

Drug Interaction

with

Warfarin

ภ.ญ. นวลจันทร์ พันธุ์เมธามาศย์
ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)
กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก

บทนำ

- อंतरกิริยาระหว่างยา
- อंतरกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาอื่น ๆ จากกลไกเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์
- อंतरกิริยาระหว่างยา ที่เกิดจากการยับยั้ง/กระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนแปลงสภาพ warfarin

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นจากการที่ฤทธิ์หรือระดับยาในร่างกายของยาตัวหนึ่งถูกลดหรือทำให้เพิ่มขึ้นจากยาอีกตัวหนึ่ง เมื่อมีการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน
- อาจส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับผลการรักษาจากยาที่ได้รับผลกระทบตามที่ต้องการหรือทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการใช้ยานั้น เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือความเป็นพิษจากยา

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- พิจารณาเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้
 - ผู้ป่วยสูงอายุ
 - ผู้ป่วยเด็ก
 - ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับหรือไต
 - ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะเสี่ยงสูง
 - ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน
 - ผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมที่มีผลกระทบกับระดับยาบางชนิด เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่
 - ความแตกต่างทางพันธุกรรมของบุคคล

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- อันตรกิริยาระหว่างยาที่ต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษ ได้แก่
 - **High-alert drugs**
 - warfarin, digoxin, amiodarone เป็นต้น
 - **Narrow therapeutic range drugs**
 - digoxin, phenytoin, carbamazepine, theophylline เป็นต้น
 - อันตรกิริยาที่เกิดจากการใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ **cytochrome P450 (CYP450)**

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- อันตรกิริยาระหว่างยาส่วนใหญ่เกิดขึ้นจาก 2 กลไกหลัก
 - กลไกทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic drug interaction)
 - การเสริมฤทธิ์กัน (synergism/additivity)
 - การต้านฤทธิ์กัน (antagonism)
 - กลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic drug interaction)
 - การดูดซึมยา (drug absorption)
 - การกระจายยา (drug distribution)
 - การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (drug metabolism)
 - การขับยาออกจากร่างกาย (drug excretion)

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- การพิจารณาถึงภัยของอันตรกิริยาระหว่างยา ควรคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้
 - ขนาดของยาคู่กรณีที่เป็นสาเหตุ
 - Ex. Methotrexate + NSAID
 - ระดับยาเดิมในร่างกาย
 - ถ้าระดับยาเดิมในเลือด มีระดับใกล้เคียงกับระดับยาต่ำสุดที่ทำให้เกิดพิษ หากได้รับยาที่มีฤทธิ์เป็น **enzyme inhibitor** กับยานั้น ๆ อาจทำให้ระดับยาที่ได้รับผลกระทบมีระดับสูงขึ้นจนอาจถึงช่วงที่เป็นพิษได้
 - การใช้ยาคู่กรณีร่วมกันระยะสั้น ๆ อาจไม่พบปัญหาจากอันตรกิริยาระหว่างยา โดยเฉพาะยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว
 - เพราะผลของอันตรกิริยาจะชัดเจนเมื่อระดับยาคู่กรณีในร่างกายสูงถึงภาวะคงที่ ($4-5 t_{1/2}$) ดังนั้นหากหยุดยาคู่กรณีไปก่อน จึงมักไม่พบผลของอันตรกิริยาชัดเจน

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- การพิจารณาถึงภัยของอันตรกิริยาระหว่างยา ควรคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้
 - ลำดับของการใช้ยาร่วมกัน
 - หากผู้ป่วยได้รับยาที่มีฤทธิ์เป็น **enzyme inhibitor/inducer** อยู่ก่อนแล้ว เมื่อได้รับยาตั้งต้นของ **enzyme** เข้าไป **มักไม่พบอันตรกิริยา** เพราะมีโอกาสที่จะปรับขนาดยาตั้งต้น
 - แต่เมื่อหยุดใช้ **enzyme inhibitor/inducer** ดังกล่าว **อาจเกิดอันตรกิริยาได้**
 - ในทางตรงกันข้าม หากเพิ่ม **enzyme inhibitor/inducer** เข้าไปในแผนการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยาตั้งต้นของ **enzyme** นั้น ๆ อยู่ **มักพบอันตรกิริยานั้น ๆ ได้ หากไม่เฝ้าระวังดีพอ**
 - **Ex. Warfarin + Rifampicin (enzyme inducer)**

