

การใช้ยา Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองจากลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ภญ.จิตชนก พัวพันสวัสดิ์

ภญ.ชนพร สุวรรณวัชรกุล

เภสัชกรประจำโรงพยาบาลศิริโรจน์

วัตถุประสงค์

- อธิบายแนวทางการพิจารณาเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองจากลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- อธิบายการความแตกต่างของยา Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย

บทนำ

โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation; AF) เป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) ได้ ในปัจจุบันจึงพบว่าการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน มีบทบาทมากขึ้นในการป้องกันการเกิด stroke ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยยาตัวแรกที่พบว่ามีประสิทธิภาพดีและมีการใช้อย่างแพร่หลายคือยา warfarin แต่อย่างไรก็ตามดังกล่าวยังมีข้อจำกัดในการใช้หลายประการ ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ขึ้นมา โดยใช้ชื่อว่า Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants หรือย่อว่า NOACs เพื่อให้ผู้ป่วยมีทางเลือกในการรักษามากขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่มียข้อจำกัดในการใช้ยา warfarin

AF เป็นโรคที่พบบ่อยในกลุ่มของภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (Supraventricular tachyarrhythmia) เกิดจากหัวใจห้องบนมีการส่งสัญญาณที่ผิดปกติมากกว่า 1 จุด และมีการไหลวนกลับของสัญญาณ ทำให้มีสัญญาณส่งออกจากหัวใจห้องบนจำนวนมาก ในขณะที่การถ่ายทอดสัญญาณมายังห้องล่างซ้ายนั้นไม่สามารถส่งออกมาได้ทั้งหมด ทำให้หัวใจห้องบนเต้นเร็วกว่าหัวใจห้องล่าง ส่งผลให้จังหวะการเต้นของหัวใจไม่สม่ำเสมอ (Irregularly irregular rhythm) และบีบเลือดออกจากหัวใจได้ในปริมาณน้อย เกิดการตกค้างของเลือดที่หัวใจห้องล่างได้ ดังนั้นผู้ป่วย AF จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดขึ้นที่หัวใจ และมีโอกาสที่ลิ่มเลือดนั้นจะหลุดออกจากหัวใจแล้วไปอุดตันที่หลอดเลือดบริเวณอื่นได้ เช่น หลอดเลือดที่ปอด (Pulmonary embolism) และหลอดเลือดสมอง (Thromboembolic stroke) เป็นต้น^[1,2] โดยพบว่าผู้ป่วย AF มีโอกาสเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปประมาณ 2-7 เท่า และจะมีโอกาสเกิดสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจพิการร่วมด้วย^[1] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เกิด stroke ประมาณ 20-30% คือกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น AF (โดยการวินิจฉัย AF นั้น มีทั้งในช่วงก่อน, ระหว่าง, หรือภายหลังการเกิด stroke) ดังแสดงในรูปภาพที่ 1^[3]

Event	Association with AF
Death	Increased mortality, especially cardiovascular mortality due to sudden death, heart failure or stroke.
Stroke	20–30% of all strokes are due to AF. A growing number of patients with stroke are diagnosed with 'silent', paroxysmal AF.
Hospitalizations	10–40% of AF patients are hospitalized every year.
Quality of life	Quality of life is impaired in AF patients independent of other cardiovascular conditions.
Left ventricular dysfunction and heart failure	Left ventricular dysfunction is found in 20–30% of all AF patients. AF causes or aggravates LV dysfunction in many AF patients, while others have completely preserved LV function despite long-standing AF.
Cognitive decline and vascular dementia	Cognitive decline and vascular dementia can develop even in anticoagulated AF patients. Brain white matter lesions are more common in AF patients than in patients without AF.

AF = atrial fibrillation; LV = left ventricular.

