



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Betrixaban ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานสำหรับป้องกัน (Extended-duration thromboprophylaxis) VTE ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนรักษาทันทีในโรงพยาบาล

ผู้เขียนบทความ

ผศ.ดร.ภญ.ตุลยา โพธารส*

สาขาวิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก

*ติดต่อผู้เขียน: tulaya@swu.ac.th

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง	1008-1-000-004-12-2562
จำนวนหน่วยกิต	2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	29 ธันวาคม 2562
วันที่หมดอายุ	28 ธันวาคม 2563

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา Betrixaban ได้
- อธิบายถึงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญในการออกฤทธิ์ของยา Betrixaban ได้
- อธิบายถึงข้อบ่งใช้ ผลข้างเคียง ข้อห้ามใช้ อันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ รวมทั้งคำแนะนำในการใช้ยา Betrixaban ได้
- เปรียบเทียบยา Betrixaban กับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs) ได้

บทคัดย่อ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism; VTE) ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนรักษาทันทีในโรงพยาบาล (Acute medical illness requiring hospitalization) เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะความเจ็บป่วย (Morbidity) และการเสียชีวิต (Mortality) ของผู้ป่วย โดยจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด VTE ในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล การให้ยา Enoxaparin Rivaroxaban Apixaban แบบ Extended-duration thromboprophylaxis ในผู้ป่วยเหล่านี้ มีประสิทธิผลไม่ด้อยในการป้องกันการเกิด VTE และมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด Major bleeding ได้ ยา Betrixaban เป็นยาต้านแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs) ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration; FDA) ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกัน (Extended-duration thromboprophylaxis) VTE ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนรักษาทันทีในโรงพยาบาล ในขนาดรับประทานเริ่มต้นครั้งละ 160 มิลลิกรัม (มก.) ตามด้วย 80 มก. วันละ 1 ครั้ง พร้อมอาหาร เป็นเวลา 35-42 วัน และปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง หรือได้รับยาร่วมกับ P-glycoprotein (P-gp) inhibitor โดยยาออกฤทธิ์เป็น Potent direct reversible anti-factor Xa inhibitors จากการศึกษาทางคลินิก (APEX trial) พบว่า การได้รับยา Betrixaban ขนาดรับประทานวันละ 80 มิลลิกรัม (มก.) เป็นเวลา 35-42 วันสามารถลดการเกิด VTE โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Major bleeding เปรียบเทียบกับการได้รับยา Enoxaparin ขนาดยาวันละ 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous; SC) เป็นเวลา 10±4 วัน (Standard-duration) ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนรักษาทันทีในโรงพยาบาล ยา Betrixaban มีความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์จากยาอื่นในกลุ่ม NOACs คือ มีค่าครึ่งชีวิตยาว 19-27 ชั่วโมง มีค่า peak to trough ratio ต่ำกว่ายาอื่น ยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกผ่านทาง Hepatobiliary system และไม่มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง ยาส่วนน้อยมาก (<1%) ที่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP450) ทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาผ่านทาง CYP450 น้อยกว่ายาอื่น

คำสำคัญ Anti factor Xa inhibitors, Betrixaban, Bleeding, Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs), Venous thromboembolism (VTE)

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism; VTE)¹ คือภาวะความผิดปกติที่เป็นผลมาจากการเกิดก้อนเลือด (clot) ภายในระบบไหลเวียนเลือดดำ แล้วไปอุดตันหลอดเลือดดำส่วนต่างๆ ซึ่งหมายรวมถึง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา (Deep vein thrombosis; DVT) และที่ปอด (Pulmonary embolism; PE) โดยอาจส่งผลให้เกิดอันตรายรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้โดยเฉพาะ PE ผู้ป่วยอาจมีอาการ (symptomatic) หรือไม่มีอาการ (asymptomatic) ก็ได้ อาการแสดงของ DVT ได้แก่ ขาบวม ปวด และคลำดูรู้สึกอุ่น ส่วนอาการแสดงของ PE ได้แก่ หายใจหอบเหนื่อยมากอย่างกะทันหัน แน่นหน้าอก ไอหรือไอเป็นเลือด ใจสั่น

