

การมีเลือดออกในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด Warfarin และยาในกลุ่ม NOACs ในโรงพยาบาลชัยภูมิ

มรกต ภัทรพงศ์สินธุ์

ศูนย์โรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลชัยภูมิ

Received: August 21, 2024

Revised: September 23, 2024

Accepted: October 19, 2024

บทคัดย่อ

โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation: AF) มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หัวใจวาย และเสียชีวิตได้ Warfarin และ Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) เป็นยาที่จะช่วยลดความเสี่ยงดังกล่าว การศึกษาภาวะแทรกซ้อนการมีเลือดออกจากการใช้ยาจึงเป็นสิ่งสำคัญ การวิจัยแบบ retrospective cohort นี้ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย AF จากข้อมูลย้อนหลังระหว่าง ปี พ.ศ. 2559 ถึง 2566 ในจำนวนตัวอย่าง 2,171 ราย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Survival analysis, Kaplan-Meier, Incidence rate ratio, Incidence difference ผลวิจัยในระยะ 8 ปี (พ.ศ. 2559 - 2566) มีสัดส่วนการใช้ Warfarin และ NOACs อยู่ที่ร้อยละ 85.8:14.2 และพบว่าผู้ป่วย AF ที่ศึกษามีโรคร่วมถึงร้อยละ 54.8 และอาการเลือดออกที่พบบ่อย คือ จ้ำเลือดและฟกช้ำ (ร้อยละ 2.6) และเลือดออกตามไรฟัน (ร้อยละ 2.2) และจากการติดตามการมีเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสองกลุ่ม พบการมีเลือดออกในภาพรวม 126 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 1.1 ต่อ 100 คน-ปี โดยพบอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ใช้ Warfarin เท่ากับ 1.0 ต่อ 100 คน-ปี (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 0.9, 1.2) ขณะที่กลุ่ม NOACs พบอุบัติการณ์ 1.9 ต่อ 100 คน-ปี (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 1.1, 3.2) โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างยาสองกลุ่ม เมื่อพิจารณาจากระยะปลอดเหตุการณ์ พบว่า Warfarin มีระยะปลอดเหตุการณ์ยาวนานกว่า NOACs ราว 3.61 ปี (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 2.90, 4.33) โดยพบว่า rivaroxaban เป็นตัวยาหนึ่งที่มีผลกระทบต่ออาการการเลือดออกได้เร็ว อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากการมีเลือดออกพบว่า NOACs ส่งผลต่ออาการเลือดออกเพียงการมีจ้ำเลือด/รอยฟกช้ำ และเลือดออกตามไรฟัน ขณะที่ Warfarin มีเลือดออกถึง 8 ลักษณะ รวมถึงเลือดออกในทางเดินอาหารและในสมอง NOACs มีอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนเลือดออกสูงกว่า Warfarin เล็กน้อย แต่ก่อให้เกิดอาการเลือดออกที่จำกัดกว่า รวมถึงลักษณะเลือดออกที่ไม่รุนแรง ควรได้รับการสนับสนุนให้มีการใช้ยาในรายที่ได้รับยา Warfarin ต่อไป รวมถึงมีการศึกษาในรายละเอียดเป็นรายตัวยา โดยเฉพาะ rivaroxaban

คำสำคัญ: โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ; การมีเลือดออก; ยาวาร์ฟาริน; NOACs

ผู้พิมพ์และประสานงาน:

มรกต ภัทรพงศ์สินธุ์

ศูนย์โรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลชัยภูมิ

12 ถนนบรรณาการ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดชัยภูมิ 36000

อีเมล: moragotp75@gmail.com

Bleeding events in atrial fibrillation patients treated with Warfarin or NOACs at Chaiyaphum Hospital

Moragot Pattaraongsin

Cardiac Center, Department of Medicine, Chaiyaphum Hospital

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a common heart condition that increases the risk of blood clots, which can lead to stroke, heart attack, and death. Warfarin and Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are medications used to reduce this risk. However, concerns remain regarding the risk of bleeding complications associated with these drugs. This retrospective cohort study investigated the incidence of bleeding complications in patients with AF who were prescribed either Warfarin or NOACs. The study included 2,171 patients with AF who were treated between 2016 and 2023. Data were collected from electronic medical records and analyzed using survival analysis, Kaplan-Meier curves, incidence rate ratios, and incidence differences. Over an 8-year period (2016-2023), the proportions of Warfarin and NOAC use were 85.8% and 14.2%, respectively. The overall incidence of bleeding complications in the study population was 54.8%. The most common bleeding events were hematoma ecchymosis (2.6%) and gum bleeding (2.2%). The incidence of bleeding in the NOAC group was 1.9 per 100 person-years (95% confidence interval (CI) = 1.1-3.2), with no statistically significant difference in bleeding incidence between the two groups. Warfarin had a longer event-free survival time than NOACs (3.61 years; 95% CI = 2.90-4.33). Rivaroxaban, one of the NOACs, was associated with an increased risk of early bleeding. While NOACs had a slightly higher bleeding incidence than Warfarin, they were associated with less severe bleeding events. Warfarin was linked to a wider range of bleeding events, including gastrointestinal and intracranial hemorrhage. NOACs have a slightly higher incidence of bleeding complications than Warfarin, but they cause less severe bleeding events and a narrower range of bleeding types. Therefore, NOACs should be considered as an alternative to Warfarin for patients with a history of Warfarin use. Further research is needed to evaluate the safety and efficacy of individual NOACs, particularly rivaroxaban.

