



ความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยารพารินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2562

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยวาร์ฟารินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี



โดย  
นางสาวศศิมาภรณ์ แหียงกระทอก

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโท

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2562

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND WARFARIN IN  
PATIENTS AT RAJAVITHI HOSPITAL.



By  
MISS Sasimaporn YAENGRATOK

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)  
Graduate School, Silpakorn University  
Academic Year 2019  
Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ	ความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยารักษาในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี
โดย	ศศิมาภรณ์ แหียงกระทอก
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโท
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภญ. พรวัลย์ บุญเมือง

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภญ.ดารารพร รุ่งพราย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภญ.พรวัลย์ บุญเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(รองศาสตราจารย์ ดร. ภก.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(รองศาสตราจารย์ ดร. ภก.วิชัย สันติมาลีวรกุล)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน  
(รองศาสตราจารย์ ดร. ภก.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภญ.พรวัลย์ บุญเมือง)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก  
(รองศาสตราจารย์ ดร. ภก.อรัญญ์ เจษฎาญาณเมธา )

60351204 : เกสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

คำสำคัญ : วาร์ฟาริน/ โรคไตเรื้อรัง/ INR/ ขนาดยา/ INR VARIABILITY/ TTR

นางสาว ศศิมาภรณ์ แหียงกระโทก: ความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยาวาร์ฟารินในผู้ป่วย  
โรงพยาบาลราชวิถี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภญ. พรวลัย บุญเมือง

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในข้อบ่งใช้ต่างๆ ซึ่งยานี้มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับยาวาร์ฟารินยังมีอยู่จำกัด การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นและขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability กับการทำงานของไต และความสัมพันธ์ระหว่างค่า TTR กับการทำงานของไต โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2561 สำหรับเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาคือ 1) เป็นผู้ป่วยนอกที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป 2) เริ่มใช้ยาวาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลราชวิถีในข้อบ่งใช้ต่างๆ และ 3) มาติดตามผลการรักษาต่อเนื่องจนมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกัน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจะได้รับการแบ่งกลุ่มตามระดับ eGFR จำนวน 5 กลุ่ม (กลุ่มที่ 1-5: eGFR  $\geq$ 60, 30-59, 15-29, <15 และ <15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม) และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0

ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา 215 ราย อายุเฉลี่ย 61.57 $\pm$ 16.98 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 60.93 จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-5 คือ 96, 96, 10, 4 และ 9 ราย (ร้อยละ 44.65, 44.65, 4.65, 1.86 และ 4.19) ตามลำดับ ค่ามัธยฐาน $\pm$ ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นในผู้ป่วยทั้ง 5 กลุ่มคือ 17.50 $\pm$ 7.00 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ซึ่งแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ( $p=0.083$ ) และขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 5 กลุ่มคือ 20.00 $\pm$ 11.00 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ซึ่งแต่ละกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) และเมื่อเปรียบเทียบเชิงพหุคูณของค่านี้พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ( $p<0.001$ ) และกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 ( $p<0.05$ ) สำหรับค่า INR variability ในผู้ป่วยทั้ง 5 กลุ่มคือ 0.16 $\pm$ 0.26 ซึ่งแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ( $p=0.580$ ) และค่า TTR ในผู้ป่วยทั้ง 5 กลุ่มคือ ร้อยละ 68.00 $\pm$ 40.00 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.027$ ) และเมื่อเปรียบเทียบเชิงพหุคูณของค่า TTR ในแต่ละกลุ่มพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ( $p=0.010$ )

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังใช้ขนาดยารพารินเริ่มต้นไม่แตกต่างกัน ( $p=0.083$ ) แต่มีแนวโน้มใช้ขนาดยารพารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า สำหรับค่า INR variability ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม ( $p=0.580$ ) ส่วนค่า TTR มีแนวโน้มต่ำในผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่ำ ( $p=0.027$ ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ค่า TTR จะแปรผันตรงกับระดับ eGFR



60351204 : Major (CLINICAL PHARMACY)

Keyword : WARFARIN/ CKD/ INR/ DOSE/ INR VARIABILITY/ TTR

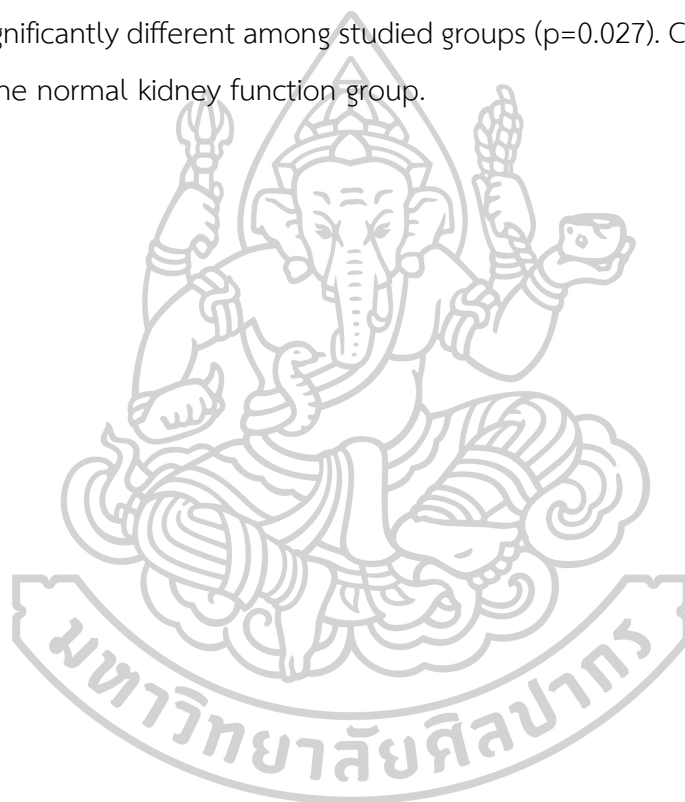
MISS SASIMAPORN YAENGRATOK : RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND WARFARIN IN PATIENTS AT RAJAVITHI HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR DR. PORNWALAI BOONMUANG

Introduction: Warfarin has been used for treatment and prevention of systemic thromboembolism in various indications. Several factors can affect to warfarin response, but the effect of interaction between chronic kidney disease (CKD) on warfarin response has been limited. Here, we determined the initial and maintenance doses of warfarin in CKD patients. Also we determined relationship between INR variability and CKD and time in therapeutic range (TTR) and CKD.

Methods and Results: This was a retrospective cohort study at Rajavithi Hospital during January 2015 to December 2018. 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 to target range at least 2 consecutive times. The patients were divided by eGFR into 5 groups (group 1 to 5: eGFR  $\geq$  60, 30-59, 15-29, <15 and <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> with renal replacement therapy). The data were analyzed by using SPSS program version 22.0. A total of 215 patients were identified. The mean age was 61.57 $\pm$ 16.98 years old and 60.93% were females. Each patient was divided by eGFR into 5 groups (group 1; n = 96 (44.65%), group 2; n = 96 (44.65%), group 3; n = 10 (4.65%), group 4; n = 4 (1.86%) and group 5; n = 9 (4.19%), respectively). The median $\pm$ interquartile range of initial warfarin doses were 17.50 $\pm$ 7.00 mg/week and average doses for achieved target INR were 20.00 $\pm$ 11.00 mg/week in all groups. In a Kruskal-Wallis test, initial doses of warfarin were not significantly different (p=0.083) but average doses for achieved target INR were significantly different among studied groups (p<0.001). Furthermore, the results of multiple comparison testing showed statistically significant between group 1 and 2 (p<0.001) and 1 and 3 (p<0.05), respectively. The median $\pm$ interquartile range of INR variability was 0.16 $\pm$ 0.26 which not significantly different (p=0.580) and TTR was 68.00 $\pm$ 40.00% which significantly different (p=0.027)

among studied groups. For the results of TTR multiple comparison testing showed statistically significant between group 1 and 2 ( $p=0.010$ ).

Conclusion: Our study showed that the difference of average targeted dose of warfarin between eGFR classified groups ( $p<0.001$ ); CKD patients used a lower average targeted doses of warfarin when compared with normal kidney function group. For initial doses of warfarin, our study did not find the difference among eGFR groups ( $p=0.083$ ). INR variability was not significantly different in each group ( $p=0.580$ ) while TTR was significantly different among studied groups ( $p=0.027$ ). CKD patients had lower TTR than the normal kidney function group.





## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยาลาร์พารินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี ได้รับทุนสนับสนุนจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จึงทำให้เกิดโครงการวิทยานิพนธ์นี้ ข้าพเจ้าขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องในหน่วยงานดังกล่าวทุกท่านที่ให้การสนับสนุนและประสานงานจนการศึกษาสำเร็จลงด้วยดี

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ ผศ.ดร.ภญ. พรวัลย์ บุญเมือง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก รศ.ดร.ภก. มนัส พงศ์ชัยเดชา และรศ.ดร.ภก. วิชัย สันติมาลีวรกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมสำหรับคำแนะนำ กำลังใจ การช่วยเหลือ และการแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลงได้อย่างสมบูรณ์ ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ภญ. ดาราพร รุ่งพราย ประธานกรรมการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ และรศ.ดร.ภก. อรัณย์ เจษฎาญาณเมธา ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกในการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณผู้แทนบัณฑิตวิทยาลัยประจำคณะเภสัชศาสตร์ และผู้แทนบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากรที่กรุณาให้คำแนะนำการจัดทำวิทยานิพนธ์ให้มีความเรียบร้อยและสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ขอขอบคุณภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายวิจัยและเวชสถิติ โรงพยาบาลราชวิถี ที่ให้คำแนะนำและอนุเคราะห์ในการรวบรวมข้อมูล ขอขอบคุณบุคคลที่เกี่ยวข้องทุกๆ ท่านที่ให้การช่วยเหลือสนับสนุนและเป็นกำลังใจ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

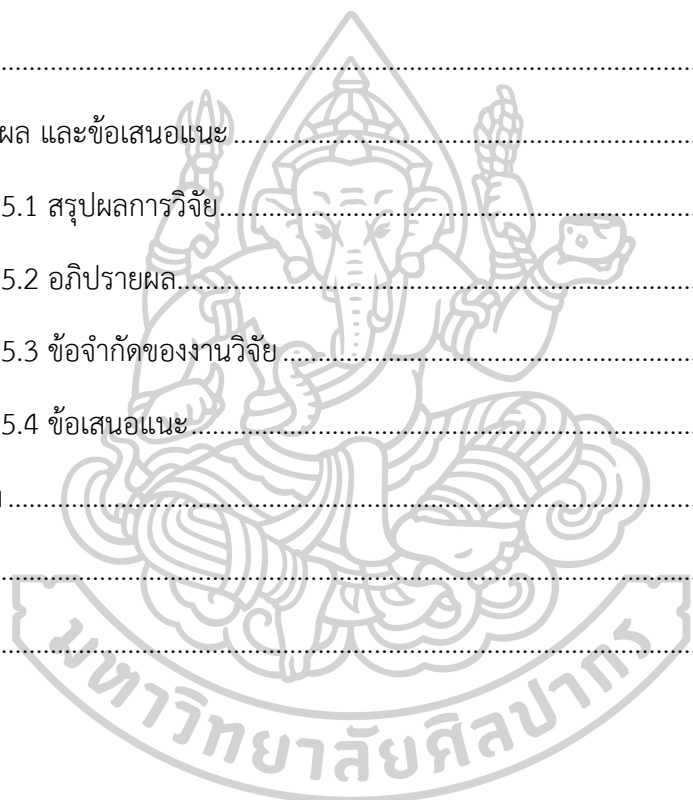
สุดท้ายขอขอบคุณทุกคนในครอบครัวที่เป็นกำลังใจ และให้การสนับสนุนช่วยเหลือจนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ณ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญภาพ.....	ฐ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.3 สมมติฐานของการวิจัย.....	4
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
1.6 ประโยชน์ที่ได้รับ.....	6
บทที่ 2 .....	7
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 พยาธิสภาพของการเกิดก้อนเลือด .....	7
2.2 การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง.....	9
2.3 ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่รับประทานยาแอสไพริน.....	10
2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาแอสไพริน.....	16

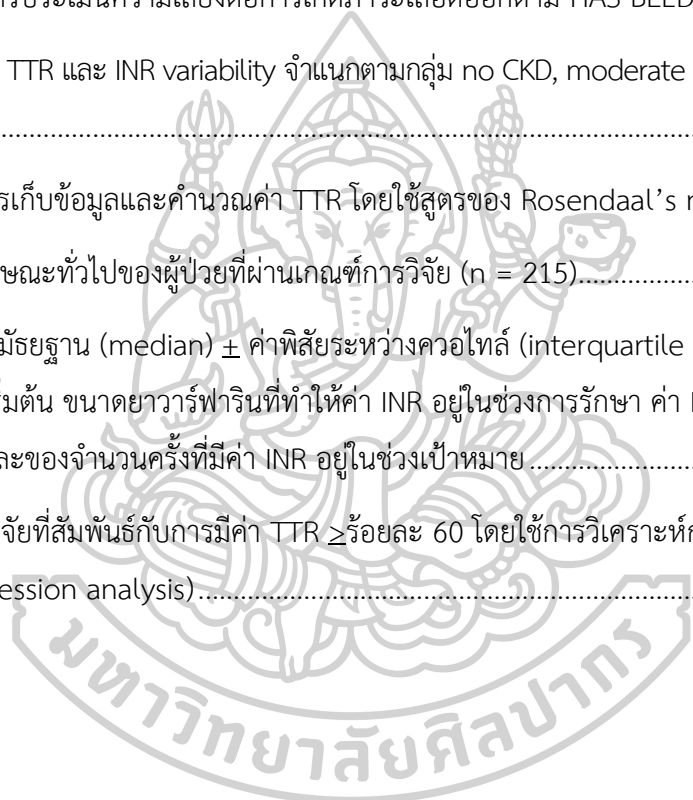
2.5 ขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง.....	20
2.6 Time in therapeutic range (TTR) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาวาร์ฟาริน.....	23
บทที่ 3 .....	27
วิธีดำเนินการวิจัย .....	27
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	27
3.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา .....	27
3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา.....	27
3.4 ข้อมูลที่ต้องการเก็บเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ .....	27
3.5 กรอบแนวคิดของงานวิจัย.....	29
3.6 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล.....	29
3.7 สมมติฐานทางสถิติ .....	31
3.8 การทดสอบสมมติฐาน .....	31
3.9 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
3.10 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา.....	33
3.11 ขั้นตอนของการศึกษา.....	33
บทที่ 4 .....	36
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	36
4.1 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย.....	36
4.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย .....	37
4.3 ข้อบ่งชี้ยาวาร์ฟารินของผู้ป่วย .....	37
4.4 โรคร่วมของผู้ป่วย .....	37
4.5 ค่ามัธยฐาน (median) $\pm$ ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) ของขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น ขนาดยาวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการ	

รักษา ค่า INR variability ค่า TTR และร้อยละของจำนวนครั้งที่มีค่า INR อยู่ ในช่วงเป้าหมาย .....	37
4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษากับค่า INR variability และ TTR .....	39
4.7 ปัจจัยที่มีผลต่อการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 .....	40
4.8 ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อค่า INR ขนาดยารวาร์ฟาริน ค่า INR variability และค่า TTR .....	41
บทที่ 5 .....	47
สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	47
5.1 สรุปผลการวิจัย .....	47
5.2 อภิปรายผล .....	47
5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย .....	55
5.4 ข้อเสนอแนะ .....	55
รายการอ้างอิง .....	56
ภาคผนวก .....	60
ประวัติผู้เขียน .....	62



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 สาเหตุของความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดจากโรคไตเรื้อรัง .....	10
ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจกยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยใช้ การวิเคราะห์แบบ Multivariate logistic regression analysis.....	18
ตารางที่ 3 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกตาม HAS-BLED score .....	19
ตารางที่ 4 ค่า TTR และ INR variability จำแนกตามกลุ่ม no CKD, moderate CKD และ severe CKD .....	24
ตารางที่ 5 การเก็บข้อมูลและคำนวณค่า TTR โดยใช้สูตรของ Rosendaal’s method.....	28
ตารางที่ 6 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัย (n = 215).....	42
ตารางที่ 7 ค่ามัธยฐาน (median) ± ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) ของขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้น ขนาดยาวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา ค่า INR variability ค่า TTR และร้อยละของจำนวนครั้งที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย .....	44
ตารางที่ 8 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีค่า TTR $\geq$ ร้อยละ 60 โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis).....	45



## สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 ระบบการเกิดก้อนเลือดทฤษฎี Virchow's triad.....	8
ภาพที่ 2 ขั้นตอนการคัดเลือกงานวิจัย .....	11
ภาพที่ 3 Forrest plot ของการเกิด ischemic stroke หรือ thromboembolism.....	12
ภาพที่ 4 Forrest plot ของการเกิด major bleeding.....	12
ภาพที่ 5 Forrest plot ของการเกิดอัตราการตาย .....	13
ภาพที่ 6 Hazard Ratio ของการเกิด stroke หรือ thromboembolism .....	15
ภาพที่ 7 ผลของยาแวการ์ฟารินต่อการเกิด fatal stroke/fatal bleeding, cardiovascular death และ all-cause mortality.....	15
ภาพที่ 8 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกจากร่างกายแวการ์ฟารินแยกตามระยะของโรคไตเรื้อรัง.....	17
ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาแวการ์ฟารินกับค่า estimated creatinine clearance (eCrCl) .....	21
ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง actual warfarin dose และ modeled warfarin dose .....	22
ภาพที่ 11 ค่า TTR ในผู้ป่วยกลุ่ม CKD และกลุ่ม comparison .....	25
ภาพที่ 12 ค่า INR ในผู้ป่วยกลุ่ม CKD และกลุ่ม comparison .....	25
ภาพที่ 13 ความถี่ของการมารับบริการที่คลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด.....	26
ภาพที่ 14 ระยะห่างของวันที่มารับบริการที่คลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือด .....	26
ภาพที่ 15 กรอบแนวคิดของงานวิจัย.....	29
ภาพที่ 16 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล .....	30
ภาพที่ 17 สถิติที่ใช้สำหรับทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างมากกว่า 2 กลุ่ม.....	32
ภาพที่ 18 วิธีดำเนินการวิจัย .....	35
ภาพที่ 19 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย.....	36

ภาพที่ 20 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารักษาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) และค่า INR variability ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 (n = 192).....	46
ภาพที่ 21 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารักษาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) และค่า TTR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 (n = 127).....	46



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีการใช้มายาวนาน สำหรับรักษาและป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในข้อบ่งใช้ต่างๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ยานี้มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา เช่น โรคตับ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะโปรตีนแอลบูมินต่ำ เกล็ดเลือดผิดปกติ การบริโภคน้ำยาที่มีวิตามินเคสูง และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เป็นต้น<sup>(1)</sup> ซึ่งปัจจัยข้างต้นมีข้อมูลเกี่ยวกับผลกระทบต่อยาวาร์ฟารินค่อนข้างชัดเจน แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับยาวาร์ฟารินยังมีอยู่จำกัด เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาวาร์ฟารินได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องออกจากการศึกษา

ปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาข้อมูลดังกล่าวมากขึ้น ซึ่งผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อย และผลการทดสอบระบบห้ามเลือด (hemostasis) มักมีความผิดปกติเช่นเดียวกัน<sup>(2)</sup> โดยกลไกการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คาดว่าเกิดจากการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะเลือดจางจากการขาดสารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงจากไต การแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน Ib (glycoprotein Ib; GPIb) บนผิวเกล็ดเลือดลดลง ทำให้เกล็ดเลือดจับกับ von Willebrand factor (vWF) ไม่ดี ส่งผลให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันลดลง หรือกระบวนการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดเกิดได้ไม่ดี หรือการแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa; GPIIb/IIIa) บนผิวของเกล็ดเลือดลดลง ส่งผลให้จับกับ fibrinogen ได้ไม่ดี<sup>(1, 2)</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมักได้รับยาเฮพารินเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดระหว่างที่เลือดผ่านเครื่องไตเทียม อาจทำให้เกิดความผิดปกติของระบบการห้ามเลือดทุติยภูมิ (secondary hemostasis) ในช่วงที่ได้รับยาเฮพารินได้<sup>(1, 2)</sup> ดังนั้น หากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยาวาร์ฟารินจึงยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

ทั้งนี้มียารายงานการศึกษาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) และภาวะเลือดออก (bleeding) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาวาร์ฟาริน โดยพบว่ายาวาร์ฟารินช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (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 นอกจากนี้ยารักษาไตยังลดการเกิด 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 ยารักษาไตไม่ลดอัตราการเสียชีวิต<sup>(3, 4)</sup> อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่รายงานว่ายารักษาไตลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.85, 95%CI 0.72-0.99) ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีคะแนน CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 แต่ไม่ช่วยลดการเกิด fatal stroke หรือ fatal bleeding และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>(5)</sup> ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) นั้นพบว่า ยารักษาไตเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด major bleeding ในกลุ่ม end-stage CKD มากกว่ากลุ่ม non-end-stage CKD โดยภาวะเลือดออกที่พบมากที่สุดคือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) รองลงมาคือ ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial bleeding) และ fatal bleeding<sup>(4)</sup>

