

ความชุกของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากขนาดยามาตรฐานใน
คนไทย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Prevalence of non-standard dose of new oral anticoagulants in Thai patients.



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความชุกของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ใน ขนาดที่แตกต่างจากขนาดยามาตรฐานในคนไทย
โดย	น.ส.พิชญ์ธินันท์ จิรัชยโชติ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์จักรพันธ์ ชัยพรหม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ แพทย์หญิงศิริพร อธิสกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวิตร อิศวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์จักรพันธ์ ชัยพรหม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิงศิริพร อธิสกุล)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงนภา ปริญญานิติกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันตรีหญิง แพทย์หญิงธัญรัตน์ อร่ามเสรีวงศ์)

พิชญ์ธินันท์ จิรัชโยติ : ความชุกของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากขนาดมาตรฐานในคนไทย. (Prevalence of non-standard dose of new oral anticoagulants in Thai patients.) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อาจารย์ นายแพทย์จักรพันธ์ ชัยพรหม, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. พญ.ศิริพร อธิสกุล

วัตถุประสงค์ ศึกษาหาความชุกของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐานในคนไทยและปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการสั่งยาในเวชปฏิบัติ

วิธีการศึกษา ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ค้นหาผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ทุกชนิดและทุกข้อบ่งชี้ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการสั่งยาขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน โดยใช้สถิติการวิจัยชนิดอัตราส่วนแต่มต่อ ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ทุกข้อบ่งชี้จำนวน 445 ราย มีผู้ป่วยร้อยละ 53.26 ที่ได้รับยาในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน เพศหญิงเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการสั่งยาขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน ในขณะที่อายุที่มากกว่า 80 ปี ค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์ระหว่าง 15 ถึง 50 มิลลิลิตรต่อนาทีและโรคร่วมที่มากกว่าหรือเท่ากับสองโรคขึ้นไปเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการสั่งยาของแพทย์อย่างเหมาะสม พบว่าการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกเป็นข้อบ่งชี้ที่มีการใช้ยาต่ำกว่ามาตรฐานสูงสุดถึงร้อยละ 73.90 หากวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านอายุ เพศ น้ำหนัก ค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์ โรคร่วม ต่อการสั่งยาในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน

สรุป ความชุกของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐานในคนไทย พบสูงถึงร้อยละ 53.26 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เป็นอย่างมาก ปัจจัยที่มีอิทธิพล ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์และการมีหลายโรคร่วม

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6074024030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: NOACs, New oral anticoagulants, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran

Pitchayathinan Jiratchayachote : Prevalence of non-standard dose of new oral anticoagulants in Thai patients.. Advisor: Jarkarpun Chaipromprasit, M.D. Co-advisor: Siriporn Athisakul, M.D.

Objective The aim of this study was determined the prevalence and identify factors which associated non-standard dose prescription in routine clinical practice.

Method Patient database form King Chulalongkorn memorial hospital was reviewed, 445 patients who initiated new oral anticoagulant between January 1st, 2017, and December 31st, 2017. We examined the use of a non-standard dose in patients who received new oral anticoagulant for all indications. Factors affected the use of non-standard dose was analyzed by odd ratio, 95% confidence interval, p-value, and logistic regression analysis.

Results Among the 445 patients who received new oral anticoagulant for all indications, 53.26% were non-standard dosed. Factors that impact to underdose were female (Odd ratio 3.73, 95% confidence interval 2.34-5.92, p-value <0.0001) while age greater than 80 years old, Creatinine clearance (CrCl) 15-50 milliliters per minute, and multiple comorbidities were factors that affected the proper prescription. The most number of underdose prescription was found in the indication of deep vein thrombosis prophylaxis (73.90%). There were no statistically significant relationships between age, body weight, CrCl, co-morbidity and non-standard dose in subgroup analysis.

Conclusions In routine clinical practice, the prevalence of non-standard dose of new oral anticoagulants in Thai patients was 53.26% which was much higher than the previous study. Age, CrCl values, female gender, and multiple comorbidities might effect on the non-standard dose prescription.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2018

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์นายแพทย์จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์ และอาจารย์แพทย์หญิงศิริพร อธิสกุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดาและครอบครัว ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

พิชญ์ธินันท์ จิรัชโยติ



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	4
คำถามหลัก	4
คำถามรอง.....	4
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน	4
1.5 กรอบความคิดแนววิจัย	5
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	6
1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย	9
1.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย.....	9
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	20
3.1 รูปแบบการวิจัย	20
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	20

ประชากรที่ศึกษา (Study population)	20
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria).....	20
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากศึกษา (Exclusion criteria)	20
3.3 ขนาดตัวอย่าง	20
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย	21
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	21
วิธีการเก็บข้อมูล	21
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	23
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	23
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	43
5.1 อภิปรายผลการวิจัย	43
5.2 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	46
5.3 ข้อจำกัดในการศึกษา	47
6. รายการอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก.....	53
ภาคผนวก 1	53
ภาคผนวก 2.....	55
ภาคผนวก 3.....	56
ภาคผนวก 4.....	57
บรรณานุกรม.....	58
ประวัติผู้เขียน.....	59

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของประชากร	23
ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนเต้นระริก	36
ตารางที่ 3 ความถี่ของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก และปัจจัยที่มีผลต่อการให้ยาในขนาดต่าง ๆ กัน	38
ตารางที่ 4 แสดงขนาดยาต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดแดงอุดตัน หรือมีภาวะเลือดออกภายหลังได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	41

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 แสดงกระบวนการแข็งตัวของเลือด สลายตัวของลิ่มเลือดและกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละชนิด	12
รูปภาพที่ 2 สัดส่วนผู้ป่วยในแต่ละข้อบ่งชี้ที่ได้รับยาในขนาดต่าง ๆ กัน.....	25
รูปภาพที่ 3 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในแต่ละขนาด.....	26
รูปภาพที่ 4 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกยาแต่ละชนิด (overall).....	28
รูปภาพที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อการสั่งยาในขนาดมาตรฐานหรือขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	29
รูปภาพที่ 6 การเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ระหว่างการรักษา	30
รูปภาพที่ 7 ภาพแสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดออร์โธปิดิกส์	33

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ยาแอสไพรินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงหรือเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด(thromboembolic diseases)(1) เช่น โรคหัวใจห้องบนเต้นระริก (Atrial fibrillation) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) โรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (Deep vein thrombosis), ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (Mechanical prosthetic heart valve) และโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Embolic stroke) เป็นต้น อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันมีปัญหาหลายประการ ได้แก่ ยาแอสไพรินมีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) ต้องปรับยาถึงส่วนใหญ่ชาวเอเชียมีระยะเวลาที่ยาอยู่ในระดับที่อยู่ในช่วงการรักษา (Time in Therapeutic Range)สั้น ผู้ป่วยชาวเอเชียที่ได้รับยาแอสไพรินมีแนวโน้มที่จะมีเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย แม้ว่ายาแอสไพรินนั้นจะได้ระดับการรักษาหรือมีระดับยาต่ำแล้วก็ตาม(2) ระดับยาแอสไพรินมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลในการรักษาสูง(Wide interindividual variability) จึงอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผลเท่าที่ควรหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เช่นภาวะเลือดออก(3) ต่อมา มีการผลิตยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ขึ้นมา เพื่อให้ลดข้อจำกัดของยาแอสไพรินและมีประสิทธิภาพเทียบเท่ายาแอสไพริน ซึ่งยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ (New oral anticoagulants) เหล่านี้ ได้แก่ ยาไรว็อกซาเบน(Rivaroxaban), ดาบิกาทราน(Dabigatran), อะพิซาเบน(Apixaban), อีโดกซาเบน(Edoxaban) ซึ่งจะเห็นได้ว่ายาในกลุ่มนี้มีข้อดีใกล้เคียงกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในอุดมคติ และยาในกลุ่มนี้มีข้อดีกว่ายาแอสไพรินดังต่อไปนี้

1. ออกฤทธิ์เร็วกว่า
2. ความถี่ในการปรับยาค่าและไม่ต้องตรวจระดับยา ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้
3. มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหารน้อย
4. ผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกในสมองน้อยกว่ายาแอสไพริน

จากการศึกษาการป้องกันหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันด้วยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ในผู้ป่วยที่มาผ่าตัดข้อเข่าหรือข้อสะโพก พบว่าประสิทธิภาพของการรักษาตีเทียบเท่ากับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นคือเอโนกซาพาริน(Enoxaparin) และมีความปลอดภัยเนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนเรื่องเลือดออกไม่แตกต่างจากยาเอโนกซาพาริน ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกพบว่า การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่มีประสิทธิภาพลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ไม่แตกต่างจากยาแอสไพริน โดยมีภาวะเลือดออกในสมองน้อยกว่ายาแอสไพริน และในกลุ่มผู้ป่วยที่มี

โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดหรือโรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน การได้ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาวาร์ฟาริน และมีเลือดออกน้อยกว่า นอกจากนี้ข้อดีอีกประการหนึ่งคือไม่ต้องปรับยาและไม่ต้องตรวจระดับยาในเลือด

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่ายาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่จะได้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดเมื่อมีการใช้ยาดังกล่าวในขนาดที่ระบุไว้ตามมาตรฐานตามแนวทางเวชปฏิบัติการให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตันของสมาคมโรคปอดอเมริกัน ปี 2012 (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012)(4) แนวทางการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองปฐมภูมิ (5) แนวทางเวชปฏิบัติที่มีหลักฐานการวิจัย เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่นัดมารับการผ่าตัดข้อสะโพกและข้อเข่า จากสถาบันศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งสหรัฐอเมริกา(6) และแนวทางเวชปฏิบัติการให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจยุโรป (The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal 2018) (7) ต่อมาได้มีการศึกษาขนาดการแข็งตัวของเลือดในขนาดที่ไม่ใช่มาตรฐาน ได้แก่ การศึกษาแซนดัส (XANTUS study) (8) เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนเต้นระริกและได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่ามาตรฐานร้อยละ 8.43 และได้ยาสูงกว่ามาตรฐานร้อยละ 3.40 และพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่ำกว่ามาตรฐานจะมีอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสูง (High thromboembolic rate). ออบิต้า-เอเอฟทู รีจิสตี (ORBIT-AF II Registry)(9) เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความถี่ของการใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐานในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกและความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาด้วยยาในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐานกับผลลัพธ์ทางคลินิก พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาสูงกว่ามาตรฐานร้อยละ 3.4 และสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐาน(ค่าอัตราส่วนอันตรายปรับผลกระทบแล้วเท่ากับ 1.91 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ระหว่าง 1.02 - 3.60 $p = 0.04$) และมีผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่ามาตรฐานร้อยละ 9.4 และสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ค่าอัตราส่วนอันตรายปรับผลกระทบแล้วเท่ากับ 1.26 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.07 - 1.50 $p = 0.007$) การศึกษาของเสี่ยวซี เหยาและคณะ(Xiaoxi Yao, et al.) ศึกษาขนาดการสั่งยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน ร้อยละ 16.24 แบ่งเป็นขนาดสูงกว่ามาตรฐานร้อยละ 4 และขนาดต่ำกว่ามาตรฐานร้อยละ 12 กลุ่มที่ได้รับยาอะพิซาแบนในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด

เลือดสมองมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ค่าอัตราส่วนอันตรายเท่ากับ 4.87 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.3-18.26) ในขณะที่ยาไรวาร์็อกซาแบน (ค่าอัตราส่วนอันตรายเท่ากับ 0.71 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.24-2.09) และยาดาบิกาทราน (ค่าอัตราส่วนอันตรายเท่ากับ 0.92 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.30-2.87) ในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกล้ามเนื้อเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองหรือภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือด (Systemic embolism) มากขึ้น แต่ยาที่สูงกว่ามาตรฐานพบว่ามีเลือดออกรุนแรงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ค่าอัตราส่วนอันตรายเท่ากับ 2.19 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.07-4.46) Chan YH และคณะ(10) ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาไรวาร์็อกซาแบน และดาบิกาทรานเปรียบเทียบกับยาริวาร์พารินในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ภาวะเลือดออกและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยประเทศไต้หวัน มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน โดยได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน(Rivaroxaban) ในขนาดต่ำ (10 ถึง 15 วันละครั้ง) 3,425 ราย (ร้อยละ 87) และได้รับยาดาบิกาทราน (Dabigatran) ในขนาด 110 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง 5,301 ราย (ร้อยละ 90) เปรียบเทียบกับยาริวาร์พารินพบว่าทั้งไรวาร์็อกซาแบนและดาบิกาทรานสามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0004$ และ $p = 0.0006$ ตามลำดับ) ลดภาวะเลือดออกในสมอง ($p = 0.0007$ และ $p = 0.0005$ ตามลำดับ) และลดการเสียชีวิตด้วยสาเหตุต่าง ๆ (All-cause mortality) ($p < 0.0001$ และ $p < 0.0001$ ตามลำดับ) ไม่มีความแตกต่างระหว่างยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด, เลือดออกในสมอง, หัวใจขาดเลือดและอัตราการเสียชีวิต มินซูโซและคณะ(Min Soo Cho, et al.) (11) ได้ศึกษาผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทุกชนิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นระริกที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน จากฐานข้อมูลบริการประกันสุขภาพแห่งชาติ ประเทศเกาหลี ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ร้อยละ 81 ได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานร้อยละ 64.42 พบว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่แต่ละชนิดลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด โดยที่ยาดาบิกาทรานมีค่าอัตราส่วนอันตราย 0.76 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.75-0.81 ยาไรวาร์็อกซาแบนมีค่าอัตราส่วนอันตราย 0.74 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.65-0.83 และยาอะพิซาแบนมีค่าอัตราส่วนอันตราย 0.68 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.59-0.78 ยาดาบิกาทรานและยาอะพิซาแบนลดความเสี่ยงเลือดออกที่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาความชุกเหล่านี้ในประเทศไทย และยังไม่เคยมีการศึกษาถึงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเลือกชนิดยาและขนาดของยาของแพทย์ผู้ทำการรักษา

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก ความสุขของผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากขนาดยามาตรฐาน

คำถามรอง ปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

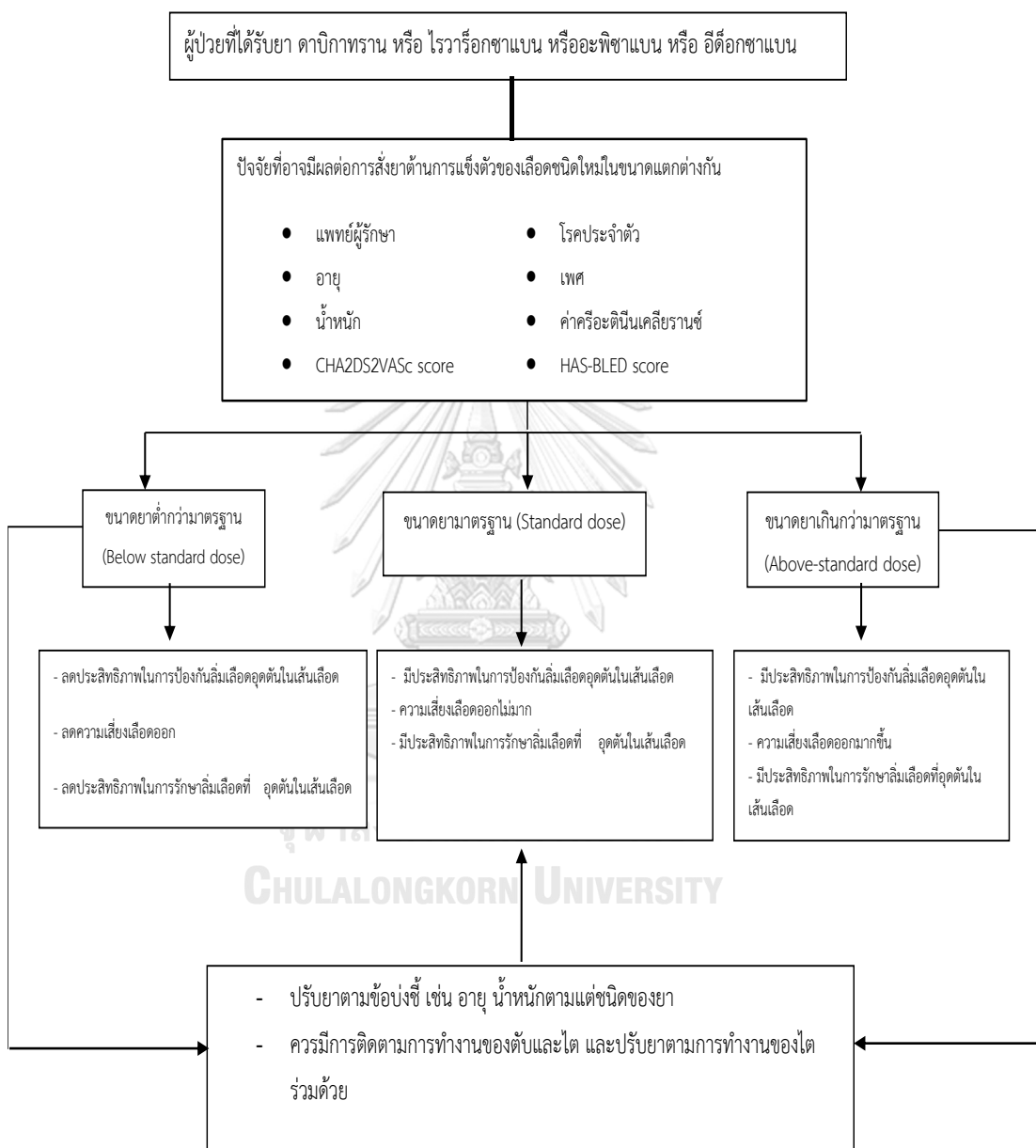
1.3.1 เพื่อให้ทราบถึงความสุขของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากขนาดมาตรฐาน

1.3.2 เพื่อให้ทราบปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน

1.4 สมมติฐาน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดที่แตกต่างจากขนาดยามาตรฐานมีจำนวนน้อย ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมาก ผู้ที่มีคะแนนความเสี่ยงเลือดออกมาก (HASBLED score) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้แพทย์สั่งยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน

1.5 กรอบความคิดแนววิจัย



1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

1.6.1 ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นยาที่สามารถป้องกันหรือลดการแข็งตัวของเลือด ทำให้ยืดเวลาในการแข็งตัวของเลือด

1.6.2 ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน หมายถึงขนาดยาที่สูงหรือต่ำกว่าที่แนะนำไว้ตามแนวทางเวชปฏิบัติการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตันของสมาคมโรคปอดอเมริกัน ปี 2012 (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012) (4) และแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจยุโรป (The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018) หรือในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและไม่ได้รับการปรับลดขนาดยา

1.6.3 Thromboembolic event คือภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด อันได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง (embolic stroke) หรือ ภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือด (systemic emboli)

1.6.4 Creatinine clearance หรือ CrCl-value หรือค่าครีอะตินินเคลียร์แรนซ์ เป็นเครื่องมือชี้วัดทางคลินิก ใช้ประเมินการทำงานของไต ในการศึกษานี้คำนวณจาก Cockcroft-Gault Equation

$$\text{ผู้หญิง (ml/min)} = \frac{(140 - \text{อายุ (ปี)}) \times \text{น้ำหนัก (ก.ก.)} \times 0.85}{72 \times \text{Cr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)}}$$

$$\text{ผู้ชาย (ml/min)} = \frac{(140 - \text{อายุ (ปี)}) \times \text{น้ำหนัก (ก.ก.)}}{72 \times \text{Cr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)}}$$

ระยะโรคไตเสื่อม	glomerular filtration rate level (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)
ระยะที่ 1	≥ 90
ระยะที่ 2	60 – 89
ระยะที่ 3	30 – 59
ระยะที่ 4	15 – 29
ระยะที่ 5	< 15

1.6.5 CHA₂DS₂VASc score (12) เป็นเครื่องมือชี้วัดทางคลินิก ใช้ประเมินความเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนเต้นระริก (Atrial fibrillation or AF) ชนิดที่ไม่ใช้รุมาทิคเพื่อพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolic stroke โดยคะแนนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนนนั้น จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง

การคำนวณคะแนน

	ภาวะ	แต้ม
C	หัวใจล้มเหลวหรือมีการทำงานของหัวใจขณะบีบตัวลดลงในระดับปานกลางถึงรุนแรง	1
H	ประวัติความดันโลหิตสูง	1
A ₂	อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี	2
D	เบาหวาน	1
S ₂	ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง, สมองขาดเลือดชั่วคราว, ภาวะลิ่มเลือดหลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือด(systemic embolism)	2
V	โรคหลอดเลือด คือ เคยมีประวัติภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, โรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย(peripheral artery disease), aortic plaque	1
A	อายุระหว่าง 65–74 ปี	1
Sc	Sex category (เพศหญิง)	1

1.6.6 HAS-BLED score (13)

	ภาวะ	คำอธิบาย	แต้ม
H	Hypertension: (uncontrolled, >160 mmHg systolic)	ความดันโลหิตซิสโตลิก > 160 มิลลิเมตรปรอท	1
A	Abnormal renal function: chronic dialysis, renal transplant, Cr >2.26 mg/dL or >200 μ mol/L	ภาวะไตทำงานผิดปกติ -ภาวะไตอะโลซิสเรื้อรัง -ได้รับการปลูกถ่ายไต -ครีเอตินินในเลือด > 2.26 มิลลิกรัม/ลิตร หรือ \geq 200 ไมโครโมล/ลิตร	1
	Abnormal liver function: Cirrhosis or Bilirubin >2-3 times the upper limit of normal or AST/ALT/AP >3x Normal	ภาวะตับทำงานผิดปกติ -โรคตับเรื้อรัง เช่น โรคตับแข็ง -ค่าบิลิรูบิน มากกว่า 2-3 เท่าของปกติ -AST/ALT/AP มากกว่า 3 เท่าของปกติ	1
S	Stroke	โรคหลอดเลือดสมอง	1
B	Bleeding tendency or predisposition		1
	- history of bleeding - predisposition (anemia)	-มีประวัติเลือดออกหรือ -มีแนวโน้มการเกิดเลือดออก เช่น ภาวะโลหิตจาง	
L	Labile international normalized ratio (Unstable/high INR) (for patients taking warfarin)	- ค่า INR ไม่คงตัวหรือ Time in Therapeutic Range (TTR) < 60%	1
E	Elderly (age greater than 65 years)	ผู้สูงอายุ (อายุ > 65 ปี)	1
D	Prior Alcohol or Drug Usage History (\geq 8 drinks/week)	alcohol abuse (\geq 8 drinksต่อสัปดาห์)	1
	Medication Usage Predisposing to Bleeding: (Antiplatelet agents, NSAIDs)	ประวัติยา (ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือ NSAIDs) หรือ	1

1.6.7 ชนิดของภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก

1.6.7.1 **First diagnosed atrial fibrillation** คือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรก

1.6.7.2 **Paroxysmal atrial fibrillation** คือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เกิดขึ้นและกลับมาเต้นเป็นจังหวะปกติได้เอง ส่วนใหญ่ภายใน 24 ชั่วโมง แต่อาจเป็นนานได้ถึง 7 วัน

1.6.7.3 **Persistent atrial fibrillation** คือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เกิดขึ้นต่อเนื่องนานเกิน 7 วัน หรือไม่สามรถกลับมาเต้นเป็นปกติได้เอง ต้องได้รับการรักษา

1.6.7.4 **Long standing persistent atrial fibrillation** คือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เป็นต่อเนื่องมานานกว่า 1 ปี โดยแพทย์และผู้ป่วยตัดสินใจรักษาให้กลับมาเต้นเป็นปกติ

1.6.7.5 **Permanent atrial fibrillation** คือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เป็นต่อเนื่องมานานกว่า 1 ปี โดยแพทย์และผู้ป่วยตัดสินใจว่าจะไม่พยายามรักษาให้กลับมาเต้นเป็นปกติ

1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1.7.1 ทำให้แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยตระหนักถึงความจำเป็นในการปรับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่

1.7.2 ทำให้ทราบปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการเลือกชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่

1.7.3 ทำให้ทราบปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดที่แตกต่างกัน

1.7.4 นำเอาปัจจัยที่มีผลต่อการให้ยาในขนาดที่ไม่มาตรฐานมาปรับปรุงการรักษาในอนาคต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบชนิดย้อนกลับ (Retrospective Study) ทำให้การเก็บข้อมูลนั้นอาจมีข้อผิดพลาดเรื่องความสมบูรณ์ของข้อมูลในแต่ละราย ทำให้ข้อมูลที่ได้มานั้นอาจจะไม่ครบถ้วน

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ร่างกายมีระบบการสร้างและสลายลิ่มเลือดอย่างสมดุล โดยการทำงานร่วมกันอย่างซับซ้อนระหว่างเกล็ดเลือด ผนังของหลอดเลือด ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและระบบไฟบริน ดังนี้

ช่องทางอินทรินซิก (Intrinsic pathway) เริ่มต้นเมื่อ contact factor ในเลือดสัมผัสกับพื้นผิวสัมผัสของเอ็กซตรีเซลลูลาร์แมตริก (extracellular matrix) ทำให้แฟกเตอร์สิบสองถูกกระตุ้นเป็นแฟกเตอร์สิบสองเอ จากนั้นแฟกเตอร์สิบสองเอจะไปเปลี่ยนแฟกเตอร์สิบเอ็ด ให้เป็นแฟกเตอร์สิบเอ็ดเอและแฟกเตอร์สิบเอ็ดเอจะไปเปลี่ยนแฟกเตอร์เก้าให้เป็นแฟกเตอร์เก้าเอต่อไปตามลำดับ ซึ่งแฟกเตอร์เก้าเอเมื่อรวมกับแฟกเตอร์แปดเอจะสามารถเปลี่ยนแฟกเตอร์สิบเป็นแฟกเตอร์สิบเอ็ดได้

ช่องทางเอกซ์ทรินซิก (Extrinsic pathway) เริ่มจากแฟกเตอร์เจ็ดจะเปลี่ยนเป็นแฟกเตอร์เจ็ดเอเมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือด ต่อมาแฟกเตอร์เจ็ดเอจะจับกับแฟกเตอร์สาม ทำให้แฟกเตอร์เจ็ดเอสามารถเปลี่ยนแฟกเตอร์สิบเป็นแฟกเตอร์สิบเอ แฟกเตอร์สิบเอที่เกิดขึ้นทำงานร่วมกับแฟกเตอร์ห้าเอซึ่งเป็นโคแฟกเตอร์ จะเปลี่ยนแฟกเตอร์สองเป็นแฟกเตอร์สองเอหรือทรอมบิน ทรอมบินจะเปลี่ยนไฟบริโนเจนให้เป็นไฟบริน หลังจากนั้นแฟกเตอร์สิบสามเอทำให้เกิด covalent crosslink ระหว่างไฟบริน ทำให้ได้ลิ่มไฟบรินที่แข็งแรงและตกตะกอนลงมารวมกับเกล็ดเลือด กลายเป็นลิ่มเลือดที่มีความแข็งแรง ดังรูปภาพที่ 1

กระบวนการยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด จะทำหน้าที่ถ่วงดุลการทำงานของกระบวนการสร้างลิ่มเลือด เพื่อไม่ให้เกิดการสร้างลิ่มเลือดมากเกินไป ซึ่งอาจจะทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันระบบไหลเวียนจนเป็นอันตรายได้ เซลล์เอนโดทีเลียลที่สมบูรณ์มีบทบาทสำคัญในกระบวนการนี้โดยจะทำหน้าที่สร้างหรือทำงานร่วมกับตัวยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ซึ่งตัวยับยั้งที่สำคัญในกระบวนการนี้ได้แก่

1. ช่องทางยับยั้งทิสซูแฟกเตอร์ (Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)) โดย TFPI จะจับกับแฟกเตอร์สิบเอ, แฟกเตอร์เจ็ดเอ, แฟกเตอร์สามคอมเพล็กซ์ เพื่อทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ของแฟกเตอร์สิบเอช่วยป้องกันไม่ให้เกิดกระบวนการสร้างลิ่มเลือด

2. แอนตีทรอมบินสาม (Antithrombin III (ATIII))

3. การยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือดโดยโปรตีนซี

ในปัจจุบันโรคที่พบบ่อยและต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด(14) ได้แก่ โรคหัวใจห้องบนเต้นระริกและโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด การที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำนั้นเกิดจากพยาธิสภาพที่แตกต่างกัน การมีลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดงเกิดจากการที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดอยู่เดิม ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic disease) ซึ่งมีการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด แต่การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำจะเกิดในบริเวณที่มี

การไหลเวียนของเลือดช้า มีการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดก่อน หลังจากนั้นจึงจะกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

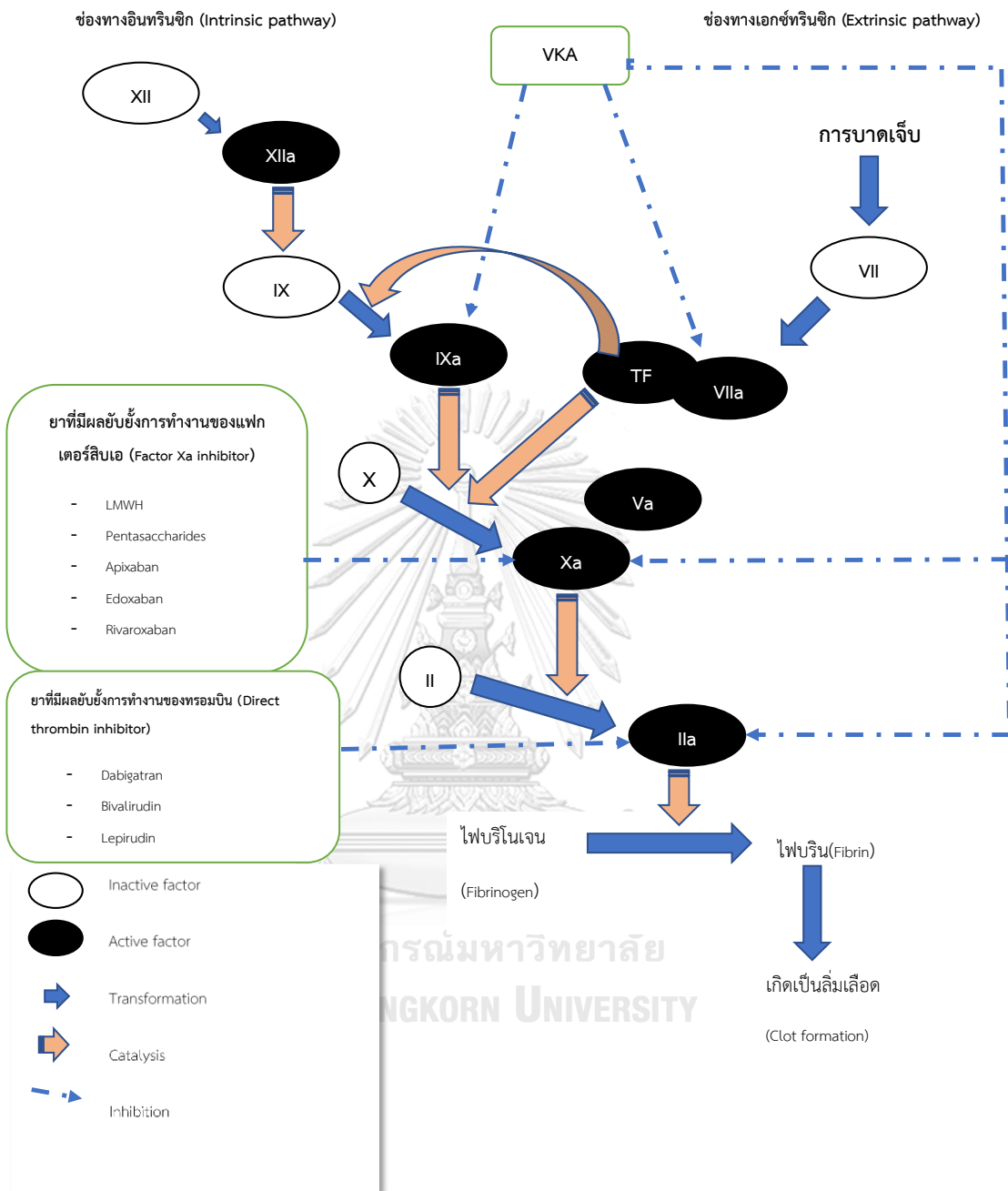
การผ่าตัดหรือการบาดเจ็บต่อหลอดเลือดจะทำให้มีการเปิดเผยออกของทิวซุแฟกเตอร์ (Subendothelial tissue factor) และภาวะที่เลือดในหลอดเลือดดำหยุดนิ่งจะทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดไม่ไหลเวียนออกไปจากตำแหน่งนั้นๆ สิ่งเหล่านี้จะกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดให้เกิดการสร้างลิ่มเลือด การไหลเวียนของทิวซุแฟกเตอร์อนุภาคเล็ก (Circulating TF-bearing microparticles) มีบทบาทสำคัญในการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน ทิวซุแฟกเตอร์อนุภาคเล็กเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (Hypercoagulable state) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน

ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกนั้นจะมีภาวะที่เลือดในหัวใจห้องบนนิ่งร่วมกับการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมที่ผิดปกติและมีภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติไปด้วย ทำให้เกิดมีลิ่มเลือดตามมาได้ พบว่าในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกทั้งชนิด persistent และ paroxysmal จะมีระดับไฟบริโนเจน, ไฟบริน, ดี-ไดเมอร์ (D-dimer) สูงขึ้นในเลือด และผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เคยมีประวัติเป็นโรคอัมพฤกษ์/อัมพาตมาก่อนจะมีทั้งวอนวิลเลบรันด์ (Von Willebrand factor) และทิวซุแฟกเตอร์ (tissue factor) สูงขึ้นในเซลล์เอเทรียม ผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกมีพยาธิสรีระวิทยาการเกิดลิ่มเลือดคล้ายกับในผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism) จึงเป็นที่มาของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งจะสามารถป้องกันการก่อตัวของลิ่มเลือดได้ดีในผู้ป่วยหลอดเลือดดำอุดตันและป้องกันโรคอัมพฤกษ์ อัมพาตในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในอุดมคติ ได้แก่

1. มีประสิทธิภาพดี และปลอดภัย
2. ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร
3. ไม่ต้องตรวจติดตามระดับยา
4. มียาด้านฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้ใช้ได้
5. มีวิธีการใช้โดยการรับประทาน

ยาวาร์ฟารินมีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) ต้องปรับยาถี่ มีความแปรปรวนระหว่างบุคคลในการรักษาสูง (wide interindividual variability) จึงอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผลเท่าที่ควรหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ส่วนใหญ่ชาวเอเชียมีระยะเวลาที่ยาอยู่ในระดับที่อยู่ในช่วงการรักษา (Time in Therapeutic Range) สั้น ผู้ป่วยชาวเอเชียที่ได้รับยาวาร์ฟารินมีแนวโน้มที่จะมีเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย ดังนั้นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่จึงอาจเป็นทางเลือกที่ดี



รูปภาพที่ 1 แสดงกระบวนการแข็งตัวของเลือด สลายตัวของลิ่มเลือดและกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละชนิด

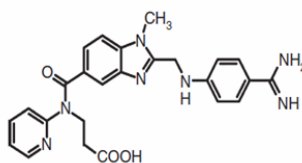
(คัดแปลงจาก Stacy Z. Novel oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement: an update on rivaroxaban (xarelto). P T. 2013;38(1):45-50, Figure 1 และ Christopher Patriquin BHSc, MD, FRCPC, Mark Crowther MD, MSc, FRCPC, in Consultative Hemostasis and Thrombosis (Third Edition), 2013.

ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ แบ่งตามการออกฤทธิ์เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

1. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทรอมบิน(Thrombin) โดยตรง ได้แก่ ยาดาบิกาทราน
2. ยาที่เป็นตัวยับยั้งสิบเอ (Factor Xa) ได้แก่ ยาโรวาร็อกซาแบน อะพิซาแบน และอีต็อกซาแบน

Dabigatran etexilate

สูตรทางเคมี C₂₅H₂₅N₇O₃ (15)



ดาบิกาทราน อีเท็กซิเลท (Dabigatran etexilate) เป็นสารประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ (Prodrug) มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability) เพียงร้อยละ 3-7 เท่านั้นสารประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์นี้ต้องถูกเปลี่ยนเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ (Active compound) โดยเอสเทอเรส (Esterases) ยาดาบิกาทรานจะมีความสามารถในการจับกับทรอมบินสูงและจะจับกับทรอมบินแบบผันกลับได้ ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ 14-17 ชั่วโมง ภายหลังจากรับประทานยา ระดับยาออกฤทธิ์สูงสุดใน 2-3 ชั่วโมง ยาถูกขับออกทางไตร้อยละ 80(16)

จาก RE-LY trial เป็น Prospective randomized control trial มีประชากรในการศึกษานี้ 18,113 คน เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาดาบิกาทราน (Dabigatran) 110 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง ดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง และวาร์ฟารินในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและ Systemic emboli ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนเต้นระริก ติดตามผู้ป่วยไปสองปี พบว่าดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัมลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและ systemic emboli ได้ดีกว่าดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัมและวาร์ฟาริน เนื่องจากไปลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออก (Hemorrhagic stroke) เป็นหลัก และพบว่าการให้ดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้ไม่แตกต่างจากวาร์ฟาริน ในด้านความเสี่ยงเลือดออกนั้น พบว่าดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม เลือดออกน้อยกว่าวาร์ฟารินและดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม โดยทั้งดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัมและวาร์ฟารินมีความเสี่ยงเลือดออกไม่แตกต่างกัน แต่ทั้งดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัมและ 110 มิลลิกรัม มีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกในสมองน้อยกว่ายา

วาร์ฟาริน โดยที่ดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม มีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกนอกสมอง (Extracranial bleeding) มากกว่ายา วาร์ฟาริน (17)

RE-NOVATE(18) เป็นการศึกษา Randomized, double-blind study ผู้ป่วย 3,494 คนที่จะมาผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก จะได้รับยาดาบิกาทราน 220 มิลลิกรัม (n=1157) หรือ 150 มิลลิกรัม (1174) วันละครั้ง โดยเริ่มลดยาลงครึ่งหนึ่งและเริ่มยาหลังผ่าตัด 1-4 ชั่วโมง หรือฉีดอิน็อกซาพาริน (Enoxaparin) ขนาด 40 มิลลิกรัมวันละครั้ง และฉีดยาต่อเนื่องวันละครั้ง ติดตามไป 28-35 วัน พบว่าดาบิกาทรานมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาอิน็อกซาพาริน ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism) ภายหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก โดยภาวะเลือดออกที่รุนแรงไม่แตกต่างกัน

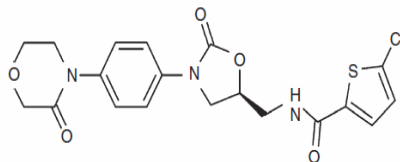
RENOVATE II (19) เป็นการศึกษาที่ต่อเนื่องมาจาก RE-NOVATE เป็นการศึกษา Randomized double-blind study ประเมินการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism) และอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน พบว่าดาบิกาทรานสามารถลดการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันและอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันได้ดีกว่าอิน็อกซาพาริน โดยที่ภาวะเลือดออกและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน

RE-MODEL(20) เป็นการศึกษา Randomized, double blind study เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาดาบิกาทรานและยาอิน็อกซาพารินในการป้องกันหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism (VTE)) ในผู้ป่วยที่มาทำการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า จำนวน 2,076 คน ผู้ป่วยได้รับยา 6-10 วัน ติดตามการรักษาไป 3 เดือน พบว่า ดาบิกาทราน 220 มิลลิกรัม หรือ 150 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการป้องกันหลอดเลือดดำอุดตันได้เทียบเท่ากับยาอิน็อกซาพาริน

RECOVER(21) เป็นการศึกษา Randomized, double-blind, non-inferiority trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาดาบิกาทราน (Dabigatran) และวาร์ฟารินในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลัน (Acute venous thromboembolism) โดยผู้ป่วยจะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทางหลอดเลือดดำก่อนเฉลี่ยที่ 9 วัน แบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งได้ดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง เทียบกับกลุ่มที่สองได้ ยาวาร์ฟาริน โดยรักษาระดับ International Normalized Ratio (INR) 2-3 วัดผลการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันและอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันที่ 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดดำอุดตันในกลุ่มที่ได้ดาบิกาทราน คิดเป็นร้อยละ 2.4 กลุ่มวาร์ฟารินคิดเป็นร้อยละ 2.1 อัตราความเสี่ยงอันตราย (Hazard ratio) ของยาดาบิกาทราน เป็น 1.1 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.65 - 1.84) ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดาบิกาทรานเปรียบเทียบกับวาร์ฟารินในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันไม่แตกต่างกัน

Rivaroxaban

สูตรทางเคมี 5-chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]thiophene-2-carboxamide(15)



ยาไรวาร์อกซาแบน (Rivaroxaban) มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability) ที่ดีที่สุดในกลุ่ม โดยเมื่อรับประทานร่วมกับอาหารจะมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ร้อยละ 80-100 และหากไม่ได้รับประทานร่วมกับอาหารจะมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ลดลงเป็นร้อยละ 66 ยานี้รับประทานเพียงวันละครั้ง ออกฤทธิ์ได้ทันทีหลังรับประทานยา เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์จำเพาะโดยจับกับปัจจัยที่สิบเอ็ดโดยตรง โดยไม่ต้องใช้โคแฟกเตอร์ (Cofactor) อย่างแอนติทรอมบินทรี (Antithrombin III) โดยยับยั้งการทำงานของปัจจัยที่สิบเอ็ดและโปรทรอมบินเนส (Prothrombinase) ยานี้ไม่มีผลโดยตรงต่อการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด แต่มีผลทางอ้อมคือยับยั้งการทำงานของปัจจัยที่สิบเอ็ดทำให้สร้างทรอมบินไม่ได้ มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 7-11 ชั่วโมง ภายหลังรับประทานยาจะออกฤทธิ์สูงสุดที่ 2-4 ชั่วโมง เมตาบอลิท์ของยาถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 30 หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ตั้งแต่ระดับปานกลางหรือรุนแรง

ROCKET-AF (22) เป็น Randomized double blind control trial เปรียบเทียบระหว่างยาไรวาร์อกซาแบนและยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนเต้นระริกชนิดที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (Non-valvular AF) ที่เคยมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรืออย่างน้อยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเป็นโรคหลอดเลือดสมองในอนาคตอย่างน้อยสองปัจจัยเสี่ยง มีประชากรในการศึกษานี้มากกว่า 14,269 คน ติดตามการรักษาไปผลการศึกษาพบว่ายาไรวาร์อกซาแบนสามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและ Systemic emboli ได้ ไม่แตกต่างจากยาวาร์ฟาริน และความเสี่ยงเรื่องเลือดออกโดยรวมไม่แตกต่างจากยาวาร์ฟาริน แต่ยาไรวาร์อกซาแบนมีความเสี่ยงเลือดออกในสมอง โรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกหรือภาวะเลือดออกร้ายแรง (Fatal bleeding) น้อยกว่ายาวาร์ฟาริน

RECORD 1 (23) เป็นการศึกษาแบบ Randomized double blind control trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของระหว่างยาไรวาร์อกซาแบน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาอีโนอกซาพาริน 40 มิลลิกรัม ฉีดวันละครั้ง ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 35 วัน (31-39 วัน) ประเมินผลในการป้องกันหลอดเลือดอุดตัน ภายหลังจากผ่าตัดข้อสะโพก พบว่ายาไรวาร์อกซาแบนขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีประสิทธิภาพในการป้องกันหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มาผ่าตัด

เปลี่ยนข้อสะโพกและดีกว่าการใช้ยาอีโนกซาพาริน 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยที่ความปลอดภัยของยาทั้งสองตัวไม่แตกต่างกัน

RECORD 2 (24) เป็นการศึกษาแบบ Randomized double blind controlled trial ศึกษาต่อเนื่องจาก RECORD 1 โดยให้ยาโรวาร็อกซาแบน ขนาด 10 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 31-39 วัน เทียบกับยาอีโนกซาพาริน 40 มิลลิกรัมฉีดวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 10-14 วัน เพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในหลอดเลือดดำหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก ติดตามไป 30-35 วันภายหลังจากได้รับยาขนาดสุดท้าย พบว่าการให้ยาโรวาร็อกซาแบนในระยะเวลาที่นานขึ้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันหลอดเลือดอุดตันที่ดีกว่าการใช้ยาอีโนกซาพารินในระยะสั้น

RECORD 3 (25) เป็นการศึกษาแบบ Randomized, double blind trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาโรวาร็อกซาแบน 10 มิลลิกรัม เทียบกับอีโนกซาพาริน 40 มิลลิกรัม ฉีดวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 10-14 วัน ในการป้องกันหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยที่มาผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า ติดตามการรักษา 30-35 วัน ภายหลังจากได้รับยาขนาดสุดท้าย พบว่ายาโรวาร็อกซาแบนมีประสิทธิภาพในการป้องกันหลอดเลือดดำอุดตันที่ดีกว่ายาอีโนกซาพาริน ความเสี่ยงเลือดออกไม่แตกต่างกัน

RECORD 4 (Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) (26) วิทยาลัยอายุรแพทย์ทรวงอกแห่งสหรัฐอเมริกา(The American College of Chest Physicians) แนะนำว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าควรได้รับยาป้องกันหลอดเลือดดำอุดตันอย่างน้อย 10 วัน (Grade 1A recommendation) เพื่อลดอัตราการนอนโรงพยาบาล การศึกษานี้เป็น Multicentre, randomised, double blind trial คิดว่าการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยนอกอาจจะมีประโยชน์ พบว่าโรวาร็อกซาแบน 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 10-14 วันมีประสิทธิภาพในการป้องกันหลอดเลือดดำอุดตันที่ดีกว่าการใช้ยาอีโนกซาพาริน 30 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง

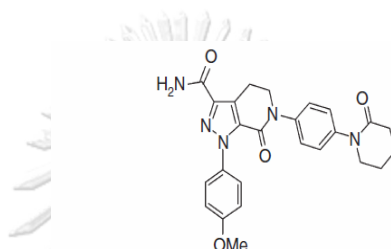
EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-Extension(27), EINSTEIN-PE(28)

เป็นการศึกษา Open-label, randomized, event-driven, noninferiority เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างโรวาร็อกซาแบน (15มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้เป็น 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง) และอีโนกซาพาริน 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังตามด้วยยาออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) โดยรักษาระดับ INR 2-3 เป็นระยะเวลา 3, 6, หรือ 12 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน พบว่าผลของการเกิดหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันซ้ำหรือโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดไม่แตกต่างกัน ระหว่างในกลุ่มที่ได้ยาโรวาร็อกซาแบนและกลุ่มที่ได้ยาอีโนกซาพาริน (Enoxaparin)/Vitamin K antagonist EINSTEIN-PE พบว่าการให้ยาโรวาร็อกซาแบนเทียบกับอีโนกซาพารินแล้วตามด้วยยาออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดร่วมกับมีหรือไม่มีหลอดเลือดดำอุดตัน

ในชั้นลึก ไม่มีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพในการลดการกลับเป็นซ้ำของการเกิดหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันหรือโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด และอัตราการตายที่สัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด ยาไรวาร์็อกซาแบนอาจมีประโยชน์ทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัย ใช้ง่ายไม่ต้องการเปลี่ยนยาระหว่างการรักษานอกจากนี้ยังไม่ต้องตรวจเลือดซ้ำ ๆ เพื่อติดตามระดับยาในเลือดอีกด้วย

