

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

FACTORS AFFECTING BLEEDING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION RECEIVING
RIVAROXABAN



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmaceutical Care

Department of Pharmacy Practice
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน
โดย	น.ส.ภัทรพร สิริภัทรชัย
สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ฉติมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ นายแพทย์วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุญาติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรวลัย บุญเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ฉติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดี)

ภัทรพร สิริภัทรชัย : ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน. (FACTORS AFFECTING BLEEDING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION RECEIVING RIVAROXABAN) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. ญญ. ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ญญ. ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล, อ. นพ. วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน วิธีการ: งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดย้อนหลังจากผลไปหาเหตุแบบหลายศูนย์ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่าง 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2564 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกด้วยสถิติการถดถอยโลจิสติก พหุคูณ ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่าง 455 คน แบ่งเป็นกลุ่มศึกษาคือผู้ที่เกิดภาวะเลือดออก 91 คน ประกอบด้วยภาวะเลือดออกรุนแรง 20 คน ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก 45 คน และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง 26 คน กลุ่มควบคุมคือผู้ที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก 364 คน ผลการวิเคราะห์พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR: 20.29, $p < 0.001$) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (adjusted OR: 2.19, $p = 0.020$) ภาวะโลหิตจาง (adjusted OR: 2.03, $p = 0.026$) และอันตรกิริยาระหว่างยา (adjusted OR: 2.40, $p = 0.007$) เมื่อพิจารณาปัจจัยด้านอายุ น้ำหนัก ขนาดยาไรวาร์็อกซาแบนต่อวัน การทำงานของไต ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือด และประวัติโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย สรุป: ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง อันตรกิริยาระหว่างยา ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวจึงควรได้รับการดูแล ติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกและเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาไรวาร์็อกซาแบน

สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา	2564	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6370034533 : MAJOR PHARMACEUTICAL CARE

KEYWORD: bleeding, rivaroxaban, atrial fibrillation, factors

Pattaraporn Siripattarachai : FACTORS AFFECTING BLEEDING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION RECEIVING RIVAROXABAN. Advisor: ALISARA SANGVIROON SUJARIT, Ph.D.
Co-advisor: Assoc. Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D., Voravut Rungpradubvong, M.D.

Objective: To investigate factors affecting bleeding in patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban. Methods: This research was a multicenter, retrospective case-control study. Data were collected from patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban at King Chulalongkorn Memorial Hospital and Ramathibodi Hospital between October 1st 2013 and September 30th 2021. The factors affecting bleeding were analyzed by using multiple logistic regression. Results: A total of 455 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 (CRNMB) and 26 patients with minor bleeding. The control group without bleeding was 364 patients. The results were found a statistically significant factors affecting to bleeding; history of bleeding (adjusted OR: 20.29, $p < 0.001$), hypoalbuminemia (adjusted OR: 2.19, $p = 0.020$), anemia (adjusted OR: 2.03, $p = 0.026$) and drug interactions (adjusted OR: 2.40, $p = 0.007$) adjusted by age, weight, rivaroxaban daily dose, creatinine clearance, chronic heart failure, vascular disease, and history of stroke. Conclusion: Factors affecting bleeding in patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban were history of bleeding, hypoalbuminemia, anemia, and drug interactions. Therefore, patients with these factors should be monitored to reduce risk of bleeding and improve safety of rivaroxaban use.

CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study: Pharmaceutical Care

Academic Year: 2021

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้จากความเมตตาและความช่วยเหลือจากทุกท่านจึงต้องขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง เริ่มด้วยอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก อ. ภญ. ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริตและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม รศ. ภญ. ดร.ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล และ อ. นพ.วรุฒิ รุ่งประดับวงศ์ ที่คอยให้คำแนะนำ ชี้แนะแนวทาง ทำให้ผู้เขียนสามารถคิด วิเคราะห์ และเขียนได้ดียิ่งขึ้น รวมถึงเป็นกำลังใจและสร้างพลังบวกในการดำเนินไปของวิทยานิพนธ์ในทุกขั้นตอน

ขอขอบพระคุณ อ. นพ.ธัชพงศ์ งามอุโฆษ ที่ให้เกิดริเป็นผู้นวิจัยร่วมทำให้สามารถทำการวิจัยในโรงพยาบาลรามาริบัติ ขอขอบคุณหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติโรคหัวใจ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนกษัตริย์ศาสตราจารย์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล และ ภญ.พิชชาภา แก้วกัน ที่คอยให้การช่วยเหลือ ประสานงาน อำนวยความสะดวกตลอดระยะเวลาการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลรามาริบัติ ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่อนุญาตให้เข้าเก็บข้อมูลวิจัย ขอขอบคุณห้องบริหารเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่เอื้อเพื่อให้ใช้คอมพิวเตอร์ในการเข้าถึงข้อมูลประวัติผู้ป่วย ขอขอบคุณฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ ฝ่ายเวชระเบียนของโรงพยาบาล ตลอดจนผู้มีส่วนเกี่ยวข้องในการรวบรวมข้อมูล รวมถึงขอบคุณข้อมูลจากผู้ป่วยทุกราย ที่ทำให้ได้ผลการวิจัยที่เป็นประโยชน์

สุดท้ายขอขอบคุณครอบครัว และเพื่อนที่คอยช่วยเหลือ สนับสนุนและให้กำลังใจตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภัทรพร สิริภัทรชัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานการวิจัย.....	3
1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	3
1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและการใช้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน.....	6
2.2 ข้อมูลยา rivaroxaban.....	8
2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา rivaroxaban.....	10
2.4 งานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban.....	16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	19

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	19
3.3 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria).....	21
3.4 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากกรวิจัย (Exclusion criteria).....	21
3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	22
3.6 ขั้นตอนดำเนินการวิจัย.....	22
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์	23
3.8 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย.....	25
3.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	26
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	27
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	27
4.2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	31
4.3 การเกิดภาวะเลือดออก	33
4.4 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา.....	34
4.5 การประเมินความเหมาะสมของขนาดยา.....	35
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย	36
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	36
5.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ	39
5.3 สรุปผลการวิจัย.....	39
บรรณานุกรม.....	41
ภาคผนวก.....	47
ภาคผนวก ก	48
ภาคผนวก ข	51
ประวัติผู้เขียน.....	58

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การคำนวณคะแนน CHA ₂ DS ₂ -VASc	7
ตารางที่ 2 การคำนวณคะแนน HAS-BLED	7
ตารางที่ 3 รายการยาที่มีผลเพิ่มระดับยา rivaroxaban ในเลือด.....	15
ตารางที่ 4 การวิเคราะห์เพื่อทดสอบสมมติฐาน	24
ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 455 คน).....	28
ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	31
ตารางที่ 7 ประเภทและตำแหน่งการเกิดภาวะเลือดออก.....	33
ตารางที่ 8 รายการยาที่พบอันตรกริยากับยา rivaroxaban.....	34
ตารางที่ 9 การประเมินขนาดยาตามแนวทางการรักษา.....	35

สารบัญรูปร่าง

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย	3
รูปที่ 2 การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	28



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นปัญหาสุขภาพที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองหรือส่วนอื่น ๆ ในร่างกาย ส่งผลทำให้เกิดความทุพพลภาพหรือเสียชีวิต โดยความชุกของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจะเพิ่มขึ้นตามอายุ⁽¹⁾ ในปี ค.ศ. 2017 พบผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจำนวน 37.57 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 0.51 ของประชากรโลก เป็นผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปร้อยละ 80 ของผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนมากขึ้น^(2, 3) มีการศึกษาคาดการณ์ว่าจะมีจำนวนผู้ป่วยในเอเชียเพิ่มมากขึ้นเป็น 72 ล้านคนในปี ค.ศ. 2050⁽⁴⁾ ในประเทศไทยมีการรายงานระบาดวิทยาเมื่อ ค.ศ.1999 พบผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นร้อยละ 0.36 ของประชากร⁽⁵⁾ และในปี ค.ศ. 2016 มีการศึกษาหาความชุกสำหรับผู้สูงอายุที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ พบเป็นร้อยละ 1.9 ของประชากร⁽¹⁾ ซึ่งปัจจุบันสังคมไทยก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ จึงอาจมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น⁽⁶⁾

ตามแนวทางการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะระดับนานาชาติ AHA/ACC 2019 และ ESC 2020 แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ^(7, 8) มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด vitamin-K antagonist (warfarin) กับ non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) พบว่าการใช้ NOACs มีผลในทางคลินิกที่เหนือกว่าการใช้ warfarin ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและมีแนวโน้มพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าการใช้ warfarin กรณีผู้ป่วยไม่ได้เปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือไม่มีโรคลิ้นหัวใจไมทรัลตีบรุนแรง⁽⁹⁾ ปัจจุบันแนวทางการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจึงแนะนำให้ใช้ NOACs มากกว่าการใช้ warfarin^(7, 8)

จากงานวิจัยของ Ruff และคณะในปี ค.ศ. 2014 ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ (efficacy) และความปลอดภัยของการใช้ NOACs ได้แก่ dabigatran rivaroxaban apixaban และ edoxaban กับการใช้ warfarin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยทำการวิจัยชนิดวิเคราะห์ห่อถัก (meta-analysis) รวบรวมงานวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่ชนิดทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 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<0.0001) 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) แต่

พบว่าผู้ที่ใช้ 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)⁽¹⁰⁾

จากงานวิจัยของพัชรินทร์ มิตรสันติสุข และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาล 9 แห่งในประเทศไทยพบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากการใช้ rivaroxaban กรณีใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้อยละ 4.53 ต่อปีซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกสูงที่สุดในกลุ่ม NOACs⁽¹¹⁾

ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะสำหรับ rivaroxaban⁽¹²⁾ มีรายงานการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban ได้แก่ ระดับ peak anti-Xa อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปีหรือ 5 ปี อายุ ≥ 65 ปี การมี CrCl < 50 mL/min, 30 - 49 mL/min การทำงานของตับบกพร่อง โรคหลอดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะความดันโลหิตสูงชนิดควบคุมไม่ได้ โรคร่วมเบาหวาน การได้รับยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด การใช้ยา aspirin ร่วม ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก และการดื่มแอลกอฮอล์ > 80 กรัม แอลกอฮอล์ต่อวัน⁽¹³⁻¹⁷⁾ แต่ยังพบความขัดแย้งของข้อมูล กล่าวคือปัจจัยบางอย่างมีรายงานผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน ประกอบกับปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยชาวไทย งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา rivaroxaban ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับการรักษา ดูแล ให้คำแนะนำผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวอย่างใกล้ชิดเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกและช่วยเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยา

1.2 คำถามการวิจัย

ปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban

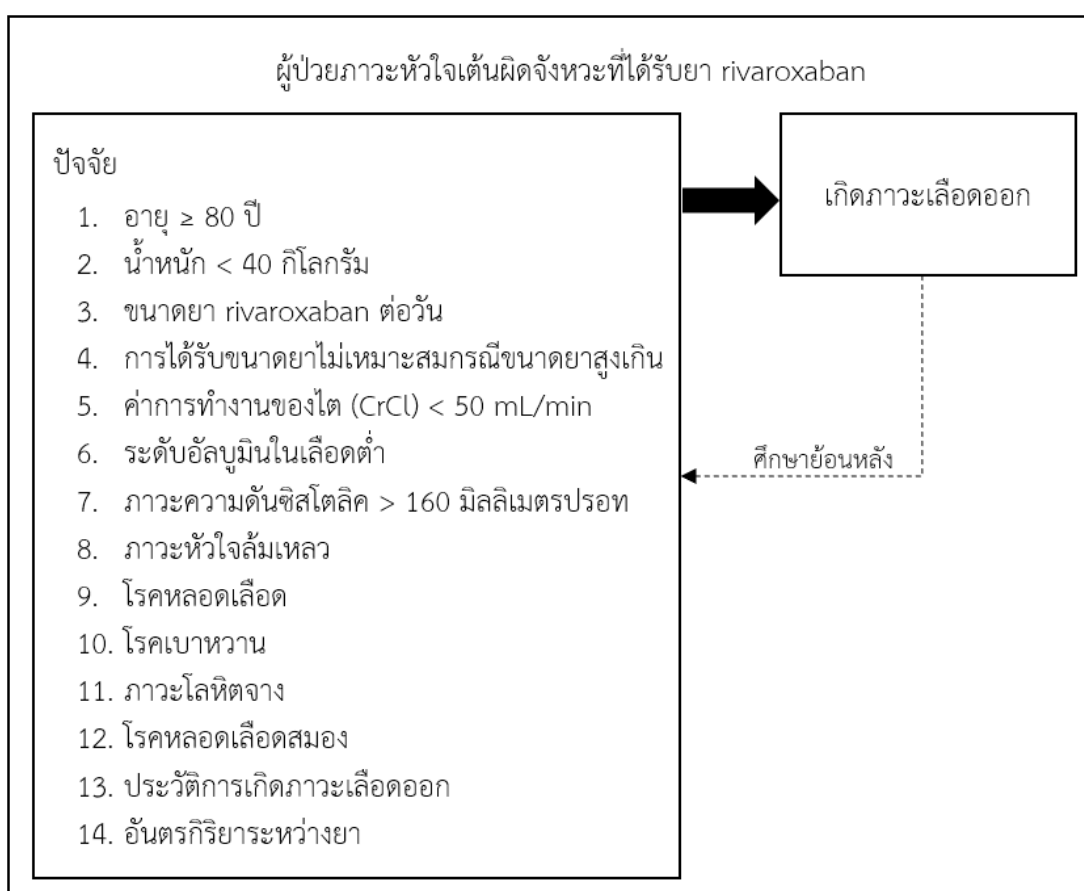
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban

1.4 สมมติฐานการวิจัย

อายุ ≥ 80 ปี น้ำหนัก < 40 กิโลกรัม ขนาดยา rivaroxaban ต่อวัน การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน ค่าการทำงานของไต (CrCl) < 50 mL/min ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือด โรคเบาหวาน ภาวะโลหิตจาง ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก อันตรกิริยาระหว่างยา มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban

1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในงานวิจัยนี้หมายถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation
2. ภาวะเลือดออก (bleeding) คือ การเกิดเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและชนิดไม่รุนแรง จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rivaroxaban
3. ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ตามนิยามของ the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)⁽¹⁸⁾ คือ เกิดภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต (life-threatening bleeding) หรือเป็นสาเหตุทำให้เกิดผลเสียเรื้อรัง โดยเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่
 - ภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต (fatal bleeding)
 - พบเลือดออกบริเวณอวัยวะสำคัญ ได้แก่ intracranial intraspinal intraocular retroperitoneal intraarticular pericardial intramuscular with compartment syndrome
 - การเกิดเลือดออกที่เป็นสาเหตุให้ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL (1.24 mmol/L) หรือนำไปสู่การให้เลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต
4. ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (non-major bleeding) คือการเกิดเลือดออกทั้งหมดที่ไม่จัดอยู่ในภาวะเลือดออกรุนแรงตามนิยามของ ISTH คือ ไม่ทำให้เสียชีวิต ไม่ใช่การเกิดเลือดออกบริเวณอวัยวะสำคัญ ไม่ใช่การเกิดเลือดออกที่เป็นสาเหตุให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL (1.24 mmol/L) หรือไม่นำไปสู่การให้เลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต⁽¹⁹⁾ โดยเป็นภาวะเกิดเลือดออกที่ระบุในเวชระเบียนอย่างชัดเจน หมายถึงภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically relevant non-major bleeding; CRNMB) คือ ภาวะเลือดออกที่พบอาการหรืออาการแสดงโดยไม่จัดอยู่ใน major bleeding แต่พบว่าจำเป็นต้องได้รับการรักษาแก้ไขโดยแพทย์ หรือนำไปสู่การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องเพิ่มระดับการรักษา หรือทำให้ต้องเข้ารับการรักษาโดยตรงจากแพทย์ (ไม่สามารถสื่อสารผ่านโทรศัพท์หรือผ่านระบบอิเล็กทรอนิกส์)⁽²⁰⁾ และภาวะเลือดออกไม่รุนแรง minor bleeding คือภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่ไม่เข้าเกณฑ์ major bleeding และ clinically relevant non-major bleeding เช่น เลือดออกตามไรฟัน จำเลือดได้ ผิวหนังที่สามารถหายได้เองโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไข เป็นต้น
5. การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน (inappropriate dose; dosage too high) คือ การได้รับขนาดยาสูงเกินกว่าขนาดยามาตรฐานที่แนะนำ โดยขนาดยา rivaroxaban ที่แนะนำในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะคือ 20 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มี CrCl มากกว่า 49 mL/min และ 15 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มี CrCl 15 - 49 mL/min⁽⁷⁾ การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมในกรณีขนาดยาสูงจึงหมายถึงผู้ที่ไม่ได้รับการปรับลดขนาดยาตามการ

ทำงานของไต ได้แก่ การได้รับขนาดยา 20 มิลลิกรัมต่อวันในขณะที่มี CrCl น้อยกว่าหรือเท่ากับ 49 mL/min

ค่า CrCl ได้จากคำนวณตาม Cockcroft-Gault equation⁽²¹⁾ สูตรคำนวณดังนี้

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times \text{IBW (kg)}^* \times (0.85 \text{ กรณีผู้หญิง})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

*ideal body weight; IBW (ผู้ชาย) = 50 + 2.3 กิโลกรัมต่อนิ้วของส่วนสูงที่เกิน 5 ฟุต

IBW (ผู้หญิง) = 45.5 + 2.3 กิโลกรัมต่อนิ้วของส่วนสูงที่เกิน 5 ฟุต

หากค่า IBW เกินน้ำหนักจริง ใช้น้ำหนักจริงแทนค่า⁽²²⁾

6. ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) คือระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 g/dL

7. โรคหลอดเลือด คือ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ

8. ภาวะโลหิตจาง คือ ภาวะที่มีระดับฮีโมโกลบิน (Hb) ต่ำกว่า 13 g/dL ในเพศชาย และต่ำกว่า 12 g/dL ในเพศหญิง⁽²³⁾

9. การได้รับยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP 3A4 หรือ P-glycoprotein ได้แก่ amiodarone dronedarone clarithromycin erythromycin itraconazole ketoconazole posaconazole voriconazole ritonavir lopinavir/ritonavir indinavir/ritonavir verapamil

10. การได้รับยาในกลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ได้แก่ fluoxetine fluvoxamine sertraline paroxetine citalopram escitalopram หรือยาในกลุ่ม Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ได้แก่ venlafaxine desvenlafaxine duloxetine

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง มีเนื้อหาที่เกี่ยวข้องแบ่งออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและการใช้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ข้อมูลยา rivaroxaban ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา rivaroxaban และงานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban

2.1 ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและการใช้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ คือ atrial fibrillation เป็นภาวะที่หัวใจเต้นผิดจังหวะจากความผิดปกติของหัวใจห้องบน โดยมีโอกาสเกิดสูงขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾ ภาวะดังกล่าวจะก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงอย่างการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองหรือส่วนอื่น ๆ ในร่างกาย เป็นผลทำให้เกิดความทุพพลภาพหรือเสียชีวิต โดยพบอัตราการเสียชีวิตเป็นสองเท่าของคนปกติ พบโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองเพิ่มขึ้น 2-7 เท่า และเกิดภาวะทุพพลภาพสูงกว่าคนที่ไม่มีภาวะ atrial fibrillation การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation จึงมีประโยชน์เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองและส่วนอื่น ๆ ในร่างกาย^(12, 24)

ตามแนวทางการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะระดับนานาชาติ AHA/ACC 2019 และ ESC 2020 แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและจำเป็นต้องใช้อย่างต่อเนื่องและยาวนาน^(7, 8) โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด vitamin-K antagonist (warfarin) กับ non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) พบว่าการใช้ NOACs มีผลในทางคลินิกที่เหนือกว่าการใช้ warfarin ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและมีแนวโน้มพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าการใช้ warfarin⁽⁹⁾ ปัจจุบันแนวทางการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจึงแนะนำให้ใช้ NOACs มากกว่าการใช้ warfarin^(7, 8)

การเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจำเป็นต้องพิจารณาความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันร่วมกับพิจารณาความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกก่อนการเริ่มใช้ยา โดยความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันประเมินได้จากการใช้คะแนน CHA₂DS₂-VASc และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกประเมินได้จากการใช้คะแนน HAS-BLED^(7, 8, 24)

ตารางที่ 1 การคำนวณคะแนน CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc ^(7, 8, 24)	คะแนน
ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือ ภาวะการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ	1
โรคความดันโลหิตสูง	1
อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป	2
โรคเบาหวาน	1
โรคหลอดเลือดสมอง หรือ สมองขาดเลือดชั่วคราว หรือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน	2
โรคหลอดเลือด คือ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ	1
อายุ 65 - 74 ปี	1
เพศหญิง	1

ผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน คือ คะแนน CHA₂DS₂-VASc เท่ากับ 0 ในเพศชาย และ 1 ในเพศหญิง ไม่จำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ส่วนผู้ที่มีคะแนน CHA₂DS₂-VASc มากกว่าเท่ากับ 1 ในเพศชาย และ มากกว่าเท่ากับ 2 ในเพศหญิง จำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน^(7, 8, 24)

ตารางที่ 2 การคำนวณคะแนน HAS-BLED

HAS-BLED	คะแนน
ความดันโลหิตซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท	1
ภาวะตับหรือไตทำงานผิดปกติ	1 หรือ 2 กรณีผิดปกติทั้ง 2 ข้อ
โรคหลอดเลือดสมอง	1
มีแนวโน้มการเกิดเลือดออก เช่น มีประวัติการเกิดเลือดออก	1
ภาวะโลหิตจาง	
ค่า International normalized ratio (INR) ไม่คงที่ หรือ Time in therapeutic range (TTR) น้อยกว่าร้อยละ 60 ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin	1
ผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี)	1
มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์	1 หรือ 2
มีประวัติการติดแอลกอฮอล์ (มากกว่า 14 ยูนิตต่อสัปดาห์)	กรณีผิดปกติทั้ง 2 ข้อ

หากผู้ป่วยมีคะแนน HAS-BLED 0 คะแนน จัดว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดเลือดออก คะแนน 1 – 2 จัดว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงปานกลางในการเกิดเลือดออก และตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไป จัดว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดเลือดออก โดยใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาการใช้ยาแต่ไม่ใช่ข้อห้ามในการเริ่มใช้ยา^(7, 24, 25)

2.2 ข้อมูลยา rivaroxaban

Rivaroxaban เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) มีกลไกยับยั้ง Factor Xa ในกระบวนการการแข็งตัวของเลือดโดยตรง มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (stroke และ systemic embolism) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ รักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism; VTE) ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (Deep Vein Thrombosis; DVT) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary Embolism; PE) ป้องกันภาวะ DVT ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนเข้าหรือสะโพก อีกทั้งสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด major cardiovascular event เมื่อใช้ร่วมกับ aspirin หลังจากผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome; ACS)⁽²⁶⁾

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 80 – 100 การดูดซึมให้ระดับยาในเลือดสูงสุดหลังรับประทานยา 2 – 4 ชั่วโมง อาหารมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 39 ในขนาดยา 15 และ 20 มิลลิกรัม แต่ไม่มีผลกับขนาดยา 10 มิลลิกรัม ค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 50 ลิตร มีการจับโปรตีนในน้ำเลือดสูงร้อยละ 92 – 95 การเปลี่ยนแปลงยาถูกเมตาบอลิซึมด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), CYP2J2, P-glycoprotein, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) และการเกิด Hydrolysis การขจัดออกของยาร้อยละ 28 ถูกขับออกทางอุจจาระ (ขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 7 จากการไม่ถูกดูดซึมและเป็นสารเมตาบอลิตรี้อยละ 21) และถูกขจัดออกผ่านไตร้อยละ 66 (ขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 36 และเป็นสารเมตาบอลิตรี้อยละ 30) โดยมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 5 – 11.7 ชั่วโมงในผู้ใหญ่และ 11 – 13 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ⁽²⁶⁾

ขนาดยา rivaroxaban ที่แนะนำในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะคือ 20 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มีค่าการทำงานของไตที่วัดจาก creatinine clearance (CrCl) มากกว่า 49 mL/min และ 15 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มีค่าการทำงานของไตที่วัดจาก CrCl 15 - 49 mL/min⁽⁷⁾ และขนาดยาเฉพาะของชาวญี่ปุ่น คือ rivaroxaban 15 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มีค่าการทำงานของไตที่วัดจาก CrCl มากกว่า 49 mL/min และ 10 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มีค่าการทำงานของไตที่วัดจาก CrCl 15 - 49 mL/min⁽¹⁵⁾ โดยบริหารยาวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหาร⁽²⁶⁾

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ภาวะที่มีเลือดออกในเนื้อเยื่อ (hematoma) ภาวะเลือดออกรุนแรง กรณีใช้ป้องกันการเกิด Stroke ในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation พบร้อยละ 3.6 กรณีป้องกัน DVT จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือสะโพกพบร้อยละ 0.3 กรณีใช้รักษา DVT หรือ pulmonary embolism พบร้อยละ 1 กรณีใช้ลดความเสี่ยงในการเกิด DVT หรือ pulmonary embolism ซ้ำ พบร้อยละ 0.4 ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารพบร้อยละ 0.5 – 2 และภาวะ syncope พบร้อยละ 1.2⁽²⁶⁾ โดยจากงานวิจัยของพัชรินทร์ มิตรสันติสุข และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาล 9 แห่งในประเทศไทยพบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากการใช้ rivaroxaban ในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation ร้อยละ 4.53 ต่อปี⁽¹¹⁾

ข้อห้ามใช้ ได้แก่ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยา rivaroxaban ผู้ป่วยที่กำลังเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก เช่น เลือดออกในกะโหลกศีรษะ เลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นต้น⁽²⁶⁾ ข้อควรระวัง ได้แก่ ระวังการเกิดอันตรกิริยา (drug interactions) กับยาที่ใช้ร่วมกันอื่น ๆ เช่น carbamazepine phenytoin rifampin St. John's wort ketoconazole itraconazole clarithromycin lopinavir/ritonavir ritonavir indinavir/ritonavir ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัย การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ระวังการให้ยาในผู้สูงอายุ ผู้ที่มีปัญหาตับและไตบกพร่อง โดยเฉพาะผู้ที่มีระดับ CrCl < 15 mL/min⁽²⁶⁾

ยาต้านพิษ (antidote) ของ rivaroxaban คือ andexanet alpha ใช้ในกรณีเกิดภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต (life-threatening bleeding) ซึ่งปัจจุบันยาดังกล่าวยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย^(12, 27)

