



แนวทางการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด

จันทร์พร ก้องวัชรพงศ์

หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน งานเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

ติดต่อผู้พิมพ์: hung_rx@hotmail.com

บทคัดย่อ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จัดเป็นการรักษามาตรฐานของการป้องกันหรือรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในสมองหรืออวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย ปัจจุบันมียาต้านการแข็งตัวของเลือดหลายชนิดให้พิจารณาเลือกใช้มากยิ่งขึ้น ทั้งรูปแบบยาชนิดฉีด เมื่อต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที และรูปแบบยาดรับประทาน เมื่อต้องการให้การรักษาในระยะยาว นอกจากนี้ยา warfarin ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีใช้เป็นระยะเวลานานแล้ว ยังมียาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาด้วย ดังนั้นการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงเป็นสถานการณ์ที่เกิดขึ้นได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยทั่วไปก่อนเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ควรพิจารณาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย นอกจากนี้ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิดสามารถนำมาใช้ในการพิจารณาวิธีเปลี่ยนชนิดยาด้วยเช่นกัน กรณีที่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงหรือได้รับยา warfarin ซึ่งใช้เวลาออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดนาน อาจจำเป็นต้องใช้วิธี bridging therapy ร่วมด้วย เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันขณะเปลี่ยนชนิดยา อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ หากต้องการเปลี่ยนชนิดเป็นยา heparin อาจพิจารณาเริ่มยาในขนาดยาสำหรับให้ต่อเนื่อง โดยไม่จำเป็นต้องให้ยาในขนาดเริ่มต้นขนาดสูง

คำสำคัญ: วิธีเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด, ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด, ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

SWITCHING TO AND FROM VARIOUS ANTICOAGULANTS: A MANAGEMENT STRATEGY FOR CLINICIANS

Junporn Kongwatcharapong

Inpatient Care Unit, Inpatient Pharmacy Division, Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Corresponding author: hung_rx@hotmail.com

ABSTRACT

Anticoagulant therapy has long been the gold standard therapy for stroke and/or systemic embolic prevention and treatment. Anticoagulants generally include parenteral anticoagulants that are extensively used in acute situations for an immediate anticoagulant effect, and oral anticoagulants which are used for long-term therapy. Warfarin has been one of the only oral anticoagulants available during in the past 60 years. In recent years, a new generation of oral anticoagulants has been introduced which is challenging thromboembolic prevention and treatment. Switching to and from various anticoagulants are common situations in clinical practices. Individual's thromboembolic and bleeding risk assessment should be assessed before switching. Moreover, the pharmacokinetic profile of each anticoagulant is also important to guide the best way for anticoagulant switching. For example, patients with a high thromboembolic risk or patients who switch to warfarin that have a slow onset should be given a parenteral anticoagulant for bridging therapy to prevent thromboembolic events. However, the initial bolus of heparin may be omitted for transitioning to heparin infusion in patients with a high bleeding risk.

Keywords: switching/transitioning of anticoagulants, parenteral anticoagulants, oral anticoagulants

Received: 23 August 2018; Revised: 4 October 2018; Accepted: 31 October 2018

บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จัดเป็นการรักษา มาตรฐานของการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง และอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย (stroke and systemic embolism) มีทั้งรูปแบบยาชนิดฉีด เมื่อต้องการฤทธิ์ต้าน การแข็งตัวของเลือดทันที และรูปแบบยาชนิดรับประทาน เมื่อต้องการให้การรักษาในระยะยาว ปัจจุบันนอกจากยา warfarin ที่เรารู้จักกันมาเป็นระยะเวลานานแล้ว ยังมียาต้าน การแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (Direct-acting oral anticoagulants; DOACs หรือ Novel oral anticoagulants; NOACs) ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่สำหรับการ รักษาด้วยเช่นกัน จะเห็นได้ว่าขณะนี้มียาต้านการแข็งตัว ของเลือดหลากหลายชนิดให้พิจารณาเลือกใช้มากยิ่งขึ้น จึง อาจเกิดปัญหาที่ตามมาในทางปฏิบัติเกี่ยวกับวิธีการเปลี่ยน ชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดจากรูปแบบยาชนิดฉีดเป็น รูปแบบยาชนิดรับประทาน หรือการเปลี่ยนชนิดยาต้าน การแข็งตัวของเลือดรูปแบบยาชนิดรับประทานด้วยกัน ว่าควรทำอย่างไร ดังนั้นบทความนี้จึงรวบรวมวิธีการ เปลี่ยนยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดต่าง ๆ ที่มีการใช้ ในประเทศไทย เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการนำไปใช้ทาง เวชปฏิบัติ เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการ เปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดด้วยวิธีที่ไม่ถูกต้อง ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติหรือเกิดภาวะลิ่ม เลือดอุดตันในสมองและอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้

