

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน กลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ

Efficacy and Safety of New Direct Oral Anticoagulants for The Treatment of Venous Thromboembolism



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-007-08-2564
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2564
วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2565

กัณฑ์ศักดิ์ บุญภัทรฐิติ, ภ.บ.

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
e-mail: kansakb58@nu.ac.th

มันทนา วิจิตชะจี, ภ.บ.

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
e-mail: manthanav58@nu.ac.th

ธีรพล ทิพย์พะยอม, ภ.บ., Ph.D.

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
e-mail: teerapond@nu.ac.th

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

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: pattamawank@nu.ac.th

Kansak Boonpattharatthiti, Pharm.D.

Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
e-mail: kansakb58@nu.ac.th

Mantana Vichitkajee, Pharm.D.

Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
e-mail: manthanav58@nu.ac.th

Teerapon Dhippayom, Pharm.D., Ph.D.

Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
e-mail: teerapond@nu.ac.th

Pattamawan Kosuma, Pharm.D., BCP, BCPS

Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
Corresponding author; e-mail: pattamawank@nu.ac.th

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม *direct oral anticoagulants (DOAC)* เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ *factor* ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดโดยตรง โดยยากลุ่มนี้ถูกพัฒนามาเพื่อลดข้อจำกัดของยา *warfarin* ที่ต้องมีการติดตามค่า *international normalized ratio* โดยหนึ่งในข้อบ่งใช้หลักของยากลุ่ม *DOAC* คือ การใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (*venous thromboembolism, VTE*) ที่มี

Abstract

Direct oral anticoagulants (DOAC) are oral anticoagulants that act by directly inhibiting specific coagulation factors. This drug class was developed to overcome the limitation of warfarin that requires routine monitoring of international normalized ratio. One of the main indications of DOAC is for the treatment of venous thromboembolism (VTE) caused by abnormali-

รับบทความ: 12 พฤษภาคม 2564

แก้ไขบทความ: 27 มิถุนายน 2564

ตอบรับบทความ: 13 กรกฎาคม 2564

สาเหตุมาจากการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การไหลเวียนเลือดที่ช้าลง หรือความเสียหายของเยื่อหลอดเลือด โดยภาวะ VTE แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา (deep vein thrombosis) และลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism) ยา DOAC ทุกตัวจะมีระยะเวลาในการดูดซึมจนความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับสูงสุด 1-6 ชั่วโมง มีการเมแทบอลิซึมที่ตับแล้วขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ในการใช้ยา DOAC ต้องมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น ภาวะเลือดออก รวมถึงต้องติดตามการทำงานของไต เนื่องจากต้องทำการปรับขนาดยากลุ่ม DOAC ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง การเปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม DOAC ในการรักษาผู้ป่วย VTE พบว่า DOAC ลดการเกิด recurrence VTE, major bleeding และ clinically relevant non-major bleeding ได้ไม่แตกต่างจาก warfarin อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาผลของ DOAC แต่ละชนิดพบว่า apixaban และ rivaroxaban สามารถลดความเสี่ยงการเกิด major bleeding ได้ ยากลุ่ม DOAC ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ได้แก่ apixaban, dabigatran, edoxaban และ rivaroxaban โดยยาทุกชนิดในกลุ่มนี้จัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งนี้ แนวทางการรักษา VTE ของประเทศไทย ได้แนะนำให้ใช้ยา heparin และ warfarin โดยไม่มีการกล่าวถึงการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น

ties of blood coagulation, declined blood flow, or damaged blood vessel epithelial cells, and VTE can be divided into two types: deep vein thrombosis, and pulmonary embolism (PE). Time to maximum concentration of DOAC in blood ranges from 1 to 6 hours. The drug is metabolized in liver, and excreted in urine and feces. Adverse effects of DOAC such as major bleeding must be closely monitored. Renal function should also be evaluated as doses of DOAC must be adjusted in renal failure. Comparison of efficacy and safety of DOAC in the treatment of VTE suggested that DOAC can reduce VTE recurrence, major bleeding, and clinically relevant non-major bleeding, although these effects were not different from warfarin. On considering the effect of specific DOAC, it was found that apixaban and rivaroxaban can reduce the risk of major bleeding. DOAC that have been approved to be used in Thailand are apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban, which are all categorized as non-essential drugs in the national drugs lists. Thai practice guideline for VTE has recommended heparin and warfarin as the first line treatment, without inclusion of other DOAC.

คำสำคัญ: ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน; ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา; ลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด; ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ

Keyword: direct oral anticoagulants; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; venous thromboembolism

การอ้างอิงบทความ:

กันต์ศักดิ์ บุญภักดิ์, มัณฑนา วิจิตชะจี, อธิพล ทิพย์พะยอม, ปัทมวรรณ โกสุมา. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):196-207.