การวัดระดับยา rivaroxaban ในเลือด แนวทางการรักษาในปัจจุบัน (AHA/ACC 2019 และ ESC 2020) ยังไม่ได้แนะนำให้ติดตามระดับยากับผู้ป่วยทุกราย^(7, 8) แต่อาจมีความจำเป็นต้องติดตามในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดเร่งด่วน ผู้ที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ผู้ที่เกิดภาวะเลือดออก ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเลือดออก ผู้ที่ใช้ยาเกินขนาดหรือเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง หรือเพื่อประเมินความร่วมมือการใช้ยาของผู้ป่วย^(12, 28) วิธีมาตรฐานในการตรวจวัดระดับยาในเลือดคือ Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) เนื่องจากมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะสูง (specificity)⁽²⁹⁾ แต่เป็นเครื่องมือที่มีราคาแพงและต้องอาศัยทักษะในการใช้เครื่องมือ ทำให้ไม่สามารถนำมาใช้เป็นประจำในทางคลินิกได้^(28, 29) ปัจจุบันมีการใช้วิธี chromogenic anti-Xa assay (anti-Xa assay) เพื่อหาระดับยา Rivaroxaban มากขึ้นเนื่องจากเป็นเครื่องมือที่เข้าถึงได้ง่ายในทางปฏิบัติ และมีความจำเพาะในการติดตามระดับยามากกว่าการติดตามด้วย prothrombin time หรือ international normalized ratio (INR)^(28, 30)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดช่วงการรักษาที่ชัดเจน (therapeutic range) แต่มีการระบุช่วงที่คาดหวัง (expected range) จาก European Heart Rhythm Association practical guide 2021 ระบุกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะโดยระดับยา rivaroxaban ที่คาดหวัง (5th – 95th percentile range) ณ จุด peak concentrations คือ 184 – 343 ng/mL และ ณ จุด trough concentrations คือ 12 – 137 ng/mL⁽¹²⁾ โดยเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือด (timing of blood sampling) จากข้อมูลข้างต้น ณ จุด peak concentrations คือเวลา 2 – 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และ ณ จุด trough concentrations คือหลังรับประทานยา 20 - 28 ชั่วโมง^(12, 28) โดยสามารถวัดระดับยา rivaroxaban เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาต่อเนื่องและเข้าสู่ความเข้มข้นในสภาวะคงที่คืออย่างน้อย 3 วันหลังจากเริ่มรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง (โดยค่าครึ่งชีวิตของยาในผู้ใหญ่คือ 5 – 9 ชั่วโมง และในผู้สูงอายุคือ 11 – 13 ชั่วโมง) และเวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างเลือด ณ จุด peak concentrations คือเวลา 2 – 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และ ณ จุด trough concentrations คือก่อนรับประทานยาไม่เกิน 4 ชั่วโมง^(26, 28) แต่หากผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกแพทย์อาจพิจารณาเจาะวัดระดับยาในทันทีที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เวลาที่ตรวจวัดจึงเป็นจุดอื่น ๆ (random) นอกเหนือจากจุด peak และ trough เพื่อประเมินระดับยาและพิจารณาหยุดยาหรือเริ่มใช้ยาต่อไป

2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา rivaroxaban

2.3.1. อายุ

อายุเป็นปัจจัยหนึ่งที่อยู่ในเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกโดยอายุที่มากกว่า 65 ปีมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก^(7, 31) จากงานวิจัยของ Akhtar และคณะ รวมถึง Kirchof และคณะในปี ค.ศ. ปี 2020 ศึกษาปัจจัยเรื่องอายุต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปีมีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกเป็น 1.06 เท่าเมื่อเทียบกับอายุต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 1.06, p-value = 0.01)⁽¹³⁾ และอายุที่เพิ่มขึ้น 5 ปีมีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็น 1.25 เท่าเมื่อเทียบกับอายุต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.25, p-value < 0.001)⁽¹⁴⁾

2.3.2. น้ำหนัก

การมีน้ำหนักต่ำเป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม NOACs^(12, 32) โดยมีเกณฑ์ในการปรับลดขนาดยาตามน้ำหนักสำหรับยา apixaban ในผู้ที่น้ำหนัก ≤ 60 กิโลกรัมและ dabigatran < 50 กิโลกรัม แต่น้ำหนักไม่ใช่เกณฑ์ปรับลดขนาดยาใน rivaroxaban เนื่องจากมีการวิจัยพบประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกันจากการวิเคราะห์น้ำหนักตัว แต่เป็นการวิเคราะห์ในผู้ป่วยน้ำหนัก < 70 กิโลกรัมเปรียบเทียบกับผู้ที่มีน้ำหนัก > 70 กิโลกรัมเท่านั้น⁽³³⁾ โดยไม่มีการวิเคราะห์ที่น้ำหนัก < 40 หรือ < 50 หรือ < 60

กิโกรัมในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชาวเอเชียมีรูปร่างเล็กและน้ำหนักน้อยอาจส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่มากกว่าชาวผิวขาวที่มีน้ำหนักเฉลี่ยมากกว่า⁽¹²⁾ จากงานวิจัยของ Miyamoto และคณะในปี ค.ศ. 2020 ศึกษาปัจจัยเรื่องน้ำหนักตัวต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในชาวญี่ปุ่น พบว่าผู้ที่มีน้ำหนัก ≤ 50 กิโลกรัมและผู้ที่มีน้ำหนัก > 50 กิโลกรัม พบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกัน โดยในการวิจัยมีการใช้ขนาดยา rivaroxaban 15 มิลลิกรัมต่อวันและปรับลดตามการทำงานของไตเป็น 10 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดเฉพาะของชาวญี่ปุ่น⁽¹⁵⁾ เป็นการปรับลดขนาดให้น้อยกว่าขนาดยามาตรฐานจึงอาจไม่เห็นผลของน้ำหนักต่อการเกิดภาวะเลือดออก โดยประเทศไทยมีการใช้ขนาดยา rivaroxaban ในขนาดมาตรฐาน คือ 20 มิลลิกรัมต่อวันและปรับลดตามการทำงานของไตเป็น 15 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งอาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้มากกว่าเนื่องจากชาวไทยน้ำหนักตัวน้อยแต่ใช้ขนาดยาที่สูง การวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาปัจจัยเรื่องน้ำหนักที่มีผลต่อการเกิดเลือดออก

2.3.3. การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสม

การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน (inappropriate dose; dosage too high) จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดประเภทปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (modifiable) โดยหากมีการปรับขนาดยาตามคำแนะนำและได้รับขนาดยาที่เหมาะสมจะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกได้⁽⁷⁾ ในกรณียา rivaroxaban มีคำแนะนำให้ปรับลดขนาดยาตามการทำงานของไต ตามระดับ CrCl เนื่องจากยาถูกขจัดออกผ่านไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 36⁽²⁶⁾ หากไม่ปรับลดขนาดยาลงตามการทำงานของไตที่บกพร่องอาจส่งผลทำให้เกิดภาวะเลือดออก

2.3.4. การทำงานของไตบกพร่อง

ยา rivaroxaban ถูกขจัดออกผ่านไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 36⁽²⁶⁾ หากพบการทำงานของไตบกพร่องการขจัดยาจะลดลงดังนั้นระดับยาในเลือดจึงสูงขึ้น⁽³⁴⁾ และอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออก งานวิจัยของ Sakuma และคณะปี ค.ศ. 2019 และ Miyamoto และคณะปี ค.ศ. 2020 ศึกษาปัจจัยเรื่องการทำงานของไตบกพร่องโดยวัดจากค่า CrCl ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban พบว่าผู้ที่มี CrCl < 50 mL/min มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากกว่าผู้ที่มี CrCl ≥ 50 mL/min อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.60, 95%CI 1.2-2.2; $p = 0.0011$ ⁽¹⁷⁾ และ HR 1.86, 95%CI 1.26-2.75; $p = 0.002$ ⁽¹⁵⁾ ตามลำดับ)

2.3.5. การทำงานของตับบกพร่อง

ยา rivaroxaban จับโปรตีนในเลือดสูงร้อยละ 92 – 95 ถูกเมตาบอไลซ์ผ่านตับด้วยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2J2 และการเกิด Hydrolysis⁽²⁶⁾ ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยตับแข็ง มีระดับอัลบูมินลดลงรวมถึงการเมแทบอลิซึมของยาลดลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น⁽³⁵⁾ จึงอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออก จากงานวิจัยของ Sakuma และคณะในปี ค.ศ. 2019 ศึกษาปัจจัยเรื่องการ ทำงานของตับบกพร่องต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban พบว่าผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง เป็น 1.7 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่การทำงานของตับปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.70, p-value = 0.0320)⁽¹⁷⁾

2.3.6. ระดับอัลบูมินในเลือด

Rivaroxaban จับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 92 – 95⁽²⁶⁾ ในน้ำเลือดโปรตีนที่มีปริมาณ มากที่สุด คือ อัลบูมิน (ร้อยละ 50 - 60) โดยค่าปกติของอัลบูมินในเลือดคือ 3.5 ถึง 5.5 g/dL⁽³⁶⁾ หากพบระดับอัลบูมินในเลือดต่ำจะมีผลทำให้มียาที่เป็นอิสระไม่จับกับโปรตีนปริมาณเพิ่มสูงขึ้นใน เลือดและอาจนำไปสู่การเกิดภาวะเลือดออก⁽³⁷⁾ จากงานวิจัยของ Wojakowski และคณะปี ค.ศ. 2020 ทำการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับอัลบูมินและการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ที่ใช้ยา rivaroxaban พบว่าผู้ที่มีภาวะเลือดออกพบระดับอัลบูมินที่ต่ำกว่าผู้ที่ไม่มีการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (3.0 ± 0.75 g/dL และ 3.66 ± 0.54 g/dL ตามลำดับ, $p < 0.0001$) และพบว่าผู้ที่ มีอัลบูมินต่ำลงทุก 1 g/dL จะมีความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกเป็น 4.5 เท่า (adjusted odds ratio 4.405; 95% CI 2.21–9)⁽³⁷⁾

2.3.7. ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท

ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก รุนแรง เช่น intracranial hemorrhage (ICH)⁽³⁸⁾ การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอาจทำให้ผนังหลอดเลือด เสียหายและเป็นปัจจัยกระตุ้นการแตกเฉียบพลันของหลอดเลือดที่เปราะบาง⁽¹⁴⁾ จากงานวิจัย ของ Kirchhof และคณะปี ค.ศ. 2020 ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban พบว่าผู้ที่มีความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็น 1.79 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีความ ดันซิสโตลิกต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR: 1.79; 95% CI 1.05–3.05)⁽¹⁴⁾

2.3.8. ภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง โดยไม่จัดเป็นปัจจัยที่อยู่ในเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก แต่พบงานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยเรื่องภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban ในชาวผิวขาวพบว่าผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงเป็น 1.97 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.97, 95%CI 1.36 – 2.86)⁽¹⁴⁾ แต่ยังคงขัดแย้งกับการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าการมีหรือไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดเรื้อรังมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกัน^(13, 15, 16)

2.3.9. โรคหลอดเลือด

โรคหลอดเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง โดยไม่จัดเป็นปัจจัยที่อยู่ในเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก แต่พบงานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยเรื่องโรคหลอดเลือดต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban ในชาวผิวขาวพบว่าผู้ที่มีโรคหลอดเลือดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงเป็น 1.91 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.91, 95%CI 1.32 – 2.77)⁽¹⁴⁾ แต่ยังคงขัดแย้งกับการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าการมีหรือไม่มีโรคหลอดเลือดมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกัน^(13, 15)

2.3.10. ภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางเป็นปัจจัยหนึ่งที่อยู่ในเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก⁽³¹⁾ งานวิจัยที่ศึกษาถึงปัจจัยภาวะโลหิตจางต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban ในชาวผิวขาวพบว่าผู้ที่มีและไม่มีภาวะโลหิตจางมีการเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกัน⁽¹⁴⁾ แต่ยังไม่พบการศึกษาในคนไทย

2.3.11. โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽⁷⁾ โดยกลไกการทำให้เกิดเลือดออกไม่ชัดเจนแต่อาจมีความสัมพันธ์กับความเสียหายของเยื่อผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวาน⁽¹⁵⁾ พบงานวิจัยที่ศึกษาถึงปัจจัยโรคเบาหวานต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban พบว่าผู้ที่มีโรคเบาหวานมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงเป็น 1.55 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.55, 95%CI 1.02 – 2.35; p = 0.040)⁽¹⁵⁾

2.3.12. ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง

ประวัติโรคหลอดเลือดสมองเป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้เริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽³¹⁾ งานวิจัยที่ศึกษาถึงประวัติการเกิดภาวะเลือดออกต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban จากการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่พบความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹³⁻¹⁷⁾ แต่อาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในทางคลินิก

2.3.13. ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก

ประวัติการเกิดเลือดออกเป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้เริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽³¹⁾ พบงานวิจัยที่ศึกษาถึงประวัติการเกิดภาวะเลือดออกต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban พบว่าผู้ที่มีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็น 1.8 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เคยมีประวัติเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.8, p = 0.0348)⁽¹⁷⁾

2.3.14. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug-drug interactions)

อันตรกิริยาระหว่างยากจากกลไกทางเภสัชพลศาสตร์

การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด ได้แก่ aspirin clopidogrel prasugrel ticagrelor ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและโรคหลอดเลือดหัวใจ⁽¹²⁾ รวมถึงการใช้ยา ร่วมกับกลุ่ม NSAIDs มีกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase ในเกล็ดเลือดมีผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก และมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin ทำให้ผนังเยื่อเมือกในทางเดินอาหารลดลงจึงเป็นสาเหตุการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร⁽³⁹⁾

ยากลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ได้แก่ fluoxetine fluvoxamine sertraline paroxetine citalopram escitalopram หรือ Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ได้แก่ venlafaxine duloxetine milnacipran desvenlafaxine มีกลไกยับยั้ง serotonin เข้าสู่เกล็ดเลือดส่งผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก⁽⁴⁰⁾

อันตรกิริยาระหว่างยาจากกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์

Rivaroxaban ถูกเมตาบอไลซ์ผ่าน CYP3A4 และ P-glycoprotein หากใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวจะมีผลทำให้ระดับยา rivaroxaban เพิ่มขึ้นอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้⁽¹²⁾

ตารางที่ 3 รายการยาที่มีผลเพิ่มระดับยา rivaroxaban ในเลือด

รายการยาที่มีผลเพิ่มระดับยา rivaroxaban ในเลือด ⁽¹²⁾
Amiodarone, Dronedarone
Clarithromycin, Erythromycin
Itraconazole, Ketoconazole, Posaconazole, Voriconazole
Ritonavir, Lopinavir/ritonavir, Indinavir/ritonavir
Verapamil