รูปภาพที่ 1 แสดงเหตุการณ์ (event) ที่สัมพันธ์กับโรค AF^[3]

ดังนั้นผู้ป่วย AF ที่มีความเสี่ยงจึงควรได้รับการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่สมอง และที่อวัยวะอื่นๆ โดยพบว่าการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานสามารถป้องกันการเกิด stroke และยี่ดอายุของผู้ป่วย AF ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่ไม่สามารถใช้ยา หรือต้องหยุดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปก่อน เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง หรือเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกขณะใช้ยาได้ ดังนั้นการพิจารณาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย AF นั้น ต้องพิจารณาทั้งความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกร่วมด้วย^[3]

การประเมินความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่สมองและที่อวัยวะอื่นๆ

เกณฑ์การประเมินการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่นิยมใช้คือ CHA₂DS₂-VASc score ซึ่งได้มีการปรับปรุงมาจากเกณฑ์เดิม (CHADS₂ score) ให้มีความแม่นยำในการทำนายโอกาสในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ-ปานกลาง (เมื่อประเมินโดยใช้ CHADS₂ score; 0-1 คะแนน) ซึ่งสมาคมแพทย์โรคหัวใจในยุโรป (European Society of Cardiology; ESC) ได้แนะนำให้ใช้ CHA₂DS₂-VASc score ในการประเมินไว้ตั้งแต่ ESC guideline ปี ค.ศ.2010 จนถึง ESC guideline ล่าสุด ปี ค.ศ.2016 ก็ยังคงแนะนำให้ใช้เกณฑ์ดังกล่าวในการประเมิน^[3] สำหรับเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิด stroke, transient ischemic attack และ systemic embolism โดยใช้ CHA₂DS₂-VASc score มีรายละเอียดดังนี้ (รูปภาพที่ 2)^[3, 4]

1 Major risk factors (ข้อละ 2 คะแนน)

- มีประวัติเคยเป็น stroke, transient ischemic attack หรือ thromboembolism
- อายุ ≥75 ปี

2 Clinically relevant non-major risk factors (ข้อละ 1 คะแนน)

- โรคหัวใจล้มเหลว (มีอาการหรืออาการแสดงของโรค หรือมีการลดลงของค่า left ventricular ejection fraction)
- โรคความดันโลหิตสูง (วัดความดันขณะพัก >140/90 mmHg อย่างน้อยสองครั้ง หรือเป็นผู้ที่กำลังใช้ยารักษาความดันโลหิตสูง)
- โรคเบาหวาน (วัดน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร >125 mg/dL หรือเป็นผู้ที่กำลังใช้ยารักษาเบาหวาน)

CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

รูปภาพที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกในการเกิด stroke, transient ischemic attack และ systemic embolism ที่ประเมินโดยใช้ CHA₂DS₂-VASc score^[3]

4. โรคหลอดเลือดผิดปกติ (มีประวัติเป็นโรค myocardial infarction, peripheral artery disease หรือ aortic plaque)
5. อายุ 65-74 ปี
6. เพศหญิง

ESC guideline ปี ค.ศ.2016^[3] แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิด stroke ในผู้ป่วยที่มี CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 คะแนน ในเพศชาย และ ≥ 3 คะแนน ในเพศหญิง (Class I, Level A) เนื่องจากมีการศึกษามากมายในปัจจุบันที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับประโยชน์จากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด สำหรับผู้ป่วยที่มี CHA₂DS₂-VASc score เท่ากับ 1 คะแนน ในเพศชาย และ 2 คะแนนในเพศหญิง พบว่ามีการศึกษาที่เพิ่มมากขึ้น แต่ยังมีไม่มากพอที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง แต่อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ (Class IIa, Level B) โดยจะต้องพิจารณาหลายๆ ปัจจัยร่วมกัน เช่น ความเสี่ยงในการเกิด stroke (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 65 ปี เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิด stroke สูง และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามอายุที่เพิ่มขึ้น) ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออก และความต้องการของผู้ป่วย เป็นต้น

การเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

① Vitamin K antagonist (warfarin)

warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานตัวแรกที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันการเกิด stroke ในผู้ป่วย AF เนื่องจากสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด stroke ได้ 2 ใน 3 เท่า และลดอัตราการตายได้ 1 ใน 4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin หรือไม่ได้รับยาเพื่อป้องกัน stroke^[3] ซึ่งการให้ยา warfarin ควรปรับขนาดยาให้ได้ระดับ INR 2.0-3.0 ทั้งนี้จึงต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี เนื่องจากยา warfarin มีช่วงรักษายางของยาแคบ และยาสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาหรืออาหารได้หลายชนิด ส่งผลให้ระดับ INR เปลี่ยนแปลงได้ง่าย จึงจำเป็นต้องมีการติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด เพื่อปรับขนาดยาให้มีความเหมาะสม^[1,3]

② Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)

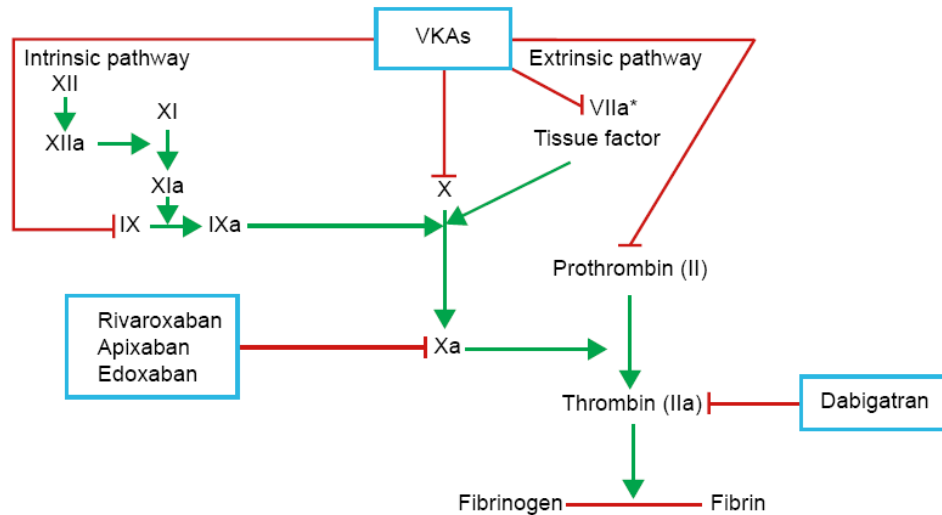
ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ชนิดรับประทานขึ้น (NOACs) เนื่องจาก warfarin มีข้อจำกัดการใช้หลายประการดังกล่าวข้างต้น ยา NOACs จึงถูกพัฒนาให้มีการออกฤทธิ์ได้เฉพาะเจาะจงมากขึ้น และเพื่อใช้เป็นทางเลือกให้ผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ยา warfarin โดยในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาที่ยืนยันว่า ยา NOACs มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด stroke และ systemic embolism ได้เทียบเท่าหรือดีกว่ายา warfarin และยังมียา NOACs บางชนิดที่พบว่าทำให้เกิด major bleeding น้อยกว่ายา warfarin แต่อย่างไรก็ตามยา warfarin ก็ยังเป็นยาเพียงชนิดเดียวในปัจจุบันที่มีความข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วย AF ที่มีการทำงานของลิ้นหัวใจผิดปกติ (rheumatic mitral valve disease) และ/หรือผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (mechanical heart valve prosthesis) ดังนั้นจึงไม่ควรเลือกให้ยา NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้^[3] ยา NOACs แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังนี้ (รูปภาพที่ 3)

1. Direct thrombin (factor IIa) inhibitor^[6]

ยาออกฤทธิ์ต้าน thrombin โดยตรง ซึ่ง thrombin ทำหน้าที่เปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin และทำให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Dabigatran

2. Direct factor Xa inhibitors^[6]

ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa อย่างจำเพาะเจาะจงและผันกลับได้ ทำให้ prothrombin ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น thrombin ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Rivaroxaban, Apixaban และยาตัวล่าสุดที่ได้รับรองจาก FDA ในปี ค.ศ.2015 คือ Edoxaban



รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) และ Vitamin K antagonists (VKA)^[5]

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่ม NOACs กับ warfarin

➔ Dabigatran

เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม NOACs ที่ได้รับรองโดย FDA ในปี ค.ศ.2010^[7] และจากการศึกษา Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY)^[8] ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างยา dabigatran (150 mg หรือ 110 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง) กับยา warfarin ในผู้ป่วย AF พบว่า

- กลุ่มที่ได้รับยา dabigatran 150 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เกิด stroke และ systemic embolism น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.66; 95% CI, 0.53-0.82) แต่การเกิด major bleeding ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (RR, 0.93; 95% CI, 0.81-1.07)
- กลุ่มที่ได้รับยา dabigatran 110 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง พบว่าการเกิด stroke และ systemic embolism ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา warfarin (RR 0.91; 95% CI, 0.74-1.11) แต่เกิด major bleeding น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.80; 95% CI, 0.69-0.93)

