

การศึกษาทดสอบความถูกต้องของปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การใช้ยารักษาโรคที่ไม่ได้ประสิทธิภาพในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระยะที่มิได้เกิดจากลึ้นหัวใจผิดปกติ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Validation Of Scoring System for Predicting Poor Anticoagulant Control on Warfarin in
a Thai Population with Non-valvular Atrial Fibrillation (NVAf): the ACACHE Score



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาทดสอบความถูกต้องของปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การ ใช้ยารักษาฟันที่ไม่ได้ประสิทธิภาพในคนไทยที่มีภาวะหัวใจ ห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจ ผิดปกติ
โดย	นายอภิชัย มาสุขใจ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์รณพีชัย โชคสุวัฒน์สกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ประธานกรรมการ
.....	(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร)
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์รณพีชัย โชคสุวัฒน์สกุล)	
.....	กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงฐนิสา พืชตระกูล)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีรชัย อนันต์วัฒนสุข)	

อภิชัย มาสุขใจ : การศึกษาทดสอบความถูกต้องของปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การใชยวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติ. (Validation Of Scoring System for Predicting Poor Anticoagulant Control on Warfarin in a Thai Population with Non-valvular Atrial Fibrillation (NVAf): the ACACHE Score) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. นพ.รณพีชัย โชคสุวัฒนสกุล

ที่มาและความสำคัญ: ในประเทศไทยผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติโดยส่วนใหญ่ยังคงได้รับการรักษาด้วยยวาร์ฟาริน เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ โดยค่าของ Time in therapeutic range (TTR) เป็นค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการใชยวาร์ฟาริน ได้มีการพัฒนาคะแนน ACACHE ขึ้นมาเพื่อใช้ในการพยากรณ์ค่า TTR ที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามคะแนน ACACHE ยังไม่ได้มีการศึกษาทดสอบความถูกต้องภายนอกในกลุ่มประชากร

วัตถุประสงค์การวิจัย: เพื่อทดสอบความถูกต้องในการใช้คะแนน ACACHE ในการพยากรณ์การใชยวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (ค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) ในกลุ่มการศึกษาที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์การใชยวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ และเปรียบเทียบกับคะแนน SAME-TT2R2

ระเบียบวิธีวิจัย: ทำการศึกษาแบบทบทวนย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวบรวมผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยวาร์ฟารินในช่วงเวลา 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2565 โดยใช้วิธี Rosendaal เพื่อหาค่า TTR ของผู้ป่วย และ ใช้ค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65 เพื่อบ่งบอกถึงการใชยวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ ใช้การวิเคราะห์ตัวแปรตาม ด้วย logistic regression analysis และใช้เส้นโค้ง ROC (Receiver Operating Characteristic) และพื้นที่ใต้กราฟ ROC เพื่อวัดประสิทธิภาพของคะแนน

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยวาร์ฟารินในงานวิจัยทั้งหมด 381 คน มีอายุเฉลี่ย 75.7 + 12.02 ปี เป็นเพศชาย 197 คน (ร้อยละ 51.7) มีค่า TTR เฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 53.9 + 27.4 และมีผู้ป่วย 245 ราย (ร้อยละ 64.3) ที่มีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 จากการวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์การใชยวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ พบว่า ประวัติการมีภาวะหัวใจล้มเหลว เบาหวาน การใชยยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกับยวาร์ฟาริน โรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะการมีทำงานของตับบกพร่อง และภาวะไตเสื่อมเรื้อรังที่มีค่าการทำงานของไต (GFR) น้อยกว่า 50 ml/min/1.73m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยประสิทธิภาพของคะแนน ACACHE ในการพยากรณ์โดยใช้เส้นโค้ง ROC พบว่า คะแนน ACACHE มีพื้นที่ใต้กราฟ ROC เท่ากับ 0.59 (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 0.54 - 0.63) และคะแนน SAME-TT2R2 มีพื้นที่ใต้กราฟ ROC เท่ากับ 0.50 (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 0.46 -0.54) โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปผลการวิจัย: คะแนน ACACHE สามารถพยากรณ์การใชยวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (ค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) ได้ดีกว่าคะแนน SAME-TT2R2 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติ ดังนั้นการใช้คะแนน ACACHE น่าจะมีประโยชน์ในการใช้เป็นตัวช่วยตัดสินใจทางคลินิกในการเลือกใชยยาด้านการแข็งตัวของเลือด

CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6470082930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: ACACHE, SAME-TT2R2, Atrial fibrillation, Warfarin, Time in therapeutic range

Apichai Marsukjai : Validation Of Scoring System for Predicting Poor Anticoagulant Control on Warfarin in a Thai Population with Non-valvular Atrial Fibrillation (NVAf): the ACACHE Score. Advisor: RONPICHAI CHOKESUWATTANASKUL, M.D.

Background: Many patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) still use warfarin to prevent thromboembolic complications in Thailand. The ACACHE score has been developed for the prediction of poor control in time in therapeutic range (TTR) in Thai patients with NVAf patients. Moreover, the ACACHE score has yet to be validated in the external cohort for general application in the population.

Objectives: To validate the ACACHE score for prediction of poor anticoagulant control in warfarin (time in therapeutic range < 65%) in a retrospective cohort study of King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) and to investigate factors that determine poor INR control.

Methods: A retrospective cohort study was carried out by collecting data from electronic medical records of patients with NVAf experienced warfarin treatment at KCMH from January 2018 to December 2022. The Rosendaal method was used for the TTR calculation. Univariate and multivariate analyses were done by logistic regression analysis, presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). The performance of the ACACHE score and the SAME-TT2R2 score for predicting poor INR control was analyzed by the receiver-operating characteristic (ROC) curve. The C-statistic was analysed to compare the ACACHE score and the SAME-TT2R2 score. We reported the odds ratio, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of the ACACHE and SAME-TT2R2 scores.

Results: 381 patients were enrolled in this study. The average age was 75.7 ± 12.01 years, and 197 (51.7%) were men. The mean TTR was $53.9 \pm 27.4\%$, of which 243 (63.8%) patients had suboptimal anticoagulant control (TTR < 65%). Factors consistent with congestive heart failure, diabetes mellitus, antiplatelet use, coronary artery disease, hepatic impairment and chronic kidney disease are statistically significant differences between patients with optimal and suboptimal TTR by multivariate analysis. The diagnostic performance using the ROC curve to predict TTR < 65% showed that the AUC for the ACACHE score was 0.59 (95% CI, 0.54 – 0.63) and for the SAME-TT2R2 score was 0.50 (95% CI, 0.46 – 0.54), $p = 0.0017$.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2022

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนรวมทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายของผู้วิจัย โดยวิทยานิพนธ์นี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ เพราะความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อาจารย์ นายแพทย์ รมณพีชัย โชคสุวัฒน์สกุล ที่ได้สละเวลาอันมีค่าช่วยให้คำแนะนำและคำปรึกษาเป็นอย่างดีเสมอมา และทางสาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้การสนับสนุนในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา และเพื่อนที่ให้ความช่วยเหลือและให้กำลังใจเสมอมา และตลอดเวลาที่ทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้



อภิชัย มาสุขใจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	5
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.6 กรอบความคิดงานวิจัย.....	5
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	6
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	11
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	11

3.2	ระเบียบวิธีวิจัย.....	11
3.3	ขนาดตัวอย่าง.....	12
3.4	ขั้นตอนการทำวิจัย.....	12
3.5	การรวบรวมข้อมูล.....	13
3.6	ข้อจำกัดในการวิจัย.....	14
3.7	ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	14
3.8	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	14
บทที่ 4	ผลการวิจัย.....	16
4.1	ประชากรที่นำมาศึกษา.....	16
4.2	คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	16
4.3	ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์การใช้วาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65)	18
4.4	การเปรียบเทียบระหว่างคะแนน ACACHE และคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์การใช้ ยา วาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า ที่TTR น้อยกว่าร้อยละ 65).....	19
บทที่ 5	สรุปผลการวิจัย.....	22
5.1	อภิปรายผล.....	22
5.2	สรุปผลการวิจัย.....	24
5.3	ข้อเสนอแนะ.....	24
บรรณานุกรม	25
ภาคผนวก ก	แบบบันทึกข้อมูล (Case record form).....	30
ภาคผนวก ข	คะแนน ACACHE.....	34
ภาคผนวก ค	คะแนน SAME-TT2R2.....	35
ภาคผนวก ง	คะแนน CHA2DS2-VASc.....	36
ภาคผนวก จ	คะแนน HAS-BLED.....	37

ประวัติผู้เขียน.....38



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงตาม SAME-TT2R2 score	3
ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงตาม ACACHe score.....	4
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด และเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่าง ประชากรที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 กับกลุ่มประชากรที่มี TTR มากกว่าเท่ากับ 65	17
ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ การพยากรณ์การใช้ยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65).....	19
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระหว่างคะแนน ACACHe และคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์การใช้ ยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65).....	21
ตารางที่ 6 แสดง sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio ของ ACACHe score ในแต่ละระดับคะแนนในการพยากรณ์การใช้ยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65).....	21

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย.....	5
รูปภาพที่ 2 แสดง ROC curve เปรียบเทียบคะแนน ACACHE กับคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์การใช้ยารพารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65).....	20



