



ผลของโรคไตเรื้อรังต่อการใช้ยารวาร์ฟาริน

ศศิมาภรณ์ แหียงกระโทก¹, พรวลัย บุญเมือง^{2,*}

¹ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร

² ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: boonmuang_p@su.ac.th

บทคัดย่อ

ยารวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลายข้อบ่งใช้ สำหรับข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับการใช้ยารวาร์ฟารินพบว่า ยารวาร์ฟารินลดภาวะการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่ระยะสุดท้าย แต่ประสิทธิภาพจะลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ทั้งในกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ภาวะเลือดออกที่พบมากที่สุดคือ ภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร ดังนั้นการใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องควรมีการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: ยารวาร์ฟาริน, โรคไตเรื้อรัง, ภาวะเลือดออก

รับต้นฉบับ: 30 มีนาคม 2562; แก้ไข: 15 สิงหาคม 2563; ตอรับตีพิมพ์: 25 สิงหาคม 2563

EFFECT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ON WARFARIN USE

Sasimaporn Yaengkratok¹, Pornwalai Boonmuang^{2,*}

¹ Pharmacy Department, Rajavithi Hospital, Bangkok

² Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: boonmuang_p@su.ac.th

ABSTRACT

Warfarin is an anticoagulant that is used for the prevention of thromboembolism in various indications. The data showed that there was a relation between renal function and warfarin use. Warfarin could reduce thromboembolism and stroke in patients with non-end-stage renal disease. But the efficacy of warfarin decreased in patients with end-stage renal disease with or without renal replacement therapy. In addition, patients with renal insufficiency took risks of bleeding more than patients with normal renal function. The most bleeding occurred via the gastrointestinal tract. Therefore, patients with chronic kidney disease should be closely monitored.

Keywords: warfarin, chronic kidney disease, bleeding

Received: 30 March 2020; Revised: 24 August 2020; Accepted: 25 August 2020

บทนำ

จากอดีตจนถึงปัจจุบันยาว่าฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาและป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation; AF) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic heart valve) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (venous thromboembolism) เป็นต้น แต่ยาว่าฟารินมีข้อจำกัด เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน รวมถึงมีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลให้การออกฤทธิ์ของยา รวมทั้งค่าการแข็งตัวของเลือด (international normalize ratio; INR) เกิดการเปลี่ยนแปลงได้ง่าย เช่น อายุ น้ำหนักตัว เภสัชพันธุศาสตร์ ภาวะไข้ โรคไตเรื้อรัง เป็นพิษ โรคตับ โรคหัวใจล้มเหลว การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูง เป็นต้น¹ ทั้งนี้ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) กับผลการรักษาด้วยยาว่าฟารินยังมีอยู่จำกัด ประกอบกับปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยโรคไตเพิ่มมากขึ้นทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง จากการศึกษาทางระบาดวิทยาด้านความชุกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะที่ 3, 4 และ 5 พบร้อยละ 0.8 ร้อยละ 0.2 และร้อยละ 0.15 ตามลำดับ² และด้วยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีอายุยืนยาว จำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีมากขึ้น และมีโอกาสที่จะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดมากขึ้นเช่นเดียวกัน ดังนั้นเภสัชกรจึงควรมีความรู้ความเข้าใจถึงพยาธิสรีระวิทยาของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาว่าฟารินในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เพื่อใช้เป็นแนวทางในการติดตามและเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

เภสัชจลนศาสตร์ของยาว่าฟาริน

ยาว่าฟารินมีลักษณะเป็น racemic mixture ของ R-isomer และ S-isomer โดย S-isomer มีฤทธิ์แรงกว่า

