

รูปแบบการเริ่มให้ยาอาร์ฟารินแนวทางใหม่ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ
ที่โรงพยาบาลราชวิถี

นางสาว รัชณี โหตระวาริกานจน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2540
ISBN 974-638-146-6
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

NEW DOSAGE REGIMEN FOR STARTING WARFARIN IN PATIENTS WITH MECHANICAL
PROSTHETIC HEART VALVE REPLACEMENT AT RAJAVITHI HOSPITAL

Miss Rachanee Hotarawareekarn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

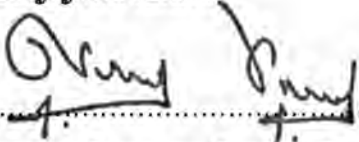
Chulalongkorn University

Academic Year 1997

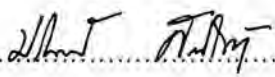
ISBN 974-638-146-6

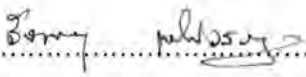
หัวข้อวิทยานิพนธ์ รูปแบบการเริ่มให้ยารพารินแนวทางใหม่ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ
โรงพยาบาลราชวิถี
โดย นางสาว รัชณี โหตระวารีกาญจน
ภาควิชา เภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิศวรรณกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นายแพทย์ สันต์ ใจยอดศิลป์

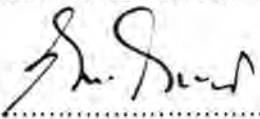
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

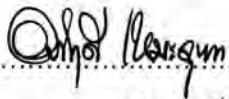

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ศุภวัฒน์ ชูติวงศ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิศวรรณกุล)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(นายแพทย์ สันต์ ใจยอดศิลป์)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ อภิญญา เหมะจุฑา)

รัชนี โหตระวารีกาญจน : รูปแบบการเริ่มให้ยารวาร์ฟารินแนวทางใหม่ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่
โรงพยาบาลราชวิถี (NEW DOSAGE REGIMEN FOR STARTING WARFARIN IN PATIENTS WITH
MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE REPLACEMENT AT RAJAVITHI HOSPITAL)
อ. ที่ปรึกษา : รศ. อัจฉรา อุทิศวรรณกุล , อ. ที่ปรึกษาร่วม : นพ. สันต์ ใจยอดศิลป์ , 73 หน้า.
ISBN 974 - 638 - 146 - 6

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษารายละเอียดของผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจรายใหม่ ที่ได้รับยารวาร์ฟารินเพื่อป้องกันการ
แข็งตัวของเลือดจำนวน 100 ราย การจัดทำรูปแบบใหม่ของการเริ่มยารวาร์ฟารินใช้แนวทางของ Slightly loading
dose regimen ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองจำนวน 50 ราย และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจำนวน 50 ราย ได้รับการประเมินผล
ของการเริ่มยารวาร์ฟารินในแนวทางของ Slightly loading dose regimen ซึ่งเริ่มยาในขนาด 5 มก./วัน เปรียบเทียบกับ
การเริ่มยาในรูปแบบเดิมซึ่งใช้แนวทางของ Estimate maintenance dose คือเริ่มยาในขนาด 2.5 มก./วัน ผลของการ
ด้านการแข็งตัวของเลือดติดตามจากค่า Prothombin time ซึ่งรายงานอยู่ในรูปของค่า INR ในวันที่ 3, 4 และ 5 นับจาก
วันที่ผู้ป่วยได้รับยา ช่วง INR ที่เหมาะสมต่อการรักษาสำหรับงานวิจัยนี้คือ 2.0-3.0

ผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ย INR อยู่ในช่วงที่เหมาะสมต่อการรักษาได้ในวันที่ 3 นับจากวันที่รับยา
ก่อนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ย INR อยู่ในช่วงที่เหมาะสมต่อการรักษาได้ในวันที่ 5 นับจากวันที่รับยา เป็นเวลา
2 วัน วันที่ 3 นับจากวันที่รับยา ผู้ป่วยที่มีค่า INR < 2.0 ในกลุ่มทดลองมีจำนวนน้อยกว่า ในกลุ่มควบคุมคือ
จำนวน 21 ราย (42%) และ 39 ราย (78%) ตามลำดับ (P=0.0201) และผู้ป่วยที่มีค่า INR > 3.0 ในกลุ่มทดลองมี
จำนวนมากกว่า ในกลุ่มควบคุมคือจำนวน 15 ราย (30%) และ 3 ราย (6%) ตามลำดับ (p=0.0047) วันที่ 4 นับจากวัน
แรกที่รับยา ผู้ป่วยกลุ่มทดลองจำนวน 14 ราย (28%) มีค่า INR < 2.0 ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีจำนวน 31
ราย (62%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.0113) จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ในกลุ่มทดลองมาก
กว่ากลุ่มควบคุม คือมีผู้ป่วย 14 ราย (28%) ในวันที่ 3 , 23 ราย (46%) ในวันที่ 4 , 28 ราย (56%) ในวันที่ 5 นับจากวัน
แรกที่รับยา ในผู้ป่วยกลุ่มทดลอง และมีผู้ป่วย 8 ราย (16%) ในวันที่ 3 , 14 ราย (28%) ในวันที่ 4 , 18 ราย (36%) ในวัน
ที่ 5 นับจากวันที่รับยา ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการเริ่มยา
วาร์ฟารินในรูปแบบใหม่สามารถทำให้ค่าเฉลี่ย INR เพิ่มขึ้นจนเข้าสู่ช่วงที่ความเหมาะสมต่อการรักษาได้รวดเร็วขึ้น แต่
ผู้ป่วยบางรายอาจอยู่ในภาวะที่มีค่า INR สูงกว่า 3.0 ได้ในบางครั้ง จากการวิจัยนี้พบว่าในกลุ่มทดลองมีผู้ป่วย 1 ราย
เกิดภาวะเลือดออกที่แผลผ่าตัด ส่วนในกลุ่มควบคุมมีผู้ป่วย 2 ราย ที่มีภาวะการเกิดลิ่มเลือด

จากผลการวิจัยในครั้งนี้ รูปแบบใหม่ของการเริ่มให้ยารวาร์ฟารินควรได้รับการปรับปรุงให้มีขนาด เริ่มต้นของ
ยารวาร์ฟารินที่ลดลง เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะที่ผู้ป่วยมีค่า INR > 3.0 ซึ่งสามารถก่อให้เกิดผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด
เลือดออกเพิ่มขึ้นได้

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรม.....
ปีการศึกษา2540.....

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

3971435733 ; MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: ; WARFARIN / MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE / SLIGHTLY LOADING DOSE

RACHANEE HOTARAWAREEKARN : NEW DOSAGE REGIMEN FOR STARTING WARFARIN IN PATIENTS WITH MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE REPLACEMENT AT RAJAVITHI HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. ACHARA UTHISWANNAKUL THESIS COADVISOR : SANT CHAIYODSILP , MD. 63 pp. ISBN 974 - 638 - 146 - 6

The newly one hundred mechanical prosthetic heart valve replacement patients undergoing anticoagulant therapy with warfarin were studied. The slightly loading dose was used to developing the new dosage regimen. The fifty patients in experimental group and fifty patients in control group were evaluated for the effect of the slightly loading dose regimen that started with warfarin 5 mg/day , compared with the traditional regimen that started warfarin with estimate maintenance dose , 2.5 mg/day. Prothombin time , reported as INR , was the assay for monitoring the anticoagulant intensity at day 3 , 4 and 5 after started warfarin. The therapeutic INR range recommended for this study was 2.0-3.0 .