2.3.15. แอลกอฮอล์

การดื่มแอลกอฮอล์มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก เนื่องจากทำให้เกิดภาวะกระเพาะอาหารอักเสบ หลอดอาหารอักเสบ หรือการทำงานของตับบกพร่อง รวมถึงมีผลกระตุ้นการต้านเกล็ดเลือดจากการดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณ 30 กรัมต่อวันหรือ 3.75 ยูนิตของแอลกอฮอล์^(14, 41) ปริมาณ 1 ยูนิตของแอลกอฮอล์ประกอบด้วยแอลกอฮอล์ 8 กรัม ยกตัวอย่างเช่น เบียร์ (ปริมาณแอลกอฮอล์โดยปริมาตรร้อยละ 5) 1 กระป๋องปริมาตร 330 มิลลิลิตรคิดเป็น 1.65 ยูนิตของแอลกอฮอล์หรือ 13.2 กรัม^(42, 43) จากงานวิจัยของ Kirchhof และคณะปี ค.ศ. 2020 ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban พบว่าผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณสูง 80 กรัมหรือ 10 ยูนิตของแอลกอฮอล์ต่อวันมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็น 2.37 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ไม่ดื่มแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR: 2.37, 95%CI 1.24 – 4.53)⁽¹⁴⁾

2.4 งานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban

จากงานวิจัยของ Sakaguchi และคณะในปี ค.ศ.2017 ทำการศึกษาเพื่อติดตามระดับ anti-Xa ของยา rivaroxaban และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยทำการศึกษาชนิดไปข้างหน้า ปัจจัยที่ศึกษาจำนวน 15 ปัจจัย ได้แก่ อายุ (ปี) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี เพศ น้ำหนัก ขนาดยาต่อวัน ค่า CrCl พื้นฐาน คะแนน CHADS₂ คะแนน HAS-BLED ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure; CHF) ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ประวัติการเกิด stroke/TIA/systemic embolism การใช้ยาร่วม aspirin clopidogrel ระดับ peak anti-Xa และ trough anti-Xa พบว่ามีผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 94 ราย เกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง 22 รายคิดเป็นร้อยละ 23.40 แบ่งเป็นภาวะเลือดออกรุนแรง 3 ราย และไม่รุนแรง 19 ราย (ร้อยละ 3.20 และ 20.21 ตามลำดับ) และพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะการเกิดเลือดออกคือระดับ peak anti-Xa (adjusted HR: 1.89, p = 0.012) โดยพบว่า peak anti-Xa level ที่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือระดับ 2.19 IU/ml ขึ้นไป⁽¹⁶⁾ เทียบได้กับระดับยา rivaroxaban 492.75 ng/mL⁽⁴⁴⁾

งานวิจัยของ Sakuma และคณะในปี ค.ศ.2019 ทำการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban โดยทำการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้าในผู้ป่วยอายุ ≥ 20 ปี ติดตามเป็นระยะเวลา 2.5 ปี ประเมินภาวะการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรงโดยใช้นิยามตาม ISTH ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกตามเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก HAS-BLED score จำนวน 8 ปัจจัย ได้แก่ อายุ ≥ 65 ปี ค่า CrCl ประวัติการเกิด stroke/TIA โรคความดันโลหิตสูง การทำงานของตับบกพร่อง ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก การได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดร่วม และการได้รับยากลุ่ม NSAIDs ร่วม พบว่ามีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 7,141 ราย พบภาวะเลือดออกรุนแรงจำนวน 292 รายคิดเป็นร้อยละ 4.10 โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง คือ อายุ ≥ 65 ปี (HR: 1.86, p-value = 0.0263) ผู้ที่มี CrCl 30 - 49 mL/min (HR: 1.60, p-value = 0.0011) การทำงานของตับบกพร่อง (HR: 1.70, p-value = 0.0320) ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (HR: 1.80, p-value = 0.0348) และการได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (HR: 1.60, p-value = 0.0030)⁽¹⁷⁾

จากงานวิจัยของ Akhtar และคณะในปี ค.ศ. 2020 ทำการศึกษาเพื่อประเมินการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา rivaroxaban และหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่งในสหรัฐอเมริกา ศึกษาในผู้ป่วย

ทั้งหมดที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ได้รับยา rivaroxaban กรณีผู้ป่วยนอกเพื่อใช้ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ระหว่างเดือนมกราคม ค.ศ. 2015 ถึงเมษายน ค.ศ. 2018 ปัจจัยที่ศึกษาจำนวน 15 ปัจจัย ได้แก่ อายุ (ปี) เพศ เชื้อชาติ ความผิดปกติของค่าเอนไซม์ตับหรือโรคตับแข็ง การทำงานของไต บกพร่องตั้งแต่ระยะ 3 ขึ้นไป โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease; CAD) โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ภาวะหัวใจล้มเหลว stroke/TIA ประวัติการใช้ยา warfarin หรือยาในกลุ่ม LMWH ขนาดยา rivaroxaban ระยะเวลาการใช้ rivaroxaban การใช้ยา aspirin ร่วมและการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วม รวมถึงประเมินภาวะเลือดออกโดยใช้นิยามของ ISTH พบว่ามีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 327 ราย เกิดภาวะเลือดออก 24 รายคิดเป็นร้อยละ 7.30 แบ่งเป็นภาวะเลือดออกรุนแรง 9 ราย และไม่รุนแรง 15 ราย (ร้อยละ 2.70 และ 4.50 ตามลำดับ) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ (adjusted OR: 1.06, p-value = 0.01) และการใช้ยา aspirin ร่วม (adjusted OR: 2.60, p-value = 0.03)⁽¹³⁾

งานวิจัยของ Miyamoto และคณะในปี ค.ศ. 2020 ทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban โดยทำการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า และติดตามการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงโดยใช้นิยามตาม ISTH ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกจำนวน 11 ปัจจัย ได้แก่ อายุ ≥ 75 ปี เพศ น้ำหนัก > 50 กิโลกรัม ค่า CrCl ≥ 50 mL/min โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ภาวะหัวใจล้มเหลว ประวัติการเกิด ischemic stroke/TIA โรคหลอดเลือด การทำงานของไตบกพร่อง และการได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดร่วม พบว่ามีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 6,220 ราย พบภาวะเลือดออกรุนแรงจำนวน 102 รายคิดเป็นร้อยละ 1.60 โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง คือ ผู้ที่มี CrCl < 50 mL/min (HR: 1.86, p-value = 0.002) โรคร่วมเบาหวาน (HR: 1.55, p-value = 0.040) และการได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (HR: 3.04, p-value = 0.0002)⁽¹⁵⁾

งานวิจัยของ Kirchhof และคณะในปี ค.ศ. 2020 ทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban โดยทำการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้าในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยา rivaroxaban และติดตามการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงโดยใช้นิยามตาม ISTH ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกจำนวน 16 ปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ขนาดยาต่อวัน ค่า CrCl การทำงานของไตบกพร่อง โรคหลอดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะความดันโลหิตสูงชนิดควบคุมไม่ได้ ประวัติการเกิด stroke การใช้ dual antiplatelets ร่วม การได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดหรือยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วม ประวัติการควบคุม INR ไม่ได้ตามเป้าหมาย ภาวะโลหิตจาง การดื่มแอลกอฮอล์ และการใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) หรือ P-glycoprotein พบว่ามีผู้ป่วยเข้า

ร่วมการศึกษาจำนวน 4,127 ราย พบภาวะเลือดออกรุนแรงจำนวน 114 รายคิดเป็นร้อยละ 2.76 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง คือ อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 5 ปี (HR: 1.25, p-value < 0.001) ภาวะหัวใจล้มเหลว (HR: 1.97, p-value < 0.001) โรคหลอดเลือด (HR: 1.91, p-value < 0.001) การใช้ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดหรือยากลุ่ม NSAIDs ร่วม (HR: 1.80, p-value = 0.002) การดื่มแอลกอฮอล์ > 80 กรัมหรือ 10 ยูนิตของแอลกอฮอล์ต่อวัน (HR: 2.37, p-value = 0.009) ภาวะความดันโลหิตสูงชนิดควบคุมไม่ได้ (HR: 1.79, p-value = 0.034)⁽¹⁴⁾

จากงานวิจัยข้างต้น พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban ได้แก่ ระดับ peak anti-Xa อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปีหรือ 5 ปี อายุ \geq 65 ปี การมี CrCl < 50 mL/min หรือ 30 - 49 mL/min การทำงานของตับบกพร่อง โรคหลอดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะความดันโลหิตสูงชนิดควบคุมไม่ได้ โรคร่วมเบาหวาน การได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด การใช้ยา aspirin ร่วม ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก และการดื่มแอลกอฮอล์ > 80 กรัมหรือ 10 ยูนิตของแอลกอฮอล์ต่อวัน⁽¹³⁻¹⁷⁾ ทั้งนี้ยังพบความขัดแย้งของข้อมูลบางปัจจัยที่ศึกษาแต่มีผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดย้อนหลังจากผลไปหาเหตุแบบหลายศูนย์ (Multicenter, retrospective analytical, case-control study)

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 ประชากร

ผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban

3.2.2 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่าง 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2564 และผ่านเกณฑ์การเข้าร่วมวิจัย

3.2.3 กลุ่มตัวอย่าง

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (sampling) จากประชากรเป้าหมาย ใช้วิธีการสุ่มแบบจงใจ (purposive sampling) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่มศึกษา (case) คือ
 - ผู้ป่วยที่ได้รับยา rivaroxaban เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันกรณีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะต่อเนืองอย่างน้อย 2 สัปดาห์
 - เกิดภาวะเลือดออก หากผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า 1 ครั้ง เลือกเก็บข้อมูลในครั้งล่าสุด เนื่องจากคาดว่าจะมีข้อมูลครบถ้วนที่สุดและป้องกันการเก็บข้อมูลซ้ำในผู้ป่วยรายเดียวกัน
2. กลุ่มควบคุม (control) คือ
 - ผู้ป่วยที่ได้รับยา rivaroxaban เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันกรณีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะต่อเนืองอย่างน้อย 2 สัปดาห์
 - โดยเลือกจากคนที่เข้ารับการตรวจรักษาวันเดียวกับกลุ่มศึกษาหรือวันใกล้เคียงที่สุด (index date) ณ โรงพยาบาลเดียวกัน จำนวน 4 คน ต่อกลุ่มศึกษา 1 คน หากพบว่าผู้ป่วยเข้ารับการตรวจรักษาวันเดียวกับกลุ่มศึกษาเป็นจำนวนมากเกินกว่าจำนวนที่ต้องการจะเลือกกลุ่มควบคุมโดยวิธีการสุ่มอย่างเป็นระบบ (systematic random sampling)

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

กำหนดขนาดตัวอย่างตามวัตถุประสงค์ของการวิจัยคือเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

1. การคำนวณขนาดตัวอย่างตามรูปแบบการวิจัยชนิด case-control^(45, 46) จากสูตร

$$n_{\text{case}} = \left[\frac{z_{1-\alpha/2} \sqrt{\bar{p}\bar{q} \left(1 + \frac{1}{r}\right)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1q_1 + \frac{p_2q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

กำหนด

$$p_1 = \text{สัดส่วนการสัมผัสปัจจัยของกลุ่มศึกษา}$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = \text{สัดส่วนการสัมผัสปัจจัยของกลุ่มควบคุม}$$

$$q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1 + r}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$$p_1 = \frac{p_2(\text{OR})}{1 + p_2(\text{OR}-1)}$$

$$\alpha = 0.05, Z(0.975) = 1.96$$

$$\beta = 0.20, Z(0.800) = 0.84$$

$$\Delta = |p_2 - p_1|$$

$$r = 4 \text{ (กลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมเท่ากับ 1 : 4)}$$

ปัจจัยที่ต้องการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 14 ปัจจัย จึงเลือกปัจจัยที่มีความสำคัญที่สุด ได้แก่ CrCl เนื่องจากเป็นปัจจัยเดียวที่ใช้ในการปรับขนาดยา rivaroxaban โดยงานวิจัยก่อนหน้าของ Sakaguchi และคณะ⁽¹⁶⁾ ปัจจัย CrCl < 50 mL/min พบ $p_2 = 0.42$, OR = 2.02 คำนวณได้กลุ่มศึกษาจำนวน 84 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 336 คน

2. การคำนวณขนาดตัวอย่างตามการวิเคราะห์ทางสถิติ multiple logistic regression ขนาดกลุ่มตัวอย่างควรมีอย่างน้อย 10 - 30 เหตุการณ์ต่อ 1 ตัวแปรที่ศึกษา⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ โดยการวิจัยนี้ศึกษาทั้งหมด 14 ปัจจัย กลุ่มตัวอย่างจึงควรมีอย่างน้อย 140 - 420 คน

จากการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างข้างต้น งานวิจัยนี้จึงควรมีกลุ่มศึกษาจำนวน 84 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 336 คน รวมจำนวนกลุ่มตัวอย่างควรมีอย่างน้อย 420 คน

3.3 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

- 3.3.1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- 3.3.2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- 3.3.3. รับประทานยา rivaroxaban ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์

