

การใช้แนวทางการปรับยวาร์พารินโดยมีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจ
ห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Implementation of TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with
atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant



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 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การใช้แนวทางการปรับยารพารินโดยมีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

โดย

นายไพสิฐ โกสุม

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรัชต์ธร ปัญจประทีป)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพัชญา บุญชยาอนันต์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวรางคณา บุญญพิสิฐ)

ไพสิฐ โภสม : การใช้แนวทางการปรับยารวาร์ฟารินโดยมีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค. (Implementation of TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. นพ.วรวิมล รุ่งประดับวงศ์

ที่มา: ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกเป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะหลอดเลือดสมองทั่วโลก ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก แม้ว่าผู้เชี่ยวชาญและข้อแนะนำส่วนใหญ่แนะนำให้เลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นยาที่ใช้ลำดับแรกและมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองเหนือว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคหรือยารวาร์ฟาริน แต่ในทางปฏิบัติในประเทศไทย ยารวาร์ฟารินก็ยังเป็นที่ถูกเลือกนำมาใช้เป็นลำดับแรกเพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองเนื่องจากราคาถูกและมีใช้อย่างแพร่หลายในทุกโรงพยาบาล ทีอาร์ถือเป็นตัวชี้วัดมาตรฐานสำหรับการประเมินประสิทธิภาพใช้ในการใช้ยารวาร์ฟารินในอยู่ในช่วงระดับของการรักษา อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีกรนำทีอาร์มาเป็นเครื่องมือที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย

จุดประสงค์: เพื่อวิเคราะห์การปรับปรุงของทีอาร์ หลังใช้แนวทางการปรับยารวาร์ฟารินโดยการใช้ทีอาร์และไอเอ็นอาร์ เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค และศึกษาความสะดวกในการใช้งานแนวทางการปรับยารวาร์ฟารินโดยการใช้ทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วย

ระเบียบวิธีวิจัย: การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ศึกษาผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาและติดตามที่คลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2564 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2565 โดยจะทำการเก็บข้อมูลทั่วไป, โรคประจำตัว, ประเมินความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดสมองและภาวะเลือดออก การรักษาที่ได้รับ และผลลัพธ์ที่ต้องการ คือ การเปลี่ยนแปลงของทีอาร์, การเสียชีวิต การนอนโรงพยาบาล อุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดสมองและเลือดออก รวมทั้งเจาะเลือดเพื่อวัดค่าทีอาร์ โดยทำการวัด 2 ครั้ง (ครั้งแรกที่ 6 เดือนหลังการใช้แนวทางการปรับยา และครั้งที่ 2 คือ 1 ปีหลังการใช้แนวทางฯ สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลใช้ McNemar's Chi-square test และ paired t-test เพื่อหาความสัมพันธ์ดังกล่าว

ผลการศึกษา: ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า คัดกรองอาสาสมัครทั้งหมด 95 คน (อาสาสมัครที่ตรงเกณฑ์และคุณสมบัติในการคัดเลือกเข้าในงานวิจัยทั้งหมด 74 คน และอาสาสมัคร 18 คน ขาดความสมบูรณ์ของข้อมูล) อายุเฉลี่ยของอาสาสมัครเท่ากับ 72 ± 11 ปี ร้อยละ 50 เป็นเพศหญิง มีผู้ป่วยร้อยละ 32.14 มีโรคประจำตัวเป็นกลุ่มเนื้อหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยร้อยละ 21.43 มีเคยมีประวัติหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน และผู้ป่วยร้อยละ 35.7 เป็นเบาหวาน ค่าคะแนนประเมินความเสี่ยง CHA2DS2-VASc เฉลี่ย 3.82 ± 1.82 HAS-BLED เฉลี่ย 2.13 ± 1.01 และ SAME-TT2R2 เฉลี่ย 3.30 ± 0.74 จากผลการวิจัยพบว่า ค่าเฉลี่ยของทีอาร์ตั้งต้นก่อนใช้แนวทางการปรับยา เท่ากับร้อยละ 61.92 ± 21.65 (ร้อยละ 59 ของอาสาสมัครมีค่าทีอาร์น้อยกว่าร้อยละ 65) หลังจากใช้แนวทางการปรับยา ที่ 6 เดือน พบว่า ค่าทีอาร์ของอาสาสมัครเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 77.96 ± 19.36 ($p < 0.001$) (คิด

สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา	2564	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6370092030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Atrial fibrillation (AF), Time in therapeutic range (TTR), International normalized ratio (INR), Vitamin K antagonist (VKA), Oral anticoagulants (OACs), Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)

Paisit Kosum : Implementation of TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant. Advisor: Voravut Rungrudubvong

Background: Atrial fibrillation (AF) is a common cardiac arrhythmia in clinical practice and causing ischemic stroke globally. Oral anticoagulant is recommended for stroke prevention in patients with AF. Although major practice guidelines usually recommend novel oral anticoagulants (NOAC) over vitamin K antagonists (warfarin) for stroke prevention, warfarin remains a viable oral anticoagulant for many patients because of its availability and cost. While time in therapeutic range (TTR) is globally recognized as an indicator for anticoagulation control, its clinical use is still not widely applied in clinical practice.

Objective: To study the association of change of TTR after implementation of TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with AF receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant.

Material and Methods: This is a prospective, single center study of patients with nonvalvular atrial fibrillation at warfarin clinic of King Chulalongkorn Memorial Hospital. TTR was calculated at baseline, 6 months, and 12 months after protocol implementation. Patient characteristics, ischemic risk scores, bleeding risk scores, treatments, and outcomes including TTR improvement, embolic event, bleeding events, hospitalization, and mortality were collected. McNemar's Chi-square test and paired t-test were used to evaluate the relationship between protocol implementation and outcomes.

Results: A total of 95 patients were screened with 74 patients enrolled, of which 18 patients had missing data. Hence, over 56 patients were analyzed (mean age of 72 ± 11 years, 50% females), of which the historical records of ischemic heart diseases, ischemic stroke, and diabetes were reported 32.14%, 21.43%, 35.7% respectively. The baseline risk scores were 3.82 ± 1.82 for the CHA2DS2-VASc scores, 2.13 ± 1.01 for the HAS-BLED scores, and 3.30 ± 0.74 for the SAME-TT2R2 scores. The TTR at baseline was $61.92 \pm 21.65\%$ (59% of patients had TTR less than 65%). After 6 months of protocol implementation, TTR were significantly improved ($77.96 \pm 19.36\%$) ($p < 0.001$). Significant improvement of proportion of patients with TTR $\geq 65\%$ was shown after protocol implementation (from 41% to 78%) ($p < 0.001$). Only one patient died during the follow-up. No ischemic

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2021

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์ นายแพทย์วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวรางคณา บุญญพิสิษฐ์ อาจารย์ประจำสาขาวิชาหทัยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาและให้คำแนะนำอย่างดีเสมอมา ขอบพระคุณอาจารย์ นายแพทย์ธรมพิชัย โชคสุวัฒน์สกุล อาจารย์ประจำสาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด และอาจารย์ นายแพทย์ปิติพงศ์ กิจรัตน์กุล อาจารย์ประจำสาขาวิชาโลหิตวิทยา และอายุรศาสตร์โรงพยาบาลและผู้ป่วยนอก ที่เป็นผู้เชี่ยวชาญตรวจสอบความถูกต้อง ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ Protocol งานวิจัย ขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมนพร บุญยรัตเวช สองเมือง และคณาจารย์ประจำสาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ที่ให้การสนับสนุนในการทำวิจัย ให้คำแนะนำ รวมทั้งเสนอแนะแนวทางในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอบพระคุณเภสัชกร พยาบาล เจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอก คลินิกวาร์ฟาริน คลินิกโรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และเจ้าหน้าที่สาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจเสมอมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ไพสิฐ โกสุม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions).....	5
1.2.1 คำถามหลัก (Primary research question)	5
1.2.2 คำถามรอง (Secondary research question).....	5
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (Objectives).....	5
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	6
1.5 คำสำคัญ (Key words)	6
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	6
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions).....	7
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)	7
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problem)	8
1.9.1 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น.....	8

1.9.2 แนวทางการแก้ไขปัญหา	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	14
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)	14
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology).....	14
3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size).....	15
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	15
แนวทางกำหนดความถี่ในการนัดติดตามผู้ป่วยโดยสังเขป	18
Warfarin Dosing Nomogram.....	19
(TTR-INR guided warfarin adjustment protocol)	19
Warfarin Dosing Nomogram (Warfarin dose 2 mg).....	20
Warfarin Dosing Nomogram (Warfarin dose 3 mg).....	21
Warfarin Dosing Nomogram (Warfarin weekly pill schedule).....	23
แบบสอบถามความพึงพอใจในการใช้ Warfarin Dosing Nomogram	24
(TTR-INR guided warfarin adjustment protocol)	24
3.5 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant).....	25
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)	25
○ ตัวแปรอิสระ	25
○ ตัวแปรตาม	25
○ ตัวแปรควบคุม	25
3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (Study limitations)	25
3.8 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	25
3.9 การรวบรวมข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis and Statistics)	26
3.10 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations).....	26

3.10.1	หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person).....	26
3.10.2	หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence).....	26
3.10.3	หลักความยุติธรรม (Justice).....	26
บทที่ 4	27
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	27
4.1	ประชากรที่นำมาศึกษา.....	27
4.2	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	27
4.3	ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา.....	33
บทที่ 5	45
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	45
5.1	อภิปรายผล.....	45
5.2	สรุปผล.....	48
5.3	เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา.....	48
5.4	ข้อดีของการศึกษานี้.....	54
5.5	ข้อดีของการศึกษานี้.....	55
5.6	ข้อเสนอแนะ.....	55
บรรณานุกรม	56
ประวัติผู้เขียน	61
ภาคผนวก ก	ผิดพลาด! ไม่ได้กำหนดบุ๊กมาร์ก
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	ผิดพลาด! ไม่ได้กำหนดบุ๊กมาร์ก
(Case record form)	ผิดพลาด! ไม่ได้กำหนดบุ๊กมาร์ก
Case Record Form (CRF):	ผิดพลาด! ไม่ได้กำหนดบุ๊กมาร์ก

เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information Sheet)....**ผิดพลาด!**
ไม่ได้กำหนดบุ๊กมาร์ก

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Consent Form).....**ผิดพลาด!** **ไม่ได้กำหนดบุ๊ก**
มาร์ก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงแนวทางการปรับยารวาร์ฟาริน เพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย (2.0-3.0) โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์.....	4
ตารางที่ 2 แสดงตัวชี้วัดคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ประจำปีงบประมาณ 2559-2563 (โปรแกรม WARN Registry).....	4
ตารางที่ 3 แนวทางการนัดติดตามอาการของผู้ป่วย.....	18
ตารางที่ 4 การปรับยารวาร์ฟารินสำหรับขนาดเม็ดยา 2 มิลลิกรัมต่อเม็ด.....	20
ตารางที่ 5 การปรับยารวาร์ฟารินสำหรับขนาดเม็ดยา 3 มิลลิกรัมต่อเม็ด.....	21
ตารางที่ 6 การปรับยารวาร์ฟารินสำหรับขนาดเม็ดยา 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด.....	22
ตารางที่ 7 การกระจายจำนวนเม็ดยาในหนึ่งสัปดาห์.....	23
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	30
ตารางที่ 9 แสดงค่าคะแนนความเสี่ยงของผู้ป่วย.....	32
ตารางที่ 10 แสดงค่า TTR ของผู้ป่วยตั้งต้น.....	33
ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์น้อยกว่าร้อยละ 65 และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65.....	65 34
ตารางที่ 12 แสดงค่าคะแนนความเสี่ยงเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์น้อยกว่าร้อยละ 65 และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65.....	65 37
ตารางที่ 13 แสดงค่า TTR ของผู้ป่วยตั้งต้น เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์น้อยกว่าร้อยละ 65 และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65.....	65 38
ตารางที่ 14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ทีอาร์ก่อนและหลังใช้แนวทางการปรับยารวาร์ฟารินโดยมี ที่ทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการ แข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน.....	39

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)	6
ภาพที่ 2 แผนภูมิแสดงผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการวิจัย.....	27
ภาพที่ 3 แผนภูมิแท่งแสดงค่าที่ทีอาร์ของผู้ป่วยรายบุคคลของก่อนและหลังเริ่มใช้แนวทางการใช้ยาฯ	40
ภาพที่ 4 แผนภูมิแท่งแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ทีอาร์ในผู้ป่วย 55 รายก่อนและหลังใช้แนว ทางการปรับยา วาร์ฟาริน โดยมีทีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบน เต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน	41
ภาพที่ 5 แผนภูมิแท่งแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ทีอาร์ก่อนและหลังใช้แนวทางการปรับยา วาร์ ฟาริน โดยมีทีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยา ต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน	41
ภาพที่ 6 แผนภูมิมวงกลมแสดงเพศและกลุ่มอายุของผู้ตอบแบบสอบถาม.....	43
ภาพที่ 7 แผนภูมิมวงกลมแสดงสถานภาพของผู้ตอบแบบสอบถาม	44
ภาพที่ 8 แผนภูมิแท่งแสดงความพึงพอใจของการใช้แนวทางการปรับยา วาร์ฟาริน โดยมีทีทีอาร์และ ไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของ เลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant)	44

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดหัวใจห้องบนเต้นระริก (atrial fibrillation) เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบได้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ โดยพบความชุกประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากรทั่วไป และจะพบความชุกสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้น แตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ[1, 2] พบตั้งแต่อาการน้อยจนถึงรุนแรง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่นๆ ประมาณ 5 เท่า[3, 4]

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ถือเป็นการรักษามาตรฐานในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ซึ่งยาที่มีใช้ในประเทศไทยคือ ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ส่วนอีกกลุ่มคือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants หรือ NOACs) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงที่ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด จึงอาจเรียกว่าเป็นยา กลุ่ม direct oral anticoagulants หรือ DOACs

แม้ว่าปัจจุบันจะมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่น ๆ ของยาวาร์ฟาริน และ NOACs ซึ่งพบว่ายากลุ่ม NOACs มีประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่น ๆ ไม่ด้อยกว่าหรือมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาวาร์ฟาริน[5] และความปลอดภัยในการเกิดเลือดออกรุนแรงไม่ด้อยกว่าหรือต่ำกว่ายาวาร์ฟารินก็ตาม (คำแนะนำจาก European Society of Cardiology (ESC) ปี 2563 แนะนำให้ใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกมากกว่าใช้ยาวาร์ฟาริน (หลักฐานคำแนะนำระดับ IA)[6] แต่ในประเทศไทยยากลุ่ม NOACs ไม่อยู่ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากราคายังสูงอยู่ เศรษฐฐานะของประชากรค่อนข้างต่ำ และข้อจำกัดในเรื่องสิทธิการรักษา ยาวาร์ฟารินซึ่งเป็นยาที่ราคาถูกลงกว่า และมีใช้กันอย่างแพร่หลายในเกือบทุกโรงพยาบาลในประเทศไทย จึงยังคงเป็นยาหลักที่ถูกนำมาใช้มากที่สุด ในเวชปฏิบัติ ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่นๆ

ยาวาร์ฟารินแม้ว่าจะมีข้อดีคือราคาถูกและได้ผลดี แต่ก็ยังมีข้อควรระวังในการใช้ เนื่องจากยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ซับซ้อน ทั้งยังมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) นอกจากนี้ขนาดยาที่เหมาะสมยังแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน

และแม้จะเป็นผู้ป่วยคนเดียวกัน ขนาดยาที่เหมาะสมยังเปลี่ยนแปลงได้เสมอเนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยาฟารินในกระแสเลือด เช่น อาหารที่รับประทาน การออกกำลังกาย ยาที่ใช้ร่วม หรือโรคอื่นที่เป็นในเวลาเดียวกัน. ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามผลการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ

การตรวจติดตามผลการใช้ยาฟารินนั้นใช้การวัดค่า International Normalized Ratio (INR) โดยคำนวณได้จากผลการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อหาระดับ Prothrombin Time (PT) แล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่า PT ของ Thromboplastin ที่เป็นค่ามาตรฐาน ซึ่งจะช่วยให้ทราบอัตราส่วนระหว่างค่า PT ของผู้ป่วยต่อค่า PT มาตรฐาน อย่างไรก็ตามค่า INR ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกันไปตามภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น โดยเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา (Time in Therapeutic Range: TTR) ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ค่า INR มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาด้วยยาฟารินและการเกิดอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยา

การนับระยะเวลาในแต่ละช่วงของ INR (TTR) ใช้วิธีคำนวณจาก Rosendaal method[7] ในกลุ่มที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 60 จะมีอัตราตายต่อปีและภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 75[8] และกลุ่มที่ TTR สูงกว่า จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า[9] โดยตัวเลข TTR เป้าหมายที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปคือควรจะมีมากกว่าร้อยละ 65-70 ผลการรักษาจึงจะออกมาดี และมีภาวะแทรกซ้อนน้อย[10] (คำแนะนำจาก European Society of Cardiology (ESC) ปี 2563 แนะนำว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยาฟาริน ควรมีเป้าหมายของระดับ INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 และควรมี TTR ของแต่ละบุคคลมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 70 (หลักฐานคำแนะนำระดับ IB) หรือพยายามทำให้ TTR สูง เช่น ให้ข้อมูล การให้คำปรึกษาและตรวจติดตามระดับค่า INR ที่ถี่มากขึ้น (หลักฐานคำแนะนำระดับ IIa))[6] ส่วนในประชากรชาวเอเชีย ตามคำแนะนำล่าสุดของ 2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation แนะนำว่า ควรมี TTR ของแต่ละบุคคลมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 เช่นเดียวกับคำแนะนำของ 2016 Taiwan Heart Rhythm Society และ 2018 Korean Heart Rhythm Society[11] แต่ยังไม่มียหลักฐานเชิงประจักษ์ชัดเจนในการกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมในการติดตามผู้ป่วยที่มีระดับ TTR ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (น้อยกว่าร้อยละ 65-70)

อย่างไรก็ตามแม้ว่า TTR จะถูกแนะนำให้ใช้ในการกำหนดมาตรฐานของการรักษาให้อยู่ในระดับมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65-70 ในการติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจต้องบนต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค แต่ก็ยังไม่ได้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกอย่างแพร่หลาย ทำให้ไม่เป็นประโยชน์จากการใช้ TTR มากนักในประเทศไทย และเหตุผลอีกประการหนึ่งคือ ถึงแม้ผู้ป่วยจะมี TTR น้อยกว่าร้อยละ 65-70 ก็มีเหตุผลทางด้านเศรษฐฐานะ และสิทธิการรักษาที่กล่าวมาข้างต้น จึงไม่สามารถเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

(NOACs) ได้ ยาวาร์ฟารินจึงยังคงเป็นทางเลือกหลักในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่น ๆ

แม้กระทั่งในคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แม้จะมีการใช้ระบบเทคโนโลยีสารสนเทศสำหรับการบริหารจัดการคลินิกวาร์ฟาริน (โปรแกรม WARN Registry) มาเป็นระยะเวลากว่า 5 ปี (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559) ซึ่งมียอดผู้ป่วยสะสมในคลินิกวาร์ฟารินทั้งหมด 716 คน และมีการเก็บข้อมูล TTR ของผู้ป่วยแต่ละคนอย่างต่อเนื่อง แต่ไม่ได้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกและแสดงผล TTR รวมทั้งปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา (การการสำรวจข้อมูล ณ คลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีค่าเฉลี่ยของ TTR ของผู้ป่วย ร้อยละ 70 และเมื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลปรากฏว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มี TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 อยู่เพียงประมาณร้อยละ 55 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดเท่านั้น)

คลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ใช้แนวทางในการปรับยาวาร์ฟารินตามระดับ INR โดยอ้างอิงจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ของสมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ (ดังแสดงในตารางที่ 1)

งานวิจัยนี้ ได้สร้างแนวทางการปรับยาวาร์ฟารินโดยใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วย โดยดัดแปลงมาจาก Hamilton Dosing Nomogram และแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ของสมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ โดยจะยึดค่า TTR เริ่มต้นของผู้ป่วยที่ก่อนหน้านี้ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. กลุ่มที่ระดับ TTR อยู่ในช่วงต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65)
2. กลุ่มที่ระดับ TTR อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65)

หลังจากที่มีการนำ Protocol มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย จะประเมินผลลัพธ์ที่การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TTR อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) โดยตั้งสมมติฐานว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ระดับ TTR อยู่ในช่วงต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) จะมีระดับ TTR มากขึ้น หลังจากที่มีการปรับยาวาร์ฟารินโดยใช้ Protocol ที่มี TTR-INR มาเป็นตัวช่วย ซึ่งคาดว่าจะส่งผลให้อุบัติการณ์ในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่น ๆ น้อยลง รวมทั้งอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกลดลงด้วยตามลำดับ

งานวิจัยฉบับนี้ต้องการทราบประสิทธิภาพก่อนและหลังใช้แนวทางการปรับยาวาร์ฟาริน โดยใช้ทีอาร์และไอเอ็นอาร์มาเป็นตัวช่วยฯ ในผู้ป่วยคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเดิมใช้แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ซึ่งปรับตามค่าไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยโดยไม่ได้ทีอาร์มาเป็นตัวช่วยในการปรับยาด้วย

ตารางที่ 1 แสดงแนวทางการปรับยาตัวปรับการแข็งตัวของเลือด เพื่อให้ได้ INR เป้าหมาย (2.0-3.0) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ระดับ INR	แนวทางการปรับยาตัวปรับการแข็งตัวของเลือด
< 1.5	เพิ่มขนาดยาร้อยละ 10-20
1.5-1.9	เพิ่มขนาดยาร้อยละ 5-10
2.0-3.0	คงขนาดยาเดิม
3.1-3.9	ลดขนาดยาร้อยละ 5-10
4.0-4.9	หยุดยา 1 วัน จากนั้นลดขนาดยาลงร้อยละ 10
5.0-8.9 ไม่มีเลือดออก	หยุดยา 1-2 วัน, พิจารณาให้วิตามินเค 1 มิลลิกรัม รับประทานในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเลือดออกสูง
≥ 9.0 ไม่มีเลือดออก	ให้รับประทานวิตามินเค 5-10 มิลลิกรัม
มีเลือดออกรุนแรง ไม่ว่าจะระดับ INR เท่าใด	ให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ FFP, ให้วิตามินเคซ้ำทุก 12 ชั่วโมง กรณี INR ยังสูง

ตารางที่ 2 แสดงตัวชี้วัดคลินิกการปรับยาตัวปรับการแข็งตัวของเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ประจำปีงบประมาณ 2559-2563 (โปรแกรม WARN Registry)

ตัวชี้วัด	2559	2560	2561	2562	2563
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ยอดสะสม)	168	467	631	715	716
จำนวนผู้ป่วยที่นำมาคำนวณค่า TTR ได้	27	281	324	308	188
ร้อยละ Days within range (เฉลี่ย)	45.64	62.23	63.60	66.85	70.44
ร้อยละ Test in range (เฉลี่ย)	46.42	60.53	60.75	62.23	66.87
จำนวนผู้ป่วยที่ดูแล	162	446	469	414	242
จำนวนครั้งที่พบภาวะแทรกซ้อน (ร้อยละ)	5 (2.69)	49 (4.63)	16 (1.31)	39 (3.35)	12 (1.98)
Minor	4	46	16	39	12
Major	1	1	0	0	0
ไม่ระบุ	0	2	0	0	0
จำนวนครั้งที่พบ preventable ADE (ร้อยละ)	7 (3.76)	40 (3.78)	17 (1.39)	12 (1.03)	8 (1.32)
จำนวนการตรวจค่า INR ทั้งหมด	182	1,017	1,187	1,148	595

จำนวนครั้งที่พบค่า INR < 1.5 (ร้อยละ)	22 (12.09)	123 (12)	119 (10)	79 (6.88)	42 (7.06)
จำนวนครั้งที่พบค่า INR > 5 (ร้อยละ)	2 (1.1)	24 (2.36)	23 (1.94)	15 (1.31)	2 (0.34)
INR Achievement					
% INR in target (cross-section method)					
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	161	472	642	735	746
จำนวนผู้ป่วย in target	73	229	283	359	357
คิดเป็นร้อยละ	45.34	48.52	44.10	48.84	47.86
% INR in target (longitudinal method)					
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	159	440	470	414	242
จำนวนผู้ป่วย in target	182	1,020	1,197	1,152	595
คิดเป็นร้อยละ	41.76	46.86	44.11	51.22	55.80

1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

1.2.1 คำถามหลัก (Primary research question)

- แนวทางการปรับยาแวนธาลินโดยการใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคทำให้ TTR ของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเพิ่มขึ้นหรือไม่

1.2.2 คำถามรอง (Secondary research question)

- ความสะดวกในการใช้งานแนวทางการปรับยาแวนธาลินโดยการใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วยเป็นอย่างไร (Protocol feasibility)
- จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปรับยาแวนธาลินตามแนวทางการรักษาที่มี TTR-INR เป็นตัวช่วย (Protocol violation) เท่าไร
- สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่เปลี่ยนไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (NOACs) เท่าไร

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (Objectives)

- 1.3.1 เพื่อวิเคราะห์การปรับปรุงของ TTR หลังใช้แนวทางการปรับยาแวนธาลินโดยการใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

- 1.3.2 เพื่อศึกษาความสะดวกรวดในการใช้งานแนวทางการปรับยารวาร์ฟารินโดยใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วย (protocol feasibility and protocol violation)

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

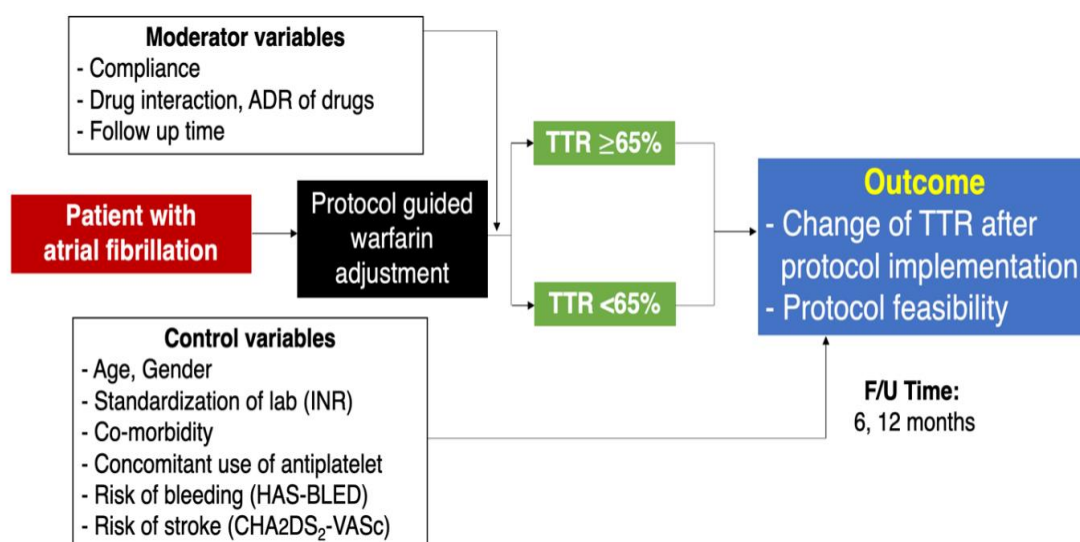
- 1.4.1 ผู้ป่วยกลุ่มที่ระดับ TTR อยู่ในช่วงต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) จะมีระดับ TTR มากขึ้น หลังจากที่มีการใช้แนวทางการปรับยารวาร์ฟารินโดยใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วย
- 1.4.2 การปรับยารวาร์ฟารินใช้งานแนวทางการรักษาโดยใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วย ใช้งานง่ายและมีประสิทธิภาพ

1.5 คำสำคัญ (Key words)

- 1.5.1 Atrial fibrillation (AF)
- 1.5.2 Time in therapeutic range (TTR)
- 1.5.3 International normalized ratio (INR)
- 1.5.4 Vitamin K antagonist (VKA)
- 1.5.5 Oral anticoagulants (OACs)
- 1.5.6 Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- การแปลผลและคำนวณค่าระดับยวาร์ฟาริน จะแปลผลจาก Prothrombin time (PT) ของผู้ป่วยและ control และรายงานผลเป็นค่า INR (International Normalized Ratio)
- การคำนวณ TTR จะใช้วิธี Rosendaal method โดยใช้โปรแกรม WARN Registry โดย Rosendaal method สามารถคำนวณได้ดังต่อไปนี้ → จะใช้ระดับ INR ของผู้ป่วยในแต่ละครั้งร่วมกับระยะเวลาที่ห่างกันของ INR ดังกล่าวมาคำนวณ curve fitting รูปแบบ linear interpolation ซึ่งสามารถ download file Excel สูตรการได้คำนวณได้จาก <https://www.inrpro.com/7osendaal.asp>
- **Labile INR** หมายถึง Unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (< 60%)
- การนิยามภาวะเลือดออก (Bleeding event) แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ดังนี้
- **1. Major bleeding:** defined by International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) as fatal bleeding
 - Symptomatic bleeding in a critical area or organ such as intracranial, intraspinal, intraocular resulting in vision changes, retroperitoneal, intraarticular, pericardial, or intramuscular with compartment syndrome
 - Bleeding causing a fall in Hb of ≥ 2 g/dL
 - Bleeding leading to transfusion ≥ 2 units of whole blood or red cells
- **2. Clinically relevant non-major bleeding (CRNM):** Acute or subacute clinically overt bleeding that did not satisfy the criteria for major bleeding and led to hospital admission for bleeding, physician-guided medical or surgical treatment for bleeding, or a change in antithrombotic therapy (including study drugs) for bleeding
- **3. Minor bleeding:** All other bleeding (except major and CRNM)

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

- 1.8.1 ทราบถึงการปรับปรุงของ TTR หลังใช้แนวทางการปรับยวาร์ฟารินโดยการใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค
- 1.8.2 ทราบถึงความสะดวกในการใช้งานแนวทางการปรับยวาร์ฟารินโดยการใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วย (protocol feasibility) ของผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problem)

1.9.1 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น

- อาสาสมัครปฏิเสธเข้าร่วมงานวิจัย, ไม่ให้ความร่วมมือในการทำแบบบันทึกข้อมูล/แบบสอบถาม
- ไม่สามารถติดต่อหาอาสาสมัคร หรือญาติ เพื่อติดตามการเกิดอุบัติการณ์ล้มเลือด อุบัติเหตุที่หลุดเลือดสมองหรือระบบอื่นๆ ภาวะเลือดออก เสียชีวิต หรือการนอนโรงพยาบาล และเก็บข้อมูลอาสาสมัครได้ไม่สมบูรณ์
- จำนวนอาสาสมัครอาจน้อยกว่าปกติ เนื่องจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรค COVID

1.9.2 แนวทางการแก้ไขปัญหา

- อธิบายทำความเข้าใจกับอาสาสมัคร และญาติให้ดีขึ้นก่อนทำแบบสอบถาม
- หลังจากอาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยแล้ว มีการขอเบอร์โทรศัพท์ติดต่ออาสาสมัคร และญาติเอาไว้ในแบบบันทึกข้อมูล โดยยืนยันให้ทราบว่าจะใช้เพื่อติดตามระหว่างการศึกษาเท่านั้น
- ในช่วงสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรค COVID-19 จะใช้วิธีโทรไปสอบถามอาการและระดับ INR ซึ่งสามารถเจาะเลือดที่สถานพยาบาลใกล้บ้านของอาสาสมัคร และปรับยาว่าฟารินตาม Protocol ทางโทรศัพท์

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (atrial fibrillation) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยด้วยสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนประการ[12] การเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมอง (stroke) ถือเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นสาเหตุที่สำคัญที่นำไปสู่การเสียชีวิต และภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดหัวใจห้องบนเต้นระริก โดยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่น ๆ ประมาณ 5 เท่า[13]

ความชุกของการเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกแตกต่างกันไปตามอายุ เพศ และถิ่นที่อยู่อาศัยโดยเฉลี่ยพบความชุกประมาณร้อยละ 0.5-15[14-16] อายุเป็นปัจจัยที่สำคัญของการเกิดพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนเต้นระริก[17, 18] และความชุกของการเกิดโรคเพิ่มขึ้นกับสัมพันธ์กับอายุ หากพิจารณาผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป จะพบความชุกของโรคหัวใจห้องบนเต้นระริกเพิ่มเป็นร้อยละ 7.2[19] ในประเทศไทยมีการศึกษาของความชุกของผู้สูงอายุ โดย Arintaya Phrommintikul และคณะ[20] ศึกษาประชากรผู้สูงอายุในอำเภอแม่ริม จังหวัดเชียงใหม่จำนวน 1,277 คน อายุเฉลี่ย 73.1 ± 6.4 ปี (เพศหญิงร้อยละ 46.4) พบประชากรที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก 24 คน (คิดเป็นร้อยละ 1.9) โดยความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุ กล่าวคือพบความชุกร้อยละ 1.5, 2.2 และ 2.8 ในประชากรอายุ 65-74 ปี, 75-84 ปี และตั้งแต่ 85 ปีขึ้นไปตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลที่มีการศึกษาในประเทศอื่นๆ ทั่วโลก

ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด (anti-platelet agents) ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก เนื่องจากพบว่าไม่ประสิทธิภาพ และยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก[21, 22] พบว่าผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดมีอุบัติการณ์ในเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองไม่ต่างจากผู้ที่ไม่ได้รับยา แต่มีอุบัติการณ์การเลือดออกสูงกว่า[23] และเมื่อเปรียบเทียบการรักษากับยาด้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าผู้ที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดมีอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด ถึงร้อยละ 52-55[24, 25] นอกจากนี้อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกรุนแรงหรือเลือดออกในสมอง ยังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง[24, 25] โดยเมื่อประเมินจาก HAS-BLED score พบว่าที่คะแนนเท่ากัน ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกรุนแรงหรือเลือดออกในสมองไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือด[26]

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด จึงถือเป็นการรักษามาตรฐานในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ซึ่งยาที่มีใช้ในประเทศไทยคือ ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ส่วนอีกกลุ่มคือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants หรือ NOACs) ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงที่ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด จึงอาจเรียกว่าเป็นยาในกลุ่ม direct oral anticoagulants หรือ DOACs

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาที่เริ่มค้นพบเป็น 90 ปีที่แล้วที่ทวีปอเมริกาเหนือ โดยพบว่าวัวที่มีสุขภาพที่แข็งแรงได้เสียชีวิตจากเลือดออกภายในโดยไม่ทราบสาเหตุ ต่อมาภายหลังพบว่าเกิดจากการที่วัวบริโภคหญ้า sweet clover ที่ขึ้นรา โดยสาร coumadin ที่อยู่ตามธรรมชาติจะถูกออกซิไดซ์เปลี่ยนเป็นสาร dicoumarol ในหญ้าที่ขึ้นรา หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1948 สารสังเคราะห์ชนิดนี้ได้นำมาใช้เป็นยาเบื่อหนูที่มีชื่อเรียกว่า วาร์ฟาริน ซึ่งชื่อนี้ตั้งตามผู้ถือสิทธิบัตร คือ Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) หลังจากนั้นอีก 3 ปีถัดมา มีนายทหารในสหรัฐอเมริกาพยายามจะฆ่าตัวตายโดยรับประทานยาเบื่อหนู แต่พบว่าไม่เสียชีวิต เหตุการณ์นั้นจึงได้เป็นจุดเริ่มต้นของการค้นคว้าวิจัยในการใช้ยาวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด และองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้รับการรองรับยาวาร์ฟารินให้ใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในมนุษย์ในปี ค.ศ. 1954 เป็นต้นมา

กลไกการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (ยาวาร์ฟาริน) จะไปยับยั้งกระบวนการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors ในร่างกาย ได้แก่ factor II, VII, IX และ X โดยการยับยั้งกระบวนการ cyclic interconversion ของวิตามินเค และ vitamin K epoxide ทำให้ร่างกายขาดสารแข็งตัวของเลือดตัวที่ II, VII, IX และ X ทำให้เลือดแข็งตัวช้า นอกจากนี้ยาวาร์ฟารินยังจำกัดกระบวนการ vitamin K-dependent carboxylation ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่คาร์บอกซิล ให้แก่ protein C และ protein S ส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัว ของเลือดผิดปกติไป

ยาวาร์ฟารินมีค่าครึ่งชีวิตนาน 34-42 ชั่วโมง อีกทั้งฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดยังขึ้นอยู่กับค่าครึ่งชีวิตของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด II, VII, IX, X ด้วย โดยขึ้นกับการลดลงของ factor II ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตนานที่สุดคือ 60-72 ชั่วโมง เวลาที่ระดับยาจะเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady state) ประมาณ 7-10 วัน โดยยาถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ และสามารถจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 99 โดยจับกับอัลบูมินเป็นส่วนใหญ่ ยาจะถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ที่ตับ โดยที่ negative enantiomer (S-warfarin) จะถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP2C9 เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP3A4 ส่วน positive enantiomer (R-warfarin) ถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4

เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP1A2 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารivarinกับการตอบสนองต่อยานั้น ถูกควบคุมโดยปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ซึ่งสัมพันธ์กับเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

ยารivarinเป็นยาที่มี bioavailability สูงแต่ therapeutic index แคบ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจนเห็นผลในการรักษา (onset) สามารถทำนายได้ ขนาดของยาที่ออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาผู้ป่วยในแต่ละคนจะแตกต่างกัน แม้กระทั่งในผู้ป่วยคนเดียวกันการได้ขนาดยาเท่ากันก็อาจให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารivarin แตกต่างกันไป เช่น อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก การออกกำลังกาย การดื่มแอลกอฮอล์ การไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่ง (poor compliance) การใช้ยาอื่นร่วมที่มี ผลต่อยารivarin หรือสภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคตับ ภาวะการขาดสารอาหาร และภาวะไข้ เป็นต้น ปัจจัยที่มีความสำคัญมากต่อการตอบสนองต่อยารivarin คือ เกล็ดพันธุศาสตร์เฉพาะหรือยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ทำหน้าที่กำจัดยารivarin และยีนที่เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ (receptor) ของยารivarin คือ Vitamin K_{2,3}-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ในประชากรไทยอัตราการเกิด CYP2C9 polymorphism มีเพียงร้อยละ 3 แสดงถึง CYP2C9 polymorphism มีผลกระทบต่อการใช้ยารivarinไม่มากนัก

ในการติดตามผลของยารivarinเพื่อการควบคุมขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วย ในอดีตใช้วิธีการตรวจเลือดหาระดับ prothrombin time (PT) เพื่อวัดความสามารถในการก่อกำเนินการของ vitamin K-dependent procoagulant clotting factors คือ factor II, VII และ X โดยการเติม calcium และ thromboplastin ลงใน citrate plasma ทั้งนี้ความแตกต่างในการตอบสนอง ต่อฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของ thromboplastin ที่ใช้ในแต่ละแหล่ง และวิธีการรายงานค่า PT ทำให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้

