

การประเมินระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการใช้ยาว่าฟาริน ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว

สุภาพร อ่อนสนธิ^{1*}, ศิริพร จันทฤไชย¹, บัณฑิต โมฆะรัตน์², ภัทรพงษ์ มกรเวส³

¹ฝ่ายเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ภาควิชาศัลยศาสตร์โรคหัวใจ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ภาควิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) of warfarin in Patients with Cardiac Valve Replacement or Atrial Fibrillation

Supabhorn Onsanit^{1*}, Siriporn Jantharuechai¹, Bundit Mokarat², Pattarapong Makarawate³

¹Pharmacy department, Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Khonkaen University, Thailand

²Division of Cardiovascular and thoracic Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand

³Cardiology Unit Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand

Received: March 15, 2021 / Edit: 6 August / Accepted: 10 November 2021

หลักการและวัตถุประสงค์: ยาว่าฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่ใช้รักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว หรือผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ แต่ยาว่าฟารินเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ซับซ้อน และมีความต่างของขนาดของยาในแต่ละบุคคล ประสิทธิภาพของยาว่าฟารินประเมินจากระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า International Normalized Ratio (INR) อยู่ในช่วงเป้าหมาย (Time in therapeutic range; TTR) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพการใช้ยาว่าฟารินโดยการหาค่า TTR ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง โดยการสุ่มเก็บข้อมูล INR ของผู้ป่วยด้วยระบบคอมพิวเตอร์ และทบทวนประวัติการใช้ยาจากเวชระเบียนของผู้ป่วยแต่ละราย คำนวณหาค่าร้อยละ TTR ด้วยวิธี Rosendaal linear interpolation method

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาว่าฟารินทั้งหมด 423 ราย เป็นเพศหญิง 247 ราย (ร้อยละ 58.39) อายุเฉลี่ย 53.00 ± 7.07 ปี เป็นผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจ 203 ราย (ร้อยละ 47.99) ผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว 128 ราย (ร้อยละ 30.26) และผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจร่วมกับมีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว 92 ราย (ร้อยละ 21.75) ค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ในทุกข้อบ่งใช้ คือ ร้อยละ 50.37 เป้าหมาย INR ของผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ 2.0-3.0

Background and Objective: Warfarin is an anticoagulant that commonly used to treat blood clots and to prevent venous thromboembolism in atrial fibrillation or prosthetic heart valves patient. However warfarin is narrow therapeutic index drug with complicate of pharmacokinetic and pharmacodynamics and difference of individual dose requirement. Efficacy of warfarin was assessed by time in therapeutic range (TTR) with international normalized ratio (INR) values were in desirable range. The objective of this study was to assess efficacy of warfarin by determine TTR in cardiac valve replacement or atrial fibrillation patients at Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

Methods: A retrospective study was performed by randomize reviewed the database INR of patients by computerize system and history of medication from medical record of each individual patient then calculated by using Rosendaal linear interpolation method.

Results: Of the 423 patients who had received warfarin, 247 patients were female (58.39 %), mean ages 53.00 ± 7.07 years. 203 patients received

*Corresponding author : Supabhorn Onsanit, Pharmacy department, Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Khon Kaen University, Thailand. E-mail: Supano@kku.ac.th

(ร้อยละ 60.99) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา วาร์ฟารินมากกว่า 12 เดือน (ร้อยละ 58.39)

สรุป: ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายของการใช้ยา วาร์ฟาริน ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หรือผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว คือ ร้อยละ 50.37

คำสำคัญ: วาร์ฟาริน; ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย; (ร้อยละ TTR); ผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจ; โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว

warfarin for cardiac valve replacement (47.99%), 128 patients for atrial fibrillation (30.26 %) and 92 patients for cardiac valve replacement with atrial fibrillation (21.75%). Mean TTR of patients who had INR in desirable range of all indications was 50.37 %. Target INR of all most patients were 2.0-3.0 (60.99 %) and the most patients received warfarin more than 12 months (58.39 %).

