



รูปแบบการใช้ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค และภาวะแทรกซ้อน จากเลือดออกในผู้ป่วย โรงพยาบาลศรีนครินทร์: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

ภัทรียา เกียรติมาลีสถิตย์^{1*}, กรรณิการ์ คงบุญเกียรติ², สุรางค์รัตน์ ใจคง¹, กิตติมา ดงอุทิศ³
¹ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
²สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
³ฝ่ายการบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Usage Patterns and Bleeding Complications of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients at Srinagarind Hospital: A Retrospective Descriptive Study

Pattareeya Keithmaleesatit^{1*}, Kannikar Kongbunkiat²,
Surangrat Jaikong¹, Kittima Dongutid³
¹Department of Pharmacy Service, Srinagarind Hospital,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University
²Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University
³Nursing Department, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Received: 3 June 2025/ Review: 24 June 2025/ Revised: 30 September 2025/
Accepted: 30 September 2025

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: โรคหลอดเลือดสมองและภาวะลิ่มเลือดอุดตันเป็นปัญหาทางสาธารณสุข โดยเฉพาะในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation, AF) ซึ่งมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนสูง ยา non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) มีข้อดีมากกว่ายา warfarin แต่ข้อมูลการใช้และความปลอดภัยด้านการเกิดเลือดออกในการใช้จริงยังมีจำกัดในประเทศไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ NOACs ลักษณะผู้ป่วย อัตราการเกิดและปัจจัยที่สัมพันธ์กับ bleeding ในผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา

วิธีการศึกษา: ศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง รวบรวมข้อมูลประชากรศาสตร์ การวินิจฉัย คะแนน CHA₂DS₂-VASc และ HAS-BLED การทำงานของไตหรือตับ และภาวะการเกิดเลือดออก แบ่งระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ ISTH คือ major และ minor วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกโดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (logistic regression)

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วย 1,654 รายที่ได้รับ NOACs ระหว่างวันที่ 1 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่าร้อยละ 54.8 เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 70.6 ปี (ร้อยละ 43.2) มีอายุ $\geq$ 75 ปี การวินิจฉัยหลักคือ AF (ร้อยละ 65.1) ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเลือดออก กับโรคหลักในผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs จำนวน 1,654 ราย มีผู้ป่วยเกิดเลือดออก 34 ราย (ร้อยละ 2.1) (โดยในจำนวนนี้ 25 รายมีโรคหลัก 1 โรค และ 9 รายมีโรคหลักอย่างน้อย 2 โรค) apixaban 5 มก./เม็ดเป็นยาที่ใช้มากที่สุด (ร้อยละ 27.5) ในผู้ป่วยที่มีความชุกของความดันโลหิตสูงและเบาหวานค่าเฉลี่ย CHA₂DS₂-VAS เท่ากับ 2.9 และ HAS-BLED เท่ากับ 1.2 พบการเกิดเลือดออกร้อยละ 2.1 ส่วนใหญ่เป็นทางเดินอาหาร ร้อยละ 85.3 ไม่มีผู้เสียชีวิตจากเลือดออก ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ คือ HAS-BLED ที่สูง ($p < 0.05$) การใช้/ปรับขนาด NOACs สอดคล้องกับ creatinine clearance (CrCl); กลุ่ม edoxaban 30 มก. มี CrCl เฉลี่ยต่ำสุด (~ 48 มล./นาที) แสดงถึงการเลือกใช้ผิดในผู้ไตเสื่อม การทำงานตับโดยรวมปกติ (AST: aspartate aminotransferase เฉลี่ย 32.9, ALT: alanine aminotransferase 27.9 U/L; AST ≥ 40 U/L ร้อยละ 17.2, ALT ≥ 41 U/L ร้อยละ 11.7) ไม่พบสัญญาณพิษตับที่มีนัยสำคัญ

สรุป: NOACs มีความปลอดภัยในเวชปฏิบัติจริง โดยมีอัตราการเกิดเลือดออกต่ำ (ร้อยละ 2.1) อย่างไรก็ตามควรประเมินความเสี่ยงรายบุคคลและให้เภสัชกรรวมถึงทีมสุขภาพสหสาขามีบทบาทเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการบริบาลยาและความปลอดภัยของผู้ป่วย

คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ยับยั้งวิตามินเค, ความเสี่ยงเลือดออก, การประเมินความเสี่ยง

Abstract

Background and Objective: Stroke and thromboembolism represent major public health concerns, especially for patients with atrial fibrillation (AF) who are at high risk. Although non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have advantages over warfarin, real-world data on their usage patterns and safety, particularly the risk of bleeding in the Thai population, are still limited. Therefore, this study aimed to investigate the utilization patterns of NOACs, patient characteristics, the incidence of bleeding, and factors associated with bleeding events. The findings will contribute to the development of enhanced pharmaceutical care and patient management guidelines.

Methods: This retrospective descriptive study included 1,654 patients treated with NOACs at Srinagarind Hospital from 1 December 2014 to 31 December 2023. We collected data on patient demographics, diagnoses, comorbidities, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores, renal and hepatic function, medication type and dosage, concomitant medications, and the occurrence of bleeding events.

Results: Of the 1,654 patients who received NOACs between December 2014 and December 2023 at Srinagarind Hospital, 54.8% were male, with a mean age of 70.6 years. A significant portion of the patients (43.2%) was aged 75 years or older. The primary diagnosis was atrial fibrillation (AF) in 65.1% of patients. Hypertension and diabetes were common comorbidities. The mean CHA₂DS₂-VASc score was 2.9, and the mean HAS-BLED score was 1.2. Apixaban 5 mg./tab was the most frequently prescribed NOAC (27.5%). Bleeding events occurred in 34 patients (2.1%), with the majority being gastrointestinal bleeding (85.3%). Of those who experienced bleeding, 25 had one primary diagnosis, while 9 had two or more. There were no bleeding-related deaths. A higher HAS-BLED score was identified as a significant risk factor for bleeding ($p < 0.05$). The use and dosing of NOACs were generally appropriate for patients' renal function. Notably, the group receiving edoxaban 30 mg had the lowest mean creatinine clearance (CrCl) of approximately 48 mL/min, reflecting its selection for patients with renal impairment. Overall hepatic function was within normal limits, with a mean aspartate Aminotransferase: AST of 32.9 U/L and a mean Alanine aminotransferase: ALT of 27.9 U/L. Although 17.2% of patients had an AST ≥ 40 U/L and 11.7% had an ALT ≥ 41 U/L, no significant signals of hepatotoxicity were observed.

Conclusion: NOACs demonstrate excellent safety profile in real-world clinical practice with a low bleeding incidence rate (2.1%). However, individual risk assessment remains crucial. Pharmacists and multidisciplinary healthcare teams play essential roles in optimizing medication management and ensuring patient safety.