ปัจจัยสำคัญที่ควรคำนึงถึงเมื่อจำเป็นต้องมีการเปลี่ยน ชนิดหรือรูปแบบของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่

1. ความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันของผู้ป่วย¹⁻⁴

ก่อนทำการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของ เลือด ควรมีการประเมินความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน สำหรับผู้ป่วย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความจำเป็น ที่จะต้องใช้วิธี bridging therapy ซึ่งเป็นการให้ยาต้าน การแข็งตัวของเลือดรูปแบบฉีดร่วมด้วยในช่วงแรกของการ

เปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อให้ยังมีฤทธิ์ ด้านการแข็งตัวของเลือดอยู่ในระหว่างการเปลี่ยนชนิดยา ด้านการแข็งตัวของเลือดบางชนิดที่ต้องรอให้ยาออกฤทธิ์ ด้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลานาน เช่น ยา warfarin เป็นต้น

สำหรับเกณฑ์การประเมินความเสี่ยงต่อภาวะลิ่ม เลือดอุดตัน จะพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยง และโรคร่วมของ ผู้ป่วย (ตารางที่ 1)

2. ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ของผู้ป่วย^{3,4}

ก่อนทำการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของ เลือด ควรมีการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ เลือดออกผิดปกติเช่นกัน เพื่อพิจารณาความจำเป็นในการ เลือกชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดและขนาดยา เริ่มต้นในขนาดสูง (loading dose) ของยา heparin กรณี ต้องการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นยา heparin โดยใช้ HAS-BLED score (ตารางที่ 3)

3. เกณฑ์ขงลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของ เลือดแต่ละชนิด^{1,5-7}

ข้อมูลเกณฑ์ขงลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของ เลือดแต่ละชนิดเป็นสิ่งที่สำคัญสำหรับใช้เป็นข้อมูลในการ เปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทั้งนี้เพื่อให้ ระดับการแข็งตัวของเลือดไม่ลดลงมากจนเกิดภาวะลิ่ม เลือดอุดตันในสมองและอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ หรือ สูงขึ้นมากกว่าช่วงการรักษาที่ต้องการจนเกิดภาวะ เลือดออกผิดปกติในช่วงที่กำลังเปลี่ยนชนิดของยาต้านการ แข็งตัวของเลือด ดังนั้นจึงเป็นบทบาทที่สำคัญของเภสัชกร ในการให้ข้อมูลด้านยาเหล่านี้แก่แพทย์ เพื่อให้สามารถ เปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้อย่างถูกต้อง สำหรับตารางข้อมูลเกณฑ์ขงลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัว ของเลือดชนิดฉีดและรับประทาน แสดงดังตารางที่ 4 และ 5 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 การประเมินความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน^{1,2}

ประเภทผู้ป่วย	ความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน		
	มาก	ปานกลาง	น้อย
ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical heart valve)	• ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะทุกชนิดที่ตำแหน่งลิ้นหัวใจ mitral • ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะชนิด caged ball หรือ tilting disc ที่ตำแหน่งลิ้นหัวใจ aortic • ผู้ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke/ TIA*) ภายในระยะเวลา 6 เดือน	• ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ bileaflet ที่ตำแหน่งลิ้นหัวใจ aortic ที่ <u>ไม่</u> ปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง**	• ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ bileaflet ที่ตำแหน่งลิ้นหัวใจ aortic ที่ <u>ไม่มี</u> ปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง**
ผู้ที่มีภาวะการเต้นของหัวใจผิดจังหวะ (atrial flutter หรือ atrial fibrillation; AF)***	• CHA₂DS₂-VASc score ≥ 5 คะแนน • ผู้ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ภายในระยะเวลา 3 เดือน	• CHA₂DS₂-VASc score 3 - 4 คะแนน	• CHA₂DS₂-VASc score 0 - 2 คะแนน (และไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมาก่อน)
ผู้ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism; VTE)	• ผู้ที่มีประวัติภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ภายในระยะเวลา 3 เดือน • มีภาวะ thrombophilia ระดับรุนแรง • มีภาวะขาด protein C, protein S หรือ antithrombin • Antiphospholipid antibodies • มีภาวะ thrombophilia หลายครั้ง	• ผู้ที่มีประวัติภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ภายในระยะเวลา 3 - 12 เดือน • ผู้ที่มีภาวะกลับเป็นซ้ำของลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ • มีภาวะ thrombophilia ไม่รุนแรง • เป็นโรคมะเร็ง (active cancer)	• ผู้ที่มีประวัติภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ มากกว่า 12 เดือน

* TIA: Transient ischemic attack

** ปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะการเต้นของหัวใจผิดจังหวะ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะหัวใจล้มเหลว หรืออายุมากกว่า 75 ปี ผู้ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือมีลิ่มเลือดในท้องหัวใจ

*** สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ สามารถประเมินความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันหรือโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยใช้ CHA₂DS₂-VASc score (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การประเมินความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันด้วย CHA₂DS₂-VASc score³

เกณฑ์การประเมิน	คะแนน
C: ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือ การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ โดยมีความรุนแรงระดับปานกลาง - มาก (moderate to severe left ventricular systolic dysfunction)	1
H: ประวัติโรคความดันโลหิตสูง	1
A ₂ : อายุ 75 ปีขึ้นไป	2
อายุ 65 - 74 ปี	1
D: ประวัติโรคเบาหวาน	1
S ₂ : ประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ (stroke, TIA) หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย (systemic embolism)	2
V: ประวัติโรคหลอดเลือด ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction), โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (peripheral artery disease), หรือภาวะหลอดเลือดเอออร์ตาแข็ง (aortic plaque)	1
Sc: เพศหญิง	1
คะแนนรวม	9

นอกจากคำนึงถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อวิธีการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งตัวข้างต้นแล้ว สำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่อาจมีข้อมูลวิธีการเปลี่ยนชนิดกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นค่อนข้างน้อย เนื่องจากเป็นกลุ่มยาใหม่ทำให้บุคลากรทางการแพทย์ยังมึนงงกับการใช้ยากลุ่มนี้ยังน้อย ทำให้คำแนะนำวิธีการเปลี่ยนชนิดของยากลุ่มนี้กับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นมีเพียงข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิตเท่านั้น อย่างไรก็ตามจากการสืบค้นข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ทำให้มีข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกขณะที่มีการเปลี่ยนชนิดยากลุ่มนี้ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับวิธีการเปลี่ยนชนิดของยากลุ่มนี้กับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นได้ดียิ่งขึ้น

จากข้อมูลการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อแสดงประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ไม่ว่าจะเป็นการศึกษา ROCKET AF ของยา rivaroxaban หลังจบการติดตามผลการศึกษา

(end of study) กลุ่มที่ได้รับยา rivaroxaban จะถูกเปลี่ยนให้ได้รับยา warfarin ซึ่งมีการติดตามการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน รวมทั้งการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเป็นระยะเวลา 30 วัน โดยวิธีการเปลี่ยนจากยา rivaroxaban เป็นยา warfarin ส่วนใหญ่จะเปลี่ยนจากยา rivaroxaban เป็นยา warfarin ทันที และตรวจวัดค่า INR ในวันที่ 3 ของการใช้ยา warfarin นอกจากนี้มีวิธีการเปลี่ยนยา rivaroxaban ด้วยวิธี bridging therapy โดยให้ยา enoxaparin ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 1.8 ผลปรากฏว่ากลุ่มที่เคยได้รับยา rivaroxaban เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin ถึง 3.72 และ 3.62 เท่าตามลำดับ⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา ARISTOTLE ของยา apixaban หลังจบการติดตามผลการศึกษาเช่นกัน กลุ่มที่เคยได้รับยา apixaban จะถูกเปลี่ยนให้ได้รับยา warfarin โดยใช้วิธี bridging therapy ด้วยการให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะให้ยา warfarin เพียงชนิดเดียวต่อไป ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษา ROCKET AF เช่นเดียวกัน โดยกลุ่มที่เคยได้รับยา apixaban เกิดภาวะ

ลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin ถึง 4.06 และ 2.50 เท่าตามลำดับ⁹ ซึ่งสาเหตุของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่สูงในกลุ่มที่เปลี่ยนยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่อาจมีสาเหตุจากการเกิดภาวะ hypercoagulationชั่วคราวสำหรับผู้ที่ไม่เคยได้รับยา warfarin มาก่อน เนื่องจากยา warfarin ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดค่อนข้างช้า โดยยาจะยับยั้งการสังเคราะห์ protein C และ protein S ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดในธรรมชาติลดลงอย่างรวดเร็ว ขณะเดียวกันในร่างกายยังมี

factor II ในรูปออกฤทธิ์ซึ่งเป็น clotting factor ที่มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างยาวอยู่ จึงอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากยิ่งขึ้น นอกเหนือจากการที่ผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษา ROCKET AF และ ARISTOTLE ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันต่อปีประมาณร้อยละ 4 - 18.5 (จากการประเมิน CHADS₂ score $\geq$ 2) แล้ว ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติที่สูงในกลุ่มที่เปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่เป็นยา warfarin โดยผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มนี้ไม่เคยได้รับยา warfarin มาก่อน พบว่าผู้ป่วย

ตารางที่ 3 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติด้วย HAS-BLED score⁴

