

การหาขนาดยวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยนอกหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ  
ที่โรงพยาบาลราชวิถี

นางสาว สุอาภา พลอยเลื่อมแสง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2541

ISBN 974-639-559-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**OPTIMAL MAINTENANCE DOSE OF WARFARIN THERAPY IN OUTPATIENTS  
WITH MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE REPLACEMENT AT  
RAJVITHI HOSPITAL**

**Miss Su-arpa Ployearmsaeng**

**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**

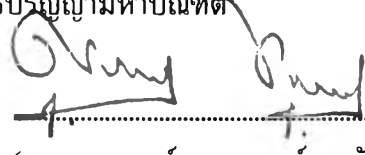
**Academic Year 1998**

**ISBN 974-639-559-9**

หัวข้อวิทยานิพนธ์     การหาขนาดยา วาร์ฟาริน ที่เหมาะสมในผู้ป่วยนอก ผ่าตัด เปลี่ยนลิ้นหัวใจ  
ที่โรงพยาบาลราชวิถี  
โดย     นางสาว สุอาภา พลอยเลื่อมแสง  
ภาควิชา     เภสัชกรรม  
อาจารย์ที่ปรึกษา     รองศาสตราจารย์ เรวัตี ธรรมอุปกรณ์  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม     นายแพทย์ สันต์ ใจยอดศิลป์

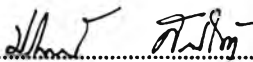
---

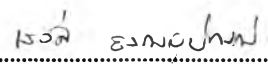
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต




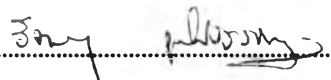
.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ศุภวัฒน์ ชุตินวงศ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

 .....ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

 .....อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์ เรวัตี ธรรมอุปกรณ์)

 .....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(นายแพทย์ สันต์ ใจยอดศิลป์)

 .....กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุตีสุวรรณกุล)

สุภาภา พลอยเลื่อมแสง : การหาขนาดยา วาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยนอกผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม  
ที่โรงพยาบาลราชวิถี (OPTIMAL MAINTENANCE DOSE OF WARFARIN THERAPY IN  
OUTPATIENTS WITH MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE REPLACEMENT AT  
RAJVITHI HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา : รศ.เรวดี ธรรมอุภรณ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ.สันต์ ใจยอดศิลป์,  
74 หน้า. ISBN 974-639-559-9

จากการศึกษาผู้ป่วยนอกที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมจากสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งได้  
รับยา วาร์ฟาริน และมารับการติดตามการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอก ศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก สถาบันโรคหัวใจ  
โรงพยาบาลราชวิถี จำนวน 106 ราย สามารถติดตามผู้ป่วยจนได้ข้อมูลครบ 95 ราย (n = 95) พบผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  
37.6 ปี เป็นชาย 46 ราย และหญิง 49 ราย การควบคุมขนาดยา วาร์ฟารินใช้ค่า INR เป็นเกณฑ์ ในช่วง 2.0-3.0

จากการติดตามทั้งสิ้น 28.4 สัปดาห์ต่อราย มีการวัดค่า INR 699 ครั้ง พบค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.0 ร้อยละ  
29.8 และร้อยละ 4.9 มีค่า INR สูงกว่า 3.0 ค่า INR ของผู้ป่วยเมื่อคงที่แล้วมีค่าเฉลี่ยเป็น  $2.30 \pm 0.19$  ภาวะ  
แทรกซ้อนมีเลือดออกผิดปกติชนิดไม่รุนแรงเกิด 8 ครั้ง ในผู้ป่วย 8 ราย และเกิดภาวะแทรกซ้อนมีเลือดอุดตันใน  
เส้นเลือด 1 ครั้งในผู้ป่วย 1 ราย ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้คงฤทธิ์ยา วาร์ฟารินคือ  $3.34 \pm 0.94$  มิลลิกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วย  
ร้อยละ 80 มีความต้องการขนาดยา 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อพิจารณาจำนวนครั้งของขนาดยา วาร์ฟาริน  
แต่ละขนาดที่ทำให้ค่า INR ต่ำกว่า 2.0 พบว่าส่วนใหญ่แล้วเป็นขนาดที่ต่ำกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ขนาดยา  
ที่ทำให้ค่า INR สูงกว่า 3.0 ได้บ่อยครั้งจะเป็นขนาดยาที่สูงกว่า 3.75 มิลลิกรัมต่อวันเป็นส่วนใหญ่ สิ่งสำคัญอีกสิ่งหนึ่ง  
ที่ควรคำนึงถึงคืออายุของผู้ป่วย ( $r = -0.371, p < 0.001$ ) ซึ่งเมื่อผู้ป่วยมีอายุสูงขึ้น ความต้องการยา วาร์ฟารินจะมี  
ขนาดยาน้อยลง ( $p = 0.039$ ) ส่วนน้ำหนักร่างกายจะไม่มีผลต่อขนาดยา วาร์ฟาริน ( $r = 0.095, p = 0.35$ )