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย

ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริก หรือ Atrial fibrillation (AF) เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบได้บ่อยที่สุด ทำให้เกิดการกระตุ้นของหัวใจห้องบนแบบกระจัดกระจายไม่เป็นระเบียบ และทำให้หัวใจห้องบนบีบตัวไม่ได้ประสิทธิภาพส่งผลให้หัวใจห้องล่างเต้นเร็วและไม่สม่ำเสมอ ทำให้เกิดเลือดตกค้างในหัวใจห้องบนซ้ายสามารถก่อให้เกิดลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันหลอดเลือดแดงของส่วนต่างๆ ในร่างกายโดยเฉพาะบริเวณหลอดเลือดสมองได้สูงกว่าคนทั่วไปถึง 5 เท่าซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ในที่สุด^{1,2}

ความชุกของภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกในประเทศทางตะวันตก พบเฉลี่ยร้อยละ 1-2 ของประชากร โดยจะพบเพิ่มขึ้นตามอายุจากร้อยละ 0.5 ในช่วงอายุระหว่าง 40-50 ปี เป็นร้อยละ 5-15 ในช่วงที่อายุมากกว่าอายุ 80 ปีขึ้นไป โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และส่วนใหญ่พบว่ามีความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย³ โดยความชุกแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ ในประเทศไทยพบความชุกของภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป พบความชุกร้อยละ 1.9⁴

แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน ได้แก่ Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) มีการใช้คะแนน CHA2DS2-VASc (CHA2DS2-VASc score: C (CHF) = โรคหัวใจล้มเหลว 1 คะแนน, H (Hypertension) = โรคความดันโลหิตสูง 1 คะแนน, A (Age) = อายุ \geq 75 ปี 2 คะแนน, D (Diabetes) = โรคเบาหวาน 1 คะแนน, S (Stroke/TIA/Thromboembolism) = โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือ ภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือดส่วนต่างๆ ของร่างกาย 2 คะแนน, V (Vascular disease) = โรคทางหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด 1 คะแนน, A (Age) = อายุระหว่าง 65 ถึง 75 ปี 1 คะแนน, S (Sex) = เพศหญิง 1 คะแนน) ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันตามตำแหน่งหลอดเลือดต่างๆ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน CHA2DS2-VASc เท่ากับ 0, 1, 2 มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือดแดงร้อยละ 0.2, 0.6 และ 2.2 ต่อปีตามลำดับ โดยแนะนำให้รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants) การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นการรักษามาตรฐานในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ในปัจจุบันแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ซึ่งยาที่ใช้ในประเทศไทยคือ ยาวาร์ฟาริน (warfarin) และ กลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ได้ออก

ฤทธิ์ต้านวิตามินเค (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant หรือ NOACs) ได้แก่ apixaban, dabigatran, edoxaban และ rivaroxaban³⁻⁸

ยาวาร์ฟารินเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติในประเทศไทยมีราคาถูก ผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษาสามารถเข้าถึงได้ จึงทำให้ในประเทศไทยในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาวาร์ฟารินยังคงเป็นยาหลัก แต่เนื่องจากยาวาร์ฟารินมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีอันตรกิริยาได้ง่ายกับทั้งอาหารและยาชนิดอื่น ทำให้ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยที่จะต้องรับประทานมีโอกาสเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา จึงจำเป็นต้องมีการติดตามระดับและผลจากการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอโดยพิจารณาจากค่า international normalized ratio (INR) ที่ต้องมีค่าอยู่ในช่วง 2-3 แล้ว ยังต้องคำนึงถึงระยะเวลาที่ผลการตรวจค่า INRของผู้ป่วยได้ตามเป้าหมายอีกด้วย กล่าวคือจะต้องมีค่า Time in therapeutic range (TTR) ที่มากกว่าร้อยละ 65 ที่ค่า INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 2-3 จากการศึกษาของ The Global Anticoagulant Registry in the FIELD - Atrial Fibrillation (GARFIELD- AF registry) เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดของโลกในปัจจุบันพบว่าระดับของ INR สัมพันธ์ไปกับภาวะเลือดออก เส้นเลือดสมองอุดตัน และภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือดแดงต่างๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกและยังพบว่าผู้ป่วยในภูมิภาคเอเชียมี TTR ที่ต่ำเมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่นของโลก (31% vs 54%)⁹ โดยในแนวทางเวชปฏิบัติปัจจุบันแนะนำให้ใช้คะแนน SAME-TT2R2 ในการประเมินว่าผู้ป่วยรายใดจะได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา warfarin ในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือดแดงต่างๆ อย่างเต็มที่ กล่าวคือมี TTR มากกว่า 65% และใช้คะแนน SAME-TT2R2 ตั้งแต่ 3 ขึ้นไปให้พิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม NOACs^{7,8,10,11}

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงตาม SAME-TT2R2 score

ปัจจัยเสี่ยง		คะแนน
S	Sex (เพศหญิง)	1
A	Age (อายุน้อยกว่า 60 ปี)	1
Me	Medical history (มีโรคร่วมมากกว่า 2 โรค) ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดแดงส่วนปลาย ภาวะหัวใจล้มเหลว ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง โรคปอด โรคตับหรือโรคไต)	1
T	Treatment (มีการรักษาร่วมกับยาที่มีอันตรกิริยากับ warfarin เช่น amiodarone)	1
T2	Tobacco (มีประวัติสูบบุหรี่ภายใน 2 ปี)	2
R2	Race (เชื้อชาติที่ไม่ใช่คนผิวขาว)	2

แต่อย่างไรก็ตามคะแนน SAME-TT2R2 ได้ทำการศึกษา และทดสอบในประเทศทางยุโรป เป็นส่วนใหญ่ สำหรับข้อมูลการวิจัยในการใช้คะแนน SAME-TT2R2 ในประเทศทางเอเชียยังมีน้อย โดยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้มีการศึกษา Single center ของ Lertsanguansinchai P, et al¹² ได้พัฒนาปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การใช้วาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพคือคะแนน ACACHE (ACACHE: A คือการใช้ antiplatelet 4 คะแนน, C คือภาวะไตวายเรื้อรัง GFR < 50 ml/min/1.73 m² 2 คะแนน, A คืออายุมากกว่าเท่ากับ 75 ปี 1 คะแนน, Ch คือเคยมีประวัติภาวะหัวใจล้มเหลว 2 คะแนน, E คือ left ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่า 40% 2 คะแนน) โดยพบว่าในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระยะที่มิได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่มีคะแนน ACACHE มากกว่าหรือเท่ากับ 4 จะแสดงถึงการลดลงของ TTR อย่างมีนัยสำคัญโดยสามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์ได้ดีกว่า SAME-TT2R2 score ทางผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเพื่อทดสอบความถูกต้องของปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การใช้วาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพในคนไทยที่มีภาวะ หัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระยะที่มิได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ใช้คะแนน ACACHE เพื่อพัฒนามาใช้ในทางคลินิกต่อไป

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงตาม ACaChE score

ปัจจัยเสี่ยง		คะแนน
A	การใช้ antiplatelet	4
C	ภาวะไตวายเรื้อรัง GFR < 50 mL/min/1.73 m ²	2
A	อายุมากกว่าเท่ากับ 75 ปี	1
Ch	เคยมีประวัติภาวะหัวใจล้มเหลว	2
E	Left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40 %	2

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามการวิจัยหลัก (Primary research question) ACaChE score สามารถนำมาใช้พยากรณ์การใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ โดยมี time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 65 ในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลึ้นหัวใจผิดปกติได้หรือไม่

คำถามการวิจัยรอง (Secondary research question)

- ACaChE score สามารถนำมาใช้พยากรณ์การใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ โดยมี time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 65 ในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลึ้นหัวใจผิดปกติได้ดีกว่า SAME-TT2R2 scoreหรือไม่
- ปัจจัยที่มีผลต่อการใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ โดยมี time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 65 ในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลึ้นหัวใจผิดปกติ

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective) : เพื่อศึกษาการนำ ACaChE score มาใช้พยากรณ์การใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ โดยมี time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 65 ในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลึ้นหัวใจผิดปกติ

วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective) : เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมี Time in therapeutic range น้อยกว่าร้อยละ 65) ในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลึ้นหัวใจผิดปกติ