R-isomer ประมาณ 5 เท่า แต่ R-isomer มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า¹ ยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 100 จับกับโปรตีนอัลบูมินในเลือด (plasma protein binding) ร้อยละ 99 และมีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution; Vd) 0.14 ลิตร/กก. ยาว่าฟารินถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลัก โดย S-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน cytochrome P450 (CYP) 2C9 และ CYP 3A4 ส่วน R-isomer ถูกเปลี่ยนสภาพผ่าน CYP 3A4 และ CYP 1A2¹ และมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา (elimination half life) ประมาณ 20-60 ชั่วโมง¹ เมื่อถูกเปลี่ยนสภาพแล้ว ยาว่าฟารินจะถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ จากงานวิจัยของ Bachmann และคณะ ที่ศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาว่าฟารินในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีค่าครีเอตินินเคลียร์แรนซ์ (Creatinine clearance; CrCl) น้อยกว่า 50 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (จำนวน 4 ราย) เปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ (จำนวน 5 ราย) โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยอดอาหารก่อนได้รับยาว่าฟารินเป็นเวลา 12 ชั่วโมง จากนั้นเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 6, 12, 24, 36, 48 และ 72 ชั่วโมง ก่อนผู้ป่วยรับประทานยาว่าฟาริน ผลการศึกษาพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาว่าฟารินในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดียาวนานกว่าค่าครึ่งชีวิตของผู้ป่วยที่มีค่า CrCl น้อยกว่า 50 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (44.8 ± 6 ชั่วโมง และ 29.9 ± 5 ชั่วโมง ตามลำดับ, $p\text{-value} < 0.05$) ในขณะที่ค่าการกระจายตัวของยา และอัตราส่วนของค่าพื้นที่ใต้โค้ง (area under the curve; AUC) ก่อนได้รับยาว่าฟารินต่อค่าพื้นที่ใต้โค้งเมื่อได้รับยาว่าฟาริน ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า CrCl น้อยกว่า 50 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ไม่แตกต่างกัน (ค่าการกระจายตัวของยาเท่ากับ 0.17 ± 0.02 ลิตร/กก. และ 0.16 ± 0.01 ลิตร/กก. ตามลำดับ ส่วนอัตราส่วนของค่าพื้นที่ใต้โค้งก่อนได้รับยาว่าฟารินต่อค่าพื้นที่ใต้โค้งเมื่อได้รับยาว่าฟาริน เท่ากับ 32.3 ± 6.1 และ 31.3 ± 5.2 ตามลำดับ)³

เภสัชพลศาสตร์ของยาอาร์ฟาริน

ยาอาร์ฟารินออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง vitamin K dependent clotting factors ที่สำคัญ 4 ชนิด ได้แก่ factor II (thrombin), factor VII, factor IX และ factor X โดยไปรบกวนการเติมหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl) เข้าไปในโครงสร้างของ clotting factors ซึ่งจำเป็นต่อการออกฤทธิ์ โดยกระบวนการเติมหมู่คาร์บอกซิลจำเป็นต้องอาศัยวิตามินเคเป็น co-factor ที่สำคัญ¹ โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของวิตามินเคในการช่วยเติมหมู่คาร์บอกซิลเข้าไปในโครงสร้างดังกล่าว ดังนั้นเมื่อรับประทานยาอาร์ฟารินจะทำให้ปริมาณ factor II, VII, IX และ X ลดลงประมาณร้อยละ 50 ของระดับปกติ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการสร้างสารต้านการแข็งตัวของเลือดตามธรรมชาติ (natural antithrombotic agent) ได้แก่ protein C และ protein S อีกด้วย ทั้งนี้ยาอาร์ฟารินไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูกสร้างขึ้นก่อนได้รับยา จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ยาอาร์ฟารินออกฤทธิ์ช้า

พยาธิสภาพของการเกิดก้อนเลือด

ทฤษฎีที่ถูกนำมาใช้เพื่ออธิบายเกี่ยวกับพยาธิสภาพของการเกิดก้อนเลือดได้แก่ Virchow's triad⁴⁻⁶ (รูปที่ 1) ประกอบด้วย 3 ปัจจัยดังนี้

