



Beyond Random Choice:

Strategic NOAC Selection for High-Risk AF Patients

From Evidence to Practice

วันที่ 12 กันยายน 2568

ณ โรงแรมแชงกรี-ลา จ.เชียงใหม่

ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย
อ.นพ. รัชพงศ์ ขามอุทัย
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล



ผู้บรรยาย
ผศ.นพ. วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์
หน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด
ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สาขาศัลยกรรม



ผู้บรรยาย
ผศ.นพ. ธีรภัทร บันท์คุณวัฒน์
หน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



Beyond Random Choice: Strategic NOAC Selection for High-risk AF Patients

ผศ.นพ. วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์

การเลือกใช้ยา Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant หรือ NOAC ในผู้ป่วย high risk AF จำเป็นต้องอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาทางคลินิกที่มีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีลักษณะจำเพาะที่ตรงกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเนื่องจาก NOAC อาจจะไม่มียา class effect ในเรื่องประสิทธิผลต่อผลลัพธ์ของแต่ละการศึกษา

การได้รับทะเบียนของยาในกลุ่ม NOAC สำหรับข้อบ่งใช้ผู้ป่วย AF มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิผลจากการศึกษาทางคลินิกที่เป็น landmark study ของยาทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ dabigatran (การศึกษา RE-LY; 2009)¹, rivaroxaban (การศึกษา ROCKET AF; 2011)², apixaban (การศึกษา ARISTOTLE; 2011)³ และ edoxaban (การศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48; 2013)⁴ ที่ทำการศึกษาร่วมกันกับ warfarin แต่การศึกษามีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามากกว่า 10,000 ถึง 20,000 คน ซึ่งมากพอที่จะประเมินประสิทธิภาพของยา และมีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นชาวเอเชียบางส่วน โดยการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาคือชาวเอเชียมากที่สุดคือ 2,873 คน (ร้อยละ 14) การศึกษาเหล่านี้ได้รวบรวมผู้ป่วยที่เป็นชาวเอเชียสูงอายุ (อายุ ≥ 75 ปี) และกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิด stroke ซึ่งประเมินจาก CHADS₂ score โดยการศึกษาที่มีผู้ป่วยที่มี high risk มากที่สุดคือ การศึกษา ROCKET AF (ร้อยละ 87) รองลงมาคือ การศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 (ร้อยละ 53)

Comparison of the NOACs in Clinical Trials for AF

	RE-LY (2009)	ROCKET AF (2011)	ARISTOTLE (2011)	ENGAGE AF TIMI 48 (2013)	Combined NOACs	VKA
Trial design	Open-label trial (PROBE)	Double-blind	Double-blind	Double-blind		
Patients	N = 18,113	N = 14,264	N = 18,201	N = 21,105	N = 42,411	N = 29,272
Asian	N = 2,782 (15%)	N = 932* (6.5%) *An additional 1280 Japanese patients were enrolled in J-ROCKET	N = 1,993 (11%)	N = 2,873 (14%)	N = 8,580 (11.96%)	
Age ≥ 75	7,258 (40.1%)	6,229 (43.67%)	5,678 (31.2%)	8,474 (40.2%)	38%	38%
Intervention and comparison	Dabigatran 150, 110 mg bid compared with Warfarin (INR2-3)	Rivaroxaban 20 mg OD compared with Warfarin (INR2-3)	Apixaban 5 mg bid compared with Warfarin (INR2-3)	Edoxaban 60 mg or 30 mg OD compared with Warfarin (INR2-3)		
CHADS ₂	Mean 64% Median 67%	Mean 55% Median 58%	Mean 62.2% Median 66.0%	Mean 64.9% Median 68.4%	NA	Median 65%
TTR	Mean 64% Median 67%	Mean 55% Median 58%	Mean 62.2% Median 66.0%	Mean 64.9% Median 68.4%	NA	Median 65%
Median F/U	1.9 years	1.9 years	1.8 years	2.8 years	2.2 years	2.2 years

เมื่อพิจารณา primary outcome ของแต่ละการศึกษาคือ all stroke/systemic embolism (SE) พบว่า dabigatran 150 mg bid และ apixaban 5 mg bid สามารถลด primary outcome ลงได้คิดเป็นร้อยละ 34 และ ร้อยละ 21 ตามลำดับ โดยเปรียบเทียบกับ warfarin ส่วน NOAC ชนิดอื่นไม่พบความแตกต่างกับ warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ส่วน dabigatran 150 mg และ edoxaban สามารถลด CV mortality ลงได้ร้อยละ 15 และร้อยละ 14 ตามลำดับ และ apixaban สามารถลด all-cause mortality ได้ร้อยละ 11 ในเรื่องของความปลอดภัยพบว่า dabigatran 110 mg, apixaban และ edoxaban สามารถลด major clinical bleeding และ NOAC ทุกชนิดสามารถลดการเกิด intracranial hemorrhage (ICH) อย่างไรก็ดีพบว่า dabigatran 150 mg, rivaroxaban และ edoxaban เพิ่มการเกิด GI bleeding อย่างไรก็ดีตาม มีข้อมูลในประชากรชาวเอเชียพบว่า dabigatran 150 mg และ edoxaban ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด GI bleeding