3.4 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

- 3.4.1. ข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยไม่สมบูรณ์เพียงพอต่อการนำไปวิเคราะห์ เช่น ผู้ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลครั้งแรก ผู้ที่มีข้อมูลประวัติการรักษาน้อยกว่า 1 ปี
- 3.4.2. ผู้ที่มีโรคหรือภาวะที่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ จากการผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการวินิจฉัยโดยแพทย์ในช่วง 1 ปีก่อนหน้า ได้แก่
 1. ผู้ที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 90,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร
 2. ผู้ที่มีโรคหรือภาวะเกี่ยวกับจำนวนของเกล็ดเลือดต่ำหรือทำงานผิดปกติ ได้แก่⁽⁵⁰⁾
 - โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (immune thrombocytopenia; ITP)
 - โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic leukemia)
 - ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดที่มีผลกดไขกระดูก
 - ภาวะเลือดออกง่ายจากการทำงานผิดปกติของเกล็ดเลือด (acquired platelet dysfunction with eosinophilia; APDE)
 3. ผู้ที่มีโรคหรือภาวะเกี่ยวกับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีปริมาณลดลง ได้แก่⁽⁵⁰⁾
 - โรคฮีโมฟีเลียเอ (hemophilia A) และ โรคฮีโมฟีเลียบี (hemophilia B) ที่เกิดจากการขาดแฟคเตอร์แปดและเก้า ตามลำดับ ซึ่งเป็นแฟคเตอร์ที่ใช้ในกระบวนการการแข็งตัวของเลือด
 - โรควอนวิลลิแบรนด์ซึ่งเป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม (von Willebrand disease; vWD)
- 3.4.3. มีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นร่วมใน 1 สัปดาห์ก่อนหน้าเนื่องจากการเกิดภาวะเลือดออกอาจเกิดจากสาเหตุการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น
- 3.4.4. ภาวะเลือดออกที่เกิดบริเวณแผลผ่าตัดภายหลังเข้ารับการผ่าตัดในระยะเวลา 1 สัปดาห์

3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form) ในโครงการวิจัย (ภาคผนวก ก) ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยา rivaroxaban การเกิดภาวะเลือดออก ข้อมูลปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วย

3.6 ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและการใช้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ข้อมูลยา rivaroxaban ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา rivaroxaban และงานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban
2. สร้างแบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form) ในโครงการวิจัย
3. คัดเลือกสถานที่ทำการวิจัย ได้แก่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลรามาริบัติ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์และมีศูนย์โรคหัวใจ
4. เสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
5. ขออนุมัติเข้าเก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และคณบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ
6. ประสานงานฝ่ายเภสัชกรรม ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ และฝ่ายสารสนเทศของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลรามาริบัติเพื่อเข้าเก็บข้อมูล

ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

1. ค้นหาผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban ทั้งหมดจากการติดตาม ICD10; I48 Atrial fibrillation and flutter และใช้ยา rivaroxaban
2. คัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย และคัดออกตามเกณฑ์
3. เลือกกลุ่มศึกษาคือผู้ที่เกิดภาวะเลือดออก จากการติดตาม ICD10; Haemorrhagic disorder due to circulating anticoagulants และการค้นหาประวัติที่ระบุในเวชระเบียน นับวันที่อาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัยคือวันที่เกิดภาวะเลือดออกและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (Index date) ทั้งกรณีผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยใน
4. เลือกกลุ่มควบคุมคือผู้ที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก โดยเลือกจากคนที่เข้ารับการรักษาวันเดียวกับ index date ของกลุ่มศึกษาหรือวันใกล้เคียงที่สุด ณ โรงพยาบาลเดียวกัน

5. เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยใช้แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form) ในโครงการวิจัย (ภาคผนวก ก)
6. ประเมินการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง พิจารณาจากข้อมูลในเวชระเบียน และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การวินิจฉัยของแพทย์ การเสียชีวิตจากการเกิดภาวะเลือดออก ตำแหน่งที่เกิดเลือดออก ระดับฮีโมโกลบิน และข้อมูลการได้รับเลือด
7. การค้นหาปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ขนาดยา การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูง ใช้ข้อมูล ณ index date อันตรกิริยาระหว่างยาจากประวัติย้อนหลังใน 2 สัปดาห์ นับจาก index date ค่าการทำงานของไต (CrCl) ระดับอัลบูมินในเลือด ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือด โรคเบาหวาน ภาวะโลหิตจาง ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ใช้ข้อมูลจากประวัติย้อนหลัง 1 ปี นับจาก index date โดยหากเป็นผลตรวจทางห้องปฏิบัติการใช้ค่าที่ใกล้ index date มากที่สุด
8. รวบรวมข้อมูลและตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วน
9. วิเคราะห์ข้อมูล อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 22 (SPSS Co., Ltd, Bangkok Thailand)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา กรณีตัวแปรต่อเนื่องแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (กรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ) หรือ ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (กรณีข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ) กรณีตัวแปรกลุ่มแสดงผลเป็นความถี่และร้อยละ

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่าง ๆ และผลลัพธ์ใช้สถิติเชิงอนุมาน การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมใช้ chi-square test การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกใช้ logistic regression ในขั้นตอน univariate analysis พิจารณาแต่ละปัจจัยต่อการเกิดภาวะเลือดออก และขั้นตอน multivariable analysis (multiple logistic regression) จะพิจารณาตัวแปรที่มีค่า p-value < 0.25⁽⁵¹⁾ จากขั้นตอน univariate analysis และตัวแปรที่สำคัญ เพื่อนำมาวิเคราะห์ทำนายปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก แสดงผลค่า crude odds ratio และ adjusted odds ratio ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่น 95% confidence interval และระดับนัยสำคัญทางสถิติพิจารณาที่ p-value < 0.05

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์เพื่อทดสอบสมมติฐาน

สมมติฐาน	ประเภทตัวแปร		สถิติที่ใช้
	ตัวแปรต้น	ตัวแปรตาม	
1. อายุ ≥ 80 ปีมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	อายุ (ตัวแปรกลุ่ม: ≥ 80 , <80 ปี)	การเกิดภาวะเลือดออก	Multiple logistic regression
2. น้ำหนัก < 40 กิโลกรัมมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	น้ำหนัก (ตัวแปรกลุ่ม: ≥ 40 , < 40 กิโลกรัม)	เลือดออก	logistic regression
3. ขนาดยาที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	ขนาดยา (ตัวแปรกลุ่ม: 10, 15, 20 mg)	(ตัวแปรกลุ่ม: เกิด, ไม่เกิด)	
4. การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
5. ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	ระดับอัลบูมินในเลือด (ตัวแปรกลุ่ม: ต่ำ, ปกติ)		
6. ค่าการทำงานของไต (CrCl) < 50 mL/min มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	CrCl (ตัวแปรกลุ่ม: ≥ 50 , 30-49, <30 mL/min)		
7. ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอทมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
8. ภาวะหัวใจล้มเหลวมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	ภาวะหัวใจล้มเหลว (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
9. โรคหลอดเลือดมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	โรคหลอดเลือด (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
10. โรคเบาหวานมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	โรคเบาหวาน (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
11. ภาวะโลหิตจางมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	ภาวะโลหิตจาง (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
12. ประวัติโรคหลอดเลือดสมองมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
13. ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		
14. อันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก	อันตรกิริยาระหว่างยา (ตัวแปรกลุ่ม: พบ, ไม่พบ)		

3.8 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

กิจกรรม	ระยะเวลาดำเนินการ												
	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.
	64	64	64	64	64	65	65	65	65	65	65	65	65
1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	←→												
2. เขียนโครงร่างวิทยานิพนธ์	←→												
3. สอบโครงร่างวิทยานิพนธ์เพื่อ ได้รับอนุมัติจากคณะ กรรมการบริหารคณะฯ	↔												
4. ขออนุญาตทำวิจัย โดยขอรับการ พิจารณาจริยธรรมต่อ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม การวิจัยในคนและขอเข้าเก็บข้อมูล ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และ โรงพยาบาลรามธิบดี	←→												
5. ดำเนินการวิจัย และเก็บข้อมูล	←→												
6. รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล	←→												
7. อภิปรายและสรุปผลการวิจัย	←→												
8. นำเสนอผลการวิจัย	←→												

3.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่รับรอง 0175/2022 และ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่รับรอง COA. MURA2022/177 โดยดำเนินการตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคนโดยยึดหลัก 3 ข้อ ได้แก่

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) การวิจัยนี้เป็นการศึกษารวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน มิได้ทำการทดลองโดยตรงกับตัวบุคคล และไม่มีการติดต่อเพื่อเก็บข้อมูลโดยตรงจากผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีการระบุชื่อ หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย และสิ่งที่จะระบุเชื่อมโยงถึงตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยได้

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) การวิจัยนี้ไม่ได้ก่อประโยชน์กับผู้เข้าร่วมการวิจัยโดยตรง แต่จะช่วยก่อประโยชน์เพื่อการดูแล และติดตามการใช้ยา rivaroxaban ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ งานวิจัยนี้ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้เข้าร่วมการวิจัย อาจเกิดความเสี่ยงต่อตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยเพียงเล็กน้อยคือความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจถูกเปิดเผย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัย ข้อมูลที่จัดเก็บจะถูกนำมาใช้เฉพาะงานวิจัยชิ้นนี้เท่านั้น

3. หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกชัดเจน โดยผู้วิจัยคัดเลือกเวชระเบียนเพื่อเก็บข้อมูลโดยไม่มีอคติ

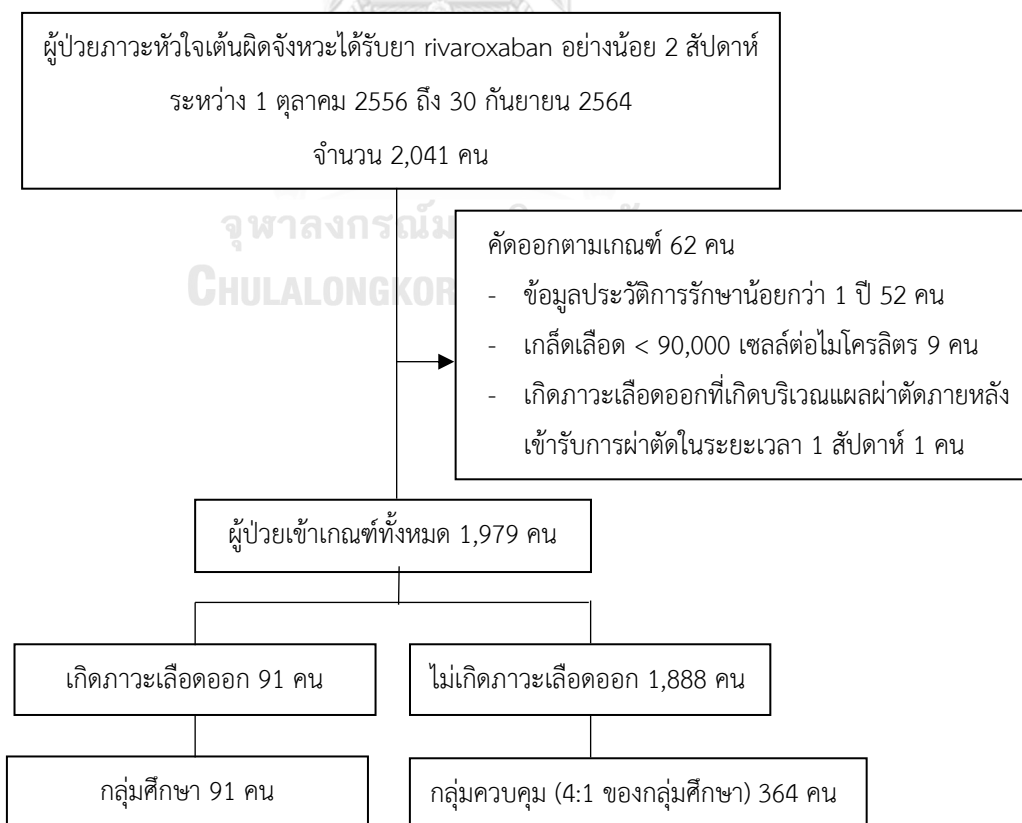
บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก การเกิดภาวะเลือดออก การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา การประเมินความเหมาะสมของขนาดยา

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่าง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2564 มีจำนวน 2,041 คน ถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจำนวน 62 คน ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์เป็นประชากรเป้าหมายทั้งหมดจำนวน 1,979 คน แบ่งเป็นผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกเป็นกลุ่มศึกษา 91 คนและไม่เกิดภาวะเลือดออกจำนวน 1,888 คน ถูกเลือกจำนวน 4 คน ต่อกลุ่มศึกษา 1 คน จากคนที่เข้ารับการตรวจรักษาวันเดียวกับกลุ่มศึกษา โดยวิธีการสุ่มอย่างเป็นระบบ (systematic random sampling) ณ โรงพยาบาลเดียวกัน ได้กลุ่มควบคุม จำนวน 364 คน รวมทั้งหมดมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 455 คน ดังแสดงตามรูปที่ 2 และข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงตามตารางที่ 5



รูปที่ 2 การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย
ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 455 คน)

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	p-value
	(เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 91)	(ไม่เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 364)	
จำนวน (ร้อยละ)			
เพศ หญิง	50 (54.9)	184 (50.5)	0.453 ¹
ชาย	41 (45.1)	180 (49.5)	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	75.9 (11.2)	73.1 (10.1)	0.018 ²
≥ 80 ปี	36 (39.6)	89 (24.5)	0.004 ¹
< 80 ปี	55 (60.4)	275 (75.5)	
น้ำหนัก (kg), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	60.7 (13.7)	65.0 (14.3)	0.011 ²
< 40 kg	5 (5.5)	7 (1.9)	0.057 ¹
≥ 40 kg	86 (94.5)	357 (98.1)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	0.111 ³
คะแนน 0 – 1	0 (0.0)	27 (7.4)	
คะแนน ≥ 2	91 (100.0)	337 (92.6)	
HAS-BLED, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)	3 (2, 4)	2 (1, 3)	< 0.001 ³
คะแนน 0 – 2	28 (30.8)	237 (65.1)	< 0.001 ¹
คะแนน ≥ 3	63 (69.2)	127 (34.9)	
ขนาดยา rivaroxaban ต่อวัน (mg)			
10 mg	12 (13.2)	26 (7.1)	0.125 ¹
15 mg	49 (53.8)	192 (52.8)	
20 mg	30 (33.0)	146 (40.1)	
ขนาดยาต่อน้ำหนักตัว (dose/kg)			
20 mg/ 60 kg > 0.33 mg/kg	15 (16.5)	60 (16.5)	NA
≤ 0.33 mg/kg	76 (83.5)	304 (83.5)	
ระยะเวลาการให้ยา (เดือน), มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)	15.3 (4.9, 32.4)	11.8 (4.4, 26.1)	0.337 ³