1.4 สมมติฐาน

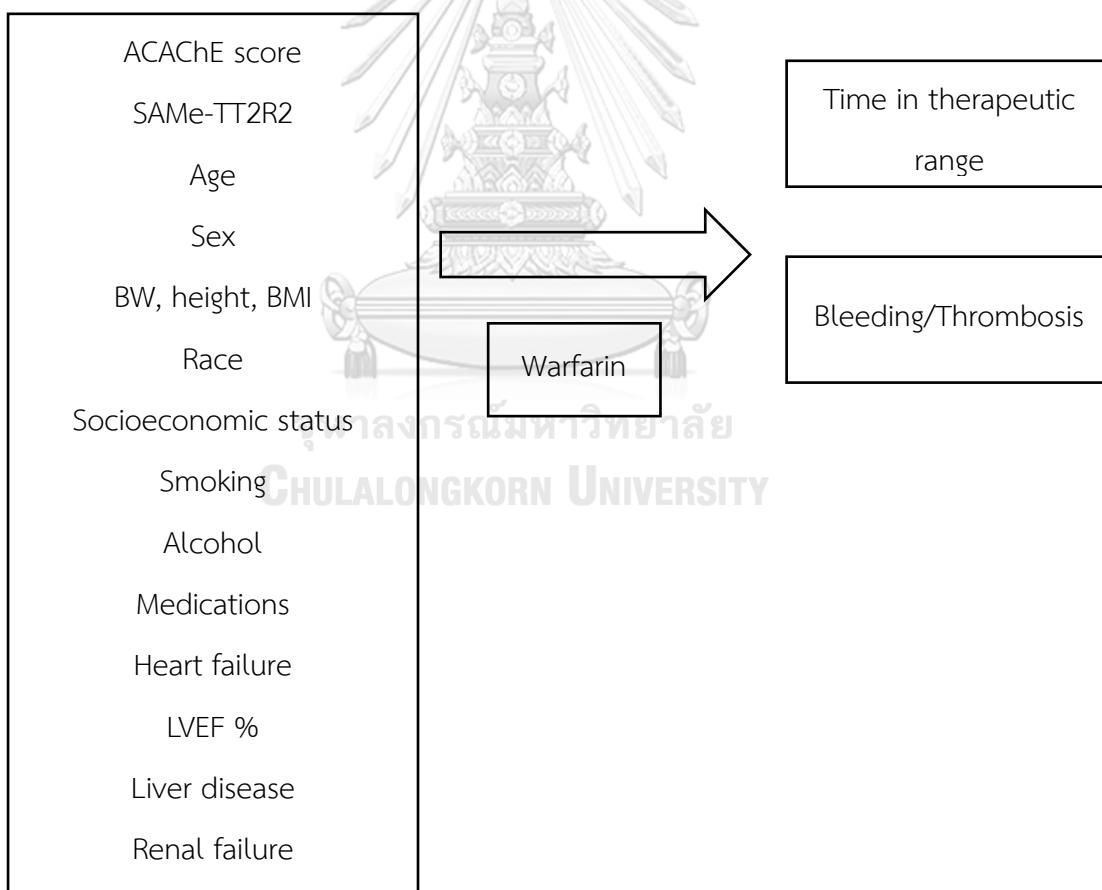
สมมติฐานหลัก ACaChE score สามารถนำมาใช้พยากรณ์การใช้ยาแอสไพรินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ โดยมี time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 65 ในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระยะที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มหัวใจผิดปกติได้

สมมติฐานรอง ACaChE score สามารถนำมาใช้พยากรณ์การใช้ยาแอสไพรินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ โดยมี time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 65 ในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระยะที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มหัวใจผิดปกติได้ดีกว่า SAME-TT2R2 score

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ในงานวิจัยนี้จะคำนวณค่า Time in therapeutic range (TTR) ด้วยวิธีของ Rosendaal และให้คำนิยามการใช้ยาแอสไพรินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพโดยมีค่า Time in therapeutic range (TTR) ที่น้อยกว่าร้อยละ 65

1.6 กรอบความคิดงานวิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- Atrial fibrillation (AF) เป็น supraventricular tachyarrhythmia ที่มีการกระตุ้นของหัวใจห้องบนแบบกระจายไม่เป็นระเบียบ ซึ่งเป็นผลให้ไม่มีการบีบตัวของหัวใจห้องบน โดยมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีรูปร่างของ P wave หลายรูปแบบ มีความถี่เกินกว่า 350 ครั้งต่อนาที และไม่สม่ำเสมอ

- Non-valvular AF หมายถึง AF ในผู้ป่วยซึ่งไม่ได้มีลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic valve) หรือ โรคหัวใจชนิด rheumatic ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบปานกลางถึงรุนแรง

- Time in therapeutic range (TTR) คือค่าสัดส่วนเป็นร้อยละของระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในเป้าหมายของการรักษา เมื่อเทียบกับระยะเวลาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับยา warfarin โดยในทางอุดมคติจะนับตั้งแต่วันที่เริ่มให้การรักษาไปจนถึงตลอดช่วงการรักษา ซึ่งในงานวิจัยนี้จะคำนวณด้วย Rosendaal's method

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

- ACACHE score สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์ในผู้ป่วยชาวไทย ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทดแทน การประเมินด้วย score ชนิดอื่นได้

- ทราบถึงปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการพยากรณ์ค่า Time in therapeutic range (TTR) ที่น้อยกว่าร้อยละ 65 ใน ผู้ป่วยคนไทยที่มี non-valvular AF เพื่อที่จะได้ไปใช้ยา NOACs แทน เพื่อลดโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือดแดงต่างๆ

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

- รวบรวมกลุ่มตัวอย่างไม่ครบตามเป้าหมาย สามารถแก้ไขโดยการสืบค้นเวชระเบียนย้อนหลังเพิ่มขึ้น

- เวชระเบียนข้อมูลไม่เพียงพอ แนวทางคือติดต่อขอข้อมูลของผู้ป่วยเพิ่มเติม จากหน่วยคอมพิวเตอร์ ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ และ ฝ่ายเวชระเบียน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน ได้แนะนำให้ใช้คะแนนของ SAME-TT2R2 ในการประเมินว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติรายใดจะได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาแวนาร์ฟาริน ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือดต่างๆ ได้อย่างถูกต้องเหมาะสม โดยผู้ป่วยดังกล่าวจะต้องมีการประเมินค่า Time in therapeutic range (TTR) มากกว่าร้อยละ 65 ซึ่งคำแนะนำที่ให้ใช้คะแนน SAME-TT2R2 มาใช้ประเมินผู้ป่วยเป็นการศึกษาที่ไม่ได้อยู่ในทวีปเอเชียเป็นส่วนใหญ่ จึงนำมาสู่ข้อสงสัยว่าคะแนน SAME-TT2R2 สามารถนำไปใช้ในการพยากรณ์ในการเลือกใช้อาณัติการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกในประเทศไทยได้หรือไม่

Stavros Apostolakis และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษาเรื่อง Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin :The SAME-TT2R2 Score โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยจาก Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM trial) โดยมีผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกและได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งหมด 1,061 คน โดยต้องการศึกษาว่าปัจจัยใดมีผลต่อค่า time in therapeutic range (TTR) โดยได้ทำ linear regression analysis พบว่า เพศหญิง, อายุน้อยกว่า 60 ปี, non-Caucasian, สูบบุหรี่, การรักษาด้วย rhythm control strategy เช่น amiodarone, verapamil, beta blocker มีผลต่อ TTR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และได้นำปัจจัยต่างๆ มารวมกันเป็นคะแนน SAME-TT2R2 พบว่าคะแนน SAME-TT2R2 score มี discrimination performance ที่ดีทั้ง internal และ external validation cohorts (C-statistic = 0.72; 95% CI, 0.64-0.795 และ C-statistic = 0.7; 95% CI, 0.57-0.82) พบว่า คะแนน SAME-TT2R2 score มากกว่า 2 จะไม่สามารถควบคุมระดับ INR ให้คงที่ได้ โดยควรเลือกใช้อาณัติการแข็งตัวของเลือดอื่นนอกเหนือจาก warfarin แทน

Daniela Poli และ คณะ¹³ ได้ทำการศึกษาเรื่อง A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin โดยเป็นการศึกษาแบบ multicenter prospective cohort ในการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกและได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทั้งหมด 1,089 คน โดยศึกษาว่าคะแนน SAME-TT2R2 score

สามารถบอกถึงการควบคุมค่า INR ที่ดีหรือไม่ โดยจากการศึกษาพบว่าคะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≤ 2 จะมี Time in therapeutic range (TTR) 74% และ คะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≥ 3 จะมี Time in therapeutic range (TTR) 68% ($P = 0.006$) จากงานวิจัยพบว่า การเกิดเลือดออกที่รุนแรง และการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในกลุ่มคะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≤ 2 มี 1.78×1000 คนต่อปี และในกลุ่มคะแนน SAME-TT2R2 score ≥ 3 มี 1.26×1000 คนต่อปี ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่าง กันของระดับคะแนน SAME-TT2R2 score ในการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง และการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน จากการศึกษาพบว่า SAME-TT2R2 score สามารถใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของยา warfarin ได้โดยสัมพันธ์ไปกับค่า TTR และสามารถใช้ในการช่วยตัดสินใจเลือกชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้

Nijole Bernaitis และคณะ¹⁴ ทำการศึกษาเรื่อง The Sex, Age, Medical History, Treatment, Tobacco Use, Race Risk (SAME-TT2R2) Score Predicts Warfarin Control in a Singaporean Population โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลจาก National Heart Centre Singapore for AF patients ตั้งแต่ เดือนมกราคมปี พ.ศ. 2557 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2557 โดยมีผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริก และได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งหมด 1,137 คน โดยศึกษาว่าคะแนน SAME-TT2R2 score สามารถ บอกถึงการควบคุมค่า INR ที่ดีหรือไม่ในประเทศสิงคโปร์ที่ประกอบด้วย เชื้อชาติจีน มาเลเซียและอินเดีย งานวิจัยนี้ได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือผู้ป่วยที่มีคะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≤ 2 กับ กลุ่มที่ 2 คือ คะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≥ 3 โดยจากการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ 2 ที่มี SAME-TT2R2 score ≥ 3 มี ค่าเฉลี่ยของค่า TTR ที่ลดลงแตกต่างกลุ่มที่ 1 ที่ SAME-TT2R2 score ≤ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($63.2\% \text{ vs } 55.8\%, P=0.0004$) และเมื่อแยกตามเชื้อชาติพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดยในเชื้อชาติจีน ค่าเฉลี่ยของ SAME-TT2R2 score กลุ่มที่ 1 และ 2 ได้ 62.7% และ 56.9% ($P = 0.075$) ตามลำดับ ในคนเชื้อชาติมาเลเซีย ค่าเฉลี่ยของ SAME-TT2R2 score กลุ่มที่ 1 และ 2 ได้ 68.4% และ 50.6% ($P= 0.0131$) จากงานวิจัยนี้สรุปว่า คะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≥ 3 คะแนนขึ้นไปสัมพันธ์กับการควบคุมระดับ INR ที่ไม่มีประสิทธิภาพจากยา warfarin และควรพิจารณาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นแทน โดยในฮ่องกง Pak Hei Chan และคณะ¹⁵ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย non-valvular AF ที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin โดยใช้ข้อมูลจาก hospital-based AF registry ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2554 โดยมีผู้ป่วย non-valvular AF ที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ทั้งหมด 1,428 คน โดยต้องการศึกษาว่า คะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≥ 3 สัมพันธ์กับการควบคุมค่า TTR ที่ไม่ดีหรือไม่และสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันหรือไม่จากการศึกษาพบว่าค่า TTR ลดลงเมื่อมีคะแนน SAME-TT2R2 score ที่มากขึ้น ($p = 0.06$) และพบว่า

