

ผลกระทบของภาวะเลือดออกรุนแรงจากการใช้วาร์ฟารินในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะ ต่อการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและต้นทุนทางตรงในผู้ป่วยสูงอายุในประเทศไทย

พัชรพิมล คำพูน, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: phatpimonk@gmail.com

ปัทมวรรณ โกสุมา, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

e-mail: pattamakot@tu.ac.th

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2568;31(3):305-15.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: วาร์ฟารินเป็นยาหลักในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะในประเทศไทย แต่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ การทำงานของตับและไตที่ลดลง รวมทั้งมีโรคร่วมและการใช้ยาหลายชนิดที่ส่งผลให้ระดับยาสูงขึ้น ค่า INR เกินเป้าหมาย นำไปสู่การเข้ารับการรักษาตัวและเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ ในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินมีอายุ ≥ 75 ปี แต่ยังไม่มีย้อนข้อมูลอุบัติการณ์และผลกระทบ จึงเป็นเหตุผลสำคัญในการศึกษาครั้งนี้

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะระหว่างอายุ 65-74 ปี กับอายุ ≥ 75 ปี

วิธีวิจัย: ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ใช้วาร์ฟารินในโรงพยาบาลพุทธชินราช ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2562 - 31 มกราคม พ.ศ. 2565 ศึกษาอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรง ระยะเวลานอนโรงพยาบาล และต้นทุนทางตรงจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลและโปรแกรม Warfarin Registry Network

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย 645 ราย อายุเฉลี่ย 75.75 ± 7.24 ปี คะแนน CHA_2DS_2-VASc เฉลี่ย 3.54 ± 1.10 อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มอายุ ≥ 75 ปี 8.35% (28 ราย) เทียบกับ 6.12% (19 ราย) ในกลุ่มอายุ 65-74 ปี ค่ามัธยฐานวันนอนโรงพยาบาล 5.5 วัน เทียบกับ 4 วัน (p -value = 0.20) ค่ามัธยฐานต้นทุนทางตรง 33,530.50 บาท เทียบกับ 22,280.00 บาท แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.04)

สรุปผลการวิจัย: ผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ใช้วาร์ฟารินอายุ ≥ 75 ปี มีโอกาสเกิดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงสูงกว่ากลุ่ม 65-74 ปี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เพิ่มต้นทุนทางตรงในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: หัวใจเต้นผิดจังหวะ; วาร์ฟาริน; ภาวะเลือดออกรุนแรง; ผู้สูงอายุ

Effects of Warfarin-Related Major Bleeding Adverse Events to Hospitalization and Direct Costs in Elderly Patients in Thailand

Phatpimon Kamput, Pharm.D.

Pharmacy Department, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital

Corresponding author e-mail: phatpimonk@gmail.com

Pattamawan Kosuma, Pharm.D. , BCP

Faculty of Pharmacy, Thammasat University

e-mail: pattamako@tu.ac.th

Thai J Clin Pharm. 2025;31(3):305-15.

Abstract

Background: Warfarin remains the first-line therapy for thromboembolism prevention in Thai patients with atrial fibrillation but carries major bleeding risks, particularly among elderly patients who experience age-related pharmacokinetic changes, declining hepatic and renal function, and polypharmacy. These factors increase warfarin levels, leading to supratherapeutic INR, hospitalization, and higher healthcare costs. At Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, one-third of warfarin-treated patients are aged ≥ 75 years; however, no data currently exist regarding the incidence and outcomes of adverse events in this population.

Objective: To compare the risk of major bleeding between atrial fibrillation patients aged 65–74 years and those aged ≥ 75 years.

Methods: This retrospective cohort study included atrial fibrillation patients receiving warfarin at Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital between January 1, 2019, and January 31, 2022. Data on major bleeding incidence, hospital length of stay, and direct medical costs were obtained from hospital databases and the Warfarin Registry Network.