มีข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ในการเกิด VTE พบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดอาการของ VTE ครั้งแรกประมาณ 1.32 ต่อ 1,000 patient-years และพบในเพศหญิง (ร้อยละ 55.6) มากกว่าเพศชาย เมื่อปรับฐานข้อมูลด้วยอายุแล้วพบว่า คนเอเชียมีอุบัติการณ์ในการเกิด VTE น้อยกว่าคนผิวขาวและคนผิวสี (ร้อยละ 1.22 1.91 และ 2.03 ต่อ 1,000 patient-years ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาอัตราในการกลับเป็นซ้ำ พบว่า มีอัตราสูงสุดในช่วง 180 วันหลังมีอาการครั้งแรก และอัตราจะลดลงอย่างช้าๆภายใน 4-10 ปีต่อไป แม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดโรค VTE ในประเทศไทยค่อนข้างน้อย แต่จากสภาพสังคม สิ่งแวดล้อม โรคภัยไข้เจ็บ ลักษณะความเป็นอยู่รวมทั้งอาหาร การกินที่เปลี่ยนแปลง ก็อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE ในคนไทยได้

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด VTE มีหลายปัจจัยดังนี้

1. ผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี
2. ประวัติในการเกิด VTE
3. การไหลเวียนเลือดลดลง (Blood stasis) เช่น ผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้านอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (Acute medical illness requiring hospitalization) ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดโดยเฉพาะต้องได้รับการวางยาสลบนานมากกว่า 30 นาที ผู้ป่วยที่เป็นอัมพาตจากภาวะ

สมองขาดเลือดหรือไขสันหลังขาดเจ็บ ผู้ป่วยที่การเคลื่อนไหวของร่างกายลดลง (ผู้ป่วยที่เข้าเฝือก นอนติดเตียง เดินทางหลายชั่วโมง) ภาวะอ้วน

4. การบาดเจ็บของหลอดเลือด (Vascular injury) เช่น ผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดทางออร์โธปิดิก เปลี่ยนข้อเข่าหรือสะโพก

5. ภาวะที่กระบวนการแข็งตัวของเลือดมากเกินไป (Hypercoagulability) เช่น การได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทั้งในรูปแบบยาคุมกำเนิดหรือฮอร์โมนทดแทน การให้ยาเคมีบำบัด โรคมะเร็ง โรคปอดเรื้อรัง โรค autoimmune ภาวะหัวใจวาย การตั้งครรภ์

จากปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด VTE ข้างต้น ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญหนึ่ง และส่งผลให้เกิดความเจ็บป่วย (morbidity) หรือการตาย (mortality) คือ ผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้านอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (acute medical illness requiring hospitalization) ด้วยโรคต่างๆ เช่น โรคมะเร็งระยะกำเริบ โรคทางระบบหายใจ ภาวะหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด VTE ได้ในระยะเวลา 3 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล โดยมีความเสี่ยงสูงสุดภายใน 6 สัปดาห์แรกหลังออกจากโรงพยาบาล² ทั้งนี้อาจเนื่องจากโรคต่างๆมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ Inflammatory cytokines ทำให้สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE แม้ว่าผู้ป่วยจะออกจากโรงพยาบาลแล้ว³ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการให้การรักษารักษาแบบป้องกัน (Preventive therapy) ในผู้ป่วยเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด VTE โดยการรักษารักษาแบบป้องกันนี้ประกอบด้วย 2 วิธีการหลักคือ การรักษาด้วยวิธีที่ไม่ใช่ยา (Non-pharmacological method) เช่น การใช้เครื่องกระตุ้นการไหลเวียนเลือดดำที่เท้า (Venous foot pumps) และการรักษาด้วยยา (Pharmacological agents) ในปีพ.ศ. 2560 มีการแนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) เช่น Low molecular weight heparins (LMWH) Unfractionated heparins (UFH) หรือ Fondaparinux บริหารยาโดยการฉีด เป็นเวลา 10±4 วัน เพื่อป้องกันการเกิด VTE (Thromboprophylaxis) สำหรับผู้ป่วย Acute medically illness ที่นอนโรงพยาบาล² แต่มีการศึกษาพบว่า

การให้ยา thromboprophylaxis แบบดังกล่าว ไม่เพียงพอที่จะป้องกันการเกิด VTE ภายหลังผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลแล้ว จึงมีการแนะนำให้เพิ่มระยะเวลาในการให้ยา anticoagulant (Extended duration thromboprophylaxis)² การศึกษา “Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acute Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization” (EXCLAIM) ทำการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยา Enoxaparin (LMWH) แบบ Extended-duration ในขนาดยาวันละ 40 มิลลิกรัม (มก.) ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง (Subcutaneous; Sc) เป็นเวลา 28±4 วัน ภายหลังการให้ยา enoxaparin เป็นเวลา 10±4 วัน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Enoxaparin ระยะสั้นๆ เป็นเวลา 10±4 วัน พบว่า การให้ยาแบบ Extended-duration สามารถลดการเกิด VTE โดยรวมได้ดีกว่าการรักษา Enoxaparin ระยะสั้นๆ (absolute risk difference; RD =-1.53%, 95%CI: -2.54% to -0.52%) แต่ไม่สามารถลดการเกิด Fatal PE (RD =-0.04%, 95%CI: -0.12% to 0.04%) และการตายรวม (Hazard ratio=0.93%, 95%CI: 0.65% to 1.32%) ได้ และการให้ยาแบบ Extended-duration นี้ จะเพิ่มอัตราการเกิดภาวะเลือดออก (Bleeding) สูงกว่าการให้ยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴

แม้ว่าแนวทางการรักษาของทั้ง American Society of Hematology (ASH) 2018 และ the American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 จะแนะนำการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบฉีด (LMWH UFH หรือ Fondaparinux) ในระยะสั้นๆ 7-10 วันแก่ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล เพื่อป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีความเสี่ยงสูง⁵ แต่ก็มีข้อจำกัดการใช้ยาเหล่านี้ในด้านของการยอมรับของผู้ป่วย (Compliance) ในการฉีดยาทุกวัน ดังนั้นจึงมีการพิจารณาการให้ยาในกลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NOACs)^{5, 6} โดยยาในกลุ่ม NOACs นี้ได้รับการพัฒนาขึ้นมาให้ออกฤทธิ์โดยตรงในการยับยั้งการทำงานของ Clotting factor ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด (Blood coagulation)

ประกอบด้วยยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ thrombin (Direct thrombin inhibitors หรือ anti-IIa inhibitors) ได้แก่ ยา Dabigatran และยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ Factor X (Direct anti-Xa inhibitors) ได้แก่ Apixaban Edoxaban Rivaroxaban และ Betrixaban (รูปที่ 1) โดยในปัจจุบัน betrixaban เป็นยารับประทานชนิดเดียวในกลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่ได้รับการอนุมัติจาก US-FDA สำหรับข้อบ่งใช้เพื่อป้องกัน (Extended-duration thromboprophylaxis) VTE ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนรักษาทันทีในโรงพยาบาล

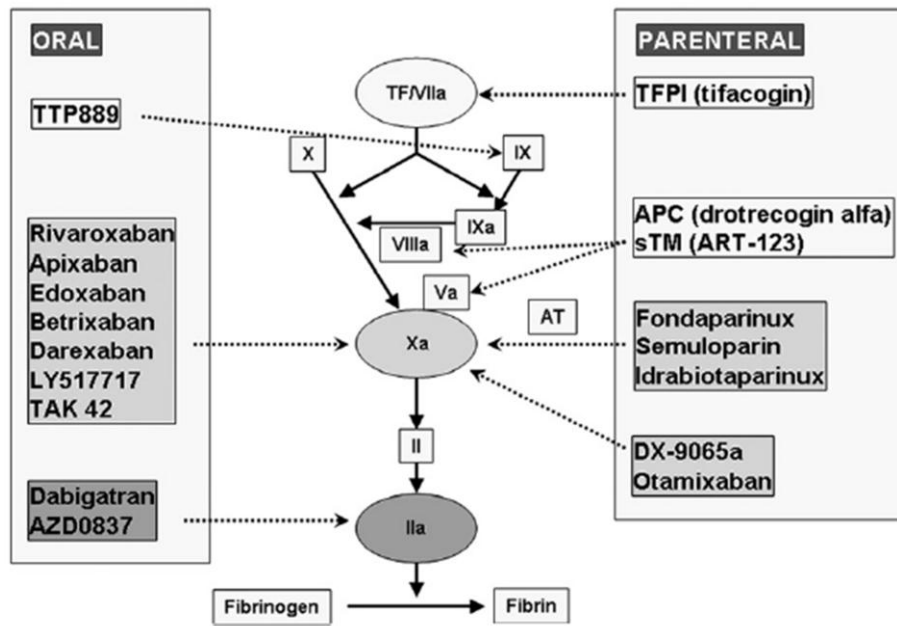
Betrixaban

ข้อบ่งใช้

ยาได้รับการรับรอง US-FDA ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกัน (Extended-duration thromboprophylaxis) VTE ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนรักษาทันทีในโรงพยาบาล^{2,3}

ขนาดและวิธีการให้ยา

1. สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดรับประทานเริ่มต้นครั้งละ 160 มก. ตามด้วย 80 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 35-42 วัน แนะนำให้รับประทานยาพร้อมอาหาร^{2,3}
2. สำหรับผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Creatinine clearance; CrCl >30 mL/min) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ส่วนผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (CrCl <30 mL/min) ให้ปรับลดขนาดยาเป็น ขนาดรับประทานเริ่มต้นครั้งละ 80 มก. ตามด้วย 40 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 35-42 วัน^{2,3}
3. สำหรับผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ไม่แนะนำการให้ยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง^{2,3}
4. สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Betrixaban ร่วมกับ P-gp inhibitors ให้ปรับลดขนาดยาเป็น ขนาดรับประทานเริ่มต้นครั้งละ 80 มก. ตามด้วย 40 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 35-42 วัน^{2,3}



