมี มีประเสริฐ  
23.นพ.สมศักดิ์ กิตติวารวงศ์  
24.นพ.อำนาจ อัครวิเนถ  
25.พญ.ปาริชาติ บุญมี  
26.นพ.พิธา พรหมลิขิตชัย  
27.นพ.ไพโรจน์ บัณฑิตเสถิกุล  
28.พญ.จริญญา จุพานิชย์  
29.นพ.สิทธลักษณ์ วงษ์วันทนีย์  
30.พญ.กวรรณิการ์ นวัตกรรมกุล  
31.นพ.สุพร กุลพัฒน์  
32.นพ.ชวรงค์ชัย ศิริวัฒนา  
33.นพ.นพพล บัวสี  
34.นพ.โสภณ โฆษิตวานิชย์  
35.นพ.วันชัย พิณชกชกร  
36.พญ.รจนา ขอนทอง  
37.นพ.ปัญญา งามไตรไร  
38.นพ.ชัชพงษ์ กุลกฤษฏ์  
39.พญ.ชนิษฐา ย่อมเต็ม  
40.นพ.สิทธิพงษ์ คงอ้วน  
41.นพ.สุเทพ จันทรมณีกุล

รพ.สกลนคร  
รพ.มหาสารนครศรีธรรมราช  
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.นราธิวาสราชชนรินทร์  
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 +** หมายถึงความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง และการกระทำดังกล่าวอาจมีประโยชน์ คุ้มค่าน่าทำ
- ระดับ +/-** หมายถึง ยังไม่มั่นใจว่าการกระทำดังกล่าวมีประโยชน์คุ้มค่าหรือไม่การตัดสินใจกระทำหรือไม่ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ อาจทำหรือไม่ก็ได้
- ระดับ -** หมายถึงการกระทำดังกล่าวอาจไม่มีประโยชน์คุ้มค่า หากไม่จำเป็นไม่น่าทำ
- ระดับ --** หมายถึงการกระทำดังกล่าวอาจเกิดโทษ ไม่ควรทำ





## บทนำ

การค้นพบยาออร์ฟาริน (Warfarin) เริ่มต้นเมื่อ 90 ปีที่แล้วที่อเมริกาเหนือ และแคนาดา พบว่าวัวที่สุขภาพแข็งแรงล้มตายจากเลือดออกภายในโดยไม่ทราบสาเหตุ ต่อมาภายหลังพบว่าเกิดจากการที่วัวบริโภคหญ้า sweet clover ที่ขึ้นรา โดยสาร coumadin ที่อยู่ตามธรรมชาติจะถูก oxidized เปลี่ยนเป็น สาร dicoumarol ในหญ้าที่ขึ้นรา ในปี 1948 สารสังเคราะห์ของ dicoumarol ได้นำมาใช้เป็นยาเบื่อหนู มีชื่อเรียกว่า Warfarin ซึ่งชื่อนี้ตั้งตามผู้ถือสิทธิบัตร คือ Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) หลังจากนั้นอีก 3 ปี มีนายทหารในประเทศสหรัฐอเมริกาพยายามจะฆ่าตัวตายโดยรับประทานยาเบื่อหนู แต่พบว่าไม่เสียชีวิต เหตุการณ์นี้ได้เป็นจุดเริ่มต้นของการค้นคว้าวิจัยในการใช้ยา ออร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด และได้มีการยอมรับการใช้ยานี้รักษาโรคในมนุษย์ในปี 1954

ออร์ฟาริน นำมาใช้ในรูปแบบยารับประทานเพื่อป้องกันการพอกตัวของลิ่มเลือดเพิ่มในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และส่งผลให้หลอดเลือดตีบตันได้ทั้งในรูปแบบของ thrombosis หรือ thromboembolism ในการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดยาออร์ฟารินจะไปยับยั้งกระบวนการสร้าง 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 นอกจากนี้ยารออร์ฟารินยังจำกัดกระบวนการ vitamin K-dependent carboxylation ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอก

ซัล ให้แก่ protein C และ protein S ส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป

วอร์ฟารินเป็นยาที่มี bioavailability สูงแต่ therapeutic index แคบ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจนเห็นผลในการรักษา (onset) สามารถทำนายได้ ขนาดของยาที่ออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาผู้ป่วยในแต่ละคนจะแตกต่างกัน ในผู้ป่วยคนเดียวกับการได้ขนาดยาเท่ากันก็ยังสามารถรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา วอร์ฟารินแตกต่างกัน เช่น อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก การออกกำลังกาย การดื่มแอลกอฮอล์ การไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง (non compliance) การใช้ยาอื่นร่วมที่มีผลต่อวอร์ฟาริน หรือสภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคตับ ภาวะการขาดสารอาหาร และภาวะไข้ เป็นต้น ปัจจัยที่มีความสำคัญมากต่อการตอบสนองต่อยา วอร์ฟาริน คือ เกล็ดขพันธุศาสตร์เฉพาะหรือยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ทำหน้าที่ขจัดยา วอร์ฟาริน และยีนที่เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ (receptor) ของยา วอร์ฟาริน คือ Vitamin K2,3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ในประชากรไทยอัตราการเกิด CYP2C9 polymorphism มีเพียงร้อยละ 3 แสดงถึง CYP2C9 polymorphism มีผลกระทบต่อในการใช้ยา วอร์ฟารินไม่มากนัก และกลุ่มคนผิวเหลือง (Asian-American) มีสัดส่วนของ VKORC1 ชนิดที่เป็น haplotype A ซึ่งเป็นชนิดที่ตอบสนองต่อยา วอร์ฟารินได้ดีมากกว่ากลุ่มคนผิวดำ (African-American) และกลุ่มคนผิวขาว (European-American)

ในการติดตามผลของยา วอร์ฟารินเพื่อการควบคุมขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยนั้น อดิใช้วิธีการตรวจเลือดหาระดับ prothrombin time (PT) เพื่อวัดความสามารถในการก่อกการทำงานของ vitamin K-dependent procoagulant clotting factors คือ factor II, VII และ X โดยการเติม calcium และ thromboplastin ลงใน citrate plasma ทั้งนี้ความแตกต่างในการตอบสนองต่อฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของ thromboplastin ที่ใช้ในแต่ละแห่ง และวิธีการรายงานค่า PT ทำให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้ จึงมีการปรับปรุงให้มีมาตรฐาน

มากขึ้นด้วยการรายงานผลเป็นค่า INR (International Normalized Ratio) ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามข้อบ่งชี้ ซึ่งค่า therapeutic INR นี้ควรรออยู่ในระดับ  $2.5 \pm 0.5$  ยกเว้นกรณี mechanical prosthetic valves ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าโดย therapeutic INR จะเท่ากับ  $3.0 \pm 0.5$  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 ซะลดการสร้าง thrombin และเหนี่ยวนำให้เกิดการสลายไฟบริน ทั้งนี้หลังจากเริ่มใช้ยาวอร์ฟารินคาดว่าระดับของโปรตีนซีลดต่ำลงอย่างรวดเร็วกว่าการลดลงของปัจจัย 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 ลั้นที่สุดประมาณ 6 ชั่วโมง factor II ยาวมากถึง 60 ชั่วโมง ดังนั้นหลังจากเริ่มได้รับยา หรือหลังจากปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม อาจต้องใช้เวลารั้ง 7-10 วัน ก่อนที่ผลของยาจะออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ และเข้าสู่สภาวะ steady state

ในการกำหนดขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนจะประเมินจากการติดตามผลค่า INR ควรทำด้วยความรอบคอบ ซึ่งในช่วงต้น INR อาจไม่ได้เป็นตัวบ่งชี้ของระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากการลดต่ำลงของโปรตีนซีอย่างรวดเร็วจนในตอนเริ่มต้นของการบริหารยา และเนื่องจากผลของยาวอร์ฟารินต่อการเพิ่มขึ้นของค่า INR ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพียงอย่างเดียว ดังนั้นในการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมายจึงไม่สามารถคำนวณหรือกำหนดแน่ชัดได้ อย่างไรก็ตามในระยะเริ่มต้นของการปรับขนาดยาวอร์ฟารินและการปรับขนาดยาอย่างต่อเนื่องนั้นมีแนวทางในการปรับยาดังนี้ การเพิ่มหรือลดขนาดยาวอร์ฟารินเพื่อให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมาย ไม่ควรเกินร้อยละ 5-20 ของขนาดยารวมในหนึ่งสัปดาห์ (ยกเว้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษา) และนอกจากประเมินค่า INR แล้วควรทำการประเมินปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อค่า INR ก่อน พิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดยาทุกครั้ง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ ได้แก่ ภาวะร่างกาย ความสามารถในการใช้ยาตามแพทย์สั่ง ปฏิกิริยาระหว่างยากับยา และยากับอาหาร

การติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในระยะเริ่มต้นของการรักษาด้วยยาวอร์ฟารินในช่วง 3 เดือนแรกมีความสำคัญมาก ควรเน้นการนัดติดตามผล INR จนถึงระยะเวลาที่ยาวอร์ฟารินออกฤทธิ์ได้เต็มที่เพื่อหาขนาดยาที่คงที่หรือเหมาะสมในระยะยาวโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนของยาเพื่อประโยชน์และความปลอดภัยต่อผู้ป่วย



# 2

## ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทาน (วอร์ฟาริน)

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

#### คำแนะนำระดับ ++

1. ให้ heparin 5-10 วันและตามด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 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)  
(คุณภาพของ หลักฐาน 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



# 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 that INR อยู่ในระดับ therapeutic range ในระยะ 2 วันติดกัน

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

ส่วนใหญ่หลังจากปรับระดับยาได้คงที่แล้วมักจะไม่ต้องปรับขนาดยาใหม่ ยกเว้นบางกรณีที่มีผลรบกวนทำให้ค่า INR แกว่งขึ้นลง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงลักษณะอาหาร การใช้ยาบางชนิดร่วมด้วย, การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ, ดื่มแอลกอฮอล์, 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 ภายหลังจากมีการปรับขนาดยาทุกครั้ง
3. ผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาที่แน่นอนและมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างสม่ำเสมอ ควรได้รับการตรวจ INR อย่างน้อยทุกๆ 4 สัปดาห์
4. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ไม่คงที่หรืออยู่เป็นประจำ 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 K<sub>1</sub> 10 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และ

ให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin complex concentrate หรือ recombinant factor VIIa ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงและความเร่งด่วนของสถานการณ์ อาจพิจารณาให้ vitamin K<sub>1</sub> ซ้ำได้ทุก 12 ชั่วโมง (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)

6. ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงปานกลาง ที่ต้องการแก้ไขด้วย vitamin K<sub>1</sub> 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. ในกรณีที่มีค่า 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 จนเข้าสู่ช่วงรักษา 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 K<sub>1</sub> 1-2.5 มก. และหากผู้ป่วยมีความเร่งด่วนที่ต้องแก้ไขค่า INR เช่นต้องได้รับการผ่าตัดพิจารณาให้ vitamin K<sub>1</sub> 2.5-5 มก. เพื่อหวังให้ INR กลับมาในช่วงรักษาใน 24 ชั่วโมง *(คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)*

6. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 9.0 แต่ไม่มีภาวะเลือดออกให้หยุดยาวอร์ฟารินและให้ vitamin K<sub>1</sub> 2.5-5 มก.ชนิดรับประทานและติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด โดยคาดว่าจะกลับมาอยู่ในช่วงรักษาใน 24-48 ชั่วโมง แต่หากค่า INR ยังสูงอยู่ อาจให้ vitamin K<sub>1</sub> 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) ที่เข้าร่วม
6	การกินยาไม่ถูกต้อง (เกิน-ขาด) หรือไม่สม่ำเสมอ

สาเหตุการผันแปรของ INR ที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

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

## 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 <sub>1</sub> 1 mg orally
≥ 9.0 no bleeding	Vit K1 5-10 mg orally
Major bleeding with any INR	Vit K <sub>1</sub> 10 mg iv plus FFP Repeat Vit K <sub>1</sub> 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 และความสำคัญในการตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตัน
5. ความสำคัญของการรับประทานยาอย่างถูกต้องสม่ำเสมอตามแพทย์สั่ง
6. ข้อปฏิบัติหากลิ่มรับประทานยา
7. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) อาหารเสริมและสมุนไพร
8. ชนิดอาหารที่มี vitamin K สูง และผลที่มีต่อค่า INR

9. การคุมกำเนิดและผลของวอร์ฟารินต่อทารกในครรภ์
10. อาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออกง่าย และภาวะ  
ลิ่มเลือดอุดตัน
11. การติดต่อกรณีฉุกเฉิน

