

3

แนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทานที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ ต้านวิตามินเค (NOACs) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ปี 2021 โดย EHRA (update on 2021 EHRA practical guide on the use of NOACs in patients with AF)

วรรณิ รุ่งประดับวงศ์

บทนำ

โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) เป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเร็วที่พบได้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ และมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลก เนื่องจากเป็นโรคที่สามารถก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพ ตลอดจนเพิ่มอัตราการเสียชีวิตที่สำคัญที่สุดโรคหนึ่ง ส่งผลให้เกิดความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วยโดยตรง ผลต่อสุขภาพทางสังคม และเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งนับเป็นความสูญเสียและเป็นปัญหาที่สำคัญในปัจจุบัน สำหรับคำแนะนำแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ได้มีการปรับเปลี่ยนและพัฒนามากขึ้นในช่วง 20 ปีมานี้ โดยคำแนะนำล่าสุดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลกเป็นคำแนะนำของ American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society

(AHA/ACC/HRS) ซึ่งเผยแพร่ในปี 2019⁽¹⁾ และคำแนะนำของ European Society of Cardiology (ESC) ที่เผยแพร่ในปี 2020⁽²⁾ นอกจากนี้ในหลายประเทศทั่วโลก ก็ได้มีการเผยแพร่แนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละประเทศเอง รวมทั้งประเทศไทย ทางชมรมช่างไฟฟ้าหัวใจ และสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ก็ได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) ในประเทศไทย ขึ้นในปี พ.ศ. 2555 (ค.ศ. 2012) โดยอ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการและคำแนะนำสำหรับแนวทางเวชปฏิบัติจากทั้งจาก AHA/ACC/HRS และ ESC เป็นหลัก

สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ตามคำแนะนำของ ESC (2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation)⁽²⁾ ได้มีคำแนะนำให้ใช้การรักษาแบบผสมผสานในการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีการที่มีอักษรย่อว่า ABC (integrated ABC pathway) ซึ่งเป็นการรักษาแบบองค์รวม (holistic pathway)

A ย่อมาจาก Anticoagulant/Avoid stroke

B ย่อมาจาก Better symptom control

C ย่อมาจาก Cardiovascular risk factors and concomitant diseases: detection and management

โดยมีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการดูแลผู้ป่วย atrial fibrillation แบบปกติ กับการใช้ ABC pathway พบว่า integrated ABC pathway มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ

(1) ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all cause death)

(2) ลดการเกิดผลรวมของลิ่มเลือดอุดตันที่สมอง/การเกิดเลือดออก/การเสียชีวิตจากระบบหัวใจและหลอดเลือดและการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเป็นครั้งแรก (composite outcome of stroke/major bleeding/cardiovascular death and first hospitalization)

(3) ลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events) และ

(4) ลดค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (health-related costs)

จากแนวทางการรักษาดังกล่าว จึงปฏิเสธไม่ได้เลยว่า ความรู้ความเข้าใจในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulants) เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่งในการใช้ยาเพื่อป้องกันผู้ป่วยไม่ให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดสมอง และในปัจจุบันคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานสำหรับผู้ป่วย atrial fibrillation จากทุกสมาคมทั่วโลก ได้แก่ AHA/ACC/HRS⁽¹⁾ ESC⁽²⁾ Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁽³⁾ และ Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)⁽⁴⁾ ต่างก็แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) เหนือกว่าชนิดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (Vitamin K antagonist, VKA) ซึ่งได้แก่ warfarin สาเหตุเป็นเพราะมีงานวิจัยสนับสนุนการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม NOACs ได้แก่ dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban เปรียบเทียบกับ warfarin แล้วพบว่ายา NOACs มีประสิทธิภาพมากกว่า หรืออย่างน้อยไม่ได้ด้อยไปกว่าการใช้ warfarin ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดไปอุดตันหลอดเลือดสมอง และมีความปลอดภัยในการใช้มากกว่า warfarin ในการลดอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติ⁽⁵⁻⁸⁾

บทความนี้ เป็นการสรุปคำแนะนำทั่วไปที่ควรทราบ สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (NOACs) ในผู้ป่วย atrial fibrillation โดยอ้างอิงจาก 2021 European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation⁽⁹⁾ ซึ่งเป็นคำแนะนำล่าสุดเป็นหลัก และสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้ตามเอกสารอ้างอิงท้ายบทความ โดยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (NOACs) อาจถูกเรียกว่า direct oral anticoagulants หรือ DOACs โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคำแนะนำของ AHA/ACC/HRS อย่างไรก็ตาม บทความนี้ จะใช้คำว่า NOACs ตามคำแนะนำของ ESC และ European Heart Rhythm Association (EHRA)

คำแนะนำในบทความนี้ เป็นเพียงคำแนะนำเพื่อช่วยให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์สามารถศึกษาทำความเข้าใจ และวางแผนในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (NOACs) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ได้ง่ายและครอบคลุมมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจในการรักษาขั้นสุดท้าย อาจต้องมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละสถานการณ์ด้วย

การเลือกใช้ยา NOACs (NOAC eligibility)

ยา NOACs ได้รับการอนุมัติให้ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation ซึ่งขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยงตาม CHA2DS2-VASc score โดยเริ่มแรกมีข้อบ่งชี้ตามการศึกษาใน phase III ในยา NOACs แต่ละชนิด⁽⁵⁻⁸⁾ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation แต่ด้วยความที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้รวม moderate to severe mitral stenosis ซึ่งมักเป็นจาก rheumatic heart disease และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดลิ้นหัวใจเทียมชนิด mechanical prosthetic valve แต่อาจมีผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจผิดปกติชนิดอื่นในระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางเข้าร่วมในงานวิจัยได้ ทำให้การใช้คำว่า non-valvular atrial fibrillation นั้นค่อนข้างจะทำให้สับสน ดังนั้นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ตามคำแนะนำของ ESC (2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation)⁽²⁾ จึงไม่สนับสนุนให้ใช้คำว่า non-valvular atrial fibrillation อีกต่อไป โดยคำแนะนำปัจจุบันในการใช้ยา NOACs เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจและความผิดปกติอื่น ๆ สามารถแบ่งคำแนะนำออกได้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการซ่อมแซมหรือผ่าตัดรักษาลิ้นหัวใจที่ผิดปกติ (native valve) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (valve repair/valvuloplasty) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (valve replacement) และกลุ่มความผิดปกติของหัวใจอื่น ๆ ที่ไม่ได้เกี่ยวกับลิ้นหัวใจผิดปกติ เช่น hypertrophic cardiomyopathy (HCM) ดังแสดงในตารางที่ 1

ในกลุ่ม native valvular heart disease ผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางที่ไม่รวม moderate to severe mitral stenosis สามารถให้ยา NOACs ได้ เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ถูกคัดออกจากการศึกษาใน phase III ของ 4 landmark studies ได้แก่ RE-LY⁽⁵⁾, ROCKET-AF⁽⁶⁾, ARISTOTLE⁽⁷⁾ และ ENGAGE AF-TIMI 48⁽⁸⁾ แต่ในกรณีของ severe aortic stenosis

ถูกคัดออกจาก RE-LY study เพียงการศึกษาเดียว ซึ่งมีเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) คือ severe/hemodynamically relevant heart-valve disorder จึงทำให้ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม NOACs ในผู้ป่วย severe aortic stenosis จัดอยู่ในประเภท “limited data”

ตารางที่ 1. แสดงข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (NOACs) ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจและความผิดปกติอื่น ๆ

Conditions		Eligibility for NOAC
Native valvular heart disease	Mild to moderate valvular heart disease (VHD)	Included in NOAC trials
	Moderate to severe mitral stenosis (usually rheumatic)	Contraindicated
	Severe aortic stenosis	Limited data (excluded in RE-LY)
Valve repair/valvuloplasty	Valve repair	Acceptable
	Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty	With caution
Valve replacement	Mechanical prosthetic valve	Contraindicated
	Bioprosthetic valve	Acceptable
	Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)	Acceptable
Other	Hypertrophic cardiomyopathy	Acceptable



Acceptable



Limited data



With caution



Contraindicated

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

ในส่วนของ moderate to severe mitral stenosis ซึ่งส่วนใหญ่เป็นจาก rheumatic heart disease ได้ถูกคัดออกจากทุกการศึกษา จึงทำให้ไม่มีข้อมูลสนับสนุนการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทั้งในแง่ประสิทธิภาพ (efficacy) และความปลอดภัย (safety) จึงถูกจัดให้เป็น “ข้อห้ามใช้” หรือ “Contraindicated”

แต่หากมองในทางกลับกัน ก็ไม่มีข้อมูลที่โต้แย้งว่าไม่สามารถใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เช่นกัน ในปัจจุบันมีการศึกษาที่กำลังศึกษาอยู่คือ INVICTUS program ซึ่งเป็นการศึกษายา rivaroxaban ในผู้ป่วย rheumatic heart disease โดยเป็นการเปรียบเทียบ rivaroxaban 15 mg กับ aspirin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist anticoagulants, VKA) หรือผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็น atrial fibrillation แต่มี high risk factors (NCT02832531) ซึ่งน่าจะทำให้มีข้อมูลมากขึ้นสำหรับการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคต ดังนั้นในปัจจุบัน ผู้ป่วย atrial fibrillation ร่วมกับ moderate to severe mitral stenosis จึงควรได้รับ VKA เป็นมาตรฐานในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองจนกว่าจะมีข้อมูลจากการศึกษาอื่นเพิ่มเติม

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (valve repair) รวมทั้งได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด bioprosthetic valve ถูกคัดออกจาก RE-LY study ถึงแม้อีก 3 landmark studies จะมีผู้ป่วยกลุ่มนี้รวมอยู่ด้วย แต่จำนวนผู้ป่วยน้อย และไม่ได้เป็นการศึกษาโดยตรง จึงทำให้มีข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำกัด อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษา RIVER study⁽¹⁰⁾ พบว่าการใช้ยา rivaroxaban ในผู้ป่วย atrial fibrillation หรือ atrial flutter ที่มี bioprosthetic mitral valve ร่วมด้วย ไม่ได้ด้อยไปกว่าการใช้ยา warfarin ในด้านระยะเวลาเฉลี่ยจนเกิด primary outcome of death, major cardiovascular events หรือ major bleeding ที่ 12 เดือน และจาก ENAVLE study⁽¹¹⁾ พบว่าการใช้ยา edoxaban ไม่ได้ด้อยไปกว่ายา warfarin ในการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) โดยมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (major bleeding) ไม่แตกต่างกันในช่วงระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดซ่อมลิ้นหัวใจ (valve repair) หรือได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด bioprosthetic valve ในปัจจุบัน การใช้ยา NOACs จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มี atrial fibrillation ร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายในระยะเวลา 8-12 สัปดาห์หลังได้รับการผ่าตัด

ในส่วนของการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ได้รับการทำ percutaneous transluminal aortic valvuloplasty ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากไม่มี prospective study จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และอาจต้องใช้ยา NOACs ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets)

สำหรับการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิด mechanical prosthetic heart valves ยังคงเป็นข้อห้าม เนื่องจาก RE-ALIGN study⁽¹²⁾ ที่ตีพิมพ์ในปี 2013 พบว่า การให้ยา dabigatran ในผู้ป่วยที่มี mechanical prosthetic heart valves มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนทั้ง thromboembolism และ bleeding เมื่อเปรียบเทียบกับยา warfarin นั้นหมายถึงนอกจากจะไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา dabigatran ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แล้วยังเกิดโทษมากขึ้นด้วย แม้ว่าจะมีข้อมูลล่าสุดในปี 2021 จาก RIWA study⁽¹³⁾ ที่เป็นการศึกษา rivaroxaban 15 mg bid เปรียบเทียบกับ warfarin ในผู้ป่วย mechanical heart valves โดยพบว่ามี thromboembolic และ bleeding events ไม่แตกต่างกัน ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อพิสูจน์แนวความคิดถึงความเป็นไปได้ในการใช้ยา NOACs กลุ่ม anti-factor Xa ในผู้ป่วย mechanical prosthetic valves ซึ่งอาจได้ข้อมูลที่แตกต่างจากของ RE-ALIGN study ที่ใช้ยา

dabigatran ที่ออกฤทธิ์เป็น direct thrombin inhibitor อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นเพียง pilot study ที่มีจำนวนประชากรในการศึกษาเพียง 44 ราย อาจต้องรอการศึกษาที่ใหญ่ขึ้นในอนาคต

ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ transcatheter aortic valve implantation (TAVI) หากผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (เช่น atrial fibrillation) ก็ไม่ควรใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นผลมาจากการศึกษา GALILEO⁽¹⁴⁾ ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rivaroxaban 10 mg มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตหรือผลแทรกซ้อนจาก thromboembolism และมีความเสี่ยงในการเกิด bleeding ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด และจากการศึกษา ATLANTIS (2nd stratum) ที่พบว่ายา apixaban มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิด composite of death, any stroke หรือ transient ischemic attack และ systemic embolism ที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด โดยส่วนใหญ่เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ non-cardiovascular death

ในขณะที่ผู้ป่วย TAVI ที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย atrial fibrillation พบว่าสามารถให้ยา NOACs ได้ แต่ไม่ควรให้ร่วมกับ antiplatelet หากไม่มีข้อบ่งชี้ [เช่น ผู้ป่วยได้รับการใส่ขดลวดที่หลอดเลือดหัวใจ (coronary stent) มาภายใน 3 เดือน] เนื่องจากการศึกษา POPular TAVI⁽¹⁵⁾ ในส่วนของ cohort B (มีผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs อยู่ประมาณร้อยละ 27) มีอัตราการเกิดเลือดออกที่ 1 ปี (1-year bleeding) ในกลุ่มที่ได้ anticoagulant monotherapy ต่ำกว่ากลุ่มที่ให้ anticoagulant ร่วมกับ clopidogrel และจากการศึกษา OCEAN-TAVI⁽¹⁶⁾ ซึ่งเป็น prospective, multicenter, observational cohort registry ในประเทศญี่ปุ่น พบว่า ผู้ป่วย TAVI ที่มี atrial fibrillation กลุ่มที่ได้รับยา NOACs มี long-term all-cause mortality ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา VKAs อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา ENVISAGE-TAVI AF⁽¹⁷⁾ พบว่ายา edoxaban มี net adverse clinical events ซึ่งเป็น composite outcome ของ all-cause death, myocardial infarction, ischemic stroke, systemic thromboembolic event, valve thrombosis, และ major bleeding ไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ได้รับยา VKAs แต่ก็พบว่ามี primary safety outcome คือ major bleeding สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา VKAs เช่นกัน ซึ่งเป็นผลมาจากการมี major gastrointestinal (GI) bleeding ที่มากกว่า แต่ในการศึกษานี้ มีการให้ antiplatelets ร่วมด้วยในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูง (ร้อยละ 60) และจาก subgroup analysis พบว่ากลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ตามเกณฑ์ในการลดขนาดยา (dose reduction criteria) ลงเหลือ 30 mg มี safety outcome ไม่แตกต่างจากยา VKAs จึงอาจใช้ edoxaban เป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ TAVI แล้วมีเกณฑ์ในการลดขนาดยาของ edoxaban ร่วมกับไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยา antiplatelet ร่วมด้วย

ในผู้ป่วยทั้ง obstructive และ non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) มีการศึกษาที่เป็น observational studies⁽¹⁸⁻²¹⁾ หลายการศึกษาที่พบว่า การใช้ยา NOACs ค่อนข้างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ขนาดยาในการใช้ยา NOACs (NOAC dosing)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม NOACs มีการใช้ขนาดยาที่แตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งชี้ ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะขนาดยา NOACs ที่ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation ดังแสดงในตารางที่ 2, 3, 4 และคำแนะนำในกรณีกินยา NOACs ผิดขนาด ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 2. แสดงขนาดของยา NOACs แต่ละชนิดที่ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation (stroke prevention in atrial fibrillation, SPAF)

	ขนาดมาตรฐาน	เกณฑ์ในการลดขนาดยา
Dabigatran ⁽⁵⁾	150 mg BID/110 mg BID	ไม่มีเกณฑ์ในการลดขนาดยาจากการศึกษาใน phase III แต่มีข้อมูล subgroup analysis ในผู้ป่วยสูงอายุพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด bleeding สูงมากขึ้น ทำให้ข้อมูลจาก Summary of Product Characteristics (SmPC) ของยุโรปแนะนำให้ใช้ขนาด 110 mg BID ใน - ผู้ป่วยที่อายุ ≥80 ปี - มีการใช้ยา verapamil ร่วมด้วย - มีความเสี่ยงต่อการเกิด GI bleeding
Rivaroxaban ⁽⁶⁾	20 mg QD	15 mg QD หากค่า CrCl ≤15–49 mL/min
Apixaban ⁽⁷⁾	5 mg BID	2.5 mg BID ถ้ามีเกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 3 ดังต่อไปนี้ - Age ≥ 80 ปี - Body weight ≤60 kg - Creatinine ≥1.5 mg/dL หรือใช้เกณฑ์เดียวคือ CrCl 15–29 mL/min
Edoxaban ⁽⁸⁾	60 mg QD	30 mg QD ถ้ามีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ - Body weight ≤60 kg หรือ - CrCl 15–49 mL/min หรือ - Drug: มีการใช้ยา strong P-gp inhibitor ร่วมด้วย
BID=twice daily, CrCl=creatinine clearance, GI=gastrointestinal, NOAC=non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, QD=once daily Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation		

ตารางที่ 3. แสดงขนาดของยา rivaroxaban และ edoxaban ที่ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation (stroke prevention in atrial fibrillation, SPAF) เฉพาะกลุ่มประชากรที่ศึกษา (non-standard dose)

	การศึกษา	ขนาดยา	ผลสรุปการศึกษา
Rivaroxaban	J-ROCKET AF ⁽²²⁾	15 mg QD	การใช้ rivaroxaban 15 mg QD ในผู้ป่วยผู้ใหญ่สำหรับ SPAF มีความปลอดภัยไม่ด้อยไปกว่าการใช้ warfarin แต่ power ไม่พอในการพิสูจน์ primary efficacy outcomes
Edoxaban	ELDERCARE-AF ⁽²³⁾	15 mg QD	การใช้ edoxaban 15 mg QD ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่อายุ ≥ 80 ปี และมีเกณฑ์ไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดมาตรฐานสำหรับ SPAF มีประสิทธิภาพเหนือกว่า placebo ในการป้องกัน stroke หรือ systemic embolism โดยไม่ส่งผลให้เกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
BID=twice daily, QD=once daily. Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation			

J-ROCKET AF⁽²²⁾ เป็นการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยา rivaroxaban 15 mg QD เปรียบเทียบกับ warfarin เพื่อใช้เป็นขนาดมาตรฐานในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation (stroke prevention in atrial fibrillation, SPAF) ตามแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศญี่ปุ่น สาเหตุที่ต้องทำการแยกการศึกษา J-ROCKET AF ออกมาจาก global ROCKET-AF เนื่องจากเหตุผล 2 ประการคือ 1) มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic modeling data) ของยา rivaroxaban ในประชากรญี่ปุ่นพบว่า ค่าภาวะที่ระดับยาคงที่ (steady state) การกระจายตัวของระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (maximum concentration, Cmax) และพื้นที่ใต้กราฟที่ 0-24 ชั่วโมง (area under the curve from 0 to 24 h, AUC0-24) ของยา rivaroxaban ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยา rivaroxaban ในขนาด 15 mg QD มีค่าเทียบเท่ากับค่า Cmax และ AUC0-24 ในกลุ่มประชากร Caucasian ที่มี atrial fibrillation และได้รับยาในขนาด 20 mg QD และ 2) ตามแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยา VKAs ของประเทศญี่ปุ่น ได้แนะนำให้ใช้ target INR ที่ 1.6-2.6 ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีอายุ ≥ 70 ปี

ผลจากการศึกษาใน J-ROCKET AF ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 1,280 ราย พบว่าการใช้ยา rivaroxaban 15 mg QD สำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation มีความปลอดภัยไม่ด้อยไปกว่า (non-inferiority) การใช้ยา warfarin แต่ power ไม่พอในการพิสูจน์ primary efficacy outcomes

ELDERCARE-AF⁽²³⁾ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุชาวญี่ปุ่นที่มีอายุ ≥ 80 ปี มี atrial fibrillation (CHADS₂ score ≥ 2) และมีเกณฑ์ไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดมาตรฐานสำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่

- มี CrCl ต่ำ (15-30 mL/min)
- น้ำหนัก ≤ 45 กิโลกรัม
- มีประวัติเลือดออกในอวัยวะสำคัญ (critical organs) หรือมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding)
- มีการใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs หรือยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet therapy) ร่วมด้วย

โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบยา edoxaban 15 mg QD กับ placebo ในผู้ป่วยทั้งหมด 681 ราย พบว่ายา edoxaban 15 mg QD มีประสิทธิภาพเหนือกว่า placebo ในการป้องกัน stroke หรือ systemic embolism โดยไม่ส่งผลให้เกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลทั้งในการศึกษา J-ROCKET AF และ ELDERCARE-AF เป็นการศึกษาในการใช้ยา NOACs ในขนาดยาที่ไม่ใช่ขนาดมาตรฐาน และเป็นการศึกษาเฉพาะกลุ่มประชากรที่ระบุในการศึกษา รวมทั้งศึกษาเฉพาะในประเทศญี่ปุ่น การตัดสินใจนำผลจากการศึกษามาใช้ในเวชปฏิบัติ อาจต้องมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละสถานการณ์ด้วย

ตารางที่ 4. แสดงขนาดของยา NOACs แต่ละชนิดสำหรับผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี acute coronary syndrome หรือได้รับการทำ percutaneous coronary intervention

	ขนาดมาตรฐาน	เกณฑ์ในการลดขนาดยา
Dabigatran ⁽²⁴⁾	150 mg BID/110 mg BID	เกณฑ์ในการลดขนาดยาเช่นเดียวกับขนาดที่ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง
Rivaroxaban ⁽²⁵⁾	15 mg QD	10 mg QD หากค่า CrCl 30–49 mL/min
Apixaban ⁽²⁶⁾	5 mg BID	เกณฑ์ในการลดขนาดยาเช่นเดียวกับขนาดที่ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง
Edoxaban ⁽²⁷⁾	60 mg QD	เกณฑ์ในการลดขนาดยาเช่นเดียวกับขนาดที่ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง
BID=twice daily, CrCl=creatinine clearance, QD=once daily Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation		

ตารางที่ 5. แสดงคำแนะนำในกรณีที่ยกยา NOACs ผิดขนาด

ลักษณะการกินยา	ความถี่ในการกินยา	คำแนะนำ
ลืมกินยา (Missed dose)	QD	หากไม่เกินเวลาครึ่งหนึ่งของระยะห่างในการกินยาปกติ (12 ชั่วโมง) สามารถกินยาตามขนาดปกติได้ทันทีที่นึกขึ้นได้ แต่หากเลยเวลา 12 ชั่วโมงไปแล้ว ให้ข้ามไปกินยาในมื้อถัดไปได้เลย
	BID	หากไม่เกินเวลาครึ่งหนึ่งของระยะห่างในการกินยาปกติ (6 ชั่วโมง) สามารถกินยาตามขนาดปกติได้ทันทีที่นึกขึ้นได้ แต่หากเลยเวลา 6 ชั่วโมงไปแล้ว ให้ข้ามไปกินยาในมื้อถัดไปได้เลย
กินยาเกิน 2 เท่า (Double dose)	QD	สามารถกินยาในขนาดปกติในมื้อถัดไปได้เลยโดยไม่ต้องข้ามรอบการกินยา
	BID	ให้ข้ามการกินยาในมื้อถัดไป 1 ครั้ง (รอบยาที่ 12 ชั่วโมง) แล้วกลับไปกินยาในขนาดปกติที่ 24 ชั่วโมงหลังกินยาผิด
จำไม่ได้ว่ากินยาหรือยัง (Uncertainty about dose intake)	QD	หาก thromboembolic risk สูง ($CHA_2DS_2-VASc \geq 3$) - ให้กินยาในขนาดปกติเป็นเวลา 6-8 ชั่วโมงนับจากเวลาที่มั่นใจ หลังจากนั้นให้กินยาตามเวลาเดิม หาก thromboembolic risk ต่ำหรือปานกลาง ($CHA_2DS_2-VASc \leq 2$) - ให้รอกินยาในมื้อถัดไปตามปกติ
	BID	ให้รอกินยาในมื้อถัดไปตามปกติที่ 12 ชั่วโมง
QD=กินยาหนึ่งครั้งต่อวัน (once daily), BID=กินยา 2 ครั้งต่อวัน (twice daily)		

คำแนะนำสำหรับการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด

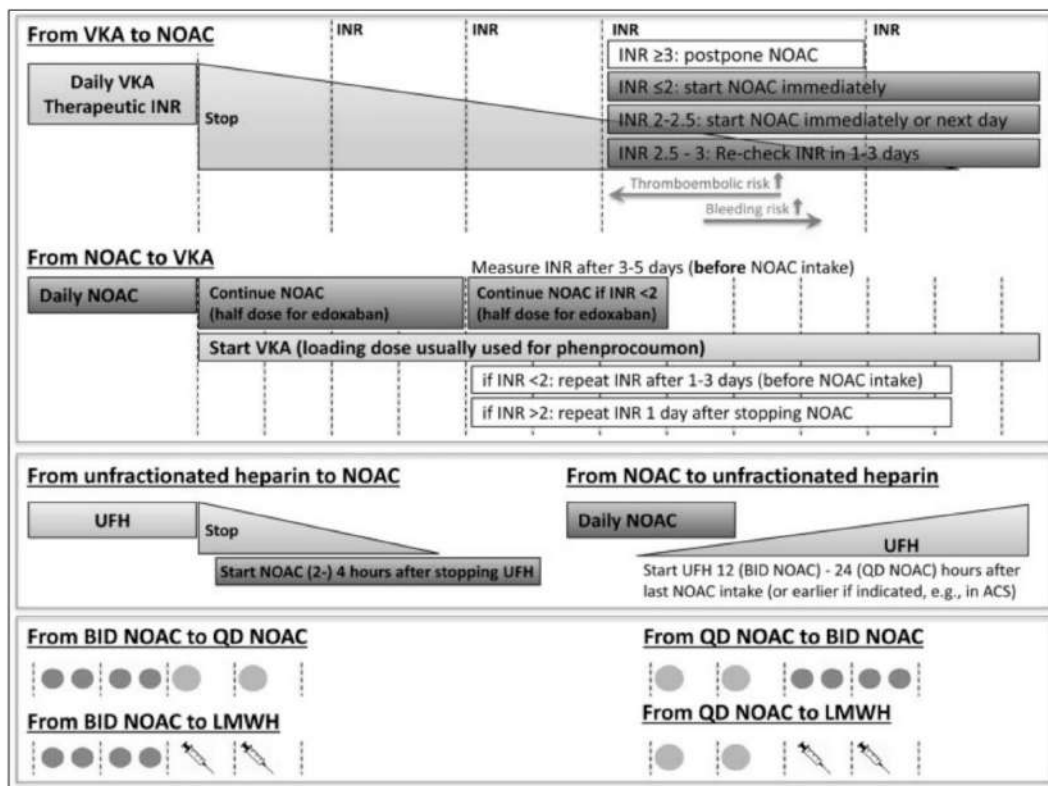
ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด และมีการพิจารณาในการเปลี่ยนยาระหว่างชนิด สามารถทำได้โดยมีคำแนะนำดังแสดงในรูปที่ 1 ดังนี้

1. เปลี่ยนจาก VKA ไปเป็น NOAC ควรหยุดยา VKA และมีการตรวจค่า INR

- หาก $INR \leq 2.0$ สามารถเริ่ม NOAC ได้ทันที
- หาก INR อยู่ระหว่าง 2.0-2.5 อาจพิจารณาเริ่มยา NOAC ได้ทันทีหรือเริ่มยาในวันรุ่งขึ้น
- หาก $INR > 2.5$ ให้พิจารณาตรวจ INR ซ้ำอีก 1-3 วันจนกว่าจะต่ำกว่า 2.5 จึงสามารถเริ่มยา NOAC ได้

2. เปลี่ยนจาก NOAC ไปเป็น VKA เนื่องจาก VKA ออกฤทธิ์ช้า อาจใช้เวลา 5-10 วันกว่าจะทำให้ INR อยู่ในระดับที่ต้องการ ดังนั้น จึงควรให้ยา NOAC คู่กันกับ VKA จนกว่า $INR > 2.0$ โดยหากเป็น edoxaban ให้ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งขณะที่ให้คู่กับ VKA ซึ่งเป็นวิธีที่พิสูจน์แล้วว่าลดความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดสมองและการเกิดเลือดออกสำหรับยา edoxaban⁽²⁸⁾ นอกจากนี้ NOAC อาจมีผลต่อ INR ได้ จึงควร

- ตรวจ INR ก่อนให้ NOAC ในมือถัดไป
- ตรวจ INR ซ้ำทุก 1-3 วันจนกระทั่ง INR > 2.0 จึงหยุด NOAC และ
- ควรตรวจ INR ซ้ำอีก 2-3 วันหลังหยุดยา NOAC เพื่อยืนยันว่าเป็นค่า INR ที่ตรวจได้เป็นผลจาก VKA อย่างเดียว



Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 1. แสดงคำแนะนำในการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽⁹⁾

- เปลี่ยนจาก unfractionated heparin (UFH) ไปเป็น NOAC ให้เริ่มยา NOAC 2-4 ชั่วโมง หลังจากหยุด UFH
- เปลี่ยนจาก low-molecular-weight heparin (LMWH) ไปเป็น NOAC สามารถเริ่มยา NOAC ได้เมื่อถึงเวลาให้ LMWH ครั้งถัดไป ควรระวังในผู้ป่วยโรคไตที่อาจทำให้ LMWH ถูกกำจัดช้ากว่าปกติ
- เปลี่ยนจาก NOAC ไปเป็น unfractionated heparin (UFH) ให้ UFH 12 ชั่วโมง หลังจากกินยา NOAC ครั้งสุดท้าย (สำหรับยาที่กินวันละ 2 ครั้ง) หรือให้ UFH 24 ชั่วโมง หลังจากกินยา NOAC ครั้งสุดท้าย (สำหรับยาที่กินวันละครั้ง) โดยสามารถพิจารณาให้ก่อนเวลาที่แนะนำได้หากจำเป็น เช่นในกรณี acute coronary syndrome
- เปลี่ยนจาก NOAC ไปเป็น low-molecular-weight heparin (LMWH) สามารถเริ่ม LMWH ได้เมื่อถึงเวลาให้ NOAC มื้อถัดไป โดยสามารถพิจารณาให้ก่อนเวลาที่แนะนำได้หากจำเป็น เช่นในกรณี acute coronary syndrome

7. เปลี่ยนจาก NOAC ชนิดหนึ่งไปเป็น NOAC อีกชนิดหนึ่ง สามารถเริ่มยา NOAC ตัวใหม่ได้เลยเมื่อถึงเวลาให้ยามื้อถัดไปของ NOAC ชนิดเดิม ไม่ว่าจะเปลี่ยนจาก NOAC ที่กินวันละ 2 ครั้งต่อวันไปเป็นชนิดที่กินวันละครั้งต่อวัน หรือเปลี่ยนจากชนิดที่กินวันละครั้งต่อวันไปเป็นชนิดที่กินวันละ 2 ครั้งต่อวัน

8. เปลี่ยนจาก aspirin หรือ clopidogrel ไปเป็น NOAC สามารถหยุด antiplatelets แล้วเริ่ม NOAC ได้เลย

ข้อควรพิจารณาในการเริ่มยา NOACs และการติดตามการรักษา

เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานสำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation ตามคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานสำหรับผู้ป่วย atrial fibrillation จากทุกสมาคมทั่วโลก ได้แก่ AHA/ACC/HRS⁽¹⁾ ESC⁽²⁾ Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁽³⁾ และ Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)⁽⁴⁾ ต่างก็แนะนำให้ใช้ยา NOACs แทน VKAs โดยก่อนเริ่มยา NOACs ควรมีการพิจารณาดังนี้

1. พิจารณาข้อบ่งชี้ (indication) และข้อห้าม (contraindication) ในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

2. ตรวจเลือดเพื่อใช้เป็นค่าอ้างอิงเบื้องต้น ช่วยในการประเมินผู้ป่วย เลือกชนิดของยา และตรวจติดตามการรักษา ได้แก่ CBC, coagulation panel, renal/liver function test เป็นต้น โดยการตรวจ renal function ให้พิจารณาใช้ Cockcroft-Gault formula เนื่องจากเป็นการคำนวณที่ใช้ใน 4 landmark studies ซึ่งสามารถคำนวณได้ดังนี้

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (in kg)} \times (0.85 \text{ if female})}{72 \times \text{serum creatinine (in mg/dL)}}$$

นอกจากนี้ การคำนวณโดยวิธี Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) และ Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) มักจะประเมินค่าได้สูงเกินไปโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย⁽²⁹⁾

3. เลือกชนิดของยา NOACs และปรับขนาดของยาให้เหมาะสม

4. ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการกินยา NOACs หรืออาจพิจารณาใช้บัตรผู้ป่วยที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการกินยา NOACs โดยใน 2021 European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation ได้ยกตัวอย่างการใช้ EHRA NOAC card สำหรับผู้ป่วยดังแสดงในรูปที่ 2 โดยตัว card จะมีข้อมูลผู้ป่วย ชนิดและวิธีการใช้ยา NOACs รวมทั้งข้อมูลที่สำคัญสำหรับการกินยาและการติดตามการรักษา

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 2. แสดงตัวอย่าง EHRA NOAC card สำหรับผู้ป่วย⁽⁹⁾

5. วางแผนเตรียมการนัดหมายเพื่อติดตามการรักษา ซึ่งการใช้ยา NOACs มีข้อดีกว่า VKAs ในแง่ไม่ต้องตรวจเลือดเพื่อติดตามการรักษา จึงเหมาะกับการรักษาในช่วงที่มีการระบาดของ COVID-19 และอาจพิจารณาติดตามการรักษาผ่านโทรศัพท์หรือ video call ได้ง่าย โดยการติดตามการรักษา ควรมีการประเมินผู้ป่วยในด้านต่าง ๆ ดังนี้

- การกินยาอย่างสม่ำเสมอ (adherence)
- ประเมิน thromboembolism และ bleeding
- ประเมินผลข้างเคียงอื่น ๆ ของการช้ยา
- ประเมินยาที่กินร่วมกันเพื่อป้องกันการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions, DDIs)
- พิจารณาตรวจเลือดเป็นระยะทุกปี ได้แก่ hemoglobin และ renal/liver function โดยอาจตรวจถี่ขึ้นเป็นทุก 4 เดือนในผู้ป่วยที่อายุ ≥ 75 ปี หรือกรณี $\text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$ อาจพิจารณาตรวจ renal function ตาม $\text{CrCl}/10 = \text{minimum recheck interval (เดือน)}$ หรือตรวจเพิ่มเติมตามความเหมาะสม
- ประเมิน stroke risk ตาม $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc score}$ ทุกครั้งที่มาตรวจ
- ประเมินหาปัจจัยที่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (modifiable risk factors for bleeding)
- พิจารณาปรับชนิดและขนาดของยา NOACs ให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วย

6. หากพบปัญหาระหว่างติดตามการรักษาให้พิจารณาปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อทำงานเป็นทีมสหสาขาในการดูแลผู้ป่วย หากไม่พบปัญหาให้จ่ายยา แนะนำผู้ป่วย และนัดหมายเพื่อติดตามการรักษาต่อไป

ข้อควรพิจารณาเป็นพิเศษสำหรับการใช้ยา NOACs ในช่วงที่มีการระบาดของ COVID-19

คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา NOACs และเตรียมตัวเพื่อเข้ารับการฉีดวัคซีน COVID-19 ซึ่งเป็นการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection)

1. งดยา NOAC ในตอนเช้าของวันที่จะเข้ารับการฉีดวัคซีน
2. แจ้งเจ้าหน้าที่เพื่อใช้เข็มที่มีขนาดเล็ก
3. กดบริเวณที่ฉีดวัคซีนประมาณ 2-5 นาที เพื่อหยุดเลือด
4. หากผู้ป่วยได้รับยา NOAC ที่กินวันละครั้ง ให้สามารถกินยาได้หลังจากฉีดวัคซีน 3 ชั่วโมง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง
5. หากผู้ป่วยได้รับยา NOAC ที่กินวันละ 2 ครั้ง ให้กลับมากินยาได้ตามปกติในเวลาถัดไป

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions)

ความแตกต่างในโครงสร้างทางเคมีของยา NOACs แต่ละชนิด ส่งผลให้มีเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 3 และมีผลต่อการบริหารยาดังแสดงในตารางที่ 7

Dabigatran⁽³⁰⁾ หลังจากกินยาทางปาก prodrug ของ dabigatran จะถูก hydrolyzed โดย carboxylesterases ไปเป็น active dabigatran โดยมีชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ซึ่งวัดจากปริมาณยาออกฤทธิ์ที่สามารถวัดได้ในระบบไหลเวียนโลหิตหลังจากผู้ป่วยกินยา อยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-7 และมีค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) ที่ประมาณ 12-17 ชั่วโมง ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี dabigatran จะมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (Cmax) ภายใน 3 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) ในปริมาณที่ต่ำ (ร้อยละ 35) และมีการกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ปานกลาง (60-70 ลิตร) นอกจากนี้ ยายังไม่ถูก metabolized โดย cytochrome P450 enzymes (CYP) แต่จะถูก metabolized ผ่าน glucuronic acid conjugation ที่ตับประมาณร้อยละ 20 โดยที่ยาจะถูกขับออกทางไตเป็นหลักที่ร้อยละ 80 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยาเพิ่มขึ้น แต่อาจทำให้ใช้เวลานานขึ้นกว่าจะมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (delays time to peak plasma concentrations)

Rivaroxaban⁽³⁰⁾ ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร โดยมี bioavailability ร้อยละ 66-100 โดยการกินยาพร้อมอาหารจะช่วยเพิ่มการดูดซึมยาร้อยละ 39 และมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (Cmax) ภายใน 2-4 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) สูงสุดในบรรดา NOACs ทุกชนิด (ร้อยละ 95) มีปริมาตรกระจายตัว (volume of distribution) ปานกลาง (50 ลิตร) ยา rivaroxaban ถูก metabolized โดย cytochrome P450 enzymes (isoforms 3A4 and 2J2) มี half-life ประมาณ 5-9 ชั่วโมง ในผู้ป่วยอายุน้อย และ 11-13 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ ซึ่งยาประมาณ 2/3 หลังถูก metabolized

ครึ่งหนึ่งขับออกทางไต อีกครึ่งหนึ่งขับออกทางอุจจาระ ในขณะที่อีก 1/3 ที่เหลือจะถูกขับออกทางไตโดยตรงโดยไม่เปลี่ยนรูป (unchanged active substance)

Apixaban⁽³⁰⁾ มี absolute bioavailability ที่ประมาณร้อยละ 50 และยามีระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (Cmax) ภายใน 3 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) สูง (ร้อยละ 87) และมีปริมาตรกระจายตัว (volume of distribution) ต่ำ (21 ลิตร) ยาถูกขับออกทางไตเพียงแค່ร้อยละ 27 ซึ่งส่วนใหญ่จะถูก metabolized โดย CYP3A4 และมีส่วนน้อยที่ผ่าน CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 และ CYP2J2

ตารางที่ 6. แสดง absorption และ metabolism ของยา NOACs แต่ละชนิด

	Dabigatran ^(31, 32)	Rivaroxaban ^(33, 34)	Apixaban ⁽³⁵⁾	Edoxaban ⁽³⁶⁾
Bioavailability	3-7%	15 mg/20 mg: 66% without food, 100% with food	50%	62%
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance (non-renal/renal of absorbed dose)	20%/80%	65%/35%	73%/27%	50%/50%
Plasma protein binding	35%	95%	87%	55%
Dialysability	50-60% (In part dialysable)	NA (Not dialysable)	14% (Not dialysable)	NA (Not dialysable)
Metabolism	Glucuronic acid conjugation	CYP2A4 (18%), CYP2J2	CYP3A4 (25%), CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19	CYP3A4 (<4% of elimination)
Absorption with food	No effect	+39% more (see above)	No effect	6-22% more; minimal effect on exposure

	Dabigatran ^(31, 32)	Rivaroxaban ^(33, 34)	Apixaban ⁽³⁵⁾	Edoxaban ⁽³⁶⁾
Absorption with H2B/PPI	-12% to 30% (not clinically relevant)	No effect	No effect	No effect
Time to peak level (h)	3	2-4	3	2-4
Elimination half-life (h)	12-17	5-9 (young) 11-13 (elderly)	12	10-14
Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation				

Edoxaban⁽³⁰⁾ มี bioavailability ประมาณร้อยละ 62 ยามีระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (Cmax) ภายใน 2-4 ชั่วโมง และมี half-life ที่ 10-14 ชั่วโมง มีปริมาตรกระจายตัว (volume of distribution) ที่สูงมาก (107 ลิตร) อาหารมีผลต่อการดูดซึมยาเพียงเล็กน้อย edoxaban ถูกขับออกโดยไม่ผ่านการ metabolized โดยครึ่งหนึ่งขับออกทางไต อีกครึ่งขับออกทางตับ โดยมีส่วนน้อย (< ร้อยละ 4) ที่ถูก metabolized โดย CYP3A4

นอกจากนี้ ยา NOACs ทุกตัวเป็น substrates ของ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็น ATP-dependent drug efflux pump ที่ทำหน้าที่ pump ยา NOACs ที่ถูกดูดซึมที่ลำไส้ ให้ถูก re-secretion กลับออกไปทาง intestinal lumen อีกครั้ง ดังนั้น เมื่อกินยา NOACs ร่วมกับ competitive inhibitor ของ P-gp pathway จึงทำให้ลดการขับยาออกทางลำไส้ ส่งผลต่อ bioavailability ของยา เพิ่ม NOACs plasma level และในที่สุดก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากขึ้น

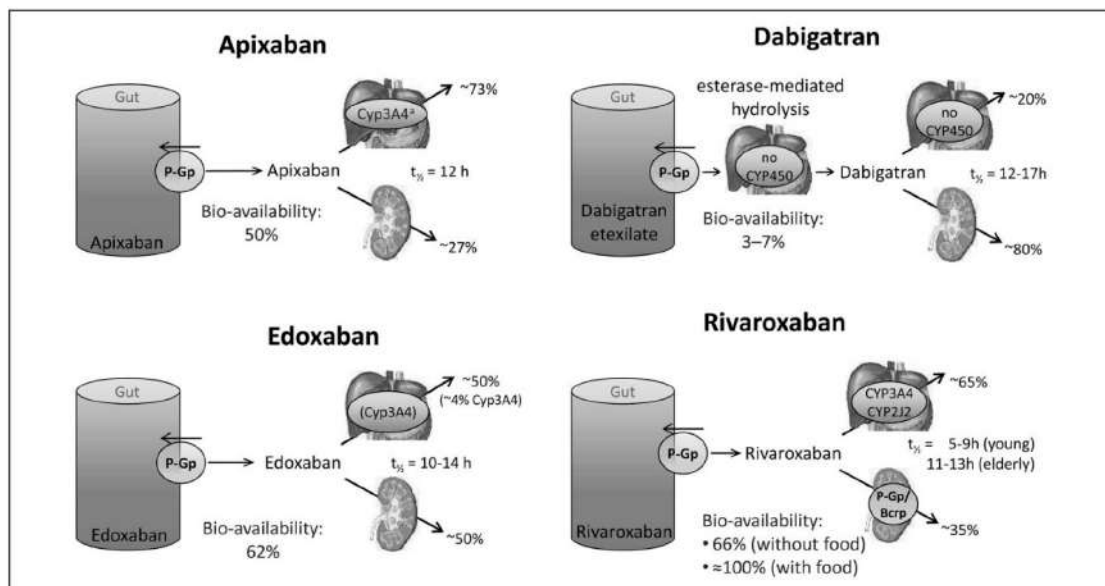
จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น จะพบว่าทั้ง CYP3A4 และ P-gp มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา NOACs จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีคุณสมบัติทั้ง strong inhibitors และ strong inducers ต่อทั้ง P-gp และ CYP3A4 ร่วมกับ NOACs หรือหากหลีกเลี่ยงไม่ได้ ก็ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง กลไกในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ NOACs ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7. แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการบริหารยา NOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Food intake	ไม่มีผล	เพิ่ม AUC ร้อยละ 39 เพิ่ม bioavailability เป็นเกือบร้อยละ 100 ⁽³⁷⁾	ไม่มีผล	ไม่มีผล
PPI/H ₂ -blockers	ลด bioavailability แต่ไม่มีผลต่อ clinical efficacy ^(38, 39)	ไม่มีผล ⁽³⁷⁾	ไม่มีผล ⁽⁴⁰⁾	ไม่มีผล ⁽⁴¹⁾
Nasogastric tube	ไม่สามารถเปิด capsule ได้เพราะทำให้ เพิ่ม bioavailability (+75% จาก SmPC)	สามารถบดยาได้ ⁽⁴²⁾	สามารถบดยา ได้ ^(43, 44)	สามารถบดยา ได้ ⁽⁴⁵⁾

AUC=area under the curve of the plasma concentration, PPI=Proton pump inhibitors,
SmPC=summary of product characteristics

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation



Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 3. แสดง absorption และ metabolism ของยา NOACs แต่ละชนิด⁽⁹⁾

ตารางที่ 8. แสดงกลไกในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ NOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
P-gp substrate	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate	No	Yes (≈18%)	Yes (≈25%)	No (<4%)
Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation				

ใน 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation ได้มีการจัดรหัสสี (color coding) ใหม่เพื่อใช้เป็นแนวทางในการดูอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติกับยา NOACs โดยแบ่งเป็นสีโทนร้อน ได้แก่ สีเหลือง สีส้ม และสีแดง สำหรับอันตรกิริยาที่มีผลเพิ่มระดับยา NOACs และสีโทนเย็น ได้แก่ สีฟ้าและสีน้ำเงิน สำหรับอันตรกิริยาที่มีผลลดระดับยา NOACs ซึ่งรหัสสีต่าง ๆ ดังกล่าว ไม่สามารถแสดงในบทความนี้ได้ แต่โดยปกติแล้ว หากมีการพิจารณาใช้ยาใดก็ตามร่วมกับยา NOACs ควรมีการตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยาก่อนเสมอ กลุ่มยาที่ถูกใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ และมีอันตรกิริยากับยา NOACs แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9. แสดงกลุ่มยาที่ถูกใช้บ่อยในเวชปฏิบัติและมีอันตรกิริยากับยา NOACs

Mnemonic	กลุ่มยา	ตัวอย่างยา
A	AntiArrhythmic drugs	Amiodarone, Digoxin, Diltiazem, Dronedarone, Quinidine, Verapamil
B	AntiBiotics (including antiTB and antimalarial drugs)	Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Rifampicin, Hydroxychloroquine/Chloroquine

Mnemonic	กลุ่มยา	ตัวอย่างยา
C	Cardiovascular drugs	Atorvastatin, Ticagrelor
	AntiCancer drugs	<u>Antimitotic agents:</u> Paclitaxel, Vinblastine, Docetaxel, Vincristine, Vinorelbine <u>Topoisomerase inhibitors:</u> Etoposide, <u>Anthracyclines/ Anthracenediones:</u> Doxorubicin, Idarubicin <u>Akylating agents:</u> Ifosfamide, Cyclophosphamide, Lomustine <u>Tyrosine kinase inhibitors:</u> Imatinib, Crizotinib, Nilotinib, Lapatinib, Vemurafenib, Dasatinib, Vandetanib, Sunitinib <u>Hormonal agents:</u> Abiraterone, Enzalutamide, Bicalutamide, Tamoxifen, Anastrozole <u>Immune-modulating agents:</u> Ciclosporine, Dexamethasone, Tacrolimus, Prednisolone, Temsirolimus, Sirolimus,
D	AntiDepressants	SSRIs, SNRIs, St.John's wort
E	AntiEpileptic drugs	Carbamazepine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramate, Valproic acid
F	AntiFungal drugs	Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Voriconazole, Posaconazole
G	Gastrointestinal drugs	H ₂ -blockers, Proton pump inhibitors (PPI), Al-Mg-hydroxide
H	AntiHIV drugs	HIV protease inhibitors e.g. ritonavir, atazanavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat
	Herbal medicines	Curcumin, Echinacea purpurea, Garlic, Ginger, Ginkgo biloba, Ginseng, Green tea, Horse chestnut, St.John's wort, Valerian
I	Anti-Inflammatory drugs	Naproxen
SSRIs=Selective serotonin reuptake inhibitors, SNRIs=Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation		

การใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากข้อมูลการศึกษา NOACs ใน 4 การศึกษาหลัก พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังในระยะที่ 4 (CrCl <30 mL/min) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะที่ 5 (CrCl <15 mL/min) หรือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการทำ dialysis ได้ถูกคัดออกจากการศึกษา (ยกเว้นเพียงแต่ apixaban ที่ใน ARISTOTLE study⁽⁷⁾ ใช้เกณฑ์คัดผู้ป่วยที่มี CrCl <25 mL/min ออกจากการศึกษา แต่ก็มีข้อมูลผู้ป่วยที่มี CrCl 25-30 mL/min เพียงแค่ 137 รายในกลุ่มที่ได้ apixaban) จึงทำให้ไม่มีข้อมูลการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้ง warfarin และ NOACs ที่เป็น randomized clinical trial (RCT) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากนัก

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 (CrCl 15-29 mL/min)

ตามคำแนะนำเฉพาะในอเมริกา สามารถใช้ dabigatran 75 mg BID ในผู้ป่วยที่มี CrCl 15-29 mL/min ได้ แต่ในยุโรปอนุมัติให้ใช้เพียงแค่ factor Xa inhibitors (FXa inhibitors) ทั้ง 3 ชนิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ dabigatran โดยใช้ขนาดที่ลดลงจากขนาดมาตรฐาน ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนจาก observational data ที่แสดงให้เห็นถึง efficacy และ safety ของยา factor Xa inhibitors ทั้ง 3 ชนิด ที่มี thrombotic และ bleeding events ไม่แตกต่างกับ VKA ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

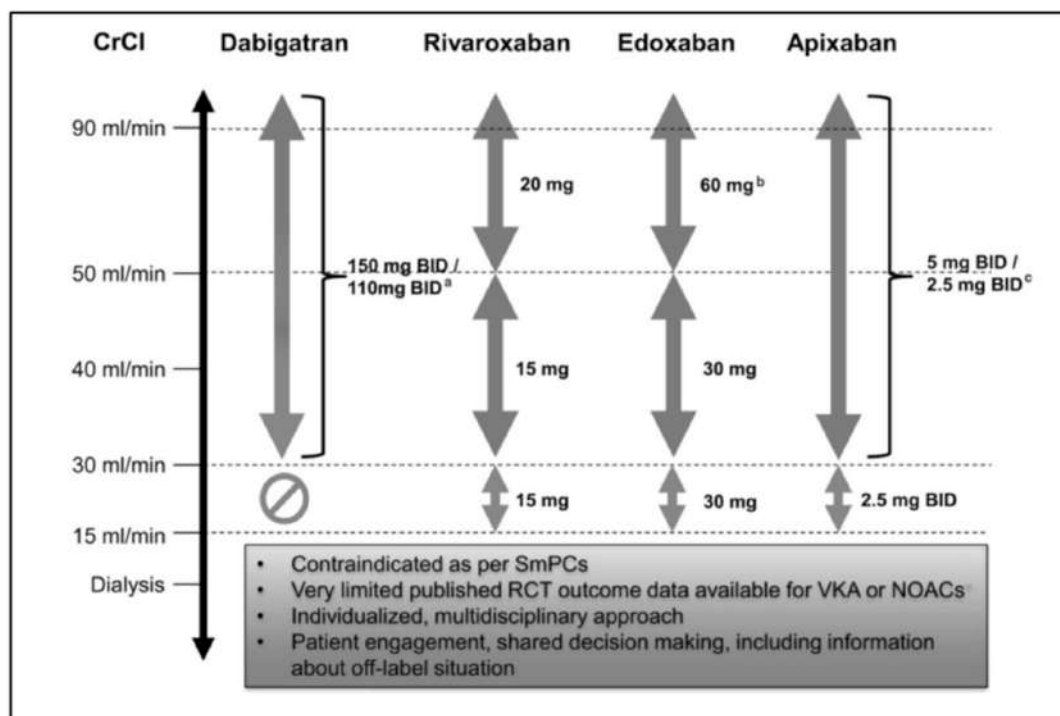
ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 5 (CrCl <15 mL/min) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis

แม้ว่าจะมีการศึกษาที่เป็น observational studies และ meta-analysis หลายการศึกษาที่ใช้ยา VKAs และยา NOACs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) แต่พบว่าผลการศึกษาเหล่านี้ค่อนข้างขัดแย้งกัน และไม่เห็นประโยชน์ที่ชัดเจนในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽⁴⁹⁻⁵³⁾ ซึ่งผลการศึกษา meta-analysis ที่ตีพิมพ์ในปี 2020 เป็นการรวบรวมการศึกษาในด้าน efficacy และ safety ของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลายชนิด (warfarin, dabigatran, rivaroxaban และ apixaban) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ทำ dialysis ระยะยาว พบว่ารวบรวม observational studies ได้ 16 การศึกษา (มี 2 การศึกษาใช้ยา NOACs) รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 71,877 ราย ผลของ meta-analysis สรุปว่า การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ทำ dialysis ระยะยาว ไม่ได้ลดความเสี่ยงในการเกิด thromboembolism โดยการใช้ warfarin, dabigatran, และ rivaroxaban พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา apixaban หรือกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเลย⁽⁵⁴⁾

มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trials 2 การศึกษา ที่เปรียบเทียบยา apixaban กับ ยา VKA ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและทำ dialysis ได้แก่ การศึกษา RENAL-AF “RENal Hemodialysis Patients ALlocated Apixaban vs. Warfarin in Atrial Fibrillation” (NCT02942407) ที่ทำในอเมริกา และ AXADIA AFNET-8⁽⁵⁵⁾ “A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban vs. Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) on Chronic Hemodialysis Treatment” (NCT02933697) ที่ทำในเยอรมัน ซึ่งทั้ง 2 การศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบกับ placebo หรือการไม่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และมีปัญหาในการรับผู้ป่วยเข้าการ

ศึกษาทั้งคู่ ทำให้ RENAL-AF ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดในขณะที่รับผู้ป่วยเข้าการศึกษาได้เพียง 154 ราย จากที่วางแผนไว้ 760 ราย รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ในการศึกษา มี time in therapeutic range (TTR) เพียงแค่ร้อยละ 44 ทำให้การแปลผลมีข้อจำกัด ในขณะที่ AXADIA AFNET-8 ยังคงกำลังศึกษาอยู่ในขณะนี้

ดังนั้นข้อมูลในปัจจุบัน ตามคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติ 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation⁽⁹⁾ แนะนำให้ใช้ยา NOACs กลุ่ม factor Xa inhibitors (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4 (CrCl 15-29 mL/min) ได้ แต่ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และต้องลดขนาดยาลง ดังแสดงในรูปที่ 4



^a110 mg BID in patients at high risk of bleeding (per SmPC). ^bOther dose reduction criteria may apply (weight ≤ 60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). According to EMA, SmPC edoxaban should be used in 'high CrCl only after a careful evaluation of the individual thromboembolic and bleeding risk'. ^c2x2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, creatinine ≥1.5 mg/dL (133 mmol/L). BID, twice daily; CrCl, creatinine clearance; EMA, European Medicines Agency; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; RCT, randomized clinical trial; VKA, vitamin K antagonist. Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

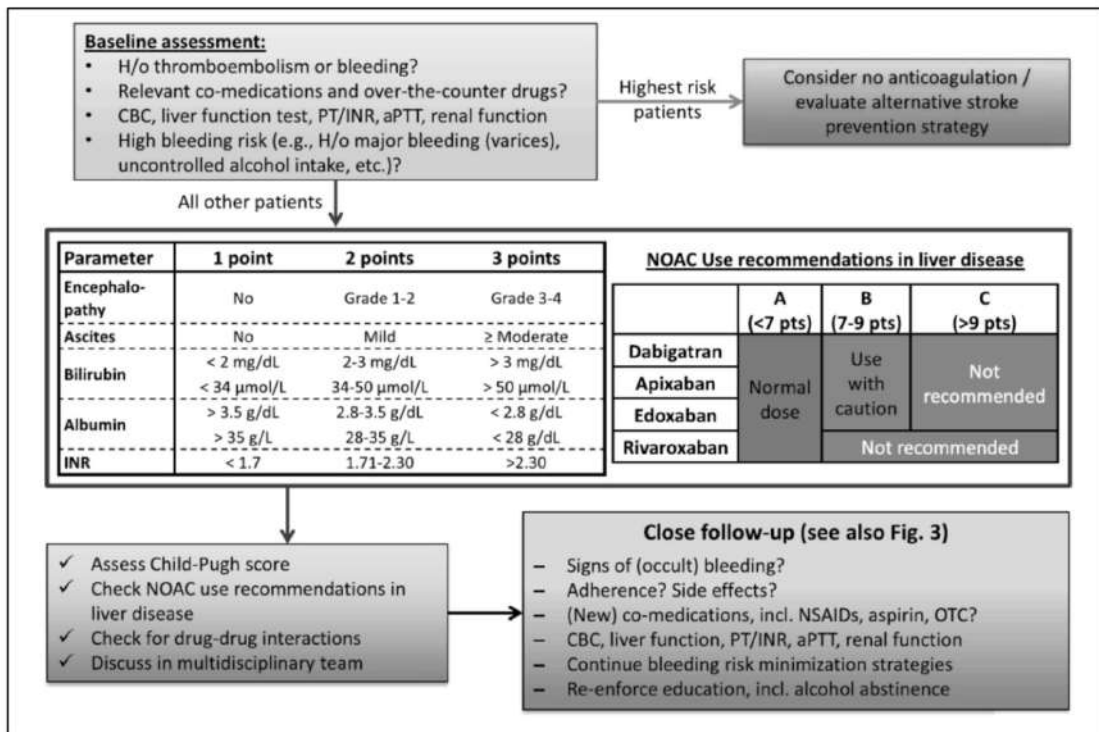
รูปที่ 4. แสดงการใช้ยา NOACs และการปรับขนาดของยาตามการทำงานของไต⁽⁹⁾

อย่างไรก็ตามยังคงขาดหลักฐานที่จะสนับสนุนการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่ว่าจะเป็นยา NOACs หรือยา VKAs ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis โดยมีรายงานว่า การใช้ยา VKAs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) ทำให้เกิด calciphylaxis โดยมี calcification และ occlusion ของ cutaneous arteries และ arterioles⁽⁵⁶⁾ นอกจากนี้ไม่มีข้อมูลการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไต (kidney transplantation) หากจะพิจารณาใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรมี

การปรับขนาดของยาตามการทำงานของไตไม่ต่างกับผู้ป่วยทั่วไป และควรระมัดระวังในแง่ของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions, DDIs) ที่อาจเกิดขึ้นได้หากมีการใช้ยา NOACs ร่วมกับ immunosuppressive therapies

การใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยโรคตับ

ผู้ป่วยโรคตับมีความสัมพันธ์ทั้งกับการเพิ่ม bleeding risk และ prothrombotic disorder นอกจากนี้ยังมีผลต่อกระบวนการ metabolism ของยา ซึ่งส่งผลกระทบต่อตอบสนองของยาและอาจทำให้ยาส่งผลเสียต่อดับง่ายมากยิ่งขึ้น จากการศึกษาหลักของยา NOACs ทั้ง 4 การศึกษา มีการคัดผู้ป่วย active liver disease ออกจากการศึกษา ได้แก่ โรคตับแข็ง (cirrhosis), ผู้ป่วยที่มี liver enzymes หรือระดับ bilirubin สูงเกิน 1 สัปดาห์ [alanine transaminase (ALT) และ aspartate transaminase (AST) ≥ 2 เท่าของ upper limit of normal (ULN) หรือ total bilirubin ≥ 1.5 เท่าของ ULN] ดังนั้น ยา NOACs ทั้ง 4 ชนิดจึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) รวมทั้งผู้ป่วยโรคตับแข็ง (cirrhosis) ที่มี Child-Turcotte-Pugh C ดังแสดงในรูปที่ 5



aPTT, activated prothrombin time; INR, international normalized ratio; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OTC, over-the-counter; PT, prothrombin time. Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 5. แสดงแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยโรคตับ⁽⁹⁾

ในส่วนของยา rivaroxaban มีข้อห้ามใน Child B (moderate hepatic impairment) ร่วมด้วย เนื่องจากการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลง ซึ่งอาจทำให้มีระดับยาสูงขึ้นมากกว่า 2 เท่า⁽⁵⁷⁾ คำแนะนำการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยโรคตับในปัจจุบัน จึงแนะนำแนวทางปฏิบัติแบบผสมผสาน (integrated approach) โดยเน้นการรักษาผู้ป่วยเป็นทีมสหสาขา (multidisciplinary team) ได้แก่ อายุรแพทย์โรคหัวใจ (cardiologist) โรคตับ (hepatologist) และโรคเลือด (hematologist)

การตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมา (NOAC plasma level)

การใช้ยา NOACs ในเวชปฏิบัติทั่วไป ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจหาระดับยาในพลาสมาหรือตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดในห้องปฏิบัติการ เนื่องจากยาออกฤทธิ์เร็ว (rapid onset of action), มีช่วงของระดับยาในการรักษาที่กว้าง (wide therapeutic window) และมีเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ที่สามารถคาดการณ์ได้ นอกจากนี้ การศึกษาหลักใน phase III ของยา NOACs ทั้ง 4 การศึกษา มีการเปรียบเทียบยา NOACs กับยา VKAs โดยไม่ได้มีการปรับยาตามระดับของยาในพลาสมาแต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม มีสถานการณ์ที่การตรวจระดับ NOACs ในพลาสมาอาจมีความจำเป็น ได้แก่

- มีเลือดออกรุนแรงและอาจถึงกับชีวิต (severe or life-threatening bleeding)
- มีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน (emergency operation) หรือการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk elective operation)
- ผู้ป่วยที่สงสัยว่าได้รับยา NOACs เกินขนาด (suspected overdose)
- ผู้ป่วยเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในขณะที่ได้รับยา NOAC
- ผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิดที่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับ NOACs (multiple possible drug-drug interactions)
- ผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยหรือมาก (extremes of body weight)
- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 และ 5 (stage 4/5 chronic kidney disease)

อย่างไรก็ตาม การตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมา ควรตรวจโดยได้รับคำแนะนำจากอายุรแพทย์โรคเลือด หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการแข็งตัวของเลือด (coagulation expert) เนื่องจากมีเพียง observational data แต่ไม่มี prospective randomized clinical outcome data ที่สนับสนุนว่าการปรับยาตามการตรวจระดับยาในพลาสมาได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยในระยะยาว นอกจากนี้ ค่าอ้างอิงในปัจจุบันเป็นเพียงค่าที่คาดหวังว่าผลตรวจในประชากรส่วนใหญ่จะตรวจได้ในช่วงพิสัยนี้ ไม่ใช่ค่าที่แสดงระดับยาที่เหมาะสมในการรักษา (therapeutic range) ค่าคาดหวังของระดับยา NOACs ในพลาสมา (expected NOAC plasma level) ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10. แสดงค่าคาดหวังของระดับยา NOACs ในพลาสมา (expected NOAC plasma level) ของผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Peak levels	52-383	178-343	69-321	101-288
Trough levels	28-215	12-137	34-230	12-137
[ng/mL]: Dabigatran: 10-90% percentiles, FXa inhibitors: 5-95% percentiles Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation				

เนื่องจากการตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมายังไม่เป็นที่แพร่หลาย การส่งตรวจจึงเป็นไปได้ค่อนข้างยากในเวชปฏิบัติ แต่นอกจากการตรวจหาระดับยา NOACs ในพลาสมาแล้ว ยังมีการตรวจที่ช่วยในการประเมินผลของการต้านการแข็งตัวของเลือดของยา NOACs (NOAC activity) โดยสามารถตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด (standard coagulation assays) ได้แก่ prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin time (TT) และ anti-factor Xa (anti-Xa) activity แม้ว่าการตรวจเหล่านี้จะสามารถส่งตรวจได้ง่ายเนื่องจากมีในทุกโรงพยาบาล แต่ก็มีข้อด้อยในการแปลผลเนื่องด้วยผลการตอบสนองต่อยา NOACs ค่อนข้างหลากหลาย ขึ้นอยู่กับสารที่ใช้ทดสอบ ปฏิกริยา (reagent) ในแต่ละห้องปฏิบัติการ (reagent dependent) และระยะเวลาการเก็บเลือดห่างจากการกินยาครั้งสุดท้ายนานเท่าใด (concentration dependent) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจ PT/INR และ aPTT⁽⁵⁸⁾ ซึ่งจะแตกต่างจากยา warfarin ที่การตรวจ PT/INR เป็นตัวสะท้อนถึงผลที่ยาสะสมในร่างกาย (cumulative effect) จากการกินยาในหลาย ๆ ครั้งหลังสุด อย่างไรก็ตาม ความเข้าใจถึงผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs อาจช่วยแพทย์ในการตัดสินใจดูแลผู้ป่วยในบางสถานการณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานการณ์ฉุกเฉิน และไม่สามารถตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมาได้ ผลของ NOACs ต่อการตรวจการแข็งตัวของเลือดดังสรุปในตารางที่ 11

ตารางที่ 11. แสดงผลของ NOACs ต่อการตรวจการแข็งตัวของเลือด (standard coagulation assays)⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

Drug	PT/INR	aPTT	TT	Anti-FXa Activity	Best Test
Dabigatran	Insensitive until supratherapeutic concentrations	Sensitive until higher concentrations	Very sensitive, but limits of assay are exceeded at low levels	Insensitive	dTT and ECA have best correlation throughout therapeutic range, but are not standardized across laboratories
		Normal aPTT excludes excess drug levels	Normal TT excludes significant drug levels		
Rivaroxaban	Sensitive throughout therapeutic range, but variability exists between assays	Insensitive	Insensitive	Sensitive throughout therapeutic range when calibrated to rivaroxaban	Anti-Fxa activity calibrated to rivaroxaban is the preferred assay, but is not widely available
				Normal anti-Fxa excludes significant drug levels	
Apixaban	Insensitive	Insensitive	Insensitive	Sensitive throughout therapeutic range when calibrated to apixaban	Anti-Fxa activity calibrated to apixaban is the preferred assay, but is not widely available
				Normal anti-Fxa excludes significant drug levels	
Edoxaban	Poorly sensitive throughout therapeutic range with variability between assays	Sensitive throughout therapeutic range with less variability between assays than PT/INR	Insensitive	Sensitive throughout therapeutic range when calibrated to heparin or edoxaban	Anti-Fxa activity calibrated to heparin or edoxaban is the preferred assay

Source: Modified from Cuker A et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128-39. And Cuker A, Husseinazadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systemic review. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:288-94.

- **Antifactor Xa inhibitor (Anti-Fxa chromogenic assays)** สำหรับยาในกลุ่ม Fxa inhibitor โดยเป็นการตรวจความเข้มข้นของ FXa inhibitors ในพลาสมา หากตรวจ anti-Fxa activity ผลปกติ แสดงว่าไม่ได้มีระดับยาที่มีผลทางคลินิก การตรวจ Anti-Fxa เป็นการตรวจที่ให้ผลดีกว่าการตรวจการแข็งตัวของเลือดวิธีอื่นสำหรับยา NOACs กลุ่ม FXa inhibitors

- **Diluted thrombin time (dTT) และ ecarin chromogenic assay (ECA)** เป็นการตรวจเชิงปริมาณ (quantitative measurement) ของยา dabigatran โดยพบว่าผลการตรวจมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับระดับยา dabigatran ในพลาสมา และได้ค่าประมาณใกล้เคียงกับการตรวจวิธี High Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (HPLC/MS) ที่เป็นวิธีตรวจระดับ NOAC ในพลาสมาที่เป็นมาตรฐานสูงสุด (gold standard) ที่ใช้ในงานวิจัยทางคลินิก หากตรวจ dTT/ECA ผลปกติ แสดงว่าไม่ได้มีระดับยา dabigatran ที่มีผลทางคลินิก สำหรับข้อเสียของการตรวจวิธีนี้ก็เช่นเดียวกับการตรวจระดับ NOACs ในพลาสมา คือไม่ค่อยแพร่หลายในเวชปฏิบัติ และไม่มีการทำให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน (standardization) ในแต่ละห้องปฏิบัติการ

- **Routine coagulation test [prothrombin time (PT), activated prothrombin time (aPTT), Thrombin time (TT), activated clotting time (ACT)]** ค่าที่ตรวจได้อาจไม่ค่อยถูกต้องในการนำมาประเมินผลของการต้านการแข็งตัวของเลือดของยา NOACs หรือนำมาใช้ในการติดตามความสม่ำเสมอในการกินยาของผู้ป่วย (adherence) อย่างไรก็ตาม ค่าเหล่านี้พอจะช่วยในการแปลผลทางคลินิกได้ เช่น

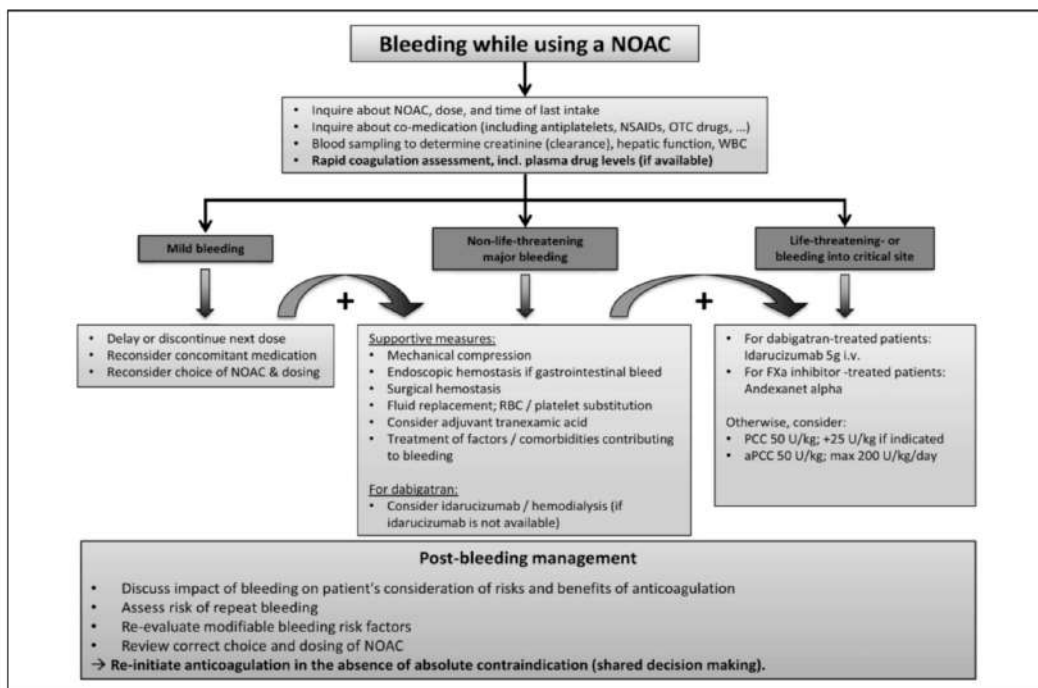
- ถ้าค่า aPTT ปกติ แสดงว่าระดับของยา dabigatran ไม่ได้สูงเกินระดับที่ใช้ในการรักษา (supratherapeutic level)
- ถ้าค่า TT ปกติ แสดงว่าไม่ได้มีระดับยา dabigatran ที่มีผลทางคลินิก
- ถ้าค่า PT/INR ปกติ ไม่สามารถบอกได้ว่ายาในกลุ่ม FXa inhibitors ไม่ได้ระดับในการรักษา เนื่องจากผลของยา rivaroxaban, apixaban และ edoxaban ต่อ PT ขึ้นอยู่กับน้ำยาที่ใช้ (PT reagent) และการใช้อุปกรณ์ตรวจค่า INR จากการเจาะเลือดปลายนิ้ว (point-of-care INR devices) ที่เป็นอุปกรณ์ที่พัฒนามาสำหรับการใช้กับ warfarin ก็ไม่สามารถนำมาใช้ในการประเมินผลของ NOACs ต่อการแข็งตัวของเลือดได้อย่างถูกต้องเช่นกัน

แนวทางการรักษาภาวะเลือดออกจากการใช้ยา NOACs

จากผลการศึกษาใน phase III ของยา NOACs พบว่า NOACs เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองและภาวะเลือดออกรุนแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิตน้อยกว่าการใช้ยา warfarin แม้ว่าในการศึกษาเหล่านั้นจะไม่มียาต้านฤทธิ์ของยา NOACs (specific reversal agents) ก็ตาม แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกจากการใช้ยา NOACs ก็มีคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในการจัดการกับภาวะเลือดออก ดังแสดงในรูปที่ 6

ภาวะเลือดออกเล็กน้อย (nuisance and minor bleeding)

โดยปกติแล้ว ยา NOACs ทุกชนิดมีค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาที่ค่อนข้างสั้น ดังนั้นเมื่อเวลาผ่านไปเลือดที่ออกมักจะสามารถหยุดได้ง่ายขึ้น จึงอาจพิจารณาและสังเกตการณ์ได้ในกรณีที่เลือดไม่ได้ออกมาก (wait-and-see strategy) ในภาวะเลือดออกเล็กน้อย โดยปกติสามารถแก้ไขได้โดยการเลื่อนเวลาการกินยา หรือหยุดยา NOAC ไป 1 มื้อ และอาจต้องพยายามรักษาสาเหตุของการเกิดเลือดออก เช่น ให้ proton-pump inhibitors สำหรับ gastric ulcers หรือให้ antibiotics สำหรับรักษา urinary tract infection เป็นต้น ในกรณีที่มิเลือดออกซ้ำโดยไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษา อาจพิจารณาเปลี่ยนชนิดของยา NOAC ที่มีความปลอดภัยมากขึ้นแต่ยังคงประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง



aPCC, activated prothrombin complex concentrates; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OTC, over-the-counter; PCC, prothrombin complex concentrates; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 6. แสดงแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะเลือดออกจากการใช้ยา NOACs⁽⁹⁾

ภาวะเลือดออกมากที่ไม่ได้เป็นอันตรายถึงชีวิต (non-life-threatening major bleeding)

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ มุ่งเน้นที่สาเหตุโดยพยายามหยุดเลือดออกให้เร็วที่สุด เช่น การกดหยุดเลือด (mechanical compression) การส่องกล้องหรือการผ่าตัดเพื่อหยุดเลือด (endoscopic or surgical hemostasis) รวมทั้งให้การรักษาประคับประคองต่าง ๆ ได้แก่

- การให้สารน้ำทางหลอดเลือด (fluid replacement) เพื่อให้มีปริมาณปัสสาวะออกอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีผู้ป่วยได้รับยา dabigatran เนื่องจากการกำจัดยาออกทางไตเป็นหลัก

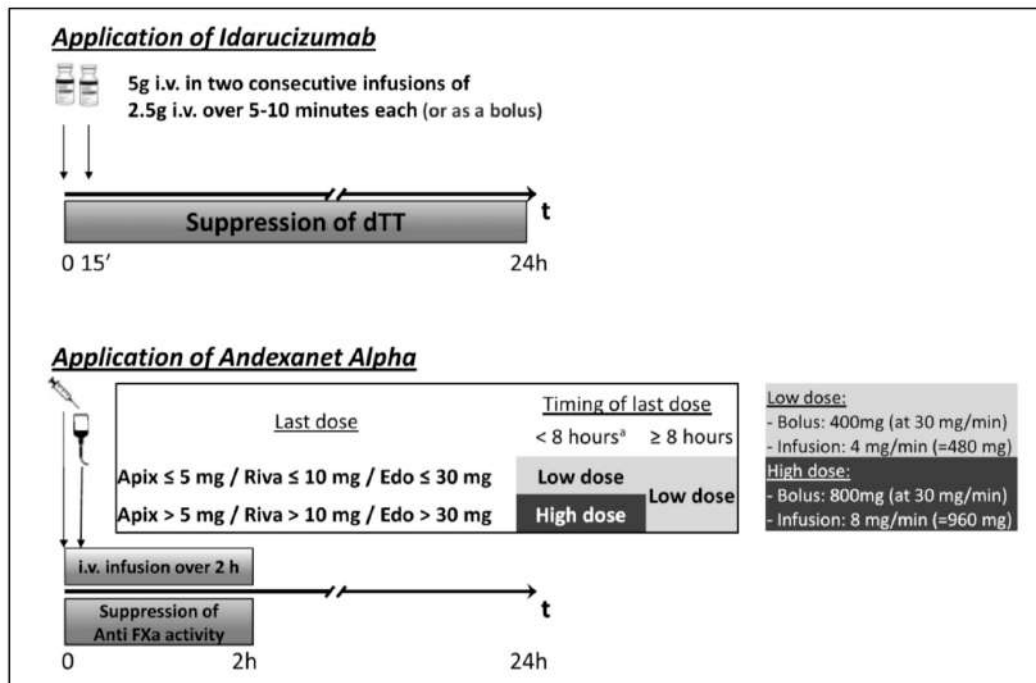
- การให้เลือด/เกล็ดเลือด (blood transfusion/platelet substitution) ในกรณีที่ hemoglobin (Hb) $\leq 7\text{g/dL}$ หรือ $\leq 8\text{g/dL}$ ในผู้ป่วยที่มี coronary artery disease^(62, 63) และพยายามคงปริมาณเกล็ดเลือด (platelet count) ให้ $\geq 50,000/\mu\text{L}$ ⁽⁶⁴⁾
- อาจพิจารณาใช้ยาต้านการสลายลิ่มเลือด (systemic antifibrinolytics) เช่น tranexamic acid 1 g i.v. q 6 hours หรือ desmopressin 0.3 $\mu\text{g/kg}$ i.v. infusion (max 20 μg) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ coagulopathy หรือ thrombopathy ร่วมด้วย
- พิจารณาให้ยาต้านฤทธิ์ (reversal agent) ในกรณีที่เลือดออกมากและมีแนวโน้มจะเกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น ให้ idarucizumab สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran
- การทำ dialysis เป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ได้รับ dabigatran ในกรณีที่ไม่มี idarucizumab^(65, 66) แต่ไม่สามารถใช้วิธี dialysis ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FXa inhibitors ได้ เนื่องจากยาจะมีการจับกับโปรตีนในพลาสมาที่ค่อนข้างสูง^(67, 68)
- การรักษาประคับประคองระบบไหลเวียนโลหิตอื่น ๆ (other hemodynamic support)

ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (life-threatening bleeding or bleeding into a critical site)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรพิจารณาให้ยาต้านฤทธิ์ (reversal agent) นอกเหนือไปจากการรักษาตามมาตรฐาน ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น และควรพิจารณาตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดทั้งหมด (full coagulation panel) ก่อนที่จะให้ reversal agent เพื่อช่วยในการกำหนดทิศทางในการรักษา แต่ในกรณีที่ประเมินอาการค่อนข้างรุนแรงสามารถพิจารณาให้การรักษาได้ทันทีโดยไม่ต้องรอผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ สิ่งที่สำคัญที่ต้องพึงระลึกไว้เสมอคือ การแก้ค่าการแข็งตัวของเลือดให้กลับมายุติในเกณฑ์ปกติเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอต่อการหยุดเลือดออก แต่ก็เป็นการช่วยให้สามารถทำหัตถการต่าง ๆ เพื่อควบคุมเลือดออกได้อย่างปลอดภัยขึ้น นอกจากนี้ภายหลังการให้ reversal agent แล้ว หากระดับยา NOACs ในพลาสมา ยังคงสูงอยู่ อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกซ้ำได้อีก โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายหลังการใช้ andexanet alpha เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตของยาที่สั้น^(69, 70) ดังนั้นจึงอาจมีความจำเป็นต้องเฝ้าระวังและติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิดต่อไป

Idarucizumab

Idarucizumab เป็น humanized antibody fragment ที่จับเฉพาะกับยา dabigatran โดยมีการศึกษาจาก RE-VERSE-AD⁽⁷¹⁾ ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran แล้วมีภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต หรือมีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน พบว่า Idarucizumab สามารถต้านฤทธิ์ยา dabigatran ได้อย่างสมบูรณ์ร้อยละ 100 ภายในระยะเวลาไม่กี่นาที นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่เป็น observational study คือ RE-VECTO Surveillance Program ที่ยืนยันผลของการใช้ idarucizumab เป็น reversal agent สำหรับ dabigatran ใน real-world setting⁽⁷²⁾ ข้อบ่งชี้ของ idarucizumab จึงใช้เป็น first-line therapy ใน 2 กรณีดังกล่าวข้างต้น โดยขนาดของยาที่ใช้คือ idarucizumab 5 g i.v. ภายใน 5-10 นาที (ให้ยา 2 vials ต่อเนื่องกัน vial ละ 2.5 g/50 mL) หรือให้เป็น bolus injection⁽⁷³⁾ ดังแสดงในรูปที่ 7 ควรติดตามอาการหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อหลังจากให้ยา เนื่องจาก idarucizumab อาจไม่ได้ต้านฤทธิ์อย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วยที่มีระดับยา dabigatran ในพลาสมาสูงมาก เช่น ได้รับยาเกินขนาด หรือในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หลังจากให้ idarucizumab ไปแล้ว 24 ชั่วโมง สามารถกลับมาให้ dabigatran ได้ใหม่ถ้ามีข้อบ่งชี้



Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 7. แสดงการใช้ idarucizumab และ andexanet alpha⁽⁹⁾

Andexanet alpha

Andexanet alfa เป็น recombinant, inactive human FXa analogue ซึ่งจับกับยาในกลุ่ม FXa inhibitors (apixaban, edoxaban และ rivaroxaban) อย่างไม่เฉพาะเจาะจง (non-specifically binds FXa inhibitors) ดังนั้น จึงสามารถป้องกันไม่ให้ FXa inhibitors รวมทั้ง low-molecular-weight heparin (LMWH) และ unfractionated heparin (UFHs) ไปยับยั้ง factor Xa ซึ่งการศึกษา ANNEXA-4⁽⁷⁴⁾ พบว่าสามารถใช้ andexanet alpha เป็น reversal agent ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิตที่เกิดจากการใช้ยา FXa inhibitor (apixaban และ rivaroxaban) โดยสามารถลด anti-factor Xa activity ได้ถึงร้อยละ 92 โดยที่ร้อยละ 82 ของผู้ป่วยสามารถหยุดภาวะเลือดออกได้อย่างมีประสิทธิภาพที่ 12 ชั่วโมงหลังให้ยา (มีผู้ป่วยที่ได้รับ edoxaban เพียงแค่ 14 ราย และได้รับ enoxaparin เพียงแค่ 36 รายในการศึกษา) ซึ่งการศึกษา ANNEXA-4 แตกต่างจากการศึกษา RE-VERSE-AD ตรงที่ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินด้วย

Andexanet alpha มาในรูปผง (lyophilized powder) ซึ่งต้องทำการผสมก่อนใช้ โดยสามารถฉีด bolus ภายใน 15-30 นาที ตามด้วย infusion ต่อ 2 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับขนาดของยา FXa inhibitor ที่ได้รับ และเวลาที่ได้รับยาค้างสุดท้าย ดังแสดงในรูปที่ 7 และเนื่องจากอาจมีฤทธิ์ของ FXa inhibitors กลับมาอีกครั้งหลังจากหยุดให้ยา andexanet alpha (infusion) จึงยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดว่าจะสามารถกลับมาให้ FXa inhibitors หรือ heparin ได้อีกเมื่อไหร่

ในยุโรป Andexanet alpha ได้รับการอนุมัติให้ใช้เป็น reversal agent เฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban หรือ rivaroxaban โดยมีข้อบ่งชี้เฉพาะในภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิตหรือภาวะเลือดออกที่ไม่สามารถควบคุมได้ (life-threatening or uncontrollable bleeding) ซึ่งปัจจุบัน มีการศึกษา ANNEXA-S ที่กำลังทำการศึกษายู่เกี่ยวกับการใช้ andexanet alpha ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัดเร่งด่วน โดยคาดว่าจะเสร็จสิ้นการศึกษาในปี 2022 และด้วยความที่กลไกในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม FXa inhibitors ไม่แตกต่างกัน จึงมีการรายงาน preliminary subanalyses จากการศึกษา ANNEXA-4 ในงานประชุม International Stroke Conference meeting 2021 ว่า andexanet alpha น่าจะได้ผลแบบเดียวกันสำหรับการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ edoxaban

Coagulation factors

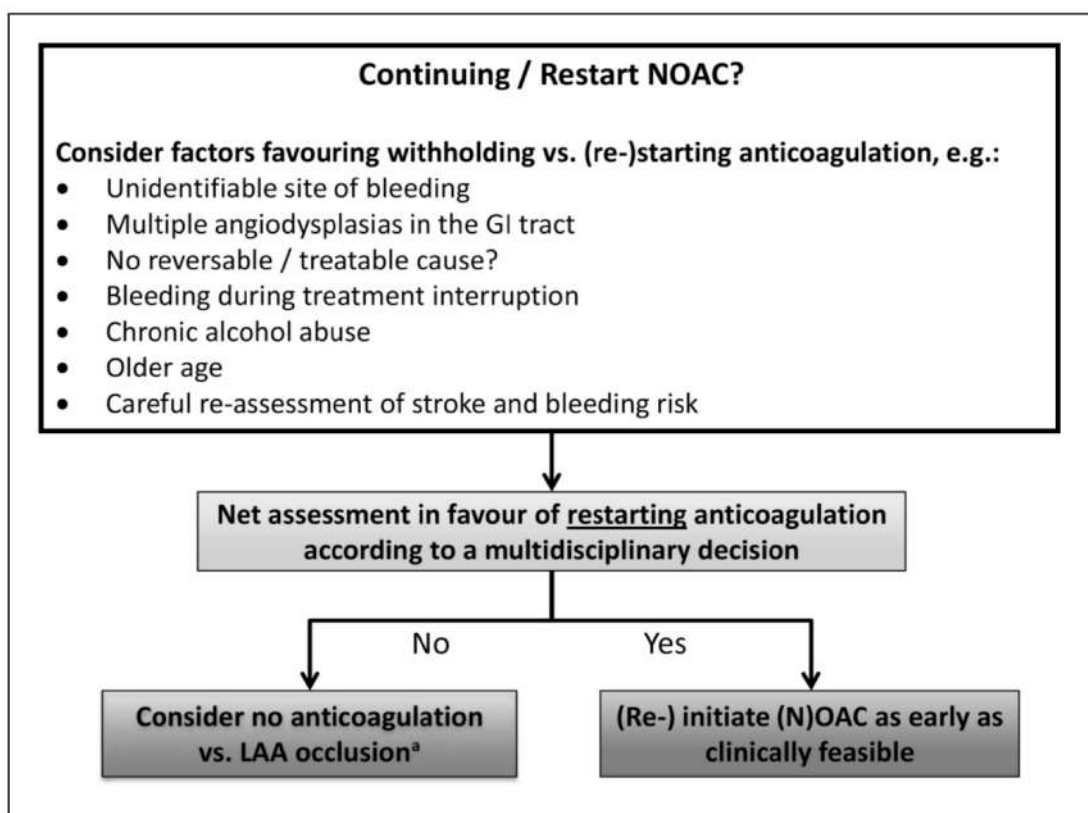
มีข้อมูลในสัตว์ทดลองและการศึกษาในอาสาสมัครที่สุภาพติพบว่าการใช้ prothrombin complex concentrate (PCC) และ activated PCC (aPCC) ในการแก้ไขค่าการแข็งตัวของเลือดให้เป็นปกติ (normalization of coagulation parameters) อาจได้ประโยชน์⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized clinical trial ที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ PCC หรือ aPCC ในผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs และมีภาวะเลือดออกอยู่ อย่างไรก็ตาม ก็มีหลายการศึกษาที่เป็น observational studies⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง โดยพบว่า PCC/aPCC มีประสิทธิภาพในการหยุดเลือดออก แต่ประโยชน์ในภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ยังไม่แน่ชัด ดังนั้น อาจพิจารณาใช้ PCC หรือ aPCC ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานการณ์ที่ไม่มี reversal agent ส่วนจะเลือกใช้ PCC หรือ aPCC ขึ้นอยู่กับการพร้อมใช้งานและประสบการณ์ของแต่ละโรงพยาบาล โดยที่ aPCC จะเหมือนกับ PCC แต่มี activated factor VIIa ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดให้การแข็งตัวของเลือดที่รุนแรง (strong pro-coagulant effect) จึงควรใช้ในแพทย์ที่มีประสบการณ์เท่านั้น

นอกจากนี้ ยังแนะนำให้ใช้ PCC และ aPCC มากกว่า recombinant activated factor VIIa เนื่องจากไม่มีข้อมูลมากนัก และ recombinant activated factor VIIa มี pro-coagulant effect และไม่ควรใช้ Fresh frozen plasma (FFP) มาเป็น reversal agent เนื่องจากในพลาสมาของผู้ป่วยมีระดับยา NOACs ที่สูง ซึ่งจะไปยังยังปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัว (coagulation factors) ที่อยู่ใน FFP ได้ จึงทำให้ต้องใช้ FFP ในปริมาณมากถึงจะได้ผลในการทำให้เลือดแข็งตัว⁽⁸⁴⁾ ส่วน Vitamin K และ protamine ไม่มีที่ใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดจากการได้รับยา NOACs แต่อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าขาด vitamin K (vitamin K deficiency) หรือในรายที่ได้รับ heparin ร่วมด้วย

การเริ่มหรือกลับมาเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลังจากมีเลือดออกนอกกะโหลกศีรษะ [(Re-) initiating anticoagulant post-extracranial bleeding]

ผู้ป่วยส่วนมากที่มีเลือดออกเพียงเล็กน้อย มักจะสามารถกลับมาเริ่มยาได้เลยหรืออาจแค่เลื่อนหรือข้ามการกินยาไปหนึ่งมื้อ แต่หากผู้ป่วยเลือดออกมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งขนาดที่มีอันตรายถึงชีวิต มักต้องประเมินผู้ป่วยด้วยความระมัดระวังทั้งในด้านประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นภายหลังกลับมาเริ่มยาต้านการ

แข็งตัวของเลือด ส่วนใหญ่แล้ว ถ้าเป็นเลือดออกโดยมีสาเหตุ เช่น หลังเกิดอุบัติเหตุ (bleeding post-trauma) หรือมีเลือดออกในทางเดินปัสสาวะจากมะเร็ง (genito-urinary bleeding due to cancer) หากสามารถแก้ไขสาเหตุที่ทำให้เลือดออกได้ ก็สามารถกลับมาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้หลังจากได้แก้ไขสาเหตุนั้นแล้ว ในทางกลับกัน สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิตโดยไม่พบสาเหตุที่แก้ไขได้ ในกรณีนี้โทษอาจมากกว่าประโยชน์ที่ได้หากจะกลับไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอีก การพิจารณาใส่ left atrial appendage occlude (LAA occlude) หรือผ่าตัดปิด left atrial appendage (surgical LAA occlusion) น่าจะสามารถทดแทนการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาวได้⁽²⁾ แม้ว่าจะยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เป็น RCT สำหรับการทำให้ LAA occlusion ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากการต้านการแข็งตัวของเลือดก็ตาม ตัวอย่างการพิจารณากลับมาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastro-intestinal bleeding) ดังแสดงในรูปที่ 8



^a Without RCT evidence; ideally include patient in ongoing trial. GI, gastrointestinal; LAA, left atrial appendage

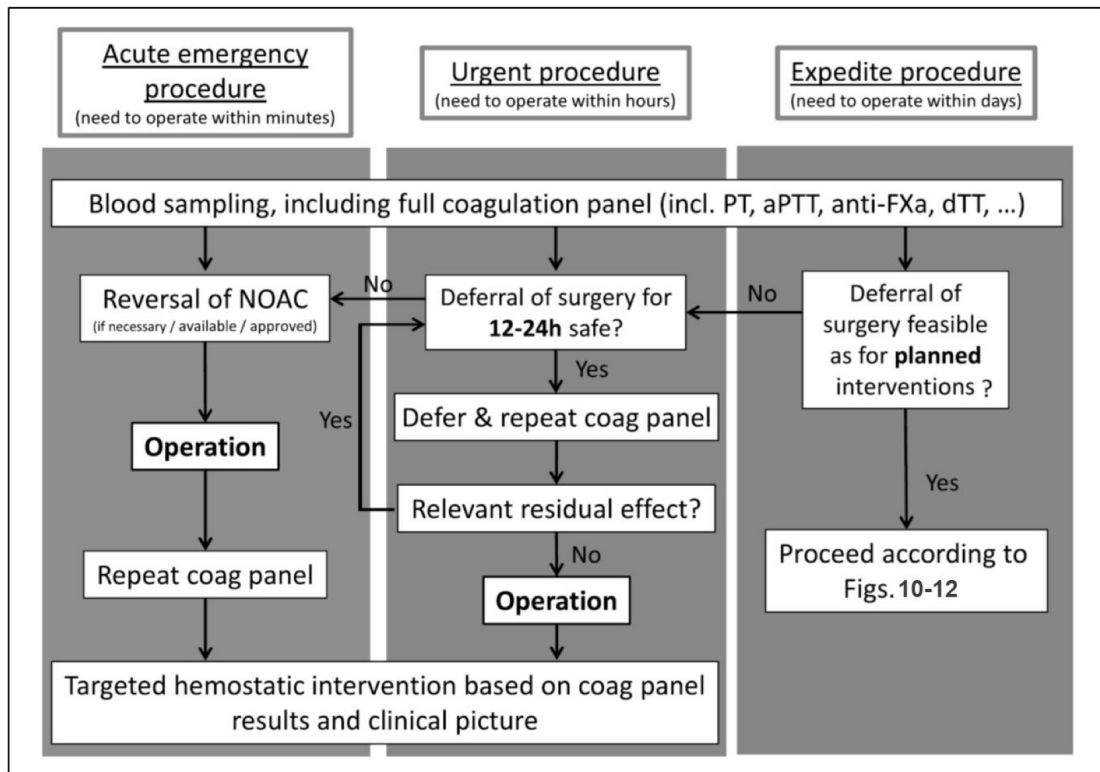
Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 8. แสดงตัวอย่างการพิจารณากลับมาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastro-intestinal bleeding)⁽⁹⁾

แนวทางการปรับยา NOACs ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดหรือกำหัตถการต่าง ๆ

ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดหรือหัตถการเร่งด่วน (Patients requiring and urgent surgical intervention)

ในกรณีที่ต้องทำหัตถการหรือการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน ควรหยุดยา NOACs ทันที แล้วพิจารณาให้การรักษาตามความเร่งด่วน ดังแสดงในรูปที่ 9 โดยผู้ป่วยควรได้รับการตรวจการแข็งตัวของเลือดทั้งหมดที่สามารถตรวจได้ (full panel of coagulation assays) ซึ่งประกอบไปด้วย PT/INR, aPTT, anti-FXa, dTT เป็นต้น เพื่อจะได้ทราบสถานะการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยก่อนที่จะทำการให้ยาชนิดต่าง ๆ เพื่อช่วยให้เลือดแข็งตัวได้ดีขึ้น ไม่ว่าจะเป็น reversal agent หรือ pro-hemostatic agents นอกจากนี้ หากสามารถตรวจระดับของยา NOACs ในพลาสมาได้ และผลการตรวจออกมาได้เร็ว (ในต่างประเทศใช้เวลา <30 นาที) จะช่วยให้แปลผลสถานการณ์แข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น ในกรณีที่สามารถรอการผ่าตัดหรือการหัตถการได้โดยที่ผู้ป่วยยังปลอดภัย การเลื่อนการผ่าตัดออกไป 12-24 ชั่วโมงหลังจากได้ยา NOACs มื้อสุดท้าย แล้วติดตามผลการตรวจเลือดเป็นระยะจะช่วยให้ฤทธิ์ของยา NOACs ลดน้อยลงเนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาค่อนข้างสั้น แต่ในกรณีที่ไม่สามารถเลื่อนการผ่าตัดได้ เนื่องจากส่งผลอันตรายต่อชีวิต แขนขา หรือ ผลต่ออวัยวะต่าง ๆ การใช้ reversal agent อาจมีความจำเป็น ซึ่ง idarucizumab ได้ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดตามการศึกษา RE-VERSE-AD⁽⁷¹⁾ แต่สำหรับ andexanet alpha ในการ ANNEXA-4⁽⁷⁴⁾ ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดเร่งด่วนไว้ด้วย ต้องรอผลการศึกษา ANNEXA-S ที่กำลังศึกษาอยู่ในขณะนี้ แต่ด้วยกลไกในการต้านฤทธิ์ยา FXa inhibitors ก็เป็นที่เข้าใจได้ว่าจะสามารถใช้แบบ off-label use ได้หากจำเป็น ในกรณีที่ไม่มี reversal agents สามารถพิจารณาใช้ PCCs หรือ aPCCs แทนได้ แม้ว่าจะไม่มีหลักฐานทางวิชาการยืนยันทั้ง efficacy และ safety ในการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ตาม และแนะนำให้ใช้การดมยาเป็น general anesthesia มากกว่าการทำ spinal anesthesia เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด epidural hematoma



Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

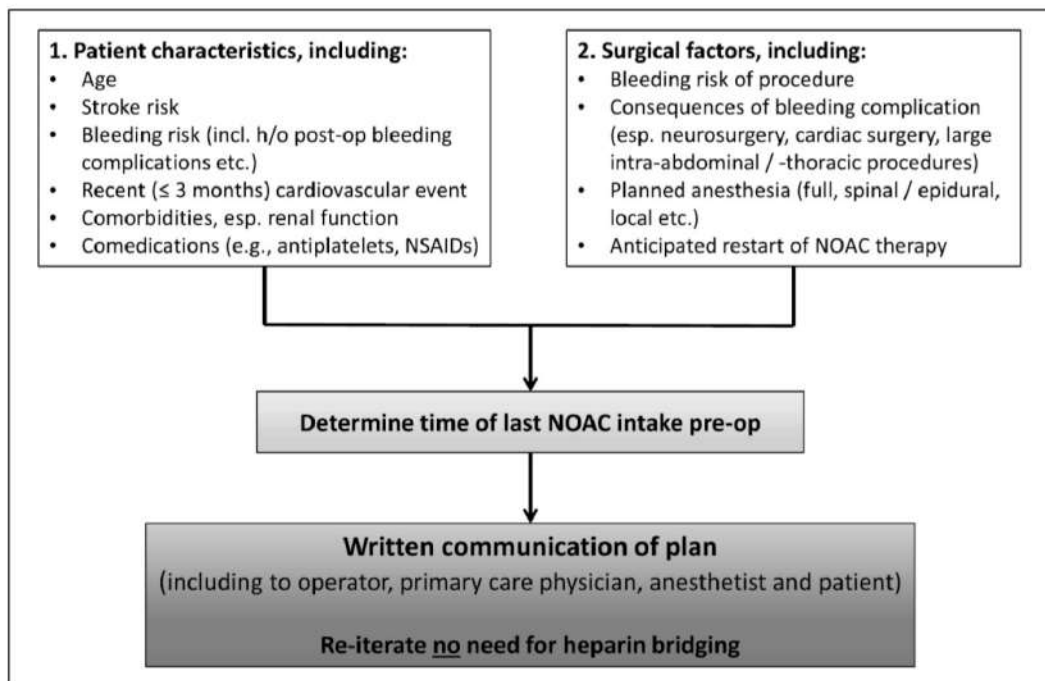
รูปที่ 9. แสดงการจัดการปรับการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดหรือทำหัตถการอย่างเร่งด่วน⁽⁹⁾

ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดหรือหัตถการที่เตรียมการล่วงหน้าได้ (planned surgery/procedure)

จากการศึกษา PAUSE⁽⁸⁵⁾ ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วย atrial fibrillation ที่หยุดยา NOACs ก่อนเข้ารับการผ่าตัดหรือทำหัตถการที่วางแผนไว้ก่อนล่วงหน้า (NOAC therapy interruption for elective surgery or procedure) โดยไม่ได้ heparin bridging และไม่ได้ตรวจการแข็งตัวของเลือด (coagulation function testing) พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเกิดภาวะเลือดออก (major bleeding) และอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (arterial thromboembolism) ที่ต่ำ ซึ่งเป็นการยืนยันถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการจัดการการใช้ยา NOACs ในช่วงผ่าตัด โดยบางหัตถการที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดเลือดออก อาจไม่ต้องหยุดยา NOACs ก่อนทำหัตถการ การจัดแบ่งประเภทการผ่าตัดหรือหัตถการตามความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก ดังแสดงในตารางที่ 12 และแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs ในช่วงผ่าตัดหรือทำหัตถการ ดังแสดงในรูปที่ 10-12 อย่างไรก็ตาม การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสม ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น อายุ (Age), ความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง (stroke risk), ประวัติในการเกิดเลือดออก (history of bleeding complications), ยาที่ใช้ร่วมกัน (concomitant medication), การทำงานของไต (kidney function) และประเภทของหัตถการ (surgical factors) เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 10

ตารางที่ 12. แสดงการจัดแบ่งประเภทการผ่าตัดหรือหัตถการตามความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (classification of elective surgical interventions according to bleeding risk)

Minor risk interventions (i.e. infrequent bleeding and with low clinical impact)
• Dental extractions (1–3 teeth), paradontal surgery, implant positioning, subgingival scalling/cleaning • Cataract or glaucoma intervention • Endoscopy without biopsy or resection • Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions, skin biopsy) • Pacemaker or ICD implantation (except complex procedures) • Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures) • Routine elective coronary/peripheral artery intervention (except complex procedures) • Intramuscular injection (e.g. vaccination)
Low-risk interventions (i.e. infrequent bleeding or with non-severe clinical impact)
• Complex dental procedures • Endoscopy with simple biopsy • Small orthopedic surgery (foot, hand, arthroscopy, . . .)
High-risk interventions (i.e. frequent bleeding and/or with important clinical impact)
• Cardiac surgery • Peripheral arterial revascularization surgery (e.g. aortic aneurysm repair, vascular bypass) • Complex invasive cardiological interventions, including lead extraction, (epicardial) VT ablation, chronic total occlusion PCI etc. • Neurosurgery • Spinal or epidural anesthesia; lumbar diagnostic puncture • Complex endoscopy (e.g. multiple/large polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.) • Abdominal surgery (incl. liver biopsy) • Thoracic surgery • Major urologic surgery/biopsy (incl. kidney) • Extracorporeal shockwave lithotripsy • Major orthopedic surgery
For each patient, individual factors relating to bleeding and thromboembolic risk need to be taken into account and be discussed with the operating physician and the patient Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation



Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 10. แสดงการจัดการปรับการใช้ยา NOACs ในช่วงผ่าตัดหรือทำหัตถการ⁽⁹⁾

	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
No perioperative bridging with LMWH / UFH				
Minor risk procedures: - Perform procedure at NOAC trough level (i.e., 12 h / 24 h after last intake). - Resume same day or latest next day.				
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50-79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h		
CrCl 30-49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		
CrCl 15-29 ml/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	
CrCl <15 ml/min	No official indication for use			

Important:

- Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 10)
- In patients / situations with risk of NOAC accumulation (renal insufficiency, older age, concomitant medication, see Fig. 6) pausing the NOAC 12-24 hours earlier may be considered.
- Resume full dose of NOAC 24h after low-risk- and 48 (-72) h after high-risk interventions

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 11. แสดงเวลาในการกินยา NOACs มื้อสุดท้ายก่อนเข้ารับการผ่าตัดหรือทำหัตถการ⁽⁹⁾

	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
Minor risk	Dabi					★	
	Apix					★	
	Edo / Riva (AM intake)					★	
	Edo / Riva (PM intake)					★	
Low risk	Dabi				★		
	Apix				★		
	Edo / Riva (AM intake)				★		
	Edo / Riva (PM intake)				★		
High risk	Dabi				★	Consider prophylactic dose	
	Apix				★	postoperative heparin as per hospital protocol	
	Edo / Riva (AM intake)				★		
	Edo / Riva (PM intake)				★		

Important: Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 10)

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 12. แสดงตารางการกินยา NOACs ในช่วงก่อนและหลังการผ่าตัดหรือทำหัตถการ⁽⁹⁾

จากรูปที่ 12 แสดง “รูปดาว” เป็นเวลาที่ผ่าตัดหรือทำหัตถการ และ “วงเล็บ” เป็นตัวบอกทางเลือกกว่ายาในมือนั้นจะพิจารณากินหรือไม่กินก็ได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง กับความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย รวมทั้งประเภทของการผ่าตัดหรือหัตถการ อย่างไรก็ตาม เป็นที่สังเกตว่า ไม่แนะนำให้มีการใช้ heparin ไม่ว่าจะเป็น low-molecular weight heparin (LMWH) หรือ Unfractionated heparin (UFH) ในช่วงที่มีการหยุดยา NOACs ก่อนการผ่าตัดหรือทำหัตถการ (pre-operative bridging) เนื่องจากยา NOACs เป็นยาที่สามารถคาดการณ์เภสัชจลนศาสตร์และการลดลงของการต้านการแข็งตัวของเลือดได้ดี จึงทำให้การคำนวณเวลาในการหยุดยาเป็นช่วงระยะเวลาสั้น ๆ ก่อนการผ่าตัดหรือทำหัตถการค่อนข้างแม่นยำโดยไม่มีความจำเป็นสำหรับการ bridging

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา VKA มีการศึกษา BRIDGE⁽⁸⁶⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การ bridging ด้วย UFH/LMWH ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (major bleeding) มากยิ่งขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงที่หยุดยา VKA โดยที่ไม่ช่วยลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events) เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ใช้ยา NOACs ที่มีการศึกษายืนยันว่าการ bridging ด้วย UFH/LMWH มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากยิ่งขึ้น⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾

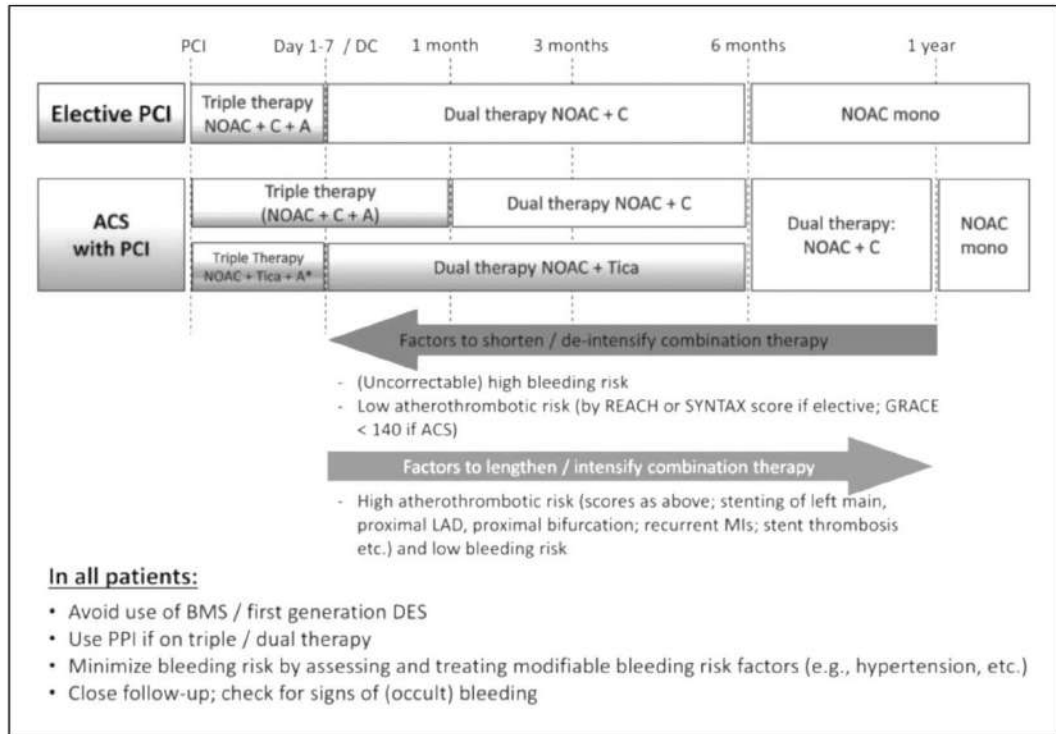
ภายหลังจากการผ่าตัดหรือหัตถการแล้วมีการหยุดเลือดได้ดี สามารถกลับมาเริ่มยา NOACs 6-8 ชั่วโมงหลังจากเสร็จหัตถการได้เลย อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดบางอย่างอาจต้องใช้เวลา 48-72 ชั่วโมงถึงจะ

สามารถกลับมากินยา NOACs ได้ เนื่องจากในช่วงแรกอาจมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่ค่อนข้างสูง ในกรณีนี้ อาจพิจารณาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดภายหลังผ่าตัด (postoperative thromboprophylaxis) โดยใช้ LMWH ในขนาดป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (prophylactic dose) ที่เวลา 6–8 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด และเลื่อนเวลาการกลับมาให้ยา NOACs ≥ 48 –72 ชั่วโมง เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาเกินหลังการผ่าตัดได้ ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดของลำไส้ การใช้เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก หรือมีปัญหาลำไส้ไม่เคลื่อนไหวหลังผ่าตัด (ileus) อาจพิจารณาให้ LMWH ในช่วงแรกได้ อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลในด้าน safety และ efficacy ของการให้ยา NOACs ในขนาดต่ำภายหลังการผ่าตัด เช่นการใช้ขนาดสำหรับป้องกันการลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) หลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกหรือข้อเข่า (hip/knee replacement) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่เข้ารับการผ่าตัด

สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติในการให้ยา NOACs ระหว่างการผ่าตัดหรือทำหัตถการเฉพาะ ได้แก่ atrial fibrillation ablation, cardiac surgery (coronary artery bypass grafting, bioprosthetic valve/valve repair, surgical AF treatment $\pm$ LAA occlusion/exclusion ไม่ได้กล่าวในบทความนี้ สามารถศึกษาได้ใน 2021 European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation⁽⁹⁾

แนวทางการให้ยา NOACs ในผู้ป่วย atrial fibrillation และ coronary artery disease

มีการศึกษาที่เป็น prospective randomized clinical trials (RCT) 4 การศึกษา ได้แก่ RE-DUAL PCI⁽²⁴⁾, PIONEER AF-PCI⁽²⁵⁾, AUGUSTUS⁽²⁶⁾ และ ENTRUST-AF PCI⁽²⁷⁾ ที่ศึกษาผู้ป่วย atrial fibrillation ภายหลังการทำหัตถการทางหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary intervention, PCI) และ/หรือมีภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) ซึ่งผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) โดยศึกษาการให้ยา NOAC เปรียบเทียบกับยา VKA ซึ่งทั้งคู่ต้องให้ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet agents) โดยมีภาวะเลือดออก (bleeding) เป็น primary safety endpoint ส่วน coronary events และ stroke เป็น secondary efficacy endpoint จากผลการศึกษาต่าง ๆ สามารถสรุปแนวทางเวชปฏิบัติในการให้ยา NOACs ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี coronary artery disease ได้ดังแสดงในรูปที่ 13



A: aspirin 75–100 mg QD; C: clopidogrel 75 mg QD; Tica: Ticagrelor 90 mg BID. *If triple therapy needs to be continued after discharge clopidogrel is preferred over ticagrelor (due to lack of data). ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; BID, twice daily; BMS, bare metal stent; DES, drug-eluting stent; LAD, left anterior descending artery; MI, myocardial infarction; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention; PPI, proton pump inhibitor; QD, once daily.

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 13. แนวทางในการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี coronary artery disease⁽⁹⁾

ขนาดของยา NOACs ที่ใช้ร่วมกับยาด้านเกล็ดเลือด

- ทุกการศึกษาใช้ NOACs ขนาดมาตรฐานที่ใช้สำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation (SPAF) ยกเว้นในการศึกษา PIONEER AF-PCI⁽²⁵⁾ ที่ใช้ rivaroxaban 15 mg QD ซึ่งเป็นขนาดที่แตกต่างจากในการศึกษา ROCKET AF⁽⁶⁾ ที่ใช้ rivaroxaban 20 mg QD เป็นขนาดมาตรฐานสำหรับ SPAF ทำให้ไม่มีข้อมูลยืนยันว่า การใช้ขนาด 15 mg QD จะเพียงพอสำหรับ SPAF ในผู้ป่วย ACS/PCI หรือไม่
- อย่างไรก็ตาม จากที่ได้กล่าวในหัวข้อ “ขนาดยาในการใช้ยา NOACs” แล้วว่า มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic modeling data) ของยา rivaroxaban ในประชากรญี่ปุ่นพบว่า การใช้ยา rivaroxaban ในขนาด 15 mg QD ไม่แตกต่างจากการใช้ขนาด 20 mg QD ในกลุ่มประชากร Caucasian แม้ว่าข้อมูลจากการศึกษา J-ROCKET AF จะมีจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อย (n=1,280) จึงทำให้มี power ไม่พอในการพิสูจน์ primary efficacy outcomes (composite of stroke and systemic embolism) แต่ก็มีแนวโน้มที่อาจจะสามารถลดอัตราการเกิด stroke และ systemic embolism ได้ (HR, 0.49; P=0.050)⁽²²⁾

ผลเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยระหว่าง dual และ triple therapy

- การให้ยา NOAC ร่วมกับ P2Y12 inhibitor (NOAC-based dual therapy) ลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (bleeding risk) แต่ไม่ได้ลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) เมื่อเปรียบเทียบกับยา 3 ชนิด ซึ่งมี VKA, aspirin (ASA) และ P2Y12 inhibitor (VKA-based triple therapy)
- การที่ลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้ เป็นผลมาจากการใช้ NOAC แทน VKA รวมทั้งเป็นผลจากการหยุด aspirin (ASA 75-100 mg QD) เนื่องจากการศึกษา AUGUSTUS พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ASA เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ (placebo) โดยไม่ได้มีประโยชน์ในด้านประสิทธิภาพ (efficacy outcome) เพิ่มขึ้น⁽²⁶⁾
- ประโยชน์ที่ได้รับจากการลดการเกิดเลือดออกพบในกลุ่ม acute coronary syndrome (ACS) ที่รักษาด้วยยาด้วยเช่นกัน (medically managed ACS)^(26, 91)

ผลเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพระหว่าง dual และ triple therapy

- ทุกการศึกษามี power ไม่พอในการวิเคราะห์การเกิดลิ่มเลือด (thrombotic events analyses) เนื่องจากจำนวน events และจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย แต่มีข้อมูลจาก network meta-analysis ที่รวมผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ทำ PCI มากกว่า 12,000 ราย พบว่าการใช้ยา NOAC ร่วมกับ P2Y12 inhibitor ลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (major bleeding) โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดหัวใจอุดตันอย่างมีนัยสำคัญ (coronary thrombotic risk ได้แก่ myocardial infarction และ stent thrombosis) เมื่อเทียบกับการใช้ยาแบบอื่น คือ VKA + dual antiplatelets therapy (DAPT), VKA + P2Y12 inhibitor และ NOAC + DAPT⁽⁹²⁾
- อย่างไรก็ตาม มี meta-analyses หลายการศึกษา⁽⁹³⁻⁹⁶⁾ พบว่าการหยุดยา ASA อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด coronary events (แต่ไม่เพิ่ม stroke) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ระยะเวลาในการให้ยา triple therapy ภายหลังจาก ACS/PCI

- ระยะเวลาในการให้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic) ทั้ง 3 ชนิด (triple antithrombotic therapy, TAT) ภายหลังจาก ACS/PCI ก่อนที่จะทำการสุมผู้ป่วยตามกลุ่มการศึกษา (time to randomization) ในทั้ง 4 การศึกษามีความแตกต่างกัน โดยมี time to randomization ตั้งแต่ภายใน 72 ชั่วโมงหลัง ACS/PCI (PIONEER AF-PCI⁽²⁵⁾) ไปจนถึง ≤ 14 วัน (AUGUSTUS⁽²⁶⁾) ซึ่งมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 1-7 วัน (ค่าเฉลี่ยนานสุดที่ 6.6 วันในการศึกษา AUGUSTUS⁽²⁶⁾) ดังนั้นจึงแนะนำให้ triple antithrombotic therapy ในระยะสั้นไม่เกิน 7 วันหลัง ACS/PCI
- อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา AUGUSTUS⁽²⁶⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา apixaban + DAPT (triple antithrombotic therapy, TAT) มีตัวเลขผู้ป่วยที่เกิดการอุดตันของขดลวด (stent thrombosis) ที่ 30 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ apixaban + P2Y12 inhibitor (Dual antithrombotic therapy, DAT) และประมาณร้อยละ 80 ของ stent thrombosis เกิดขึ้นในช่วง 30 วันแรกหลังจาก

randomization จึงเป็นที่มาของคำแนะนำให้ TAT ได้ถึง 30 วันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง (high atherothrombotic risk) เช่น การทำหัตถการ PCI ที่ซับซ้อน (complex PCI) หรือผู้ป่วยมีประวัติหลอดเลือดอุดตัน (history of stent thrombosis) มาก่อน

การเลือกยา P2Y12 inhibitors

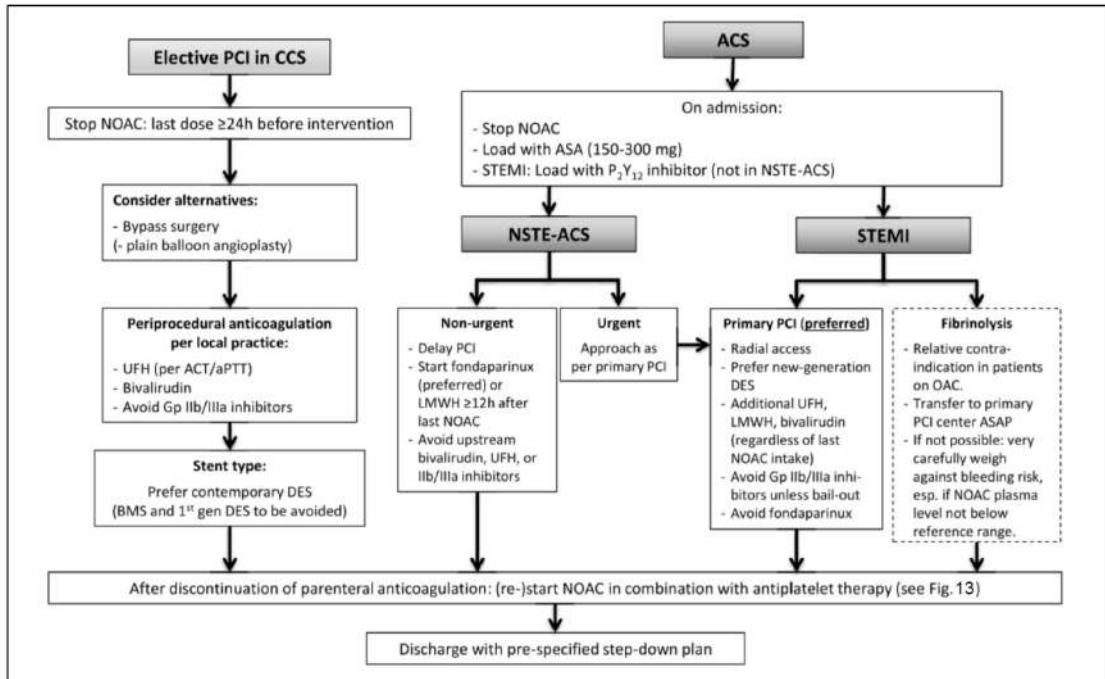
- P2Y12 inhibitor ในการศึกษาทั้ง 4 การศึกษา ส่วนใหญ่เป็นยา clopidogrel และมียา ticagrelor เป็นส่วนน้อย โดยมีเปอร์เซ็นต์การใช้ยา ticagrelor สูงสุดร้อยละ 12 ในการศึกษา RE-DUAL PCI⁽²⁴⁾
- การเลือกใช้ยา P2Y12 inhibitor เป็นปัจจัยที่สำคัญอันหนึ่งในการเกิดภาวะเลือดออก เนื่องจากการใช้ยา prasugrel และยา ticagrelor มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่มากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา clopidogrel แม้ว่าจะมี subgroup analysis จากการศึกษา RE-DUAL PCI⁽⁹⁷⁾ ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา ticagrelor (90 mg BID) กับการใช้ยา clopidogrel (75 mg QD) พบว่าประโยชน์ในการลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจากการใช้ยา NOAC คู่กับ P2Y12 inhibitor (NOAC-based dual therapy) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ VKA ร่วมกับ DAPT (VKA-based triple therapy) ไม่ได้ขึ้นกับชนิดของ P2Y12 inhibitor หรือก็คือ การใช้ยา NOAC ร่วมกับยา ticagrelor มีการเกิดภาวะเลือดออกไม่ต่างจากการใช้ยา NOAC ร่วมกับยา clopidogrel ส่วนการใช้ยา prasugrel มีข้อมูลน้อยมาก จึงควรหลีกเลี่ยงในการใช้ prasugrel ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด
- คำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน (2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation) แนะนำให้ใช้ยา clopidogrel เป็นหลัก โดยสามารถเลือกใช้ยา ticagrelor เป็นทางเลือกในกรณี queผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่ำ (low bleeding risk) แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง (high atherothrombotic risk) ได้แก่ การใส่ขดลวดที่ left main coronary artery, proximal left anterior descending artery (LAD), proximal bifurcation, มีการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (recurrent myocardial infarction), มีการเกิดการอุดตันของขดลวด (stent thrombosis) เป็นต้น

แนวทางการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเรื้อรัง (chronic coronary syndrome)

- ในปัจจุบันมีข้อมูลค่อนข้างจำกัดสำหรับคำแนะนำในการใช้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic therapy) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี coronary artery disease (CAD) ร่วมด้วย โดยข้อมูลส่วนใหญ่มาจากข้อมูลโดยอ้อมจากการศึกษาใน phase III ของยา NOACs และ observational studies ในการพิจารณาถึงความปลอดภัยในการเปลี่ยนมาใช้ยา NOAC เพียงตัวเดียว (NOAC monotherapy) สำหรับผู้ป่วยที่มี stable coronary artery disease ระยะเวลามากกว่า 1 ปี ภายหลังจากการเกิด ACS หรือได้รับการทำ PCI
- มีการศึกษาที่เป็น meta-analysis⁽⁹⁸⁾ แสดงให้เห็นถึงการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพียงตัว

- เดียว (OAC monotherapy) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี stable CAD พบว่ามีประสิทธิภาพในการลด major adverse cardiovascular events (composite of ischemic or thrombotic events) ไม่แตกต่างจากการให้ยา OAC ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดอีก 1 ชนิด (single antiplatelet, SAPT) แต่การให้ยา OAC monotherapy มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกที่ต่ำกว่า
- นอกจากนี้ มีการศึกษา AFIRE⁽⁹⁹⁾ ที่เป็น multicenter, randomized, open-label, parallel-group trial โดยศึกษาการให้ยา rivaroxaban 15mg QD เป็น monotherapy ในผู้ป่วย atrial fibrillation ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการทำ PCI หรือ coronary-artery bypass grafting (CABG) เกินกว่า 1 ปี หรือเป็นผู้ป่วย stable CAD ที่เคยฉีดยาแต่ไม่ต้องได้รับการทำ revascularization โดยเปรียบเทียบกับยา rivaroxaban ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด 1 ตัว โดยอาจเป็นยา ASA หรือยา clopidogrel ก็ได้ (combination therapy) โดยการศึกษาต้องหยุดก่อนเวลาอันควร เนื่องจากพบว่าการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ combination therapy ผลของการศึกษาสรุปได้ว่า rivaroxaban monotherapy ไม่ได้ด้อยไปกว่า combination therapy ในแง่ประสิทธิภาพ (efficacy) และเหนือกว่าในด้านความปลอดภัย (safety) ในผู้ป่วย atrial fibrillation และ stable coronary artery disease
 - แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา NOACs ชนิดอื่นในแบบเดียวกับการศึกษา AFIRE แต่ด้วยเหตุผลด้านความปลอดภัยในการลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก คำแนะนำในปัจจุบันจึงให้ใช้ยา NOAC monotherapy ในผู้ป่วย atrial fibrillation และ chronic CAD
 - สำหรับยา rivaroxaban ซึ่งแตกต่างจาก NOACs ชนิดอื่นในแง่การใช้ขนาดยา เมื่อกลับมาใช้เป็นยา NOAC monotherapy อาจต้องมีการเปลี่ยนขนาดจาก 15 mg QD กลับมาเป็น 20 mg QD ตามข้อบ่งชี้สำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย atrial fibrillation (SPAF) ในกรณีที่จะใช้ขนาด 15 mg QD ตามคำแนะนำแนวทางปฏิบัติของประเทศญี่ปุ่นขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา

แนวทางเวชปฏิบัติและข้อควรพิจารณาในการทำหัตถการ PCI ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs (รูปที่ 14)



BMS, bare metal stent; CCS, chronic coronary syndrome; DES, drug-eluting stent; NSTEMI-ACS, non-ST-elevation acute coronary syndrome;

PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-elevation myocardial infarction

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 14. แนวทางเวชปฏิบัติในการทำ PCI ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs⁽⁹⁾

ข้อควรพิจารณาก่อนการทำหัตถการ (preprocedural consideration)

- ในกรณี elective PCI ในผู้ป่วย chronic coronary syndrome (CCS)
 - ควรหยุดยา NOACs อย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนทำหัตถการ
 - พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น unfractionated heparin (UFH) ตามแต่แนวทางปฏิบัติในแต่ละโรงพยาบาล เช่น 70 IU/kg IV bolus แล้วปรับตาม ACT หรือ aPTT
 - ควรหลีกเลี่ยงการใช้ glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (Gp IIb/IIIa inhibitors)
 - ควรพิจารณาใช้ drug-eluting stent (DES) รุ่นใหม่ เนื่องจากลดระยะเวลาในการให้ dual หรือ triple therapy (หลีกเลี่ยงการใช้ bare metal stent (BMS) และ DES รุ่นแรก) หรืออาจพิจารณาทางเลือกอื่นเพื่อลดการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ dual หรือ triple therapy ได้แก่ plain balloon angioplasty หรือพิจารณา bypass surgery
- ในกรณีของ Non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)
 - ควรหยุดยา NOACs และหากไม่มีข้อห้าม ควรให้ยา ASA ในขนาดต่ำทันที (150-300 mg) ส่วนการ load ยา P2Y12 inhibitor ควรให้เฉพาะในผู้ป่วย ST-elevation myocardial infarction (STEMI)

- ให้พิจารณาความเร่งด่วนในการทำ PCI หากสามารถรอได้ ให้เลื่อนเวลาในการทำ PCI ออกไปหลังได้รับยา NOAC มื้อสุดท้ายอย่างน้อย 12 ชั่วโมง เพื่อให้การออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดลดน้อยลง หากไม่สามารถรอได้ ให้ปฏิบัติเช่นเดียวกับผู้ป่วย STEMI
- พิจารณาให้ fondaparinux เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นตัวเลือกแรก หรือให้ enoxaparin หลังจากกินยา NOAC มื้อสุดท้าย ≥ 12 ชั่วโมง
- หลีกเลี่ยงการใช้ upstream P2Y12 inhibitors เช่น การให้ pretreatment ticagrelor ก่อนการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiography) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่พิจารณา early invasive therapy เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกบริเวณใส่สายสวนหัวใจเข้าหลอดเลือด
- พิจารณาดำเนินการของหลอดเลือดในการทำหัตถการเป็น radial approach⁽¹⁰⁰⁾
- ในกรณีของ ST-elevation myocardial infarction (STEMI)
 - ควรหยุดยา NOACs และหากไม่มีข้อห้าม ผู้ป่วยควรได้รับทั้ง low-dose aspirin (150-300 mg loading dose) และ P2Y12 inhibitor ทันที แต่ในกรณีนี้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง อาจพิจารณาให้เพียงแค่ ASA ก่อน
 - การให้ fibrinolysis เป็น relative contraindication จึงควรพิจารณาส่งตัวผู้ป่วยไปทำ PCI โดยเร็วที่สุด^(101, 102) หากการให้ fibrinolysis เป็นทางเลือกเดียวที่ทำได้ ให้ใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างสูง ควรคำนึงถึงเวลาในการได้รับยา NOAC ครั้งสุดท้าย และโอกาสในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงพร้อมกับวางแผนแนวทางแก้ไขไว้ล่วงหน้า โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากไม่สามารถตรวจระดับยา NOAC ในพลาสมาได้ หรือระดับยาในพลาสมามีระดับสูง
 - การทำ Primary PCI พิจารณาดำเนินการของหลอดเลือดในการทำหัตถการเป็น radial approach⁽¹⁰⁰⁾
 - พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น unfractionated heparin (UFH) หรือ enoxaparin โดยไม่สนใจว่าได้ยา NOAC มาครั้งสุดท้ายเมื่อใด⁽¹⁰¹⁾
 - ควรหลีกเลี่ยงการใช้ glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (Gp IIb/IIIa inhibitors) หากไม่มีข้อบ่งชี้ เช่น ใช้ในกรณีเกิดผลแทรกซ้อนในระหว่างการใส่ขดลวด (bail-out therapy)
 - ควรพิจารณาใช้ drug-eluting stent (DES) รุ่นใหม่ เนื่องจากลดระยะเวลาในการให้ dual หรือ triple therapy (หลีกเลี่ยงการใช้ bare metal stent (BMS) และ DES รุ่นแรก)

ข้อควรพิจารณาหลังการทำหัตถการ (postprocedural consideration)

- ในผู้ป่วยที่อาการคงที่ เช่น ไม่มี recurrent ischemia หรือไม่ต้องทำหัตถการอื่น ๆ เพิ่มเติม สามารถกลับมาเริ่มยา NOAC ได้หลังจากหยุด heparin ภายใน 24 ชั่วโมง โดยการกลับมาเริ่ม NOAC เร็วไป เช่น ในวันเดียวกันกับที่ทำ PCI อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้⁽¹⁰³⁾
- สำหรับการให้ยา NOAC ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด ขึ้นอยู่กับการพิจารณาความเสี่ยงในการเกิด

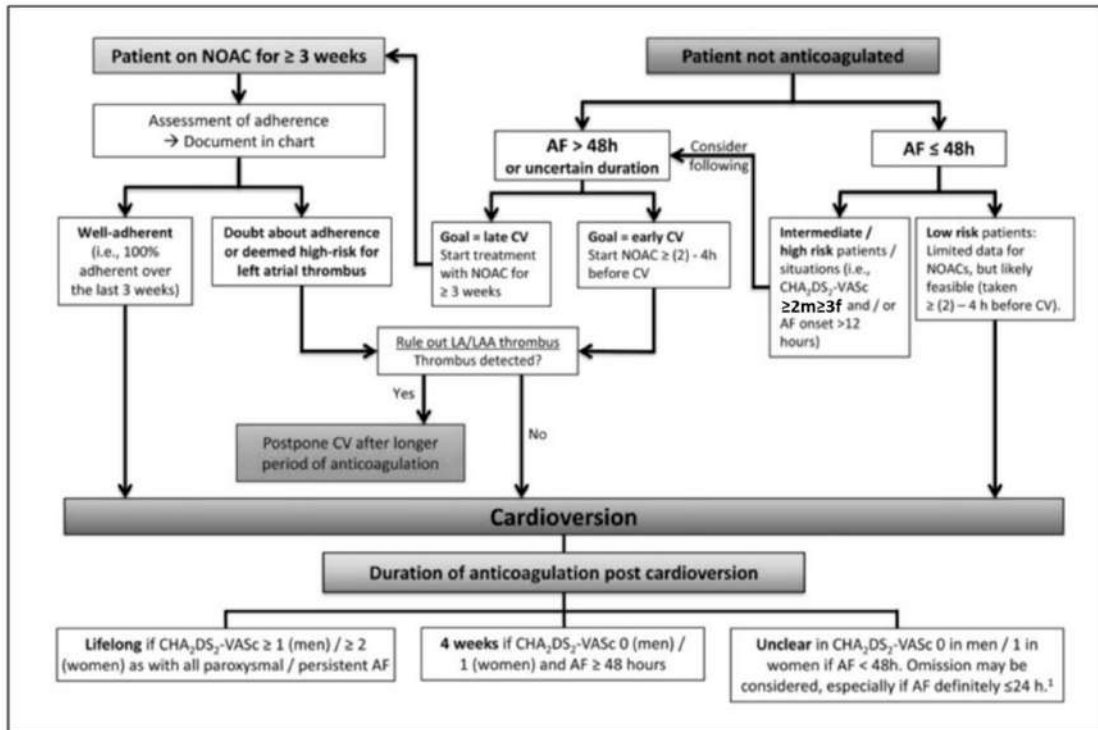
ลิ่มเลือดอุดตัน กับความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก ควรมีการพิจารณาเป็นรายบุคคล แต่หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ triple antithrombotic therapy โดยพิจารณาให้ยา ASA ขนาดน้อยกว่า 100 mg ร่วมด้วยแค่ช่วง peri-PCI ไม่เกิน 7 วัน หรือหากจำเป็นไม่ควรใช้เกิน 1 เดือน ขึ้นอยู่กับ thrombotic risk

- ควรพิจารณาให้ยา proton-pump inhibitor (PPI) ในกรณีที่ต้องให้ยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยทุกราย

การทำให้ cardioversion ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ได้รับยา NOACs

ตามคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ของ ESC ปี 2020⁽²⁾ ได้แนะนำแนวทางการทำ cardioversion ในผู้ป่วย atrial fibrillation โดยต้องพิจารณาคำถาม 4 ข้อดังต่อไปนี้คือ

- 1) Hemodynamically stable หรือไม่
 - ในกรณีที่ unstable สามารถทำ emergency electrical cardioversion ได้เลย แล้วค่อยมาพิจารณาการให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดตาม CHA₂DS₂-VASc score ในข้อ 4
 - กรณี hemodynamically stable พิจารณาข้อ 2
- 2) ผู้ป่วยได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อนหรือไม่ (oral anticoagulant status)
 - หากผู้ป่วยเคยได้ยา VKA (INR 2.0-3.0) หรือยา NOAC (ต้องกินยาถูกต้อง สม่ำเสมอ adherent ร้อยละ 100) ต้องได้มาก่อนแล้วอย่างน้อย 3 สัปดาห์ จึงสามารถทำ cardioversion ได้ หรือถ้าหากมีข้อสงสัยว่ากินยา NOAC ไม่สม่ำเสมอ ให้ทำ transesophageal echocardiography (TEE) เพื่อดู left atrial thrombi ก่อนทำ cardioversion (ดังแสดงในรูปที่ 15) จากนั้นไปข้อ 4
 - แต่ในกรณีที่ไม่เคยได้ยา OAC มาก่อน พิจารณาให้ยา NOAC ทันที แล้วไปข้อ 3



AF, atrial fibrillation; CV, cardiovascular; LA, left atrium; LAA, left atrial appendage; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 15. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการทำ cardioversion ในผู้ป่วย AF ที่ได้รับยา NOACs⁽⁹⁾

3) Atrial fibrillation เป็นมานานเท่าไร

- AF ≤ 48 ชั่วโมง
- ถ้าผู้ป่วย low risk สามารถทำ cardioversion ได้ หลังได้ยา NOAC ≥ 2-4 ชั่วโมง
- กรณีผู้ป่วย intermediate to high risk (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ในผู้ชาย หรือ ≥ 3 ในผู้หญิง และ/หรือ AF onset > 12 ชั่วโมง) ให้การรักษาเหมือนผู้ป่วยเป็น AF > 48 ชั่วโมง
- AF > 48 ชั่วโมง (หรือไม่ทราบเวลาที่ชัดเจน)
- พิจารณา elective cardioversion หลังให้ยา NOAC ต่อจนครบ 3 สัปดาห์
- หากพิจารณา cardioversion ก่อนหน้า 3 สัปดาห์ ต้องทำ transesophageal echocardiography (TEE) เพื่อดู left atrial thrombi โดยไม่สนว่าผู้ป่วยจะมี CHA₂DS₂-VASc score เท่าใด และทำ cardioversion หลังจากได้รับยา NOAC ≥ 2-4 ชั่วโมง

4) CHA₂DS₂-VASc score เท่าไร (OAC post-cardioversion)

- Score 0 ในผู้ชาย หรือ 1 ในผู้หญิง ให้ยา NOAC เพียง 4 สัปดาห์หลัง cardioversion หรือ อาจพิจารณาไม่ให้ยา NOAC เลยหากผู้ป่วยเป็น AF มานาน ≤ 24 ชั่วโมง
- Score ≥ 1 ในผู้ชาย หรือ ≥ 2 ในผู้หญิง พิจารณาให้ยา NOAC ตลอดชีวิต

การรักษาผู้ป่วยในกรณีที่พบลิ่มเลือดใน left atrial appendage

ในกรณีที่ทำการ transesophageal echocardiography (TEE) แล้วพบ left atrial thrombus ไม่ควรทำ cardioversion ยังไม่มีข้อมูลที่มี power มากพอเกี่ยวกับแนวทางการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในกรณีนี้ ไม่ว่าจะเป็นยา NOAC หรือยา VKA โดยมีรายงานหรือการศึกษาที่เป็น observational studies ที่ให้การรักษานผู้ป่วยที่พบ left atrial thrombus ดังนี้

- **VKA therapy** (อาจมี heparin bridging ในกรณีที่จำเป็น) แล้วมีการตรวจติดตาม INR อย่างเข้มงวด จนกระทั่งลิ่มเลือดสลายไป (thrombus resolution)
- **NOACs therapy** มีการศึกษาการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่มี intracardiac thrombus [dabigatran⁽¹⁰⁴⁾, rivaroxaban (X-TRA study and CLOT-AF registry)⁽¹⁰⁵⁾, apixaban (EMANATE trial)⁽¹⁰⁶⁾] และอีกหลาย observational studies⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾ ที่สนับสนุนว่า การใช้ NOACs มีการสลายของลิ่มเลือด (thrombus resolution) ไม่แตกต่างจากการใช้ LMWH/VKA based regimen จึงสามารถใช้ NOACs เป็นทางเลือกได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ไม่สามารถควบคุม INR จากการใช้ยา warfarin ให้อยู่ในระดับการรักษาได้ [การศึกษาของ edoxaban (REFLEX trial, NCT03840291) ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา คาดว่าจะเสร็จปี 2023] ในกรณีที่ใช้ยา NOACs และกินยาสม่ำเสมอแล้ว (good adherence) แต่ลิ่มเลือดไม่สลายไป อาจพิจารณาในการเปลี่ยนชนิดของยา NOACs ระหว่างกลุ่ม direct thrombin inhibitor และ FXa-inhibitor หรือเปลี่ยนกลับไปใช้ VKA therapy แล้วปรับตาม INR (INR-tailored VKA-therapy)
- **Left atrial appendage (LAA) closure** มีรายงานว่าสามารถใช้ในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation ที่มี LAA thrombus ได้อย่างปลอดภัย และอาจพิจารณาเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง มีข้อห้ามในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแล้วไม่สามารถป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลุดเลือดสมองได้⁽¹¹¹⁾

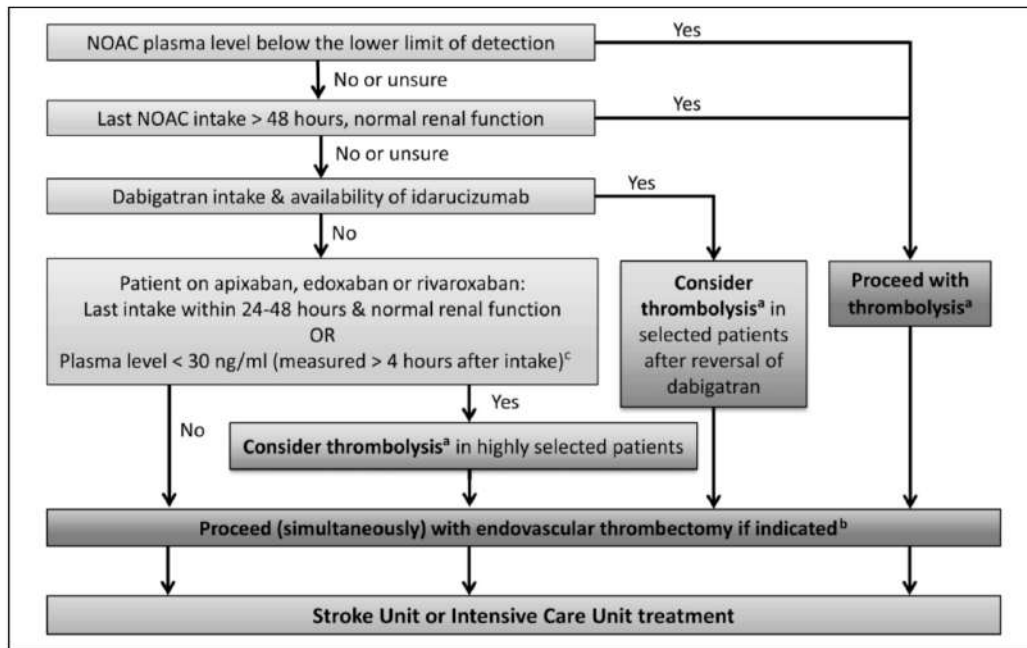
อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวข้างต้นยังไม่มีหลักฐานที่มากพอในการยืนยันการรักษาเหล่านี้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต นอกจากนี้ ตัวลิ่มเลือดเองเมื่อเกิดขึ้นมาเป็นเวลานาน อาจติดอยู่กับ LAA (organized and fixed thrombi) จนสามารถทำ cardioversion ได้ หากพิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ได้เหนือกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น (balance benefit and thromboembolic risks)

ผู้ป่วย AF ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลุดเลือดสมองเฉียบพลันในขณะที่ได้รับยา NOACs

การจัดการในระยะแรกสำหรับผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลุดเลือดสมอง (acute phase of stroke)

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลุดเลือดสมอง (ischemic stroke) สามารถเกิดขึ้นได้แม้ว่าผู้ป่วยจะกินยา NOACs สม่ำเสมอ โดยมีข้อมูลรายงานว่าผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ได้รับยา NOAC ในขนาดที่ถูกต้องและ

กินยาอย่างสม่ำเสมอในขณะที่เกิด ischemic stroke จะมีความรุนแรงของโรคและผลที่ตามมาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด^(112, 113) แนวทางในการจัดการผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองเฉียบพลันในขณะที่ได้รับยา NOACs ดังแสดงในรูปที่ 16



^aSystemic thrombolysis only indicated if there are no (other) contra-indications for intravenous application of rt-PA according to its label.

^bEndovascular thrombectomy only indicated if there is a target vessel occlusion and procedure is indicated and feasible according to present evidence.

^cAccording to expert consensus.

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 16. แสดงแนวทางในการจัดการผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองเฉียบพลันในขณะที่ได้รับยา NOACs⁽⁹⁾

ตามแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน การให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy) โดยการให้ recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำ สามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่มีอาการลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมง แต่มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽¹¹⁴⁾ โดย rt-PA มีข้อห้ามไม่สามารถให้ได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากกินยา NOAC มื้อสุดท้ายหรืออาจนานกว่านั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหรือผู้สูงอายุ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา dabigatran และมี reversal agent คือ idarucizumab ให้ใช้ ในกรณีนี้อาจพิจารณาให้ rt-PA ภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการได้ในผู้ป่วยที่มีอาการลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองในระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง^(113, 115) แต่เนื่องจากการไม่มีการศึกษาที่เป็น RCT แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาในลักษณะนี้ จึงควรระมัดระวังเป็นพิเศษในการพิจารณาถึงประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นเป็นสำคัญ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลยืนยันด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับการใช้ andexanet alpha เพื่อต้านฤทธิ์ยา FXa inhibitors แล้วตามด้วยการให้ thrombolytic agent

สำหรับการตรวจระดับยา NOAC ในพลาสมาเพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาให้ยา thrombolytic agent นั้น มีข้อมูลที่เป็น case series แนะนำว่า หากตรวจระดับยา NOAC ในพลาสมาได้ระดับต่ำ (ระดับยา rivaroxaban, apixaban หรือ edoxaban ในพลาสมา <30 ng/ml ตรวจที่เวลา >4 ชั่วโมงหลังได้รับยา) การให้ thrombolytic agent ทางหลอดเลือดดำค่อนข้างปลอดภัย⁽¹¹⁶⁾ แต่เป็นเพียงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น และอาจต้องพิจารณาในทางปฏิบัติในการที่จะส่งตรวจผลทางห้องปฏิบัติการที่น่าเชื่อถือและรวดเร็วพอที่จะตัดสินใจในช่วงระยะเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยเกิดอาการ

จากข้อมูลดังกล่าวมา การให้ rt-PA ในผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs จึงไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะเวลาในการเกิดอาการ ไม่แน่ใจว่ากินยา NOAC มื้อสุดท้ายเมื่อไหร่ และไม่สามารถตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมาในเวลาที่สามารถทำได้

การจัดการในระยะแรกสำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกในกะโหลกศีรษะเฉียบพลัน (acute intracranial bleeding)

ผู้ป่วย AF ที่ได้รับ NOAC เพื่อป้องกัน stroke (SPAF) พบมีอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (intracerebral bleeding, ICB) อยู่ที่ร้อยละ 0.13-0.37 ต่อปี ในขณะที่เกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage, ICH) ซึ่งรวม subarachnoid, epidural และ subdural hemorrhage อยู่ที่ร้อยละ 0.23-0.55 ต่อปี⁽¹¹⁷⁻¹²¹⁾ โดยมีการศึกษาที่เป็น retrospective analysis ทั้งจากอเมริกาและญี่ปุ่น พบว่าการเกิดเลือดออกในสมองและกะโหลกศีรษะที่เกิดจากยา NOACs ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าที่เกิดจากยา VKAs ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาในอดีตที่พบว่าให้ผลลัพธ์ไม่แตกต่างกัน และการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่เกิดจากยา NOACs (NOAC-related ICB) มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25-40^(122, 123)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอยู่ไม่ว่าจะเป็นยา VKA หรือ NOAC แล้วมีภาวะเลือดออกในสมองเฉียบพลันควรต้องรีบหยุดยา แล้วพิจารณาให้ reversal agent โดยทันที เพื่อป้องกันไม่ให้อันเลือดใหญ่มากขึ้น และควรได้รับคำปรึกษาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางอย่างเร่งด่วน ทั้งอายุรแพทย์ระบบประสาท (neurologist/stroke physician) และศัลยแพทย์ (neurosurgeon) เพื่อช่วยในการวางแผนในการรักษา

สำหรับคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองจากการได้รับยา NOACs^(124, 125) ส่วนใหญ่มีระดับของหลักฐานสนับสนุนต่ำ (low level of evidence) โดยมักเป็นความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (expert consensus) ซึ่งคำแนะนำจาก European Stroke Organization (ESO) consensus statement⁽¹²⁵⁾ แนะนำแนวทางเวชปฏิบัติดังนี้

- พิจารณาให้ reversal agent ในทันที โดยไม่ต้องรอผลตรวจการแข็งตัวของเลือด (coagulation tests) และควรติดตามผลการต้านฤทธิ์ของ reversal agent อย่างต่อเนื่องโดยการตรวจระดับยา NOAC ในพลาสมา (ระดับของหลักฐาน Grade C)
 - ในกรณีที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองเฉียบพลันจากการใช้ยา dabigatran (dabigatran-related ICB) พิจารณาให้ idarucizumab (ระดับของหลักฐาน Grade C)
 - ในกรณีที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองเฉียบพลันจากการใช้ยากลุ่ม factor Xa inhibitors

(factor Xa-inhibitors-related ICB) พิจารณาให้ andexanet alfa (ระดับของหลักฐาน Grade C) ในกรณีที่ไม่มี andexanet alfa สามารถพิจารณาให้ high-dose 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) ในขนาด 50 IU/kg (ระดับของหลักฐาน Grade C) อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ในการให้ PCC ใน factor Xa-inhibitor-related ICB ยังไม่แน่ชัด

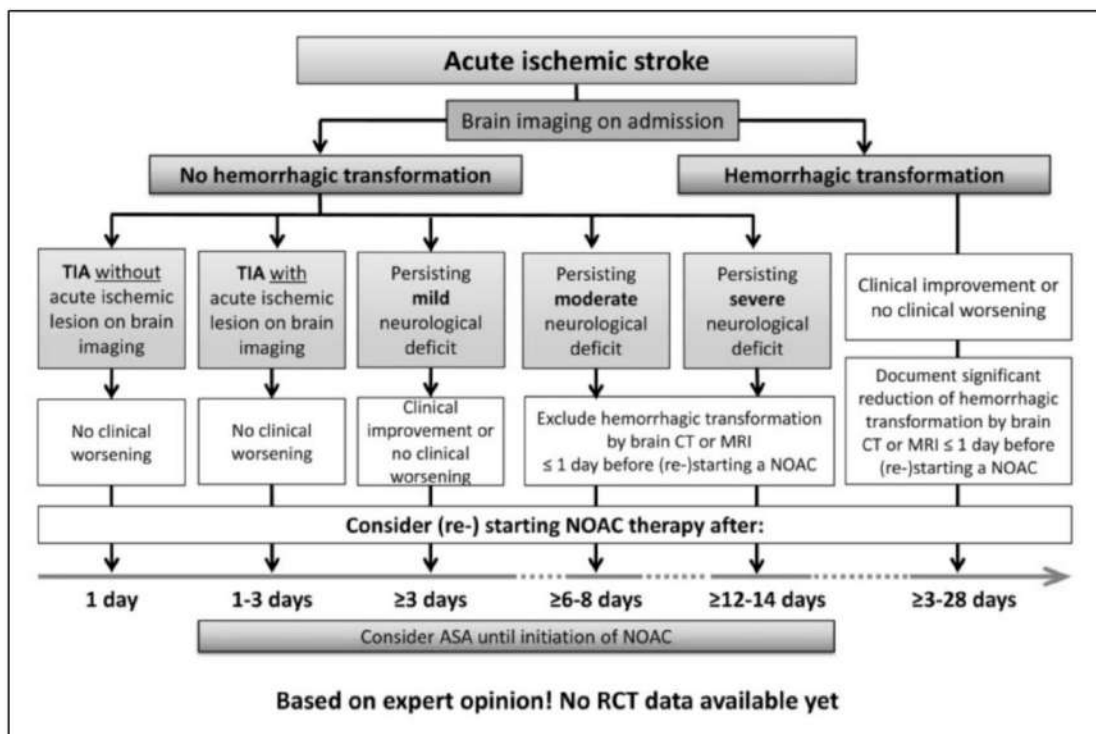
- ยังไม่มีข้อมูลสำหรับการให้ยา anti-fibrinolytic drug tranexamic acid ว่าสามารถป้องกันการเกิดก้อนเลือดขยายตัว (hematoma expansion) ในผู้ป่วย NOAC-associated ICB ได้หรือไม่ โดยมีการศึกษาที่กำลังศึกษาอยู่ (TICH-NOAC; NCT02866838)

การจัดการในระยะต่อมาสำหรับผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง (post-acute phase of ischemic stroke or transient ischaemic attack)

ไม่มีหลักฐานจากการศึกษา RCT เปรียบเทียบว่ายา NOAC ชนิดใดเหนือกว่าชนิดใด รวมทั้งไม่มีข้อมูลการเปลี่ยนชนิดของยา NOAC หลังจากที่ใช้ยาชนิดเดิมแล้วเกิด transient ischemic attack (TIA) หรือ ischemic stroke ดังนั้น แนวทางการรักษายังคงพิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป ทั้งในด้านชนิดยา ขนาดของยาที่เหมาะสม ยาที่ใช้ร่วมกัน รวมไปถึงโรคอื่น ๆ ของผู้ป่วยที่ต้องรักษาร่วมกัน

การตรวจระดับยา NOAC ในพลาสมาตั้งแต่ตอนเข้าโรงพยาบาลสามารถช่วยในการประเมินความสม่ำเสมอของการกินยาของผู้ป่วยได้ (adherence assessment)

นอกจากนี้ สิ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ การเกิดลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองทำให้เกิด stroke-related disruption of the blood-brain barrier ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด secondary hemorrhagic transformation ดังนั้น การพิจารณาเวลาที่เหมาะสมในการกลับมาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงต้องชั่งน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงในการเกิดลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองซ้ำ (risk of recurrent ischemic stroke) กับความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในเนื้อสมอง (risk of parenchymal bleeding) ซึ่งไม่มีข้อมูลในส่วนนี้จากการศึกษาหลักใน phase III ของ NOACs ทั้ง 4 ชนิด เนื่องจากมี exclusion criteria สำหรับผู้ป่วยที่เกิด stroke ภายในระยะเวลา 7–30 วัน และหากมีอาการรุนแรง ภายในระยะเวลา 3–6 เดือน⁽¹²⁶⁾ คำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงอ้างอิงจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (expert consensus)⁽¹¹⁴⁾, observational studies⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾ และ prospective cohort studies⁽¹³⁰⁾ เป็นหลัก โดยพิจารณาจาก brain imaging ว่าไม่มีภาวะเลือดออกในสมองทั้ง ICB หรือ secondary hemorrhagic transformation และขนาดของ acute ischemic brain lesion ดังแสดงในรูปที่ 17



CT, computed tomography; LA, left atrium; LAA, left atrial appendage; MRI, magnetic resonance imaging; TIA, transient ischemic attack

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 17. แสดงแนวทางในการพิจารณากลับมาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายหลังการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง⁽⁹⁾

การจัดการในระยะต่อมาสำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (post-intracranial hemorrhage)

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานข้อมูลจาก RCT เกี่ยวกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีเลือดออกในสมอง ซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม ข้อมูลที่มีจึงอ้างอิงจาก observational data ที่ส่วนใหญ่เป็น retrospective studies ซึ่งพบว่า การกลับมาใช้ NOAC หลังจากมีภาวะเลือดออกในสมอง สามารถลดอัตราการเกิด ischemic stroke ได้ไม่แตกต่างจากการกลับมาใช้ VKA รวมทั้งไม่แตกต่างในด้านอัตราการเกิดเลือดออกในสมองซ้ำ^(131, 132) อย่างไรก็ตาม การศึกษาเหล่านี้มีอาการอคติ (publication และ selection bias) รวมทั้งปัจจัยก่อกวน (confounding) เนื่องจากเป็น observational non-randomized studies

คำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันตาม 2020 ESC AF guidelines⁽²⁾ แนะนำให้พิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป โดยการชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นจากการกลับมาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายหลังการที่มีภาวะเลือดออกในสมอง (OAC-related ICB) และพิจารณาจาก brain imaging ว่าภาวะเลือดออกในสมองมีขนาดลดลงอย่างมีนัยสำคัญอย่างน้อย 1 วันก่อนกลับมาเริ่มยา ดังแสดงในรูปที่ 17 โดยปัจจัยที่ “ไม่ควร” กลับมาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่

- ไม่พบสาเหตุของการเกิดเลือดออกในสมองที่สามารถรักษาได้ (no reversible/treatable cause of bleeding)

- มีจุดเลือดออกในสมองขนาดเล็กหลายจุด (multiple cerebral microbleeds)
- มีเลือดออกในสมองรุนแรง (severe intracranial bleed)
- ผู้ป่วยสูงอายุ (older age)
- เกิดภาวะเลือดออกในสมองในขณะที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (bleeding during interruption of anticoagulation)
- ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตสูงได้ (uncontrolled hypertension)
- เกิดภาวะเลือดออกในสมองในขณะที่ได้รับยา NOACs ในขนาดที่เหมาะสมหรือในขนาดที่ต่ำกว่ามาตรฐาน
- ผู้ป่วยมีประวัติโรคพิษสุราเรื้อรัง (chronic alcohol abuse)
- มีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดภายหลังการใส่ขดลวดที่หลอดเลือดหัวใจ (need for dual antiplatelet therapy after PCI)

โดยการประเมินผู้ป่วยควรประเมินร่วมกันเป็นทีมสหสาขา (multidisciplinary team assessment) ในกรณีที่มิปัจจัยดังกล่าวข้างต้นและจะไม่กลับไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด อาจพิจารณาการทำ LAA occlusion เป็นทางเลือกในการรักษา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานจาก RCT สนับสนุนวิธีนี้ เนื่องจาก LAA occlusion จำเป็นต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดระยะเวลาหนึ่งหลังจากทำการหัตถการ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองซ้ำ

ส่วนกรณีที่ไม่มีปัจจัยข้างต้น และพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยน่าจะได้ประโยชน์จากการกลับมาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด สามารถกลับมาใช้ยา NOACs ได้ประมาณ 4-8 สัปดาห์ โดยต้องตรวจ brain imaging ก่อนกลับมาเริ่มยา

การใช้ยา NOACs ในกลุ่มประชากรอื่น ๆ

ผู้ป่วยสูงอายุ (advanced age and frailty)

จากการศึกษาหลักของ NOACs ทั้ง 4 การศึกษา ได้แก่ RE-LY⁽⁵⁾, ROCKET-AF⁽⁶⁾, ARISTOTLE⁽⁷⁾ และ ENGAGE AF-TIMI 48⁽⁸⁾ มีผู้ป่วยสูงอายุที่อายุ ≥ 75 ปี ตั้งแต่ร้อยละ 31-43 ในแต่ละการศึกษา รวมทั้งหมดมากกว่า 27,000 ราย ซึ่งจาก subgroup analysis ในผู้ป่วยสูงอายุ ได้ข้อสรุปดังต่อไปนี้

- ประโยชน์ในด้าน efficacy ของยา NOACs ในการลดอัตราการเกิด stroke และ systemic embolism ยังคงเหมือนเดิมในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา VKAs
- เนื่องจาก absolute risk ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ ทำให้สัดส่วนของ absolute risk reduction จากการใช้ยา NOACs ยิ่งมากขึ้นเมื่อเทียบกับยา VKAs ส่งผลให้จำนวน number needed to treat น้อยลง เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่อายุ < 75 ปี
- ในด้าน safety พบว่าอัตราการเกิด Intracranial hemorrhage ยังคงต่ำในกลุ่มที่ได้รับยา NOACs เมื่อเทียบกับ VKAs
- อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิดภาวะเลือดออกภายนอกกะโหลกศีรษะ (extracranial major bleeding)

มีแนวโน้มสูงขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา dabigatran 150 mg BID ทำให้แม้ไม่มีเกณฑ์ในการลดขนาดยาจากการศึกษาใน phase III ของยา dabigatran แต่ข้อมูลจาก Summary of Product Characteristics (SmPC) ของยุโรป แนะนำให้ใช้ยาขนาด 110 mg BID ใน ผู้ป่วยที่อายุ ≥ 80 ปี มีการใช้ยา verapamil ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด GI bleeding ดังที่ได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อ “ขนาดยาในการใช้ยา NOACs”

- ในทางกลับกัน อายุที่สูงขึ้น ไม่ส่งผลต่ออัตราการเกิด extracranial major bleeding ในยา apixaban, edoxaban และ rivaroxaban เมื่อเทียบกับผลการศึกษาในประชากรทั้งหมด
- นอกจากนี้ ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา apixaban และ edoxaban มีอัตราการเกิด major bleeding ที่ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ VKAs
- จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น จึงสามารถสรุปได้ว่า ในผู้ป่วยสูงอายุ ≥ 75 ปี ที่มี atrial fibrillation ยังคงได้ประโยชน์จากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดดีกว่าไม่ได้ให้ และผลจากการให้ยา NOACs ดีกว่ายา VKAs

สำหรับผู้ป่วยที่สูงอายุมาก ค่อนข้างอ่อนแอ (frailty) และมีความบกพร่องทางการรับรู้ (cognitive impairment syndromes) จะพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น และมีข้อมูลการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อยลงด้วยความกังวลเรื่องภาวะการเกิดเลือดออก (bleeding) แม้ว่าข้อมูลในปัจจุบัน ยังแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽¹³³⁾

จากที่ได้กล่าวไปในหัวข้อ “ขนาดยาในการใช้ NOACs” ว่ามีการศึกษา ELDERCARE-AF⁽²³⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาเดียวในปัจจุบันที่เป็น placebo-controlled trial โดยศึกษาการใช้ยา edoxaban ขนาดต่ำ 15 mg QD ในผู้ป่วยในผู้ป่วยสูงอายุชาวญี่ปุ่นที่มีอายุ ≥ 80 ปี มี atrial fibrillation (CHADS2 score ≥ 2) และมีเกณฑ์ไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดมาตรฐานสำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองเปรียบเทียบกับ placebo พบว่า edoxaban 15 mg QD มีประสิทธิภาพเหนือกว่า placebo ในการป้องกัน stroke หรือ systemic embolism โดยมี absolute risk reduction ในการเกิด stroke ร้อยละ 4.4 ต่อปี ($p < 0.001$) และเพิ่มอัตราการเกิดเลือดออก (major bleeding) ที่ร้อยละ 1.5 ต่อปี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จากข้อมูลนี้ ยังไม่มีการศึกษาแน่ชัดว่าจะสามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่นได้หรือไม่

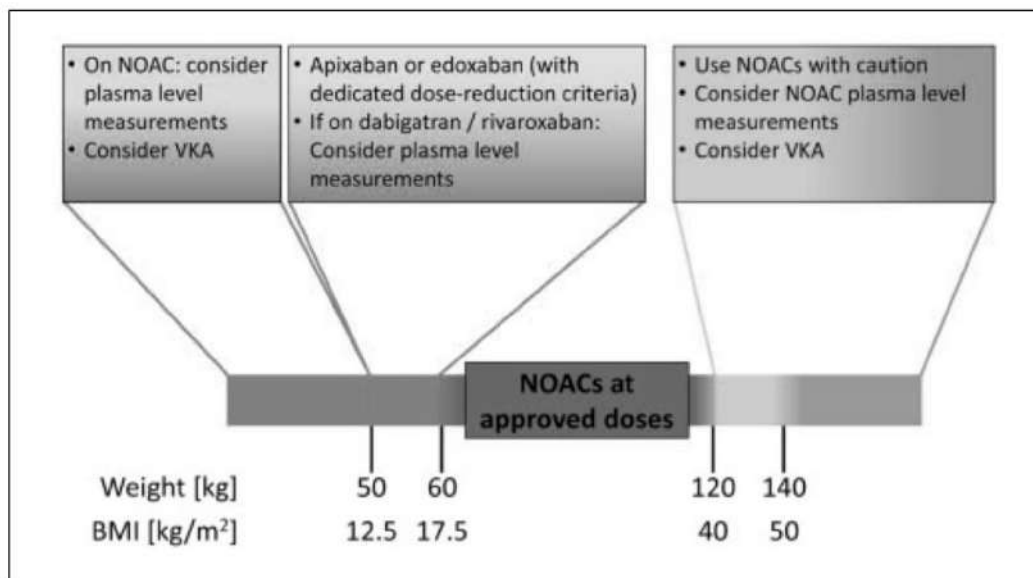
อย่างที่เราทราบกันดีว่า ใน ENGAGE AF-TIMI 48⁽⁸⁾ มีการศึกษากลุ่มที่ใช้ยา edoxaban 30 mg (หากมีเกณฑ์ในการลดขนาดยาใช้ 15 mg) ซึ่งพบว่ามิ้ออัตราการเกิด ischemic stroke สูงขึ้นถึงร้อยละ 43 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา edoxaban (60 mg/30mg) โดยที่ risk of disabling หรือ fatal stroke ไม่แตกต่างกัน แต่ risk of major bleeding หรือ predefined primary net outcome event (stroke, systemic embolism, major bleeding หรือ death) ในกลุ่ม (30 mg/15 mg) ต่ำกว่าในกลุ่ม (60 mg/30 mg) ซึ่งข้อมูลดังกล่าวยังคงให้ผลเช่นเดิมในกลุ่มผู้สูงอายุ ≥ 75 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุ < 75 ปี⁽¹³⁴⁾ ทำให้ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ edoxaban (30 mg/15 mg) เป็นขนาดมาตรฐานสำหรับ SPAF ดังนั้น จากการศึกษา ELDERCARE-AF แม้ว่าผลของการให้ยา edoxaban ขนาด 15 mg จะมีประโยชน์เหนือ placebo ในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่อายุมากและไม่เหมาะที่จะได้ยาในขนาดมาตรฐานแต่ก็ยังคงเป็น off-label dose จึงควรพิจารณาใช้อย่างระมัดระวังและพิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

ผู้ป่วยน้ำหนักมากหรือน้อย (extreme body weight)

น้ำหนักของผู้ป่วยมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการกระจายยาและมีผลต่อระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวที่น้อยหรือมากเกินไปอาจส่งผลต่อทั้ง efficacy และ safety ของยา ในผู้ป่วยที่อ้วนหรือน้ำหนักตัวมาก จะส่งผลต่อ volume of distribution และ drug clearance โดยพบว่า renal blood flow และ CrCl จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อ้วน อาจทำให้การกำจัดยาออกเร็วกว่าปกติ ส่วนในกรณีที่มีผู้ป่วยน้ำหนักน้อย อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากยิ่งขึ้น

จากการศึกษาใน phase III ของยา NOACs ทั้ง 4 ชนิด⁽⁵⁻⁸⁾ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักอยู่ระหว่าง 60-120 kg หรือมีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) อยู่ระหว่าง 17.5-40 kg/m² โดยที่ยา apixaban และ edoxaban มีเกณฑ์ในการลดขนาดยา (dose reduction criteria) สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก <60 kg อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักมากกว่า 50 kg (BMI >12.5 kg/m²) ดังนั้นข้อมูลส่วนใหญ่จึงยืนยัน efficacy และ safety ของยา NOACs ทุกชนิดในช่วงน้ำหนัก 60 - 120 kg (BMI 17.5-40 kg/m²) โดยอาจพิจารณาใช้ apixaban หรือ edoxaban หากผู้ป่วยมีน้ำหนักน้อยอยู่ระหว่าง 50-60 kg (BMI 12.5-17.5 kg/m²) อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวที่น้อยกว่า 50 kg (BMI <12.5 kg/m²) หรือน้ำหนักตัวมากกว่า 120 kg (BMI >40 kg/m²) อาจต้องใช้ยา NOACs ด้วยความระมัดระวัง อาจต้องพิจารณาในการตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมา เพื่อช่วยในการพิจารณาปรับระดับยา หรืออาจจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ warfarin และตรวจระดับ INR ในการติดตามการรักษาแทน คำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยหรือมากดังแสดงในรูปที่ 18



BMI, body mass index; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist; RCT, randomized clinical trial.

Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 18. แสดงแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยหรือมาก⁽⁹⁾

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด gastric bypass surgery

ผู้ป่วยโรคอ้วนที่ได้รับการผ่าตัด gastric bypass surgery หรือ bariatric surgery ส่งผลสำคัญต่อระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากการผ่าตัดมีผลกระทบต่อตำแหน่งและพื้นที่ผิวในการดูดซึมยา ค่าความเป็นกรดต่าง (pH) การไหลเวียนของเลือด (blood flow) เวลาในการขนส่งอาหารของลำไส้ (intestinal transit time) รวมทั้งผลจากการต้องงดอาหารหลังการผ่าตัด⁽¹³⁵⁾ โดยปกติแล้ว ตำแหน่งหลักในการดูดซึมยาต้านการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน แต่ส่วนมากจะถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น (proximal small intestine) และกระเพาะอาหารส่วนปลาย (distal stomach)^(136, 137) ซึ่งการผ่าตัด gastric bypass surgery จะ bypass ส่วนลำไส้เล็กส่วนต้น ทำให้ยาถูกส่งไปยังลำไส้เล็กส่วนปลายที่มี P-glycoprotein (P-gp) มาก ดังที่ได้กล่าวไปในหัวข้อ “เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug-drug interactions)” ที่ว่า P-gp เป็น ATP-dependent drug efflux pump ที่ทำหน้าที่ pump ยา NOACs ที่ถูกดูดซึมที่ลำไส้ ให้ถูก re-secretion กลับออกไปทาง intestinal lumen อีกครั้ง ดังนั้นในผู้ป่วย gastric bypass surgery จึงมีการดูดซึมของยาลดลง⁽¹³⁸⁾ ซึ่งมีรายงานว่าหลัง bariatric surgery การใช้ยา VKA ในระยะแรกจะใช้ปริมาณยาต่อสัปดาห์ลดลง แล้วค่อย ๆ ใช้ปริมาณสูงขึ้นกลับขึ้นมากังที่ในระยะต่อมา⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾

ยา dabigatran ลดการดูดซึมในภาวะที่ pH สูงขึ้นและการใช้ยา antacids ในส่วนของ rivaroxaban มี bioavailability ลดลงหากไม่ได้กินพร้อมอาหาร สำหรับ edoxaban ละลายได้ดีในภาวะที่เป็นกรด และละลายได้เพียงเล็กน้อยใน pH ที่เป็นกลาง และถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้นเป็นหลัก จากที่กล่าวมา จะเห็นว่าการผ่าตัด gastric bypass surgery ส่งผลต่อการเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จึงควรมีการพิจารณาเป็นราย ๆ ไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากจะพิจารณาใช้ยา NOACs อย่างไรก็ตาม ดูเหมือนว่า VKA มีผลกระทบน้อยที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการทำ gastric bypass surgery จึงควรพิจารณาเป็นทางเลือกในการใช้ยา แต่หากยังพิจารณาจะใช้ยา NOACs อาจมีความจำเป็นต้องตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมาพร้อมด้วย โดยควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทำงานร่วมกันเป็นทีมสหสาขา

ผู้ป่วยโรคลมชัก (epilepsy)

ผู้ป่วย atrial fibrillation ที่เกิดลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง (ischemic stroke) สามารถทำให้เกิดโรคลมชักร่วมด้วยได้บ่อย ซึ่งมีรายงานระหว่างร้อยละ 7 - 11.5 ของผู้ป่วย stroke ทั้งหมด และพบได้ร้อยละ 3-6 ของ cardioembolic stroke^(142, 143) ดังนั้น ปัญหาหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ความจำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับยากันชัก (antiepileptic drugs, AEDs) โดยปัญหาเรื่อง drug-drug interactions นี้ส่งผลกระทบต่อทั้งยา VKAs และยา NOACs ซึ่งผลต่อยา NOACs ส่วนใหญ่ยากันชักจะมีผล CYP3A4 induction และ P-gp induction จึงทำให้มีการกำจัดยา NOACs ออกจากร่างกายมากขึ้น ส่งผลให้ระดับยา NOACs ลดลง จึงมีปัญหारेื่อง efficacy ของยา นอกจากนี้ ยากันชักยังมีผลทางอ้อม (indirect effect) ต่อระบบการแข็งตัวของเลือด เช่น ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หรือเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (platelet dysfunction) จึงมีรายงานการทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้⁽¹⁴⁴⁾

คำแนะนำในปัจจุบันจึงควรเฝ้าระวังในการใช้ยากันชักร่วมกับ NOACs โดยควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทำงานเป็นทีมสหสาขา ได้แก่ อายุรแพทย์โรคหัวใจ อายุรแพทย์ระบบประสาท และ เภสัชกรคลินิก นอกจากนี้

การตรวจระดับยา NOACs ในพลาสมาช่วยในการตรวจระดับยากันชัก อาจช่วยในการประเมินผู้ป่วยและช่วยในการปรับยาให้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น ซึ่งยังต้องมีการศึกษาในส่วนนี้เพิ่มเติมในอนาคต

ผู้ป่วยชาวเอเชีย (Asian population)

จากการศึกษาใน phase III ของยา NOACs ทั้ง 4 ชนิด^(5-8, 22) พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นชาวเอเชียอยู่ในการศึกษาตั้งแต่ร้อยละ 11-15 รวมทั้งหมดมากกว่า 9,800 ราย ซึ่งพบว่าชาวเอเชียมีอัตราการเกิด ischemic stroke และ intracranial hemorrhage สูงกว่าประชากรที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁸⁾ นอกจากนี้จากการศึกษาล่าสุดในประเทศเกาหลีใต้⁽¹⁴⁹⁾ และในไต้หวัน⁽¹⁵⁰⁾ พบว่าชาวเอเชียอาจมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมองตั้งแต่อายุ 50-55 ปีขึ้นไป อาจส่งผลให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนการประเมินความเสี่ยงในการเกิด stroke ของชาวเอเชียใหม่เป็น modified CHA₂DS₂-VASc score โดยปรับเปลี่ยนช่วงอายุในการคิดคะแนนเริ่มต้นตั้งแต่ 50-74 ปีได้ 1 คะแนน นอกจากนี้ชาวเอเชียยังมีผลในการเมตาบอลิซึมและการกำจัดยา NOACs ที่แตกต่างกันไป เนื่องจาก มีน้ำหนักตัวน้อยและมีอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังที่สูง ทำให้มีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาที่ทำในผู้ป่วย Caucasians เป็นส่วนใหญ่มาใช้ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษานี้ ใน subgroup analysis ในกลุ่มประชากรเอเชียเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่ไม่ใช่ชาวเอเชียพบว่าการใช้ NOACs ยังคงได้ประโยชน์ทั้งในแง่ efficacy และ safety เมื่อเทียบกับการใช้ VKA⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁸⁾ จึงสามารถสรุปได้ว่า ควรพิจารณาการใช้ NOACs เป็นทางเลือกแรกในกลุ่มประชากรเอเชียเช่นเดียวกัน

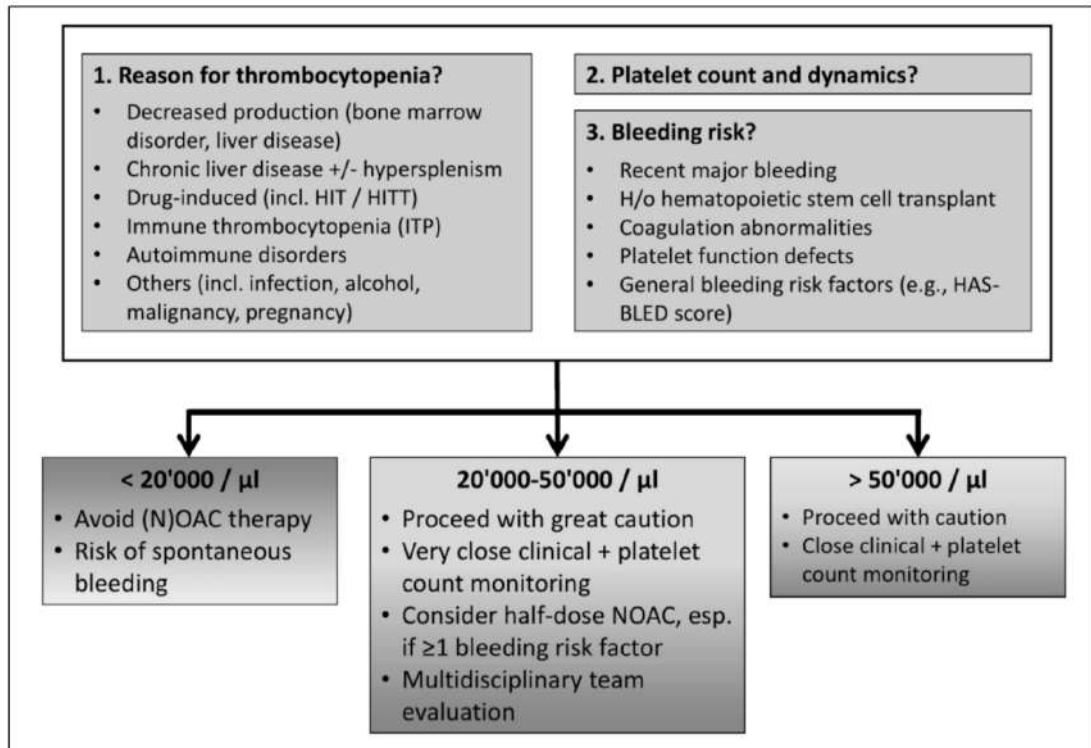
ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

จากการศึกษาใน phase III ของยา NOACs ทั้ง 4 ชนิด มีเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกในแง่ของภาวะเกล็ดเลือดต่ำแตกต่างกันไป โดยใน RE-LY⁽⁵⁾ (dabigatran) และ ENGAGE AF-TIMI 48⁽⁸⁾ (edoxaban) มีการคัดผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือด $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ออกจากการศึกษา ในขณะที่ ROCKET-AF⁽⁶⁾ (rivaroxaban) ใช้เกณฑ์คัดผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือด $<90 \times 10^3/\mu\text{L}$ ออกจากการศึกษา แต่สำหรับการศึกษา ARISTOTLE⁽⁷⁾ (apixaban) ไม่ได้ระบุเกณฑ์ปริมาณเกล็ดเลือดในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาเอาไว้

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาค่าการใช้ยา NOACs ในการรักษาผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำเนื่องมาจากโรคมะเร็ง (cancer-related venous thromboembolism) พบว่าสามารถใช้ edoxaban และ rivaroxaban^(151, 152) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีเกล็ดเลือดต่ำถึง $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ และสามารถใช้อpixaban⁽¹⁵³⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีเกล็ดเลือด $75 \times 10^3/\mu\text{L}$ ได้อย่างปลอดภัย

มีข้อมูล Observational data⁽¹⁵⁴⁾ พบว่าการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ มีอัตราการเกิด ischemic stroke และ systemic embolism ไม่แตกต่างจากยา VKA โดยที่มีอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกที่ต่ำกว่า

นอกจากนี้ มีการศึกษาที่เป็น prospective study ขนาดเล็ก ในการใช้ยา NOACs ในขนาดต่ำ (dabigatran 110 mg BID, apixaban 2.5 mg BID และ rivaroxaban 15 mg QD) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย ($50-100 \times 10^3/\mu\text{L}$) พบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องอัตราการเกิด major bleeding หรือ ischemic stroke เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีปริมาณเกล็ดเลือดปกติที่ใช้ขนาดยา NOACs ตามมาตรฐาน⁽¹⁵⁵⁾



Source: Modified from 2021 EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

รูปที่ 19. แสดงแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ⁽⁹⁾

อย่างไรก็ตาม นอกเหนือจากตัวเลขปริมาณเกล็ดเลือดแล้ว ควรพิจารณาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเกล็ดเลือด สาเหตุการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น การทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ หรือมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติจากสาเหตุอื่นร่วมด้วย คำแนะนำการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำดังแสดงในรูปที่ 19

เนื่องจากไม่มีหลักฐานการศึกษาขนาดใหญ่ในการสนับสนุนคำแนะนำในการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ดังนั้นควรดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยความระมัดระวังและพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

ผู้ป่วยมะเร็ง (malignancy)

ผู้ป่วยที่มี active malignancy ถูกคัดออกจากการศึกษาใน phase III ของยา NOACs ทั้ง 4 ชนิด⁽⁵⁻⁸⁾ แต่มีข้อมูลการศึกษาที่เป็น meta-analysis⁽¹⁵⁶⁾ พบว่าการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีโรคมะเร็งร่วมด้วย มีความเสี่ยงต่อการเกิด stroke, systemic embolism และ venous thromboembolism (VTE) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม VKAs และยา NOACs มีแนวโน้มอย่างมากที่สามารถลดการเกิด ischemic strokes ($P = 0.05$) มีตัวเลขอุบัติการณ์การเกิด myocardial infarction, all-cause mortality, และ cardiovascular death ที่ต่ำกว่า รวมทั้งมีแนวโน้มอย่างมากที่มี major bleedings น้อยกว่า ($P = 0.05$), intracranial หรือ GI bleedings น้อยกว่า และมีตัวเลขจำนวน clinically relevant major หรือ non-major bleeds น้อยกว่ากลุ่ม VKAs ซึ่งแสดงให้เห็นถึง efficacy และ safety ในการใช้ยา

NOACs เมื่อเทียบกับ VKAs ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีโรคหลอดเลือดร่วมด้วย

นอกจากนี้ ปัญหาในการใช้ยา NOACs ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดที่หลีกเลี่ยงไม่ได้อีกหนึ่งอย่างคือ drug-drug interactions ระหว่างยา NOACs และยา chemotherapy จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และจำเป็นต้องปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทำงานร่วมกันเป็นทีมสหสาขา

เอกสารอ้างอิง

1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A 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(2):e125-e51.
2. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
3. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation *Can J Cardiol*. 2018;34:1371-92.
4. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Wei Lim T, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation *J Arrhythm*. 2017;33:345-67.
5. 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.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Non-valvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
8. 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.
9. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, 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:euab065.
10. 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.
11. Shim CY, Seo J, Kim YJ, Lee SH, Caterina RD, Lee S, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;S0022-5223(21):00228-2.
12. 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.
13. Duraes AR, Bitar YdSL, 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*. 2021;21(3):363-71.
14. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:120-9.

15. 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.
16. Kawashima H, Watanabe Y, Hioki H, Kozuma K, Kataoka A, Nakashima M, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation After TAVR. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2020;13:2587-97.
17. Miegheem NMV, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehran R, López-Otero D, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med*. 2021 Aug 28;doi: 10.1056/NEJMoa2111016.
18. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016;67:3020-1.
19. Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Pinilla JM, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;248:232-8.
20. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest*. 2019;155:354-63.
21. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, Han KD, Lee H, Park JB, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2019;50:2582-6.
22. 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;76:2104-11.
23. Okumura 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;383:1735-45.
24. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
25. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
26. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-24.
27. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt T, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-43.
28. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):576-84.
29. Chan YH, Chao TF, Lee HF, Yeh YH, Yeh CH, Huang YC, et al. Impacts of different renal function estimation formulas on dosing of DOACs and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2020;76:1808-10.
30. Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marcianò I, Mancuso A, Andò G, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(10):1057-69.
31. 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.
32. 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.
33. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:1-16.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285–95.
40. Upreti VV, Song Y, Wang J, Byon W, Boyd RA, Pursley JM, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol.* 2013;5:59–66.
41. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:687–94.
42. 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.
43. 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.
44. Odell K, Costello J. Safety of apixaban administered via nasogastric tube. *Cardiology.* 2019;142:39.
45. 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.
46. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2020;223:3–11.
47. Hanni C, Petrovitch E, Ali M, Gibson W, Giuliano C, Holzhausen J, et al. Outcomes associated with apixaban vs warfarin in patients with renal dysfunction. *Blood Adv.* 2020;4:2366–71.
48. Fazio G, Dentamaro I, Gambacurta R, Alcamo P, Colonna P. Safety of edoxaban 30 mg in elderly patients with severe renal impairment. *Clin Drug Investig.* 2018;38:1023–30.
49. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625–35.
50. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471–82.
51. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36:297–306.
52. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation.*

- 2014;129:1196–203.
53. Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, Friedman DJ, Vemulapalli S, Granger CB, et al. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1299–308.
 54. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:273–85.
 55. Reinecke H, Jurgensmeyer S, Engelbertz C, Gerss J, Kirchhof P, Breithardt G, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018;8:e022690.
 56. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2015;129:197–201.
 57. Kubitzka 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. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):89–98.
 58. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*. 2021;9(5):445.
 59. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1128–39.
 60. Cuker A, Husseinzadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systemic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:288–94.
 61. Noll A. Coagulation Assays and the New Oral Anticoagulants 2015 [Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/06/22/12/06/coagulation-assays-and-the-new-oral-anticoagulants>].
 62. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316:2025–35.
 63. Tobian AA, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL. Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB. *Transfusion*. 2016;56:2627–30.
 64. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622.
 65. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49:259–68.
 66. Getta B, Muller N, Motum P, Hsu D, Zebeljan D, Rosenfeld D. Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *Br J Haematol*. 2015;169:603–4.
 67. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost*. 2015;113:719–27.
 68. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:628–36.
 69. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375:1131–41.
 70. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace*. 2016;18:955–64.
 71. Pollack CV, Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dab-

- igatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431–41.
72. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, Tartakovsky I, Franca LR, Reilly PA, et al. Global use of idarucizumab in clinical practice: outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost.* 2020;120:27–35.
 73. European Medicines Agency ISoPC. 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en.pdf]
 74. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380:1326–35.
 75. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1841–8.
 76. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology.* 2012;116:94–102.
 77. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573–9.
 78. Song Y, Wang Z, Perlstein I, Wang J, LaCreta F, Frost RJA, et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:2125–37.
 79. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitz D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1428–36.
 80. Albaladejo P, Samama CM, Sie P, Kauffmann S, Memier V, Suchon P, et al. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology.* 2017;127:111–20.
 81. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017;130:1706–12.
 82. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2018;118:842–51.
 83. Zada I, Wang S, Akerman M, Hanna A. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of direct oral anticoagulants. *J Intensive Care Med.* 2021;36:58–62.
 84. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:3042–67.
 85. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179:1469–78.
 86. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373:823–33.
 87. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:343–8.

88. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;124:3692–8.
89. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;129:1850–9.
90. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888–96.
91. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019;140:1921–32.
92. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5:582–8.
93. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40:3757–67.
94. Khan SU, Osman M, Khan MU, Khan MS, Zhao D, Mamas MA, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;172:474–83.
95. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020;22:33–46.
96. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, Goette A, Lopes RD, Oldgren J, et al. Safety and efficacy of double versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of NOAC based randomized clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(F11):f50-f60.
97. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, Lip GYH, Kimura T, Nordaby M, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J*. 2019;40:1553–62.
98. Lee SR, Rhee TM, Kang DY, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Meta-analysis of oral anticoagulant monotherapy as an antithrombotic strategy in patients with stable coronary artery disease and nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;124:879–85.
99. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103–13.
100. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465–76.
101. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for

- the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77.
102. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21:192-3.
 103. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-43.
 104. Hao L, Zhong JQ, Zhang W, Rong B, Xie F, Wang JT, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin in the treatment of intracardiac thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;190:63-6.
 105. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (XTRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126-34.
 106. Ezekowitz MD, Pollack CV, Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2959-71.
 107. Steffel J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants therapy for atrial fibrillation patients undergoing electrophysiologic procedures. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:132-17.
 108. Lee WC, Fang CY, Chen YL, Fang HY, Chen HC, Liu WH, et al. Left Atrial or Left Atrial appendage thrombus resolution after adjustment of oral anticoagulant treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:90-6.
 109. Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, Rader F. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation. *Am J Cardiol*. 2019;123:63-8.
 110. Yang Y, Du X, Dong J, Ma C. Outcome of anticoagulation therapy of left atrial thrombus or sludge in patients with nonvalvular atrial fibrillation or flutter. *Am J Med Sci*. 2019;358:273-8.
 111. Lee OH, Kim JS, Pak HN, Hong GR, Shim CY, Uhm JS, et al. Feasibility of left atrial appendage occlusion for left atrial appendage thrombus in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018;121:1534-9.
 112. Hellwig S, Grittner U, Audebert H, Endres M, Haeusler KG. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischaemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:569-74.
 113. Meinel TR, Frey S, Arnold M, Kendroud S, Fischer U, Kaesmacher J, et al. Clinical presentation, diagnostic findings and management of cerebral ischemic events in patients on treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants—a systematic review. *PloS One*. 2019;14:e0213379.
 114. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418.
 115. Barber PA, Wu TY, Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab

- in a national cohort. *Neurology*. 2020;94:e1968-e72.
116. Seiffge DJ, Polymeris AA, Fladt J, Lyrer PA, Engelster ST, De Marchis GM. Management of patients with stroke treated with direct oral anticoagulants. *Journal of neurology*. 2018;265:3022-33.
 117. 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.
 118. 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;123:2363-72.
 119. Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, Silverman S, Wiviott SD, Lowe C, et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke*. 2014;45:2372-8.
 120. Lopes RD, Guimaraes PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood*. 2017;129:2980-7.
 121. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
 122. Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA*. 2018;319:463-73.
 123. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, Kada A, Kamitani S, Nakagawara J, et al. JASPECT Study Collaborators. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*. 2018;90:e1143-9.
 124. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032-60.
 125. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J*. 2019;4:307-17.
 126. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019;4:198-223.
 127. Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, Yoshimura S, Itabashi R, Takagi M, et al. SAMURAI Study Investigators. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- and long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2020;51:883-91.
 128. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019;18:117-26.
 129. Escudero-Martinez I, Mazya M, Teutsch C, Lesko N, Gdovinova Z, Barbarini L, et al. Dabigatran initiation in patients with non-valvular AF and first acute ischaemic stroke: a retrospective observational study from the SITS registry. *BMJ Open*. 2020;10:e037234.
 130. Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, Koga M, Macha K, Cappellari M, et al. on behalf of the CROMIS-2, RAF, RAF-DOAC, SAMURAI, NOACISP LONGTERM, Erlangen and Verona registry orators. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol*. 2019;85:823-34.

131. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2019;50:939–46.
132. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Association of ischemic stroke, major bleeding, and other adverse events with warfarin use vs non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation with a history of intracranial hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e206424.
133. Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019;211:77–89.
134. Steffel J, Ruff CT, Yin O, Braunwald E, Park J-G, Murphy SA, et al. Randomized, double-blind comparison of half-dose versus full-dose edoxaban in 14,014 patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1197–207.
135. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral anticoagulant use after bariatric surgery: a literature review and clinical guidance. *Am J Med*. 2017;130:517–24.
136. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
137. Byon W, Nepal S, Schuster AE, Shenker A, Frost CE. Regional gastrointestinal absorption of apixaban in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2018;58:965–71.
138. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:343–51.
139. Chan LN. Warfarin dosing changes after bariatric surgery: implications on the mechanism for altered dose requirements and safety concerns—an alternative viewpoint. *Pharmacotherapy*. 2014;34:e26–8.
140. Bechtel P, Boorse R, Rovito P, Harrison TD, Hong J. Warfarin users prone to coagulopathy in first 30 days after hospital discharge from gastric bypass. *Obes Surg*. 2013;23:1515–9.
141. Schullo-Feulner AM, Stoecker Z, Brown GA, Schneider J, Jones TA, Burnett B. Warfarin dosing after bariatric surgery: a retrospective study of 10 patients previously stable on chronic warfarin therapy. *Clin Obes*. 2014;4:108–15.
142. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS, Sundar B, Kelly-Hayes M, Kase CS, et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: the Framingham Heart Study. *Seizure*. 2017;47:105–10.
143. Wang JZ, Vyas MV, Saposnik G, Burneo JG. Incidence and management of seizures after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017;89:1220–8.
144. Manohar C, Avitsian R, Lozano S, Gonzalez-Martinez J, Cata JP. The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: the Cleveland Clinic experience. *J Clin Neurosci*. 2011;18:1180–4.
145. Chao TF, Chen SA, Ruff CT, Hamerschock RA, Mercuri MF, Antman EM, et al. Clinical outcomes, edoxaban concentration, and anti-factor Xa activity of Asian patients with atrial fibrillation compared with non-Asians in the ENGAGE AFTIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2019;40:1518–27.
146. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, Liu LS, Lau CP, Pais P, et al. RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44:1891–6.
147. Wong KS, Hu DY, Oomman A, Tan RS, Patel MR, Singer DE, et al. Executive Steering Committee and the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke*. 2014;45:1739–47.
148. Goto S, Zhu J, Liu L, Oh BH, Wojdyla DM, Aylward P, et al. ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safe-

- ty of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J*. 2014;168:303–9.
149. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Uhm JS, Kim JY, et al. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation. *Stroke*. 2018;49:1872–9.
150. Chao TF, Wang KL, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study from Taiwan. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1339–47.
151. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615–24.
152. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017–23.
153. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Caravaggio Study Investigators. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the Caravaggio study. *Thromb Haemost*. 2018;118:1668–78.
154. Wang CL, Wu VC, Lee CH, Kuo CF, Chen YL, Chu PH, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47:512–9.
155. 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.
156. Deng Y, Tong Y, Deng Y, Zou L, Li S, Chen H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012540.