

ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aspirin และ Clopidogrel ร่วมกับ Warfarin

รติกร เมธาวิกุล พ.บ.

คมสิงห์ เมธาวิกุล พ.บ.

กลุ่มงานอายุรศาสตร์หัวใจ สถาบันโรคทรวงอก ตำบลบางกระสอ

อำเภอเมืองนนทบุรี จังหวัดนนทบุรี 11000

Abstract : Factors Influencing the Quality of Anticoagulation Control in Patients Receiving Combination Therapy with Aspirin, Clopidogrel and Warfarin

Methavigul R

Methavigul K

Department of Cardiology, Central Chest Institute of Thailand, Bang Kraso,
Mueang Nonthaburi, Nonthaburi, 11000

(E-mail : ratikornn@hotmail.com)

Background : Patients receiving the combination therapy of aspirin, clopidogrel and warfarin, known as the triple therapy, is associated with more bleeding risk. These patients tend to have lower time in therapeutic range (TTR) and poor anticoagulation control than patients receiving warfarin alone. Even there were some prospective observation studies of quality of anticoagulation control in atrial fibrillation patients, there is no information about factors affecting the TTR in patients receiving the triple therapy. **Objectives :** To assess the quality of anticoagulation control, and to identify certain predictors associated with low TTR in patients receiving the triple therapy. **Methods :** From January 2002 to March 2013, triple therapy patients were retrospectively enrolled. Patients were divided into 2 groups according to the TTR: the low TTR group ($TTR \leq 70\%$) and the high TTR group ($TTR > 70\%$). Baseline characteristics and factors associated with poor anticoagulation control were collected. Binary logistic regression was used to compare the predictors between two groups. **Results :** A total of 150 patients (the mean age was 62 ± 10 years) were

enrolled, contributing to 269 ± 182 days of observational period. Most patients were male. The average TTR was 41%, and 73% of patients had low TTR. The average INR was 2.35. One-third of patients had diabetes and two-third had hypertension. Predictor associated with poor anticoagulation control ($TTR \leq 70\%$) was the patients who had more than 4 comorbidities. **Conclusion :** The quality of anticoagulation control in patients receiving the triple therapy was low, and 73% of patients had $TTR \leq 70\%$. Predictors associated with poor anticoagulation control was multiple comorbidities. These patients need careful dose adjustment and close follow-up.

Keywords : Warfarin, Oral anticoagulant, Antiplatelet, Atrial fibrillation, Coronary artery disease

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง : ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดและยาละลายลิ่มเลือดทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ได้แก่ ยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin จะมีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกมากกว่าผู้ที่ได้รับ Warfarin เพียงตัวเดียวและมีแนวโน้มที่จะควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือด (International Normalized

Ratio (INR)) ได้ไม่ดีและมี Time in therapeutic range (TTR) ต่ำ ที่ผ่านมาการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อ TTR มักจะทำในผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin เพียงตัวเดียวเป็นส่วนใหญ่ และยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ในผู้ป่วย Triple therapy โดยเฉพาะ **วัตถุประสงค์** : การศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy และเพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ **วิธีการ** : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective observational study) เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มี $TTR \leq 70\%$ และ $TTR > 70\%$ นำมาวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงในแต่ละกลุ่ม และนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณทางสถิติ **ผล** : ผู้ป่วยทั้งหมดจากฐานข้อมูล 150 ราย เป็นกลุ่มที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) ร้อยละ 73 ค่าเฉลี่ยของ TTR ในผู้ป่วยของงานศึกษานี้คือร้อยละ 41 โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 62 ± 10 ปี (32-83 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยา Triple therapy เฉลี่ย 269 ± 182 วัน ระดับ INR เฉลี่ย 2.35 (0.8-9.8) ผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามเป็นเบาหวานและสองในสามเป็นความดันโลหิตสูง ปัจจัยที่สามารถทำนายว่าผู้ป่วยรายนั้น น่าจะควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) คือ การมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป **สรุป** : คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ค่อนข้างต่ำ โดยมีร้อยละ 73 ที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดีคือการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ : ยาละลายลิ่มเลือด ยาต้านเกล็ดเลือด หัวใจห้องบนสันพลิ้ว เส้นเลือดหัวใจตีบ ระดับยาละลายลิ่มเลือด