## อาหารเสริมที่ควรระวัง

- อาหารเสริมที่รบกวนการทำงานของเอนไซม์เลือด  
Vitamin E, Fish oil
- เพิ่มฤทธิ์ยา วอร์ฟาริน  
แปะก๊วย (Gingko biloba)
- ต้านฤทธิ์ยา วอร์ฟาริน  
ผลิตภัณฑ์ที่มีวิตามินเค - Glakay®

## ยาหรือผลิตภัณฑ์ควรหลีกเลี่ยง

- ASA (แทมโอะ บูรา บวดหาย), NSAIDs, COX-2 inhibitor
- Steroid รวมถึงยา ลูกกลอน
- ยาสมุนไพร (Herbal), แปะก๊วย (Gingko biloba), โสม (Ginseng)
- อาหารเสริม ผักสกัดอัดเม็ด คลอโรฟิลล์อัดเม็ด อัลฟาฟ่า ชาเขียว  
น้ำมันปลา วิตามิน อี วิตามินเคในขนาดสูง โคเอนไซม์คิวเทน

## ข้อควรปฏิบัติของผู้ป่วยที่รับประทานยา วอร์ฟาริน

*คำแนะนำระดับ + คุณภาพของหลักฐานระดับ 3*

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



7. หลีกเลี่ยงการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ
8. แจ้งแพทย์หรือทันตแพทย์ทุกครั้งว่ารับประทานยา วอร์ฟาริน

## การจัดการการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟาริน

### คำแนะนำระดับ ++ คุณภาพของหลักฐานระดับ 2

ผู้ให้การดูแลการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟาริน ควรจัดระบบการดูแลผู้ป่วยขึ้นมาโดยเฉพาะ โดยอาศัยทีมสหสาขาวิชาชีพที่ประกอบไปด้วย แพทย์เภสัชกร และพยาบาลหรือ case manager เพื่อให้เกิดผลการดูแลที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ควรจัดทำฐานข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ตัวชี้วัดทางคุณภาพเพื่อติดตามและเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานสากล ( benchmark )

### เป้าหมายและตัวชี้วัดทางคุณภาพของคลินิกที่ให้บริการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟาริน

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

$$\frac{\text{จำนวนครั้งของจำนวนค่า INR ที่อยู่ในช่วงรักษาของผู้ป่วยทุกราย} \times 100}{\text{จำนวนครั้งที่ตรวจทั้งหมด}}$$

(เป้าหมาย : ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65)

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



# 5

## คำแนะนำการใช้ยาออร์ฟารินในผู้ป่วย ระยะก่อนและหลังการทำหัตถการ

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินและจำเป็นต้องได้รับการทำ  
หัตถการที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจะต้องพิจารณาถึง

- ความจำเป็นในการหยุดยาออร์ฟารินก่อนการทำหัตถการ โดยพิจารณาความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกถ้ามีการให้ยาในช่วงระยะเวลาของการทำหัตถการเนื่องจากหัตถการแต่ละชนิดมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่างกัน
- ความเสี่ยงในการเกิด thromboembolic events เมื่อหยุดยาออร์ฟาริน โดยความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic event ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆมีดังตารางที่ 4 และ 5
- ความจำเป็นในการให้ bridging therapy ด้วย short acting anticoagulant 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 เพื่อพิจารณาแนวทางในการให้ยาก่อนและหลังการทำหัตถการโดยแบ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงตามกลุ่มโรคของผู้ป่วย

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 ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งคือAF,HT,DM, CHF,age > 75 ปี )	1.ลิ้นหัวใจที่ตำแหน่งไมตรัล 2.ลิ้นหัวใจรุ่นเก่า (caged ball valve, single tilting disc) ที่ตำแหน่ง aortic 3.เกิดstroke หรือTIA ในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน
Atrial fibrillation	1.CHADS <sub>2</sub> score 0-2	1.CHADS <sub>2</sub> score 3-4	1.CHADS <sub>2</sub> score 5-6 2.Recent (ภายใน 3เดือน) ของการเกิด stroke / TIA 3. Rheumatic VHD
Venous thromboembolism	VTE ≥ 12 เดือน และไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น	1.VTE 3-12 เดือน 2.recurrent VTE 3.cancer ที่อยู่ภายใน 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 CHADS<sub>2</sub> 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. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องหยุดยารอร์ฟารินก่อนการทำหัตถการที่ต้องให้ระดับ INR อยู่ในระดับ <1.5 แนะนำให้หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด 4-5 วันก่อนการทำหัตถการ (*คุณภาพของหลักฐานระดับ 3*)
  2. ในผู้ป่วยที่หยุดยารอร์ฟารินให้เริ่มยารอร์ฟาริน 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 หรือการผ่าตัดต่อกระຈก สามารถให้ผู้ป่วยรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดและทำหัตถการโดยไม่ต้องหยุดยา (*คุณภาพของหลักฐานระดับ 3*)
  5. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการทำหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกอย่างเร่งด่วน (urgent) แนะนำให้ใช้ oral หรือ intravenous vitamin K 2.5-5.0 มก. (*คุณภาพของหลักฐานระดับ 3*)
- ยกเว้นผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ

### คำแนะนำระดับ +

1. ผู้ป่วยที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (วอร์ฟาริน) แล้ว แต่ INR ยังสูงกว่า 1.5 ใน 1-2 วันก่อนทำหัตถการ พิจารณาให้ vitamin K 1-2 มก. รับประทาน เพื่อให้ INR กลับสู่ระดับปกติก่อนทำหัตถการ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
2. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด thromboembolism ระดับปานกลาง แนะนำให้ใช้ bridging anticoagulation ขณะที่หยุดยา วอร์ฟาริน (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
3. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำแนะนำให้หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยไม่ต้องให้ bridging anticoagulation (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)
4. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการทำหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก ฉุกเฉิน (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. ผู้ป่วยที่มีลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะที่ต้องหยุดยาเพื่อทำหัตถการ 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 LMWH) เมื่อระดับINR ต่ำกว่า 2

*(คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)*

2. ในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือสูง 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 เข้ม และให้เฉพาะ dose เข้ม 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. หลังการทำหัตถการและเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานควรให้ LMWH หรือ UFH จนกระทั่ง INR อยู่ในระดับที่ต้องการ 3 วัน *(คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)*

### **คำแนะนำระดับ +**

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

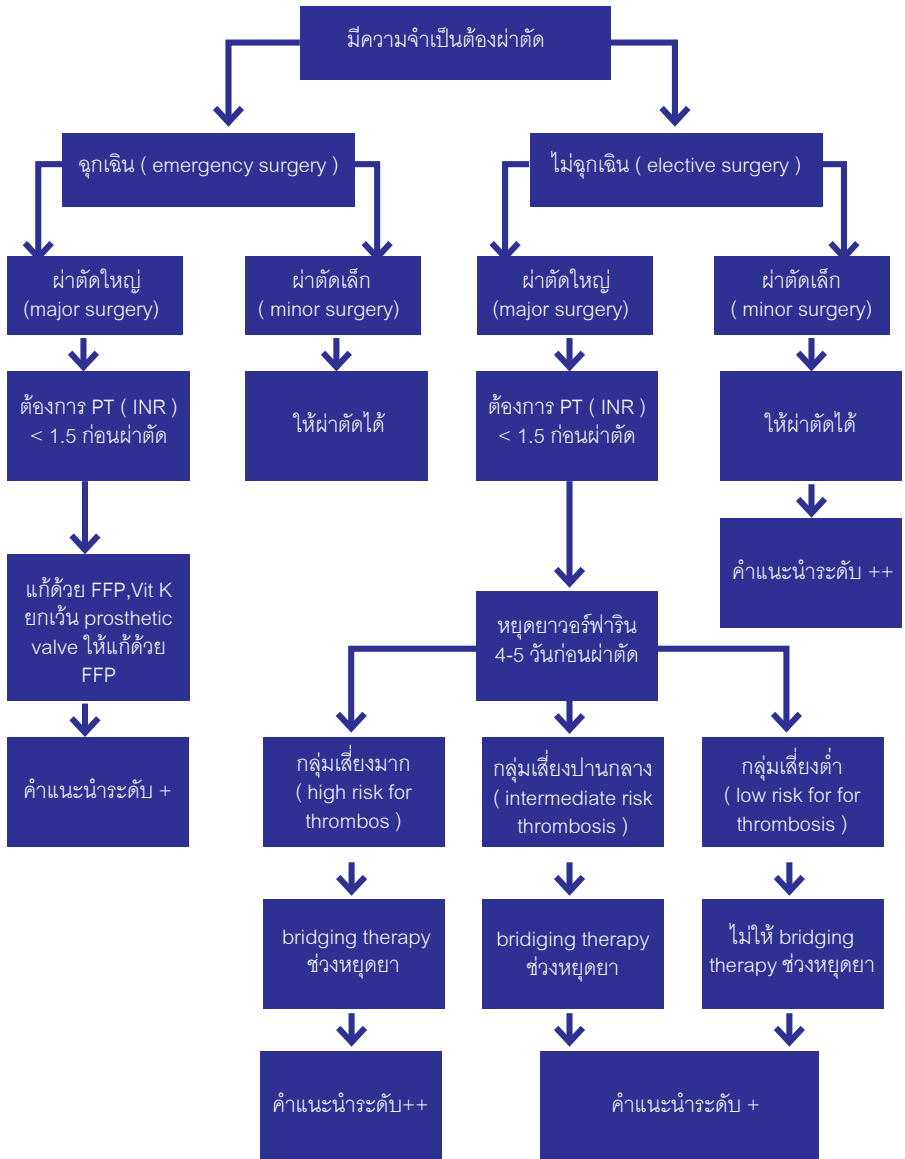
: ปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับ aPTT 1.5-2 เท่าของค่าควบคุม