Conclusions: Time in therapeutic range of warfarin in cardiac valve replacement or atrial fibrillation patients with INR in desirable range was 50.37 %.

Key word: warfarin; time in therapeutic range (TTR); prosthetic heart valve; atrial fibrillations

ศรีนครินทร์เวชสาร 2564; 36(6): 737-743. • Srinagarind Med J 2021; 36(6): 737-743.

บทนำ

ยา วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ที่ใช้ป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในระบบไหลเวียนโลหิต เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน ขนาดของยาที่ให้ผลการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกัน นอกจากนี้ยา วาร์ฟารินอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ ภาวะเลือดออก (bleeding) ซึ่งอาจเกิดได้ตั้งแต่ภาวะเลือดออกเล็กน้อยที่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก (minor bleeding) ไปจนถึงภาวะเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต (major bleeding) ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อค่า International Normalized Ratio (INR) ที่สำคัญคือ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ความแตกต่างทางพันธุกรรม อันตรกิริยาระหว่างยา เป็นต้น จำเป็นต้องติดตามการรักษา โดยควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัย

การรักษาด้วยยา วาร์ฟารินแม้ว่าจะมีค่า INR เป้าหมายที่ชัดเจนในแต่ละข้อบ่งใช้ แต่ผลการตอบสนองของยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยนั้นจะมีทั้งค่า INR ที่อยู่ในช่วงการรักษา และนอกช่วงการรักษา ค่า INR ที่สูงกว่าช่วงการรักษาจะทำให้เกิดภาวะเลือดออก ในการศึกษาของ Hylek และคณะ¹ ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 6.0 จำนวน 114 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา จำนวน 268 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 6.0 จะเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Reynolds และคณะ² ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.0 มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา และค่า INR ที่ต่ำกว่าช่วงของการรักษา จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ง่าย ผลการศึกษา meta-analysis ของ Oake และคณะ³ ได้รวบรวมการศึกษา 45 การศึกษา มี 23 การศึกษาที่กล่าวถึงภาวะเลือดออกและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน มี 14 การศึกษาที่รายงานเกี่ยวกับภาวะเลือดออกเพียงอย่างเดียว และมี 8 การ

ศึกษาที่รายงานเกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การศึกษานี้พบว่า การที่ค่า INR ต่ำกว่าช่วงของการรักษาจะทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้แตกต่างจากการที่ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การใช้ยา วาร์ฟารินให้เกิดประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ควรมีระบบที่ควบคุมให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย โดยทั่วไปจะวัดจากค่า time in therapeutic range (TTR) เป็นค่าที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา วาร์ฟาริน พบว่าการเพิ่มขึ้นของค่า TTR สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการเสียชีวิต อัตราการเกิด myocardial infarction และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันโดยเฉพาะ Stroke⁴ การคำนวณค่า TTR ที่ใช้ในปัจจุบัน มี 3 วิธีหลัก ได้แก่ 1) rosendaals linear interpolation method โดยแนวคิดอยู่บนสมมติฐานที่ว่าค่าการเปลี่ยนแปลงค่า INR จากค่าหนึ่งไปค่าหนึ่งเป็นเส้นตรง 2) traditional method หรือ percent of INR in range ซึ่งจะนับจำนวนครั้งของการที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ณ ช่วงเวลาที่กำหนด 3) cross-section of records method หรือ point-in-time คือ การนับจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง วิธีการคำนวณค่า TTR ที่นิยมมากที่สุดคือ วิธี Rosendaal method เนื่องจากเป็นวิธีการคำนวณที่มีความน่าเชื่อถือและมีความถูกต้องมากที่สุด มีข้อดีในเรื่องการคำนวณเทียบเป็นเวลาสามารถบอกอุบัติการณ์ที่อาจจะเกิดเหตุไม่พึงประสงค์ได้⁵

ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ ยังไม่มีการศึกษา ร้อยละ TTR ในผู้ป่วยที่ใช้ยา วาร์ฟารินมาก่อน ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษา ร้อยละ TTR ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (cardiac valve replacement) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) เพื่อประเมินประสิทธิภาพการใช้ยา วาร์ฟาริน โดยใช้ Rosendaal linear interpolation method ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพการใช้อาร์ฟาริน โดยศึกษาระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (ร้อยละ TTR) ในผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ที่ได้รับยารักษาด้วย อาร์ฟาริน ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเวชศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด สุ่มตัวอย่างอย่างมีระบบ (systematic random sampling) ในกลุ่มผู้ป่วยนอกที่อายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับยารักษาในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 30 มิถุนายน 2560 ด้วยระบบคอมพิวเตอร์ โดยการเรียงลำดับผู้ป่วยตามเลขที่โรงพยาบาล แล้วเลือกผู้ป่วยทุกคนที่ 8 โดยหาอัตราส่วนระหว่างประชากรและกลุ่มตัวอย่างจากสูตร $K = N/n$ ได้ $K = 3,463/420 = 8.24$ จึงกำหนดให้ประชากรทุกคนที่ 8 จะได้รับการสุ่มเป็นกลุ่มตัวอย่าง 1 ราย⁵ และสืบค้นประวัติการให้ยา จากเวชระเบียนของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยต้องได้รับยารักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 เดือน และได้รับการตรวจติดตามระดับ INR หลังได้รับยา อย่างน้อย 2 ครั้ง ไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยารักษาที่โรงพยาบาลอื่นในช่วงที่ทำการวิจัย และเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคมาก่อน เก็บข้อมูลระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยารักษา ก่อนคำนวณค่าเฉลี่ย TTR โดยเริ่มนับจากวันที่ผู้ป่วยได้รับยารักษาครั้งแรกจนถึงวันที่เก็บข้อมูล ค่าเฉลี่ย TTR ของผู้ป่วยโดยติดตามค่า INR เป็นเวลา 12 เดือนนับจากวันที่เริ่มเก็บข้อมูล

คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยด้วยการใช้สูตร estimation of mean⁶ โดยกำหนดค่าระดับความเชื่อมั่นที่ 95% โดยใช้สูตรคำนวณ $n = Z^2 \sigma^2 N / Z^2 \sigma^2 + NE^2$ โดยกำหนดให้

n แทน จำนวนหรือขนาดตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณ

N แทน จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หรือผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วที่ได้รับยารักษา ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเวชศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาทั้งหมด เท่ากับ 3,463 ราย

Z แทน ค่าระดับความเชื่อมั่นที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 เท่ากับ 1.96 (ความเชื่อมั่น 95%)

σ^2 แทน ค่าความแปรปรวน ซึ่งงานวิจัยนี้ใช้ค่าความแปรปรวนจากงานวิจัยในอดีตที่ใกล้เคียงกัน คือ 27.84⁷
 E แทน ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ โดยกำหนดให้เป็น ± 2.5

แทนค่าต่างๆ ตามสูตรได้ดังนี้

$$\begin{aligned} n &= 1.96^2 \times 27.84^2 \times 3,463 / (1.96^2 \times 27.84^2) + \\ &\quad (3,463 \times 2.5^2) \\ &= 418.79 \\ &= 420 \text{ ราย} \end{aligned}$$

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่จำแนกตามเพศ สิทธิการรักษา ระดับการศึกษา โรคที่เป็นข้อบ่งชี้ของยารักษา โรคร่วม ค่า INR เป้าหมาย และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและร้อยละ ข้อมูลอายุ น้ำหนัก แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับ

การหาระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (ร้อยละ TTR) ใช้วิธี Rosendaal linear interpolation method

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE 611447 เมื่อวันที่ 25 กันยายน 2561

ผลการศึกษา

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษา ในผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หรือผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเวชศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 เท่ากับ 3,463 ราย คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย ด้วยการสูตร estimation of mean ได้เท่ากับ 420 ราย สุ่มตัวอย่างอย่างมีระบบ จนได้จำนวนผู้ป่วยที่สามารถเข้าได้กับเงื่อนไขงานวิจัยทั้งหมด 423 ราย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยารักษา

จากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาและเข้าได้กับเงื่อนไขงานวิจัยทั้งหมด 423 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงจำนวน 247 ราย (ร้อยละ 58.39) มีค่าเฉลี่ยอายุ 53.00 ± 7.07 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 70.95 ± 8.27 กิโลกรัม ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการการรักษาพยาบาลของข้าราชการจำนวน 210 ราย (ร้อยละ 49.65) รองลงมาคือ สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าจำนวน 191 ราย (ร้อยละ 45.15) ระดับการศึกษาส่วนใหญ่คือประถมศึกษาหรือต่ำกว่าจำนวน 208 ราย (ร้อยละ 49.17) รองลงมาคือไม่ระบุการศึกษา จำนวน 132 ราย (ร้อยละ 31.20) ประวัติทางสังคมพบผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เพียง 45 ราย (ร้อยละ 10.64) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์จำนวน 299 ราย (ร้อยละ 70.69) มีผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์แต่ไม่สม่ำเสมอจำนวน 122 ราย (ร้อยละ 28.84) และพบผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรังเพียง 2 ราย (ร้อยละ 0.47) ในส่วนของโรคประจำตัวหรือโรคร่วมของผู้ป่วย พบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีโรคความดันโลหิตสูงรวมจำนวน 72 ราย (ร้อยละ 17.02) โรคเบาหวาน 57 ราย (ร้อยละ 13.47) โรคลิ้นหัวใจรูห์มาติก 52 ราย (ร้อยละ 13.48) โรคหัวใจล้มเหลว 35 ราย (ร้อยละ 8.27) โรคไขมันในเลือดสูง 30 ราย (ร้อยละ 7.09) โรคหลอดเลือดหัวใจ 21 ราย (ร้อยละ 4.96) โรคไตเรื้อรัง 19 ราย (ร้อยละ 4.49) โรคความดันโลหิตสูงเฉียบพลัน 6 ราย (ร้อยละ 1.42) และโรคหลอดเลือดสมอง 6 ราย (ร้อยละ 1.42)

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาแบ่งออกตามข้อบ่งชี้ได้แก่ ผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจจำนวน 203 ราย (ร้อยละ 47.99) ผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วจำนวน 128 ราย (ร้อยละ 30.26) และผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจร่วมกับมีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว 92 ราย (ร้อยละ 21.75) ในกลุ่มผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจ พบว่าลิ้นหัวใจที่เปลี่ยนมากที่สุดคือ ลิ้นหัวใจไมตรัลจำนวน 63 ราย (ร้อยละ 31.03) ผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกจำนวน 62 ราย (ร้อยละ 30.54) ผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจไตรคัสปิดจำนวน 42 ราย (ร้อยละ 20.69) โดยการศึกษาแบ่งเป้าหมาย INR ในการรักษา

ออกเป็นช่วงดังนี้ ผู้ป่วยมี INR เป้าหมาย 2.0-3.0 จำนวน 258 ราย (ร้อยละ 60.99) INR เป้าหมาย 2.5-3.5 จำนวน 134 ราย (ร้อยละ 31.68) และ INR เป้าหมาย 1.5-2.0 จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 7.33) เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา วาร์ฟารินพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา วาร์ฟารินมากกว่า 12 เดือน จำนวน 247 ราย (ร้อยละ 58.39) รองลงมาคือ 4-6 เดือน จำนวน 157 ราย (ร้อยละ 37.12) และ 2-3 เดือน จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 3.55) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะของประชากรผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หรือ ผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ที่ได้รับยา วาร์ฟาริน (n = 423 ราย)