Apixaban

สูตรทางเคมี C₂₅H₂₅N₅O₄(15)



Apixaban มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability) ร้อยละ 50-60 ต้องรับประทานวันละสองครั้ง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์จำเพาะโดยจับกับปัจจัยที่สิบเอ็ดโดยตรง ยับยั้งการทำงานของปัจจัยที่สิบเอ็ดค่าครึ่งชีวิต 8-24 ชั่วโมง ภายหลังรับประทานยาจะออกฤทธิ์สูงสุดที่ 1-2 ชั่วโมง ยาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ร้อยละ 27 หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง

ARISTOTLE trial เป็นการศึกษาแบบ Randomized, double blind trail ผู้ป่วยจำนวน 18,201 ราย มีโรคหัวใจห้องบนเต้นระริก และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างน้อย 1 ข้อ เปรียบเทียบระหว่างยาอะพิซาแบน 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้งกับยาอวาร์ฟาริน ติดตามผู้ป่วยไปทั้งหมด 1.8 ปี พบว่ายาอะพิซาแบนสามารถลดโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองและ systemic emboli ได้ดีกว่ายาอวาร์ฟาริน (อัตราส่วนอันตราย 0.79 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.66 - 0.95 $P < 0.001$ for noninferiority; $P = 0.01$ for superiority) โดยลดทั้งโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (Ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออก (อัตราส่วนอันตราย 0.51 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.35 - 0.75, $P < 0.001$) ลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุ (All cause mortality rate) ได้ดีกว่ายาอวาร์ฟาริน (อัตราส่วนอันตราย 0.89 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.80 - 0.99, $P = 0.047$)(29)

ADVANCE 1 (30) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาอะพิซาแบนขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง เทียบกับอินีอ็อกซาพาริน 30 มิลลิกรัม ฉีดวันละสองครั้ง ระยะเวลาในการให้ยา 10-14 วัน ผลการศึกษาพบผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน, ลิ่มเลือด

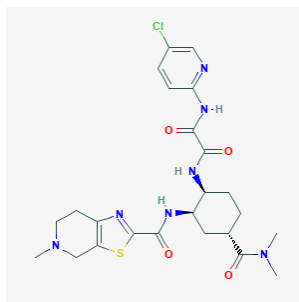
อุดตันในปอดในกลุ่มที่ได้รับยาอะพิซาแบน 104 คนใน 1157 คน (ร้อยละ 9) และกลุ่มที่ได้รับยาอีนีอกซาพาริน 100 คน ใน 1130 คน (ร้อยละ 8.8) (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.02 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.78 - 1.32; P=0.06 for non-inferiority) จึงไม่สามารถบอกได้ว่ายาอะพิซาแบนไม่ด้อยกว่ายาอีนีอกซาพารินในการป้องกันหลอดเลือดส่วนลึกอุดตันในผู้ป่วยที่มาทำการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า การศึกษานี้มีการตีความผลลัพธ์ระหว่างการทดลองทางคลินิกที่แตกต่างกัน อาจเป็นไปได้คืออัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังผ่าตัดลดลงอาจเป็นเพราะเทคนิคการผ่าตัดที่ดีขึ้นและการดูแลผู้ป่วยรวมถึงการให้กำลังใจผู้ป่วยในการเดินเร็วกว่าที่เคยผ่าตัดมาก่อนหน้านี้แล้ว ผลการวิจัยของเราสนับสนุนว่าการให้ยาที่ยังยั้งการทำงานของปัจจัยที่สิบเอมีประสิทธิภาพและมีความเสี่ยงต่อการเลือดออกต่ำ

ADVANCE 2 (31) เป็นการศึกษา Multicenter, randomized, double blind ศึกษาประสิทธิภาพของยาอะพิซาแบนขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง เทียบกับอีนีอกซาพาริน 40 มิลลิกรัม ฉีดใต้ชั้นไขมันวันละครั้ง ระยะเวลาในการให้ยา 10-14 วัน ผลการศึกษาพบผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันหรือลิ่มเลือดอุดตันในปอดในกลุ่มที่ได้รับยาอะพิซาแบน 147 คนใน 976 คน (ร้อยละ 15) และในกลุ่มที่ได้รับยาอีนีอกซาพาริน 243 คน ใน 997 คน (ร้อยละ 24) (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 0.62 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.51-0.74 p<0.0001 การลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (Absolute risk reduction) 9.3% ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 5.8-12.7) สรุปรายหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าและได้รับยาอะพิซาแบน 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้งมีประสิทธิภาพในการป้องกันหลอดเลือดอุดตันที่ดีกว่าการใช้อีนีอกซาพาริน นอกจากนี้ยังไม่เพิ่มความเสี่ยงเรื่องเลือดออกอีกด้วย

AMPLIFY (32) เป็นการศึกษา Randomized, double blind เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลัน (Acute Venous Thromboembolism) ของอะพิซาแบนขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ตามด้วย 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้งเป็นระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มการรักษามาตรฐาน กล่าวคือได้รับยาอีนีอกซาพาริน 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมงเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 วันและเริ่มวาร์ฟารินไปพร้อม ๆ กัน ให้ยาไปเป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยรักษาระดับ INR ให้ได้ 2-3 ผลการศึกษาพบว่าการรักษาหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับยาอะพิซาแบนไม่ด้อยกว่าการรักษามาตรฐาน และมีความเสี่ยงเลือดออกต่ำกว่า

Edoxaban

สูตรเคมี C₂₄H₃₀ClN₇O₄S(15)



อีโดกซาแบน (Edoxaban) มีชีวปริมาณออกฤทธิ์อยู่ที่ร้อยละ 62 เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์จำเพาะโดยจับกับปัจจัยที่สิบเอ็ดโดยตรง โดยยับยั้งการทำงานของปัจจัยที่สิบเอ็ดค่าครึ่งชีวิต 5-11 ชั่วโมง ภายหลังรับประทานยาจะออกฤทธิ์สูงสุดที่ 1-2 ชั่วโมงถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 50

ENGAGE AF-TIMI 48 การศึกษาเป็น Randomized, double blind ประชากรในการศึกษา 21,105 คน เปรียบเทียบระหว่างอีโดกซาแบนและยาวาร์ฟาริน ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนเต้นระริก ติดตามการรักษา 2.8 ปี พบว่ายานอีโดกซาแบนทั้งขนาดสูง (60 มิลลิกรัม) สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและ Systemic emboli ได้เทียบเท่ากับยาวาร์ฟาริน (อัตราส่วนอันตราย 0.79 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.63 - 0.99 $P < 0.001$ for noninferiority) และยานอีโดกซาแบนในขนาดสูงสามารถป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้ดีกว่ายาวาร์ฟาริน ($P = 0.02$ for superiority) ส่วนความเสี่ยงเลือดออก พบว่ายาวาร์ฟารินมีความเสี่ยงเลือดออกร้อยละ 3.43 ต่อปี ขณะที่ยานอีโดกซาแบน ขนาด 60 มิลลิกรัมมีความเสี่ยงเลือดออก ร้อยละ 2.75 ต่อปี (อัตราส่วนอันตราย 0.80 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.71 - 0.91 $P < 0.001$) ยานอีโดกซาแบนขนาด 30 มิลลิกรัมมีความเสี่ยงเลือดออก ร้อยละ 1.16 ต่อปี (อัตราส่วนอันตราย 0.47 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 0.41 - 0.55 $P < 0.001$) กรณีโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกพบว่าโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในกลุ่มยารวาร์ฟารินคิดเป็นร้อยละ 0.47 ต่อปี ในขณะที่ยานอีโดกซาแบนขนาดสูงและขนาดต่ำเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออก ร้อยละ 0.26 และ 0.16 ตามลำดับ(33)

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบชนิดการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Study population)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และเป็นผู้ที่ได้เข้ารับการตรวจในโรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์ ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ได้แก่ ดาบิคาทราแนน (Dabigatran)

หรือไรวาร็อกซาแบน (Rivaroxaban) หรืออะพิซาแบน (Apixaban)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรออกจากศึกษา (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีแผนการที่จะได้รับยา แต่ตามจริงไม่ได้ยา

3.3 ขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-p)}{d^2}$$

โดยที่ Proportion (p) = 0.15

Error(d) = 5%

α = 0.05

Calculated sample size = 207 คน

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

3.4.1 ค้นหารายชื่อผู้ป่วยและเลขประจำตัวของโรงพยาบาลที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 จากศูนย์สารสนเทศของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

3.4.2 ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยจากข้อ 1 เพื่อคัดกรองหาผู้เข้าร่วมการศึกษาโดยใช้ Inclusion และ Exclusion criteria ดังกล่าวข้างต้น

3.4.3 กรอกข้อมูลผู้ป่วยในแบบบันทึกข้อมูลวิจัย โดยการ ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ผลการตรวจทางรังสีวิทยาและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ผ่านทางระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล

3.4.4 นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ผลวิจัย

3.5 การรวบรวมข้อมูล

วิธีการเก็บข้อมูล

3.5.1 ค้นหารายชื่อของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดดาบิกาทราน (Dabigatran) หรือไรวาร็อกซาแบน (Rivaroxaban) หรืออะพิซาแบน (Apixaban) ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากศูนย์สารสนเทศของโรงพยาบาล

3.5.2 เมื่อได้ข้อมูลยา ชื่อผู้ป่วยและเลขประจำตัวโรงพยาบาล (Hospital number) ของผู้ป่วย จะใช้เลขประจำตัวโรงพยาบาลของผู้ป่วยเพื่อค้นหาเวชระเบียนและทำการทบทวนเวชระเบียนต่อไป

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.6.1 ข้อมูลเชิงลักษณะ แสดงเป็นความถี่และร้อยละ วิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้ Chi-squared test หรือ Fisher's exact test

3.6.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ค่ากลาง พิสัยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.6.3 ข้อมูลของชนิดและขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ได้ ในแต่ละข้อบ่งชี้อ้างอิงจากแนวทางเวชปฏิบัติการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตันของสมาคมโรคปอดอเมริกัน ปี 2012 (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012)(4) แนวทางการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองปฐมภูมิ (5)

แนวทางเวชปฏิบัติที่มีหลักฐานการวิจัย เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในผู้ป่วยที่นัดมารับการผ่าตัดข้อสะโพกและข้อเข่าจากสถาบันศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งสหรัฐอเมริกา (6) และแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจยุโรป (The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018)

3.6.4 การวิเคราะห์ข้อมูลจะทำการจัดหมวดหมู่ในการวิเคราะห์ข้อมูลออกเป็นกลุ่มที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีการเต้นของหัวใจห้องบนระริก การรักษาหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันหรือโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด และการป้องกันหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดข้อเข่าหรือข้อสะโพก

3.6.5 วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐาน โดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยของโลจิสติก (Logistic regression analysis) แสดงเป็นค่าแต้มต่อ ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และค่าพี (p-value) ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติถ้าค่าพิน้อยกว่า 0.05

3.6.6 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้ STATA เวอร์ชัน 13

บทที่ 4 ผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ลักษณะทางประชากรในการศึกษา (ตารางที่ 1)

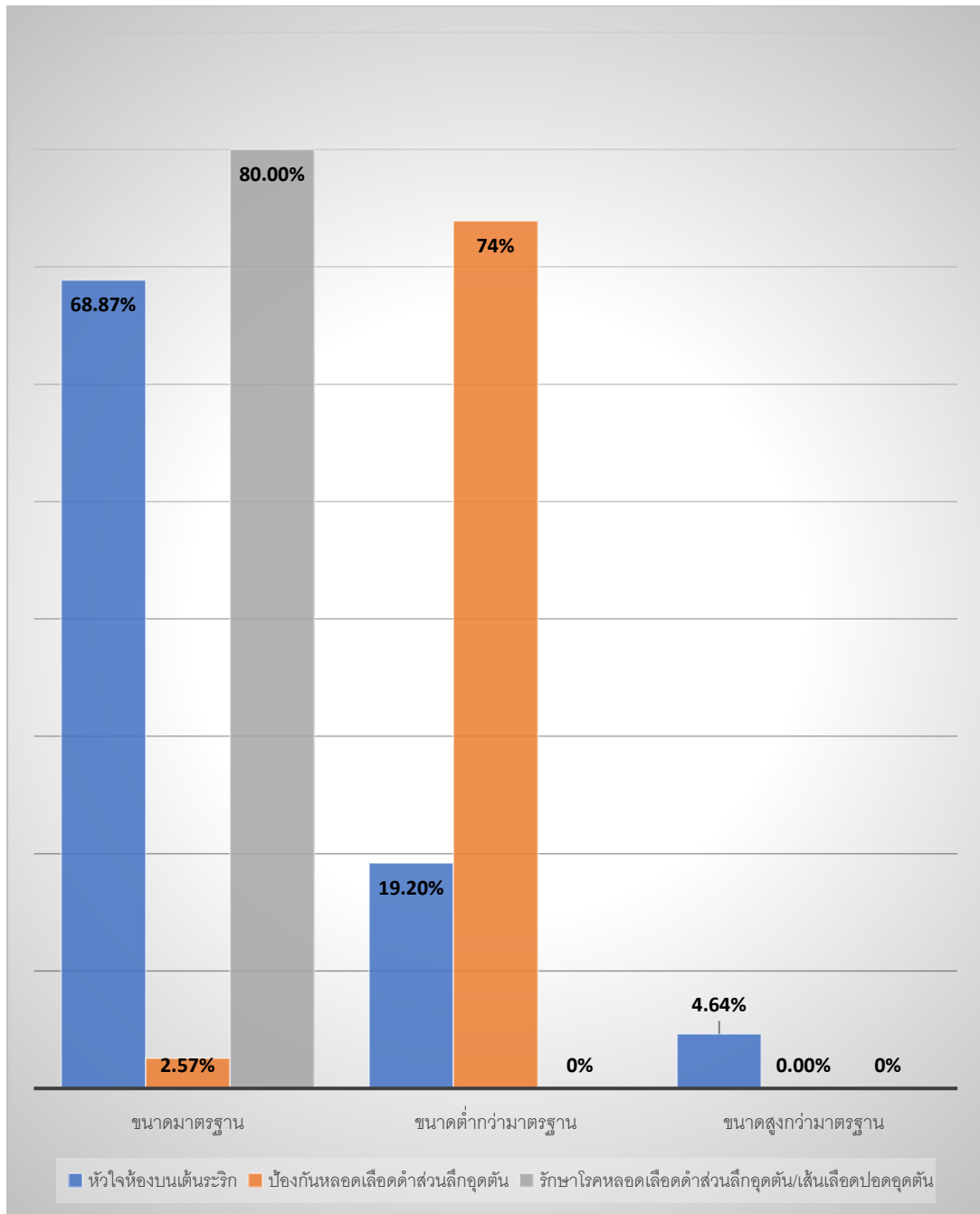
ค้นหาข้อมูลผู้ป่วยจากระบบสารสนเทศในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจำนวน 445 คน ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ 370 คน (ร้อยละ 83.14) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน จำนวน 207 ราย ผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกจำนวน 151 ราย ผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดปอดอุดตัน 6 ราย ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน 5 ราย และผู้ป่วยที่มีทั้งหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันและเส้นเลือดปอดอุดตัน 3 ราย

ผู้ป่วย 123 รายได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างถูกข้อบ่งชี้และในขนาดที่ถูกต้องเหมาะสม คิดเป็นร้อยละ 27.64 ผู้ป่วย 75 ราย ได้รับยานอกข้อบ่งชี้ (Off label use) (ร้อยละ 16.85) ผู้ป่วย 7 รายได้รับยาสูงกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 7) ผู้ป่วย 230 รายได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 51.69) และมีผู้ป่วย 4 ราย ที่มีข้อห้ามในการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่มนี้ ผู้ป่วย 8 รายมีข้อมูลไม่เพียงพอในการประเมิน ดังแสดงดังรูปภาพที่ 2 และ 3