ในปี ค.ศ. 1982 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) จึงกำหนดให้มีการหาค่าความไวของสาร thromboplastin เรียกว่าค่า International Sensitivity Index (ISI) และมีการปรับปรุงการทดสอบให้มีมาตรฐานมากขึ้นด้วยการรายงานผลเป็นค่า INR (International Normalized Ratio) ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมนั้นแตกต่างกันไปตามข้อบ่งใช้ ซึ่งค่า therapeutic INR นี้ควรอยู่ในระดับ 2.5 ± 0.5 (2.0-3.0) ยกเว้นกรณีลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valves) ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าโดย therapeutic INR จะเท่ากับ 3.0 ± 0.5 (2.5-3.5) ถ้าการควบคุมระดับ INR ได้ตามเกณฑ์ดังกล่าวก็จะลดภาวะแทรกซ้อน ลงได้ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ การเกิดเลือดออก โดยเฉพาะเลือดออกในสมอง

ปัญหาการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด มีการศึกษาของ Baker และคณะ[27] รวบรวมการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ในสหรัฐอเมริกาผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ร้อยละ

55 มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา (INR เป้าหมาย 2.0-3.0) และการศึกษาของ Masaski และคณะ [28] พบว่าการควบคุมวาร์ฟารินให้อยู่ในช่วงของการรักษาสัมพันธ์โดยตรงกับการลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่สมองในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Witt และคณะ [29] รายงานว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาตลอดช่วง 6 เดือน มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนรวม (รวมทั้งภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR ไม่อยู่ในช่วงของการรักษาตลอด 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในประเทศไทย มีการศึกษาโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกที่รับประทานยา วาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลสมุทรปราการจำนวน 132 คน พบว่ามี INR อยู่ในช่วงของการรักษาร้อยละ 22.1 (INR เป้าหมาย 2.0-3.0) [30] สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่รับประทานยา วาร์ฟารินที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์จำนวน 97 คน มีระดับ INR อยู่ในช่วงของการรักษาร้อยละ 31.96 [31]

ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา (Time in Therapeutic Range: TTR) ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ค่า INR มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาด้วยยา วาร์ฟารินและการเกิดอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยา โดยสามารถใช้วิธีคำนวณจาก Rosendaal method [7]

การศึกษาในประเทศไทยของ Saokaew S และคณะ [32, 33] พบว่า ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาในคลินิกวาร์ฟารินและได้รับยา วาร์ฟาริน มีระดับ TTR เฉลี่ยอยู่ในช่วงร้อยละ 30.9-55.9

กลุ่มที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 60 จะมีอัตราการตายต่อปีและภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 75 [8] และกลุ่มที่มี TTR สูงกว่า จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า [9] โดยตัวเลข TTR เป้าหมายที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปคือควรจะมากกว่าร้อยละ 65-70 ผลการรักษาจึงจะออกมาดี และมีภาวะแทรกซ้อนน้อย [10]

การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ของ Wan และคณะ [10] รวบรวมการศึกษาที่ตีพิมพ์ระหว่างเดือน มกราคม ค.ศ. 1990 - มกราคม ค.ศ. 2008 ในฐานข้อมูล MEDLINE, EMBASE และ Cochrane เพื่อรวบรวมความสัมพันธ์ระหว่างผลของการควบคุมค่า INR กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา วาร์ฟาริน พบว่า TTR สามารถนำมาทำนายเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา วาร์ฟารินได้ และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะข้อมูลที่มาจากการศึกษาแบบย้อนหลังจำนวน 27 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 21,540 คน พบว่าเมื่อ TTR เพิ่มขึ้นร้อยละ 7 จะสามารถลดภาวะเลือดออกรุนแรง (อุบัติการณ์ 1 ครั้งต่อ 100 patient-years) และเมื่อ TTR เพิ่มขึ้นร้อยละ 22 จะสามารถลดอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ (อุบัติการณ์ 1 ครั้งต่อ 100 patient-years)

จากการศึกษาของ Harriette G.C. และคณะ [34] ได้ศึกษาความแตกต่างของ TTR ในประเทศต่างๆ ใน RE-LY trial และความสัมพันธ์ระหว่างการปรับขนาดยา วาร์ฟารินและผลลัพธ์ พบว่า

ทุกร้อยละ 10 ที่เพิ่มขึ้นของการปรับยารวาร์ฟารินโดยใช้แนวทางอย่างเป็นระบบ (algorithm-consistent dosing) จะเพิ่ม TTR ได้ร้อยละ 6.12 (95% CI, 5.65–6.59) และลดอัตราการเกิดลิ่มเลือดและสมองและเลือดออกรุนแรงได้ร้อยละ 8 (HR, 0.92; 95% confidence interval, 0.85–1.00).

คำแนะนำของ The American College of Chest Physicians (ACCP) ได้ให้ความสัมพันธ์ของการปรับยารวาร์ฟารินอย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพในคลินิกวาร์ฟาริน มีการศึกษาโดยการใช้ Hamilton Dosing Normogram ในการปรับยารวาร์ฟาริน (validated in a prospective, randomized trial) ซึ่งเป็นการปรับขนาดของยารวาร์ฟารินโดยใช้ค่า INR ของผู้ป่วยที่มาติดตามอาการขึ้นกับจำนวนเม็ด/มิลลิกรัมเดิมต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยทานอยู่และปรับใหม่ให้เป็นขนาดยาที่ใช้ในแต่ละสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ Hamilton Dosing Nomogram สามารถเพิ่มระดับ TTR ให้อยู่ในเป้าหมายของการศึกษา (TTR = ร้อยละ 72) ผู้วิจัยจึงได้พัฒนา Warfarin Dosing Nomogram ในคลินิกวาร์ฟาริน โดยใช้ INR-TTR มาเป็นตัวช่วยในการรักษา

ข้อมูลของประชากรไทย จากการศึกษาของ ศ.นพ.รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์ และคณะ (2563) ที่เก็บรวบรวมผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยารวาร์ฟารินจำนวน 1,669 คนจาก 22 โรงพยาบาลทั่วประเทศ พบว่า ค่าเฉลี่ย TTR ของผู้ป่วยเท่ากับร้อยละ 50.5 ± 27.5 ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้ INR อยู่ในระดับเป้าหมาย (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) มีเพียงร้อยละ 32.6 เท่านั้น ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับประชากรทั่วโลก

ข้อมูลจากคลินิกวาร์ฟาริน ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามที่คลินิก มีค่า TTR เฉลี่ยร้อยละ 55 (จากการเก็บข้อมูล 5 ปีย้อนหลัง) และข้อมูลจากงานวิจัยฉบับนี้พบวก่อนที่ใช้ protocol เป็นระยะเวลา 2 ปีผู้ป่วย มีค่า TTR เฉลี่ยร้อยละ 60.78 ± 22.51 มีกลุ่มที่ INR อยู่ในระดับเป้าหมาย (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) เท่ากับร้อยละ 41 ซึ่งมีแนวโน้มสูงกว่าค่าเฉลี่ย TTR ของผู้ป่วยที่ติดตามในคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย สูงกว่าค่าเฉลี่ยของประชากรในประเทศไทยและทั่วโลก

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

- Prospective single center study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

- ประชากรเป้าหมาย (Targeted population): ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก
- ประชากรกลุ่ม (Sample population): ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่มารับการรักษาที่คลินิกกอร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- ประชากรกลุ่มควบคุม (Control population): ไม่มี
- วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant): ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่มารับการรักษาที่คลินิกกอร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยแพทย์ และทีมวิจัยจะเป็นผู้เข้าไปประเมินว่าผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์การเข้าสู่การวิจัยหรือไม่
- เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)
 1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
 2. รักษาและติดตามอาการที่คลินิกกอร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
 3. การวินิจฉัยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ซึ่งมีระยะเวลาอย่างน้อย 30 วินาทีในการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG 12 leads)
 4. ใช้ยารักษาหัวใจอย่างน้อย 2 ปีและต้องมีค่า INR อย่างน้อย 3 ครั้งใน 1 ปี เพื่อนำมาคำนวณค่า TTR
- เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)
 1. โรคหัวใจชนิดรูมาติก (rheumatic mitral valve disease)
 2. ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมหรือซ่อมลิ้นหัวใจ (prosthetic valve or valve repair)
 3. ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกสัมพันธ์กับสาเหตุชั่วคราว เช่น การติดเชื้อ
 4. ตั้งครรภ์
 5. มีการใช้ยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants หรือ NOACs) ภายในระยะเวลา 2 ปี
 6. ไม่สะดวกในการติดตามอาการและเจาะเลือดอย่างต่อเนื่อง

7. ปฏิเสธในการเข้าร่วมโครงการวิจัย
8. เข้าร่วมการศึกษาวิจัยอื่น

3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

- ไม่มี เนื่องจาก census study (93 คนที่สามารถ detect minimum difference clinically important 20% (Experimental study: Categorical data with two independent groups))

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{MCD^2}$$

- N = Sample size (93)
- $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ ($\alpha = 0.05$)
- $Z_{1-\beta} = 0.84$ ($\beta = 0.2$, power = 80%)
- P_1 = Proportion of patient with TTR $\geq 65\%$ before protocol implementation (55)
- P_2 = Proportion of patient with TTR $\geq 65\%$ after protocol implementation (75)
- MCD = minimal clinical difference (20)
- แต่การศึกษานานถึง 1 ปี อาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่มาตามนัด จึงคำนวณ drop out rate 10% ดังนั้นจึงเพิ่มจำนวนตัวอย่างเป็น 93 คน

CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

- 3.4.1 ซีแจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่อาสาสมัครจะได้รับ รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
- 3.4.2 ซักประวัติ, สภาวะที่อาสาสมัครมีโรคอื่นร่วมด้วย (comorbidities), ยาที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตามแบบบันทึกข้อมูลครั้งแรก รวมทั้งการประเมินความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยใช้ CHA₂DS₂-VASc score, ประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก โดยใช้ HAS-BLED score และ SAME-TT₂R₂ Score

- 3.4.3 แต่ละครั้งที่อาสาสมัครมาพบแพทย์ บันทึกขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ, ขนาดยาที่ได้รับประทานจริง, ความสม่ำเสมอของการใช้ยา, อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก (ถ้ามี), การดื่มแอลกอฮอล์, การใช้ยาอื่นร่วมที่มีผลต่อยาแอสไพริน (ถ้ามี)
- 3.4.4 บันทึกอาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออก หรือผลข้างเคียงจากการใช้ยา, อาการและอาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่นๆ (ถ้ามี), ประวัติการนอนโรงพยาบาล
- 3.4.5 พิจารณาจ่ายยาหรือปรับขนาดยาแอสไพรินตามแนวทางการรักษาโดยมี TTR-INR เป็นตัวช่วย (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) โดยใช้ warfarin dosing nomogram ที่แสดงในภาคผนวก (ผ่านการตรวจสอบโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือด 2 คน ได้แก่ อ.นพ.วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์ และ อ.นพ.รณพิชัย โชคสุวัฒน์สกุล และอายุรแพทย์โรคเลือด 1 คน ได้แก่ อ.นพ.ปิติพงศ์ กิจรัตน์สกุล) โดยกำหนดระยะเวลาในการติดตามอาการตามระดับ INR, TTR ของผู้ป่วยที่แสดงในด้านล่าง
- 3.4.6 เก็บตัวอย่างเลือดอาสาสมัครจำนวน 5 มิลลิลิตร เพื่อตรวจระดับ INR ในเลือดในทุกครั้งที่นัดติดตามอาการ (ซึ่งเป็นการดูแลรักษาตามมาตรฐานอยู่แล้ว) เพื่อนำค่า INR มาคำนวณ TTR ที่ 6,12 เดือนหลังเข้าร่วมการวิจัย (ดูสัดส่วนการเปลี่ยนแปลงของ TTR ก่อนและหลังได้ Protocol)
- 3.4.7 ประเมินความพึงพอใจของบุคลากรทางการแพทย์ที่ใช้แนวทางฯ โดยการตอบแบบสอบถามในการใช้แนวทางการปรับยาแอสไพรินโดยใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วย (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) โดยใช้ warfarin dosing nomogram (ตั้งรายละเอียดที่แสดงด้านล่าง)
- 3.4.8 ในช่วงการที่มีสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรค COVID-19 อาสาสมัครบางคนอาจไม่สามารถมาติดตามที่คลินิกแอสไพริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ จะได้วิธีการโทรไปสอบถามอาการและระดับ INR ซึ่งสามารถเจาะเลือดที่สถานพยาบาลใกล้บ้านของอาสาสมัคร และปรับยาแอสไพรินตาม Protocol ทางโทรศัพท์
- 3.4.9 ในกรณีที่อาสาสมัครไม่มาติดตามอาการตามนัด จะมีการขอข้อมูลทางโทรศัพท์ ผู้วิจัยจะสอบถามจากญาติหรืออาสาสมัคร โดยมีบทสนทนาและคำถามในการติดตามอาสาสมัครดังต่อไปนี้

“สวัสดีครับ คุณ...../ญาติคุณ.....ใช้ไหมครับ”

“ผมนายแพทย์ไพสิฐ โกสุม แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจ และหลอดเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นะครับ จะขออนุญาตสอบถามติดตามอาการของผู้ป่วยครับ ซึ่งเป็นการติดตามอาการและเก็บข้อมูลต่อเนื่องในโครงการวิจัยฯ ที่ผู้ป่วยไม่ได้มาตามนัดติดตามอาการครับ”

“ข้อมูลนี้จะเป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัย โดยข้อมูลที่สอบถามจะไม่มีผลกระทบต่อตัวตนของผู้ป่วยและไม่มีการเปิดเผยความลับของผู้ป่วย การนำเสนอข้อมูลการวิจัยจะนำเสนอข้อมูลในภาพรวมเท่านั้นครับ ผมจะคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ ผู้ป่วย/ญาติยินยอมให้ข้อมูลหรือไม่ครับ”

“หากยินยอมให้ข้อมูล” --> “เพราะเหตุใดจึงไม่ได้มาติดตามอาการตามนัดครับ มีปัญหาภาวะแทรกซ้อนหรือต้องนอนโรงพยาบาลที่ทำให้ไม่สามารถมาติดตามอาการได้หรือไม่ครับ”
“ขอบคุณสำหรับข้อมูลครับ ผมขอรับกวนเวลาเพียงเท่านี้ครับ ขอบคุณครับ”

“หากไม่ยินยอมให้ข้อมูล” --> “ไม่เป็นไรครับ ผมเข้าใจครับ ขอบคุณมากครับ ผมขอรับกวนเวลาเพียงเท่านี้ครับ ขอบคุณครับ”

แนวทางการกำหนดความถี่ในการนัดติดตามผู้ป่วยโดยสังเขป

ตารางที่ 3 แนวทางการนัดติดตามอาการของผู้ป่วย

1. พิจารณาตามระดับ TTR ของผู้ป่วย
2. พิจารณาตามระดับของ INR และความรุนแรงของอาการเลือดออก (ถ้ามี) ในครั้งนั้นของผู้ป่วย

ระดับ TTR (ร้อยละ)	ระดับ INR	ภาวะเลือดออก	ความถี่ของการนัด ติดตามอาการ
≥ 70	< 1.5	ไม่มี	1-2 สัปดาห์
	1.50-1.99	ไม่มี	1-2 เดือน
	2.00-3.00	ไม่มี	3-4 เดือน
	3.01-3.99	ไม่มี	1-2 เดือน
	4.00-4.99	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1-2 สัปดาห์
	5.00-8.99	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1 วัน
	≥ 9.00	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1 วัน / นอนโรงพยาบาล
	ไม่ว่าระดับเท่าใด	เลือดออกรุนแรง	นอนโรงพยาบาล
60-69	< 1.5	ไม่มี	1 สัปดาห์
	1.50-1.99	ไม่มี	1 เดือน
	2.00-3.00	ไม่มี	2-3 เดือน
	3.01-3.99	ไม่มี	1 เดือน
	4.00-4.99	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1 สัปดาห์
	5.00-8.99	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1 วัน
	≥ 9.00	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1 วัน / นอนโรงพยาบาล
	ไม่ว่าระดับเท่าใด	เลือดออกรุนแรง	นอนโรงพยาบาล
< 60	< 1.5	ไม่มี	3 วัน – 1 สัปดาห์
	1.50-1.99	ไม่มี	2 สัปดาห์ – 1 เดือน
	2.00-3.00	ไม่มี	1-2 เดือน
	3.01-3.99	ไม่มี	2 สัปดาห์ – 1 เดือน
	4.00-4.99	ไม่มี/มีเล็กน้อย	3 วัน – 1 สัปดาห์
	5.00-8.99	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1 วัน / นอนโรงพยาบาล
	≥ 9.00	ไม่มี/มีเล็กน้อย	1 วัน / นอนโรงพยาบาล
	ไม่ว่าระดับเท่าใด	เลือดออกรุนแรง	นอนโรงพยาบาล

Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol)

ขั้นตอนที่ 1

- คำนวณขนาดยาตั้งต้น/จำนวนเม็ดยาตั้งต้น ในหน่วยมิลลิกรัมต่อสัปดาห์หรือเม็ดต่อสัปดาห์
- ในกรณีที่จำนวนมิลลิกรัมต่อสัปดาห์ไม่มีตัวเลขที่กำหนดในตาราง ให้ปัดส่วนไปใช้จำนวนมิลลิกรัมที่ใกล้เคียงที่สุดที่มีในตาราง

ขั้นตอนที่ 2

- เทียบระดับ INR ของผู้ป่วย ในแถวเดียวกับขนาดยาตั้งต้นต่อสัปดาห์ โดยตัวเลขในตารางจะหมายถึงจำนวนเม็ดยาต่อ 1 สัปดาห์ ในการปรับขนาดใหม่นี้
- โดยในกรณีที่ INR 4.0 ขึ้นไป แนะนำให้หยุดยาก่อน 1 วันก่อนเริ่มยาใหม่ตามคำแนะนำ

ขั้นตอนที่ 3 ตรวจสอบวิธีการให้ยาในหนึ่งสัปดาห์ตามตารางการกระจายจำนวนเม็ด (ตารางที่ 4)

- ในกรณีที่ขนาดยาน้อยกว่า 30 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ แนะนำให้ยาตารางสำหรับวาร์ฟาริน 2 มิลลิกรัมต่อเม็ด ถ้ามี (ตารางที่ 1)
- ในกรณีที่ขนาดยาอยู่ในช่วง 30-45 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ แนะนำให้ยาตารางสำหรับวาร์ฟาริน 3 มิลลิกรัมต่อเม็ด ถ้ามี (ตารางที่ 2)
- ในกรณีที่ขนาดยามากกว่า 45 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ แนะนำให้ยาตารางสำหรับวาร์ฟาริน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด ถ้ามี (ตารางที่ 3)

กรณีที่ไม่สามารถใช้ตารางนี้ได้

1. ผู้ป่วยรับประทานยาอื่นที่มีผลต่อระดับยาอย่างมาก
2. ผู้ป่วยที่ใส่ยาในขนาดที่ต่ำกว่าหรือสูงกว่าที่ระบุไว้ในตาราง
3. ผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกขณะใส่ยา (โปรดปรึกษาแพทย์)

หมายเหตุ

- แนวทางนี้เป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัย เรื่อง การใช้แนวทางการปรับยา วาร์ฟาริน โดยมีทีอาร์ และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (Implementation of TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant)

Warfarin Dosing Nomogram (Warfarin dose 2 mg)

ตารางที่ 4 การปรับยาวาร์ฟารินสำหรับขนาดเม็ดยา 2 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ขนาดยาตั้งต้น		ขนาดยาที่ควรปรับใหม่ตามระดับ INR (จำนวนเม็ดต่อสัปดาห์)				
มิลลิกรัมต่อสัปดาห์	จำนวนเม็ดต่อสัปดาห์	≤ 1.5	1.51-1.99	2.00-3.00	3.01-3.99	4.00-4.99
6	3	3.5	3.5	คงขนาดเดิม	2.5	2.5
7	3.5	4	4	คงขนาดเดิม	3	2.5
8	4	4.5	4.5	คงขนาดเดิม	3.5	3
9	4.5	5	5	คงขนาดเดิม	4	3.5
10	5	6	5.5	คงขนาดเดิม	4.5	4
11	5.5	6.5	6	คงขนาดเดิม	5	4.5
12	6	7	6.5	คงขนาดเดิม	5.5	5
13	6.5	7.5	7	คงขนาดเดิม	6	5.5
14	7	8	7.5	คงขนาดเดิม	6.5	6
15	7.5	9	8	คงขนาดเดิม	7	6.5
16	8	9.5	8.5	คงขนาดเดิม	7.5	7
17	8.5	10	9	คงขนาดเดิม	8	7
18	9	10.5	9.5	คงขนาดเดิม	8.5	7.5
19	9.5	11	10	คงขนาดเดิม	9	8
20	10	12	11	คงขนาดเดิม	9.5	8.5
21	10.5	12.5	11.5	คงขนาดเดิม	9.5	9
22	11	13	12	คงขนาดเดิม	10	9.5
23	11.5	13.5	12.5	คงขนาดเดิม	10.5	10
24	12	14	13	คงขนาดเดิม	11	10
25	12.5	15	13.5	คงขนาดเดิม	11.5	10.5
26	13	15.5	14	คงขนาดเดิม	12	11
27	13.5	16	14.5	คงขนาดเดิม	12.5	11
28	14	16.5	15	คงขนาดเดิม	13	12
29	14.5	17	15.5	คงขนาดเดิม	13.5	12
30	15	18	16.5	คงขนาดเดิม	14	13
31	15.5	18.5	17	คงขนาดเดิม	14.5	13
32	16	19	17.5	คงขนาดเดิม	15	13
33	16.5	19.5	18	คงขนาดเดิม	15.5	13.5
34	17	20	18.5	คงขนาดเดิม	16	14
35	17.5	21	19	คงขนาดเดิม	16	14.5
36	18	21.5	19.5	คงขนาดเดิม	16.5	15
37	18.5	22	20	คงขนาดเดิม	17	15
38	19	22	20.5	คงขนาดเดิม	17.5	15.5
39	19.5	23	21	คงขนาดเดิม	18	16
40	20	24	22	คงขนาดเดิม	18.5	16

Warfarin Dosing Nomogram (Warfarin dose 3 mg)

ตารางที่ 5 การปรับยาวาร์ฟารินสำหรับขนาดเม็ดยา 3 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ขนาดยาคงต้น		ขนาดยาที่ควรปรับใหม่ตามระดับ INR (จำนวนเม็ดต่อสัปดาห์)				
มิลลิกรัมต่อสัปดาห์	จำนวนเม็ดต่อสัปดาห์	≤1.5	1.51-1.99	2.00-3.00	3.01-3.99	4.00-4.99
+	3					
10.5	3.5	3.5	3.5	คงขนาดเดิม	2.5	2.5
12	4	4	4	คงขนาดเดิม	3	2.5
13.5	4.5	4.5	4.5	คงขนาดเดิม	3.5	3
15	5	5	5	คงขนาดเดิม	4	3.5
16.5	5.5	6	5.5	คงขนาดเดิม	4.5	4
18	6	6.5	6	คงขนาดเดิม	5	4.5
19.5	6.5	7	6.5	คงขนาดเดิม	5.5	5
21	7	7.5	7	คงขนาดเดิม	6	5.5
22.5	7.5	8	7.5	คงขนาดเดิม	6.5	6
24	8	9	8	คงขนาดเดิม	7	6.5
25.5	8.5	9.5	8.5	คงขนาดเดิม	7.5	7
27	9	10	9	คงขนาดเดิม	8	7
28.5	9.5	10.5	9.5	คงขนาดเดิม	8.5	7.5
30	10	11	10	คงขนาดเดิม	9	8
31.5	10.5	12	11	คงขนาดเดิม	9.5	8.5
33	11	13	12	คงขนาดเดิม	10	9
34.5	11.5	14	13	คงขนาดเดิม	10.5	9.5
36	12	15	14	คงขนาดเดิม	11	10
37.5	12.5	16	15	คงขนาดเดิม	11.5	10.5
39	13	17	16	คงขนาดเดิม	12	11
40.5	13.5	18	17	คงขนาดเดิม	12.5	11
42	14	19	18	คงขนาดเดิม	13	12
43.5	14.5	20	19	คงขนาดเดิม	13.5	12
45	15	21	20	คงขนาดเดิม	14	13
46.5	15.5	22	21	คงขนาดเดิม	14.5	13
48	16	23	22	คงขนาดเดิม	15	13
49.5	16.5	24	23	คงขนาดเดิม	15.5	13.5
51	17			คงขนาดเดิม	16	14
52.5	17.5			คงขนาดเดิม	16	14.5
54	18			คงขนาดเดิม	16.5	15
55.5	18.5			คงขนาดเดิม	17	15
57	19			คงขนาดเดิม	17.5	15.5
58.5	19.5			คงขนาดเดิม	18	16
60	20			คงขนาดเดิม	18.5	16

Warfarin Dosing Nomogram (Warfarin dose 5 mg)

ตารางที่ 6 การปรับยาวาร์ฟารินสำหรับขนาดเม็ดยา 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ขนาดยาตั้งต้น		ขนาดยาที่ควรปรับใหม่ตามระดับ INR (จำนวนเม็ดต่อสัปดาห์)				
มิลลิกรัมต่อสัปดาห์	จำนวนเม็ดต่อสัปดาห์	≤1.5	1.51-1.99	2.00-3.00	3.01-3.99	4.00-4.99
15	3	3.5	3.5	คงขนาดเดิม	2.5	2.5
17.5	3.5	4	4	คงขนาดเดิม	3	2.5
20	4	4.5	4.5	คงขนาดเดิม	3.5	3
22.5	4.5	5	5	คงขนาดเดิม	4	3.5
25	5	6	5.5	คงขนาดเดิม	4.5	4
27.5	5.5	6.5	6	คงขนาดเดิม	5	4.5
30	6	7	6.5	คงขนาดเดิม	5.5	5
32.5	6.5	7.5	7	คงขนาดเดิม	6	5.5
35	7	8	7.5	คงขนาดเดิม	6.5	6
37.5	7.5	9	8	คงขนาดเดิม	7	6.5
40	8	9.5	8.5	คงขนาดเดิม	7.5	7
42.5	8.5	10	9	คงขนาดเดิม	8	7
45	9	10.5	9.5	คงขนาดเดิม	8.5	7.5
47.5	9.5	11	10	คงขนาดเดิม	9	8
50	10	12	11	คงขนาดเดิม	9.5	8.5
52.5	10.5	12.5	11.5	คงขนาดเดิม	9.5	9
55	11	13	12	คงขนาดเดิม	10	9.5
57.5	11.5	13.5	12.5	คงขนาดเดิม	10.5	10
60	12	14	13	คงขนาดเดิม	11	10
62.5	12.5	15	13.5	คงขนาดเดิม	11.5	10.5
65	13	15.5	14	คงขนาดเดิม	12	11
67.5	13.5	16	14.5	คงขนาดเดิม	12.5	11
70	14	16.5	15	คงขนาดเดิม	13	12
72.5	14.5	17	15.5	คงขนาดเดิม	13.5	12
75	15	18	16.5	คงขนาดเดิม	14	13
77.5	15.5	18.5	17	คงขนาดเดิม	14.5	13
80	16	19	17.5	คงขนาดเดิม	15	13
82.5	16.5	19.5	18	คงขนาดเดิม	15.5	13.5
85	17	20	18.5	คงขนาดเดิม	16	14
87.5	17.5	21	19	คงขนาดเดิม	16	14.5
90	18	21.5	19.5	คงขนาดเดิม	16.5	15
92.5	18.5	22	20	คงขนาดเดิม	17	15
95	19	22	20.5	คงขนาดเดิม	17.5	15.5
97.5	19.5	23	21	คงขนาดเดิม	18	16
100	20	24	22	คงขนาดเดิม	18.5	16

Warfarin Dosing Nomogram (Warfarin weekly pill schedule)

ตารางที่ 7 การกระจายจำนวนเม็ดยาในหนึ่งสัปดาห์

จำนวนเม็ดรวม ที่แนะนำใน 1 สัปดาห์	การกระจายจำนวนเม็ดยาในแต่ละวัน						
	จันทร์	อังคาร	พุธ	พฤหัสบดี	ศุกร์	เสาร์	อาทิตย์
3	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0
3.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
4.5	0.5	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5
5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5
5.5	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1
6	1	0.5	1	1	0.5	1	1
6.5	1	1	1	1	1	1	0.5
7	1	1	1	1	1	1	1
7.5	1	1	1	1	1	1	1.5
8	1	1	1	1	1	1	2
8.5	1.5	1	1.5	1	1.5	1	1
9	1	2	1	1	2	1	1
9.5	1.5	1	1.5	1.5	1	1.5	1.5
10	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1
10.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
11	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2
11.5	1.5	2	1.5	1.5	2	1.5	1.5
12	2	1.5	2	1.5	2	1.5	1.5
12.5	1.5	2.5	1.5	1.5	2.5	1.5	1.5
13	2	1.5	2	2	1.5	2	2
13.5	2	2	2	2	2	2	1.5
14	2	2	2	2	2	2	2
14.5	2	2	2	2	2	2	2.5
15	2	2	2	2	2	2	3
15.5	2.5	2	2.5	2	2.5	2	2
16	2	3	2	2	3	2	2
16.5	2.5	2	2.5	2.5	2	2.5	2.5
17	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2
17.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
18	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	3
18.5	2.5	3	2.5	2.5	3	2.5	2.5
19	3	2.5	3	2.5	3	2.5	2.5
19.5	2.5	3	2.5	3	2.5	3	3
20	3	2.5	3	3	2.5	3	3

แบบสอบถามความพึงพอใจในการใช้ Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol)

คำชี้แจง แบบสอบถามนี้เป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัย เรื่อง การใช้แนวทางการปรับยารวาร์ฟารินโดยมีทีทีอาร์ และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค เพื่อศึกษาความพึงพอใจในการ Warfarin Dosing Nomogram

ผู้วิจัย นายแพทย์ไพสิฐ โกสุม

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ ชาย หญิง
2. อายุ 10-20 ปี 21-30 ปี 31-40 ปี 41-50 ปี 51-60 ปี 60 ปีขึ้นไป
3. สถานภาพ Resident Fellow Staff
 เกษีษกร พยาบาล อื่นๆ ระบุ.....

ส่วนที่ 2 แบบสอบถามความพึงพอใจต่อแนวทางการใช้ Warfarin Dosing Nomogram

- เกณฑ์การประเมิน
- | | |
|---------|--------------------|
| ระดับ 1 | หมายถึง น้อยที่สุด |
| ระดับ 2 | หมายถึง น้อย |
| ระดับ 3 | หมายถึง ปานกลาง |
| ระดับ 4 | หมายถึง มาก |
| ระดับ 5 | หมายถึง มากที่สุด |

โปรดใส่ / ลงในช่องที่ตรงกับความพึงพอใจของท่านมากที่สุด

รายการประเมิน	ระดับความพึงพอใจ				
	1	2	3	4	5
1. ความถูกต้องตามหลักวิชาการ					
2. ความสะดวกในการใช้งาน					
3. ลดความคลาดเคลื่อนในการคำนวณปรับขนาดยา					
4. ความรวดเร็วในการใช้งาน					
5. มีประโยชน์มากกว่าการคำนวณแบบเดิม					
6. สามารถประยุกต์ใช้กับคลินิกอื่นๆ ได้					
7. ความพึงพอใจในภาพรวม					

ส่วนที่ 3 ข้อเสนอแนะ

.....

.....

3.5 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่มารับการรักษาที่คลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยแพทย์ และทีมวิจัยจะเป็นผู้เข้าไปประเมินว่าผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์การเข้าสู่การวิจัยหรือไม่

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

3.6.1 เก็บรวบรวมข้อมูลจากคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย

3.6.2 ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และ/หรือ เภสัชกรหรือพยาบาลประจำคลินิก

3.6.3 ผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และ/หรือ เภสัชกรหรือพยาบาลประจำคลินิก

3.6.4 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

- **ตัวแปรอิสระ** คือ การปรับยา วาร์ฟารินโดยใช้แนวทางการรักษาโดยมี TTR-INR เป็นตัวช่วย (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) โดยใช้ warfarin dosing nomogram
- **ตัวแปรตาม** คือ ระดับ TTR ของอาสาสมัคร, อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมอง การเสียชีวิต และการเกิดภาวะเลือดออก
- **ตัวแปรควบคุม** คือ อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณมาก, การออกกำลังกาย, การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาตามแพทย์สั่ง (compliance), การใช้ยาอื่นร่วมที่มีผลต่อยา วาร์ฟาริน, สภาวะที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย (comorbidities)
- **เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้** แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, PT, INR, TTR (วิธี Rosendaal method โดยใช้โปรแกรม WARN Registry)

3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (Study limitations)

3.7.1 เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเพียง 1 แหล่งคือ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.7.2 การวิจัยนี้ต้องใช้ยาผู้เข้าร่วมวิจัยกลับไปรับประทานเองที่บ้าน จึงไม่สามารถว่าผู้ป่วยจะทานยาถูกต้องสม่ำเสมอหรือไม่ แต่การแนะนำ พูดคุยทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด การติดตามผลเป็นระยะ และการตรวจสอบปริมาณยาที่เหลือว่าใช้ในปริมาณตามที่กำหนด คิดว่าน่าจะพอช่วยแก้ปัญหาได้

3.8 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการ

ตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเพียงเท่านั้น

3.9 การรวบรวมข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis and Statistics)

- 3.9.1 นำเสนอข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ, การรักษาที่ได้รับ, comorbid disease ที่พบร่วม แสดงเป็นจำนวน และเปอร์เซ็นต์ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน นำเสนอข้อมูล ในรูปแบบตาราง กราฟ และแผนภูมิ
- 3.9.2 ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ 2 กลุ่มที่ไม่เป็นอิสระต่อกันสรุปเป็น mean ทดสอบโดย McNemar's Chi-square test และ paired t-test (กำหนดค่า p-value <0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ)
- 3.9.3 ใช้ program SPSS version 28 for window ในการประมวลผลข้อมูล

3.10 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

- 3.10.1 **หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)** คือ โดยการขอความยินยอมจากผู้ป่วยให้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการวิจัย ผู้วิจัยจะเคารพในการเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร โยการศึกษาครั้งนี้จะไม่ระบุ Hospital Number (HN) ในการเชื่อมโยงข้อมูลของผู้ป่วย แต่ทีมผู้วิจัยจะเก็บชื่อและเบอร์โทรศัพท์เพื่อติดตามระหว่างทำการศึกษาเท่านั้น และข้อมูลที่ได้จากการศึกษารวมทั้งประวัติของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ซึ่งจะไม่นำเสนอข้อมูลรายบุคคล
- 3.10.2 **หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)** คือ การวิจัยนี้มีความเสี่ยงเพียงเล็กน้อยกับอาสาสมัคร ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifiers ที่ระบุถึงตัวอาสาสมัคร ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ จากการเข้าร่วมการวิจัย แต่ผลการศึกษาจากการวิจัยนี้จะนำไปสู่การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ดีขึ้นในอนาคต
- 3.10.3 **หลักความยุติธรรม (Justice)** คือมีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน และหากอาสาสมัครไม่ได้เข้าร่วมการวิจัย ก็ยังคงได้รับการรักษาตามมาตรฐานการรักษาเช่นเดิม

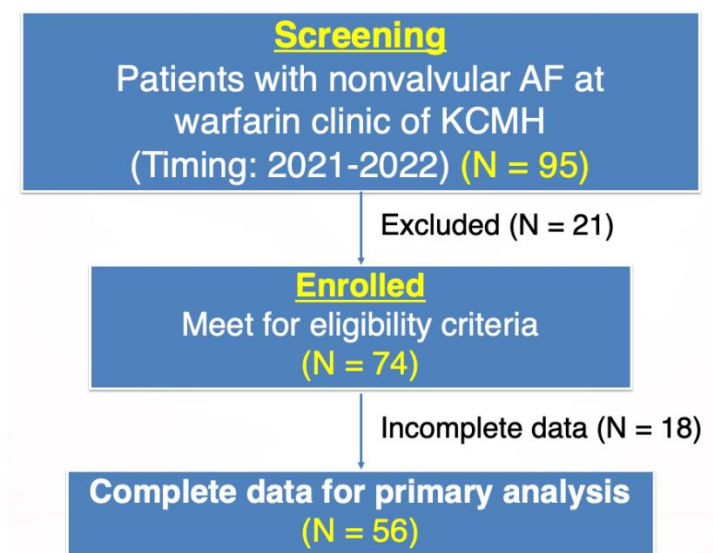
บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

อยู่ในช่วงเดือนกุมภาพันธ์ 2564 จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2565 มีผู้ป่วยหัวใจภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ไม่ได้มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมทรัล มาติดตามที่คลินิกวารฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จำนวน 95 ราย ได้มีการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาจำนวน 21 ราย (จำนวน 15 ราย ไม่สะดวกมาติดตามอาการตามนัดที่ระบุไว้ใน Protocol การวิจัย หรือมีปัญหาด้านการเดินทาง, จำนวน 2 ราย ขอปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา, จำนวน 3 ราย แพทย์เจ้าของไข้ระบุเป้าหมายของการรักษา INR ที่นอกเหนือจาก 2-3, จำนวน 1 ราย มีค่า INR เกินขนาด (INR >4.99) ในวันที่เข้าร่วมการวิจัย) และผู้ป่วยที่สามารถนำมาวิเคราะห์ข้อมูลได้ทั้งหมดจำนวน 56 ราย (จำนวน 18 ราย ขาดความสมบูรณ์ของข้อมูล เช่น ยังไม่ครบ 6 เดือนหลังเริ่มการวิจัย ทำให้ไม่สามารถคำนวณค่า TTR ได้)

ภาพที่ 2 แผนภูมิแสดงผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการวิจัย



4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ไม่ได้มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมทรัล ซึ่งมาติดตามที่คลินิกวารฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จำนวน 56 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ

ละ 50 อายุเฉลี่ย 72 ± 11 ปี ค่าเฉลี่ยของค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LV ejection fraction, LVEF) ร้อยละ 55.98 ± 15.39 (จำแนกผู้ป่วยตามค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มี $LVEF \leq 40\%$ จำนวน 9 ราย (คิดเป็นร้อยละ 17.31), $LVEF 41-49\%$ จำนวน 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 13.46), $LVEF \geq 50\%$ จำนวน 36 ราย (คิดเป็นร้อยละ 69.23))

ด้านโรคประจำตัวของผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 25 ราย (ร้อยละ 44.64) เคยมีประวัติภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) มาก่อน จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 35.71) เป็นเบาหวาน (diabetes mellitus) จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 57.14) เป็นความดันโลหิตสูง (hypertension) จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 46.43) เป็นไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 21.43) มีประวัติภาวะหลอดเลือดสมอง (old ischemic or hemorrhagic stroke) จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 32.14) เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 14.29) เคยผ่านการฉีดสตีสวนหัวใจและหลอดเลือดใส่บอลลูน/ขดลวด (Prior PCI) จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 8.93) เคยผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจมาก่อน (Prior CABG) จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 21.43) เป็นภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง ระยะที่ 3 ขึ้นไป (CKD stage ≥ 3) จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.79) เป็นภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง ระยะที่ 5 ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (ESRD) จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.79) เป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease: PAD) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.57) มีภาวะตับแข็ง (cirrhosis) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.57) มีภาวะปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 7.14) มีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea: OSA) และผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 10.71) มีโรคมะเร็ง (cancer) ร่วมด้วย

ด้านยาโรคประจำตัวที่ใช้อยู่ปัจจุบัน ผู้ป่วยทุกรายใช้ยาแอสไพริน (warfarin) ขนาดยาเฉลี่ย 21.02 ± 9.69 มิลลิกรัม/สัปดาห์ (ค่ามัธยฐาน (Median) เท่ากับ 18 มิลลิกรัม/สัปดาห์) จำนวน 46 ราย (ร้อยละ 82.14) ได้รับยากลุ่ม statin จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3.57) ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด aspirin จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3.57) ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่ม P2Y12 inhibitor (clopidogrel) จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 50) ได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 12.50) ได้รับยา spironolactone จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 73.21) ได้รับยากลุ่ม beta blocker จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 19.64) ได้รับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme (ACEI) จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 28.57) ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.57)

ได้รับยา Sacubitril/Valsartan (ARNI) จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 12.50) ได้รับยา digoxin จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.57) ได้รับยา hydralazine จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 7.14) ได้รับยาในกลุ่ม nitrate

ด้าน Cardiac implantable electronic device (CIED) พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 16.07) ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิดถาวร (permanent pacemaker: PPM) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.57) ได้รับการใส่เครื่องช็อกไฟฟ้าหัวใจ (implantable cardioverter defibrillator: ICD) และไม่พบผู้ป่วยรายใดที่ได้รับการใส่ cardiac resynchronization therapy (CRT)

ด้านหัตถการจี้ไฟฟ้าหัวใจ พบผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.36) เคยได้รับการรักษาด้วยการจี้ไฟฟ้าหัวใจเพื่อกลับจังหวะหัวใจ (radiofrequency ablation: RFA)

ด้านผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ค่าเฉลี่ย hemoglobin (Hb) 12.66 ± 2.00 กรัม/เดซิลิตร, Hematocrit (Hct) ร้อยละ 38.59 ± 5.69 , เกล็ดเลือด (Platelet) $221,200 \pm 70,560$ ลูกบาศก์มิลลิเมตร, Blood urea nitrogen (BUN) 20.31 ± 11.61 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, Creatinine (Cr) 1.23 ± 0.67 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, โซเดียม (sodium, Na) 140.04 ± 2.40 มิลลิโมล/ลิตร, โพแทสเซียม (potassium, K) 4.11 ± 0.44 มิลลิโมล/ลิตร, คลอไรด์ (chloride, Cl) 104.62 ± 3.27 มิลลิโมล/ลิตร, ไบคาร์บอเนต (bicarbonate, HCO_3) 27.72 ± 2.93 มิลลิโมล/ลิตร, อัลบูมิน (albumin) 3.78 ± 0.72 กรัม/เดซิลิตร, Total bilirubin (TB) 0.91 ± 0.54 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, Direct bilirubin (DB) 0.44 ± 0.30 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, (Aspartate aminotransferase: AST (SGOT) 25.48 ± 9.75 ยูนิต/ลิตร, Alanine transaminase: ALT (SGPT) 22.28 ± 11.17 ยูนิต/ลิตร, และ Alkaline phosphatase (ALP) 86.23 ± 39.27 ยูนิต/ลิตร

คะแนนความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดสมอง และภาวะเลือดออก ซึ่งประกอบไปด้วย CHA2DS2-VASc score 3.82 ± 1.82 , HAS-BLED score 2.13 ± 1.01 , SAME-TTR2R2 score 3.30 ± 0.74

ค่าทีทีอาร์ (time in therapeutic range, TTR) ตั้งต้นของผู้ป่วยเฉลี่ยร้อยละ 61.92 ± 21.65 (ค่ามัธยฐาน (Median) ร้อยละ 60.91) โดยหากจำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ 1 (ค่าทีทีอาร์น้อยกว่าร้อยละ 65) มีจำนวน 33 ราย (ร้อยละ 58.93) และกลุ่มที่ 2 (ค่าทีทีอาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) มีจำนวน 23 ราย (ร้อยละ 41.07)

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristics	N (%) or Mean \pm SD
General information	
Age (years)	72 \pm 11
Female	28 (50)
LV systolic function (LVEF)	55.98 \pm 15.39
LVEF \leq 40%	9 (17.31)
LVEF 41-49%	7 (13.46)
LVEF \geq 50%	36 (69.23)
Characteristics	N (%) or Mean \pm SD
Medical history	
Heart failure	25 (44.64)
Diabetes mellitus	20 (35.71)
Coronary artery disease	18 (32.14)
Prior PCI	8 (14.29)
Prior CABG	5 (8.93)
Hypertension	32 (57.14)
Dyslipidemia	26 (46.43)
Old ischemic or hemorrhagic stroke	12 (21.43)
CKD stage \geq 3	12 (21.43)
End stage renal disease (ESRD)	1 (1.79)
Peripheral arterial disease (PAD)	1 (1.79)
Cirrhosis	2 (3.57)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	2 (3.57)
Obstructive sleep apnea (OSA)	4 (7.14)
Cancer	6 (10.71)
Cardiac implantable electronic device (CIED)	
Permanent pacemaker (PPM)	9 (16.07)
Implantable cardioverter defibrillator (ICD)	2 (3.57)
Cardiac resynchronization therapy (CRT)	0 (0)

Characteristics	N (%) or Mean \pm SD
Procedure	
AF Radiofrequency ablation (RFA)	3 (5.36)
Atrioventricular node (AV node) ablation	0 (0)
Medications	
Furosemide	28 (50)
Spironolactone	7 (12.50)
Statin	46 (82.14)
Beta blocker	41 (73.21)
Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)	11 (19.64)
Medications	
Angiotensin receptor blocker (ARB)	16 (28.57)
Sacubitril/Valsartan (ARNI)	2 (3.57)
Digoxin	7 (12.50)
Hydralazine	2 (3.57)
Nitrate	4 (7.14)
Warfarin (dose: mg/week)	21.02 \pm 9.69 (Mean 18)
Aspirin	1 (1.79)
P2Y12 inhibitor (Clopidogrel)	1 (1.79)
Laboratory investigation	
Hemoglobin (g/dL)	12.66 \pm 2.00
Hematocrit (%)	38.59 \pm 5.69
Platelet (cu.mm ²)	221,200 \pm 70,560
Blood urea nitrogen (mg/dL)	20.31 \pm 11.61
Creatinine (mg/dL)	1.23 \pm 0.67
Sodium (mmol/L)	140.04 \pm 2.40
Potassium (mmol/L)	4.11 \pm 0.40
Chloride (mmol/L)	104.62 \pm 3.27
Bicarbonate (mmol/L)	27.20 \pm 2.93
Albumin (g/dL)	3.78 \pm 0.72

Characteristics	N (%) or Mean \pm SD
Laboratory investigation (Cont.)	
Total bilirubin (mg/dL)	0.91 \pm 0.54
Direct bilirubin (mg/dL)	0.44 \pm 0.30
Aspartate aminotransferase: AST (SGOT) (U/L)	25.48 \pm 9.75
Alanine transaminase: ALT (SGPT) (U/L)	22.28 \pm 11.17
Alkaline phosphatase (ALP) (U/L)	86.23 \pm 39.27

ตารางที่ 9 แสดงค่าคะแนนความเสี่ยงของผู้ป่วย

Risk scores	N (%) or Mean \pm SD
CHA2DS2-VASc score	
Total score	3.82 \pm 1.82
C (Congestive heart failure or LV dysfunction)	25 (44.64)
H (Hypertension)	36 (64.29)
A2 (Age \geq 75 years)	24 (35.71)
D (Diabetes)	20 (35.71)
S2 (Stroke/TIA/thromboembolism)	11 (19.64)
V (Vascular diseases: Prior MI, PAD, aortic plaque)	16 (28.57)
A (Age 65-74 years)	19 (33.93)
S (Sex: female)	28 (50)
HAS-BLED score	
Total score	2.13 \pm 1.01
H (Hypertension: SBP > 160 mmHg)	36 (64.29)
A (Abnormal) Renal: dialysis, transplant, Cr > 2.6 mg/dL Liver: cirrhosis, TB > 2X ULN, AST/ALT > 3X ULN	36 (64.29)
S (stroke)	11 (19.64)
B (Bleeding tendency or predisposition)	2 (3.57)
L (Labile INR: unstable/high INR, or TTR < 60%)	22 (39.29)
E (Elderly: Age > 65 years, extreme fragility)	39 (69.64)

Risk scores	N (%) or Mean \pm SD
HAS-BLED score (Cont.)	
D (Drug or alcohol) Drug: concomitant antiplatelet or NSAIDs use Alcohol (\geq 8 drinks/week)	2 (3.57)
SAMe-TT2R2 score	
Total score	3.30 \pm 0.74
S (Sex: female)	28 (50)
A (Age < 60 years)	7 (12.5)
Me: Medical history \geq 2 comorbidities (HTN, DM, CAD, PAD, HF, previous stroke, pulmonary disease, and hepatic or renal disease)	33 (58.93)
T (Treatment: interacting drugs, e.g., amiodarone)	1 (1.79)
T2 (Tobacco within 2 years)	0 (0)
R2 (Race: non-Caucasian)	56 (100)

ตารางที่ 10 แสดงค่า TTR ของผู้ป่วยตั้งต้น

Baseline TTR	N (%) or Mean \pm SD
TTR (%)	61.92 \pm 21.65
Group 1 (TTR < 65%)	33 (58.93)
Group 2 (TTR \geq 65%)	23 (41.07)

4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

ผลการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่อาร์น้อยกว่าร้อยละ 65 มีจำนวน 33 ราย (คิดเป็นร้อยละ 58.93) และกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่อาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 มีจำนวน 23 ราย (คิดเป็นร้อยละ 21.65) จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 56 ราย โดยมีลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มของที่อาร์ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่อาร์น้อยกว่าร้อยละ 65 และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่อาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65

Characteristics	All patients (n=56) N (%) or Mean ± SD	TTR < 65% (n=33) N (%) or Mean ± SD	TTR ≥ 65% (n=23) N (%) or Mean ± SD	P value
General information				
Age (years)	72 ± 11	73 ± 12	70 ± 10	0.278
Female	28 (50)	16 (48.48)	12 (52.17)	0.786
LV systolic function (LVEF)	55.98 ± 15.39	55.76 ± 16.18	56.37 ± 14.32	0.892
LVEF ≤ 40%	9 (17.31)	6 (18.18)	3 (15.79)	0.911
LVEF 41-49%	7 (13.46)	5 (15.15)	2 (10.53)	
LVEF ≥ 50%	36 (69.23)	22 (66.67)	14 (73.68)	
Medical history				
Heart failure	25 (44.64)	16 (48.48)	9 (39.13)	0.488
Diabetes mellitus	20 (35.71)	11 (33.33)	9 (39.13)	0.656
Coronary artery disease	18 (32.14)	11 (33.33)	7 (30.43)	0.819
Prior PCI	8 (14.29)	5 (15.15)	3 (13.04)	1.000
Prior CABG	5 (8.93)	2 (6.06)	3 (13.04)	0.392
Hypertension	32 (57.14)	17 (51.52)	15 (65.22)	0.308
Dyslipidemia	26 (46.43)	15 (45.45)	12 (52.17)	0.621
Old CVA	12 (21.43)	8 (24.24)	4 (17.39)	0.743
CKD stage ≥ 3	12 (21.43)	10 (30.30)	2 (8.70)	0.053
ESRD	1 (1.79)	1 (3.03)	0 (0)	1.000
PAD	1 (1.79)	1 (3.03)	0 (0)	1.000
Cirrhosis	2 (3.57)	1 (3.03)	1 (4.35)	1.000
COPD	2 (3.57)	1 (3.03)	1 (4.35)	1.000
OSA	4 (7.14)	1 (3.03)	3 (39.13)	0.295
Cancer	6 (10.71)	15 (15.15)	1 (4.35)	0.383

Characteristics	All patients (n=56) N (%) or Mean \pm SD	TTR < 65% (n=33) N (%) or Mean \pm SD	TTR \geq 65% (n=23) N (%) or Mean \pm SD	P value
Cardiac implantable electronic device (CIED)				
PPM	9 (16.07)	6 (18.18)	3 (13.04)	0.607
ICD	2 (3.57)	2 (6.06)	0 (0)	0.507
CRT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Procedure				
AF RFA	3 (5.36)	1 (3.03)	2 (8.70)	0.562
AV node ablation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Medications				
Furosemide	28 (50)	18 (54.55)	10 (43.48)	0.415
Spironolactone	7 (12.50)	5 (15.15)	2 (8.70)	0.688
Statin	46 (82.14)	29 (87.88)	17 (73.91)	0.179
Beta blocker	41 (73.21)	25 (75.76)	16 (69.57)	0.607
ACEI	11 (19.64)	7 (21.21)	3 (39.13)	0.723
ARB	16 (28.57)	7 (21.21)	4 (17.39)	0.144
Sacubitril/Valsartan (ARNI)	2 (3.57)	2 (6.06)	0 (0)	0.507
Digoxin	7 (12.50)	5 (15.15)	2 (8.70)	0.688
Hydralazine	2 (3.57)	2 (6.06)	0 (0)	0.507
Nitrate	4 (7.14)	4 (12.12)	0 (0)	0.136
Warfarin (dose: mg/week)	21.02 \pm 9.69 (Mean 18)	22.33 \pm 11.12 (Mean 19.5)	19.13 \pm 9.98 (Mean 18)	0.363
Aspirin	1 (1.79)	0 (0)	1 (4.35)	0.411
P2Y12 inhibitor (Clopidogrel)	1 (1.79)	1 (3.03)	0 (0)	1.000
Laboratory investigation				
Hemoglobin (g/dL)	12.66 \pm 2.00	12.24 \pm 2.10	13.27 \pm 1.69	0.055
Hematocrit (%)	38.59 \pm 5.69	37.36 \pm 5.88	40.36 \pm 5.00	0.055

Characteristics	All patients (n=56) N (%) or Mean \pm SD	TTR < 65% (n=33) N (%) or Mean \pm SD	TTR \geq 65% (n=23) N (%) or Mean \pm SD	P value
Laboratory investigation (Cont.)				
Platelet (cu.mm ²)	221,200 \pm 70,560	229,180 \pm 78,250	209,740 \pm 57,530	0.315
Blood urea nitrogen (mg/dL)	20.31 \pm 11.61	23.52 \pm 13.75	15.50 \pm 4.25	0.010
Creatinine (mg/dL)	1.23 \pm 0.67	1.34 \pm 0.82	1.06 \pm 0.32	0.212
Sodium (mmol/L)	140.04 \pm 2.40	139.70 \pm 2.63	140.55 \pm 1.95	0.314
Potassium (mmol/L)	4.11 \pm 0.40	4.16 \pm 0.41	4.03 \pm 0.38	0.241
Chloride (mmol/L)	104.62 \pm 3.27	104.15 \pm 3.92	105.32 \pm 1.81	0.144
Bicarbonate (mmol/L)	27.20 \pm 2.93	27.24 \pm 2.84	27.14 \pm 3.12	0.897
Albumin (g/dL)	3.78 \pm 0.72	3.73 \pm 0.42	3.85 \pm 1.01	0.046
Total bilirubin (mg/dL)	0.91 \pm 0.54	0.97 \pm 0.58	0.81 \pm 0.45	0.353
Direct bilirubin (mg/dL)	0.44 \pm 0.30	0.48 \pm 0.34	0.37 \pm 0.21	0.271
AST (SGOT) (U/L)	25.48 \pm 9.75	25.36 \pm 9.12	25.67 \pm 10.90	0.901
ALT (SGPT) (U/L)	22.28 \pm 11.17	20.15 \pm 9.05	25.62 \pm 13.44	0.126
ALP (U/L)	86.23 \pm 39.27	94.36 \pm 44.94	74.26 \pm 25.64	0.068

ตารางที่ 12 แสดงค่าคะแนนความเสี่ยงเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่อาร์น้อยกว่าร้อยละ 65 และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่อาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65

Characteristics	All patients (n=56) N (%) or Mean ± SD	TTR < 65% (n=33) N (%) or Mean ± SD	TTR ≥ 65% (n=23) N (%) or Mean ± SD	P value
CHA2DS2-VASc score				
Total score	3.82 ± 1.82	3.97 ± 1.90	3.61 ± 1.73	0.436
C	25 (44.64)	19 (57.58)	6 (26.09)	0.020
H	36 (64.29)	18 (54.55)	18 (78.26)	0.068
A2	24 (35.71)	16 (48.48)	8 (34.78)	0.308
D	20 (35.71)	12 (36.36)	8 (34.78)	0.903
S2	11 (19.64)	6 (18.18)	5 (21.74)	0.742
V	16 (28.57)	11 (33.33)	5 (21.74)	0.345
A	19 (33.93)	11 (33.33)	8 (34.78)	0.910
S	28 (50)	16 (48.48)	12 (52.17)	0.786
HAS-BLED score				
Total score	2.13 ± 1.01	2.39 ± 1.09	1.74 ± 0.75	0.016
H	36 (64.29)	18 (54.55)	18 (78.26)	0.068
A	36 (64.29)	6 (18.18)	1 (4.35)	0.220
S	11 (19.64)	6 (18.18)	5 (21.74)	0.742
B	2 (3.57)	2 (6.06)	0 (0)	0.507
L	22 (39.29)	22 (66.67)	0 (0)	<0.001
E	39 (69.64)	24 (72.73)	15 (65.22)	0.548
D	2 (3.57)	1 (3.03)	1 (4.35)	1.000
SAMe-TT2R2 score				
Total score	3.30 ± 0.74	3.21 ± 0.60	3.43 ± 0.90	0.249
S	28 (50)	16 (48.48)	12 (52.17)	0.786
A	7 (12.5)	4 (12.12)	3 (13.04)	1.000

Characteristics	All patients (n=56) N (%) or Mean \pm SD	TTR < 65% (n=33) N (%) or Mean \pm SD	TTR \geq 65% (n=23) N (%) or Mean \pm SD	P value
SAMe-TT2R2 score (Cont.)				
Me	33 (58.93)	20 (60.61)	13 (56.52)	0.261
T	1 (1.79)	0 (0)	1 (4.35)	0.411
T2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
R2	56 (100)	33 (100)	23 (100)	-

ตารางที่ 13 แสดงค่า TTR ของผู้ป่วยตั้งต้น เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์น้อยกว่าร้อยละ 65 และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าที่ทีอาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65

Baseline TTR	All patients (n=56)	TTR < 65% (n=33)	TTR \geq 65% (n=23)	P value
TTR (Mean \pm SD)	61.92 \pm 21.65	47.24 \pm 14.07	82.97 \pm 9.61	< 0.001
TTR (Median)	60.91	51.29	81.91	< 0.001

หลังจากที่มีการใช้แนวทางการปรับยา วาร์ฟาริน โดยมีที่อาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant) ณ คลินิก วาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ของผู้ป่วยทั้ง 56 ราย และได้คำนวณค่าที่ทีอาร์หลังใช้แนวทางฯ ที่ 6 เดือน พบว่าค่าที่ทีอาร์ของผู้ป่วยเฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.001) จากร้อยละ 61.92 \pm 21.65 (ค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับร้อยละ 60.91) เป็นร้อยละ 77.96 \pm 19.36 ค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับร้อยละ 65.56) โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 คือ ที่ทีอาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 จากจำนวน 23 ราย (คิดเป็นร้อยละ 41.07) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.001) เป็นจำนวน 43 ราย (คิดเป็นร้อยละ 78) ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 12

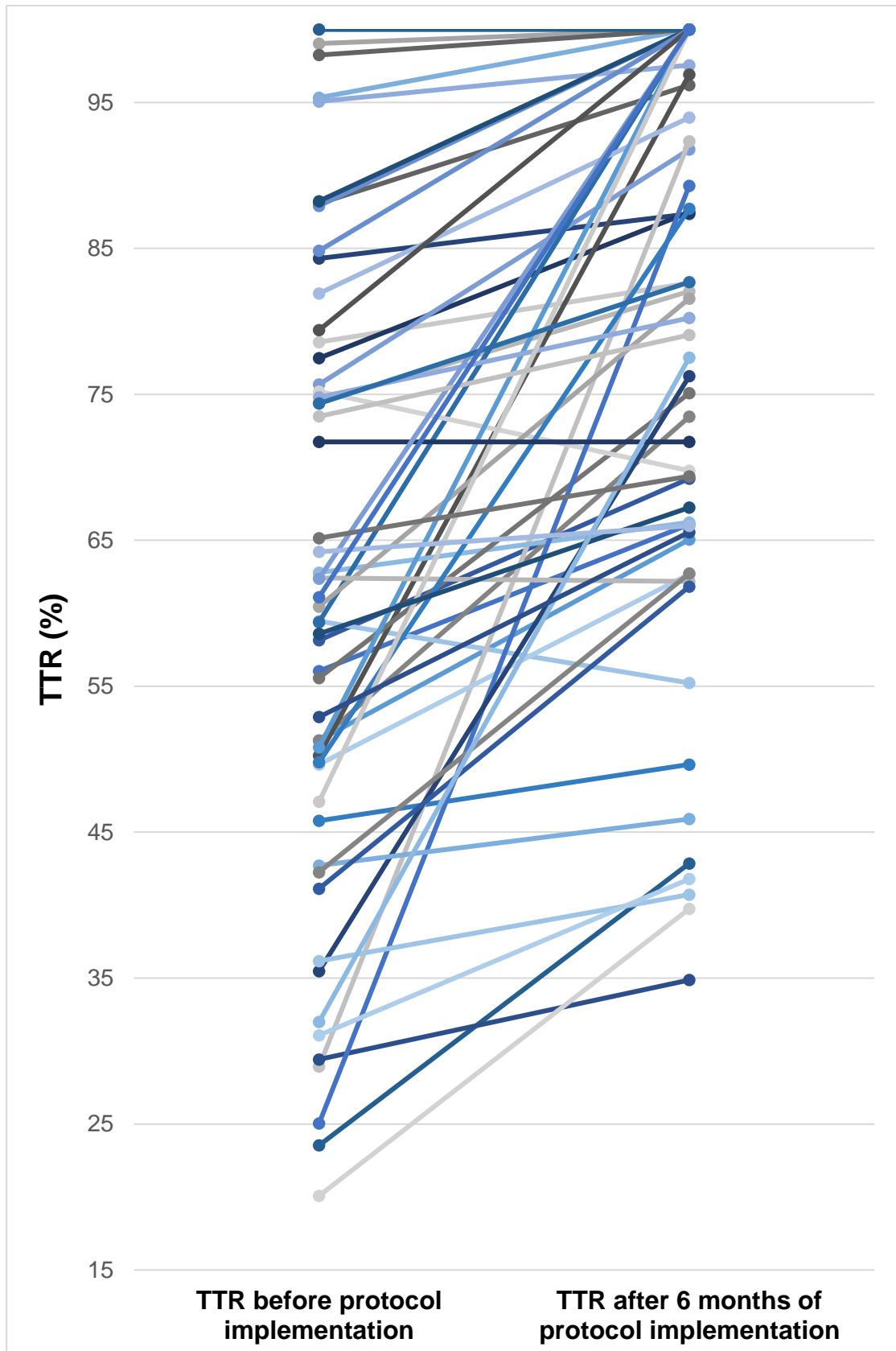
ตารางที่ 14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าทีอาร์ก่อนและหลังใช้แนวทางการปรับยาอาร์ฟารินโดยมีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน

TTR	Before protocol	After protocol 6 months	P value
TTR (Mean \pm SD) %	60.78 \pm 22.51	77.96 \pm 19.36	< 0.001
TTR (Median) %	59.96	80.23	< 0.001
Group 1: TTR < 65%, n (%)	33 (59)	12 (22)	< 0.001
Group 2: TTR \geq 65%, n (%)	23 (41)	43 (78)	< 0.001

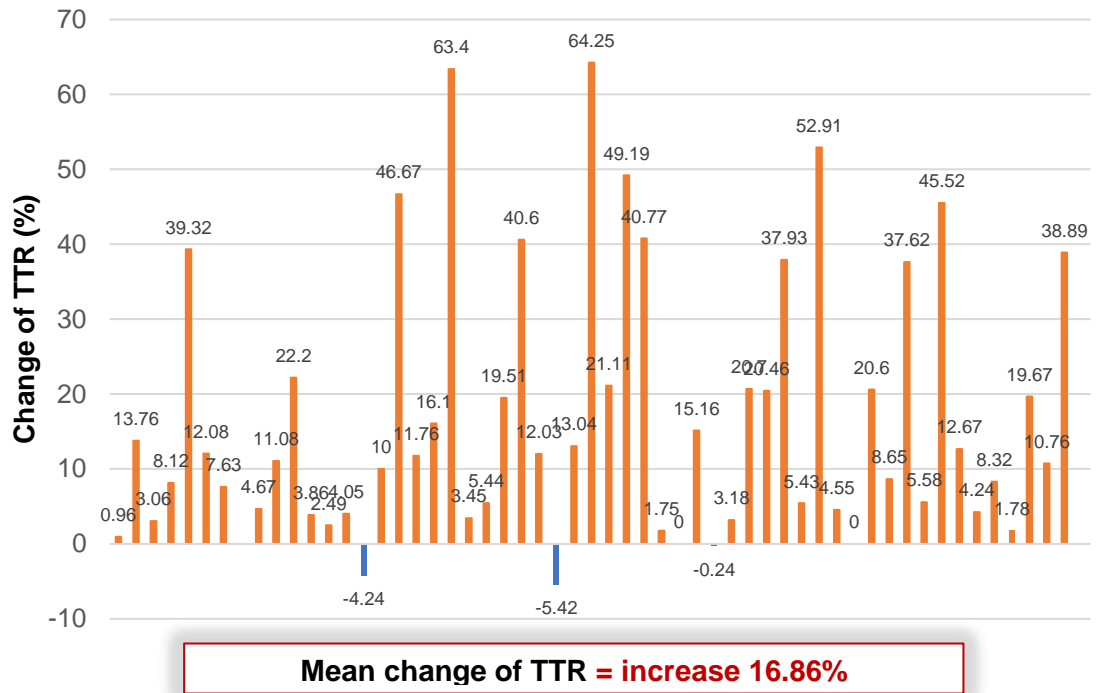
ระหว่างติดตามอาการมีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 ราย ด้วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรง (severe acute pancreatitis) ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะหลอดเลือดสมอง ลิ้มเลือดอุดตัน หรือภาวะเลือดออกรุนแรงในช่วง 6 เดือนของการติดตามอาการหลังใช้แนวทางการปรับยา

มีผู้ป่วย 1 รายเปลี่ยนจากการใช้ยาอาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ไม่ต้านวิตามินเค (non vitamin K oral anticoagulant: NOAC) คือยา Dabigatran และมีผู้ป่วย 1 รายถูกคัดออกจากงานวิจัยเนื่องจากแพทย์เจ้าของไข้ไม่ปฏิบัติตามแนวทางการปรับยา (protocol violation)

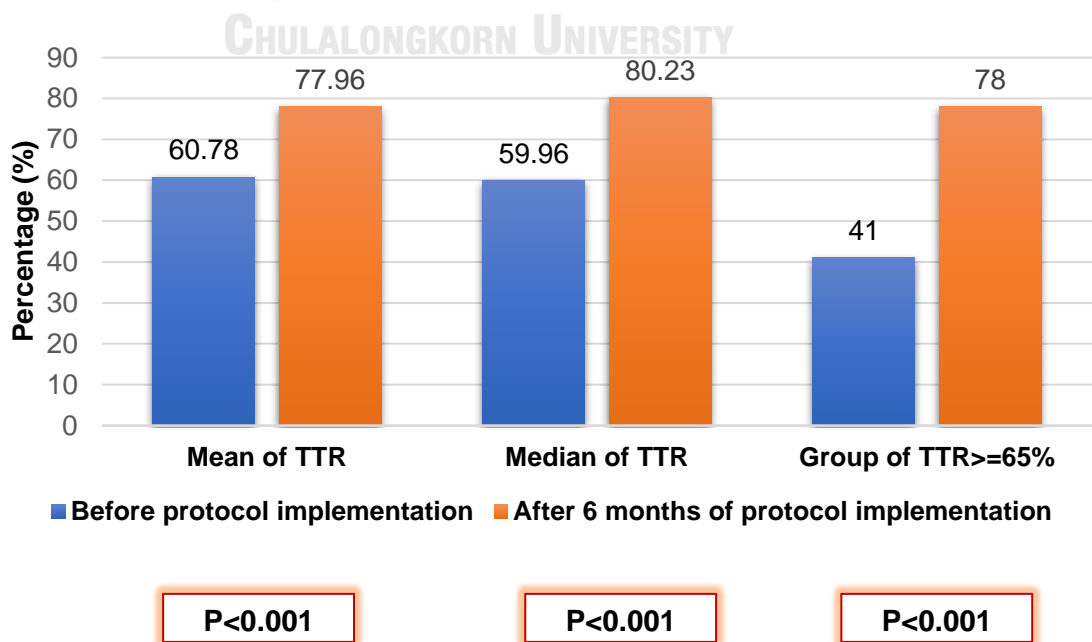
ภาพที่ 3 แผนภูมิแท่งแสดงค่าที่อาร์ของผู้ป่วยรายบุคคลของก่อนและหลังเริ่มใช้แนวทางการใช้ยา



ภาพที่ 4 แผนภูมิแท่งแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ถือาร์ในผู้ป่วย 55 รายก่อนและหลังใช้แนวทางการปรับยารพาริน โดยมีที่ถือาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน



ภาพที่ 5 แผนภูมิแท่งแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ถือาร์ก่อนและหลังใช้แนวทางการปรับยารพาริน โดยมีที่ถือาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน



การศึกษาความพึงพอใจและความสะดวกในการใช้แนวทางการปรับยา วาร์ฟาริน โดยมีที่อาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant) ได้จากการตอบแบบสอบถามที่แนบมาในบทที่ 3 มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

มีผู้ตอบแบบสอบถามทั้งหมด 16 ราย เป็นเพศหญิง 8 ราย (ร้อยละ 50) เพศชาย 8 ราย (ร้อยละ 50) โดยมีช่วงอายุ 21-30 ปี จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 12.5) อายุ 31-40 ปี จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 75) อายุ 41-50 ปี จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) และอายุ 51-60 ปี จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) โดยผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 62.5) เป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอด จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 18.8) เป็นอาจารย์แพทย์ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 12.5) เป็นเภสัชกร และจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) เป็นพยาบาล

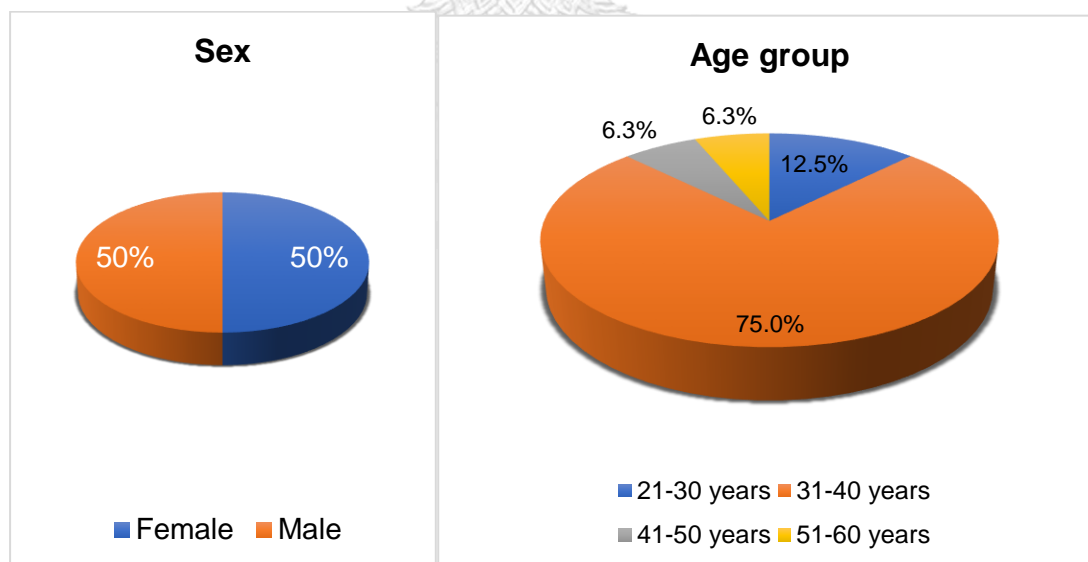
รายละเอียดของความพึงพอใจต่อแนวทางการใช้ Warfarin Dosing Nomogram แบ่งออกเป็นคะแนนความพึงพอใจ 5 คะแนนตั้งแต่ 1-5 จากน้อยไปมาก (1 หมายถึง ไม่เห็นด้วยอย่างยิ่ง 2 หมายถึง ไม่เห็นด้วย 3 หมายถึง เห็นด้วยปานกลาง 4 หมายถึง เห็นด้วยมาก 5 หมายถึง เห็นด้วยอย่างยิ่ง)

1. **ความถูกต้องตามหลักวิชาการ:** ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 75) เห็นด้วยอย่างยิ่ง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 18.8) เห็นด้วยมาก จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) เห็นด้วยปานกลาง
2. **ความสะดวกในการใช้งาน:** ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 75) เห็นด้วยอย่างยิ่ง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 18.8) เห็นด้วยมาก จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) เห็นด้วยปานกลาง
3. **สามารถลดความคลาดเคลื่อนในการคำนวณปรับขนาดยา วาร์ฟาริน:** ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 56.3) เห็นด้วยมาก จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 43.8) เห็นด้วยอย่างยิ่ง
4. **มีความรวดเร็วในการใช้งาน:** ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 56.3) เห็นด้วยอย่างยิ่ง จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 37.5) เห็นด้วยมาก จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) เห็นด้วยปานกลาง
5. **มีประโยชน์มากกว่าการคำนวณแบบเดิม:** ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 75) เห็นด้วยอย่างยิ่ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 25) เห็นด้วยมาก
6. **สามารถประยุกต์ใช้งานกับคลินิกอื่นๆ ได้:** ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 50) เห็นด้วยอย่างยิ่ง จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 50) เห็นด้วยมาก
7. **ความพึงพอใจในภาพรวม:** ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 75) เห็นด้วยอย่างยิ่ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 25) เห็นด้วยมาก

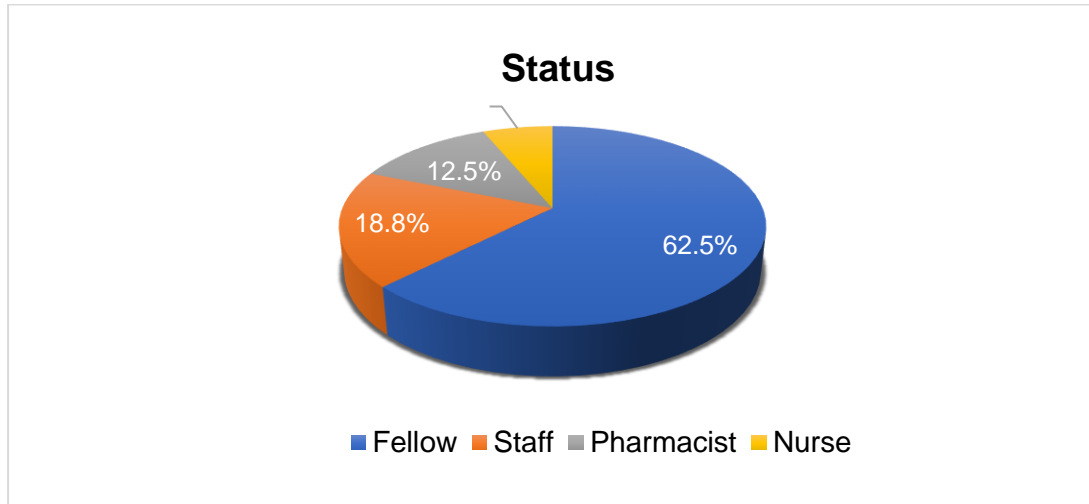
ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมประกอบด้วย

- เป็นวิธีที่น่าสนใจ หากมีแอปไว้ที่โต๊ะ OPD Heart Clinic น่าจะดี
- ควรพัฒนาให้เป็นระบบดิจิทัลร่วมด้วย
- หากพัฒนาต่อไปเป็นแอปพลิเคชัน เพื่อให้แพทย์นำไปใช้จะสะดวกมากขึ้น
- ช่วยทำให้สามารถติดตามและปรับไอเอ็นอาร์ได้ตามเป้าหมายมากขึ้น
- ผู้ป่วยบางรายอาจต้องปรับขนาดวิธีรับประทานตามความเหมาะสมของผู้ป่วยเฉพาะราย หรือปรับตามที่จะช่วยให้ผู้ป่วยร่วมมือในการรับประทานยา
- เนื่องจากผู้ป่วยในโครงการเป็น AF หากนำมาใช้ในผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือกลุ่มโรคอื่น
- กรณีผู้ป่วยกำหนดเป้าหมายไอเอ็นอาร์ 2-3 เมื่อติดตามค่าไอเอ็นอาร์ ค่าไม่อยู่ในช่วง 2-3 แต่ใกล้เป้าหมาย มาก เช่น 1.97 เป็นต้น ซึ่งต้องปรับเพิ่มยาตาม protocol พบผู้ป่วยบางรายที่กินยาขนาดเดิมมานานก่อนเข้าโครงการ และไอเอ็นอาร์ส่วนใหญ่ได้ตามเป้าหมายอยู่แล้ว
- ขอรบกวนขอทานขนาดเดิม อาจมีบางครั้งที่ไม่เป็นไปตาม protocol
- ช่วยให้การปรับยาอย่างมากขึ้น

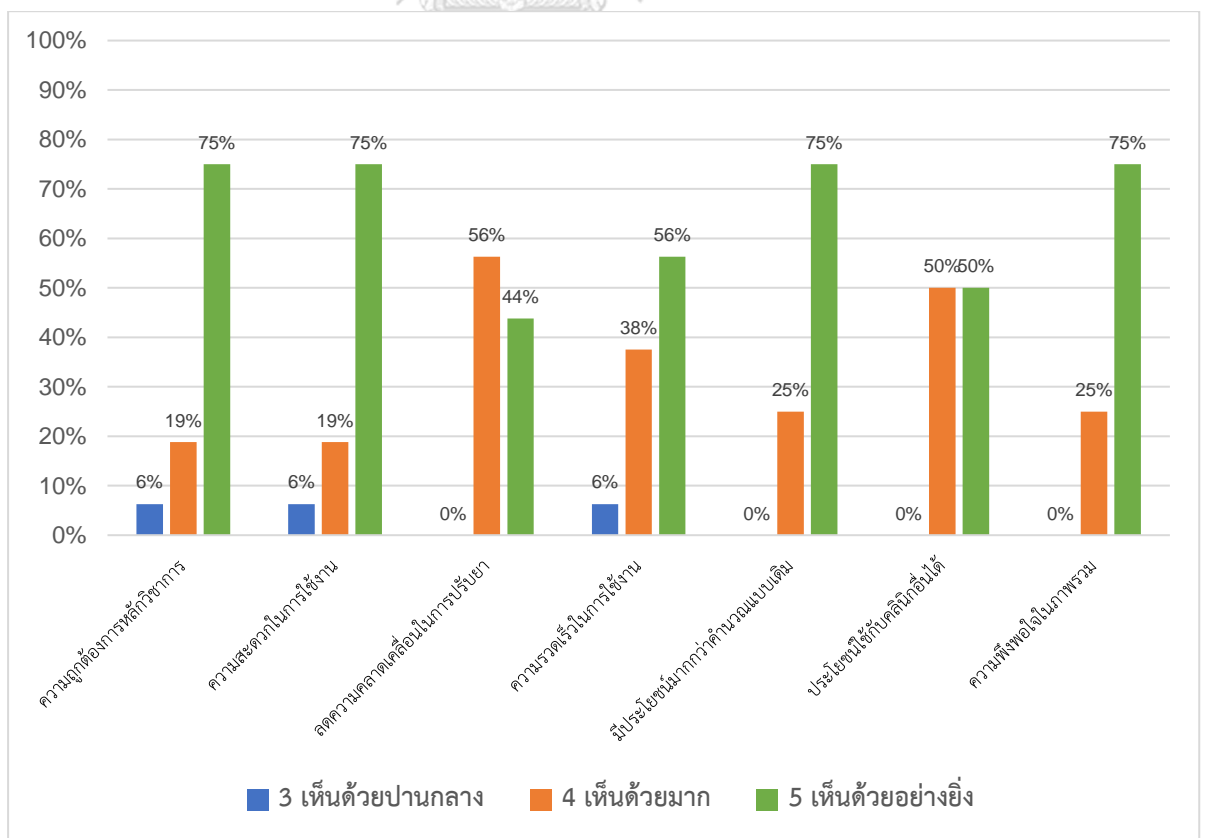
ภาพที่ 6 แผนภูมิวงกลมแสดงเพศและกลุ่มอายุของผู้ตอบแบบสอบถาม



ภาพที่ 7 แผนภูมิวงกลมแสดงสถานภาพของผู้ตอบแบบสอบถาม



ภาพที่ 8 แผนภูมิแท่งแสดงความพึงพอใจของการใช้แนวทางการปรับยาแอสไพรินโดยมีทีที่อาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant)



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากผลของการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมทรัลที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคหรือยาอาร์ฟาริน ซึ่งมารับบริการที่คลินิกอาร์ฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งงานวิจัยฉบับนี้ได้ใช้แนวทางการปรับยาอาร์ฟารินโดยใช้ TTR-INR เป็นตัวช่วย โดยดัดแปลงมาจาก Hamilton Dosing Nomogram และแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ของสมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาและติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยศึกษาผู้ป่วยในช่วงเวลา ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 รวบรวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 56 ราย โดยจะยึดค่า TTR เริ่มต้นของผู้ป่วยที่ก่อนหน้านี้ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. กลุ่มที่ระดับ TTR อยู่ในช่วงต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65)
2. กลุ่มที่ระดับ TTR อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65)

หลังจากที่มีการนำ Protocol มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย จะประเมินผลลัพธ์ดูที่การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TTR อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) รวมทั้งอุบัติการณ์ในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่นๆ การเกิดภาวะเลือดออก และการเสียชีวิต

จากการศึกษาพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ยาที่ผู้ป่วยได้รับ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ยกเว้นค่า BUN กลุ่มที่ TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 สูงกว่ากลุ่มที่ TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 และ Albumin กลุ่มที่ TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 ต่ำกว่ากลุ่มที่ TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65)

คะแนนความเสี่ยง CHA2DS2-VASc score ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ยกเว้นในรายละเอียดของ C (Congestive heart failure or LV dysfunction) ในกลุ่มที่ TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 สูงกว่ากลุ่มที่ TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) ส่วนคะแนน HAS-BLED score กลุ่มที่ TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 สูงกว่ากลุ่มที่ TTR มากกว่าหรือ

เท่ากับร้อยละ 65 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจแสดงกลุ่มที่ TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 อาจมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่ายกว่ากลุ่มที่มี TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 ส่วน SAME-TT2R2 score ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มีการศึกษาหาลำดับทางคลินิกที่สามารถทำนายว่าผู้ป่วย AF รายใดจะมีค่า TTR ที่ดีหลังจากได้รับยาแอสไพริน[35] เมื่อประเมินด้วย SAME-TT2R2 score พบว่า ค่า SAME-TT2R2 score ที่มากกว่า 2 คะแนนสัมพันธ์กับค่า TTR ที่ต่ำและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังนั้นผู้ป่วยที่มีค่า SAME-TT2R2 score สูงอาจเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เหมาะต่อการรักษาด้วยยาแอสไพรินหรือหากต้องได้รับยาแอสไพริน ควรเป็นกลุ่มที่ต้องเฝ้าระวังเพื่อปรับปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อค่า TTR[36, 37] ในการศึกษาผู้ป่วยมีค่า SAME-TT2R2 score เฉลี่ยเท่ากับ 3.30 ± 0.74 ซึ่งพบว่าจากการศึกษาก่อนหน้าจะสัมพันธ์กับค่า TTR ที่ต่ำและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ยังคงใช้ยาแอสไพรินในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมอง ซึ่งอาจแสดงให้เห็นถึงข้อจำกัดในการใช้ SAME-TT2R2 score ในผู้ป่วยชาวเอเชียเนื่องจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่พัฒนามาเป็น SAME-TT2R2 score เพื่อทำนายค่า TTR เป็นการศึกษาจากประชากรที่อาศัยในทวีปยุโรป ซึ่งจะสังเกตเห็นได้จากประชากรจากการศึกษาทุกคนจะมีค่าคะแนน 2 คะแนนเป็นอย่างน้อยจากปัจจัยที่ไม่ใช่คนผิวขาว

มีการศึกษาวิจัยที่ใช้พยากรณ์ในการใช้ยาแอสไพรินที่ไม่ได้ประสิทธิภาพในคนไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมทรัลนอกเหนือจาก SAME-TT2R2 score คือ ACACHE score ที่ศึกษาโดยนายแพทย์ปิโยรส เลิศสงวนสินชัย และคณะ จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่สามารถทำนายผู้ป่วย AF ที่มีค่า TTR ต่ำและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีสำหรับประชากรชาวไทย แต่อย่างไรก็ตาม คะแนน ACACHE score ยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อ validate ในประชากรขนาดใหญ่ต่อไป

ผลการศึกษาพบว่า หลังจากที่มีการใช้แนวทางการปรับยาแอสไพรินโดยมีทีทาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonist oral anticoagulant) ณ คลินิกแอสไพริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ของผู้ป่วยทั้ง 56 ราย และได้คำนวณค่าทีทาร์หลังใช้แนวทางฯ ที่ 6 เดือน พบว่า ค่าทีทาร์ของผู้ป่วยเฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.001) จากร้อยละ 61.92 ± 21.65 เป็นร้อยละ 77.96 ± 19.36 โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 คือ ทีทาร์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 จากจำนวน 23 ราย (คิดเป็นร้อยละ 41.07) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งพิจารณาข้อมูลกลุ่มและข้อมูลรายบุคคล (p value < 0.001) เป็นจำนวน 43 ราย (คิด

เป็นร้อยละ 78) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีในการใช้ Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) ซึ่งเห็นผลแม้ใช้ไปเพียงแค่ 6 เดือน

ระหว่างติดตามอาการมีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 ราย ด้วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรง (severe acute pancreatitis) ในการศึกษานี้ ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะหลอดเลือดสมอง เลือดออกอุดตัน หรือภาวะเลือดออกรุนแรงในช่วง 6 เดือนของการติดตามอาการหลังใช้แนวทางการปรับยาฯ อาจเป็นไปได้ว่า ต้องติดตามระยะยาวกว่านี้จึงจะเห็นถึงแนวโน้มของการลดลงของภาวะหลอดเลือดสมอง ภาวะเลือดออกรุนแรง และการเสียชีวิต แต่เนื่องจาก event rate ต่ำเกินไปจึงไม่สามารถทำนายการเกิดภาวะหลอดเลือดสมอง หรือภาวะเลือดออกรุนแรงได้

จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 1 รายเปลี่ยนจากการใช้ยาแวการ์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ไม่ต้านวิตามินเค (non vitamin K oral anticoagulant: NOAC) คือยา Dabigatran เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มี TTR เท่ากับร้อยละ 55 และหลังปรับยา warfarin ตามแนวทางฯ 2 ครั้งยังไม่ได้เป้าหมายของ INR และ TTR ยังคงน้อยกว่าร้อยละ 65 แพทย์เจ้าของไข้จึงเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม NOAC ซึ่งอาจบ่งชี้ถึงความตระหนักในการใช้ยาแวการ์ฟารินอย่างระมัดระวังถึงประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมอง หลังจากที่แพทย์เจ้าของไข้ได้เห็นการเปลี่ยนแปลงของ TTR ของผู้ป่วยในทุกครั้งที่ติดตามอาการรักษา

ผู้ป่วยเพียง 1 รายที่ถูกคัดออกจากรางงานวิจัยเนื่องจากแพทย์เจ้าของไข้ไม่ปฏิบัติตามแนวทางการปรับยาฯ (protocol violation) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การปรับยาโดยใช้ Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) น่าจะมีความสะดวกกับแพทย์เจ้าของไข้และใช้งานง่าย ซึ่งหลักฐานที่สนับสนุนสมมติฐานข้อนี้คือ การตอบแบบสอบถามที่ส่วนมากคิดว่า Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) ส่วนใหญ่มีความพึงใจมากหรือมากที่สุดในด้านความถูกต้องตามหลักวิชาการ ความสะดวกในการใช้งาน มีความรวดเร็วในการใช้งาน สามารถลดความคลาดเคลื่อนในการคำนวณการปรับขนาดยาแวการ์ฟาริน และมีประโยชน์มากกว่าการคำนวณแบบเดิม รวมทั้งสามารถประยุกต์ใช้งานกับคลินิกอื่นๆ นอกเหนือจากคลินิกแวการ์ฟารินได้ ซึ่งในอนาคตอาจจะพิจารณาขยายการใช้งานให้แพร่หลายมากขึ้นในคลินิกอื่นๆ เช่น คลินิกอายุรกรรมทั่วไป คลินิกโรคหัวใจ หรือคลินิกเฉพาะโรคอื่นๆ เป็นต้น

งานวิจัยฉบับนี้ (ข้อมูลตารางที่ 14) หลังจากใช้แนวทางการปรับยาแวการ์ฟารินโดย มีทีทีอาร์ และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของ

เลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าค่า TTR ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 60.78 ± 22.51 เป็นร้อยละ 77.96 ± 19.36 ($p < 0.001$) และมีกลุ่มที่ INR อยู่ในระดับเป้าหมาย (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 41 เป็นร้อยละ 78 ($p < 0.001$)

นอกจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยในคลินิก วาร์ฟารินที่มีเภสัชกรให้การดูแลและให้คำแนะนำจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าการดูแลผู้ป่วยที่ทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในคลินิกทั่วไป และไม่มีเภสัชกรดูแลแล้ว การใช้ warfarin adjustment protocol (ใช้ INR เป็นตัวช่วยเพียงอย่างเดียว) ก็แสดงให้เห็นการปรับปรุงของ TTR ของผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพมากกว่าการดูแลรักษาแบบทั่วไปที่ไม่ใช้ protocol (usual medical care) แต่งานวิจัยฉบับนี้ยังแสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ TTR-INR มาเป็นตัวช่วยใน warfarin adjustment protocol ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้ warfarin adjustment protocol โดยใช้ INR เป็นตัวช่วยเพียงอย่างเดียว ในคลินิกวาร์ฟาริน ซึ่งสามารถปรับมูลค่า TTR ของผู้ป่วยให้เพิ่มสูงขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการประยุกต์ใช้ทางคลินิกหากมีการใช้แนวทางการปรับยาวาร์ฟารินฯ โดยมี TTR และ INR เป็นตัวช่วยในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกในคลินิกอื่นๆ นอกเหนือจากคลินิกวาร์ฟาริน น่าจะมีประโยชน์อย่างมาก

5.2 สรุปผล

การศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคหรือยาวาร์ฟาริน พบว่า ยาวาร์ฟารินยังคงเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก พบว่าค่าทีไออาร์ของอาสาสมัครเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากมีการใช้แนวทางการปรับยาฯ เพียง 6 เดือนแรก มีความสะดวกในการใช้งาน Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) ดังนั้นการใช้แนวทางการปรับยาวาร์ฟารินโดยมีทีไออาร์และไอเอ็นอาร์น่าจะเป็นตัวช่วยหนึ่งในการปรับมูลค่าทีไออาร์ของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ถือเป็นการรักษามาตรฐานในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K

antagonist) ซึ่งยาที่มีใช้ในประเทศไทยคือ ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ส่วนอีกกลุ่มคือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants หรือ NOACs) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงที่ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด จึงอาจเรียกว่าเป็นยากลุ่ม direct oral anticoagulants หรือ DOACs

แม้ว่าปัจจุบันจะมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่นๆ ของยาวาร์ฟาริน และ NOACs ซึ่งพบว่ายากลุ่ม NOACs มีประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่นๆ ไม่ด้อยกว่าหรือมีประสิทธิภาพเหลือกว่ายาวาร์ฟาริน[5] และความปลอดภัยในการเกิดเลือดออกรุนแรงไม่ด้อยกว่าหรือต่ำกว่ายาวาร์ฟารินก็ตาม (คำแนะนำจาก European Society of Cardiology (ESC) ปี 2563 แนะนำให้ใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกมากกว่าใช้ยาวาร์ฟาริน (หลักฐานคำแนะนำระดับ IA)[6] แต่ในประเทศไทยยากลุ่ม NOACs ไม่อยู่ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากราคายังสูงอยู่ เศรษฐฐานะของประชากรค่อนข้างต่ำ และข้อจำกัดในเรื่องสิทธิการรักษา ยาวาร์ฟารินซึ่งเป็นยาที่ราคาถูกลงกว่า และมีใช้กันอย่างแพร่หลายในเกือบทุกโรงพยาบาลในประเทศไทย จึงยังคงเป็นยาหลักที่ถูกนำมาใช้มากที่สุดในเวชปฏิบัติ ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมองและระบบอื่นๆ

เริ่มมีการศึกษาเปรียบเทียบยาวาร์ฟารินกับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยที่เป็นภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมทรัล โดยส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาการป้องกันแบบปฐมภูมิ ซึ่งค่าเฉลี่ยของ INR อยู่ที่ 2-2.6 สำหรับการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) และ 2.9 สำหรับการป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) ต่อมาการศึกษา meta-analysis พบว่า ยาวาร์ฟารินสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองทั้งตีบและแตกได้[38] โดยมี relative risk reduction (RRR) ร้อยละ 64 (95% CI, 49-74%) และ absolute risk reduction (ARR) ร้อยละ 2.7 ต่อปีในการศึกษาการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) และร้อยละ 8.4 ต่อปีในการศึกษาการป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) มีความเสี่ยงการเกิดเลือดออกรุนแรงนอกสมอง ร้อยละ 0.3 โดยมี absolute risk reduction (ARR) ร้อยละ 1.6 ต่อปีในการเสียชีวิตโดยรวม ดังนั้นการรักษาด้วยยาวาร์ฟาริน จึงได้ประโยชน์ในแง่ของการป้องกันแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิ

การศึกษาแบบ meta-analysis ที่รวบรวมจากการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trial: RCT) จำนวน 8 การศึกษา (จำนวนผู้ป่วย 3,647 คน) ที่เปรียบเทียบการรักษา

ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกด้วยยารวาร์ฟารินเปรียบเทียบกับยาแอสไพริน (aspirin) พบว่ายารวาร์ฟารินมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองได้ดีกว่า มี RRR 39% (95% CI, 19-53%) โดยการศึกษาดังกล่าวก็ให้ข้อมูลไปในทางสนับสนุนการใช้ยารวาร์ฟารินเหนือกว่าการให้ยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่มแอสไพริน และยังพบอีกว่า ยาต้านเกล็ดเลือดนั้นสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดสมอง โดยที่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง[39]

การตรวจติดตามผลการใช้ยารวาร์ฟารินนั้นใช้การวัดค่า International Normalized Ratio (INR) โดยค่านี้วัดได้จากการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อหาระดับ Prothrombin Time (PT) แล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่า PT ของ Thromboplastin ที่เป็นค่ามาตรฐาน ซึ่งจะช่วยให้ทราบอัตราส่วนระหว่างค่า PT ของผู้ป่วยต่อค่า PT มาตรฐาน อย่างไรก็ตามค่า INR ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกันไปตามภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น โดยเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา (Time in Therapeutic Range: TTR) ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ค่า INR มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินและการเกิดอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยา

อนึ่งในงานวิจัยฉบับนี้ อนุญาตให้อาสาสมัครพิจารณาเจาะค่า PT, INR จากโรงพยาบาลใกล้บ้าน และสามารถนำผลที่เจาะเลือดดังกล่าวมาปรับใช้ในงานวิจัยได้ แม้ว่าวิธีการรายงานค่า PT ทำให้ผลการตรวจค่า PT จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้ แต่องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้กำหนดให้มีการหาค่าความไวของสาร thromboplastin เรียกว่าค่า International Sensitivity Index (ISI) และมีการปรับปรุงการทดสอบให้มีมาตรฐานมากขึ้นด้วยการรายงานผลเป็นค่า INR (International Normalized Ratio) ทำให้ค่า INR ที่รายงานสามารถเชื่อถือได้ในห้องปฏิบัติการแต่ละแห่ง

ประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมทรัลจะเกิดสูงสุดเมื่อเป้าหมาย INR มีค่าอยู่ในช่วง 2-3 โดยที่ TTR เป็นตัวเลขที่บ่งถึงสัดส่วนของระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีผลเลือดอยู่ในเกณฑ์เป้าหมายต่อระยะเวลาทั้งหมดที่ได้รับยา การนับระยะเวลาในแต่ละช่วงของ INR (TTR) ใช้วิธีคำนวณจาก Rosendaal method[7] การศึกษาที่บ่งบอกถึงความสำคัญของ TTR นั้นถูกแสดงให้เห็นใน post hoc analysis ของการศึกษา the AF clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE A)[40] ใน ACTIVE A ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของภาวะหลอดเลือดสมองระหว่างยารวาร์ฟาริน และการใช้ยาต้านการเกล็ดเลือดกลุ่มแอสไพรินและ clopidogrel ร่วมกัน (RR 0.92, 95% CI, 0.70-

1.24%) ในกรณีที่ TTR มีค่าต่ำกว่าร้อยละ 65 แต่ผลจะเป็นไปในทางที่สนับสนุนการใช้ยาอาร์ฟาริน หากค่า TTR มากกว่าร้อยละ 65 โดยในกลุ่มที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 65 นั้นจะพบว่ายาอาร์ฟาริน สามารถลดการเกิด vascular event ได้เกือบ 2 เท่า (RR 2.14, 95% CI, 1.61-2.85%; $p < 0.0001$) และการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ต่อมาก็ได้สนับสนุนความสำคัญของ TTR ที่มีผลต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกรุนแรง[10] และข้อมูลล่าสุดจาก large worldwide observational study ของผู้ป่วยที่ได้รับยาอาร์ฟาริน 9,934 คนจาก 35 ประเทศ ทั่วโลก ระหว่างปี พ.ศ. 2553-2558 แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 นั้นมีความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดสมองและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 2.6 เท่า ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 1.5 เท่า และการเสียชีวิตโดยรวม 2.4 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65[41]

ปัญหาการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด มีการศึกษาของ Baker และคณะ[27] รวบรวมการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ในสหรัฐอเมริกาผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ร้อยละ 55 มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา (INR เป้าหมาย 2.0-3.0) และการศึกษาของ Masaski และคณะ [28] พบว่าการควบคุมอาร์ฟารินให้อยู่ในช่วงของการรักษาสัมพันธ์โดยตรงกับการลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่สมองในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Witt และคณะ[29] รายงานว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาตลอดช่วง 6 เดือน มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนรวม (รวมทั้งภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR ไม่อยู่ในช่วงการรักษาตลอด 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มีการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 60 จะมีอัตราการตายต่อปีและภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 75[8] และกลุ่มที่ TTR สูงกว่า จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า[9] โดยตัวเลข TTR เป้าหมายที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปคือควรจะมากกว่าร้อยละ 65-70 ผลการรักษาจึงจะออกมาดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย[10] (คำแนะนำจาก European Society of Cardiology (ESC) ปี 2563 แนะนำว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยาอาร์ฟาริน ควรมีเป้าหมายของระดับ INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 และควรมี TTR ของแต่ละบุคคลมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 70 (หลักฐานคำแนะนำระดับ IB) หรือพยายามทำให้ TTR สูง เช่น ให้ข้อมูล การให้คำปรึกษาและตรวจติดตามระดับค่า INR ที่ถี่มากขึ้น (หลักฐานคำแนะนำระดับ Iia))[6] ส่วนในประชากรชาวเอเชีย ตามคำแนะนำล่าสุดของ 2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation แนะนำว่า ควรมี TTR ของแต่ละบุคคลมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 เช่นเดียวกับคำแนะนำของ 2016 Taiwan Heart

Rhythm Society และ 2018 Korean Heart Rhythm Society แต่ยังไม่มีความชัดเจนเชิงประจักษ์ชัดเจนในการกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมในการติดตามผู้ป่วยที่มีระดับ TTR ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (น้อยกว่าร้อยละ 65-70)[11]

ปัญหาที่สำคัญอีกประการคือ ความยากในการปรับ INR ให้อยู่ในระดับ TTR เป้าหมาย (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) เป็นเรื่องที่ยากลำบาก แม้กระทั่งการศึกษาดังกล่าวจะมีการติดตามผู้ป่วยอย่างมีระบบและใกล้ชิดแล้ว ค่าเฉลี่ยของ TTR สำหรับ total study group อยู่ที่ร้อยละ 55 เท่านั้น และมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาอยู่ที่สหรัฐอเมริกา มีค่า TTR น้อยกว่าร้อยละ 65[41] ซึ่งน้อยกว่าที่แนะนำไว้ใน international guidelines เป็นอย่างมาก แม้กระทั่งกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวที่ได้รับการดูแลในโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ที่มีคลินิกวาร์ฟารินซึ่งมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ซึ่งจะเห็นว่าใน real world practice นั้นการที่จะทำให้ผู้ป่วยมีระดับของ TTR อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายไม่ใช่เรื่องที่จะทำได้ง่ายตาย แพทย์ผู้ทำการรักษาควรพยายามทำให้ค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65 เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองและเลือดออกรุนแรงจากการใช้ยา วาร์ฟาริน

ในประเทศไทย มีการศึกษาโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกที่รับประทานยา วาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลสมุทรปราการจำนวน 132 คน พบว่ามี INR อยู่ในช่วงของการรักษาร้อยละ 22.1 (INR เป้าหมาย 2.0-3.0)[30] สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่รับประทานยา วาร์ฟารินที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์จำนวน 97 คน มีระดับ INR อยู่ในช่วงการรักษาร้อยละ 31.96[31]

การศึกษาในประเทศไทยของ Saokaew S และคณะ[32, 33] พบว่า ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาในคลินิกวาร์ฟารินและได้รับยา วาร์ฟาริน มีระดับ TTR เฉลี่ยอยู่ในช่วงร้อยละ 30.9-55.9

กลุ่มที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 60 จะมีอัตราการตายต่อปีและภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 75[8] และกลุ่มที่ TTR สูงกว่า จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า[9] โดยตัวเลข TTR เป้าหมายที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปคือควรจะมากกว่าร้อยละ 65-70 ผลการรักษาจึงจะออกมาดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย[10]

การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ของ Wan และคณะ[10] รวบรวมการศึกษาที่ตีพิมพ์ระหว่างเดือน มกราคม ค.ศ. 1990 - มกราคม ค.ศ. 2008 ในฐานข้อมูล MEDLINE, EMBASE และ Cochrane เพื่อรวบรวมความสัมพันธ์ระหว่างผลของการควบคุมค่า INR กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา วาร์ฟาริน พบว่า TTR

สามารถนำมาทำนายเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยาแอสไพรินได้ และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะข้อมูลที่มาจากการศึกษาแบบย้อนหลังจำนวน 27 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 21,540 คน พบว่าเมื่อ TTR เพิ่มขึ้นร้อยละ 7 จะสามารถลดภาวะเลือดออกรุนแรง (อุบัติการณ์ 1 ครั้งต่อ 100 patient-years) และเมื่อ TTR เพิ่มขึ้นร้อยละ 22 จะสามารถลดอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ (อุบัติการณ์ 1 ครั้งต่อ 100 patient-years)

คำแนะนำของ The American College of Chest Physicians (ACCP) ได้ให้ความสัมพันธ์ของการปรับยาแอสไพรินอย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพในคลินิกแอสไพริน มีการศึกษาโดยใช้ Hamilton Dosing Nomogram ในการปรับยาแอสไพริน (validated in a prospective, randomized trial) ซึ่งเป็นการปรับขนาดของยาแอสไพรินโดยใช้ค่า INR ของผู้ป่วยที่มาติดตามอาการ ขึ้นกับจำนวนเม็ด/มิลลิกรัมเดิมต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยทานอยู่และปรับใหม่ให้เป็นขนาดยาที่ใช้ในแต่ละสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ Hamilton Dosing Nomogram สามารถเพิ่มระดับ TTR ให้อยู่ในเป้าหมายของการศึกษา (TTR = ร้อยละ 72)

จากการศึกษาของ Harriette G.C. และคณะ[34] ได้ศึกษาความแตกต่างของ TTR ในประเทศต่างๆ ใน RE-LY trial และความสัมพันธ์ระหว่างการปรับขนาดยาแอสไพรินและผลลัพธ์ พบว่าทุกร้อยละ 10 ที่เพิ่มขึ้นของการปรับยาแอสไพรินโดยใช้แนวทางอย่างเป็นระบบ (algorithm-consistent dosing) จะเพิ่ม TTR ได้ร้อยละ 6.12 (95% CI, 5.65–6.59) และลดอัตราการเกิดลิ่มเลือดและสมองและเลือดออกรุนแรงได้ร้อยละ 8 (HR, 0.92; 95% confidence interval, 0.85–1.00)

จากผลการศึกษา พบว่า TTR ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 9 หลังจากใช้ Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) เป็นเวลา 6 เดือน โดยยังไม่เห็นผลในแง่ของการลดอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดสมองและภาวะเลือดออกรุนแรงเนื่องจากอาจติดตามในระยะเวลานานเกินไป และสนับสนุนการศึกษาของ Harriette G.C. และคณะที่แสดงว่า การปรับยาแอสไพรินโดยใช้แนวทางอย่างเป็นระบบ (algorithm-consistent dosing) จะเพิ่มสามารถ TTR ได้

เมื่อเปรียบเทียบการดูแลรักษาผู้ป่วยแบบทั่วไป (usual medical care: UMC) และการดูแลรักษาโดยที่มีเภสัชกรร่วมดูแล (pharmacist-managed warfarin therapy (PMWT)) จากผลการวิจัยของ Saokaew และคณะ (2556) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดูแลมีผลค่าเลือด INR, TTR ที่ดีกว่ากลุ่ม UMC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษาของ Chamberlian และคณะ (2544) พบว่าผู้ป่วยที่ติดตามที่คลินิกแอสไพรินมีค่า INR ที่อยู่ในระดับเป้าหมายได้ดีกว่าคลินิกทั่วไป

ผลของการศึกษา Cross-sectional study โดย Hasan และคณะ (2554) ก็พบว่าผู้ป่วยที่ติดตามที่คลินิกวาร์ฟารินมีค่า INR ที่อยู่ในระดับเป้าหมายได้ดีกว่าผู้ป่วยในคลินิกทั่วไป ($p = 0.006$)

การศึกษาของ Poon และคณะ (2550) พบว่าการดูแลผู้ป่วยภายใต้คำแนะนำของเภสัชกรสามารถลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้สูงอายุมากกว่าการดูแลโดยไม่มีเภสัชกรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบอีกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดูแลมีแนวโน้มที่ INR ไม่อยู่ในระดับเป้าหมาย ($INR \leq 1.5$) และไม่มีการปรับขนาดของยาอย่างทันที่

ผลการศึกษาท่อน้ำของ Rosendaal และคณะ (2536), Witt และคณะ (2548) และ Young และคณะ (2554) ได้แนะนำให้มีการดูแลและปรับยาวาร์ฟารินอย่างมีระบบโดยใช้ protocol สามารถช่วยปรับปรุงผลลัพธ์ที่ดีและผลการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ นอกจากนี้การมีเภสัชกรและการมีที่ตรวจค่า INR อย่างรวดเร็ว (point of care INR) จะสามารถช่วยปรับปรุงค่า TTR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟาริน (Rossister และคณะ (2556))

งานวิจัยฉบับนี้ (ข้อมูลตารางที่ 14) หลังจากใช้แนวทางการปรับยาวาร์ฟารินโดย มีทีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าค่า TTR ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 60.78 ± 22.51 เป็นร้อยละ 77.96 ± 19.36 ($p < 0.001$) และมีกลุ่มที่ INR อยู่ในระดับเป้าหมาย (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 41 เป็นร้อยละ 78 ($p < 0.001$)

ข้อมูลงานวิจัยฉบับนี้สนับสนุนงานวิจัยท่อน้ำของ Salihah Aidit และคณะ ซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือ หลังมีการใช้ warfarin medication therapy adherence clinic (WMTAC) protocol ซึ่ง TTR ของผู้ป่วยมีค่าร้อยละ 63.97 ± 19.41 ในกลุ่มที่ใช้ WMTAC protocol เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ usual medical care (UMC) TTR เท่ากับร้อยละ 59.25 ± 20.74 เป็นร้อยละ หลังมีการใช้ WMTAC protocol เป็นระยะเวลา 1 ปี (คิดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 60 มีจำนวนร้อยละ 81.4 ในกลุ่มที่ได้รับ WMTAC protocol เปรียบเทียบกับร้อยละ 57 ในกลุ่มที่ได้รับ UMC)

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ที่ศึกษาการใช้แนวทางการปรับยาวาร์ฟารินโดยมีทีทีอาร์และไอเอ็นอาร์เป็นตัวช่วยที่ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค ซึ่งแม้ว่า TTR จะเป็นเกณฑ์มาตรฐานสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยาวาร์ฟาริน แต่ยังไม่ได้ถูกใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย และในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพการใช้ Warfarin Dosing Nomogram (TTR-INR guided warfarin adjustment protocol) มีการใช้แนวทางอย่างเป็นระบบ

(algorithm-consistent dosing) ซึ่งสามารถลดความคลาดเคลื่อนจากการคำนวณขนาดยาผิดจากมนุษย์ มีประสิทธิภาพ และมีความสะดวกรวดเร็วในการใช้งาน ซึ่งแนวโน้มน่าจะประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกในวงกว้างมากขึ้น

5.5 ข้อดีของการศึกษานี้

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นศึกษาเพียงสถาบันเดียว และเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเฉพาะที่อยู่ในคลินิกวารฟาริน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งมีทั้งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบหัวใจและหลอดเลือด เกสัชกร และพยาบาล ซึ่งให้คำแนะนำในการดูแลอย่างครบถ้วน อาจทำให้ประชากรมีค่า TTR ค่าตั้งต้นอาจสูงกว่าการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี การศึกษาแบบไปข้างหน้าอยู่ในระหว่างสถานการณ์การแพร่ระบาดของโควิด 19 ทำให้คลินิกวารฟารินต้องปิดทำการชั่วคราว และสามารถเปิดทำการได้เป็นปกติในเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2564 จึงสามารถเริ่มคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษาได้ ซึ่งทำให้ไม่สามารถคำนวณค่าที่ทีอาร์ที่ 12 เดือนหลังจากใช้แนวทางการปรับยาฯ ได้เนื่องจากการวิจัยเริ่มได้ช้ากว่าเวลาที่กำหนด และผู้ป่วยบางส่วนขาดการติดตามต่อเนื่อง และจำเป็นต้องนัดติดตามอาการให้ห่างกว่าปกติ การคำนวณค่าที่ทีอาร์อาจมีการเบี่ยงเบนไปจากปกติ และผู้ป่วยที่ขาดการติดตามอาการน้อย ทำให้ไม่สามารถได้ประชากรที่ศึกษาครบตามจำนวนขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ตั้งแต่ต้น กล่าวคือ 93 ราย (การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 56 ราย) แต่หากทำ power analysis ของงานวิจัยจะพบว่าใช้จำนวนอาสาสมัครเพียงแค่ 26 คน ($n = 26$ ราย) ก็จะได้ Power 80% อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้ แม้จะได้ n ไม่ถึงที่ตั้งไว้ แต่เนื่องจาก effect size กว้างมาก แนวโน้มจึงน่าจะเป็น true difference

5.6 ข้อเสนอแนะ

ในอนาคตอาจพิจารณาทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบหลายสถาบัน (prospective multicenter study) เป็นได้จำนวนประชากรในการศึกษาที่มากขึ้นและหลากหลายมากขึ้น และควรพิจารณาคัดกรองผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่อยู่ในคลินิกอื่นๆ นอกเหนือจากคลินิกวารฟาริน รวมทั้งติดตามผู้ป่วยในระยะยาว เพื่อแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดสมอง เลือดออกรุนแรง หรือการเสียชีวิตได้

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. Haïssaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 659-66.
2. Perez-Lugones, A., et al., *Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(8): p. 803-9.
3. Lee, S.H., et al., *Tumor necrosis factor-alpha alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes*. Life Sci, 2007. **80**(19): p. 1806-15.
4. Chen, Y.J., et al., *Effect of K201, a novel antiarrhythmic drug on calcium handling and arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes*. Br J Pharmacol, 2008. **153**(5): p. 915-25.
5. Ruff, C.T., et al., *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2014. **383**(9921): p. 955-62.
6. Hindricks, G., 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*. Eur Heart J, 2021. **42**(5): p. 373-498.
7. Rosendaal, F.R., et al., *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. Thromb Haemost, 1993. **69**(3): p. 236-9.
8. White, H.D., et al., *Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V*. Arch Intern Med, 2007. **167**(3): p. 239-45.
9. Morgan, C.L., et al., *Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control*. Thromb Res, 2009. **124**(1): p. 37-41.

10. Wan, Y., et al., *Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008. **1**(2): p. 84-91.
11. Chao, T.F., et al., *2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation*. *J Arrhythm*, 2021. **37**(6): p. 1389-1426.
12. Miyasaka, Y., et al., *Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence*. *Circulation*, 2006. **114**(2): p. 119-25.
13. A, L., et al., *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials*. *Arch Intern Med*, 1994. **154**(13): p. 1449-57.
14. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *Jama*, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
15. Hsu, J., A.S. Go, and J. Selby, *Factors affecting patients' self-referral to specialists*. *Jama*, 2001. **286**(6): p. 672-3.
16. Stewart, S., et al., *Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study*. *Heart*, 2001. **86**(5): p. 516-21.
17. Wongcharoen, W., et al., *Aging increases pulmonary veins arrhythmogenesis and susceptibility to calcium regulation agents*. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(10): p. 1338-49.
18. Wongcharoen, W., et al., *Effects of aging and ouabain on left atrial arrhythmogenicity*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. **18**(5): p. 526-31.
19. McManus, R.J., et al., *Targets and self monitoring in hypertension: randomised controlled trial and cost effectiveness analysis*. *Bmj*, 2005. **331**(7515): p. 493.
20. Phrommintikul, A., et al., *Prevalence of atrial fibrillation in Thai elderly*. *J Geriatr Cardiol*, 2016. **13**(3): p. 270-3.
21. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(38): p. 2893-2962.

22. Chiang, C.E., et al., *2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation*. J Arrhythm, 2017. **33**(4): p. 345-367.
23. Själander, S., et al., *Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid*. Europace, 2014. **16**(5): p. 631-8.
24. Mant, J., et al., *Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **370**(9586): p. 493-503.
25. Connolly, S.J., et al., *Apixaban in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **364**(9): p. 806-17.
26. Friberg, L., M. Rosenqvist, and G.Y. Lip, *Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study*. Eur Heart J, 2012. **33**(12): p. 1500-10.
27. Baker, W.L., et al., *Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States*. J Manag Care Pharm, 2009. **15**(3): p. 244-52.
28. Masaki, N., et al., *Quality of warfarin control affects the incidence of stroke in elderly patients with atrial fibrillation*. Intern Med, 2010. **49**(16): p. 1711-6.
29. Witt, D.M., et al., *Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy*. Blood, 2009. **114**(5): p. 952-6.
30. Leekcharoen, S. and P. Anatachoti, *An Evaluation of Pharmacist Counseling to Patients Receiving Warfarin at Samutprakarn Hospital*. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal, 2011. **6**(2): p. 91-99.
31. S, K., et al., *Effects of pharmacist counseling on outpatients receiving warfarin at Songklanagarind Hospital*. Songkla Med J, 2006. **24**(2): p. 93-99.
32. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
33. Saokaew, S., et al., *Anticoagulation control of pharmacist-managed collaborative care versus usual care in Thailand*. Int J Clin Pharm, 2012. **34**(1): p. 105-12.

34. Van Spall, H.G., et al., *Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial.* Circulation, 2012. **126**(19): p. 2309-16.
35. Apostolakis, S., et al., *Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score.* Chest, 2013. **144**(5): p. 1555-1563.
36. Gallego, P., et al., *SAME-TT₂R₂ score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation.* Am J Med, 2014. **127**(11): p. 1083-1088.
37. Lip, G.Y.H., et al., *Relationship of the SAME-TT₂R₂ score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation.* Chest, 2014. **146**(3): p. 719-726.
38. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
39. Andersen, L.V., et al., *Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis.* Heart, 2008. **94**(12): p. 1607-13.
40. Connolly, S.J., et al., *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2009. **360**(20): p. 2066-78.
41. Haas, S., 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**: p. 35-46.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายแพทย์ไพสิฐ โกสุม
วัน เดือน ปี เกิด	5 เมษายน พ.ศ. 2533
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลรามาริบัติ กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	- แพทยศาสตรบัณฑิต (พ.บ.) (เกียรตินิยมอันดับ 1 เหรียญทอง) คณะ แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร - วุฒิปัตร์เพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ (วว. อายุรศาสตร์) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาด ไทย - ประกาศนียบัตรชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ที่อยู่ปัจจุบัน	39 หมู่ที่ 7 ตำบลเบิกไพร อำเภอบ้านโป่ง จังหวัดราชบุรี 70110
รางวัลที่ได้รับ	- Distinguished oral presentation ในงานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 36 ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ณ ศูนย์ประชุม PEACH โรงแรม รอยัลคลิฟ บีช รีสอร์ท พัทยา จ.ชลบุรี ประจำปี 2563 "GDF-15: A novel biomarker of heart failure predicted 30-day all-cause mortality and 30-day HF rehospitalization in patients with acute heart failure syndrome" - Poster presentation in ESC Asia 2021 "GDF-15: A novel biomarker of heart failure predicted 30-day all-cause mortality and 30-day HF rehospitalization in patients with acute heart failure syndrome"