

INR Variability และ Time in Therapeutic Range ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ใช้ยาฟาร์วาร์: การศึกษาย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของ โรงพยาบาล

ศศิมาภรณ์ แหยมกระโทก ภ.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

INR Variability and Time in Therapeutic Range in Warfarin-Treated Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study Using Electronic Database

Sasimaporn Yaengkratok, M.Sc.

Department of Pharmacy, Rajavithi Hospital, Thung Phayathai, Ratchathewi, Bangkok,
10400, Thailand

(E-mail: sasimapornyaeng@gmail.com)

(Received: 8 August, 2023; Revised: 2 October, 2023; Accepted: 26 April, 2024)

Abstract

Background: Warfarin has been used for treatment and prevention of systemic thromboembolism in various indications. Several factors can affect to warfarin response, but the association between chronic kidney disease (CKD) and warfarin response has been limited. **Objectives:** To determine the relationship between INR variability and CKD and time in therapeutic range (TTR) and CKD. **Methods:** This was a retrospective cohort study at Rajavithi Hospital during January 2017 to June 2020. The inclusion criteria were 1) outpatients older than 18 years of age 2) taking warfarin for the first time at Rajavithi Hospital and 3) to follow up the treatment continuously in Rajavithi Hospital until the INR values were achieved the target range at least 2 consecutive times. The patients were divided by eGFR into 2 groups (group 1: eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² and group 2: eGFR < 60 mL/min/1.73 m² without renal replacement therapy). The data were analyzed by using SPSS program version 22.0. **Results:** A total of 390 patients were identified. The mean age was 61.00 ± 17.39 years old and 55.64% were females. Each patient was classified by eGFR into 2 groups (group 1; n = 260 (66.67%) and group 2; n = 130 (33.33%), respectively). The median of INR variability was 0.15 with significant difference and the median of TTR was 60.22% with not significant difference between two groups. **Conclusions:** Our study showed that INR variability was significantly different in each group while TTR was not significantly different among studied groups. CKD patients had lower INR variability and TTR than the normal kidney function group.

Keywords: Warfarin, CKD, INR, INR variability, TTR

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ซึ่งยานี้มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับการตอบสนองของยาฟาร์วาร์ฟารินยังมีอยู่จำกัด **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability และค่า time in therapeutic range (TTR) กับการทำงานของไต **วิธีการ:** เป็นการศึกษาย้อนหลัง

จากเหตุไปผล โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 30 มิถุนายน 2563 เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษา คือ 1) เป็นผู้ป่วยนอกที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป 2) เริ่มใช้ยาฟาร์วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลราชวิถีในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ และ 3) มาติดตามผลการรักษาต่อเนื่องจนมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกัน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจะได้รับการแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามระดับ eGFR (กลุ่มที่ 1: eGFR ≥ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และกลุ่มที่ 2: eGFR < 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และยังไม่

ได้รับการบำบัดทดแทนไต) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 ผล: มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา 390 ราย อายุเฉลี่ย 61.00 ± 17.39 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 55.64 จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 คือ 260 และ 130 ราย (ร้อยละ 66.67 และ 33.33) ตามลำดับ มีค่ามัธยฐานของค่า INR variability ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มคือ 0.15 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่ามัธยฐานของค่า TTR ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คือ ร้อยละ 60.22 ซึ่งแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ สรุป: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีค่า INR variability และค่า TTR แปรผันตรงกับระดับ eGFR โดยค่า INR variability มีความแตกต่างทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่างกัน ในขณะที่ค่า TTR ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่างกัน

คำสำคัญ: วาร์ฟาริน, โรคไตเรื้อรัง, ไอเอ็นอาร์, ความแปรปรวนของค่าไอเอ็นอาร์, ทีทีอาร์

บทนำ

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ที่มีการใช้มายาวนาน สำหรับรักษาและป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ยานี้มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะโปรตีนแอลบูมินต่ำ เกสซัพพันธุศาสตร์ และการบริโภคอาหารที่มีวิตามินเคสูง เป็นต้น¹ ซึ่งปัจจัยข้างต้นมีข้อมูลเกี่ยวกับผลกระทบต่อยารวาร์ฟารินค่อนข้างชัดเจน แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับยารวาร์ฟารินยังมีอยู่จำกัด เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยารวาร์ฟารินได้คัดผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องออกจากการศึกษา

ปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาข้อมูลดังกล่าวมากขึ้น ซึ่งผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อย และผลการทดสอบระบบห้ามเลือด (hemostasis) มักมีความผิดปกติเช่นเดียวกัน² โดยกลไกการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคาดว่าเกิดจากการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะเลือดจางจากการขาดสารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงจากไต การแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน Ib (glycoprotein Ib; GPIb) บนผิวเกล็ดเลือดลดลง ทำให้เกล็ดเลือดจับกับ von Willebrand factor (vWF) ไม่ดี ส่งผลให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันลดลง หรือกระบวนการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดเกิดได้ไม่ดี หรือการแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa; GPIIb/IIIa) บนผิวของเกล็ด

เลือดลดลง ส่งผลให้จับกับ fibrinogen ได้ไม่ดี¹⁻² นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมักได้รับยาเฮพารินเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดระหว่างที่เลือดผ่านเครื่องไตเทียม อาจทำให้เกิดความผิดปกติของระบบการห้ามเลือดทุติยภูมิ (secondary hemostasis) ในช่วงที่ได้รับยาเฮพารินได้¹⁻² ดังนั้น หากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยารวาร์ฟารินจึงยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

ทั้งนี้ มีรายงานการศึกษาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) และภาวะเลือดออก (bleeding) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยารวาร์ฟาริน โดยพบว่ายารวาร์ฟารินช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือโรคที่เกิดจากการมีลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่ม non-end-stage CKD แต่ไม่มีผลต่อผู้ป่วยกลุ่ม end-stage CKD หรือกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (hemodialysis, peritoneal dialysis หรือ kidney transplant) และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ estimated glomerular filtration rate (eGFR) ต่ำกว่า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด stroke หรือ thromboembolism มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ที่สูงกว่า นอกจากนี้ยารวาร์ฟารินยังลดการเกิด fatal stroke หรือ fatal bleeding (hazard ratio (HR) 0.71, 95% confidence interval (CI) 0.57, 0.88) การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.80, 95%CI 0.74, 0.88) และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (HR 0.64, 95%CI 0.60, 0.69) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม non-end-stage CKD ในขณะที่กลุ่ม end-stage CKD หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้น ยารวาร์ฟารินไม่ลดอัตราการเสียชีวิต³⁻⁴ อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่รายงานว่ายารวาร์ฟารินลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.85, 95%CI 0.72 - 0.99) ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีคะแนน CHA₂DS₂-VASc score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 แต่ไม่ช่วยลดการเกิด fatal stroke หรือ fatal bleeding และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด⁵ ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) นั้นพบว่า ยารวาร์ฟารินเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด major bleeding ในกลุ่ม end-stage CKD มากกว่ากลุ่ม non-end-stage CKD โดยภาวะเลือดออกที่พบมากที่สุด คือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) รองลงมา คือ ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial bleeding) และ fatal bleeding⁴

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่า อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรัง จึงมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วยในระหว่างที่ใช้ยารวาร์ฟาริน โดยค่าที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ

การรักษาด้วยยาแอสไพรินในปัจจุบันมี 2 ค่า ได้แก่ INR variability และ time in therapeutic range (TTR) ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถของค่า INR variability และ TTR ผลการศึกษาพบว่า ค่า INR variability สามารถประเมินผลได้ดีกว่าค่า TTR แต่ยังไม่มีการศึกษาที่นำค่า INR variability มาใช้ในการประเมินผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ใช้ยาแอสไพริน โดย INR variability เป็นค่าที่ใช้ประเมินความเบี่ยงเบนของค่า INR ที่วัดได้จากค่า INR เป้าหมาย โดยผู้ป่วยที่มีค่า INR variability สูง หมายถึง มีค่า INR อยู่ นอกช่วงเป้าหมายมาก หากมากกว่าช่วงเป้าหมายจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก และหากน้อยกว่าช่วงเป้าหมาย จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การคำนวณค่า INR variability มีหลายวิธี ได้แก่ วิธีของ Fihn วิธีของ Cannegieter และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ INR (standard deviation of INR; SDINR) แต่ปัจจุบันยังไม่มี การระบุชัดเจนถึงวิธีที่ดีที่สุดในการคำนวณค่านี้⁶⁻¹⁰

