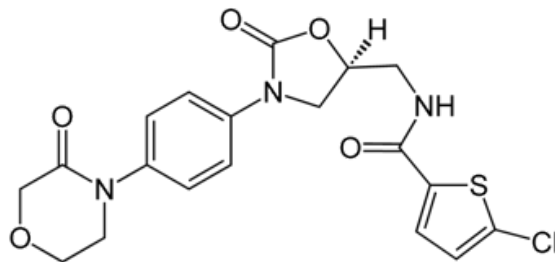


ยานำรู้

Rivaroxaban

กมลวรรณ เข็มกำเหนิด ภ.บ.*

สูตรโครงสร้าง



ชื่อสามัญทางยา (Generic name)

Rivaroxaban

ชื่อการค้า (Trade name)

Xarelto®

รูปแบบของยา (Dosage form)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (Film-coated tablet)

ประเภทของยา (Pharmacologic Category)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulant)

ข้อบ่งใช้

- ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) ใน

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูกสะโพกและส่วนขา (major orthopedic surgery)

- รักษา ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis, DVT) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ DVT และลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Pulmonary Embolism, PE) หลังการเกิด DVT ชนิดเฉียบพลัน (Acute DVT) ในผู้ใหญ่
- ป้องกันการเกิด Stroke และลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วย Non-valvular atrial fibrillation

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

ยับยั้ง factor Xa อย่างจำเพาะเจาะจงในการกระตุ้นให้ prothrombin เปลี่ยนไปเป็น thrombin แล้วไปกระตุ้นให้ fibrinogen เปลี่ยนไปเป็น fibrin ซึ่งทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)**การดูดซึม (absorption)**

ชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (Absolute bioavailability) ของ Rivaroxaban มีค่าสูง 80%-100% ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วให้ระดับยาในเลือดสูงสุดหลังจากรับประทานยา 2-4 ชั่วโมง การรับประทานยาเม็ด Rivaroxaban พร้อมอาหารไม่มีผลต่อ AUC และ Cmax

การกระจายยา (Distribution)

ในมนุษย์ Rivaroxaban จับกับ Plasma protein ได้สูงถึง 92-95% ซึ่งส่วนใหญ่เป็น serum albumin มีปริมาตรการกระจายตัวปานกลาง ระดับคงที่ ประมาณ 50 ลิตร

การเปลี่ยนแปลงยา (Biotransformation or metabolism)

Rivaroxaban ถูกเมตาบอลิซึมผ่าน CYP3A4, CYP2J2 และกลไกอื่นที่ไม่ต้องอาศัย CYP ตำแหน่งสำคัญของการเปลี่ยนรูปยาคือ การเกิด Oxidative ของโมเลกุลส่วนที่เป็น morpholinone และการเกิด hydrolysis ที่ amide bonds

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination)

ยา Rivaroxaban ประมาณ 2 ใน 3 ของขนาดยาที่ได้รับจะถูกกำจัดทางขบวนการเมตาบอลิซึมโดยครึ่งหนึ่งถูกขับออกทางไตและอีกครึ่งหนึ่งถูกขับออกทางอุจจาระ และอีก 1 ใน 3 ของขนาดยาที่ได้รับจะถูกขับออกทางไตโดยตรง ในรูปเดิมในปัสสาวะซึ่งกระบวนการหลักคือผ่าน active renal secretion ยา Rivaroxaban ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดด้วยค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย (half-life) 7-11 ชั่วโมง

ขนาดยา (Dose)

- ป้องกัน VTE ในการผ่าตัดใหญ่กระดูก : 10 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์สำหรับการผ่าตัดหัวเข่าและนาน 5 สัปดาห์สำหรับการผ่าตัดสะโพก

- รักษา DVT ชนิดเฉียบพลัน : 15 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์ ตามด้วย 20 mg วันละ 1 ครั้งสำหรับการรักษาต่อเนื่องและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ DVT และ PE

- ป้องกันการเกิด Stroke และลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วย Non-valvular atrial fibrillation (Stroke prevention in atrial fibrillation : SPAF) : 20 mg วันละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และขนาด 15 mg วันละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (CrCl < 50-30 ml/min)

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไต (dosage adjustments in renal impairment):

ระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง CrCl <30-15 ml/min และไม่ควรรใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง CrCl <15 ml/min

วิธีบริหารยา (Drug Administration)

- ขนาดยา \geq 15 mg/day ควรรับประทานพร้อมอาหาร

- ขนาดยา 10 mg/day อาจพิจารณาไม่ต้องรับประทานพร้อมอาหาร

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา Rivaroxaban หรือ

ส่วนประกอบอื่นในเม็ดยา

- ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้ยา Rivaroxaban ในสตรีมีครรภ์ และในสตรีให้นมบุตร จึงห้ามใช้ยานี้ตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์และให้นมบุตร

- ห้ามใช้ Rivaroxaban ในผู้ป่วยที่กำลังมีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (เช่น มีเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ มีเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้)

- ห้ามใช้ Rivaroxaban ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่จะนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติ

ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions)

- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่กำลังรักษาด้วยยาต้านเชื้อรากลุ่ม Azole หรือยากกลุ่ม Protease inhibitors เนื่องจากยาเหล่านี้มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งการทำงานของ CYP 3A4 และ P-gp ส่งผลให้ระดับยา Rivaroxaban ในเลือดสูงขึ้น เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ

- ระวังระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง CrCl <30-15 ml/min และไม่ควรรใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง CrCl <15 ml/min

- ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่เสี่ยงจะเกิดเลือดออกผิดปกติ

- เมื่อฉีดยาชาเข้าไขสันหลังหรือเจาะไขสันหลัง ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการเกิดลิ่มเลือดจะมีความเสี่ยงของการเกิดก้อนเลือดในไขสันหลัง (epidural/ spinal) จนอาจเป็นผลให้เป็นอัมพาตในระยะยาว

อาการข้างเคียง (Adverse Reactions)

อาการที่พบบ่อย(มากกว่า 1%)

- ระบบย่อยอาหาร : คลื่นไส้

อาการที่พบบ่อย (น้อยกว่า 1%)

- ระบบย่อยอาหาร : ท้องผูก ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ปากแห้ง อาเจียน ปวดท้อง

- ระบบประสาท : วิงเวียน ปวดศีรษะ ผื่นคัน ลมพิษ

- ระบบกล้ามเนื้อ : ปวดแขนขา

อาการที่พบน้อย (น้อยกว่า 0.1%)

- ระบบผิวหนัง : ผื่นแพ้

- ระบบย่อยอาหาร : ผลการทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ ระดับเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้น ระดับ Bilirubin เพิ่มขึ้น

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา

(Drug Interactions):

หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยา anticoagulants, CYP3A4 inducers (strong), CYP3A4 inhibitors (strong)

เพิ่มประสิทธิภาพ/พิษของยา Rivaroxaban

ยาที่อาจจะเพิ่มประสิทธิภาพของยา Rivaroxaban ได้แก่ Anticoagulant, Antiplatelet Agents, Azithromycin (Systemic), Clarithromycin, CYP3A4 Inhibitors (Strong), Dasatinib, Diltiazem, Erythromycin (Systemic), Herbs (Anticoagulant/Antiplatelet Properties), Nsaids, Omega-3 Fatty Acids, Pentosan Polysulfate Sodium, P-Glycoprotein/ABCB1 Inhibitors, Prostacyclin Analogues,

Salicylates, Thrombolytic Agent, Tipranavir, Verapamil, Tocilizumab

ลดประสิทธิภาพของยา

ยาที่อาจจะลดประสิทธิภาพของยา Rivaroxaban ได้แก่ CYP3A4 Inducers (Strong), Deferasirox, P-Glycoprotein/ABCB1 Inducers, St. Johns Wort, Tocilizumab Etanol/Nutrition/ Herb Interactions

อาหาร : Grapefruit juices อาจลดประสิทธิภาพของยา Rivaroxaban

สมุนไพร : หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ St. Johns Wort

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา

(Storage and Stability)

เก็บรักษาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

อายุของยา (Shelf-life) : 3 ปี

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกแบบ controlled randomized double-blind ทดลองประสิทธิภาพของ Rivaroxaban ในการป้องกันการเกิด VTE เช่น proximal และ distal deep vein thrombosis (DVT) และ pulmonary embolism (PE) ในผู้ป่วยที่เข้าผ่าตัดใหญ่ของกระดูกสะโพกหรือกระดูกเข่า มากกว่า 9,500 คน ให้ผู้ป่วยรับยา Rivaroxaban 10 mg วันละครั้ง หลังการผ่าตัดอย่างน้อย 6 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับการให้ยา enoxaparin 40 mg วันละครั้ง โดยเริ่มให้ยาก่อนการผ่าตัด 12 ชั่วโมง

ผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่สามของการศึกษาพบว่า Rivaroxaban ลดอัตราการเกิด total VTE (DVT ทุกชนิด และ major VTE (proximal DVT และการตายที่เกี่ยวข้องกับ VTE) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดหลักและตัวชี้วัดรองที่สำคัญที่ใช้แสดงประสิทธิผล นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่าอัตราของการเกิด symptomatic VTE (VTE ที่แสดงอาการ, PE ที่ไม่รุนแรงถึงแก่ชีวิตและอัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับ VTE) ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย Rivaroxaban ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย enoxaparin

การศึกษาเปรียบเทียบ Rivaroxaban กับ enoxaparin เพื่อป้องกันการเกิด Thromboembolism หลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียม โดยทำการศึกษาแบบ randomized double-blind ในผู้ป่วย 2,509 คน ที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียม ให้ผู้ป่วยรับยา Rivaroxaban 10 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 31-39 วัน เปรียบเทียบกับการให้ยา enoxaparin 40 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน ตัวชี้วัดหลักคือการเกิด deep vein thrombosis, PE ที่ไม่รุนแรงถึงแก่ชีวิต และอัตราการเสียชีวิต ผลการศึกษาพบว่าผลตัวชี้วัดหลักในผู้ป่วยที่ได้ Rivaroxaban เกิดในผู้ป่วย 17 คน (2%) เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 81 คน (9.3%) ในผู้ป่วยที่ได้ enoxaparin การศึกษานี้สรุปได้ว่า Rivaroxaban มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า enoxaparin ในการป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Kakkar AK¹, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et.al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty:a double-blind,randomized controlled trial. *The Lancet* 2008;372: 31-9.
2. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
3. Ageno W. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism following major orthopedic surgery: the RECORD trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:569-76.