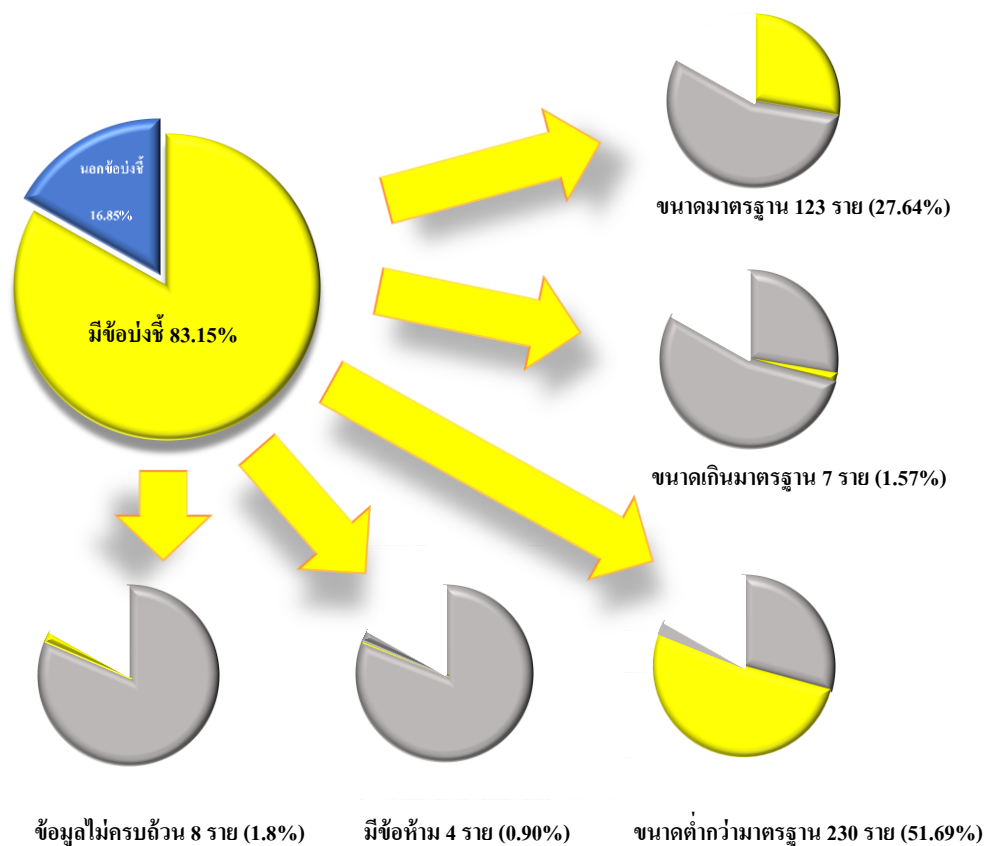
ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของประชากร

ลักษณะพื้นฐานของประชากร (จำนวน 445 ราย)	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	70.16 \pm 12.79
อายุน้อยกว่า 65 ปี จำนวน (%)	125 (28.09)
อายุระหว่าง 65 – 75 ปี จำนวน (%)	164 (36.85)
อายุมากกว่า 75 ปี จำนวน (%)	156 (35.05)
เพศหญิง, จำนวน (%)	284(63.82)
น้ำหนัก(กิโลกรัม) ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	64.85(13.41)
ค่าครีเอตินินเคลียร์แรนซ์ (มิลลิลิตรต่อนาที), จำนวน (%)	
0 - 15	0(0)
15 – 30	30 (6.74)
30 – 50	101(22.70)
50 – 80	154 (34.61)
>80	146 (32.81)
ข้อมูลไม่ครบ	14(3.14)

ตารางที่ 1 (ต่อ) ลักษณะพื้นฐานของประชากร	
โรคร่วม	
โรคหัวใจขาดเลือด	49(11.01)
โรคหัวใจล้มเหลว	37(8.31)
โรคเบาหวาน	122(27.42)
ความดันโลหิตสูง	286(64.27)
ชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่	
อะพิซาแบน จำนวน(%)	224(50.33)
ดาบิกาทราน จำนวน(%)	104(23.37)
ไรวาร็อกซาแบน จำนวน(%)	117(26.29)
ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่	
1. ป้องกันหลอดเลือดส่วนลึกอุดตัน ในผู้ป่วยออร์โธปิดิกส์ที่มารับการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพก จำนวน (%)	207(46.52)
2. หัวใจห้องบนเต้นระริก จำนวน (%)	151(33.93)
3. โรคลิ้มเลือดอุดตันในปอด จำนวน (%)	6(1.35)
4. โรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน จำนวน (%)	5(1.12)
5. โรคลิ้มเลือดอุดตันในปอด และ โรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน จำนวน (%)	3(0.67)
6. ใช้ยานอกข้อบ่งชี้ จำนวน (%)	75(16.85)



รูปภาพที่ 2 สัดส่วนผู้ป่วยในแต่ละข้อบ่งชี้ที่ได้รับยาในขนาดต่าง ๆ กัน



รูปภาพที่ 3 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในแต่ละขนาด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ (รูปภาพที่ 4)

4.2.1 ยาอะพิซาแบน

ผู้ป่วย 225 ราย ได้รับยาอะพิซาแบน (ร้อยละ 50.56)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกใช้ยาอะพิซาแบน ได้แก่

1. อายุระหว่าง 65-75 ปี (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 1.84 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.02-3.36 $p = 0.044$)
2. น้ำหนักมากกว่า 60 กิโลกรัม (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 1.68 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.13-2.47 $p = 0.009$)
3. ค่าครีเอตินินเคลียร์รานซ์ตั้งแต่ 50 มิลลิลิตรต่อนาที (ค่าครีเอตินินเคลียร์รานซ์ 50-80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 2.46 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.08-5.61)

$p=0.032$ และค่าครีอะตินีนเคลียร์รานซ์ที่มากกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 2.38
ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.05-5.41 $p=0.038$)

4.2.2 ยาโรวาร็อกซาแบน

ผู้ป่วย 115 ราย ได้รับยาโรวาร็อกซาแบน (ร้อยละ 25.84)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกยานี้ ได้แก่

1. น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 2.26 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.46-3.52 $p < 0.0001$)
2. ครีอะตินีนเคลียร์รานซ์มากกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิลิตรต่อนาที (ค่าครีอะตินีนเคลียร์รานซ์ 50-80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.20 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.09-0.47 $p < 0.0001$ และค่าครีอะตินีนเคลียร์รานซ์มากกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.33 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.15-0.74 $p=0.007$)
3. ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยที่ทำให้แพทย์ไม่เลือกใช้นี้ (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.47 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.24-0.93 $p = 0.03$)

4.2.3 ยาตาบิกาทราน

ผู้ป่วย 104 รายได้ยาตาบิกาทราน (ร้อยละ 23.37) พบว่าหากผู้ป่วยมีโรคร่วมตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไปแล้ว แพทย์จะเลือกสั่งยาตาบิกาทราน (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 1.84 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.07-3.16 $p = 0.027$)

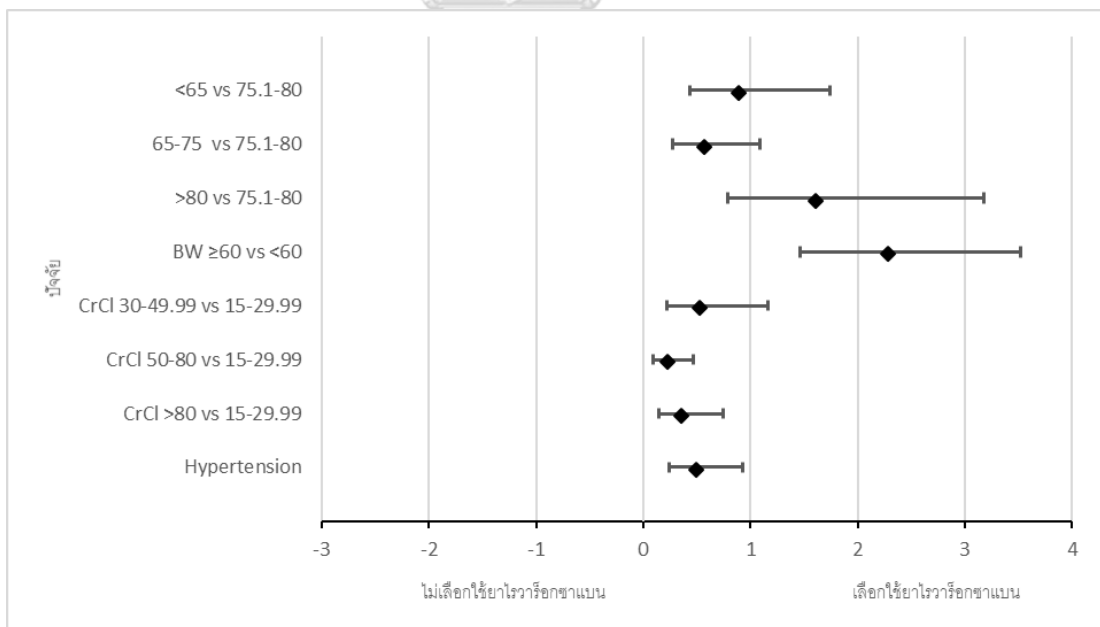
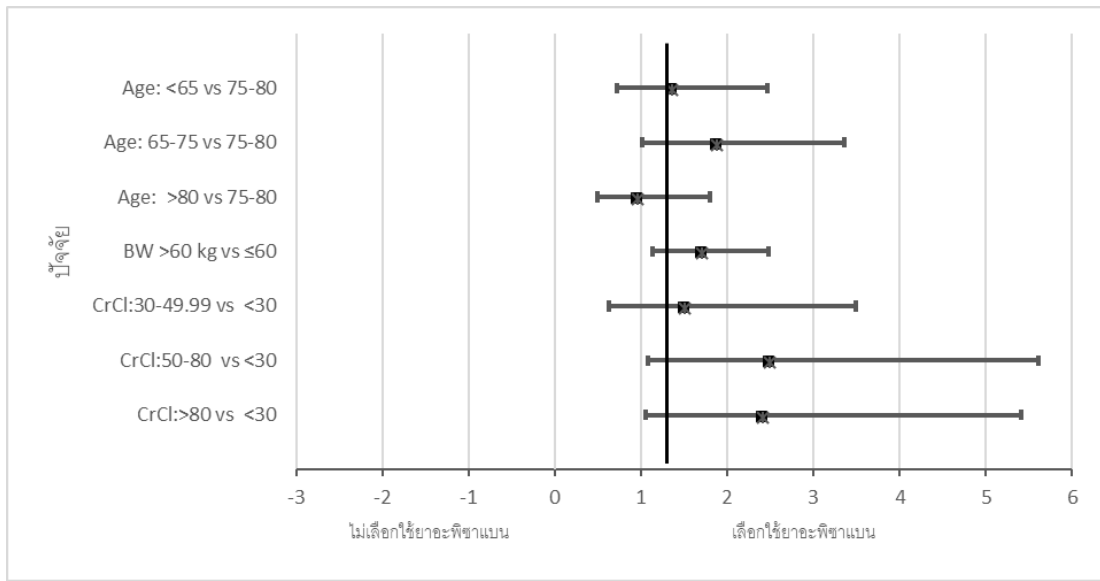
4.3 ปัจจัยที่ส่งผลให้แพทย์เลือกสั่งยาในขนาดมาตรฐาน (รูปภาพที่ 5) ได้แก่

1. อายุมากกว่า 80 ปี (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.33 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.17-0.65 $p = 0.001$)
2. ค่าครีอะตินีนเคลียร์รานซ์ 15-50 มิลลิลิตรต่อนาที (ค่าครีอะตินีนเคลียร์รานซ์ 15-30 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.23 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.08-0.69 $p = 0.008$ และค่าครีอะตินีนเคลียร์รานซ์ 30-50 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.37 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.20-0.67 $p=0.001$)
3. โรคร่วมตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.11 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.06-0.21 $p < 0.0001$)

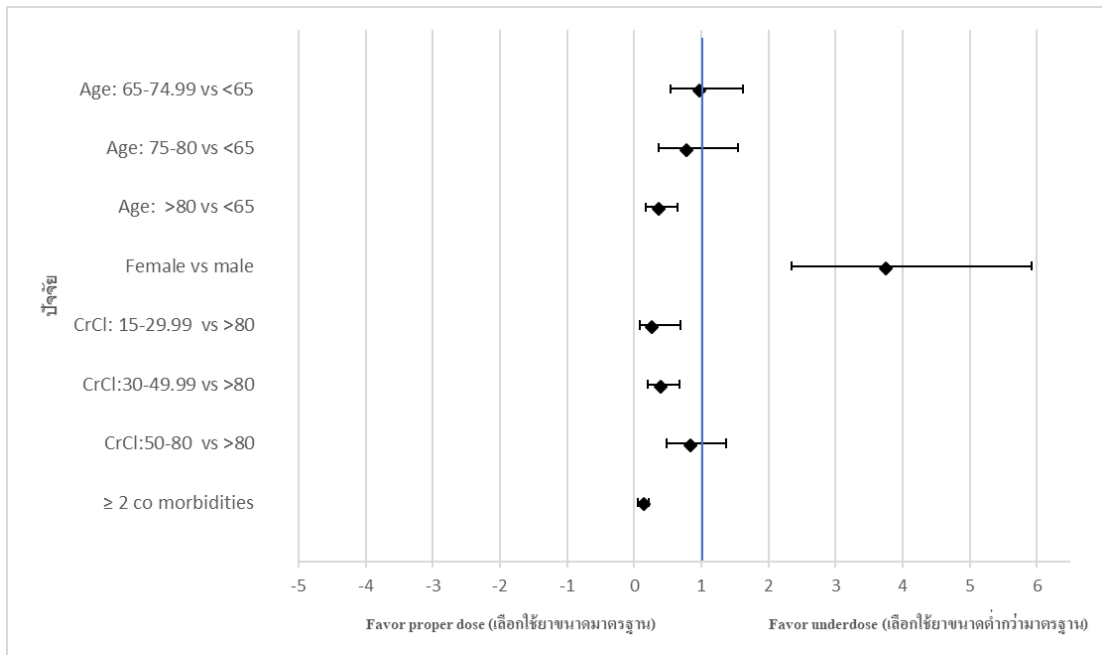
4.4 ปัจจัยที่ส่งผลให้แพทย์เลือกสั่งยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (รูปภาพที่ 5) ได้แก่

เพศหญิง (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 3.73 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 2.34-5.92 $p < 0.0001$)

ระหว่างการรักษามีการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.15 ดังรูปภาพที่ 6



รูปภาพที่ 4 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกยาแต่ละชนิด (overall)



รูปภาพที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อการสั่งยาในขนาดมาตรฐานหรือขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน





รูปภาพที่ 6 การเปลี่ยนชนิดยาดำเนินการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ระหว่างการรักษา

4.5 ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่แบ่งตามข้อบ่งชี้ ได้แก่

4.5.1 ป้องกันหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์
ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดข้อเข่าจำนวน 182 ราย ผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดข้อสะโพก 25 ราย อายุเฉลี่ย 69.23 ± 12.57 ปี เพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในกลุ่มนี้มีผู้ป่วยได้รับยาไรวาร็อกซาแบน 67 ราย (ร้อยละ 24.63) ได้รับยาดาบิกาทราน 44 ราย (ร้อยละ 16.18) และได้รับยาอะพิซาแบน 161 ราย (ร้อยละ 59.19)

4.5.1.1 ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกชนิดยา (รูปภาพที่ 7) ได้แก่

4.5.1.1.1 ยาอะพิซาแบน

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เลือกใช้ยาอะพิซาแบน ได้แก่

1. น้ำหนักที่มากกว่า 60 กิโลกรัม (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 3.02 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.81-5.04, $p < 0.0001$)

2. ค่าครีอะตินีนเคลียร์แรนซ์ตั้งแต่ 50 มิลลิลิตรต่อนาที (ค่าครีอะตินีนเคลียร์แรนซ์ 50-80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 5.65 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.43-22.25 $p = 0.013$ ค่าครีอะตินีนเคลียร์แรนซ์ > 80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 6.08 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.55-23.85 $p = 0.010$)

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้ไม่ใช้ยาอะพิซาแบน ได้แก่

1. อายุมากกว่า 80 ปี (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.42 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.20-0.85 $p = 0.016$)