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่า อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรัง จึงมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับขนาดยารักษาไต เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ซึ่งผลการศึกษาพบว่าระดับ eGFR จะแปรผันตรงกับขนาดยารักษาไต โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะใช้ขนาดยารักษาไตที่ทำให้ค่า international normalized ratio (INR) อยู่ในช่วงเป้าหมายเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 4-5 มิลลิกรัม<sup>(6)</sup> และจากข้อมูลพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะใช้ขนาดยาเฉลี่ยต่อสัปดาห์ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติประมาณร้อยละ 20 เมื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยารักษาไตพบว่า อายุ ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) และครีเอตินินในเลือด (serum creatinine; SCr) แปรผกผันกับขนาดยารักษาไต ส่วนปัจจัยเรื่องน้ำหนักตัว ความสูง พื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area; BSA) ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) และระดับแอลบูมิน (albumin) ในเลือดแปรผันตรงกับขนาดยารักษาไต ส่วนปัจจัยเกี่ยวกับโรคพบว่า ผู้ป่วยโรคหัวใจไม่ทราบผลผิดปกติและโรคเบาหวานมีแนวโน้มใช้ขนาดยารักษาไตสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวใช้ขนาดยารักษาไตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว<sup>(6, 7, 8)</sup>

ปัจจุบันค่าที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยารักษาไตมี 2 ค่าคือ INR variability และ time in therapeutic range (TTR) ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถของค่า INR variability และ TTR ผลการศึกษาพบว่า ค่า INR variability

สามารถประเมินผลได้ดีกว่าค่า TTR แต่ยังไม่มีการศึกษาที่นำค่า INR variability มาใช้ในการประเมินผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ใช้อยาวาร์ฟาริน<sup>(9, 10, 11, 12, 13)</sup>

สำหรับค่า TTR มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาอวาร์ฟารินพบว่า การเพิ่มขึ้นของค่า TTR สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการตาย อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันโดยเฉพาะการเกิด stroke<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในเรื่องนี้ยังขัดแย้งกัน บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. จะมีร้อยละของค่า TTR ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ eGFR มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าสูงกว่า แต่ค่า TTR จากทั้ง 2 การศึกษายังอยู่ในช่วงร้อยละ 60-75<sup>(4, 8)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับค่ามาตรฐานของ TTR ที่กำหนดว่าควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60-70<sup>(1)</sup> และหากจะลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอวาร์ฟาริน (intracranial bleeding, ischemic stroke, myocardial infarction หรือการเสียชีวิต) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) ที่มี eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ควรหาค่า TTR มากกว่าร้อยละ 75<sup>(14)</sup>

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องมีแนวโน้มใช้ขนาดยาอวาร์ฟารินต่ำกว่าผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ แต่ข้อมูลเรื่องขนาดยาอวาร์ฟาริน ค่า TTR ค่า INR variability รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่าดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่แตกต่างกันในประเทศไทย รวมถึงประเทศไทยยังมีจำกัด ประกอบกับปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังมากขึ้น ซึ่งประเทศไทยพบความชุกร้อยละ 17.5 ของประชากร<sup>(2)</sup> และด้วยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีอายุยืนยาว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีจำนวนมากขึ้น และมีโอกาสที่จะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี eGFR ต่ำจะมีโอกาสเกิดความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดมากขึ้น<sup>(15)</sup>

โรงพยาบาลราชวิถีมีผู้ป่วยที่ใช้อยาวาร์ฟารินมากกว่า 2,000 ราย ในจำนวนนี้ผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย ดังนั้น ผู้ป่วยเหล่านี้จึงควรได้รับการดูแลเกี่ยวกับการใช้อยาวาร์ฟารินอย่างใกล้ชิดทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา ซึ่งประเทศไทยยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของขนาดยา ค่า INR variability และ TTR เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ความเข้าใจถึงประโยชน์และข้อควรระวังจากการใช้อยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและสามารถนำข้อมูลมาปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### 1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาขนาดยารพารินเริ่มต้นและขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

### 1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1.2.2.1 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability และการทำงานของไต

1.2.2.2 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า TTR และการทำงานของไต

## 1.3 สมมติฐานของการวิจัย

1.3.1 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังใช้ขนาดยารพารินต่างจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

1.3.2 ค่า INR variability มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

1.3.3 ค่า TTR มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

## 1.4 ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาขนาดยารพารินเริ่มต้นและขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา (มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย) ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability กับการทำงานของไต และความสัมพันธ์ระหว่างค่า TTR กับการทำงานของไต โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังแบบไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยนอกทุกรายที่เริ่มใช้ยารพารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2561 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล

## 1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.5.1 โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD)<sup>(16, 17)</sup> หมายถึง ความผิดปกติ ด้านโครงสร้างหรือการทำงานของไตเป็นระยะเวลามากกว่า 3 เดือน โดยในงานวิจัยนี้หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ติดต่อกันเป็นเวลานานมากกว่า 3 เดือน

1.5.2 ค่าการแข็งตัวของเลือด (international normalized ratio; INR)<sup>(1)</sup> เป็นค่าที่ใช้ติดตามผลของยารพาริน โดยจะแสดงถึงความสามารถในการต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งค่า INR ที่เหมาะสมจะแตกต่างกันตามข้อบ่งชี้ของยารพาริน โดยค่า INR เป้าหมายควรอยู่ในระดับ  $2.5 \pm 0.5$  ยกเว้นการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะตำแหน่งลิ้นไม่ทรีลมีค่า INR เป้าหมาย  $3.0 \pm 0.5$  หากค่า INR สูงกว่าระดับเป้าหมาย จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ส่วนค่า INR ที่ต่ำกว่าระดับ

เป้าหมาย จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน จึงควรควบคุมระดับ INR ให้ได้ตามเกณฑ์ดังกล่าว

**1.5.3 INR variability**<sup>(9, 10, 11, 12, 13)</sup> เป็นค่าที่ใช้ประเมินความเบี่ยงเบนของค่า INR ที่วัดได้จากค่า INR เป้าหมาย (INR ที่วัดได้อยู่นอกช่วงเป้าหมายเล็กน้อยเพียงใด) โดยผู้ป่วยที่มีค่า INR variability สูง หมายถึง มีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก หากมากกว่าช่วงเป้าหมายจะส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในทางกลับกันหากน้อยกว่าช่วงเป้าหมาย จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ค่านี้ใช้ประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาแอสไพริน เช่นเดียวกับค่า TTR แต่สามารถทำนายผลได้ดีกว่า เนื่องจากค่า TTR จะสามารถประเมินประสิทธิภาพของยาแอสไพรินได้ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน และไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกไม่ว่าจะคำนวณที่เวลาใดๆ ของการใช้ยา นอกจากนี้ การทำนายการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันจากค่า TTR ผู้ป่วยต้องใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน

การคำนวณค่า INR variability มีหลายวิธี ได้แก่ วิธีของ Fihn วิธีของ Cannegieter และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ INR (standard deviation of INR;  $SD_{INR}$ ) แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการระบุชัดเจนถึงวิธีที่ดีที่สุดในการคำนวณค่านี้

**1.5.4 Time in therapeutic range (TTR)**<sup>(1, 14)</sup> หมายถึง ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในระดับเป้าหมาย เป็นค่าที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาแอสไพรินรวมถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยจากการใช้ยานี้ด้วย การเพิ่มขึ้นของค่า TTR สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการตาย อัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันโดยเฉพาะการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

การคำนวณค่า TTR มีหลายวิธี และปัจจุบันยังไม่มีการระบุชัดเจนถึงวิธีที่ดีที่สุดในการคำนวณค่านี้ สำหรับเกณฑ์ที่บ่งบอกถึงการมีคุณภาพสูงของระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (high-quality anticoagulation management; HQACM) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องหรือเริ่มใช้ยามาแล้วอย่างน้อย 1 เดือน กำหนดว่ามาตรฐานของ TTR จากการคำนวณด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60-70 ซึ่งงานวิจัยนี้ใช้ค่า TTR มากกว่าร้อยละ 60 เป็นตัวกำหนดมาตรฐานของค่า TTR

## 1.6 ประโยชน์ที่ได้รับ

ทราบขนาดยาแอสไพรินเริ่มต้นและขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และทราบความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability และค่า TTR กับการทำงานของไต เพื่อให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังใช้ยาแอสไพรินอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย



## บทที่ 2

### วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันข้อมูลการใช้ยารักษาโรคไตเรื้อรังยังมีข้อจำกัด เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากยารักษาโรคไตเรื้อรังจะคัดผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือเป็นโรคไตเรื้อรังออกจากการศึกษา จึงยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่า การใช้ยารักษาโรคไตเรื้อรังมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้หรือไม่ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) ร้อยละ 5.6-24.7 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะได้รับยารักษาโรคไตเรื้อรังเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน<sup>(3)</sup> นอกจากนี้ โรคไตเรื้อรังยังเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อย<sup>(2, 4)</sup> ดังนั้น การใช้ยารักษาโรคไตเรื้อรังจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้เพิ่มขึ้น ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาในประเด็นดังต่อไปนี้

- 2.1 พยาธิสภาพของการเกิดก้อนเลือด
- 2.2 การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
- 2.3 ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยารักษาโรคไตเรื้อรัง
- 2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยารักษาโรคไตเรื้อรัง
- 2.5 ขนาดยารักษาโรคไตเรื้อรังที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
- 2.6 Time in therapeutic range (TTR) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยารักษาโรคไตเรื้อรัง

#### 2.1 พยาธิสภาพของการเกิดก้อนเลือด

ทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับเกี่ยวกับพยาธิสภาพของการเกิดก้อนเลือดได้แก่ Virchow's triad ซึ่งได้รับการเผยแพร่มากกว่า 100 ปี ประกอบด้วย 3 ปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดก้อนเลือดผิดปกติในร่างกายมนุษย์<sup>(1, 2)</sup> ได้แก่

##### 2.1.1 Hemodynamic changes

การไหลเวียนของเลือดที่ผิดปกติทั้งในรูปแบบของการไหลเวียนที่ไม่เป็นระเบียบ (turbulence flow) การไหลเวียนที่ช้าลงหรือเกิดการคั่งของเลือด (circulatory stasis) เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เลือดเกิดการแข็งตัวได้ง่ายกว่าปกติ ซึ่งมีโรคหลายชนิดที่ทำให้เกิดเหตุการณ์เหล่านี้ เช่น

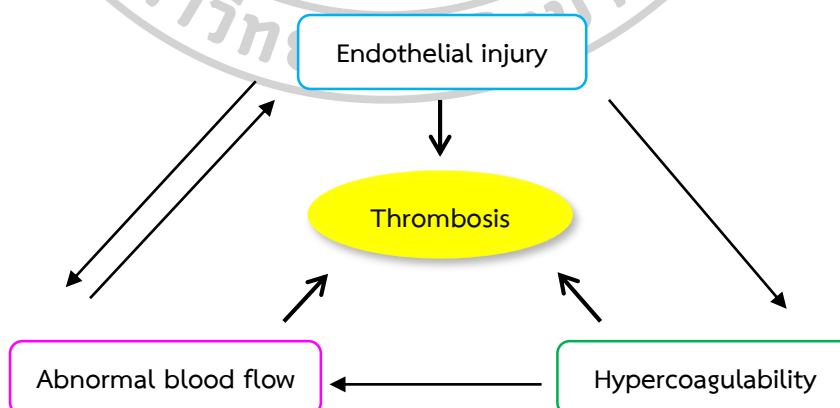
ผู้ป่วยอัมพาตที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ อาจทำให้การไหลเวียนเลือดส่วนปลายไม่ดี และเสี่ยงต่อการเกิดก้อนเลือดอุดตันในหลอดเลือดส่วนปลาย หรือผู้ป่วย atrial fibrillation ที่หัวใจห้องบนเต้นเร็วจนไม่สามารถบีบตัวได้ตามปกติทำให้การไหลเวียนเลือดในหัวใจห้องบนช้าลงมากและเสี่ยงต่อการเกิดก้อนเลือดในห้องหัวใจได้<sup>(1, 2)</sup>

### 2.1.2 Hypercoagulable states

ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด แบ่งเป็น 2 ชนิดได้แก่ ความผิดปกติที่เป็นผลมาจากพันธุกรรม เช่น การมีปริมาณของสารต้านการแข็งตัวของเลือดตามธรรมชาติ (protein C, protein S หรือ antithrombin II) น้อยกว่าปกติ และความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากปัจจัยจากภายนอกหรือผลลัพธ์จากโรคอื่นๆ เช่น การใช้ยาคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนปริมาณสูง และโรคมะเร็ง เป็นต้น<sup>(1, 2)</sup>

### 2.1.3 Endothelial injury

ในสภาวะปกติเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีคุณสมบัติต้านการเกิดก้อนเลือดเป็นอย่างดี โดยสามารถสร้างและหลั่งสารหลายชนิด เช่น prostacyclin, nitric oxide, heparin sulfate และ tissue plasminogen activator ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านการทำงานของเกล็ดเลือดและกระบวนการแข็งตัวของเลือด ดังนั้น หากเกิดความเสียหายต่อเซลล์เหล่านี้ การป้องกันการเกิดก้อนเลือดจะเสียไป และเกิดก้อนเลือดได้ง่ายขึ้น ยกตัวอย่างเช่น การฉีกขาดของหลอดเลือดจาก trauma การแตกออกของ atherosclerotic plaque เป็นต้น<sup>(1, 2)</sup>



ภาพที่ 1 ระบบการเกิดก้อนเลือดทฤษฎี Virchow's triad

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

## 2.2 การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ปัญหาการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนและมีหลายสาเหตุ อาการเลือดออกผิดปกติที่พบได้บ่อย ได้แก่ มีจ้ำเลือดต้งาย เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล มีเลือดออกบริเวณที่เจาะเลือดหรือสายสวนหลอดเลือด นอกจากนี้ยังอาจเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง เช่น เลือดออกในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ เลือดออกในสมองหรือทางเดินอาหาร ส่วนการเกิดเลือดออกในบริเวณหลังช่องท้องสามารถเกิดได้เองหรือเกิดหลังจากทำหัตถการ<sup>(1, 2)</sup>

### 2.2.1 พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คาดว่าเกิดจากการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ<sup>(1, 2)</sup> โดยมีสาเหตุดังนี้

2.2.1.1 ภาวะเลือดจาง โดยภาวะปกติเกล็ดเลือดจะไหลอยู่บริเวณขอบของเส้นเลือดจากแรงดันของเม็ดเลือดแดง เมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือดจะทำให้การกระตุ้นเกล็ดเลือดเกิดได้สมบูรณ์และมีประสิทธิภาพ แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีภาวะเลือดจางร่วมด้วยจากการขาดสารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงซึ่งสร้างจากไต ทำให้เกล็ดเลือดสัมผัสกับเยื่อบุผนังหลอดเลือดที่ฉีกขาดหรือบาดเจ็บได้ลดลง<sup>(1, 2)</sup>

2.2.1.2 การแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน Ib (glycoprotein Ib; GPIb) บนผิวเกล็ดเลือดลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตทางหลอดเลือดดำ ทำให้เกล็ดเลือดจับกับ von Willebrand factor (vWF) ได้ไม่ดี ส่งผลให้กระบวนการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดเกิดได้ไม่ดี<sup>(1, 2)</sup>

2.2.1.3 การแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa; GPIIb/IIIa) บนผิวของเกล็ดเลือดลดลง และการจับของตัวรับดังกล่าวกับ fibrinogen เกิดได้ไม่ดีเนื่องจากสาร uremic toxin มารบกวนกระบวนการเหล่านี้<sup>(1, 2)</sup>

2.2.1.4 ความผิดปกติอื่นๆ เช่น ความผิดปกติในการหลั่งสารจากแกรนูลของเกล็ดเลือด การลดลงของ adenosine diphosphate (ADP) และ  $\beta$ -thromboglobulin ซึ่งส่งผลให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ<sup>(1, 2)</sup>

ในภาพรวมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีการทำงานของระบบการห้ามเลือดปฐมภูมิลดลง ทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้ง่าย ซึ่งสาเหตุความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดจากโรคไตเรื้อรังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1 นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไตทางเส้นเลือดมักได้รับยา



เฮพาริน เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดระหว่างที่เลือดผ่านเครื่องฟอกไต จึงทำให้เกิดความผิดปกติของระบบการห้ามเลือดทุติยภูมิได้<sup>(1, 2)</sup>

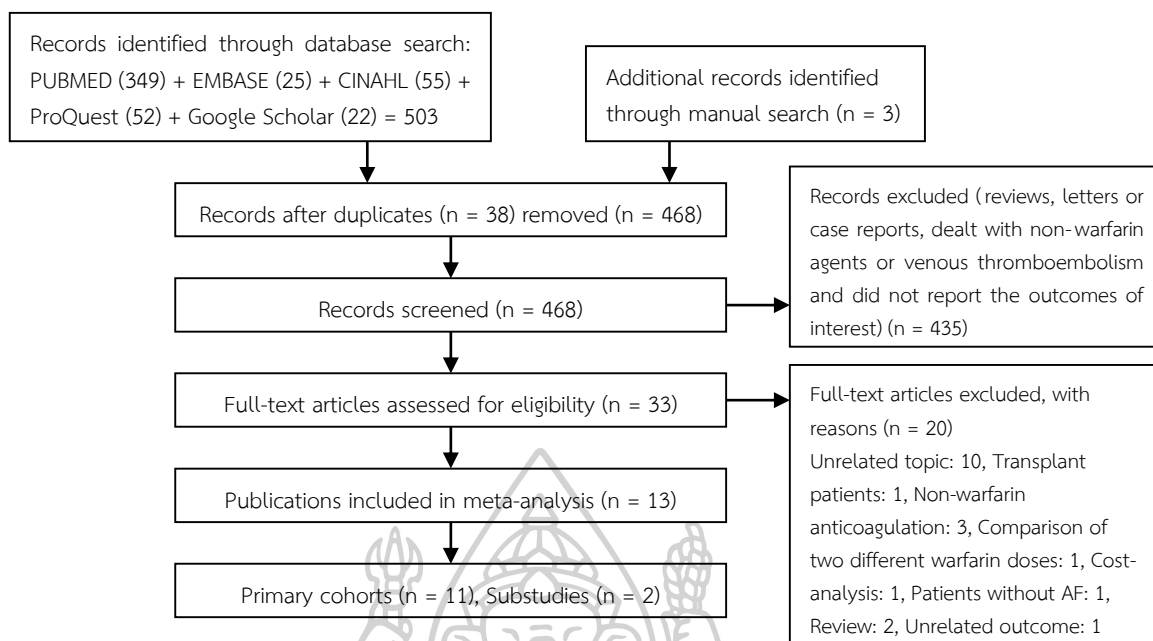
### ตารางที่ 1 สาเหตุของความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดจากโรคไตเรื้อรัง

ความผิดปกติของความสัมพันธ์ระหว่างเกล็ดเลือดและหลอดเลือด	ความผิดปกติของเกล็ดเลือด
1. ภาวะเลือดจาง	1. การจับตัวกันของเกล็ดเลือดผิดปกติ
2. การทำงานของ vWF ผิดปกติ	2. การสร้าง thromboxane A <sub>2</sub> ลดลง
3. การสร้างสาร nitric oxide เพิ่มขึ้น	3. ปริมาณ ADP ลดลง
4. การแสดงออกของตัวรับ GPIb ลดลง	4. การปลดปล่อยสารจาก alpha และ dense granule ของเกล็ดเลือดลดลง
5. การรบกวนจาก uremic toxin	

คำย่อ: von Willebrand factor = vWF, glycoprotein Ib = GPIb, adenosine diphosphate = ADP

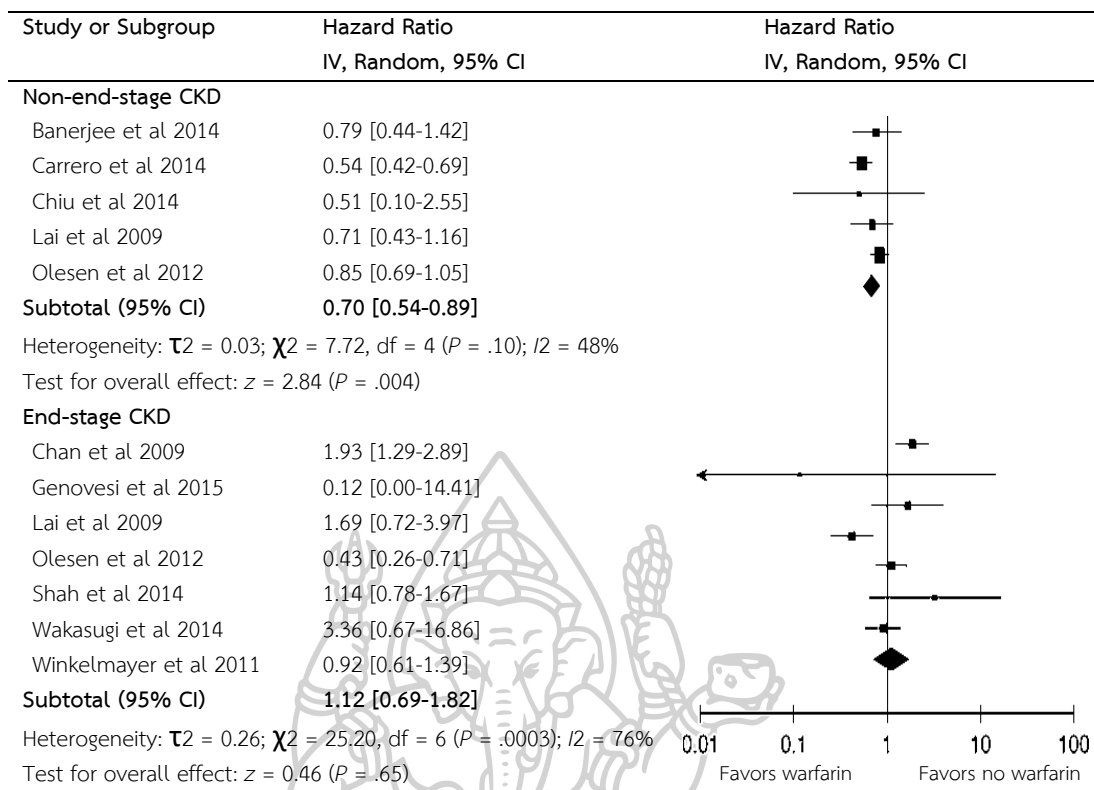
### 2.3 ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยารักษา

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อย เมื่อทดสอบระบบการห้ามเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบผลการตรวจผิดปกติ<sup>(2)</sup> เมื่อผู้ป่วยได้รับยารักษาจึงทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น มีรายงานการศึกษาของ Khagendra และคณะได้ทำการศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือโรคที่เกิดจากการมีลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) รวมถึงการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) และอัตราการตายในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) ที่รับประทานยารักษาและมีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย โดยศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณของงานวิจัยเชิงสังเกต (meta-analysis of observational studies) ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล PUBMED, EMBASE, CINAHL, ProQuest และ Google Scholar ในปี ค.ศ. 2015 โดยแบ่งผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังออกเป็น 2 กลุ่มคือ non-end-stage CKD และ end-stage CKD (ได้รับการบำบัดทดแทนไต) สำหรับรายละเอียดการคัดเลือกงานวิจัยของการศึกษานี้แสดงในภาพที่ 2<sup>(3)</sup>

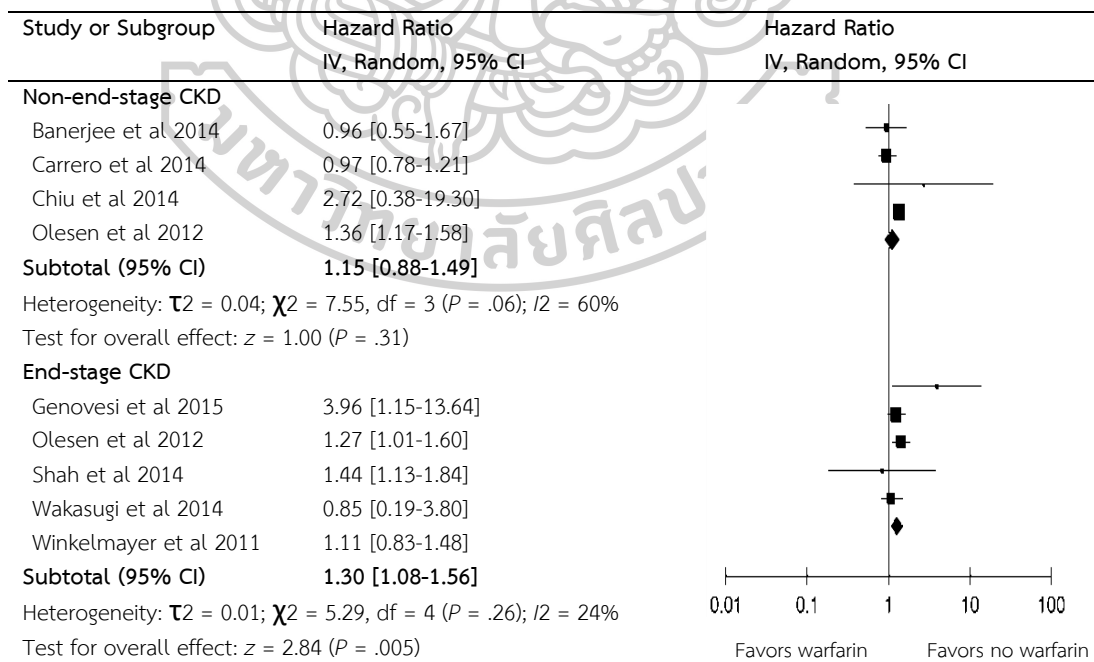


ภาพที่ 2 ขั้นตอนการคัดเลือกงานวิจัย  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

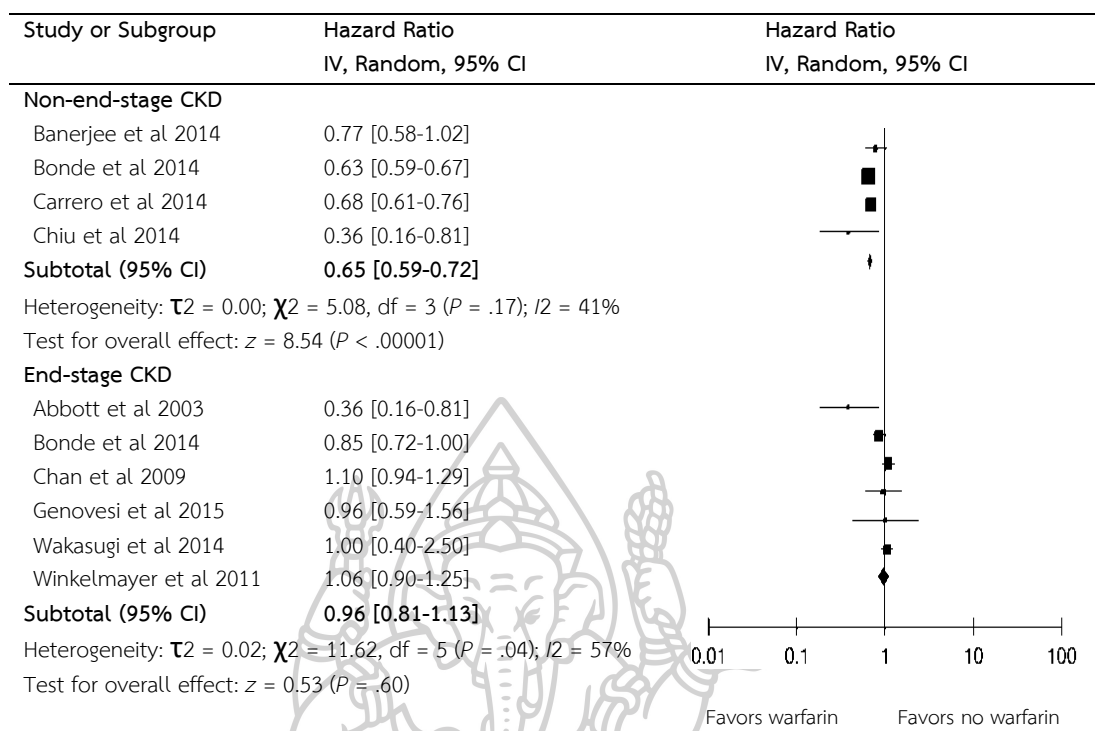
ผลการศึกษาพบว่า ยาวาร์ฟารินช่วยลดการเกิด stroke หรือ thromboembolism ในผู้ป่วยกลุ่ม non-end-stage CKD (HR 0.70, 95%CI 0.54-0.89, P=0.004, I<sup>2</sup> 48%, total studies =5) แต่ไม่มีผลต่อผู้ป่วยกลุ่ม end-stage CKD (แสดงรายละเอียดในภาพที่ 3) ส่วนการเกิด major bleeding นั้นพบว่ายาวาร์ฟารินไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความเสี่ยงต่อการเกิด major bleeding ในผู้ป่วยกลุ่ม non-end-stage CKD แต่เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าวในผู้ป่วยกลุ่ม end-stage CKD (แสดงรายละเอียดในภาพที่ 4) และเมื่อพิจารณาในเรื่องของอัตราการตายพบว่ายาวาร์ฟารินช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่ม non-end-stage CKD (HR 0.65, 95%CI 0.59-0.72, P<0.00001, I<sup>2</sup> 41%, total studies =4) ในขณะที่กลุ่ม end-stage CKD นั้นยาวาร์ฟารินไม่ลดอัตราการตาย (HR 0.96, 95%CI 0.81-1.13, P=0.60, I<sup>2</sup> 57%, total studies =6) (แสดงรายละเอียดในภาพที่ 5)<sup>(3)</sup>



ภาพที่ 3 Forrest plot ของการเกิด ischemic stroke หรือ thromboembolism  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)



ภาพที่ 4 Forrest plot ของการเกิด major bleeding  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

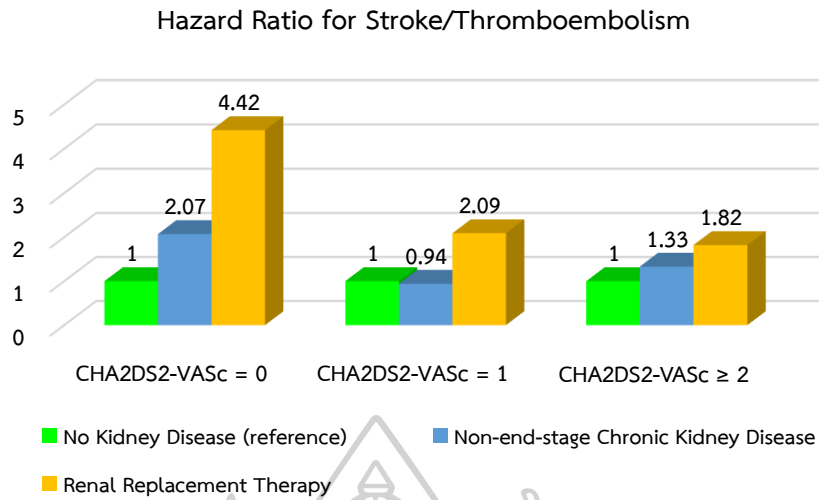


ภาพที่ 5 Forrest plot ของการเกิดอัตราการตาย  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

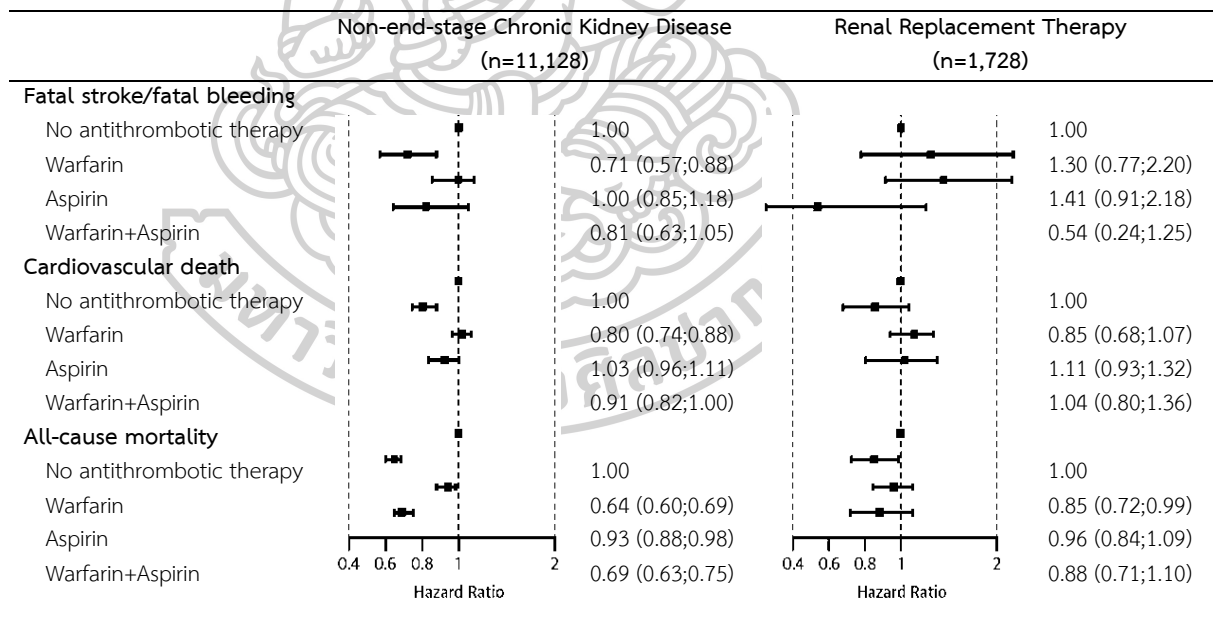
Judith และคณะ ได้ศึกษาความเสี่ยงของการเกิด stroke หรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) และการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ได้รับยา warfarin เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันจากภาวะ atrial fibrillation โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง (eGFR มากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระดับปานกลาง (moderate CKD, eGFR 30–60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) และกลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระดับรุนแรงแต่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด (severe non-dialysis dependent CKD, eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) โดยใช้การวิเคราะห์แบบ Uni-Cox regression และ Multivariate Cox regression ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเกิด stroke หรือ TIA ร้อยละ 6.2 (2 คน ต่อประชากร 100 คนต่อปี) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 (severe non-dialysis dependent CKD) มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด stroke หรือ TIA เมื่อเปรียบเทียบกับอีก 2 กลุ่ม (เทียบกับกลุ่มที่ 1 โดยมี HR เท่ากับ 2.75, 95%CI 1.25–6.05 และกลุ่มที่ 2 โดยมี HR เท่ากับ 3.93, 95%CI 1.71–9.00) สำหรับการเกิดภาวะเลือดออก

รุนแรงพบร้อยละ 15.6 (5 คน ต่อประชากร 100 คนต่อปี) โดยในกลุ่มที่ 3 (severe non-dialysis dependent CKD) มีความเสี่ยงในการเกิดสูงมากกว่าอีก 2 กลุ่มเช่นเดียวกัน (เทียบกับกลุ่มที่ 1 โดยมี HR 1.66, 95%CI 0.97–2.86 และกลุ่มที่ 2 โดยมี HR 1.86, 95%CI 1.08–3.21) ภาวะเลือดออกที่พบมากที่สุดคือ gastrointestinal bleeding ร้อยละ 34.5 รองลงมาคือ intracranial bleeding ร้อยละ 27.4 โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 (severe non-dialysis dependent CKD) เกิด gastrointestinal bleeding ร้อยละ 63.6 เกิด intracranial bleeding ร้อยละ 13.6 และเกิด fatal bleeding มากกว่าอีก 2 กลุ่ม (เทียบกับกลุ่มที่ 1 โดยมี HR 1.52, 95%CI 0.46-5.02 และกลุ่มที่ 2 โดยมี HR 1.90, 95%CI 0.57-6.41)<sup>(4)</sup>

Anders Nissen และคณะทำการศึกษาแบบ nationwide observational cohort study เพื่อศึกษาประโยชน์ทางคลินิกของยาอาร์ฟาริน ในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยติดตามผู้ป่วยไป 15 ปี และแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ 1 no CKD กลุ่มที่ 2 non-end stage CKD และกลุ่มที่ 3 RRT (renal replacement therapy) มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 154,259 ราย เป็นผู้ป่วยกลุ่ม non-end stage CKD จำนวน 11,128 ราย (ร้อยละ 7.2) และกลุ่ม RRT จำนวน 1,728 ราย (ร้อยละ 1.2) ซึ่งในกลุ่ม RRT ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodialysis 1,245 ราย (ร้อยละ 72.0) peritoneal dialysis 435 ราย (ร้อยละ 25.1) และได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplant) 48 ราย (ร้อยละ 2.8) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม RRT ไม่ว่าจะมีความเสี่ยงจากการประเมิน CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score 0, 1 หรือมากกว่าเท่ากับ 2 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด stroke หรือ thromboembolism สูงที่สุด (สูงกว่ากลุ่ม no CKD และ non-end stage CKD) แสดงรายละเอียดในภาพที่ 6 และกลุ่ม RRT ที่มีคะแนน CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยาอาร์ฟารินจะมีประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ช่วยลดการเกิด fatal stroke หรือ fatal bleeding และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ส่วนกลุ่ม non-end stage CKD ที่มีคะแนน CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยาอาร์ฟารินจะมีประโยชน์ในการลดการเกิด fatal stroke หรือ fatal bleeding ลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงรายละเอียดในภาพที่ 7<sup>(5)</sup>



ภาพที่ 6 Hazard Ratio ของการเกิด stroke หรือ thromboembolism (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)



ภาพที่ 7 ผลของยาแอสไพรินต่อการเกิด fatal stroke/fatal bleeding, cardiovascular death และ all-cause mortality (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

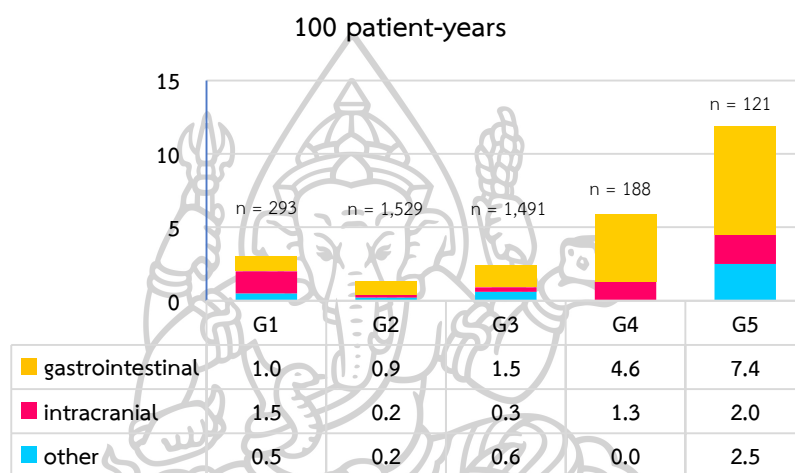
จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่า ยาวาร์ฟารินช่วยลดการเกิด stroke หรือ thromboembolism ในผู้ป่วยกลุ่ม non-end-stage CKD แต่ไม่ลดการเกิด stroke หรือ thromboembolism ในผู้ป่วยกลุ่ม end-stage CKD หรือกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (hemodialysis, peritoneal dialysis หรือ kidney transplant) และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่ำกว่า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด stroke หรือ thromboembolism มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ที่สูงกว่า นอกจากนี้ยาวาร์ฟารินยังลดการเกิด fatal stroke/fatal bleeding การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม non-end stage CKD ในขณะที่กลุ่ม end-stage CKD หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้น ยาวาร์ฟารินไม่ลดอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม มีเพียงการศึกษาของ Anders Nissen ที่รายงานว่ายาวาร์ฟารินช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และมีคะแนน CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 แต่ไม่ช่วยลดการเกิด fatal stroke/fatal bleeding และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนการเกิด major bleeding นั้นพบว่า ยาวาร์ฟารินเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด major bleeding ในกลุ่ม end-stage CKD มากกว่ากลุ่ม non-end-stage CKD โดยภาวะเลือดออกที่พบมากที่สุดคือ gastrointestinal bleeding รองลงมาคือ intracranial bleeding และ fatal bleeding

#### 2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาวาร์ฟาริน

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อย<sup>(2)</sup> มีรายงานการศึกษาของ Toshinori และคณะ ที่ได้ศึกษาย้อนหลังเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงและความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟารินและมีการทำงานของไตบกพร่อง ซึ่งแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังตามค่า eGFR เป็นระยะที่ 1-5 (ระยะที่ 1 (G1) มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ระยะที่ 2 (G2) มีค่า eGFR 60-89 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ระยะที่ 3 (G3) มีค่า eGFR 30-59 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ระยะที่ 4 (G4) มีค่า eGFR 15-29 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และระยะที่ 5 (G5) มีค่า eGFR น้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก 91 ราย จากทั้งหมด 3,831 รายที่เข้าร่วมการศึกษา (3 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คนใน 1 ปี) โดยเกิด gastrointestinal bleeding มากที่สุด 57 ราย (2 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คนใน 1 ปี) รองลงมาคือ intracranial bleeding 17 ราย (1 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คนใน 1 ปี) และ

เกิดเลือดออกที่บริเวณอื่นๆ อีก 17 ราย (1 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คนใน 1 ปี) ทั้งนี้ ไม่มีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติที่มากกว่าหนึ่งอวัยวะ<sup>(18)</sup>

เมื่อพิจารณาการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติแยกตามระยะของโรคไตเรื้อรังพบว่า ระยะ G1, G2, G3, G4 และ G5 เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ 3.0, 1.3, 2.4, 5.9 และ 11.9 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คนใน 1 ปี ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรัง ซึ่งแสดงรายละเอียดในภาพที่ 8<sup>(18)</sup>



ภาพที่ 8 อุตบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกจากรายการยาต้านการแข็งตัวของเลือดแยกตามระยะของโรคไตเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18)

เมื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากรายการยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยใช้ Multivariate logistic regression analysis พบปัจจัยที่มีผลได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) โดยผู้ป่วยที่มี BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 30 กก./ตร.ม. จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากรายการยาต้านการแข็งตัวของเลือด 40% ในขณะที่ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมี BMI น้อยกว่า 18 กก./ตร.ม. ค่า alanine aminotransferase (ALT) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกจากรายการยาต้านการแข็งตัวของเลือด คือค่า ALT เพิ่มขึ้น จะลดการเกิดภาวะเลือดออกจากรายการยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน การมีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. มีค่า prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) ที่สูงขึ้น และการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด เช่น aspirin, ticlopidine หรือ clopidogrel ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกจากรายการยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งรายละเอียดแสดงในตารางที่ 2<sup>(18)</sup>



**ตารางที่ 2** ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากรivarinในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยใช้การวิเคราะห์แบบ Multivariate logistic regression analysis

Variable	Odds ratio	95% CI	p value
Age >65 years	1.97	1.09-3.77	<0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.86	0.80-0.92	<0.01
ALT (IU/L)	0.97	0.93-0.99	<0.05
eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2.05	1.05-3.80	<0.05
PT-INR	2.20	1.70-2.98	<0.01
Any antithrombotic drugs (aspirin, ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, cilostazol, EPA preparation)	2.08	1.23-3.47	<0.01

คำย่อ: body mass index = BMI, alanine aminotransferase = ALT, estimated glomerular filtration rate = eGFR, prothrombin time-international normalized ratio = PT-INR

