

ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin

อุทัย เฟื่องธรรม พบ.
โรงพยาบาลลำปาง

บทคัดย่อ

warfarin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน แต่ผลข้างเคียงนั้นค่อนข้างรุนแรง ซึ่งก็คือภาวะเลือดออกผิดปกติ ในประเทศไทยมีการใช้ยา warfarin เพิ่มมากขึ้น แต่การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยไทยยังไม่ค่อยมีการทำการศึกษาในผู้ป่วยคนไทย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ของโรงพยาบาลลำปาง โดยได้ทำการศึกษาแบบ Retrospective cohort ในผู้ป่วย 382 คน พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ warfarin ของโรงพยาบาลลำปางส่วนใหญ่ ยังเป็นโรคของลิ้นหัวใจรั่วหัตถ์มาติด เป็นจำนวนสูงถึงร้อยละ 73.82 และไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง Bleeding Risk Index Score กับการเกิด Major bleeding ($p = 0.073$) และในจำนวนผู้ป่วยที่เกิด major bleeding 54 คน พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะการเกิด major bleeding อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ History of previous bleeding จำนวน 11 คน ($IRR = 4.06$; 95% CI, 1.93 - 8.57) $p < 0.001$ และการที่ผู้ป่วยใช้ยา Aspirin ร่วมด้วย จำนวน 5 คน ($IRR = 2.63$; 95% CI, 1.03 - 6.69) $p = 0.042$ โดยสรุปพบว่าผู้ป่วยที่มี History of previous bleeding และยา Aspirin เป็นปัจจัยที่มีโอกาสทำให้เกิด major bleeding มากขึ้น ดังนั้นควรที่จะตระหนักถึงปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ เพื่อที่จะระมัดระวังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้ที่จำเป็นต้องบริหารยา warfarin เพื่อที่จะป้องกันภาวะเลือดออกจากการใช้ยาซึ่งถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เป็นความเสี่ยงอย่างสูงของยา warfarin

คำสำคัญ : warfarin, major bleeding, ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ

บทนำ

เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่ายา warfarin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน แต่ผลข้างเคียงนั้นค่อนข้างรุนแรง ซึ่งก็คือภาวะเลือดออกผิดปกติ⁽¹⁾ และภาวะนี้จะพบบ่อยในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ในประเทศไทย ในระยะหลังมีการใช้ยา warfarin เพิ่มมากขึ้น แต่การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกตินั้น ยังไม่ค่อยมีการทำการศึกษาในผู้ป่วยคนไทย แต่ในต่างประเทศเนื่องจากยานี้ได้ใช้อย่างแพร่หลาย จึงมีการทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัย หรือตัวบ่งชี้ที่จะพยากรณ์ความเสี่ยงภาวะเลือดออกผิดปกติจากยา warfarin ในหลายการศึกษา^(2,3,4) และมีการใช้ Bleeding Risk Index⁽²⁾ เพื่อประเมินความเสี่ยงของภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้ใช้ยา warfarin ส่วนในโรงพยาบาลลำปางนั้นปัจจุบันได้มีการใช้ยา warfarin ในข้อบ่งชี้ต่างๆ ในผู้ป่วยเป็นจำนวนมากขึ้น ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเพื่อที่จะหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ของโรงพยาบาลลำปาง

วัสดุและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาแบบ Retrospective cohort ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาละลายลิ่มเลือด เพื่อป้องกันภาวะ thromboembolism โดยศึกษาจากผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ของแผนกผู้ป่วยนอก กลุ่มงานอายุรกรรมของโรงพยาบาลลำปาง โดยศึกษาจากข้อมูลของผู้ป่วยที่ทำการรักษาในช่วงเดือนกรกฎาคม 2550 ถึงเดือนกันยายน 2550 จำนวน 382 ราย โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนใน OPD Card ของผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ยา warfarin คือ โรคลิ้นหัวใจรั่วหัวใจล้มเหลว หลังการผ่าตัดเปลี่ยนหรือซ่อมลิ้นหัวใจ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ Atrial Fibrillation, CVA, Venous thromboembolism และภาวะ thrombosis อื่นๆ เช่น portal vein thrombosis ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ แบ่งได้เป็น major bleeding กับ minor bleeding โดย major bleeding คือ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในอวัยวะสำคัญ เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในสมอง เป็นต้น ส่วน minor bleeding ได้แก่ Gingival bleeding, Epistaxis

วิเคราะห์เปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติด้วยสถิติ chi square นำลักษณะที่ต่างกันทางสถิติมาวิเคราะห์ด้วยสถิติ risk ratio regression แสดงลักษณะที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกผิดปกติด้วย Incidence risk ratio และ 95% confidence interval

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 Baseline characteristic

Characteristic	No Bleeding n (%)	Major Bleeding n (%)	p-value
Age (mean,SD)	53.3 (13.2)	58.8(13.1)	0.005
Gender			
Male (n = 163)	140 (85.9)	23 (14.1)	
Female (n=219)	188 (85.8)	31 (14.2)	0.990
Indication for warfarin			
Valvular heart disease (n = 131)	116 (85.6)	15 (11.4)	
Heart valve surgery (n = 151)	125 (82.8)	26 (17.2)	
Atrial Fibrillation (n = 48)	39 (81.3)	9 (18.7)	
CVA (n = 30)	27 (90.0)	3 (10.0)	
Venous thromboembolism (n = 12)	11 (91.6)	1 (8.4)	
Other* (n=10)	10 (100.0)	0(0)	0.483
Duration of warfarin therapy			
< 1 เดือน (n = 19)	18 (94.7)	1 (5.3)	
1 เดือน - < 1 ปี (n = 53)	50 (94.3)	3 (5.7)	
1 ปี - < 3 ปี (n = 67)	58 (86.6)	9 (13.4)	
>3 ปี (n = 243)	203 (83.8)	40 (16.2)	0.142
Medication			
Digoxin (n = 176)	153 (86.9)	23 (13.1)	0.058
Betablocker (n = 93)	79 (85.0)	14 (15.0)	0.770
Diuretic (n = 197)	165 (83.8)	32 (16.2)	0.222
ACEI (n = 57)	50 (80.7)	7 (12.3)	0.663
Spironolactone (n=15)	12 (80.0)	3 (20.0)	0.506
ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก			
History of previous bleeding (n = 18)	7 (38.9)	11 (61.1)	< 0.001
Serum creatinine > 1.5 mg/dL (n = 17)	11 (64.7)	6 (35.3)	0.01
Liver disease (n = 2)	2 (100.0)	0 (0.00)	0.565
DM (n = 21)	18 (85.7)	3 (14.3)	0.984
Anemia (n = 15)	9 (60.0)	6 (40.0)	0.003
Age >65 y (n = 65)	59 (88.5)	16 (11.5)	0.046
Recent MI (n = 5)	4 (80.0)	1 (20.0)	0.706
CVA (n = 78)	69 (88.5)	9 (11.5)	0.460
ASA(n = 15)	10 (66.7)	5 (33.3)	0.029
Concomitant medication (n = 49)	35 (70.8)	14 (29.2)	0.006
Statin (n = 38)	36 (94.7)	2 (5.3)	0.104

ตารางที่ 2 Description of major bleeds (n=54)

Location of hemorrhage	n (%)
HEENT	12 (22.22)
Soft tissue	21 (38.89)
GI	12 (22.22)
CNS	1 (1.85)
GU	6 (11.11)
Other *	2 (3.70)
*generalize bleeding	
Duration of warfarin treatment prior to bleed	n (%)
< 1 เดือน	1 (1.9)
≥ 1 เดือน - < 1 ปี	3 (5.7)
≥ 1 ปี - < 3 ปี	9 (17.0)
≥ 3 ปี	40 (75.5)
Missing	1

ตารางที่ 3 The outpatient Bleeding Risk Index

Bleeding Risk Factor (check all that apply)	Point Assigned
Age ≥ 65 ปี	1
History of stroke	1
History of GI bleeding	1
Recent MI, Hct < 30%, Serum cr > 1.5 mg/dl	1 point maximum if any are checked
Bleeding Risk group	Total point Assigned
Low	0
Intermediate	1 - 2
High	3 - 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง Bleeding Risk Index score และจำนวนผู้ป่วยที่มี major bleeding

Bleeding Risk Index Score	ไม่เกิดเลือดออก n(%)	เกิดเลือดออก n(%)	p-value
0	200 (61.0)	27 (50.0)	0.073
1	96 (29.3)	16 (29.6)	
2	25 (7.6)	10 (18.5)	
3	7 (2.1)	1 (1.9)	

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ

Factor	IRR	95% Confidence Interval	p-value
Age > 65	1.54	0.84 - 2.82	0.159
History of previous bleeding	4.06	1.93 - 8.57	< 0.001
Concomitant medication	1.47	0.75 - 2.87	0.260
Recent MI	1.08	0.14 - 8.43	0.939
Anemia	2.17	0.89 - 5.28	0.087
Serum creatinine > 1.5 mg/dL	1.32	0.51 - 3.45	0.569
Aspirin	2.63	1.03 - 6.69	0.042

จากตารางที่ 1 พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin ของโรงพยาบาลลำปางเพื่อป้องกันลิ่มเลือดอุดตันส่วนใหญ่ยังเป็นโรคของลิ้นหัวใจรั่วมาตีครวมทั้งผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ หรือซ่อมลิ้นหัวใจ เป็นจำนวนสูงถึงร้อยละ 73.82 ซึ่งเมื่อเทียบกับต่างชาติจะพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วย Atrial Fibrillation^(5, 6)

ในตารางที่ 2 พบว่า ส่วนใหญ่ร้อยละที่เลือดออกมักพบบริเวณ Soft tissue และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักจะได้รับการรักษาด้วยแผนกผู้ป่วยนอกเป็นเวลา 3 ปีขึ้นไป

ในตารางที่ 4 พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่าง Bleeding Risk Index Score กับการเกิด Major bleeding นั้น ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.073$ แต่เมื่อดูปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ ในตารางที่ 5 ในจำนวนผู้ป่วยที่เกิด major bleeding 54 คน จะพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะการเกิด major bleeding อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ภาวะที่มีประวัติเลือดออกมาก่อน (History of previous bleeding) จำนวน 11 คน (IRR = 4.06 ; 95% CI, 1.93 - 8.57) และการที่ผู้ป่วยใช้ยา Aspirin ร่วมด้วย จำนวน 5 คน (IRR = 2.63 ; 95% CI, 1.03 - 6.69) ส่วนภาวะอื่นๆ แม้ว่าจะเพิ่มโอกาสของ major bleeding เช่น serum creatinine > 1.5 mg/dl, อายุมาก, concomitant medication, anemia หรือ Recent MI ฯลฯ แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

ในปัจจุบันในประเทศไทยส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้ยาละลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันภาวะ thromboembolism มักจะเป็นผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ Atrial Fibrillation⁽⁷⁾ แต่ในต่างจังหวัดภาวะหัวใจแบบ Rheumatic heart disease ยังเป็นภาวะที่พบบ่อยอยู่ซึ่งผู้ป่วยที่มีโรค Rheumatic heart disease มักจะเป็นผู้ป่วยที่อายุก่อนชัณษา และจากการศึกษานี้พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันก่อนชัณษา เฉลี่ยประมาณ 54 ปี จากการที่ในภาวะ Atrial fibrillation เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยา warfarin เพื่อป้องกันภาวะ thromboembolism จึงทำให้ภาวะสูงอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยา^(2,3,8) แต่ในการศึกษานี้พบว่าอายุที่มากกว่า 65 ปี แม้ว่าจะมีโอกาสที่จะเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกแบบ major bleeding แต่ก็ไม่มีความสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะเนื่องจากการศึกษานี้และการศึกษาอื่นในประเทศไทย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin จะน้อยกว่าในต่างประเทศ^(5,7)

ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด major bleeding ในการศึกษานี้คือ History of previous bleeding และยา ASA จากการที่ภาวะการมี History of previous bleeding เป็นปัจจัยที่มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนต่อการเกิด major bleeding ดังนั้น จึงควรตระหนักไว้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเช่นนี้ ก็จะมีโอกาสเกิด major bleeding ได้ในระยะยาว จึงควรที่จะระมัดระวังในการบริหารยา warfarin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด

พบว่า การให้ ASA ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่ให้ warfarin นั้นสามารถทำให้เกิด major bleeding ได้ง่ายขึ้นเนื่องจาก ASA จะเสริมฤทธิ์กับ warfarin จึงทำให้เกิด major bleeding เพิ่มขึ้น^(9,10)

ดังนั้น เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยา warfarin เพื่อป้องกันภาวะ thromboembolism ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ยาแล้วนั้น

นอกจากข้อมูลพื้นฐานที่จะต้องดูในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา warfarin คือ โรคตับ, ภาวะไตวาย, การใช้ยาอื่นๆ ร่วมด้วยก็มีผลต่อโอกาสการเกิด major bleeding ได้ เช่น ยา Cotrimoxazole ฯลฯ และสิ่งที่จะต้องระวังอีกก็คือ การมี History of previous bleeding, การใช้ร่วมกับยา Aspirin ซึ่งมักจะใช้ยานี้บ่อย พบป่วยในผู้ป่วย coronary heart disease จึงจำเป็นที่แพทย์โรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลทั่วไป หรือแม้กระทั่งในโรงพยาบาลศูนย์ ที่มีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา warfarin เพื่อป้องกันภาวะ thromboembolism จะต้องระวังภาวะเหล่านี้เป็นพิเศษ เพราะเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ซึ่งถ้าไม่ตระหนักถึงภาวะเหล่านี้ก็อาจจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกจนถึงแก่อันตรายได้

ข้อยุติและการนำไปใช้ประโยชน์

ภาวะเลือดออกที่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ยังสามารถพบบ่อยอยู่ในเวชปฏิบัติ พบว่าการที่มี History of previous bleeding และยา Aspirin เป็นปัจจัยที่มีโอกาสทำให้เกิด major bleeding มากขึ้น ดังนั้นการที่ตระหนักถึงปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้จะทำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา warfarin เพื่อป้องกันภาวะ thromboembolism สามารถที่จะระมัดระวังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้ที่จำเป็นต้องบริหารยา warfarin เพื่อที่จะป้องกันภาวะเลือดออกจากการใช้ยา ซึ่งถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เป็นความเสี่ยงอย่างสูงของยา warfarin

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.ทรงวุฒิ ทรัพย์ทวีสิน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลลำปาง ที่อนุญาตให้ใช้ข้อมูลในการศึกษาวิจัย คุณสุพัฒนา ธิสาระ ที่ช่วยให้คำปรึกษาในการลงข้อมูลของผู้ป่วย คุณสมพร อินศรีแก้ว และรองศาสตราจารย์ ดร. นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ช่วยในการให้คำปรึกษาในการวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep ; 126(3 Suppl):287S-310S
2. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998 Aug;105(2):91-9.
3. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, Anderson J, Rodger MA. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2003 Apr 28; 163(8) : 917 - 20.
4. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med. 1989 Aug; 87(2) : 144-52.
5. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. J Gen Intern Med. 2005 Nov;20(11): 1008 - 13
6. Garcia DA, Regan S, Henault LE. Risk of thromboembolism with short - term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med. 2008 Jan 14; 168(1): 63 - 9.
7. Sarana Boonbaichaiyapruk, Pradit Panchavinnin, Taworn Suthichaiyakul, Behavior of Prothrombin Time (INR) in Response to Warfarin Therapy in a Thai Population, Thai Heart journal , Volume 19 No. 3 Month July 2006
8. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2003 Jul 14; 163(13) : 1580 - 6.
9. Gullv AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin Anticoagulation. Arch Intern Med. 1999 Jun 28; 159(12) : 1322 - 8.
10. Theresa I. Shireman, Patricia A. Howard, Timothy F. Kresowik, Edward F. Ellerbeck, Combined Anticoagulant-Antiplatelet Use and Major Bleeding Events in Elderly Atrial Fibrillation Patients Stroke. 2004; 35 : 2362 - 2367

Factors that influence the major bleeding in various patients on chronic warfarin therapy

Uthai Phengtham MD.

Warfarin has been used extensively as an anticoagulant for a variety of disease. The factors that influence the major bleeding in various patients on chronic warfarin therapy were studied. A retrospective cohort study was conducted on patients who were being seen in outpatient clinics. The record of 382 patients were reviewed. It has been founded that 54 patients had major bleeding. Factors that influence the major bleeding were history of previous bleeding for 11 cases (IRR=4.06 % ; 95% CI, 1.93 - 8.57) $p < 0.001$ and aspirin for 5 cases (IRR = 2.63% ; 95% CI = 1.03 - 6.69) $p = 0.042$. In conclusion, the history of previous bleeding and aspirin were factors that influence the major bleeding, physician should monitors these factors closely in patient who had been on warfarin therapy to prevent risk of major bleeding.

Keywords : wafarin, major bleeding, factor