เกณฑ์การประเมิน	คะแนน
H: ความดันโลหิตสูง โดยมีระดับ systolic blood pressure > 160 mmHg	1
A: การทำงานของไต และ/หรือ การทำงานของตับผิดปกติ	
- การทำงานของไตผิดปกติ ได้แก่ ได้รับการฟอกไตแบบถาวร หรือ การปลูกถ่ายไต หรือระดับครีเอตินิน (serum creatinine) มากกว่า ~2.3 mg/dL และ/หรือ	1
- การทำงานของตับผิดปกติ ได้แก่ มีโรคตับเรื้อรัง เช่น ตับแข็ง หรือผลตรวจทางชีวเคมีพบหลักฐานของการมีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ เช่น ระดับ bilirubin มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติที่สูงสุด, ระดับเอนไซม์ตับ Aspartate aminotransferase (AST) หรือ Alanine aminotransferase (ALT) หรือ Alkaline phosphatase (ALP) มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติที่สูงสุด	1
S: ประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ (stroke, TIA)	1
B: ประวัติเลือดออกรุนแรง หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการมีเลือดออก หรือมีภาวะซีด	1
L: ระดับ INR ไม่คงที่/สูง หรือไม่ได้ระดับในระยะเวลาสั้น (เช่น น้อยกว่าร้อยละ 60 ของระยะเวลาที่ควรจะได้ระดับ)	1
E: อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี	1
D: มีการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก และ/หรือ ดื่มสุรา	
- มีการใช้ยา เช่น antiplatelet agents, NSAID's) และ/หรือ	1
- ดื่มสุราตั้งแต่ 8 drink ขึ้นไป/สัปดาห์	1
คะแนนรวม	9

INR: International normalized ratio

* คะแนนตั้งแต่ 3 ขึ้นไป ถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

* National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism ได้ให้คำจำกัดความว่า 1 drink หมายถึงเครื่องดื่มที่มีปริมาณแอลกอฮอล์เทียบเท่ากับแอลกอฮอล์บริสุทธิ์ 14 กรัม ซึ่งปริมาณ 1 drink ของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์แต่ละประเภทจะมีปริมาณแตกต่างกันไป เช่น เบียร์ 1 drink มีปริมาณ 12 ออนซ์ ไวน์ 1 drink มีปริมาณ 5 ออนซ์ และ สุรากลั่น 1 drink มีปริมาณ 1.5 ออนซ์ เป็นต้น

กลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin จนกว่าระดับ INR จะอยู่ในช่วงการรักษาแล้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 3 เดือนแรก ดังนั้นจึงทำให้การศึกษาต่อมาของยา edoxaban ที่มีชื่อว่า ENGAGE AF-TIMI 48 หลังจบการติดตามผลการศึกษา กลุ่มที่เคยได้รับยา edoxaban จะถูกเปลี่ยนให้ได้รับยา warfarin โดยใช้วิธี bridging therapy ด้วยการให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันอย่างน้อย 14 วัน หรือจนกว่าค่า INR จะมากกว่า 2 และลดขนาดยา edoxaban ลงร้อยละ 50 จากขนาดยาเดิมที่เคยได้รับ ผลการศึกษาพบว่า การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติไม่

แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เคยได้รับยา edoxaban หรือยา warfarin¹⁰ จึงทำให้องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ออกคำเตือนกรณีหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ได้แก่ dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงขึ้น และหากจำเป็นต้องหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากภาวะเลือดออกผิดปกติ ควรใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นร่วมด้วย เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน¹¹⁻¹⁴

ตารางที่ 4 ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดที่มีใช้ในปัจจุบัน^{1,5}

ค่าพารามิเตอร์	Heparin	LMWH	Fondaparinux
ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์	Factor Xa/ IIa	Factor Xa > IIa	Factor Xa
วิธีการบริหารยา	SC หรือ IV infusion	SC หรือ IV	SC หรือ IV
ค่าชีวสมมูล (เมื่อบริหารทาง SC) (ร้อยละ)	30	90	100
ระยะเวลาที่ได้รับระดับยาสูงสุด (Tmax)	1.5 - 3 ชั่วโมง	3 - 4 ชั่วโมง	1 - 3 ชั่วโมง
ปริมาตรการกระจาย (Vd; L)	5	ไม่แน่นอน (3 - 7)	7 - 11
การจับกับโปรตีน (ร้อยละ)	90	80 - 90	94
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	1	ไม่แน่นอน (3 - 17)	13 - 21
การกำจัดยา	ระบบ reticuloendothelial	ไต	ไต
ผลต่อ INR	±	-	-
ผลต่อ aPTT	+	±	±
ค่าพารามิเตอร์ในการติดตาม	aPTT	ไม่จำเป็นต้องติดตาม	ไม่จำเป็นต้องติดตาม
ภาวะ HIT (ร้อยละ)	< 5	< 1	มีรายงาน 2 ราย
การต้านฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดด้วยยา protamine	ต้านฤทธิ์ยา heparin ทั้งหมด	ได้ ด้านฤทธิ์ยา LMWH ได้ บางส่วน	ไม่สามารถต้านฤทธิ์ยา fondaparinux ได้