4.5.1.1.2 ยาดาบิกาทราน

ไม่มีปัจจัยใดที่ส่งเสริมหรือไม่ส่งเสริมให้เลือกใช้ยาดาบิกาทราน

4.5.1.1.3 ยาไรวาร็อกซาแบน

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เลือกใช้ยาไรวาร็อกซาแบน

1. อายุมากกว่า 80 ปี (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 3.53 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.66 - 7.49 $p = 0.001$)

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้ไม่ใช้ยาไรวาร็อกซาแบน

1. เพศหญิง (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.52 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.29-0.96 $p = 0.036$)

2. ค่าครีอะตินีนเคลียร์แรนซ์มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตรต่อนาที (ค่าครีอะตินีนเคลียร์แรนซ์ 30-50 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.22 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.05-0.90 $p = 0.036$ ค่าครีอะตินีนเคลียร์แรนซ์ 50-80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแต้มต่อเท่ากับ 0.07 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.017-0.286 $p < 0.0001$ ค่าครีอะตินีนเคลียร์แรนซ์มากกว่า

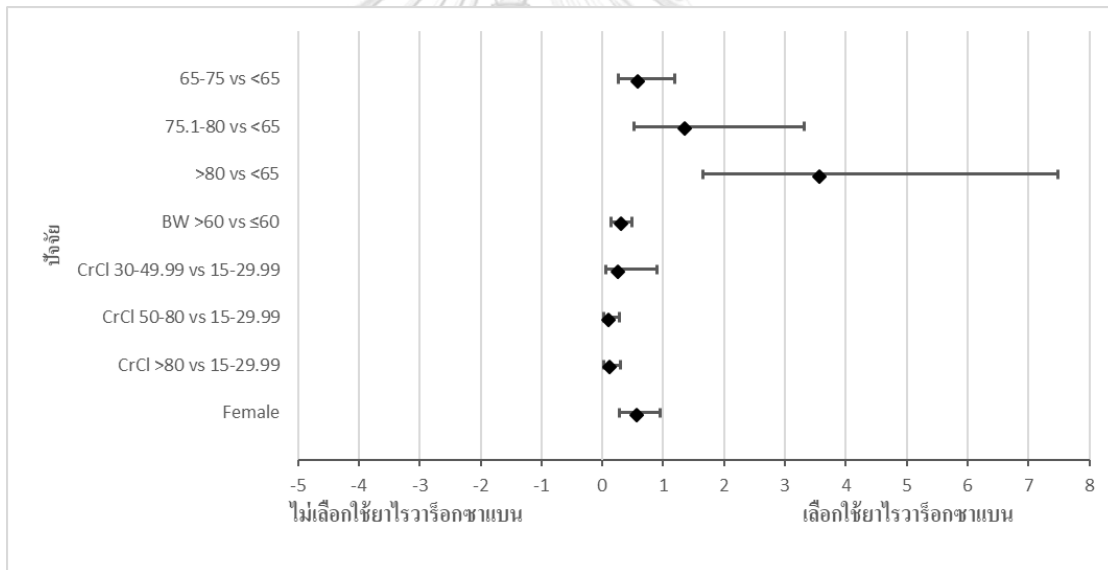
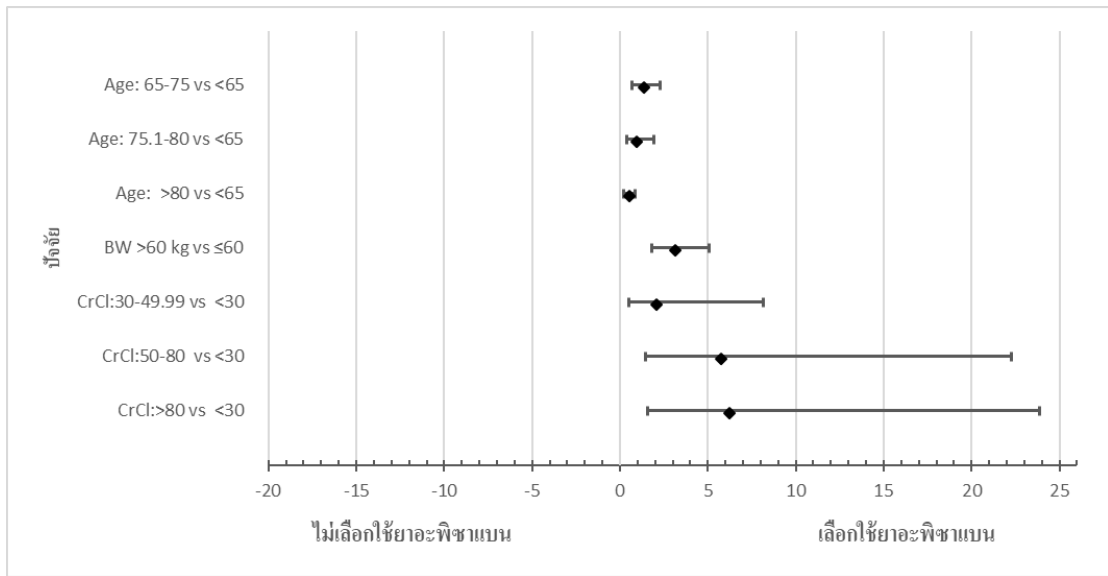
80 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าแถมต่อเท่ากับ 0.07 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.019-0.302
 $p < 0.0001$)

3. น้ำหนักมากกว่า 60 กิโลกรัม (ค่าแถมต่อเท่ากับ 0.27 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่
 ระหว่าง 0.15-0.48 $p < 0.001$)

4.5.1.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการสั่งยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน

ไม่มีปัจจัยใดที่มีผลต่อการสั่งยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน

ผู้ป่วย 40 ราย (ร้อยละ 14.17) รับประทานอินอกซาพารินก่อนการผ่าตัด เฉลี่ย 5 วันก่อนการ
 ผ่าตัด (1-27 วัน) ผู้ป่วย 64 ราย (ร้อยละ 23.53) รับประทานต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่
 นอกข้อบ่งชี้ (off label use) มีผู้ป่วยเพียง 7 ราย (ร้อยละ 2.57) เท่านั้นที่ได้รับยาถูกขนาด
 ระยะเวลาในการให้ยาถูกต้องและถูกข้อบ่งชี้ ผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 3.68) รับประทานในขนาดต่ำกว่า
 มาตรฐาน ผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 2.21) มีระยะเวลาในการรับยาสั้นเกินไป ในขณะที่มีผู้ป่วย 185
 ราย (ร้อยละ 68) ที่ทั้งรับประทานในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานและระยะเวลาในการได้รับยาสั้นเกินไป ไม่มี
 ผู้ป่วยรายใดเลยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่แล้วเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดหรือ
 หลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน มีผู้ป่วยเพียง 5 ราย (ร้อยละ 1.84) ที่มีภาวะแทรกซ้อนชนิดเลือดออก
 บริเวณแผลผ่าตัด แต่เป็นเพียงเลือดออกชนิดที่ไม่รุนแรงเท่านั้น โดยเฉลี่ยผู้ป่วยรับประทาน
 ต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด และระยะเวลาเฉลี่ยในการนอนโรงพยาบาล 5 วัน
 (2-56 วัน) ผู้ป่วยที่มาผ่าตัดข้อเข่ารับประทานต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่เฉลี่ย 8.11 ± 1.50 วัน
 และ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดข้อสะโพกเฉลี่ย 11.08 ± 4.49 วัน



รูปภาพที่ 7 ภาพแสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดออร์โทปิดิกส์

4.5.2 ผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก

มีผู้ป่วย 151 รายที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ แบ่งเป็น 4 กลุ่มได้แก่

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรก 11 ราย (ร้อยละ 7.28)
2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เกิดขึ้นและกลับมาเต้นเป็นจังหวะปกติได้เอง 74 ราย (ร้อยละ 49.01)
3. กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เกิดขึ้นต่อเนื่องนานเกิน 7 วัน 62 ราย (ร้อยละ 41.06)
4. กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เป็นต่อเนื่องมานานกว่า 1 ปี 4 ราย (ร้อยละ 2.65)

กลุ่มนี้มีค่ากลางในการติดตามการรักษา 481วัน เป็นผู้ป่วยที่มีคะแนน (CHA₂DS₂VASc score) ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูง(34) 118 ราย (ร้อยละ 78.15) ผู้ป่วยที่มีคะแนน (HAS-BLED score) ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง(35) 59 ราย ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและค่าคะแนน CHA₂DS₂VASc score (p=0.59) หรือ HAS-BLED score (p=0.87) เพศหญิงเป็นปัจจัยที่ทำให้แพทย์ตัดสินใจเลือกใช้ยาโรวาร็อกซาแบน (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 2.32 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.11-4.86 p = 0.026) อายุ ค่าครีเอตินินเคลียร์แรนซ์ เพศ น้ำหนักและโรคร่วม ไม่มีผลต่อเลือกขนาดยาในผู้ป่วย ดังตารางที่ 2 ผู้ป่วย 49 ราย (ร้อยละ 32.45) เคยได้รับยา วาร์ฟารินมาก่อน มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน 104 ราย (ร้อยละ 68.87) ผู้ป่วย 7 ราย ได้รับยาสูงกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 4.64) ผู้ป่วย 23 รายได้รับยาต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 15.23) มีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่มีข้อห้ามในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ มีผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่สมบูรณ์ 7 ราย ผู้ป่วย 3 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจชนิดไมทรัลตีบตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป ร่วมกับมีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกไม่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ดังตารางที่ 3 ผู้ป่วย 3 รายเคยได้รับการปิดระยางค์เอเตรียมซ้ายมาก่อน (Left atrium appendage occlude devices) ผู้ป่วย 14 รายขาดการติดตามการรักษา มีผู้ป่วย 14 รายที่รับประทานยา แอสไพรินร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่แต่ไม่พบเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.481)

ผู้ป่วยได้รับยาอะพิซาแบน 60 ราย (ร้อยละ 39.74) ระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามการรักษา 445 วัน ผู้ป่วย 44 รายได้รับยาในขนาดมาตรฐาน (ร้อยละ 73.33) ผู้ป่วย 12 รายได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 20) ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูงกว่ามาตรฐานมีเพียงรายเดียว (ร้อยละ 1.67) ผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 3.33) เป็นผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจชนิดไมทรัลตีบระดับปานกลางและมีหัวใจห้องบนเต้นระริก ผู้ป่วย 1 รายมีข้อห้ามในการได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ภายหลังได้รับยาอะพิซาแบน พบว่ามีผู้ป่วย 5 รายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง (Recurrent ischemic stroke) ผู้ป่วย 1 รายเกิดหลอดเลือดแดงอุดตันเฉียบพลันที่ขาขวา ผู้ป่วยเลือดออกในสมอง 2 ราย ปัสสาวะเป็นเลือดรุนแรง 1 ราย จนต้องได้รับเม็ดเลือดแดง 2 ยูนิต ผู้ป่วย 5 รายมีเลือดออกไม่รุนแรงได้แก่ เลือดออกทางเดินอาหารส่วนบน 1 ราย ถ่ายเป็นเลือด 1 ราย เลือดออกจากท่อหลอดลมคอ

(Tracheostomy tube) 1 ราย จ้ำเลือดที่ขา 1 ราย (Leg ecchymoses) ปัสสาวะเป็นเลือดไม่รุนแรง 1 ราย ดังตารางที่ 3 ผู้ป่วยที่มีจ้ำเลือดที่ขานั้นเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักชนิดโดเรานติน (Dilantin) และยาลิวิตราซีแทม (Levetiracetam) ร่วมกับยาอะพิซาแบน แม้ได้รับการตรวจระดับยาและปรับยาอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมแล้ว หากแต่ยังมีจ้ำเลือดที่ขาเท่าเดิม

ผู้ป่วยได้รับยาตาบิกาทราน 52 ราย (ร้อยละ 34.43) ติดตามการรักษา 534.5 วัน ผู้ป่วย 42 ราย (ร้อยละ 80.77) ได้รับยาขนาดมาตรฐาน ผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 7.69) ได้รับยาสูงกว่ามาตรฐาน และมีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่ได้รับยาต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 1.92) ข้อมูลไม่สมบูรณ์ 4 ราย ไม่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาตาบิกาทราน 1 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับยาตาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม มีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 110 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญ (อายุ 65.71 ± 10.28 ปี และ 73.83 ± 10.31 ปี ตามลำดับ $p=0.0158$) ไม่มีปัจจัยใดที่มีผลต่อการใช้ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน

ภายหลังได้รับยาตาบิกาทราน มีผู้ป่วย 1 ราย มีเลือดออกในชั้นใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมอง (Subdural hematoma) ผู้ป่วยเลือดออกไม่รุนแรง 4 ราย ได้แก่ จ้ำเลือดที่ผิวหนัง 2 ราย เลือดออกทางเดินอาหารส่วนบน 1 ราย และเลือดออกทางเดินอาหารส่วนล่าง 1 ราย (ขนาดยาดังตารางที่ 4)

ผู้ป่วยได้รับยาโรวาร็อกซาแบน 39 ราย (ร้อยละ 25.83) ค่ากลางในการติดตามการรักษา 457.5 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.10 มีผู้ป่วย 10 รายได้รับยาขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 25.64) และได้รับยาเกินมาตรฐาน 1 ราย (ร้อยละ 2.56) ผู้ป่วย 3 รายมีข้อมูลไม่เพียงพอ เพศหญิงเป็นปัจจัยส่งเสริมให้มีการใช้ยาโรวาร็อกซาแบนมากขึ้น (ค่าแต้มต่อเท่ากับ 2.23 ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 1.05-4.73 $p = 0.036$) ผู้ป่วย 2 รายมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง โดยรายแรกได้รับยาโรวาร็อกซาแบน ในขนาดมาตรฐานมาก่อน 2 วันก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงเพิ่มเติมพบว่ามี Atheromatous plaque ในหลอดเลือดแดงเอออร์ตา ผู้ป่วยจึงถูกเปลี่ยนยาเป็นอะพิซาแบน และภายหลังได้ยาอะพิซาแบนแล้วมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง รายที่สองเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการปิดระยะค้เอเตรียมซ้ายมาก่อน ผู้ป่วยเกิดโรคหลอดเลือดสมองภายหลังได้รับยาโรวาร็อกซาแบนในขนาดมาตรฐาน ผู้ป่วยมีเลือดออกไม่รุนแรง 2 ราย ได้แก่ ปัสสาวะเป็นเลือด 1 ราย เลือดออกทางเดินอาหารส่วนบน 1 ราย (ตรวจพบการติดเชื้อแบคทีเรียชนิด *H. pylori* จากการตรวจชิ้นเนื้อ)

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนเต้นระริก

(ผู้ป่วยจำนวน 151 ราย)

	อะพิตาเบน	ดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม	ดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม	ไรวาร์็อกซา เบน
อายุ (ปี)ค่าเฉลี่ย \pm ส่วน เบี่ยงเบนมาตรฐาน	74.25 \pm 11.32	65.71 \pm 10.28	73.83 \pm 10.31	71 \pm 13.96
อายุ จำนวน (%)				
อายุ < 65	10(16.67)	5(35.71)	8(22.22)	9 (23.08)
65 \leq อายุ<75	23(38.33)	6(42.86)	8(22.22)	12(30.77)
75 \leq อายุ<80	8(13.33)	1(7.14)	8(22.22)	8(20.51)
อายุ \geq 80	19(31.67)	2(14.29)	12(33.33)	10(25.64)
เพศหญิง จำนวน (%)	23(38.33)	2(14.29)	20(55.55)	23(58.97)
น้ำหนัก(กิโลกรัม) จำนวน (%)				
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60	28(46.67)	1(7.14)	18(50.00)	16(41.03)
มากกว่า 60	32(53.33)	13(92.86)	18(50.00)	23(58.97)
ค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์ (มิลลิลิตรต่อนาที) จำนวน (%)				
0 - 15	0	0	0	0
15 - 30	6(10.00)	0	4(11.11)	6(15.38)
30 - 50	22(36.67)	0	13(36.11)	12(30.77)
50 - 80	19(31.67)	8(57.14)	14(38.89)	6(15.38)
>80	13(21.67)	6(42.86)	1(2.78)	11(28.21)
ข้อมูลไม่ครบ	0	0	4(11.11)	4(10.26)