SAME-TT2R2 score ที่ ≥ 3 คะแนนมี sensitivity 85.7% specificity 17.8% ในการพยากรณ์ค่า TTR ที่ น้อยกว่า 70% จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน SAME-TT2R2 score ที่ ≤ 2 มีโอกาสการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 3.49% ต่อปี ผู้ป่วยที่มี SAME-TT2R2 score 3 คะแนนมีโอกาสเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 4.56% ต่อปีและ พบว่าผู้ป่วยที่มี SAME-TT2R2 score มากกว่า 3 คะแนนขึ้นไปมีโอกาสเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 6.41% ต่อปี ($p < 0.001$) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่าคะแนน SAME-TT2R2 score ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการมีเลือดออกในสมอง จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นจึงมีการนำ SAME-TT2R2 score มาใช้ในการช่วยทำนายในการเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ต่อมาได้มีการศึกษาที่เริ่มบ่งชี้ว่าการใช้ SAME-TT2R2 score อาจไม่สามารถพยากรณ์ได้ดีมากนัก Khaw C.S และ คณะ¹⁶ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย non-valvular AF ที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin ใน 15 สถานพยาบาลในประเทศมาเลเซีย จำนวนทั้งหมด 1,030 คน โดยต้องการศึกษาว่าคะแนน SAME-TT2R2 สามารถพยากรณ์ค่า TTR ในผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติแตกต่างกันในประเทศทางแถบเอเชียใต้หรือไม่ได้โดยประชากรในการศึกษามีเชื้อชาติมาเลเซีย 25.1% เชื้อชาติจีน 34.5% และเชื้อชาติอื่นๆ 40.4% ผลของการศึกษาพบว่าในประเทศมาเลเซีย คะแนน SAME-TT2R2 ไม่สามารถพยากรณ์ค่า TTR ที่น้อยกว่า 65% ของผู้ป่วย non-valvular AF ที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin ($P=0.439$) และในการวิเคราะห์ข้อมูลในการเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในฐานข้อมูลขนาดใหญ่ GLORIA-AF registry ของ George N และคณะ¹⁷ ก็พบว่าในกลุ่มประชากรที่รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทั้งหมด 21,248 รายไม่ได้พบความสัมพันธ์กันระหว่าง SAME-TT2R2 score กับการเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิดในทางเวชปฏิบัติจริง

ในประเทศไทยได้มีการศึกษา Single center ของ Methavigul K¹⁸ จากสถาบันโรคทรวงอกพบว่า ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่มีค่า TTR ต่ำสัมพันธ์กับ SAME-TT2R2 score สูง ซึ่งหาก SAME-TT2R2 score ≥ 3 สัมพันธ์กับระดับ TTR ที่ต่ำมากกว่ากลุ่มที่มี SAME-TT2R2 score ≤ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อคิด TTR น้อยกว่าร้อยละ 70 ($p=0.03$), TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 ($p=0.04$) การศึกษา Multicenter ของ Krittayaphong R และคณะ¹⁹ พบว่าค่าเฉลี่ยของ TTR อยู่ร้อยละ 50.5 ± 27.5 และมีผู้ป่วยมากถึง 1,125 คน (คิดเป็นร้อยละ 67.4) ที่มีระดับ TTR น้อยกว่าร้อยละ 65

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้น ทำให้การนำ SAME-TT2R2 มาใช้ประกอบการพิจารณาการเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดต่างๆ ให้กับผู้ป่วยอาจจะไม่สามารถใช้ได้ดีมากนัก ได้มีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ของ Lertsanguansinchai P และคณะ¹² ได้ทำการศึกษาการใช้ SAME-TT2R2 score ในการพยากรณ์ TTR ในผู้ป่วย 864 ราย และได้ทำการนำปัจจัยต่างๆ มาพัฒนาเป็นคะแนน ACACHe score พบว่าคะแนน ACACHe ≥ 4 สามารถใช้ทำนาย TTR น้อยกว่า

ร้อยละ 65 ได้ดีกว่าการใช้ SAME-TT2R2 score (sensitivity 43.8%; 95%CI 39.9-47.8, specificity 75.2%; 95%CI 69.1-80.7, PPV 83.3%; 95%CI 78.8-87.1, NPV 32.2%; 95%CI 28.2-36.4) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการนำ ACACHe score มาศึกษาในประชากรกลุ่มอื่นที่ไม่ได้ใช้ในการสร้าง ACACHe score ผู้วิจัยจึงจัดทำการศึกษาเพื่อทดสอบ ACACHe score ในการนำไปใช้ เพื่อหวังจะนำผลของการศึกษาไปประยุกต์ใช้เพื่อประกอบการพิจารณาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการดูแลผู้ป่วยต่อไป



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบ Single center, retrospective cohort study, consecutive cases

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยรวบรวมผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนทารฟาริน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2565

ประชากร (Population)

ประชากรเป้าหมาย (Population)

ประชากรไทยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนทารฟาริน

ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ประชากรไทยที่มารักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนทารฟาริน

ประชากรกลุ่มควบคุม (Control population)

ไม่มี

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนทารฟาริน ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2565 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2. ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยาแวนทารฟาริน อย่างน้อยเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี และต้องมีค่า INR อย่างน้อย 3 ค่า

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic valve)
2. ผู้ป่วยโรคหัวใจ rheumatic ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีบปานกลางถึงรุนแรง
3. ผู้ป่วยที่หยุดรับประทานยาแวนทารฟารินติดต่อกันเป็นระยะเวลามากกว่า 1 สัปดาห์
4. ผู้ป่วยที่มีค่า INR น้อยกว่า 3 ค่าในช่วงระยะเวลา 1 ปี

3.3 ขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยกำหนดค่า parameter ดังนี้

Type I error $\alpha = 0.05$, $Z(0.975) = 1.96$

P (proportion of event) = 55%

d (Maximum tolerated error) = 0.05

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 p(1-p)}{d^2}$$

โดยอ้างอิงตาม Khaw C.S., et al. Validation of the SAME-TT2R2 Score in a Multiethnic Cohort of Asian Patients with Atrial Fibrillation on Warfarin Therapy-A Multicenter Study. Int J Cardiol. 2017 Dec;249.

พบว่าจะต้องมีจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพริน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2565 ทั้งหมด 381 คน โดยงานวิจัยนี้จะทำการศึกษาแบบ Consecutive cases

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

3.4.1 นำเสนอโครงการวิจัย และขอเอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.4.2 เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดขึ้นจากลิ้นหัวใจผิดปกติ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพริน ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป จากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี 2561-2565 โดยค้นหาข้อมูลจากรหัส ICD-10 ตามเกณฑ์การเข้าถึงอาสาสมัครข้างต้น

3.4.3 เลือกเก็บข้อมูลตัวอย่างที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้ากลุ่มศึกษา (inclusion criteria)

3.4.4 คัดตัวอย่างตามเกณฑ์การคัดออกจากกลุ่มศึกษา (exclusion criteria) ออกจากการศึกษา

3.4.5 เก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกเข้ากลุ่มศึกษาและไม่มีเกณฑ์การคัดออกจากกลุ่มศึกษาตามเกณฑ์ที่ตั้งไว้ โดยข้อมูลที่ต้องการเก็บเพื่อศึกษามีดังนี้

- ประวัติข้อมูลส่วนตัว ได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติ โรคประจำตัว ภูมิลาเนา การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติยาที่ใช้ประจำ สมุนไพร อาชีพ การศึกษา

- ประวัติโรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจวาย โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคไตวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน
- ประวัติเกี่ยวกับข้อมูลการเสียชีวิต
- ประวัติเกี่ยวกับผลแทรกซ้อนต่างๆ เช่น หลอดเลือดสมองอุดตัน เลือดออกในสมอง และภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันในหลอดเลือดแดงต่างๆ
- ประวัติข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น CBC, BUN, Creatinine, PT, INR, PTT เป็นต้น

3.4.6 รวบรวมข้อมูลต่างๆ ที่ได้นำมาวิเคราะห์ด้วยวิธีการทางสถิติ อภิปราย สรุป และนำเสนอรายงานผลการวิจัย

3.5 การรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยข้อมูลที่ต้องการศึกษามีดังนี้