1. Stasis

การไหลเวียนของเลือดที่ไม่เป็นระเบียบ (turbulence flow) การไหลเวียนของเลือดที่ช้าลง หรือเกิดการคั่งของเลือด (circulatory stasis) เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ ซึ่งโรคหรือความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดได้แก่ ผู้ป่วยอัมพาตที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ (immobility) และผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพริ้ว (atrial fibrillation)

2. Hypercoagulable states

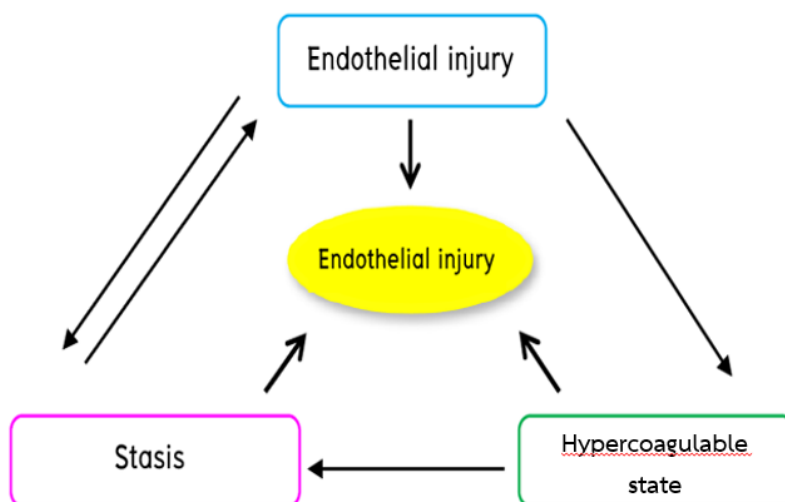
ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ 1) ความผิดปกติจากพันธุกรรม เช่น ปริมาณของสารต้านการแข็งตัวของเลือดตามธรรมชาติ (protein C, protein S หรือ Antithrombin III) น้อยกว่าปกติ และ 2) ความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากปัจจัยจากภายนอก หรือผลลัพธ์จากโรคอื่น ๆ เช่น การใช้ยาคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนปริมาณสูง และโรคมะเร็ง เป็นต้น^{1,2}

3. Endothelial injury

ในสภาวะปกติเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีคุณสมบัติต้านการเกิดก้อนเลือดได้ โดยการสร้างและหลั่งสาร prostacyclin, nitric oxide, heparin sulfate และ tissue plasminogen activator ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านการทำงานของเกล็ดเลือด และกระบวนการแข็งตัวของเลือด แต่เมื่อเกิดการฉีกขาดของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดจากสาเหตุต่าง ๆ ทั้งการเกิดอุบัติเหตุ การผ่าตัด หรือการแตกออกของ atherosclerotic plaque ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดก้อนเลือดได้

พยาธิสภาพของการเกิดก้อนเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากทฤษฎีของ Virchow's triad พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมี hypercoagulable state เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีระดับของ D-dimer, C-reactive protein (CRP) และ fibrinogen ซึ่งเป็นสารสำคัญที่ทำให้เกิดกระบวนการสร้างก้อนเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความผิดปกติของกระบวนการห้ามเลือด (hemostatic process) ทั้ง platelet activation และ platelet aggregation ที่มากกว่าปกติ รวมทั้งยังมีระดับ Antithrombin (AT) ต่ำกว่าปกติอีกด้วย⁷



รูปที่ 1 ระบบการเกิดก้อนเลือดตามทฤษฎี Virchow's triad (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แต่ในทางกลับกันผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มี ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าปกติ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการทำงานของเกล็ดเลือดที่ผิดปกติ จากกระบวนการดังนี้^{8,9}