Citation:

Boonpattharatthiti K, Vichitkajee M, Dhippayom T, Kosuma P. Efficacy and safety of new direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):196-207.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลพื้นฐานของยาในกลุ่ม direct oral anticoagulants (DOAC) ได้
2. เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกและความปลอดภัยในการใช้ยาในกลุ่ม DOAC ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ได้

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) เกิดจาก 3 สาเหตุ ซึ่งอธิบายโดย Virchow triad ได้แก่ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (hypercoagulability), การไหลเวียนเลือดที่ช้าลง ซึ่งจะไปกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือด (stasis of flow) และการฉีกขาดหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเยื่อหลอดเลือด (endothelial injury) โดย VTE แบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา (deep vein thrombosis, DVT) และ 2) ลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism, PE) โดยอาการและอาการแสดงที่พบของ DVT ได้แก่ ปวด บวม ผิวน้ำเกิดการเปลี่ยนสี หลอดเลือดใต้ชั้นผิวหนังที่ขาขยายตัว ปวดด้านหลังหัวเข่า (Homan's sign) ส่วนอาการและอาการแสดงของ PE ได้แก่ ไอ หอบเหนื่อย เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว เส้นเลือดที่คอโป่งพอง ความดันโลหิตต่ำ และบางครั้งอาจมีไอเป็นเลือดร่วมด้วย¹

ในทางคลินิกมักแบ่งผู้ป่วย VTE เป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มีปัจจัยกระตุ้น (provoked VTE) ซึ่งได้แก่ การผ่าตัด อุบัติเหตุ การไม่ได้เคลื่อนไหวเป็นเวลานาน การนั่งโดยสารเป็นเวลานาน การได้รับฮอร์โมน ตั้งครรภ์ มะเร็ง ภาวะ nephrotic syndrome และกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked VTE)² โดยอุบัติการณ์การเกิด VTE เฉลี่ยทั่วโลกอยู่ในช่วง 115-269 คนต่อประชากร 100,000 คน และมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 60,000-100,000 คนต่อปี³

ยาที่ใช้รักษา VTE คือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในรูปแบบยาฉีด ได้แก่ heparin และ low-molecular-weight heparin และในรูปแบบรับประทาน ได้แก่ warfarin, factor Xa inhibitors และ direct thrombin inhibitor การรักษา VTE ในปัจจุบันแบ่งเป็นการรักษา

ในระยะเฉียบพลันและการรักษาในระยะยาว ซึ่งการเริ่มต้นการรักษาในระยะเฉียบพลันสามารถใช้ยาในกลุ่ม direct oral anticoagulants (DOAC) หรือใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดแล้วเปลี่ยนเป็นรูปแบบรับประทานได้ โดยในอดีตมีการใช้ยาในกลุ่ม vitamin K antagonists คือ warfarin เพียงชนิดเดียว แต่ในปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่ม non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) หรือ DOAC เพิ่มมากขึ้น โดยยาเหล่านี้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อลดข้อจำกัดของยา warfarin ที่ต้องมีการติดตามค่า international normalized ratio (INR) ซึ่งยาในกลุ่ม DOAC มีการบริหารยาโดยใช้ขนาดยาแบบ fixed dose และไม่จำเป็นต้องติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด

ยาในกลุ่ม DOAC มีข้อบ่งใช้ในการรักษา VTE, การป้องกันการเกิด stroke ในผู้ป่วย atrial fibrillation (AF) และการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยผ่าตัดสะโพกหรือเข่า⁴ สำหรับบทความการศึกษาต่อเรื่องนี้จะกล่าวถึงการใช้อย่างไร DOAC สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษา VTE เป็นหลัก เนื่องจากการรักษา VTE มีแนวโน้มที่จะเกิดความเสียหายในการเกิดเลือดออกได้มากกว่าจากขนาดยาที่ใช้ในการรักษาซึ่งสูงกว่าการใช้เพื่อป้องกันการเกิด VTE

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม DOAC

ยาในกลุ่ม DOAC ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด โดยกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นผ่าน intrinsic pathway และ extrinsic pathway ทำให้เกิด platelet plug และ fibrin mesh ส่วนการเกิด clot มาจาก 2 กระบวนการ คือ 1) primary hemostasis ทำให้เกล็ดเลือดเกิดการรวมกลุ่มเป็น platelet plug ไปคลุมบริเวณที่หลอดเลือดเสียหายแล้วจะเกิด 2) secondary hemostasis ทำให้เกิด fibrin