สำหรับค่า TTR คือ ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในระดับเป้าหมาย มีการคำนวณหลายวิธี แต่ปัจจุบันยังไม่มี การระบุชัดเจนถึงวิธีที่ดีที่สุดในการคำนวณค่านี้ สำหรับ เกณฑ์ที่บ่งบอกถึงการมีคุณภาพสูงของระบบการดูแล ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (high - quality anticoagulation management; HQACM) ในผู้ป่วยที่ใช้ ยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องหรือเริ่มใช้ยามาแล้วอย่างน้อย 1 เดือน กำหนดว่ามาตรฐานของ TTR จากการคำนวณด้วย วิธีใดวิธีหนึ่งควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60 - 70¹¹ ซึ่งงานวิจัยนี้ใช้ ค่า TTR มากกว่าร้อยละ 60 เป็นตัวกำหนดมาตรฐานของค่า TTR ทั้งนี้มีการศึกษาค่า TTR ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยา แอสไพรินพบว่า การเพิ่มขึ้นของค่า TTR สัมพันธ์กับการลดลง ของอัตราการตาย อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันโดยเฉพาะการเกิด stroke¹ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาในเรื่องนี้ยังขัดแย้งกัน บางการศึกษา ระบุว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. จะมีร้อยละของค่า TTR ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ eGFR มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ในขณะที่บางการ ศึกษาระบุว่าสูงกว่า แต่ค่า TTR จากทั้ง 2 การศึกษาขังอยู่ใน ช่วงร้อยละ 60 - 75⁴ ซึ่งสอดคล้องกับค่ามาตรฐานของ TTR ที่กำหนดว่าควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60 - 70¹ และหากจะลด ความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาแอสไพริน (intracranial bleeding, ischemic stroke, myocardial infarction หรือการเสียชีวิต) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) ที่มี eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ควรมีค่า TTR มากกว่าร้อยละ 75¹¹

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของ ไตบกพร่องมีแนวโน้มควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย

หรือมีค่า TTR ต่ำกว่าผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ แต่ข้อมูล ดังกล่าวยังมีอยู่จำกัดในประเทศแถบเอเชีย รวมทั้งประเทศไทย ประกอบกับปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังมากขึ้น จากการศึกษานี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทยพบความชุก ร้อยละ 17.5 ของประชากร² และด้วยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีอายุยืนยาว จำนวนผู้ป่วย กลุ่มนี้จึงมีมากขึ้น และมีโอกาสที่จะได้รับยาต้านการแข็งตัว ของเลือดมากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะในกลุ่ม ผู้ป่วยที่มี eGFR ต่ำจะมีโอกาสเกิดความผิดปกติของระบบการ แข็งตัวของเลือดมากขึ้นเช่นเดียวกัน^{10, 12}

โรงพยาบาลราชวิถีมีผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินประมาณ 3,000 รายต่อปี ในจำนวนนี้มีโรคไตเรื้อรังเป็นโรคร่วม ผู้ป่วย เหล่านี้จึงควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดทั้งด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยจากการใช้ยาซึ่งประเทศไทยยังต้องการ การศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของค่า INR variability และค่า TTR เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ความเข้าใจถึงประโยชน์ และข้อควรระวังจากการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และสามารถนำข้อมูลมาปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ค่า INR variability กับการทำงานของไต และความสัมพันธ์ ระหว่างค่า TTR กับการทำงานของไต โดยเก็บข้อมูลย้อน หลังจากเหตุไปผล (retrospective cohort study) ในผู้ป่วย นอกทุกรายที่เริ่มใช้ยาแอสไพรินครั้งแรกที่โรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 30 มิถุนายน 2563 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล เกณฑ์การ คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือ 1) เป็นผู้ป่วยนอกที่มี อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป 2) เริ่มใช้ยาแอสไพรินครั้งแรกที่ โรงพยาบาลราชวิถี เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะลิ่มเลือด อุดตันในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ของยาแอสไพริน และ 3) มาติดตาม ผลการรักษาต่อเนื่องในโรงพยาบาลราชวิถีจนมีค่า INR อยู่ ในช่วงเป้าหมายอย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกัน โดยเก็บข้อมูล ค่า INR ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ส่วนเกณฑ์การ คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา คือ 1) เป็นผู้ป่วยที่มีค่า INR ยังไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายแล้วไม่สามารถติดตามข้อมูล ต่อได้ 2) เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจค่า eGFR ภายใน ระยะเวลาที่ทำการศึกษา และ 3) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการ บำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่ง ออกเป็น 2 กลุ่มตามระดับ eGFR ซึ่งคำนวณโดยใช้สมการ chronic kidney disease epidemiology collaboration equation (CKD - EPI) กลุ่มที่ 1 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และ

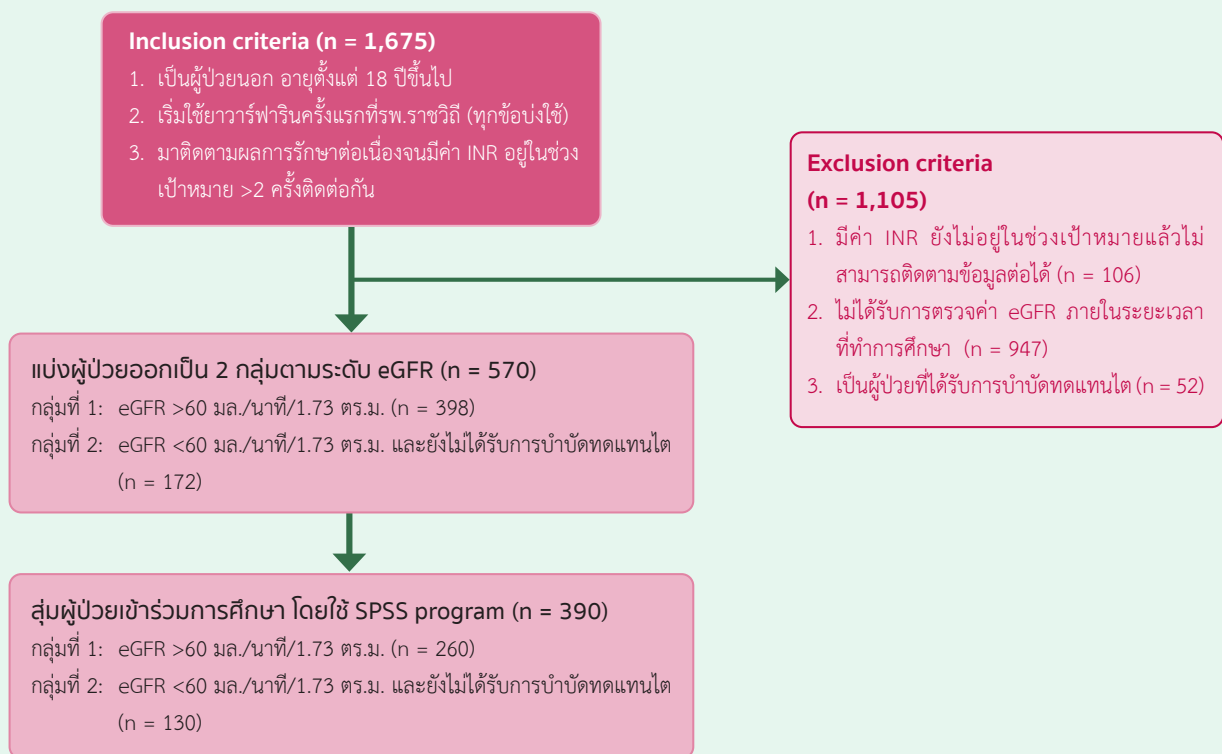
กลุ่มที่ 2 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งนี้ ค่า eGFR ของผู้ป่วยอาจมีการเปลี่ยนแปลง ทำให้ระยะของโรคไตเรื้อรังเปลี่ยนแปลงได้ ดังนั้นการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับ eGFR ในงานวิจัยนี้จะใช้ค่า eGFR ที่มีการตรวจในวันที่ใกล้เคียงกับวันที่เริ่มใช้ยาแอสไพรินครั้งแรก ในการคำนวณขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาใช้สูตรของ Wayne WD ซึ่งต้องใช้กลุ่มตัวอย่างประมาณ 385 ราย โดยมีการสุ่มตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัยและวิเคราะห์ทางสถิติ โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 ใช้สถิติเชิงพรรณนา เพื่ออธิบายคุณลักษณะส่วนบุคคล โดยการหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้ student t-test for equal variance ในกรณีข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ และใช้ Mann-Whitney U test กรณีข้อมูลมีการกระจายแบบไม่ปกติ ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพเปรียบเทียบโดยใช้ chi-square test