จากข้อมูลชี้ให้เห็นว่า ขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยา วาร์ฟารินโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยไทยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมน่าจะมี  
ขนาด  $3.34 \pm 0.94$  มิลลิกรัมต่อวัน โดยขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ได้ร้อยละ 65.4 นั้นอยู่ในช่วง  
1.5-8.0 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งส่วนมากแล้วจะเป็นขนาด 2.5-3.75 มิลลิกรัมต่อวัน โดยขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันทำให้  
ค่า INR อยู่ในช่วงดังกล่าวได้ร้อยละ 14.4, ขนาด 3.0 มิลลิกรัมต่อวัน ร้อยละ 23.5 และขนาด 3.75 มิลลิกรัมต่อวัน  
ร้อยละ 15.9 แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังคงมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ดังนั้นยังคงจำเป็นต้องใช้ค่า INR เป็นเกณฑ์วัด  
หรือตัวติดตามผู้ป่วย อีกทั้งควรคำนึงถึงความต้องการยา วาร์ฟารินกับอายุของผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ และการเกิด  
ปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นกับยา วาร์ฟารินด้วย ซึ่งการตรวจเลือด 1 ครั้งต่อเดือนในช่วงที่ค่า INR ยังไม่คงที่อาจจะ  
ไม่เพียงพอ แต่เมื่อค่า INR คงที่แล้วการตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอทุก 1 เดือนน่าจะเพียงพอที่จะลดการเกิดภาวะ  
แทรกซ้อนจากการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ นอกจากนี้จากข้อมูลยังพบว่าค่า INR ของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจะอยู่ในช่วง  
2.0-2.5 ดังนั้นน่าจะจะเป็นไปได้ว่าค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทยน่าจะมีค่า 2.0-2.5

ภาควิชา ..... เกศจักรกรรม  
สาขาวิชา ..... เกศจักรกรรม โรงพยาบาลและคลินิก  
ปีการศึกษา ..... 2541

ลายมือชื่อนิสิต ..... สุภาภา พลอยเลื่อมแสง  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... เรวดี ธรรมอุภรณ์  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... นพ.สันต์ ใจยอดศิลป์

#3972281533 : MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEY WORD : WARFARIN / MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE / MAINTENANCE DOSE

SU-ARPA PLOYLEARMSAENG : OPTIMAL MAINTENANCE DOSE OF WARFARIN THERAPY IN OUTPATIENTS WITH MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE REPLACEMENT AT RAJVITHI HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. RAWADEE DHUMMA-UPAKORN THESIS COADVISOR : SANT CHAIYODSILP, MD. 74 pp. ISBN 974-639-559-9

One hundred and six outpatients of mechanical prosthetic heart valve replacement with warfarin therapy in the Institute of Cardiovascular Disease, Rajvithi Hospital, were studied. Adequate information was obtained in 95 patients. (n = 95) The patients had an average age of 37.6 years. There were 46 males and 49 females. Doses of warfarin were adjusted according to INR level (INR = 2.0-3.0).

