

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน: การศึกษาจากผลไปหาเหตุชนิดจับคู่แบบหลายศูนย์

ภัทรพร สิริภัทรชัย¹, อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต¹, วรุณี รุ่งประดับวงศ์^{2,3}, ธัชพงศ์ งามอุโฆษ⁴, ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล¹

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²สาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

⁴สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา rivaroxaban **วิธีการ:** งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากผลไปหาเหตุชนิดจับคู่แบบหลายศูนย์ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา rivaroxaban ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่าง 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2564 กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจับคู่ 1:1 ด้วยเพศและอายุ การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกด้วยสถิติการถดถอยโลจิสติกพหุคูณ **ผลการวิจัย:** กลุ่มตัวอย่าง 182 คน แบ่งเป็นกลุ่มศึกษาคือผู้ที่เกิดภาวะเลือดออก 91 คน ประกอบด้วยภาวะเลือดออกรุนแรง 20 คน ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก 45 คน และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง 26 คน กลุ่มควบคุมคือผู้ที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก 91 คน ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR: 11.23, 95%CI= 3.94, 31.97; P<0.001) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (adjusted OR: 2.22, 95%CI = 1.01, 4.89; P=0.047) เมื่อควบคุมขนาดยา rivaroxaban ต่อวัน การทำงานของไต ขนาดยาไม่เหมาะสม กรณีขนาดยาสูงเกิน ภาวะโลหิตจาง และอันตรกิริยาระหว่างยาร่วมด้วย **สรุป:** ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา rivaroxaban ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกและระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวจึงควรได้รับการดูแลติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกและเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยา rivaroxaban

คำสำคัญ: ภาวะเลือดออก ไรวาร์อกซาแบน หัวใจห้องบนเต้นระริก

รับต้นฉบับ: 8 ส.ค. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 7 ก.ย. 2565, รับลงตีพิมพ์: 10 ก.ย. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน

กรุงเทพมหานคร 10330 E-mail: alisara.s@pharm.chula.ac.th

Factors Affecting Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Rivaroxaban : A Multicenter Matched Case-Control Study

Pattaraporn Siripattarachai¹, Alisara Sangviroon Sujarit¹, Voravut Rungpradubvong^{2,3},
Tachapong Ngarmukos⁴, Thitima Wattanavijitkul¹

¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

³Cardiac center, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

⁴Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Objective: To investigate factors affecting bleeding in patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban.

Methods: This research was a multicenter, matched case-control study. Data were collected from patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban at King Chulalongkorn Memorial Hospital and Ramathibodi Hospital from October 1, 2013 to September 30, 2021. Case-control pairs were matched (1:1) with gender and age. The factors affecting bleeding were analyzed using multiple logistic regression. **Results:** A total of 182 patients were divided into two groups. Ninety-one case-patients with bleeding consisted of 20 patients with major bleeding, 45 patients with clinically relevant non-major bleeding and 26 patients with minor bleeding. The control group was 91 patients without bleeding. Factors significantly affecting bleeding included history of bleeding (adjusted OR: 11.23, 95%CI= 3.94, 31.97; P < 0.001) and hypoalbuminemia (adjusted OR: 2.22, 95%CI=1.01, 4.89; P = 0.047) after adjusted with rivaroxaban daily dose, creatinine clearance, inappropriate dose with too high dose, anemia, and drug interactions. **Conclusion:** Factors affecting bleeding in patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban were history of bleeding and hypoalbuminemia. Therefore, patients with these factors should be monitored to reduce risk of bleeding and improve safety of rivaroxaban use.

Keywords: bleeding, rivaroxaban, atrial fibrillation

บทนำ

ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก เป็นปัญหาสุขภาพที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองหรือส่วนอื่น ๆ ในร่างกาย ส่งผลทำให้เกิดความทุพพลภาพหรือเสียชีวิต โดยความชุกของการเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกจะเพิ่มขึ้นตามอายุ (1) ในปี ค.ศ. 2017 พบผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกจำนวน 37.57 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 0.51 ของประชากรโลก ผู้ที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ร้อยละ 80 เป็นผู้มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยโรคนี้มีแนวโน้มเพิ่มจำนวนมากขึ้น (2, 3) มีการศึกษาคาดการณ์ว่าจะมีจำนวนผู้ป่วยในเอเชียเพิ่มมากขึ้นเป็น 72 ล้านคนในปี ค.ศ. 2050 (4) ในประเทศไทยมีการรายงานระบาดวิทยาเมื่อ ค.ศ. 1999 พบผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกเป็นร้อยละ 0.36 ของประชากร (5) และในปี ค.ศ. 2016 มีการศึกษาหาความชุกสำหรับผู้สูงอายุที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก พบเป็นร้อยละ 1.9 ของประชากร (1) ซึ่งปัจจุบันสังคมไทยก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุจึงอาจมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น

ตามแนวทางการรักษาโรคหัวใจห้องบนเต้นระริก ระดับนานาชาติ AHA/ACC 2019 (American Heart Association/American College of Cardiology 2019) และ ESC 2020 (European Society of Cardiology 2020) แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (6, 7) การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด vitamin-K antagonist (warfarin) กับ non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) พบว่า การใช้ NOACs มีผลในทางคลินิกที่เหนือกว่าการใช้ warfarin ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและมีแนวโน้มพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าการใช้ warfarin กรณีผู้ป่วยไม่ได้เปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือไม่มีโรคลิ้นหัวใจไม่ทึบตีบรุนแรง (8) ปัจจุบันแนวทางการรักษาภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกจึงแนะนำให้ใช้ NOACs มากกว่าการใช้ warfarin (6, 7)

