

ORIGINAL ARTICLE

**การประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ
กลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน****Evaluation of Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation
who Received Warfarin Compared with Aspirin****พิสุทธิ์ กริฑานุกโรห, ภ.ม. (การจัดการเภสัชกรรม)¹, วัชรินทร์ เจริญชัย, พ.บ., วท.ม., ป.ร.ด. (ระบาดวิทยาคลินิก)²****Pisut Greetanukroh, M.Pharm. (Pharmacy management)¹,****Watcharin Chirdchim, M.D., M.Sc., Ph.D. (Clinical Epidemiology)²**¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า, ²กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า¹Department of Pharmacy, Prapokklao Hospital, ²Department of Obstetrics-Gynecology, Prapokklao Hospital**Received: April 9, 2024 Revised: July 10, 2024 Accepted: July 31, 2024****บทคัดย่อ**

ที่มาของปัญหา: Aspirin เป็นยาที่นิยมเลือกใช้เพื่อป้องกันการเกิด Stroke ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation, AF) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ Warfarin ซึ่งเป็นตัวยาหลักได้ โดยที่ผ่านมามีรายงานที่แสดงให้เห็นว่ายาทั้ง 2 ตัว มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไต แต่ยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาที่เปรียบเทียบผลต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าว

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยโรค AF กลุ่มที่ได้รับยา Aspirin เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Warfarin

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรค AF ที่มารับการรักษาโรงพยาบาลพระปกเกล้า จำนวน 360 คน โดยแยกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ Aspirin 24 คน และ Warfarin 336 คน เพื่อประเมินการทำงานของไตผู้ป่วยในช่วง 1 ปี ที่ได้รับยา จากค่า Glomerular Filtration Rate (GFR) โดยใช้ Dependent t test, Independent t test และวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ด้วย Logistic regression

ผลการศึกษา: พบว่าในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin มีค่าเฉลี่ย GFR เพิ่มขึ้น 3.9 ml/min/1.73m² (95%CI 2.87-4.96) แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ Aspirin ซึ่งมีค่าลดลง 8.0 ml/min/1.73m² (95%CI (-10.30)-(-5.72)) และค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR ของกลุ่มที่ได้รับ Warfarin มีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 11.9 (95%CI 7.98-15.87) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin ($p<0.001$) และเมื่อใช้ Logistic regression วิเคราะห์ด้วยวิธี Univariate analysis และ Multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin มีโอกาสที่ค่า GFR จะลดลงร้อยละ 10 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin โดยมีค่า Crude odds ratio=14.33, $p<0.001$, 95%CI 5.84-35.16 และ Adjusted odds ratio=149.9, $p=0.003$, 95%CI 5.70-3,940.05

สรุป: ในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วย AF ที่ได้รับ Aspirin มีโอกาสเกิดความเสื่อมของการทำงานของไตลดลงร้อยละ 10 ขึ้นไปเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin

คำสำคัญ: โรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ, อัตราการกรองไต, ยา aspirin, ยา warfarin

ABSTRACT

BACKGROUND: Aspirin is a drug commonly chosen to prevent strokes in patients with atrial fibrillation (AF) and those who are unable to receive warfarin, which the drug of choice. In the past, reports showed that both drugs had side effects on kidney function, but there have been no studies comparing the effects on kidney function in patients taking these drugs.

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate kidney function in a group of patients with AF who received aspirin compared with a group that received warfarin.

METHODS: This retrospective study examined 360 AF patients treated at Phrapokklao Hospital, who were divided into 2 groups comprising 1 group of 24 patients who received aspirin and another group of 336 patients who received warfarin. To assess the renal function of the patients during a 1-year period of receiving the drug, the glomerular filtration rate (GFR) utilizing the dependent t-test and independent t-test were used, while various factors were analyzed using logistic regression.