รูปที่ 1 เป้าหมายของยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่⁷

5. สำหรับผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (CrCl <30 mL/min) และได้รับยาพร้อมกับ P-gp inhibitors ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา Betrixaban^{2,3}

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร

ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปถึงความปลอดภัยของการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง

1. ห้ามใช้ยาในผู้ที่แพ้ยามีผู้ที่กำลังอยู่ในสภาวะเลือดออก (Active bleeding) หรือผู้ที่ตีบทำงานบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง³

2. การใช้ยาในผู้ที่ได้รับการวางยาสลบ (neuraxial anesthesia) หรือเจาะไขสันหลัง อาจทำให้เกิดก้อนเลือดในชั้นเนื้อเยื่อหุ้มสมองหรือในไขสันหลัง (Epidural หรือ spinal hematoma) ได้³

เภสัชพลศาสตร์

Clotting factor X มีบทบาทสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือด (Blood coagulation pathway) ทั้งในส่วนของ Intrinsic และ Extrinsic pathway โดยกระตุ้น Prothrombin ให้เปลี่ยนเป็น Thrombin (Clotting factor II) แล้ว Thrombin จะไปเปลี่ยน Fibrinogen เป็น Fibrin ส่งผลให้

เกิดการสร้างลิ่มเลือด (Clot formation) ดังนั้น Clotting factor X เป็นเป้าหมายที่สำคัญหนึ่งในการพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาที่ยับยั้ง Clotting factor X สามารถลดการเกิด Thrombin และ Clot formation ได้²

Betrixaban เป็นสารประกอบ Anthranilamide-based compound ซึ่งถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยการแทนที่ที่ตำแหน่งของ phenyl ring ทำให้มีความแรงในการยับยั้ง Clotting factor X (Potent FXa inhibitor) โดยมีค่า Median inhibitory concentration (IC₅₀) 3 nM และ Inhibitory constant (Ki) 1.4 nM ยาสามารถแย่งจับ (Competitive) และยับยั้ง Clotting factor X ทั้งในรูปอิสระและรูปที่จับกับ Prothrombinase (Prothrombinase-bound factor X) แบบผันกลับได้และขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา ทั้งนี้ไม่ต้องอาศัย Cofactor อื่น เช่น Anti-thrombin III⁸ ดังนั้นยา Betrixaban จัดเป็น Potent direct reversible anti-factor Xa inhibitors ที่สามารถลดการเกิด Clot formation ได้

นอกจากนี้ยามีความชอบจับและยับยั้ง human ether-à-go-go-related gene (hERG) channel ได้น้อย (IC₅₀ 8.9 μM) โดย hERG channel เป็น potassium channel ที่ทำให้เกิดการคืนความเป็นขั้วของหัวใจ (cardiac repolarization)

การยับยั้งที่ hERG channel นี้จะสัมพันธ์กับการเกิด delayed cardiac repolarization คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT นานขึ้น (QT prolongation) และเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงถึงแก่ชีวิต (life-threatening arrhythmias) จึงเป็นประเด็นที่ควรพิจารณาในด้านความปลอดภัยในการใช้ยา การที่ยา Betrixaban มีความแรงในการยับยั้ง hERG channel ได้น้อย ทำให้มีความปลอดภัยในการใช้ยาดีกว่ายาที่มีความแรงสูงในการยับยั้ง hERG channel⁹

เภสัชจลนศาสตร์ (ตารางที่ 1)

ภายหลังรับประทานยาขนาด 80 มก. Betrixaban ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว ถึงระดับยาในเลือดสูงสุดที่เวลา 3-4 ชั่วโมง และมีความแตกต่างเพียงเล็กน้อยระหว่าง ความเข้มข้นของยาสูงสุดและต่ำสุดในช่วง 24 ชั่วโมง ซึ่งส่งผลทำให้เกิดความสม่ำเสมอของฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยาตลอดวัน² ยาปริมาณร้อยละ 60 จับกับโปรตีนในเลือดได้ และมีค่าการกระจายยา (Volume of distribution; Vd) ประมาณ 32 ลิตร/กิโลกรัม มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability; BA) ร้อยละ 34 การทานยาร่วมกับอาหารไขมันจะลดค่า BA โดยอาหารที่มีไขมันสูง (High-fat food) จะลด AUC และ Cmax ลงร้อยละ 50 ในขณะที่อาหารที่มีไขมันต่ำ (Low-fat food) จะลด AUC และ Cmax ลงร้อยละ 65 ทางบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้รับประทานยา Betrixaban พร้อมอาหาร¹⁰