การศึกษานี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลราชวิถี รหัสโครงการ 205/2563

ผล

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 30 มิถุนายน 2563 มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัยทั้งหมด 570 ราย

ซึ่งจากการคำนวณขนาดตัวอย่างควรมีจำนวน 385 ราย ทั้งนี้จำนวนกลุ่มตัวอย่างในกลุ่มที่ 1 และ 2 แตกต่างกันค่อนข้างมาก ผู้วิจัยจึงใช้การคำนวณแบบสัดส่วนเพื่อให้จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกันมากที่สุด (กลุ่มที่ 1 : กลุ่มที่ 2 เท่ากับ 2:1) โดยสุ่มตัวอย่างด้วย SPSS program (รูปที่ 1) มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ทั้งหมด 390 ราย เป็นเพศหญิง 217 ราย (ร้อยละ 55.64) และเพศชาย 173 ราย (ร้อยละ 44.36) (p-value = .113) อายุเฉลี่ย 61.00 ± 17.39 ปี (p-value < .001) โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีจำนวน 260 และ 130 ราย (ร้อยละ 66.67 และ 33.33) ตามลำดับ ข้อบ่งใช้ยาแอสไพรินที่พบมากที่สุด 3 อันดับ ได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-valvular AF) จำนวน 131 ราย (ร้อยละ 33.59) รองลงมา คือ ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (mechanical valve replacement) จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 21.54) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขา (deep vein thrombosis; DVT) จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 10.26) ตามลำดับ (p-value < .001) สำหรับโรคร่วมนอกเหนือจากโรคที่มีข้อบ่งใช้ของยาแอสไพริน 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) จำนวน 85 ราย (ร้อยละ 42.29) รองลงมา คือ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus type 2) จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 18.41) และโรคไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 14.93) ตามลำดับ (p-value = .520) (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัย (n = 390)

พารามิเตอร์	ทั้งหมด	การแบ่งกลุ่มตามระดับ eGFR		p - value
		กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	390 (100.00)	260 (66.67)	130 (33.33)	-
อายุ median (Q ₁ , Q ₃) (ปี)	61.00 (49.00, 54.00)	54.00 (41.55, 66.00)	73.00 (64.00, 81.00)	<.001
เพศ (ร้อยละ)				.113
ชาย	173 (44.36)	108 (27.69)	65 (16.67)	
หญิง	217 (55.64)	152 (38.97)	65 (16.67)	
ข้อบ่งชี้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ร้อยละ)				<.001
Non - valvular AF	131 (33.59)	55 (14.10)	76 (19.49)	
Mechanical valve replacement	84 (21.54)	68 (17.44)	16 (4.10)	
DVT	40 (10.26)	29 (7.44)	11 (2.82)	
Ischemic stroke	29 (7.44)	21 (5.38)	8 (2.05)	
PE	21 (5.38)	20 (5.13)	1 (0.26)	
Thrombosis of other specified veins	21 (5.38)	16 (4.10)	5 (1.28)	
AF with mechanical valve replacement	11 (2.82)	9 (2.31)	2 (0.51)	
AF with stroke/TIA	10 (2.56)	6 (1.54)	4 (1.03)	
Others	43 (11.03)	36 (9.23)	7 (1.79)	
โรคร่วม (ร้อยละ)				.520
Hypertension	85 (47.75)	38 (21.35)	47 (26.40)	
Diabetes mellitus type 2	37 (20.79)	10 (5.62)	27 (15.17)	
Dyslipidemia	30 (16.85)	9 (5.06)	21 (11.80)	
Congestive heart failure	26 (14.61)	13 (7.30)	13 (7.30)	