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดย Ruff และคณะในปี ค.ศ. 2014 เปรียบเทียบประสิทธิภพ (efficacy) และความปลอดภัยของการใช้ NOACs ได้แก่ dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban กับ การใช้ warfarin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก โดยรวบรวมงานวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่ชนิดทดลองแบบ

สุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 4 ฉบับ พบว่ามีผู้ป่วยใช้ยา NOACs 42,411 คน และใช้ยา warfarin 29,272 คน พบว่า NOACs ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ดีดีกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.81, 95%CI= 0.73 – 0.91; P<0.001) และพบว่าผู้ที่ใช้ apixaban หรือ edoxaban เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) น้อยกว่าผู้ที่ใช้ warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.71, 95%CI= 0.61 – 0.81; P<0.0001 และ RR 0.80, 95%CI= 0.71–0.90; P=0.002 ตามลำดับ) แต่พบว่าผู้ที่ใช้ dabigatran หรือ rivaroxaban เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างจากผู้ที่ใช้ warfarin (RR 0.94, 95%CI= 0.82 – 1.07; P=0.34 และ RR 1.03, 95%CI= 0.90 – 1.18; P=0.72 ตามลำดับ) (9)

rivaroxaban มีกลไกยับยั้ง Factor Xa โดยตรง จึงมีผลต้านการแข็งตัวของเลือด (10) ปัจจุบัน rivaroxaban มีแนวโน้มการใช้ที่เพิ่มมากขึ้นเนื่องจากบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง แต่พบอุบัติการณ์เกิดเลือดออกสูงที่สุดในกลุ่ม NOACs งานวิจัยของพัชรินทร์ มิตระสันติสุข และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาล 9 แห่งในประเทศไทยพบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากการใช้ rivaroxaban กรณีใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก 4.53 ต่อ 100 คนปี (11) และปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะสำหรับ rivaroxaban (12) งานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาตัวยา rivaroxaban มีรายงานการศึกษาในต่างประเทศได้แก่ สหรัฐอเมริกา อังกฤษ และในเอเชียได้แก่ ญี่ปุ่น (13-17) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา rivaroxaban ได้แก่ ระดับ peak anti-Xa อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปีหรือ 5 ปี อายุ ≥ 65 ปี การมี CrCl < 30 mL/min การทำงานของตับบกพร่อง โรคหลอดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะความดันโลหิตสูงชนิดควบคุมไม่ได้ โรคร่วมเบาหวาน การได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด การใช้ aspirin 81 – 325 mg ร่วม ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก และการดื่มแอลกอฮอล์ > 80 กรัมแอลกอฮอล์ต่อวัน แต่ยังไม่พบความขัดแย้งของข้อมูลในปัจจุบัน เช่น การพบปัจจัยการทำงานของตับบกพร่อง โรคหลอดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะความดันโลหิตสูงชนิดควบคุมไม่ได้ โรคร่วมเบาหวาน ซึ่งบางงานวิจัยพบว่ามีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางตรงข้ามบางงานวิจัยไม่พบว่ามีผล (13-17) ประกอบกับปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด

ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยชาวไทย งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา rivaroxaban ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับการรักษา ดูแล ให้คำแนะนำผู้ป่วยที่มีปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกอย่างใกล้ชิดเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกและช่วยเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยา rivaroxaban

วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยจากผลไปหาเหตุชนิดจับคู่แบบหลายศูนย์ (multicenter, matched case-control study) การศึกษานี้เก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากผลไปหาเหตุเนื่องจากการเกิดภาวะเลือดออกเป็นเหตุการณ์ที่พบน้อยจึงเริ่มต้นจากผลลัพธ์ย้อนกลับไปหาสาเหตุ การศึกษาผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่รับรอง 0175/2022 และ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่รับรอง COA. MURA2022/177

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมายคือผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา rivaroxaban ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่าง 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2564 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย คือ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก และรับประทานยา rivaroxaban ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์

ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการวิจัย คือ 1) ผู้ป่วยที่เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ทำให้ข้อมูลไม่เพียงพอต่อการนำไปวิเคราะห์ เช่น ผู้ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลครั้งแรก ผู้ที่มีข้อมูลประวัติการรักษาน้อยกว่า 1 ปี 2) ผู้ที่มีโรคหรือภาวะที่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากการผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการวินิจฉัยโดยแพทย์ในช่วง 1 ปีก่อนหน้า ได้แก่ 2.1) ผู้ที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 90,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร 2.2) ผู้ที่มีโรคหรือภาวะเกี่ยวกับจำนวนของเกล็ดเลือดต่ำหรือทำงานผิดปกติ (18) ได้แก่ โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (immune thrombocytopenia; ITP) โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic leukemia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการได้รับยา

