



Proceeding

การทบทวนรูปแบบและความเหมาะสมของขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ชารินทร์ มีอาษา¹, ไชยสิทธิ์ วงศ์วิภาพร², ชญานิศ น่ำชม¹, สุปราณี สิงหพีระกุล¹, พันสุ ชุมวรฐายี³, วีรวรรณ อุชายภิชาติ^{1*}

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Drug Use Review and Dose Appropriateness of New Oral Anticoagulants in Outpatients at Srinagarind Hospital

Charinee Mearsa¹, Chaiyasith Wongvipaporn², Chayanis Nachom¹, Supranee Singhapeerakul¹, Pansu Chumworathayi³, Verawan Uchaipichat^{1*}

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

² Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

³ Department of Pharmacy Service, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

* Corresponding Author: Verawan Uchaipichat, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand. Tel: +66 43202378 E-mail: veruch@kku.ac.th

หลักการและวัตถุประสงค์: ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (new oral anticoagulants; NOACs) เป็นยาทางเลือกที่พบข้อดีหลายประการเหนือกว่า warfarin แต่มีข้อจำกัด และพบปัญหาการสั่งใช้ในขนาดยาที่ไม่เหมาะสม งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนรูปแบบการใช้และความเหมาะสมของขนาดยา NOACs ในผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ในช่วง 1 ปี หลังเริ่มใช้ยา

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และเวชระเบียนของผู้ป่วยนอกที่เริ่มได้รับยาในช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555–2559 ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผลการศึกษา: พบการสั่งใช้ยาในกลุ่ม NOACs ในผู้ป่วย 103 ราย (475 ใบสั่งยา) ในข้อบ่งใช้ คือ ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพลิวที่ไม่มีโรคคลื่นหัวใจร่วม จำนวน 75 ราย (ร้อยละ 72.1), รักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 19.2) และ 8 ราย (ร้อยละ 7.7) ตามลำดับ พบการสั่งใช้ยานอกเหนือข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา คือ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1) ชนิดของ NOACs ที่มีการสั่งใช้ ได้แก่ rivaroxaban 229 ใบสั่งยา dabigatran 162 ใบสั่งยา และ apixaban 84 ใบสั่งยา ร้อยละ 48, 34 และ 18 ตามลำดับ โดยขนาดยาที่ใช้มากที่สุดสามอันดับแรก คือ dabigatran 110 มก.วันละสองครั้ง (144 ใบสั่งยา, ร้อยละ 30.3) rivaroxaban 20 มก.วันละครั้ง (126 ใบสั่งยา, ร้อยละ 26.5) และ rivaroxaban 15 มก.วันละครั้ง (96 ใบสั่งยา ร้อยละ 20.2) ผู้ป่วยได้รับการตรวจวัดค่าการทำงานของไตก่อนได้รับยาร้อยละ 76 และได้รับการติดตามค่าการทำงานของไตอย่างน้อย 1 ครั้งในระหว่างที่ได้รับยาร้อยละ 66 พบอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจ



เกิดขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ NOACs ในผู้ป่วย 48 ราย (ร้อยละ 46.6) โดยพบ 68 คู่ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด (ร้อยละ 38.2) พบใบสั่งยาร้อยละ 22 มีขนาดยาที่ไม่เหมาะสม เป็นการใช้ยาขนาดต่ำเกินไป, ขนาดยาสูงเกินไป และสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ ร้อยละ 10, 8 และ 4 ตามลำดับ

สรุป: การสั่งใช้ยากลุ่ม NOACs ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศรีนครินทร์ส่วนใหญ่มีความเหมาะสมทั้งในด้านข้อบ่งชี้ขนาดยา และการตรวจวัดค่าการทำงานของไตก่อนและระหว่างการใช้ยา อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้รับการติดตามดังกล่าวไม่เพียงพอและได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม จึงควรเพิ่มแนวทางการจัดการเพื่อให้การใช้ยามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

Background and Objective: New oral anticoagulants (NOACs) is the new option of antithrombotics that contains several advantages over the warfarin use, however accumulating reports have shown some limitations or dose inappropriateness from its use. This study aimed to review the drug pattern and dose appropriateness of NOACs use during 1 year in outpatients at Srinagarind hospital.

Methods: The study was retrospective descriptive design. Data were collected from electronic database and medical records of patients who started NOACs using during December 2012 - December 2016.

Results: There were 103 cases with 475 prescriptions of NOACs use. The indications were nonvalvular atrial fibrillation (to reduce the risk of ischemic stroke and systemic embolism) for 75 cases (72.1%), and treatment and prevention of venous thromboembolism for 20 cases (19.2%) and 8 cases (7.7%), respectively. There was 1 case (1%) of off-label indication use for peripheral artery disease. The most prescribed NOACs was rivaroxaban (229 prescriptions, 48%), while the second and third were dabigatran (162 prescriptions, 34%) and apixaban (84 prescriptions, 18%). The three most prescribed of NOACs dosage regimen were dabigatran 110 mg twice daily (144 prescriptions, 30.3%), rivaroxaban 20 mg once daily (126 prescriptions, 26.5%), and rivaroxaban 15 mg once daily (96 prescriptions, 20.2%). Approximately 76% of patients were assessed renal function before starting NOACs, while 66% of patients were monitored renal function at least one time during NOACs use. Potential drug-drug interactions were found in 48 cases (46.6%) with 68 drug pairs. Most of them was concomitant use with antiplatelets (38.2%). The inappropriateness dose of NOACs were found in 22% of prescriptions which contains too low dose, too high dose, and contraindication use for 10%, 8% and 4%, respectively.