และเมื่อพิจารณาในเรื่อง net clinical outcome ที่พิจารณารวมทั้ง efficacy และ safety ได้แก่ stroke/SE, major bleeding และ all-cause death พบว่า dabigatran 150 mg, apixaban และ edoxaban สามารถลด net clinical outcome

Comparison of the NOACs in Clinical Trials for AF

	RE-LY (2009)	ROCKET AF (2011)	ARISTOTLE (2011)	ENGAGE AF TIMI 48 (2013)
Primary Outcome (Composite of all stroke/SE)	150 mg: 34% 110 mg: not significant	not significant	21%	not significant
CV Mortality	15%	not significant	not significant	14%
All Cause Mortality	not significant	not significant	11%	not significant
Major Clinical Bleeding	not significant	20%	31%	20%
ICH	60%	69%	33%	58%
GI Bleeding	50%	not significant	39%	23%
Net clinical outcome*	9%	not significant	15%	11%

*Net clinical outcome = Stroke/SE, major bleeding, all-cause death (including PE and MI in RE-LY; including MI in ROCKET AF)

อีกปัจจัยที่ต้องพิจารณาเพื่อเลือกใช้ NOAC แต่ละชนิดคือ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD) ของตัวยาแต่ละชนิด dabigatran ออกฤทธิ์เป็น direct thrombin inhibitor ส่วน rivaroxaban, apixaban และ edoxaban ออกฤทธิ์เป็น anti-factor Xa ในส่วนของเมตาบอลิซึมของยาพบว่า dabigatran ถูกแปรสภาพด้วยกระบวนการ glucuronic acid conjugation แต่ rivaroxaban และ apixaban ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมที่อาศัย CYP450 enzymes เป็นหลัก โดย CYP3A4 เป็นเอนไซม์หลักที่แปรสภาพยา rivaroxaban และ apixaban ถึงร้อยละ 25 ตามลำดับ ส่วน edoxaban ถูกแปรสภาพผ่าน CYP450 enzymes น้อยกว่าร้อยละ 4 ซึ่งการเกิด metabolism ผ่าน CYP450 enzymes น้อยก็จะทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยาน้อยลง rivaroxaban และ apixaban มีค่า protein binding สูงถึงมากกว่าร้อยละ 90 และร้อยละ 87 ตามลำดับ ทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาที่มี high protein binding จากการแย่งจับกับโปรตีนในเลือดกับ NOAC ทำให้ระดับ free drug สูงขึ้น และส่งผลต่อการรักษาได้ อีกทั้งการจับกับโปรตีนในเลือดยังส่งผลต่อการทำ dialysis ในผู้ป่วยที่ต้องทำการฟอกไต เนื่องจากยาที่อยู่ในรูป bound form กับโปรตีนในเลือดจะไม่สามารถถูกกำจัดออกไปได้ผ่านการทำการ dialysis ซึ่ง dabigatran ที่จับกับ plasma protein เพียงร้อยละ 35 ทำให้ยาส่วนใหญ่ซึ่งอยู่ในรูป free form ถูกขจัดออกไปได้ และเมื่อพิจารณาการกำจัดของยาผ่านทางไต พบว่า dabigatran ถูกขจัดออกถึงร้อยละ 80 ซึ่งการทำงานของไตของผู้ป่วยจะส่งผลต่อคุณสมบัติทาง PK/PD ของยาได้

การเลือกใช้ NOAC แต่ละชนิดในผู้ป่วย AF ที่มีภาวะต่างๆ เช่น ผู้สูงอายุ น้ำหนักตัวน้อย มีภาวะ renal impairment หรือโรคไต ต้องพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มประชากรที่มีลักษณะดังกล่าว ดังนี้

ผู้สูงอายุ (elderly)

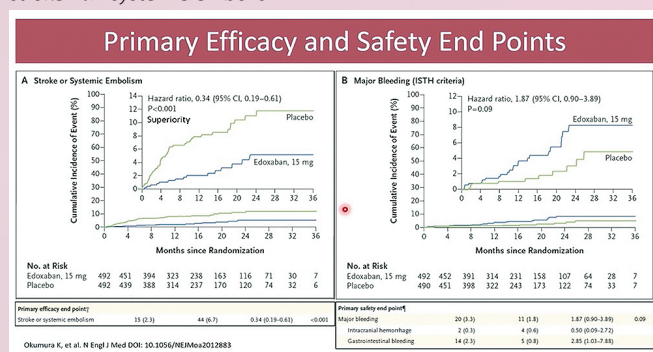
จากการศึกษารูปแบบ meta-analysis⁵ ซึ่งได้รวบรวมการศึกษาในรูปแบบ RCT ที่วิเคราะห์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของ NOAC เปรียบเทียบกับ warfarin ในผู้สูงอายุ โดยมี primary efficacy endpoint คือ stroke/SEE เมื่อทำการวิเคราะห์แยกตามช่วงอายุของผู้เข้าร่วมการศึกษพบว่า ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ NOAC และ warfarin แต่เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุที่อายุน้อยกว่า 75 ปี พบว่า dabigatran มีความปลอดภัยสูงกว่า warfarin และในผู้ที่อายุ 75 ปีขึ้นไป พบว่า การใช้ warfarin มีความปลอดภัยสูงกว่าหรือไม่แตกต่างกับ dabigatran 150 mg และ 110 mg

และ rivaroxaban อย่างไรก็ตาม พบว่ายิ่งผู้เข้าร่วมการศึกษามีช่วงอายุมากขึ้นจะยิ่งมีความปลอดภัยจากการใช้ apixaban และ edoxaban มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 85 ปีขึ้นไป ที่ได้รับ edoxaban จะใช้ยาได้อย่างปลอดภัยมากกว่า warfarin ดังนั้น เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด bleeding ในผู้ป่วย AF ที่เป็นผู้สูงอายุจึงควรเลือกใช้ apixaban และ edoxaban

การศึกษา ELDERCARE-AF⁶ ได้ศึกษาการใช้ low-dose edoxaban ขนาด 15 mg ในกลุ่มผู้ป่วย AF ที่เป็นผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป (very elderly) และ CHADS₂ score ≥ 2 และมี 1 ข้อต่อไปนี้ ได้แก่

- Low CrCl (15-30 mL/min)
- Low body weight (≤45 kg)
- History of bleeding from critical organs or areas or GI bleeding
- Concomitant use of NSAIDs or antiplatelet therapy

Primary end point คือการเกิด stroke หรือ systemic embolism โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ edoxaban ขนาด 15 mg มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการลดอุบัติการณ์ของ stroke หรือ systemic embolism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.34, 95% CI=0.19-0.61) เมื่อพิจารณาการเกิด major bleeding พบว่ากลุ่มที่ได้รับ edoxaban 15 mg มีแนวโน้มการเกิด bleeding สูงกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=1.87, 95% CI=0.90-3.89) ดังนั้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป ที่มีภาวะ AF ที่ไม่เหมาะกับการได้รับ oral anticoagulant ในขนาดมาตรฐานเนื่องจากมีความเสี่ยงอื่นร่วมด้วย สามารถพิจารณาใช้ edoxaban 15 mg ได้ในการป้องกัน stroke และ systemic embolism



ข้อมูล real-world data ที่สนับสนุนการใช้ low-dose edoxaban⁷ ที่ได้ทำการศึกษาในชาวเกาหลี โดยพบว่าหลังจากการเผยแพร่ผลการศึกษา ELDERCARE-AF เป็นผลให้มีการใช้ edoxaban ขนาด 15 mg เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย AF และสามารถลด expected risk ของการเกิด ischemic stroke จากร้อยละ 5.2 ต่อบิลเล็หรือร้อยละ 2.0 (ลดร้อยละ 61) รวมถึงลด expected risk ของการเกิด ischemic stroke/TIA/SE จากร้อยละ 7.3 ต่อบิลเล็หรือร้อยละ 2.3 (ลดร้อยละ 68) แต่อย่างไรก็ตาม expected risk ของการเกิด major bleeding สูงขึ้นร้อยละ 49 แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการใช้ modified HAS-BLED score ที่ไม่ได้คำนึงถึง INR มาพิจารณาจึงอาจทำให้การวิเคราะห์ผลการเกิด bleeding คลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริงได้

ผู้ที่มีภาวะเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม หรือผู้ที่มีภาวะเปราะบาง (frail)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้สูงอายุ จากการศึกษาศึกษาของ Steffel และคณะ (2016)⁸ ที่ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 ที่ได้รับรวมผู้ป่วย AF ที่ได้รับ edoxaban หรือ warfarin จำนวน 900 คน ที่มีความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม เช่น เคยมีประวัติการล้ม มีภาวะ lower extremity weakness, poor balance, cognitive impairment, orthostatic hypotension, severe arthritis หรือ dizziness รวมถึงผู้ที่ใช้ psychotropic drugs ผลการวิเคราะห์พบว่าการใช้ edoxaban ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้มมีประโยชน์มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีความเสี่ยง เมื่อเปรียบเทียบกับ warfarin โดย edoxaban ลดความเสี่ยงของการเกิด hemorrhagic stroke, ICH, life-threatening bleeding และ all-cause mortality ได้มากกว่า

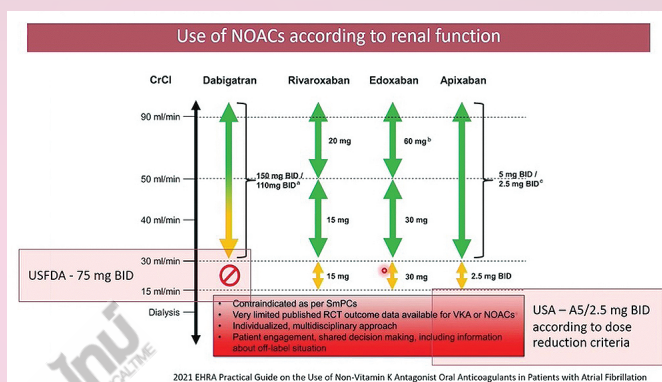
ผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อย (low body weight)

การศึกษาที่ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 ในกลุ่มผู้ป่วย AF ที่มีการแยกตามน้ำหนักตัวและได้รับ edoxaban⁹ โดยแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่ม low BW (LBW: <5th percentile, ≤55 กิโลกรัม, N = 1,082), middle BW (MBW: 45th -55th percentile, 79.8-84 กิโลกรัม, N = 2,153) และ high BW (HBW: >95th percentile, ≥120 กิโลกรัม, N = 1,093) และทำการวิเคราะห์ edoxaban concentration โดยพิจารณาที่ระดับยาที่ peak และ trough level ว่ามีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มหรือไม่ โดยการศึกษาที่มีการปรับขนาดตาม recommended dose ซึ่งพบว่าระดับยา edoxaban ทั้งที่ peak และ trough level ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาน้ำหนักตัวต่างกัน อีกทั้งเมื่อพิจารณา anti-Factor Xa activity ก็ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มเช่นเดียวกัน การใช้ edoxaban ในผู้ป่วย AF ที่มีน้ำหนักตัวในช่วง 30 ถึง ≥120 กิโลกรัม ตาม recommended dose จึงไม่ทำให้ระดับยา edoxaban แตกต่างกัน นอกจากนี้ primary efficacy endpoint คือ stroke/SEE ก็ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาผลพหุในเรื่องของความปลอดภัยคือ major bleeding พบว่าการใช้ edoxaban ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี LBW มีแนวโน้มที่จะเกิด major bleeding น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ warfarin โดย HR=0.55, 95% CI:0.31-0.97 (p<0.05) ในกลุ่มที่ได้รับ higher dose edoxaban และ HR=0.27, 95% CI:0.13-0.54 (p<0.0005) ในกลุ่มที่ได้รับ lower dose edoxaban

EHRA Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with AF ปี ค.ศ. 2021 แนะนำการใช้ apixaban และ edoxaban เป็นทางเลือกแรกกรณีน้ำหนักตัว ≤60 กิโลกรัม เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยอ้างอิงจากข้อมูลการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 trial ที่กลุ่มผู้ป่วยที่มี low BW มีน้ำหนักในช่วง 30-55 กิโลกรัม

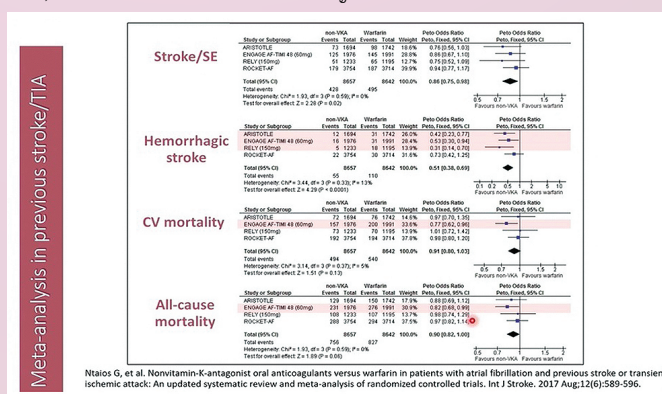
ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

Landmark study ส่วนใหญ่กำหนดให้ผู้ป่วยที่มี CrCl<30 mL/min เป็น exclusion criteria ของการศึกษา ยกเว้นการศึกษา ARISTOTLE กำหนด exclusion criteria ไว้ที่ CrCl<25 mL/min โดย dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban ถูกกำจัดออกทางไตประมาณร้อยละ 80, 66, 27 และ 50 ตามลำดับ เนื่องจาก dabigatran ถูกกำจัดทางไตร้อยละ 80 ทำให้คำแนะนำตาม EHRA 2021 ไม่แนะนำให้ใช้ dabigatran ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเมื่อ CrCl<30 mL/min อย่างไรก็ตาม USFDA ยังอนุญาตให้ใช้ dabigatran 75 mg bid เมื่อ CrCl อยู่ในช่วง 15 - <30 mL/min รวมถึงสามารถใช้ apixaban ในผู้ที่ทำ dialysis ได้ จากผลการวิเคราะห์จาก meta-analysis ในผู้ป่วย AF ที่มี GFR 15-50 mL/min¹⁰ พบว่า dabigatran มีประสิทธิภาพเหนือกว่า warfarin ในการป้องกัน thromboembolic events (HR=0.56, 95% CI:0.37-0.85) ในกลุ่มผู้ที่มี eGFR เท่ากับ 30-50 mL/min เมื่อพิจารณา bleeding events พบว่าการใช้ apixaban และ edoxaban จะมีความปลอดภัยมากกว่า warfarin ในกลุ่มผู้ที่มี eGFR เท่ากับ 25-50 mL/min (HR=0.50, 95% CI:0.38-0.66) และ 30-50 mL/min (HR=0.76, 95% CI:0.58-0.98) ตามลำดับ



ผู้ที่มีประวัติการเกิด stroke มาก่อน

Ntaios และคณะ (2017)¹¹ ได้ทำการศึกษารูปแบบ meta-analysis โดยรวบรวม RCT ที่ศึกษาการใช้ NOAC เปรียบเทียบกับ warfarin ในกลุ่มผู้ป่วย AF ที่มีประวัติในการเกิด stroke/TIA มาก่อน เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยรวมจาก NOAC ทั้งหมดสามารถลด stroke/SE ได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับ warfarin (odds ratio=0.86, 95% CI: 0.75-0.98) แต่เมื่อทำการวิเคราะห์แยก NOAC แต่ละชนิดไม่พบว่าช่วยลด stroke/SE ได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อพิจารณาที่ผลลัพธ์คือ hemorrhagic stroke พบว่า apixaban, edoxaban และ dabigatran เหนือกว่า warfarin ในการลด hemorrhagic stroke ซึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลจาก NOAC ทั้งหมดก็พบว่าสามารถลด hemorrhagic stroke ได้เช่นเดียวกัน เป็นที่น่าสนใจว่า edoxaban เป็น NOAC ชนิดเดียวที่มีประสิทธิภาพในการลด CV mortality (odds ratio=0.77, 95% CI: 0.62-0.96) และ all-cause mortality (odds ratio=0.82, 95% CI: 0.68-0.99) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ผู้ที่ใช้ยาหลายชนิด (poly-pharmacy)

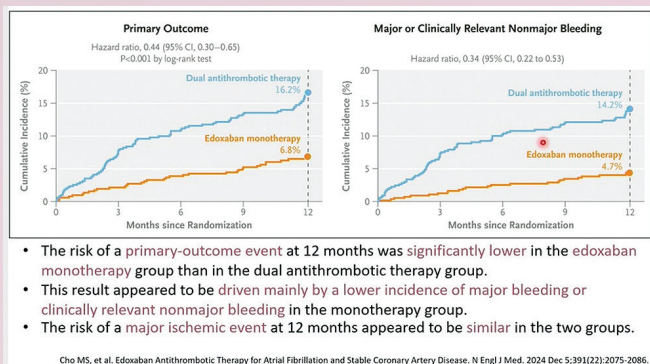
โดยทั่วไป dabigatran และ edoxaban เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้มากกว่า apixaban และ rivaroxaban ซึ่งจำเป็นต้องตรวจสอบทุกครั้งหากมีการเพิ่ม NOAC เข้าไปในแผนการรักษาให้แก่ผู้ป่วย AF ที่ได้รับยาหลายชนิด

ผู้ที่มีภาวะ coronary artery disease (CAD)

จากข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ NOAC ในรูปแบบ meta-analysis ในผู้ป่วย AF และ established CAD¹² ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลการศึกษาในรูปแบบ RCT และครอบคลุมกลุ่มผู้ป่วยถึง 58,606 คน เมื่อพิจารณาผลพหุของการศึกษาพบว่า มีเพียง edoxaban ที่สามารถลด stroke/SE และ MI เมื่อเปรียบเทียบกับ warfarin ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย HR=0.65, 95% CI: 0.46-0.92 และ

HR=0.69, 95% CI: 0.49-0.98 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาเรื่องของการความเสี่ยงในการเกิด major bleeding พบว่า NOAC ทุกชนิดไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด bleeding เมื่อเทียบกับ warfarin ในผู้ป่วย AF ที่มี CAD ร่วมด้วย

การศึกษา EPIC-CAD¹³ ที่ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ edoxaban monotherapy กับ dual antithrombotic therapy คือ edoxaban ร่วมกับ single antiplatelet agent เป็นการศึกษาที่ถูกต้องทำขึ้นเพื่อยืนยันผลของ edoxaban ในผู้ป่วยที่มีภาวะ AF ร่วมกับ stable CAD การศึกษานี้พิจารณา primary endpoint คือ composite of death from any cause, MI, stroke, systemic embolic, unplanned urgent revascularization, major bleeding, clinically non-major bleeding ที่เวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า edoxaban monotherapy สามารถลด primary outcome ได้กว่ากลุ่มที่ได้รับ dual antithrombotic therapy โดยอุบัติการณ์เท่ากับร้อยละ 6.8 และร้อยละ 16.2 ตามลำดับ (HR=0.44, 95% CI: 0.30-0.65) และกลุ่มที่ได้รับ edoxaban monotherapy มีอุบัติการณ์ของ major or clinically relevant nonmajor bleeding น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ dual antithrombotic therapy อย่างมีนัยสำคัญคือ เท่ากับร้อยละ 4.7 และร้อยละ 14.2 ตามลำดับ (HR=0.34, 95% CI: 0.22-0.53) อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์พบว่า major ischemic events ไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้น การเพิ่ม aspirin หรือ clopidogrel เข้าไปในการรักษาร่วมกับ edoxaban จึงไม่ได้รับประโยชน์เพิ่มขึ้นในการลด ischemic events



ผู้ที่เป็โรคเบาหวาน

จากการศึกษาในรูปแบบ meta-analysis¹⁴ ที่รวบรวม 4 RCT ที่ศึกษาการใช้ NOAC เปรียบเทียบกับ warfarin ในผู้ป่วย AF และเป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่า rivaroxaban จากการศึกษารocket AF เท่านั้นที่สามารถลด CV mortality ได้อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่า edoxaban เป็น NOAC เพียงชนิดเดียวที่ลด major bleeding ในผู้ป่วย AF ที่มีเบาหวานเป็นโรคร่วมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ที่มีภาวะ dementia

เนื่องด้วยสมมติฐานที่ว่าภาวะ AF ทำให้เกิด microthrombi ซึ่งนำไปสู่ภาวะ vascular dementia จึงมีการศึกษาพบว่าผู้ที่มีภาวะ AF จะมีความเสี่ยงต่อภาวะ Alzheimer's disease หรือ vascular dementia มากกว่าในผู้ที่ไม่ได้เป็น AF¹⁵ และกลุ่มผู้ป่วย AF ที่ได้รับ oral anticoagulant จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด dementia ได้ การศึกษาในรูปแบบ retrospective observational study ในผู้ที่มีภาวะ AF พบว่า NOAC สามารถลด dementia ได้ไม่แตกต่างจาก warfarin แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ย่อยโดยจำแนก NOAC แต่ละชนิด พบว่า edoxaban สามารถลดความเสี่ยงของ all dementia ได้มากกว่า warfarin ขณะที่การใช้ rivaroxaban และ edoxaban พบว่า ความเสี่ยงในการเกิด vascular dementia น้อยกว่า warfarin ซึ่งสาเหตุของการที่ NOAC ไม่แสดงประโยชน์ในการลดความเสี่ยงของ Alzheimer's disease เนื่องจากพยาธิกำเนิดของโรคที่เป็น degenerative disease ที่ไม่ตรงกับกลไกการออกฤทธิ์ของ anticoagulant ที่แสดงประโยชน์ในการลดความเสี่ยงของ vascular dementia

โดยสรุป edoxaban เป็น NOAC ที่สามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง ข้อมูลจากการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 พบว่า edoxaban มีประสิทธิภาพในผู้ป่วย AF ที่เป็นกลุ่มประชากรผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการลัดตกกลุ่ม ผู้ที่เคยเป็น stroke/TIA มาก่อน และผู้ที่มีโรคร่วม เช่น CAD, DM หรือ dementia อีกทั้ง edoxaban ยังมีข้อดีคือ เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยาน้อย ขนาดของ edoxaban ที่ใช้ในการรักษาทางคลินิกคือ 60 และ 30 mg รวมถึงขนาด 15 mg ที่มีการอ้างอิงประสิทธิผลตามการศึกษา ELDERCARE-AF

Beyond Random Choice: From Clinical Evidence to Confidence in Practice

ผศ.นพ. อธิภัทร นันทศุภวัฒน์

ผู้ร่วมบรรยาย

อ.นพ. อธิพัชร์ งามอุโฆษ

ผศ.นพ. วรวิทย์ รุ่งประดิมวงศ์

กรณีศึกษาที่ 1

หญิงอายุ 76 ปี Case HTN, DLP 1 เดือนก่อนมีภาวะ palpitation, dyspnea on exertion Fc 3, EKG: AF with RVR 132 bpm, TWI V4-V6, poor R progression, CHA₂DS₂VA=3, Thyroid function test: normal Echocardiogram: LVEF 57%, moderate to severe LAE apical dyskinesia, moderate MR, TR

Stress MPI: small-size ischemia at apex

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย bisoprolol และได้รับ losartan, atorvastatin ต่อเนื่อง โดยแพทย์วางแผนการรักษาแบบ rhythm control

Q1: ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับ anti-arrhythmic drugs และ anticoagulants ดังข้อใด?

- A. Flecainide + rivaroxaban
- B. Flecainide + edoxaban
- C. Dronedronone + rivaroxaban
- D. Dronedronone + edoxaban
- E. Amiodarone + edoxaban

การพิจารณาใช้ anti-arrhythmic drugs class I ห้ามใช้ในกลุ่มผู้ที่มี structural heart disease ผู้ป่วยรายนี้เป็น ischemic heart disease โดยมีการศึกษาพบว่า การใช้ flecainide จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต เนื่องจากทำให้เกิด ventricular tachycardia จากคำแนะนำของ ESC AF guideline ปี ค.ศ. 2024 การรักษาภาวะ AF ด้วยการรักษาแบบ rhythm control อาจพิจารณา catheter ablation หรือหากพิจารณาให้ antiarrhythmic drugs กรณีผู้ป่วยอยู่ในสภาวะ stable HFmrEF (LVEF 41-49%), coronary heart disease หรือ valvular heart disease ให้พิจารณาเลือกใช้ amiodarone หรือ dronedarone การที่ยาทั้ง 2 ชนิด มีอันตรกิริยากับยาอื่นได้สูง การใช้ anticoagulant จึงควรเลือกยาที่มีอันตรกิริยากับยาอื่นน้อย คือ edoxaban ในขนาดที่เหมาะสม หรือ apixaban ส่วน anti-arrhythmic drugs สามารถเลือกใช้ dronedarone หากกังวลเรื่องผลข้างเคียงของ amiodarone ในผู้สูงอายุและไม่มีปัญหาเรื่องสิทธิการเบิกจ่าย ในผู้ป่วยรายนี้มีการเริ่มการรักษาด้วย beta-blocker จึงต้องระวังเรื่องของ bradycardia หากมีการให้ beta-blocker ร่วมกับ dronedarone

Drug-Drug Interaction					
	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	Moderate P-gp inhibition	+12% to 60% ^{10,11}	No PK data ¹²	+40% ^{13,14}	Minor effect ¹⁵
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{16,17}	No effect ¹⁸	No effect ¹⁹	No effect ²⁰
Diltiazem	Weak P-gp and CYP3A4 inhibition	No effect ^{21,22}	+40% ²³	No effect ²⁴	No effect ²⁵
Dronedronone	P-gp and CYP3A4 inhibition	+70% to 100%	With caution	+85% ²⁶ (dose reduction to 30 mg once daily by label)	Hypersensitive effects should be avoided
Quinidine	P-gp inhibition	+51% ²⁷	No data yet	+77% ²⁸ (No dose reduction required by label)	Exacerbation of adverse reactions
Verapamil	P-gp inhibition and weak CYP3A4 inhibition	+12% to 180% ^{29,30} (if taken simultaneously) (110 mg BID by label)	No PK data	+52% (R) ³¹ (no dose reduction required by label)	+40% ³² (probably not relevant) ³³

2021 EHRA NOAC practical guide

ในผู้ป่วยวัยโรคที่ใช้ rifampicin ซึ่งเป็น CYP3A4 inducer และ P-gp/BCRP inducer หากจำเป็นต้องใช้ NOAC สามารถเลือกใช้ได้เพียง edoxaban โดย rifampicin จะไปลดระดับยา edoxaban ลง แต่จะมีปริมาณ active metabolite ที่เพิ่มขึ้นมาทดแทน ไม่ควรเลือกใช้ NOAC ชนิดอื่นร่วมกับ rifampicin เนื่องจากระดับยา NOAC ในเลือดจะลดลงเป็นอย่างมาก และ rifampicin ยังเกิดอันตรกิริยากับ warfarin และมีผลลดฤทธิ์ของ warfarin อีกด้วย ผลการศึกษา real-world data จาก Korean database ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของผู้ที่ได้รับ NOAC หรือ warfarin ร่วมกับ rifampicin พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NOAC มีอุบัติการณ์เกิด ischemic stroke ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ warfarin อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณาการเกิด major bleeding พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ¹⁶

กรณีศึกษาที่ 2

ชายอายุ 73 ปี Case DM, HTN, DLP, CKD3b, COPD ประวัติเดิม NSTEMI (TVD) s/p PCI to LCX and RCA 6 เดือนก่อน, HFmrEF (LVEF 42%), PAF, CHA₂DS₂VA=5, Lab: Cr 2.11 mg/dL, CrCl 32.6 mL/min, BW 74 kg มาพบแพทย์ตามนัดเพื่อติดตามการรักษาที่ OPD ผู้ป่วยได้รับ clopidogrel 75 mg daily, edoxaban 30 mg daily และยาอื่นอีกหลายชนิด

Q2: ผู้ป่วยควรได้รับ clopidogrel และ edoxaban ต่อไปหรือไม่?

- A. หยุด clopidogrel และใช้ edoxaban ต่อไป
- B. ใช้ clopidogrel ต่อไป และหยุด edoxaban
- C. ใช้ทั้ง clopidogrel และ edoxaban ต่อไป

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะ AF ร่วมกับ CAD จาก ESC AF guideline ปี ค.ศ. 2024 แนะนำการใช้ NOAC มากกว่า vitamin K antagonist (VKA) กรณีต้องการใช้ oral anticoagulant ร่วมกับ P2Y₁₂ receptor antagonist แนะนำเป็น clopidogrel เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกค่อนข้างมาก ผู้ป่วย ACS undergoing PCI จะแนะนำการใช้ triple therapy คือ oral anticoagulant + P2Y₁₂ inhibitor + aspirin เป็นเวลา 1 สัปดาห์หรือหากเป็นกลุ่ม ACS high ischemic risk เช่น DM จะมียาของ triple therapy ได้ถึง 1 เดือน แล้วตามด้วย oral anticoagulant + P2Y₁₂ inhibitor เป็นเวลา 1 ปี และหลังจากนั้นจึงให้ oral anticoagulant ต่อไปเพียงชนิดเดียว ส่วนคำแนะนำของ AHA ACS guideline ปี ค.ศ. 2025 กรณี bleeding reduction strategies post PCI การใช้ triple therapy จะอยู่ในช่วง 1 สัปดาห์ถึง 1 เดือนหลังทำ PCI โดยพิจารณาขึ้นกับความเสี่ยงในการเกิด bleeding หรือ ischemia ตามด้วย clopidogrel monotherapy + oral anticoagulant ไปเป็นเวลา 1 ปีแล้วจึงหยุด

ผู้ป่วยรายนี้หลังใช้ clopidogrel ร่วมกับ edoxaban ไปเป็นเวลา 1 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการเหนื่อย พบ melena, Hb 6.1 g/dL (baseline 9.8 g/dL), Cr 2.1 → 1.8 mg/dL, CrCl 32 → 37 mL/min, BW 74.5 kg, SI/TIBC 3.9%, ferritin 12 ng/mL จึงหยุด clopidogrel ร่วมกับ edoxaban และ admit ให้ได้รับ

PRBC 2 unit ต่อมา Hb 8.1 g/dL ผู้ป่วยปฏิเสธ EGD

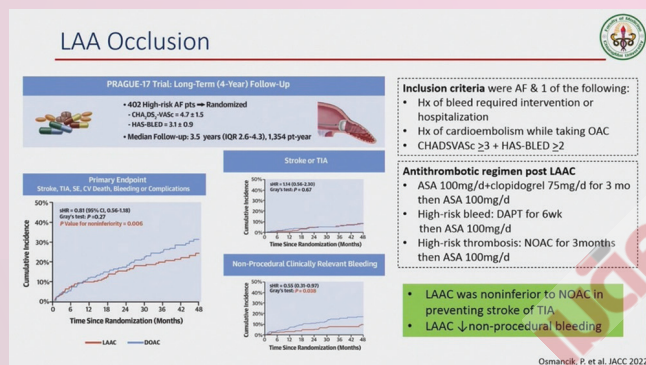
Q3: ผู้ป่วยมีระดับ Hb ค่อนข้างคงที่เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ควรทำอย่างไรต่อไป ?