Keywords: stroke, atrial fibrillation, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, bleeding risk, risk assessment

บทนำ

การเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในปัจจุบันจำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือด (thromboembolic risk) และความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (bleeding risk) เป็นรายบุคคล หนึ่งในเครื่องมือสำคัญที่นิยมใช้เพื่อประเมินความเสี่ยงลิ่มเลือด คือ แบบประเมิน CHA₂DS₂-VASc¹⁻³ (0-9) ซึ่งพิจารณาจากอายุ ประวัติ stroke/transient ischemic attack (TIA)/ thromboembolism ภาวะหัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และเพศหญิง คะแนนสูงหมายถึงความเสี่ยงสูง^{1,2,4} โดยคะแนนที่สูงขึ้นหมายถึงเสี่ยงเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น และช่วยในการตัดสินใจให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วย atrial fibrillation (AF) จึงควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันลิ่มอุดตันเลือดเส้นเลือดสมองและอวัยวะอื่น ๆ ปัจจุบันแนวทางที่ใช้กันอย่างแพร่หลายคือการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยเฉพาะ warfarin ซึ่งเป็น vitamin K antagonist^{5,6} สามารถป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและยืดอายุผู้ป่วย AF ได้ การใช้ยาโดยการรับประทานและติดตามค่า international normalized ratio (INR)^{7,8} เป้าหมาย INR อยู่ที่ 2.0-3.0 อย่างไรก็ตาม warfarin มีช่วงการรักษาแคบ และมีปฏิกิริยากับยาและอาหารหลายชนิด ทำให้ต้องติดตาม INR อย่างใกล้ชิด ด้วยข้อจำกัดนี้ จึงมีการพัฒนายากลุ่ม non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) ขึ้น โดยสามารถป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย AF ได้ไม่ด้อยไปกว่า warfarin และบางกรณีประสิทธิภาพอาจดีกว่า กล่าวคือ ลดความเสี่ยงเลือดออกในสมอง และไม่ต้องตรวจติดตาม INR อย่างใกล้ชิด ทั้งนี้ NOACs มีข้อดีที่ออกฤทธิ์เร็วและหมดฤทธิ์เร็ว จำเป็นต้องรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ เพราะการลืมรับประทานยาอาจเพิ่มความเสี่ยง stroke ไม่แนะนำให้ใช้ NOACs ในผู้ป่วย rheumatic mitral valve disease หรือ mechanical heart valve prosthesis⁹ จากข้อมูลของ American College of Cardiology (ACC)⁴, American Heart Association (AHA)¹, Heart Rhythm Society (HRS)⁴ และ European Society of Cardiology (ESC)⁹ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม NOACs เป็นตัวเลือกแรกหรือทดแทน warfarin โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ที่ไม่สามารถควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือดได้ตามเป้าหมายยาในกลุ่ม NOACs ถูกพัฒนาให้มีการออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงมากขึ้น โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ 1) ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ thrombin (direct thrombin inhibitors) ได้แก่ dabigatran 2) ออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa (direct factor Xa inhibitors) ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ edoxaban¹⁰

แนวทางของ European Heart Rhythm Association (EHRA) ปี ค.ศ. 2021¹¹ เน้นว่าการเลือก NOACs ต้องคำนึงถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น อายุ การทำงานของไต โรคประจำตัวอื่น ๆ และคุณสมบัติของยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดความเสี่ยงเลือดออก ก่อนใช้ NOACs ต้องประเมินข้อบ่งชี้และข้อห้าม เช่น moderate-to-severe mitral stenosis หรือ mechanical heart valve (กลุ่มนี้ให้ warfarin แทน เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลว่าปลอดภัย/มีประสิทธิภาพ) การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดย่อมมีความเสี่ยงเกิดเลือดออก โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุหรือมีโรคร่วม จึงควรประเมินด้วยเครื่องมือ HAS-BLED score เพื่อคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงสูง^{1,3,12} โดย HAS-BLED Score^{1,4,12} (ค่าคะแนน 0-9) สำหรับประเมินความเสี่ยง bleeding เพื่อระบุและแก้ไขปัจจัยเสี่ยงที่ปรับได้ ซึ่งค่าคะแนนที่สูงคือมีความเสี่ยงต่อ bleeding มากขึ้น และคะแนน ≥ 3 จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่ควรเฝ้าระวังใกล้ชิด การเกิดเลือดออกช่วยให้แพทย์วางแผนการติดตามและปรับแผนการรักษาเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย การกำหนดความรุนแรงของการเกิดเลือดออกใช้เกณฑ์ตาม ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)¹³ แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ 1) รุนแรง (major) เป็นภาวะอันตรายถึงชีวิต เช่น เลือดออกในสมองหรือออกในอวัยวะตำแหน่งวิกฤต (กะโหลก-ไขสันหลัง ตา เยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้องหลัง ข้อ) มีภาวะความดันในกล้ามเนื้อสูง (compartment) ระดับฮีโมโกลบิน (Hb) ลดลง ≥ 2 g/dL หรือให้เลือดแดง ≥ 2 ยูนิต 2) มีนัยสำคัญแต่ไม่รุนแรง (clinically relevant non-major bleeding: CRNMB) ไม่ได้เข้าเกณฑ์ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงที่คุกคามถึงชีวิต มีผลกระทบต่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการประเมินจากแพทย์ 3) เล็กน้อย (minor): เลือดหยุดเองได้ ไม่ต้องพบแพทย์หรือปรับยา

NOACs มีประสิทธิภาพลดความเสี่ยงของสมองขาดเลือดในผู้ป่วย AF ได้ใกล้เคียง warfarin แต่มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองและเลือดออกผิดปกติเล็กน้อยกว่า¹⁴ การเกิด drug-drug interaction เป็นปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จึงควรระวัง โดยเฉพาะในกรณีผู้ป่วยใช้ยาหลายชนิด (polypharmacy) และควรประเมินประวัติการใช้ยาอย่างละเอียดก่อนรักษา โดยยาที่มีผลต่อ NOACs ส่วนใหญ่เกิดจากกลไกทางเภสัชวิทยา^{3,4,11,18} ยาที่ลดระดับยา NOACs เช่น rifampin, carbamazepine, phenytoin

การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants : NOACs) ขยายตัวอย่างรวดเร็วในระบบ