Results: Among 645 patients (mean age 75.75 ± 7.24 years; mean CHA_2DS_2 -VASc score 3.54 ± 1.10), major bleeding occurred in 8.35% (28 patients) of the ≥ 75 -year group and 6.12% (19 patients) of the 65–74-year group. The median length of stay was 5.5 versus 4.0 days (p -value = 0.20). Median direct medical costs were significantly higher in the ≥ 75 -year group (THB 33,530.50) compared with the 65–74-year group (THB 22,280.00; p -value = 0.04).

Conclusions: Among warfarin-treated patients with atrial fibrillation, those aged ≥ 75 years had a higher, though not statistically significant, incidence of major bleeding and significantly greater direct medical costs than those aged 65–74 years.

Keywords: atrial fibrillation; warfarin; major bleeding; elderly

บทนำ

ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วในผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจร่วมด้วย (non-valvular atrial fibrillation; NVAF) เป็นภาวะจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ โดยพบความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น จากร้อยละ 1.5 ในผู้ที่มีอายุ 65-74 ปี เป็นร้อยละ 2.8 ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 85 ปีขึ้นไป¹ ภาวะแทรกซ้อนสำคัญของ NVAF คือหลอดเลือดสมองตีบซึ่งพบความเสี่ยงสูงขึ้น 5 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความผิดปกติ โดยผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะ NVAF ส่วนใหญ่จำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ วาร์ฟาริน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในระบบหลอดเลือดสมองหรือปอด อย่างไรก็ตาม การใช้วาร์ฟารินมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกที่รุนแรง โดยเฉพาะในผู้สูงอายุชาวเอเชียมีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองสูงกว่าประชากรชาวตะวันตก² ผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินมีโอกาสเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ถึง 7.4 ต่อผู้ป่วย 100 รายต่อปี และ 3.4 ต่อผู้ป่วย 100 รายต่อปีเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง³ ถึงแม้ปัจจุบันจะมียาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง (direct-acting oral anticoagulant; DOAC) ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าวาร์ฟาริน แต่เนื่องจากการเข้าถึงการรักษาตามสิทธิการรักษาในประเทศไทย จึงทำให้วาร์ฟารินยังคงเป็นยาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สำหรับภาวะเลือดออกรุนแรงจากวาร์ฟารินในผู้ป่วย NVAF ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี⁴⁻⁵ มีระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 4.5-7.9 วัน และมีการศึกษาที่พบว่าปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี โดยพบความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 80 ปี 1.8 เท่า (95% CI = 1.1-3.1) สำหรับผลลัพธ์ด้านค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล จากการศึกษาในประเทศมาเลเซีย พบว่าค่าใช้จ่ายเฉลี่ยในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้วาร์ฟารินในกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกเล็กน้อย (minor bleeding) 467.21 ดอลลาร์สหรัฐ การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยสูงที่สุดคือภาวะเลือดออก

ในสมอง (intracranial bleeding) 2,348.26 ดอลลาร์สหรัฐ⁶ และงานวิจัยในประเทศสหรัฐอเมริกา³ ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วที่ใช้วาร์ฟาริน พบว่าค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพทั้งหมดต่อปีสำหรับผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารสูงถึง 40,586 ดอลลาร์สหรัฐ และในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมอง 41,903 ดอลลาร์สหรัฐ ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกถึงร้อยละ 49.0 และ 64.4 ตามลำดับ โดยค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นเกิดจากจำนวนครั้งที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลที่ยาวขึ้น และจำนวนครั้งที่ต้องไปห้องฉุกเฉินหลังเกิดภาวะเลือดออก

จากการสำรวจในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินเป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 75 ปี แต่ยังไม่มีการศึกษาอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการศึกษานี้ จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบการเกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 75 ปีขึ้นไปที่ใช้วาร์ฟารินกับผู้ป่วยกลุ่มอายุ 65-74 ปี เพื่อใช้เป็นแนวทางในการสั่งจ่ายยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้วาร์ฟารินระหว่างกลุ่มอายุ 65-74 ปี และกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป
2. เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลารักษาตัวและต้นทุนทางตรงของการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดออกรุนแรงระหว่างกลุ่มอายุ 65-74 ปี และกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป

วัสดุและวิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2562 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2565 และติดตามผู้ป่วยแต่ละราย