- 1) ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติยาที่ใช้ประจำ ยาสมุนไพร
- 2) ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของโรคและการรักษา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันสูง โรคหัวใจวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคไตวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ โรคปอดเรื้อรัง โรคตับเรื้อรัง
- 3) ข้อมูลเกี่ยวกับคะแนนต่างๆ ที่ใช้ในการประเมินในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มหัวใจผิดปกติ ได้แก่
 - Time in therapeutic range (TTR)
 - ACACHe score
 - CHA2DS2-VASc score
 - HAS-BLED score
 - SAME-TT2R2 score
- 4) ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่
 - Complete blood count
 - Blood urea nitrogen, Creatinine
 - Liver function test
 - PT, PTT, INR
 - Left ventricular ejection fraction

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในการเก็บรวบรวมข้อมูลอาจเก็บได้ไม่ครบถ้วนในผู้ป่วยทุกรายส่งผลอาจทำให้ข้อมูลคลาดเคลื่อนได้
2. ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ศึกษาในงานวิจัย อาจไม่ได้รับการตรวจ INR อย่างสม่ำเสมออาจทำให้ไม่สามารถคำนวณ time in therapeutic range ได้
3. การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Single center study อาจทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้กับประชากรของประเทศไทยได้ทั้งหมด

3.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

3.7.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากเวชระเบียน และไม่มีการติดต่อเพื่อเก็บข้อมูลโดยตรงจากผู้ป่วย ผู้วิจัยจะทำการวิจัยและเก็บรักษาความลับของผู้ป่วยโดยข้อมูลที่บันทึกในแบบบันทึกจะไม่มีการระบุถึงตัวตนของผู้ป่วยในโครงการวิจัย

3.7.2 หลักให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้ป่วยจะไม่ได้รับประโยชน์จากการวิจัยในครั้งนี้แต่จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยอื่นในอนาคต ทั้งนี้ความลับของผู้ป่วยอาจถูกเปิดเผยในการทำวิจัย อย่างไรก็ตามผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วย

3.7.3 หลักความยุติธรรม (Justice)

การวิจัยนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน เมื่อพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ผู้วิจัยจึงจะขอยกเว้นการขอความยินยอมจากผู้ป่วย ทั้งนี้ผู้วิจัยจะขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก่อนเริ่มวิจัย

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ค่ามัธยฐาน (median) พิสัย (range) ร้อยละ (percent) และความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval)

- ใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่

1. t-test กรณีที่มีตัวแปรเป็น independent variable และเป็นข้อมูลชนิด continuous data ที่มีการกระจายตัวของข้อมูลแบบโค้งปกติ (normal distribution)
2. Chi square test/Fisher's exact test กรณีที่มีตัวแปรเป็น independent variable และเป็นข้อมูลชนิด categorical data ที่มีการกระจายตัวของข้อมูลแบบโค้งปกติ
3. McNemar's test กรณีที่มีตัวแปรเป็น dependent variable เป็นข้อมูลชนิด categorical data และมีการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็นแบบโค้งปกติ

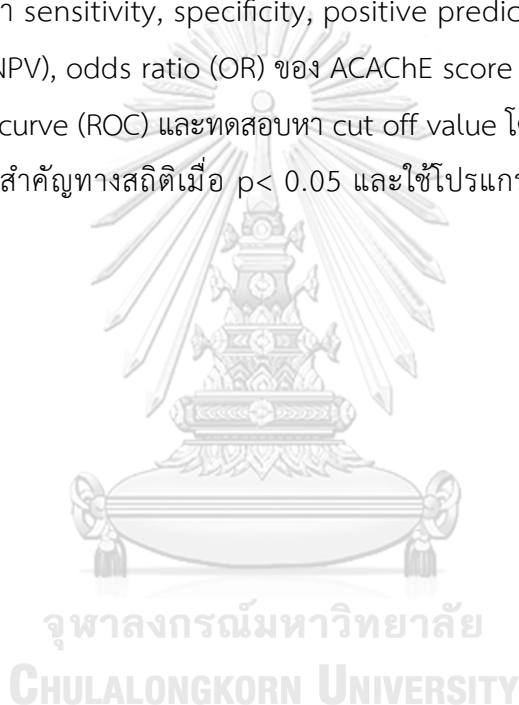
4. Mann-Whitney U test กรณีที่ตัวแปรเป็น independent variable และมีการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็นแบบโค้งปกติ

- ใช้การวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate analysis หาคความสัมพันธ์ของปัจจัยในการพยากรณ์การใช้ยารักษาที่ ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า time in therapeutic range (TTR) ที่น้อยกว่าร้อยละ 65) โดยคำนวณเป็นค่า odds ratio (95% CI)

- วิเคราะห์เปรียบเทียบความสามารถในการพยากรณ์การใช้ยารักษาที่ ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า time in therapeutic range (TTR) ที่น้อยกว่าร้อยละ 65) ระหว่างคะแนน ACACHE กับ SAME-TT2R2 โดยใช้ Area under receiver operating characteristic curve (AUC-ROC)

- วิเคราะห์หา sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), odds ratio (OR) ของ ACACHE score กับ SAME-TT2R2 score โดย receiver operating curve (ROC) และทดสอบหา cut off value โดย Youden's index

- ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$ และใช้โปรแกรม SPSS version 29 ในการวิเคราะห์ข้อมูล



บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

จากการสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ตามรหัสโรค ในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2561-2565 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั่นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลึ้นหัวใจผิดปกติ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปจำนวนทั้งสิ้น 381 คนตามที่ได้คำนวณจำนวนประชากรที่จะนำมาศึกษาไว้

4.2 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

จากผู้ป่วย 381 คนที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 75.7 ± 12.01 ปี ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นเพศชายร้อยละ 51.71 โรคประจำตัวของผู้ป่วยในการศึกษาพบว่ามีโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 73.23 โรคไขมันในหลอดเลือดสูงร้อยละ 60.10 โรคเบาหวานร้อยละ 38.95 โรคไตวายเรื้อรังร้อยละ 34.21 โรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 25.20 ประวัติโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 23.88 มีประวัติโรคหัวใจวายร้อยละ 23.62 โรคตับเรื้อรังร้อยละ 20.21 และมีโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายร้อยละ 2.89 โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายเฉลี่ยร้อยละ 57.82 ± 14.14

พบว่าในประชากรทั้งหมดที่นำมาศึกษาได้รับยาอาร์ฟารินทั้งหมด โดยผู้ป่วยได้รับยา beta blocker ร้อยละ 66.4 ได้รับยา calcium channel blocker (CCB) ร้อยละ 11.54 ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกับยาอาร์ฟารินร้อยละ 10.71 และได้รับยา digoxin ร้อยละ 9.71

ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยของคะแนน ACACHE 2.20 ± 2.18 ค่าเฉลี่ยของคะแนน SAME-TT2R2 3.32 ± 0.79 ค่าเฉลี่ยของคะแนน CHA2DS2-VASc 3.98 ± 1.65 และค่าเฉลี่ยของคะแนน HAS-BLED 2.48 ± 1.21 โดยค่าเฉลี่ยของค่า time in therapeutic range (TTR) ใน การศึกษานี้อยู่ที่ร้อยละ 53.9 ± 27.4 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 อยู่ทั้งสิ้น ร้อยละ 63.78

ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลคุณลักษณะของประชากรที่มีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 กับกลุ่มประชากรที่มีค่า TTR มากกว่าเท่ากับร้อยละ 65 ดังแสดงอยู่ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด และเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างประชากรที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 กับกลุ่มประชากรที่มี TTR มากกว่าเท่ากับ 65

Characteristics	All (N=381) N(%) or Mean \pm SD	TTR <65% (N=243) N(%) or Mean \pm SD	TTR \geq 65% (N=138) N(%) or Mean \pm SD	P-value
ข้อมูลพื้นฐาน				
Age, years	75.70 \pm 12.01	77.38 \pm 11.12	72.73 \pm 12.95	<0.001 [†]
Male, n (%)	197 (51.71)	123 (50.62)	64 (46.38)	0.573
Antiplatelet use (%)	41 (10.76)	36 (14.81)	5 (3.62)	<0.001 [†]
LVEF (%)	57.82 \pm 14.14	56.98 \pm 15.01	59.30 \pm 12.39	0.124
ประวัติโรคประจำตัว				
Hypertension, n (%)	279 (73.23)	182 (74.90)	97 (70.29)	0.329
Dyslipidemia, n (%)	229 (60.10)	146 (60.08)	83 (60.14)	0.990
CAD, n (%)	96 (25.20)	71 (29.22)	25 (18.12)	0.016 [†]
DM, n (%)	148 (38.95)	105 (43.39)	43 (31.16)	0.019 [†]
Previous HF, n (%)	90 (23.62)	64 (26.34)	26 (18.84)	0.098
PAD, n (%)	11 (2.89)	9 (3.70)	2 (1.45)	0.875
Previous Stroke, n (%)	91 (23.88)	62 (25.51)	29 (21.01)	0.322
CKD, n (%)	130 (34.21)	98 (40.33)	32 (23.36)	0.001 [†]
Liver impairment, n (%)	77 (20.21)	60 (24.69)	17 (12.32)	0.004 [†]
คะแนนความเสี่ยง				
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	3.98 \pm 1.65	4.25 \pm 1.59	3.51 \pm 1.66	<0.001 [†]
HAS-BLED	2.48 \pm 1.21	2.78 \pm 1.18	1.95 \pm 1.09	<0.001 [†]

[†] $p < 0.05$

Abbreviations: LVEF: Left ventricular ejection fraction; CAD: Coronary artery disease; DM: Diabetes mellitus; HF: Heart failure; PAD: Peripheral arterial disease; CKD: Chronic kidney disease.