Conclusion: Most of NOACs use in outpatients at Srinagarind hospital was appropriate in terms of indication, dose and renal function monitoring. However, the lack of renal assessment/monitoring and the use in inappropriate dose were still found in some patients. Increasing awareness and management of NOACs utilization by healthcare team is suggested to improve the effectiveness of drug use in patients.

Keywords: New oral anticoagulants (NOACs), drugs utilization review, potential drug-drug interactions

บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (New oral anticoagulants; NOACs) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่ (1) Direct thrombin inhibitors ได้แก่ dabigatran และ (2) Direct factor Xa inhibitors ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ edoxaban ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้ดังต่อไปนี้ (1) ป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism; VTE) และ (2) ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (systemic embolism) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วชนิดไม่มีโรคลิ้นหัวใจร่วม (non-valvular atrial fibrillation; NVAf) โดยพบข้อดีที่เหนือกว่ายา warfarin ซึ่งเป็นยารับประทานกลุ่มเก่า ดังนี้ ยาออกฤทธิ์และถูกกำจัดออกจากร่างกายเร็ว เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นและอาหารน้อย มีความแปรปรวนของการออกฤทธิ์ของยาต่ำ ช่วงการรักษาที่กว้าง ไม่ต้องเฝ้าระวังการประเมินการรักษาอย่างใกล้ชิด จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้ยังมีข้อจำกัด ได้แก่ การเข้าถึงการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการติดตามการใช้ยา, ยามีราคาสูง และมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาในบางกลุ่มได้ การใช้ยามีข้อควรระวังและควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องขั้นรุนแรง มีข้อมูลการศึกษาที่จำกัดในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ รวมถึงมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาแก้พิษ (antidote) จากข้อจำกัดข้างต้น อาจทำให้เกิดการใช้ยาในกลุ่มนี้อย่างไม่เหมาะสม นำไปสู่การใช้ยาที่ไม่เกิดประสิทธิผล หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยได้¹⁻⁴

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบการใช้ NOACs⁵⁻¹⁵ พบปัญหาการใช้ยาไม่เหมาะสม ได้แก่ การใช้ยาที่ไม่มีข้อบ่งใช้ ร้อยละ 4-20 การใช้ยาที่มีข้อห้ามใช้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง ร้อยละ 0.4-14 ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่เหมาะสมตามค่าการทำงานของไต ร้อยละ 5-35 ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าการรักษา ร้อยละ 10-19 และขนาดที่สูงกว่าการรักษา ร้อยละ 1-7 การบริหารยาไม่เหมาะสม ร้อยละ 18-26 ระยะเวลาการได้รับยาไม่เหมาะสม ร้อยละ 12-95 และการเปลี่ยนยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่เหมาะสม ร้อยละ 52-56 นอกจากนี้พบว่ามีการใช้ NOACs ร่วมกับยาอื่นที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ โดยเฉพาะใช้ร่วมกับยาที่มีผลต่อ P-glycoprotein transporter, cytochrome P450 3A4 และยาอื่นที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

ปัจจุบันยาในกลุ่ม NOACs ถูกสั่งใช้มากขึ้น¹⁶ แม้มีราคาสูง โดยจัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2561¹⁷ และนอกบัญชียาโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จากปัญหาในการใช้ยาที่พบจากการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าว งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนรูปแบบการใช้ยาและความเหมาะสมของขนาดยา NOACs ในผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ในช่วง 1 ปี หลังเริ่มใช้ยา โดยคาดว่าข้อมูลที่ได้อาจเป็นประโยชน์ในการพัฒนาแนวทางการใช้ยาได้อย่างสมเหตุสมผล เพื่อให้การใช้ยาก่อประโยชน์สูงสุดและเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้มีรูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) เพื่อทบทวนรูปแบบการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (NOACs) ได้แก่ dabigatran, rivaroxaban และ apixaban โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และเวชระเบียนของผู้ป่วยนอกทุกรายที่เริ่มได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 และติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทำการเก็บข้อมูลในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับยา ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย รูปแบบการสั่งใช้ยา NOACs การประเมินและติดตามค่าการทำงานของไต โดยพิจารณาค่า creatinine clearance (CrCl) จาก Cockcroft-Gault equation ทั้งภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มใช้ยาและในช่วง 1 ปีระหว่างการใช้ยา การได้รับยาอื่นที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยากับ NOACs และความเหมาะสม



ของขนาดยาเมื่อพิจารณาค่าการทำงานของไตและอันตรกิริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้นตามที่ได้รับกรรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration: U.S.FDA) และตามที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม Microsoft excel 2016 และสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เลขที่โครงการ HE571454

ผลการศึกษา

พบจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (NOACs) ทั้งหมด 103 ราย จากจำนวนเริ่มต้น 110 ราย ถูกคัดออก 7 ราย เป็นผู้ป่วยใน 1 ราย และไม่สามารถเข้าถึงข้อมูล เวชระเบียนผู้ป่วย 6 ราย จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีใบสั่งยาทั้งหมดจำนวน 475 ใบสั่งยา ซึ่งพบการสั่งใช้ยาเพิ่มขึ้นทุกปี โดยมีผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาในปี พ.ศ. 2556 จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.9) พ.ศ. 2557 จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 6.8) พ.ศ. 2558 จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 19.4) และ พ.ศ. 2559 จำนวน 71 ราย (ร้อยละ 68.9) โดยกลุ่มผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 72.0 ± 11.7 ปี เป็นเพศชาย 61 ราย (ร้อยละ 59.2) มีน้ำหนักเฉลี่ย 64.1 ± 12.4 กิโลกรัม (ต่ำสุด 35 สูงสุด 102.9 กิโลกรัม) มีส่วนสูงเฉลี่ย 161.9 ± 8.6 เซนติเมตร (ต่ำสุด 145 สูงสุด 185 เซนติเมตร) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสิทธิการรักษาข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ/สวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น 95 ราย (ร้อยละ 92.2) โดยมีโรคร่วมสูงสุด 3 อันดับ ดังนี้ โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) 76 ราย (ร้อยละ 16.7) โรคไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) 43 ราย (ร้อยละ 9.5) และโรคเบาหวาน (diabetes) 38 ราย (ร้อยละ 8.4) ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยา 16 ราย (ร้อยละ 15.5) เคยได้รับ warfarin มาก่อน 66 ราย (ร้อยละ 64.1) ประวัติการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ 39 ราย (ร้อยละ 37.9) ประวัติการสูบบุหรี่ 29 ราย (ร้อยละ 28.2) และบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ 26 ราย (ร้อยละ 25.2)