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- การพิจารณาถึงภัยของอันตรกิริยาระหว่างยา ควรคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้
 - ยาในกลุ่มเดียวกันไม่จำเป็นต้องทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้อย่างมีนัยสำคัญเท่ากัน
 - **Ex. Ciprofloxacin** จะก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้มากกว่ายาตัวอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน

อันตรกิริยาระหว่างยากับยา จากกลไกเภสัชพลศาสตร์

- **Warfarin + Aspirin** ➡ เสี่ยงต่อภาวะเลือดออก (เสริมฤทธิ์กัน) ถ้าจำเป็นต้องได้รับยาร่วมกัน ควรติดตามระดับ INR และปรับขนาดยา warfarin เมื่อเริ่มหรือหยุดยากลุ่ม salicylates แนะนำให้ผู้ป่วยแจ้ง หากพบจ้ำเลือดหรือรอยช้ำในระหว่างให้ยาร่วมกัน
- **Warfarin + NSAID (COX-2 selective) ex. celecoxib**
 - ➡ เสี่ยงต่อภาวะเลือดออก (เสริมฤทธิ์กัน) ถ้าจำเป็นต้องได้รับยาร่วมกัน ควรติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด เมื่อเริ่มหรือหยุดยาหรือเปลี่ยนขนาดของ NSAID

อันตรกิริยาระหว่างยากับยา จากกลไกเภสัชพลศาสตร์

- **Warfarin + NSAID** ex. Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Nabumetone, Naproxen, Piroxicam, Sulindac
 - ➡ เสี่ยงต่อภาวะเลือดออก (เสริมฤทธิ์กัน) ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและแนะนำผู้ป่วยรายงานอาการเลือดออกผิดปกติให้ทราบ

อันตรกิริยาระหว่างยากับยา จากกลไกเภสัชพลศาสตร์

■ Warfarin + Vitamin K

- ➡ฤทธิ์ต้านการจับตัวเป็นลิ่มเลือดลดลง (ต้านฤทธิ์กัน)
- ➡หลีกเลี่ยงหรือรับประทานอาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มี vitamin K เป็นส่วนประกอบไม่มากเกินไป
- ➡ติดตามระดับ INR และสังเกตอาการภาวะลิ่มเลือดอุดตันหรือภาวะเลือดออกระหว่างเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมการทำงานอาหารที่มี vitamin K เป็นส่วนประกอบ พิจารณาปรับขนาดยา warfarin ตามความจำเป็น

อันตรกิริยาระหว่างยากับยา จากกลไกเภสัชจลนศาสตร์

Warfarin + Cholestyramine

- ➡ ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดลดลง (ลดการดูดซึมและเพิ่มการขับออกของยา warfarin)
- ➡ บริหารยาห่างกันอย่างน้อย 3 ชม. ติดตามการออกฤทธิ์และปรับขนาดยา warfarin ตามจำเป็น

อันตรกิริยาระหว่างยา

ที่เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ warfarin

คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา				การแก้ไข/ป้องกันหรือหลีกเลี่ยง
ยา A	ผลต่อ ยา A	ยา B	ผลต่อ ยา B	
Warfarin	↑	Amiodarone	-	■ ติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิดในช่วง 6-8 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มใช้ amiodarone ร่วมด้วย มักต้องลดขนาดยา warfarin ลงร้อยละ 30-50 เมื่อเริ่มใช้ยาร่วมกัน ■ ผลของอันตรกิริยาอาจคงอยู่นาน 1.5-4 เดือน หลังหยุดยา amiodarone ดังนั้นควรมีการติดตามระดับ INR อย่างต่อเนื่องเพื่อปรับขนาดยา warfarin ให้เหมาะสม
	↑	Co-trimoxazole	-	■ ติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด และปรับขนาดยา warfarin ตามความจำเป็น

อันตรกิริยาระหว่างยา

ที่เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ warfarin

คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา				การแก้ไข/ป้องกันหรือหลีกเลี่ยง
ยา A	ผลต่อ ยา A	ยา B	ผลต่อ ยา B	
Warfarin	↑	Ciprofloxacin Levofloxacin Norfloxacin Ofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	-	■ ถ้าเป็นไปได้ควรเลือกใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น ถ้าจำเป็นต้องใช้ควรติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด เมื่อเริ่มหรือหยุดยา และปรับขนาดยา warfarin ตามความเหมาะสม
	↑	Azithromycin Clarithromycin Erythromycin	-	■ ติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด และบ่อย ๆ เมื่อเริ่มและหยุดยาต้านจุลชีพเหล่านี้ และหลังหยุดยาต้านจุลชีพอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา warfarin อีกระยะหนึ่ง

อันตรกิริยาระหว่างยา

ที่เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ warfarin

คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา				การแก้ไข/ป้องกันหรือหลีกเลี่ยง
ยา A	ผลต่อ ยา A	ยา B	ผลต่อ ยา B	
Warfarin	↑	Metronidazole	-	- ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและให้ความรู้เกี่ยวกับอาการแสดงภาวะเลือดออกผิดปกติ - เมื่อจำเป็นต้องได้รับยาร่วมกัน อาจพิจารณาลดขนาดยา warfarin ตามต้องการ
	↑	Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Miconazole Econazole voriconazole	-	ติดตามระดับ INR บ่อย ๆ (เช่น ทุก 2 วัน) เมื่อเริ่มให้หรือหยุดยากลุ่ม azole antifungals และปรับขนาดยา warfarin ตามความจำเป็น

อันตรกิริยาระหว่างยา **ที่เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ warfarin**

คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา				การแก้ไข/ป้องกันหรือหลีกเลี่ยง
ยา A	ผลต่อ ยา A	ยา B	ผลต่อ ยา B	
Warfarin	↑	Cimetidine	-	■ หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกัน ■ ถ้าจำเป็นต้องได้รับยาร่วมกัน ติดตามระดับ INR และปรับขนาดยา warfarin ตามความจำเป็น
	↑	Simvastatin Fluvastatin Lovastatin Rosuvastatin	-	■ ติดตามระดับ INR เมื่อเริ่มให้หรือหยุดยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors อาจเลี่ยงไปใช้ atorvastatin หรือ pravastatin