บริการสุขภาพของไทย ทว่างานวิจัยเวชปฏิบัติจริงในประเทศเกี่ยวกับความปลอดภัย โดยเฉพาะอุบัติการณ์และปัจจัยทำนายภาวะการเกิดเลือดออกยังมีจำกัดเมื่อเทียบกับต่างประเทศ ข้อจำกัดนี้เด่นชัดในผู้สูงอายุ ผู้มีไตบกพร่อง และผู้ใช้ยาที่อาจมีปฏิกิริยาร่วม ทำให้การเลือกชนิด/ขนาดยาและการติดตามในบริบทไทยยังขาดข้อมูลรองรับ โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของไทย ข้อมูลที่แท้จริงของคนไทย/เอเชียเกี่ยวกับอุบัติการณ์ภาวะการเกิดเลือดออกในผู้ใช้ NOACs และปัจจัยเสี่ยงเชิงระบบ การปรับขนาดตาม CrCl การใช้ยาที่มีอันตรกิริยาร่วมกันยังมีจำกัด การศึกษาในไทยที่มีมักเป็นรายสถาบัน ขนาดเล็ก หรือนั้นยาตัวเดียว^{15,16,17} และไม่ค่อยประเมินสมรรถนะ/จุดตัดของ HASBLED ในผู้ใช้ NOACs โดยเฉพาะต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร¹⁸ ดังนั้นการศึกษานี้เป็นการศึกษาการใช้ NOACs ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยได้เริ่มต้นศึกษารูปแบบการใช้ยาและภาวะแทรกซ้อนจากการเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยาในโรงพยาบาล เพื่อพัฒนาการติดตามดูแลรักษาผู้ป่วยให้เกิดความปลอดภัยพัฒนาคุณภาพการบริการ และมุ่งขยายงานนี้เป็นเครือข่ายวิจัยหลายสถาบันระดับประเทศ เพื่อให้ได้หลักฐานในโลกแห่งความเป็นจริงที่ส่งผลและนำไปใช้เชิงปฏิบัติได้กว้างขึ้น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนา แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยทำการทบทวนประวัติการใช้ยาและประวัติการรักษาของผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่ม NOACs ในระบบสารสนเทศโรงพยาบาล (health object) ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2557 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE671314 ลงวันที่ 27 พฤษภาคม พ.ศ.2567

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร : ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม NOACs ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2566

กลุ่มตัวอย่าง : จำนวนโดยใช้สูตรการคำนวณดังนี้¹⁹ สำหรับการคำนวณขนาดตัวอย่างกรณีใช้สถิติ logistic regression จะคำนวณ 2 ขั้นตอน

ขั้นตอนที่ 1 คำนวณจากสูตรสำหรับ simple logistic regression โดยใช้ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ outcome ในที่นี้มีทั้งหมด 2 ตัวแปรแทนค่าด้วย X ($p < 0.05$) คือ age และ previous bleeding history คำนวณโดยใช้สูตร

$$สูตร \quad n = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{B}} + Z_{1-\beta} \sqrt{\frac{P_0(1-P_0) + \frac{P_1(1-P_1)(1-B)}{B}}{B}} \right)^2}{[(P_0 - P_1)^2(1-B)]}$$

$P = (1-B)P_0 + BP_1$ = อัตราการเกิดเหตุการณ์ทั้งหมด

B = สัดส่วนของตัวอย่าง เมื่อ $X_1=1$

P_0, P_1 = อัตราการเกิดเหตุการณ์ ($Y=1$) เมื่อ $X_1=0$ และ $X_1=1$ ตามลำดับ

$Z_{1-\alpha/2}$ = ระดับนัยสำคัญหรือระดับความเชื่อมั่น

$Z_{1-\beta}$ = อำนาจการทดสอบ

เมื่อทราบค่า odds ratio, P_1 จำนวน P_1 ดังนี้

$$odds \ ratio (OR) = \frac{P_1(1-P_0)}{P_0(1-P_1)} \quad ดังนั้น \quad P_1 = \frac{P_0(OR)}{[1 + P_0(OR - 1)]}$$

โดยที่ $P = (1-B)P_0 + BP_1$ age สามารถคำนวณ sample size ได้ 820 ราย ส่วน previous bleeding history คำนวณได้ 262 ราย ดังนั้นจึงต้องใช้ sample size = 820 จึงจะครอบคลุมทั้ง 2 ตัวแปร

ขั้นตอนที่ 2 นำจำนวน sample size ที่คำนวณได้จากขั้นตอนแรกมาคำนวณต่อสำหรับ multiple logistic regression ในที่นี้ คือ 820 ราย

โดยใช้สูตร $n_m = \frac{n}{1 - \rho_{12,p}^2}$ ซึ่งกำหนดให้ $\rho^2 = 0.5$ ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ต้องใช้เท่ากับ 1,640 ราย

ทั้งนี้เมื่อเก็บข้อมูลจริงในช่วงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2557 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 ได้มีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยเนื่องจากการคัดรายชื่อผู้ป่วยจนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 จึงเกิน 14 ราย รวมเป็น 1,654 ราย ทางผู้วิจัยได้ทำเรื่องแจ้งการดำเนินการเบี่ยงเบน (deviation) ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการ (inclusion criteria) คือผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 18 ปี ได้รับการรักษาโดยการให้ยาในกลุ่ม NOACs ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และไม่มีเกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

วิธีดำเนินการศึกษา

ได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NOACs ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยทำการทบทวนประวัติผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จากระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล ข้อมูลของผู้ป่วยที่ทำการรวบรวมนั้นเป็นการทบทวนการใช้ยาตัวนั้นในครั้งแรก โดยประกอบด้วยเพศ อายุ น้ำหนัก โรคที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์จากข้อมูล ICD-10 โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วมกัน CHA2DS2-VASc score, HAS-BLED score, การทำงานของไต²⁶ (creatinine clearance, CrCl) การทำงานของตับ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) และการเกิดเลือดออก (major/minor bleeding) ข้อมูลเหล่านี้จะถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อศึกษาลักษณะผู้ป่วยที่ใช้ NOACs และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออก

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้มีการจัดการข้อมูลที่ขาดหายไปโดยกำหนดให้วันเริ่มยาในกลุ่ม NOACs เป็นวันดัชนี และดึงข้อมูลพื้นฐานภายในช่วง 90 วันก่อนถึง 7 วันหลังวันดังกล่าว ค่าห้องปฏิบัติการและตัวแปรพื้นฐานใช้ค่าที่ใกล้วันดัชนีที่สุด หากยังไม่มี (เช่น น้ำหนัก/ส่วนสูง) คำนวณย้อนหลังเพิ่ม และจึงเติมค่าที่ขาดด้วยวิธีสถิติหลายชุด ก่อนคำนวณ CrCl และคะแนน CHA2DS2VASc/HASBLED จากองค์ประกอบที่ได้ครบถ้วน กำหนดรายการยาร่วมจากการจ่ายยาในรอบวันดัชนี ยืนยันโรคร่วมด้วยรหัสซ้ำหรือหลักฐานการใช้ยา และทำวิเคราะห์ความไวเพื่อตรวจสอบความคงทนของผล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เพื่อสรุปลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง โดยแสดงผลในรูปแบบของร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) และค่าช่วงระหว่างควอไทล์ (IQR) ตามความเหมาะสมของประเภทข้อมูล การเปรียบเทียบค่าระหว่างกลุ่มใช้สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) ได้แก่ การทดสอบ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรประเภท (categorical variables) เช่น อัตราการเกิด bleeding (major bleeding) และการใช้ independent t-test, ANOVA, Mann-Whitney U test หรือ Kruskal-Wallis test สำหรับตัวแปรเชิงปริมาณ (continuous variables) เช่น ค่า CrCl, AST และ ALT ขึ้นอยู่กับการแจกแจงของข้อมูล โดยได้มีการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์

กับผลลัพธ์ทางคลินิกโดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (logistic regression) เพื่อควบคุมตัวแปรรบกวน (confounding factors) และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ (เช่น อายุ คะแนน HAS-BLED และชนิดของ NOACs) กับผลลัพธ์แบบกลุ่มสอง (binary outcomes) เช่น การเกิดเลือดออก โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Stata version 18 ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีโรคหลัก 1 โรคและผู้ป่วยที่มีโรคหลักหลายโรค