RESULTS: In a 1-year period, the mean GFR of the patients in the warfarin group increased by 3.9 ml/min/1.73m² (95%CI 2.87-4.96) compared to the aspirin group, which decreased by 8.0 ml/min/1.73m² (95%CI (-10.30)-(-5.72)). The percentage change in GFR of the warfarin group increased by 11.9% (95%CI 7.98-15.87) more than the aspirin group ($p<0.001$). When using logistic regression for univariate analysis and multivariate analysis, it was found that the aspirin group had a 10% chance of a decrease in GFR compared to patients receiving warfarin with a crude odds ratio=14.33, $p<0.001$, 95%CI 5.84-35.16 and adjusted odds ratio=149.9, $p=0.003$, 95%CI 5.70-3,940.05.

CONCLUSION: In a 1-year period, AF patients who received aspirin were 10 percent or more likely to experience deterioration in kidney function compared with patients who received warfarin.

KEYWORDS: atrial fibrillation, glomerular filtration rate, aspirin, warfarin

Thaiclinicaltrials.org number, TCTR20240509001

บทนำ

โรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ หรือโรคหัวใจห้องบนเต้นระรัว (Atrial Fibrillation, AF) เป็นภาวะการเต้นผิดปกติของหัวใจที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มผู้สูงอายุซึ่งพบในประชากรไทยประมาณร้อยละ 0.36 ของประชากรทั่วไป และมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี โดยโรค AF เกิดจากการที่มีจุดกำเนิดไฟฟ้าในหัวใจห้องบนมากกว่า 1 จุด ทำให้ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ P-wave หายไป มีลักษณะเป็นเส้นหยักไปมาไม่สม่ำเสมอ ผลกระทบที่สำคัญของโรค AF คือการเกิดการเลือดแข็งตัวในหัวใจห้องบนซ้าย ซึ่งมีโอกาสหลุดเข้าไปในกระแสเลือดทำให้เกิดอัมพฤกษ์อัมพาต หรือโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ได้¹

Warfarin เป็นยาป้องกันเลือดแข็งตัว (anticoagulant) ในกลุ่ม Vitamin K Antagonist (VKA) ที่นิยมใช้เป็นตัวหลักในการป้องกันการเกิด Stroke ในผู้ป่วยโรค AF ได้ร้อยละ 64 เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) ซึ่งการที่ผู้ป่วยโรค AF จะได้รับยา Warfarin นั้นจะต้องผ่านการประเมินด้วย CHA2DS2-VASc Score โดยถ้าเป็นผู้ชายต้องมีค่าเท่ากับ 2 และถ้าเป็นผู้หญิงต้องมีค่า 3 ขึ้นไป² จากรายงานวิจัยได้กล่าวใน National Center for Biotechnology Information ว่าการใช้ยา Warfarin จะเป็นปัจจัยเร่งให้เกิดความเสี่ยงของการทำงานของไตในผู้ป่วยโรค AF ได้ โดยพบอัตราการเกิดความเสี่ยงของไตในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 24³ และยังมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่า Warfarin อาจมีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดความเสี่ยงของไตได้ซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า Anticoagulant-related nephropathy (ACRN)⁴

Aspirin เป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (anti-platelets) นิยมใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะอุดตันของหลอดเลือดในผู้ป่วยหลายโรค และเป็นยาที่มีการเลือกใช้เพื่อการป้องกันการเกิด Stroke ในผู้ป่วย AF บางรายที่ไม่สามารถใช้ Warfarin ได้ (unlabeled use) แต่จากข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วย AF ที่ผ่านมาพบว่ายา Aspirin ไม่สามารถลดอัตราการเกิด Stroke ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีไม่ได้รับยา⁵ จากรายการวิจัยใน International Journal of

Cardiology พบว่า การใช้ Aspirin ในระยะยาวอย่างต่อเนื่องมีความสัมพันธ์กับการเกิดความเสี่ยงของการทำงานของไตในผู้ป่วยโรค AF⁶ และกล่าวใน Renal & Urology News ว่าการใช้ Aspirin ในระยะยาวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลทำให้เกิดความเสี่ยงของไตในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 55⁷