Betrixaban ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 82-89) ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางเดินอาหาร ผ่านทางตับและทางเดินน้ำดี โดยมีการขับยาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (Unchanged drug) ออกนอกเซลล์ด้วยกระบวนการ Efflux pump โดยโปรตีนชื่อ P-glycoproteins (P-GP) ยาส่วนน้อย (<ร้อยละ 1) ที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 และไม่มีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำ (Induce) หรือยับยั้ง (Inhibit) เอนไซม์ CYP450 ดังนั้นยา Betrixaban จะมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาอื่นที่เป็น CYP450 inducers หรือ inhibitors ซึ่งเป็นความแตกต่างของ Betrixaban เปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่ม NOACs อย่างไรก็ตาม ควรระวังการใช้ยา Betrixaban ร่วมกับยาที่เป็น Strong P-

gp inhibitors เช่น Ketoconazole ซึ่งจะทำให้เพิ่มระดับยา Betrixaban ในเลือดและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bleeding ได้ จึงแนะนำให้ลดขนาดยา Betrixaban ลงเป็น 40 มก.เมื่อให้ร่วมกับยา Strong P-gp inhibitors² จากการที่ยาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85) ถูกขับออกทางตับและทางเดินน้ำดีเป็นหลัก ในขณะที่ยาส่วนน้อย (ร้อยละ 17.8) ถูกขับออกทางไต ดังนั้นไม่ควรใช้ยา Betrixaban ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง เช่น ภาวะไตแข็ง ระดับบิลิรูบินสูงกว่า 2 เท่าของค่าสูงสุดของช่วงปกติ (Upper limit of normal; ULN) หรือมีเอนไซม์ตับสูงกว่า 3 เท่าของ ULN และสามารถให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง แต่ควรปรับลดขนาดยาลงเป็นขนาด 40 มก.ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง ยามีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างยาว โดยมี Terminal half-life 35-45 ชั่วโมง และ Effective half-life 19-27 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ (>ร้อยละ 5) คือ ภาวะเลือดออก ซึ่งจะพบภาวะเลือดออกแบบ Major bleeding น้อยกว่าร้อยละ 1 ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่อาจพบได้ (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2) ได้แก่ เลือดกำเดาไหล มีเลือดออกในปัสสาวะ ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และท้องผูก¹⁰

อันตรกิริยาระหว่างยา

1. ยาที่เป็น potent P-gp inhibitors เช่น Ketoconazole Amiodarone Diltiazem จะทำให้ความเข้มข้นของยา Betrixaban เพิ่มสูงขึ้นประมาณ 2 เท่า ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้² มีคำแนะนำว่า เมื่อให้ยาร่วมกัน ควรปรับลดขนาดยา Betrixaban ลงเป็นขนาด 40 มก.²

2. ยาที่เป็น potent P-gp inducers เช่น Dexamethasone Cyclosporin Rifampicin Phenobarbital Clotrimazole Reserpine รวมทั้งสารสกัดที่ได้จากสมุนไพร เช่น St John's Wort จะทำให้ความเข้มข้นของยา Betrixaban ลดลง ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Thromboembolism ได้^{2, 9, 10}

3. ยาที่มีผลต่อกลไกห้ามเลือด (hemostasis) เช่น Aspirin Antiplatelet agent Anticoagulant Thrombolytic

agents Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
 Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) จะเพิ่ม
 ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ควรระวังเมื่อใช้ยาาร่วมกัน^{2, 9, 10}

การเปรียบเทียบยา Betrixaban กับยา NOACs อื่นๆ
 เมื่อเปรียบเทียบกับยา NOACs อื่นๆ ยา Betrixaban
 มีความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์จากยาอื่นๆ ในกลุ่ม
 NOACs⁹ (ตารางที่ 1) คือ

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม NOACs ^{ดัดแปลงจาก 2, 3, 7-9}

