

## ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา warfarin

ธัญชนก ไทยชนะ<sup>1</sup>, อรินทยา พรหมนิธิกุล<sup>2</sup>, ชิตชนก เรือนก้อน<sup>3</sup>, กนกพร นีวัฒน์นันท์<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

<sup>2</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ หน่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

<sup>3</sup>ภาควิชาปริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่สนใจกับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากการใช้ยา warfarin ในผู้ป่วยไทยในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และศึกษาลักษณะการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและการแก้ไข

**วิธีการ :** การศึกษาเป็นแบบ unmatched case-control ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559 ในผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 137 ราย ที่ได้รับ warfarin และเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง และกลุ่มควบคุม 242 รายที่ได้รับ warfarin แต่ไม่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

**ผลการวิจัย :** ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีอายุในช่วง 51-65 ปี ซ้ำบ่งใช้ยา warfarin 3 อันดับแรก คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ลิ้นหัวใจรูห์มาติก และการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม INR เป้าหมายส่วนใหญ่คือ 2.0-3.0 เมื่อวิเคราะห์ความไวของยา NSAIDs และยาสมุนไพร รวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร แล้วนำมาวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกร่วมกัน พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ได้แก่ โรคมะเร็ง (OR=8.54; 95%CI: 3.24-22.46) ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกรุนแรง (OR=4.28; 95%CI: 1.91-9.59) ระยะเวลารับยา 1-3 เดือนแรก (OR=3.46; 95%CI: 1.60-7.51) โรคไตบกพร่อง (OR=2.09; 95%CI: 1.17-3.73) โรคโลหิตจาง (OR=2.24; 95%CI: 1.25-4.00) ยาด้านเกล็ดเลือด (OR=3.85; 95%CI: 1.64-9.00) ยาอื่น ๆ (tramadol, gefitinib, fluconazole) (OR=11.88; 95%CI: 1.04-135.99) ยากลุ่ม NSAIDs (OR=87.78; 95%CI: 10.38-742.49) และสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (OR=33.73; 95%CI: 3.51-323.83) นอกจากนี้ยังพบว่า ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones, sulfonamides และ macrolides มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (OR=12.44; 95%CI: 1.08-143.55) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ( $P < 0.05$ ) ส่วนปัจจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์ได้แก่ อายุ ขนาดยา warfarin การได้รับปริบาลทางเภสัชกรรม โรคความดันโลหิตสูง ตับบกพร่อง และประวัติโรคหลอดเลือดสมอง

**สรุป :** โรคไตบกพร่อง โรคโลหิตจาง โรคมะเร็ง ประวัติการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกรุนแรงมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง จึงควรให้การบริบาลทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างครอบคลุม โดยเฉพาะผู้ที่เริ่มรับยา 1-3 เดือนแรก นอกจากนี้ควรเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์เมื่อใช้ยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกับ warfarin และแนะนำผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยงยา NSAIDs รวมถึงยาอื่น ๆ สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

**คำสำคัญ:** ยาวาร์ฟาริน ภาวะเลือดออกรุนแรง ยาด้านการแข็งตัวของเลือด การบริบาลทางเภสัชกรรม

รับต้นฉบับ: 5 พ.ค. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 25 มิ.ย. 2562, รับลงตีพิมพ์: 29 มิ.ย. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: กนกพร นีวัฒน์นันท์ ภาควิชาปริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่

50200 E-mail: kniwatan@gmail.com

## **Factors Affecting Major Bleeding in Thai Patients Receiving Warfarin**

Tanchanoke Thaichana<sup>1</sup>, Arintaya Phrommintikul<sup>2</sup>, Chidchanok Ruengorn<sup>3</sup>, Kanokporn Niwatananun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Maharaj Nakhon Chiang Mai Hospital

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Cardiology Unit, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

### **Abstract**

**Objective:** To determine relationship between various factors and major bleeding in Thai patients treated with warfarin in Maharaj Nakhon Chiang Mai Hospital and to assess major bleeding characteristics and management of major bleeding. **Methods:** This research was an unmatched case-control study collecting data from 2012 to 2016. 137 of cases treated with warfarin and having major bleeding and 242 of controls receiving warfarin and having no major bleeding. **Results:** The majority of patients was women, aged between 51-65 years old. Top three common indications were atrial fibrillation, rheumatic heart disease and prosthetic heart valve. Most target INR was 2.0-3.0. Following sensitivity analysis of NSAIDs, herbal and supplementary diets, the result from logistic multivariate analysis demonstrated that factors affecting major bleeding included cancer (OR=8.54; 95%CI: 3.24-22.46), history of gastrointestinal bleeding or major bleeding (OR=4.28; 95%CI: 1.91-9.59), the first 1-3 months of starting warfarin (OR=3.46; 95%CI: 1.60-7.51), renal disease (OR=2.09; 95%CI: 1.17-3.73), anemia (OR=2.24; 95%CI: 1.25-4.00), antiplatelet use (OR=3.85; 95%CI: 1.64-9.00), use of other drugs (tramadol, gefitinib, fluconazole) (OR=11.88; 95%CI: 1.04-135.99), NSAIDs (OR=87.78; 95%CI: 10.38-742.49), and herbal and supplementary diets (OR=33.73; 95%CI: 3.51-323.83). In addition, antibiotics including quinolones, sulfonamides and macrolides also were significantly correlated to major bleeding (OR= 12.44; 95%CI: 1.08-143.55) (P<0.05). Other factors including age, total weekly dose of warfarin, pharmaceutical care service, hypertension, hepatic disorder and history of stroke were not associated with major bleeding from warfarin. **Conclusion:** Renal disease, anemia, cancer and history of gastrointestinal bleeding or major bleeding were the factors affecting major bleeding from warfarin. Therefore, pharmaceutical care services should be provided to all patients in this particular groups especially those starting warfarin within the first 1-3 months. Moreover, There is a need for adverse drug reaction monitoring for patients taking antiplatelet concomitantly with warfarin is needed, as well as the encouragement of patients to avoid taking NSAIDs and other drugs including herbs and supplementary diets to prevent major bleeding.

**Keywords:** warfarin, major bleeding, anticoagulants, pharmaceutical care

## บทนำ

ยา warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) มีข้อบ่งใช้ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ในผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (prostatic heart valves) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) โรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) (1) และโรคลิ้นหัวใจ (valvular disease) (2) นอกจากนี้ยังใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในกลุ่ม thrombophilia ซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะดังกล่าวง่ายกว่าปกติ ได้แก่ antiphospholipid syndrome (3) และยังใช้ในศัลยกรรมออร์โทพีดิกส์ (orthopedic surgery) เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในหลอดเลือด (4) และป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดจากศัลยกรรมตกแต่งสะโพก หรือข้อเข่า (hip or knee arthroplasty) (5) ด้วย

warfarin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบจึงต้องประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาจากค่า INR ซึ่งอาจมีค่าแตกต่างกันในแต่ละภาวะ ยา warfarin เป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์ที่ค่อนข้างซับซ้อน และเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารมาก นอกจากนี้การตอบสนองของยายังขึ้นอยู่กับพันธุกรรม เช่น CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 ส่งผลให้มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้มาก จึงต้องใช้ยา warfarin ขนาดต่ำ (6) มีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกจากยา warfarin ร้อยละ 7.4-14.5 ต่อปี (7,8) โดยเป็นภาวะเลือดออกรุนแรงร้อยละ 1-5 ต่อปี (9,10) และเป็นภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิตร้อยละ 0.5-1 ต่อปี (10)

ในประเทศไทยพบว่า ปัญหาจากการใช้ยา warfarin มาจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 46.5 สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin ในประเทศไทยพบมากถึงร้อยละ 21.4-43.4 (11-13) โดยพบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงร้อยละ 3.0-14.1 (13,14) และ 3.13 ครั้งต่อ 100 ปี-ผู้ป่วย (patient-year) (15) ส่วนอันตรกิริยาระหว่างยากับยาหรือยากับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารพบร้อยละ 9.3 (11) จากปัญหาการใช้ยา warfarin และปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ปัจจุบันโรงพยาบาลต่าง ๆ ในประเทศไทยได้จัดให้มีคลินิก warfarin เพื่อให้การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin โดยเภสัชกรดูแลผู้ป่วยร่วมกับสหสาขาวิชาชีพ

พบว่าทำให้บริหารทางเภสัชโดยให้ความรู้ในการใช้ยาแก่ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้มากขึ้น ร้อยละของจำนวนวันที่ผู้ป่วยมี INR อยู่ในช่วงเป้าหมายเพิ่มขึ้น และมีสัดส่วนการเกิดภาวะเลือดออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12,16) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม (ปรับขนาดยา แนะนำยาที่ให้ร่วมกัน และการนัดหมายเพื่อพบแพทย์) พบว่ามีค่า time in therapeutic range (TTR) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการบริหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้พบเภสัชกร (17) แม้ว่าการมีเภสัชกรดูแลผู้ป่วยจะช่วยป้องกันอาการไม่พึงประสงค์รวมจากการใช้ยา warfarin ได้ แต่พบว่าไม่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง การลดการตายจากสาเหตุทั้งหมด และการตายจากยา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มที่ดีว่าการไม่มีเภสัชกรเข้าไปดูแล (18)

ปัจจุบันการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับปัจจัยของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงพบว่ามีน้อยและมีผลการศึกษาที่แตกต่างกัน ได้แก่ การศึกษาของ Pengtham (14) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงคือ ประวัติการเกิดเลือดออก และการใช้ยาแอสไพรินร่วม ส่วนการศึกษาของ Thongarporn (13) พบว่าปัจจัยที่มีผลคือ ภาวะตับบกพร่อง และค่า INR ที่สูงขึ้น ในขณะที่การศึกษาของ Prikri (15) พบว่า โรคมะเร็งและการเปลี่ยนลิ้นหัวใจตำแหน่งไมทรอล เป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไทย

การศึกษาต่าง ๆ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไทยมีความแตกต่างกัน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงต้องการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคมะเร็ง และปัจจัยของการให้บริหารทางเภสัชกรรมต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง รวมทั้งศึกษาลักษณะการเกิดภาวะดังกล่าว ได้แก่ ตำแหน่งที่เกิด และการแก้ไข เพื่อนำข้อมูลของปัจจัยมาใช้ประโยชน์ในการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงและให้การบริหารทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างครอบคลุม เพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และทำให้ผู้ป่วยปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้น

## วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ unmatched case-control ซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมของ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (เลขที่: FAC-MED-2559-04176 เมื่อวันที่ 29 พฤศจิกายน 2559)

### ตัวอย่าง

การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยไทยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin อย่างน้อย 1 เดือนในทุกข้อบ่งใช้ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2555-2559 จากบันทึกของแพทย์ในเวชระเบียนคอมพิวเตอร์และผลทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา เป็นผู้ที่ไม่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ย้ายมารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่เป็นครั้งแรก ผู้ป่วยที่มาติดตามอาการหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจรายปี ซึ่งปกติรับยาที่โรงพยาบาลชุมชน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

กลุ่มศึกษาคือผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin แล้วเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง โดยสืบค้นข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในจากการระบุใน ICD-10 รหัส 68.3 (hemorrhage disorder due to circulation anticoagulation) แล้วคัดเลือกผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (19,20) คือ มีภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต และ/หรือ มีเลือดออกในอวัยวะสำคัญ ได้แก่ กะโหลกศีรษะ ไชสันหลัง ลูกตา นอกเยื่อของท้อง ข้อ เยื่อหุ้มหัวใจ กล้ามเนื้อ และ/หรือ มีระดับฮีโมโกลบินลดลงอย่างน้อย 2 กรัม/เดซิลิตร หรือต้องให้เลือด (whole blood หรือ red blood cells) ตั้งแต่ 2 ยูนิตขึ้นไป วันที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงแล้วเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลถือเป็น index date การพิจารณาว่าเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงประเมินจากข้อมูลการบันทึกของแพทย์ ได้แก่ ตำแหน่งที่เกิดเลือดออก การเสียชีวิต และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบิน และข้อมูลการให้เลือด ในกรณีที่มีผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่า 1 ครั้งจะเก็บข้อมูลในครั้งหลังสุด เพื่อป้องกันการเก็บข้อมูลซ้ำในผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับกลุ่มควบคุมคือผู้ที่ได้รับยา warfarin แล้วไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง โดยเลือกจากผู้ป่วยที่มาตรวจในวันเดียวกับ index date ของกลุ่มศึกษา หรือวันที่ใกล้เคียงในสัปดาห์เดียวกัน และได้รับการรักษาในห้องตรวจเดียวกับกลุ่มศึกษา ผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุมได้เพียงกลุ่มเดียว

### ปัจจัยที่ศึกษา

ปัจจัยที่ศึกษามีทั้งหมด 12 ปัจจัย ได้แก่ อายุ (ณ index date) ขนาด warfarin ที่ได้รับต่อสัปดาห์ก่อน index

date ระยะเวลาในการรับยา warfarin และปัจจัยโรคร่วมต่าง ๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง หมายถึง ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (SBP) สูงกว่า 160 มม.ปรอท เป็นจำนวน 2 ใน 3 ครั้งก่อน index date) โรคตับบกพร่อง หมายถึง มีโรคตับแข็ง หรือมีบิลิรูบินสูงเกิน 2 เท่าของค่าสูงสุดของคนปกติ ร่วมกับมีค่า AST/ALT/AP สูงเกิน 3 เท่าของค่าสูงสุดของช่วงปกติ โรคไตบกพร่อง หมายถึง อัตราการกรองที่ไต (eGFR) หรือ creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที โรคโลหิตจาง หมายถึง มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 13 กรัม/ลิตรในผู้ชาย และ น้อยกว่า 12 กรัม/ลิตรในผู้หญิง หรือมีฮีมาโตคริตต่ำกว่าร้อยละ 40 ในผู้ชาย และต่ำกว่าร้อยละ 36 ในผู้หญิง หรือมีประวัติของโรคโลหิตจาง ทั้งนี้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจะใช้ผลภายใน 1 ปีก่อน index date โรคมะเร็ง หมายถึง มะเร็งทุกชนิดทั้งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) และมะเร็งเม็ดเลือด (hematologic malignancy) ยกเว้นมะเร็งผิวหนัง รวมถึงผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดใน 1 ปีก่อน index date ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกรุนแรง ประวัติเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ส่วนยาที่ได้รับร่วม หมายถึง ยาที่ได้รับก่อน index date ภายใน 2 สัปดาห์ สำหรับการได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม หมายถึง การได้พบเภสัชกรในคลินิก warfarin เพื่อค้นหาปัญหาจากการใช้ยา หาสาเหตุที่มีผลต่อค่า INR รวมถึงเสนอขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมให้แพทย์รวมทั้งการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin และการให้ความรู้เกี่ยวกับยา warfarin โดยจะเก็บข้อมูลการได้รับบริหารทางเภสัชกรรมภายใน 1 ปีก่อน index date

### ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดของตัวอย่างใช้คำแนะนำของ Peduzzi (21) คือ อัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ต่อตัวแปรที่สนใจศึกษาควรมี event per variable ไม่น้อยกว่า 10 จึงจะมีประสิทธิภาพในการประมาณค่าและมีอำนาจสูงพอในการทดสอบสมมติฐานของพารามิเตอร์ในการวิเคราะห์แบบ logistic regression การศึกษานี้มีปัจจัยที่สนใจศึกษาทั้งหมด 12 ปัจจัย และกำหนดให้กลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมมีอัตราส่วนเป็น 1: 2 ดังนั้นขนาดกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมควรมีอย่างน้อย 120 และ 240 คนตามลำดับ

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา คือ ความถี่และร้อยละ ส่วนความแตกต่างของ

ค่าเฉลี่ยทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับการหาความแตกต่างระหว่างตัวแปรแบบกลุ่ม ได้แก่ เพศ อายุ ข้อบ่งใช้ ยา warfarin ระยะเวลาได้รับยา warfarin ระดับ INR เป้าหมาย ห้องตรวจ การได้รับบริบาลทางเภสัชกรรม ภาวะโรคร่วม ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือประวัติเลือดออกรุนแรง ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง ประวัติการใช้ยา ร่วม ใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ใช้สถิติการถดถอยโลจิสติก (logistic regression) โดยวิเคราะห์ถดถอยทีละปัจจัย (univariate analysis) แล้วนำตัวแปรที่มีค่า  $P < 0.10$  มาวิเคราะห์ถดถอยหลายปัจจัยร่วมกัน (multivariate analysis) แสดงผลในค่าของ crude odds ratio (OR) และ adjusted odds ratio ร่วมกับ 95% confidence interval (95%CI) ของ OR โดยถือว่า  $P < 0.05$  มีนัยสำคัญทางสถิติ

## ผลการวิจัย

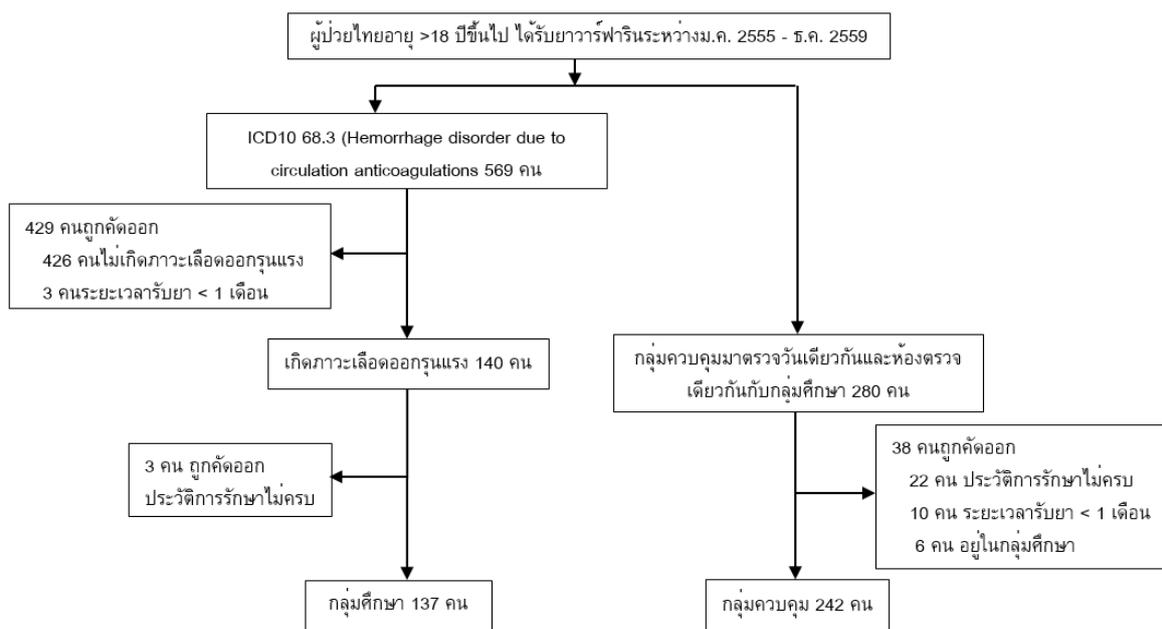
### ลักษณะของผู้ป่วย

กลุ่มศึกษามีจำนวน 137 รายและกลุ่มควบคุมมีจำนวน 242 ราย การคัดเลือกกลุ่มศึกษาและควบคุมเป็นดังแสดงในรูปที่ 1 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง และมีอายุในช่วง 51-65 ปี (อายุเฉลี่ยของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมคือ  $64.8 \pm 14.6$  และ  $62.6 \pm 13.8$  ปี ตามลำดับ) ข้อบ่งใช้ของ

ยา warfarin ส่วนใหญ่ คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ รองลงมาคือ ลิ่มหัวใจอุดตันและการเปลี่ยนลิ่มหัวใจเทียม ตัวอย่างส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาที่ห้องตรวจอายุรกรรมทั่วไป ในกลุ่มศึกษาพบผู้ป่วยลิ่มหัวใจอุดตัน กล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด และลิ่มเลือดอุดตันในปอด มากกว่ากลุ่มควบคุม ผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 81 มี INR เป้าหมาย อยู่ในช่วง 2.0-3.0 ส่วน INR เป้าหมายในช่วง 2.5-3.5 จะพบในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 18.2 และร้อยละ 13.2 ตามลำดับ) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะเวลาการรับยามากกว่า 1 ปีขึ้นไป จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่มีระยะเวลารับยาในช่วง 1-3 เดือนแรกจะสูงกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 21.5 และ 9.8 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 1

### การวิเคราะห์แบบ univariate

การวิเคราะห์ถดถอยแบบ univariate พบว่า ปัจจัยที่สามารถทำนายการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) คือ ระยะเวลาได้รับยา warfarin 1-3 เดือนแรก โรคโลหิตจาง โรคไตบกพร่อง มีประวัติเลือดออกในการเดินอาหารหรือภาวะเลือดออกรุนแรง โรคมะเร็ง ยาที่ได้รับร่วม ได้แก่ ยาด้านเกล็ดเลือด ยาปฏิชีวนะ กลุ่ม quinolones, sulfonamides และ macrolides และยาอื่น ๆ (tramadol, gefitinib และ fluconazole) (ตารางที่ 2)



รูปที่ 1. รายละเอียดการคัดเลือกกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin, จำนวน (ร้อยละ)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มศึกษา (n=137)	กลุ่มควบคุม (n=242)	P	
เพศ ชาย	58 (42.3)	103 (42.6)	0.966	
หญิง	79 (57.7)	139 (57.4)		
อายุ 18-35 ปี	4 (2.9)	12 (5.0)	0.301	
36-50 ปี	18 (13.1)	25 (10.3)		
51-65 ปี	50 (36.5)	106 (43.8)		
66-80 ปี	41 (29.9)	71 (29.3)		
81 ปีขึ้นไป	24 (17.5)	28 (11.6)		
อายุเฉลี่ย (ปี) $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	64.8 $\pm$ 14.6	62.6 $\pm$ 13.8		
น้ำหนักเฉลี่ย (กก.) $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	55.6 $\pm$ 11.8	59.1 $\pm$ 13.6	0.029	
ข้อบ่งใช้ยา warfarin				
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	87 (63.5)	163 (67.4)	0.447	
ลิ่มหัวใจรูห์มาติก	39 (28.5)	39 (16.1)	0.004	
ลิ่มหัวใจเทียม	37 (27.0)	70 (28.9)	0.690	
ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ	22 (16.1)	36 (14.9)	0.759	
กล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด	9 (6.6)	7 (2.9)	0.087	
ลิ่มเลือดอุดตันในปอด	8 (5.8)	4 (1.7)	0.025	
หลอดเลือดแดงอุดตัน	8 (5.8)	27 (11.2)	0.086	
โรคหลอดเลือดสมอง	2 (1.5)	3 (1.2)	1.000	
ระยะเวลาได้รับยา warfarin				
1-3 เดือน	29 (21.5)	23 (9.8)	0.008	
4-12 เดือน	22 (16.3)	41 (17.5)		
มากกว่า 1 ปี	84 (62.2)	170 (72.6)		
ระดับ INR เป้าหมาย 1.5-2.0	1 (0.7)	8 (3.3)	0.137	
2.0-3.0	111 (81.0)	202 (83.5)		
2.5-3.5	25 (18.2)	32 (13.2)		
ห้องตรวจ	อายุรกรรมทั่วไป	44 (32.1)	80 (33.1)	0.678
	ศัลยกรรมหัวใจ	25 (18.2)	53 (21.9)	
	อายุรกรรมหัวใจและหลอดเลือด	22 (16.1)	52 (21.5)	
	ระบบประสาท	9 (6.6)	18 (7.4)	
	ศัลยกรรมทั่วไป	7 (5.1)	9 (3.7)	
	ศูนย์ศัลยกรรม	7 (5.1)	1 (0.4)	
	หน่วยตรวจหัวใจและหลอดเลือด	5 (3.6)	12 (5.0)	
	โรคเลือด	4 (2.9)	9 (3.7)	
	โรคไต	4 (2.9)	3 (1.2)	
	โรคมะเร็ง	3 (2.2)	0	
	โรคหัวใจ (นอกเวลา)	3 (2.2)	3 (1.2)	
	ประกันสังคม, ศูนย์สุขภาพ ม.ช.	4 (2.9)	2 (0.8)	

ในกลุ่มควบคุมไม่พบบันทึกการได้รับยากลุ่ม NSAIDs และยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จึงกำหนดให้มียาในกลุ่มควบคุม 1 รายได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs และ 1 รายได้รับยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จากการวิเคราะห์ความไว พบว่า ผู้ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs และยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็น 41.20 เท่า และ 27.43 เท่าของผู้ไม่ได้รับยาตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) (ตารางที่ 2)

**การวิเคราะห์แบบ multivariate**

เมื่อนำตัวแปรต่าง ๆ จากการวิเคราะห์ถดถอย univariate ที่มีค่า  $P < 0.10$  มาวิเคราะห์ร่วมกันในการวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) คือ ระยะเวลาการได้รับยา 1-3 เดือนแรก โรคไต

บกพร่อง โรคมะเร็ง ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือภาวะเลือดออกรุนแรง และยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา warfarin คือ ยาต้านเกล็ดเลือด และยาอื่น ๆ ดังแสดงในโมเดลที่ 1 ของตารางที่ 3

ส่วนโมเดลที่ 2 ได้จากการนำตัวแปรยาในกลุ่ม NSAIDs และยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากการวิเคราะห์ความไวมาวิเคราะห์ร่วมด้วย พบว่า ปัจจัยที่ยังคงมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาการรับยา warfarin 1-3 เดือนแรก โรคไต โรคไตบกพร่อง โรคมะเร็ง ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือภาวะเลือดออกรุนแรง ยาต้านเกล็ดเลือด ยาอื่น ๆ และพบว่ายาในกลุ่ม NSAIDs ยาสมุนไพร รวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones, sulfonamides, macrolides และโรคโลหิตจาง เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย

**ตารางที่ 2.** การวิเคราะห์การถดถอยแบบ univariate

ปัจจัย	กลุ่มศึกษา (n=137)	กลุ่มควบคุม (n=242)	Crude OR (95% CI)	P
เพศ หญิง	79 (57.7)	139 (57.4)	1.00 (0.66-1.54)	0.966
อายุ (ปี)				
18-35	4 (2.9)	12 (5.0)	1	
36-50	18 (13.1)	25 (10.3)	2.16 (0.59-7.79)	0.240
51-65	50 (36.5)	106 (43.8)	1.42 (0.44-4.60)	0.564
66-80	41 (29.9)	71 (29.3)	1.73 (0.52-5.72)	0.367
81 ปีขึ้นไป	24 (17.5)	28 (11.6)	2.57 (0.73-9.03)	0.141
ระยะเวลาได้รับยา warfarin				
1-3 เดือน	29 (21.5)	23 (9.8)	2.55 (1.39-4.68)	0.002
4-12 เดือน	22 (16.3)	41 (17.5)	1.08 (0.61-1.94)	0.781
1 ปีขึ้นไป	84 (62.2)	170 (72.6)	1	
ขนาด warfarin (มก.) ต่อสัปดาห์				
3.5-20.0	74 (54.0)	121 (50.0)	1	
21.0-35.0	52 (38.0)	103 (42.6)	0.82 (0.53-1.28)	0.394
36.0-50.0	6 (4.4)	13 (5.4)	0.76 (0.28-2.07)	0.585
ตั้งแต่ 51.0 มก.ขึ้นไป	5 (3.6)	5 (2.1)	1.64 (0.46-5.84)	0.449
INR เป้าหมาย				
1.5 - 2.0	1 (0.7)	8 (3.3)	1	
2.0 - 3.0	111 (81.0)	202 (83.5)	4.40 (0.54-35.60)	0.165
2.5 - 3.5	25 (18.2)	32 (13.2)	6.25 (0.73-53.32)	0.094
การได้รับบริบาลทางเภสัชกรรม	29 (21.2)	58 (24.0)	0.85 (0.51-1.41)	0.534

**ตารางที่ 2.** การวิเคราะห์การถดถอยแบบ univariate (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มศึกษา (n=137)	กลุ่มควบคุม (n=242)	Crude OR (95% CI)	P
<b>โรคร่วม</b>				
โลหิตจาง	77 (63.6)	96 (39.7)	2.66 (1.69-4.18)	<0.001
ไตบกพร่อง	54 (42.2)	72 (29.8)	1.84 (1.18-2.87)	0.007
ประวัติเกิดโรคหลอดเลือดสมอง	44 (32.1)	71 (29.3)	1.14 (0.72-1.79)	0.572
ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกรุนแรง	29 (21.2)	16 (6.6)	3.79 (1.97-7.28)	<0.001
มะเร็ง	26 (19.0)	8 (3.3)	6.85 (3.00-15.62)	<0.001
ความดันโลหิตสูง	8 (6.1)	5 (2.1)	3.02 (0.96-9.42)	0.057
ตับบกพร่อง	4 (3.6)	3 (1.3)	2.88 (0.63-13.10)	0.171
<b>ยาที่ได้รับร่วม</b>				
ยากลุ่ม statin	62 (45.3)	103 (42.6)	1.12 (0.73-1.70)	0.611
ยาต้านเกล็ดเลือด	27 (19.7)	15 (6.2)	3.72 (1.90-7.26)	<0.001
ยา corticosteroids	12 (8.8)	12 (5.0)	1.84 (0.80-4.13)	0.150
ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones <sup>1</sup>	9 (6.6)	1 (0.4)	16.94 (2.12-135.24)	0.008
sulfonamides และ macrolides <sup>2</sup>				
ยาอื่น ๆ <sup>3</sup>	6 (4.4)	1 (0.4)	11.04 (1.32-92.67)	0.027
ยา amiodarone	5 (3.6)	6 (2.5)	1.49 (0.44-4.98)	0.517
ยาลดไขมันอื่น ๆ <sup>4</sup>	4 (2.9)	7 (2.9)	1.01 (0.29-3.51)	0.988
แอลกอฮอล์	3 (2.2)	1 (0.4)	5.39 (0.56-52.38)	0.146
ยากลุ่ม NSAIDs	20 (14.6)	0	3.35 (0-E9)	0.998
ยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	14 (10.2)	0	3.17 (90-E9)	0.998

1: ยากลุ่ม quinolones ได้แก่ norfloxacin, ciprofloxacin 2: ยากลุ่ม macrolides ได้แก่ clarithromycin, roxithromycin

3: ยาอื่น ๆ ได้แก่ tramadol, gefitinib, fluconazole 4: ยาลดไขมันอื่น ๆ ได้แก่ fenofibrate, ezetimibe, gemfibrozil

การวิเคราะห์ area under the receiver operating curve (AuROC) พบว่าทั้งสองโมเดลสามารถทำนายการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) โดยที่โมเดลที่ 2 มีค่าทำนายมากกว่าโมเดลที่ 1 (ร้อยละ 83.7 และ 76.7 ตามลำดับ)

**การวิเคราะห์กลุ่มย่อย**

การศึกษานี้ได้แยกวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจำนวนทั้งหมด 250 คน เนื่องจากเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ของการศึกษา ในจำนวนนี้เป็นกลุ่มศึกษาจำนวน 87 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 163 คน ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาได้รับยา corticosteroids มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 9.2 และร้อยละ 3.1 ตามลำดับ,

$P=0.038$ ) ผลของการวิเคราะห์การถดถอยแบบ multivariate พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงคือระยะเวลารับยา warfarin 1-3 เดือน โรคมะเร็ง โรคไตบกพร่อง โรคโลหิตจาง และยาต้านเกล็ดเลือด เช่นเดียวกับโมเดลที่ 2 และพบว่า ยา corticosteroids มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงด้วย แต่ปัจจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์คือ ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือภาวะเลือดออกรุนแรง ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones, sulfonamides, macrolides, ยากลุ่ม NSAIDs, ยาอื่น ๆ และสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (ตารางที่ 4)

**การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง**

ตำแหน่งที่พบเลือดออกรุนแรงมากที่สุดคือทางเดินอาหารและลำไส้ (ร้อยละ 49.7) รองลงมาคือบริเวณ

**ตารางที่ 3.** การวิเคราะห์การถดถอยแบบ multivariate

ปัจจัย	โมเดลที่ 1		โมเดลที่ 2	
	Adjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
ยาอื่น ๆ <sup>1</sup>	12.67 (1.32-121.55)	0.028	11.88 (1.04-135.99)	0.047
โรคมะเร็ง	8.44 (3.41-20.87)	<0.001	8.54 (3.24-22.46)	<0.001
ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือ ภาวะเลือดออกรุนแรง	4.24 (2.08-8.67)	<0.001	4.28 (1.91-9.59)	<0.001
ยาด้านเกล็ดเลือด	3.70 (1.73-7.91)	0.001	3.85 (1.64-9.00)	<0.001
ระยะเวลาได้รับยา warfarin				
1-3 เดือน	2.51 (1.26-4.98)	0.009	3.46 (1.60-7.51)	0.002
4-12 เดือน	0.89 (0.44-1.78)	0.735	1.48 (0.69-3.15)	0.311
โรคไตบกพร่อง	2.02 (1.23-3.33)	0.006	2.09 (1.17-3.73)	0.012
ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones, sulfonamides, macrolides			12.44 (1.08-143.55)	0.043
โรคโลหิตจาง			2.24 (1.25-4.00)	0.007
ยากลุ่ม NSAIDs			87.78 (10.38-742.49)	<0.001
ยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร			33.73 (3.51-323.83)	0.002
AuROC	0.767(0.71-0.82)	<0.001	0.837(0.79-0.89)	<0.001

1: ยาอื่น ๆ ได้แก่ tramadol, gefitinib, fluconazole

แขนขาและลำตัว (ร้อยละ 17.8) หู คอ จมูก (ร้อยละ 8.6) สำหรับเลือดออกในสมองพบ 9 รายคิดเป็นร้อยละ 5.5 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 48.2) มีระดับฮีโมโกลบินลดลงมากกว่า 2 ยูนิต ในการแก้ไขภาวะเลือดออกรุนแรงผู้ป่วยร้อยละ 54.0 ได้รับ packed red blood cell (PRC) มากกว่า 2 ยูนิต และผู้ป่วยร้อยละ 88.3 ได้รับ fresh frozen plasma

(FFP) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับวิตามินเคชนิดฉีด (ร้อยละ 53.3) แต่มีผู้ป่วยร้อยละ 24.1 ได้รับวิตามินเคชนิดรับประทาน ส่วนยาอื่น ๆ ที่ใช้แก้ภาวะเลือดออกรุนแรง ได้แก่ ยากลุ่ม proton pump inhibitor, tranexamic acid, fibrinogen และ octreotide

**ตารางที่ 4.** การวิเคราะห์การถดถอยแบบ univariate และ multivariate ในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ปัจจัย	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
ยาด้านเกล็ดเลือด	10.70 (3.88-29.46)	<0.001	9.32 (2.91-29.81)	<0.001
โรคมะเร็ง	4.19 (1.51-11.59)	0.006	4.45 (1.39-14.30)	0.012
ระยะเวลาได้รับยา warfarin				
1-3 เดือน	3.43 (1.48-7.95)	0.004	4.35 (1.59-11.84)	0.004
4-12 เดือน	0.63 (0.28-1.40)	0.257	0.57 (0.22-1.51)	0.259
ยา corticosteroids	3.21 (1.01-10.10)	0.047	4.18 (1.14-15.35)	0.031
โรคไตบกพร่อง	2.50 (1.45-4.30)	0.001	2.42 (1.26-4.67)	0.008
โรคโลหิตจาง	2.88 (1.64-5.07)	<0.001	2.13 (1.09-4.14)	0.026
ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือ ภาวะเลือดออกรุนแรง	3.36 (1.49-7.54)	0.003	2.18 (0.82-5.78)	0.117
โรคความดันโลหิตสูง	4.79 (1.21-19.03)	0.200		

## การอภิปรายและสรุปผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในประเทศไทยที่นำปัจจัยเกี่ยวกับโรคความดันโลหิตสูงและการบริหารทางเภสัชกรรมมาวิเคราะห์ร่วมด้วย การศึกษาก่อนหน้านี้บางการศึกษาไม่ได้ศึกษาปัจจัยเหล่านี้ (13,14) การศึกษานี้มีรูปแบบ unmatched case-control และมีจำนวนผู้เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากเพียงพอที่จะประเมินความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ

จากผลการวิเคราะห์การถดถอยแบบ multivariate (โมเดลที่ 1) พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระยะเวลาได้รับยา 1-3 เดือนแรก โรคไตบกพร่อง โรคมะเร็ง ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือภาวะเลือดออกรุนแรง และยาที่เกิดอันตรกริยากับยา warfarin คือ ยาดานเกล็ดเลือดและยาอื่น ๆ ได้แก่ tramadol, gefitinib, fluconazole การศึกษาวิเคราะห์ความไวของการได้รับยา กลุ่ม NSAIDs และสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (โมเดลที่ 2) เนื่องจากในกลุ่มควบคุมไม่พบบันทึกการได้รับยา กลุ่มนี้อาจเนื่องจากกลุ่มควบคุมไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง บุคลากรทางการแพทย์จึงอาจไม่ได้ซักประวัติการได้รับยาร่วมและสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอย่างละเอียด ผู้ป่วยจึงอาจไม่ได้บอกข้อมูลยาที่ได้รับจากคลินิกหรือซื้อยามารับประทานเองรวมทั้งสมุนไพร/ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร พบว่ายาในกลุ่ม NSAIDs ยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย โมเดลที่ 2 จึงน่าจะมีความใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากกว่าโมเดลที่ 1 นอกจากนี้โมเดลที่ 2 ยังสามารถทำนายการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้มากกว่าโมเดลที่ 1 (AuROC มีค่าร้อยละ 83.7 และ 76.7 ตามลำดับ) ดังนั้นการศึกษานี้จึงเลือกโมเดลที่ 2 ในการหาปัจจัยทำนายการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากยา warfarin

ในการศึกษานี้พบว่า โรคไตบกพร่องเพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็น 2.09 เท่าของผู้ไม่มีไตบกพร่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=2.09; 95% CI: 1.17-3.73) สอดคล้องกับหลายการศึกษา (22,23) รวมทั้งการประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงของ HEMORR<sub>2</sub>HAGES (24) และ ATRIA (25) แต่ขัดแย้งกับการศึกษาของ Thongarporn (13) และ Pengtham (14) ที่มีผู้ป่วยโรคไตบกพร่องจำนวนน้อยซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการประเมินความสัมพันธ์

สำหรับปัจจัยของโรคโลหิตจางพบว่า ผู้มีภาวะโลหิตจางมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่าผู้ไม่มีโลหิตจาง 2.24 เท่า สอดคล้องกับหลายการศึกษา (26,27) แต่ขัดแย้งกับการศึกษาของ Pengtham (14) และ Thongarporn (13) อาจเป็นเพราะการศึกษาของ Pengtham มีผู้มีโลหิตจางจำนวนน้อย ส่วนการศึกษาของ Thongarporn ไม่ได้วัดความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดจึงทำให้สัดส่วนผู้ป่วยโลหิตจางน้อยกว่าความเป็นจริง

สำหรับปัจจัยของโรคมะเร็งการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากขึ้น 8.54 เท่า เนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็งมีเกล็ดเลือดต่ำลงจากการที่หลอดเลือดถูกทำลายในกระบวนการ disseminated intravascular coagulopathy (DIC) และผู้ป่วยมะเร็งใช้เวลานานในการควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงการรักษา (28) เนื่องจากการได้รับยาหลายชนิดเช่น 5-fluorouracil, capecitabine เป็นต้น ซึ่งส่งผลเสริมฤทธิ์กับยา warfarin (29) ผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Poli และคณะ (30) ที่พบว่า ภาวะของโรคมะเร็งที่กำลังเป็นอยู่ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็น 2.41 เท่าของผู้ไม่มีโรคมะเร็ง

ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวกับประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือมีภาวะเลือดออกรุนแรง การศึกษานี้พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากขึ้น 4.28 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Poli และคณะ (30) และ Pengtham (14) ที่พบว่า การมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 5.46 เท่า และ 4.06 เท่าตามลำดับ ส่วนประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง การศึกษานี้พบผู้มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มศึกษาและควบคุมไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 32.1 และ 29.3, P=0.572) ซึ่งขัดแย้งกับหลายการศึกษา (24,31) มีการศึกษาที่พบว่าโรคหลอดเลือดสมองในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในสมองเป็น 1.42 เท่า (32) ซึ่งการศึกษานี้พบผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 33.3 และ 27.6 ตามลำดับ, P=0.345) และพบผู้ที่เกิดเลือดออกในสมองเพียง 1 ราย

สำหรับปัจจัยของโรคตับไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยโรคตับในการศึกษานี้มีน้อย (4 รายในกลุ่มศึกษาและ 3 รายในกลุ่มควบคุม) แต่ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามี

ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ (transaminitis) 2 ราย และมีภาวะอุตกั้นของท่อน้ำดี (cholestatic) 1 ราย ทำให้ INR สูงขึ้นได้จากการลดการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (33) นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า ผู้ที่เสียชีวิตส่วนใหญ่ (ร้อยละ 62.5) มีระดับอัลบูมินต่ำ (อัลบูมินเฉลี่ย  $2.9 \pm 0.7$  กรัม/เดซิลิตร) ดังนั้นผู้ที่มีภาวะ transaminitis, cholestatic รวมถึงผู้มีระดับอัลบูมินต่ำ ควรมีการปรับขนาดยา warfarin อย่างระมัดระวังและติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด ผลการศึกษานี้เป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาในประเทศไทยของ Priksri และคณะ (15) ที่พบว่า โรคตับไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

สำหรับ ปัจจัย ความดันโลหิตสูง ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง การศึกษาที่พบว่า ความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออก มักพบผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (24,34) ในการศึกษาที่ใช้เกณฑ์ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้คือความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวสูงกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท เช่นเดียวกับการประเมิน HAS-BLED (31) สำหรับการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้เป็นจำนวนน้อย (ร้อยละ 6.1 ในกลุ่มศึกษา และร้อยละ 2.1 ในกลุ่มควบคุม) และพบผู้ที่เกิดเลือดออกในสมองเพียง 9 รายคิดเป็นร้อยละ 5.5 ซึ่งให้ผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของ Priksri และคณะ (15) ซึ่งใช้เกณฑ์ความดันโลหิตสูงเช่นเดียวกัน ปัจจุบันมีหลายการศึกษาพบว่าค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองด้วย เช่นการศึกษาของ Toyada และคณะ (35) ที่พบว่า ความดันโลหิตตั้งแต่ 130/81 มิลลิเมตรปรอท มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะเป็น 2.05 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาของ Biffi และคณะ (36) ที่พบว่า ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวที่สูงเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในตำแหน่ง nonlobar ดังนั้น การศึกษาต่อไปจึงควรนำค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ร่วมด้วย สำหรับปัจจัยของอายุพบว่าไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ (14,37) แต่ก็มีบางการศึกษาพบว่า อายุมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (30,38) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มศึกษามีผู้ป่วยที่มีอายุ 81 ปีขึ้นไปเป็นจำนวนมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 17.5 และ 11.6 ตามลำดับ) และผู้ที่เสียชีวิตส่วน

ใหญ่ (ร้อยละ 75) มีอายุ 70 ปีขึ้นไป ดังนั้นในผู้สูงอายุจึงควรมีการดูแลและติดตามการใช้ยา warfarin อย่างใกล้ชิด

สำหรับการได้รับยาร่วมพบว่ายาต้านเกล็ดเลือดส่วนใหญ่คือแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม โดยมีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออกมากขึ้น 3.85 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolones, sulfonamides และ macrolides มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น 12.44 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.043$ ) เพราะยาสามารถยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 ตามลำดับ จึงมีผลเพิ่มระดับยา warfarin (39,40) สำหรับผู้ที่ได้รับยาอื่น ๆ ได้แก่ tramadol, gefitinib และ fluconazole มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 11.88 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย tramadol และ gefitinib ทำให้ INR สูงขึ้นแต่ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด (41) ส่วนยา fluconazole ยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4 ดังนั้นควรติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการให้ยาร่วมกันใน 1-2 สัปดาห์แรก (42) ส่วนยาสมุนไพรรวมทั้งผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่พบการใช้ในการศึกษานี้ได้แก่ กระเทียมอัดเม็ด ขมิ้นชัน ซึ่งมีผลต่อการลดการเกาะกันของเกล็ดเลือดจึงเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก (43) สำหรับเพชรสังฆาตจะยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 ส่งผลให้ระดับ warfarin สูงขึ้น (44) นอกจากนี้ยังพบการใช้กระชายดำซึ่งจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ามีผลเพิ่มการเปลี่ยนแปลง CYP1A1 และ CYP1A2 ด้วย (45) ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้สมุนไพรดังกล่าวร่วมกับยา warfarin

สำหรับการบริหารทางเภสัชกรรมพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการลดการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง อาจเนื่องจากจำนวนเภสัชกรไม่เพียงพอที่จะดูแลผู้ป่วยที่รับยา warfarin ได้ครอบคลุมทุกราย จึงมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่ได้รับการดูแล (ร้อยละ 21.2 ในกลุ่มศึกษา และร้อยละ 24.0 ในกลุ่มควบคุม) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้พบเภสัชกรเพียง 1 ครั้งต่อปี จึงควรหาทางเพิ่มจำนวนเภสัชกรเพื่อให้สามารถให้การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยได้อย่างครอบคลุมมากขึ้น โดยเฉพาะห้องตรวจอายุรกรรมทั่วไปซึ่งมีสัดส่วนผู้ใช้ยา warfarin และเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากที่สุด นอกจากนี้ควรมีการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทุกรายได้แก่ ผู้ที่รับยา warfarin 1-3 เดือนแรก ผู้ที่มีโรคร่วม ได้แก่ โรคมะเร็ง โลหิตจาง ไตบกพร่อง, ผู้มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกรุนแรง และควรให้ผู้ป่วยทุกรายพบเภสัชกรเป็นระยะ ๆ เพื่อให้คำแนะนำ ทบทวนการใช้ยา และติดตามการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

ส่วนผลการแยกวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ พบว่า ยาต้านเกล็ดเลือดเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากที่สุด โดยเพิ่มความเสี่ยงเป็น 9.32 เท่าของผู้ไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด สอดคล้องกับหลายการศึกษา (26, 46, 47) ส่วนปัจจัยระยะเวลาได้รับยา 1-3 เดือน โรคไตบกพร่อง โรคโลหิตจาง และโรคมะเร็ง พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเช่นเดียวกับการวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ในทุกข้อบ่งใช้ ส่วนยา corticosteroids เป็นปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์ในผู้ป่วยกลุ่มภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาได้รับยา corticosteroids มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการบรรเทาโรคถุงลมโป่งพอง และโรคไตบกพร่องเรื้อรัง (48) ยา corticosteroids ส่งผลให้ระดับ INR มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย (49) สำหรับปัจจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่แตกต่างจากการวิเคราะห์ในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ คือ ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือภาวะเลือดออกรุนแรง อาจเนื่องมาจากผู้มีประวัติเกิดเลือดออกในกลุ่มศึกษาของกลุ่มภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมีจำนวนน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มใหญ่เล็กน้อย (ร้อยละ 19.5 และ ร้อย 21.2 ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยนี้พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ด้วยการถดถอยแบบ univariate (OR=3.36; 95%CI: 1.49-7.54), P=0.003) และมีหลายการศึกษาที่พบว่า ปัจจัยประวัติการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะ (24-26,31,50) ดังนั้นปัจจัยนี้จึงเป็นอีกปัจจัยที่ควรให้ความสำคัญในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงด้วย

การศึกษานี้เก็บข้อมูลในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษาในการขยายผลการศึกษาไปยังผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

โดยสรุป ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา warfarin ในการศึกษานี้ ได้แก่ ระยะเวลารับยา 1-3 เดือนแรก โรคร่วมได้แก่ โรคไตบกพร่อง โรคโลหิตจาง โรคมะเร็ง รวมทั้งมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกรุนแรง เกสัชกรควรเฝ้าระวัง ติดตาม และให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นพิเศษ รวมทั้งควรเฝ้าระวังผู้ที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด และแนะนำผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่ม NSAIDs,

quinolones, sulfonamides และ macrolides รวมทั้งยาอื่น ๆ ได้แก่ tramadol, gefitinib, fluconazole, สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่าง ๆ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

#### ข้อเสนอแนะ

การศึกษาครั้งต่อไปควรเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและประเมินผลของการให้บริบาลทางเภสัชกรรมที่มีรูปแบบครอบคลุมมากขึ้น เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลบางอย่างได้ครบถ้วน เช่น ข้อมูลการรับยาร่วม ความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งอาจมีผลต่อการรักษา และควรเพิ่มขนาดตัวอย่างให้มากขึ้น เพื่อให้เห็นความสัมพันธ์ของบางปัจจัย เช่น โรคไตบกพร่อง และอาจนำปัจจัยทางพันธุกรรมมาวิเคราะห์ร่วมด้วย เช่น CYP2C9 แต่ทั้งนี้ควรคำนึงถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วย นอกจากนี้ควรศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปีด้วย

#### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เวชระเบียนที่ให้ความอนุเคราะห์และให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล และขอขอบคุณเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ในคลินิก warfarin โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้ข้อมูลต่าง ๆ และให้ความช่วยเหลือทำให้การศึกษาวิจัยมีความสมบูรณ์ และสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

#### เอกสารอ้างอิง

- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl): 7S–47S.
- Whitlock R, Sun J, Fremes S, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 576s-600s.
- Holbrook A, Schulman S, Witt D, et al. Evidence based management of anticoagulant therapy:

- antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152s-184s.
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 278s-325s.
  5. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 1756-7.
  6. Argeno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulation therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e44S-e88S.
  7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009; 361: 1139-51.
  8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2013; 65: 883-91.
  9. Riaz H, Alansari SA, Khan MS, Riaz T, Raza S, Luni FK, et al. Safety and use of anticoagulation after aortic valve replacement with bioprostheses: A Meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 294-302.
  10. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol* 2011; 3: 351-8.
  11. Tantiviyavanit J, Chaiyasu J. Effects of pharmaceutical care on patients taking warfarin at Pattani hospital. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2013; 5: 108-19.
  12. Leekcharoen S, Anantachoti P. An evaluation of pharmacist counseling to patients receiving warfarin at Samutprakarn Hospital. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal* 2011; 6: 91-9.
  13. Thongarporn S. Adverse drug reaction from warfarin usage in Songkhla patients [Master thesis]. Song khla. Prince of Songkla University; 2012.
  14. Pengtham U. Factors affecting major bleeding in warfarin patients. *Lampang Medical Journal* 2008; 29: 59-66.
  15. Priksri W, Rattanavipanon W, Seajear W, Tanya saensook K, Prommintikul A, Chulavatnatol S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of warfarin-associated major bleeding in Thai population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28: 942-50.
  16. Wangnirattisai N, Supakul S, Arunmanakul P. Effects of pharmaceutical care in patients receiving warfarin from the warfarin clinic at Sawanpracharak hospital. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2018; 10: 120-8.
  17. Saokaew S, nathisuwan S, Chaiyakunapruk N. Anticoagulation control of pharmacist- managed collaborative care versus usual care in Thailand. *Int J Clin Pharm* 2011; 34: 105-12.
  18. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Effectiveness of pharmacist participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2418-27.
  19. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.
  20. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal

- products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 202-4.
21. Peduzzi P, Concato J, Kember E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1373-79.
  22. Jun M, James MT, Manns B, Quinn RR, Ravani P, Tonello M, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: Population based observational study. *BMJ* 2015; 350: h246.
  23. Bonde AN, Lip YH, Kamper AL, Staerk L, Torp-pederson C, Gislason G, et al. Renal function, Time in therapeutic range and outcomes in warfarin-treated atrial fibrillation patients: A retrospective analysis of nationwide registries. *Thromb Haemost* 2017; 117: 2291-9.
  24. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-9.
  25. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395-401.
  26. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 891-90.
  27. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Predictive factors for bleeding during treatment with rivaroxaban and warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation-Subgroup analysis of J-ROCKET AF. *J Cardiol* 2016; 68: 523-8.
  28. Feinstein DI. Disseminated intravascular coagulation in patients with solid tumors. *Oncology* 2015; 29: 96-102.
  29. Giunta G. Case report: Adverse Interaction between capecitabine and warfarin resulting in altered coagulation parameters: A review of literature starting from a case report. *Case Rep Med* 2010; Article ID 426804.
  30. Poli D, Antonucci E, Testa S, Toso A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonists treatment. *Circulation* 2011; 124: 824-9.
  31. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
  32. Hankey GJ, Steven SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban. *Stroke* 2014; 45: 1304-12.
  33. Khoury T, Ayman AR, Cohen J, Daher S, Shmuel C, Mizrahi M. The complex role of anticoagulation in cirrhosis: An updated review of where we are and where we are going. *Digestion* 2016; 93: 149-59.
  34. Ma M, Meretoja A, Churilov L, Sharma GJ, Christensen S, Liu X, et al. Warfarin associated intracerebral hemorrhage: Volume, anticoagulation intensity and location. *J Neurol Sci* 2013; 332: 75-9.
  35. Toyada K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: The bleeding with antithrombotic therapy (BAT) study. *Stroke* 2010; 41: 1440-44.
  36. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 314: 904-12.

37. Uygungul E, Ayrik C, Narci H, Erdogan S, Toker I, Demir F et al. Determining risk factors of bleeding in patients on warfarin treatment. *Adv Hematol* 2014; ArticleID369084: 1-5.
38. Chi Chen W, Chen YH, Hsu PI, Tsay FW, Chan HH, Cheng JS, et al. Gastrointestinal hemorrhage in warfarin anticoagulated patients: Incidence, risk factor, management and outcome. *Biomed Res Int* 2014; Article ID 463767: 1-7.
39. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin-Fluoroquinolones, Sulfonamides, or Azole antifungals interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 581-8.
40. Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. Drug interactions involving warfarin: Practice tool and practice management tips. *CPJ/RPC* 2011; 144 : 21-25.e5.
41. Savage R. Evidence for tramadol-warfarin interaction. *ADR Update* 2006; 27: 23-24.
42. Bungard TJ, Gardner L, Archer SL, Hamilton P, Ritchie B, Tymchak W et al. Evaluation of pharmacist managed anticoagulation clinic: Improving patient care. *Open Med* 2009; 3e16-21.
43. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; Article ID 463767.
44. Dilokthornsakul P, Hamkratok J, Kerdpheng W, Sritammasiri T, Pisutthanun S, Pekthong D et al. An in vitro, herb-drug interaction study of Thai herbal medicine: Inhibition potential on drug-metabolizing enzymes. In: Department of Research Administration. 12th Nareusuan Research Conference: Research and innovation for development of the country. Proceedings of the 12th Nareusuan Research Conference; 2016 Jul 21-22; Pisanulok, Thailand. Pisanulok: Nareusuan University 2016; 650-9.
45. Mekjaruskul, C, Jay M, Sripanidkulchai B. Modulatory effects of *Kaempferia parviflora* extract on mouse hepatic cytochrome P450 enzymes. *J Ethno pharmacol* 2012; 141: 831-9.
46. Ho L, Siu CW, Yue WS, Lau CP, Lip GY, Tse HF. Safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in Chinese patients with concomitant atrial fibrillation and hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 304-10.
47. Rohla M, Weiss TW, Pecen 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, multicenter observational PREvention of thromboembolic events-European registry in atrial fibrillation (PREFER in AF). *BMJ* 2019: e022478.
48. Ferreira C, Providencia R, Ferreira MJ, Goncaves LM. Atrial fibrillation and non-cardiovascular disease: A systematic review. *Arq Bras Cardiol* 2015; 105: 519-26.
49. Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison D. Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2101-6.
50. Guo YT, Zhang Y, Shi XM, Shan ZL, Wang CJ, Wang YT, et al. Assessing bleeding risk in 4824 Asian patients with atrial fibrillation: The Beijing PLA Hospital Atrial Fibrillation Project. *Sci Rep* 2016; 6: 31755. doi: 10.1038/srep31755.