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการทบทวนข้อมูลย้อนหลังในระยะเวลาที่ทำการศึกษา โดยแยกตาม NOACs ที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเลือกข้อมูลการใช้ยาในครั้งแรกที่ผู้ป่วยได้รับยานั้น พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NOACs ทั้งสิ้นจำนวน 1,654 ราย ได้รับ apixaban 5 มก. 454 ราย (ร้อยละ 27.5) rivaroxaban 15 มก. 336 ราย (ร้อยละ 20.3) rivaroxaban 20 มก. 318 ราย (ร้อยละ 19.2) dabigatran 110 มก. 206 ราย (ร้อยละ 12.5) dabigatran 150 มก. 161 ราย (ร้อยละ 9.7) edoxaban 60 มก. 99 ราย (ร้อยละ 6.0) และ edoxaban 30 มก. 80 ราย (ร้อยละ 4.8) ส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 54.8 (906 ราย) อายุของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 63-80 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย เท่ากับ 70.6 ± 12.9 ปี พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 56.8 อยู่ในกลุ่มอายุต่ำกว่า 75 ปี น้ำหนักของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง $53.6 - 71.5$ กิโลกรัม โดยมีน้ำหนักเฉลี่ย เท่ากับ 63.5 ± 14.5 กิโลกรัม และผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 60.0 อยู่ในกลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 60 กิโลกรัม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NOACs การแจกแจงตามเพศ อายุ และน้ำหนัก (n = 1,654)

ยากลุ่ม NOACs	dabigatran		rivaroxaban		apixaban	edoxaban		รวม n = 1,654
	110 มก. (n=206)	150 มก. (n=161)	15 มก. (n=336)	20 มก. (n=318)	5 มก. (n=454)	30 มก. (n=80) จำนวน (ร้อยละ)	60 มก. (n=99) จำนวน (ร้อยละ)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)			
เพศ								
ชาย	116 (56.3)	105 (65.2)	201 (59.8)	179 (56.3)	218 (48.0)	31 (38.8)	56 (56.6)	906 (54.8)
หญิง	90 (43.7)	56 (34.8)	135 (40.2)	139 (43.7)	236 (52.0)	49 (61.2)	43 (43.4)	748 (45.2)
อายุ (ปี)								
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	72.5±12.3	67.7±13.4	70.8±13.6	64.7±12.9	74.2±11.8	76.5±10.9	69.4±9.1	70.6±12.9
ค่ากลาง (IQR)	75 (65, 82)	70 (61, 77)	73.5 (64, 80)	66 (58, 74)	76 (68, 82)	78 (68.5, 84.5)	69 (63, 75)	73 (63, 80)
ช่วงอายุ (ปี)								
<75	100 (48.5)	107 (66.5)	177 (52.7)	247 (77.7)	205 (45.2)	31 (38.8)	73 (73.7)	940 (56.8)
≥75	106 (51.5)	54 (33.5)	159 (47.3)	71 (22.3)	249 (54.8)	49 (61.3)	26 (26.3)	714 (43.2)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)								
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	62.3± 13.6	67.8±16.3	63.4± 14.6	66.3± 14.4	62.0± 14.0	56± 10.8	63.9± 13.4	63.5± 14.5
ค่ากลาง (IQR)	60.5 (52, 70.2)	67 (57.8, 74)	63 (53, 72.4)	64.2 (57.3, 73)	61.35 (52, 70)	53.9 (47.2, 62.6)	62 (54.2, 73)	62 (53.6, 71.5)
กลุ่มช่วงน้ำหนัก (กิโลกรัม)								
<60	94 (45.6)	46 (28.6)	140 (41.9)	102 (32.1)	190 (42.0)	49 (61.3)	39 (39.4)	660 (40.0)
≥60	112 (54.4)	115 (71.4)	194 (58.1)	216 (67.9)	262 (58.0)	31 (38.7)	60 (60.6)	990 (60.0)

จากผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs ทั้งหมด 1,654 ราย พบว่า 1,077 ราย ได้รับการวินิจฉัยเป็น AF โดยยาที่ใช้มากที่สุดคือ apixaban 5 มก. (311 ราย) รองลงมา rivaroxaban 15 มก. (204 ราย), rivaroxaban 20 มก. (148 ราย) และ dabigatran 110 และ 150 มก. (274 ราย) สะท้อนการเลือกใช้ apixaban เป็นตัวเลือกแรก โดยเฉพาะในผู้สูงอายุหรือผู้มีโรคร่วม (diabetes mellitus type 2, heart Failure, chronic kidney disease) อิงความปลอดภัยที่เหมาะสมกับภาวะไตเสื่อมและความเสี่ยงเลือดออก ส่วน venous thromboembolism พบ 455 ราย ใช้ rivaroxaban 20 มก. (151 ราย) และ 15 มก. (117 ราย) มากที่สุด สอดคล้องแนวทางเวชปฏิบัติ ขณะที่ ischemic stroke 353 ราย นิยมใช้ apixaban 5 มก. (89 ราย) และ dabigatran 110 และ 150 มก. (113 ราย)

การใช้ยาร่วม พบมีการใช้ atorvastatin 584 ราย และ simvastatin 152 ราย ร่วมกับ apixaban 5 มก. และ rivaroxaban 15 มก. มากที่สุด ยาด้านเกล็ดเลือด clopidogrel 115 ราย และ aspirin 119 ราย พบการใช้ร่วมกับ apixaban 5 มก. มากที่สุด ส่วนยาควบคุมจังหวะหัวใจ amiodarone

95 ราย มักร่วมกับ rivaroxaban 15 มก. และ verapamil 5 ราย diltiazem 24 ราย ร่วมกับ apixaban 5 มก. สะท้อนถึงแนวโน้มการเลือกจ่ายยาที่คำนึงถึงความปลอดภัยในผู้มีโรคร่วมหลายชนิดและความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสูง การประเมินการทำงานของไต มีข้อมูล CrCl 1,631/1,654 ราย (ร้อยละ 98.6) และ AST/ALT 1,652/1,654 ราย (ร้อยละ 99.9) จึงคำนวณร้อยละโดยใช้น้ำหนักตัวส่วนตามจำนวนผู้ที่มีข้อมูลในแต่ละตัวแปร โดยไม่มีการแทนค่าข้อมูลที่ขาดหาย พบว่า edoxaban 30 มก. มีค่า CrCl เฉลี่ยต่ำสุด (48.2 $\pm$ 22.3 mL/min) และ rivaroxaban 20 มก. มีค่า CrCl เฉลี่ยสูงสุด (73.8 $\pm$ 3.0 mL/min) ผู้ป่วยที่ได้รับ edoxaban 30 มก. ส่วนใหญ่มี CrCl < 60 mL/min ในขณะที่กลุ่ม rivaroxaban 20 มก. มีสัดส่วน CrCl $\geq$ 60 mL/min มากที่สุด ด้านการทำงานของตับ ค่าเฉลี่ย AST และ ALT ของผู้ป่วยโดยรวมอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดย dabigatran 110 มก. และ 150 มก. มีค่า AST/ALT เฉลี่ยต่ำสุด ส่วน edoxaban 30 มก. มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ AST $\geq$ 40 U/L สูงสุด (ร้อยละ 25) แต่ไม่พบสัญญาณความผิดปกติของตับรุนแรงในกลุ่มใด ทั้งนี้ ค่า ALT $\geq$ 41 พบประมาณร้อยละ 10–15 ในทุกกลุ่มยา โดยไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกพื้นฐาน ข้อบ่งใช้ของยา และโรคร่วมของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NOACs จำแนกตามชนิดและขนาดยา (n=1,654)