	Betrixaban	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Mechanism	Direct anti-factor Xa reversible				Direct anti-factor IIa reversible
Oral dosing	o.d.	b.i.d.	o.d.	o.d. (b.i.d.)	b.i.d.
Prodrug	No				Yes (etexilate)
Bioavailability (%)	34	50	62	66	7
Protein binding (%)	60	87	40-50	92-95	35
Tmax (h)	3-4	1-3	1-2	2-4	2
Metabolism via CYP450	<1%	<32% (CYP3A4)	<25% (CYP3A4)	57% (CYP3A4)	<2%
Potential for drug drug interaction	P-gp inhibitor	CYP3A4-5 P-gp inhibitor	CYP3A4 P-gp inhibitor	CYP3A4, 2J2 P-gp inhibitor	P-gp inhibitor
Half-life (h)	19-27	12 increasing with age	10-14	5-9 increasing with age (11-13h) and renal impairment	12-17 increasing with renal impairment (23-35h)
Renal excretion (%)	17.8 ^a	25	35	66	>80
Faecal excretion (%)	85 ^b	46.7-56	62.2	26.4	82-88

P-gp: P-glycoprotein

^aUnchanged betrixaban in urine following an intravenous betrixaban dose

^bFollowing oral administration of radio-labelled betrixaban

1. ยา Betrixaban ส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทาง hepatobiliary system และมียาส่วนน้อยที่ถูกกำจัดออกผ่านทางไต ทำให้สามารถใช้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง (CrCl<30 มิลลิกรัม/นาที่) ในขณะที่ยา NOACs อื่นๆ ส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกผ่านทางไต จึงเป็นข้อจำกัดการใช้ยา NOACs อื่นๆ ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

2. ยา Betrixaban ส่วนใหญ่ (>82%) ถูกขับออกทางทางเดินอาหารในรูปแบบ unchanged drug ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารได้

3. ยา Betrixaban มีค่าครึ่งชีวิตยาวมากประกอบกับมี Peak to trough drug concentration ratio ต่ำ ซึ่งอาจจะลดความแปรปรวนของผลการรักษาของยาได้ อย่างไรก็ตามการที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว อาจเป็นปัญหาในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก หรือต้องเข้ารับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน

4. ยา Betrixaban ส่วนน้อยมากที่เปลี่ยนสภาพผ่านทาง Cytochrome 450 จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาที่ผ่านทาง CYP450 น้อยกว่ายา NOACs อื่นๆ อย่างไรก็ตาม ยาเป็น Substrate ของ P-gp ดังนั้นมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาที่ผ่านทาง P-gp โดยเฉพาะกับยาอื่นที่เป็น Potent P-gp inhibitors หรือ inducer ได้

การศึกษาทางคลินิก

Acute Medically Ill VTE Prevention with Extended Duration Betrixaban; APEX¹¹ เป็นการศึกษาทางคลินิก ในรูปแบบ randomized, double-blind, active-controlled, multinational study เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรับประทานยา Betrixaban ในขนาดเริ่มต้น 160 มก.ตามด้วย 80 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 35-42 วัน สำหรับป้องกันการเกิด VTE (Extended-duration thromboprophylaxis) ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนรรักษาตัวในโรงพยาบาลซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด VTE เปรียบเทียบกับการฉีดยา Enoxaparin แบบ SC ครั้งละ 40 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 10±4 วัน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาคือ ผู้ป่วยภาวะเฉียบพลันด้วยโรคหัวใจล้มเหลว ระบบหายใจล้มเหลว โรคติดเชื้อ โรค rheumatic disease ภาวะ Ischemic stroke ที่มีการเคลื่อนไหวลดลงหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด VTE ในขณะที่เข้าอนรรักษาพยาบาล ปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป หรือ อายุระหว่าง 60-74 ปีที่มีค่า D-dimer สูงตั้งแต่สองเท่าของค่า ULN ขึ้นไป หรือ อายุระหว่าง 40-59 ปีที่มีค่า D-dimer สูงตั้งแต่สองเท่าของค่า ULN ขึ้นไป ร่วมกับมีประวัติเคยเป็น VTE หรือมะเร็ง (ยกเว้นมะเร็งผิวหนังชนิด Non-melanoma carcinoma) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรงสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ แต่จะได้รับยาในขนาดที่ลดลงครึ่งหนึ่ง คือ Betrixaban ในขนาดเริ่มต้น 80 มก. ตามด้วย 40 มก. วันละ 1 ครั้ง และ Enoxaparin ครั้งละ 20 มก. วันละ 1 ครั้ง

มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 7,441 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่มจำนวน 3,721 และ 3,720 รายได้รับ Betrixaban และ Enoxaparin ตามลำดับ แล้วประเมินผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผล (Primary efficacy outcome) คือ ผลรวมของจำนวนผู้ป่วยที่เกิด Asymptomatic proximal DVT ในระหว่างช่วงวันที่ 32-47 Symptomatic proximal or distal DVT Symptomatic non-fatal PE หรือการเสียชีวิตจาก VTE ในระหว่างวันที่ 1-42 และประเมินผลลัพธ์หลักด้านความปลอดภัยจากการเกิดภาวะ major bleeding ได้แก่ เลือดออกที่ทำให้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินลดลงอย่างน้อย 2 กรัม/เดซิลิตรภายใน 48 ชั่วโมง หรือต้องให้เลือดทั้ง whole blood หรือ packed red cells หรือเลือดออกในบริเวณที่สำคัญ เช่น ในตา ในกล้ามเนื้อ ไชสันหลัง ช่องท้อง หรือเลือดออกจนเสียชีวิต

ผลการศึกษาระบุว่า Primary efficacy outcome พบในกลุ่มที่ได้รับยา Betrixaban และยา Enoxaparin คิดเป็นร้อยละ 4.4 และ 6.0 ตามลำดับ มีค่า Relative reduction of risk (RRR) ร้อยละ 25 ค่า Absolute risk reduction (ARR) ร้อยละ 1.6 [P=0.003; Number need to treat (NNT)=63] (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางด้านประสิทธิผลในการศึกษา APEX¹¹

	Overall modified intent-to-treat population			Modified intent-to-treat population: patients stratified to 80 mg betrixaban dose		
	Betrixaban N = 3721 n (%) ^b	Enoxaparin N = 3720 n (%) ^b	Relative risk (95% CI) ^c	Betrixaban N = 2878 n (%) ^d	Enoxaparin N = 2926 n (%) ^d	Relative risk (95% CI) ^c
Composite outcome	165 (4.4)	223 (6.0)	0.75 (0.61–0.91) P = 0.003 NNT = 63	120 (4.2)	180 (6.2)	0.68 (0.55–0.86) P < 0.001 NNT = 50
Asymptomatic event	133 (3.6)	176 (4.7)		100 (3.5)	146 (5.0)	
Symptomatic DVT	14 (0.4)	22 (0.6)		11 (0.4)	17 (0.6)	
Non-fatal PE	9 (0.2)	18 (0.5)		4 (0.1)	14 (0.5)	
VTE-related death	13 (0.3)	17 (0.5)		8 (0.3)	12 (0.4)	
Symptomatic events ^a	35 (0.9)	54 (1.5)	0.64 (0.42–0.98)	22 (0.8)	41 (1.4)	0.55 (0.33–0.92)

CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; NNT, number needed to treat; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

^aSymptomatic events include symptomatic DVT, non-fatal PE, or VTE-related death.

^bPercentages and event rates are based on the total number of patients and events included in each treatment group.

^cRelative risk (betrixaban arm vs. enoxaparin arm) is based on the Mantel–Haenszel test stratified by the dosing strata and D-dimer status from the local laboratory. The analyses are not adjusted for multiplicity.

^dPercentages and event rates are based on the total number of patients and events included in each treatment group and stratified to 80 mg dose.

เมื่อพิจารณาเฉพาะยา Betrixaban ในขนาด 80 มก. พบว่า ยาสามารถลดการเกิด VTE ทั้งหมด หรือ VTE ที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตได้เมื่อเปรียบเทียบกับ Enoxaparin [RRR ร้อยละ 32; ARR ร้อยละ 2; P<0.001; NNT=50]

เมื่อพิจารณาในด้านความปลอดภัยพบว่า อุบัติการณ์รวมของการเกิด major bleeding ค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 0.67 และ 0.57 ในกลุ่มที่ได้รับยา Betrixaban และ Enoxaparin ตามลำดับ) และไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม อุบัติการณ์เกิดเลือดออกในสมอง (Intracranial bleeding) ในกลุ่มที่ได้รับ Betrixaban และ Enoxaparin คิดเป็นผู้ป่วย 2/3,716 ราย

และ 7/3,716 รายตามลำดับ (ตารางที่ 3) เมื่อพิจารณาในส่วนของภาวะเลือดออกชนิด Clinically relevant non-major bleeding (CRNM) หรือภาวะเลือดออกที่ไม่จัดเป็น major bleeding แต่สัมพันธ์กับการให้ยา การหยุดยาในระหว่างทำการศึกษา หรือความไม่สะดวกสบายของผู้ป่วย เช่น ความรู้สึกปวด หรือการรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Betrixaban จะมีอุบัติการณ์เกิด CRNM สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Enoxaparin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2.45 และ 1.02 ตามลำดับ ค่า RR 2.39; 95% CI 1.64-3.49; P<0.001) ซึ่งความแตกต่างของอุบัติการณ์เกิดนี้สัมพันธ์กับ

ความแตกต่างของระยะเวลาในการใช้ยา (ค่า median exposure ของ Betrixaban และ Enoxaparin 36 และ 9 วันตามลำดับ) โดยเหตุการณ์ CRNM ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85) มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และไม่ต้องการการแก้ไขรักษาด้วยยา (ร้อยละ 62) อีกทั้งไม่มีเหตุการณ์ใดที่รุนแรงถึงแก่เสียชีวิต

เมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษา APEX ด้วย *Post hoc* Analysis พบว่า ยา Betrixaban สามารถลด all-course

ischaemic stroke, fatal or irreversible ischaemic or bleeding events และ VTE-related re-hospitalization

โดยสรุป ผลการศึกษาจาก APEX นี้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ดีในการใช้ยา Betrixaban แบบ extended thromboprophylaxis เพื่อป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนโรรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด VTE

ตารางที่ 3 เหตุการณ์เลือดออกในช่วง 7 วันหลังจากหยุดยาในการศึกษา APEX¹¹

Parameter	Safety population			Patients receiving 80 mg betrixaban		
	Betrixaban	Enoxaparin	RR (95% CI)	Betrixaban 80 mg	Enoxaparin 40 mg	RR (95% CI)
	(N = 3716)	(N = 3716)		(N = 2986)	(N = 2991)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Major bleeding ^a	25 (0.67)	21 (0.57)	1.19 (0.67–2.12) <i>P</i> = 0.554	15 (0.50)	16 (0.53)	0.94 (0.47–1.90)
Gastrointestinal	19 (0.51)	9 (0.24)	-	-	-	-
Intracranial	2 (0.05)	7 (0.19)	-	-	-	-
Haemorrhage						
Intraocular	0	1 (0.03)	-	-	-	-
Fatal bleeding	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	-
CRNM bleeding ^b	91 (2.45)	38 (1.02)	2.39 (1.64–3.49) <i>P</i> < 0.001	66 (2.21)	33 (1.10)	2.00 (1.32–3.03)

^aMajor bleeding event was defined as clinically overt bleeding that met one of the following criteria: a reduction in haemoglobin of at least 2 g/dL within 48 h of an overt bleeding event; a transfusion of at least two units of whole blood or packed red blood cells; a critical area; e.g. intraocular, intracranial, intraspinal, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal, intra-articular, pericardial, or a fatal outcome. Retinal haemorrhages secondary to diabetic retinopathy or conjunctival bleeds did not qualify as major bleeds.

^bClinically relevant non-major (CRNM) bleeding was defined as overt bleeding not meeting the criteria for major bleeding but associated with medical intervention, unscheduled contact (visit or telephone call) with a physician, (temporary/permanent) cessation of the study treatment, or associated with discomfort for the patient such as pain or impairment of activities of daily life.

สรุป

ยา Betrixaban เป็นยาต้านแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs) ที่ได้รับการรับรองจาก US-FDA ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกัน (Extended-duration thromboprophylaxis) VTE ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ต้องเข้าอนโรรักษาตัวในโรงพยาบาล ในขนาดรับประทานเริ่มต้นครั้งละ 160 มก. ตามด้วย 80 มก. วันละ 1 ครั้ง พร้อมอาหาร เป็นเวลา 35-42 วัน และปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง หรือได้รับยาร่วมกับ P-gp inhibitor โดยยาออกฤทธิ์เป็น Potent direct reversible anti-factor Xa inhibitors

เอกสารอ้างอิง

1. Witt MD, Clark NP, Vazquez SR. Venous thromboembolism. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy A pathophysiologic approach*. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2017: 231-60
2. Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *Eur Heart J Suppl* 2018; 20: E12-5.
3. Murphy G, Grace Y, Chaudry S, Chamoun R. Betrixaban: a novel oral anticoagulant with a new niche. *J Pharmacy Technol* 2018; 34(3): 123-33.
4. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153(1): 8-18.
5. Alshouimi RA, Al Rammah SM, Alzahrani MY, Badreldin HA, Al Yami MS, Almohammed OA. The use of direct oral anticoagulants for extended duration thromboprophylaxis in medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48(3): 422-9.
6. Al Yami MS, Kurdi S, Abraham I. Direct oral anticoagulants for extended thromboprophylaxis in medically ill patients: meta-analysis and risk/benefit assessment. *J Blood Med* 2018; 9: 25-34.
7. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: A review of the literature. *Thrombo Res* 2012; 129: 392-400.
8. Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Hulot JS. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fund Clin Pharmacol* 2018; 29: 10-20.
9. Chan NC, Bhagirath V, Eikelboom JW. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manage* 2015; 11: 343-51.
10. Skelley JW, Thomason AR, Nolen JC. Betrixaban (Bevyxxa) a direct-acting oral anticoagulant factor Xa inhibitor. *P T* 2018; 43(2): 85-88.
11. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2016; 375:534-44.