เคมีบำบัดที่มีผลกดไขกระดูก และภาวะเลือดออกง่ายจากการทำงานผิดปกติของเกล็ดเลือด (acquired platelet dysfunction with eosinophilia; APDE) 2.2) ผู้ที่มีโรคหรือภาวะเกี่ยวกับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีปริมาณลดลง (18) ได้แก่ โรคฮีโมฟีเลียเอ (hemophilia A) และ โรคฮีโมฟีเลียบี (hemophilia B) ที่เกิดจากการขาดแฟกเตอร์แปดและเก้าตามลำดับ ซึ่งเป็นแฟกเตอร์ที่ใช้ในกระบวนการการแข็งตัวของเลือด โรควอนวิลเลแบรนต์ซึ่งเป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม (von Willebrand disease; vWD) 3) มีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นร่วมใน 1 สัปดาห์ก่อนหน้าเนื่องจากการเกิดภาวะเลือดออกอาจเกิดจากสาเหตุการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น และ 3) ภาวะเลือดออกที่เกิดบริเวณแผลผ่าตัดภายหลังเข้ารับการผ่าตัดในระยะเวลา 1 สัปดาห์

กลุ่มตัวอย่างถูกเลือกจากประชากรเป้าหมายที่ผ่านเกณฑ์โดยวิธีการสุ่มตามเกณฑ์จงใจ (purposive sampling) กลุ่มศึกษา (case) คือ ผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกหากผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 1 ครั้ง การศึกษาเลือกเก็บข้อมูลในครั้งล่าสุด เนื่องจากคาดว่าจะมีข้อมูลครบถ้วนที่สุดและป้องกันการเก็บข้อมูลซ้ำในผู้ป่วยรายเดียว การค้นหากลุ่มศึกษาทำโดยสืบค้นจากรหัส ICD10 haemorrhagic disorder due to circulating anticoagulants และการค้นหาประวัติที่ระบุในเวชระเบียน และจัดระดับความรุนแรงของการเกิดเลือดออกตาม ISTH criteria (19)

กลุ่มควบคุม (control) คือ ผู้ที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก โดยเลือกจากคนที่เข้ารับการตรวจรักษาวินิจฉัยกับกลุ่มศึกษาหรือวันใกล้เคียงที่สุด (index date) ณ โรงพยาบาลเดียวกัน จำนวน 1 คน ต่อกลุ่มศึกษา 1 คน โดยทำการจับคู่ด้วยปัจจัยเพศและอายุ เนื่องจากอาจเป็นปัจจัยกวนซึ่งส่งผลต่อผลลัพธ์ หากพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากเกินกว่าจำนวนที่ต้องการจะเลือกกลุ่มควบคุมโดยวิธีการสุ่มอย่างเป็นระบบ (systematic random sampling)

ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรสำหรับรูปแบบการวิจัยจากผลไปหาเหตุชนิดจับคู่ ดังนี้ (20)

$$n_{\text{case}} = \frac{\left[\frac{Z_{1-\alpha/2}(1 + OR) + 2Z_{1-\beta}\sqrt{OR}}{OR - 1} \right]^2}{2Mk(OR + 1)p_1(1 - p_1)}$$

p₁ คือ สัดส่วนการสัมผัสปัจจัยของกลุ่มศึกษา; k = 1/[1 + (OR - 1)p₁; α หรือความคลาดเคลื่อนชนิด

ที่หนึ่งเท่ากับ 0.05; $Z_{0.975} = 1.96$; β หรือหรือความคลาดเคลื่อนชนิดที่สองเท่ากับ 0.20; $Z_{0.80} = 0.84$ และ $M=1$ (กลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมเท่ากับ 1:1)

ปัจจัยที่ต้องการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 12 ปัจจัย จึงเลือกปัจจัยที่มีความสำคัญที่สุด ได้แก่ ค่าการทำงานของไต (CrCl) เนื่องจากเป็นปัจจัยเดียวที่ใช้ในการปรับขนาดยา rivaroxaban งานวิจัยก่อนหน้าของ Sakaguchi และคณะ (16) รายงานว่า ในผู้ที่มี $CrCl < 30$ mL/min พบในผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกคิดเป็นสัดส่วน (p_1) = 0.59, OR = 2.60 ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ในกลุ่มศึกษาจำนวน 84 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 84 คน

ขนาดตัวอย่างในการวิเคราะห์ทางสถิติ multiple logistic regression ควรมีอย่างน้อย 10 รายต่อ 1 ตัวแปรที่ศึกษา (21) โดยการวิจัยนี้ศึกษาทั้งหมด 12 ปัจจัย กลุ่มตัวอย่างจึงควรมีอย่างน้อย 120 คน งานวิจัยนี้จึงเก็บข้อมูลจากกลุ่มศึกษาจำนวน 84 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 84 คน รวมจำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 168 คน

ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่อยู่ในฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล กลุ่มศึกษาสัมพันธ์กับปัจจัยที่ศึกษา ก่อนเกิดผลลัพธ์ ปัจจัยที่ศึกษาทั้งหมด 12 ปัจจัย ได้แก่ ขนาดยา ใช้ข้อมูล ณ index date การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน อันตรกิริยาระหว่างยาจากประวัติย้อนหลังใน 2 สัปดาห์นับจาก index date ค่าการทำงานของไต (CrCl) ระดับอัลบูมินในเลือด ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือด โรคเบาหวาน ภาวะโลหิตจาง ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง และประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ทั้งนี้ใช้ข้อมูลจากประวัติย้อนหลัง 1 ปี นับจาก index date โดยหากเป็นผลตรวจทางห้องปฏิบัติการใช้ค่าที่ใกล้ index date มากที่สุด ปัจจัยที่ศึกษาอ้างอิงจากเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงการเกิดเลือดออก HAS-BLED เป็นหลัก รวมถึงพิจารณาจากเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา rivaroxaban และงานวิจัยก่อนหน้าที่ศึกษาหาความสัมพันธ์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกและได้รับยา rivaroxaban