➔ Rivaroxaban

เป็นยาตัวที่สองในกลุ่ม NOACs ที่ได้รับรองโดย FDA ในปี ค.ศ.2011^[9] และจากการศึกษา Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)^[10] ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา rivaroxaban (15-20 mg รับประทานวันละครั้ง) กับยา warfarin ในผู้ป่วย AF พบว่ายา rivaroxaban ลดการเกิด stroke และ systemic embolism ได้ไม่แตกต่างกับยา warfarin (RR 0.88; 95% CI, 0.74-1.03) เช่นเดียวกับการเกิด major bleeding ซึ่งทั้งสองกลุ่มให้ผลไม่ต่างกัน (RR 1.04; 95% CI, 0.90-2.30)

➔ Apixaban

เป็นยาตัวที่สามในกลุ่ม NOACs ที่ได้รับรองโดย FDA ในปี ค.ศ.2012^[11] และจากการศึกษา Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)^[12] ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา apixaban 5 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง กับยา warfarin ในผู้ป่วย AF พบว่ายา apixaban สามารถลดการเกิด stroke และ systemic embolism ได้ดีกว่ายา warfarin (RR 0.79; 95% CI, 0.66-0.95) และเกิด major bleeding น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.69; 95% CI, 0.60-0.80)

➔ Edoxaban

คือยาตัวสุดท้ายในกลุ่ม NOACs ที่ได้รับรองในปี ค.ศ.2015 โดย FDA^[13] ซึ่งจากการศึกษา Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI)^[14] เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา edoxaban (30 และ 60 mg รับประทานวันละครั้ง) กับยา warfarin ในผู้ป่วย AF พบว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับยา edoxaban ในขนาด 30 mg และ 60 mg สามารถลดการเกิด stroke และ systemic embolism ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา warfarin (RR 1.13; 97.5% CI, 0.96-1.34 และ RR 0.87; 97.5% CI, 0.73-1.04 ตามลำดับ) แต่การเกิด major bleeding ทั้งสองกลุ่ม เกิดน้อยกว่ากลุ่ม warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.47; 95% CI, 0.41-0.55 และ RR 0.80; 95% CI, 0.71-0.91 ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามมีเพียงขนาดยา 60 mg รับประทานวันละครั้งเท่านั้นที่ได้รับการรับรองให้ใช้ป้องกัน stroke ในผู้ป่วย AF^[3] เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาด 30 mg รับประทานวันละครั้ง เกิด ischemic stroke มากกว่ากลุ่ม warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.41; 97.5% CI, 1.19-1.67)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลยาในกลุ่ม NOACs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3, 6-7, 9,11, 13)

		Dabigatan	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	
กลุ่มยา		Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibitors			
Pharmacokinetics	Absorption	Bioavailability	3%-7%	66% (ตอนท้องว่าง) 80-100% (รับประทานพร้อมอาหาร)	50%	62%
		ผลของอาหารต่อยา	อาหารชะลอการดูดซึมยา แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม	อาหารมีผลเพิ่มปริมาณยาที่ถูกดูดซึม 39%	อาหารไขมันสูงจะชะลอการดูดซึมยา แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม	อาหารไม่มีผลต่อยา
		T _{max}	1-2 ชั่วโมง	2-4 ชั่วโมง	3-4 ชั่วโมง	1-2 ชั่วโมง
	Protein binding	35%	92-95%	87%	55%	
	Metabolism	<ul style="list-style-type: none"> • ตับ และ plasma: hydrolysis • เป็น substrate ของ P-gp 	<ul style="list-style-type: none"> • ตับ: CYP3A4 (major), CYP3A5, CYP2J2, hydrolysis • เป็น substrate ของ BCRP, P-gp 	<ul style="list-style-type: none"> • ตับ: CYP3A4 (major), CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2J2 • เป็น substrate ของ BCRP, P-gp 	<ul style="list-style-type: none"> • ยาอยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงใน plasma (การ metabolism เกิดขึ้นน้อยมาก) • เป็น substrate ของ P-gp 	
	Excretion	ไต 80%	<ul style="list-style-type: none"> • ไต 66% (~36% ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง) • อุจจาระ 28% (7% ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง) 	<ul style="list-style-type: none"> • ไต ~27% ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง • อุจจาระ 	<ul style="list-style-type: none"> • ไต 50% ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง • อุจจาระ 50% 	
	Half life	12-17 ชั่วโมง	5-13 ชั่วโมง	9-14 ชั่วโมง	10-14 ชั่วโมง	
ขนาดยาที่แนะนำสำหรับใช้ป้องกัน stroke ในผู้ป่วย AF		110 mg หรือ 150 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง	20 mg รับประทานวันละครั้ง (พร้อมอาหาร)	5 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง	60 mg รับประทานวันละครั้ง*	
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง	CrCl >50 mL/min	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ลดขนาดยาเป็น 2.5 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มี 2 ใน 3 ข้อ ต่อไปนี้ 1. อายุ ≥80 ปี 2. น้ำหนัก ≤60 kg 3. Serum Creatinine ≥1.5 mg/dL	***FDA Black box warning*** CrCl >95 mL/min: ไม่ควรใช้ยา เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด ischemic stroke	
	CrCl 30-50 mL/min	ไม่ต้องปรับขนาดยา	15 mg รับประทานวันละครั้ง		CrCl 15-50 mL/min: 30 mg รับประทานวันละครั้ง	
	CrCl 15-30 mL/min	75 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง	CrCl <30 mL/min หรือฟอกไต: ไม่มีข้อมูลจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา	ไม่มีข้อมูลจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา	ไม่มีข้อมูลจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา	
	CrCl <15 mL/min หรือฟอกไต	ไม่มีข้อมูลจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา				

* มีเพียงขนาด 60 mg รับประทานวันละครั้งเท่านั้น ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ป้องกัน stroke ในผู้ป่วย AF เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาด 30 mg รับประทานวันละครั้งเกิด ischemic stroke มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.41; 97.5% CI, 1.19-1.67)^[3]

	Dabigatan	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
ข้อห้ามใช้	<ul style="list-style-type: none"> ● Valvular AF และ/หรือ mechanical heart valve prosthesis ● Active pathological bleeding ● Moderate-severe hepatic impairment หรือผู้ป่วยที่มีโรคตับร่วมกับมีภาวะที่การแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก 			
อันตรกิริยาระหว่างยา	Anticoagulants			
	P-gp inhibitors/inducers	P-gp& strong CYP3A4 inhibitors/inducers		P-gp inhibitors/inducers
ยาด้านพิษ	Idarucizumab	ไม่มี		

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาระยะยาวเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม NOACs เทียบกับ warfarin ในการป้องกันการเกิด stroke และ systemic embolism ในผู้ป่วย AF (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8, 10, 12, 14)

		RE-LY ^[8]	ROCKET AF ^[10]	ARISTOTLE ^[12]	ENGAGE AF-TIMI ^[14]		
Study design		RCT, open-label		RCT, double-blind			
ลักษณะผู้เข้าร่วมการศึกษา	จำนวน	Non-valvular AF 18,113 คน		Non-valvular AF 14,264 คน	Non-valvular AF 18,201 คน		Non-valvular AF 21,105 คน
	อายุ	71.5 ± 8.7 ปี (mean ± SD)		73 (65-78) ปี [median (interquartile range)]	70 (63-76) ปี [median (interquartile range)]		72 (64-78) ปี [median (interquartile range)]
	CHAD ₂ score (mean)	2.1		3.5	2.1		2.8
Randomized groups		Dose-adjusted warfarin เทียบกับ dabigatran 150mg และ 110mg twice daily		Dose-adjusted warfarin เทียบกับ rivaroxaban 15-20 mg once daily	Dose-adjusted warfarin เทียบกับ apixaban 5 mg twice daily		Dose-adjusted warfarin เทียบกับ edoxaban 60 mg และ 30 mg once daily
ระยะเวลาในการติดตาม		2 ปี		1.9 ปี	1.8 ปี		2.8 ปี
		Dabigatran 150mg (n = 6076)	Dabigatran 110mg (n = 6015)	Rivaroxaban (n = 7131)	Apixaban (n = 9120)	Edoxaban 60 mg (n = 7035)	Edoxaban 30 mg (n = 7034)
Stroke/ systemic embolism		↓ 34% (p<0.001)	ไม่แตกต่างกัน	ไม่แตกต่างกัน	↓ 21% (p= 0.01)	ไม่แตกต่างกัน	ไม่แตกต่างกัน
Ischemic stroke		↓ 24% (p=0.03)	ไม่แตกต่างกัน	ไม่แตกต่างกัน	ไม่แตกต่างกัน	ไม่แตกต่างกัน	↑ 41% (p<0.001)
Hemorrhagic stroke		↓ 74% (p<0.001)	↓ 69% (p<0.001)	↓ 41% (p=0.024)	↓ 49% (p<0.001)	↓ 46% (p<0.001)	↓ 67% (p<0.001)
Major bleeding		ไม่แตกต่างกัน	↓ 20% (p=0.003)	ไม่แตกต่างกัน	↓ 31% (p<0.001)	↓ 20% (p<0.001)	↓ 53% (p<0.001)
Intracranial hemorrhage		↓ 60% (p<0.001)	↓ 69% (p<0.001)	↓ 33% (p=0.02)	↓ 58% (p<0.001)	↓ 53% (p<0.001)	↓ 70% (p<0.001)
Gastrointestinal major bleeding		↑ 48% (p<0.001)	ไม่แตกต่างกัน	↑ 61% (p<0.001)	ไม่แตกต่างกัน	↑ 23% (p=0.03)	↓ 33% (p<0.001)