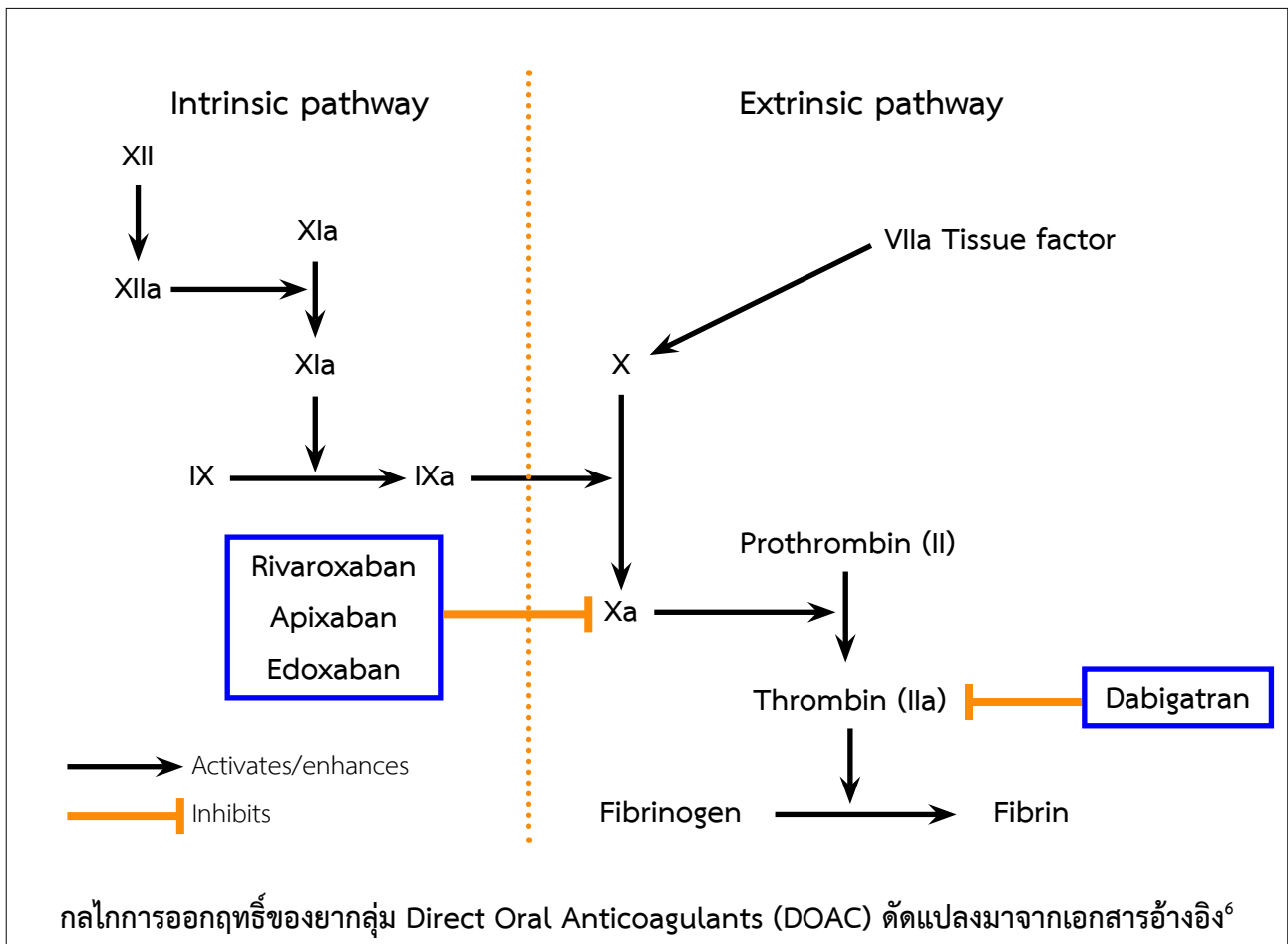
network เกิดเป็น clot เกิดขึ้นซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นปกติในร่างกาย⁵ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยา DOAC จะไปยับยั้งการทำงานของ factor โดยตรง (รูปที่ 1) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม^{1, 6} คือ

1. Direct thrombin (factor IIa) inhibitor ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin โดยตรง ซึ่ง thrombin ทำหน้าที่เปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin และทำให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ dabigatran

2. Direct factor Xa inhibitors ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa อย่างจำเพาะเจาะจงและผันกลับได้ ทำให้ prothrombin ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น thrombin ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ edoxaban

เภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม DOAC

DOAC ทุกตัวจะมีระยะเวลาในการดูดซึมจนความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับสูงสุด (T_{max}) ตั้งแต่ 1-6 ชั่วโมง ยากลุ่ม direct factor Xa inhibitors ส่วนใหญ่มีค่า bioavailability มากกว่าร้อยละ 50 ยกเว้น dabigatran ที่มี bioavailability เพียงร้อยละ 3-7 เท่านั้น ยามีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution, Vd) ระหว่าง 21-107 ลิตร โดย edoxaban มี Vd สูงที่สุดในกลุ่ม ด้านการเปลี่ยนแปลงและกำจัดยาพบว่า ยาในกลุ่ม DOAC ทุกชนิดผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ และถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยผ่านทางไตและอุจจาระ⁷ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิดในกลุ่ม DOAC สรุปในตารางที่ 1



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม DOAC

**ขนาดยา DOAC ในข้อบ่งใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
ที่หลอดเลือดดำและข้อบ่งใช้อื่น⁴**

ขนาดและความถี่ในการใช้ยากลุ่ม DOAC ขึ้น
กับข้อบ่งใช้ในการรักษา (ตารางที่ 2) โดยส่วนใหญ่จะ
มีขนาดในการใช้รักษา VTE สูงกว่าการใช้เพื่อป้องกัน

การเกิด VTE ในผู้ป่วย AF หรือผู้ป่วยหลังผ่าตัดเข้าและ
สะโพก (thromboprophylaxis after hip or knee
arthroplasty) และเนื่องจาก DOAC มีการขับออกทาง
ไต จึงต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไต
บกพร่องด้วย

ตารางที่ 1 เกณฑ์จลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยากลุ่ม direct oral anticoagulants (DOAC)⁷