1. ภาวะโลหิตจาง ในสภาวะปกติเกล็ดเลือดจะไหลเวียนอยู่บริเวณขอบของเส้นเลือดจากแรงดันของเม็ดเลือดแดง เมื่อหลอดเลือดฝอยจะกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด และทำให้เกิดลิ่มเลือดได้อย่างสมบูรณ์ แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย เนื่องจากขาดสารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ถูกสร้างจากไต ภาวะโลหิตจางส่งผลให้มีแรงดันที่ทำให้เกล็ดเลือดสัมผัสกับเยื่อผนังหลอดเลือดที่ฝอยหรือบาดเจ็บได้ลดลงจึงทำให้การเกิดลิ่มเลือดได้ยากขึ้น

2. การแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน Ib (glycoprotein Ib) บนผิวเกล็ดเลือดลดลง ทำให้เกล็ดเลือดจับกับ von Willebrand factor (vWF) ได้ลดลงด้วย ส่งผลให้กระบวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเกิดได้ไม่สมบูรณ์

3. การแสดงออกของตัวรับไกลโคโปรตีน IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa) บนผิวของเกล็ดเลือดลดลง ทำให้ตัวรับดังกล่าวจับกับไฟบริโนเจน (fibrinogen) ลดลงเช่นเดียวกัน เนื่องจากมีภาวะ uremia ซึ่งเกิดจากการทำงานของไตบกพร่องรบกวนกระบวนการทำงานข้างต้น

4. ความผิดปกติอื่น ๆ เช่น ความผิดปกติของการหลั่งสารจากแกรนูลของเกล็ดเลือด การลดลงของ adenosine diphosphate (ADP) และ β -thromboglobulin ส่งผลให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ

การติดตามประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยจากการใช้ยาตัวรับ

ค่าไอเอ็นอาร์ (International Normalized Ratio; INR) เป็นค่าที่ใช้สำหรับติดตามประสิทธิภาพ และความปลอดภัยจากการใช้ยาตัวรับ ซึ่งในอดีตใช้ค่า prothrombin time (PT) สำหรับการติดตาม แต่เนื่องจากการตรวจดังกล่าวมีความแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ ขึ้นกับความไวของtromboplastin (thromboplastin) ที่ใช้ ดังนั้นจึงให้มีมาตรฐานเพิ่มขึ้น โดยใช้ค่า International Sensitivity Index (ISI) มาปรับผลของค่า PT ให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน แล้วรายงานผลเป็นค่า INR

นอกจากค่า INR แล้ว ตัวชี้วัดด้านประสิทธิภาพการรักษาของยา วาร์ฟาริน จะถูกวัดในรูปของ Time in therapeutic range (TTR) โดยค่า TTR หมายถึง ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย ใช้สำหรับประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา วาร์ฟาริน รวมถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยจากการใช้ยานี้ด้วย การเพิ่มขึ้นของค่า TTR สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการตาย อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยเฉพาะการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง¹ ดังนั้นค่า TTR จึงเป็นเกณฑ์และตัวชี้วัดที่บ่งถึงการมีคุณภาพสูงของระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (high-quality anticoagulation management; HQACM) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา วาร์ฟารินอย่างต่อเนื่อง หรือเริ่มใช้ยาอย่างน้อย 1 เดือน โดยมาตรฐานของ TTR จากการคำนวณด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งควรอยู่ในช่วงร้อยละ 60-70¹

Judith และคณะ ได้ศึกษาค่า TTR ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่รับประทานยา วาร์ฟาริน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามค่า eGFR ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR 30-60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และกลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มีร้อยละของค่า TTR สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 75.1 และ 67.0 ตามลำดับ, p -value<0.01) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 มีร้อยละของค่า TTR ไม่ต่างจากกลุ่มที่ 1 (ร้อยละ 70.3, p =0.41) และเมื่อศึกษาถึงระยะเวลาที่มีค่า INR สูงกว่าช่วงเป้าหมาย (time above target range) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 กับ 3 มีร้อยละของ time above target range สูงกว่ากลุ่มที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีค่า time above target range ร้อยละ 11.7, 15.2 และร้อยละ 20.8 ตามลำดับ, p <0.001)¹⁰ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Megan และคณะ ที่ประเมินประสิทธิภาพ