ยากลุ่ม NOACs	dabigatran		rivaroxaban		apixaban	edoxaban		รวม จำนวน
	110 มก. จำนวน	150 มก. จำนวน	15 มก. จำนวน	20 มก. จำนวน	5 มก. จำนวน	30 มก. จำนวน	60 มก. จำนวน	
การวินิจฉัยหลัก								
ischemic stroke	54	59	56	55	89	23	17	353
AF (atrial fibrillation)	167	107	204	148	311	68	72	1,077
VTE (venous thromboembolism)	22	39	117	151	89	12	25	455
MI (myocardial infarction)	7	4	13	6	19	5	10	64
aneurysm	2	7	3	3	4	0	0	19
THA (total hip arthroplasty)	0	0	2	3	15	0	0	20
TKA (total knee arthroplasty)	4	1	7	4	18	2	1	37
sinus bradycardia	2	0	8	3	3	0	1	17
โรคร่วม								
hypertension	126	97	195	129	281	51	40	919
diabetes mellitus type 2	56	53	102	73	147	21	22	474
DLP (dyslipidemia)	60	70	97	65	145	19	22	478
HF (heart failure)	36	17	44	27	85	12	0	221
CKD (chronic kidney disease)	220	18	0	45	26	100	21	10
CrCl; mean (SD)	55.8 (22.4)	68.9 (29.6)	58.4 (30.6)	73.8 (3)	52.7 (26.8)	48.2 (22.3)	61.7 (21.8)	60.2 (29.0)
<60	128 (62.1)	207 (61.6)	123 (38.7)	302 (66.5)	62 (77.5)	47 (47.5)	41 (29.7)	910 (55.8)
≥60	78 (37.9)	129 (38.4)	195 (61.3)	152 (33.5)	18 (22.5)	52 (52.5)	97 (70.3)	721 (44.2)
AST; mean (SD)	33.15 (44.3)	30.7 (19.8)	34.0 (40.2)	34.2 (50.0)	32.0 (26.7)	35.8 (21.3)	29.5 (23.2)	32.9 (36.5)
<40	180 (87.4)	274 (81.6)	268 (84.3)	375 (82.6)	60 (75.0)	85 (85.9)	127 (79.9)	1369 (82.9)
≥40	26 (12.6)	62 (18.5)	50 (15.7)	79 (17.4)	20 (25.0)	14 (14.1)	32 (20.1)	283 (17.1)
ALT; mean (SD)	26.7 (47.3)	26.1 (23.4)	28.9 (54.4)	30.9 (52.5)	26.5 (36.1)	27.4 (28.8)	27.6 (26.3)	27.94 (43.6)
<41	190 (92.2)	300 (89.3)	270 (84.9)	405 (89.2)	71 (88.8)	87 (87.9)	137 (86.2)	1460 (88.4)
≥41	16 (7.8)	36 (10.7)	48 (15.1)	49 (10.8)	9 (11.3)	12 (12.1)	22 (13.8)	192 (11.6)

หมายเหตุ: CrCl: Creatinine Clearance, AST : Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase

ข้อมูลการเกิดเลือดออกและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออก

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะเลือดออก กับโรคหลักในผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก 34 ราย (โดยในจำนวนนี้ 25 รายมีโรคหลัก 1 โรค และ 9 รายมีโรคหลักอย่างน้อย 2 โรค) ขณะที่ผู้ป่วย

1,620 รายไม่เกิด การวิเคราะห์เชิงสถิติพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke) มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 95% confidence interval (95CI) 1, 4.18 odds ratio (OR) = 2.05, p = 0.049) และยังคงมีแนวโน้ม

ความสัมพันธ์ที่สำคัญ แม้เมื่อปรับปัจจัยรบกวนร่วมแล้ว (adjusted odds ratio (AOR) = 2.18, $p = 0.051$) ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญระหว่างภาวะเลือดออกกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ ($p = 0.257$) หรือภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ($p = 0.891$) ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60.4) มีคะแนน CHA₂DS₂-VASc อยู่ในช่วง 2–4 ซึ่งสะท้อนความเสี่ยงหลอดเลือดสมองระดับปานกลางถึงสูง โดยกลุ่มที่ได้รับ edoxaban 30 มก. มีค่าเฉลี่ย CHA₂DS₂-VASc สูงสุด (3.8 ± 1.6) ในขณะที่ rivaroxaban 20 มก. มีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (2.2 ± 1.6) สำหรับคะแนน HAS-BLED พบว่าร้อยละ 8.7 ของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูง (HAS-BLED ≥ 3) ในขณะที่ร้อยละ 74.4 มีคะแนน 1–2 สะท้อนถึงความเสี่ยงเลือดออกระดับปานกลาง apixaban 5 มก. มีค่าเฉลี่ย HAS-BLED สูงสุด (1.4 ± 0.9) ส่วน rivaroxaban 20 มก. มีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (0.9 ± 0.8)

จากการกระจายคะแนน CHA₂DS₂VASc และ HASBLED ในผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs และความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออก พบว่าคะแนน HAS-BLED มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่มีคะแนน HAS-BLED เท่ากับ 3 มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 95CI 1.31, 33.94 OR = 6.67, $p = 0.022$) และความเสี่ยงจะสูงขึ้นอย่างเด่นชัดในกลุ่มที่มีคะแนนเท่ากับ 4 (ร้อยละ 95CI 5.71, 174.27 OR = 31.55,

$p < 0.001$) นอกจากนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน HAS-BLED อยู่ในช่วง 2–6 คะแนน ยังมีโอกาสเกิด bleeding เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มคะแนนต่ำกว่า (ร้อยละ 95CI 1.17, 4.58 OR = 2.31, $p = 0.016$) ผลลัพธ์ดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าคะแนน HAS-BLED ที่สูงเป็นปัจจัยบ่งชี้สำคัญต่อความเสี่ยงการเกิด bleeding ในผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs ส่วน CHA₂DS₂VASc แม้เป็นดัชนีความเสี่ยงหลอดเลือดสมอง แต่การวิเคราะห์เชิงสัมพันธ์พบว่าความเสี่ยงเลือดออกสูงขึ้นเมื่อคะแนนสูงขึ้น โดยเมื่อเทียบกับคะแนน 7 กลุ่มคะแนนที่ต่ำกว่าส่วนใหญ่มีโอกาสดูดออกต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยที่มีคะแนน CHA₂DS₂VASc เท่ากับ 1 มีโอกาสภาวะเลือดออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 95CI 0.01, 0.35 OR = 0.06, $p = 0.002$) ส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนนเท่ากับ 2 พบว่าโอกาสเกิดภาวะเลือดออกลดลง (ร้อยละ 95CI 0.07, 0.78 OR = 0.23, $p = 0.019$) และสำหรับผู้ป่วยที่มีคะแนนเท่ากับ 3 พบโอกาสเกิดภาวะเลือดออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (ร้อยละ 95CI 0.01, 0.28 OR = 0.06, $p < 0.001$) อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีคะแนน CHA₂DS₂-VASc ต่ำ (0–3 คะแนน) กับกลุ่มที่มีคะแนนสูง (4–8 คะแนน) พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนสูงกว่า (4–8) มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 95CI 1.38, 5.62 OR = 2.19, $p = 0.024$) สอดคล้องกับภาพรวมว่าเมื่อภาวะโรคร่วมสูงขึ้น ความเสี่ยงเลือดออกมีแนวโน้มเพิ่มตามไปด้วย