Keywords: atrial fibrillation; bleeding; warfarin; Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Corresponding Author:

Moragot Pattaraongsin

Cardiac Center, Department of Medicine, Chaiyaphum Hospital

12 Bunnakan Road, Nai Mueang Sub-district, Mueang District, Chaiyaphum 36000, Thailand

E-mail: moragotp75@gmail.com

บทนำ

โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation: AF) เป็นภาวะหนึ่งของโรคหัวใจทั่วไปที่มีการเต้นเร็วผิดปกติ และมีจังหวะไม่สม่ำเสมอ โดยเฉพาะหัวใจห้องบน ทำให้การส่งเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายขาดประสิทธิภาพ¹ ส่งผลต่อการเกิดลิ่มเลือดในสมองทำให้สมองขาดเลือด และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ 5 เท่า เกิดโรคหลอดเลือดสมอง 2.4 เท่า และเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 2 เท่า² นอกจากนี้ โรค AF ยังส่งผลต่อการเพิ่มทรัพยากรด้านการดูแลสุขภาพจากการเพิ่มขึ้นของคลินิก AF ทั่วโลก³

ปัจจุบัน โรค AF ได้กลายมาเป็นโรคพื้นฐาน เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคเมะเร็ง ประชากรยุโรปกว่า 17.9 ล้านคน หรือสหรัฐอเมริกา 6 ถึง 12 ล้านคน ที่พบโรคนี้ และคาดการณ์ว่า ปี ค.ศ. 2030 จะพบผู้ป่วย AF เพิ่มขึ้นราวร้อยละ 70 โดยมีอัตราเพิ่มในยุโรป และแอฟริกาสูงสุด⁴ และด้วยเหตุที่ AF ส่งผลต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง การป้องกันด้วยยา Oral anticoagulants drugs (Warfarin และ NOACs) จึงมีความสำคัญมาก เนื่องจากยาในกลุ่มดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการป้องกัน Ischemic stroke ทั้งในช่วงเริ่มต้นและระยะต่อเนื่อง⁵

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด กลุ่มยาต้านวิตามินเค มีการใช้มาตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1954 โดยออกฤทธิ์ห้ามเลือดด้วยปฏิกิริยากระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดให้หลั่งสารกลุ่ม procoagulant ทำให้เกิดการยึดติดกันของเกล็ดเลือดด้วยกลไกที่สลับซับซ้อน ทั้งนี้ Warfarin มีขนาดการใช้ที่เหมาะสม คือขนาด 3 - 5 mg.⁵ ขณะที่ Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) เป็นยากลุ่มใหม่ที่ไม่ใช่ยาต้านวิตามินเค ถูกนำมาใช้ทดแทน Warfarin ที่มีข้อจำกัดในด้านการมีช่วงการรักษาที่แคบ เกิดพิษจากยาได้ง่าย และต้องประเมินการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะ (INR) โดยเริ่มใช้ใน ปี ค.ศ.1980⁶ คุณสมบัติของยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งทรอมบินโดยตรง หรือออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa⁷

อย่างไรก็ตาม ทั้ง Warfarin และ NOACs ยังมีข้อจำกัดในเรื่องการมีเลือดออกในระบบต่างๆ ของร่างกาย เช่น เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เลือดออกในกะโหลกศีรษะ หรือระบบอื่นๆ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า NOACs มีแนวโน้มที่ดีกว่า Warfarin ในเรื่องภาวะแทรกซ้อนการมีเลือดออก⁸⁻¹⁰ แต่มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ยังไม่สามารถระบุชัดเจนได้ว่ายาทั้งสองกลุ่มแตกต่างกัน¹¹ รวมถึงการศึกษาในเรื่องดังกล่าวในประเทศไทยยังมีค่อนข้างน้อย¹²

โรงพยาบาลชัยภูมิ มีการเปิดศูนย์โรคหัวใจ เมื่อ ปี พ.ศ. 2548 และให้บริการ Warfarin clinic ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2546¹³ โดย Warfarin เป็นยาหลักที่นำมาใช้ตั้งแต่เริ่มต้น ขณะที่ NOACs เริ่มมีการใช้ใน ปี พ.ศ. 2560 การศึกษาภาวะแทรกซ้อนการมีเลือดออกจากการใช้ยา เป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยศูนย์โรคหัวใจ ประเมินและวางแผนการป้องกันรักษาในกลุ่มผู้ป่วย AF ทั้งในด้านประสิทธิภาพและค่าใช้จ่ายรายหัว

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ที่ได้รับยา Warfarin และยากลุ่ม NOACs ในด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการเลือดออก และระยะปลอดเหตุการณ์การเกิดเหตุการณ์เลือดออก

นิยามศัพท์

โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation: AF)

หมายถึง รูปแบบหนึ่งของภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ โดยหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ ซึ่งเห็นจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะเป็น Fibrillatory wave หรือไม่เห็น P-wave และเห็น QRS complex ไม่เด่นสม่ำเสมอ¹⁴

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) หมายถึง ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจาก Warfarin โดย NOACs จะไปยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยตรง เช่น ยับยั้งเอนไซม์ thrombin หรือปัจจัย Xa ทำให้เลือดแข็งตัวช้าลง