ในการศึกษานี้ อันตรกิริยาระหว่างยา หมายถึง การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยากลุ่ม antiplatelets หรือ NSAIDs หรือ CYP 3A4 inhibitors หรือ P-gp inhibitors

ได้แก่ amiodarone, dronedarone, clarithromycin, erythromycin, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, verapamil หรือ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ได้แก่ fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram หรือ serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ได้แก่ venlafaxine, desvenlafaxine และ duloxetine

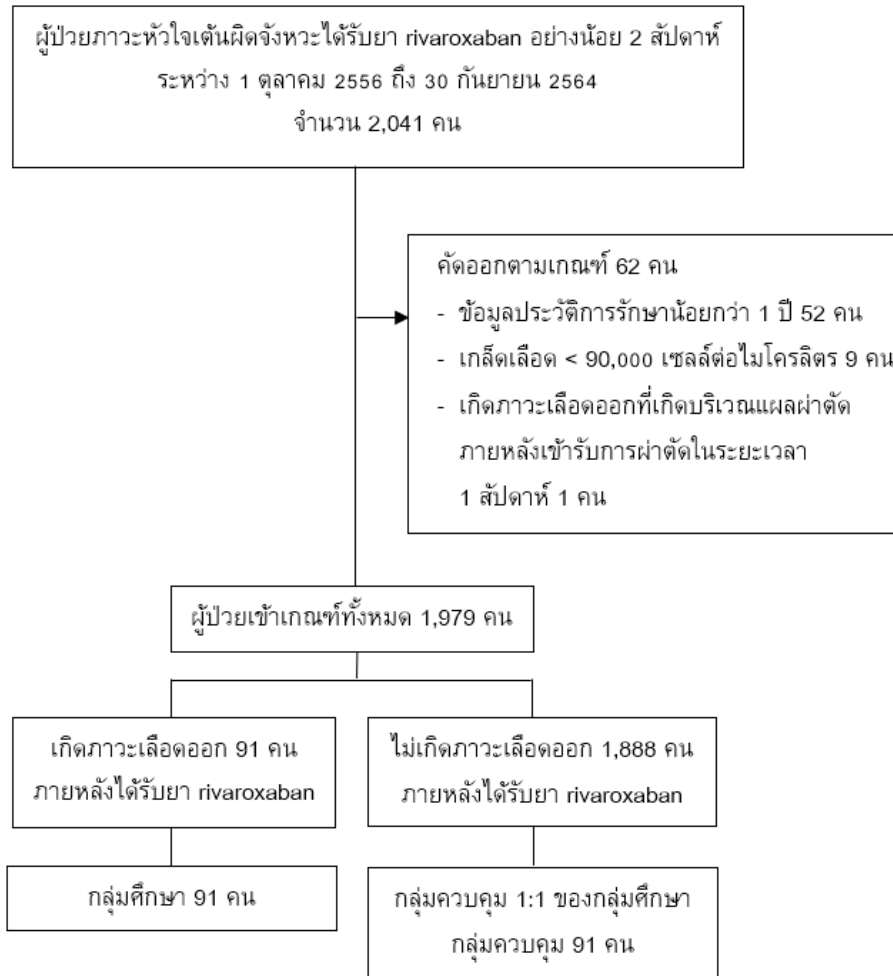
ผู้วิจัยประเมินการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงตาม ISTH criteria (19) โดยพิจารณาจากข้อมูลในเวชระเบียนและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การวินิจฉัยของแพทย์ การเสียชีวิตจากการเกิดภาวะเลือดออก ตำแหน่งที่เกิดเลือดออก ระดับฮีโมโกลบิน และข้อมูลการได้รับเลือด

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 22 (SPSS Co., Ltd, Bangkok Thailand) การนำเสนอข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมใช้ McNemar's test การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกแบบ univariate ใช้ logistic regression และเลือกตัวแปรที่มีค่า $P < 0.25$ (22) และตัวแปรที่สำคัญมาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression เพื่อทำนายการเกิดภาวะเลือดออก โดยแสดงผลค่า matched odds ratio และ adjusted odds ratio ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่น 95% และระดับนัยสำคัญทางสถิติพิจารณาที่ $P < 0.05$

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยารivaroxaban ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลรามารินทร์ระหว่าง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2564 มีจำนวน 2,041 คน ถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจำนวน 62 คน ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์เป็นประชากรเป้าหมายทั้งหมดจำนวน 1,979 คน แบ่งเป็นผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกหรือกลุ่มศึกษา 91 คนและไม่เกิดภาวะเลือดออกจำนวน 1,888 คน การเลือกกลุ่มควบคุมเลือกแบบสุ่มอย่างเป็นระบบจากนั้นจับคู่ตามเพศและอายุให้ได้กลุ่มศึกษา 1 คน ต่อกลุ่มควบคุม 1 คน จึงได้กลุ่มควบคุม จำนวน 91 คน



รูปที่ 1. การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

รวมทั้งหมดมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 182 คน ดังแสดงตามรูปที่ 1 และข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงตามตารางที่ 1

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแต่ละปัจจัย (univariate logistic regression) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (matched OR: 2.85, 95%CI= 1.45, 5.59; P = 0.002) ภาวะโลหิตจาง (matched OR: 2.24, 95%CI= 1.23, 4.05; P = 0.008) ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (matched OR: 11.26, 95%CI= 4.16, 30.44; P < 0.001) และ อันตรกิริยาระหว่างยา (matched OR: 2.02, 95%CI= 1.05, 3.89; P = 0.035)