UFH: unfractionated heparin, LMWH: low molecular weight heparin

SC: subcutaneous Injection, IV: intravenous injection

HIT: heparin induced thrombocytopenia, aPTT: Activated partial thromboplastin time

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีใช้ในปัจจุบัน⁵⁻⁷

ค่าพารามิเตอร์	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์	Factor II, VII, IX, X	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
ค่าชีวสมมูล (ร้อยละ)	100	3 - 7	66 - 100	50	61
ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง	เพิ่ม	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง
ระยะเวลาที่ได้อัตราสูงสุด (Tmax)	3 - 5 วัน	1 - 2 ชั่วโมง	2 - 4 ชั่วโมง	2 - 3 ชั่วโมง	1 - 2 ชั่วโมง
ปริมาตรการกระจาย (Vd; L)	10	60	50	21	300
การจับกับโปรตีน (ร้อยละ)	99	35	92 - 95	87	20
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	20 - 60	12 - 17	9 - 13	8 - 15	8 - 10
การกำจัดยาทางไต (ร้อยละ)	ไม่ผ่าน	7	33	40	35
การเมตาบอลิซึมทางตับ (ร้อยละ)	92	-	6	15	5
P-gp substrate	-	✓	✓	✓	✓
CYP metabolism	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	-	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
อันตรกิริยากับอาหาร	+	-	-	-	-
ผลต่อ INR	++	±	+	+	+
ผลต่อ aPTT	+	+	±	±	±
ความจำเป็นในการติดตามผลการรักษาโดยการเจาะเลือด	จำเป็น	ไม่จำเป็นต้องติดตาม			
ค่าพารามิเตอร์ในการติดตาม	INR	ECT-Hemoclot	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
ขนาดยาที่แนะนำ	ปรับตามค่า INR	150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ESRD)	สามารถใช้ได้	ไม่แนะนำ			
ยาด้านพิษ	Vitamin K	Idarucizumab	Andexanet-alfa		

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นจะเห็นได้ว่า กรณีที่จำเป็นต้องเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ควรใช้วิธี bridging therapy ร่วมด้วย โดยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ร่วมกับยา warfarin ก่อน หรืออาจพิจารณาหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ และเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด เช่น enoxaparin ร่วมกับยา warfarin จนกว่าค่า INR จะอยู่ในช่วงการรักษา น่าจะทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติลดลง

สำหรับข้อมูลการเปลี่ยนยา warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่นั้น หากพิจารณาจากเอกสารคำแนะนำจากบริษัทยาจะพบว่า ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ส่วนใหญ่พิจารณาให้เปลี่ยนยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ เมื่อค่า INR น้อยกว่า 2.0 - 2.5 ยกเว้นยา rivaroxaban ที่บริษัทยาแนะนำให้เริ่มยา rivaroxaban หลังจากค่า INR น้อยกว่า 3.0 อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา ROCKET AF ที่ศึกษาข้อมูลด้านความปลอดภัยได้แก่ภาวะเลือดออกผิดปกติในช่วงเริ่มรักษาภายในระยะเวลา 7 - 30 วัน สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา rivaroxaban ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา warfarin มาก่อน และกลุ่มที่เคยได้รับยา warfarin แล้ว ก่อนเริ่มการศึกษา ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่เคยได้รับยา warfarin มาก่อน เมื่อเปลี่ยนให้ได้รับยา rivaroxaban พบภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา warfarin (ร้อยละ 3.9 และ 3.3 ตามลำดับ) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 7 วันแรกหลังจากเริ่มยา

rivaroxaban ในกลุ่มที่เคยได้รับยา warfarin มาก่อน เมื่อเปลี่ยนให้ได้รับยา rivaroxaban หลังจากค่า INR น้อยกว่า 3.0 พบภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา warfarin (ร้อยละ 1.54 และ 0.02 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติภายในระยะเวลา 30 วัน ในผู้ที่ได้รับยา rivaroxaban พบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin ทั้งในกลุ่มที่เคยได้รับยา warfarin มาก่อน (HR = 0.84 [95% CI 0.74 to 0.95]) และกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา warfarin (HR = 1.06 [95% CI 0.96 to 1.17]; interaction $p = 0.003$)¹⁵ จากข้อมูลการศึกษาข้างต้น จึงทำให้คำแนะนำการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดจากยา warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ของ the European Heart Rhythm Association (EHRA)⁷ แนะนำว่า

- กรณีค่า INR น้อยกว่า 2.0 พิจารณาเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ได้ทันที
- กรณีค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0 - 2.5 พิจารณาเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ได้ทันที หรือจะเริ่มยาในวันถัดไป ขึ้นกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ
- กรณีค่า INR มากกว่าหรือเท่ากับ 3.0 พิจารณายังไม่เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ และรอจนกว่าค่า INR จะลดลง

สำหรับวิธีการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิด (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 วิธีการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Transition of Anticoagulants)^{7,11-14,16-18}

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ปัจจุบัน	ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ต้องการเปลี่ยน	วิธีการเปลี่ยน
Apixaban	Enoxaparin Fondaparinux Heparin	- พิจารณาหยุดยา apixaban และเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux/heparin ห่างจากมือสุดท้ายของยา apixaban เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมง - กรณีผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกและจำเป็นต้องเปลี่ยนจากยา apixaban เป็นยา heparin อาจไม่จำเป็นต้องให้ยาขนาดเริ่มต้นในขนาดสูง (loading dose) ของยา heparin
Apixaban	Warfarin	พิจารณาใช้ heparin/enoxaparin เป็น bridging therapy พร้อมกับเริ่มยา warfarin หลังจากมือสุดท้ายของยา apixaban ห่างกันเป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมง และเมื่อ INR ≥ 2 จึงพิจารณาหยุดยา heparin/enoxaparin
Apixaban	Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	พิจารณาเริ่มยา dabigatran/edoxaban/rivaroxaban ห่างจากมือสุดท้ายของยา apixaban เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมง
Dabigatran	Enoxaparin Fondaparinux Heparin	- กรณีค่าการทำงานของไต > 30 mL/min พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux/heparin ห่างจากมือสุดท้ายของยา dabigatran เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมง - กรณีค่าการทำงานของไต < 30 mL/min พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux/heparin ห่างจากมือสุดท้ายของยา dabigatran เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง - กรณีผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงและจำเป็นต้องเปลี่ยนจากยา dabigatran เป็นยา heparin อาจไม่จำเป็นต้องให้ยาขนาดเริ่มต้นในขนาดสูงของยา heparin
Dabigatran	Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	- กรณีค่าการทำงานของไต ≥ 30 mL/min พิจารณาเริ่มยา apixaban/edoxaban/rivaroxaban ห่างจากมือสุดท้ายของยา dabigatran เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมง - กรณีค่าการทำงานของไต < 30 mL/min พิจารณาเริ่มยา apixaban/edoxaban/rivaroxaban ห่างจากมือสุดท้ายของยา dabigatran เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 6 วิธีการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Transition of Anticoagulants)^{7,11-14,16-18} (ต่อ)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ปัจจุบัน	ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ต้องการเปลี่ยน	วิธีการเปลี่ยน
Dabigatran	Warfarin	- กรณีค่าการทำงานของไต ≥ 50 mL/min พิจารณาเริ่มยา warfarin 3 วัน ก่อนหยุดยา dabigatran - กรณีค่าการทำงานของไต 30 - 50 mL/min พิจารณาเริ่มยา warfarin 2 วัน ก่อนหยุดยา dabigatran - กรณีค่าการทำงานของไต 15 - 30 mL/min พิจารณาเริ่มยา warfarin 1 วัน ก่อนหยุดยา dabigatran เนื่องจากยา dabigatran อาจทำให้ค่า INR สูงขึ้นได้ ดังนั้นควรติดตามค่า INR หลังจากหยุดยา dabigatran อย่างน้อย 2 วัน เพื่อให้ค่า INR เป็นผลจากการออกฤทธิ์ของยา warfarin เท่านั้น
Edoxaban	Enoxaparin Fondaparinux Heparin	- พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux/heparin ห่างจากมื่อสุดท้ายของยา edoxaban เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง - กรณีผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงและจำเป็นต้องเปลี่ยนจากยา edoxaban เป็นยา heparin อาจไม่จำเป็นต้องให้ยาขนาดเริ่มต้นในขนาดสูงของยา heparin
Edoxaban	Apixaban Dabigatran Rivaroxaban	พิจารณาหยุดยา edoxaban และเริ่มยา apixaban/dabigatran/rivaroxaban ห่างจากมื่อสุดท้ายของยา edoxaban เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง
Edoxaban	Warfarin	วิธีที่ 1: พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux/heparin ห่างจากมื่อสุดท้ายของยา edoxaban เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง และเมื่อ INR ≥ 2 พิจารณาหยุดยา heparin/enoxaparin วิธีที่ 2: - กรณีรับประทานยา edoxaban ขนาด 60 mg พิจารณาลดขนาดยาลงเป็นขนาด 30 mg พร้อมกับเริ่มยา warfarin - กรณีรับประทานยา edoxaban ขนาด 30 mg พิจารณาลดขนาดยาลงเป็นขนาด 15 mg พร้อมกับเริ่มยา warfarin ควรติดตามค่า INR อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และควรเจาะเลือดก่อนเวลาที่รับประทานยา edoxaban เนื่องจากยา edoxaban อาจมีผลต่อค่า INR ได้ และเมื่อ INR ≥ 2 จึงพิจารณาหยุดยา edoxaban

