

Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation

อ.อุว.อุสงฤทธิ์ เกษมทรัพย์

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมอง ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน อัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันแตกต่างกันตั้งแต่น้อยกว่าร้อยละ 1 ต่อปีในผู้ป่วย lone AF หรืออาจสูงถึงร้อยละ 20 ต่อปีในผู้ป่วย rheumatic mitral stenosis การป้องกันภาวะหลอดเลือดอุดตันด้วยยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับปานกลางและสูง สามารถลดอัตราการเกิดได้อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับการพิจารณาใช้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือด ในผู้ป่วย atrial flutter ให้ใช้ข้อบ่งชี้เช่นเดียวกับผู้ป่วย AF เนื่องจากผู้ป่วย atrial flutter มักมี atrial fibrillation ร่วมด้วย และการศึกษาขนาดใหญ่มักจะรวมผู้ป่วย AF และ atrial flutter เข้าด้วยกัน

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants; NOACs)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีใช้กันอย่างแพร่หลายคือ วอร์ฟาริน ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง coagulation factor ที่อาศัยวิตามินเค ได้แก่ factor II (prothrombin) factor VII, factor IX และ factor X มีข้อจำกัดในการใช้หลายประการ เช่น มี therapeutic window ที่แคบทำให้เกิดพิษจากยาได้ง่าย จำเป็นต้องตรวจเลือดประเมินการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะ (prothrombin time;PT, international ratio;INR) พบมีอันตรกิริยาต่อยาชนิดอื่นและอาหารได้บ่อย มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ช้า ทำให้ได้มีการพัฒนา ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงมากขึ้นและมีประสิทธิภาพดีขึ้น

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs) ยาในกลุ่มนี้มีข้อดีที่เหนือกว่ายา warfarin ได้แก่ ใช้ขนาดยาที่คงที่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดอีก ยาออกฤทธิ์เร็ว (2-3 ชั่วโมง) ไม่มีอันตกริยากับอาหาร และมีอันตกริยาต่อยาอื่นน้อยกว่า warfarin แต่ยังมีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ ยังไม่สามารถตรวจประเมินการแข็งตัวของเลือดด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป ยังไม่มียาต้านพิษใช้อย่างแพร่หลาย และยายังมีราคาสูงมาก

ยาในกลุ่ม NOACs มีกลไกออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ direct thrombin inhibitor ได้แก่ dabigatran และ activated factor Xa inhibitor ได้แก่ rivaroxaban apixaban และ edoxaban ซึ่งมีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 1 จะเห็นว่ายาที่มีชีวปริมาณ

ออกฤทธิ์จากการกินสูงที่สุดคือ rivaroxaban เมื่อรับประทานพร้อมอาหาร dabigatran มีการขับออกทางไตมากที่สุด (ร้อยละ 80) ยาทั้งสี่ชนิดมีการเมแทบอลิซึมผ่าน p-glycoprotein และมีเฉพะ rivaroxaban และ apixaban ที่อาศัย CYP3A4 ร่วมด้วย วิธีบริหารยาพบว่า dabigatran และ apixaban ต้องให้วันละ 2 ครั้ง แต่ rivaroxaban และ apixaban สามารถให้วันละครั้งได้ แต่เมื่อพิจารณาจากค่าครึ่งชีวิตของยา จะเห็นได้ว่าไม่แตกต่างกันมาก มีการศึกษาถึงเภสัชพลศาสตร์การออกฤทธิ์ของยาพบว่า การให้วันละครั้งสามารถยับยั้งการสร้าง thrombin ได้ถึง 24 ชั่วโมง¹ ทำให้สามารถให้ยาวันละครั้งได้ในยาบางชนิดที่มีการศึกษา ผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุและมีโรคร่วมหลายอย่าง ควรพิจารณาเลือกให้ยา NOACs แต่ละชนิดเพื่อให้เหมาะสมต่อผู้ป่วยในแต่ละราย มีหลักการดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 การดูดซึมและเมแทบอลิซึมของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
กลไกการออกฤทธิ์	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
ชีวปริมาณออกฤทธิ์	3-7%	66% 100% (พร้อมอาหาร)	50%	62%
การขับออกทางไต	80%	35%	27%	50%
Drug metabolism	P-glycoprotien	P-glycoprotien และ CYP3A4	P-glycoprotien และ CYP3A4	P-glycoprotien
ค่าครึ่งชีวิต	12-17 ชั่วโมง	5-9 ชั่วโมง 11-13 ชั่วโมง (ผู้สูงอายุ)	12 ชั่วโมง	10-14 ชั่วโมง
วิธีบริหารยา	วันละสองครั้ง	วันละครั้ง	วันละสองครั้ง	วันละครั้ง