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาของ Alexandru และคณะ ซึ่งได้ทบทวนงานวิจัยที่มีการเผยแพร่เพื่ออธิบายความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (antiplatelets) เช่น aspirin, clopidogrel และยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น วาร์ฟาริน และยาในกลุ่ม direct oral anticoagulants (DOACs) ซึ่งพบว่ามีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นข้อมูลที่ชัดเจนว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) ที่รับประทานยาวาร์ฟาริน หรือยาในกลุ่ม DOACs จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาวาร์ฟาริน หรือยา heparin ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังถึง 2 เท่า โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่เริ่มรับประทานยาวาร์ฟารินได้ 30 วัน ในขณะที่ยาในกลุ่ม DOACs ลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงและการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate) เมื่อเทียบกับยาวาร์ฟาริน แต่กลับเพิ่มความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือการเสียชีวิตจากภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ดังนั้น ปัจจุบันจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม DOACs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และให้ใช้ยาวาร์ฟารินแทน อย่างไรก็ตาม ยังต้องการการศึกษาเรื่องการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มเติม<sup>(19)</sup>

นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังได้ศึกษาเกณฑ์ในการวัดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงต่างๆ พบว่า เกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีหลายเกณฑ์ แต่มีเพียง HAS-BLED score เท่านั้นที่กล่าวถึงการทำงานของไต ซึ่งปัจจุบันแนวทางการรักษา European Society of Cardiology (ESC) แนะนำให้ใช้ HAS-BLED score ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก แสดงในตารางที่ 3<sup>(19)</sup>

**ตารางที่ 3** การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกตาม HAS-BLED score

HAS-BLED		คะแนน
H	Hypertension (systolic blood pressure มากกว่า 160 มม.ปรอท)	1
A	Abnormal renal function* (Chronic dialysis, renal transplant, SCr มากกว่า 2.26 มก./ดล. หรือมากกว่า 200 ไมโครโมล/ลิตร) หรือ Abnormal liver function* (Cirrhosis หรือมีค่า bilirubin มากกว่า 2 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ร่วมกับมีค่า AST/ALT/AP มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ) <i>*อย่างละ 1 คะแนน</i>	1 หรือ 2
S	Stroke history (Hemorrhagic stroke)	1
B	Bleeding history or predisposition (anemia)	1
L	Labile INRs (Unstable/high INRs, Time to therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 60)	1
E	Elderly (อายุมากกว่า 65 ปี)	1
D	Medication usage predisposing to bleeding* (antiplatelets หรือ NSAIDs) หรือ Alcohol use* (มากกว่าหรือเท่ากับ 8 drinks/สัปดาห์) <i>*อย่างละ 1 คะแนน</i>	1 หรือ 2

**หมายเหตุ:** การแปลผล HAS-BLED score: คะแนน 0 – 2 หมายถึง low risk of bleeding, คะแนน  $\geq 3$  หมายถึง high risk of bleeding

จากการศึกษาข้างต้นจะเห็นได้ว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากยารักษาหัวใจในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้แก่ อายุ (มากกว่า 65 ปี) ค่า BMI (น้อยกว่า 18 กก./ตร.ม.) ค่า eGFR (น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) มีค่า PT-INR สูง และการใช้ยา aspirin, ticlopidine หรือ clopidogrel ร่วมกับยารักษาหัวใจ

## 2.5 ขนาดยารพารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ขนาดยารพารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นแตกต่างกัน เนื่องจากมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองของยาหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทางด้านพันธุกรรมหรือด้านสิ่งแวดล้อม เช่น ยาอื่นที่ได้รับร่วมกัน อาหารที่มีปริมาณวิตามินเคปริมาณมาก ภาวะโรคร่วม เป็นต้น อย่างไรก็ตาม มีการกำหนดแนวทางในการเลือกขนาดยารพารินเริ่มต้นเพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วย<sup>(1)</sup> ได้แก่

2.5.1 ข้อบ่งใช้ยารพาริน โดยต้องทราบข้อบ่งใช้ของยารพารินก่อน เพื่อให้ทราบถึงเป้าหมายของค่า INR เนื่องจากแต่ละข้อบ่งใช้มีเป้าหมายของช่วงการรักษาที่แตกต่างกัน<sup>(1)</sup>

2.5.2 อายุ มีข้อมูล que แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นทุก 10 ปี จะใช้ขนาดยารพารินลดลงจากขนาดปกติร้อยละ 11 ดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มยารพารินด้วยขนาดน้อยกว่า 5 มก./วัน ในผู้สูงอายุ แล้วจึงค่อยปรับขนาดยาตามค่า INR<sup>(1)</sup>

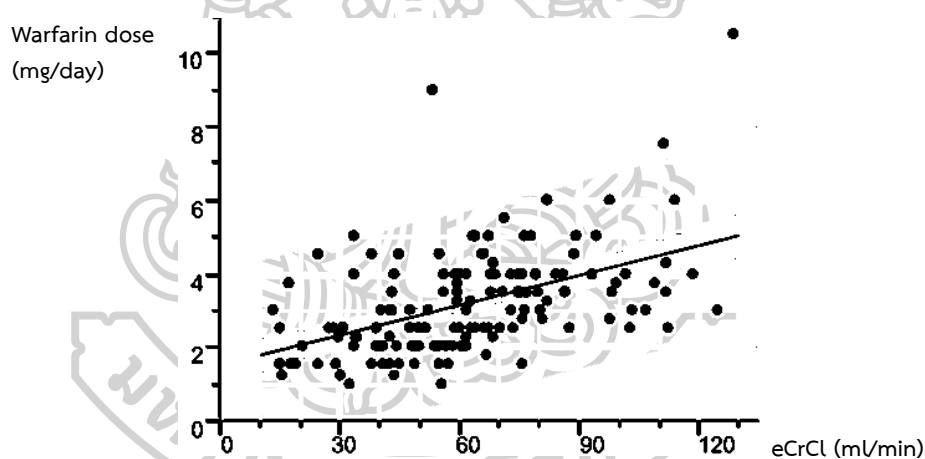
2.5.3 น้ำหนัก ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยมีความไวต่อขนาดยารพารินมากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก<sup>(1)</sup>

2.5.4 โรคร่วม โรคร่วมหรือสภาวะบางอย่างของร่างกายอาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยารพารินได้ เช่น ไข้ ไทรอยด์เป็นพิษ ภาวะหัวใจล้มเหลว การทำงานของตับบกพร่อง จะมีผลเพิ่มค่า INR ส่วนภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ การขาด protein C จะมีผลลดค่า INR<sup>(1)</sup>

2.5.5 อันตรกิริยาระหว่างยา ยาบางชนิดที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยารพาริน อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยารพารินได้<sup>(1)</sup>

ในปัจจุบันข้อมูลการเลือกใช้นขนาดยารพารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังมีอยู่จำกัด แต่มีการศึกษาของ Naoaki และคณะ ซึ่งทำการศึกษาไปข้างหน้าแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional cohort study) ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่รับประทานยารพาริน เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในภาวะต่างๆ และมีการทำงานของไตบกพร่อง (ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต) เพื่อดูว่าการทำงานของไตที่แยลงมีผลต่อขนาดยารพารินที่ผู้ป่วยได้รับหรือไม่ โดยเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาคือ เป็นผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่รับประทานยารพารินต่อเนื่องมาอย่างน้อย 3 เดือน และมีค่า INR อยู่ในช่วง 1.5-3.0 อย่างน้อย 3 ครั้งที่มาใช้บริการ ซึ่งแต่ละครั้งจะมีระยะห่างเท่ากัน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามค่า eGFR ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (ระยะ G1/G2) กลุ่มที่ 2 มีค่า eGFR 30-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (ระยะ G3a/G3b) และกลุ่มที่ 3 มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (ระยะ G4/G5)<sup>(7)</sup>

ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 137 ราย อายุเฉลี่ย  $70.0 \pm 9.1$  ปี (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มีค่า eGFR  $63.1 \pm 21.6$  มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และขนาดยา วาร์ฟารินที่ได้รับ  $3.21 \pm 1.46$  มก./วัน เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา วาร์ฟารินกับค่า eGFR พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR อยู่ในระยะ G3a/G3b และ G4/G5 จะได้รับยา วาร์ฟารินในขนาดที่ต่ำกว่าระยะ G1/G2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ระยะ G3a/G3b, G4/G5 และ G1/G2 ใช้ขนาดยา วาร์ฟาริน  $2.88 \pm 1.42$ ,  $2.33 \pm 1.04$  และ  $3.54 \pm 1.44$  มก./วัน ตามลำดับ และมีค่า  $p < 0.05$ ) ซึ่ง จะเห็นว่าขนาดยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR อยู่ในระยะ G4/G5 จะต่ำกว่าระยะ G3a/G3b แต่ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.28$ ) สำหรับรายละเอียดความสัมพันธ์ดังกล่าวแสดงในภาพที่ 9<sup>(7)</sup> ซึ่ง สอดคล้องกับการศึกษาของ Megan และคณะที่ระบุว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะใช้ขนาดยาเฉลี่ยต่อ สัปดาห์ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติร้อยละ 24 (35.9 และ 47 มก./สัปดาห์ ตามลำดับ,  $p=0.003$ )<sup>(8)</sup>

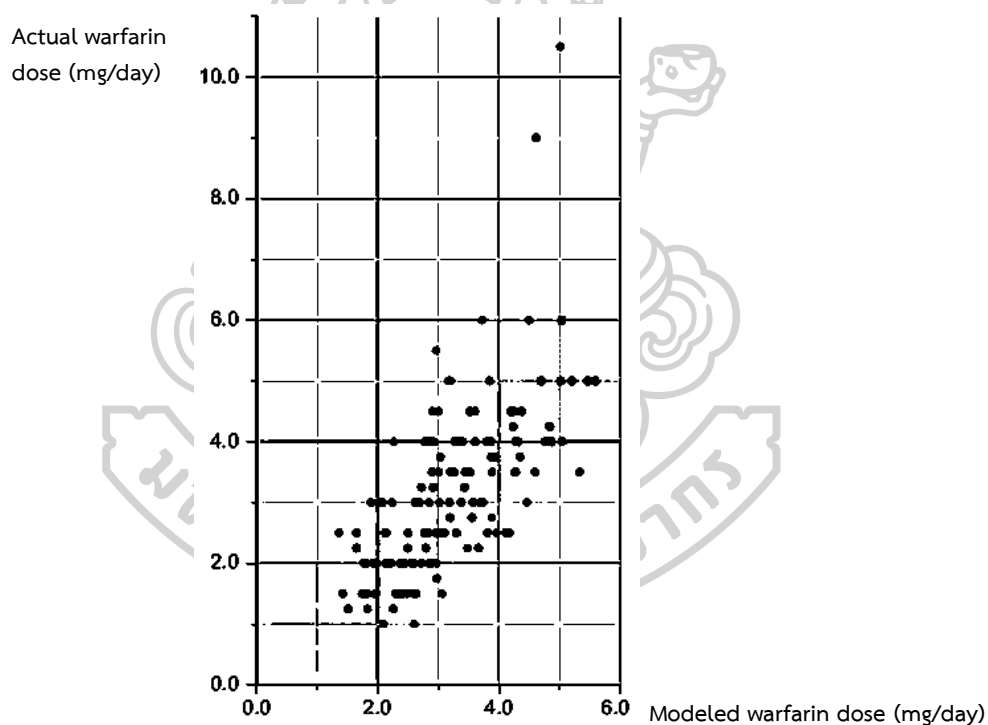


ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา วาร์ฟารินกับค่า estimated creatinine clearance (eCrCl) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7)

นอกจากนี้ Naoaki และคณะยังได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยา วาร์ฟารินพบว่า อายุ ค่า blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine (SCr) แปรผกผันกับขนาดยา วาร์ฟาริน ส่วนน้ำหนักตัว ความสูง พื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area; BSA) ดัชนีมวลกาย และระดับ แอลบูมินในเลือดแปรผันตรงกับขนาดยา วาร์ฟาริน และพบว่าผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจไมทรัล (mitral valve disease) และโรคเบาหวาน (diabetes mellitus; DM) จะใช้ขนาดยา วาร์ฟารินสูงกว่าผู้ป่วย กลุ่มอื่น ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) จะใช้ขนาดยา วาร์ฟารินต่ำกว่าผู้ป่วย ที่ไม่มีภาวะดังกล่าว ซึ่งผู้วิจัยได้นำปัจจัยดังกล่าวมาสร้างสมการเพื่อใช้ทำนายขนาดยา วาร์ฟาริน<sup>(7)</sup> ดังนี้

$$\begin{aligned}
 &\text{Predicted warfarin maintenance dose (มก./วัน)} \\
 &= (-0.652) \\
 &\quad + (-0.026) \times \text{age (years)} \\
 &\quad + (0.044) \times \text{body weight (kg)} \\
 &\quad + (1.861) \quad (\text{if VKORC1 - 1639 G > A genotype is not AA}) \\
 &\quad + (0.016) \times \text{eCrCl (mL/min)} \\
 &\quad + (0.747) \times \text{target PT-INR}
 \end{aligned}$$

และเมื่อนำปัจจัยต่างๆ ตามสมการข้างต้นมาวิเคราะห์โดยใช้ linear regression equation พบความสัมพันธ์ตามภาพที่ 10<sup>(7)</sup>



ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง actual warfarin dose และ modeled warfarin dose (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7)

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะใช้ขนาดยารฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และระดับ eGFR จะแปรผันตรงกับขนาดยารฟาริน

## 2.6 Time in therapeutic range (TTR) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาแอสไพริน

Time in therapeutic range (TTR) หมายถึง ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในระดับเป้าหมาย เป็นค่าที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาแอสไพริน รวมถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยจากการใช้ยานี้ด้วยการเพิ่มขึ้นของค่า TTR สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการตาย อัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันโดยเฉพาะการเกิด stroke<sup>(1)</sup>

การคำนวณค่า TTR มีหลายวิธี และปัจจุบันยังไม่มีการระบุชัดเจนถึงวิธีที่ดีที่สุดในการคำนวณค่านี้ สำหรับเกณฑ์ที่บ่งบอกถึงการมีคุณภาพสูงของระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (high-quality anticoagulation management; HQACM) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องหรือเริ่มใช้ยามาแล้วอย่างน้อย 1 เดือน กำหนดว่ามาตรฐานของ TTR จากการคำนวณด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60-70<sup>(1)</sup>

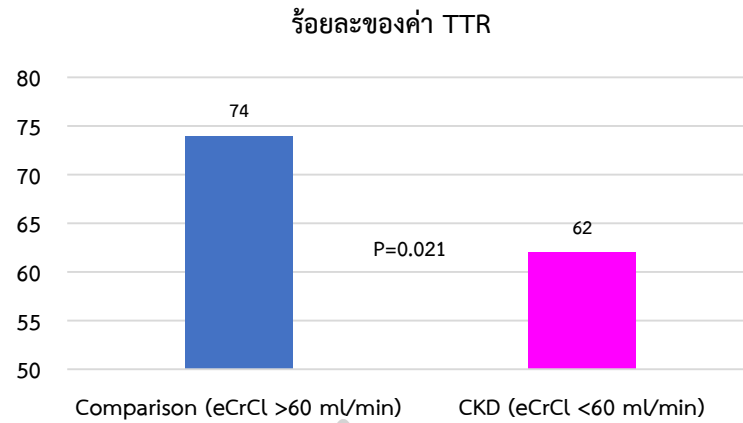
Judith และคณะได้ศึกษาค่า TTR ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ได้รับยาแอสไพริน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตาม eGFR ได้แก่ กลุ่มที่ 1 without CKD (eGFR มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) กลุ่มที่ 2 moderate CKD (eGFR 30-60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) และกลุ่มที่ 3 severe non-dialysis dependent CKD (eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) พบว่า กลุ่ม moderate CKD มีร้อยละของค่า TTR สูงกว่ากลุ่ม without CKD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 75.1 และ 67.0 ตามลำดับ,  $p < 0.01$ ) ในขณะที่กลุ่ม severe non-dialysis dependent CKD มีร้อยละของค่า TTR ไม่ต่างจากกลุ่ม without CKD (ร้อยละ 70.3,  $p = 0.41$ ) และเมื่อศึกษาถึงระยะเวลาที่มีค่า INR สูงกว่าช่วงเป้าหมาย (time above target range) พบว่าผู้ป่วย CKD ทั้ง 2 กลุ่มมีร้อยละของ time above target range สูงกว่ากลุ่ม without CKD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (without CKD ร้อยละ 11.7, moderate CKD ร้อยละ 15.2 และ severe non-dialysis dependent CKD ร้อยละ 20.8,  $p < 0.001$ ) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 4<sup>(4)</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Megan และคณะที่ประเมินประสิทธิภาพของยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และการจัดการกับผู้ป่วยเหล่านี้ในคลินิกที่มีเภสัชกรเข้าร่วมดูแล (pharmacist-managed anticoagulation clinic) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามระดับ eGFR ได้แก่ กลุ่มที่ 1 CKD มี estimated creatinine clearance; eCrCl น้อยกว่า 60 มล./นาที่ และกลุ่มที่ 2 กลุ่มเปรียบเทียบ (comparison group) มี eCrCl มากกว่า 60 มล./นาที่ พบว่ากลุ่ม CKD มีร้อยละของ TTR ต่ำกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 62 และ 74 ตามลำดับ,  $p = 0.021$ ) รายละเอียดแสดงในภาพที่ 11 เช่นเดียวกับร้อยละของการมีค่า INR อยู่

ในช่วง 2.0-3.0 กลุ่ม CKD มีค่าดังกล่าวน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 59 และ 68 ตามลำดับ,  $p < 0.001$ ) แต่ร้อยละของการมีค่า INR น้อยกว่า 2.0 ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ร้อยละของการมีค่า INR มากกว่า 4.0 ในกลุ่ม CKD มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบถึง 4 เท่า (ร้อยละ 7 และ 2 ตามลำดับ,  $p < 0.001$ ) รายละเอียดแสดงในภาพที่ 12 นอกจากนี้ Megan และคณะ ยังได้ศึกษาความถี่ของการมารับบริการที่ anticoagulation clinic เพื่อปรับขนาดยาตัวพาริน พบว่ากลุ่ม CKD มาคลินิกเพื่อปรับขนาดยาตัวพารินมากกว่ากลุ่ม comparison เกือบ 2 เท่า (ร้อยละ 22 และ 12 ตามลำดับ,  $P < 0.001$ ) รายละเอียดแสดงในภาพที่ 13 และระยะห่าง (จำนวนวัน) ของการมารับบริการแต่ละครั้งสั้นกว่ากลุ่ม comparison (16 และ 20 วัน ตามลำดับ,  $P = 0.001$ ) รายละเอียดแสดงในภาพที่ 14<sup>(8)</sup>

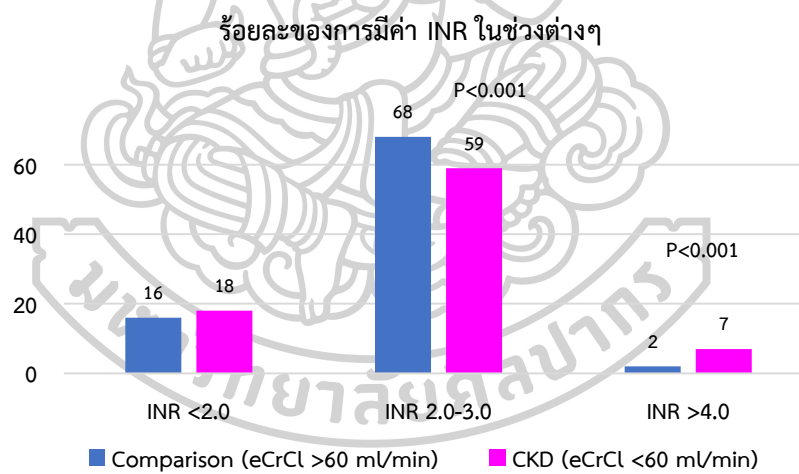
**ตารางที่ 4** ค่า TTR และ INR variability จำแนกตามกลุ่ม no CKD, moderate CKD และ severe CKD

	No CKD eGFR >60 mL/min	Moderate CKD eGFR 30-60 mL/min	P-value comparison with no CKD patients	Severe CKD eGFR <30 mL/min	P-value comparison with no CKD patients	P-value comparison with moderate CKD patients
<b>Time spend within therapeutic range, %</b>						
First six weeks of VKA therapy	39.4(13.2-73.5)	49.7(24.1-81.3)	0.01	44.1(26.4-77.9)	0.10	0.60
First eighteen weeks of VKA therapy	57.9(29.8-79.3)	65.5(42.1-83.9)	0.01	60.7(39.4-80.6)	0.37	0.19
First twenty-six weeks of VKA therapy	61.5(38.7-79.8)	67.1(46.7-82.4)	0.02	64.7(41.5-75.6)	0.92	0.07
Entire treatment period	67.0(43.1-81.1)	75.1(57.8-82.9)	<0.01	70.3(49.2-81.1)	0.41	0.10
<b>Time under target range (entire treatment), %</b>	8.7(2.6-35.5)	6.2(2.1-13.0)	<0.001	5.5(2.3-12.9)	0.001	0.77
<b>Time above target range (entire treatment), %</b>	11.7(3.9-21.2)	15.2(9.8-24.0)	<0.001	20.8(11.7-32.7)	<0.001	<0.01
<b>INR variability (2.5-97.5 percentiles)</b>						
First six weeks of VKA therapy	0.5(0.1-1.6)	0.6(0.2-1.6)	0.10	0.7(0.4-2.3)	0.001	0.03
First eighteen weeks of VKA therapy	0.4(0.2-1.3)	0.6(0.2-1.5)	0.08	0.8(0.4-1.8)	<0.001	0.01
First twenty-six weeks of VKA therapy	0.5(0.3-1.2)	0.7(0.4-1.2)	0.24	0.8(0.4-1.8)	<0.001	<0.01
Entire treatment period	0.5(0.3-1.2)	0.7 (0.4-1.2)	0.03	0.9(0.5-1.8)	<0.001	<0.01

Data are presented as median, (Interquartile range), P-values were computed using Mann-Whitney test, after proof of significant differences between groups using a Kruskal-Wallis test. CKD = chronic kidney disease, VKA = vitamin K-antagonists, eGFR = estimated glomerular filtration rate, INR = international normalized ratio.