ตารางที่ 6 วิธีเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Transition of Anticoagulants)^{7,11-14,16-18} (ต่อ)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ปัจจุบัน	ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ต้องการเปลี่ยน	วิธีการเปลี่ยน
Enoxaparin	Fondaparinux Heparin	- กรณีขนาดยา enoxaparin เพื่อป้องกันภาวะการแข็งตัวของเลือด (Prophylaxis enoxaparin dose): พิจารณาเริ่มยา fondaparinux/heparin ได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้อสุดท้ายของยา enoxaparin - กรณีขนาดยา enoxaparin เพื่อรักษาภาวะการแข็งตัวของเลือด (Therapeutic enoxaparin dose): พิจารณาเริ่มยา fondaparinux/heparin ในมื้อถัดไปของยา enoxaparin - กรณีผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงและจำเป็นต้องเปลี่ยนจากยา enoxaparin เป็นยา heparin อาจไม่จำเป็นต้องให้ยาขนาดเริ่มต้นในขนาดสูงของยา heparin
Enoxaparin	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	- กรณีได้รับยา enoxaparin ขนาดเพื่อป้องกันภาวะการแข็งตัวของเลือด (Prophylaxis enoxaparin dose): พิจารณาเริ่มยา apixaban/dabigatran/rivaroxaban ได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้อสุดท้ายของยา enoxaparin - กรณีได้รับยา enoxaparin ขนาดเพื่อรักษาภาวะการแข็งตัวของเลือด (Therapeutic enoxaparin dose): พิจารณาเริ่มยา apixaban/dabigatran/rivaroxaban ในมื้อถัดไปของยา enoxaparin
Enoxaparin	Warfarin	- กรณีต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที: พิจารณาให้ยา enoxaparin ขนาดเพื่อรักษาภาวะการแข็งตัวของเลือด พร้อมเริ่มยา warfarin อย่างน้อย 5 วัน และค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง จึงพิจารณาหยุดยา enoxaparin - กรณีไม่ต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที: พิจารณาเริ่มยา warfarin ได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้อสุดท้ายของยา enoxaparin
Fondaparinux	Enoxaparin Heparin	- กรณีขนาดยา fondaparinux เพื่อป้องกันภาวะการแข็งตัวของเลือด (Prophylaxis fondaparinux dose): พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/heparin ได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้อสุดท้ายของยา fondaparinux - กรณีขนาดยา fondaparinux เพื่อรักษาภาวะการแข็งตัวของเลือด (Therapeutic fondaparinux dose): พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/heparin ในมื้อถัดไปของยา fondaparinux - กรณีผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงและจำเป็นต้องเปลี่ยนจากยา fondaparinux เป็นยา heparin อาจไม่จำเป็นต้องให้ยาขนาดเริ่มต้นในขนาดสูงของยา heparin

ตารางที่ 6 วิธีการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Transition of Anticoagulants)^{7,11-14,16-18} (ต่อ)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ปัจจุบัน	ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ต้องการเปลี่ยน	วิธีการเปลี่ยน
Fondaparinux	Apixaban	- กรณีได้รับยา fondaparinux ขนาดเพื่อป้องกันภาวะการแข็งตัวของเลือด (Prophylaxis fondaparinux dose): พิจารณาเริ่มยา apixaban/dabigatran/rivaroxaban ได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้อสุดท้ายของยา fondaparinux
	Dabigatran	
	Edoxaban	- กรณีได้รับยา fondaparinux ขนาดเพื่อรักษาภาวะการแข็งตัวของเลือด (Therapeutic fondaparinux dose): พิจารณาเริ่มยา apixaban/dabigatran/rivaroxaban ในมื้อถัดไปของยา fondaparinux
	Rivaroxaban	
Fondaparinux	Warfarin	พิจารณาให้ยา fondaparinux พร้อมเริ่มยา warfarin อย่างน้อย 5 วัน และจนกระทั่งค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง จึงพิจารณาหยุดยา fondaparinux
Heparin	Enoxaparin	พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux ภายใน 2 ชั่วโมง หลังจากหยุดยา heparin
	Fondaparinux	
Heparin	Apixaban	พิจารณาเริ่มยา apixaban/dabigatran/edoxaban/rivaroxaban ภายใน 2 ชั่วโมง หลังจากหยุดยา heparin
	Dabigatran	
	Edoxaban	
	Rivaroxaban	
Heparin	Warfarin	- กรณีต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที: พิจารณาให้ยา heparin พร้อมเริ่มยา warfarin อย่างน้อย 5 วัน และค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง จึงพิจารณาหยุดยา heparin
		- กรณีไม่ต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที: พิจารณาเริ่มยา warfarin ได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้อสุดท้ายของยา heparin