ของยา วาร์ฟาริน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในคลินิกที่มีเภสัชกร ร่ว ม ดู แ ล ผู้ ป ่วย (pharmacist- managed anticoagulation clinic) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามระดับค่า eCrCl (estimated creatinine clearance; eCrCl) กลุ่มที่ 1 คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี eCrCl น้อยกว่า 60 มล./นาที่ และกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่มีค่า eCrCl มากกว่า 60 มล./นาที่ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีร้อยละของค่า TTR ต่ำกว่ากลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 62 และ 74 ตามลำดับ, p <0.021 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีร้อยละของค่า INR ที่อยู่ในช่วง 2.0-3.0 น้อยกว่ากลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 59 และ 68 ตามลำดับ, p <0.001) แต่ร้อยละของค่า INR ที่น้อยกว่า 2.0 ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ร้อยละของค่า INR ที่มากกว่า 4.0 ในกลุ่มที่ 1 มากกว่ากลุ่มที่ 2 ถึง 4 เท่า (ร้อยละ 7 และ 2 ตามลำดับ, p <0.001)¹¹

จากข้อมูลการศึกษาค่า TTR ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยา วาร์ฟาริน ข้างต้นจะเห็นได้ว่ายังมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่สอดคล้องกันซึ่งอาจเกิดจากข้อจำกัดของแต่ละการศึกษา แต่โดยภาพรวมสรุปได้ว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ส่วนใหญ่มีร้อยละของค่า TTR ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ eGFR มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และมีแนวโน้มที่ค่า TTR จะควบคุมได้ยากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตเป็นปกติ¹¹⁻¹²

การศึกษาประสิทธิภาพและความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยา วาร์ฟาริน

จากการศึกษาของ Khagendra และคณะ ที่ศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือโรคที่เกิดจากภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) รวมถึงการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) และอัตราการตายในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่รับประทานยา วาร์ฟาริน และมีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย โดยทำการศึกษาแบบวิเคราะห์เชิงอภิมานของการศึกษาเชิงสังเกต (meta-analysis of observational studies) รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล PUBMED, EMBASE, CINAHL, ProQuest และ

Google Scholar ในปี ค.ศ. 2015 โดยแบ่งผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่มที่ 1 คือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่ระยะสุดท้าย (non end-stage CKD) และกลุ่มที่ 2 คือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage CKD) ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม ผลการศึกษาพบว่า ยาวาร์ฟารินลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (HR 0.70, 95%CI 0.54-0.89, $p=0.004$) แต่ไม่ลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงพบว่า การใช้ยาวาร์ฟารินไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 แต่เพิ่มความเสี่ยงในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาอัตราการตายพบว่า ยาวาร์ฟารินลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (HR 0.65, 95%CI 0.59-0.72, $p<0.00001$) แต่ไม่ลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (HR 0.96, 95%CI 0.81-1.13, $p=0.60$)¹³

การศึกษาของ Judith และคณะ ได้ศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) และการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ดังนี้ กลุ่มที่ 1 คือผู้ป่วยไม่มีโรคไตเรื้อรัง (eGFR มากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และไม่มีภาวะผิดปกติทางโครงสร้างไต) กลุ่มที่ 2 คือผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังระดับปานกลาง (eGFR 30–60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) และกลุ่มที่ 3 คือ ผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังระดับรุนแรงที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม (eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มได้รับยาวาร์ฟาริน จากผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว ร้อยละ 6.2 จากภาพรวมผู้ป่วยทั้งหมด 3 กลุ่ม โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราวมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น เมื่อ

เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 โดยมีค่า HR 2.75, 95%CI 1.25–6.05 และ HR 3.93, 95%CI 1.71–9.00 ตามลำดับ เช่นเดียวกับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่พบในกลุ่มที่ 3 มากกว่ากลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 โดยมีค่า HR 1.66, 95%CI 0.97–2.86 และ HR 1.86, 95%CI 1.08–3.21 ตามลำดับ¹⁰

Anders Nissen และคณะ ทำการศึกษาแบบ nationwide observational cohort study เพื่อศึกษาประโยชน์ทางคลินิกของยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยโรคหัวใจสันฟรัทซ์ที่ไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติแต่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 15 ปี ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ไม่ว่าจะมีความรุนแรงของ CHA₂DS₂-VASc score 0, 1 หรือมากกว่าเท่ากับ 2 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง หรือมีโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาวาร์ฟารินในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีคะแนน CHA₂DS₂-VASc score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยาวาร์ฟารินช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ลดการตายจากโรคหลอดเลือดสมอง (fatal stroke) และการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death)¹⁴

จากข้อมูลข้างต้นจึงสรุปว่ายาวาร์ฟารินช่วยลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยกลุ่มโรคไตเรื้อรัง แต่มีประสิทธิภavn้อยในผู้ป่วยกลุ่มโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ทั้งกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด (hemodialysis) การฟอกไตผ่านทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) และผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (kidney transplant) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ต่ำกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร่วมด้วย จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR ที่สูง

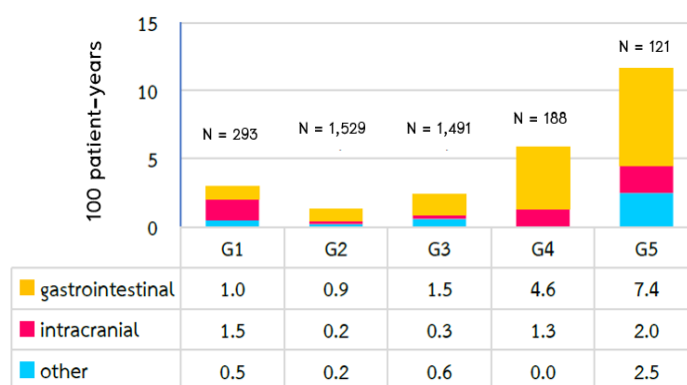
กว่านอกจากนี้ยาแอสไพรินยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยภาวะเลือดออกที่พบมากที่สุดคือ ภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร และภาวะเลือดออกในสมอง

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาย้อนหลังเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงและความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน และมีการทำงานของไตบกพร่อง โดยแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังตามค่า eGFR เป็นระยะที่ 1-5 (ระยะที่ 1 (G1) มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ระยะที่ 2 (G2) มีค่า eGFR 60-89 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ระยะที่ 3 (G3) มีค่า eGFR 30-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ระยะที่ 4 (G4) มีค่า eGFR 15-29 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และระยะที่ 5 (G5) มีค่า eGFR น้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก 91 ราย จากทั้งหมด 3,831 ราย (3 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คน ใน 1 ปี) โดยเกิดภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) มากที่สุด 57 ราย (2 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คนใน 1 ปี) รองลงมาคือภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial bleeding) 17 ราย (1 เหตุการณ์ต่อ

ประชากร 100 คนใน 1 ปี) และเกิดภาวะเลือดออกบริเวณอื่น ๆ อีก 17 ราย (1 เหตุการณ์ต่อประชากร 100 คนใน 1 ปี) 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 จะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรังที่รุนแรงขึ้น ดังแสดงรายละเอียดในรูปที่ 2¹⁵

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยาแอสไพริน

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) น้อยกว่า 18 กก./ตร.ม. ค่า alanine aminotransferase (ALT) ค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ค่า prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) มากกว่าปกติ และการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกับยาแอสไพริน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 1¹⁶⁻¹⁷



รูปที่ 2 อุตติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกจากยาแอสไพรินจำแนกตามระยะของโรคไตเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 15)