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุคูณ (multiple logistic regression) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (adjusted OR: 2.22, 95%CI= 1.01, 4.89; P =

0.047) และประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR: 11.23, 95%CI= 3.94, 31.97; P < 0.001) เมื่อควบคุมขนาดยา rivaroxaban ต่อวัน การทำงานของไต ขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน ภาวะโลหิตจาง และอันตรกิริยาระหว่างยาร่วมให้คงที่ ดังแสดงตามตารางที่ 2

การเกิดภาวะเลือดออก

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกจำนวน 91 คน ประกอบด้วยผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 20 คน การเกิดเลือดออกรุนแรงส่วนใหญ่ ได้แก่ เลือดออกในสมองและเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นนอก รองลงมาคือ เลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically relevant non-major bleeding; CRNMB) 45 คน การเกิดเลือดออก CRNMB ส่วนใหญ่ ได้แก่ ปัสสาวะเป็นเลือด ส่วนภาวะเลือดออกไม่รุนแรงพบ 26 คน การเกิดเลือดออกส่วนใหญ่คือเลือดออกตามไรฟันและเลือดกำเดาไหล

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 182 คน)

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา (n = 91) (เกิดภาวะเลือดออก)	กลุ่มควบคุม (n = 91) (ไม่เกิดภาวะเลือดออก)	P
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			
หญิง	50 (54.9)	50 (54.9)	1.000 ¹
ชาย	41 (45.1)	41 (45.1)	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	75.9 (11.0)	75.9 (11.0)	1.000 ²
น้ำหนัก (kg), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	60.7 (13.6)	62.7 (14.4)	0.337 ²
CHA ₂ DS ₂ -VASc, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	0.611 ³
คะแนน 0 – 1, จำนวน (ร้อยละ)	0 (0.0)	4 (4.4)	NA
คะแนน ≥ 2 , จำนวน (ร้อยละ)	91 (100.0)	87 (95.6)	
HAS-BLED, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)	3 (2, 4)	2 (1, 3)	0.001 ³
คะแนน 0 – 2, จำนวน (ร้อยละ)	28 (30.8)	53 (58.2)	0.007 ¹
คะแนน ≥ 3 , จำนวน (ร้อยละ)	63 (69.2)	38 (41.8)	
ขนาดยา rivaroxaban ต่อวัน (mg), จำนวน (ร้อยละ)			
10 mg	12 (13.2)	6 (6.6)	0.031 ¹
15 mg	49 (53.8)	48 (52.7)	
20 mg	30 (33.0)	37 (40.7)	
ระยะเวลาการใช้อยา rivaroxaban (เดือน), มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)	15.3 (4.9, 32.4)	9.13 (3.9, 23.1)	0.038 ³
ค่าการทำงานของไต; CrCl (ml/min) , จำนวน (ร้อยละ)			
≥ 30 ml/min	75 (82.4)	84 (92.3)	0.022 ¹
< 30 ml/min	16 (17.6)	7 (7.7)	
ขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน ^s , จำนวน (ร้อยละ)	5 (5.5)	10 (11.0)	0.065 ¹
ขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาดำเกิน, จำนวน (ร้อยละ)	26 (28.6)	25 (27.5)	1.000 ¹
การทำงานของตับบกพร่อง ^T , จำนวน (ร้อยละ)	5 (5.5)	4 (4.4)	1.000 ¹
ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ, จำนวน (ร้อยละ)	36 (39.6)	17 (18.7)	0.002 ¹
โรคความดันโลหิตสูง, จำนวน (ร้อยละ)	81 (89.0)	75 (82.4)	0.238 ¹
ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท, จำนวน (ร้อยละ)	32 (35.2)	28 (30.8)	0.635 ¹
ภาวะหัวใจล้มเหลว, จำนวน (ร้อยละ)	21 (23.1)	22 (24.2)	1.000 ¹
HFrEF, จำนวน (ร้อยละ)	9 (9.9)	10 (11.0)	1.000 ¹
HFmrEF, HFpEF, จำนวน (ร้อยละ)	12 (13.2)	12 (13.2)	1.000 ¹
โรคหลอดเลือด, จำนวน (ร้อยละ)	27 (29.7)	25 (27.5)	0.855 ¹
โรคไขมันในเลือดสูง ^A , จำนวน (ร้อยละ)	52 (57.1)	54 (59.3)	0.877 ¹
โรคเบาหวาน [#] , จำนวน (ร้อยละ)	24 (26.4)	23 (25.3)	1.000 ¹
ภาวะโลหิตจาง [†] , จำนวน (ร้อยละ)	57 (62.6)	39 (42.9)	0.012 ¹
โรคเมะเร็ง, จำนวน (ร้อยละ)	9 (9.9)	8 (8.8)	1.000 ¹
ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง; stroke, จำนวน (ร้อยละ)	33 (36.3)	26 (28.6)	0.337 ¹
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก, จำนวน (ร้อยละ)	36 (39.6)	5 (5.5)	< 0.001 ¹

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 182 คน) (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา (n = 91) (เกิดภาวะเลือดออก)	กลุ่มควบคุม (n = 91) (ไม่เกิดภาวะเลือดออก)	P
อันตรกิริยาระหว่างยา, จำนวน (ร้อยละ)	33 (36.3)	20 (22.0)	0.061 ¹
antiplatelets or NSAIDs, จำนวน (ร้อยละ)	19 (20.9)	12 (13.2)	0.230 ¹
CYP 3A4 หรือ P-gp inhibitors, จำนวน (ร้อยละ)	10 (11.0)	6 (6.6)	0.454 ¹
SSRIs หรือ SNRIs, จำนวน (ร้อยละ)	5 (5.5)	3 (3.3)	0.727 ¹