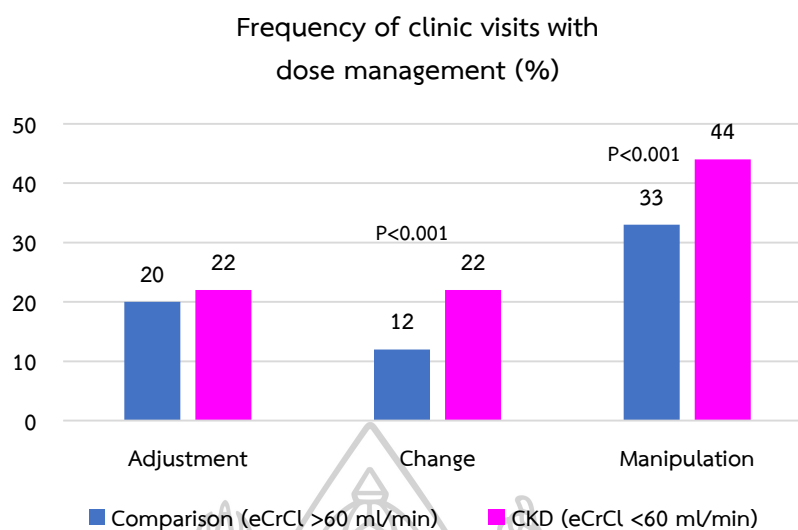


ภาพที่ 11 ค่า TTR ในผู้ป่วยกลุ่ม CKD และกลุ่ม comparison  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

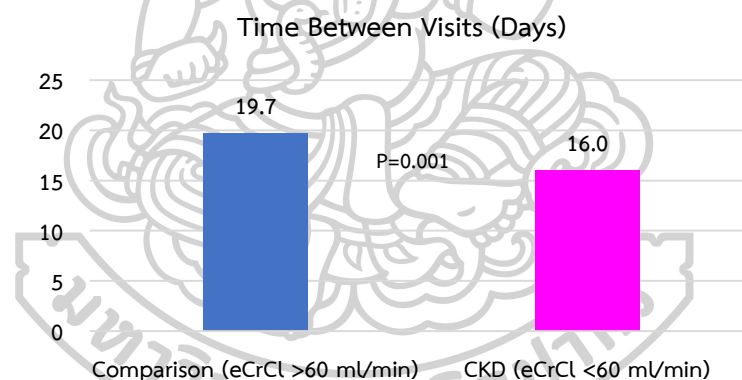


ภาพที่ 12 ค่า INR ในผู้ป่วยกลุ่ม CKD และกลุ่ม comparison  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)





ภาพที่ 13 ความถี่ของการมารับบริการที่คลินิกด้านการแข็งตัวของเลือด  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)



ภาพที่ 14 ระยะห่างของวันที่มารับบริการที่คลินิกด้านการแข็งตัวของเลือด  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

จากข้อมูลการศึกษาค่า TTR ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยาแอสพารินข้างต้น จะเห็นได้ว่าข้อมูลยังขัดแย้งกัน ซึ่งอาจเกิดจากข้อจำกัดของแต่ละการศึกษา กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อาจมีร้อยละของค่า TTR ที่สูงหรือต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ eGFR มากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อย่างไรก็ตามแนวโน้มค่า TTR ในผู้ป่วยเหล่านี้จาก ทั้ง 2 การศึกษาอยู่ในช่วงร้อยละ 60-75 ซึ่งสอดคล้องกับค่ามาตรฐานของ TTR ที่กำหนดว่าควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60-70

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยนอกทุกรายที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและเริ่มใช้ยาแวการ์ฟารินที่โรงพยาบาลราชวิถี เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในข้อบ่งใช้ต่างๆ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 – 31 ธันวาคม 2561 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล

##### 3.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

3.2.1 เป็นผู้ป่วยนอกที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

3.2.2 เริ่มใช้ยาแวการ์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลราชวิถี เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในข้อบ่งใช้ต่างๆ ของยาแวการ์ฟาริน

3.2.3 มาติดตามผลการรักษาต่อเนื่องในโรงพยาบาลราชวิถีจนมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกัน

##### 3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

3.3.1 เป็นผู้ป่วยที่มีค่า INR ยังไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายแล้วไม่สามารถติดตามข้อมูลต่อได้

3.3.2 เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจค่า eGFR ภายในระยะเวลาที่ทำการศึกษา

##### 3.4 ข้อมูลที่ต้องการเก็บเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

3.4.1 ขนาดยาแวการ์ฟารินเริ่มต้น (หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์) โดยผู้ป่วยต้องเริ่มใช้ยาแวการ์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลราชวิถีในสถานะผู้ป่วยนอก ไม่นับรวมผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาแวการ์ฟารินจากโรงพยาบาลอื่นแล้วได้รับการส่งต่อมารักษายังโรงพยาบาลราชวิถี

3.4.2 ขนาดยาแวการ์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์) โดยเป็นขนาดยาแวการ์ฟารินที่ทำให้ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายติดต่อกัน 2 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย และติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี หากเกิน 1 ปีแล้วค่า INR ยังไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายจะติดตามต่อจนกว่าจะเข้าช่วง และเก็บข้อมูลระยะเวลาไว้ เพื่อนำมาวิเคราะห์ต่อไป

### 3.4.3 ค่า INR variability คำนวณโดยใช้สูตรของ Fihn's method<sup>(13)</sup> ดังนี้

$$\text{INR variability} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{(\text{INR}_i - \text{ค่าเฉลี่ย INR})^2}{(\text{time in weeks between INR measurements})_i}$$

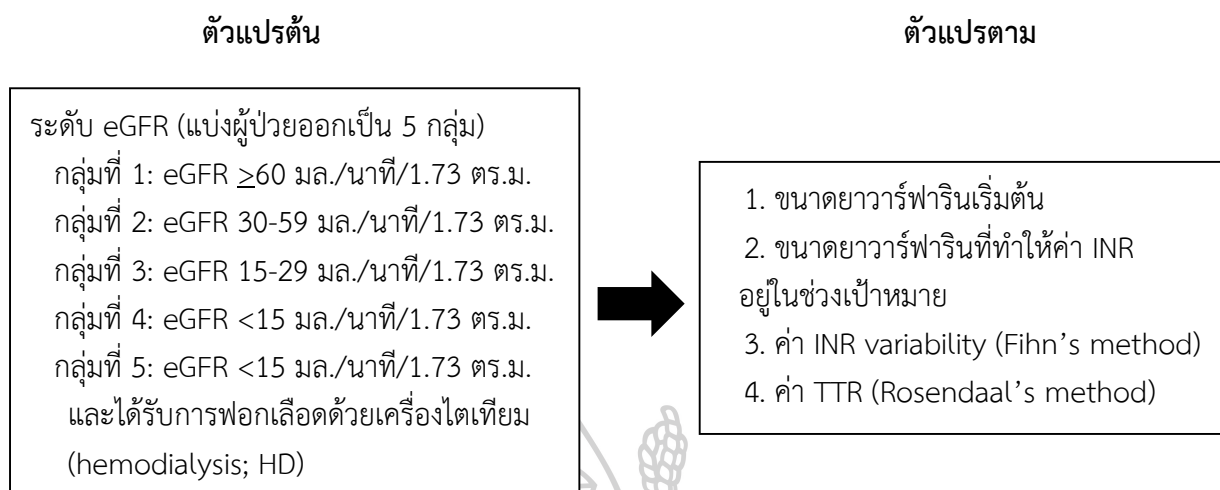
กำหนดให้ n = จำนวนครั้งที่มีการตรวจ INR  
 ค่าเฉลี่ย INR = 2.5 เมื่อมีค่า INR เป้าหมาย 2.0-3.0  
 = 3.0 เมื่อมีค่า INR เป้าหมาย 2.5-3.5

3.4.4 ค่า TTR คำนวณโดยใช้สูตรของ Rosendaal's method ซึ่งใช้ตารางเก็บข้อมูล และคำนวณใน microsoft excel แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การเก็บข้อมูลและคำนวณค่า TTR โดยใช้สูตรของ Rosendaal's method

วันที่	ค่า INR	จำนวนช่วง INR	จำนวนช่วง INR ที่เกิน Target INR ครั้งก่อน 1 Visit	จำนวนช่วง INR ที่เกิน Target INR ครั้งที่มา	จำนวนช่วง INR ที่เกิน Target INR	จำนวนช่วง INR ที่อยู่ในช่วง Target INR	จำนวน วัน	จำนวน วันที่ปลอดภัย	ร้อยละ
A1	B1	-	ถ้า INR อยู่ในเป้าหมาย ใส่ 0	ถ้า INR อยู่ในเป้าหมาย ใส่ 0	-	-	-	-	-
A2	B2	C1=Absolute (INR2-INR1)*10	D1	E1	F1=A1+B1	G1=C1-F1	H1=A2-A1	I1=(G1/C1)*H1	J1=(I1/H1)*100
A3	B3	C2=Absolute (INR3-INR2)*10	D2	E2	F2=A2+B2	G2=C2-F2	H2=A3-A2	I2=(G2/C2)*H2	J2=(I2/H2)*100
A4	B4	C3=Absolute (INR4-INR3)*10	D3	E3	F3=A3+B3	G3=C3-F3	H3=A4-A3	I3=(G3/C3)*H3	J3=(I3/H3)*100
							รวม sum1	sum2	TTR = (sum2/sum1)*100

### 3.5 กรอบแนวคิดของงานวิจัย



ภาพที่ 15 กรอบแนวคิดของงานวิจัย

### 3.6 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

3.6.1 เจ้าหน้าที่เวชสถิติของโรงพยาบาลราชวิถีทำการดึงข้อมูลตามแบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยได้พัฒนาขึ้นเอง (เอกสารแนบ) จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล โดยการระบุข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายจะอ้างอิงจากเลขที่แบบเก็บข้อมูลแทนชื่อ นามสกุล และเลขประจำตัวของผู้ป่วย (hospital number; HN) เพื่อป้องกันการเชื่อมโยงไปถึงตัวผู้ป่วย

3.6.2 ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งออกเป็น 5 กลุ่มตามระดับ eGFR ซึ่งคำนวณโดยใช้สมการ chronic kidney disease epidemiology collaboration equation (CKD-EPI) ดังนี้

กลุ่มที่ 1 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.

กลุ่มที่ 2 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR 30-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.

กลุ่มที่ 3 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR 15-29 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.

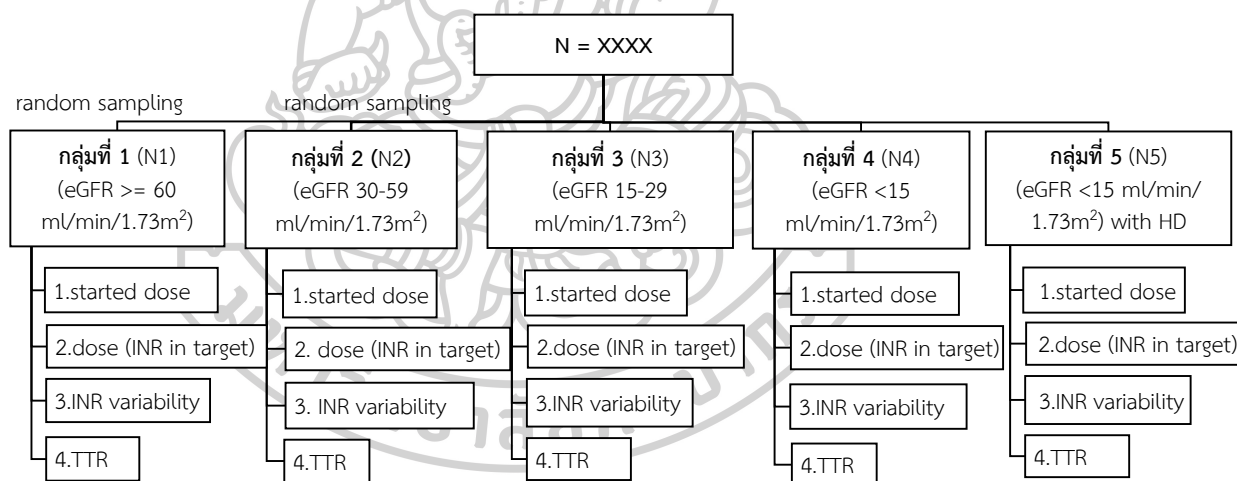
กลุ่มที่ 4 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. แต่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD)

กลุ่มที่ 5 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ทั้งนี้ค่า eGFR ของผู้ป่วยอาจมีการเปลี่ยนแปลง ทำให้ระยะของโรคไตเรื้อรังเปลี่ยนแปลงได้ ดังนั้นการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับ eGFR ในงานวิจัยนี้จะใช้ค่า eGFR ที่มีการตรวจในวันที่ใกล้เคียงกับวันที่เริ่มใช้ยาตัวแรก

3.6.3 ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับการสุ่มตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 ในการสุ่ม ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 3, 4 และ 5 จะได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยใน 3 กลุ่มนี้มีจำนวนต่างจากกลุ่มที่ 1 และ 2 ค่อนข้างมาก

3.6.4 ผู้ป่วยทั้ง 5 กลุ่มจะได้รับการศึกษา 1) ขนาดยารพารินเริ่มต้น (หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) 2) ขนาดยารพารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์) 3) ความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability กับระดับ eGFR ซึ่งคำนวณโดยใช้สมการของ Fihn's method และ 4) ความสัมพันธ์ระหว่างค่า TTR กับระดับ eGFR ซึ่งคำนวณโดยใช้สมการของ Rosendaal's method



ภาพที่ 16 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

### 3.7 สมมติฐานทางสถิติ

3.7.1 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังใช้ขนาดยารักษาต่างจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

สมมติฐานหลัก ( $H_0$ ): ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติใช้ขนาดยารักษาไม่ต่างกัน

สมมติฐานทางเลือก ( $H_1$ ): ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติใช้ขนาดยารักษาต่างกัน

3.7.2 ค่า INR variability มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

สมมติฐานหลัก ( $H_0$ ): ค่า INR variability ไม่มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

สมมติฐานทางเลือก ( $H_1$ ): ค่า INR variability มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

3.7.3 ค่า TTR มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

สมมติฐานหลัก ( $H_0$ ): ค่า TTR ไม่มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

สมมติฐานทางเลือก ( $H_1$ ): ค่า TTR มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานของไต

### 3.8 การทดสอบสมมติฐาน

3.8.1 ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูล ใช้วิธีของ Kolmogorov-Smirnov test โดยสมมติฐานหลักจะมีการกระจายของข้อมูลแบบปกติ ส่วนสมมติฐานทางเลือกมีการกระจายของข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ หากค่า p-value น้อยกว่า 0.05 แปลผลว่าการกระจายของข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ<sup>(20, 21)</sup>

3.8.2 ทดสอบความเป็นอิสระต่อกันของข้อมูลในแต่ละกลุ่ม งานวิจัยนี้ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 ไม่มีความเกี่ยวเนื่องกัน เป็นผู้ป่วยคนละรายกัน จึงมีความเป็นอิสระต่อกัน<sup>(20, 21)</sup>

3.8.3 ทดสอบความแปรปรวนของข้อมูล เพื่อดูว่าความแปรปรวนของข้อมูลในแต่ละกลุ่มเท่ากันหรือไม่ เนื่องจากขนาดยารักษาเริ่มต้น ขนาดยารักษาที่ทำให้ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ค่า INR (ใช้คำนวณ INR variability) และเวลา (ใช้คำนวณค่า TTR) เป็นข้อมูลต่อเนื่องและต้องการเปรียบเทียบข้อมูลเหล่านี้ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (กลุ่มที่ 1-5) จึงทดสอบความแปรปรวนโดยใช้ one-way ANOVA test<sup>(20, 21)</sup>

งานวิจัยนี้กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ( $\alpha=0.05$ ) ดังนั้น หากค่า p-value น้อยกว่าระดับนัยสำคัญ (p-value น้อยกว่า 0.05) แสดงว่าปฏิเสธสมมติฐานหลัก และยอมรับสมมติฐานทางเลือก

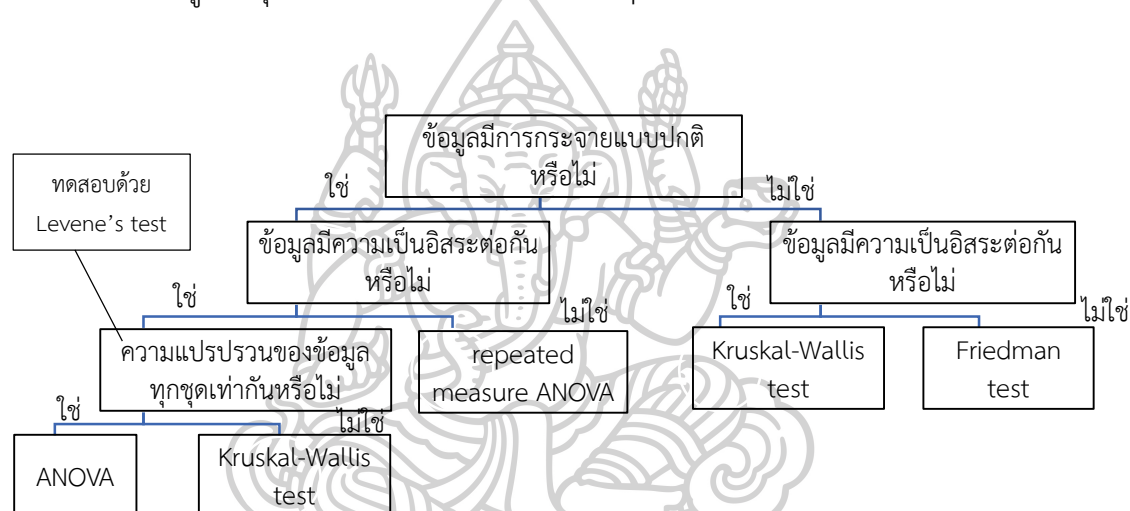
### 3.9 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติ ทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0

3.9.1 ใช้สถิติเชิงพรรณนา เพื่ออธิบายคุณลักษณะส่วนบุคคล โดยการหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.9.2 ใช้สถิติเชิงอนุมาน

3.9.2.1 การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้ one-way ANOVA test ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และใช้ Kruskal-Wallis test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพ เปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test<sup>(20, 21)</sup> ดังรายละเอียดในภาพที่ 17



ภาพที่ 17 สถิติที่ใช้สำหรับทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างมากกว่า 2 กลุ่ม

3.9.2.2 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) เพื่อศึกษาผลของโรคไตเรื้อรัง (ระดับ eGFR) และปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อขนาดยารพาริน โดยมีตัวแปรตาม (Y) คือ ขนาดยารพาริน (Y = dose) และตัวแปรต้น (X) ได้แก่ X1 = stage of CKD, X2 = sex, X3 = age, X4 = TTR, X5 = INR variability, X6 = aspartate aminotransferase (AST), X7 = alanine aminotransferase (ALT), X8 = albumin, X9 = thyroid stimulating hormone (TSH), X10 = free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) และ X11 = free thyroxine (FT<sub>4</sub>)

### 3.10 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

เนื่องจากรายงานวิจัยนี้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับขนาดยารพาริน และมีการศึกษาก่อนหน้าที่แสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยารพารินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงใช้การคำนวณขนาดตัวอย่างในสมการทำนายค่าจากตัวแปร โดย Hair JF และคณะกล่าวว่า ในกรณีสมการทำนายค่าจากหลายตัวแปร (multiple linear regression analysis) ที่ต้องการค่าอำนาจจำแนก (power) ร้อยละ 80 ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ต้องมีสัดส่วนของจำนวนตัวอย่างต่อตัวแปรต้นในสมการต่ำสุดคือ 5:1 ทั้งนี้สัดส่วนที่ดีกว่าคือ 15-20 หน่วยข้อมูลต่อ 1 ตัวแปรต้น<sup>(22)</sup>

เมื่อศึกษาปัจจัย (ตัวแปรต้น; X) ที่มีผลต่อขนาดยารพาริน (ตัวแปรตาม; Y) พบว่ามี 11 ปัจจัย ได้แก่ X1 = stage of CKD, X2 = sex, X3 = age, X4 = TTR, X5 = INR variability, X6 = AST, X7 = ALT, X8 = albumin, X9 = TSH, X10 = FT<sub>3</sub> และ X11 = FT<sub>4</sub>

จากสมการทำนายค่าจากหลายตัวแปรข้างต้น งานวิจัยนี้ควรมีขนาดตัวอย่างประมาณ 220 ราย (20 หน่วยข้อมูล x 11 ตัวแปรต้น = 220) และเพื่อป้องกันในกรณีที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลของผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่อง จึงคำนวณขนาดตัวอย่างเพิ่มร้อยละ 20 ดังนั้น การศึกษานี้ควรมีขนาดตัวอย่างประมาณ 270 ราย (คำนวณได้ 264 ราย)

### 3.11 ขั้นตอนของการศึกษา

#### 3.11.1 วิธีดำเนินการวิจัย

3.11.1.1 ทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

3.11.1.2 จัดทำโครงร่างวิจัยและนำเสนอโครงร่างต่อคณะกรรมการ

3.11.1.3 เข้ารับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร และโรงพยาบาลราชวิถีตามลำดับ

3.11.1.4 ทำเรื่องขออนุญาตเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลราชวิถีหลังจากผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย เมื่อได้รับอนุญาตจึงเริ่มทำการเก็บข้อมูล

3.11.1.5 เก็บข้อมูลย้อนหลังโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยได้จัดทำขึ้น (เอกสารแนบ) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2561 จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลราชวิถี



3.11.1.6 ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งออกเป็น 5 กลุ่มตามระดับ eGFR ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น และได้รับการวิเคราะห์ทางสถิติเรื่องขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นและขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability กับระดับ eGFR และความสัมพันธ์ระหว่างค่า TTR กับระดับ eGFR

3.11.1.7 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

3.11.1.8 จัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

3.11.1.9 เผยแพร่ผลการศึกษาในวารสารระดับชาติหรือนานาชาติที่อยู่ในฐานข้อมูล TCI/สมศ. หรือนำเสนอในงานประชุมวิชาการ

### 3.11.2 ข้อมูลตัวแปรที่ทำการเก็บจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่

3.11.2.1 เพศ

3.11.2.2 อายุ

3.11.2.3 ข้อบ่งชี้ยาวาร์ฟาริน (รหัส ICD-10)

3.11.2.4 โรคร่วมอื่นๆ (รหัส ICD-10)

3.11.2.5 วัน เดือน ปี ที่เริ่มใช้ยาวาร์ฟาริน

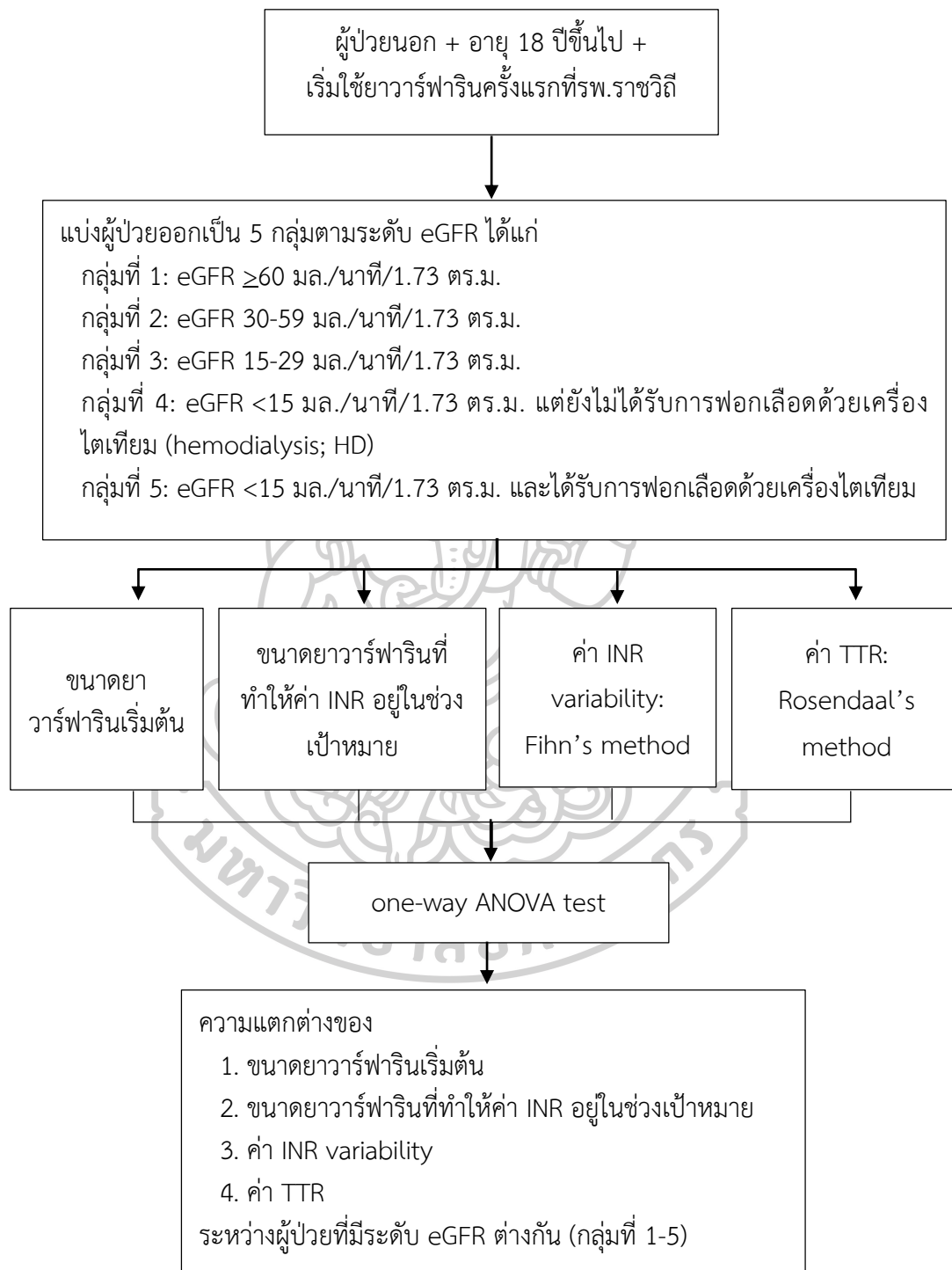
3.11.2.6 วัน เดือน ปี ที่มาโรงพยาบาล

3.11.2.7 ขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นที่โรงพยาบาลราชวิถีและขนาดยาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (หน่วยมิลลิกรัมต่อสัปดาห์)

3.11.2.8 การได้รับยาอื่นร่วมกับยาวาร์ฟาริน (รหัสยา) เพื่อนำมาพิจารณาว่าที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟาริน

3.11.2.9 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ INR, eGFR, AST, ALT, แอลบูมินในเลือด, TSH, FT<sub>3</sub> และ FT<sub>4</sub> ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินจะได้รับการตรวจค่า INR ทุกครั้งที่แพทย์นัดมาติดตามการรักษา โดยเฉลี่ยทุก 3 เดือน หรือแล้วแต่กรณี

### วิธีดำเนินการวิจัย



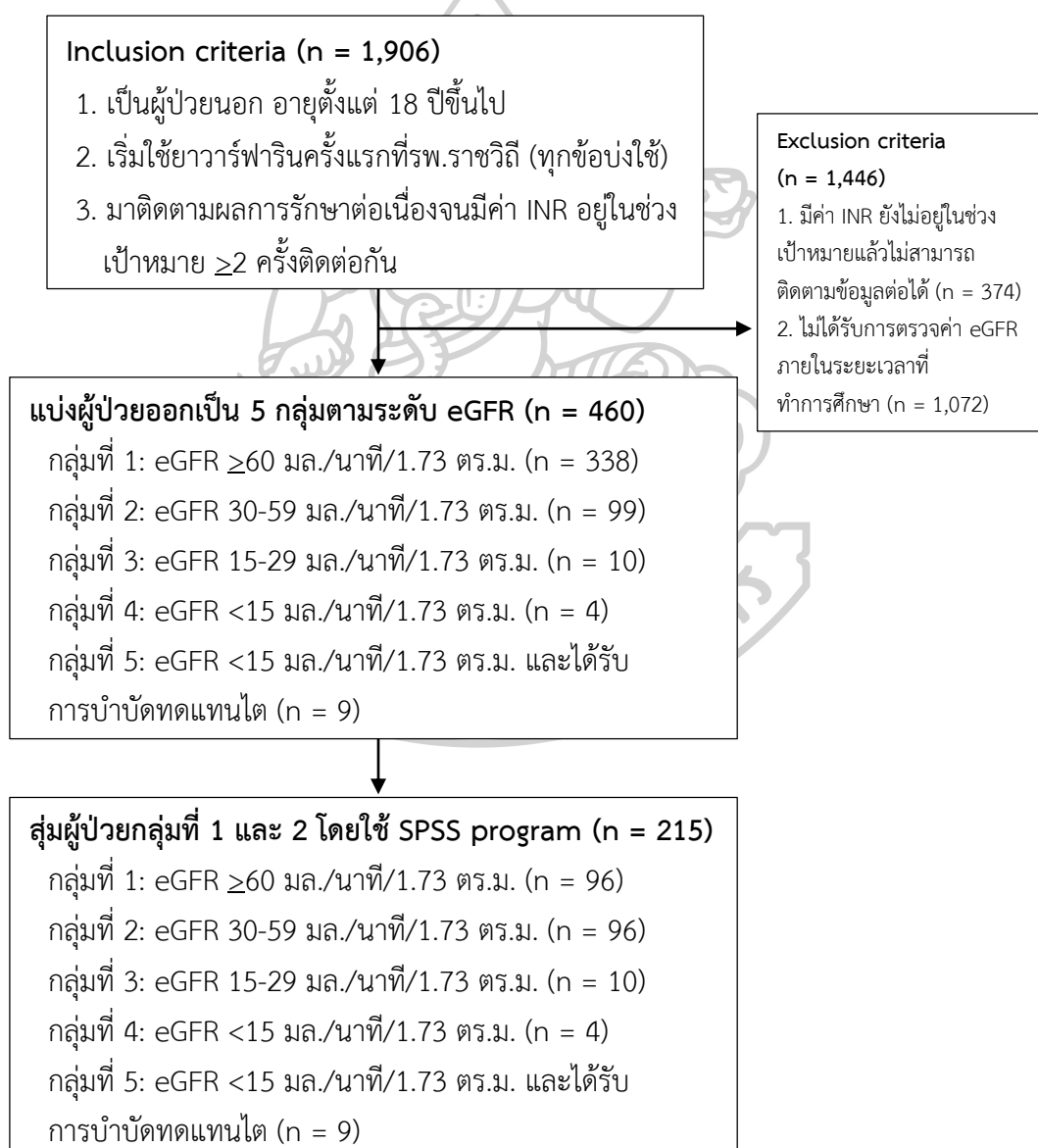
ภาพที่ 18 วิธีดำเนินการวิจัย

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยาลิวอาร์พารินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี ในครั้งนี้ ขอนำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลตามลำดับ ดังนี้

#### 4.1 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย



ภาพที่ 19 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

#### 4.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2561 มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัยทั้งหมด 215 ราย ซึ่งจากการคำนวณขนาดตัวอย่างควรมีจำนวน 220 ราย แต่หลังจากคัดผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเข้าแล้วทำให้จำนวนตัวอย่างลดลง และเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างในกลุ่มที่ 3-5 มีจำนวนน้อย ดังนั้น ผู้วิจัยจึงใช้การคำนวณแบบสัดส่วนเพื่อให้จำนวนตัวอย่างแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกันมากที่สุด (กลุ่มที่ 1:2:3:4:5 เท่ากับ 10:10:1:1:1) สำหรับผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัยดังกล่าวเป็นเพศหญิง 131 ราย (ร้อยละ 60.93) และเพศชาย 84 ราย (ร้อยละ 39.07) ( $p$  value = 0.663) อายุเฉลี่ย  $61.57 \pm 16.98$  ปี โดยจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 คือ 96, 96, 10, 4 และ 9 ราย (ร้อยละ 44.65, 44.65, 4.65, 1.86 และ 4.19) ตามลำดับ ( $p$  value <0.001) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 6

#### 4.3 ข้อบ่งชี้ยวาร์ฟารินของผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับยวาร์ฟารินเพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันด้วยข้อบ่งชี้ต่างๆ โดยข้อบ่งชี้ที่พบมากที่สุด 3 อันดับ ได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-valvular AF) จำนวน 86 ราย (ร้อยละ 40.00) รองลงมาคือ ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism; VTE) จำนวน 43 ราย (ร้อยละ 20.00) และได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (mechanical valve replacement) จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 19.07) ตามลำดับ ( $p$  value <0.001) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 6

#### 4.4 โรคร่วมของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมีโรคร่วมนอกเหนือจากโรคที่มีข้อบ่งชี้ของยวาร์ฟาริน 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 52.54) รองลงมาคือ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ (Dyslipidemia) จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 23.73) และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetes mellitus type 2) จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 22.03) ตามลำดับ ( $p$  value <0.001) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 6

#### 4.5 ค่ามัธยฐาน (median) $\pm$ ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) ของขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น ขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา ค่า INR variability ค่า TTR และร้อยละของจำนวนครั้งที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย

เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์เบื้องต้นมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ จึงทดสอบความแตกต่างของค่ามัธยฐานในกลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่มโดยใช้ Kruskal-Wallis test พบว่า

#### 4.5.1 ขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้น

ค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นในผู้ป่วยทั้งหมด 5 กลุ่มคือ  $17.50 \pm 7.00$  มิลลิกรัม/สัปดาห์ และผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 มีค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของขนาดยวาร์ฟารินเริ่มต้นเท่ากับ  $19.25 \pm 7.00$ ,  $14.00 \pm 9.25$ ,  $12.50 \pm 10.50$ ,  $21.00 \pm 8.25$  และ  $21.00 \pm 14.00$  มิลลิกรัม/สัปดาห์ ตามลำดับ ซึ่งขนาดยาแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (p value = 0.083) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 7

#### 4.5.2 ขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา

ค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาของผู้ป่วยทั้งหมด 5 กลุ่มคือ  $20.00 \pm 11.00$  มิลลิกรัม/สัปดาห์ และผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 มีค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาเท่ากับ  $22.63 \pm 10.88$ ,  $16.25 \pm 9.00$ ,  $17.00 \pm 11.25$ ,  $17.50 \pm 13.75$  และ  $21.00 \pm 7.00$  มิลลิกรัม/สัปดาห์ ตามลำดับ ซึ่งแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value <0.001) และเมื่อเปรียบเทียบเชิงพหุคูณ (multiple comparison) ของขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาในแต่ละกลุ่มพบว่า ขนาดยวาร์ฟารินของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value <0.001) เช่นเดียวกับขนาดยวาร์ฟารินของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 (p value <0.05) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 7

#### 4.5.3 ค่า INR variability

ค่า INR variability คำนวณโดยใช้สูตรของ Fihn's method สามารถคำนวณตามสูตรดังกล่าวได้ครบทุกราย โดยมีค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของค่า INR variability ในผู้ป่วยทั้งหมด 5 กลุ่มคือ  $0.16 \pm 0.26$  และผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 มีค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของค่า INR variability เท่ากับ  $0.14 \pm 0.30$ ,  $0.17 \pm 0.27$ ,  $0.15 \pm 0.23$ ,  $0.18 \pm 0.07$  และ  $0.08 \pm 0.14$  ตามลำดับ ซึ่งในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (p value = 0.580) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 7

#### 4.5.4 ค่า TTR

ค่า TTR คำนวณโดยใช้สูตรของ Rosendaal's method เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก และมีระยะห่างของการตรวจค่า INR แต่ละครั้งไม่เท่ากัน ทำให้ไม่สามารถคำนวณค่า TTR ตามสูตรดังกล่าวได้ ในจำนวนผู้ป่วย 215 ราย สามารถคำนวณค่า TTR ได้ 141 ราย (ร้อยละ 65.58) โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 สามารถคำนวณค่า TTR ได้ 64, 63, 8, 2 และ 4 ราย (ร้อยละ 66.67, 65.63, 80.00, 50.00 และ 44.44) ตามลำดับ ซึ่งค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของค่า TTR ในผู้ป่วยทั้งหมด 5 กลุ่มคือ ร้อยละ 68.00  $\pm$  40.00 และผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 มีค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของค่า TTR เท่ากับร้อยละ 77.50  $\pm$  28.50, 60.00  $\pm$  52.00, 76.50  $\pm$  27.25, 34.50 (ไม่สามารถคำนวณค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ได้ เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย) และ 56.00  $\pm$  71.75 ตามลำดับ ซึ่งพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$  value = 0.027) และเมื่อเปรียบเทียบเชิงพหุคูณของค่า TTR ในแต่ละกลุ่มพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ( $p$  value = 0.010) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 7

#### 4.5.5 ร้อยละของจำนวนครั้งที่มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย

เนื่องจากการคำนวณค่า TTR โดยใช้สูตรของ Rosendaal's method พบข้อจำกัดบางประการดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้ไม่สามารถคำนวณค่านี้ได้สำหรับผู้ป่วยทุกราย ผู้วิจัยจึงคำนวณร้อยละของจำนวนครั้งที่มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย เพื่อลดข้อจำกัดในเรื่องของการมีระยะห่างของการตรวจค่า INR ไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละรายพบว่า ค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของจำนวนครั้งที่มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายในผู้ป่วยทั้งหมด 5 กลุ่มคือ ร้อยละ 66.67  $\pm$  30.00 และผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 มีค่ามัธยฐาน  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของจำนวนครั้งที่มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายเท่ากับร้อยละ 71.43  $\pm$  46.54, 66.67  $\pm$  25.00, 68.33  $\pm$  50.00, 73.21  $\pm$  8.39 และ 50.00  $\pm$  27.78 ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$  value = 0.250) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 7

#### 4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารักษาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา กับค่า INR variability และ TTR

นอกจากการวิเคราะห์ทางสถิติของผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์หลักและวัตถุประสงค์รองข้างต้น ผู้วิจัยได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารักษาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา กับค่า INR variability พบว่า ไม่มีรูปแบบของความสัมพันธ์ที่ชัดเจน และสังเกตว่าผู้ป่วยที่มีความ INR

variability ไม่เกิน 0.02 มีค่ามัธยฐานของขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 17.75 มิลลิกรัม/สัปดาห์ (อยู่ในช่วง 7-70 มิลลิกรัม/สัปดาห์) และผู้ป่วยที่มีค่า INR variability 0.00 หรือมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาทุกครั้งที่ได้รับการตรวจ มีค่ามัธยฐานของขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์ (อยู่ในช่วง 9.75-27 มิลลิกรัม/สัปดาห์) รายละเอียดแสดงในภาพที่ 20 นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษากับค่า TTR พบว่า ไม่มีรูปแบบของความสัมพันธ์ที่ชัดเจน เช่นเดียวกัน แต่สังเกตว่าผู้ป่วยที่มีค่า TTR ร้อยละ 60 ขึ้นไปมีค่ามัธยฐานของขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 20 มิลลิกรัม/สัปดาห์ (อยู่ในช่วง 7-70 มิลลิกรัม/สัปดาห์) และผู้ป่วยที่มีค่า TTR ร้อยละ 100 มีค่ามัธยฐานของขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 19 มิลลิกรัม/สัปดาห์ (อยู่ในช่วง 10.50-70 มิลลิกรัม/สัปดาห์) รายละเอียดแสดงในภาพที่ 21

#### 4.7 ปัจจัยที่มีผลต่อการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60

ถึงแม้ว่าค่า TTR จะมีข้อจำกัดบางประการที่ไม่สามารถคำนวณได้ในผู้ป่วยทุกราย แต่ในปัจจุบันยังมีการใช้ค่านี้อยู่เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยวาร์ฟาริน ผู้วิจัยจึงได้ทดสอบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) ซึ่งปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์มี 4 ปัจจัย ได้แก่ 1) ระดับ eGFR โดยกำหนดให้ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หรือผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เท่ากับ 1 และ eGFR 30-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หรือผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 0 (วิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ 3-5 มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย) 2) ขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา โดยกำหนดให้ขนาดยวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์เท่ากับ 1 และน้อยกว่า 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์ เท่ากับ 0 3) เพศ โดยกำหนดให้เพศหญิงเท่ากับ 1 และเพศชายเท่ากับ 0 และ 4) อายุ โดยกำหนดให้อายุน้อยกว่า 75 ปี เท่ากับ 1 และมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี เท่ากับ 0

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 กับปัจจัยข้างต้นทีละปัจจัย (การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวหรือ univariate analysis) พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. มีโอกาสมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ประมาณ 2.68 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.274-5.629, p value = 0.009) และผู้ป่วยเพศหญิงมีโอกาสมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 น้อยกว่าเพศชาย

ประมาณ 0.38 เท่า (un-adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.179-0.798, p value = 0.011) ส่วนปัจจัยเรื่องขนาดยารวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์และอายุน้อยกว่า 75 ปีไม่มีความสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 รายละเอียดแสดงในตารางที่ 8 และเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวที่มีความสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 มาทดสอบด้วยการวิเคราะห์หลายตัวแปรพร้อม (multivariable analysis) พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. มีโอกาสมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ประมาณ 3.05 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.400-6.660, p value = 0.005) และผู้ป่วยเพศหญิงมีโอกาสมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 น้อยกว่าเพศชายประมาณ 0.33 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.151-0.725, p value = 0.006) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 8

#### 4.8 ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อค่า INR ขนาดยารวาร์ฟาริน ค่า INR variability และค่า TTR

สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อค่า INR ขนาดยารวาร์ฟาริน ค่า INR variability และค่า TTR นั้น ผู้วิจัยได้ศึกษาประวัติการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินของผู้ป่วยแต่ละราย ผลคือไม่พบการเปลี่ยนแปลงค่า INR ที่ทำให้อยู่นอกช่วงเป้าหมายระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยารวาร์ฟาริน โดยระดับความอันตรายของการเกิดอันตรกิริยา (severity) ที่ประเมินคือ ระดับ major ซึ่งหมายถึงผลที่เกิดขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยพิการถาวร หรือเสียชีวิต<sup>(23)</sup> พบทั้งหมด 10 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 6 ราย ประกอบด้วยยา amiodarone 200 mg 4 ราย allopurinol 100 mg 1 ราย และ phenytoin 100 mg 1 ราย กลุ่มที่ 2 พบจำนวน 4 ราย ประกอบด้วยยา amiodarone 200 mg 3 ราย และ allopurinol 100 mg 1 ราย



ตารางที่ 6 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัย (n = 215)

พารามิเตอร์	ทั้งหมด	การแบ่งกลุ่มตามระดับ eGFR					P value
		กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	กลุ่มที่ 3	กลุ่มที่ 4	กลุ่มที่ 5	
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	215 (100.00)	96 (44.65)	96 (44.65)	10 (4.65)	4 (1.86)	9 (4.19)	-
อายุ median ± SD (ปี)	61.57±16.98	51.09±15.47	70.75±12.35	74.90±10.07	68.25±14.77	57.56±16.42	<0.001
เพศ (ร้อยละ)							0.663
ชาย	84 (39.07)	36 (16.74)	38 (17.67)	6 (2.79)	1 (0.47)	3 (1.40)	
หญิง	131 (60.93)	60 (27.91)	58 (26.98)	4 (1.86)	3 (1.40)	6 (2.79)	
ข้อบ่งชี้ยาหัวใจ (ร้อยละ)							<0.001
Non-valvular AF	86 (40.00)	19 (8.84)	52 (24.19)	7 (3.26)	4 (1.86)	4 (1.86)	
AF with stroke/TIA	12 (5.58)	5 (2.33)	5 (2.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.93)	
AF with mechanical valve replacement	6 (2.79)	3 (1.40)	3 (1.40)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
AF with bioprosthetic valve replacement	1 (0.47)	1 (0.47)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Mechanical valve replacement	41 (19.07)	28 (13.02)	12 (5.58)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.47)	
Post valve repair	1 (0.47)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.47)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Ischemic stroke	11 (5.12)	4 (1.86)	6 (2.79)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.47)	
VTE	43 (20.00)	27 (12.56)	14 (6.51)	1 (0.47)	0 (0.00)	1 (0.47)	
Intracardiac thrombosis	1 (0.47)	1 (0.47)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Others	13 (6.05)	8 (3.72)	4 (1.86)	1 (0.47)	0 (0.00)	0 (0.00)	
โรคร่วม (ร้อยละ)							<0.001
Hypertension	62 (28.84)	14 (6.51)	36 (16.74)	7 (3.26)	2 (0.93)	3 (1.40)	
Diabetes mellitus type 2	26 (12.10)	5 (2.33)	14 (6.51)	3 (1.40)	2 (0.93)	2 (0.93)	
Dyslipidemia	28 (12.98)	3 (1.40)	17 (7.93)	4 (1.86)	2 (0.93)	2 (0.93)	
Congestive heart failure	2 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	

กลุ่มที่ 1: eGFR  $\geq 60$  มล./นาที/1.73 ตร.ม., กลุ่มที่ 2: eGFR 30-59 มล./นาที/1.73 ตร.ม., กลุ่มที่ 3: eGFR 15-29 มล./นาที/1.73 ตร.ม., กลุ่มที่ 4: eGFR  $< 15$  มล./นาที/1.73 ตร.ม., กลุ่มที่ 5: eGFR  $< 15$  มล./นาที/1.73 ตร.ม. และได้รับการบำบัดทดแทนไต, median  $\pm$  standard deviations (SD) คือ ค่ามัธยฐาน  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, eGFR; estimated glomerular filtration rate, AF; atrial fibrillation, TIA; transient ischemic attack, VTE; venous thromboembolism, Others: Tetralogy of Fallot (TOF), dilated cardiomyopathy (DCM), ventricular septal defect (VSD), pulmonary hypertension (PHT), P value  $< 0.05$  แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ



**ตารางที่ 7** ค่ามัธยฐาน (median)  $\pm$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) ของขนาดยาแวการ์พารินเริ่มต้น ขนาดยาแวการ์พารินที่ทำได้ ค่า INR อยู่ในช่วง การรักษา ค่า INR variability ค่า TTR และร้อยละของจำนวนครั้งที่มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย

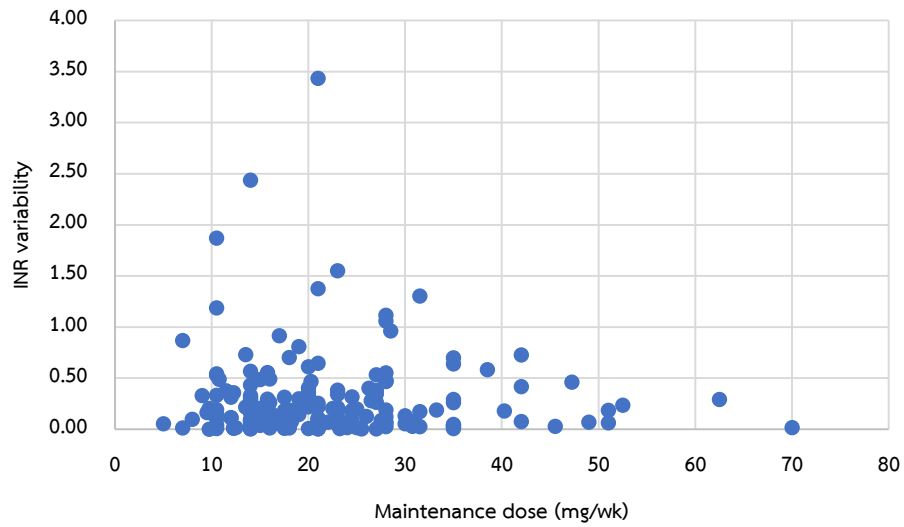
พารามิเตอร์	ทั้งหมด	การแบ่งกลุ่มตามระดับ eGFR					P value
		กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	กลุ่มที่ 3	กลุ่มที่ 4	กลุ่มที่ 5	
ขนาดยาแวการ์พารินเริ่มต้น (มิลลิกรัม/สัปดาห์)	17.50 $\pm$ 7.00	19.25 $\pm$ 7.00	14.00 $\pm$ 9.25	12.50 $\pm$ 10.50	21.00 $\pm$ 8.25	21.00 $\pm$ 14.00	0.083
ขนาดยาแวการ์พารินที่ทำได้ INR อยู่ในช่วงการรักษา (มิลลิกรัม/สัปดาห์)	20.00 $\pm$ 11.00	22.63 $\pm$ 10.88 <sup>a, b</sup>	16.25 $\pm$ 9.00 <sup>a</sup>	17.00 $\pm$ 11.25 <sup>b</sup>	17.50 $\pm$ 13.75	21.00 $\pm$ 7.00	<0.001
INR variability	0.16 $\pm$ 0.26	0.14 $\pm$ 0.30	0.17 $\pm$ 0.27	0.15 $\pm$ 0.23	0.18 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.14	0.580
Time therapeutic range; TTR (ร้อยละ)	68.00 $\pm$ 40.00	77.50 $\pm$ 28.50 <sup>c</sup>	60.00 $\pm$ 52.00 <sup>c</sup>	76.50 $\pm$ 27.25	34.50*	56.00 $\pm$ 71.75	0.027
จำนวนครั้งที่มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (ร้อยละ)	66.67 $\pm$ 30.00	71.43 $\pm$ 46.54	66.67 $\pm$ 25.00	68.33 $\pm$ 50.00	73.21 $\pm$ 8.39	50.00 $\pm$ 27.78	0.250

หมายเหตุ: ค่าที่แสดงในตารางคือ median  $\pm$  interquartile range (IQR), P value <0.05 แสดงถึงความมีนัยสำคัญทางสถิติ, INR variability (Fihn's method) เป็นค่าที่ใช้ประเมินความแปรปรวนของค่า INR ที่วัดได้จากค่า INR เป้าหมาย โดยผู้ป่วยที่มีค่า INR variability สูง หมายถึง มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมายมาก, TTR (Rosendaal's method) เป็นค่าที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาแวการ์พาริน ซึ่ง high-quality anticoagulation management (HQACM) กำหนดว่ามาตรฐานของ TTR จากการคำนวณด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60-70 โดย TTR ร้อยละ 60 หมายถึง ใน 100 วัน ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกหรือภาวะเลือดอุดตัน, ผลการเปรียบเทียบเชิงพหุคูณ (multiple comparison): a = กลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 (p value <0.05), b = กลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 (p value <0.010), c = กลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 (p value = 0.010), \*ไม่สามารถคำนวณ IQR ได้ เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วย 2 ราย

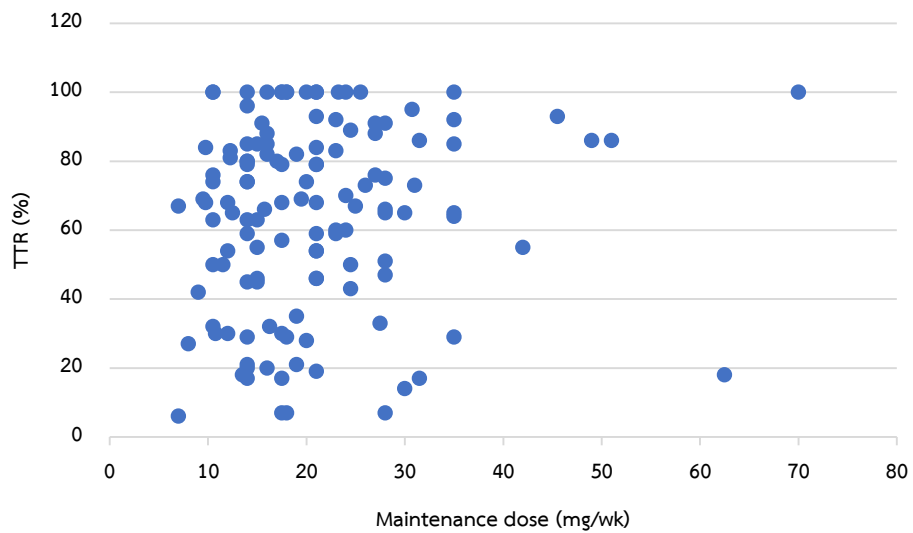
**ตารางที่ 8** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีค่า TTR  $\geq$  ร้อยละ 60 โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis)

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	Un-adjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
eGFR $\geq$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.	2.678 (1.274-5.629)	0.009	3.053 (1.400-6.660)	0.005
ขนาดยารวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วง การรักษา $\geq$ 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์	1.545 (0.743-3.213)	0.244	-	-
เพศหญิง	0.378 (0.179-0.798)	0.011	0.331 (0.151-0.725)	0.006
อายุ <75 ปี	1.886 (0.789-4.506)	0.154	-	-

หมายเหตุ: ทดสอบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีค่า TTR  $\geq$  ร้อยละ 60 โดยใช้ logistic regression analysis เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ 3-5 มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย, ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์มี 4 ปัจจัย ได้แก่ 1) ระดับ eGFR:  $\geq$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1) = 1 และ eGFR 30-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2) = 0 2) ขนาดยารวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา:  $\geq$ 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์ = 1 และ <21 มิลลิกรัม/สัปดาห์ = 0 3) เพศ: เพศหญิง = 1 และเพศชาย = 0 และ 4) อายุ: <75 ปี = 1 และ  $\geq$ 75 ปี = 0, un-adjusted odds ratio (OR) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการมีค่า TTR  $\geq$  ร้อยละ 60 กับตัวแปรต้นที่ละตัว ผลการทดสอบพบว่าระดับ eGFR  $\geq$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และเพศหญิงสัมพันธ์กับการมีค่า TTR  $\geq$  ร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.009 และ 0.011 ตามลำดับ) ส่วนขนาดยารวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา  $\geq$ 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์และอายุ <75 ปี ไม่มีความสัมพันธ์กับการมีค่า TTR  $\geq$  ร้อยละ 60 (p value = 0.244 และ 0.154 ตามลำดับ), adjusted odds ratio (OR) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการมีค่า TTR  $\geq$  ร้อยละ 60 กับตัวแปรต้นที่ละหลายตัว โดยนำปัจจัยที่มีความแตกต่างทางสถิติจากการวิเคราะห์ univariate analysis มาวิเคราะห์ multivariable analysis พบว่าระดับ eGFR  $\geq$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และเพศหญิงสัมพันธ์กับการมีค่า TTR  $\geq$  ร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.005 และ 0.006 ตามลำดับ), 95%CI = 95% confidence interval, P value <0.05 แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 20 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาแอสไพรีนที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) และค่า INR variability ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 (n = 192)



ภาพที่ 21 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาแอสไพรีนที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) และค่า TTR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 (n = 127)

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาขนาดยารพารินเริ่มต้น และขนาดยารพารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า INR variability กับการทำงานของไต และความสัมพัทธ์ระหว่างค่า TTR กับการทำงานของไต ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจำแนกตามระดับ eGFR ใช้ขนาดยารพารินเริ่มต้นไม่แตกต่างกัน (p value = 0.083) ทั้งนี้ ยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้าที่กล่าวถึงความแตกต่างของขนาดยารพารินเริ่มต้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ eGFR ต่างกัน ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรือได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (กลุ่มที่ 2-5) จะใช้ขนาดยารพารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. (กลุ่มที่ 1) ร้อยละ 7-28 โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 และกลุ่มที่ 1 และ 3 มีขนาดยารพารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value <0.001 และ <0.05 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ขนาดยารพารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาแปรผันตรงกับระดับ eGFR

สำหรับค่า INR variability ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มซึ่งจำแนกตามระดับ eGFR (p value = 0.580) ทั้งนี้ ยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้าที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ของค่า INR variability ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยารพาริน ส่วนค่า TTR มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (p value = 0.027) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 4-5 มีร้อยละของค่า TTR ต่ำกว่ากลุ่มที่ 1-3 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่ำจะมีความสามารถในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายต่ำไปด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ค่า TTR แปรผันตรงกับระดับ eGFR

#### 5.2 อภิปรายผล

##### 5.2.1 ขนาดยารพารินเริ่มต้น

จากการศึกษาขนาดยารพารินเริ่มต้นในงานวิจัยนี้พบว่า ขนาดยารพารินเริ่มต้นไม่แปรผันตรงกับระดับ eGFR กล่าวคือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 และ 5 ใช้ขนาดยารพารินเริ่มต้นสูงที่สุด (21.00 มิลลิกรัม/สัปดาห์) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-3 (19.25, 14.00 และ 12.50 มิลลิกรัม/

สัปดาห์ ตามลำดับ) ซึ่งขนาดยาที่ใช้ในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p$  value = 0.083) ทั้งนี้ อาจเกิดจากแพทย์ส่วนใหญ่จะเริ่มใช้ยารักษาครั้งแรกในขนาดต่ำ ประมาณ 2-3 มิลลิกรัม/วัน หลังจากนั้นจะปรับขนาดยารักษาตามค่า INR ของผู้ป่วย สำหรับการศึกษาก่อนหน้านี้ยังไม่มี การกล่าวถึงความแตกต่างของขนาดยารักษาเริ่มต้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ eGFR ต่างกัน

## 5.2.2 ขนาดยารักษาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา

สำหรับขนาดยารักษาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา มีการกล่าวถึงในการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งจากการทบทวรรณกรรมจะมีการเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยารักษาที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะต่างๆ โดยแบ่งลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการเปรียบเทียบออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เปรียบเทียบกันโดยใช้ระดับ eGFR หรือ CrCl เป็นเกณฑ์แบ่งกลุ่ม และ 2) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว ซึ่งให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน กล่าวคือ

5.2.2.1 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเปรียบเทียบกับกันโดยใช้ระดับ eGFR หรือ CrCl เป็นเกณฑ์แบ่งกลุ่ม

การศึกษาของ Naoaki และคณะ ทำการศึกษาแบบ cross-sectional cohort study ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่รับประทานยารักษา เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในภาวะต่างๆ และมีการทำงานของไตบกพร่อง โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามระดับ eGFR ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ระยะ G1/G2 มีค่า eGFR  $\geq 60$  มล./นาที่/1.73 ตร.ม. กลุ่มที่ 2 ระยะ G3a/G3b มีค่า eGFR 30-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และกลุ่มที่ 3 ระยะ G4/G5 มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่า ผู้ป่วยระยะ G3a/G3b และ G4/G5 ใช้ขนาดยารักษาต่ำกว่าระยะ G1/G2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.88, 2.33 และ 3.54 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ,  $p$  value  $< 0.05$ )<sup>(7)</sup>

การศึกษาของ Megan และคณะ ทำการศึกษาแบบ retrospective, cohort chart review โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามระดับ eCrCl ได้แก่ กลุ่มที่ 1 CKD มีค่า eCrCl  $< 60$  มล./นาที่ และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และกลุ่มที่ 2 non-CKD มีค่า eCrCl  $> 60$  มล./นาที่ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 CKD ใช้ขนาดยารักษาเฉลี่ยต่อสัปดาห์ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 non-CKD ร้อยละ 24 (35.9 และ 47 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ตามลำดับ,  $p$  value = 0.003)<sup>(8)</sup>

5.2.2.2 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว

การศึกษาของ Sami A. และคณะ ทำการศึกษาแบบ historical cohort study โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตามระดับ eGFR ได้แก่ กลุ่มที่ 1 normal kidney function (NKF) มีค่า eGFR >60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. กลุ่มที่ 2 CKD stage 3 มีค่า eGFR 30-60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. กลุ่มที่ 3 stage 4/5 มีค่า eGFR <30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และกลุ่มที่ 4 end stage renal disease (ESRD) มีค่า eGFR <15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และได้รับการบำบัดทดแทนไตพบว่า กลุ่มที่ 1-4 ใช้ขนาดยารฟารินเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ  $5.6 \pm 1.7$ ,  $4.3 \pm 1.6$ ,  $4.6 \pm 1.9$  และ  $4.8 \pm 1.9$  มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าขนาดยารฟารินเฉลี่ยต่อวันในกลุ่มที่ 1 NKF สูงที่สุด รองลงมาคือกลุ่มที่ 5, 4 และ 3 ตามลำดับ<sup>(6)</sup> และสังเกตเห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือ ESRD (กลุ่มที่ 4) จะใช้ขนาดยารฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (กลุ่มที่ 1) ประมาณร้อยละ 14 ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (กลุ่มที่ 2-3) จะใช้ขนาดยารฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (กลุ่มที่ 1) ประมาณร้อยละ 23

สำหรับการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยารฟารินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถีนี้พบว่า ขนาดยารฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ใช้ขนาดยารฟารินสูงที่สุด (22.63 มิลลิกรัม/สัปดาห์) รองลงมาคือกลุ่มที่ 5 (21.00 มิลลิกรัม/สัปดาห์) กลุ่มที่ 4 (17.50 มิลลิกรัม/สัปดาห์) กลุ่มที่ 3 (17.00 มิลลิกรัม/สัปดาห์) และกลุ่มที่ 2 (16.25 มิลลิกรัม/สัปดาห์) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Sami A. และเมื่อคำนวณเป็นร้อยละพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (ในการศึกษานี้คือ hemodialysis) จะใช้ขนาดยารฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติประมาณร้อยละ 7 ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจะใช้ขนาดยารฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติประมาณร้อยละ 28

เมื่อพิจารณาลักษณะกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาของ Naoaki และ Megan พบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจะถูกคัดออกจากการศึกษา ทำให้ผลการศึกษาอาจไม่สอดคล้องกับการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยารฟารินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี ในผู้ป่วยทุกกลุ่ม แต่ในภาพรวมคล้ายกันคือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะใช้ขนาดยารฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

สำหรับสาเหตุที่คาดว่าจะส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ 5 (eGFR <15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และได้รับการบำบัดทดแทนไต) ใช้ขนาดยารฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2-4 (eGFR 15-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) มีการกล่าวถึงข้อสันนิษฐานของสาเหตุดังกล่าวในการศึกษาของ Onyekachi และคณะ ซึ่งวัดระดับยารฟารินในเลือดก่อนและหลังฟอกเลือดด้วย



HD ในผู้ป่วย ESRD ที่รับประทานยาแวกซ์ฟารินวันละ 10 มิลลิกรัม ผลพบว่าระดับยาแวกซ์ฟารินในเลือดลดลงร้อยละ 31 หลังจากฟอกเลือด แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ก่อนฟอกเลือดวัดระดับยาแวกซ์ฟารินในเลือดเฉลี่ย  $\pm$  SD ได้เท่ากับ  $1.95 \pm 0.15$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และหลังฟอกเลือดวัดได้  $1.35 \pm 0.45$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ซึ่งผู้วิจัยแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาแวกซ์ฟารินเพิ่ม 1 ครั้ง (single daily dose) หลังจากฟอกเลือด<sup>(24)</sup> และเมื่อพิจารณาน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ของยาแวกซ์ฟาริน (308.33 กรัม/โมล) ร่วมกับความสามารถในการละลายน้ำได้ (water-soluble drug) พบว่า ยาแวกซ์ฟารินสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทาง HD ได้ ทำให้ระดับยาแวกซ์ฟารินในเลือดลดลง ผู้ป่วยจึงมีโอกาสได้รับขนาดยาแวกซ์ฟารินเพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วย ESRD (กลุ่มที่ 5) ใช้ขนาดยาแวกซ์ฟารินสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2-4

อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลจาก Nephrology Pharmacy Associates (NPA) ระบุว่า การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วยวิธี conventional hemodialysis (coefficient of ultrafiltration; KUF  $\leq 12$  มิลลิลิตร/ชั่วโมง/มิลลิเมตรปรอท) ไม่จำเป็นต้องให้ยาแวกซ์ฟารินเพิ่ม (supplementary dose) หลังจากฟอกเลือด ส่วนการฟอกเลือดด้วยวิธี high permeability (KUF  $> 12$  มิลลิลิตร/ชั่วโมง/มิลลิเมตรปรอท) ยังไม่มีข้อมูลว่าจำเป็นต้องให้ supplementary dose ของยาแวกซ์ฟารินหรือไม่<sup>(25)</sup> ซึ่งจากข้อมูลที่ไม่ตรงกันของทั้งสองการศึกษาเกี่ยวกับ supplementary dose และการถูกกำจัดผ่านทาง HD ของยาแวกซ์ฟาริน รวมถึงยังไม่มีการศึกษาหรือข้อสรุปที่ชัดเจน จึงยังไม่สามารถใช้ข้อสันนิษฐานนี้อธิบายสาเหตุของการที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 5 ใช้ขนาดยาแวกซ์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2-4

นอกจากข้อสันนิษฐานข้างต้นแล้ว มีการศึกษาที่กล่าวถึงสาเหตุของการที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 5 ใช้ขนาดยาแวกซ์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2-4 ได้แก่

1. ผู้ป่วย CKD และ ESRD มีการกำจัดยาทางไต (renal clearance) และการกำจัดยาทางตับ (non-renal clearance หรือ hepatic metabolism) ลดลง เนื่องจากมีข้อมูลที่ระบุว่า การลดลงของกระบวนการ renal clearance มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ non-renal clearance ส่งผลให้ปริมาณยาหรือ bioavailability ของยาแวกซ์ฟารินซึ่งกำจัดผ่าน non-renal clearance เป็นหลักในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วย CKD หรือ ESRD จึงใช้ขนาดยาแวกซ์ฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ<sup>(26, 27, 28)</sup>
2. ผู้ป่วย ESRD มีการเปลี่ยนแปลง non-renal clearance การขนส่งยา (transport) การจับของยากับโปรตีน (protein binding) และปริมาตรการกระจายยา (volume

of distribution; Vd) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinically significant effects) ส่งผลให้ bioavailability ของยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจึงใช้ขนาดยารวาร์ฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ<sup>(27, 28)</sup>

3. ผู้ป่วย ESRD มีการสะสมของ uremic toxins ซึ่งสารเหล่านี้มีผลลดกระบวนการ non-renal clearance ส่งผลให้ยารวาร์ฟารินถูกกำจัดออกจากร่างกายลดลง<sup>(29, 30, 31)</sup>
4. ผู้ป่วย ESRD มีการลดลงของตัวรับสัญญาณ (down-regulation) ของ CYP450 ร้อยละ 40-85 รวมถึงลดการแสดงออกของโปรตีนและ mRNA ของ CYP450 หลายชนิด ทำให้การเปลี่ยนแปลงสภาพยาหรือเมตาบอลิซึม (metabolism) โดย CYP450 ลดลง ส่งผลให้มีระดับยารวาร์ฟารินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น<sup>(29, 32)</sup>
5. ผู้ป่วย ESRD มีกระบวนการเมตาบอลิซึมเปลี่ยนแปลงไป กล่าวคือ การทำงานของ CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยารวาร์ฟารินลดลง ส่งผลให้การกำจัดยารวาร์ฟารินออกจากร่างกายลดลง จึงมีระดับยารวาร์ฟารินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น โดยเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ความเข้มข้นของระดับยารวาร์ฟารินในเลือดมีอัตราส่วนของ S-isomer ต่อ R-isomer (plasma warfarin S/R ratio) เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 50 ในผู้ป่วย ESRD เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย ESRD จะมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป มีผลให้การทำงานของ CYP2C9 ลดลง เนื่องจาก S-isomer ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดย CYP2C9 เป็นหลัก ในขณะที่ R-isomer ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดย CYP หลายตัวและด้วยกระบวนการอื่นๆ (non-CYP pathways)<sup>(33)</sup>

เมื่อพิจารณาข้อสันนิษฐานข้างต้นร่วมกับผลการศึกษาในการศึกษานี้พบว่า มีข้อขัดแย้งตรงที่สรุปว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะ ESRD จะมีค่า bioavailability ของยารวาร์ฟารินเพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้ผู้ป่วยเหล่านี้ใช้ขนาดยารวาร์ฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ซึ่งน่าจะอธิบายด้วยหลักการของเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic; PK) ได้ดีกว่า กล่าวคือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะ ESRD (ผู้ป่วยกลุ่มที่ 5) มักมีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) ส่งผลให้ยารวาร์ฟารินซึ่งเป็นยาที่จับกับแอลบูมินในเลือดสูง (protein binding ร้อยละ 99) จับกับแอลบูมินได้ลดลง จึงมียารวาร์ฟารินในรูปแบบอิสระ (unbound warfarin) เพิ่มขึ้น ยารวาร์ฟารินจึงถูกกำจัดออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่ 5 จึงใช้ขนาดยารวาร์ฟารินที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2-4

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนที่สามารถอธิบายสาเหตุดังกล่าวได้ เป็นเพียงการสันนิษฐานจากองค์ความรู้ที่มีอยู่ ดังนั้นการศึกษาในอนาคตควรมีการตรวจวัดระดับยา

วาร์ฟารินในรูปแบบอิสระ (unbound warfarin) ก่อนและหลังฟอกเลือดด้วย HD เพื่อพิสูจน์ว่ายา วาร์ฟารินสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทาง HD ได้หรือไม่

### 5.2.3 ค่า INR variability

INR variability (Fihn's method) เป็นค่าที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยา วาร์ฟาริน ในการศึกษานี้สามารถคำนวณค่า INR variability ได้ในผู้ป่วยทุกราย ผลการศึกษาพบว่า ค่า INR variability ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-5 ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ซึ่งค่านี้อย่างไม่มี การศึกษาก่อนหน้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มที่ 5 มีค่า INR variability ต่ำสุด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เหลือ ซึ่งการที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้ ดีกว่ากลุ่มที่ 1-4 อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับการนัดเพื่อมาตรวจติดตามการรักษา รวมถึงการ วัดค่า INR ประมาณเดือนละ 1-2 ครั้งแล้วแต่กรณี (ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มอื่นมักได้รับการนัดที่นานกว่า) เมื่อพบค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการปรับขนาดยา วาร์ฟารินในวันที่มาตรวจ ติดตามการรักษา

### 5.2.4 ค่า TTR

TTR (Rosendaal's method) เป็นค่าที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ การรักษาด้วยยา วาร์ฟารินเช่นเดียวกับค่า INR variability ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4-5 มี ร้อยละของค่า TTR (ร้อยละ 34.50 และ 56.00 ตามลำดับ) ต่ำกว่ากลุ่มที่ 1-3 (ร้อยละ 77.50, 60.00 และ 76.50 ตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่ำจะมีความสามารถ ในการควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายต่ำไปด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ค่า TTR จะแปรผันตรงกับระดับ eGFR เช่นการศึกษาของ Megan และคณะ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตาม ระดับ eCrCl ได้แก่ กลุ่มที่ 1 CKD มีค่า eCrCl <60 มล./นาที และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และกลุ่มที่ 2 non-CKD มีค่า eCrCl >60 มล./นาที พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม CKD มีค่า TTR ต่ำกว่าผู้ป่วย กลุ่ม non-CKD (ร้อยละ 62 และ 74 ตามลำดับ,  $P = 0.021$ )<sup>(8)</sup>

อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาสูตรการคำนวณค่า TTR ของ Rosendaal's method พบว่า ไม่สามารถคำนวณได้ในผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก ทำให้ค่าที่ได้อาจไม่ใช่ค่าที่แท้จริง ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ซึ่งจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1-5 ที่สามารถคำนวณค่า TTR ได้มีร้อยละ 66.67, 65.63, 80.00, 50.00 และ 44.44 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเรื่องของระยะห่างของการตรวจวัด ค่า INR รวมถึงจำนวนครั้งของการตรวจวัดค่า INR ที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ผู้วิจัยจึงลดปัจจัย กวนในเรื่องเหล่านี้โดยใช้การคำนวณร้อยละของจำนวนครั้งที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายแทนค่า TTR ผลพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-4 สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้มากกว่าร้อยละ 65

ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 5 สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้เพียงร้อยละ 50 ซึ่งค่านี้อาจสามารถคำนวณได้ในผู้ป่วยทุกราย

จากข้อมูลข้างต้น การศึกษานี้ไม่สามารถระบุได้ว่าค่า INR variability, TTR และร้อยละของจำนวนครั้งที่มีความ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย วิธีใดสามารถประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา วาร์ฟาริน ได้ดีกว่ากัน เนื่องจากไม่มีการวัดผลลัพธ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออก แต่มีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่กล่าวว่าค่า INR variability สามารถประเมินผลในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ดีกว่าค่า TTR เนื่องจากค่า TTR ไม่สามารถอธิบายความแปรปรวนหรือความไม่คงที่ของค่า INR ได้ ทำนายการเกิด clinical events ได้ก็ต่อเมื่อคำนวณในช่วง 3 หรือ 6 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา และทำนายการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้เมื่อคำนวณในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา ในขณะที่ค่า INR variability มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกดีกว่าค่า TTR เมื่อคำนวณในช่วง 3 หรือ 6 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา และสามารถทำนายการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเมื่อคำนวณในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาของการรักษา<sup>(9, 10, 11, 12)</sup> ดังนั้น อาจพิจารณาใช้ค่า INR variability แทนค่า TTR ในกรณีที่ไม่สามารถคำนวณค่า TTR ได้ เพื่อลดข้อจำกัดเรื่องการมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก การมีระยะห่างของการตรวจวัดค่า INR และจำนวนครั้งของการตรวจวัดค่า INR ที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย

### 5.2.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60

จากการทดสอบปัจจัยทั้ง 4 ข้อ (ระดับ eGFR ขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา เพศ และอายุ) ถึงความสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 โดยใช้การวิเคราะห์ univariate analysis พบว่าระดับ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และเพศหญิงสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.009 และ 0.011 ตามลำดับ) ส่วนขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา มากกว่าหรือเท่ากับ 21 มิลลิกรัม/สัปดาห์ และอายุน้อยกว่า 75 ปี ไม่มีความสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 (p value = 0.244 และ 0.154 ตามลำดับ) หลังจากนั้นนำ 2 ปัจจัยดังกล่าวที่มีความแตกต่างทางสถิติมาวิเคราะห์ multivariable analysis พบว่าระดับ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และเพศหญิงสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.005 และ 0.006 ตามลำดับ) ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมมีการศึกษาของ Ken และคณะได้ทดสอบปัจจัยที่มีผลต่อค่า TTR โดยใช้ univariate analysis และ multivariable analysis ในผู้ป่วย non-valvular AF ที่รับประทานยา วาร์ฟาริน (ไม่มีการกล่าวถึงผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหรือได้รับการบำบัดทดแทนไต

ในการศึกษา) พบว่าอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี และขนาดยวาร์ฟารินน้อยกว่า 35 มิลลิกรัม/สัปดาห์ สัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าร้อยละ 60 (OR 1.063, p value <0.001 และ OR -1.897, p value = 0.040 ตามลำดับ) ส่วนเพศและคะแนน CHADS<sub>2</sub> score ไม่มีความสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าร้อยละ 60<sup>(34)</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Kose และคณะได้แสดงผลการเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆ ของผู้ป่วยในกลุ่ม good TTR control (TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 65) และ poor TTR control (TTR น้อยกว่าร้อยละ 65) ในผู้ป่วย AF ที่รับประทานยวาร์ฟาริน (ไม่มีการกล่าวถึงผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหรือได้รับการบำบัดทดแทนไตในการศึกษา) พบว่าค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวนของค่า INR (coefficient of variation-INR; CV-INR) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.002) ส่วนปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติในการศึกษานี้ ได้แก่ ค่า AST, ALT, BUN, SCr, eGFR, total cholesterol (T-Cho), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), c-reactive protein (CRP), total protein (TP), albumin, red blood cell (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), brain natriuretic peptide (BNP), systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) (p value = 0.346, 0.227, 0.766, 0.333, 0.464, 0.280, 0.482, 0.326, 0.229, 0.980, 0.350, 0.291, 0.732, 0.341, 0.524, 0.299, 0.114 และ 0.337 ตามลำดับ)<sup>(35)</sup> ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาที่กล่าวถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่า TTR ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหรือได้รับการบำบัดทดแทนไต

สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่มีการศึกษาในการศึกษาก่อนหน้าและผู้วิจัยไม่นำมาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์กับการมีค่า TTR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 ในการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยวาร์ฟารินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี เช่น ค่า AST, ALT, albumin, TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าดังกล่าวหรือได้รับการตรวจแต่อยู่นอกช่วงที่ทำการศึกษา ทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้

### 5.2.6 การใช้จ่ายที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยวาร์ฟาริน

สำหรับการศึกษาประวัติการใช้จ่ายที่เกิดอันตรกิริยากับยวาร์ฟารินของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งอาจส่งผลต่อขนาดยวาร์ฟาริน ค่า INR variability และค่า TTR นั้น ผู้วิจัยเข้าถึงข้อมูลได้เฉพาะประวัติการใช้จ่ายที่ผู้ป่วยได้รับจากโรงพยาบาลราชวิถี ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลประวัติการใช้จ่ายสมุนไพร อาหารเสริม วิตามิน หรือยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับจากร้านยาหรือโรงพยาบาลอื่น ทำให้ข้อมูลในส่วนนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่

### 5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

เนื่องจากงานวิจัยนี้ทำการศึกษาย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ทำให้ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลบางส่วนที่อาจส่งผลกระทบต่อค่า INR และขนาดยาแวนาร์ฟาริน เช่น ประวัติการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคเป็นส่วนประกอบ การใช้สมุนไพร อาหารเสริม วิตามิน หรือยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับจากร้านยาหรือโรงพยาบาลอื่น และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เป็นต้น ซึ่งผู้วิจัยเข้าถึงข้อมูลได้เฉพาะประวัติการใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับจากโรงพยาบาลราชวิถี ทำให้ข้อมูลในส่วนนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่ นอกจากนี้ในการคำนวณค่า TTR ตามสูตรของ Rosendaal's method พบว่าผู้ป่วยบางรายมีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายมาก จึงไม่สามารถคำนวณค่า TTR ได้ อาจทำให้ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่านี้ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง

### 5.4 ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้หลังจากคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์การคัดเลือกแล้วพบว่าจำนวนตัวอย่างลดลง และกลุ่มตัวอย่างในกลุ่มที่ 3-5 มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ 1-2 ค่อนข้างมาก ทำให้ผู้วิจัยต้องใช้การคำนวณขนาดตัวอย่างแบบสัดส่วน เพื่อให้จำนวนตัวอย่างแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกันมากที่สุด หากมีการศึกษาเรื่องนี้ในอนาคตควรทำการศึกษาในพหุสถาบันเพื่อเพิ่มสัดส่วนของขนาดตัวอย่างและอาจส่งผลให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนขึ้น

## รายการอ้างอิง

1. Nathisuwan S. Guidelines for pharmaceutical care in patients receiving anticoagulant drugs: The use of oral anticoagulant drugs. 1<sup>st</sup>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. 2<sup>nd</sup> 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;149:951-9.
4. Kooiman J, Rein NV, Spaans B, Beers KAJV, Bank JR, Peppel WRVD, 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):1-9.
5. Bonde AN, Lip GYH, 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. Sakaan SA, Hudson JQ, Oliphant CS, Tolley EA, Cummings C, Alabdan NA, et al. Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. Pharmacotherapy 2014;34(7):695-702.
7. Ichihara N, Ishigami T, Umemura S. Effect of impaired renal function on the maintenance dose of warfarin in Japanese patients. J Cardiol 2014;8:1-6.
8. 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 Sep;17(7):523-30.

**รายการอ้างอิง (ต่อ)**

9. 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;7:1-6.
10. Labaf A, Sjalander A, Stagmo M, Svensson PJ. INR variability and outcomes in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Thrombosis Research* 2015;136:1211-5.
11. Lind M, Fahlen M, Kosiborod M, Eliasson B, Oden A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalizations in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2012;129:32-5.
12. 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.
13. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L. The clinical evaluation of international normalised ratio variability and control in conventional oral anticoagulant administration by use of the variance growth rate. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2013;11:1540-5.
14. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Arnlov J, Qureshi AR, Barany 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;6:1-9.
15. Laongnaulpanich A, Wongtheptian W. Prevalence of cardiovascular disease in hemodialysis patients in Chiangraiprachanukroh hospital. *Chiangrai Medical Journal* 2016;8(1):1-14.



### รายการอ้างอิง (ต่อ)

16. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney IntSuppl* 2013;3(1):1-150.
17. กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือปฏิบัติการเพื่อดำเนินงานลดโรคไตเรื้อรัง (CKD) ในผู้ป่วยเบาหวานและความดันโลหิตสูง. 2559.
18. Hirai T, Hamada Y, Geka Y, Kuwana S, Hirai K, Ishibashi M, et al. A retrospective study on the risk factors for bleeding events in warfarin therapy, focusing on renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1491–7.
19. Burlacua A, Genovesib S, Goldsmithc D, Rossignold P, Ortize A, Kalraf PA, et al. Bleeding in advanced CKD patients on antithrombotic medication – A critical appraisal. *Pharmacol Res* 2018 Mar;129:535–43.
20. ปิยะเมธ ดิลกธรสกุล. บทนำสู่เวชปฏิบัติบนหลักฐานเชิงประจักษ์ในงานเภสัชกรรมปฏิบัติ. พิมพ์ครั้งที่ 1. พิษณุโลก: พิษณุโลกดอทคอม; 2561. หน้า 1-184.
21. พิเชฐ สัมปทานุกุล. หลักการทำวิจัยสู่ความสำเร็จในการปฏิบัติ. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ศูนย์วิทยการวิจัยแพทยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555. หน้า 1-342.
22. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Multivariate data analysis*. 5<sup>th</sup> edition. New Jersey: Prentice Hall; 1998.
23. Tatro DS. (2014). *Drug interaction facts: The authority on drug interactions*. United States of America: Wolters Kluwer Health.
24. Lfudu O, Dulin AL. Pharmacokinetics and dialysability of warfarin in end-stage renal disease. *Nephron* 1993;65:150-1.
25. Johnson CA, Simmons WD. *Nephrology Pharmacy Associates (NPA): 2000 Dialysis of drugs*. p. 5-46.
26. Nolin TD. Altered nonrenal drug clearance in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 Nov;17(6):555-9.
27. Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008 Aug;4(8):1065-74.

**รายการอ้างอิง (ต่อ)**

28. Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Semin Dial* 2003;16:45-50.
29. Michaud J, Naud J, Chouinard J, et al. Role of parathyroid hormone in the downregulation of liver cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3041-8.
30. Michaud J, Dube P, Naud J, et al. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. *Br J Pharmacol* 2005;144:1067-1077.
31. Guevin C, Michaud J, Naud J, et al. Down-regulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure: role of uremic mediators. *Br J Pharmacol* 2002;137:1039-1046.
32. Leblond FA, Petrucci M, Dube P, Bernier G, Bonnardeaux A, Pichette V. Downregulation of intestinal cytochrome p450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1579-85.
33. Dreisbach AW, Japa S, Gebrekal AB, et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:475-7.
34. Okumura K, Komatsu T, Yamashita T, Okuyama Y, Harada M, Konta Y, et al. Time in the therapeutic range during warfarin therapy in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: A multicenter study of its status and influential factors. *Circ J.* 2011;75(9):2087-94.
35. Kose E, Arai S, An T, Kikkawa A, Aoyama T, Matsumoto Y, et al. Analysis of factors affecting time in therapeutic range control after warfarin administration. *Pharmazie* 2015 Jul;70(7):494-8.

## ภาคผนวก

เลขที่แบบเก็บข้อมูล

--	--	--	--

## แบบเก็บข้อมูล

เรื่อง ความสัมพันธ์ของโรคไตเรื้อรังกับยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี

## ส่วน ก ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ  1. ชาย  2. หญิง
2. อายุ.....ปี
3. ข้อบ่งใช้ยาแอสไพริน
  - 1. Atrial fibrillation
  - 2. Prosthetic heart valve
  - 3. Atrial fibrillation and prosthetic heart valve
  - 4. Ischemic stroke/TIA
  - 5. Deep Vein Thrombosis (DVT)
  - 6. Pulmonary Embolism (PE)
  - 7. อื่นๆระบุ.....
4. วัน/เดือน/ปีที่เริ่มใช้ยาแอสไพริน.....
5. ค่า INR เป้าหมาย
  - 1. 2.0-3.0
  - 2. 2.5-3.5
  - 3. อื่นๆ ระบุ.....
6. โรคร่วมอื่นๆ
 

<input type="checkbox"/> 1. Chronic kidney disease	<input type="checkbox"/> 2. Diabetes mellitus
<input type="checkbox"/> 3. Hypertension	<input type="checkbox"/> 4. Dyslipidemia
<input type="checkbox"/> 5. Hyperthyroidism	<input type="checkbox"/> 6. Hypothyroidism
<input type="checkbox"/> 7. Congestive heart failure	<input type="checkbox"/> 8. Cirrhosis
<input type="checkbox"/> 9. Cancer	<input type="checkbox"/> 10. อื่นๆ ระบุ.....

เลขที่แบบเก็บข้อมูล

--	--	--	--

## แบบเก็บข้อมูล (ต่อ)

ส่วน ข ข้อมูลด้านการรักษา

1. วัน/เดือน/ปี ที่มาโรงพยาบาล.....
2. รหัส ICD-10 ที่มีการบันทึกเมื่อมารับการรักษาที่โรงพยาบาล.....
3. ค่า INR เท่ากับ.....
4. ระดับ eGFR เท่ากับ.....มล./นาที/1.73 ตร.ม.
5. การได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD)  1. ใช่  2. ไม่ใช่
6. ระดับ aspartate aminotransferase (AST) เท่ากับ.....ยูนิต/ลิตร
7. ระดับ alanine aminotransferase (ALT) เท่ากับ.....ยูนิต/ลิตร
8. ระดับแอลบูมินในเลือดเท่ากับ.....กรัม/ดล.
9. ระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) เท่ากับ.....มิลลิยูนิต/ลิตร
10. ระดับ free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) เท่ากับ.....พิโคกรัม/ดล.
11. ระดับ free thyroxine (FT<sub>4</sub>) เท่ากับ.....นาโนกรัม/ดล.
12. ขนาดยารพารินเริ่มต้นที่ผู้ป่วยได้รับ.....มก./สัปดาห์
13. ขนาดยารพารินที่ทำให้ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ครั้งที่ 1 .....มก./สัปดาห์  
ขนาดยารพารินที่ทำให้ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ครั้งที่ 2.....มก./สัปดาห์
14. การรับประทานยาอื่นร่วมกับยารพาริน
  1. มีระบุ.....
  2. ไม่มี

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวศศิมาภรณ์ แหียงกระโทก
วัน เดือน ปี เกิด	24 มิถุนายน 2531
สถานที่เกิด	นครราชสีมา
วุฒิการศึกษา	เกสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ที่อยู่ปัจจุบัน	159 หมู่ 3 ตำบลไร่ไร่ อำเภอดอนเจดีย์ จังหวัดสุพรรณบุรี 72170
ผลงานตีพิมพ์	-
รางวัลที่ได้รับ	-