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁶⁻¹⁷

Variable	Odds ratio	95% CI	p-value
อายุมากกว่า 65 ปี	1.97	1.09-3.77	<0.05
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.)	0.86	0.80-0.92	<0.01
ALT (ไอยู/ลิตร)	0.97	0.93-0.99	<0.05
ค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.	2.05	1.05-3.80	<0.05
ค่า PT-INR	2.20	1.70-2.98	<0.01
ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมด้วย*	2.08	1.23-3.47	<0.01

หมายเหตุ: *ยาต้านเกล็ดเลือดได้แก่ aspirin, ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, cilostazol, EPA preparation

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

ขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นมีความแตกต่างกัน เนื่องจากมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองของยารวาร์ฟารินหลายประการ ดังนั้นการเลือกขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นให้เหมาะสมกับผู้ป่วยควรพิจารณาปัจจัยดังต่อไปนี้^{1,4} ได้แก่

1. ข้อบ่งใช้ของยารวาร์ฟาริน การทราบข้อบ่งใช้ของยารวาร์ฟารินจะช่วยกำหนดค่าเป้าหมายของ INR ที่เหมาะสมเนื่องจากแต่ละข้อบ่งใช้มีเป้าหมายของค่า INR ที่แตกต่างกัน

2. อายุ มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปี จะใช้ขนาดยารวาร์ฟารินลดลงจากขนาดปกติร้อยละ 11 ประกอบกับอายุที่เพิ่มขึ้น จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มใช้ยารวาร์ฟาริน ด้วยขนาดน้อยกว่า 5 มก./วัน ในผู้สูงอายุ แล้วติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด

3. น้ำหนัก ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยมีความไวต่อยารวาร์ฟารินมากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก

4. โรคร่วม โรคร่วมหรือสภาวะบางอย่างของร่างกาย อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินได้ เช่น ภาวะไข้ ไทรอยด์เป็นพิษ ภาวะหัวใจล้มเหลว การทำงานของตับบกพร่อง จะทำให้ค่า INR เพิ่มขึ้น ส่วนภาวะ

ไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ภาวะขาดโปรตีนซี (protein C deficiency) จะทำให้ค่า INR ลดลง

5. อันตรกิริยาระหว่างยา หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยเฉพาะการใช้ยารวาร์ฟารินร่วมกับยาที่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP1A2, CYP3A4 และ CYP2C9

ปัจจุบันข้อมูลเกี่ยวกับขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังมีอยู่จำกัด แต่มีการศึกษาของ Naoaki และคณะ ซึ่งทำการศึกษาไปข้างหน้าแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional cohort study) ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่ได้รับยารวาร์ฟาริน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกตั้งแต่ในภาวะต่าง ๆ และมีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต) จำนวน 137 ราย มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของการทำงานของไตต่อขนาดยารวาร์ฟาริน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 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) ผลการศึกษาพบว่าขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยเท่ากับ 3.21 ± 1.46 มก./วัน เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยารวาร์ฟารินกับค่า eGFR พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า eGFR

อยู่ในระยะ G3a/G3b และ G4/G5 ใช้นิยามารฟารินในขนาดที่ต่ำกว่าระยะ G1/G2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ระยะ G3a/G3b, G4/G5 และ G1/G2 ใช้นิยามารฟาริน 2.88 ± 1.42 , 2.33 ± 1.04 และ 3.54 ± 1.44 มก./วัน ตามลำดับ และมีค่า p value < 0.05)¹⁸ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Megan และคณะ ที่ระบุว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะใช้นิยามารฟารินเฉลี่ยต่อสัปดาห์ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติร้อยละ 24 (35.9 และ 47 มก./สัปดาห์ตามลำดับ, $p=0.003$)¹³

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นจึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะใช้นิยามารฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ โดยระดับ eGFR แปรผันตรงกับขนาดนิยามารฟารินที่ผู้ป่วยควรได้รับ