ตารางที่ 6 วิธีการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Transition of Anticoagulants)^{7,11-14,16-18} (ต่อ)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ปัจจุบัน	ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ต้องการเปลี่ยน	วิธีการเปลี่ยน
Rivaroxaban	Enoxaparin Fondaparinux Heparin	- พิจารณาหยุดยา rivaroxaban และเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux/heparin ห่างจากมื่อสุดท้ายของยา rivaroxaban เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง - กรณีผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงและจำเป็นต้องเปลี่ยนจากยา rivaroxaban เป็นยา heparin อาจไม่จำเป็นต้องให้ loading dose ของยา heparin - กรณีได้รับยา rivaroxaban ขนาด 10 mg: พิจารณาเริ่มยา enoxaparin/fondaparinux/heparin ได้ทันทีโดยไม่ต้องคำนึงถึงมื่อสุดท้ายของยา rivaroxaban
Rivaroxaban	Apixaban Dabigatran Edoxaban	พิจารณาหยุดยา rivaroxaban และเริ่มยา apixaban/ dabigatran/ edoxaban ห่างจากมื่อสุดท้ายของยา rivaroxaban เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง
Rivaroxaban	Warfarin	พิจารณาใช้ heparin/ enoxaparin เป็น bridging therapy พร้อมกับเริ่มยา warfarin ในมื่อถัดไปของยา rivaroxaban และเมื่อ INR ≥ 2 จึงพิจารณาหยุดยา heparin/ enoxaparin (ยา rivaroxaban อาจมีผลต่อค่า INR อย่างน้อย 24 ชั่วโมง)
Warfarin	Apixaban	พิจารณาเริ่มยา apixaban เมื่อค่า INR < 2
Warfarin	Dabigatran	พิจารณาเริ่มยา dabigatran เมื่อค่า INR < 2
Warfarin	Edoxaban	พิจารณาเริ่มยา edoxaban เมื่อค่า INR $\leq 2.5^*$
Warfarin	Rivaroxaban	พิจารณาเริ่มยา rivaroxaban เมื่อค่า INR $< 3^*$

* คำแนะนำของบริษัทยา

บทสรุป

ปัจจุบันนี้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีการพัฒนาทั้งรูปแบบและชนิดของยามากขึ้น ซึ่งส่งผลดีต่อแพทย์และผู้ป่วยทำให้สามารถเลือกวิธีการสำหรับการป้องกันหรือรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้หลากหลายวิธีมากยิ่งขึ้น ดังนั้นในทางเวชปฏิบัติจะเห็นการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้บ่อย จากข้อมูลที่น่าเสนอข้างต้น จะเห็นได้ว่าปัจจัยสำคัญสำหรับการเลือกวิธีการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดประกอบด้วย 2 ปัจจัยหลักได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย ซึ่งควรพิจารณาประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนพิจารณาวิธีการเปลี่ยนชนิดยา นอกจากนี้ยังมีปัจจัยด้านยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิดซึ่งมีความสำคัญมากในการเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจพิจารณาเลือกวิธีเปลี่ยนชนิดยาด้วยเช่นกัน ดังนั้นหากเภสัชกรมีความรู้ความเข้าใจทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิด และสามารถประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออกผิดปกติได้ จะทำให้สามารถเลือกวิธีการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเปลี่ยนชนิดยาต้านการแข็งตัวของเลือดด้วยวิธีที่ไม่ถูกต้องได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหรือผู้ที่ได้รับยา warfarin ซึ่งใช้เวลาออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดนาน หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S-e84S.
- Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood*. 2012;120(24):4669-705.
- Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
- Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013;1(2):83-97.
- Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(10): e604-33.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20(8): 1231-42.
- Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-8.
- Granger CB, Lopes RD, Hanna M, Ansell J, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J*. 2015;169(1):25-30.

10. 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.
11. ELIQUIS® (apixaban) [Package Insert]. Princeton (NJ): Myers Squibb; 2015.
12. PRADAXA® (dabigatran etexilate mesylate) [Package Insert]. Ridgefield (CT): Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2014.
13. SAVAYSA® (edoxaban) [Package Insert]. Tokyo: Daiichi Sankyo; 2015.
14. XARELTO® (rivaroxaban) [Package Insert]. Titusville (NJ): Janssen Pharmaceuticals; 2013.
15. Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, White HD, Nessel CC, Piccini JP, et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):861-8.
16. Hellerslia V, Mehta P, Rudd K. Transition of Anticoagulants 2016 [Internet]. St. Louis (MO): Thomas Land; c2006-2018 [cited 2018 Apr 3]. Available from: http://www.thomasland.com/AnticoagTransitions_2016.pdf
17. Minneapolis Heart Institute. Switching to and from various anticoagulants [Internet]. Minneapolis (MN): The Institute; 2016. [cited 2018 Apr 3]. Available from: <http://www.mplsheart.com/wp-content/uploads/2017/07/Switching%20To-From%20Anticoagulants.pdf>
18. Abo-Salem E, Becker R. Transitioning to and from the novel oral anticoagulants: a management strategy for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):372-9.