ดัดแปลงจาก²

ตารางที่ 2 การเลือกใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation ในแต่ละ clinical scenarios

กรณี	ยา
ใช้ยาวันละ 1 ครั้ง	Rivaroxaban, edoxaban
มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง	Apixaban, rivaroxaban
เคยมีเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน	Apixaban
ความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร่วมกับมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่ำ	Dabigatran 150 มก.
ความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร่วมกับมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง	Dabigatran 110 มก., apixaban, edoxaban
มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย	Rivaroxaban
มีโรคไตร่วมด้วย	Apixaban, rivaroxaban, edoxaban
วางแผนทำ electrocardioversion	Rivaroxaban

ดัดแปลงจาก³

คำจำกัดความของ nonvalvular atrial fibrillation

ข้อบ่งชี้ในการใช้ NOACs ในผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation ที่มีการศึกษารองรับจะใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยที่เป็น nonvalvular AF เท่านั้น ซึ่งคำจำกัดความหมายถึง เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบจากโรครูทมาติก ไส้ลิ้นหัวใจเทียมทั้งชนิด mechanical heart valve และ bioprosthetic heart valve และได้รับการผ่าตัดเย็บซ่อมลิ้นหัวใจไมตรัล

การใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังพบมีอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและเกิดเลือดออกมากกว่า ผู้ป่วยทั่วไป⁴ ยา NOACs ทุกชนิดมีการ

ขับออกทางไตในปริมาณที่แตกต่างกัน พบว่า dabigatran มีการขับออกทางไตมากที่สุด ร้อยละ 80

การประเมินการทำงานของไตมีความสำคัญในการเลือกใช้ยาและปรับขนาดยา วิธีที่เหมาะสมคือ Cockcroft-Gault model คำนวณโดย creatinine clearance (CrCl) = (140 - อายุ) x น้ำหนัก (กิโลกรัม) x [0.85 (เพศหญิง)] / [72 x ค่าครีอะตินีนในเลือด (หน่วยมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)] สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ และค่า CrCl น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาที ควรตรวจค่าการทำงานของไตอย่างน้อยทุก 6 เดือน สำหรับ apixaban ให้ใช้ขนาด 2.5 มก. วันละสองครั้ง ถ้ามีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้ อย่างน้อย 2 อย่าง ได้แก่ ค่าครีอะตินีนในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร อายุมากกว่าหรือ

เท่ากับ 80 ปี และน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม โดยที่ไม่ได้ใช้การคำนวณ creatinine clearance ควรระมัดระวังเป็นพิเศษสำหรับการ

ใช้ NOACs ในผู้ป่วยที่ creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที ควรปรับขนาดของยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการปรับขนาดยา NOACs ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (ที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ) ร่วมกับโรคไตวายเรื้อรัง อ้างอิงจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา

eCrCl, ml/min	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
>90	5 หรือ 2.5 มก. วันละสองครั้ง	150 มก. วันละสองครั้ง	60 มก. วันละครั้ง	20 มก. วันละครั้ง พร้อมอาหาร
51-90	5 หรือ 2.5 มก. วันละสองครั้ง	150 มก. วันละสองครั้ง	60 มก. วันละครั้ง	20 มก. วันละครั้ง พร้อมอาหาร
31-50	5 หรือ 2.5 มก. วันละสองครั้ง	150 มก. วันละสองครั้ง +	30 มก. วันละครั้ง	15 มก. วันละครั้ง พร้อมอาหาร
15-30	5 หรือ 2.5 มก. วันละสองครั้ง	75 มก. วันละสองครั้ง	30 มก. วันละครั้ง	15 มก. วันละครั้ง พร้อมอาหาร
< 15	5 หรือ 2.5 มก. วันละสองครั้ง	ไม่แนะนำให้ใช้	ไม่แนะนำให้ใช้	ไม่แนะนำให้ใช้
<15 และล้างไต	5 หรือ 2.5 มก. วันละสองครั้ง	ไม่แนะนำให้ใช้	ไม่แนะนำให้ใช้	ไม่แนะนำให้ใช้

ดัดแปลงจาก⁵ eCrCl : estimate creatinine clearance

+ European Society of Cardiology แนะนำให้ใช้ขนาด 110 มก. วันละสองครั้ง

การใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยสูงอายุ

ผู้ป่วยสูงอายุพบการเกิดเลือดออกและการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้น การศึกษาการใช้ NOACs เปรียบเทียบกับวอร์ฟาริน พบว่า NOACs ทั้ง 4 ชนิด ลดการเกิดเลือดออกในสมองได้ดีกว่าโดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อย ในผู้สูงอายุ

มากกว่า 75 ปี แนะนำให้ใช้ apixaban 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นตัวเลือกแรกและพิจารณาปรับขนาดยาตามเกณฑ์ที่กำหนด ตัวเลือกถัดมาแนะนำให้ใช้ dabigatran 110 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือ rivaroxaban 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ edoxaban 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง⁶

อันตรกิริยาระหว่างยา NOACs และยาอื่น ๆ

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ มีกลไกเกี่ยวข้องกับการทำงานของ P-glycoprotein (P-gp) และ cytochrome P450 ชนิด 3A4 (CYP3A4) ยาที่เพิ่มการทำงานของ CYP3A4 จะทำให้ระดับยา NOACs ลดลง ได้แก่ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St John's wort และ rifampicin ยาที่ลดการทำงานของ CYP3A4 จะทำให้ระดับของ NOACs เพิ่มขึ้น ได้แก่ ยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ diltazem, dronedarone, verapamil ยาฆ่าเชื้อ clarithromycin, erythromycin, ยาด้านไวรัส, ritonavir (HIV protease inhibitor), ยาฆ่าเชื้อรา fluconazole, itraconazole, posaconazole และ voriconazole ยาที่มีฤทธิ์ P-gp competition จะทำให้ระดับยา NOACs เพิ่มขึ้น ซึ่งยาหลายชนิดจะมีผลทั้งต่อ CYP3A4 ร่วมด้วย ได้แก่ ยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ amiodarone, diltiazem, dronedarone, quinidine และ verapamil ยาฆ่าเชื้อ clarithromycin, erythromycin ยาด้านไวรัส, ritonavir, ยาฆ่าเชื้อรา, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ยากดภูมิคุ้มกัน, cyclosporine และ tacrolimus และยาอื่น ๆ ได้แก่ naproxen, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin และ St John's wort

ดังนั้นจึงควรตรวจสอบยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วยเสมอเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าว

การหยุดยา NOACs ชั่วคราวในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาหรือทำหัตถการ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านแข็งตัวของเลือดที่มีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก มีความจำเป็นต้องหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดชั่วคราวก่อนผ่าตัด ซึ่งระหว่างที่หยุดยานั้น จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกอุดตันได้ การหยุดยาควรพิจารณาปัจจัยที่สำคัญคือ ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกอุดตัน ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยและของหัตถการหรือการผ่าตัด การทำงานของไต โดยทั่วไปถ้าจำเป็นต้องหยุดยาจะเป็นระยะเวลา 4 ถึง 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา ซึ่งหากผู้ป่วยมีภาวะไตเสื่อม ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยาจะมากขึ้นด้วย ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ จะต้องหยุดยา NOACs เป็นเวลา 24 ชั่วโมง สำหรับการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกต่ำ และหยุดยาเป็นเวลา 48 ชั่วโมงสำหรับการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือสูง สำหรับการ bridging ด้วย heparin หรือ low-molecular weight heparin (LMWH) โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องหยุดยาเพราะยามีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นอยู่แล้ว⁷