ตารางที่ 2 : ลักษณะพื้นฐานของประชากรในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนเต้นระริก (ต่อ)				
	อะพิซาแบน	ดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม	ดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม	โรวาร็อกซา แบน
โรคร่วม จำนวน(%)				
ความดันโลหิตสูง	43(71.67)	10(71.42)	25(69.44)	21(53.85)
โรคเบาหวาน	22(36.67)	5(35.71)	10(27.78)	9(23.00)
เคยมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง	34(56.67)	5(35.71)	9(25.00)	10(25.64)
โรคหัวใจล้มเหลว	13(21.67)	1(7.14)	10(27.78)	6(15.38)
โรคหัวใจขาดเลือด	9(15.00)	1(7.14)	7(19.44)	10(25.64)
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก, จำนวน(%)				
วินิจฉัยเป็นครั้งแรก	10(16.67)	0	1(2.70)	0
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เกิดขึ้นและกลับมาเต้นเป็นจังหวะปกติได้เอง (Paroxysmal)	26(43.33)	9(64.29)	14(38.89)	24(61.54)
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เกิดขึ้นต่อเนื่องนานเกิน 7 วัน หรือไม่สามารถกลับมาเต้นเป็นปกติได้เอง ต้องได้รับการรักษา (Persistent)	23(38.33)	5(35.71)	18(50.00)	15(38.46)
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่เป็นต่อเนื่องมานานกว่า 1 ปี โดยแพทย์และผู้ป่วยตัดสินใจว่าจะไม่พยายามรักษาให้กลับมาเต้นเป็นปกติ (Permanent)	1(1.67)	0	3(8.33)	0
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	4±2	3±1.69	3.83±2.08	3.39±2.08
HAS-BLED score	2±1	1.64±1.23	1.69±2.11	1.92±1.22

ตารางที่ 2 : ลักษณะพื้นฐานของประชากรในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนเต้นระริก (ต่อ)				
	อะพิซาแบน	ดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม	ดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม	ไรวาร์็อก ซาแบน
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, n(%)				
0	1	0	0	3(2.63)
1	4(6.55)	4(28.57)	4(10.81)	6(15.79)
2	11(18.03)	2(14.29)	4(10.81)	4(10.52)
3	7(11.47)	3(21.43)	8(21.62)	8(21.05)
4	12(19.67)	1(7.14)	6(16.22)	4(10.52)
5	12(19.67)	3(21.43)	9(24.32)	7(18.42)
6	6(9.84)	1(7.14)	2(5.41)	3(2.63)
7	7(11.47)	0	3(8.11)	2(5.26)
8	1(1.64)	0	0	1(2.63)
ข้อมูลไม่ครบ	0	0	1(2.70)	0

ตารางที่ 3 ความถี่ของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก และปัจจัยที่มีผลต่อการให้ยาในขนาดต่าง ๆ กัน

(Outcomes of patients with AF and factor that may affect the use of low dose NOACs)

ปัจจัย	ขนาดมาตรฐาน	ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	P-value
อายุ (ปี) จำนวน (%)			
อายุ < 65	26(25.00)	3(13.04)	0.234
65 ≤อายุ<75	34(32.69)	12(52.17)	
75 ≤อายุ<80	15(14.42)	4(17.39)	
อายุ>80	29(27.88)	4(17.39)	

ตารางที่ 3: ความถี่ของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก และปัจจัยที่มีผลต่อการให้ยาในขนาดต่าง ๆ กัน (Outcomes of patients with AF and factor that may affect the use of low dose NOACs) (ต่อ)			
ปัจจัย	ขนาดมาตรฐาน	ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	P-value
ครีเอทีนินเคลียร์เรนซ์ (มิลลิกรัมต่อนาที) จำนวน(%)			
15 – 30	8(7.69)	3(13.04)	0.767
30 – 50	34(32.69)	6(26.09)	
50 – 80	36(34.62)	9(39.13)	
>80	25(24.04)	5(21.74)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม) จำนวน(%)			
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60	43(41.35)	8(34.78)	0.482
มากกว่า 60	61(58.65)	15(65.22)	
เพศ จำนวน(%)			
ชาย	62(59.62)	13(56.62)	0.953
หญิง	42(40.38)	10(43.48)	
โรคร่วม จำนวน(%)			
1.โรคหัวใจขาดเลือด			
ไม่มี	84(80.77)	17(73.91)	0.390
มี	20(19.23)	6(26.09)	
2.โรคหัวใจล้มเหลว			
ไม่มี	86(82.69)	15(65.22)	0.083
มี	18(17.31)	8(34.78)	
3. ความดันโลหิตสูง			
ไม่มี	32(30.77)	11(47.83)	0.134
มี	72(73.08)	12(52.17)	

ตารางที่ 3: ความถี่ของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก และปัจจัยที่มีผลต่อการให้ยาในขนาดต่าง ๆ กัน (Outcomes of patients with AF and factor that may affect the use of low dose NOACs) (ต่อ)			
ปัจจัย	ขนาดมาตรฐาน	ขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน	P-value
โรคร่วม จำนวน(%)			
4.โรคเบาหวาน			
ไม่มี	73(70.19)	14(60.84)	0.329
มี	31(29.81)	9(39.13)	
5.การทำงานของหัวใจห้องซ้าย(LVEF)			
< 40	12(11.54)	21(91.30)	1.000
≥ 40%	92(88.46)	2(8.70)	
จำนวนโรคร่วม จำนวน(%)			
<2	43(41.35)	10(43.48)	0.213
≥ 2	61(58.65)	13(56.52)	

ตารางที่ 4 แสดงขนาดยาต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดแดงอุดตัน หรือ มีภาวะเลือดออกภายหลังได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

	หลอดเลือดแดงอุดตัน เฉียบพลัน จำนวน (%)	โรคหลอดเลือดสมอง จำนวน (%)	เลือดออก ในสมอง จำนวน (%)	เลือดออก รุนแรง อื่น ๆ จำนวน (%)	เลือดออก ไม่รุนแรง จำนวน (%)
ขนาดยาอะพิจาแบน (n=60)					
มาตรฐาน	-	4 (6.67%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)	4 (6.67%)
ต่ำกว่ามาตรฐาน	1 (1.67%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)	-	1 (1.67%)
สูงกว่ามาตรฐาน	-	-	-	-	-
ขนาดยาดาบิกาทราน (n=52)					
มาตรฐาน	-	-	1 (1.92%)	-	2 (3.85%)
ต่ำกว่ามาตรฐาน	-	-	-	-	1 (1.92%)
สูงกว่ามาตรฐาน	-	-	-	-	1 (1.92%)
ขนาดยาไรวาร็อกซาแบน (n=39)					
มาตรฐาน	-	1 (2.56%)	-	-	2 (5.13%)
ต่ำกว่ามาตรฐาน	-	1 (2.56%)	-	-	-
สูงกว่ามาตรฐาน	-	-	-	-	-

ผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนเต้นระริกที่รับประทานการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่เสียชีวิต 8 ราย สาเหตุการเสียชีวิตได้แก่

1. หัวใจล้มเหลวจากลิ้นหัวใจชนิดไตรคัสปิดรั่วร่วมกับมีภาวะความดันในหลอดเลือดปอดสูง (heart failure with severe tricuspid regurgitation with severe pulmonary hypertension) 1 ราย
2. โรคหลอดเลือดสมอง (old cardiovascular accident) 2 ราย
3. โรคลิ้นหัวใจชนิดเอออร์ติคตีบรุนแรง (severe aortic stenosis) 1 ราย
4. โรคลิ้นหัวใจเทียมชนิดไม่ทรลเสื่อมสภาพ 1 ราย
5. Ruptured abdominal aortic aneurysm 1 ราย
6. Acute arterial occlusion and thalamic infarction with hemorrhagic transformation 1 ราย
7. HOCM with severe MR s/p mitral valve replacement with aortic dissection s/p ascending aortic replacement 1 ราย

4.5.3 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันหรือเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด

มีผู้ป่วยเพียง 15 ที่รับประทานการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ที่เป็นโรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันหรือเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด ผู้ป่วย 11 ราย รับประทานยานีออตซาพารินหรือวาร์ฟารินมาก่อน และได้รับการเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในภายหลัง ผู้ป่วย 12 รายได้ยาในขนาดมาตรฐาน ผู้ป่วย 1 รายมีข้อห้ามในการรับประทานการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยสองรายมีข้อมูลไม่เพียงพอ ผู้ป่วยทั้ง 15 ราย ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเรื่องเลือดออก

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

ในการศึกษานี้ พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐานสูงถึงร้อยละ 53.26 โดยส่วนใหญ่เป็นการได้รับยาต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 51.69) หากพิจารณาเป็นผู้ป่วยในกลุ่มหัวใจห้องบนเต้นระริกพบที่มีการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดแตกต่างจากมาตรฐานร้อยละ 23.84 เท่านั้น แม้ว่าจะมากกว่าการศึกษาทางยุโรปหรืออเมริกา ซึ่งมีการได้รับยาในขนาดที่แตกต่างจากมาตรฐานเพียงแค่ร้อยละ 12-16.24 เท่านั้น (ORBITA AF II, XANTUS study, Yao et al) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของมินซูชูและคณะ (Min Soo Cho, et al.) เป็นการศึกษาจากข้อมูลประกันสุขภาพในประเทศเกาหลี พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานสูงถึงร้อยละ 64.42 ซึ่งถือว่าสูงกว่าข้อมูลในประเทศไทย

การเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ด้วยข้อบ่งชี้ต่าง ๆ อาจมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกยา ต้องเลือกให้ยาอย่างสมดุลระหว่างความเสี่ยงลิ่มเลือดแข็งตัว (thrombosis) และความเสี่ยงเลือดออก (bleeding) ต้องระมัดระวังเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา ปรับยาตามการทำงานของไต บางรายมีความยากง่ายในการพิจารณาเลือกให้ยาอย่างง่ายต่างกัน ประวัติอายุมาก เลือดออกง่าย หรือเคยมีประวัติเลือดออกในสมองมาก่อน โรคร่วมหลายโรค หรือแม้แต่ปัจจัยด้านตัวบุคคลเองก็มีผลต่อการเลือกให้ยา อาจจะทำให้มีข้อพิจารณาในการเลือกยาหลายประการที่ยากมากขึ้น แพทย์ต้องพิจารณาการให้ยากับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

ข้อมูลที่มาจากการใช้ยาในเวชปฏิบัติ (Real world data) จะเป็นข้อมูลที่สะท้อนการเลือกใช้ยาจริงในเวชปฏิบัติ มีความน่าเชื่อถือในแง่ข้อมูลของการใช้ยาในรูปแบบต่าง ๆ ได้ดีกว่าข้อมูลที่เป็น clinical trial จากข้อมูลการศึกษาการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในเวชปฏิบัติในประเทศเกาหลี(11) ข้อมูลจากร็อกเก็ตเอเอฟที่ต้องตัดประชากรชาวญี่ปุ่นออกจากการศึกษา เนื่องจากมีการศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์ว่าชาวญี่ปุ่นมีการเมตาบอลิซึมของยาชนิดนี้แตกต่างออกไปจากที่เคยมีการวิจัยในชาวคอเคเซียน นอกจากนี้แนวทางการใช้ยาในญี่ปุ่นมีความแตกต่างจากการแนวทางการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาตรฐานกล่าวคือ หากผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป แพทย์จะมีการเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยที่ให้มีระดับ INR เพียงแค่ 1.6-2.6 เท่านั้น(36) ข้อมูลในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการเลือกให้ยาในประเทศแถบเอเชียมีการเลือกให้ยาที่แตกต่างจากประเทศแถบตะวันตก อาจเนื่องมาจากชาวเอเชียมีดัชนีมวลกายที่น้อยกว่าคอเคเซียนหรือปัจจัยทางพันธุกรรมบางอย่างที่มีผลต่อการเมตาบอลิซึมของยา สิ่งเหล่านี้อาจเป็นเหตุผลของรูปแบบการใช้ยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานที่มีความชุกมากในประเทศแถบเอเชียเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของเหยาและคณะ(37) ซึ่งเป็นการศึกษาในประเทศแถบตะวันตก ดังนั้นในอนาคตควรมีการศึกษาชนิด

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในชาวเอเชียที่มากกว่านี้ เพื่อให้การใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยสูงสุด

อะพิซาแบนเป็นยาที่ได้รับการใช้สูงสุด โดยข้อบ่งชี้ที่มีการใช้ยาสูงสุดคือการป้องกันหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันในการผ่าตัดทางอโรบิคส์ ได้แก่การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าและข้อสะโพก การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดของอายุรแพทย์ในปีพุทธศักราช 2560 ยังคงค่อนข้างจำกัด เนื่องจากติดปัญหาการเบิกจ่ายยา ร่วมกับเป็นยาใหม่ จึงมีผู้ป่วยที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่มนี้ไม่มากเท่าที่ควร

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกใช้อะพิซาแบน ได้แก่ อายุระหว่าง 65-75 ปี น้ำหนักที่มากกว่า 60 กิโลกรัมและค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์ตั้งแต่ 50 มิลลิลิตรต่อนาที ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกใช้อะพิซาแบน ได้แก่ น้ำหนักที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม ค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิลิตรต่อนาที ในขณะที่โรคความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยที่ทำให้แพทย์ไม่สั่งใช้อะพิซาแบน ปัจจัยที่ส่งเสริมให้ใช้ยาดาบิกาทราน ได้แก่ โรคร่วมตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ปัจจัยที่มีผลต่อการสั่งยาในขนาดมาตรฐาน ได้แก่ อายุมากกว่า 80 ปี ค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์ 15-50 มิลลิลิตรต่อนาที และโรคร่วมตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป เพศหญิงเป็นปัจจัยทำให้สั่งยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน ระหว่างการรักษาที่มีการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ 14 ราย (ร้อยละ 3.15)

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ด้วยข้อบ่งชี้ป้องกันหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันนั้น ส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน และระยะเวลาในการให้ยาสั้นเกินไป แพทย์ผู้ผ่าตัดอาจกังวลเรื่องภาวะแทรกซ้อนเลือดออกภายหลังการผ่าตัด นอกจากนี้การใช้ยาด้วยข้อบ่งชี้ป้องกันนั้นอาจทำให้ผู้ใช้ยาตระหนักในความสำคัญของการใช้น้อยกว่าการใช้ยาในข้อบ่งชี้เพื่อการรักษา แต่กลับไปกังวลเรื่องผลข้างเคียงของการใช้ยา (Minor/Major bleeding) มากกว่า ทำให้แพทย์ผู้รักษาเลือกที่จะใช้ยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน ผู้ป่วยในการศึกษานี้ อาจมีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเลือดออกมาก เช่นแผลผ่าตัดใหญ่ แผลผ่าตัดไม่ดี โรคร่วมมาก หรือมีน้ำเหลืองไหลออกจากแผลมาซึมที่ผ้าก็ออสปิดแผล แพทย์ผู้ทำการรักษาจะทำการหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดทันที ก่อนที่จะมีเลือดออกมากขึ้น นอกจากนี้หากระหว่างทำการผ่าตัดแล้วพบว่าเลือดออกมาก แพทย์มีแนวโน้มจะยังให้ยาระยะสั้นมากขึ้น ในแง่ประสิทธิภาพของยานั้น ยาอาจจะมีประสิทธิภาพที่ดี ซึ่งในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใหม่ที่เกิดหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน อย่างไรก็ตามการไม่เกิดหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันภายหลังการผ่าตัดเลย อาจเกิดจากมีวิธีการอื่นที่ช่วยป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยบางรายได้รับยาอิน็อกซาพารินก่อนการผ่าตัด (40 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.17) การกายภาพบำบัดที่ดี โดยให้ผู้ป่วยหลังผ่าตัดขยับตัวเร็วขึ้น ตลอดจนอาจมีการตรวจพบโรคดังกล่าวนี้ต่ำกว่าความเป็นจริง ผู้ป่วยหลัง