ตารางที่ 3 คะแนน CHA₂DS₂-VASc Score และ HAS-BLED Score ของผู้ป่วยที่รับได้รับยาในกลุ่ม NOACs

	คะแนน	ไม่เกิดเลือดออก จำนวน (ร้อยละ)	เกิดเลือดออก จำนวน (ร้อยละ)	OR (ร้อยละ 95 CI)	p-value
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1	237 (14.6)	2 (5.9)	0.06 (0.01–0.35)	0.002
	2	313 (19.3)	10 (29.4)	0.23 (0.07–0.78)	0.019
	3	368 (22.7)	3 (8.8)	0.06 (0.01–0.28)	<0.001
	4	298 (18.4)	6 (17.6)	0.15 (0.04–0.55)	0.004
	5	175 (10.8)	4 (11.78)	0.17 (0.04–0.70)	0.014
	6	86 (5.3)	5 (14.7)	0.42 (0.11–1.68)	0.220
	7	29 (1.8)	4 (11.78)	Ref.	-
HAS-BLED	0	347 (21.5)	3 (8.8)	Ref.	-
	1	822 (50.8)	15 (44.1)	2.11 (0.61–7.34)	0.240
	2	381 (23.6)	10 (29.4)	3.04 (0.83–11.12)	0.094
	3	52 (3.2)	3 (8.8)	6.67 (1.31–33.94)	0.022
	4	11 (0.7)	3 (8.8)	31.55 (5.71–174.27)	<0.001

หมายเหตุ; Ref. = reference category., มีผู้ป่วย “ไม่เกิดเลือดออก” ที่ไม่ได้แสดงในตาราง จำนวน 114 ราย (CHA₂DS₂VASc) และ 7 ราย (HASBLED)

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามชนิด NOACs พบ intracranial bleeding ทั้งหมดร้อยละ 0.3 (5/1,654) โดยพบใน dabigatran 150 มก. ร้อยละ 1.2 (2/161) rivaroxaban 15 มก. ร้อยละ 0.6 (2/336) และ rivaroxaban 20 มก. ร้อยละ 0.3 (1/318) ขณะที่ไม่พบใน dabigatran 110 มก. apixaban 5 มก. และ edoxaban ทุกขนาด ส่วน GI bleeding รวม ร้อยละ 1.8 (29/1,654) พบสูงสุดภายใน

กลุ่มยาใน dabigatran 110 มก. ร้อยละ 3.4 และ apixaban 5 มก. ร้อยละ 2.9 กลุ่มอื่นต่ำกว่า ร้อยละ 1.5 และไม่พบใน edoxaban 30 มก. นอกจากนี้ เหตุการณ์รุนแรงที่สะท้อนด้วย hemoglobin ลดลง >2 g/dL และต้องให้เลือด >2 ยูนิต พบโดยรวม ร้อยละ 0.7 และ ร้อยละ 0.8 ตามลำดับ โดยสัดส่วนการให้เลือดสูงสุดพบใน edoxaban 30 มก. (ร้อยละ 3.8) และกลุ่มนี้ยังมี minor bleeding สูงสุด (ร้อยละ 13.8)

ตารางที่ 4 ข้อมูลเหตุการณ์เลือดออกสำหรับผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม NOACs

ยากลุ่ม NOACs	dabigatran 110 มก. (n=206)	dabigatran 150 มก. (n=161)	rivaroxaban 15 มก. (n=336)	rivaroxaban 20 มก. (n=318)	apixaban 5 มก. (n=454)	edoxaban 30 มก. (n=80)	edoxaban 60 มก. (n=99)	รวม n=1,654
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำนวน (ร้อยละ)								
major bleeding								34 (2.1)
intracranial bleeding	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
GI bleeding	7 (3.4)	2 (1.2)	2 (0.6)	4 (1.3)	13 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	29 (1.8)
hemoglobin ลดลง>2g/dL	1 (0.5)	-	3 (0.9)	1 (0.3)	6 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	12 (0.7)
transfusion >2 Unit	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.1)	3 (3.8)	0 (0.0)	13 (0.8)
minor bleeding	10 (4.9)	4 (2.5)	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.7)	11 (13.8)	0 (0.0)	34 (2.1)

วิจารณ์

จากผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม NOACs จำนวน 1,654 ราย มีสัดส่วนเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย ช่วงอายุเฉลี่ยประมาณ 73 ปี และมีการใช้ NOACs ในผู้ป่วย AF มากที่สุด สอดคล้องกับการศึกษาของ Meearsa และคณะ¹⁶ ที่มีการสั่งจ่ายยาในกลุ่ม NOACs ในข้อบ่งใช้คือ ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดในผู้ป่วยภาวะ AF ที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจร่วม รักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักมีโรคร่วมที่สำคัญ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และภาวะไตบกพร่อง

จากการศึกษา แสดงให้เห็นว่าก่อนเริ่ม NOACs ควรประเมินความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดและเลือดออกอย่างเป็นระบบ และเลือกชนิด/ขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยรายบุคคล เพื่อให้สมดุลประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด สอดคล้องกับการศึกษาของ Siripattarachai คณะ¹⁷ ที่พบว่าประวัติเคยมีเลือดออกและภาวะอัลบูมินต่ำเพิ่มความเสี่ยงเลือดออกในผู้ใช้

rivaroxaban จึงควรติดตามใกล้ชิด เช่นเดียวกับการศึกษาของ Limprasert และคณะ¹⁵ ที่รายงานอุบัติการณ์เลือดออกรวม ร้อยละ 9.4 เมื่อเทียบกับวรรณกรรมสากล โดยเปรียบเทียบ NOACs กับ warfarin¹³ พบว่า edoxaban 30 มก./วัน ลด major bleeding ได้ประมาณ ร้อยละ 53 (p<0.001) และลด intracranial hemorrhage/hemorrhagic stroke อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ผลต่อ GI bleeding เติมน้อยกว่า ส่วน apixaban ลด major bleeding ประมาณร้อยละ 31 (p<0.001) ลด intracerebral hemorrhage (ICH)/hemorrhagic stroke ได้ชัดเจนโดยไม่เพิ่ม GI bleeding สอดคล้องกับการศึกษาของ Lip และคณะ²⁰ และ Chen และคณะ²¹ ซึ่งจัดลำดับความเสี่ยง major bleeding จากน้อยไปมากเป็น apixaban, dabigatran และ rivaroxaban จึงควรใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้สูงอายุ/ผู้เคยมีเลือดออก โดยเฉพาะเมื่อพิจารณา rivaroxaban