4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์การใช้อาวุธฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65)

ในการศึกษานี้มีประชากรที่มีการใช้อาวุธฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) ทั้งหมด 243 ราย (คิดเป็นร้อยละ 63.8) โดยเมื่อทำการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์การใช้อาวุธฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ ด้วยวิธีทางสถิติแบบ univariate analysis พบว่า ประวัติการเข้าด้านเกล็ดเลือดรวมด้วย (odds ratio = 4.62, 95% CI = 1.77–12.08, $p = 0.002$) โรคหลอดเลือดหัวใจ (odds ratio = 1.86, 95% CI = 1.11–3.11, $p = 0.017$) โรคตับเรื้อรัง (odds ratio = 2.33, 95% CI = 1.29–4.19, $p = 0.005$) เบาหวาน (odds ratio = 1.69, 95% CI = 1.08–2.63, $p = 0.019$) ภาวะไตวายเรื้อรัง (odds ratio = 2.21, 95% CI = 1.38–3.55, $p = 0.001$) อายุ (odds ratio = 1.03, 95% CI = 1.01–1.05, $p < 0.001$) คะแนน CHA₂DS₂-VASc (odds ratio = 1.32, 95% CI = 1.16–1.52, $p < 0.001$) และคะแนน HAS-BLED (odds ratio = 1.87, 95% CI = 1.52–2.29, $p < 0.001$) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์การใช้อาวุธฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) (ตารางที่ 4)

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์การใช้อาวุธฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) ด้วยวิธีทางสถิติแบบ multivariate analysis จะเหลือเพียงคะแนน HAS-BLED ที่เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์การใช้อาวุธฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (odds ratio = 1.90, 95% CI = 1.54–2.33, $p < 0.001$)

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์การใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65)

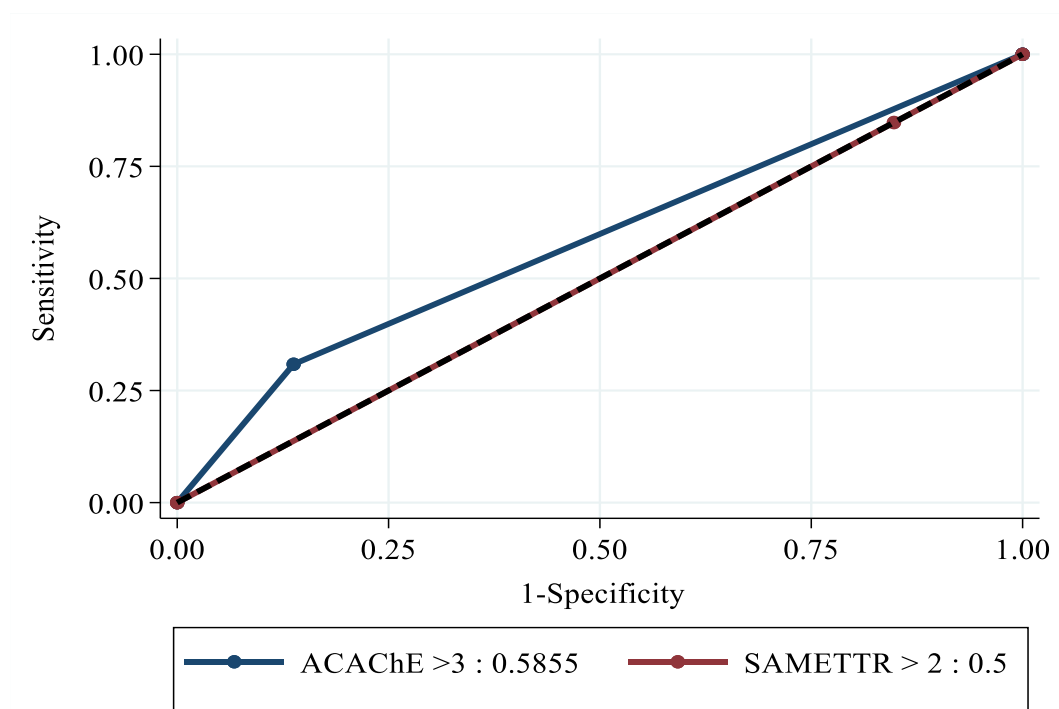
	Odds ratio (95%CI)	P-value
Univariate analysis		
Age	1.03 (1.01-1.05)	<0.001 [†]
Antiplatelet use	4.62 (1.77-12.08)	0.002 [†]
CAD	1.86 (1.11-3.11)	0.017 [†]
Liver impairment	2.33 (1.29-4.19)	0.005 [†]
CKD	2.21 (1.38-3.55)	0.001 [†]
DM	1.69 (1.08-2.63)	0.019 [†]
HF	1.54 (0.92-2.57)	0.099
DLP	0.99 (0.65-1.52)	0.990
HT	1.26 (0.79-2.01)	0.329
PAD	2.61 (0.55-12.28)	0.223
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.32 (1.16-1.52)	<0.001 [†]
HAS-BLED	1.87 (1.52-2.29)	<0.001 [†]
Multivariate analysis		
HAS-BLED	1.90 (1.54-2.33)	<0.001 [†]

[†] $p < 0.05$

4.4 การเปรียบเทียบระหว่างคะแนน ACACHE และคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์การใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65)

จากการวิเคราะห์ความสามารถในการพยากรณ์การใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65) ของคะแนน ACACHE ด้วย Area under receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) พบว่ามี C-statistic 0.59 (95%CI 0.54–0.63) และจากการวิเคราะห์ความสามารถในการพยากรณ์การใช้อาวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65) ของคะแนน SAME-TT2R2 ด้วย Area under receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) พบว่ามี C-statistic 0.50 (95%CI 0.46–0.54) โดยเมื่อเปรียบเทียบ

ความสามารถในการพยากรณ์การใช้จ่ายวารสารที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65) ระหว่างคะแนน ACACHE กับคะแนน SAME-TT2R2 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.017$) (รูปภาพที่ 2)



รูปภาพที่ 2 แสดง ROC curve เปรียบเทียบคะแนน ACACHE กับคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์การใช้จ่ายวารสารที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 65)

จากการวิเคราะห์พบว่าคะแนน ACACHE ที่มากกว่าเท่ากับ 4 ในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา จะมี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ odds ratio เท่ากับ 30.9% (95%CI 25.1-37.1%), 86.2% (95%CI 79.3-91.5%), 79.8% (95% CI 70.2-87.4%), 41.5% (95%CI 35.7-47.4%) และ 2.8 (95% CI 1.6-4.8) ตามลำดับ และพบว่าคะแนน SAME-TT2R2 ที่มากกว่าเท่ากับ 3 ในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา จะมี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ odds ratio เท่ากับ 84.8% (95%CI 79.6-89.0%), 15.2% (95%CI 9.67-22.3%), 63.8% (95% CI 58.3-69.0%), 36.2% (95%CI 24-49.9%) และ 1.0 (95% CI 0.56-1.78) ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระหว่างคะแนน ACACHE และคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์การใช้ยาแวนิลาที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65)

คะแนน	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Odds ratio
ACACHE	30.9%	86.2%	79.8%	41.5%	2.8
SAME-TT2R2	84.8%	15.2%	63.8%	36.2%	1.0

ค่า sensitivity, specificity, positive likelihood ratio และ negative likelihood ratio ของคะแนน ACACHE ในแต่ละระดับคะแนนในการพยากรณ์การใช้ยาแวนิลาที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65) แสดงในตารางที่ 6

โดยจากการวิเคราะห์โดยใช้ ROC curve และ Youden's index จะพบว่าคะแนน ACACHE ที่มากกว่า 0.5 คะแนนจะเป็นจุดตัดที่ดีที่สุดในการพยากรณ์การใช้ยาแวนิลาที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65)

ตารางที่ 6 แสดง sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio ของ ACACHE score ในแต่ละระดับคะแนนในการพยากรณ์การใช้ยาแวนิลาที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65)

คะแนน	Sensitivity	Specificity	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
ACACHE ≥ 1	82.7%	37.7%	1.33	0.46
ACACHE ≥ 2	55.1%	63.0%	1.49	0.71
ACACHE ≥ 3	44.0%	75.4%	1.79	0.74
ACACHE ≥ 4	30.9%	86.2%	2.24	0.80
ACACHE ≥ 5	23.1%	93.5%	3.53	0.82
ACACHE ≥ 6	10.7%	98.6%	7.38	0.91
ACACHE ≥ 7	8.6%	98.6%	5.96	0.93

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับยาแอสไพรินพบว่าคะแนน ACACHe ที่มากกว่าเท่ากับ 4 สามารถใช้พยากรณ์การใช้อาอสไพรินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65) ได้ดีกว่าคะแนน SAME-TT2R2 ที่มากกว่าเท่ากับ 3 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการใช้อาอสไพรินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ คือ ภาวะหัวใจวาย เบาหวาน ประวัติการใช้อาต้านเกล็ดเลือดร่วมด้วย ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ประวัติโรคตับ ภาวะไตวายเรื้อรัง

ในการใช้อาอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะโรคหลอดเลือดสมองหรือภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปตามที่ต่างจะต้องควบคุมค่า INR ให้ได้อยู่ในเป้าหมาย (2.0-3.0) ขณะที่ time in therapeutic range (TTR) เป็นตัวบ่งชี้ถึงร้อยละของระยะเวลาที่ผู้ป่วยสามารถควบคุม INR ให้อยู่ในเป้าหมายได้²⁰