1; McNemar's test, 2; Dependent t-test, 3; Wilcoxon signed ranks test

CrCl; Creatinine clearance, HFrEF; Heart failure with reduced ejection fraction, HFmrEF; Heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFpEF; Heart failure with preserved ejection fraction

π การทำงานของตับบกพร่อง คือ พบภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ระดับแข็ง หรือ bilirubin > 2xULN หรือ AST/ALT/ALP >3xULN

Δ โรคไขมันในเลือดสูงคือคอเลสเตอรอลหรือไตรกลีเซอไรด์สูง

โรคเบาหวานคือ T1DM หรือ T2DM

§ การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูง คือ การได้รับขนาดยาสูงเกินกว่าขนาดยามาตรฐานที่แนะนำ โดยขนาดยารivaroxaban ที่แนะนำในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกคือ 20 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มี CrCl มากกว่า 49 mL/min และ 15 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มี CrCl 15 - 49 mL/min (6) การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมในกรณีขนาดยาสูงจึงหมายถึงผู้ที่ไม่ได้รับการปรับลดขนาดยาตามการทำงานของไต ได้แก่ การได้รับขนาดยา 20 มิลลิกรัมต่อวันในขณะที่มี CrCl น้อยกว่าหรือเท่ากับ 49 mL/min รวมถึงผู้ที่ใช้ยา กรณีมีข้อห้ามใช้ที่ CrCl < 15 mL/min

† ภาวะโลหิตจางคือภาวะที่มีระดับฮีโมโกลบิน (Hb) ต่ำกว่า 13 g/dL ในเพศชาย และต่ำกว่า 12 g/dL ในเพศหญิง (23)

NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drugs รวบรวม traditional NSAIDs (non-selective COX inhibitors) และ selective / specific COX-2 inhibitors ทั้งหมด, CYP 3A4 inhibitors; ยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4, P-glycoprotein inhibitors; ยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein, SSRIs; selective serotonin reuptake inhibitors, SNRIs; Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

การอภิปรายผล

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยารivaroxaban โดยใช้สถิติ multiple logistic regression เมื่อควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกแล้วพบว่า ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกและระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ มีผลต่อการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากที่สุด คือ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก โดยพบว่าผู้ที่มีประวัติการเกิดเลือดออกมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 11.23 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR: 11.23, 95%CI=3.94, 31.97; P<0.001) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้าของ Sakuma และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 (17) อย่างไรก็ตามปัจจัยเรื่องประวัติการเกิดเลือดออกไม่สามารถควบคุมหรือปรับเปลี่ยนได้ ทำได้เพียงการติดตาม ให้คำแนะนำ และเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

งานวิจัยนี้พบว่าผู้ที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำจะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 2.22 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR: 2.22, 95%CI= 1.01, 4.89; P = 0.047) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้าของ Wojakowski และคณะ ปี ค.ศ. 2020 ที่พบว่า ระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ที่เกิดเลือดออกมีค่าต่ำกว่าผู้ที่ไม่เกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ใช้ยารivaroxaban ในทุกข้อบ่งใช้ (24) และเนื่องจาก rivaroxaban จับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 92 - 95 โปรตีนที่มีปริมาณมากที่สุดในน้ำเลือด คือ อัลบูมิน (ร้อยละ 50 -60) (10) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำมีผลทำให้มียาที่เป็นอิสระซึ่งไม่จับกับโปรตีนปริมาณเพิ่มสูงขึ้นในเลือดและนำไปสู่การเกิดภาวะเลือดออก การติดตามระดับอัลบูมินจึงอาจมีประโยชน์ในการติดตามเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกการใช้ยารivaroxaban ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยอัลบูมินในเลือดต่ำ การเสริมอัลบูมินจากการให้ผู้ป่วยรับประทานไข่

ตารางที่ 2. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ปัจจัย	กลุ่มศึกษา (n = 91)	กลุ่มควบคุม (n = 91)	univariate analysis [†]		multivariable analysis [‡]	
	จำนวน (ร้อยละ)		matched OR (95%CI)	P	adjusted OR (95%CI)	P
ขนาดยา						
10 mg	12 (13.2)	6 (6.6)	กลุ่มอ้างอิง		กลุ่มอ้างอิง	
15 mg	49 (53.8)	48 (52.7)	0.51 (0.18, 1.47)	0.213	0.84 (0.24, 2.92)	0.780
20 mg	30 (33.0)	37 (40.7)	0.41 (0.14, 1.21)	0.105	1.00 (0.27, 3.72)	0.996
CrCl						
≥ 30 ml/min	75 (82.4)	84 (92.3)	กลุ่มอ้างอิง		กลุ่มอ้างอิง	
< 30 ml/min	16 (17.6)	7 (7.7)	2.56 (0.99, 6.56)	0.050	1.38 (0.44, 4.35)	0.586
ขนาดยาไม่เหมาะสม	5 (5.5)	10 (11.0)	0.47 (0.15, 1.44)	0.186	0.54 (0.14, 2.04)	0.364
กรณีขนาดยาสูงเกิน						
ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ	36 (39.6)	17 (18.7)	2.85 (1.45, 5.59)	0.002*	2.22 (1.01, 4.89)	0.047*
SBP > 160 mmHg	32 (35.2)	28 (30.8)	1.22 (0.66, 2.27)	0.528		
ภาวะหัวใจล้มเหลว	21 (23.1)	22 (24.2)	0.94 (0.48, 1.87)	0.861		
โรคหลอดเลือดตีบ [#]	27 (29.7)	25 (27.5)	1.11 (0.59, 2.12)	0.743		
โรคเบาหวาน	24 (26.4)	23 (25.3)	1.06 (0.55, 2.06)	0.866		
ภาวะโลหิตจาง	57 (62.6)	39 (42.9)	2.24 (1.23, 4.05)	0.008*	1.78 (0.86, 3.72)	0.123
ประวัติโรคหลอดเลือด	33 (36.3)	26 (28.6)	1.42 (0.76, 2.66)	0.268		
สมอง						
ประวัติการเกิดภาวะ	36 (39.6)	5 (5.5)	11.26 (4.16, 30.44)	< 0.001**	11.23 (3.94, 31.97)	< 0.001**
เลือดออก						
อันตรกิริยาระหว่างยา [¥]	33 (36.3)	20 (22.0)	2.02 (1.05, 3.89)	0.035*	1.72 (0.81, 3.64)	0.161