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	p-value
	(เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 91)	(ไม่เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 364)	
จำนวน (ร้อยละ)			
เวลาในการรับประทานยา			
พร้อมอาหาร	31 (34.1)	149 (40.9)	0.231 ¹
หลังอาหาร	60 (65.9)	215 (59.1)	
ค่าการทำงานของไต; CrCl (ml/min)			
≥ 50 ml/min	46 (50.5)	228 (62.6)	0.007 ¹
30 – < 50 ml/min	29 (31.9)	109 (29.9)	
< 30 ml/min	16 (17.6)	27 (7.4)	
ขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาสูงเกิน	5 (5.5)	22 (6.0)	0.843 ¹
ขนาดยาไม่เหมาะสมกรณีขนาดยาดำเกิน	27 (29.7)	118 (32.4)	0.615 ¹
การทำงานของตับบกพร่อง	5 (5.5)	12 (3.3)	0.352 ⁴
ระดับอัลบูมินในเลือด, ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	3.5 (0.6)	3.8 (0.5)	< 0.001 ²
ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ	36 (39.6)	61 (16.8)	< 0.001 ¹
โรคความดันโลหิตสูง	81 (89.0)	304 (83.5)	0.194 ¹
ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท	32 (35.2)	117 (32.1)	0.583 ¹
ภาวะหัวใจล้มเหลว	21 (23.1)	60 (16.5)	0.141 ¹
HFref	9 (9.9)	32 (8.8)	0.743 ¹
HFmrEF, HFpEF	12 (13.2)	28 (7.7)	0.095 ¹
โรคหลอดเลือด	27 (29.7)	85 (23.4)	0.211 ¹
โรคไขมันในเลือดสูง	52 (57.1)	222 (61.0)	0.503 ¹
โรคเบาหวาน	24 (26.4)	104 (28.6)	0.677 ¹
ภาวะโลหิตจาง	57 (62.6)	147 (40.4)	<0.001 ¹
โรคมะเร็ง	9 (9.9)	28 (7.7)	0.493 ¹
ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง; stroke	33 (36.3)	87 (23.9)	0.017 ¹

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	p-value
	(เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 91)	(ไม่เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 364)	
จำนวน (ร้อยละ)			
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก	36 (39.6)	13 (3.6)	< 0.001 ¹
major bleeding	10 (11.0)	0 (0.0)	NA
clinically relevant non-major bleeding	18 (19.8)	12 (3.3)	
minor bleeding	8 (8.8)	1 (0.3)	
อันตรกิริยาระหว่างยา	33 (36.3)	74 (20.3)	0.001 ¹
antiplatelets or NSAIDs	19 (20.9)	39 (10.7)	0.009 ¹
CYP 3A4 หรือ P-gp inhibitors	10 (11.0)	31 (8.5)	0.461 ¹
SSRIs หรือ SNRIs	5 (5.5)	9 (2.5)	0.168 ¹

1; chi-square test, 2; independent t-test, 3; Independent sample median test, 4; Fisher's Exact Test, CrCl; Creatinine clearance, ระยะเวลาการใช้ยาในกลุ่มศึกษาคือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาถึงวันที่เกิดภาวะเลือดออก, ระยะเวลาการใช้ยาในกลุ่มศึกษาคือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาถึงวันที่เข้าร่วมการวิจัย (index date), HFrEF; Heart failure with reduced ejection fraction, HFmrEF; Heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFpEF; Heart failure with preserved ejection fraction, NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drugs, CYP 3A4 inhibitors; ยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4, P-gp inhibitors; ยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein, SSRIs; selective serotonin reuptake inhibitors, SNRIs; Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

4.2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ปัจจัย	กลุ่มศึกษา (เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 91)	กลุ่มควบคุม (ไม่เกิดภาวะ เลือดออก) (n = 364)	Univariate analysis [†]		Multivariable analysis [‡]	
			จำนวน (ร้อยละ)	Crude OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)
อายุ (ปี)						
< 80 ปี	36 (39.6)	89 (24.5)	Reference		Reference	
≥ 80 ปี	55 (60.4)	275 (75.5)	2.02 (1.25, 3.28)	0.004*	1.57 (0.81, 3.03)	0.187
น้ำหนัก (kg)						
≥ 40 kg	5 (5.5)	7 (1.9)	Reference		Reference	
< 40 kg	86 (94.5)	357 (98.1)	2.97 (0.92, 9.57)	0.069	2.22 (0.52, 9.49)	0.280
ขนาดยา (mg)						
10 mg	12 (13.2)	26 (7.1)	Reference		Reference	
15 mg	49 (53.8)	192 (52.8)	0.55 (0.26, 1.17)	0.123	1.12 (0.42, 2.94)	0.823
20 mg	30 (33.0)	146 (40.1)	0.45 (0.20, 0.98)	0.044*	1.27 (0.44, 3.70)	0.663
CrCl (mL/min)						
≥ 50 mL/min	46 (50.5)	228 (62.6)	Reference		Reference	
30 – <50 mL/min	29 (31.9)	109 (29.9)	1.32 (0.79, 2.21)	0.295	1.02 (0.53, 1.97)	0.962
< 30 mL/min	16 (17.6)	27 (7.4)	2.94 (1.47, 5.88)	0.002*	0.98 (0.35, 2.73)	0.964
ขนาดยาไม่เหมาะสมกรณี ขนาดยาสูง	5 (5.5)	22 (6.0)	0.90 (0.33, 2.46)	0.843		
ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ	36 (39.6)	61 (16.8)	3.25 (1.97, 5.37)	< 0.001**	2.19 (1.13, 4.24)	0.020*
SBP > 160 mmHg	32 (35.2)	117 (32.1)	1.15 (0.71, 1.86)	0.583		
ภาวะหัวใจล้มเหลว	21 (23.1)	60 (16.5)	1.52 (0.87, 2.66)	0.143	0.72 (0.35, 1.52)	0.391
โรคหลอดเลือด	27 (29.7)	85 (23.4)	1.39 (0.83, 2.31)	0.212	0.69 (0.34, 1.38)	0.293
โรคเบาหวาน	24 (26.4)	104 (28.6)	0.90 (0.53, 1.50)	0.677		
ภาวะโลหิตจาง	57 (62.6)	147 (40.4)	2.50 (1.54, 3.97)	< 0.001**	2.03 (1.09, 3.76)	0.026*
ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง	33 (36.3)	87 (23.9)	1.81 (1.11, 2.96)	0.018*	1.10 (0.59, 2.04)	0.761
ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก	36 (39.6)	13 (3.6)	17.67 (8.82, 35.41)	< 0.001**	20.29 (9.18, 44.85)	< 0.001**
อันตรกิริยาระหว่างยา [‡]	33 (36.3)	74 (20.3)	2.23 (1.36, 3.67)	0.002*	2.40 (1.27, 4.55)	0.007*

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

†; logistic regression, ‡; multiple logistic regression

‡; อันตรกิริยาระหว่างยา หมายถึง การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยากลุ่ม antiplatelets หรือ NSAIDs หรือ CYP 3A4 inhibitors หรือ P-gp inhibitors หรือ SSRIs หรือ SNRIs

*; p-value < 0.05, **; p-value < 0.001

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอน univariate analysis พิจารณาแต่ละปัจจัยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ อายุ ≥ 80 ปี (crude OR: 2.02, p-value = 0.004) ขนาดยา rivaroxaban 20 mg ต่อวัน (crude OR: 0.45, p-value = 0.044) CrCl < 30 mL/min (crude OR: 2.94, p-value = 0.002) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (crude OR: 3.25, p-value < 0.001) ภาวะโลหิตจาง (crude OR: 2.50, p-value < 0.001) ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (crude OR: 1.81, p-value = 0.018) ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (crude OR: 17.67, p-value < 0.001) อันตรกิริยาระหว่างยา (crude OR: 2.23, p-value = 0.002)

พิจารณาปัจจัยที่มีค่า p-value < 0.25 จากขั้นตอน univariate analysis เพื่อนำไปวิเคราะห์ในขั้นตอน multivariable analysis พบทั้งหมด 11 ปัจจัย จาก 8 ปัจจัยที่พบนัยสำคัญทางสถิติที่กล่าวไปข้างต้น และรวม 3 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก < 40 กิโลกรัม (crude OR: 2.97, p-value = 0.069) ภาวะหัวใจล้มเหลว (crude OR: 1.52, p-value = 0.143) โรคหลอดเลือด (crude OR: 1.39, p-value = 0.212)

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในขั้นตอน multivariable analysis (multiple logistic regression) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก (adjusted OR: 20.29, p-value < 0.001) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (adjusted OR: 2.19, p-value = 0.020) ภาวะโลหิตจาง (adjusted OR: 2.03, p-value = 0.026) และอันตรกิริยาระหว่างยา (adjusted OR: 2.40, p-value = 0.007) เมื่อพิจารณาปัจจัยด้านอายุ น้ำหนัก ขนาดยา rivaroxaban ต่อวัน การทำงานของไต ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือด และประวัติโรคหลอดเลือดสมองร่วม ดังแสดงตามตารางที่ 6

4.3 การเกิดภาวะเลือดออก

พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกจำนวน 91 ราย ประกอบด้วย ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) 20 ราย ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงชนิด clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) 45 รายและ minor bleeding 26 ราย คิดเป็นความชุกของการเกิดภาวะเลือดออกร้อยละ 4.6 จากผู้ป่วยทั้งหมด 1,979 ราย โดยตำแหน่งการเกิดเลือดออกแสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ประเภทและตำแหน่งการเกิดภาวะเลือดออก

ตำแหน่ง	ประเภท	Major bleeding	CRNMB	Minor bleeding
Intracerebral hemorrhage (ICH)		3	-	-
Subdural Hematoma (SDH)		4	-	-
Upper gastrointestinal bleeding (UGIB)		5	4	-
Lower gastrointestinal bleeding (LGIB)		5	10	-
Hematuria		-	18	2
Intramuscular hematoma		3	3	-
Vaginal bleeding		-	2	-
Subconjunctival bleeding		-	1	-
Hemoptysis		-	4	3
Ecchymosis		-	2	4
Epistaxis		-	1	6
Ear bleeding		-	-	1
Tongue bleeding		-	-	1
Bleeding per gum		-	-	9
รวมทั้งหมด, จำนวน (ร้อยละ)		20 (20.0)	45 (49.5)	26 (28.5)

4.4 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

อันตรกิริยาระหว่างยาพบ 33 รายจาก 91 รายในกลุ่มศึกษา (ร้อยละ 36.3) และ 74 รายจาก 364 รายในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 20.3) อันตรกิริยาระหว่างยาหมายรวมถึงการใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยากลุ่ม antiplatelets หรือ NSAIDs หรือ CYP 3A4 inhibitors หรือ P-gp inhibitors หรือ SSRIs หรือ SNRIs รายละเอียดรายการยาที่พบอันตรกิริยากับยา rivaroxaban แสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 รายการยาที่พบอันตรกิริยากับยา rivaroxaban

รายการยา	กลุ่มศึกษา (เกิดภาวะ เลือดออก)	กลุ่มควบคุม (ไม่เกิดภาวะ เลือดออก)	รวมทั้งหมด
	จำนวน		
amiodarone	10	24	34
amiodarone + sertraline	-	1	1
dronedarone	-	1	1
aspirin 81 mg	7	20	27
aspirin 81 mg + venlafaxine	1	-	1
aspirin 81 mg + clopidogrel	-	1	0
clopidogrel	6	13	19
celecoxib + clopidogrel	1	-	1
celecoxib	1	-	1
etoricoxib 90 mg	1	1	2
naproxen	2	1	3
clopidogrel + amiodarone	-	1	1
aspirin + clopidogrel + amiodarone	-	1	1
escitalopram	-	2	2
fluoxetine	-	1	1
sertraline	4	3	7
venlafaxine	-	1	1
verapamil + dronedarone	-	1	1
verapamil + sertraline	-	1	1

4.5 การประเมินความเหมาะสมของขนาดยา

ความเหมาะสมของขนาดยาที่พบในการศึกษานี้คิดเป็นร้อยละ 62.2 (ผู้ป่วยได้รับขนาดยาเหมาะสมจำนวน 283 คนจากทั้งหมด 455 คน) โดยพบผู้ป่วยจำนวน 172 คน ได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมตามคำแนะนำ คิดเป็นร้อยละ 37.8 จากผู้ป่วยทั้งหมด 455 คน แบ่งเป็น 1) ได้รับขนาดยาต่ำกว่าคำแนะนำ 145 คนคิดเป็นร้อยละ 31.9 จากผู้ป่วยทั้งหมด 455 คน โดยมี 27 รายที่เกิดภาวะเลือดออก 2) ได้รับขนาดยาสูงกว่าคำแนะนำพบ 27 คน โดยมี 5 คนที่เกิดภาวะเลือดออก ดังแสดงตามตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การประเมินขนาดยาตามแนวทางการรักษา

กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (n = 455 คน)		
	ขนาดยา เหมาะสมตาม คำแนะนำ [‡] (283 คน)	ขนาดยาไม่เหมาะสมตามคำแนะนำ (172 คน)	
		ขนาดยาต่ำกว่า คำแนะนำ (145 คน)	ขนาดยาสูงกว่า คำแนะนำ (27 คน)
กลุ่มศึกษา 91 คน (เกิดภาวะเลือดออก)	59	27	5
กลุ่มควบคุม 364 คน (ไม่เกิดภาวะเลือดออก)	224	118	22

[‡]ขนาดยา rivaroxaban ตามคำแนะนำที่ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ คือ 20 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มี CrCl มากกว่า 49 mL/min และ 15 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มี CrCl 15 - 49 mL/min⁽⁷⁾