| กลุ่มยา | Direct factor Xa inhibitors | | | Direct thrombin inhibitors |
|-------------------------------|---|--|---|--|
| | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban | Dabigatran |
| Absorption | | | | |
| T _{max} (hr) | 3-4 | 1-2 | 2-4 | 1-6 |
| Bioavailability (%) | 50 | 63.1-72.3 | 66-100 | 3-7 |
| ผลของอาหารต่อ การดูดซึม | อาหารที่มีไขมันสูงเพิ่ม T _{max} 1 ชั่วโมง แต่ไม่มี ผลต่อ C _{max} , AUC, และ t _{1/2} | อาหาร เพิ่ม C _{max} 6-22% เพิ่ม T _{max} 1.5 ชั่วโมง | อาหาร เพิ่ม bioavailability 39% | อาหาร ทำให้การดูดซึมยาเกิดขึ้นช้าลง |
| Distribution | | | | |
| V _d (L) | 21 | 107 | 50 | 50-70 |
| Plasma protein binding (%) | 87 | 55 | 92-95 | 35 |
| Metabolism | | | | |
| | ตับ: ผ่าน CYP3A4 เป็น substrate ของ CYP3A4 และ P-glycoprotein | ตับ: ผ่านน้อย เป็น substrate ของ CYP 3A4 และ P-glycoprotein | ตับ: ผ่าน CYP3A4/5, CYP2J2 และ hydrolysis | ตับ: Hydrolysis ไม่ผ่าน CYP450 |
| Excretion | | | | |
| Cl (L/hr) | 3.3 | 21.8 | 6.6-10 | - |
| t _{1/2} (hr) | 11.1-12 | 11.5 | 5-11.7 | 12-17 |
| Route | ขับออกผ่านทาง อุจจาระในรูปไม่ เปลี่ยนแปลงเป็นส่วน ใหญ่ และขับผ่านทาง ไตร้อยละ 27 ในรูปไม่ เปลี่ยนแปลง | ขับออกทางไตในรูป ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 24 และขับออก ทางอุจจาระในรูปไม่ เปลี่ยนแปลงร้อยละ 49 | ขับออกทางไตในรูป ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 36 และขับออก ทางอุจจาระในรูปไม่ เปลี่ยนแปลงร้อยละ 7 | ขับออกทางไตในรูป active ร้อย ละ 80 |

AUC = area under the curve; Cl = clearance; C_{max} = maximum concentration; CYP = cytochrome P450; hr = hour;
L = Liter; V_d = volume of distribution; T_{max} = time to maximum plasma concentration; t_{1/2} = half-life

ตารางที่ 2 ขนาดยาในกลุ่ม direct oral anticoagulants ในข้อบ่งใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ และข้อบ่งใช้อื่น⁴

| ข้อบ่งใช้ และ ขนาดยา | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban | Dabigatran |
|---|--|--|---|---|
| Venous thromboembolism | 10 mg BID 7 วัน ตามด้วย 5 mg BID | 60 mg OD | 15 mg BID 21 วัน ตามด้วย 20 mg OD | 150 mg BID |
| Atrial fibrillation | 5 mg BID | 60 mg OD | 15 mg OD | 110 หรือ 150 mg BID |
| Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty | 2.5 mg BID | ไม่มีข้อบ่งใช้ | 10 mg OD | 220 mg OD |
| การปรับขนาดยา ในผู้ป่วยไตบกพร่อง | VTE: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา AF: creatinine ≥ 1.5 mg/dL: 2.5 mg BID Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ⁸ | VTE: CrCl 15–50 mL/min: 30 mg OD AF: CrCl 15–50 mL/min: 30 mg OD ⁹ | VTE: CrCl ≥ 30 mL/min: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา AF: CrCl 15–50 mL/min: 15 mg OD Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: ≥ 30 mL/min ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ¹⁰ | VTE, AF: CrCl 30–50 mL/min: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: ไม่มีข้อมูล ¹¹ |

AF = atrial fibrillation; BID = bis in die (วันละ 2 ครั้ง); CrCl = creatinine clearance; dL = deciliter; mg = milligram; min = minute; OD = omni die (วันละครั้ง); VTE = venous thromboembolism

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม DOAC

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้บ่อย (มากกว่าร้อยละ 10) ซึ่งเป็นผลจากคุณสมบัติในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดนั้น สามารถพบได้เหมือนกันในยาทุกชนิด คือ อาการเลือดไหลไม่หยุด นอกจากนี้ ยังพบอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ แตกต่างกันไป เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ประจำเดือนมาผิดปกติ เลือดออกใต้ผิวหนัง ภาวะโลหิตจาง ไม่สบายท้อง ปวดท้อง (ตารางที่ 3)

ปฏิกริยาระหว่างยาของยาในกลุ่ม DOAC

ปฏิกริยาระหว่างยาที่พบบ่อยของยาในกลุ่ม DOAC

กับยาอื่น ๆ สามารถแบ่งได้ 3 ลักษณะ คือ¹²

1. ยาที่มีผลต่อ renal clearance ได้แก่ ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs) และ immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus และ everolimus) ซึ่งการใช้ยาดังกล่าวนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม DOAC พบว่า ไม่จำเป็นต้องทำการปรับขนาดยาในกลุ่ม DOAC แต่แนะนำให้ติดตามการทำงานของไตเมื่อใช้ยาร่วมกัน หากพบการทำงานของไตบกพร่องก็ให้ทำการปรับขนาดยาในกลุ่ม DOAC ตามค่าการทำงานของไตดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม direct oral anticoagulants

| อาการไม่พึงประสงค์ | Apixaban ⁸ | Edoxaban ⁹ | Rivaroxaban ¹⁰ | Dabigatran ¹¹ |
|--------------------|--|--|--|--|
| มากกว่าร้อยละ 10 | อาการเลือดไหลไม่หยุด | อาการเลือดไหลไม่หยุด | อาการเลือดไหลไม่หยุด | อาการเลือดไหลไม่หยุด |
| ร้อยละ 1-10 | ประจำเดือนมาผิดปกติ เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะมีเลือดปน ภาวะโลหิตจาง เลือดออกทวารหนัก แผลฟกช้ำ เลือดดำเตาไหล ไอเป็นเลือด | เลือดออกใต้ผิวหนัง ผื่น เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในช่องคลอด เลือดออกในทางเดินปัสสาวะ เลือดกำเดาไหล เลือดออกคอกอหอย | อาการคัน แผลปริแตก ปวดท้อง เลือดออกในทางเดินอาหาร เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นผิดปกติ นอนไม่หลับ ภาวะวณกระวาย เหนื่อย ปวดหลัง | ไม่สบายท้อง ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย กรดไหลย้อน เลือดออกในทางเดินอาหาร |
| น้อยกว่าร้อยละ 1 | Allergic angioedema, anaphylaxis, hypersensitivity reaction | Interstitial pulmonary disease, อาการเลือดออกในกะโหลกศีรษะ | Agranulocytosis, anaphylactic shock, angioedema | กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน allergic angioedema, anaphylactic shock |