บทนำ

ยา Warfarin เป็นยาละลายลิ่มเลือดที่สำคัญในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนสันพลิ้ว¹⁻² ผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้ายหรือผู้ป่วยหลังการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ³ เป็นต้น และเนื่องจากการใช้ยา Warfarin นี้มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin จึงมีความจำเป็นต้องตรวจและติดตามระดับ International Normalized Ratio (INR) เป็นระยะ ผลการรักษาจะออกมาดีหรือไม่ ขึ้นกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในระดับ INR เป้าหมาย (Time in therapeutic range; TTR) โดยการนับระยะเวลาในแต่ละช่วงของ INR ใช้วิธี Rosendaal method⁴ ในกลุ่มที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 60.0 จะมีอัตราการ

ตายต่อปีและภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 75.0⁵ และกลุ่มที่มี TTR สูงกว่า จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า โดยตัวเลข TTR เป้าหมายที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปคือควรจะมากกว่าร้อยละ 70.0 ผลการรักษาจึงจะออกมาดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย⁷

เนื่องจากปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบมากขึ้น จึงมีผู้ที่ได้รับการขยายเส้นเลือดและใส่ขดลวด (Percutaneous coronary intervention with stents) มากขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากมีโรคประจำตัวอื่นที่มีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น หัวใจห้องบนสันพลิ้ว หรือลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้ายอยู่ก็จำเป็นต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด และยาละลายลิ่มเลือดทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ได้แก่ ยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin เนื่องจากมีข้อบ่งชี้และเป็นที่ทราบกันดีว่า Aspirin และ Clopidogrel มีปฏิกริยาต่อกันกับ Warfarin ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงมีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกมากกว่าผู้ที่ได้รับ Warfarin เพียงตัวเดียวและมีแนวโน้มที่จะควบคุมระดับ INR ได้ไม่ดีและมี TTR ต่ำ

ก่อนหน้านี้มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนสันพลิ้ว ซึ่งประชากรส่วนใหญ่ไม่ใช่ผู้ที่ได้รับ Triple therapy จากการศึกษาของ Tomita⁸ พบว่าเพศหญิงและเคยมีประวัติหัวใจล้มเหลวนำมาก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงของการมี TTR ต่ำ ส่วนการศึกษาของ Chan⁹ พบว่าผู้ป่วยที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 มีแนวโน้มที่จะมีอายุมากกว่าและพบโรคเบาหวานมากกว่า จากการศึกษาของ Apostolakis¹⁰ พบว่าเพศหญิง อายุที่น้อยกว่า 60 ปี การมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย การได้รับยาที่มีปฏิกริยาต่อกันอยู่ก่อน การสูบบุหรี่ และเชื้อชาติ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการควบคุมระดับ INR ได้ไม่ดี และมี TTR ต่ำ ข้อมูลทั้งหมดแสดงให้เห็นถึงข้อสรุปที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค และประชากรส่วนใหญ่ไม่ใช่กลุ่มที่ได้รับ Triple therapy การศึกษานี้จึงได้จัดทำขึ้นเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy และเพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกคือ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาทั้ง 3 ตัว คือ Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ร่วมกัน เช่น ผู้ป่วยโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ หรือผู้ป่วยโรคเส้นเลือดแดงรีตันตีบที่ได้รับการใส่ขดลวดร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนสันพลิ้ว ลิ่มเลือดอุดตันที่เส้นเลือดดำที่ขา ลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแดงปอด ลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้าย และโรคอื่นๆ ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาทั้ง 3 ตัวดังกล่าว เกณฑ์การ

คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดผิดปกติ (Myeloproliferative disorders เช่น Polycythemic vera, Chronic myeloid leukemia, Essential thrombocythemia, Agnogenic myeloid metaplasia) หรือมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000/มม.³ (Thrombocytopenia) ผู้ป่วยที่ใช้ยา Triple therapy น้อยกว่า 3 เดือน และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมเนื่องจาก INR เป้าหมายมีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดและตำแหน่งการใส่ลิ้นหัวใจเทียม การศึกษาที่ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัย สถาบันโรคทรวงอก ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มี TTR $\leq$ 70% และ TTR>70% วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงในแต่ละกลุ่ม และนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณทางสถิติ ความถี่ในการติดตามระดับ INR ของผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยข้อมูลและปัจจัยที่จะนำมาประเมิน คือ อายุ/เพศ ประวัติโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิตตัวบน $\geq$ 140 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตตัวล่าง $\geq$ 90 มิลลิเมตรปรอท หรือได้รับยารักษาโรคความดันโลหิตสูงอยู่) โรคเบาหวาน (น้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร $\geq$ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือได้รับยารักษาเบาหวานอยู่) โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ ประวัติเคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง ภาวะเส้นเลือดสมองตีบ ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง โรคปอด โรคตับ เช่น ตับแข็ง หรือตับอักเสบ โรคไตเรื้อรัง และการมีโรคประจำตัวร่วมกัน 2, 3 หรือ 4 โรคขึ้นไป

○ นิยามของตัวแปร

ค่า INR ที่อยู่ในระดับการรักษา (Therapeutic range INR)

คือ 1.5-2.5

หัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation) หมายถึง หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติโดยเห็นจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะเป็น Fibrillatory wave หรือ ไม่เห็น P wave และ เห็น QRS complex ไม่เด่นสม่ำเสมอ

Triple therapy หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ร่วมกัน

Left ventricular (LV) systolic dysfunction หมายถึง การตรวจพบว่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricle) ที่วัดจาก LV ejection fraction <50%

ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's Exact test ในการเปรียบเทียบว่าแต่ละกลุ่มมีปัจจัยเสี่ยงต่างกันอย่างไรสำคัญหรือไม่ในการวิเคราะห์แบบหยาบ (Crude analysis) โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีค่า p value<0.2 จะนำไปวิเคราะห์ต่อใน Multivariate analysis โดยใช้ Binary logistic regression analysis ข้อมูลเชิงกลุ่ม เช่น เพศ โรคประจำตัว ฯลฯ แสดงเป็นเปอร์เซ็นต์ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และข้อมูลที่เป็นตัวเลข เช่น อายุ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผล

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกมีทั้งหมด 150 ราย เป็นกลุ่มที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ดี (TTR>70%) ร้อยละ 26.6 ค่าเฉลี่ยของ TTR ในผู้ป่วยของงานวิจัยนี้คือร้อยละ 41 โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 62±10 ปี (32-83 ปี) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาในช่วงที่ได้รับยา Triple therapy เฉลี่ย 269±182 วัน ระดับ INR เฉลี่ย 2.35 (0.8-9.8) ผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามเป็นเบาหวานและสองในสามเป็นความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy

ลักษณะพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน			P-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=150)	TTR≤70% (n=110)	TTR>70% (n=40)	
เพศชาย	119(79)	85(77)	34(85)	0.42
อายุ <75 ปี	135(90)	100(91)	35(87.5)	0.758
ระยะเวลาที่ได้รับ Triple therapy (วัน)	269±182	258±151	300±249	
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ใน INR แต่ละช่วง (วัน)				
<1.5	18,275(45)	17,565(61.9)	711(5.9)	
1.5-2.5	18,128(45)	7,414(26.1)	10,715(89)	
2.6-3.0	2,027(5)	1,652(5.8)	375(3.1)	
>3.0	1,982(4.9)	1,749(6.2)	233(1.9)	
LV ejection fraction (%)	47±18	46±17	51±19	
ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	73(48.7)	53(47.7)	20(50)	0.99
โรคประจำตัว				
เบาหวาน	52(34.7)	40(36.4)	12(30)	0.596
ความดันโลหิตสูง	101(67.3)	76(69.1)	25(62.5)	0.573
ไขมันในเลือดสูง	111(74)	79(71.8)	32(80)	0.424
โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ	143(95.3)	104(94.5)	39(97.5)	0.748
โรคของลิ้นหัวใจ	39(26)	31(28.2)	8(20)	0.424
โรคไตเรื้อรัง	13(8.7)	11(10)	2(5)	0.526
โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ	6(4)	3(2.7)	3(7.5)	0.193
ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง	3(2)	0(0)	3(7.5)	0.025
เคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว	25(16.7)	21(19.1)	4(10)	0.283
โรคเส้นเลือดสมองตีบ	19(12.7)	11(10)	8(20)	0.177
โรคมะเร็ง	1(0.7)	0(0)	1(2.5)	0.597
โรคตับ	2(1.3)	2(1.8)	0(0)	0.957
โรคปอด	3(2)	2(1.8)	1(2.5)	1.0
กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง [Cardiomyopathy] (LVEF<50%)	88(58.7)	68(61.8)	20(50)	0.266
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 1 โรค*	143(95.3)	105(95.5)	38(95)	1.0
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 2 โรค*	129(86)	95(86.4)	34(85)	1.0
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 3 โรค*	104(69.3)	75(68.2)	29(72.5)	0.759
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรค*	57(38)	46(41.8)	11(27.5)	0.159

*โรคประจำตัวร่วม ได้แก่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ ประวัติเคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง (LV ejection fraction<50%) ภาวะเส้นเลือดสมองตีบ ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง โรคปอด โรคตับ หรือโรคไตเรื้อรัง

เมื่อวิเคราะห์แบบหยาบ พบว่า Predictors ที่แตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ($P < 0.02$) คือ โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง ประวัติเส้นเลือดสมองตีบ และการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป จากการทดสอบโดย Pearson correlation พบว่าทั้ง 4 ปัจจัยดังกล่าว

ไม่มี Colinearity และไม่มี Interaction ต่อกัน นำปัจจัยเหล่านี้มาวิเคราะห์ Multivariate analysis โดยใช้ Binary logistic regression analysis พบว่า ปัจจัยที่สามารถทำนายว่าผู้ป่วยรายนั้นจะควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) คือ การมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis ของปัจจัยเสี่ยงต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดที่ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$)

ปัจจัยเสี่ยง	Multivariate analysis	
	OR (95% CI of OR)	p-value
โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ	0.386(0.058-2.583)	0.327
ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง	0	0.999
โรคเส้นเลือดสมองตีบ	0.457(0.158-1.32)	0.148
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรค	2.816(1.152-6.881)	0.023

วิจารณ์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) และเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากเป็นกลุ่มที่มีแนวโน้มจะมีปัญหาปฏิกิริยาต่อกันของยา มีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกและควบคุมระดับ INR ได้ยากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Warfarin เพียงอย่างเดียว ซึ่งจากผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy ทั้งหมด 150 ราย มี 40 ราย (ร้อยละ 27.0) เท่านั้นที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ดี ($TTR > 70\%$)

เป็นที่ทราบกันดีว่าสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin นั้นควรมีระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในระดับ INR เป้าหมาย (TTR) มาก ผลการรักษาจึงจะออกมาดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ค่าเฉลี่ย TTR ของผู้ป่วยแต่ละภูมิภาคไม่เท่ากัน และส่วนมากไม่ถึงร้อยละ 70.0 ตามที่ควรจะเป็น โดยในผู้ป่วยในภูมิภาคเอเชีย ค่าเฉลี่ย TTR เท่ากับร้อยละ 48.3 และผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา ค่าเฉลี่ย TTR เท่ากับร้อยละ 64.1¹¹ สำหรับงานศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy ค่า TTR เฉลี่ยคือร้อยละ 41 ซึ่งต่ำกว่าค่าเฉลี่ยโดยทั่วไปของชาวเอเชียที่ได้รับ Warfarin เพียงอย่างเดียว จากการวิเคราะห์โดยการคำนวณระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วง INR ต่างๆ พบว่า ระยะเวลาส่วนมากที่ผู้ป่วยไม่ได้อยู่ใน INR เป้าหมายนั้น เป็นช่วงที่ผู้ป่วยอยู่ใน INR ต่ำกว่าเป้าหมาย คือ $INR < 1.5$ ถึงร้อยละ 45 และ