โรคไตวายเรื้อรัง หมายถึง ภาวะที่ไตสูญเสียการทำงานอย่างค่อยเป็นค่อยไปและต่อเนื่อง เป็นเวลานานกว่า 3 เดือนขึ้นไป ทำให้ไตไม่สามารถกรองของเสียและนำส่วนเกินออกจากร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ ส่งผลให้เกิดการสะสมของเสีย และระบบต่างๆ ของร่างกายทำงานผิดปกติ

วิธีการศึกษา

การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลชัยภูมิ เลขที่ COE No. 022/2566

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วย AF ที่มารับบริการที่ศูนย์โรคหัวใจ และ Warfarin clinic ในโรงพยาบาลชัยภูมิ ระหว่าง ปี พ.ศ. 2559 ถึง ปี พ.ศ. 2566 จำนวน 2,171 ราย และมีการติดตามรวมทั้งหมด 20,417 ครั้ง

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยสูตร survival analysis ของ Schoenfeld, DA. (1983)¹⁵ โดยกำหนดค่า $Z_\alpha = 1.96$, $Z_\beta = 0.84$, q_1 (Proportion of subject in Group 1 (Warfarin)) = 0.07 และ RH (Relative hazard (Group 1/Group 0) = 0.67 จากงานวิจัยของ Adeboyeje, G. และคณะ (2017)¹⁶ ได้ขนาดของ event = 735 และนำขนาด event ที่ต้องการไปคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยกำหนด Baseline Event Rate (event/unit time) for Group 0 = 0.35 และ Median survival time in Group 0 = 1.98¹⁶ ได้ขนาดตัวอย่างรวม 1,912 ราย โดยจำแนกเป็น Group 1 = 134 ราย และ Group 0 = 1,778 ราย คำนวณผ่านโปรแกรมออนไลน์ <https://sample-size.net/sample-size-survival-analysis/> เมื่อเปรียบเทียบขนาดตัวอย่างจากการคำนวณและขนาดตัวอย่างจริงที่นำมาใช้วิเคราะห์ พบว่ามีจำนวนใกล้เคียงกัน อนุมานได้ว่าขนาดตัวอย่างที่ใช้จริง สามารถตอบวัตถุประสงค์การวิจัยได้

ฐานข้อมูลในการวิเคราะห์

ได้จากข้อมูลที่ถูกบันทึกลงในโปรแกรมบริหารระบบงาน สำหรับโรงพยาบาล (HOSxp)

ระหว่าง ปี พ.ศ. 2559 - 2566 โดยเก็บทุก recode ที่ทำการบันทึก ดึงข้อมูลมาใช้ในรูปแบบ Excel โดยทำการตรวจสอบความซ้ำซ้อนของข้อมูลก่อนนำมาวิเคราะห์

ตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์

ตัวแปรตาม ของการศึกษานี้ คือ ระยะเวลาจนกว่าจะมีเลือดออกครั้งแรกที่ต้องเข้ารับการรักษของผู้ป่วย AF โดยอาศัยการวินิจฉัยหลัก ตามรหัส ICD-10 ของผู้ป่วยในโรงพยาบาล เพื่อระบุภาวะเลือดออกประกอบด้วย รหัส D 68.3 เลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด, R 04.0 เลือดกำเดาไหล, R 58 จำเลือด รอยฟกช้ำ, K 06.8 เลือดออกตามไรฟัน, H 11.3 เลือดออกในตาขาว, R 31 ปัสสาวะสีแดงหรือน้ำตาล, R 19.5 มีเลือดปนอุจจาระ, N 92.0 เลือดประจำเดือนออกมากผิดปกติ, K 922 เลือดออกในทางเดินอาหาร และ I 61.0 - I 61.9 เลือดออกในสมอง

ตัวแปรอิสระ ประเภทยาด้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ ได้แก่ Warfarin และ NOACs เป็นตัวแปรหลักที่สนใจวิเคราะห์ ในประเด็นของการมีเลือดออก นอกจากนี้ การมีโรคร่วมในผู้ป่วย AF เป็นอีกตัวแปรที่ถูกนำมาวิเคราะห์ โดยโรคร่วมที่สนใจประกอบด้วย โรคความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวาน, โรคไตวายเรื้อรัง (CKD), โรคหัวใจวาย (CHF) และภาวะไขมันในเลือดสูง

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์แบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน โดยขั้นตอนแรก วิเคราะห์คุณสมบัติทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง เช่น เพศ อายุ การใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือด โรคร่วม และการมีเลือดออก นำเสนอด้วย ค่าความถี่ ร้อยละ กรณีที่เป็นตัวแปรแบ่งกลุ่ม (categorical data) และค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีที่เป็นตัวแปรแบบต่อเนื่อง (continuous data)

ขั้นตอนที่ 2 เป็นการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบการมีเลือดออกจากการใช้ยา Warfarin และ NOACs โดยจะทำการแปลงตัวแปรตามให้อยู่ในรูปของความถี่ต่อการเกิดเหตุการณ์ ด้วยวิธีของ Kaplan-Meier และ

คำนวณหาค่าอุบัติการณ์ พร้อมทั้งช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 และทำการเปรียบเทียบอุบัติการณ์ระหว่าง Warfarin และ NOACs ด้วย incidence difference และ incidence rate ratio โดยคำนวณจากจำนวนเหตุการณ์หารด้วยระยะเวลาการติดตาม ผลลัพธ์จะแสดงจำแนกตามตัวแปรที่ต้องการเปรียบเทียบ และช่วงเชื่อมั่นประมาณค่าแบบ Poisson หรือ Jackknife

ในขั้นตอนเดียวกัน ทำการคำนวณฟังก์ชันการอยู่รอด (survival time) ของระยะปลอดเหตุการณ์การมีเลือดออก และเปรียบเทียบความน่าจะเป็นแต่ละช่วงเวลา ระหว่าง Warfarin กับ NOACs

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง

ในภาพรวม ผู้ป่วย AF ที่เข้ารับบริการระหว่าง ปี พ.ศ. 2559 - 2566 มีจำนวน 2,171 ราย และเข้ารับบริการ 20,417 ครั้ง โดยมี visit อย่างน้อย 1 ครั้ง และสูงสุด 57 ครั้ง ทั้งนี้ สัดส่วนเพศหญิงและเพศชาย ร้อยละ 52.7:47.3 อายุมีฐาน 69 ปี (min = 17, max = 94) และยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว มีโรคร่วมเกินกว่ากึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 54.8) และในจำนวนดังกล่าว เป็นโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 24.4) รองลงมา เป็นโรคเบาหวานและไตวายเรื้อรัง (ร้อยละ 13.5 และ 11.4 ตามลำดับ) ส่วนอาการเลือดออกจากการใช้ยา พบร้อยละ 5.8 ส่วนใหญ่เป็นอาการจ้ำเลือด (ร้อยละ 2.6) และเลือดออกตามไรฟัน (ร้อยละ 2.2)

การใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือด ประเภท ยาต้านวิตามินเค หรือ Warfarin ใช้มาตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2559 (ปีแรกของการศึกษา) จนถึงปีปัจจุบัน (พ.ศ. 2566) ส่วนยาในกลุ่ม NOACs ถูกนำมาใช้ใน ปี พ.ศ. 2560 โดยยา Rivaroxaban เป็นตัวแรกที่ถูกนำมาใช้ตามด้วย Apixaban ปี พ.ศ. 2562 และ Dabigatran ในปี พ.ศ. 2566 โดยสัดส่วนการใช้ระหว่าง Warfarin กับ NOACs อยู่ที่ร้อยละ 85.8:14.2 โดยที่ NOACs มีสัดส่วนของ rivaroxaban:apixaban:dabigatran อยู่ที่ร้อยละ 7.7:6.3:0.2 ตามลำดับ

การใช้ยาทั้งสองกลุ่ม พบในเพศหญิงและเพศชาย ในจำนวนที่ใกล้เคียงกัน รวมถึงอายุเฉลี่ย โรคร่วมที่พบมากที่สุดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คือ โรคความดันโลหิตสูง พบร้อยละ 22.4 และ 37.2 ใน Warfarin และ NOACs ตามลำดับ ขณะที่ภาวะหัวใจล้มเหลว (CHF) และภาวะไขมันในเลือดสูง พบในสัดส่วนที่ค่อนข้างน้อย ในทั้งสองกลุ่ม ขณะที่อาการเลือดออกจากการใช้ยา ยังพบค่อนข้างน้อยในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ใช้ Warfarin พบอาการเลือดออกเกือบทุกประเภท รวมถึงการมีเลือดออกในทางเดินอาหาร และสมอง ยกเว้นอาการประจำเดือนออกมากผิดปกติ ขณะที่ NOACs พบเพียงอาการจ้ำเลือดและรอยฟกช้ำ (hematoma ecchymosis) และเลือดออกตามไรฟัน (bleeding gums)

Table 1 Personal characteristics and bleeding of AF patient using Warfarin and NOACs

Baseline demographic	Warfarin	NOACs
	n (%)	
Sex	1,862 (100.0%)	309 (100.0%)
Female	998 (53.6%)	157 (50.8%)
Male	864 (46.4%)	152 (49.2%)
Comorbidity	1,862 (100.0%)	309 (100.0%)
No complication	886 (47.6%)	95 (30.7%)
Hypertension	417 (22.4%)	115 (37.2%)
Diabetes mellitus	225 (12.0%)	68 (22.0%)
Chronic kidney disease	233 (12.5%)	15 (4.9%)
Congestive heart failure	74 (4.0%)	7 (2.3%)
Hypercholesterolemia	27 (1.5%)	9 (2.9%)
Bleeding characteristics	1,862 (100.0%)	309 (100.0%)
No bleeding	1,749 (93.9%)	296 (95.8%)
Epistaxis	4 (0.2%)	0 (0.0%)
Hematoma ecchymosis	49 (2.6%)	7 (2.3%)
Bleeding gums	42 (2.3%)	6 (1.9%)
Subconjunctival	2 (0.1%)	0 (0.0%)
Hematuria	7 (0.4%)	0 (0.0%)
Rectal bleeding	4 (0.2%)	0 (0.0%)
Stomach bleeding	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Intracerebral bleeding	4 (0.2%)	0 (0.0%)

อุบัติการณ์การมีเลือดออกระหว่างยาสองกลุ่ม

จากการติดตามผู้ป่วย AF จำนวน 2,171 ราย ในระยะติดตาม 11,605.88 คน-ปีพบจำนวนผู้ที่มีเลือดออกจากการใช้ยา Warfarin และ NOACs เท่ากับ 126 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 1.1 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 0.7, 1.6) โดยพบว่า กลุ่มที่ใช้ Warfarin 1,862 ราย พบการมีเลือดออก 113 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 1.0 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 0.9, 1.2) ขณะที่กลุ่มผู้ใช้ NOACs 309 ราย พบการมีเลือดออก 13 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 1.9 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 1.1, 3.2) คิดเป็นความแตกต่างของค่าอุบัติการณ์เท่ากับ 0.008

ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: -0.002, 0.02) หรือเปรียบเทียบเป็นความเสี่ยงอุบัติการณ์ เท่ากับ 1.80 (incidence risk ratio = 1.80; 95% CI: 0.93, 3.21) โดยความแตกต่างดังกล่าว ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.0587)

ระยะปลอดเหตุการณ์การมีเลือดออกระหว่างยาสองกลุ่ม

เปรียบเทียบระยะปลอดเหตุการณ์การมีเลือดออกระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม พบว่า NOACs มีระยะเวลาเฉลี่ยของการมีเลือดออก (median survival time) เท่ากับ 4.85 ปี (95% CI: 4.76, 5.37) ขณะที่

Warfarin ยังไม่สามารถหาระยะเวลาเฉลี่ยได้ ทั้งนี้ เมื่อเปรียบเทียบเป็นรายปี พบว่า Warfarin แสดงอาการเลือดออกจากการใช้ยาที่ยาวนานกว่า โดยมี

ความแตกต่างของช่วงเวลาราว 3.61 ปี (95% CI: 2.90, 4.33) ดังรูปภาพที่ 1 (Figure 1)

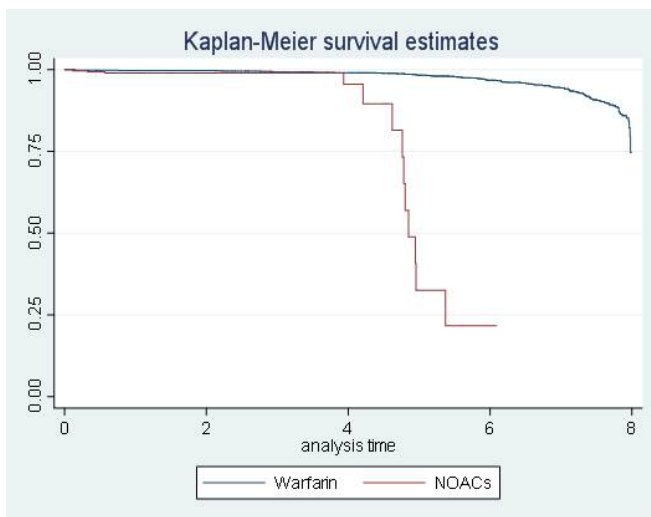


Figure 1 Event-free survival time for bleeding between Warfarin and NOACs

เมื่อพิจารณาจำแนกเป็นรายตัวยา เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดเหตุการณ์พบว่า rivaroxaban ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NOACs มีระยะเวลาเฉลี่ยในการแสดงอาการเลือดออก 4.85 ปี (95% CI: 4.76, 5.37) โดย Warfarin ระยะเวลาสูงสุดที่พบอาการเลือดออก

คือ 7.97 ปี (survival function = 0.795) apixaban ระยะเวลาสูงสุดที่พบ คือ 3.99 ปี (survival function = 0.977) ส่วน dabigatran ยังไม่พบอาการเลือดออก ดังรูปภาพที่ 2 (Figure 2)

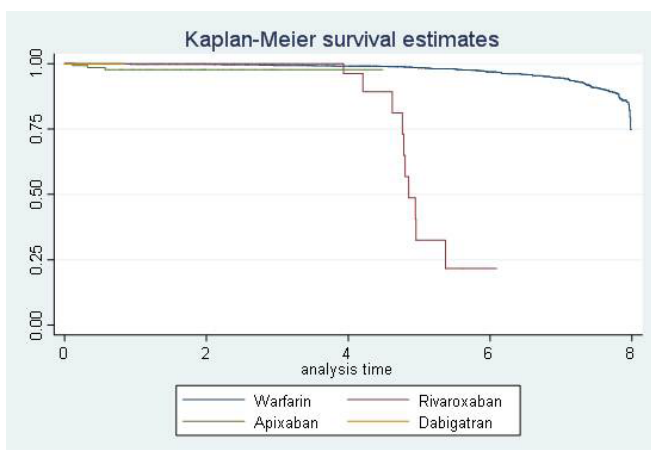


Figure 2 Event-free survival time for bleeding among four drugs

อาการเลือดออกที่สำคัญ

กลุ่มผู้ป่วย AF ที่ใช้ยา Warfarin พบอุบัติการณ์เลือดออกในตาขาวมากที่สุด คิดเป็น 23.5 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 5.9, 93.9) โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่พบราว 3.73 ปี รองลงมา คือ เลือดกำเดาไหล พบอุบัติการณ์ 22.6 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 8.5, 60.2) ระยะเวลาเฉลี่ยที่พบได้ราว 3.51 ปี ขณะที่อาการเลือดออกที่รุนแรง เช่น เลือดออกในสมอง พบอุบัติการณ์ 18.2 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 6.8, 48.4) อาจจะพบได้ราว 4.90 ปี ดังตารางที่ 2 (Table 2)

ขณะที่กลุ่มที่ใช้ NOACs พบอาการเลือดออกเพียงอาการจ้ำเลือด หรือรอยฟกช้ำ คิดเป็นอุบัติการณ์ 29.6 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 14.1, 62.1) โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่พบราว 4.62 ปี หรือระหว่าง 0.11 ปี ถึง 4.80 ปี และเลือดออกตามไรฟัน คิดเป็นอุบัติการณ์ 24.4 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 10.9, 54.3) ซึ่งอาจพบได้ราว 4.78 ปี ดังตารางที่ 2 (Table 2)

Table 2 Incidence and event-free survival time for bleeding between the two drug groups

	Warfarin		NOACs	
	Incidence rate per 100 person-year (95% CI)	Median survival time (95% CI)	Incidence rate per 100 person-year (95% CI)	Median survival time (95% CI)
Intracerebral bleeding	18.2 (6.8, 48.4)	4.90 (4.47, .)	-	-
Stomach bleeding	12.6 (1.8, 89.6)	-	-	-
Subconjunctival hem.	23.5 (5.9, 93.9)	3.73 (3.73, .)	-	-
Epistaxis	22.6 (8.5, 60.2)	3.51 (2.94, .)	-	-
Hematuria	18.0 (8.6, 37.8)	6.17 (0.45, 7.12)	-	-
Rectal bleeding	16.3 (6.1, 43.4)	5.92 (4.98, .)	-	-
Hematoma ecchymosis	16.2 (12.3, 21.5)	6.76 (6.11, 7.26)	29.6 (14.1, 62.1)	4.62 (0.11, 4.80)
Bleeding gums	16.1 (11.9, 21.8)	6.87 (5.94, 7.34)	24.4 (10.9, 54.3)	4.78 (0.32, .)

โรคร่วมกับอาการเลือดออกจากการใช้ยาทั้งสองกลุ่ม

อาการเลือดออกจากการใช้ยา Warfarin พบอุบัติการณ์โรคร่วมที่มากที่สุด คือ ภาวะไขมันในเลือดสูง คิดเป็น 3.7 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 1.5, 8.9) รองลงมา คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว คิดเป็น 1.4 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 0.6, 3.0) และความดันโลหิตสูง คิดเป็น 1.1

ต่อ 100 คน-ปี (0.7, 1.6) ขณะที่กลุ่มที่ใช้ NOACs พบอุบัติการณ์สูงสุดในโรคร่วม ภาวะหัวใจล้มเหลว คิดเป็น 6.5 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 0.9, 46.4) รองลงมา คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว คิดเป็น 5.6 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 1.4, 22.2) และความดันโลหิตสูง คิดเป็น 2.0 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 0.8, 4.8) ดังรูปภาพที่ 3 (Figure 3)

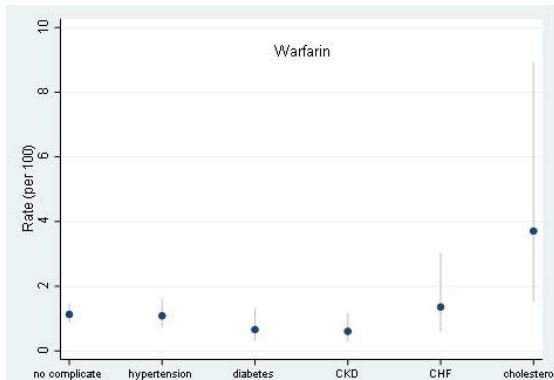


Figure 3 Incidence of bleeding in comorbidities compared between Warfarin and NOACs

อภิปรายผล

จากผลวิจัยมีหลายประเด็นในการอภิปราย ประเด็นแรก เรื่องการนำยาต้านการแข็งตัวของเลือด มาใช้ในผู้ป่วย AF ซึ่งพบว่า Warfarin ถูกนำมาใช้ใน ประเทศไทยตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2500 หรือกึ่งศตวรรษที่แล้ว ขณะที่ NOACs เป็นยากลุ่มใหม่ที่เริ่มนำมาใช้ประมาณ ปี พ.ศ. 2555 หรือราว 10 กว่าปี ทั้งนี้ สมาคมแพทย์ โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ได้แนะนำให้ใช้ NOACs เป็นทางเลือกแรกในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง ในผู้ป่วย AF เมื่อ ปี พ.ศ. 2558¹⁷ และโรงพยาบาล ชัยภูมิได้ปฏิบัติตามแนวทางดังกล่าว โดยนำมาใช้ หลังจากมีแนวทางฯ ราว 2 ปี ทั้งนี้ การศึกษาความเสี่ยง ของการมีเลือดออกในยาทั้งสองกลุ่มในประเทศไทย ยังมีค่อนข้างน้อย และยังมีข้อจำกัดในเรื่องขนาดตัวอย่าง และระยะเวลาในการติดตาม ซึ่งการศึกษาของโรงพยาบาล ชัยภูมิ มีข้อได้เปรียบใน 2 ประเด็นที่กล่าวอ้าง

ประเด็นถัดมา คือการมีโรคร่วมในผู้ป่วย AF พบในรายงานวิจัยหลายชิ้นทั่วโลก โดยโรคแทรกซ้อน ที่พบ เช่น โรคหัวใจเต้นช้า, ภาวะขาดเลือด, ภาวะ หัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น และมีรายงานเพิ่มเติมถึง โรคแทรกซ้อนเหล่านั้นสามารถจัดการได้อย่างปลอดภัย ก่อนที่จะได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล^{18,19} ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ ที่พบว่า กึ่งหนึ่งของโรคร่วม เป็นโรคที่ไม่ร้ายแรง เช่น โรคความดันโลหิตสูง หรือ เบาหวาน เป็นต้น นอกจากนี้ ยังมีความสอดคล้องกับ

อุบัติการณ์ของโรคร่วมที่พบ โดยภาวะไขมันในเลือดสูง และภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นโรคร่วมที่สำคัญในกลุ่มที่ใช้ยา Warfarin ส่วนภาวะไตวายเรื้อรังและภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นโรคร่วมที่พบในกลุ่ม NOACs¹⁹ อย่างไรก็ตาม โรค AF มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนได้หลายอย่าง และถึงแม้โรคแทรกซ้อนเหล่านั้นจะสามารถจัดการได้ แต่การศึกษาทำความเข้าใจกับโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วย AF ยังเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อที่จะลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต และยกระดับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

และประเด็นสุดท้าย การมีเลือดออกจากการ ใช้ยาทั้งสองกลุ่ม ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์ของ NOACs สูงกว่า และระยะเวลาในการมีเลือดออกเร็วกว่า Warfarin ในประเด็นนี้ มีรายงานวิจัยทั่วโลกที่เคยมีการศึกษา เช่น การวิเคราะห์ Meta-analysis จากงานวิจัย 8 ชิ้น ในจำนวนตัวอย่าง 183,167 ราย ที่พบว่า NOACs มีประสิทธิภาพในการลดเลือดออกที่สำคัญในผู้ป่วย ที่ใช้ลิ้นหัวใจเทียม โดยเฉพาะผู้ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม ทางชีวภาพ²⁰ หรือรายงานวิจัยที่ระบุว่า NOACs มีความเสี่ยงต่ำกว่าในการเกิดโรคสมองขาดเลือด รวมถึง การตกเลือดในกะโหลกศีรษะ และเลือดออกใน กระเพาะอาหาร ซึ่งจะพบความเสี่ยงได้มากขึ้น หากมี โรคไตเรื้อรังแทรกซ้อน หรือการลดความเสี่ยงต่อการ เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ภาวะลิ้นเลือดอุดตัน รวมถึงการมีเลือดออกรุนแรง²¹⁻²² อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัย อีกหลายการศึกษา ที่ยังไม่พบความแตกต่างของการ

มีเลือดออก เช่น dabigatran มีอาการเลือดออกนอกกะโหลกศีรษะสูงกว่า Warfarin แต่ในศีรษะมีอัตราต่ำกว่า⁶ หรือการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารที่ต่ำกว่าจากการใช้ Warfarin เมื่อเทียบกับ NOACs แต่การมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะนั้นใกล้เคียงกัน²³ รวมถึงการวิเคราะห์ Meta-analysis ในกลุ่มตัวอย่างกว่า 50,578 ราย ซึ่งได้ผลสรุปว่า NOACs ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีกว่า Warfarin ในแง่ของการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีเลือดออกหรือภาวะเส้นเลือดอุดตันในผู้ป่วย NAF แต่โดยทั่วไปจะมีความสัมพันธ์กับการลดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะมากกว่า Warfarin¹¹ ทั้งนี้จากผลวิจัยนี้ ยังมีความหลากหลาย ซึ่งมีทั้งความสอดคล้องและความแตกต่างจากผลวิจัยอื่น การมีเลือดออกในผู้ป่วย AF อาจขึ้นอยู่กับกลไกหลายอย่าง เช่น ประสาทของโรค AF อายุของผู้ป่วย โรคร่วมหรือโรคแทรกซ้อน ประเภทของยาที่ใช้รวมถึงขนาดและปริมาณยา รวมถึงระยะเวลาในการติดตามผล และถึงแม้ NOACs จะมีแนวโน้มการเกิดอาการเลือดออกที่มากกว่า แต่เมื่อพิจารณาถึงรายละเอียดจะพบว่า ยากลุ่มดังกล่าว ยังมีความปลอดภัยในแง่ของอาการเลือดออกที่ไม่รุนแรง และพบได้น้อยลักษณะกว่าอย่างไรก็ตาม ยังมีบางตัวที่จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

สรุปผล

สัดส่วนการใช้ NOACs ต่อ Warfarin ยังมีค่อนข้างน้อย และผู้ป่วย AF มีโรคร่วมเกินกว่ากึ่งหนึ่ง อย่างไรก็ตาม โรคร่วมดังกล่าวยังไม่รุนแรงมากนัก นอกจากนี้ อาการเลือดออกจากการใช้ยา ยังเกิดได้น้อย โดยพบว่า อุบัติการณ์การมีเลือดออกจากยากลุ่ม NOACs สูงกว่า Warfarin เล็กน้อย ซึ่งไม่มีผลในทางสถิติ แต่มีข้อสังเกต คือ Warfarin พบอาการเลือดออกในหลายลักษณะ รวมถึงอาการเลือดออกในสมองและกระเพาะอาหาร ขณะที่ NOACs พบอาการเลือดออกที่ไม่สำคัญ และระยะปลอดเหตุการณ์การมีเลือดออกของ Warfarin มีระยะเวลายาวนานกว่า NOACs

ราว 2.9 ถึง 4.3 ปี โดย rivaroxaban เป็นยากลุ่ม NOACs ที่มีแนวโน้มจะเกิดเหตุการณ์เลือดออกได้เร็วสุด ราว 4.8 ถึง 5.4 ปี

ข้อเสนอแนะ

1. ยากลุ่ม NOACs มีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกมากกว่า Warfarin เล็กน้อย อย่างไรก็ตาม อาการเลือดออกจาก NOACs เป็นอาการที่ไม่รุนแรง และมีน้อยลักษณะกว่า Warfarin ซึ่งพบได้เกือบทุกลักษณะของการมีเลือดออก รวมถึงเลือดออกในสมองนั้น การส่งเสริมให้มีการใช้ยากลุ่ม NOACs ในการป้องกันโรค AF ควรได้รับการพิจารณาให้ดำเนินการต่อไป โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่สามารถใช้ Warfarin ซึ่งเป็นการยากที่จะได้เนื่องจากไม่สามารถเจาะ INR ตามนัดได้ หรือมีปัญหาเรื่องการรับประทานยา Warfarin อย่างถูกต้อง

2. การศึกษาแบบเจาะลึกเป็นรายตัวยา ในกลุ่ม NOACs โดยเฉพาะ rivaroxaban ควรได้รับการพิจารณา เนื่องจากเป็นยาตัวหนึ่งที่เกิดผลอาการเลือดออกค่อนข้างเร็ว โดยพิจารณาจากลักษณะอาการของโรคที่เป็น ขนาดและปริมาณยาที่ใช้ โรคร่วมที่พบ และข้อพิจารณาอื่นๆ ตามแนวทางการใช้ยา

3. การศึกษาต่อยอดในอนาคต อาจเพิ่มจำนวนโรงพยาบาลในการศึกษา เช่น โรงพยาบาลในเขตสุขภาพที่ 9 หรือโรงพยาบาลในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งจะทำให้ผลวิจัยมองเห็นภาพรวมของโรคได้ชัดเจนขึ้น

ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้ใช้ข้อมูลย้อนหลัง (retrospective data) ซึ่งอาจมีตัวแปรสำคัญที่ต้องการศึกษาไม่ครบถ้วน โดยในการวิจัยจะวิเคราะห์เฉพาะที่มีข้อมูลบันทึกเพื่อไม่เกิดการอธิบายที่เกินจริง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์ปริญญา วิชาสาธกกิจ และคณะกรรมการวิจัยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์

แห่งประเทศไทย ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา ความรู้ แนวคิด
ข้อเสนอแนะ และปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ จนกระทั่ง
งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี ขอกราบขอบพระคุณ
อย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14:e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
2. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4482. doi:10.1136/bmj.i4482.
3. Blomstrom Lundqvist C, Lip GY, Kirchhof P. What are the costs of atrial fibrillation? *Europace* 2011;13:ii9-12. doi:10.1093/europace/eur087.
4. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:639-54. doi:10.1038/nrcardio.2014.118.
5. Lim GB. Milestone 2: Warfarin: from rat poison to clinical use. *Nat Rev Cardiol* 2017. doi:10.1038/nrcardio.2017.172.
6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
7. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45:618-30. doi:10.1016/j.ijom.2015.12.010.
8. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123: 2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
9. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353: i3189. doi:10.1136/bmj.i3189.
10. Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2017;69:868-76. doi:10.1016/j.jjcc.2016.08.010.
11. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis* 2013; 2013:640723. doi:10.1155/2013/640723.

12. Nompannopas N. The oral anticoagulant use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation at Sawanpracharak Hospital. *R3 Med PHJ* 2022;19:83-100. (in Thai).
13. Hfocus Online News Agency. In-depth health system analysis. Accessed April 22, 2024. Retrieved from <https://www.hfocus.org/content/2022/09/25926>.
14. Methavigul R, Methavigul K. Factors Influencing the quality of anticoagulation control in patients receiving combination therapy with Aspirin, Clopidogrel and Warfarin. *J DMS* 2017;42:59-65. (in Thai)
15. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* 1983;39:499-503.
16. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, et.al. Major bleeding risk during anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:968-78. doi:10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
17. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage. Guidelines for the treatment of patients with oral anticoagulants. Accessed March 23, 2024, Retrieved from <http://www.thaiheart.org/index.php?lay=show&ac=article&Id=539252670&Ntype=5>.
18. Piersma FR, Breel JS, Krul SPJ, et al. Atrial fibrillation: A retrospective chart review of complications, morbidity and mortality at 30 days. *Eur Heart J* 2022;43:ehac544.2750. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.2750.
19. du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Ghannam M, et al. Severe periprocedural complications after ablation for atrial fibrillation: An international collaborative individual patient data registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2024;10:1353-64. doi:10.1016/j.jacep.2024.03.024.
20. Srivastava Y, Almader-Douglas D, Dero S, et al. Stroke risk with Warfarin vs. NOACs in artificial heart valves: A meta-analysis. *Neurology* 2023;100:edsbas.155FDA45. doi:10.1212/WNL.00000000000202880.
21. Patel SM, Braunwald E, Steffel J, et al. Efficacy and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus Warfarin across the spectrum of body mass index and body weight: An individual patient data meta-analysis of 4 randomized clinical trials of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2024;149:932-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066279.
22. Lee HF, See LC, Li PR, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and Warfarin in atrial fibrillation patients with concomitant peripheral artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:50-8. doi:10.1093/ehjcvp/pvz072.
23. Dogan Y, Az A, Sogut O, et al. Bleeding events in the emergency department with warfarin versus novel oral anticoagulants: A five-year analysis. *Niger J Clin Pract* 2022;25:1308-17. doi:10.4103/njcp.njcp_125_22.