2. ยาที่มีผลต่อ hepatic clearance ผ่าน cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ p-glycoprotein (P-gp) ซึ่งควรระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวนี้ร่วมกับยากลุ่ม DOAC (ตารางที่ 4) โดยเฉพาะห้ามใช้หรือไม่แนะนำให้ใช้ยาต่อไปนี้ร่วมกับยากลุ่ม DOAC ได้แก่ HIV protease inhibitors, itraconazole และ ketoconazole (ยกเว้น edoxaban ที่สามารถใช้ร่วมกับ itraconazole และ ketoconazole ได้ แต่ต้องปรับลดขนาดยาครั้งหนึ่ง)

3. ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด เช่น antiplatelets (aspirin, P2Y₁₂ inhibitors) รวมถึงยาที่มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดด้วย (เช่น NSAIDs, systemic corticosteroids) จึงควรระมัดระวังการใช้ยากลุ่ม DOAC ร่วมกับยากลุ่มดังกล่าวนี้ เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด bleeding ดังนั้น หากจำเป็นต้องใช้ยา ร่วมกัน จำเป็นต้องติดตามผลข้างเคียงในการเกิด bleeding ด้วย

แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วย venous thromboembolism

แนวทางเวชปฏิบัติของ American College of Chest Physicians (CHEST) ได้รวบรวมแนวทางการ

รักษาทั้ง DVT และ PE เข้าไว้ด้วยกัน¹⁴ ซึ่งต่างจากแนวทางเวชปฏิบัติของ European Society of Cardiology (ESC) ที่ได้แยกแนวทางการรักษา DVT¹⁵ และ PE¹⁶ ออกจากกัน (ตารางที่ 5) อย่างไรก็ตาม ทั้งสองแนวทางมีหลักการใกล้เคียงกัน คือ พิจารณาให้การรักษาเป็น 3 ระยะ ได้แก่ initial treatment (5-21 วัน), long-term treatment (3-6 เดือน) และ extended treatment (มากกว่า 3-6 เดือน) โดย CHEST แนะนำการรักษาในระยะ long term ด้วยยากลุ่ม DOAC มากกว่า vitamin K antagonists (VKA) แต่ ESC แนะนำให้ใช้ได้ทั้ง DOAC และ VKA ซึ่งโดยทั่วไป ผู้ป่วยจะต้องใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 3 เดือน หากต้องการใช้ในระยะเวลายาวนานกว่านี้ ต้องพิจารณาโรคร่วมของผู้ป่วย ความเสี่ยงในการเกิด VTE ซ้ำ รวมทั้งประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยร่วมด้วย

ผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยา DOAC

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักที่ทำการศึกษาข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม DOAC จำนวน 12 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้ดำเนินการโดย (CPE)

ตารางที่ 4 ปฏิกิริยาระหว่างยาต่อระดับยา direct oral anticoagulants แต่ละชนิดในพลาสมา (area under the curve)¹³

| ยา | กลไก | Dabigatran | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban |
|--|---|---------------------------|-------------------|--|--|
| ยารักษาการเต้นของหัวใจผิดจังหวะ | | | | | |
| Amiodarone | แย่งจับกับ P-gp ปานกลาง | +12 ถึง 60% | ไม่มีข้อมูล | +40% | มีผลน้อย |
| Diltiazem | แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน | ไม่มีผล | +40% | ไม่มีข้อมูล | ไม่มีผล |
| Dronedarone | แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน | +70 ถึง 100%* | ไม่มีข้อมูล | +85% [†] | มีผลปานกลาง* |
| Quinidine | แย่งจับกับ P-gp | +53% | ไม่มีข้อมูล | +77% | ไม่มีข้อมูล |
| Verapamil | แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน | +12 ถึง 180% [†] | ไม่มีข้อมูล | +53% | ไม่มีผล |
| ยาปฏิชีวนะ | | | | | |
| Clarithromycin และ erythromycin | แย่งจับกับ P-gp ปานกลาง และยับยั้ง CYP3A4 สูง | +15 ถึง 20% | +60% | +90% [†] | +34% (erythromycin)/ +54% (clarithromycin) |
| Rifampicin | กระตุ้น P-gp/BCRP และ CYP3A4/CYP2J2 | -66% [‡] | -54% [‡] | -35% (แต่มี active metabolite เพิ่มขึ้น) | ลดได้ถึง 50% [‡] |
| ยาด้านไวรัส | | | | | |
| HIV protease inhibitors | กระตุ้นหรือยับยั้ง P-gp/BCRP และยับยั้ง CYP3A4 | ไม่มีข้อมูล* | เพิ่มขึ้นมาก* | ไม่มีข้อมูล* | เพิ่มได้ถึง 153%* |
| ยาด้านเชื้อรา | | | | | |
| Fluconazole | ยับยั้ง CYP3A4 | ไม่มีข้อมูล | ไม่มีข้อมูล | ไม่มีข้อมูล | +42% (กรณีให้แบบทั่วร่างกาย) |
| Itraconazole และ ketoconazole | แย่งจับกับ P-gp/BCRP อย่างแรง และยับยั้ง CYP3A4 | +140 ถึง 150%* | +100%* | +87 ถึง 95% [†] | เพิ่มได้ถึง 160%* |
| อื่น ๆ | | | | | |
| Naproxen | แย่งจับกับ P-gp | ไม่มีข้อมูล | +55% | ไม่มีผล | ไม่มีข้อมูล |