บทสรุป

เนื่องจากโรคไตเรื้อรังก่อให้เกิดพยาธิสรีรวิทยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดเช่น มี D-dimer, CRP และ fibrinogen จึงทำให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีทั้งความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ในขณะที่เดียวกันการทำงานของเกล็ดเลือดที่ผิดปกติ และภาวะโลหิตจางซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ การใช้นิยามารฟารินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่ระยะสุดท้ายช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง รวมทั้งภาวะลิ่มเลือดอุดตันอื่น ๆ แต่กลับพบว่าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การใช้นิยามารฟารินมีประสิทธิภาพลดลงในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง รวมทั้งภาวะลิ่มเลือดอุดตันอื่น ๆ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งผลดังกล่าวอาจอธิบายได้จากการทำงานของเกล็ดเลือดลดลง ร่วมกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตบางรายมีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้เช่นเดียวกัน ดังนั้นข้อมูลนิยามารฟารินที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพในการลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันใน

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังไม่ชัดเจนนัก แต่มีแนวโน้มว่าประสิทธิภาพของการใช้นิยามารฟารินจะลดลง อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เช่นเดียวกับข้อมูลของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนว่าควรเริ่มยาในขนาดเท่าใด แต่มีแนวโน้มว่าขนาดนิยามารฟารินที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18 กก./ตร.ม. ใช้นิยามารฟารินเกล็ดเลือดร่วมด้วย หรือมีปัจจัยที่เพิ่มฤทธิ์ของนิยามารฟารินอื่น ๆ รวมด้วย แต่สิ่งสำคัญที่สุดสำหรับการใช้นิยามารฟารินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือ ติดตามค่าไอเอ็นอาร์สมาเสมอ แนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการเลือดออกผิดปกติและอาการที่เกิดจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันอย่างใกล้ชิด รวมทั้งหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการใช้นิยามารฟาริน

เอกสารอ้างอิง

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):160s-98s.
2. Ong-Ajyooth L, Vareesangthip K, Khonputsa P, Aekplakorn W. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adults: a national health survey. BMC Nephrol. 2009;10:35.
3. Bachmann K, Shapiro R, Mackiewicz J. Warfarin elimination and responsiveness in patients with renal dysfunction. J Clin Pharmacol. 1977;17(5-6):292-9.
4. Nathisuwan S. The use of oral anticoagulant drugs. In: Arunmanakul P, Nathisuwan S, editors. Guidelines for pharmaceutical care in patients receiving anticoagulant drugs. Bangkok: The Association of Hospital Pharmacy (Thailand); 2016. p.1-24. (in Thai)
5. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. Clin Med Res. 2010;8(3-4):168-72.
6. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol. 2008;143:180-90.

7. Li Q, Dai B, Yao Y, Song K, Chen D, Jiang Q. Chronic kidney dysfunction can increase the risk of deep vein thrombosis after total hip and knee arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:8260487.
8. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(5):408-12.
9. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2003;16(3):245-56.
10. Kooiman J, van Rein N, Spaans B, van Beers KA, Bank JR, van de Peppel WR, et al. Efficacy and safety of vitamin K-antagonists (VKA) for atrial fibrillation in non-dialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS one*. 2014;9(5):e94420.
11. Kleinow ME, Garwood CL, Clemente JL, Whittaker P. Effect of chronic kidney disease on warfarin management in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(7):523-30.
12. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Årnlöv J, Qureshi AR, Bárány P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004925.
13. Rohla M, Weiss TW, Pecan L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open*. 2019;9(3): e022478.
14. 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.
15. Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, de Borst GJ, Doevendans PA, Kappelle LJ, et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost*. 2018;16:65-73.
16. Ichihara N, Ishigami T, Umemura S. Effect of impaired renal function on the maintenance dose of warfarin in Japanese patients. *J Cardiol*. 2015;65(3):178-84.