เป็นช่วงที่ผู้ป่วยอยู่ใน INR สูงกว่าเป้าหมาย คือ INR ตั้งแต่ 2.6 ขึ้นไป เพียงร้อยละ 10.0 ทำให้สรุปได้ว่าการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy มีแนวโน้มที่จะมี INR ที่ต่ำกว่าเป้าหมาย มากกว่า INR สูงกว่าเป้าหมาย ผลการศึกษานี้สามารถอธิบายได้จากการที่แพทย์ผู้ดูแลมีความกังวลเกี่ยวกับปฏิกิริยาต่อกันของยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติอยู่แล้วในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การปรับยา Warfarin แต่ละครั้งจึงมีแนวโน้มจะเพิ่มขนาดยาซ้ำกว่าเมื่อสั่งการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin เพียงอย่างเดียว มีผลให้ระดับ INR เพิ่มขึ้นซ้ำ และเข้าสู่ระดับ INR เป้าหมายซ้ำ ซึ่งความกังวลเกี่ยวกับภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy นี้พบได้ทั่วไปในเวชปฏิบัติ เช่น จากการศึกษาของ Dogan¹² เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วมกับเส้นเลือดหัวใจตีบจำนวน 1,828 ราย ซึ่งมี CHA_2DS_2-VASc score เฉลี่ย 4.1 ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะเส้นเลือดสมองตีบ และมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Anticoagulant) แต่พบว่า มีเพียง 2 ใน 3 เท่านั้นที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจริง ที่เหลืออีกร้อยละ 34.0 ของผู้ป่วยได้รับเพียง Antiplatelet โดยไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมด้วย

จากข้อมูลของ Apostolakis¹⁰ พบว่าเชื้อชาติอื่นที่ไม่ใช่ Caucasian (Nonwhite) เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี และมี TTR ต่ำ การศึกษาดังกล่าวได้มีการคิดหาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทำให้ TTR ต่ำ และ

นำมาคิดเป็น Same-TT_{R2} score ซึ่งถ้าคำนวณได้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ขึ้นไป ถือว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะมี TTR ต่ำ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องได้รับการตรวจติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด หรือแม้แต่อาจต้องเปลี่ยนยาละลายลิ่มเลือดจาก Warfarin เป็นยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ (Non-vitamin K oral anticoagulant; NOAC) ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีข้อมูลว่ามีประสิทธิภาพต่อยาและอาหารน้อย และไม่ต้องปรับระดับ INR¹³⁻¹⁶ แต่มีราคาแพง หลักการให้คะแนนดังกล่าวหากมีเชื้อชาติเป็น Nonwhite จะได้คะแนนเบื้องต้น 2 คะแนน ซึ่งถ้าคิดคะแนนตามนี้คนไทยทุกคนจะมีความเสี่ยงที่จะมี TTR ต่ำหมด แต่ในทางปฏิบัติไม่ได้เป็นเช่นนั้น เพราะมีผู้ป่วยชาวไทยจำนวนหนึ่งที่มี TTR เข้าเกณฑ์ดี แม้แต่ข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง เช่น ผู้ที่ได้รับ Triple therapy ในงานศึกษานี้ก็ยังมี TTR เฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 41.0

จากปัจจัยต่าง ๆ ที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี (TTR≤70%) ของผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy ในการศึกษา คือการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป โดยปกติภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และโรคเส้นเลือดหัวใจตีบมีความสัมพันธ์กันและมักจะมียาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคทั้ง 2 โรคร่วมกันได้อยู่แล้ว เช่น อายุที่มากขึ้น ความดันโลหิตสูง เพศชาย เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว นั้นพบบ่อยว่ามีเส้นเลือดหัวใจตีบร่วมด้วย และเส้นเลือดหัวใจที่ตีบอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วได้¹⁷⁻¹⁸ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Triple therapy จึงมักมีโรคร่วมหลายโรคแทบทุกคน เห็นได้จากผลการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร่วมมากกว่า 2 โรค ถึงร้อยละ 95.3 และ 3 โรคขึ้นไปมีร้อยละ 86.0 ในการศึกษา การมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี สามารถอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหลายโรคจำเป็นต้องได้รับยาหลายชนิด และยา Warfarin เป็นยาที่มีปฏิกริยากับยาชนิดอื่นได้มาก

จากผลการศึกษา ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Triple therapy มีร้อยละ 73 ที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี (TTR≤70%) และ TTR เฉลี่ยของการศึกษานี้คือร้อยละ 41.0 ซึ่งต่ำกว่า TTR เฉลี่ยโดยรวมของผู้ที่ได้รับ Warfarin อย่างเดียว และถ้าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป จะมีโอกาสที่จะมี TTR ต่ำมากกว่ากลุ่มอื่น ข้อมูลตรงนี้สามารถนำมาปรับใช้ได้ในอนาคต กล่าวคือผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy รายใดที่มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป ต้องเพิ่มความระมัดระวังในการปรับยาและปฏิกริยาต่อกันของยา รวมทั้งการวางแผนนัดตรวจติดตามใกล้ชิด นัดเข้าคลินิก Warfarin หรือพิจารณาเลือกยาในกลุ่ม Non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) เป็นรายๆ ไป การทราบความเสี่ยงดังกล่าวและวางแผนการรักษาแต่เนิ่นๆ เป็นการลดความเสี่ยงของผู้ป่วยและประหยัดค่าใช้จ่ายเนื่องจากสามารถลด Complication ได้ในระยะยาว

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งอาจมีการสูญหายของข้อมูลหรือขาดความครบถ้วนในบางจุด ในกรณีที่แพทย์ไม่ได้บันทึกไว้ในเวชระเบียน แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ก็ยังช่วยให้ข้อมูลเบื้องต้นเพื่อใช้ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าในแง่ของปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy และเพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

สรุป

คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ค่อนข้างต่ำ โดยมีร้อยละ 73.0 ที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี (TTR≤70%) และ TTR เฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy ทั้งหมดคือร้อยละ 41.0 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดีคือการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

References

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 64:e1-76.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Euro Heart J 2010; 12:1360-420.

References

3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 63:e57-185.
4. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69:236-9.
5. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, 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; 167:239-45.
6. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37-41.
7. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1:84-91.
8. Tomita H, Kadokami T, Momii H, Kawamura N, Yoshida M, Inou T, et al. Patient factors against stable control of warfarin therapy for Japanese non-valvular atrial fibrillation patients. *Thromb Res* 2013; 132:537-42.
9. Chan PH, Li WH, Hai JJ, Chan EW, Wong IC, Tse HF, et al. Time in Therapeutic Range and Percentage of International Normalized Ratio in the Therapeutic Range as a Measure of Quality of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2016; 32:1247.e23-8.
10. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest* 2013; 144:1555-63.
11. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000067.
12. Dogan V, Basaran O, Beton O, Tekinalp M, Bolat I, Kalaycioglu E, et al. Coronary artery disease in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the multicenter RAMSES study. *Coron Artery Dis* 2016;27:497-503.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-104.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
17. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995; 311:1361-3.
18. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Uejima T, et al. Coronary artery diseases in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2014; 63:123-7. ●