	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	247 (58.39)
อายุ (ปี), (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	53.00 $\pm$ 7.07
น้ำหนัก (กิโลกรัม), (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	70.95 $\pm$ 8.27
สิทธิการรักษา	
ข้าราชการ	210 (49.65)
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	191 (45.15)
จ่ายเอง	12 (2.84)
ประกันสังคม	10 (2.36)
ระดับการศึกษา	
ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	208 (49.17)
ไม่ระบุ	132 (31.20)
มัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช/ปวส	39 (9.22)
ปริญญาตรี	30 (7.10)
มัธยมศึกษาตอนต้น	9 (2.13)
ปริญญาโทหรือสูงกว่า	5 (1.18)
ประวัติทางสังคม	
สูบบุหรี่	45 (10.64)
ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	299 (70.69)
ดื่มแอลกอฮอล์ไม่สม่ำเสมอ	122 (28.84)
ดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง	2 (0.47)
โรคประจำตัว/โรคร่วม	
Hypertension	72 (17.02)
Diabetes mellitus	57 (13.47)
Rheumatic heart disease	52 (13.48)
Heart failure	35 (8.27)
Dyslipidemia	30 (7.09)
Coronary artery disease	21 (4.96)

ตารางที่ 1 ลักษณะของประชากรผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หรือ ผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ที่ได้รับยา วาร์ฟาริน (n = 423 ราย) (ต่อ)

	จำนวน (ร้อยละ)
Chronic kidney disease	19 (4.49)
Pulmonary hypertension	6 (1.42)
Stroke	6 (1.42)
จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคร่วม (ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีมากกว่า 1 โรคร่วม)	
ไม่มีโรคร่วม	157 (37.12)
มีโรคร่วม	266 (62.88)
ข้อบ่งใช้ในการรักษา	
Cardiac valve replacement	203 (47.99)
Isolated MVR	63 (31.03)
Isolated AVR	62 (30.54)
Isolated TVR	42 (20.69)
DVR (MVR+AVR)	27 (13.30)
DVR (MVR+TVR)	6 (2.96)
DVR (AVR+TVR)	2 (0.99)
TVR (MVR+AVR+TVR)	1 (0.49)
Atrial fibrillation	128 (30.26)
Cardiac valve replacement with AF	92 (21.75)
Target INR	
2.0-3.0	258 (60.99)
2.5-3.5	134 (31.68)
1.5-2.0	31 (7.33)
ระยะเวลาที่ได้รับยา warfarin (เดือน)	
2-3	15 (3.55)
4-6	157 (37.12)
7-9	1 (0.24)
10-12	3 (0.71)
มากกว่า 12	247 (58.39)

2. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (Time in the therapeutic range; TTR)

จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (TTR) คือ ร้อยละ 50.37 โดยมีระยะเวลาที่ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาน้อยที่สุดและมากที่สุด คือ ร้อยละ 0.00 และ 100.00 ตามลำดับ หากแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามข้อบ่งใช้ในการรักษา คือ ผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจร่วมกับมีภาวะหัวใจ

ห้องบนสันพลิ้ว พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 53.30, 52.11 และ 41.29 ตามลำดับ และหากพิจารณาระยะเวลาในการได้รับยา ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการได้รับยารวาร์ฟาริน น้อยกว่าเท่ากับ 12 เดือนจะมีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 47.84 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา มากกว่า 12 เดือน จะมีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 52.10 (ตารางที่ 2)

เมื่อแบ่งระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (ร้อยละ TTR) เป็น 5 ช่วง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 204 ราย (ร้อยละ 48.23) มีระยะเวลาที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา น้อยกว่าร้อยละ 50 รองลงมาจำนวน 88 ราย (ร้อยละ 20.80) คือผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากกว่า ร้อยละ 80 และพบว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่มีค่า INR อยู่ในช่วง การรักษาอื่น ๆ มีจำนวนผู้ป่วยจำนวนใกล้เคียงกัน คือผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 70-79 มีจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 11.11) ผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 60-69 มีจำนวน 41 ราย (ร้อยละ 9.69) ผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 50-59 มีจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 10.17) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตาม ข้อบ่งใช้และระยะเวลาการได้รับยารวาร์ฟาริน

	จำนวน ผู้ป่วย (ราย)	ค่าเฉลี่ย TTR (ร้อยละ)	p-value
Cardiac valve replacement	203	53.30	0.006
Atrial fibrillation	128	52.11	
Cardiac valve replacement with AF	92	41.29	
ผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน < 12 เดือน	176	47.84	0.14
ผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน > 12 เดือน	247	52.10	

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามร้อยละ TTR (n = 423 ราย)

ร้อยละ TTR	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
> 80	88 (20.80)
70-79	47 (11.11)
60-69	41 (9.69)
50-59	43 (10.17)
<50	204 (48.23)
ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุด-สูงสุด)	50.37 (0.00-100.00)

ตารางที่ 4 การผ่านเกณฑ์ร้อยละ TTR (> ร้อยละ 65)

การผ่านเกณฑ์ร้อยละ TTR	จำนวน (ร้อยละ)
ผ่าน	154 (36.41)
ไม่ผ่าน	169 (63.59)

วิจารณ์

จากการเก็บข้อมูล INR ของผู้ป่วย 1 ปี เมื่อนำมาคำนวณหาร้อยละ TTR ด้วยวิธี Rosendaal method พบว่ามีร้อยละ TTR เฉลี่ยเท่ากับ 50.37 โดยมีร้อยละ TTR สูงสุดและต่ำสุด เท่ากับ 100 และ 0 ตามลำดับ โดยหากแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามข้อบ่งใช้ ได้แก่ผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยหัวใจห้องบนสันพลิ้ว และผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจร่วมกับมีภาวะหัวใจห้องบนสันพลิ้ว มีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 53.30, 52.11 และ 41.29 ตามลำดับ โดยกลุ่มผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจร่วมกับมีภาวะหัวใจห้องบนสันพลิ้วมีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR น้อยที่สุด ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และหากคำนวณค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยามากกว่า 12 เดือน มีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 52.10 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่าเท่า 12 เดือน ที่มีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 47.84 แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย⁸ และคณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพสาขาโรคหัวใจ⁴ กำหนดเป้าหมายและตัวชี้วัดทางคุณภาพของคลินิกที่ให้บริการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน โดยต้องไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65 พบว่ามีผู้ที่ผ่านเกณฑ์จำนวน 154 ราย (ร้อยละ 36.41) และผู้ที่ไม่ผ่านเกณฑ์ 169 ราย (ร้อยละ 63.59) (ตารางที่ 4) แต่หากกำหนดให้ ร้อยละ TTR เป้าหมายเป็น ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 60 จะพบว่าผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ 179 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.53 จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ในแต่ละโรงพยาบาลยังไม่ได้ตามเป้าหมายที่กำหนด และแต่ละโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันตั้งแต่ ร้อยละ 30 จนถึงร้อยละ 60 จากการศึกษาร้อยละ TTR ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินของโรงพยาบาลพะเยา ปี พ.ศ. 2559-2562 พบว่ามีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR เพียง 48.66⁹ การศึกษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎ ซึ่งติดตามค่า TTR ของกลุ่มที่ได้รับยารวาร์ฟาริน โดยกำหนดค่า INR เป้าหมายที่ 2-3 พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ในคลินิกอายุรกรรมอยู่ที่ร้อยละ 38.51 และในคลินิกวาร์ฟารินมีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR 38.48¹⁰ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย non-valvular AF ของไทยที่ใช้ยารวาร์ฟาริน พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR เท่ากับ 50.50¹¹ และการศึกษาผลการบริหารผู้ป่วยใช้ยารวาร์ฟารินในคลินิกวาร์ฟาริน ของโรงพยาบาลศรีสะเกษ พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR มีค่าเท่ากับ 37.94¹² และการศึกษาของรติกร เมธาวีกุล ถึงปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel ร่วมกับ warfarin พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ของผู้ป่วยที่ได้ triple therapy มีค่า TTR เฉลี่ยร้อยละ 41¹³

แม้แต่การศึกษาในต่างประเทศ ของ Gateman และคณะ ในผู้ป่วย atrial fibrillation ประเทศแคนาดา พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR มีค่าเท่ากับ 58.76¹⁴ การศึกษาในประเทศอิหร่าน ในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ในประชากร 470 ราย มีค่าเท่ากับ 54.9¹⁵ ในประเทศลิทัวเนีย การศึกษาของ Urbonas และคณะ ในผู้ป่วย atrial fibrillation พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR เท่ากับ 40.0 โดยมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีค่าเฉลี่ยร้อยละ

TTR > 65¹⁶ นอกจากนี้ Reiffel ได้รวบรวมการศึกษาค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ที่ถูกรายงานในการศึกษา ARISTOTLE, ENGAGE AF, RE-LY และ ROCKET AF พบว่ามีค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR เท่ากับ 66, 68, 67 และ 58 ตามลำดับ¹⁷

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ค่า INR ของผู้ป่วยได้จากแฟ้มประวัติและระบบคอมพิวเตอร์ ดังนั้นจึงไม่สามารถวิเคราะห์หาสาเหตุหรือปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่า INR ของผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะปัจจัยทางด้านความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ไม่ว่าจะเป็นยากับยา ยากับอาหาร หรือยากับโรค การศึกษาต่อไปจะได้มีการเก็บข้อมูลปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่า INR รวมถึงการสอบถามประวัติโดยตรงกับผู้ป่วย เพื่อค้นหาสาเหตุด้านอื่นๆ ที่อาจส่งผลต่อค่า INR ของผู้ป่วยต่อไป นอกจากนี้ระยะเวลาในการนัดติดตามการรักษาของผู้ป่วยแต่ละครั้งห่างกันมากกว่า 8 สัปดาห์ อาจทำให้วิธีการคำนวณหาร้อยละ TTR มีความแม่นยำลดลง ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดของวิธีการหาร้อยละ TTR ด้วยวิธี Rosendaal linear interpolation method แต่ข้อดีของวิธีนี้ ทำให้สามารถประเมินได้ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด complication จากการที่ INR ไม่อยู่ในค่าเป้าหมายร้อยละเท่าใด หากคำนวณค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ในผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่คลินิกวารฟารินในช่วงเวลาเดียวกัน แต่คำนวณร้อยละ TTR ด้วยวิธี cross sectional method พบว่าร้อยละ TTR เฉลี่ยอยู่ที่ 80.77 ปัจจัยที่ส่งผลให้ค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR มีความแตกต่างกันมากอาจไม่สามารถระบุได้ เนื่องจากวิธีการคำนวณแตกต่างกัน และเป็นผู้ป่วยคนละกลุ่ม ในอนาคตควรมีการศึกษาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย โดยใช้วิธีเดียวกัน รวมถึงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าเฉลี่ยร้อยละ TTR เพื่อนำผลที่ได้ไปวิเคราะห์และพัฒนาแนวทางในการดูแลรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยมีร้อยละ TTR ตามเป้าหมายต่อไป

สรุป

ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (ร้อยละ TTR) ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หรือผู้ป่วยหัวใจห้องบนสันพลิ้ว ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิทยาศาสตร์หัวใจ มหาวิทยาลัยขอนแก่น คือ ร้อยละ 50.37

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิทยาศาสตร์หัวใจ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่โครงการ 611447) ข้าพเจ้าขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องในหน่วยงานทุกท่านที่ให้การสนับสนุน และประสานงานในทุกๆ ด้าน และเภสัชกรหญิงเนาวคุณ อริยพิมพ์ หัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม ที่ให้การสนับสนุน และให้คำปรึกษาในการทำวิจัย จนกระทั่งงานวิจัยนี้สำเร็จลงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Hylek EM, Chang Y, Skates SJ, Hughes RA, Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160 (11): 1612-1617.

2. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2004; 126 (6): 1938-1945.
3. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, Van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *Cmaj*. 2007; 176 (11): 1589-1594.
4. คณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพสาขาหัวใจ. คู่มือการดำเนินการตามแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพสาขาโรคหัวใจ เรื่องการบริหารจัดการหน่วยดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin Clinic Management). กรุงเทพมหานคร: โอ-วิทย์, 2559.
5. สมชาย วรภิเษมสกุล. ระเบียบวิธีการวิจัยทางพฤกษศาสตร์และสังคมศาสตร์ [Internet]. 2554 [เข้าถึงเมื่อ 8 สิงหาคม 2564] เข้าถึงได้จาก <http://pws.npru.ac.th/pheerathano/data/files/ระเบียบวิธีการวิจัยทางพฤกษศาสตร์และสังคมศาสตร์.pdf>
6. กัลยา วานิชย์บัญชา. สถิติสำหรับงานวิจัย. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2549.
7. Asarcikli L, Sen T, Ipek E, Kafes H, Cebeci M, Gül M et al. Time in therapeutic range (TTR) value of patients who use warfarin and factors which influence TTR. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62 (18): C127-128.
8. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน. 2553 [เข้าถึงเมื่อ 26 กรกฎาคม 2561] เข้าถึงได้จาก: http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline%281%29.pdf
9. วันเพ็ญ มูลอินตะ. การพัฒนาระบบการบริบาลผู้ป่วย ในคลินิกวารฟารินโรงพยาบาลพะเยา. *เสียงรายเวชสาร* 2562; 2: 1-8.
10. Champasri K, Uerojanaungkul P, Laothavorn P, Piamsomboon C, Sanguanwong S, Naksawasdi C, et al. Comparison of efficacy and safety of warfarin management between warfarin clinic and internal medicine clinic in Phramongkutklao hospital. *Thai Heart J* 2017; 27: 48-57.
11. Krittayaphong R, Winijkul A, Pirapatdi A, Chiewvit P, Komoltri C, Boonyapisit W, et al. SAME-TT2R2 score for prediction of suboptimal time in therapeutic range in a Thai population with atrial fibrillation. *Singapore Medical journal* 2020; 61(12): 641-646.
12. ขวัญเนตร เกษชุมพล, สุทธินันท์ เอ็กเกริก, วรณานา พิมานแพง. ผลการบริบาลผู้ป่วยใช้ยาวารฟาริน คลินิกวารฟาริน โรงพยาบาลศรีสะเกษ. 2561.
13. รัตกร เมธาวิกุล, คมสิงห์ เมธาวิกุล. ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel ร่วมกับ warfarin. *วารสารกรมการแพทย์* 2560; 42: 59-65.

14. Gateman D, Trojnar ME, Agarwal G. Time in therapeutic range warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. *Canadian Family Physician* 2017; 63: e425-431.
15. Farsad BF, Abbasinazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of time in therapeutic range (TTR) in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving treatment with warfarin in Tehran, Iran: a cross-sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016; 10(9): FC04-06.
16. Urbonas G, Valius L, Sakalyte G, Petniunas K, Petniuniene I. The quality of anticoagulation therapy among warfarin-treated patients with atrial fibrillation in a primary health care setting. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (1): 15.
17. Reiffel JA. Time in the therapeutic range (TTR): an overly simplified conundrum. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2017; 8(3): 2643–2646.