กลุ่มที่ 1: eGFR >60 มล./นาที/1.73 ตร.ม., กลุ่มที่ 2: eGFR <60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต, median (interquartile range (IQR)) คือ ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) eGFR; estimated glomerular filtration rate, AF; atrial fibrillation, DVT; deep vein thrombosis, PE; pulmonary embolism, TIA; transient ischemic attack, Others: Tetralogy of Fallot (TOF), dilated cardiomyopathy (DCM), ventricular septal defect (VSD), pulmonary hypertension (PHT), p - value < .05 แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษาค่า INR variability และค่าTTR

เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์เบื้องต้นมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ จึงทดสอบความแตกต่างของค่ามัธยฐานในกลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่มโดยใช้ Mann - Whitney U test

ค่า INR variability (Fihn's method)

เนื่องจากผู้ป่วยบางรายเป็นผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและมีผลตรวจค่า INR เพียง 1 ครั้ง ทำให้ไม่สามารถคำนวณค่า INR variability ตามสูตรดังกล่าวได้ทุกราย ในจำนวนผู้ป่วย 390 ราย สามารถคำนวณค่า INR variability ได้ 255 ราย (ร้อยละ 65.38) โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 สามารถคำนวณค่า INR variability ได้ 152 ราย (ร้อยละ 58.46 ของจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1) และผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 สามารถคำนวณค่า INR variability ได้ 103 ราย (ร้อยละ 79.23 ของจำนวนผู้ป่วยใน

กลุ่มที่ 2) ซึ่งค่ามัธยฐานของค่า INR variability ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มคือ 0.15 โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่ามัธยฐานของค่า INR variability เท่ากับ 0.12 และ 0.19 ตามลำดับ ซึ่งพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = .010) (ตารางที่ 2)

ค่า TTR (Rosendaal's method)

เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก และมีระยะห่างของการตรวจค่า INR แต่ละครั้งไม่เท่ากัน ทำให้ไม่สามารถคำนวณค่า TTR ตามสูตรดังกล่าวได้ทุกราย ในจำนวนผู้ป่วย 390 รายสามารถคำนวณค่า TTR ได้ 141 ราย (ร้อยละ 36.15) โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 สามารถคำนวณค่า TTR ได้ 90 ราย (ร้อยละ 34.62 ของจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1) และผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 สามารถคำนวณค่า TTR ได้ 51 ราย (ร้อยละ 39.23 ของจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2) ซึ่งค่ามัธยฐานของค่า TTR ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มคือ ร้อยละ 60.22 โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่ามัธยฐานของค่า TTR ร้อยละ

61.86 และร้อยละ 54.04 ตามลำดับ ซึ่งในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (p -value = .133) (ตารางที่ 2)

ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อค่า INR variability และค่า TTR

สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อค่า INR variability และค่า TTR นั้น ผู้วิจัยได้ศึกษาประวัติการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาต้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย ผลคือไม่พบการเปลี่ยนแปลงค่า INR ที่ทำให้อยู่นอกช่วงเป้าหมายระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยระดับความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยา (severity) ที่ประเมิน คือ ระดับ major ซึ่งหมายถึงผลที่เกิดขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยพิการถาวร หรือเสียชีวิต¹³ รายการยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระดับ major ในการศึกษานี้ได้แก่ amiodarone, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, fenofibrate, gemfibrozil, levofloxacin, metronidazole, rosuvastatin, simvastatin