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

อภิปรายและสรุปผลการวิจัยประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่ อภิปรายผลการวิจัย ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ และสรุปผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา rivaroxaban โดยใช้สถิติ multiple logistic regression เมื่อควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกแล้วพบว่า ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง และอันตรกิริยาระหว่างยา มีผลต่อการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากที่สุดคือ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก โดยพบว่าผู้ที่มีประวัติการเกิดเลือดออกจะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 20.29 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR: 20.29, p-value < 0.001) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้าของ Sakuma และคณะปี ค.ศ. 2019⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตามปัจจัยนี้ไม่สามารถควบคุมหรือปรับเปลี่ยนได้เนื่องจากผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา warfarin มาก่อนหน้า การปรับมาใช้ยา rivaroxaban ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่ำกว่าจึงเป็นผลดี ทำให้เพียงการติดตาม ให้คำแนะนำและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกรองลงมาคือ อันตรกิริยาระหว่างยา ในงานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยาทั้งหมด ได้แก่ การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาในกลุ่ม NSAIDs ยาในกลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs และยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein ผลการวิจัยพบว่าผู้ที่พบอันตรกิริยาระหว่างยามีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 2.40 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR: 2.40, p-value = 0.007) โดยอันตรกิริยาระหว่างยาที่ผ่านกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ คือ การใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด ได้แก่ aspirin clopidogrel ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงการใช้ยาร่วมกลุ่ม NSAIDs มีกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase ในเกล็ดเลือดมีผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก และมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin ทำให้ผนังเยื่อเมือกในทางเดินอาหารลดลงจึงเป็นสาเหตุการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ยาในกลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs มีกลไกยับยั้ง serotonin เข้าสู่เกล็ดเลือดมีผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก⁽⁴⁰⁾ ส่วนอันตรกิริยาระหว่างยาจากกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ คือการใช้ rivaroxaban ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein เนื่องจาก rivaroxaban ถูก

เมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ดังกล่าวจึงมีผลทำให้ระดับยา rivaroxaban เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้ การหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ rivaroxaban จะเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาได้ ทั้งนี้บางกรณีอาจมีความจำเป็นต้องใช้ยาบางรายการ เช่น การใช้ยาร่วมกับยาด้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือใช้ยา amiodarone หรือ dronedarone ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในกรณีนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับคำแนะนำและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ งานวิจัยนี้พบว่าผู้ที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำจะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 2.19 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR: 2.19, p-value = 0.020) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้าของ Wojakowski และคณะปี ค.ศ. 2020⁽³⁷⁾ เนื่องจาก rivaroxaban จับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 92 – 95 ในน้ำเลือด โปรตีนที่มีปริมาณมากที่สุด คือ อัลบูมิน (ร้อยละ 50 -60)⁽²⁶⁾ หากพบระดับอัลบูมินในเลือดต่ำจะมีผลทำให้มียาที่เป็นอิสระไม่จับกับโปรตีนปริมาณเพิ่มสูงขึ้นในเลือดและนำไปสู่การเกิดภาวะเลือดออก การติดตามระดับอัลบูมินจึงอาจมีประโยชน์ในการติดตามเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกการใช้ยา rivaroxaban ได้

ภาวะโลหิตจางเป็นปัจจัยหนึ่งที่อยู่ในเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก⁽³¹⁾ งานวิจัยที่ศึกษาถึงปัจจัยภาวะโลหิตจางต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban ในชาวผิวขาวพบว่าผู้ที่มีและไม่มีภาวะโลหิตจางมีการเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกัน⁽¹⁴⁾ แต่ยังไม่พบการศึกษาในคนไทย งานวิจัยนี้พบว่าผู้ที่มีภาวะโลหิตจางจะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกเป็น 2.03 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความโลหิตจางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR: 2.03, p-value = 0.026) การตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) หรือระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) หรือให้คำแนะนำและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดจะเป็นประโยชน์ในผู้ที่มีประวัติภาวะโลหิตจาง

เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและจำเป็นต้องใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พบหลากหลายเกณฑ์ ประเมินได้แก่ HAS-BLED⁽²⁵⁾ ATRIA⁽⁵²⁾ ORBIT⁽⁵³⁾ และ New score for assessing bleeding risk⁽⁵⁴⁾ โดยที่นิยมมากที่สุดคือ HAS-BLED งานวิจัยนี้มีการรวบรวมข้อมูลครอบคลุมปัจจัยเกือบทั้งหมดตามเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงที่กล่าวมาข้างต้น โดยการรวบรวมปัจจัยต่าง ๆ อ้างอิงตามเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก HAS-BLED เป็นหลัก แต่ไม่รวมถึงประวัติการตีมีแอลกอฮอล์ ประวัติ labile INRs เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้ใช้ ยา warfarin มาก่อนในทุกราย โดยเพิ่มเติมปัจจัยเรื่องน้ำหนักตัว ขนาดยา การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมสมกรณีขนาดยาสูงเกิน ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ โรคหลอดเลือดโรคเบาหวาน อันตรกิริยาระหว่างยาอื่น โดยพิจารณาจากเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา rivaroxaban

และงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ศึกษาหาความสัมพันธ์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและได้รับยา rivaroxaban⁽¹³⁻¹⁷⁾

งานวิจัยนี้พบความชุกการเกิดภาวะเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงคิดเป็นร้อยละ 4.6 จากผู้ป่วยทั้งหมด 1,979 ราย ซึ่งพบภาวะเลือดออกรุนแรงเพียง 20 รายคิดเป็นร้อยละ 1.0 โดยมีรายงานจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ของพัชรินทร์ มิตรสันติสุข และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 รวบรวมข้อมูลจาก โรงพยาบาล 9 แห่งในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากการใช้ rivaroxaban กรณีใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ 4.5 ต่อ 100 คนปี⁽¹¹⁾ และงานวิจัยของศราวุธ ลิ้มประเสริฐและคณะ ในปี พ.ศ. 2564 ข้อมูลจากโรงพยาบาลในประเทศไทย 1 แห่งพบการเกิดภาวะเลือดออกทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงจากการใช้ rivaroxaban ในทุกข้อบ่งใช้ ร้อยละ 5.3 และภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงร้อยละ 0.5⁽⁵⁵⁾ ซึ่งความชุกในการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงที่พบในงานวิจัยนี้มีค่าแตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากการติดตาม ดูแลผู้ป่วยของแต่ละโรงพยาบาลมีความแตกต่างกัน

ผู้ป่วยจำนวน 7 รายเกิดเลือดออกชนิดรุนแรงบริเวณ intracerebral hemorrhage (ICH) และ subdural hematoma (SDH) แม้ว่า rivaroxaban จะพบการเกิด ICH หรือ SDH น้อย แต่หากมีปัจจัยเรื่องประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง และอันตรกิริยาระหว่างยาอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ น้ำหนัก ขนาดยา rivaroxaban ต่อวัน ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง และอันตรกิริยาระหว่างยา ทั้งนี้ปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมหรือปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ อายุ การทำงานของไต ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือด ประวัติการเกิดเลือดออก และประวัติโรคหลอดเลือดสมอง

ความเหมาะสมของขนาดยาที่พบในการศึกษานี้พบจำนวน 283 คนคิดเป็นร้อยละ 62.2 โดยพบการใช้ขนาดยาไม่เหมาะสมจำนวน 172 คนร้อยละ 37.8 มีการใช้ขนาดยาต่ำกว่าคำแนะนำ ร้อยละ 31.9 จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด โดยพบผู้ใช้ขนาดยา rivaroxaban 10 mg ต่อวันซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าคำแนะนำแต่ยังพบการเกิดภาวะเลือดออกจำนวน 12 ราย อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงการเลือดออกหลายปัจจัยร่วม เช่น กรณีผู้ป่วยสูงอายุ การพบประวัติการเกิดเลือดออก การทำงานของไตบกพร่อง พบอันตรกิริยาระหว่างยา แพทย์จึงพิจารณาปรับลดขนาดยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกแต่ยังพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกเนื่องจากมีความเสี่ยงสูงในการเกิดเลือดออก

งานวิจัยนี้พบผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ระดับ CrCl < 15 mL/min ซึ่งจัดเป็นข้อควรระวังในการใช้ยา rivaroxaban โดยทั้ง 2 รายเกิดภาวะเลือดออกจึงควรระมัดระวังอย่างมากกรณีผู้ป่วยมีระดับ CrCl < 15 mL/min

5.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกแต่ไม่สามารถรวบรวมได้จากการศึกษาชนิดย้อนหลัง ได้แก่ การตีพิมพ์แอลกอฮอล์ ความร่วมมือในการใช้ยา ภาวะพหุสัณฐานของยีน (genetic polymorphisms) หากการศึกษาในอนาคตสามารถรวบรวมข้อมูลปัจจัยดังกล่าวได้เพิ่มเติมอาจสามารถทำนายการเกิดภาวะเลือดออกได้อย่างแม่นยำและเป็นประโยชน์เพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาได้มากยิ่งขึ้น

งานวิจัยนี้เก็บรวบรวมอันตรกิริยาระหว่างยาจากประวัติการใช้ยาในโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลเท่านั้น ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจได้รับยาจากโรงพยาบาลอื่น คลินิก หรือซื้อยารับประทานเองจากร้านขายยา โดยเฉพาะยากลุ่ม NSAIDs จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษาชนิดย้อนหลังที่ไม่สามารถซักประวัติการใช้ยาร่วมจากผู้ป่วยได้

จำนวนผู้ป่วยที่เกิด minor bleeding อาจมีการรายงานไม่ครบหรือน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกเล็กน้อยแล้วหายเองโดยไม่จำเป็นต้องพบแพทย์เพื่อรักษาอาการดังกล่าว การรายงานและการระบุในเวชระเบียนอาจไม่ครบถ้วน

5.3 สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยารivaroxaban ได้แก่ ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง อันตรกิริยาระหว่างยา ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวจึงควรได้รับการดูแล ติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกและช่วยเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยา rivaroxaban



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. Phrommintikul A, Detnuntarat P, Prasertwitayakij N, Wongcharoen W. Prevalence of atrial fibrillation in Thai elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:270-3.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. ชมพูนุช พรหมศักดิ์. การเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุของประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักวิชาการสำนักงานเลขาธิการวุฒิสภา; 2556 [เข้าถึงเมื่อ 24 ก.ค. 2565]. เข้าถึงได้จาก: http://library.senate.go.th/document/Ext6078/6078440_0002.PDF.
7. 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. *European Heart Journal.* 2020;42:373-498.
8. 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. *Journal of the American college of cardiology*. 2019;74:104-32.
9. Schulman S. New oral anticoagulant agents - general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost*. 2014;111:575-82.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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;00:1-65.
 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, Amarencu P, Hess S, Lambellet 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, Nakagawara 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. 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.
 19. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American college of cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3042-67.
 20. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13:2119-26.
 21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
 22. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์. เกสซ์บำบัดในโรคไตเรื้อรัง. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: เท็กซ์แอนด์เจอร์นัลพับลิเคชั่น; 2560. หน้า 28-9.
 23. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. Geneva: Vitamin and Mineral Nutrition Information System; 2011 [cited 2022 Jul 24]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22&isAllowed=y.
 24. ชมรมช่างไฟฟ้าหัวใจ สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) ในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์; 2555. หน้า 10-42.
 25. 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.
 26. Rivaroxaban. In: DRUGDEX [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Jul 24]. Available from: www.micromedexsolutions.com.

27. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326-35.
28. Wieland E, Shipkova M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring of direct-acting oral anticoagulants: Where do we stand? *Ther Drug Monit*. 2019;41:180-91.
29. Derogis PB, Sanches LR, de Aranda VF, Colombini MP, Manguiera CL, Katz M, et al. Determination of rivaroxaban in patient's plasma samples by anti-Xa chromogenic test associated to High Performance Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS). *PLoS One*. 2017;12:1-14.
30. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost*. 2012;107:379-87.
31. 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.
32. Braekkan SK, van der Graaf Y, Visseren FL, Algra A. Obesity and risk of bleeding: the SMART study. *J Thromb Haemost*. 2016;14:65-72.
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:883-91.
34. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:703-12.
35. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:89-98.

36. Devaraj S. Albumin in drugs & diseases [database on the Internet]. New York: WebMD; 2021 [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2054430-overview>.
37. 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.
38. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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.
39. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis*. 2018;9:143-50.
40. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71:1565-75.
41. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:209-13.
42. Department of health. Alcohol units a brief guide [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://lx.iriss.org.uk/sites/default/files/resources/Alcohol%20Units%20a%20brief%20guide.pdf>.
43. National Health Service. Alcohol units [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://www.nhs.uk/live-well/alcohol-support/calculating-alcohol-units/>.
44. Ikeda K, Tachibana H. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2016;32:42-50.
45. Bernard R. *Fundamentals of biostatistics*. 5th ed. Duxbury: Thomson learning; 2000. p. 384-5.
46. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2003. p. 64-85.

47. 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.
48. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15:361-87.
49. ยุทธ ไทยวรรณ. หลักการและการใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกสำหรับการวิจัย. วารสารวิจัยมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย. 2555;4:1-12.
50. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล. ความรู้สู่ประชาชน การดูแลตนเองเมื่อมีภาวะเลือดออกง่าย [อินเทอร์เน็ต]: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2564 [เข้าถึงเมื่อ 24 กรกฎาคม 2565]. เข้าถึงได้จาก: <http://tsh.or.th/Knowledge/Details/73>.
51. David W, Hosmer JR. *Applied logistic regression*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2013. p. 89-91.
52. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki 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.
53. 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.
54. 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.
55. Limprasert S, Boonmuang P, Rungprai D, Meela W, Sawatwong V, Chaianan S, et al. Factors associated with bleeding outcome of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants at a tertiary hospital in Thailand. *Science, Engineering and Health Studies*. 2021:1-7.