* ห้ามใช้หรือไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน; [†] พิจารณาปรับขนาดยาหรือเปลี่ยนไปใช้ DOAC ชนิดอื่น;

[‡] ห้ามใช้ เนื่องจากระดับยา DOAC ในพลาสมาลดลง

+ ระดับยา DOAC ในพลาสมาเพิ่มขึ้น; - ระดับยา DOAC ในพลาสมาลดลง

BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; P-gp = p-glycoprotein

ตารางที่ 5 แนวทางการใช้ยาการรักษา deep vein thrombosis และ pulmonary embolism จาก American College of Chest Physicians (CHEST) และ European Society of Cardiology (ESC)

| American College of Chest Physicians (CHEST) ¹⁴ | European Society of Cardiology (ESC) |
|---|---|
| <p>การรักษา DVT และ PE</p> | <p>การรักษา DVT¹⁵</p> |
| <p>1. ในผู้ป่วยที่เป็น proximal DVT หรือ PE แนะนำให้รักษาแบบ long-term (3 เดือน) ในผู้ที่ มีปัจจัยเสี่ยงจากการผ่าตัด</p> | <p>1. Initial treatment: แนะนำ parenteral anticoagulant แล้วเปลี่ยนไปใช้ VKA หรือเริ่มต้นให้ยากลุ่ม DOAC ในขนาดสูง*</p> |
| <p>2. ในผู้ป่วยที่เป็น DVT ที่ขา หรือเป็น PE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ไม่เป็นมะเร็ง การรักษาแบบ long-term: แนะนำ dabigatran, rivaroxaban, apixaban, หรือ edoxaban มากกว่า VKA • เป็นมะเร็ง การรักษาแบบ long-term: แนะนำ LMWH • ผู้ที่ได้รับการรักษาใน extended therapy: แนะนำให้ยาชนิดเดิมที่เคยใช้ตอน 3 เดือนแรก | <p>2. Long-term treatment: แนะนำ DOAC หรือ VKA[#]</p> <p>3. Extended phase: การตัดสินใจรักษาขึ้นกับผู้ป่วยเฉพาะราย</p> |
| <p>3. ในผู้ป่วยที่เป็น unprovoked DVT ที่ขา* หรือเป็น PE ที่มีปัจจัยเสี่ยงจากการผ่าตัดหรือ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวกับการผ่าตัด: แนะนำให้ใช้ยาเพียง 3 เดือน</p> | <p>การรักษา PE: ระยะสั้น¹⁶</p> <p>1. ให้ parenteral anticoagulant ทันทีในระหว่างรอผลการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงถึงปานกลางใน การเกิด PE: แนะนำให้ใช้ LMWH หรือ fondaparinux มากกว่า UFH[^]</p> |
| <p>4. ในผู้ป่วยที่เป็น unprovoked proximal DVT ที่ขา หรือเป็น PE ที่ได้รับวินิจฉัยครั้งแรก:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกต่ำถึงปานกลาง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา) • ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ในระยะเวลา 3 เดือน | <p>2. การใช้ยากลุ่ม VKA เมื่อใช้ร่วมกับ UFH, LMWH, หรือ fondaparinux ควรใช้ควบคู่ไปพร้อมกันอย่างน้อย 5 วันและจนกระทั่งค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 เป็นเวลาสองวัน[®]</p> |
| <p>5. ในผู้ป่วยที่เป็น secondary unprovoked VTE (เป็น VTE ที่ไม่ได้มีปัจจัยเสี่ยง):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกต่ำและปานกลาง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา) • ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ในระยะเวลา 3 เดือน | <p>การรักษา PE: ระยะยาวและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ¹⁶</p> <p>3. ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย PE ทุกคนเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน</p> |
| <p>6. ในผู้ป่วยที่เป็น DVT ที่ขา หรือเป็น PE และเป็นมะเร็ง ทั้งผู้ที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการ เกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา)</p> | <p>4. สำหรับผู้ป่วยที่เป็น PE ครั้งแรก หรือเป็น VTE ซ้ำ ที่เกิดจากปัจจัยเสี่ยงหลักที่สามารถกำจัดได้: แนะนำให้ หยุดยาหลัง 3 เดือน</p> |
| <p>7. ในผู้ป่วยที่เป็น DVT ที่ขา หรือเป็น PE และเป็นมะเร็ง ทั้งผู้ที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการ เกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา)</p> | <p>5. สำหรับผู้ป่วยที่เป็น VTE ซ้ำ และไม่มีปัจจัยเสี่ยงหลักที่สามารถกำจัดได้: แนะนำให้ใช้ยาเกิน 3 เดือน และ ไม่มีกำหนดการหยุดใช้ยา</p> |
| <p>8. ในผู้ป่วยที่เป็น DVT ที่ขา หรือเป็น PE และเป็นมะเร็ง ทั้งผู้ที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการ เกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา)</p> | <p>6. ผู้ป่วยที่เป็น PE ครั้งแรก และไม่สามารถระบุปัจจัยเสี่ยงได้ หรือมีปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถกำจัดได้ทั้งหมด เห็นได้จาก antiphospholipid antibody syndrome หรือมี minor transient หรือปัจจัยเสี่ยงที่ผันกลับ ได้ อาจพิจารณาใช้ยานานเกินกว่า 3 เดือน และไม่มีกำหนดการหยุดใช้ยา</p> |
| <p>9. ในผู้ป่วยที่เป็น DVT ที่ขา หรือเป็น PE และเป็นมะเร็ง ทั้งผู้ที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการ เกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา)</p> | <p>7. การใช้ DOAC ระยะยาวในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง ควรใช้ DOAC ในขนาดยาที่ลดลง เช่น apixaban 2.5 mg BID หรือ rivaroxaban 10 mg OD ทั้งนี้ ควรพิจารณาใช้หลังรักษาไปแล้ว 6 เดือน</p> |

* isolated distal or proximal; # ผู้ป่วย DVT ทุกคนจำเป็นต้องได้รับการรักษาใน initial และ long-term treatment;
[^] แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl ≤30 mL/min หรือผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมาก โดยขนาดยาของ UFH จะปรับตามค่า activated partial thromboplastin time;
[®] อาจเริ่มต้นใช้ยา warfarin ในขนาด 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี หรือขนาดต่ำกว่า 5 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยสูงอายุ
 BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; DOAC = direct oral anticoagulants; DVT = deep vein thrombosis; LMWH = low-molecular-weight heparin;
 mg = milligram; OD = once daily; PE = pulmonary embolism; UFH = unfractionated heparin; VKA = vitamin K antagonists

ข้อกับการรักษา VTE ซึ่งอยู่ในขอบเขตของบทความนี้ จำนวน 3 การศึกษา แบ่งเป็นการศึกษาที่รวบรวมผลของ DOAC ทั้งกลุ่มจำนวน 2 การศึกษา^{17, 18} และเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบผลของ DOAC แต่ละชนิดอีก 1 การศึกษา¹⁹

การศึกษาของ Elsbaie และคณะ¹⁷ เป็นการรวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) จำนวน 10 การศึกษา เป็นการศึกษาผลของ DOAC เทียบกับ VKA ในผู้ป่วยที่เป็น thrombophilia ผลลัพธ์รวมของการเกิด recurrent VTE และ major/clinically relevant non-major bleeding คือ relative risk (RR) 0.70 (95% confidence interval [CI] 0.34–1.44, $I^2=0\%$) และ RR 0.92 (95%CI 0.62-1.36, $I^2=23\%$) ตามลำดับ

อีกการศึกษาของ Elshafei และคณะ¹⁸ เป็นการรวบรวมผลของ DOAC เทียบกับ warfarin จากการศึกษาแบบ observational study จำนวน 4 การศึกษา ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วน โดยพบผลลัพธ์รวมของการเกิด recurrent VTE และ major bleeding คือ odd ratio (OR) 1.07 (95%CI 0.93–1.23, $I^2=0\%$) และ OR 0.80 (95%CI 0.54–1.17, $I^2=0\%$) ตามลำดับ ซึ่งผลลัพธ์ของทั้งสองการศึกษาสอดคล้องกัน คือ ผลของ DOAC ต่อการเกิด recurrent VTE และ major bleeding ไม่แตกต่างจาก VKA หรือ warfarin

การศึกษาของ Sterne และคณะ¹⁹เป็นการรวบรวมการศึกษารูปแบบ RCT จำนวน 9 การศึกษาในแบบการวิเคราะห์หอคอย โดยเป็นการศึกษาผลของ DOAC แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับ warfarin พบว่า DOAC ทุกชนิดไม่ได้ลดความเสี่ยงในการเกิด symptomatic VTE, symptomatic DVT หรือ symptomatic PE แต่พบว่า apixaban (5 mg bid) และ rivaroxaban (15 mg bid then 20 mg od) สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด major bleeding ได้ โดยมี OR 0.33 (95%CI 0.18–0.56) และ OR 0.55 (95%CI 0.37-0.80) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยา warfarin

การใช้ยากลุ่ม DOAC ในประเทศไทย

ยากลุ่ม DOAC ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยซึ่งมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาและป้องกันทั้ง DVT และ PE ได้แก่ apixaban, dabigatran, edoxaban และ rivaroxaban²⁰ ยาทุกตัวในกลุ่มนี้จัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากมีราคาสูง หากผู้ป่วยมีความจำเป็นที่ต้องใช้ยาดังกล่าว จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเองหรือขึ้นอยู่กับสิทธิการรักษาพยาบาลที่สามารถเบิกจ่ายได้²¹

ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ได้แนะนำการรักษา DVT หรือ PE ด้วย heparin 5-10 วัน ตามด้วยยา warfarin ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน โดยกำหนดค่า target INR ให้อยู่ในช่วง 2.0-3.0 หากมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DVT หรือ PE หลงเหลืออยู่ ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานต่ออีกอย่างน้อย 6 เดือน ส่วนยาในกลุ่ม DOAC นั้น ยังไม่มีการกล่าวถึงในแนวทางการรักษา DVT หรือ PE ของประเทศไทย²²

นอกจากนี้ ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ DOAC สำหรับรักษา VTE แต่มีการศึกษาที่เป็นการทบทวนรูปแบบและความเหมาะสมของขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 1 ปีหลังจากได้รับยา ผลการศึกษาในผู้ป่วย 103 ราย (475 ใบสั่งยา) พบการใช้ยากลุ่ม DOAC สำหรับป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke/systemic embolism) ในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation (NVAF) จำนวน 75 ราย, รักษา VTE จำนวน 20 ราย และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ VTE จำนวน 8 ราย โดยยากลุ่ม DOAC ที่มีการสั่งใช้ ได้แก่ rivaroxaban 229 ใบสั่งยา, dabigatran 162 ใบสั่งยา และ apixaban 84 ใบสั่งยา ผู้ป่วยร้อยละ 76 ได้รับการตรวจวัดค่าการทำงานของไตก่อนได้รับยา และร้อยละ 66 ได้รับการติดตามค่าการทำงานของไตอย่างน้อย 1 ครั้ง ในระหว่างที่

ได้รับยา พบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ DOAC ในผู้ป่วย 48 ราย และพบใบสั่งยาร้อยละ 22 มีขนาดยาที่ไม่เหมาะสม โดยเป็นการใช้ยาขนาดต่ำเกินไป ขนาดยาสูงเกินไป และสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ เท่ากับร้อยละ 10, 8 และ 4 ตามลำดับ จากการศึกษาการสั่งใช้ยาในกลุ่ม DOAC ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาล ศรีนครินทร์ แสดงให้เห็นว่า การสั่งใช้ยา DOAC ส่วนใหญ่มีความเหมาะสมทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา และการตรวจวัดค่าการทำงานของไตก่อนและระหว่างการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ก็ยังพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ได้รับการติดตามดังกล่าวไม่เพียงพอ และได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมด้วย²³

บทสรุป

ยาในกลุ่ม DOAC เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีข้อบ่งใช้สำหรับ AF, VTE และป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเข้าและสะโพก ซึ่งขนาดยาและความถี่ของการใช้ยาขึ้นกับการรักษาในแต่ละข้อ

บ่งใช้ ยาในกลุ่มนี้ต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จึงต้องติดตามการทำงานของไตเพื่อปรับขนาดยา และติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา คือ การเกิดภาวะเลือดออก หลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า ยาในกลุ่ม DOAC ลดการเกิด recurrence VTE, major bleeding และ clinically relevant non-major bleeding ได้ไม่แตกต่างจาก warfarin แต่เมื่อพิจารณาผลของ DOAC แต่ละชนิดพบว่า apixaban และ rivaroxaban สามารถลดความเสี่ยงการเกิด major bleeding ได้ดีกว่า warfarin สำหรับในประเทศไทย DOAC จัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ และแนวทางการรักษา VTE ของประเทศไทยได้แนะนำให้ใช้ยา heparin และ warfarin ยังไม่มีการกล่าวถึงการใช้อย่างถูกต้องของเลือดตัวอื่น ๆ อย่างไรก็ตามในทางเวชปฏิบัติยังพบการใช้ยาในกลุ่ม DOAC ตามข้อบ่งใช้ข้างต้น ดังนั้น ความรู้ความเข้าใจคุณสมบัติด้านต่าง ๆ ของยาจึงมีความสำคัญสำหรับเภสัชกรเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างเหมาะสมและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. Daniel MW, Nathan PC, Sara RV. Venous thromboembolism. In: Joseph TD, Robert LT, Gary CY, Gary RM, Barbara GW, Michael PL (eds). Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017. p. 231-60.
2. ยิ่งยง ชินธรรมมิตร. การหาสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ใหญ่. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริ-การโลหิต. 2560;27(4):433-7.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis. Circ Res. 2016;118(9):1340-7.
4. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(5):1056-65.
5. Garmo C, Bajwa T, Burns B. Physiology, clotting mechanism. 2020. [cited 2020 July 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507795/>.
6. Ann KW, Edith AN. Thrombosis. In: Koda-Kimble MA, Alldredge BK, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 345-76.
7. Micromedex[®] (electronic version). Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2020 July 9]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
8. Diane MFS, Jonathan MZ. Apixaban: Drug information. [cited 2020 June 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/apixaban-drug-information?search=Apixaban&source=panel_search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
9. Diane MFS, Jonathan MZ. Edoxaban: Drug information. [cited 2020 June 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/edoxaban-drug-information?search=edoxaban%20drug%20>

- information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~102&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
10. Diane MFS, Jonathan MZ. Rivaroxaban: Drug information. [cited 2020 June 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rivaroxaban-drug-information?search=rivaroxaban%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
 11. Diane MFS, Jonathan MZ. Dabigatran: Drug information.[cited 2020 June 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dabigatran-drug-information?search=dabigatran%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
 12. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31(4):193-203.
 13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-93.
 14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
 15. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2017;39(47):4208-18.
 16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;41(4):543-603.
 17. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gadh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(4):645-56.
 18. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(2):388-96.
 19. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21(9):1-386.
 20. สำนักคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาต. [สืบค้นเมื่อ 20 กรกฎาคม 2563]. สืบค้นจาก: http://portal.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx.
 21. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๒. [สืบค้นเมื่อ 11 กรกฎาคม 2563]. สืบค้นจาก: <http://dmsic.moph.go.th/index/dataservice/97/0>.

คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ที่ หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์