จากการทบทวนวรรณกรรมดังที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่าทั้งยา Warfarin และ Aspirin ต่างมีผลต่อการทำงานของไตเมื่อได้รับในระยะยาว ช่วงเวลาที่ผ่านมามีรายงานการศึกษาผลที่เกิดขึ้นจากการได้รับยา Warfarin เปรียบเทียบกับ Aspirin ในผู้ป่วย AF ที่มีภาวะ Chronic kidney disease โดยผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการศึกษา คือ Thromboembolic event และ Major bleeding⁸ แต่ในปัจจุบันยังไม่พบรายงานการวิจัยที่เปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin และ Aspirin ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จะเป็นการศึกษาเพื่อประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยโรค AF ที่ได้รับยาดังกล่าว ซึ่งผลลัพธ์จากการวิจัยจะสามารถใช้เป็นข้อมูลส่วนหนึ่งในแนวทางพิจารณาการดูแลรักษาผู้ป่วย AF ได้อย่างครอบคลุมทางด้านร่างกาย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาและประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยโรค AF ที่ได้รับ Aspirin เปรียบเทียบกับ Warfarin

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) รูปแบบคือ การวิจัยเชิงสังเกตแบบวิเคราะห์ (observational analytic research) โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดจันทบุรี ตามหนังสือเลขที่ 052/66

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพระปกเกล้าตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2566 โดยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Atrial Fibrillation (AF) ซึ่งจำกัดอายุในช่วง 30-95 ปี ไม่จำกัดเพศ และได้รับการรักษาด้วยยา

Warfarin และ Aspirin มีจำนวน 1,922 คน

กลุ่มตัวอย่างคำนวณจำนวนตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม STATA⁹ โดยกำหนด

Alpha=0.05 (มีระดับความเชื่อมั่นประมาณร้อยละ 95)

Power of the test=0.90

p1=0.5500 (เป็นสัดส่วนการเกิดการลดลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aspirin⁹)

p2=0.2400 (เป็นสัดส่วนในการเกิดการลดลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin⁹)

n2/n1=14 (เป็นสัดส่วนจำนวนผู้ป่วย AF ที่ได้รับยา Warfarin ต่อ Aspirin โดยคำนวณค่าจากประชากรทั้งหมด)

ซึ่งสามารถคำนวณค่าจำนวนตัวอย่างได้เท่ากับ 360 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Warfarin จำนวน 336 คน และผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Aspirin จำนวน 24 คน

จากนั้นดำเนินการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจากกลุ่มประชากรด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างอย่างเป็นระบบ (systematic random sampling) เพื่อใช้ในการเก็บข้อมูล โดยการเรียงลำดับ HN (hospital number) ของผู้ป่วยกลุ่มประชากรในปี พ.ศ. 2563 จนถึงปี พ.ศ. 2566 จาก HN แรกไปหลัง

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค AF ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพระปกเกล้าตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2566 ซึ่งจำกัดอายุในช่วง 30-95 ปีไม่จำกัดเพศ และได้รับการรักษาด้วยยา Warfarin และ Aspirin

เกณฑ์การคัดเลือกรอกจากการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมที่มีโอกาสทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตหรือไตเสื่อมได้ เช่น Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Autoimmune disease, Uncontrolled hypertension, Uncontrolled diabetes mellitus และ Uncontrolled hyperlipidemia

เครื่องมือวิจัย ประกอบด้วย แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัย

สร้างขึ้นโดยมีข้อมูลส่วนบุคคล และข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ GFR, INR, FBS, HbA1C, LDL, TG โดยผู้วิจัยสามารถสืบค้นข้อมูลได้โดยใช้โปรแกรม PPK11 ซึ่งเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับใช้ในการบันทึกข้อมูลการรักษาผู้ป่วยของโรงพยาบาลพระปกเกล้า จากนั้นจึงมาคำนวณการเปลี่ยนแปลงของ GFR และค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR ภายใน 1 ปี ที่ได้รับยา โดยผู้วิจัยเป็นผู้สืบค้นและบันทึกข้อมูลในโปรแกรม STATA แต่ผู้เดียว และมีผู้ช่วยในการบันทึกและตรวจสอบการบันทึกข้อมูลในโปรแกรม STATA เพื่อป้องกันความผิดพลาดจำนวน 1 คน ก่อนการวิเคราะห์ข้อมูล การเก็บรวบรวมข้อมูล: สืบค้น ทบทวน และบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งเป็นข้อมูลย้อนหลังในช่วงระยะเวลาการรักษา 1 ปี โดยจุดเริ่มต้นของการเก็บข้อมูลใน 2 กลุ่มตัวอย่าง เป็น OPD case เหมือนกัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ใช้สถิติ Dependent t-test และ Independent t-test ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าความเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คือ ค่าความเปลี่ยนแปลงของ GFR และค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR ซึ่งคิดเป็นค่าร้อยละจากค่าเริ่มต้น และใช้ Logistic regression ในการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR ที่ลดลงมาจากเดิมตั้งแต่ร้อยละ 10 ด้วยวิธี Univariate analysis และ Multivariate analysis โดยผู้วิจัยทำการแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีค่าการเปลี่ยนแปลงของ GFR ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 และกลุ่มที่มีค่าการเปลี่ยนแปลงของ GFR ลดลงเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 10 โดยแบ่งกลุ่มดังกล่าวทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin และ Aspirin จากนั้นจึงทำการวิเคราะห์ด้วย Logistic regression

ผลการศึกษา

ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจากการทบทวนประวัติการรักษาย้อนหลังภายใน 1 ปี (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (วิเคราะห์โดยใช้ Independent t-test)

ข้อมูล	กลุ่มที่ได้รับ Aspirin	กลุ่มที่ได้รับ Warfarin	p-value
	(n=24)	(n=336)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
เพศ			
ชาย	13 (54.2)	163 (48.5)	
หญิง	11 (45.8)	173 (51.5)	0.30
น้ำหนัก (kg), mean±SD	56.4±13.2	63.5±14.4	0.01
Aspirin; min-max=38-100			
Warfarin; min-max=33.9-111.1			
ส่วนสูง (cm), mean±SD	156.7±9.69	157.8±9.1	0.30
Aspirin; min-max=140-172			
Warfarin; min-max=123-180			
body mass index (kg/m2), mean±SD	23.4±4.1	26.0±5.7	0.02
Aspirin; min-max=16.9-35.43			
Warfarin; min-max=12.8-56.31			
อายุ (ปี), mean±SD	76.9±12.6	70.1±11.9	0.004
Aspirin; min-max=47-93			
Warfarin; min-max=33-94			
โรคร่วม			
ไม่มี	2 (8.3)	56 (16.7)	0.47
มี			
hypertension	5 (20.8)	37 (11.0)	
diabetes mellitus	0 (0.00)	1 (0.3)	
hyperlipidemia	3 (12.5)	18 (5.4)	
>1 โรค	14 (58.34)	224 (66.6)	

จากตารางที่ 1 พบว่ากลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับ ยา Aspirin และ Warfarin มีสัดส่วนของเพศชายหญิง และค่าส่วนสูงของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีค่าน้ำหนัก, BMI และอายุมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนโรคร่วมของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผู้ป่วยทั้งทั้ง 2 กลุ่ม จะมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรคเป็นส่วนใหญ่

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มที่ได้รับ Aspirin		กลุ่มที่ได้รับ Warfarin		p-value
	(n=24)		(n=336)		
	mean±SD	95%CI	mean±SD	95%CI	
GFR (ml/min/1.73m²)	66.8±16.0	60.06-73.64	68.7±19.6	66.58-70.79	0.65
% การเปลี่ยนแปลงของ GFR (%)	-11.3±6.9	(-14.23)-(-8.43)	7.2±16.7	5.40-8.97	<0.001
INR	1.2±0.2	0.97-1.35	2.4±0.4	2.30-2.40	<0.001
FBS (mg/dL)	101.6±13.8	95.66-107.54	102.4±15.3	100.64-104.12	0.81
HbA1C (%)	5.7±0.4	5.52-5.94	5.8±0.5	5.70-5.84	0.78
LDL (mg/dL)	78.6±20.7	68.95-88.32	86.4±24.8	83.49-89.21	0.18
TG (mg/dL)	89.2±26.8	75.48-103.03	102.5±27.4	99.00-106.00	0.03

จากตารางที่ 2 พบว่า ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR, INR และ TG ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าเฉลี่ยของ GFR,

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย pre GFR, post GFR และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin และ Warfarin ในระยะเวลา 1 ปี