การเริ่มยา NOACs หลังการผ่าตัดหรือทำหัตถการ ควรเริ่มเมื่อหลังผ่าตัดสามารถควบคุมการเกิดเลือดออกได้ดีแล้ว (ปรึกษาจากผู้ผ่าตัดหรือทำหัตถการ) โดยทั่วไปการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงอาจจะเริ่มยาได้หลังจากระยะเวลา 48 ถึง 72 ชั่วโมง การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงต่ำสามารถเริ่มยาได้ที่ 24 ชั่วโมงหลัง

ผ่าตัด ไม่จำเป็นต้อง bridging therapy ด้วย heparin หรือ LWMH

การรักษาผู้ป่วยที่ใช้ NOACs และมีอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลันหรือจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาฉุกเฉิน

ผู้ป่วยที่ภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ควรตรวจสอบว่าผู้ป่วยได้รับ NOACs ครั้งสุดท้ายเป็นเวลากี่ชั่วโมงก่อนเกิดอาการ ตรวจสอบค่าการทำงานของไต และตรวจการแข็งตัวของเลือด (coagulation test) จะพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือด (intravenous thrombolysis) ได้ในกรณีดังต่อไปนี้⁸

- ระยะเวลาที่กินยาครั้งสุดท้ายมากกว่า 48 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติ
- ผู้ป่วยที่ได้รับ dabigatran และผลตรวจ activated partial thromboplastin time (aPTT) อยู่ในเกณฑ์ปกติ
- ผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban และผลตรวจ international normalized ration (INR) มีค่าน้อยกว่า 1.0 (สัมพันธ์กับระดับ rivaroxaban ในเลือดน้อยกว่า 32 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร)
- ผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban หรือ apixaban และผลตรวจ anti-factor Xa activity ปกติ

ในขณะนี้ได้มีการพัฒนาต้านฤทธิ์ที่จำเพาะต่อ dabigatran คือ idarucizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ออกฤทธิ์โดยจับกับ dabigatran ทำให้ยาไม่สามารถไปยับยั้ง thrombin

ได้ มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงจาก dabigatran หรือมีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาผ่าตัดฉุกเฉิน พบว่าช่วยลดเลือดออกและช่วยให้หยุดเลือดได้ดีระหว่างผ่าตัด⁹ แต่สำหรับการให้ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือดเพื่อรักษาภาวะโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม สำหรับ rivaroxaban และ apixaban ได้มีการพัฒนายาต้านฤทธิ์คือ andexanet alfa และมีการศึกษาใช้ในผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารและสมอง จากการใช้ rivaroxaban และ apixaban พบว่าช่วยลดการเกิดเลือดออกในได้ดี¹⁰

สรุป

การยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว มีข้อดีกว่าออร์พารินหลายประการ โดยเฉพาะข้อดีในด้านความปลอดภัยและการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า การเลือกใช้ควรคำนึงถึงปัจจัยหลายประการ ได้แก่ อายุ ภาวะโรคร่วม การทำงานของไต อันตปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก และความคุ้มค่า เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Graff J, Hentig N Von, Misselwitz F, Kubitzka D. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation

- and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1398-407.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* [Internet]. 2015;(i):euv309.
 3. Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *The Lancet* [Internet] 2015;386:303-10.
 4. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, Hommel K, Küber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* [Internet] 2012; 367:625-35.
 5. Qamar A, Bhatt DL. Stroke prevention in atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2016;133:1512-5.
 6. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 2. *European Heart Journal* 2017;38:860-8.
 7. Doherty JU, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871-98.
 8. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *International Journal of Stroke* 2014;9:627-32.
 9. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine* [Internet] 2015;373:511-20.
 10. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375:1131-41.