ผ่าตัดมีขาบวม เช่นเดียวกับผู้ป่วยหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน ซึ่งหากไม่ได้เป็นหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันรุนแรงจนเสียชีวิต ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีการปรับตัว เพิ่มการสร้างของแขนงเส้นเลือด ต่อมาอาการขาบวมก็สามารถยุบลงได้เอง

ในผู้ป่วยที่เป็นหัวใจห้องบนเต้นระริก พบว่ามีการใช้ยา อะพิซาแบนสูงสุด ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกชนิดยา ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน (ร้อยละ 19.20) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐานและปัจจัยเสี่ยงด้าน เพศ อายุ น้ำหนัก ค่าครีเอตินีนเคลียร์เรนซ์ โรคร่วม ค่าคะแนนความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (CHA2DS2VASc score) หรือค่าคะแนนความเสี่ยงเลือดออก (HASBLED score) อย่างมีนัยสำคัญ หากผู้ป่วยอายุมาก มีโรคร่วมหลายโรคร่วมกัน แพทย์มีแนวโน้มที่จะเริ่มยาในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา จากตารางที่ 4 พบว่าการให้ยาในขนาดต่ำไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ในขณะที่เดียวกันการให้ยาสูงกว่ามาตรฐาน ไม่ได้ทำให้เลือดออกมากขึ้น อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้มีประชากรจำนวนน้อย จึงทำให้การวิเคราะห์ทางสถิติไม่เห็นผลที่ชัดเจน

ข้อมูลจากร็อกเก็ตเอเอฟ(36) ผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นเมื่อได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวันมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์บ่งบอกว่า ภาวะที่ยาถึงระดับ steady state การกระจายตัวของยาสูงสุด อยู่ที่ 259.48 ไมโครกรัมต่อลิตร (Cmax: median: 259.48 $\mu\text{g/L}$) และพื้นที่ใต้กราฟที่ 0-24 ชั่วโมงอยู่ที่ 3,193.89 ไมโครกรัมชั่วโมงต่อลิตร (AUC₀₋₂₄: median: 3,193.89 $\mu\text{g}^*\text{h/L}$) ซึ่งเทียบเท่ากับผู้ป่วยคอเคเซียนที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบนขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน (Cmax median: 289.05 $\mu\text{g/L}$), and AUC 0-24 (median: 3,243.04 $\mu\text{g}^*\text{h/L}$) และพบว่าผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวัน มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองไม่ต้อยกกว่ายาอาร์ฟารินและมีแนวโน้มจะลดโรคหลอดเลือดสมองได้ดีกว่ายาอาร์ฟาริน (อัตราส่วนอันตราย 0.49 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.24-1.00 $p=0.05$) ดังนั้นจากการศึกษานี้อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ข้อมูลในประเทศเอเชียมีแนวโน้มไปในทางใช้ยาชนิดนี้ในขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน ในอนาคตควรมีการศึกษาชนิด เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในชาวเอเชียที่มากกว่านี้ เพื่อให้การใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูงสุด ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าขนาดยาไรวาร์็อกซาแบน ขนาด 15 มิลลิกรัม เป็นขนาดที่เหมาะสมในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริก ในชาวเอเชีย

ผู้ป่วยที่ได้รับยาอะพิซาแบนในการศึกษานี้มีแนวโน้มว่ามีทั้งเลือดออกและมีการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่ายาชนิดอื่นทั้ง ๆ ที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน อาจเป็นเพราะผู้ป่วยในกลุ่มนี้

มีความเสี่ยงสูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ยาอื่น มีการใช้ยาชนิดนี้มากกว่ายาตัวอื่น ผู้ป่วยบางรายอาจมีปัจจัยเสี่ยงด้านอื่นๆ ร่วมด้วยที่อาจไม่ได้ป้องกันได้ด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพียงอย่างเดียว หรือเป็นปัจจัยด้านยาเอง ในด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดส่วนหนึ่งได้รับยาที่มีผลเพิ่มระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ทำให้มีความเสี่ยงเลือดออกมากขึ้น

แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การได้รับยาดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม สามารถป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้ดีกว่ายาริวาร์ฟาริน แต่เลือดออกไม่แตกต่างจากยาริวาร์ฟาริน (ร้อยละ 3.31 เทียบกับ ร้อยละ 3.57 $P=0.32$) ในขณะที่ขนาด 110 มิลลิกรัมสามารถป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้ไม่แตกต่างจากยาริวาร์ฟาริน แต่มีเลือดออกน้อยกว่ายาริวาร์ฟาริน (ร้อยละ 2.87 เทียบกับ ร้อยละ 3.57 $P=0.002$) ก่อนหน้านี้มีการกล่าวถึง treatment-by-age interaction ของยาดาบิกาทราน (38) พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 75 ปี เมื่อได้รับยาดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัมมีความเสี่ยงเลือดออกเทียบเท่ากับการใช้ยาริวาร์ฟาริน แต่ความเสี่ยงเลือดออกมากขึ้นในกลุ่มที่ใช้ดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม (ร้อยละ 4.43 ร้อยละ 4.37 และ ร้อยละ 5.1 ตามลำดับ) ในขณะที่หากผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี การใช้ดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม 150 มิลลิกรัม จะมีอุบัติการณ์เลือดออกน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาริวาร์ฟาริน (ร้อยละ 1.89 ร้อยละ 2.12 และ ร้อยละ 3.04 ตามลำดับ) ซึ่งเป็นที่มาของการใช้ยาของแพทย์ในการศึกษานี้ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาดังกล่าวข้างต้น กล่าวคือผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาทราน 150 มิลลิกรัม (65.71 ± 10.28 ปี) อายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม (73.83 ± 10.31 ปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีโรคร่วมน้อยกว่ากลุ่มที่รับยาดาบิกาทราน 110 มิลลิกรัม ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นมีเพียงเลือดออกในชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นนอก 1 ราย ไม่พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยกลุ่มนี้

จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มโรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันและโรคลิ้มเลือดอุดตันในปอดมีเพียง 15 ราย ซึ่งการแปลผลต้องการประชากรมากกว่านี้ อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยาทั้งสามชนิดดี และมีความปลอดภัย

5.2 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ความชุกของผู้ป่วยในเวชปฏิบัติที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดแตกต่างจากมาตรฐานมีมาก ในภาพรวมปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกชนิดและขนาดยาได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ค่าครีเอตินีนเคลียร์แรนซ์ และหลายโรคร่วม

ในอนาคตควรเก็บข้อมูลในจำนวนปีที่มากกว่านี้ หรือเก็บข้อมูลไปข้างหน้าเพิ่มเติม เพื่อให้มีประชากรในการศึกษามากพอที่จะสามารถบอกความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเลือกใช้ยาในขนาดต่าง ๆ กันในแต่ละข้อบ่งชี้ และนำข้อมูลเหล่านี้มาปรับปรุงการรักษาต่อไปในอนาคต

5.3 ข้อจำกัดในการศึกษา

5.3.1 การเก็บข้อมูลในการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study) ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน อาจทำให้การแปลผลการศึกษาได้ไม่ดีเท่าที่ควร

5.3.2 การวิจัยนี้ได้จัดทำจากข้อมูลสถานที่เดียว (Single center study) จำนวนประชากรในการศึกษาในแต่ละข้อบ่งชี้มีน้อยเกินไป ทำให้ไม่เห็นความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ



6. รายการอ้างอิง

1. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart A, American College of Cardiology F. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-711.
2. Wang KL, Chiang CE. Optimal international normalized ratio for atrial fibrillation in Asians and Japanese: do we really know? *Circ J*. 2013;77(9):2242-3.
3. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):893-900.
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.
5. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
6. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(12):777-8.
7. Group ESD, Steffel J, Roldan-Schilling V, Rowell N, Collins R, Camm AJ, 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. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330-93.
8. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53.
9. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2597-604.

10. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, Chang SH, Wu LS, Lee HF, et al. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(13):1389-401.
11. Cho MS, Yun JE, Park JJ, Kim YJ, Lee J, Kim H, et al. Outcomes After Use of Standard- and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. 2019;50(1):110-8.
12. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
13. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. 2012;126(7):860-5.
14. Shariff N, Aleem A, Singh M, Y ZL, S JS. AF and Venous Thromboembolism - Pathophysiology, Risk Assessment and CHADS-VASc score. *J Atr Fibrillation*. 2012;5(3):649.
15. Pubchem [Internet]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
16. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(5):1056-65.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
18. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
19. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(4):721-9.

20. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007;5(11):2178-85.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine.* 2009;361(24):2342-52.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2011;365(10):883-91.
23. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *The New England journal of medicine.* 2008;358(26):2765-75.
24. Kakkar AK, 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, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-9.
25. Lassen MR, Agno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *The New England journal of medicine.* 2008;358(26):2776-86.
26. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673-80.
27. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine.* 2010;363(26):2499-510.
28. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine.* 2012;366(14):1287-97.

29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
30. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *The New England journal of medicine*. 2009;361(6):594-604.
31. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):799-808.
33. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(22):2093-104.
34. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
35. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
36. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J*. 2012;76(9):2104-11.
37. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. 2017;69(23):2779-90.
38. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and

younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.

39. Kooiman J, van der Hulle T, Maas H, Wiebe S, Formella S, Clemens A, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b.i.d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease. 2016;67(20):2442-4.

40. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH Approval Package for: APPLICATION NUMBER: 22-512/S-011 (dabigatran etexilate esylate).



ภาคผนวก

ภาคผนวก 1

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ที่ได้รับการอนุมัติทั้งชนิดและขนาดตามข้อบ่งชี้ (4-7)

หัวใจห้องบนเต้นระริก		
	ขนาดยามาตรฐาน	Comments/dose reduction
อะพิซาแบน	5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง	2.5 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง ถ้ามี 2 ใน 3 ข้อต่อไปนี้ 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี 2) น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม 3) ค่าครีเอตินินมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
ดาบิกาทราน	150 หรือ 110 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง 75 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง (39)	อนุมัติการใช้ยาโดยกองอาหารและยา สหรัฐอเมริกาให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินินเคลียร์รานซ์ 15-30 มิลลิลิตรต่อนาที(40)
ไรวาร์็อกซาแบน	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ถ้าค่าครีเอตินินเคลียร์รานซ์น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที ให้ใช้ 15 มิลลิกรัมวันละครั้ง

การรักษาภาวะหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตันและเส้นเลือดปอดอุดตัน		
	เริ่มต้นการรักษา	Remainder of treatment phase
อะพิซาแบน	10 มิลลิกรัมวันละสองครั้งเป็นระยะเวลา 7 วัน	5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง
ดาบิกาทราน	Heparin/LMWH	150 หรือ 110 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ไม่มีแนวทางการปรับลดยา
ไรวาร์็อกซาแบน	15 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง ระยะเวลา 21 วัน	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง
การป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ DVT/PE (i.e. after 6 months)		
	ขนาดมาตรฐาน	แนวทางลดขนาดยา
อะพิซาแบน	2.5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง	ไม่มีแนวทางการปรับลดยา
ดาบิกาทราน	150 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง	ไม่มีแนวทางการปรับลดยา
ไรวาร์็อกซาแบน	10 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ไม่มีแนวทางการปรับลดยา
การป้องกันหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน หลังการผ่าตัดทางอโรปีติกส์ (VTE prevention post-major orthopedic surgery)		
	ขนาดมาตรฐาน	แนวทางลดขนาดยา
อะพิซาแบน	2.5 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง	ไม่มีแนวทางการปรับลดยา
ดาบิกาทราน	220 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ไม่มีแนวทางการปรับลดยา
ไรวาร์็อกซาแบน	10 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ไม่มีแนวทางการปรับลดยา

ภาคผนวก 2

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในภาพรวม

อะพิซาแบน	ค่าแต้มต่อ	ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
อายุ (ปี)		
<65 เทียบกับ 75.1-80	1.328784	0.7152349 - 2.468654
65-75 เทียบกับ 75.1-80	1.846154	1.015528 - 3.356168
>80 เทียบกับ 75.1-80	0.9340659	0.486553 - 1.793184
น้ำหนัก (กิโลกรัม)		
>60 เทียบกับ <60	1.676341	1.136749 - 2.472067
ค่าครีอะตินินเคลียร์รานซ์ (มิลลิลิตรต่อนาที)		
30-49.99 เทียบกับ 15-29.99	1.482759	0.6303114 - 3.488074
50-79.99 เทียบกับ 15-29.99	2.463768	1.082031 - 5.609963
>80 เทียบกับ 15-29.99	2.383562	1.049414 - 5.413844

ยาไรวาร์็อกซาแบน	ค่าแต้มต่อ	ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
อายุ (ปี)		
<65 เทียบกับ 75.1-80	0.8703352	0.4363635 - 1.7359
65-75 เทียบกับ 75.1-80	0.5433553	0.2725096 - 1.083393
>80 เทียบกับ 75.1-80	1.586241	0.7909629 - 3.181137
น้ำหนัก (กิโลกรัม)		
≥60 เทียบกับ <60	2.264171	1.457516 - 3.517264
ค่าครีอะตินินเคลียร์รานซ์ (มิลลิลิตรต่อนาที)		
30-49.99 เทียบกับ 15-29.99	0.5074627	0.2221337 - 1.159295
50-80 เทียบกับ 15-29.99	0.203125	0.0885163 - 0.4661262
>80 เทียบกับ 15-29.99	0.3333333	0.1497536 - 0.7419597
โรคร่วม		
โรคความดันโลหิตสูง	0.4705882	0.2385919 - 0.9281675

ยาตาบิภาทราน	ค่าแต้มต่อ	ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
โรคร่วม ≥ 2 เทียบกับ <2	1.841772	1.07258 - 3.162584

ภาคผนวก 3

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในข้อบ่งชี้ป้องกันหลอดเลือด
 คำส่วนลึกสุดต้น

ยาอะพิซาแบน	ค่าแต้มต่อ	ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
อายุ (ปี)		
65-75 เทียบกับ <65	1.263596	0.6948985 - 2.29771
75.1-80 เทียบกับ <65	0.8450135	0.373753 - 1.91048
>80 เทียบกับ <65	0.4150943	0.203376 - 0.8472154
น้ำหนัก (กิโลกรัม)		
>60 เทียบกับ <60	3.024064	1.813107 - 5.04381
ค่าครีอะตินินเคลียร์รานซ์ (มิลลิลิตรต่อนาที)		
30-49.99 เทียบกับ 15-29.99	1.96875	0.4769006 - 8.127429
50-80 เทียบกับ 15-29.99	5.647058	1.433167 - 22.25091
>80 เทียบกับ 15-29.99	6.083333	1.551622 - 23.85049

ยาโรวาร็อกซาแบน	แต้มต่อ	ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
อายุ (ปี)		
65-75 เทียบกับ <65	0.5547014	0.2595058 - 1.185691
75.1-80 เทียบกับ <65	1.322368	0.526987 - 3.318219
>80 เทียบกับ <65	3.526316	1.660917 - 7.48677
น้ำหนัก (กิโลกรัม)		
>60 เทียบกับ ≤60	0.270979	0.1514445 - 0.4848617
ค่าครีอะตินินเคลียร์รานซ์ (มิลลิลิตรต่อนาที)		
CrCl 30-49.99 เทียบกับ 15-29.99	0.2187501	0.052989 - 0.9030482
CrCl 50-80 เทียบกับ 15-29.99	0.0699589	0.0171249 - 0.2857977
CrCl >80 เทียบกับ 15-29.99	0.0749064	0.0185874 - 0.3018691
เพศหญิง	0.5228193	0.2856242 - 0.956992

ภาคผนวก 4

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ในข้อบ่งชี้หัวใจห้องบนเต้นระริก

ยาโรวาร็อกซาแบน	แต้มต่อ	ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
เพศหญิง	2.233333	1.053925 - 4.732575



บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	พิชญ์ธินันท์ จิรัชยโชติ
วัน เดือน ปี เกิด	10 พฤษภาคม 2528
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	2/6 ถนนปทุมสัมพันธ์ ต.บางปรอก อ.เมือง จ.ปทุมธานี 12000
ผลงานตีพิมพ์	-
รางวัลที่ได้รับ	-



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY