



ยาต้านพิษจำเพาะสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง

วิภา ธรรมทินโน

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

* ติดต่อผู้พิมพ์: vipa.thm@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง (Direct Oral Anticoagulants; DOACs) มากขึ้น เนื่องจากยากลุ่มนี้ถูกพัฒนาขึ้นมาแก้ไขข้อจำกัดของยา warfarin แต่หากมีการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม อาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ กรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือมีนัดผ่าตัด จะต้องมีการให้ยาต้านพิษจำเพาะ (specific antidote) สำหรับยากลุ่ม DOACs และการจัดการจะขึ้นกับระดับความรุนแรง ตำแหน่ง และความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งยังมีข้อมูลจำกัด ในปัจจุบันมีการพัฒนายา specific antidote สำหรับยากลุ่ม DOACs มากขึ้น แต่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา หรือ US FDA คือ idarucizumab ซึ่งเป็น specific antidote สำหรับยา dabigatran แต่ไม่มีผลกับยาตัวอื่นในกลุ่ม DOACs และ andexanet alfa ซึ่งเป็น specific antidote ที่สามารถต้านการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม factor Xa inhibitors ได้รับการขึ้นทะเบียนจาก US FDA ล่าสุดในปี ค.ศ. 2018 เพื่อใช้ต้านฤทธิ์ของยา apixaban และ rivaroxaban อย่างไรก็ตามยาต้านพิษประเภท universal antidotes ซึ่งสามารถต้านฤทธิ์ทั้งยากลุ่ม factor Xa inhibitors และ factor IIa inhibitors คือยาที่ชื่อว่า ciraparantag กำลังอยู่ในช่วงทำการศึกษาก่อนเพื่อรอขึ้นทะเบียนต่อไป

คำสำคัญ: ยาต้านพิษจำเพาะ, ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง, idarucizumab, andexanet alfa, ciraparantag

รับต้นฉบับ: 28 มีนาคม 2564; แก้ไข: 19 พฤษภาคม 2564; ตอรับตีพิมพ์: 22 มิถุนายน 2564

SPECIFIC ANTIDOTES FOR DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

Vipa Thammatinno

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

*Corresponding author: vipa.thm@mahidol.ac.th

ABSTRACT

Currently, the use of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) has become more common place since this group of drugs was developed to overcome the limitations of warfarin. However, inappropriate use of DOACs may increase the risk of bleeding. There is a need for an antidote which reverses this risk of bleeding from use or overuse of DOACs as well as to prevent bleeding associated with DOACs in patients undergoing emergency or elective surgery. Management guidelines are based on the level of urgency, severity and/or place of bleeding. Unfortunately, there is limited information regarding this reversal approach. Currently, specific antidotes for DOACs are being developed and approved for clinical use. The first approved specific antidote, idarucizumab, is indicated to reverse dabigatran's effects in patients with a life-threatening haemorrhage or in need of urgent surgery. However, idarucizumab does not antagonize effects of other DOACs. In 2018, Andexanet alfa was approved by the USFDA for the reversal of apixaban's and rivaroxaban's effects. Lastly, ciraparantag, the universal antidote which reverses effects of both factor Xa inhibitors and factor IIa inhibitors, is under investigation.

Keywords: specific antidote, DOACs, idarucizumab, andexanet alfa, ciraparantag

Received: 28 March 2021; Revised: 19 May 2021; Accepted: 22 June 2021

บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง (Direct Oral Anticoagulants; DOACs) ถูกพัฒนาขึ้นมาเป็นทางเลือกของยากลุ่ม vitamin K antagonists เช่น ยา warfarin โดยออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจง โดยที่ยากลุ่ม DOACs มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะ non-valvular atrial fibrillation และ venous thromboembolism ยากลุ่มนี้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดย US FDA ตัวแรก คือ ยา dabigatran ซึ่งเป็นยา กลุ่ม direct thrombin inhibitor และต่อมาก็มีการขึ้นทะเบียนยาในกลุ่ม factor Xa inhibitors ได้แก่ rivaroxaban apixaban และ edoxaban¹ จากคุณสมบัติที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงเพิ่มขึ้น จึงสามารถคาดการณ์ผลการรักษาโดยไม่ต้องมีการเจาะติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด มีการออกฤทธิ์และหมดฤทธิ์เร็ว จึงสะดวกในการจัดการหากต้องมีการทำหัตถการต่าง ๆ² ทำให้มีการใช้ยาที่แพร่หลายมากขึ้น ถ้ามีการนำไปใช้ไม่เหมาะสมอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้ จึงจำเป็นต้องมีการพัฒนายาต้านพิษจำเพาะสำหรับยากลุ่ม DOACs สำหรับใช้ในกรณีที่เกิดอาการเลือดออกที่ร้ายแรงถึงชีวิต การบาดเจ็บที่รุนแรง หรือต้องเข้ารับการผ่าตัดเร่งด่วน

บทความนี้ได้รวบรวมรายละเอียดของยาต้านพิษจำเพาะ (specific antidotes) สำหรับยากลุ่ม DOACs ได้แก่ การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา รวมไปถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ขนาดยา วิธีการใช้ยา และข้อควรคำนึงต่าง ๆ

การต้านฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง (DOACs)^{1,3}

ยาต้านพิษจำเพาะ (Specific Antidotes) ได้แก่

1) Idarucizumab

ยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนจาก US FDA ในปี ค.ศ. 2015 ในข้อบ่งใช้สำหรับต้านการออกฤทธิ์ของยา

dabigatran ในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดฉุกเฉิน มีภาวะเกิดเลือดออกผิดปกติที่รุนแรงถึงชีวิต หรือไม่สามารถควบคุมอาการเลือดออกผิดปกติได้⁴ และเป็น specific antidote ตัวแรก และตัวเดียวที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

กลไกการออกฤทธิ์

เป็นยากลุ่ม monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับกับยา dabigatran อย่างเฉพาะเจาะจง⁵ โดยยามีโครงสร้างคล้ายกับ thrombin แต่ไม่มีคุณสมบัติกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือด และมีความสามารถในการจับกับยา dabigatran ได้มากกว่าการจับกันระหว่างยา dabigatran กับ thrombin ถึง 350 เท่า⁴

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์⁵

○ ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา (Onset of action): น้อยกว่า 5 นาที

○ การกระจายตัว (Distribution): มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ multiphasic disposition และมีการกระจายตัวนอกหลอดเลือดที่จำกัด การให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 5 g จะมี mean volume of distribution at steady state (V_{ss}) เท่ากับ 8.9 L หรือมี geometric coefficient of variation (gCV) เท่ากับร้อยละ 24.8

○ การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism): การเปลี่ยนแปลงยากลุ่ม antibodies นั้นมีหลายขั้นตอน โดยจะเกี่ยวข้องกับการย่อยสลายทางชีวภาพ (biodegradation) เพื่อให้มีขนาดโมเลกุลที่เล็กลงเป็น small peptides หรือ amino acids ที่สามารถดูดซึม และนำไปใช้ในการสังเคราะห์โปรตีน

○ การกำจัดยา (Elimination): ยาถูกกำจัดออกทางไตอย่างรวดเร็ว โดยมี total clearance เท่ากับ 47.0 mL/min (gCV ร้อยละ 18.4)

○ ค่าครึ่งชีวิต (Half-life): แบบ Biphasic คือ Initial half-life: 47 นาที (gCV ร้อยละ 11.4) และ Terminal half-life: 10.3 ชั่วโมง (gCV ร้อยละ 18.9) หลัง

ให้ยาทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 5 g พบว่า ร้อยละ 32.1 (gCV ร้อยละ 60.0) ของขนาดยาจะถูกพบในปัสสาวะ ภายใน 6 ชั่วโมง และถูกพบอีกน้อยกว่าร้อยละ 1 ในอีก 18 ชั่วโมง กำจัดออกโดยการเกิด protein catabolism ที่ไตเป็นหลัก

ขนาดยาที่ใช้ และผลการศึกษา

ในการศึกษา Phase 1 ของยา idarucizumab มีผู้เข้าร่วมวิจัย จำนวน 145 ราย พบว่าสามารถต้านฤทธิ์ของยา dabigatran ได้ทันที และเกิดอย่างสมบูรณ์ โดยขึ้นกับขนาดยาด้านฤทธิ์ที่ให้ โดยผลจะคงอยู่ถึง 24 ชั่วโมง หลังจากให้ยา^{7,8}

การศึกษาใน Phase 3 ที่ชื่อว่า RE-VERSE AD ในปี ค.ศ. 2016¹⁰ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter, prospective, open-label study ทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 123 ราย ที่ได้รับยา idarucizumab เพื่อต้านฤทธิ์ยา dabigatran แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติจำนวน 66 ราย และที่ต้องเข้ารับการรักษาที่เร่งด่วนจำนวน 57 ราย พบว่าหลังได้ยา idarucizumab ในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษา มีระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มผ่าตัดได้เท่ากับ 1.7 ชั่วโมง และระหว่างผ่าตัดมีการติดตามระบบการห้ามเลือดว่าอยู่ในภาวะปกติเป็นระยะเวลา 48-52 ชั่วโมง และหลังผ่าตัดไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติที่รุนแรง ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติจำนวน 48 ราย การให้ยา idarucizumab สามารถหยุดภาวะเลือดออกได้ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 9.8 ชั่วโมง พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ในช่วงระหว่างวันที่ 2 - 24 หลังจากที่ได้ยา idarucizumab แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ แต่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้เริ่มยา anticoagulant ใหม่ และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 21 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 123 ราย เสียชีวิตจากอาการที่แย่งและภาวะโรคร่วม

ขนาดยาที่ใช้ตามที่ได้ขึ้นทะเบียน: ให้ยา idarucizumab 5 g โดยบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (มียากล่องละ 2 vial แต่ละ vial บรรจุ 2.5 g) โดยให้ยาได้ 2 วิธีคือ ให้ทางการหยดเข้าหลอดเลือดดำ (two consecutive

IV infusions) หรือ ให้โดยการฉีดทางหลอดเลือดดำทั้งหมดในครั้งเดียวทันที (IV bolus) ในขนาด 2.5 g ภายใน 5-10 นาที โดยอีก 15 นาที ให้ยาต่อในขวดถัดไป และสามารถเริ่มให้ยา dabigatran ใหม่ได้ภายหลังให้ยา idarucizumab ไปแล้วเป็นเวลา 24 ชั่วโมง⁵ นอกจากนี้ อาจมีการให้ยา idarucizumab ในขนาดเพิ่มเติมอีก 5 g หลังจากให้ยา idarucizumab ในขนาดปกติเป็นเวลา 12 หรือ 24 ชั่วโมงแล้วยังพบการเกิดอาการเลือดออกผิดปกติร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ coagulation parameter หรือกรณีที่ต้องเข้ารับการรักษาที่เร่งด่วนเป็นครั้งที่ 2 ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีผลการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาดังกล่าว

อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวัง⁵

o Thromboembolic Risk

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา dabigatran จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอยู่เดิม ดังนั้นเมื่อได้รับการต้านฤทธิ์อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ จึงควรเริ่มการรักษาด้วยยา anticoagulant ให้เร็วที่สุด

o Hypersensitivity Reactions

ยังขาดข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการเกิดภาวะ hypersensitivity ต่อยา idarucizumab ถ้ามีการแพ้ยาที่ไม่รุนแรง เช่น เกิดการแพ้ยาแบบ anaphylactoid reaction อาจต้องมีการประเมินถึงผลเสียที่จะเกิดกับประโยชน์ที่จะได้รับในการรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติ ขณะนั้น แต่หากเกิดอาการแพ้ยาที่รุนแรง หรือเกิด anaphylactic reaction แนะนำให้หยุดการให้ยาทันที และให้การรักษาที่เหมาะสม

o Serious Adverse Reactions ในผู้ป่วยที่เป็น Hereditary Fructose Intolerance

ในผู้ป่วยที่มีประวัติไม่สามารถทนต่อน้ำตาลฟรุคโตส (fructose intolerance) ในการได้รับยาฉีดที่มีส่วนประกอบของ sorbitol อาจเกิดภาวะ serious adverse reactions รวมถึงอาจเกิด fatal reactions โดย