CrCl; creatine clearance คำนวณตาม Cockcroft-Gault equation, SBP; systolic blood pressure

†; logistic regression, ‡; multiple logistic regression

¥; อันตรกิริยาระหว่างยา หมายถึง การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยา กลุ่ม antiplatelets หรือ NSAIDs หรือ CYP 3A4 inhibitors หรือ P-gp inhibitors หรือ SSRIs หรือ SNRIs, *, P < 0.05, **, P < 0.001

โรคหลอดเลือด ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ

ขาวเพิ่มขึ้น หรือรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอัลบูมิน หรือ การเสนอให้แพทย์พิจารณาการให้อัลบูมินเป็นยาเสริมจะเป็นประโยชน์กับผู้ป่วย เพราะอาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้

ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกในแต่ละปัจจัย แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุคูณ ซึ่งอาจมีนัยสำคัญทางคลินิกต่อการเกิดเลือดออก ได้แก่ ภาวะโลหิตจางและการได้รับยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา ภาวะโลหิตจางเป็นปัจจัยหนึ่งที่อยู่ในเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของการเกิด

ภาวะเลือดออก (25) งานวิจัยถึงผลของภาวะโลหิตจางต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกและได้รับยา rivaroxaban ในชาวผิวขาวพบว่า ผู้ที่มีและไม่มีภาวะโลหิตจางมีการเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกัน (14) แต่ยังไม่พบการศึกษาในคนไทย งานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าซึ่งไม่พบนัยสำคัญทางสถิติเมื่อควบคุมปัจจัยอื่น แต่พบว่าผู้ที่มีภาวะโลหิตจางอาจมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 1.78 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความโลหิตจาง (adjusted OR: 1.78, 95%CI = 0.86, 3.72; P = 0.123) ซึ่งอาจมีความสำคัญในทางคลินิก การตรวจติดตาม

ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) หรือระดับฮีโมโกลบิน หรือให้คำแนะนำและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดจะเป็นประโยชน์ในผู้ที่มีประวัติภาวะโลหิตจาง

งานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยาทั้งหมด ได้แก่ การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาในกลุ่ม NSAIDs ยาในกลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs และยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein (P-gp) ผลการวิจัยพบว่า ผู้ที่พบอันตรกิริยาระหว่างยามีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 1.72 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR: 1.72, 95%CI = 0.81, 3.64; P = 0.161) โดยอันตรกิริยาระหว่างยาที่ผ่านกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ คือ การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด ได้แก่ aspirin, clopidogrel, prasugrel และ ticagrelor ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกและโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงการใช้ยาร่วมกลุ่ม NSAIDs มีกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase ในเกล็ดเลือด จึงมีผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก และมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin ทำให้ผนังเยื่อเมือกในทางเดินอาหารลดลง จึงเป็นสาเหตุการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ยาในกลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs มีกลไกยับยั้ง serotonin เข้าสู่เกล็ดเลือดมีผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (26)

ส่วนอันตรกิริยาระหว่างยาจากกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ การใช้ rivaroxaban ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 และ P-gp เนื่องจาก rivaroxaban ถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และขับยาออกผ่าน P-gp transporter จึงมีผลทำให้ระดับยา rivaroxaban เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้ การหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ rivaroxaban จะเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาได้ ทั้งนี้บางกรณีอาจมีความจำเป็นต้องใช้ยาบางรายการ เช่น การใช้ยาร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือใช้ยา amiodarone หรือ dronedarone ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก ในกรณีนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับคำแนะนำในการสังเกตภาวะเลือดออกและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกและ

จำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน มีหลากหลายเกณฑ์ประเมิน ได้แก่ HAS-BLED (27), ATRIA (28), ORBIT (29) และ New score for assessing bleeding risk (30) โดยเกณฑ์ที่นิยมมากที่สุดคือ HAS-BLED งานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลครอบคลุมปัจจัยเกือบทั้งหมดตามเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงที่กล่าวมาข้างต้น โดยอ้างอิงตามเกณฑ์ HAS-BLED เป็นหลัก แต่ไม่รวมถึงประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติ labile INRs (unstable/high INRs หรือ time in therapeutic range น้อยกว่าร้อยละ 60) เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา warfarin มาก่อนในทุกราย แต่มีการศึกษาเพิ่มเติมปัจจัยเรื่องขนาดยา การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูง ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ โรคหลอดเลือด โรคเบาหวาน และอันตรกิริยาระหว่างยาอื่น

การประเมินความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกทำโดยเภสัชกรผู้วิจัยหลักตาม ISTH criteria (19) ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ชัดเจนในการแบ่งความรุนแรงของการเกิดเลือดออก โดยพิจารณาจากข้อมูลในเวชระเบียนและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การวินิจฉัยของแพทย์ การเสียชีวิตจากการเกิดภาวะเลือดออก ตำแหน่งที่เกิดเลือดออก ระดับฮีโมโกลบิน และข้อมูลการได้รับเลือด ซึ่งงานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลการเกิดภาวะเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงเพื่อมาวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ งานวิจัยนี้เก็บรวบรวมอันตรกิริยาระหว่างยาจากประวัติการใช้ยาในโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลเท่านั้น ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจได้รับยาจากโรงพยาบาลอื่น คลินิก หรือซื้อยารับประทานเองจากร้านขายยาโดยเฉพาะยาในกลุ่ม NSAIDs จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษาชนิดย้อนหลังที่ไม่สามารถชักประวัติการใช้ยาร่วมจากผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงอาจมีการรายงานไม่ครบถ้วนหรือน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการศึกษาชนิดย้อนหลัง ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อยและสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องพบแพทย์เพื่อรักษาอาการดังกล่าว ส่งผลให้การรายงานและการระบุในเวชระเบียนอาจไม่ครบถ้วน

สรุป

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับยา rivaroxaban ได้แก่

ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกและระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวจึงควรได้รับการดูแล ติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก และช่วยเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยา rivaroxaban

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงได้จากความเมตตาและความช่วยเหลือจากทุกท่าน ห้องบริหารเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย หออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติโรคหัวใจ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ ฝ่ายเวชระเบียนโรงพยาบาล ตลอดจนผู้มีส่วนเกี่ยวข้องที่ผู้วิจัยขอความช่วยเหลือ รวมถึงขอบคุณข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่ทำให้ได้ผลการวิจัยที่เป็นประโยชน์

เอกสารอ้างอิง

- Phrommintikul A, Detnuntarat P, Prasertwitayakij N, Wongcharoen W. Prevalence of atrial fibrillation in Thai elderly. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 270-3.
- Lippi G, Sanchisgomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke* 2021; 16: 217-21.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 1662-71.
- Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Saxena A, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific heart rhythm society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2017; 33: 345-67.
- Kiatchoosakun S, Pachirat O, Chirawatkul A, Choprapawan C, Tatsanavivat P. Prevalence of cardiac arrhythmias in Thai community. *J Med Assoc Thai.* 1999; 82: 727-33.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Boriani G, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2020; 42: 373-498.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Ellinor PT, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 104-32.
- Schulman S. New oral anticoagulant agents - general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost.* 2014; 111: 575-82.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955-62.
- Rivaroxaban. In: DRUGDEX [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Jul 24]. Available from: www.micro.medexsolutions.com.
- Mitsuntisuk P, Nathisuwan S, Junpanichjaroen A, Wongcharoen W, Phrommintikul A, Wattanaruengchai P, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs warfarin in a developing country. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109: 1282-92.
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *EP Europace.* 2021; 23: 1612-76.

13. Akhtar T, Fratti JDC, Mattumpuram J, Fugar S, Uprety A, Nwaichi C, et al. Factors associated with bleeding events in patients on rivaroxaban for non-valvular atrial fibrillation: A real-world experience. *Int J Cardiol.* 2020; 320: 78-82.
14. Kirchhof P, Haas S, Amarenco P, Hess S, Lambelet M, Turpie AGG, et al. Impact of modifiable bleeding risk factors on major bleeding in patients with atrial fibrillation anticoagulated with rivaroxaban. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: 1-11.
15. Miyamoto S, Ikeda T, Ogawa S, Kitazono T, Nakagawa J, Minematsu K, et al. Clinical risk factors of thromboembolic and major bleeding events for patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29: 1-9.
16. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, Ishii H, Nakashima Y, Asano H, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: A study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *J Cardiol.* 2017; 70: 244-9.
17. Sakuma I, Uchiyama S, Atarashi H, Inoue H, Kitazono T, Yamashita T, et al. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND study sub-analysis. *Heart Vessels.* 2019; 34: 1839-51.
18. Sosothikul D. Self-care for prone to bleeding: the Thai society of hematology [online]. 2021 [cited Jul 24, 2022]. Available from: tsh.or.th/Knowledge/Details/73.
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. Parker RA, Bregman DJ. Sample size for individually matched case-control studies. *Biometrics.* 1986; 42: 919-26.
21. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49: 1373-9.
22. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2013. p. 89-91.
23. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [online]. 2011 [cited Jul 24, 2022]. Available from: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22&isAllowed=y.
24. Wojakowski E, Cheruvil C, Hassan A, Holsen MR, Chen L, Rossi M, et al. Albumin and bleed risk in rivaroxaban treated patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50: 1004-11.
25. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Comparative evaluation of HAS-BLED and ATRIA scores by investigating the full potential of their bleeding prediction schemes in non-valvular atrial fibrillation patients on vitamin-K antagonists. *Int J Cardiol.* 2014; 176: 1259-61.
26. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71: 1565-75.
27. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015; 38: 555-61.
28. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomeroy NK, Udaltsova N, 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.
29. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3258-64.

30. Rutherford O-CW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding

risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart*. 2018; 5: 1-8.