ตารางที่ 2 ค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) ของค่า INR variability และค่า TTR

พารามิเตอร์	ทั้งหมด	การแบ่งกลุ่มตามระดับ eGFR		p-value
		กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	
INR variability	0.15 (0.04, 0.34)	0.12 (0.02, 0.29)	0.19 (0.07, 0.38)	.010
Time in therapeutic range; TTR	60.22 (32.18, 89.02)	61.86 (42.20, 92.34)	54.04 (26.67, 82.11)	.133

หมายเหตุ: ค่าที่แสดงในตารางคือ median (Q1, Q3), p -value < .05 แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ, INR variability (Fihn's method) เป็นค่าที่ใช้ประเมินความเบี่ยงเบนของค่า INR ที่วัดได้จากค่า INR เป้าหมาย โดยผู้ป่วยที่มีค่า INR variability สูง หมายถึงมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก, TTR (Rosendaal's method) เป็นค่าที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่ง high-quality anticoagulation management (HQACM) กำหนดว่ามาตรฐานของ TTR จากการคำนวณด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60 - 70 โดย TTR ร้อยละ 60 หมายถึง ใน 100 วัน มีประมาณ 40 วันที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

วิจารณ์

การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะใช้ค่า INR variability และค่า TTR ในการศึกษานี้ไม่สามารถคำนวณค่า INR variability ได้ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยบางรายเป็นผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและมีผลตรวจค่า INR เพียง 1 ครั้ง ซึ่งพบว่า ค่า INR variability ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR สูงกว่า จะสามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ที่ต่ำกว่า สำหรับค่า

TTR ในการศึกษานี้ไม่สามารถคำนวณได้ในผู้ป่วยทุกรายเช่นเดียวกัน เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก และมีระยะห่างของการตรวจค่า INR แต่ละครั้งไม่เท่ากัน ซึ่งไม่พบความแตกต่างทางสถิติของค่า TTR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 มีแนวโน้มที่ค่า TTR สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่ำจะมีความสามารถในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายต่ำไปด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ค่า TTR จะแปรผันตรงกับระดับ eGFR เช่นการศึกษาของ Megan และคณะ แบ่งผู้ป่วยออก

เป็น 2 กลุ่มตามระดับ eCrCl ได้แก่ กลุ่มที่ 1 CKD มีค่า eCrCl <60 มล./นาที่ และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและกลุ่มที่ 2 non-CKD มีค่า eCrCl >60 มล./นาที่ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม CKD มีค่า TTR ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม non-CKD (ร้อยละ 62 และ 74 ตามลำดับ, $p = .021$)¹⁴

จากข้อมูลข้างต้น การศึกษานี้ไม่สามารถระบุได้ว่า ค่า INR variability และค่า TTR วิธีใดสามารถประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาว่ารีนได้ดีกว่ากัน เนื่องจากไม่มีการวัดผลลัพธ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออก แต่มีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าที่กล่าวว่าค่า INR variability สามารถประเมินผลในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ดีกว่าค่า TTR เนื่องจากค่า TTR ไม่สามารถอธิบายความแปรปรวนหรือความไม่คงที่ของค่า INR ได้ ทำนายการเกิด clinical events ได้ดีกว่าเมื่อคำนวณในช่วง 3 หรือ 6 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา และทำนายการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้เมื่อคำนวณในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา นอกจากนี้ในการคำนวณค่า TTR ตามสูตรของ Rosendaal's method พบว่าผู้ป่วยบางรายมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก จึงไม่สามารถคำนวณค่า TTR ได้ อาจทำให้ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่านี้ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง ในขณะที่ค่า INR variability มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกดีกว่าค่า TTR เมื่อคำนวณในช่วง 3 หรือ 6 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา และสามารถทำนายการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเมื่อคำนวณในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา⁶⁻⁹ ดังนั้น อาจพิจารณาใช้ค่า INR variability แทนค่า TTR ในกรณีที่ไม่สามารถคำนวณค่า TTR ได้ เพื่อลดข้อจำกัดเรื่องการมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก การมีระยะห่างของการตรวจวัดค่า INR และจำนวนครั้งของการตรวจวัดค่า INR ที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย

ในเรื่องของจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ หลังจากคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์การคัดเลือกแล้วพบว่าจำนวนกลุ่มตัวอย่างลดลงเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจค่า eGFR ในช่วงที่ทำการศึกษาและจำนวนกลุ่มตัวอย่างในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 แตกต่างกันประมาณ 2 เท่า หากมีการศึกษาเรื่องนี้ในอนาคตควรทำการศึกษาในพหุสถาบันเพื่อเพิ่มสัดส่วนของขนาดตัวอย่างและอาจส่งผลให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนขึ้น

สำหรับการศึกษาประวัติการใช้ยาที่เกิดอันตรกริยากับยาว่ารีนของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งอาจส่งผลต่อค่า INR variability และค่า TTR นั้น ผู้วิจัยเข้าถึงข้อมูลได้เฉพาะประวัติการใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับจากโรงพยาบาลราชวิถี ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลประวัติการใช้ยาสมุนไพร อาหารเสริมวิตามิน หรือยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับจากร้านยาหรือโรงพยาบาลอื่น ทำให้ข้อมูลในส่วนนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่ (ร้อยละ 61.86 และ 54.04 ตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่ำจะมีความสามารถในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายต่ำไปด้วย

สรุป

ค่า INR variability มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มซึ่งจำแนกตามระดับ eGFR โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 ($eGFR > 60$ มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ($eGFR < 60$ มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) สำหรับค่า TTR ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 มีแนวโน้มที่ร้อยละของค่า TTR สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Nathisuwan S. Guidelines for pharmaceutical care in patients receiving anticoagulant drugs: The use of oral anticoagulant drugs. 1st ed. Bangkok: Prachachon Co., Ltd.; 2016. p. 1 - 24.
2. Limvorapitak W. Common problems and emergencies in hematology: Bleeding disorder in renal and liver diseases. 2nd ed. Bangkok: Nam Akson printing house; 2016. p. 121 - 31.
3. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and mortality outcomes in Warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. Chest 2016;149(4):951 - 9.
4. Kooiman J, van Rein N, Spaans B, van Beers KA, Bank JR, van de Peppel WR, et al. Efficacy and safety of vitamin K-antagonists (VKA) for atrial fibrillation in non-dialysis dependent chronic kidney disease. PLoS One 2014;9(5):e94420.

5. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(23):2471 - 82.
6. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Jasuja GK, Rose AJ. Improving quality measurement for anticoagulation: adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7(5):664 - 9.
7. Labaf A, Sjölander A, Stagmo M, Svensson PJ. INR variability and outcomes in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Thromb Res* 2015;136(6):1211 - 5.
8. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012;129(1):32 - 5.
9. Schwann TA, Habib RH, Suri RM, Brennan JM, He X, Thourani VH, et al. Variation in Warfarin use at hospital discharge after isolated bioprosthetic mitral valve replacement: An analysis of the society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *Chest* 2016;150(3):597 - 605.
10. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L; European Action on Anticoagulation. The clinical evaluation of International Normalized Ratio variability and control in conventional oral anticoagulant administration by use of the variance growth rate. *J Thromb Haemost* 2013;11(8):1540 - 6.
11. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Ärnlov J, Qureshi AR, Bárány P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after Warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2017;6(3):e004925.
12. Laongnaulpanich A, Wongtheptian W. Prevalence of cardiovascular disease in hemodialysis patients in Chiangraiprachanukroh hospital. *Chiangrai Medical Journal* 2016;8(1):1 - 14.
13. Tatro DS. Drug interaction facts: The authority on drug interactions. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
14. Kleinow ME, Garwood CL, Clemente JL, Whittaker P. Effect of chronic kidney disease on warfarin management in a pharmacist - managed anticoagulation clinic. *J Manag Care Pharm* 2011;17(7):523 - 30.