เป็นระยะเวลา 2 ปี

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไปที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะและใช้วาร์ฟาริน กลุ่มตัวอย่าง ได้จากการคำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษาของ Hylek และคณะ⁷ ด้วยโปรแกรม G* power โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 อำนาจการทดสอบที่ 0.8 และจากอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มที่ 1 อายุ 75 ปีขึ้นไป และกลุ่มที่ 2 อายุ 65-74 ปี เท่ากับ 13.1 และ 4.7 ตามลำดับ ได้กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 340 ราย แบ่งเป็นกลุ่มละอย่างน้อย 170 ราย

เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ และ
- มีข้อบ่งชี้ในการได้รับวาร์ฟาริน และได้รับวาร์ฟารินติดต่อกันมากกว่า 1 เดือน

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองจากการบาดเจ็บ อุบัติเหตุ การผ่าตัดสมอง หรือเนื้องอก/มะเร็งในสมอง
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน
- ผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกรุนแรง

ตัวแปรที่ศึกษา ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง จำนวนวันนอนในโรงพยาบาล (length of stay) และต้นทุนทางตรง (direct cost) ในการรักษาภาวะเลือดออกรุนแรง

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างนำเสนอในรูปแบบความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน มีการเปรียบเทียบโดยใช้ independent t-test ในข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง และใช้ chi-square test สำหรับตัวแปรที่เป็นจำนวนนับ ระยะเวลาและต้นทุนทางตรงการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล ใช้ Mann-Whitney U test อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงมีการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ใช้ Pearson chi-square test

วิเคราะห์ด้วย logistic regression รายงานด้วยค่า odd ratio และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 โดยทุกการทดสอบกำหนดระดับนัยสำคัญที่ p -value < 0.05 โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ STATA version 18 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

คำนิยามศัพท์เฉพาะ

ภาวะเลือดออก ในการศึกษาที่ใช้เกณฑ์ของ International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)⁸ **ภาวะเลือดออกรุนแรง** หมายถึง การเกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต (fatal bleeding) หรือมีการเกิดภาวะเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ ได้แก่ สมอง ไขสันหลัง ลูกตา เยื่อหุ้มช่องท้อง ข้อต่อ เยื่อหุ้มหัวใจ และกล้ามเนื้อที่สำคัญ หรือการลดลงของระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/เดซิลิตร หรือต้องได้รับการถ่ายเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต และ **ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง** หมายถึง การมีภาวะเลือดออกที่ไม่เข้าข่ายตามนิยามของภาวะเลือดออกรุนแรงทั้งหมด ซึ่งคำนิยามนี้เป็นคำนิยามที่ใช้ในระบบการลงทะเบียน warfarin registry ของประเทศไทย

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก วันที่ 10 พฤษภาคม พ.ศ. 2566 เลขที่ 100/2566

ผลการวิจัย

จากการรวบรวมข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ แฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก มีผู้ป่วยได้รับวาร์ฟารินทั้งหมด 1,521 ราย ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกพบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 645 ราย แบ่งเป็นกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป จำนวน 335 ราย และกลุ่มอายุ 65-74 ปี จำนวน 310 ราย โดยติดตามผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลา 2 ปี จากข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง พบว่าผู้ป่วย

กลุ่มอายุ 75 ปี ขึ้นไป มีอายุเฉลี่ย 81.46 ± 5.11 ปี สูงกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 69.58 ± 2.74 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 75 ปี ขึ้นไป มีสัดส่วนเพศชายน้อยกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.02) คะแนน CHA₂DS₂-VASc เฉลี่ยในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 75 ปี ขึ้นไป เท่ากับ 3.96 ± 1.07 สูงกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี ซึ่งมีคะแนนเฉลี่ย 3.08 ± 0.94 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ลักษณะข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ เช่น สัดส่วนของโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน และโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะทั้งหมด 645 ราย พบภาวะเลือดออกรุนแรง จำนวน 47 ราย (ร้อยละ 7.2) แบ่งเป็นกลุ่มอายุ 75 ปี ขึ้นไป จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 8.35) มีแนวโน้มเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี ซึ่งพบภาวะเลือดออกรุนแรง จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 6.12) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง กลุ่มอายุ 75 ปี ขึ้นไป มีอายุเฉลี่ย 81.21 ± 4.82 ปี สูงกว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มอายุ 65-74 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) คะแนน CHA₂DS₂-VASc เฉลี่ยในกลุ่มอายุ 75 ปี ขึ้นไป เท่ากับ 3.93 ± 0.93

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะผู้ป่วย	ทั้งหมด n= 645	อายุ ≥ 75 ปี n= 335	อายุ 65-74 ปี n= 310	p-value*
อายุ (ปี); เฉลี่ย $\pm$ S.D.	75.75 $\pm$ 7.24	81.46 $\pm$ 5.11	69.58 $\pm$ 2.74	$<0.001^a$
เพศชาย; จำนวน (ร้อยละ)	309 (47.9)	141 (42.10)	168 (54.19)	0.002 ^b
ความดันโลหิตสูง; จำนวน (ร้อยละ)	464 (72.05)	244 (72.84)	220 (71.20)	0.643 ^b
โรคหัวใจล้มเหลว; จำนวน (ร้อยละ)	166 (25.74)	81 (24.18)	85 (27.42)	0.347 ^b
โรคเบาหวาน; จำนวน (ร้อยละ)	181 (29.15)	88 (26.27)	100 (32.26)	0.094 ^b
โรคหลอดเลือดสมอง; จำนวน (ร้อยละ)	121 (18.76)	58 (17.31)	63 (20.32)	0.328 ^b
CHA ₂ DS ₂ -VASc (คะแนน); เฉลี่ย $\pm$ S.D.	3.54 $\pm$ 1.10	3.96 $\pm$ 1.07	3.08 $\pm$ 0.94	$<0.001^a$

* p-value เปรียบเทียบกลุ่มอายุ ≥ 75 ปี และกลุ่มอายุ 65-74 ปี

^a independent t-test

^b chi-square test

ตารางที่ 2 อุปัตินการณของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

ลักษณะ	ทั้งหมด n= 645	อายุ ≥ 75 ปี n= 335	อายุ 65-74 ปี n= 310	OR (95% CI)	p-value*
ภาวะเลือดออกรุนแรง; จำนวน (ร้อยละ)	47 (7.2)	28 (8.35)	19 (6.12)	1.32 (0.78–2.38)	0.327 ^a

* p-value เปรียบเทียบกลุ่มอายุ ≥ 75 ปี และกลุ่มอายุ 65-74 ปี

^a Pearson chi-square test

สูงกว่ากลุ่มอายุ 64-74 ปี ซึ่งมีคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 2.73 ± 0.73 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โรคร่วมที่พบมากที่สุด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง กลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 78.57) กลุ่มอายุ 65-74 ปี จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 63.16) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 3

ลักษณะของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง พบว่าเกิดภาวะเลือดออกในสมองจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 17.02) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเยื่อช่องท้องจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 46.81) การลดลงของระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/เดซิลิตร จำนวน 11 ราย

(ร้อยละ 23.40) และเกิดภาวะเลือดออกที่ตำแหน่งสำคัญที่มีการวินิจฉัยว่าเป็นการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 12.77) ดังแสดงในตารางที่ 4

สำหรับระยะเวลาอนโรงพยาบาลจากภาวะเลือดออกรุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป มีค่ามัธยฐานของจำนวนวันนอนโรงพยาบาล 5.5 วัน มีแนวโน้มนอนโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี ซึ่งมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาล 4 วัน (p -value = 0.20) ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไปมีค่ามัธยฐานของต้นทุนทางการแพทย์โดยตรง 33,530.50 บาท มากกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี ซึ่งมีค่ามัธยฐาน 22,280.00 บาท อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

ลักษณะผู้ป่วย	ทั้งหมด n = 47	อายุ ≥ 75 ปี n = 28	อายุ 65-74 ปี n = 19	p-value*
อายุ (ปี) เฉลี่ย $\pm$ S.D.	76.51 $\pm$ 7.19	81.21 $\pm$ 4.82	69.57 $\pm$ 3.52	$<0.001^a$
เพศชาย; จำนวน (ร้อยละ)	21 (44.68)	11 (39.29)	10 (52.63)	0.366 ^b
ความดันโลหิตสูง; จำนวน (ร้อยละ)	34 (72.34)	22 (78.57)	12 (63.16)	0.246 ^b
โรคหัวใจล้มเหลว; จำนวน (ร้อยละ)	9 (19.15)	6 (21.43)	3 (15.79)	0.630 ^b
โรคเบาหวาน; จำนวน (ร้อยละ)	11 (23.40)	8 (28.57)	3 (15.79)	0.310 ^b
โรคหลอดเลือดสมอง; จำนวน (ร้อยละ)	7 (14.89)	3 (10.71)	4 (21.05)	0.329 ^b
CHA ₂ DS ₂ -VASc (คะแนน); เฉลี่ย $\pm$ S.D.	3.44 $\pm$ 1.03	3.93 $\pm$ 0.93	2.73 $\pm$ 0.73	$<0.001^a$

* p-value เปรียบเทียบกลุ่มอายุ ≥ 75 ปี และกลุ่มอายุ 65-74 ปี

^a independent t-test

^b chi-square test

ตารางที่ 4 การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (n = 47)

ภาวะเลือดออกรุนแรง	จำนวนราย (ร้อยละ)
การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง	8 (17.02)
การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเยื่อช่องท้อง	22 (46.81)
การเกิดเลือดออกที่มีการลดลงของระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/เดซิลิตร	11 (23.40)
การเกิดเลือดออกที่ตำแหน่งสำคัญที่มีการวินิจฉัยว่าเป็นการเกิดเลือดออกรุนแรง	6 (12.77)

ตารางที่ 5 ระยะเวลาในโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (n = 47)

ผลลัพธ์	อายุ ≥75 ปี n = 28	อายุ 65-74 ปี n = 19	p-value [#]
ระยะเวลาในโรงพยาบาล (วัน); ค่ามัธยฐาน	5.5	4.0	0.20 ^a
ค่าใช้จ่ายทางการแพทย์โดยตรง (บาท); ค่ามัธยฐาน	33,530.50	22,280.00	0.04 ^a

[#]p-value เปรียบเทียบกลุ่มอายุ ≥75 ปี และกลุ่มอายุ 65-74 ปี

^a independent t-test

= 0.04) ดังแสดงในตารางที่ 5

อภิปรายผล

การศึกษาในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป เพื่อให้สอดคล้องกับการประเมินคะแนน CHA₂DS₂-VASC สำหรับข้อบ่งชี้ของวาร์ฟาริน ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มอายุ 75 ปี ขึ้นไป ร้อยละ 8.35 มีแนวโน้มสูงกว่าในกลุ่มอายุ 65-74 ปี ร้อยละ 6.12 คิดเป็น 1.32 เท่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Hylek และคณะ⁷ รายงานอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับวาร์ฟารินอยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-5 ต่อปี และพบว่าในกลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี อัตราการเกิดจะเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 5-7 ต่อปี ซึ่งพบอุบัติการณ์มากกว่าการศึกษาของ Lan และคณะที่มีการศึกษาย้อนหลังแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยเอเชีย พบอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงร้อยละ 2.67 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 65-74 ปี ร้อยละ 3.8 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 75-84 ปี และสูงสุดในผู้ป่วยที่มีอายุ 85 ปีขึ้นไป ร้อยละ 4.54⁹

อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงในการศึกษานี้ มีแนวโน้มสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการติดตามการใช้วาร์ฟารินเป็นระยะเวลา 2 ปี มีการติดตามนานกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่มีการติดตามเพียง 1 ปี ทำให้พบอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงสูงขึ้น รวมถึงคะแนน CHA₂DS₂-VASC เฉลี่ยในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป มีคะแนน 3.96 คะแนน โดยคะแนน

เฉลี่ย CHA₂DS₂-VASC ที่สูงขึ้นมาจากปัจจัยอายุ 75 ปีขึ้นไป และโรคความดันโลหิตสูงที่พบมากถึงร้อยละ 72.05 ในทั้งสองกลุ่ม สอดคล้องกับการศึกษาของ Rydberg และคณะ¹⁰ ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงกับอายุที่เพิ่มขึ้น โดยผู้ป่วยที่อายุ 70-79 ปี มีความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 40 ปี 2.80 เท่า และกลุ่มที่มีโรคร่วมความดันโลหิตสูงมีความเสี่ยงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติความดันโลหิตสูง 1.73 เท่า ส่งผลให้การศึกษานี้มีแนวโน้มเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา

สำหรับนิยามของการเกิดภาวะเลือดออก การศึกษานี้ใช้นิยามของ ISTH เป็นนิยามที่ใช้แพร่หลายในประเทศไทย และมีการระบุไว้ในโปรแกรม warfarin registry ของประเทศไทยซึ่งเป็นเครื่องมือในการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟาริน เมื่อเปรียบเทียบกับนิยามของการเกิดภาวะเลือดออกอื่น ได้แก่ BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ซึ่งเป็นนิยามที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาสนับสนุนให้ใช้ในการประเมินผลลัพธ์ด้านการเกิดภาวะเลือดออกเพื่อให้สะท้อนผลลัพธ์ทางคลินิกได้อย่างเหมาะสม¹¹ มีการให้นิยามการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็นระดับ 3a ขึ้นไป คือภาวะเลือดออกในสมอง การเกิดภาวะเลือดออกที่อวัยวะสำคัญในร่างกาย การลดลงของระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 3-5 กรัม/เดซิลิตร หรือต้องได้รับการถ่ายเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3-5 ยูนิต โดยที่การศึกษานี้ใช้เกณฑ์นิยามของ ISTH จึงมีโอกาสในการเกิดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงได้มากกว่า เนื่องจาก ISTH

ใช้เกณฑ์ระดับฮีโมโกลบินลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/เดซิลิตร) และการศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงตามนิยามอื่นร่วมด้วย

สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผล ได้แก่ การใช้ยา ร่วมกันหลายชนิด (polypharmacy) โดยผู้ป่วยสูงอายุมี โอกาสได้รับยาร่วมกันหลายชนิดมากกว่า เกิดอันตรกิริยา ระหว่างยาได้มากกว่า ซึ่งส่งผลต่อค่า INR ผลต่อการ เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง และผลต่อระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย (time in therapeutic range) รวมถึงระบบการติดตามการรักษาในประเทศไทยอาจมีข้อจำกัดเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศอื่น โดยที่ปัจจัยเหล่านี้ ไม่ได้มีการวิเคราะห์ในการศึกษานี้ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติมที่ส่งผล ต่อผลลัพธ์ของการรักษาต่อไป

ภาวะเลือดออกรุนแรงในการศึกษานี้ ในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไปเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุ 65-74 ปี มีอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Gualtierio Palareti และ คณะ¹³ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป จำนวน 461 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 70 ปี จำนวน 461 ราย พบการเกิดภาวะเลือดออกโดยรวมในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 9.9 และ 6.6, p -value = 0.7) แต่พบว่าเกิดภาวะเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 75 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 1.1 และ 0.2, p -value = 0.05) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Hylek และคณะ⁷ ที่ศึกษาการเกิดภาวะเลือดออกและระยะเวลาการเกิดภาวะเลือดออกในกลุ่มผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับ วาร์ฟารินเนื่องจากมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 472 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยอายุมากกว่า 80 ปี ร้อยละ 32 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปี เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 80 ปี (13.1 vs 4.7 per 100 patient-years) ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ ผู้วิจัยครั้งนี้ โดยที่อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงต่อปี มีจำนวนน้อยกว่าอาจเป็นสาเหตุทำให้ผลของการศึกษา ไม่เห็นถึงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น

การเพิ่มขนาดตัวอย่างในการศึกษาครั้งต่อไปอาจช่วยให้พบความแตกต่างของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงระหว่างกลุ่มอายุได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น สำหรับตำแหน่งการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่พบบ่อยที่สุดสองอันดับแรกในการศึกษานี้ ได้แก่ ระบบทางเดินอาหารและการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยในประเทศไทยก่อนหน้านี้ของวัชรพงศ์ พรภิสิทธิ์¹³ ที่พบว่าตำแหน่งที่มีการเกิดภาวะเลือดออกสองอันดับแรก ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง และรองลงมาได้แก่การเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร

ผลของค่าใช้จ่ายทางการแพทย์โดยตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป พบว่ามีค่าสูงกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (33,530.50 บาท เทียบกับ 22,280.00 บาท, p -value = 0.04) สะท้อนให้เห็นถึงภาระของโรงพยาบาลในการรักษาผู้ป่วยที่สูงขึ้นในประชากรกลุ่มนี้ เนื่องมาจาก ผู้สูงอายุอาจมีภาวะโรคร่วมหรือความซับซ้อนในการรักษาที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์เพิ่มเติม เช่น การให้เลือด การตรวจวินิจฉัย และการดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนโดยวิธีใช้ยาและไม่ใช้ยา ผลดังกล่าว สอดคล้องการศึกษาของ Ghate SR และคณะ³ ที่พบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากวาร์ฟารินในกลุ่มผู้สูงอายุ โดยเฉพาะภาวะเลือดออกรุนแรง เช่น ภาวะเลือดออกในสมอง หรือในระบบทางเดินอาหาร มีค่าใช้จ่ายเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการรักษาภาวะเลือดออกในสมองและเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร มีค่าใช้จ่ายเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 64.4 และ 49.0 ตามลำดับ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองมีค่าใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วยในเฉลี่ยสูงขึ้น 25,124 ดอลลาร์สหรัฐ ต่อราย ดังนั้น จากการศึกษาและข้อมูลการศึกษาต่างประเทศชี้ให้เห็นว่าภาวะเลือดออกในผู้สูงอายุ มักมีแนวโน้มซับซ้อนและรุนแรงมากกว่ากลุ่มอายุน้อย นำไปสู่การพยากรณ์โรคที่แย่ลง รวมถึงการเพิ่มขึ้นของค่าใช้จ่ายทางตรงและทางอ้อมในระบบสาธารณสุข

ผลของระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล

จากการศึกษาครั้งนี้ มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป เท่ากับ 5.5 วัน กลุ่มอายุ 64-74 ปี เท่ากับ 4 วัน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ผ่านมามีการศึกษาระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยสูงอายุจำนวนน้อย มีเพียงการศึกษาของ George D⁶ ในประเทศมาเลเซีย พบว่าผู้ป่วยภาวะเลือดออกรุนแรงมีค่ามัธยฐานการนอนโรงพยาบาล 4 วันเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่มีจำนวนวันนอน 3 วัน แต่ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบช่วงอายุที่แตกต่างกัน โดยที่จำนวนวันนอนโรงพยาบาลของการศึกษาครั้งนี้มีระยะเวลานานกว่าการศึกษาที่ผ่านมา อาจส่งผลถึงผลกระทบต่อภาระค่าใช้จ่ายหรือการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ในโรงพยาบาล และการศึกษาระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับวาร์ฟารินที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล 7.9 วัน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและได้รับยาในกลุ่มชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง มีระยะเวลานอนโรงพยาบาลอยู่ที่ 5.3-5.8 วัน⁵

จุดเด่นของการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ค่อนข้างครอบคลุมผลลัพธ์ที่สำคัญของการใช้วาร์ฟารินในทุกมิติ ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง จำนวนวันนอนโรงพยาบาล รวมทั้ง ศึกษาถึงค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นของโรงพยาบาลในผู้ป่วยสูงอายุ และเป็นการเปรียบเทียบให้เห็นผลลัพธ์ที่เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มสูงอายุมาก ได้แก่ กลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป สังคมไทยกำลังก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างเต็มรูปแบบ ทำให้โอกาสที่ระบบสาธารณสุขมีความจำเป็นต้องดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้มากขึ้น การศึกษานี้ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล และจากระบบ warfarin registry ค่อนข้างครอบคลุมกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และมีการติดตามข้อมูลที่ครบถ้วน สำหรับข้อจำกัดของการศึกษา เนื่องจากเป็น

การศึกษาแบบย้อนหลัง ดังนั้น อาจไม่ได้เก็บข้อมูลด้านอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับต้นทุนทางตรงที่เก็บเป็นต้นทุนของโรงพยาบาล ไม่ได้มีการเก็บต้นทุนทางอ้อมที่เกิดจากค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่เกิดขึ้น ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในครั้งถัดไป

จากผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป แสดงให้เห็นว่ามีความจำเป็นในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และส่งผลต่อค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นของโรงพยาบาล ดังนั้น ในอนาคตควรพิจารณาความเหมาะสมของการใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรงซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าวาร์ฟาริน อาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและลดภาระค่าใช้จ่ายในประชากรกลุ่มนี้ และสะท้อนถึงความจำเป็นในการสร้างระบบติดตามที่เข้มงวดยิ่งขึ้นในผู้ป่วยที่อายุ 75 ปีขึ้นไป เพื่อลดอุบัติการณ์ในการนอนโรงพยาบาลและลดค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นหากผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับวาร์ฟารินในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป มีโอกาสเกิดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มอายุ 65-74 ปี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เพิ่มต้นทุนทางการแพทย์โดยตรงของโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ เกสัชกรหญิงนภวรรณ เจียรพิรพงศ์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่ให้การสนับสนุนการวิจัยครั้งนี้ และผู้มีส่วนร่วมให้คำแนะนำทำให้งานวิจัยครั้งนี้ประสบผลสำเร็จอย่างสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Krittayaphong R, Boonyapiphat T, Wongvipaporn C, Sairat P. Age-related clinical outcomes of patients with non-valvular atrial fibrillation: insights from the COOL-AF. *Clin Interv Aging*. 2021;16:707-19. doi: 10.2147/CIA.S302389.
2. Phrommintikul A, Detnuntarat P, Prasertwitayakij N, Wongcharoen W. Prevalence of atrial fibrillation in Thai elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(3):270-3. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.002.
3. Gbate SR, Biskupiak J, Ye X, Kwong WJ, Brixner DI. All-cause and bleeding-related health care costs in warfarin-treated patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9):672-84. doi: 10.18553/jmcp.2011.17.9.672.
4. Roberts KM, Knight TB, Padilla-Tolentino E, Murthy M, Peterson EJ. Length of stay comparison between rivaroxaban and warfarin in the treatment of pulmonary embolism: results from a real-World observational cohort study. *Thrombosis*. 2015;2015:414523. doi: 10.1155/2015/414523.
5. Charlton B, Adeboyeje G, Barron JJ, Grady D, Shin J, Redberg RF. Length of hospitalization and mortality for bleeding during treatment with warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193912. doi: 10.1371/journal.pone.0193912.
6. George D, Wong CA, Thanimalai S, Tan HS. Severity and hospitalization cost related to warfarin-related adverse events in a tertiary Malaysian hospital. *Hosp Pharm*. 2022;57(5):633-8. doi: 10.1177/00185787211070182.
7. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048.
8. Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Vanni S, Nitti C, Re R, et al. Definition of major bleeding: prognostic classification. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2852-60. doi: 10.1111/jth.15048.
9. Lan Y, Chen J, Niu P, Huang X, Dong X, You C, et al. Efficacy, safety, and bleeding risk factor analysis of oral anticoagulants in AF patients ≥ 65 years of age: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2025;25(1):203. doi: 10.1186/s12877-025-05838-4.
10. Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, Andersen M. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity, and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(6):867-76. doi: 10.1007/s00228-020-02856-6.
11. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium consensus report: the Food and Drug Administration perspective. *Circulation*. 2011;123(23):2664-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032433.
12. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):470-8. doi: 10.1001/archinte.160.4.470.
13. Priksri W, Rattanaivanon W, Saejear W, Tan-

yasaensook K, Phrommintikul A, Chulavatnatol S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of warfarin-associated major bleed-

ing in Thai population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(7):942-50. doi: 10.1002/pds.4781.