มีอาการ ได้แก่ hypoglycemia, hypophosphatemia, metabolic acidosis, ระดับ uric acid สูงขึ้น, acute liver failure ซึ่งในตำรับยา idarucizumab จะมี sorbitol จำนวน 4 g

o Immunogenicity

ตัวยา idarucizumab เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody จัดเป็นโปรตีน ดังนั้นจึงอาจกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity) ในการทดสอบตัวอย่างเลือดของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 283 ราย (ได้ยา idarucizumab 283 ราย) โดยใช้ electro-chemiluminescence (ECL) based โดยตรวจหา antibodies ที่เกิดต่อยา idarucizumab พบว่ามีประมาณร้อยละ 13 ของจำนวนทั้งหมด (36/283) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ต่ำ

การเก็บรักษา⁵

- o เก็บรักษาในตู้เย็น อุณหภูมิ 2-8°C ห้ามแช่แข็ง และห้ามเขย่า
- o หากยังไม่เปิดใช้ เก็บยาในกล่องยาเดิมที่ป้องกันแสง ไว้ที่อุณหภูมิห้อง (25°C) ได้นาน 48 ชั่วโมง และได้ นาน 6 ชั่วโมง หากโดนแสง

2) Andexanet alfa¹¹

ยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนจาก US FDA ในปี ค.ศ. 2018 ในข้อบ่งใช้สำหรับต้านการออกฤทธิ์ของยา rivaroxaban และ apixaban ในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดฉุกเฉิน มีภาวะเกิดเลือดออกผิดปกติที่รุนแรงถึงชีวิตหรือไม่สามารถควบคุมอาการเลือดออกผิดปกติได้

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น recombinant protein ที่มีโครงสร้างเหมือน factor Xa จึงถูกพัฒนามาต้านฤทธิ์ของยาในกลุ่ม factor Xa inhibitors โดยจะไปจับกับ factor Xa inhibitors ทำให้ไม่มีฤทธิ์ นอกจากนี้ยังสามารถทำให้ factor Xa inhibitors ตัวอื่น รวมถึงยาในกลุ่ม low molecular weight heparin หมดฤทธิ์ลงได้

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

o ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา (Onset of action): 2-5 นาที

o การกระจายตัว (Distribution): มีการศึกษาในประชากรสุขภาพดี 2 กลุ่ม ในการใช้ยา andexanet alfa ในขนาด low dose และ high dose ในกลุ่มใช้ยาขนาด low dose ในประชากรกลุ่มที่ 1 จะมีค่าเฉลี่ย volume of distribution at steady state (V_{ss}) เท่ากับ 5.1 L หรือมี geometric coefficient of variation (gCV) เท่ากับร้อยละ 43.4 ส่วนประชากรกลุ่มที่ 2 จะมีค่าเฉลี่ย V_{ss} เท่ากับ 4.4 L หรือมีค่า gCV เท่ากับร้อยละ 17.6 ส่วนการใช้ยาในขนาด high dose ในประชากรกลุ่มที่ 1 จะมีค่าเฉลี่ย V_{ss} เท่ากับ 4.1 L หรือมีค่า gCV เท่ากับร้อยละ 26.7 ส่วนประชากรกลุ่มที่ 2 จะมีค่าเฉลี่ย V_{ss} เท่ากับ 3.0 L หรือมีค่า gCV เท่ากับร้อยละ 23.3

o ค่าครึ่งชีวิต (Half-life): 5-7 ชั่วโมง²¹

o การกำจัดออก (Elimination): ไม่มีข้อมูล

ขนาดยาที่ใช้ และผลการศึกษา

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา rivaroxaban และ ยา andexanet alfa ในการต้านฤทธิ์ factor Xa inhibitors มีการออกฤทธิ์เป็นแบบ dose-dependent และการศึกษาใน phase 2 แบบ double-blind RCT ในการทดสอบ anti-factor Xa activity ของเลือดมนุษย์ เพื่อดูผลด้าน pharmacokinetic และ pharmacodynamic พบว่ายา andexanet alfa มีการออกฤทธิ์แบบ dose-dependent และมีระดับการออกฤทธิ์สูงสุดอยู่ที่ 2 ชั่วโมง^{12,13}

การศึกษาใน Phase 3 แบบ two parallel randomized placebo-controlled trials ในอาสาสมัครสูงอายุสุขภาพดี ที่ชื่อว่า ANNEXA-A และ ANNEXA-R¹⁴ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา andexanet alfa ให้โดยการฉีดทางหลอดเลือดดำทั้งหมดในครั้งเดียวทันที (IV bolus) กับ IV bolus ตามด้วยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV infusion) เพื่อต้านฤทธิ์ของยา apixaban 5 mg

ให้วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3.5 วัน และยา rivaroxaban 20 mg วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน

การศึกษา ANNEXA-A ในอาสาสมัครจำนวน 24 ราย ได้รับยา andexanet alfa หลังจากได้รับยา apixaban มื้อสุดท้ายไปแล้ว 3 ชั่วโมง (ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ระดับยา apixaban ในเลือดสูงสุด) ในขนาด 400 mg IV bolus กับการให้ยา 400 mg IV bolus ตามด้วย IV infusion ในอัตราเร็ว 4 mg/min เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ส่วนการศึกษา ANNEXA-R ในอาสาสมัครจำนวน 27 ราย ได้รับยา andexanet alfa หลังจากได้รับยา rivaroxaban มื้อสุดท้ายไปแล้ว 4 ชั่วโมง (ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ระดับยา rivaroxaban ในเลือดสูงสุด) ในขนาด 800 mg IV bolus กับการให้ยา 800 mg IV bolus ตามด้วย IV infusion ในอัตราเร็ว 8 mg/min เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าสามารถลด anti-factor Xa activity ได้มากกว่าร้อยละ 90 (ลด anti-factor Xa activity ในกลุ่ม apixaban เท่ากับร้อยละ 94 และลด anti-factor Xa activity ในกลุ่ม rivaroxaban เท่ากับร้อยละ 92) และหลังให้ andexanet alfa แบบ IV bolus สามารถต้านฤทธิ์ของยา apixaban หรือ rivaroxaban ได้ภายในระยะเวลา 2-5 นาที และผลจะอยู่นานขึ้นถ้าให้ andexanet alfa IV bolus ตามด้วยการ infusion จากผลของการออกฤทธิ์ของยา andexanet alfa ที่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์เร็ว จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน และการออกฤทธิ์ของยา andexanet alfa ที่หมดฤทธิ์เร็ว จึงสะดวกเมื่อต้องเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลับเข้าไปใหม่ และการให้ยาแบบ infusion ต่อจากการให้ IV bolus จำเป็นเมื่อภาวะเลือดออกผิดปกติยังคงอยู่

ส่วนการศึกษาใน phase 3B-4 ที่ชื่อว่า ANNEXA-4 เป็นการศึกษาแบบ Prospective, Open-label Study เพื่อศึกษาผลยา andexanet alfa ในการต้านฤทธิ์ของยา rivaroxaban apixaban edoxaban รวมถึง enoxaparin โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง ผลการศึกษาที่วิเคราะห์เบื้องต้นในผู้ป่วยจำนวน 228 ราย

พบว่าเมื่อให้ andexanet alfa IV bolus แล้วตามด้วยการให้ infusion เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าเห็นผลในการต้านฤทธิ์เร็วและมีประสิทธิภาพ ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะการห้ามเลือด (hemostasis) กลับสู่ภาวะปกติได้ถึงร้อยละ 83 ของผู้ป่วยทั้งหมด และ anti-Xa activity ลดลงถึงร้อยละ 88 และร้อยละ 91 ในกลุ่มผู้ที่ให้ยา rivaroxaban และ apixaban ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา edoxaban ยังมีจำนวนน้อย¹⁵ ต่อมาเมื่อสิ้นสุดการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 352 ราย ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยา apixaban เมื่อให้ยา andexanet alfa จะสามารถทำให้ระดับค่าเฉลี่ยของ anti-factor Xa activity ลดลงจาก 149.7 ng/mL เป็น 11.1 ng/mL ซึ่งลดลงร้อยละ 92 (95% confidence interval [CI], 91-93) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา rivaroxaban เมื่อให้ยา andexanet alfa จะสามารถทำให้ระดับค่าเฉลี่ยของ anti-factor Xa activity ลดลงจาก 211.8 ng/mL เป็น 14.2 ng/mL ซึ่งลดลงร้อยละ 92 (95% confidence interval [CI], 88-94) ซึ่งถือว่ามีประสิทธิภาพในการลด anti-factor Xa activity ได้ดี และทำให้ผู้ป่วยมีระบบการแข็งตัวของเลือดที่ดีขึ้นภายใน 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วย 204 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 249 ราย คิดเป็นร้อยละ 82 ส่วนด้านความปลอดภัย มีการติดตามต่อภายใน 30 วัน พบผู้ป่วยเสียชีวิตเพียง 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 14 และพบผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 10¹⁶

ขนาดยา andexanet alfa ที่ใช้สำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยา apixaban, rivaroxaban, edoxaban และ enoxaparin:

○ กรณีต้านฤทธิ์ของ apixaban: 400 mg bolus ตามด้วยการให้ 480 mg infusion เป็นเวลา 2 ชั่วโมง

○ กรณีต้านฤทธิ์ของ rivaroxaban, edoxaban, enoxaparin: 800 mg bolus ตามด้วยการให้ 960 mg infusion เป็นเวลา 2 ชั่วโมง (ถ้าได้รับยา rivaroxaban มื้อสุดท้ายมากกว่า 7 ชั่วโมง ให้ขนาดยาลดลงร้อยละ 50)

ขนาดยา andexanet alfa ที่ใช้ตามที่ได้ขึ้นทะเบียน: มี 2 regimen ตามตารางที่ 1

ขนาดยา andexanet alfa ที่ใช้ขึ้นกับตัวยาแต่ละชนิดและขนาดยาของ specific FXa inhibitors รวมถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานยาไปมีผลสุดท้าย ตามตารางที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวัง

เนื่องจากตัวยา andexanet alfa เป็นยากลุ่มโปรตีน ดังนั้นจึงอาจกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ (Immunogenicity) ส่วนข้อมูลเรื่อง prothrombotic effect ยังต้องรอการศึกษาในอนาคต

การเก็บรักษา: เก็บในตู้เย็น อุณหภูมิ 2-8°C และมีความคงตัวหลังผสมที่อุณหภูมิห้อง 8 ชั่วโมง ถ้าเก็บในตู้เย็นจะมีความคงตัว 24 ชั่วโมง

3) Ciraparantag (หรือ PER977, aripazine)

กลไกการออกฤทธิ์

เป็นสารที่พัฒนาขึ้นมายับยั้ง factor Xa และ factor IIa จึงเรียกได้ว่าเป็น universal antidotes สามารถต้านฤทธิ์ทั้งยากลุ่ม factor Xa inhibitors และ factor IIa inhibitors และสามารถจับกับยา fondaparinux และ heparin ได้ แต่ไม่จับกับ clotting factor, albumin หรือโปรตีนอื่น ๆ ในเลือด

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

- ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา (Onset of action): 10-30 นาที
- Duration of action: 24 ชั่วโมง
- การกำจัดออก (Elimination): ทางไต

ตารางที่ 1 Dosage regimen ของยา andexanet alfa¹¹

Dose	Initial IV Bolus	Follow-On IV Infusion
Low Dose	400 mg at a target rate of 30 mg/min	4 mg/min for up to 120 minutes (480 mg)
High Dose	800 mg at a target rate of 30 mg/min	8 mg/min for up to 120 minutes (960 mg)

ตารางที่ 2 การเลือกใช้ขนาดยา andexanet alfa โดยขึ้นกับขนาดยา rivaroxaban หรือ apixaban (รวมถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานยาไปมีผลสุดท้ายก่อนที่จะเริ่มให้ยา andexanet alfa)¹¹

FXa inhibitor	FXa inhibitor Dose	Last dose of FXa inhibitor	
		< 8 ชั่วโมง หรือ ไม่ทราบ	≥ 8 ชั่วโมง
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Low Dose andexanet alfa	Low Dose andexanet alfa
	> 10 mg หรือ ไม่ทราบ ขนาดยาที่ใช้	High Dose andexanet alfa	
Apixaban	≤ 5 mg	Low Dose andexanet alfa	
	> 5 mg หรือ ไม่ทราบ ขนาดยาที่ใช้	High Dose andexanet alfa	

ขนาดยาที่ใช้ และผลการรักษา

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา rivaroxaban, apixaban หรือ dabigatran เกินขนาด โดยผลการรักษาในหนูขาวพบว่ายา ciraparantag สามารถต้านฤทธิ์ของยากลุ่ม DOACs โดยทำให้ระดับ PT (สำหรับยา edoxaban, rivaroxaban และ apixaban) และ ระดับ aPTT (สำหรับยา dabigatran) กลับคืนสู่ระดับ baseline ภายใน 20 นาทีหลังได้รับยา ciraparantag ทางหลอดเลือดดำ และสามารถลดการเกิดเลือดออกในหนูขาวที่ได้รับยา rivaroxaban apixaban หรือ dabigatran ได้ถึงร้อยละ 90 โดยที่ไม่พบการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน จากผลการรักษาที่ได้ผลดีในสัตว์ทดลองจึงนำไปสู่การศึกษาในมนุษย์¹⁷

การศึกษา Phase 1 แบบ double-blind, placebo-controlled study ในอาสาสมัครสุขภาพดี 80 ราย^{18,19} เพื่อเปรียบเทียบการให้ยา ciraparantag ในขนาดยาต่าง ๆ ตั้งแต่ 5 mg – 300 mg กับยาหลอก โดยหลังจากที่ได้รับยา edoxaban ขนาด 60 mg ไปแล้ว 3 ชั่วโมง จะมีการให้ยา ciraparantag พบว่าหลังจากที่ให้ยา ciraparantag ทางหลอดเลือดดำในขนาด 100 mg – 300 mg เพียงครั้งเดียว เมื่อตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด (clotting time) พบว่าเริ่มเห็นผลการต้านฤทธิ์ภายใน 10 นาที และกลับสู่ภาวะปกติภายใน 30 นาที โดยผลของการต้านฤทธิ์จะขึ้นกับขนาดของยา และมีผลคงอยู่ถึง 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด (clotting time) กว่ากลับสู่ภาวะปกติจะใช้ระยะเวลายาวนานกว่าประมาณ 12 – 15 ชั่วโมง

จากข้อมูลปัจจุบันพบว่ายา ciraparantag มีการออกฤทธิ์ที่รวดเร็วและคงอยู่ได้นาน รวมถึงสามารถต้านฤทธิ์ทั้ง factor Xa และ factor IIa inhibitor จึงมีข้อดีใน

การนำมาใช้กรณีเลือดออกผิดปกติฉุกเฉินจากการใช้ยากลุ่ม DOACs ที่ไม่ทราบชนิด

ส่วนการศึกษาใน Phase 2 แบบ Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study กำลังอยู่ในช่วงทำการรักษา โดยเริ่มการศึกษาตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน 2563 และคาดว่าจะแล้วเสร็จในวันที่ 1 มิถุนายน 2564 โดยศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ciraparantag 180 mg IV single dose เมื่อเทียบกับยาหลอก ในการต้านฤทธิ์ของยากลุ่ม DOACs ได้แก่ ยา apixaban และยา rivaroxaban²⁰

อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวัง¹⁸

ไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แต่อาจเกิดผลข้างเคียงได้แก่ อาการร้อนวูบวาบที่ใบหน้า การรับรสเปลี่ยนแปลงไป และอาการปวดศีรษะ

การเก็บรักษา: อุณหภูมิห้อง

บทสรุป

การต้านฤทธิ์ของยากลุ่ม DOACs โดยใช้ยาด้านพิษจำเพาะ (specific antidotes) มีความจำเป็นกรณีที่ต้องการผ่าตัดเร่งด่วน หรือเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติที่รุนแรงถึงชีวิต ซึ่งปัจจุบันยังขาดประสบการณ์ในการนำมาใช้ และมีปัญหาเรื่องการเข้าถึงยา รวมถึงต้องคำนึงเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม DOACs และ specific antidotes หากยาด้านพิษมีการออกฤทธิ์ยาวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หรือเกิดปัญหาเมื่อต้องกลับมาเริ่มใช้ยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด แต่หากยาด้านพิษมีการออกฤทธิ์สั้นกว่ายากลุ่ม DOACs จะส่งผลทำให้ไม่สามารถต้านฤทธิ์ได้ และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกเมื่อยาด้านพิษหมดฤทธิ์ลง ดังนั้นจึงควรมีการกำหนดนโยบาย และมาตรฐานในการปฏิบัติงาน รวมทั้งมีเครื่องมือช่วยในการปฏิบัติงาน เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

ตารางที่ 3 ตารางสรุป Specific antidotes for DOACs reversal^{3,6}

	Idarucizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
DOAC(s) reversed	Dabigatran	Apixaban, Rivaroxaban	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban
Doses and administration	5 g โดยให้ 2.5 g IV bolus ภายใน 5-10 นาที 2 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที หรือให้ IV infusion	Low Dose: 400 mg IV bolus+480 mg IV infusion High Dose: 800 mg IV bolus+960 mg IV infusion (ขนาดยาที่ใช้ตามตารางที่ 2)	การศึกษาใน Phase 2 ใช้ 100-300 mg IV bolus single dose
Onset	<5 นาที (ออกฤทธิ์ทันที)	2 - 5 นาที	10 - 30 นาที
Duration	24 ชั่วโมง	peak effect เป็นเวลา 2 ชั่วโมง หลังฉีดยา IV bolus หรือ 1-2 ชั่วโมง หลังให้ยา แบบ IV infusion เป็นเวลา 2 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
Half-life	Biphasic Initial: ~45 นาที Terminal: ~10 ชั่วโมง	5 - 7 ชั่วโมง ²¹	12 - 19 นาที ²²
Elimination	ทางไต	ไม่มีรายงาน	ทางไต
Storage	เก็บในตู้เย็น	เก็บในตู้เย็น	เก็บที่อุณหภูมิห้อง

เอกสารอ้างอิง

1. The American Society of Health- System Pharmacists (ASHP). Managing and reversing direct oral anticoagulants: a discussion guide [cited 2020 Dec 15]. Available from: <http://ashpadvantagemedia.com/doacresources/files/doacresources-discussion-guide.pdf>
2. Schwarb H, Tsakiris DA. New direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today. Dent J. 2016;4-5.
3. Burnett A, Siegal D, Crowther M. Specific antidotes for bleeding associated with directoral anticoagulants. BMJ. 2017;357:j2216
4. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2013;121:3554-62.
5. PRAXBIND® (idarucizumab) [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2015.
6. Shih AW, Crowther MA. Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;612-9.
7. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet. 2015;386:680-90.
8. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of

- idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113:943-51.
9. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-20.
 10. Pollack CV, Reilly P, Eikelboom J, Glund S, Gruenenfelder F, Bernstein R, et al. Idarucizumab for reversal of the anticoagulant effects of dabigatran in patients in an emergency setting of major bleeding, urgent surgery, or interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13 Suppl):664.
 11. ANDEXXA® (andexanet alfa) [package insert]. South San Francisco, USA: Portola Pharmaceuticals, Inc; 2017 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.fda.gov/media/113279/download>
 12. Crowther M, Mathur V, Kitt M, Lu G, Pamela BC, Hollenbach S, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445 (andexanet alfa), a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *Blood.* 2014;124(21):4269.
 13. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013;19:446-51.
 14. Siegal DM, Connolly SJ, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015;373:2413-24.
 15. Clinicaltrials.gov [Database on the internet]. A study in patients with acute major bleeding to evaluate the ability of andexanet alfa to reverse the anticoagulation effect of direct and indirect oral anticoagulants [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327?term=andexanet&rank=3>
 16. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson M, 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.
 17. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, Baker C, Jiang X, Mathiowitz E, et al. Small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 20]; 126:A11395. Available from: http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/126/21_MeetingAbstracts/A11395?sid=e9490841-a812-42d8-ab48-2d661cf7fccf
 18. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014; 371:2141-2.
 19. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost.* 2017;117:238-45.
 20. Clinicaltrials.gov [Database on the internet]. Study of ciraparantag for reversal of anticoagulation induced by apixaban or rivaroxaban in healthy adults [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593784>
 21. Sewell JH, Williams L, McKnight E, Nguyen A, Sarac M, et al. What is the role of andexanet alfa in the reversal of anticoagulant effects?, *JAAPA.* 2021;34(1):8-9.