การเปรียบเทียบ		จำนวนผู้ป่วย(คน)	mean±SD	95%CI	p-value
Aspirin	pre GFR	24	70.8±16.8	-	-
	post GFR	24	62.8±15.8	-	-
	ค่าความแตกต่าง	24	(-8.0) ^a ±5.4	(-10.30)-(-5.72)	<0.05
Warfarin	pre GFR	336	66.7±19.8	-	-
	post GFR	336	70.6±20.5	-	-
	ค่าความแตกต่าง	336	3.9 ^a ±9.7	2.87-4.96	<0.05
การเปลี่ยนแปลงค่า GFR ของผู้ป่วย 2 กลุ่ม (%)	Warfarin	336	3.9±9.7	2.87-4.96	-
	Aspirin	24	(-8.0)±5.4	-10.30-5.72	-
	ค่าความแตกต่าง	360	11.9 ^b ±9.9	7.98-15.87	<0.05

หมายเหตุ: หน่วยของ pre GFR, post GFR คือ ml/min/1.73m², ^adependent t-test, ^bindependent t-test

จากตารางที่ 3 พบว่าในระยะเวลา 1 ปี ภายหลังการได้รับ Aspirin ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ GFR ลดลง 8.0 ml/min/1.73m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความแตกต่างอยู่ในช่วง (-10.30)-(-5.72) ส่วน Warfarin มีค่าเพิ่มขึ้น 3.9 ml/min/1.73m² โดยมีความแตกต่างอยู่ในช่วง 2.87-4.96 และพบว่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR ของผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin มีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin มีความเปลี่ยนแปลง

ของ GFR เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 11.9 สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin ซึ่งค่าความแตกต่างนี้อยู่ในช่วง 7.98-15.87 จากผลการวิจัยข้างต้นแสดงให้เห็นว่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ GFR ของผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin มีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin ประมาณร้อยละ 10 ผู้วิจัยจึงทำการทดสอบเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าความแตกต่างดังกล่าวตั้งแต่ร้อยละ 10 โดยใช้วิธี Logistic regression ใน Univariate analysis และ Multivariate analysis

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตที่ลดลงมากกว่าเดิมตั้งแต่ร้อยละ 10 ด้วยวิธี Univariate analysis และ Multivariate analysis

ปัจจัยของผู้ป่วย	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Crude OR	95%CI	p-value	Adjusted OR	95%CI	p-value
ยาที่ได้รับ						
Aspirin	14.33	5.84-35.16	<0.001	149.9	5.70-3,940.05	0.003
Warfarin		Reference			Reference	
เพศ						
ชาย	1.23	0.68-2.23	0.49	1.16	0.28-4.71	0.84
หญิง		Reference			Reference	
อายุ	1.03	1.00-1.06	0.02	1.02	0.97-1.08	0.42
น้ำหนัก	1.00	0.98-1.02	0.73	1.13	0.75-1.72	0.55
ความสูง	0.98	0.94-1.01	0.17	0.89	0.62-1.29	0.55
BMI	1.01	0.96-1.07	0.63	0.81	0.30-2.25	0.69
INR	0.58	0.28-1.21	0.15	1.78	0.48-6.62	0.39
FBS	1.00	0.97-1.02	0.65	0.96	0.92-1.02	0.19
HbA1C	0.58	0.28-1.21	0.15	0.22	0.05-1.01	0.05
LDL	0.99	0.98-1.00	0.21	0.99	0.96-1.02	0.48
TG	1.00	0.98-1.01	0.63	1.02	0.10-1.05	0.08

เมื่อพิจารณาปัจจัยเรื่องยาที่ได้รับในกลุ่มตัวอย่าง จากตารางที่ 4 โดยใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Univariate analysis ให้ค่า Crude OR=14.33, $p<0.001$, 95%CI 5.84-35.16 และวิธี Multivariate analysis ให้ค่า Adjusted OR=149.9, $p=0.003$, 95%CI 5.70-3,940.05 แสดงว่าในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin มีโอกาสเกิดความเสื่อมการทำงานของไตร้อยละ 10 ขึ้นไปเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin และปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ความสูง, BMI, INR, FBS, HbA1C, LDL และ TG ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม แสดงให้เห็นว่าปัจจัยอื่นดังกล่าวไม่มีผลกระทบต่อผลการวิจัยในครั้งนี้

อภิปรายผล

มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับการใช้ Aspirin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ในระยะยาวอย่างต่อเนื่องและผลต่อการทำงานของไตได้แก่ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรค AF 800 คน ที่มีค่า GFR น้อยกว่า 90 ml/min/1.73 m² สรุปว่าการใช้ Aspirin มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ GFR ในกลุ่มผู้ป่วย AF ที่มีโรคไตเสื่อมเรื้อรัง⁶ การศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยา NSAIDs อย่างต่อเนื่อง สรุปว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ต่อเนื่องการหยุดยาจะทำให้มีการทำงานของไตที่ดีขึ้นทั้งในระยะสั้นและที่ 1 ปี¹⁰ และการศึกษาในกลุ่ม NSAIDs ที่มีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อไตจึงควรต้องระมัดระวังในการใช้ในระยะยาว¹¹

และรายงานการศึกษาเกี่ยวกับ Warfarin และผลต่อการทำงานของไต ได้แก่ รายงานการใช้ยา Warfarin มีความสัมพันธ์กับ Anticoagulant-Related Nephropathy (ARN) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของไตที่เกิดจาก Warfarin แต่ส่วนใหญ่จะไม่ได้รับการวินิจฉัยเมื่อเกิดอาการ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความเสื่อมของไตและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้¹² และรายงานการใช้ยา Warfarin จำเป็นต้องพิจารณาการทำงานของไตเพื่อป้องกันภาวะ Warfarin-related nephropathy เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย¹³

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่มีรายงานเปรียบเทียบผลต่อการทำงานของไตของยา Aspirin

และ Warfarin การศึกษาครั้งนี้จึงเป็นการประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วย AF ที่ได้รับ Aspirin เปรียบเทียบกับ Warfarin ซึ่งจากข้อมูลที่ทบทวนย้อนหลังในระยะเวลา 1 ปี พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า GFR ในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Aspirin มีค่าลดลงเฉลี่ย 8.0 ml/min/1.73m² ส่วนผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Warfarin มีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 3.9 ml/min/1.73m² และค่าร้อยละของการเปลี่ยนแปลง GFR ในผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin มีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 11.9 สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin และเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี Univariate analysis และ Multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Aspirin มีโอกาสที่จะเกิดความเปลี่ยนแปลงของ GFR ลดลงร้อยละ 10 ขึ้นไปเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin โดยผลการวิจัยที่ได้ในครั้งนี้มีความสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาที่ทบทวนมาซึ่งสรุปว่า การใช้ Aspirin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ในระยะยาวอย่างต่อเนื่องจะทำให้เกิดความเสื่อมของการทำงานของไตในผู้ป่วย AF ที่ได้รับยา

จากรายงานการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อค่า GFR ในผู้ป่วย AF ด้วยได้กล่าวถึงปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของค่า GFR น้อยกว่า 45 ml/min/1.73m² ในผู้ป่วย AF คือ เพศหญิง (OR=1.91, $p=0.005$, จำนวนตัวอย่างในการศึกษา 800 คน)⁶ ซึ่งแตกต่างจากผลการวิจัยในครั้งนี้ที่พบว่าเพศไม่ปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของค่า GFR ในผู้ป่วย AF (จำนวนตัวอย่างในการศึกษา 360 คน) ซึ่งอาจเป็นเพราะจำนวนกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย AF ในการวิจัยครั้งนี้มีน้อยกว่า