We followed 95 patients for 28.4 weeks per case and among 699 test of INR showed was 29.8% of the results were less than INR 2.0 and 4.9% of the test results were higher than INR 3.0. Mean stability of INR was  $2.30 \pm 0.19$ . There were 8 episodes of minor bleeding complications in 8 patients. There were 1 episode of thromboembolism complication in 1 patient. Mean daily warfarin requirement was  $3.34 \pm 0.94$ . 80% of patients used 2.5-3.75 mg/day. Warfarin dose which was less than 2.5 mg/day often made INR less than 2.0 while the dose which was more than 3.75 mg/day gave INR higher than 3.0. The most important determinant was age ( $r = -0.371$ ,  $p < 0.001$ ), with progressively lower warfarin requirement with increasing age. ( $p = 0.039$ ) There was a less association with body weight. ( $r = 0.095$ ,  $p = 0.35$ )

Data suggested that the mean maintenance dose of warfarin therapy in Thai patients with mechanical prosthetic heart valve replacement might be  $3.34 \pm 0.94$  mg/day. Optimal dose range which achieve INR 2.0-3.0, the percentage was 65.4, was 1.5-8.0 mg/day. The dose range of most patients was 2.5-3.75 mg/day; i.e., 2.5 mg/day which was 14.4%, 3.0 mg/day which was 23.5% and 3.75 mg/day which was 15.9%. There were complications, therefore regular blood test to determine complication for each individual patient is obligatory. The age of the patient is important determinant of warfarin requirement, especially the elderly, and drug interaction may alter response to warfarin. Having blood checked once a month while INR was unstable may not be enough. If INR was stable, the frequency of testing could reduce to once a month. In addition to data, it suggested that optimal oral anticoagulant intensities for prevention thromboembolism in Thai patients with mechanical prosthetic heart valve replacement might be INR 2.0-2.5, because at this range complications were low.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา.....2541.....

ลายมือชื่อนิติ.....25.01 พยธย. ศักดิ์มงคล.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....พญ. อรุณพร.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....ดร. อนุชา.....



## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่ง จากรองศาสตราจารย์ เรวัติ ธรรมอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษา และนายแพทย์ สันต์ ใจยอดศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นในการวิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณทีมงานของสถาบันโรคหัวใจ และเจ้าหน้าที่ห้องชันสูตร โรงพยาบาลราชวิถีทุกท่าน ขอขอบพระคุณนายแพทย์ สุปรีชา ธนะมัย หัวหน้าสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี ที่กรุณาให้ความสะดวกสบายในเรื่องสถานที่ และความเอื้อเฟื้อทุก ๆ ด้าน และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาล ประจำคลินิกผู้ป่วยนอก ศัลยกรรมหัวใจ และทรวงอก ที่ให้ความสะดวกในการเก็บข้อมูล และเนื่องจากทุนการวิจัยครั้งนี้ ส่วนหนึ่งได้รับมาจากทุนอุดหนุนการวิจัยของบัณฑิตวิทยาลัย จึงขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยมา ณ ที่นี้ด้วย

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอแสดงความขอบคุณ ภญ.ทิพวัลย์ นันชัย และ ภญ.รัชณี โหตระวารีกาญจน ที่มีส่วนสนับสนุนและให้กำลังใจตลอดมา และที่จะลืมมิได้ ขอขอบพระคุณบิดาและมารดา ที่เป็นกำลังใจให้เสมอและเป็นแรงผลักดันให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จออกมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง .....	ฅ
สารบัญภาพ .....	ญ
สารบัญภาคผนวก .....	ฎ
รายการอักษรย่อ .....	ฏ
บทที่	
1 บทนำ .....	1
ที่มาและความสำคัญของปัญหา .....	1
วัตถุประสงค์หลัก .....	3
วัตถุประสงค์เฉพาะ .....	3
ขอบเขตของการวิจัย .....	3
ข้อจำกัดของการวิจัย .....	3
นิยามศัพท์เฉพาะ .....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	4
2 แนวเหตุผล ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	5
วาร์ฟาริน (Warfarin : Coumadin <sup>®</sup> , Orfarin <sup>®</sup> ) .....	5
กลไกการออกฤทธิ์ .....	6
International Normalized Ratio (INR) .....	8
ค่า INR ที่ให้ผลการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม .....	10
ขนาดยาที่ใช้และการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้ยาวาร์ฟาริน .....	12
การให้ขนาดยาเริ่มแรก .....	12
การให้ขนาดยาที่คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน .....	13
การติดตามดูแลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาวาร์ฟาริน .....	17
3 วัสดุและวิธีการ .....	21
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	21
เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย .....	22
การเก็บข้อมูล .....	26