ชนิดยา ข้อบ่งใช้ และขนาดยา NOACs ที่ผู้ป่วยได้รับแสดงในตารางที่ 1 พบว่ามีการสั่งใช้ยาใน 3 ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา คือ ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke/systemic embolism) ในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) จำนวน 75 ราย (ร้อยละ 72.1), รักษา venous thromboembolism (VTE) จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 19.2) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ VTE จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 7.7) โดยมีผู้ป่วย 1 รายใช้ยาใน 2 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย NVAF และรักษา VTE พบการสั่งใช้ยานอกเหนือข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา คือ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral artery disease; PAD) จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1) โดยภาพรวมพบการสั่งใช้ยา rivaroxaban มากที่สุด จำนวน 229 ใบสั่งยา (ร้อยละ 48.2) รองลงมาคือ dabigatran 162 ใบสั่งยา (ร้อยละ 34.1) และ apixaban 84 ใบสั่งยา (ร้อยละ 17.7) ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาการสั่งใช้ NOACs ในข้อบ่งใช้ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย NVAF (ตารางที่ 1) พบการสั่งใช้ยา rivaroxaban มากที่สุด จำนวน 165 ใบสั่งยา (ร้อยละ 46.2) แบ่งเป็น rivaroxaban 15 mg OD 82 ใบสั่งยา (ร้อยละ 23) และ rivaroxaban 20 mg OD 80 ใบสั่งยา (ร้อยละ 22.4) รองลงมาพบการใช้ยา dabigatran รวม 129 ใบสั่งยา (ร้อยละ 36.1) แบ่งเป็น dabigatran 110 mg และ 150 mg BID เป็น 119 ใบสั่งยา (ร้อยละ 33.3) และ 10 ใบสั่งยา (ร้อยละ 2.8) ตามลำดับ ส่วน apixaban พบการสั่งใช้น้อยที่สุดรวม 63 ใบสั่งยา (ร้อยละ 17.7) แบ่งเป็น apixaban 2.5 mg BID (5 mg ½ tab BID) 33 ใบสั่งยา (ร้อยละ 9.2) และ apixaban 5 mg BID 29 ใบสั่งยา (ร้อยละ 8.1) โดยพบใบสั่งยาที่คาดว่าจะมีความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยา ได้แก่ rivaroxaban 20 mg BID จำนวน 3 ใบสั่งยา (ร้อยละ 0.8) และ apixaban 5 mg OD จำนวน 1 ใบสั่งยา (ร้อยละ 0.3)

การใช้ NOACs เพื่อการรักษา VTE (ตารางที่ 1) พบการสั่งใช้ยา rivaroxaban มากที่สุด เป็น 54 ใบสั่งยา (ร้อยละ 60.7) แบ่งเป็น rivaroxaban 20 mg OD 38 ใบสั่งยา (ร้อยละ 42.7), rivaroxaban 15 mg OD 12 ใบสั่งยา (ร้อยละ 13.5) และ rivaroxaban 15 mg และ 10 mg BID (20 mg ½ tab BID) แต่ละขนาดพบเป็น 2



ไบสังยา (ร้อยละ 2.3) พบการสั่งใช้ dabigatran รongลงมารวม 26 ไบสังยา (ร้อยละ 29.2) แบ่งเป็น dabigatran 110 mg และ 150 mg BID เป็น 18 ไบสังยา (ร้อยละ 20.2) และ 8 ไบสังยา (ร้อยละ 9) ตามลำดับ ส่วน apixaban พบการสั่งใช้รวม 9 ไบสังยา (ร้อยละ 10.1) แบ่งเป็น apixaban 5 mg และ 2.5 mg BID จำนวน 7 ไบสังยา (ร้อยละ 7.9) และ 2 ไบสังยา (ร้อยละ 2.3) ตามลำดับ

สำหรับข้อบ่งใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ VTE (ตารางที่ 1) พบการสั่งใช้ยา apixaban มากที่สุด เป็น 12 ไบสังยา (ร้อยละ 52.2) แบ่งเป็น apixaban 2.5 mg BID 8 ไบสังยา (ร้อยละ 34.8) และ apixaban 5 mg BID 4 ไบสังยา (ร้อยละ 17.4) มีการใช้ rivaroxaban รongลงมา พบ 10 ไบสังยา (ร้อยละ 43.5) แบ่งเป็น rivaroxaban 20 mg และ 15 mg OD จำนวน 8 ไบสังยา (ร้อยละ 34.8) และ 2 ไบสังยา (ร้อยละ 8.7) ตามลำดับ และพบการสั่งใช้ dabigatran 110 mg BID จำนวน 1 ไบสังยา (ร้อยละ 4.4)

การประเมินและติดตามค่าการทำงานของไตก่อนและระหว่างได้รับยา พบการตรวจวัดค่าการทำงานของไตภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มใช้ยาในผู้ป่วย 78 ราย (ร้อยละ 75.7) และระหว่างการใช้ยาพบการติดตามอย่างน้อย 1 ครั้งในผู้ป่วย 68 ราย (ร้อยละ 66) ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายมีจำนวนการติดตามต่อปีที่แตกต่างกัน โดยไม่พบการตรวจติดตามค่าการทำงานของไต จำนวน 35 ราย (ร้อยละ 34) พบการตรวจติดตามค่าการทำงานของไตจำนวน 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 ครั้งต่อปี เป็น 28 ราย (ร้อยละ 27.2), 13 ราย (ร้อยละ 12.6), 15 ราย (ร้อยละ 14.6), 7 ราย (ร้อยละ 6.8), 3 ราย (ร้อยละ 2.9) และ 2 ราย (ร้อยละ 1.9) ตามลำดับ ผู้ป่วยมีค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) เฉลี่ย 64.3 ± 21.2 (ก่อนรักษา) และ 59.2 ± 16.4 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. (ระหว่างรักษา) ค่าเฉลี่ย creatinine clearance (CrCl) ภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มใช้ยา 57.6 ± 24.0 มล.ต่อนาที โดยแบ่งเป็นช่วง 15-30, 30-50, 50-80 และมากกว่า 80 มล.ต่อนาที พบ 8 ราย (ร้อยละ 7.8), 25 ราย (ร้อยละ 24.3), 30 ราย (ร้อยละ 29.1), และ 15 ราย (ร้อยละ 14.6) ตามลำดับ และไม่มีข้อมูล CrCl 25 ราย (ร้อยละ 24.3) ส่วน CrCl ระหว่างรักษา เฉลี่ย 52.7 ± 19.5 มล.ต่อนาที โดยแบ่งเป็นช่วง 15-30, 30-50, 50-80 และมากกว่า 80 มล.ต่อนาที พบ 6 ราย (ร้อยละ 5.8), 28 ราย (ร้อยละ 27.2), 27 ราย (ร้อยละ 26.2) และ 7 ราย (ร้อยละ 6.8) ตามลำดับ และไม่มีข้อมูลหรือไม่ได้ติดตาม CrCl 35 ราย (ร้อยละ 34) โดยไม่พบผู้ป่วยที่มีค่า CrCl ต่ำกว่า 15 มล.ต่อนาที ทั้งก่อนและระหว่างการรักษา

ในด้านอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นกับยากลุ่ม NOACs พบจำนวนผู้ป่วยที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา 48 ราย (ร้อยละ 46.6) โดยพบ 68 คู่ยา (เฉลี่ย 1.4 คู่ยาต่อคน) ซึ่งพบคู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต่อคนจำนวน 1, 2 และ 3 คู่ยา เป็น 30 ราย (ร้อยละ 29.1), 16 ราย (ร้อยละ 15.5) และ 2 ราย (ร้อยละ 1.9) ตามลำดับ โดยแบ่งอันตรกิริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการใช้ยาอื่นร่วมกับ NOACs ออกเป็น 3 กลุ่มตามคำแนะนำในการจัดการเมื่อใช้ยาร่วมกันจาก 2017 ESC/EHRA practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation¹⁸ ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีข้อห้ามใช้หรือไม่แนะนำใช้ยาร่วมกัน กลุ่มที่ 2 แนะนำลดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกัน และกลุ่มที่ 3 พิจารณาลดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกัน ดังแสดงในตารางที่ 2 อันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นกลุ่มที่ 1 จำนวน 4 คู่ยา (ร้อยละ 5.9) โดยเป็นอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นที่มีผลลดระดับยา NOACs ในเลือด ได้แก่ phenytoin 1 คู่ยา (ร้อยละ 1.5) และ rifampicin 3 คู่ยา (ร้อยละ 4.4) กลุ่มที่ 2 จำนวน 1 คู่ยา (ร้อยละ 1.5) ได้แก่ การสั่งยาร่วมกับ verapamil และกลุ่มที่ 3 จำนวน 63 คู่ยา (ร้อยละ 92.6) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอันตรกิริยาทางด้านเภสัช-พลศาสตร์ (pharmacodynamic drug interactions) ได้แก่ การใช้ยา NOACs ร่วมกับยาด้านเกล็ดเลือด (antiplatelets), ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-aspirin NSAIDs) และยาสเตียรอยด์ (systemic corticosteroids) จำนวน 26 คู่ยา (ร้อยละ 38.2), 16 คู่ยา (ร้อยละ 23.5), และ 10 คู่ยา (ร้อยละ 14.7) ตามลำดับ ส่วนผลของอันตรกิริยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic drug interactions) พบการใช้ยา NOACs ร่วมกับยา P-gp competition ได้แก่ amiodarone 9 คู่ยา (ร้อยละ 13.2) และ diltiazem 1 คู่ยา (ร้อยละ 1.5)



ตารางที่ 1 จำนวน (ร้อยละ) ข้อบ่งใช้ ชนิดและขนาดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ที่ได้รับต่อไปสัปดาห์

หัวข้อ	รวม	ข้อบ่งใช้			
		Prevention of stroke in NVAF	VTE (Treatment)	VTE (Prophylaxis)	PAD
จำนวนข้อบ่งใช้ *	104 (100.0)	75 (72.1)	20 (19.2)	8 (7.7)	1 (1.0)
จำนวนใบสั่งยา	475 (100.0)	357 (75.2)	89 (18.7)	23 (4.8)	6 (1.3)
จำนวนใบสั่งยา Dabigatran	162 (34.1)	129 (36.1)	26 (29.2)	1 (4.4)	6 (100.0)
- 150 mg BID	18 (3.8)	10 (2.8)	8 (9.0)	-	-
- 110 mg BID	144 (30.3)	119 (33.3)	18 (20.2)	1 (4.4)	6 (100.0)
จำนวนใบสั่งยา Rivaroxaban	229 (48.2)	165 (46.2)	54 (60.7)	10 (43.5)	-
- 20 mg BID	3 (0.6)	3 (0.8)	-	-	-
- 20 mg OD	126 (26.5)	80 (22.4)	38 (42.7)	8 (34.8)	-
- 15 mg BID	2 (0.4)	-	2 (2.3)	-	-
- 15 mg OD	96 (20.2)	82 (23.0)	12 (13.5)	2 (8.7)	-
- 10 mg BID	2 (0.4)	-	2 (2.3)	-	-
จำนวนใบสั่งยา Apixaban	84 (17.7)	63 (17.7)	9 (10.1)	12 (52.2)	-
- 5 mg BID	40 (8.4)	29 (8.1)	7 (7.9)	4 (17.4)	-
- 5 mg OD	1 (0.2)	1 (0.3)	-	-	-
- 2.5 mg BID	43 (9.1)	33 (9.2)	2 (2.3)	8 (34.8)	-

* จำนวนผู้ป่วย 103 ราย โดยมี 1 รายที่มี 2 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย NVAF และรักษา VTE

คำย่อ: NVAF; nonvalvular atrial fibrillation, VTE; venous thromboembolism (deep vein thrombosis/pulmonary embolism), PAD; peripheral artery disease, OD; once daily, BID; twice daily, mg; milligram

ตารางที่ 3 แสดงการประเมินความเหมาะสมของขนาดยา NOACs ที่ได้รับต่อไปสัปดาห์ (n=475) โดยพิจารณาค่าการทำงานของไตและอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นตามการรับรองจาก U.S.FDA และเอกสารกำกับยา พบผู้ป่วยได้รับขนาดยาเหมาะสม 288 ใบสั่งยา (ร้อยละ 60.6) และขนาดยาไม่เหมาะสมรวม 103 ใบสั่งยา (ร้อยละ 21.7) แบ่งเป็นกรณีขนาดยาสูงเกินไป 36 ใบสั่งยา (ร้อยละ 7.6), ขนาดยาดำเกินไป 47 ใบสั่งยา (ร้อยละ 9.9) และสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ 20 ใบสั่งยา (ร้อยละ 4.2) ซึ่งพบการใช้ในกรณีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (CrCl<30 มล.ต่อนาที) 12 ใบสั่งยา (ร้อยละ 2.5) และพบการใช้ในกรณีมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่เป็นข้อห้ามใช้หรือไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน 8 ใบสั่งยา (ร้อยละ 1.7) นอกจากนั้นพบการบริหารยาไม่เหมาะสม 3 ใบสั่งยา (ร้อยละ 0.6) เป็นการให้ยา dabigatran ในผู้ป่วยที่ให้อาหารทางสายยาง และไม่สามารถประเมินความเหมาะสมของขนาดยา 81 ใบสั่งยา (ร้อยละ 17.1) เนื่องจากไม่มีค่าการทำงานของไต 75 ใบสั่งยา (ร้อยละ 15.8) และใช้ยาในข้อบ่งใช้อื่น 6 ใบสั่งยา (ร้อยละ 1.3)

ตารางที่ 2 อันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่

อันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้น	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา	48 ราย (46.6)
จำนวนคู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา	68 คู่ (เฉลี่ย 1.4 คู่ยาต่อคน)
กลุ่มการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นตามคำแนะนำในการจัดการเมื่อใช้ยาพร้อมกัน *	
1. มีข้อห้ามใช้/ไม่แนะนำใช้ยาพร้อมกัน	4 (5.9)
1) ผลเพิ่มระดับยา NOACs ในเลือด	0 (0)
2) ผลลดระดับยา NOACs ในเลือด	4 (5.9)
• Phenytoin	1 (1.5)
• Rifampicin	3 (4.4)
2. แนะนำลดขนาดยา	1 (1.5)
• Verapamil	1 (1.5)
3. พิจารณาลดขนาดยา	63 (92.6)
I. Antiplatelets	26 (38.2)
II. Non-aspirin NSAIDs	16 (23.5)
III. Systemic corticosteroids	10 (14.7)
IV. Antiarrhythmic drugs	10 (14.7)
• Amiodarone	9 (13.2)
• Diltiazem	1 (1.5)
V. Other anticoagulants	1 (1.5)
• Warfarin	1 (1.5)

* อ้างอิงจาก: 2017 ESC/EHRA practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

ตารางที่ 3 การประเมินความเหมาะสมของขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่

หัวข้อการประเมิน	จำนวน (ร้อยละ)
ขนาดยาเหมาะสม *	288 (60.6)
ขนาดยาไม่เหมาะสม *	103 (21.7)
- กรณีสูงเกินไป	36 (7.6)
- กรณีต่ำเกินไป	47 (9.9)
- กรณีสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้	20 (4.2)
การใช้ในกรณีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (CrCl<30 mL/min)	12 (2.5)
การใช้ในกรณีมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีข้อห้ามใช้/ไม่แนะนำใช้ยาพร้อมกัน	8 (1.7)
การบริหารยาไม่เหมาะสม	3 (0.6)
ไม่สามารถประเมินได้	81 (17.1)
- ไม่มีค่าการทำงานของไต	75 (15.8)
- ข้อบ่งใช้อื่น	6 (1.3)

* พิจารณาจากค่าการทำงานของไตและโอกาสในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

หมายเหตุ: ผู้ป่วย 1 ราย ใช้ยาใน 2 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย NVAf และรักษา VTE จึงประเมินการใช้ยาตามข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย NVAf

วิจารณ์

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงปริมาณการสั่งใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (NOACs) ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่เพิ่มขึ้นทุกปีสอดคล้องกับความนิยมในการใช้ยา NOACs ที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก¹⁶ ผู้ป่วยที่ได้รับยามีอายุเฉลี่ย 72 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ที่เกี่ยวกับการทบทวน



รูปแบบการใช้ NOACs ซึ่งพบการใช้ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ (64-77 ปี)⁵⁻¹⁵ โดยไม่พบการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้²⁻⁴ พบผู้ป่วยเพศชายในอัตราส่วนที่สูงกว่าเพศหญิงเล็กน้อย (ร้อยละ 59) โดยมีน้ำหนักเฉลี่ย 64 กิโลกรัม พบผู้ป่วยที่มีน้ำหนักต่ำกว่า 50 กิโลกรัม 12 ราย (ร้อยละ 12) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับ dabigatran 7 ราย ซึ่งทั้งหมดได้รับการลดขนาดเป็น 110 mg BID ผู้ป่วยที่เข้าถึงยาส่วนใหญ่มีสิทธิการรักษาจ่ายตรง/เบิกต้นสังกัด มีประวัติได้รับ warfarin มาก่อน 66 ราย (ร้อยละ 64) ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Larock และคณะ⁵ และ Carley และคณะ⁷ ที่พบการใช้ warfarin มาก่อน ร้อยละ 55 และ 57 ตามลำดับ

การสั่งใช้ยา NOACs ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์เป็นไปตามข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา (FDA) ร้อยละ 99 โดยใช้สำหรับการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (systemic embolism) ในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) มากที่สุด และพบการใช้ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism; VTE) รองลงมาตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบการใช้ยาในข้อบ่งชี้ นอกเหนือจากที่ได้รับการรับรองจาก FDA (off-label indications) ร้อยละ 1 ซึ่งพบน้อยกว่าการศึกษาอื่นที่พบถึงร้อยละ 4-20^{5,7,8,10,11} โดยภาพรวมพบการสั่งใช้ยา rivaroxaban มากที่สุด รองลงมาคือ dabigatran และ apixaban ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาของ Whitworth และคณะ¹⁴ และ Altay และคณะ¹⁵ ที่มีการใช้ rivaroxaban มากที่สุด ร้อยละ 56 และ 40 ตามลำดับ เมื่อพิจารณารูปแบบขนาดยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุดสามอันดับแรกในการศึกษานี้ (รวมร้อยละ 77) คือ dabigatran 110 mg BID และ rivaroxaban 20 และ 15 mg OD รองลงมาตามลำดับ ซึ่งขนาดยาทั้งสามได้รับการรับรองจาก U.S.FDA และตามที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา

เนื่องจากยาในกลุ่ม NOACs ถูกขับออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก ดังนั้นแนวทางการใช้ยาในปัจจุบัน^{1,18} แนะนำการตรวจวัดค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบรับประทาน เพื่อปรับขนาดของยา NOACs ให้เหมาะสม และติดตามตรวจวัดค่าการทำงานของไตอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง และในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี) รวมถึงผู้ป่วยกลุ่มเปราะบางควรได้รับการตรวจวัดค่าการทำงานของไตอย่างน้อยทุก 6 เดือน จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดค่าการทำงานของไตในช่วง 3 เดือนก่อนได้รับยา 78 ราย (ร้อยละ 76) ในขณะที่ผู้ป่วย 25 ราย (ร้อยละ 24) ไม่ได้รับการประเมินค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มยา ในด้านการตรวจติดตามระหว่างการใช้ยาพบการตรวจติดตามค่าการทำงานของไตอย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 1 ปี หลังเริ่มใช้ยาจำนวน 68 ราย (ร้อยละ 66) และผู้ป่วย 35 ราย (ร้อยละ 34) ไม่ได้รับการติดตามค่าการทำงานของไต อนึ่ง ผู้ป่วยที่ได้รับยามีอายุมากเฉลี่ย 72 ปี มีการทำงานของไตระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (eGFR เฉลี่ยก่อนและระหว่างรักษาเป็น 64 และ 59 มล.ต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. ตามลำดับ) ซึ่งอาจทำให้เกิดการสะสมของยา และอาจนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ ดังนั้นควรเพิ่มความระมัดระวังในการตรวจวัดค่าการทำงานของไตทั้งก่อนและระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยา NOACs ให้มากขึ้น เพื่อเกิดประสิทธิผล และความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย

ด้านอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นกับยากลุ่ม NOACs พบ 68 คู่ยา ในผู้ป่วย 48 ราย (ร้อยละ 47) เฉลี่ย 1.4 คู่ยาต่อคน ซึ่งพบจำนวนน้อยกว่าการศึกษาของ Carter และคณะ (2015) พบผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาสูงถึงร้อยละ 76 เป็นผลจากการใช้ NOACs ร่วมกับ P-gp competition ร้อยละ 41 ซึ่งเป็น amiodarone ร้อยละ 29⁸ โดยการศึกษาที่แบ่งกลุ่มอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นตามคำแนะนำในการจัดการเมื่อใช้ยาร่วมกัน¹⁸ ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีข้อห้ามใช้หรือไม่แนะนำใช้ยาร่วมกัน พบจำนวน 4 คู่ยา ร้อยละ 5.9 ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม P-gp และ CYP3A4 inducer ได้แก่ การสั่งใช้ยา phenytoin 1 คู่ยา ร้อยละ 1.5 เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการชักขณะได้รับ rivaroxaban 20 mg OD ซึ่งเป็นขนาดยาที่เหมาะสมในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองใน NVAf โดยการให้ยาร่วมกันมีผลลดระดับยา rivaroxaban ในเลือดถึงร้อยละ 54¹⁸ แนวทางแก้ไข คือ ไม่ควรใช้ยาร่วมกัน อาจเปลี่ยนชนิดยากันชักที่ไม่มีผลต่อ CYP3A4 เช่น sodium valproate เป็นต้น อย่างไรก็ตามการใช้ warfarin แทน rivaroxaban ก็มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับ phenytoin ได้เช่นเดียวกัน และพบการใช้ NOACs ร่วมกับ rifampicin



3 คู่ยา ร้อยละ 4.4 จากโรคร่วมวินโรค โดยผู้ป่วย 2 ใน 3 รายได้เปลี่ยนจากการใช้ยา warfarin มาเป็น NOACs ด้วยเหตุผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา อย่างไรก็ตามจากข้อมูลพบว่า NOACs สามารถเกิดอันตรกิริยากับ rifampicin ได้เช่นกัน โดย NOACs ที่ผู้ป่วยได้รับ คือ dabigatran 110 mg BID และ rivaroxaban 15 mg OD ที่ได้รับขนาดยาสอดคล้องกับการทำงานของไต และ apixaban 2.5 mg BID ที่ได้รับขนาดยาคต่ำกว่าการรักษา ซึ่งอันตรกิริยาดังกล่าวมีผลลดระดับ NOACs ทั้ง 3 ชนิดในเลือดมากกว่าร้อยละ 50¹⁸ จึงไม่ควรใช้ยาร่วมกัน หากเป็นไปได้อาจเปลี่ยนชนิดยาเป็น edoxaban เนื่องจากมีผลลดระดับยาในเลือดน้อยที่สุด (ร้อยละ 35)¹⁸ หรืออาจเปลี่ยนกลับไปเป็น warfarin เนื่องจากเกิดอันตรกิริยาที่มีระดับความรุนแรงปานกลาง และการจัดการสามารถปรับเพิ่มขนาดยา warfarin โดยติดตามค่า international normalized ratio (INR) และอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด¹⁹ กลุ่มที่ 2 แนะนำลดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกัน พบจำนวน 1 คู่ยา ร้อยละ 1.5 ได้แก่ การสั่งใช้ร่วมกับ verapamil ที่มีผลเพิ่มระดับยา dabigatran ในเลือดร้อยละ 12-180¹⁸ จึงแนะนำลดขนาดยา dabigatran เมื่อใช้ร่วมกัน โดยผู้ป่วยได้รับการลดขนาดเป็น dabigatran 110 mg BID จึงถือว่าเหมาะสม และกลุ่มที่ 3 พิจารณาลดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกัน พบจำนวน 63 คู่ยา ร้อยละ 92.6 ส่วนใหญ่เป็นอันตรกิริยาทางด้านเภสัชพลศาสตร์ที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเมื่อใช้ยาร่วมกัน ร้อยละ 77.9 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของ Carter และคณะ⁸ และ Jobski และคณะ⁹ ที่พบร้อยละ 35 และ 48 ตามลำดับ โดยส่วนใหญ่เป็นการใช้ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดคล้ายกับการศึกษาของ Carter และคณะ⁸ ซึ่งพบในกรณีผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ร่วมด้วย และมีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านเกล็ดเลือด จึงควรพิจารณาขนาดยาเป็น dabigatran 110 mg BID, rivaroxaban 15 mg OD และ apixaban 2.5 mg BID เมื่อใช้ยาร่วมกัน แต่อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลถึงประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองของการลดขนาดยา NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว¹⁸ ดังนั้นควรเพิ่มความระมัดระวังในการสั่งใช้ยา NOACs และมีการจัดการที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่นำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

การประเมินความเหมาะสมของขนาดยา NOACs ที่ได้รับต่อไปสั่งยาโดยพิจารณาค่าการทำงานของไต และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้นตามการรับรองจาก U.S.FDA และเอกสารกำกับยา พบผู้ป่วยได้รับขนาดยาเหมาะสมร้อยละ 61 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบการใช้ NOACs ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมซึ่งพบความเหมาะสมของขนาดยาร้อยละ 66-95⁵⁻¹⁵ จากข้อมูลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงการได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสมรวมร้อยละ 22 แบ่งเป็นกรณีขนาดยาดำเกินไป ร้อยละ 10 ขนาดยาสูงเกินไป ร้อยละ 8 และสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ร้อยละ 4 ซึ่งพบในกรณีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง ร้อยละ 2.5 แต่ไม่พบการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl ต่ำกว่า 15 มล.ต่อนาที และพบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่เป็นข้อห้ามใช้หรือไม่แนะนำให้ใช้ยาร่วมกันร้อยละ 2 ซึ่งรูปแบบการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมที่พบในการศึกษานี้มีลักษณะใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น⁵⁻¹⁵ นอกจากนี้ในการศึกษายังพบการบริหารยาไม่เหมาะสม ร้อยละ 0.6 จากการใช้ยา dabigatran ในผู้ป่วยที่ให้อาหารทางสายยาง เนื่องจากการใช้ยาโดยเปิดแคปซูลออกจะทำให้ค่าชีวประสิทธิผลเพิ่มขึ้นร้อยละ 75² ซึ่งเป็นข้อควรระวังในการใช้ยาดังกล่าว ควรพิจารณาเปลี่ยนเป็นยา NOACs ชนิดอื่น โดยการศึกษาพบน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่พบการบริหารยาไม่เหมาะสมถึงร้อยละ 18-26⁵⁻¹⁵ นอกจากนี้ยังพบความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยาจำนวน 4 ใบสั่งยา ได้แก่ การสั่งใช้ rivaroxaban 20 mg BID ติดต่อกัน 3 ใบสั่งยา และ apixaban 5 mg OD จำนวน 1 ใบสั่งยา ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือลดประสิทธิผลของยาได้ จึงควรระมัดระวังในการสั่งยา และวางแผนป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อนดังกล่าวต่อไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัด ดังนี้ (1) เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ อาจทำให้การเก็บข้อมูลไม่ครบถ้วน (2) การศึกษาเก็บข้อมูลการใช้ยา NOACs ในช่วง 1 ปีเท่านั้น ไม่สามารถสรุปผลการใช้ยาในระยะยาวได้ (3) การศึกษาไม่ได้เก็บข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการใช้ยา จึงแนะนำให้เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าเพื่อเพิ่มความครบถ้วนของข้อมูล โดยเพิ่มช่วงเวลา



ในการเก็บข้อมูลให้มากขึ้น และควรเก็บข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขณะได้รับยา และอาจวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการใช้ยา NOACs ในการศึกษาต่อไป เพื่อวางแผนใช้ยาได้อย่างสมเหตุผลผลและมีความคุ้มค่ามากขึ้น

สรุป

การทบทวนรูปแบบและความเหมาะสมของขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่เริ่มใช้ยาในช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555–2559 และติดตามการใช้ยา 1 ปี พบผู้ป่วยที่ใช้ยาจำนวน 103 ราย 475 ใบสั่งยา มีการสั่งใช้ยาเพิ่มมากขึ้นทุกปี ส่วนใหญ่ใช้ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (systemic embolism) ในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) โดยพบการใช้ rivaroxaban มากที่สุด รองลงมาคือ dabigatran และ apixaban ตามลำดับ แต่พบขนาดยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุดคือ dabigatran 110 mg BID และ rivaroxaban 20 และ 15 mg OD รองลงมาตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการประเมินการทำงานของไตก่อนและระหว่างการให้ยา อย่างไรก็ตามพบหนึ่งในสามของผู้ป่วยไม่ได้รับการประเมินค่าการทำงานของไตทั้งก่อนและระหว่างได้รับยา ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดพบอันตรายหรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยพบเฉลี่ย 1.4 คู่ยาต่อคน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการใช้คู่กับยาต้านเกล็ดเลือด เมื่อพิจารณาค่าการทำงานของไตและโอกาสในการเกิดอันตรายหรือภาวะแทรกซ้อนพบใบสั่งยาประมาณร้อยละ 20 มีขนาดยาที่ไม่เหมาะสม โดยพบขนาดยาต่ำเกินไป, ขนาดยาสูงเกินไป และสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้เป็นร้อยละ 10, 8 และ 4 ตามลำดับ จึงควรเพิ่มแนวทางการจัดการเพื่อให้การใช้ยามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาล เกษัชกร เจ้าหน้าที่งานสารสนเทศ เจ้าหน้าที่งานเวชระเบียน และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการทำงานวิจัยในครั้งนี้ จนทำให้งานสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
2. PRADAXA® (dabigatran etexilate mesylate) capsules [package insert on internet]. Ridgefield (CT): Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 2015 [updated Nov 20, 2015; cited Nov 30, 2017]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s028lbl.pdf
3. XARELTO® (rivaroxaban) tablets [package insert on internet]. Titusville (NJ): Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2017 [updated Oct 27, 2017; cited Dec 1, 2017]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022406s024lbl.pdf
4. ELIQUIS® (apixaban) tablets [package insert on internet]. Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb Company. 2017 [updated Nov 29, 2017; cited Dec 3, 2017]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202155s017lbl.pdf
5. Larock AS, Mullier F, Sennesael AL, Douxfils J, Devalet B, Chatelain C, et al. Appropriateness of prescribing dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1258–68.
6. Sidman E, Probst LA, Darko W, Miller CD. Evaluation of dabigatran utilization and risk among hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2013; 48: 349–53.



7. Carley B, Griesbach S, Larson T, Krueger K. Assessment of dabigatran utilization and prescribing patterns for atrial fibrillation in a physician group practice setting. *Am J Cardiol* 2014; 113: 650–4.
8. Carter AA, Leblanc K, Woods A, Lowe D. Utilization of Dabigatran for Atrial Fibrillation at 3 Tertiary Care Centres. *Can J Hosp Pharm* 2015; 68: 369–77.
9. Jobski K, Enders D, Amann U, Suzart K, Wallander MA, Schink T, et al. Use of rivaroxaban in Germany: a database drug utilization study of a drug started in hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 975–81.
10. Isaacs AN, Doolin M, Morse C, Shiltz E, Nisly SA. Medication utilization evaluation of dabigatran and rivaroxaban within a large, multi-center health system. *Am J Heal Pharm* 2016; 73 (Suppl 1): S35–41
11. Tellor KB, Patel S, Armbruster AL, Daly MW. Evaluation of the appropriateness of dosing, indication and safety of rivaroxaban in a community hospital. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 447–51.
12. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Med* 2016; 129: 1198–204.
13. Pattullo CS, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J* 2016; 46: 812–8.
14. Whitworth MM, Haase KK, Fike DS, Bharadwaj RM, Young RB, MacLaughlin EJ. Utilization and prescribing patterns of direct oral anticoagulants. *Int J Gen Med* 2017; 10: 87–94.
15. Altay S, Yıldırım Türk Ö, Çakmak HA, Aşkın L, Sinan ÜY, Beşli F, et al. New oral anticoagulants-TURKey (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol* 2017; 17: 353–61.
16. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G, Favaloro JE. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends. *Ann Transl Med* 2017; 5: 322.
17. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2561 ประกาศ ณ วันที่ 4 มกราคม พ.ศ. 2561 คัดจากราชกิจจานุเบกษาเล่ม 135 ตอนพิเศษ 14 ง วันที่ 19 มกราคม 2561.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, 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: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; 38: 2137–49.
19. Tatro DS. Drug interaction facts. St. Louis Missouri: Wolter Kluwer Health; 2014.