ผลลัพธ์ที่ได้จากการวิจัยมีประโยชน์และโอกาสในการนำไปใช้เป็นข้อมูลในการอ้างอิงการดูแลรักษาผู้ป่วย AF โดยถ้าผู้ป่วยได้รับการประเมินด้วย CHA2DS2-VASc Score แล้วพบว่าไม่ต้องได้รับยา Warfarin ทางแพทย์ผู้รักษาก็ไม่จำเป็นต้องสั่งจ่าย Aspirin เพื่อเป็นทางเลือก เพราะอาจทำให้การทำงานของไตผู้ป่วยเสื่อมลง และหากผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin แล้วเกิดปัญหาจากการใช้ เช่น แพ้ยา, ไม่สามารถปรับยาให้ตรงตาม INR เป้าหมายได้ หรือเกิดภาวะเลือดออกจากการได้รับ Warfarin ข้นรุนแรง และจำเป็นต้องหยุดการได้รับ Warfarin แพทย์ผู้รักษาอาจไม่ต้องจ่าย Aspirin เพื่อเป็นทางเลือก แต่อาจพิจารณาการจ่ายยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Non

Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, NOACs) แทน

ข้อจำกัดในการวิจัย คือ เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้ไม่พบข้อมูลบางส่วนในระหว่างการศึกษาเก็บรวบรวมซึ่งอาจเกิดจากการที่ผู้ปฏิบัติงานไม่ได้บันทึกข้อมูลบางรายการไว้ในบาง Visit หรือค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการแพทย์ไม่ได้ส่งตรวจ และข้อเสนอแนะคือ ควรมีการทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (cohort study) เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน และอาจทำการปรับจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ได้กับการวิจัยในครั้งนี้และการวิจัยอื่น

การวิจัยครั้งนี้สามารถสรุปผลได้ว่า ในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วย AF ที่ได้รับ Aspirin มีโอกาสทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงร้อยละ 10 ขึ้นไปเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยคำแนะนำ ข้อเสนอแนะ และแรงบันดาลใจจาก ญ. นันทยา ประคองสาย ญ. พัชรินทร์ เดชธราดล และ พทป. สุศักดิ์ อิ่มเอี่ยม (โรงพยาบาลพระปกเกล้า)

เอกสารอ้างอิง

1. Apiyasawat S. Patients with atrial fibrillation [Internet]. 2013 [Cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://www.rama.mahidol.ac.th/med/sites/default/files/public/pdf/medicinebook1/atrial%20fibrillation.pdf>
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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: 373–498.
3. Posch F, Ay C, Stöger H, Kreutz R, Beyer-Westendorf J. Exposure to vitamin k antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3: 207-16.
4. Golla A, Goli R, Nagalla VK, Kiran BV, Raju DSB, Uppin MS. Warfarin-related nephropathy. *Indian J Nephrol* 2018;28:378-81.
5. Dharmasaroja P. Atrial fibrillation: stroke neurologist perspective. *Journal of Thai Stroke Society* 2019;13: 54-61.
6. Pastori D, Pignatelli P, Perticone F, Sciacqua A, Camevale R, Farcomeni A, et al. Aspirin and renal insufficiency progression in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2016;223:619-24.
7. Chamow J A. Long-term aspirin use may lower CKD progression risk. [Internet]. 2016 [Cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://www.renalandurologynews.com/news/90-days-or-more-aspirin-use-found-to-slow-progression-of-chronic-kidney-disease/>
8. Seil Oh. Warfarin versus aspirin in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease [Internet]. 2016 [Cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01668901>
9. Prabmeechai N. Introduction to applied biostatistics for medical research using STATA. Bangkok: Parbpim; 2017.
10. Muangpaisan T, Tajatiamjan S, Manyanon W. Evaluated the changes of renal function in chronic kidney disease patients who regularly used non-steroidal anti-inflammatory drug after 1 year drug withdrawal compared with control chronic kidney disease. *Journal of the Department of Medical Services* 2017;42(3):52-6.
11. Naidoo S, Meyers AM. Drugs and the kidney. *S Afr Med J* [Internet]. 2015 [Cited 2015 Mar 7];105(4):2683. Available from: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/9537/6647>
12. Acquah F, Ganta N, Alnabwani D, Alaam C, Anantharaman P, Cheriya P. Warfarin-related nephropathy manifested as diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *Cureus* [Internet]. 2022 [Cited 2022 Feb 16];14(2):e22284. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8933143/pdf/cureus-0014-0000022284.pdf>
13. Bento CP, Soares M, Molin C, Martins L, Martins J, Mazza M, et al. Case report: end stage renal disease in a chronic kidney patient on warfarin therapy. *J Bras Nefrol* 2015;37:275-8.