หมายเหตุ ↓ สัญลักษณ์แสดงว่า Event rate (%/year) ของยา เกิดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา warfarin โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์
 ↑ สัญลักษณ์แสดงว่า Event rate (%/year) ของยา เกิดมากกว่าเมื่อเทียบกับยา warfarin โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์

บทสรุป

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ชนิดรับประทาน (NOACs) ที่ได้มีการรับรองจาก FDA สำหรับใช้ป้องกันการเกิด stroke ในผู้ป่วย AF มีทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban และ Edoxaban ซึ่งการศึกษาในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า ยาทั้ง 4 ชนิด มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการป้องกันการเกิด stroke และ systemic embolism ในผู้ป่วย AF ได้เทียบเท่าหรือดีกว่ายา warfarin นอกจากนี้ยังมีข้อดีเหนือกว่า warfarin ทั้งในแง่ของการติดตามการรักษา เนื่องจากไม่จำเป็นต้องติดตามระดับ INR และยังมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรืออาหารที่น้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม NOACs ก็อาจมีข้อจำกัดในบางประการ เช่น ราคาสูง ไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยไตทำงานบกพร่องรุนแรงหรือผู้ป่วยที่ต้องฟอกไตได้ รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วย AF ที่มีการทำงานของลิ้นหัวใจผิดปกติ (rheumatic mitral valve disease) และ/หรือผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (mechanical heart valve prosthesis) ดังนั้นการเลือกใช้ยาในกลุ่ม NOAC จึงควรพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. ฐิติมา ค้างเงิน. (2556). Atrial Fibrillation. ใน โปยม วงศ์ภูวรักษ์, สุชาดา สุรพันธ์, และฐิติมา ค้างเงิน (บรรณาธิการ). เกณฑ์บำบัดในโรคเรื้อรังที่พบบ่อยและกรณีศึกษา เล่ม1 (หน้า 169-188). สงขลา: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์.
2. Sanoski CA, Bauman JL. The Arrhythmias. In Dipiro JT, Talbet RL, Yee JC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
3. 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). European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. สุรพันธ์ สิทธิสุข. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation ในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สมาคมแพทย์โรคหัวใจ แห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์, 2555.
5. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. Therapeutics and Clinical Risk Management 2015;11:967-977.
6. Micromedex. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com>. Accessed March 23, 2017.
7. Product Information: PRADAXA(R) oral capsules, dabigatran etexilate mesylate oral capsules. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Ridgefield, CT, 2017.
8. 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;361:1139–1151.
9. Product Information: XARELTO(R) oral tablets, rivaroxaban oral tablets. Janssen Pharmaceuticals, Inc.; Titusville, NJ, 2017.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–891.
11. Product Information: ELIQUIS(R) oral tablets, apixaban oral tablets. Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer Inc.; Princeton, NJ, 2017.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–992.
13. Product Information: SAVAYSA(TM) oral tablets, edoxaban oral tablets. Daiichi Sankyo, Inc.; Parsippany, NJ, 2015.
14. 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;369:2093–2104.