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี CHA2DS2VASc ≥3 และ HASBLED เฉลี่ย 2-3 ใกล้เคียง ARISTOTLE²², RELY²³ และ ROCKETAF²⁴ เมื่อจำแนกตามยา พบ apixaban มีอัตรา

เลือดออกต่ำสุด (ร้อยละ 9.6) ขณะที่ edoxaban สูงสุด (ร้อยละ 18.3) รองลงมาคือ rivaroxaban (ร้อยละ 15.5) และ dabigatran (ร้อยละ 14.8) สอดคล้องกับสัดส่วน HASBLED ที่ต่ำสุดในกลุ่ม apixaban (ร้อยละ 1.9) อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์ห้อยตามขนาดยา พบว่า edoxaban 30 มก. มีเลือดออกเล็กน้อยและการให้เลือดสูงกว่ากลุ่มอื่น โดยกลุ่ม apixaban 5 มก. ไม่พบ total bleeding แต่มี GI bleeding สูงสุด และ dabigatran 150 มก. พบ ICH สูงสุด (ร้อยละ 1.2) โดยรวมอัตรา major bleeding ไม่สูง (น้อยกว่าร้อยละ 3) นั่นคือ ควรพิจารณาความเสี่ยงรายบุคคลร่วมกับปัจจัยอื่น (เช่น HASBLED) ก่อนเลือก NOACs และติดตามใกล้ชิดในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อคงประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือด ควบคุมความปลอดภัยสูงสุด^{11,15,17,20-23}

ข้อพิจารณาเรื่องไต การปรับขนาด NOACs ควรกำหนดตามสมรรถภาพไตเป็นหลัก โดยใช้ค่า CrCl/eGFR ประกอบการตัดสินใจและติดตามซ้ำอย่างสม่ำเสมอ จากการศึกษาพบว่า CrCl เฉลี่ยต่ำสุดอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ edoxaban 30 มก. (48.2 ± 22.3 mL/min) รองลงมาคือ apixaban 5 มก. (52.7 ± 26.8 mL/min) และสูงสุดในกลุ่ม rivaroxaban 20 มก. (73.8 ± 3.0 mL/min) สะท้อนแนวโน้มการเลือกใช้ edoxaban 30 มก. ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม ซึ่งสอดคล้องกับผลจาก ENGAGE AFTIMI 48 ที่ชี้ว่า edoxaban มีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มี CrCl ต่ำ (≤ 50 mL/min) เมื่อเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน^{10,23} นอกจากนี้ meta-analysis ของการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 5 การศึกษา รวมผู้ป่วย 72,845 ราย พบว่าเมื่อนำ NOACs เปรียบเทียบกับ warfarin ในสเปกตรัมการทำงานของไตที่หลากหลายโดยรวมไม่แตกต่างกันในด้านอุบัติการณ์เลือดออกและโรคหลอดเลือดสมอง อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มีการทำงานของไตระดับปานกลาง (moderate renal impairment) apixaban สัมพันธ์กับ bleeding รุนแรง (major bleeding) น้อยกว่า dabigatran และ rivaroxaban แต่ไม่แตกต่างจาก edoxaban โดยภาพรวม NOACs ไม่ด้อยกว่า warfarin และ apixaban/edoxaban แสดงแนวโน้มความปลอดภัยดีกว่าในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อมระดับปานกลาง²² ข้อค้นพบเหล่านี้สนับสนุนการเลือกชนิดและขนาดยาอย่างเหมาะสมตาม CrCl พร้อมการเฝ้าระวังการทำงานของไตเป็นระยะ

การประเมินและติดตามการทำงานของไตมีความสำคัญต่อการเลือกและการปรับขนาด NOACs ในภาพรวมของผู้ป่วย 1,654 ราย ค่าเฉลี่ย AST เท่ากับ 32.9 U/L และ ALT เท่ากับ 27.9 U/L อยู่ในเกณฑ์ปกติเป็นส่วนใหญ่ โดยพบ AST ≥ 40 U/L เพียงร้อยละ 17.23 และ ALT ≥ 41 U/L ร้อยละ 11.67

สะท้อนความปลอดภัยของ NOACs ต่อการทำงานของไต ในระดับประชากร เมื่อตรวจแยกตามชนิดและขนาดยา พบว่า dabigatran 110 มก. มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ AST ≥ 40 U/L ต่ำที่สุด (ร้อยละ 12.62) และ ALT ≥ 41 U/L ต่ำที่สุด (ร้อยละ 7.77) บ่งชี้ความทนต่อยาต่อระบบตับที่ดี ขณะที่ dabigatran 150 มก. มีสัดส่วน AST ≥ 40 U/L เพิ่มขึ้นร้อยละ 21.12 และ ALT ≥ 41 U/L เพิ่มขึ้นร้อยละ 14.29 สื่อแนวโน้มผลกระทบต่อเอนไซม์ตับเมื่อใช้ขนาดสูง สำหรับ edoxaban 30 มก. พบ AST ≥ 40 U/L สูงที่สุด (ร้อยละ 25) อาจเกี่ยวข้องกับภาวะไตเสื่อมร่วมที่มีผลต่อการกำจัดยา ส่วน rivaroxaban และ apixaban ให้ค่า AST/ALT เฉลี่ยใกล้เคียงกันในทุกขนาด และอยู่ในช่วงปกติ โดยสัดส่วน ALT ≥ 41 U/L อยู่ที่ร้อยละ 10–15 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลนี้สอดคล้องกับผลของ RELY และ ARISTOTLE ที่ไม่พบสัญญาณความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ NOACs ระยะยาว^{22,23,25} ดังนั้น แม้ภาพรวมชี้ความปลอดภัยต่อตับที่ดี ควรคงการติดตามเอนไซม์ตับเป็นระยะ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยาสูง มีโรคร่วมที่เสี่ยงต่อพิษตับ หรือได้รับยาที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาร่วมด้วย เพื่อให้การปรับขนาดยาเหมาะสมและคงความปลอดภัยสูงสุดตลอดการรักษา

ข้อจำกัดของการศึกษาคือเป็นการศึกษาย้อนหลังที่อาจมีข้อมูลไม่ครบถ้วนและไม่สามารถควบคุมตัวแปรแทรกซ้อนได้ทั้งหมด ข้อมูลบางส่วน เช่น ผลทางห้องปฏิบัติการและประวัติการใช้ยาอาจขาดหาย ส่งผลต่อความแม่นยำในการวิเคราะห์ นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยแทรกซ้อนอื่นที่ไม่สามารถควบคุมได้อย่างครบถ้วน และเนื่องจากเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลเดียว ผลลัพธ์จึงอาจไม่สามารถนำไปใช้กับประชากรอื่นหรือในบริบทที่แตกต่างกันได้ แนะนำให้ใช้การประเมินความเสี่ยงแบบองค์รวมก่อนเลือก NOACs โดยเฉพาะผู้ที่มี HASBLED ≥ 3 ให้เฝ้าระวังใกล้ชิด ประเมินการทำงานของไตเป็นระยะ ทบทวนยาร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงเลือดออก (เช่น antiplatelets/NSAIDs) และพิจารณา proton pump inhibitors (PPI) ในผู้มีความเสี่ยงเลือดออกในทางเดินอาหารสูง

แนวทางการนำไปใช้จริง (clinical implications) พบว่าแนวโน้มการใช้ NOACs ในเวชปฏิบัติสอดคล้องกับลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น apixaban มักใช้ในผู้ที่มีไตบกพร่องหรืออายุมาก ส่วน rivaroxaban เหมาะกับผู้มีประวัติ venous thromboembolism (VTE) หรือโรคหลอดเลือดหัวใจ อุตบัติการณ์การเกิด bleeding ยังคงอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ หลักฐานจากทั้งในประเทศ^{15,17} และต่างประเทศ^{11,14,20,21,23,24} สนับสนุนการคัดเลือก NOACs แบบเฉพาะรายและการติดตาม

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิด เพื่อคงประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดควบคู่กับความปลอดภัยสูงสุด โดยพิจารณาใช้ apixaban ในผู้ที่เสี่ยงเลือดออกสูง และชั่งน้ำหนักประโยชน์และความเสี่ยงอย่างรอบด้านก่อนใช้ rivaroxaban หรือขนาดยาที่อาจเพิ่มความเสี่ยงเลือดออก

จึงมีข้อแนะนำก่อนเริ่มใช้ NOACs และติดตามผลอย่างเป็นระบบ ทำการประเมินความเสี่ยงด้วย HAS-BLED score ควบคู่กับการพิจารณาปัจจัยทางคลินิกอื่น เช่น คะแนน CHA₂DS₂-VASc ค่าการทำงานของไตโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือมีประวัติภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ซึ่งพบว่าเพิ่มโอกาสเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ การวิเคราะห์โดยใช้ adjusted odds ratio (AOR) เพื่อควบคุมปัจจัยแปรปรวนต่าง ๆ เช่น อายุและโรคร่วม ส่งผลให้การประเมินความเสี่ยงมีความแม่นยำ การศึกษาในอนาคตควรใช้การออกแบบ prospective เพื่อเก็บข้อมูลการปฏิบัติตามยาและผลลัพธ์จากผู้ป่วยโดยตรง รวมถึงการศึกษาในหลายโรงพยาบาลเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ระหว่าง ischemic stroke และความเสี่ยงเลือดออกที่พบในการศึกษานี้ นอกจากนี้ การวิเคราะห์ pharmacogenomics อาจช่วยอธิบายความแตกต่างของความเสี่ยงเลือดออกในประชากรไทย

สรุป

ยากลุ่ม NOACs มีความปลอดภัยในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ร้อยละ 65.1) โดยมีอัตราการเกิดเลือดออกต่ำ (ร้อยละ 2.1) โดย apixaban 5 มก. เป็นยาที่ใช้บ่อยสุด (ร้อยละ 27.5) ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติ ischemic stroke และความเสี่ยงเลือดออก (AOR = 2.18) เป็นข้อมูลใหม่ในประชากรไทยที่มีความชุกสูงของโรคความดันโลหิตสูงและเบาหวาน คลินิก AF ควรใช้ CHA₂DS₂-VASc และ HAS-BLED score เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติ ischemic stroke ผลการศึกษานี้สนับสนุนการใช้ NOACs ในประเทศไทยอย่างปลอดภัย และเน้นบทบาทของทีมสหสาขาในการยกระดับการดูแลผู้ป่วย ในการประเมิน ติดตาม และให้คำแนะนำเพื่อสนับสนุนความปลอดภัยในการใช้ยาอย่างเป็นระบบ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม ภาณุ รัชฎาพร สุนทรภาส ที่ได้ให้โอกาสในการทำการศึกษานี้ เจ้าหน้าที่สารสนเทศโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่เอื้อเฟื้อในการอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และกลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมองที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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). *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-72. doi:10.1378/chest.09-1584.
- Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug interactions. *J Emerg Med* 2015;48(2):203-18. doi:10.5811/westjem.2014.12.22933
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 atrial fibrillation guideline. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(1):104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Thitima D. Atrial fibrillation. In: Wongpoowarak P, Soorapan S, Thitima D, (editors). *Chronic disease pharmacotherapy & case discussion book I*. 1st ed. Songkhla: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University; 2021.
- Sanoski CA, Bauman JL. The arrhythmias. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Phanthawimol W, Katekangplu P. Practical use of non-vitamin K antagonist in atrial fibrillation. *Journal of the Department of Medical Services* 2019;44(5):16-22.

9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Wang Y, Singh S, Bajorek B. Old age, high risk medication, polypharmacy: a 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation. *Pharm Pract (Granada)* 2016;14(2):706. doi:10.18549/PharmPract. 2016.02.706.
11. Steffel J, Collins R, Antz M, Conen D, Desteghe L, Fitzmaurice DA, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
12. 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(5):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134.
13. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 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(11):2119-26. doi:10.1111/jth.13140.
14. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2018;72(2):105-12. doi:10.1016/j.jjcc.2018.01.015.
15. Limprasert S, Boonmuang P, Rungprai D, Meela W, Sawatwong V, Chaianan S, Pongprasert R. Factors associated with bleeding outcome of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants at a tertiary hospital in Thailand. *Sci Eng Health Stud* 2021;15,21050009. doi.org/10.69598/sehs.15.21050009.
16. Meearsa C, Wongvipaporn C, Nachom C, Singhap-eerakul S, Chumworathayi P, Uchaipichat V. Drug use review and dose appropriateness of new oral anticoagulants in outpatients at Srinagarind Hospital. *Srinagarind Med J* 2018;33(suppl):114-24.
17. Siripattarachai P, Sujarit AS, Rungpradubvong V, Ngarmukos T, Wattanavijitk T. Factors affecting bleeding in patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban: a multicenter matched case-control study. *Thai J Pharm Pract* 2023;15(3):729-40.
18. De Caterina R, Ammentorp B, Darius H, De Lusignan S, Fauchier L, Holbrook A, et al. Management of bleeding complications in patients on oral anticoagulants: clinical practice considerations. *Am J Med* 2020;133(4):386-97. doi:10.1016/j.amjmed. 2019.07.044.
19. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med* 1998;17(14):1623-34. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980730)17:143. 0.CO;2-S.
20. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Lin J, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke* 2018;49(12):2933-44. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020232.
21. Chen X, Huang W, Sun A, Wang L, Mo F, Guo W. Bleeding risks with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants especially rivaroxaban versus aspirin: a meta-analysis. *Thromb J* 2021;19(1):69. doi:10.1186/s12959-021-00322-6.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.

23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
24. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol* 2015;104(5):418-29. doi:10.1007/s00392-014-0797-9.
25. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
26. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580.

SMJ