ภาคผนวก ก

ลำดับที่.....

วันนัดตรวจติดตาม.....

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form) ในโครงการวิจัย

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาโรวาร็อกซาแบน

ส่วนที่ 1: ข้อมูลผู้ป่วย

1. เพศ 0) หญิง 1) ชาย
2. อายุ.....ปี.....เดือน.....วัน (ว/ด/ปีเกิด))
3. น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร BMI.....กก./ม²
4. โรคประจำตัว 0) ไม่มี 1) มี ระบุ.....
.....
.....
5. ยาที่ใช้ปัจจุบัน 0) ไม่มี 1) มี ระบุ.....
.....
.....
.....
6. CHA₂DS₂-VASC คะแนน
 - CHF (1) HTN (BP > 140/90 mmHg, current anti-HTN drugs) (1)
 - ≥75 years (2) DM (FPG > 125 mg/dL) (1)
 - stroke (or TIA or thromboembolism) (1) 65 - 74 years (1)
 - vascular disease (MI, PAD, Aortic plaque) (1) female (1)
7. HAS-BLED.....คะแนน
 - SBP > 160 mmHg (1)
 - abnormal renal function (Chronic dialysis, Scr > 2.3 mg/dL, renal transplant) (1)
 - abnormal liver function (1)
(Chronic hepatitis, cirrhosis, bilirubin > 2xULN, AST/ALT/ALP >3xULN)
 - stroke (history of stroke) (1) bleeding history or anemia (1)
 - labile INR (TTR<60%) (1) > 65 years (1)
 - NSAIDs, antiplatelets (1) alcohol > 14 units/wk (1)

ส่วนที่ 2: ข้อมูลการใช้ยา rivaroxaban

1. เริ่มใช้ยา rivaroxaban ครั้งแรกเมื่อวันที่.....ขนาด.....mg
2. ปัจจุบัน (วันที่.....) รับประทานยา rivaroxaban ขนาด.....mg
 - พร้อมอาหาร..... หลังอาหาร..... ก่อนนอน
 - ข้อบ่งใช้ 0) non-valvular AF (ลดความเสี่ยงการเกิด stroke และ systemic embolism)
 - 1) อื่น ๆ
 - ระยะเวลารับประทานยาปี.....เดือน.....สัปดาห์
3. Bleeding 0) ไม่พบ
 - 1) พบ Bleeding.....
 - ภาวะเลือดออกทำให้เสียชีวิต (fatal bleeding)
 - พบเลือดออกบริเวณอวัยวะสำคัญ intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardial, intramuscular with compartment syndrome
 - ระดับ Hb ลดลง ≥ 2 g/dL (1.24 mmol/L)
 - ระดับ Hb..... g/dL วันที่.....
 - ได้เลือด ≥ 2 ยูนิต
 - ได้เลือด..... วันที่.....
 - เข้ารับการรักษาใน รพ. 0) ไม่ 1) Admit วันที่.....
 - รับประทานยามือล่าสุดเมื่อ วันที่.....เวลา.....
 - major bleeding
 - clinically relevant non-major bleeding
 - minor bleeding

ส่วนที่ 3: ข้อมูลปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วย

1. การได้รับขนาดยาต่อน้ำหนักตัว > 0.33 mg/kg (.....mg/kg)
 - 0) ไม่พบ 1) พบ
2. การได้รับขนาดยาไม่เหมาะสม 0) ไม่พบ 1) พบ
3. ค่าการทำงานของไต
 - วันที่..... CrCl.....mL/min (Scr.....)
 - 0) CrCl ≥ 50 mL/min
 - 1) CrCl 30 – 49 mL/min 2) CrCl < 30 mL/min

4. ค่าการทำงานของตับ

วันที่..... serum albuming/dl 0) ปกติ 1) ต่ำ
 total bilirubinmg/dl PT/INR.....
 AST ALT
 Ascites..... Hepatic encephalopathy.....
 Child-Pugh score

5. ภาวะความดันซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท.....

วันที่..... 0) ไม่พบ 1) พบ

6. ภาวะหัวใจล้มเหลว (HFrEF)

วันที่..... 0) ไม่พบ 1) พบ

7. โรคหลอดเลือด (MI, PAD)

วันที่..... 0) ไม่พบ 1) พบ

8. โรคเบาหวาน.....

วันที่..... 0) ไม่พบ 1) พบ

9. ภาวะโลหิตจาง.....

วันที่..... ระดับ Hb.....g/dL
 0) ไม่พบ 1) พบ (Hb: ช < 13 g/dL, หญิง < 12 g/dL)

10. ประวัติการเกิดภาวะเลือดออก.....

วันที่..... 0) ไม่พบ 1) พบ

11. Drug interaction ยาร่วม..... วันที่เริ่มใช้.....

ยาร่วม..... วันที่เริ่มใช้.....

ยาร่วม..... วันที่เริ่มใช้.....

การได้รับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดหรือยา กลุ่ม NSAIDs ร่วม

0) ไม่พบ 1) พบ

การได้รับยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP 3A4 หรือ P-gp ร่วม

0) ไม่พบ 1) พบ

ภาคผนวก ข

เอกสารรับรองผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนและเอกสารอนุญาตให้เข้าเก็บข้อมูลวิจัย



COA No. 0175/2022

IRB No. 1008/64

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493

Certificate of Expedited Review Approval

(COA No. 0175/2022)

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : FACTORS AFFECTING BLEEDING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION RECEIVING RIVAROXABAN

Study Code :-

Principal Investigator : Miss Pattaraporn Siripattarachai

Affiliation of PI : Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Review Method : Expedited

Continuing Report : At least once annually or submit the final report if finished.

Document Reviewed :

1. Research Proposal Version 2 Date 25 January 2022
2. Protocol Synopsis Version 2 Date 25 January 2022
3. Case record form Version 2 Date 25 January 2022
4. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Miss Pattaraporn Siripattarachai
 - Allisara Sangviroon Sujarit, Ph.D.
 - Asst.Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D.

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



- Voravut Rungpradubvong, M.D., M.Sc.
- Tachapong Ngarmukos, M.D.

Signature Tada Sueblinvong
(Emeritus Professor Tada Sueblinvong MD)
Chairperson
The Institutional Review Board

Signature Thananya Thongtan
(Assistant Professor Thananya Thongtan, PhD)
Member and Secretary
The Institutional Review Board

Date of Approval : February 4, 2022
Approval Expire Date : February 3, 2023

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



COA No. 0175/2022

IRB No. 1008/64

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองการพิจารณาจริยธรรมแบบเร่งด่วน

(COA No. 0175/2022)

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไวราร็อกซาแบน

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวภัทพร สิริภัทรชัย

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง :

1. โครงร่างการวิจัย Version 2 Date 25 January 2022
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 2 Date 25 January 2022
3. แบบบันทึกการเก็บข้อมูล Version 2 Date 25 January 2022
4. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Miss Pattaraporn Siripattarachai
 - Alisara Sangviroon Sujarit, Ph.D.

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขข้อตั้งที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



- Asst.Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D.
- Voravut Rungpradubvong, M.D., M.Sc.
- Tachapong Ngarmukos, M.D.

ลงนาม Tom Wattanavijitkul
 (ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สิบหลินวงศ์)
 ประธาน
 คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม Asst. Prof. Thitima Wattanavijitkul
 (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธนัญญา ทองตัน)
 กรรมการและเลขานุการ
 คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 4 กุมภาพันธ์ 2565
 วันหมดอายุ : 3 กุมภาพันธ์ 2566

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



สภากาชาดไทย
The Thai Red Cross Society

ที่ จพ.ล 2054 / 2565

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1873 ถนนพระรามที่ 4
แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน
กรุงเทพมหานคร 10330

28 มีนาคม 2565

เรื่อง ยินดีให้ ภญ. กัทพร สิริภัทรชัย เข้ามาเก็บข้อมูลการวิจัย

เรียน คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


อ้างอิง โครงการวิจัย เรื่อง ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวารีออกซาแบน

ตามโครงการวิจัยที่อ้างถึง แจ้งว่า ภญ. กัทพร สิริภัทรชัย สังกัด คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ขออนุมัติทำวิจัยในรพ.จุฬาลงกรณ์ เรื่อง ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวารีออกซาแบน ดังรายละเอียดแจ้งแล้วนั้น

รพ.จุฬาลงกรณ์ พิจารณาแล้ว **ไม่ขัดข้อง** ยินดีให้ดำเนินการตามที่ขอมา โดยติดต่อประสานงานได้ที่ ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โทรศัพท์ 02-256-4000 ต่อ 92089-90 ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ โทรศัพท์ 02-256-5466 กลุ่มงานเภสัชกรรม โทรศัพท์ 02-256-4200 (โดยให้ประสานกับหน่วยบริหารเภสัชกรรมในการเข้าใช้สถานที่ และอุปกรณ์ในการเก็บข้อมูล) ฝ่ายผู้ป่วยนอก โทรศัพท์ 02-256-5005, 02-256-5009 อนึ่ง สำหรับบุคคลภายนอกรพ.จุฬาลงกรณ์หรือคณะแพทยศาสตร์ ก่อนเข้าเก็บข้อมูลขอให้นำบัตรนิสิต/นักศึกษา หรือบัตรประชาชนพร้อมหนังสือฉบับนี้มาติดต่อ ขอรับบัตรประจำตัวผู้เก็บข้อมูล ณ กลุ่มธุรการประสานงาน ตึกรัตนวิทยาพัฒนา ชั้น 4 โดยให้ติดบัตรประจำตัวผู้เก็บข้อมูลตลอดเวลาที่เข้ามาทำการเก็บข้อมูลภายในรพ.จุฬาลงกรณ์ กรณีเป็นบุคลากรของรพ.จุฬาลงกรณ์ หรือคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โปรดคล้องบัตรประจำตัวเจ้าหน้าที่ตลอดที่ทำการเก็บข้อมูล

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ


 (ศาสตราจารย์นายแพทย์อัยยงศ อวิหังสานนท์)
 รองผู้อำนวยการฯ ฝ่ายการแพทย์และวิจัย
 ปฏิบัติการแทน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ตรวจสอบ.....

ติดต่อประสานงาน : น.ส.สุภาวดี ศรีสำราญ งานสนับสนุนศูนย์ความเป็นเลิศและงานวิจัย โทรศัพท์ : 02-256-4645
E-mail : excellence.cu@gmail.com



Human Research Ethics Committee, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
 270 Rama 6 Rd. Phayatai Ratchathewi Bangkok 10400 Tel.(660)2012175, 2011544, 2010388
 Website: <https://med.mahidol.ac.th/research/ethics>
 E-mail: rec.mahidol@gmail.com

COA. MURA2022/177

Title of Project (English)	Factors Affecting Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Rivaroxaban
Title of Project (Thai)	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไวทาร์อกซาแบน
Type of Review	Expedited
Principal Investigator	Pattaraporn Sirpattarachai
Education Institute	Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University
Co-Investigator (s)	1. Alisara Sangviroon Sujarit 2. Thitima Wattanavijitkul 3. Voravut Rungpradubvong 4. Tachapong Ngarmukos
Approval includes	1. Submission form protocol version 1 date 1/3/2022 2. Case record form version 1 date 1/3/2022 3. Curriculum vitae 4. Certificate in ethics training

Institutional Review Boards in Mahidol University are in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Date of Approval March 10, 2022

Date of Expiration March 9, 2023

Signature of Chair.....

(Asst. Prof. Chusak Okascharoen, M.D., Ph.D.)

This certificate is subject to the following conditions:

- 1) Approval is granted only for the project with details described in submitted proposal
- 2) Submission of modification to the approved project is needed before implementation
- 3) A yearly progress report is required for renewing of approval
- 4) Written notification is required when the project is complete or terminated



สำนักงานวิจัย วิชาการและนวัตกรรมการ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ ราชเทวี กรุงเทพฯ ๑๐๕๐๐
โทรศัพท์และโทรสาร ๐๒ ๒๐๑ ๑๖๑๑

ที่ ขว ๗๔.๐๖/ ๕๖๕๖
วันที่ ๑๒ พฤษภาคม ๒๕๖๕
เรื่อง อนุญาตให้เก็บข้อมูลเพื่อประกอบการทำวิทยานิพนธ์

เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ข้างถึง หนังสือคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ ขว ๖๔.๑๔ วจ ๖๔๐/๒๕๖๔
ลงวันที่ ๔ ธันวาคม ๒๕๖๔

ตามที่ นางสาวภัทรพร สิริภัทรชัย รหัสประจำตัว ๖๓๗/๐๐๓๔๕๓๓ นิสิตหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาการบริหารทางเภสัชกรรม ชั้นปีที่ ๒ มีความประสงค์เก็บข้อมูลเพื่อประกอบการวิจัย เรื่อง "ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแมน" ความละเอียดแจ้งแล้ว นั้น

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี พิจารณาแล้วไม่ขัดข้อง ยินดีให้เข้าเก็บข้อมูลได้ ทั้งนี้ขอให้ผู้วิจัยแต่งกายสุภาพพร้อมติดบัตรแสดงตน และติดต่อหัวหน้าหน่วยงานที่เกี่ยวข้องก่อนลงพื้นที่เก็บข้อมูล

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญส่ง องค์พิพัฒน์กุล)
รองคณบดีฝ่ายวิจัย ปฏิบัติหน้าที่แทน
คณบดีคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ภัทรพร สิริภัทรชัย
วัน เดือน ปี เกิด	29 เมษายน 2534
สถานที่เกิด	จังหวัดแพร่
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรี : 2559 เกษศาสตรบัณฑิต สาขาบริหารทางเกษตรกรรม มหาวิทยาลัยรังสิต เกียรตินิยมอันดับ 1 นักศึกษาทุนเรียนดี ดร.อาทิตย์ อุไรรัตน์ มัธยมศึกษา : 2553 โรงเรียนนารีนรัตน์จังหวัดแพร่



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY