

2

**แนวทางการบริหาร
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด
ชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์
ต้านวิตามินเคสำหรับผู้ป่วย
ที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก
กลุ่มที่มีลิ้นหัวใจปกติ
(the use of NOACs in patients
with non-valvular atrial fibrillation
in general practice)**

อลานนา วิเชียรรัชชัย

ภัทรานี สละพัฒนะ

บทนำ

การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (atrial fibrillation, AF) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตันต้องพิจารณาว่า ผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีลิ้นหัวใจปกติ (non-valvular AF) หรือเป็นกลุ่มที่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvular AF) ซึ่งคำจำกัดความของ valvular AF นั้น หมายถึง ผู้ป่วยมีลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve)^(1, 2) หรือ มีโรคลิ้นหัวใจไมตรัลตีบระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe rheumatic mitral stenosis) เท่านั้น^(3, 4, 5, 6) ความสำคัญของการแยกผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้คือ ผู้ป่วย valvular AF เป็นกลุ่มที่ปัจจุบันการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด

รับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) ยังถือเป็นข้อห้าม ต่างจากผู้ป่วย non-valvular AF ที่ปัจจุบันการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคถือเป็นการรักษามาตรฐาน และควรพิจารณาเลือกให้เป็นอันดับแรกหากไม่มีข้อห้าม^(3, 7, 8, 14) สำหรับในประเทศไทยนั้นผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกส่วนมากเป็นกลุ่ม non-valvular AF ดังนั้นอายุรแพทย์รวมไปถึงแพทย์ทั่วไปควรมีความรู้พื้นฐาน และสามารถให้การดูแลรักษาเบื้องต้นแก่ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคได้

คำจำกัดความของภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก แบ่งตามลักษณะของลิ้นหัวใจ

ดังที่กล่าวข้างต้น หากแบ่งตามลักษณะของลิ้นหัวใจ สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม valvular AF และ กลุ่ม non-valvular AF

Valvular AF หมายถึง ผู้ป่วยมีลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ หรือ มีโรคลิ้นหัวใจไม่ตรัสติระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีเพียงยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคที่ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยามาตรฐานในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก และที่สำคัญการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สามารถทำได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึง CHA₂DS₂-VASc score (ตารางที่ 1)

สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม non-valvular AF นั้น ข้อบ่งชี้ของการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก จะขึ้นกับค่า CHA₂DS₂-VASc score กล่าวคือ จะพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มี CHA₂DS₂-VASc score ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ในผู้ชาย หรือตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไปในผู้หญิง (class I recommendation) อาจพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มี CHA₂DS₂-VASc score 1 ข้อในผู้ชาย หรือ 2 ข้อในผู้หญิง (class IIa recommendation) และไม่แนะนำให้เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มี CHA₂DS₂-VASc score 0 ข้อในผู้ชาย หรือ 1 ข้อในผู้หญิง (class III recommendation) ซึ่งหากผู้ป่วย non-valvular AF มีข้อบ่งชี้ของการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด แนะนำให้เลือกยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคเป็นอันดับแรกหากไม่มีข้อห้าม (class I recommendation) เนื่องจากหลักฐานในปัจจุบันมีความชัดเจนว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคทุกตัว มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในการลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก โดยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคทุกตัวมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองต่ำกว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(9, 10)

ตารางที่ 1. แสดงการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก CHA₂DS₂-VASc score⁽¹¹⁾

Risk factors		Score
C	Congestive heart failure - Clinical heart failure, objective evidence of moderate to severe left ventricular dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy	1
H	Hypertension	1
A ₂	Age ≥ 75 years	2
D	Diabetes mellitus - Treatment with oral hypoglycemic drugs and/or insulin, fasting blood glucose >125 mg/dL (7 mmol/L)	1
S ₂	Stroke/TIA/thromboembolism - Previous stroke, TIA, thromboembolism	2
V	Vascular disease - Angiographically significant coronary artery disease, previous myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque	1
A	Age 65-74 years	1
Sc	Sex category (female)	1

ข้อบ่งชี้และข้อควรระวังในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค ได้ถูกพัฒนาทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา โดยข้อดีของยาในกลุ่มนี้ที่เหนือกว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค คือ ยาออกฤทธิ์เร็ว ใช้ยาในขนาดคงที่ จึงไม่ต้องเจาะเลือดบ่อยเพื่อปรับขนาดตามค่าการแข็งตัวของเลือด^(12, 13) มีอันตรกิริยากับอาหารและอันตรกิริยากับยาอื่นน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตามก็ยังคงต้องบริหารยาด้วยความระมัดระวังตามข้อจำกัดของยาแต่ละชนิดดังจะกล่าวในหัวข้อถัดไป ข้อจำกัดอีกประการที่ยังเป็นอุปสรรคสำหรับประเทศไทยคือ ขณะนี้ยายังคงมีราคาสูง ซึ่งนอกเหนือจากสิทธิ์เบิกจ่ายตรง ยายังไม่สามารถเบิกจ่ายได้ และยังไม่สามารถตรวจประเมินการแข็งตัวของเลือดด้วยห้องปฏิบัติการทั่วไปหากต้องการทราบระดับยาในเลือด

ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น ผู้ป่วย non-valvular AF ที่มีข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตัน การเลือกยาต้านการแข็งตัวของเลือดตามแนวทางการรักษาปัจจุบันแนะนำให้เลือกยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคก่อนหากไม่มีข้อห้าม^(3, 7, 8, 14) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจผิดปกติแต่ไม่ได้อยู่ในนิยามของ valvular AF สามารถเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคได้เช่นกัน ตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่

- ผู้ป่วยหลังผ่าตัดลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป⁽¹⁵⁾
- ผู้ป่วยลิ้นหัวใจผิดปกติระดับน้อยถึงปานกลางชนิดต่าง ๆ เช่น aortic stenosis, mitral regurgitation เป็นต้น^(4, 16-21)
- ผู้ป่วยลิ้นหัวใจผิดปกติชนิด severe aortic stenosis ซึ่งในทางทฤษฎีตัวโรคไม่น่าจะก่อให้เกิดลิ่มเลือดมากกว่าปกติ แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลขนาดใหญ่ที่รับรองว่าการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยรวมถึงการให้ผลการรักษาที่ดีเมื่อเทียบกับการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค^(7, 22) ดังนั้นการเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับคำแนะนำและอยู่ภายใต้การดูแลโดยผู้เชี่ยวชาญ
- ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกแบบที่ไม่ต้องผ่าตัด (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) ตามข้อมูลปัจจุบัน สามารถให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคได้^(22, 23) แต่ควรได้รับคำแนะนำและอยู่ภายใต้การดูแลโดยผู้เชี่ยวชาญ

นอกจากการประเมินข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดแล้ว สิ่งที่ต้องประเมินร่วมด้วยเสมอคือ ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก เพื่อเป็นข้อมูลในการแนะนำผู้ป่วยก่อนเริ่มยา ซึ่ง HAS-BLED score (ตารางที่ 2) เป็นค่าที่นิยมนำมาใช้ในการประเมิน การมี HAS-BLED score ตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไป ถือว่าผู้ป่วยรายนั้นมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดเลือดออก อย่างไรก็ตามความเสี่ยงจากการประเมินไม่ใช่ข้อห้ามในการเริ่มยา^(3, 24) แพทย์ผู้รักษาต้องทำการแนะนำวิธีปฏิบัติตัว เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกแก่ผู้ป่วย ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อถัดไป

สำหรับข้อควรระวังและข้อห้ามของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค มีข้อต้องพิจารณาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มดังนี้

- ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว antiphospholipid syndrome ร่วมด้วย แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁵⁾
- ห้ามให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในผู้ป่วยตั้งครรภ์⁽²⁶⁾ และหญิงที่อยู่ในระหว่างการให้นมบุตร^(27, 28) ดังนั้นแพทย์ควรซักประวัติเรื่องประจำเดือน และสอบถามข้อมูลเรื่องคุมกำเนิดก่อนทุกครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้ตั้งครรภ์ก่อนเริ่มยา นอกจากนี้แพทย์ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเรื่องความสำคัญของการการคุมกำเนิดในช่วงระหว่างการรับประทานยา และหาวางแผนเรื่องการตั้งครรภ์ให้แจ้งแพทย์ผู้ดูแลเพื่อวางแผนการรักษาต่อไป
- ห้ามใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคทุกชนิดในผู้ป่วยโรคตับแข็งระดับ Child-Pugh C แต่สำหรับ Child-Pugh B สามารถใช้ dabigatran, apixaban และ edoxaban ได้ด้วยความระมัดระวัง^(29, 30) ส่วน Child-Pugh A สามารถใช้ได้ทุกชนิด⁽³¹⁾

- ในผู้ป่วยโรคไตวายที่มีค่าการทำงานของไต (creatinine clearance, CrCl) น้อยกว่า 15 mL/min หรือผู้ป่วยไตวายที่ต้องล้างไต ยังไม่มีข้อมูลขนาดใหญ่นับสนุนขนาดยาที่ใช้ได้อย่างปลอดภัย มีข้อมูลขนาดเล็กรายงานว่า อาจสามารถใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าปกติได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรอยู่ภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ⁽³²⁾

- ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 เกล็ดเลือดต่อไมโครลิตร ควรระมัดระวังในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค โดยอาจลดขนาดของยาที่ใช้ลงครึ่งหนึ่งหากมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง⁽³³⁾ รวมถึงต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด และผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 เกล็ดเลือดต่อไมโครลิตร ไม่ควรใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

- ห้ามใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยากลุ่มนี้อย่างรุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพ้ชนิด anaphylaxis

ตารางที่ 2. แสดงการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก ตาม HAS-BLED score⁽³⁴⁾

Risk factors		Score
H	Hypertension - Systolic blood pressure >160 mmHg	1
A	Abnormal liver OR kidney function - Dialysis, renal transplantation, serum creatinine ≥ 200 mmol/L (2.26 mg/dL) - Cirrhosis, bilirubin >2 x upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 x upper limit normal	1 each
S	Stroke - Previous ischemic or hemorrhagic stroke (hemorrhagic stroke would also score 1 point under the “B” criterion)	2
B	Bleeding history or predisposition - Previous major hemorrhage, anemia, severe thrombocytopenia	1
L	Labile INRs - Time in therapeutic range (TTR) <60% in patient receiving vitamin K antagonist (VKA)	2
E	Elderly - >65 years, extreme frailty	1
D	Drugs or alcohol - Concomitant use of antiplatelets/non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Alcohol >14 units/week	1 each

เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาแล้ว แพทย์ผู้รักษาต้องประเมินความพร้อมของผู้ป่วยก่อนเริ่มยา ร่วมกับ หากเป็นผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีปัญหาด้านการรับรู้ความเข้าใจ ต้องให้ญาติที่ดูแลอยู่รับฟังข้อมูลด้วยเสมอ อธิบายข้อบ่งชี้ ความสำคัญในการรับประทานยา ขนาดยาที่รับประทาน เวลาที่รับประทานยา หากเป็นยาชนิดต้องรับประทานพร้อมอาหารให้แจ้งผู้ป่วยและญาติร่วมด้วย ข้อควรระวัง การปฏิบัติตัวในช่วงที่ได้รับยารวมไปถึงอาการผิดปกติที่ต้องมาพบแพทย์เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพสูงสุดของยาและเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด การประเมินก่อนการเริ่มยาควรมีการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าการแข็งตัวของเลือด ค่าการทำงานของไต ค่าการทำงานของตับ เพื่อใช้เป็นค่าตั้งต้นของผู้ป่วยในการพิจารณาเรื่องข้อควรระวังหรือข้อห้ามในการเริ่มยา รวมไปถึงการเลือกชนิดและขนาดของยาในการรักษา นอกจากนี้ยังต้องมีการตรวจพบทวณยาที่ผู้ป่วยกำลังรับประทานอยู่ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยาของยา อีกปัจจัยที่แพทย์แต่ละโรงพยาบาลที่มีการใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคต้องคำนึง คือ ต้องมีการจัดทำแนวทางการหาหรือส่งต่อไปยังโรงพยาบาลที่ใกล้ที่สุดที่มียาต้านพิษจำเพาะสำหรับยากลุ่มนี้ ซึ่งอาจมีความจำเป็นต้องใช้ ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง

ในปัจจุบันยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคที่มีใช้ในประเทศไทยมีทั้งหมด 4 ชนิด (ตารางที่ 3) โดยแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. ออกฤทธิ์ต้าน thrombin โดยตรง (direct thrombin inhibitor) ได้แก่ dabigatran
2. ออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa (activated factor Xa inhibitor) ได้แก่ rivaroxaban apixaban และ edoxaban

โดยทั่วไปแพทย์สามารถเลือกใช้ยาตัวใดก็ได้ แต่ในบางกรณีอาจมีข้อพิจารณาพิเศษ ดังแสดงในตารางที่ 4 และขนาดยาที่ใช้ในการรักษาดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 3. การดูดซึมและเมแทบอลิซึมของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค⁽³⁵⁾

	Dabigatran ^(36, 37)	Apixaban ⁽³⁸⁾	Edoxaban ⁽³⁹⁾	Rivaroxaban ^(40, 41)
กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย	3-7%	50%	62%	66% 100% (รับประทานยาพร้อมอาหาร)
การขับออกทางไต	80%	27%	50%	35%
ความสามารถในการกำจัดยาออกผ่านทางกระบวนการบำบัดทดแทนไต	สามารถกำจัดยาออกได้ 50-60%	ไม่สามารถกำจัดยาออกได้	ไม่สามารถกำจัดยาออกได้	ไม่สามารถกำจัดยาออกได้
ระยะเวลาถึงระดับยาสูงสุด (ชั่วโมง)	3	3	2-4	2-4
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	12-17	12	10-14	5-9 11-13 ในผู้ป่วยสูงอายุ

ตารางที่ 4. การเลือกยาสำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะเฉพาะ^(42-45, 46)

มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง	Apixaban, rivaroxaban
มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร	Apixaban
ความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร่วมกับมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่ำ	Dabigatran 150 mg BID
ความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองร่วมกับมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง	Dabigatran 110 mg BID, apixaban, edoxaban
มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วม	Rivaroxaban
มีโรคไตร่วม	Apixaban, rivaroxaban, edoxaban
มีปัญหาเรื่องความร่วมมือในการรับประทานยา	Rivaroxaban, edoxaban

ตารางที่ 5. ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ด้านวิตามินเคที่ใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตันสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกกลุ่มที่มีลิ้นหัวใจปกติ^(42-45, 47)

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
ขนาดยา มาตรฐาน	รับประทานครั้งละ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง	รับประทานครั้งละ 150 มก. หรือ 110 มก. วันละ 2 ครั้ง	รับประทานครั้งละ 60 มก. วันละ 1 ครั้ง	รับประทานครั้งละ 20 มก. วันละ 1 ครั้ง
ขนาดยาที่ ต้องปรับ ตามเกณฑ์	รับประทานครั้งละ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	-	รับประทานครั้งละ 30 มก. วันละ 1 ครั้ง	รับประทานครั้งละ 15 มก. วันละ 1 ครั้ง
เกณฑ์ใน การปรับยา	เข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง 1.) ค่า CrCl (Cockcroft- Gault) 15-29 mL/ min 2.) เมื่อมี 2 ใน 3 ข้อต่อไป นี้ - น้ำหนักตัว ≤60 กก. - อายุ ≥80 ปี - ค่า sCr ≥1.5 mg/dL	-	เข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง - น้ำหนักตัว <60 กก. - ค่า CrCl (Cockcroft-Gault) 15-49 mL/min - ยังรับประทานยา verapamil	ค่า CrCl (Cockcroft- Gault) 15-49 mL/ min
ข้อแนะนำ เพิ่มเติม	- สามารถบดยาให้ทางสาย ยางให้อาหารได้ ^(9, 48)	- ใช้ขนาดยามาตรฐานเมื่อ CrCl (Cockcroft-Gault) ≥ 30 mL/ min ไม่มีข้อมูลขนาดยาที่ค่า การทำงานของไตต่ำกว่านี้ - ในทางทฤษฎีการรับประทาน dabigatran ร่วมกับ PPIs หรือ H2-blockers อาจทำให้ลด ความสามารถในการดูดซึมยา เข้าสู่ร่างกายได้ - ห้ามแกะยาออกจากแคปซูล เพื่อให้ยาทางสายยางให้อาหาร เนื่องจากจะทำให้ความสามารถ ในการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย มากกว่าปกติ - จากการศึกษา ขนาดยา 150 มก. มีผลลดการเกิดภาวะหลอดเลือด ในสมองอุดตัน แต่ไม่ลด การเกิดเลือดออกที่รุนแรงเมื่อ เทียบกับยาออร์ฟาริน ส่วนยา ขนาด 110 มก. ผลในลดการ เกิดภาวะหลอดเลือดในสมอง อุดตันไม่ดีกว่ายาออร์ฟาริน แต่ ลดการเกิดเลือดออกรุนแรง	- สามารถบดยาให้ทาง สายยางให้อาหารได้ ⁽⁴⁹⁾ - มีการศึกษาที่ให้ยา edoxaban ขนาด 15 มก. ในผู้ป่วยอายุ ≥80 ปี และมีข้อห้ามในการได้รับ ยาต้านการแข็งตัวของ เลือดทุกชนิดสำหรับขนาด มาตรฐานและขนาดที่ปรับ ลดตามเกณฑ์ พบว่า สามารถป้องกันการเกิด ภาวะหลอดเลือดในสมอง อุดตันและไม่เพิ่มการเกิด เลือดออกที่รุนแรงเมื่อ เทียบกับการไม่ได้รับยา ต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดใดเลย ⁽⁵⁰⁾	- รับประทานยาพร้อม อาหาร ⁽⁴¹⁾ - สามารถบดยาให้ทาง สายยางให้อาหารได้ ⁽⁵¹⁾ - ห้ามใช้ในผู้ป่วยตับ แข็ง Child-Pugh B ขึ้น ไป ⁽⁵²⁾

การติดตามผู้ป่วยหลังรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค

- ตรวจสอบขนาดของยา ความสม่ำเสมอของการรับประทานยา^(3, 7) และให้คำแนะนำวิธีรับประทานยาในกรณีผู้ป่วยลืมรับประทานยา
 - กรณีรับประทานยาวันละ 1 ครั้ง
 - หากลืมไม่เกิน 12 ชั่วโมงนับจากเวลาเดิมที่เคยรับประทาน ให้รับประทานยาขนาดเดิมทันที
 - หากลืมเกิน 12 ชั่วโมงนับจากเวลาเดิมที่เคยรับประทาน ให้ข้ามมื้อนั้นไป แล้วรับประทานยาขนาดเดิมเวลาเดิมในมื้อถัดไป
 - กรณีรับประทานยาวันละ 2 ครั้ง
 - หากลืมไม่เกิน 6 ชั่วโมงนับจากเวลาเดิมที่เคยรับประทาน ให้รับประทานยาขนาดเดิมทันที
 - หากลืมเกิน 6 ชั่วโมงนับจากเวลาเดิมที่เคยรับประทาน ให้ข้ามมื้อนั้นไป แล้วรับประทานยาขนาดเดิมเวลาเดิมในมื้อถัดไป
- ประเมินทุกครั้งว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ที่ต้องลดขนาดยาที่รับประทานอยู่หรือไม่ โดยพิจารณาค่าการทำงานของไต น้ำหนักตัวผู้ป่วย อายุที่เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾
- ประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกโดยเบื้องต้นอาจปัจจัยเสี่ยงที่อยู่ใน HAS-BLED score ในการประเมินผู้ป่วย หากว่าปัจจัยใดบ้างที่สามารถแก้ไขเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกให้ผู้ป่วยได้⁽³⁴⁾ เช่น
 - ควบคุมความดันโลหิตไม่ให้ systolic blood pressure สูงเกิน 160 มิลลิเมตรปรอท
 - หากมีค่าการทำงานของไตหรือตับที่ผิดปกติ ต้องหาสาเหตุที่สามารถแก้ไขได้ เช่น ยา อาหารเสริม การดื่มแอลกอฮอล์
 - ตรวจสอบค่าการทำงานของเม็ดเลือดว่ามีภาวะซีด หรือเกล็ดเลือดต่ำหรือไม่ หากมีต้องหาสาเหตุเสมอ และพิจารณาเกณฑ์ที่อาจต้องหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเคที่รับประทานอยู่ด้วย
- ตรวจสอบยาที่ผู้ป่วยรับประทาน เช่น antiplatelets, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroid หากพบว่ามีรับประทานยาที่เพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออก ให้พิจารณาถึงข้อบ่งชี้ในการใช้ยาอีกครั้ง หากยังจำเป็นต้องใช้ยาให้แนะนำผู้ป่วยถึงความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่เพิ่มขึ้น
- สอบถามประวัติการมีเลือดออกผิดปกติ เน้นย้ำเรื่องระวังการเกิดอุบัติเหตุ และให้คำแนะนำในการสังเกตอาการที่ต้องหยุดยาหรือต้องมาพบแพทย์
- หากต้องไปทำฟันหรือผ่าตัดเน้นย้ำให้ผู้ป่วยแจ้งแพทย์ผู้ดูแลเสมอว่ามีการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดอยู่ เพื่อทำการปรึกษาแพทย์เรื่องการพิจารณาการหยุดยาก่อนการผ่าตัด
- ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจติดตามระดับยาระหว่างการรักษา⁽⁴²⁻⁴⁵⁾ และเนื่องจากระดับของยาไม่สามารถตรวจประเมินการแข็งตัวของเลือดด้วยห้องปฏิบัติการทั่วไป แต่สามารถใช้ค่าการแข็งตัวของเลือดเบื้องต้นประเมินแนวโน้มว่าอาจบ่งถึงระดับยาที่มากเกินไปที่ใช้ในการรักษาได้ อย่างไรก็ตามค่าการแข็งตัวของเลือดเบื้องต้น หากมีค่าสูงกว่าปกติไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยมีระดับยาที่มากเกินไปที่ใช้ในการรักษา หรือหากมีค่า

ปกติก็ไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยทานยาไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากไม่ใช่การวัดปริมาณระดับยาในเลือดโดยตรง แต่สามารถเอาไว้ประเมินเบื้องต้นได้หากสงสัยเรื่องระดับยาเกิน เช่น ระดับ aPTT ที่ปกติ สามารถบอกได้ว่าระดับ dabigatran ไม่เกินขนาด เป็นต้น⁽⁵³⁾

unสรุป

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย และเป็นยามาตรฐานที่แนะนำให้เลือกใช้เป็นอันดับแรก สำหรับป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดในสมองอุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก หากไม่มีข้อห้าม ปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ แพทย์ผู้ดูแลจึงมีความจำเป็นที่จะต้องรู้ข้อบ่งชี้ ข้อจำกัด รู้วิธีการตรวจติดตามประเมินผู้ป่วย รู้ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนจากยา เพื่อให้เกิดประโยชน์อันสูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ et al.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–14.
2. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, Travassos KSO, Pereira LV, Filho JAL et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with mechanical heart valves: open-label, proof-of-concept trial—the RIWA study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Nov 5. Online ahead of print.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
4. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB et al.; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757–8.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
6. De Caterina R, Camm AJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation accompanying mitral stenosis: the concept for a trial. *Europace* 2016; 18:6–11.
7. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;00:1–65.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159–e95.
9. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor

- dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285–95.
10. Song Y, Chang M, Suzuki A, Frost RJ, Kelly A, LaCreta F et al. Evaluation of crushed tablet for oral administration and the effect of food on apixaban pharmacokinetics in healthy adults. *Clin Ther* 2016; 38: 1674–85.e1.
 11. 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.
 12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
 13. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J* 2011;32:1968–76.
 14. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125–51.
 15. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros E, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020;383:2117–26.
 16. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132:624–32.
 17. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long- Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589–98.
 18. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR et al.; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377–85.
 19. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF- TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1372–82.
 20. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. 2017;6: e005835.
 21. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1363–71.
 22. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;382:1696–707.
 23. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wohrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:66–74.
 24. Kirchhof P, Haas S, Amarenco P, Hess S, Lambelet M, van Eickels M et al.; XANTUS Investigators. Impact of modifiable bleeding risk factors on major bleeding in patients with atrial fibrillation anticoagulated with rivaroxaban. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e009530.
 25. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk

- patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365–71.
26. Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. Efficacy and safety of direct oral anti-coagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb Res* 2018; 169: 123-7.
 27. Ayuk P, Kampouraki E, Truemann A, Sidgwick F, McDonald L, Bingham J, et al. Investigation of dabigatran secretion into breast milk: Implications for oral thromboprophylaxis in post-partum women. *Am J Hematol* 2020; 95: E10-E3.
 28. Zhao Y, Arya R, Couchman L, Patel JP. Are apixaban and rivaroxaban distributed into human breast milk to clinically relevant concentrations? *Blood* 2020; 136: 1783-5.
 29. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Digestive diseases and sciences* 2016; 61: 1721-7.
 30. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *European journal of haematology* 2017; 98: 393-7.
 31. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 550-6.
 32. Qamar A, Bhatt DL. Stroke prevention in atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2016;133:1512–5.
 33. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Lukaszuk R, Chrapek M, Undas A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;72:153–60.
 34. 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.
 35. 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* 2015;17:1467–507.
 36. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386–99.
 37. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64: 292–303.
 38. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74–81.
 39. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:743–53.
 40. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:412–21.
 41. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H₂ antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46: 549–58.
 42. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–92.
 43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin

- in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–51.
44. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–104.
45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al.; the ROCKET AF Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
46. Verheugt FWA, Granger CB. Oral anti-coagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *The Lancet* 2015;386:303–10.
47. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2020;00:1–125.
48. Odell K, Costello J. Safety of apixaban administered via nasogastric tube. *Cardiology* 2019;142:39.
49. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, Kidokoro M, Takatani T, Shipitofsky NL et al. An open-label crossover study of the pharmacokinetics of the 60-mg edoxaban tablet crushed and administered either by a nasogastric tube or in apple puree in healthy adults. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:221–8.
50. Okamura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383(18):1735-1745.
51. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3:321–7.
52. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British journal of clinical pharmacology* 2013; 76: 89-98.
53. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018;118:437–50.