โดยการนำ TTR มาใช้ทางคลินิกนั้น ในการศึกษา ACTIVE-W ซึ่ง post hoc analysis ได้แสดงให้เห็นว่าไม่พบความแตกต่างในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองตีบเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้อาอสไพริน กับการใช้อาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด (aspirin และ clopidogrel) (RR 0.92, 95% CI 0.70 – 1.24) ถ้า TTR ต่ำกว่าร้อยละ 65 ซึ่งถ้า TTR มากกว่าเท่ากับ 65 การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้อาอสไพรินเหนือกว่าในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองตีบอย่างมีนัยสำคัญ (RR 2.14, 95%CI 1.61-2.85, $p < 0.001$)²¹

ข้อมูลจากการศึกษาแบบสังเกตจาก 35 ประเทศทั่วโลกพบว่า ประชากร 9,934 ราย ที่ได้รับแอสไพริน ถ้ามี TTR ต่ำกว่าร้อยละ 65 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบและภาวะขาดเลือดอื่นๆ เพิ่มขึ้น 2.6 เท่า มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก 1.5 เท่า และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 2.4 เท่ามากกว่าในกลุ่มที่ TTR มากกว่าเท่ากับ 65²²

จากข้อมูลทั่วโลกพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติที่ได้รับยาแอสไพรินได้ INR อยู่ในระดับตามเป้าหมายเพียงร้อยละ 34-38 ในเอเชีย ร้อยละ 67 ในยุโรปตะวันตก ร้อยละ 59 ในยุโรปตะวันออก และ ร้อยละ 54 ในอเมริกาเหนือ¹³ ซึ่งแสดงถึงความยากลำบากในการปรับขนาดยาแอสไพรินให้ได้ตามเป้า รวมไปถึงในงานวิจัยที่ทำการศึกษาในสหรัฐอเมริกาที่มีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดก็ยังมีปัญหาเช่นเดียวกัน²³⁻²⁴

ข้อมูลในประเทศไทย จากการศึกษานักป่วย 132 รายในโรงพยาบาลสมุทรปราการ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไปพบว่ามีเพียงร้อยละ 22.1 ที่สามารถควบคุมระดับยาแอสไพรินได้²⁵ รวมไปถึงการศึกษานักป่วย 97 รายในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยพบเพียงร้อยละ 31.96 ที่ TTR มากกว่าเท่ากับ 65²⁶

จากการศึกษาของผู้วิจัยพบว่าผู้มีผู้ที่สามารถควบคุม INR ได้อยู่ในระดับ ร้อยละ 36.2 ซึ่งอยู่ในระดับเดียวกับประชากรเอเชียจากข้อมูลก่อนหน้านี้ ซึ่งต่ำกว่าประเทศทางตะวันตก พบว่าสาเหตุที่ผู้ป่วยในทวีปเอเชียมีค่า TTR ต่ำอาจเกิดจากปัจจัยด้านพันธุกรรม โดยพบว่า มี polymorphism of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) และ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณของยารวาร์ฟารินที่ใช้²⁷ และจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าชาวเอเชียมีโอกาสเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดสมองแตกเป็น 4 เท่าของผู้ป่วยทางตะวันตก²⁸ ทำให้แพทย์ในทวีปเอเชียอาจจะต้องตั้งเป้าหมายหรือค่อยๆ ปรับขนาดของยารวาร์ฟารินทำให้ TTR ในผู้ป่วยในทวีปเอเชียต่ำกว่าประเทศทางตะวันตก อีกทั้งวัฒนธรรมที่มีการใช้สมุนไพรที่มีผลต่อระดับยารวาร์ฟาริน

29

คะแนน SAME-TT2R2 ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อพยากรณ์การใช้อยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระริกที่ไม่ได้เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติ แต่ในคะแนน SAME-TT2R2 ผู้ป่วยที่เป็น non-Caucasian⁸ รวมถึงประชากรชาวไทยก็จะได้ 2 คะแนนซึ่งอาจจะทำให้ประเมินคลาดเคลื่อนได้ ซึ่งมีการศึกษาในชาวเอเชียเพื่อที่จะทดสอบความถูกต้องของคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์การใช้อยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65) รวมไปถึงในประเทศไทย ซึ่งความสามารถของคะแนน SAME-TT2R2 ในการพยากรณ์ไม่ได้ดีมากนัก

ในการศึกษาของ Lertsanguansinchai P, et al. ได้พัฒนาคะแนน ACACHE ขึ้นมาเพื่อใช้ในการพยากรณ์การใช้อยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65) โดยที่คะแนน ACACHE มากกว่าเท่ากับ 4 (C-statistic 0.62) สามารถพยากรณ์การใช้อยารวาร์ฟารินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพได้ดีกว่า คะแนน SAME-TT2R2 ที่มากกว่าเท่ากับ 3 (C-statistic 0.54) โดยใช้ประชากรชาวไทยในการพัฒนาคะแนน ACACHE¹² ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการทดสอบในกลุ่มประชากรโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าได้ผลการวิจัยที่แตกต่างกัน โดยปัจจัยที่ส่งผลให้การใช้อยารวาร์ฟารินไม่ได้ประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65) ในการศึกษาของผู้วิจัย คือ ประวัติการใช้อยาด้านเกล็ดเลือดร่วม โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคตับเรื้อรัง เบาหวาน โรคไตวายเรื้อรัง คะแนน CHA2DS2-VASc และคะแนน HAS-BLED โดยประวัติการเกิดภาวะหัวใจวายซึ่งคิดเป็น 2 คะแนนในคะแนน ACACHE ในการศึกษาของผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ใช้อยารวาร์ฟารินที่ได้ประสิทธิภาพและไม่ได้ประสิทธิภาพ อาจทำให้กระทบกับผลการศึกษาและมีผลต่อความสามารถในการพยากรณ์ของคะแนน ACACHE และการศึกษาของผู้วิจัยใช้เกณฑ์คัดออกในผู้ป่วยที่หยุดการใช้อยารวาร์ฟารินมากกว่า 1 สัปดาห์ซึ่งอาจจะเป็นกลุ่มที่ค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยารวาร์ฟาริน เช่น มีภาวะเลือดออก ทำให้ต้องหยุดการใช้อยารวาร์ฟาริน โดยไม่ได้นำผู้ป่วยกลุ่มนี้มาประกอบในการศึกษาซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการพยากรณ์ของคะแนน ACACHE

จากการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษานี้ผล sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ odds ratio สอดคล้องไปกับการศึกษาก่อนหน้า คือ 30.9% (95%CI 25.1-37.1%), 86.2% (95%CI 79.3-91.5%), 79.8% (95% CI 70.2-87.4%), 41.5% (95%CI 35.7-47.4%) และ 2.8 (95% CI 1.6-4.8) ตามลำดับ ซึ่งคะแนน ACACHE ในกลุ่มประชากรของการศึกษานี้จะพบว่ามี sensitivity และ negative predictive value ต่ำ ซึ่งอาจแสดงถึงว่าคะแนน ACACHE เพียงเครื่องมือเดียวอาจจะไม่ใช่เครื่องมือที่ดีในการคัดกรองหาผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระยะที่มิได้เกิดจากลิ้นหัวใจที่มีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีประสิทธิภาพ (โดยมีค่า TTR ที่น้อยกว่า ร้อยละ 65) แต่เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่มี specificity และ positive predictive value สูง ประชากรที่มีคะแนน ACACHE มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ก็น่าจะเป็นประชากรที่มีโอกาสใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีประสิทธิภาพจริง

5.2 สรุปผลการวิจัย

คะแนน ACACHE ที่มากกว่าเท่า 4 คะแนน สามารถพยากรณ์การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีประสิทธิภาพ (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) ได้ดีกว่าคะแนน SAME-TT2R2 และคาดว่าจะสามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการเลือกชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดในประเทศไทยได้

5.3 ข้อเสนอแนะ

ในอนาคตข้างหน้าควรมีการนำคะแนน ACACHE ไปศึกษาในกลุ่มประชากรผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะแบบสั้นระยะที่มิได้เกิดจากลิ้นหัวใจกลุ่มอื่นๆ หรือใน Registry เพิ่มเติม เพื่อประเมินความสามารถในการใช้พยากรณ์ เพื่อสามารถนำไปใช้ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างได้ และ อาจพัฒนาต่อยอดศึกษาแนวทางในการประเมินโดยนำคะแนน ACACHE และคะแนน SAME-TT2R2 มาใช้ร่วมกัน ซึ่งอาจเพิ่มความสามารถในการใช้เครื่องมือในการพยากรณ์การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีประสิทธิภาพ (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) ได้ดียิ่งขึ้น

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47.
2. Kiatchoosakun S, Pachirat O, Chirawatkul A, Choprapawan C, Tatsanavivat P. Prevalence of cardiac arrhythmias in Thai community. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 1999 Jul;82(7):727-33.
3. Gerhard H, Tatjana P, Nikolaos D, Elena A, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
4. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Wei Lim T, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of arrhythmia*. 2017 Aug;33(4):345-67.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125-151.
6. Lau KK, Chan PH, Yiu KH, Chan YH, Liu S, Chan KH, et al. Roles of the CHADS2 and CHA2DS2- VASc scores in post-myocardial infarction patients: Risk of new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *Cardiology journal*. 2014;21(5):474-83.
7. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a nonvitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2015 Jul;1(3):150-2.

8. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*. 2013 Nov;144(5):1555-63.
9. Oh S, Goto S, Accetta G, Angchaisuksiri P, Camm AJ, Cools F, et al. Vitamin K antagonist control in patients with atrial fibrillation in Asia compared with other regions of the world: Realworld data from the GARFIELD-AF registry. *International journal of cardiology*. 2016 Nov 15; 223:543- 7.
10. Roldan V, Cancio S, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Marin F, et al. The SAME-TT2R2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective 'Real-world' Inception Cohort Study. *The American journal of medicine*. 2015 Nov;128(11):1237-43.
11. Van Miert JHA, Bos S, Veeger N, Meijer K. Clinical usefulness of the SAME-TT2R2 score: A systematic review and simulation meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(3):e0194208. PubMed PMID: 29534092.
12. Lertsanguansinchai P, et al. Factors predicting poor anticoagulant control on warfarin in a Thai population with non-valvular atrial fibrillation (NVAf): the ACACHe score. *International journal of Arrhythmia*. 2021; 22:9.
13. Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology*. 2014; 82:1020-6.
14. Bernaitis N, Ching CK, Chen L, et al. The sex, age, medical history, treatment, tobacco use, race risk (SAME TT2R2) score predicts warfarin control in a Singaporean population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26:64-9.
15. Chan PH, Hai JJ, Chan EW, et al. Use of the SAME-TT2R2 score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence. *PLoS One*. 2016;11: e0150674.
16. Khaw C.S., Lim M.S.H., Tiong L.L., Tan S.S.N., et al. Validation of the SAME-TT2R2 Score in a Multiethnic Cohort of Asian Patients with Atrial Fibrillation on Warfarin Therapy – A Multicenter Study. *Int J Cardiol*. 2017 Dec ;249.
17. George N., Menno V.H., Hans-Christoph D., er al. Anticoagulant selection in relation to the SAME-TT2R2 score in patients with atrial fibrillation: The GLORIA-AF registry. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2021 March-April;62(2):152-7.

18. Methavigul K. Use of SAME-TT2R2 Score to Predict the Quality of Anticoagulation Control in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Warfarin in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2020; 103 (6):548-52.
19. Krittayaphong R, Winijkul A, Pirapatdit A, et al. SAME-TT2R2 score for prediction of suboptimal time in therapeutic range in a Thai population with atrial fibrillation. *Singapore Med J.* 2020 Dec;61(12):641-646.
20. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69:236-9.
21. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008; 118:2029-37.
22. Haas S, Camm AJ, Bassand JP, Angchaisuksiri P, Cools F, Corbalan R, et al. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF. *Am Heart J.* 2019; 213:35-46.
23. Masaki N, Suzuki M, Matsumura A, Hashimoto Y. Quality of Warfarin Control Affects the Incidence of Stroke in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Inter Med.* 2010;49:1711-6.
24. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *JMCP.* 2009;15(3):244-52.
25. Lekjaoren S. Outcome of suggestion of pharmacist in patient with receiving warfarin at Samut Prakan Hospital (abstract), 2010. Thesis of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy. Chulalongkorn University
26. Krittathanmakul S, Silapachote P, Pongwecharak J, Wongsatit U. Effects of pharmacist counseling on outpatients receiving warfarin at Songklanagarind Hospital. *Songkla Med J.* 2006;24(2):93-9.
27. Takahashi H, Wilkinson GR, Caraco Y, et al. Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73:253-63.

28. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:309-15.
29. Aribou ZM, Mondry A. Anticoagulation needs in Asians with atrial fibrillation: a myth buster. *Ann Acad Med Singapore.* 2014; 43:275-8.



ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูล (Case record form)

Validation of scoring system for predicting poor anticoagulant control on warfarin in a Thai population with non-valvular atrial fibrillation (NVAf): the ACACHE score

Identification information

ลำดับที่ วันที่ //

Clinical Characteristics

1. อายุ ปี2. BW kg3. Height cmBMI . kg/m²4. เพศ 1. ชาย 2. หญิง5. อาชีพ 1. ข้าราชการ 2. รัฐวิสาหกิจ 3. รับจ้าง 4. ประกอบธุรกิจส่วนตัว 5. อื่นๆ ระบุ6. การศึกษา 1. Primary 2. Secondary 3. Tertiary or higher 4. No7. สูบบุหรี่ 1. ไม่เคยสูบ 2. สูบอยู่ 3. เลิกสูบแล้วปริมาณ pack-year(s)หยุดมาแล้ว ปี8. แอลกอฮอล์ 1. ไม่เคยดื่ม 2. ดื่มอยู่ 3. เลิกดื่มแล้ว

ปริมาณ.....ต่อวัน

นาน ปีหยุดมาแล้ว ปี

9. ยาประจำ 1. Amiodaronemg
2. Flecainide.mg
3. Digoxin.mg
4. Beta-blocker mg
5. Non-dihydropyridine CCB mg
6. Dihydropyridine CCB mg
7. Antiplatelet mg
8. อื่นๆ ระบุ

10. ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย

- | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 10.1 HT | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.2 DLP | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.3 CAD | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.4 HF | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.5 PAD | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.6 Stroke | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.7 TIA | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.8 Hepatic impairment | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.9 Renal impairment (GFR<60) | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.10 Valvular heart disease | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.11 DM | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |
| 10.12 Systemic emboli | <input type="checkbox"/> 1. Yes | <input type="checkbox"/> 2. No |

11. LVEF %

12. CHA2DS2-VASc score =

13. HAS-BLED score =

14. SAmE TT2R2 score =

15. ACaChE score =

16. Drug interaction with warfarin 1. 1 ชนิด 2. 2 ชนิด 3. 3 ชนิด
4. >3 ชนิด ระบุ

17. Herb 1. Yes ระบุ..... 2. No

Clinical Outcomes

22. Stroke 1. Ischemic stroke
 2. Hemorrhagic stroke
 3. No
23. Mortality 1. Yes
 2. No
ระบุ cause of mortality
24. Bleeding 1. Major bleeding ระบุ
2. Minor bleeding ระบุ
25. Thrombosis related 1. Systemic emboli ระบุ
2. MI ระบุ
3. No

ภาคผนวก ข
คะแนน ACACHE

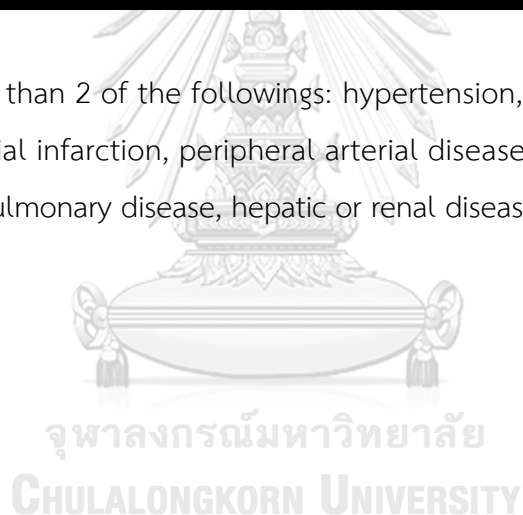
	Definition	Score
A	Antiplatelet use	4
C	Chronic kidney disease, GFR < 50 mL/min/1.73 m ²	2
A	Age ≥ 75 years	1
Ch	History of congestive heart failure	2
E	LVEF < 40%	2
Maximum points		11



ภาคผนวก ค
คะแนน SAMe-TT2R2

	Definition	Score
S	Sex (female)	1
A	Age < 60 years old	1
Me	Medical history ^A	1
T	Treatment (interacting drugs, e.g., amiodarone)	1
T	Tobacco use (within 2 years)	2
R	Race (non-Caucasian)	2
Maximum points		8

^A Defined as more than 2 of the followings: hypertension, diabetes, coronary artery disease/ myocardial infarction, peripheral arterial disease, congestive heart failure, previous stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease.



ภาคผนวก ง
คะแนน CHA2DS2-VASc

	Definition	Score
C	Congestive heart failure Sign/symptoms of heart failure or objective evidence of reduce left ventricular ejection fraction	1
H	Hypertension	1
A2	Age \geq 75 years old	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Previous stroke, transient ischemic attack, or thromboembolism	2
V	Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral arterial disease, or aortic plaque	1
A	Age 65-74 years old	1
Sc	Sex category (Female)	1
Maximum points		9

ภาคผนวก จ
คะแนน HAS-BLED

	Definition	Score
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function ^B	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding tendency/predisposition (anemia)	1
L	Labile INR (if on warfarin), TTR < 60%	1
E	Elderly (age > 65 years old)	1
D	Drug or alcohol (antiplatelet or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or excess alcohol > 8 drinks/week)	1 or 2
Maximum points		9

^B **Abnormal renal function:** the presence of chronic dialysis, renal transplantation, serum creatinine > 200 mmol/L or serum creatinine > 2.26 mg/dL. **Abnormal liver function:** chronic hepatic disease (e.g., cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (bilirubin 2 to 3 times the upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase 3 times the upper limit normal).

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	อภิชัย มาสุขใจ
วัน เดือน ปี เกิด	27 เมษายน 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	80/272 หมู่บ้านเพ็ญพร ซอยพุทธบูชา 44 แขวงบางมด เขตทุ่งครุ กรุงเทพฯ 10140
ผลงานตีพิมพ์	1. Marsukjai A, Theerasuwipakorn N, Tumkosit M, Chattranukulchai P, Srichomkwun P, Prechawat S. Concomitant myocarditis and painless thyroiditis after AstraZeneca coronavirus disease 2019 vaccination: a case report. J Med Case Rep. 2022 May 17;16(1):212. 2. Theerasuwipakorn N, Prechawat S, Chokesuwattanaskul R, Siranart N, Marsukjai A, Thumtecho S, Rungpradubvong V. Cannabis and adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Toxicol Rep. 2023 Apr 25;10:537-543.