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
การวิเคราะห์ข้อมูล .....	26
4 ผลการวิจัย .....	28
ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย .....	28
ค่า INR ของผู้ป่วย .....	30
ขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน .....	38
5 อภิปรายผลการวิจัย สรุป และข้อเสนอแนะ .....	48
อภิปรายผลการวิจัย .....	48
สรุป .....	54
ข้อเสนอแนะ .....	56
รายการอ้างอิง .....	58
ภาคผนวก .....	62
ประวัติผู้วิจัย .....	74



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 แสดงระยะเวลาที่วาร์ฟารินจะมีผลในการลดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ .....	8
2 ช่วง INR ที่ให้ผลการรักษาของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน .....	11
3 รูปแบบการให้ขนาดยาเริ่มแรกของยาวาร์ฟาริน .....	12
4 รูปแบบการปรับขนาดยาวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยนอก .....	14
5 สาเหตุที่ทำให้ PT อยู่นอกช่วงให้ผลการรักษา .....	18
6 รูปแบบการหาขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินตามเกณฑ์ของสถาบันโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี .....	22
7 วิธีการบริหารยาวาร์ฟาริน ในกรณีที่ค่า INR = 1.1-1.4 .....	23
8 วิธีการบริหารยาวาร์ฟาริน ในกรณีที่ค่า INR = 1.5-1.9 .....	24
9 วิธีการบริหารยาวาร์ฟาริน ในกรณีที่ค่า INR = 3.1-4.0 .....	25
10 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย .....	29
11 แสดงค่า INR ของผู้ป่วยทุกรายเมื่อเริ่มติดตามและขนาดยาที่ได้รับในขณะนั้น .....	30
12 แสดงค่า INR ของผู้ป่วยทุกรายที่มารับการติดตามการรักษาในแต่ละครั้ง .....	32
13 แสดงข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนชนิดเกิดลิ่มเลือดอุดตัน .....	37
14 แสดงภาวะแทรกซ้อนเลือดออกชนิดไม่รุนแรง, ระดับ INR และ ขนาดยาวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับขณะเกิดภาวะแทรกซ้อนนั้นๆ .....	38
15 แสดงขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ยาวาร์ฟารินและจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยานั้นๆ .....	39
16 แสดงจำนวนครั้งของขนาดยาวาร์ฟารินแต่ละขนาดที่ทำให้ค่า INR ต่ำกว่า 2.0 .....	40
17 แสดงจำนวนครั้งของขนาดยาวาร์ฟารินแต่ละขนาดที่ทำให้ค่า INR สูงกว่า 3.0 .....	42
18 แสดงจำนวนครั้งของขนาดยาวาร์ฟารินแต่ละขนาดที่ทำให้ค่า INR=2.0-3.0 .....	43
19 แสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุ .....	44
20 แสดงขนาดยาวาร์ฟารินโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยชายและหญิง .....	47

## สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1	7
2	10
3	15
4	16
5	20
6	36
7	37
8	39
9	41
10	42
11	44
12	45
13	45
14	46
15	47

## สารบัญภาคผนวก

ภาคผนวก		หน้า
ก	แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย .....	63
ข	แบบบันทึกการใช้ยารักษาผู้ป่วย .....	64
ค	สมุดประจำตัวผู้ป่วย(ผู้ป่วยโรคหัวใจที่ได้รับการรักษาด้วย ยากันเลือดแข็งระยะยาว) .....	65
ง	การจัดกลุ่มผู้ป่วยตามประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ .....	67
จ	รายชื่อยาที่อาจเกิดปฏิกิริยากับยารักษาผู้ป่วย และข้อแนะนำในการปรับขนาดยา .....	68
ฉ	ตารางแสดงอาการต่างๆของภาวะแทรกซ้อน .....	69
ช	ข้อมูลผู้ป่วยอันได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ขนาดยาที่ใช้คงฤทธิ์ ยารักษาผู้ป่วย .....	70

### รายการอักษรย่อ

ACCP	=	American College of Chest Physicians
NHLBI	=	National Heart, Lung and Blood Institute
INR	=	International Normalized Ratio
PT	=	Prothrombin Time
PTR	=	Prothrombin Time Ratio
ISI	=	International Sensitivity Index
CHF	=	Congestive Heart Failure
AF	=	Atrial Fibrillation
CT Scan	=	Computed Tomographic Scan
AVK	=	Antivitamin K
TWD	=	Total Weekly Dose
NYHA	=	New York Heart Association