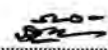
Patients in experimental group had mean INR within therapeutic range at day 3 , two days before patients in control group that had mean INR within therapeutic range at day 5 after started warfarin. At day 3 after started warfarin , the number of patients that had INR < 2.0 in experimental group was less than control group , 21 patients (42%) and 39 patients (78%) , respectively (p=0.0201) and the number of patients had INR > 3.0 in experimental group was more than control group , 15 patients (30%) and 3 patients (6%) (p=0.0047). At day 4 after started warfarin 14 patients in experimental group (28%) that had INR <2.0 was significant less than 31 patients in control group (62%) , respectively (p=0.0113). The number of patients reached an INR 2.0-3.0 in experimental group were more than in control group , 14 (28%) at day 3 , 23 (46%) at day 4 , 28 (56%) at day 5 after started warfarin in experimental group and 8 (16%) at day 3 , 14 (28%) at day 4 , 18 (36%) at day 5 after started wafarin in control group. The difference was not significant , however the new slightly loading dosage regimen increased INR to therapeutic goal more quickly but sometime some patients had INR > 3.0 . One patients in the experimental group had wound bleeding , and 2 patients in control group had thromboembolic complication in this study.

As a result of this study , the new dosage regimen should be revised to provide for a lower initial warfarin dose. To avoids INR > 3.0 that could create a higher risk for bleeding.


ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....

ปีการศึกษา.....2540.....

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างยิ่ง จากรองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุติศวรรณกุล อาจารย์ที่ปรึกษา และอาจารย์นายแพทย์สันต์ ใจยอดศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นในการวิจัยมาโดยตลอด ขอขอบพระคุณ ผก.ดร. นพดล ทองนพเนื่อ ที่กรุณาให้คำชี้แนะในขั้นตอนของการเสนอโครงร่างวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณทีมงานของสถาบันโรคหัวใจ และเจ้าหน้าที่ห้องชันสูตร โรงพยาบาลราชวิถีทุกท่าน ที่ให้ความเอื้อเฟื้อในทุกๆด้าน ตลอดระยะเวลาในการเก็บข้อมูล และเนื่องจากทุนการวิจัยครั้งนี้ ส่วนหนึ่งได้รับมาจากทุนอุดหนุนการวิจัยของบัณฑิตวิทยาลัย จึงขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยมา ณ ที่นี้ด้วย

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอแสดงความขอบคุณ ผก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ , ผก. ประมินทร์ วีระอนันต์วัฒน์ , ผญ. ทิพวัลย์ นันชัย , ทพ. บุญเกียรติ วัฒนเรืองรอง และทุกๆท่านที่มีส่วนสนับสนุน รวมทั้งให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญภาพ	ฎ
สารบัญภาคผนวก	ฏ
รายการอักษรย่อ	ฐ
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ทั่วไป	4
1.3 วัตถุประสงค์เฉพาะ	4
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ	5
2 แนวเหตุผล ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	7
2.1 ยาด้านการแข็งตัวของเลือด	7
2.2 กลไกการออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยารivarin	7
2.3 การตอบสนองและการติดตามผลของยารivarinต่อผู้ป่วย	9
2.4 ช่วง INR ที่เหมาะสมต่อการรักษา (Therapeutic INR range)	11
2.5 แนวทางการเริ่มยาและขนาดยารivarin	12
2.6 การจัดทำรูปแบบการเริ่มให้ยารivarinสำหรับผู้ป่วย ของสถาบันโรคหัวใจ	14
3 วิธีดำเนินการวิจัย	15
3.1 ขั้นตอนที่ 1. การเตรียมการวิจัย	16

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่

3.1.1	ทบทวนเอกสารข้อมูลที่เกี่ยวข้อง	16
3.1.2	คัดเลือกสถานที่, ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	16
3.1.3	กำหนดขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัย	17
3.1.4	จัดทำรูปแบบการเริ่มให้ยาแวนิลินในแนวทางใหม่	17
3.2	ขั้นตอนที่ 2. การดำเนินการวิจัย	23
3.2.1	การศึกษานำร่อง (Pilot Project)	23
3.2.2	การศึกษาวินิจฉัย	23
3.3	ขั้นตอนที่ 3. การวิเคราะห์ข้อมูล	25
4	ผลการวิจัย	26
4.1	ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	26
4.2	ผลการวิเคราะห์ข้อมูลของผลของแนวทางการเริ่มให้ยาแวนิลิน ต่อค่า INR ของผู้ป่วย	29
4.3	ผลการวิเคราะห์ข้อมูลของผลของแนวทางการเริ่มให้ยาแวนิลิน ต่อระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ในการเข้าสู่ Therapeutic INR Range	31
4.4	ผลการวิเคราะห์ข้อมูลของผลของแนวทางการเริ่มให้ยาแวนิลิน ต่อจำนวนผู้ป่วยและค่าเฉลี่ย INR ที่ค่า INR ช่วงต่างๆ	32
4.5	ข้อมูลของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย	35
4.6	ข้อมูลของระยะเวลาที่ผู้ป่วยพักรักษาในโรงพยาบาล และคำสั่งหยุดยาแวนิลิน	36
5	อภิปรายผลการวิจัย สรุป และข้อเสนอแนะ	38
5.1	อภิปรายผลการวิจัย	35
5.2	สรุป	41
5.3	ข้อเสนอแนะ	43
	รายการอ้างอิง	47

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	51
ประวัติผู้วิจัย	63

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	Recommended Therapy Range for Oral Anticoagulant Therapy 11
2	รูปแบบการเริ่มยา วาร์ฟาริน ในแนวทางของ Slightly Loading Dose Regimen 21
3	ตารางการให้ยา วาร์ฟาริน ตามรูปแบบใหม่ของการให้ยา 22
4	แสดงการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยในช่วงอายุต่างๆ 27
5	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 28
6	แสดงค่าเฉลี่ย INR ของผู้ป่วยในวันที่ได้รับการเจาะเลือด 30
7	แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในช่วงค่า INR ต่างๆ 33
8	แสดงค่าเฉลี่ย INR ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในช่วงค่า INR ต่างๆ 34
9	แสดงการเปรียบเทียบ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยพักรักษาอยู่ในโรงพยาบาล และจำนวนครั้งของคำสั่งหยุดยา วาร์ฟาริน ให้แก่ผู้ป่วย 37
10	รูปแบบการเริ่มยา วาร์ฟาริน ในแนวทางของ Slightly Loading Dose Regimen (ที่ปรับปรุงใหม่) 45
11	ตารางการให้ยา วาร์ฟาริน ตามรูปแบบใหม่ของการให้ยา (ที่ปรับปรุงใหม่) 46

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	แสดง Vitamin K cycle	8
2	แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR และค่า PT Ratio ที่ค่า ISI ช่วงต่างๆ	10
3	แผนภูมิแสดงตำแหน่งของค่า INR ในวันที่เจาะเลือด	29
4	แผนภูมิแสดงระยะเวลาในการเข้าสู่ Therapeutic INR Range	31

สารบัญภาคผนวก

ภาคผนวก

หน้า

ก	การจัดกลุ่มผู้ป่วยตามประสิทธิผลการทำงานของหัวใจ โดยใช้หลักเกณฑ์ของ New York Heart Association (NYHA)	52
ข	รายชื่อยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาต่อกันกับยาลิวอาร์ฟาริน และข้อแนะนำในการปรับขนาดยา	53
ค	แบบฟอร์มระบุผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง	54
ง	แบบฟอร์มระบุผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม	55
จ	ตารางแสดงอาการแสดงต่างๆของภาวะแทรกซ้อน	56
ฉ	แผนผังแสดงแนวทางแก้ไขภาวะที่ผู้ป่วย มีค่า INR มากกว่าช่วงที่เหมาะสม	57
ช	แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	58
ซ	ตารางแสดงค่า INR ของผู้ป่วยทั้งหมด	59

รายการอักษรย่อ

ACCP	=	American Collage of Heart Physicians
ALT	=	Alanine aminotransferase
AST	=	Aspartate aminotransferase
BUN	=	Blood Urea Nitrogen
CHF	=	Congestive Heart Failure
Cr _s	=	Serum Creatinine
CT Scan	=	Computed Tomographic Scan
ECHO	=	Echocardiogram
EF	=	Ejection Fraction
F/U	=	Follow - up
INR	=	International Normalized Ratio
ISI	=	International Sensitivity Index
NHLB	=	The National Heart , Lung and Blood Institute
NYHA	=	New York Heart Association
PT	=	Prothrombin Time
PT Ratio	=	Prothrombin Time Ratio
TSH	=	Thyroid - Stimulating Hormone