อันตรกิริยาระหว่างยา

ที่เกิดจากการกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ warfarin

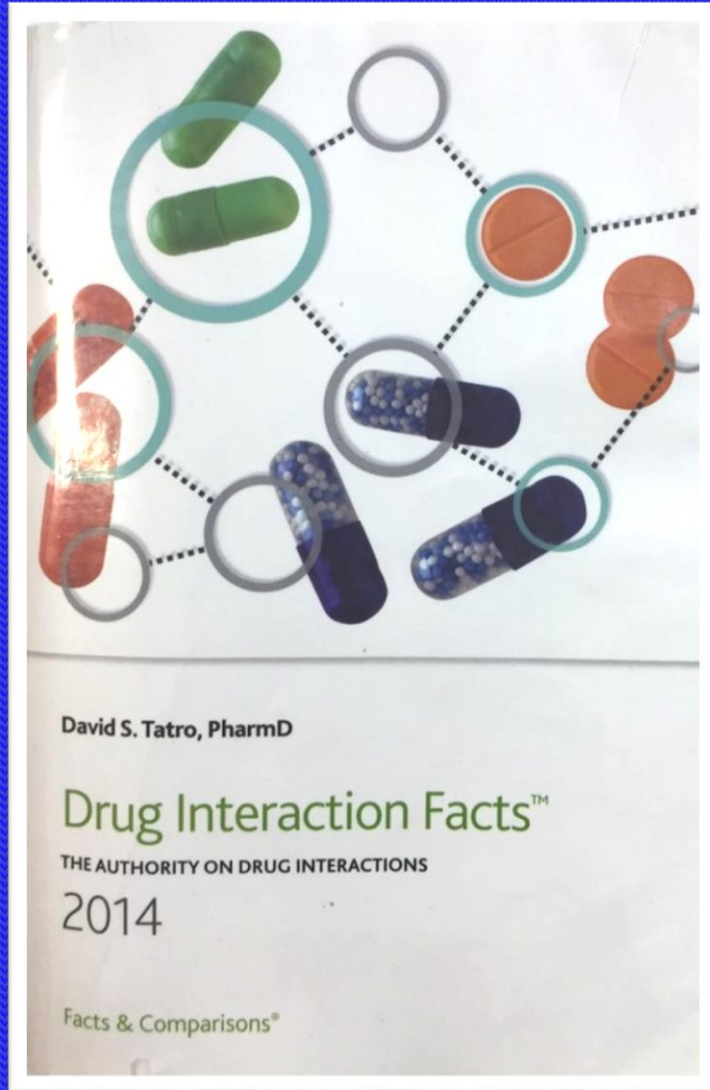
คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา				การแก้ไข/ป้องกันหรือหลีกเลี่ยง
ยา A	ผลต่อ ยา A	ยา B	ผลต่อ ยา B	
Warfarin	↓	Amobarbital Phenobarbital	-	ปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาร่วมกัน และเมื่อหยุดยา barbiturates ควรปรับลดขนาด warfarin ลง ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาหลายสัปดาห์
	↓	Carbamazepine	-	ติดตามระดับ INR เมื่อเริ่มใช้หรือหยุดยา carbamazepine ปรับขนาดยา warfarin ตามจำเป็น
	↑↓	Phenytoin	↑	ติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่เปลี่ยนไปจากการตอบสนองต่อ phenytoin หรือ warfarin เมื่อใช้ยาร่วมกันหรือเมื่อหยุดยา

↑ = เพิ่มระดับยาในเลือดและค่าครึ่งชีวิตของ phenytoin.

อันตรกิริยาระหว่างยา

ที่เกิดจากการกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ warfarin

คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา				การแก้ไข/ป้องกันหรือหลีกเลี่ยง
ยา A	ผลต่อ ยา A	ยา B	ผลต่อ ยา B	
Warfarin	↓	Rifampicin	-	■ อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา warfarin เมื่อใช้ยา ร่วมกัน ติดตามระดับ INR บ่อย ๆ เมื่อเริ่มและหยุด ยา rifampicin ■ อาจต้องติดตามและปรับขนาดยา warfarin ตาม จำเป็นอีกหลายสัปดาห์หลังหยุดยา rifampicin
	↓	Dicloxacillin	-	■ ติดตามระดับ INR เมื่อเริ่มใช้ยาร่วมกันและเป็น เวลามากกว่าหรือเท่ากับ 3 สัปดาห์หลังหยุดยา dicloxacillin



Drug Interaction Facts 2014

Drug related problem (DRP)

ในคลินิก **warfarin** อายุรศาสตร์หัวใจ สถาบันโรคทรวงอก
ประจำปีงบประมาณ 2555-2557

1. Non-compliance
2. การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมในการบริโภคผัก (vitamin K)
3. Drug-Drug Interaction → NSAID, ยาชุดแก้ปวด

Thank you
for Attention