Subcutaneous unfractionated heparin

: 15,000 unit วันละ 2 ครั้ง



แผนภาพ 1 : แนวทางดำเนินการในผู้ที่รับประทานยาออร์ฟาริน 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 ในช่วงใดก็ตามของการตั้งครรภ์ทารกมีโอกาสเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางซึ่งอาจเกิดจาก intracranial hemorrhage ได้ถึงร้อยละ 3 หากมารดาได้รับยา วอร์ฟาริน ในระยะใกล้คลอดทารกมีโอกาสเกิด intracranial hemorrhage ได้ร้อยละ 12 และโอกาสจะสูงขึ้นถ้าใช้หัตถการต่างๆในการช่วยคลอด

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

เกี่ยวข้องกับโอกาสเกิดผลเสียของยาต่อทารก ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุครรภ์และขนาดของยารวอร์ฟาริน

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

## ข้อแนะนำในการใช้มีดังนี้

### คำแนะนำระดับ ++

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยารวอร์ฟาริน เนื่องจากการรักษา venous thromboembolism (VTE) และตั้งครรภ์ ควรได้รับการเปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็น LMWH หรือ UFH ตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์ (*คุณภาพของหลักฐานระดับ 1*)
2. ผู้ป่วยที่ได้ใช้ยารวอร์ฟาริน เนื่องจากมีลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะ และตั้งครรภ์อาจพิจารณาหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานและให้ adjusted dose LMWH หรือ UFH ตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์หรือให้ระหว่างสัปดาห์ที่ 6 จนถึงสัปดาห์ที่ 13 ของการตั้งครรภ์ และให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานต่อจนถึงระยะใกล้คลอด (2-3 สัปดาห์) จึงเปลี่ยนเป็น adjusted dose LMWH หรือ UFH (*คุณภาพของหลักฐานระดับ 3*)
3. ผู้ป่วยที่ใส่ลิ่มหัวใจเทียมชนิดโลหะ ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ thromboembolism สูง เช่น เป็นลิ่มหัวใจรุ่นเก่า ลิ่มหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ่มไม่ตรึง หรือเคยมีประวัติของ thromboembolism แนะนำให้ใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานตลอดระยะเวลาที่ตั้งครรภ์ให้ได้ระดับ 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. ผู้ป่วยที่เสี้อลินหัวใจเทียมชนิดโลหะที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ thromboembolism สูง เช่น เป็นลิ่มหัวใจรุ่มเก่า ลิ่มหัวใจเทียมที่ตำแหน่งลิ่มไม่ตรล 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 ผิวหนึ่งทุก 12 ชั่วโมง ในขนาดที่ รักษาระดับ PTT อย่างน้อย 2 เท่าของ ค่าควบคุม หรือ anti-Xa 0.35-0.7 u/ml หลังจากให้ยาฉีดเข้าได้ผิวหนึ่ง 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](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, Buttaro ML, Thomas VO, et al. Consensus Guidelines for Coordinated Outpatient Oral anti coagulation Therapy Management. Ann Pharmacother. 1997; 31: 604-615.
7. 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.
8. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. N Engl J Med. 2003 Aug 14;349(7):675-83 Review.
9. 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-Harborough 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](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

สนับสนุนโดย