- A: LAAO
- B. Restart edoxaban 15 mg OD
- C. Restart edoxaban 30 mg OD
- D. Start rivaroxaban 15 mg OD
- E. ไม่ใช้ oral anticoagulant อีกต่อไป

กรณีผู้ป่วยมีภาวะ GI bleeding ควรพิจารณาว่าปัจจัยเหล่านี้เพื่อป้องกันการเกิด bleeding ต่อไปในอนาคตก่อนที่จะพิจารณาการทำ LAAO (Left Atrial Appendage Occlusion) ได้แก่

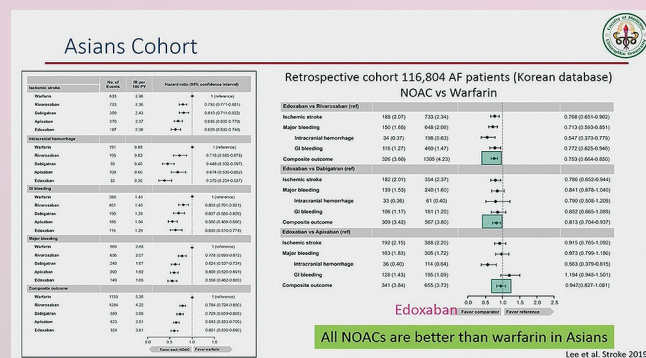
- การให้ PPI ร่วมด้วย
- การติดเชื้อ *H. pylori* โดยพิจารณาการทำ EGD
- การปรับขนาดของ oral anticoagulant ตามการทำงานของไตอย่างเหมาะสม
- การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง antithrombotic agents กับยาอื่น
- กรณีเสี่ยงต่อการเกิด bleeding สามารถหยุด antiplatelet ที่ 6 เดือน และลดปัจจัยต่างๆ ที่ส่งเสริมการเกิด GI bleeding

จากข้อมูลการศึกษา PRAGUE-17¹⁷ เปรียบเทียบระหว่างการให้ NOAC และการทำ LAAC (Left Atrial Appendage Closure) ในผู้ป่วย AF ที่มีประวัติการเกิด bleeding เมื่อพิจารณาผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ stroke, TIA, SE, CV death, bleeding หรือการเกิด complication พบว่าการทำ LAAC ไม่ด้วยการใช้ NOAC ในการป้องกันความเสียดังกล่าว (sHR=0.81, 95% CI: 0.56-1.18) โดยเมื่อทำการวิเคราะห์แยกผลลัพธ์พบว่า การทำ LAAC มีอุบัติการณ์เกิด non-procedural bleeding น้อยกว่า NOAC (sHR=0.55, 95% CI: 0.31-0.97) แต่ไม่แตกต่างกันในการป้องกัน stroke หรือ TIA (sHR=1.14, 95% CI: 0.56-2.30) การทำ LAAC จึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจในผู้ป่วยรายนี้ อย่างไรก็ตาม การทำ EGD ยังมีความสำคัญต่อการพิจารณาการรักษา เนื่องจากหาก GI bleeding เกิดจาก non-reversible cause จะจัดเป็นข้อห้ามใช้ long-term anticoagulant



1 เดือนหลังจากเกิด GI bleeding ผู้ป่วยมาทำการตรวจติดตาม พบว่า Hb 8.1 → 8.2 g/dL ยังปฏิเสธ EGD และการทำ LAAC เนื่องจาก unknown GI lesion แพทย์จึง restart edoxaban 15 mg daily (off-label use)

1 เดือนต่อมา Hb 11.6, Cr 1.56, BW 75, CrCl 44.7 mL/min จึงเพิ่มขนาด edoxaban 30 mg daily ซึ่งผลการติดตามผู้ป่วย 4 ปีถัดมา Hb 13.3 g/dL, Hct 40.0% จากข้อมูล meta-analysis¹⁸ ที่รวบรวมการศึกษา landmark มาวิเคราะห์ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ NOAC ในผู้ป่วย AF ชาวเอเชีย พบว่ากลุ่มที่ใช้ dabigatran, apixaban และ edoxaban เกิด stroke/systemic embolism และ major bleeding น้อยกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม NOAC ทุกชนิดมีอุบัติการณ์เกิด intracranial hemorrhage น้อยกว่า warfarin และยังคงพบ dabigatran และ edoxaban ทำให้เกิด GI bleeding ไม่แตกต่างจาก warfarin ในชาวเอเชีย ส่วนข้อมูล retrospective cohort study ที่วิเคราะห์ในชาวเอเชียพบ NOAC เหนือกว่า warfarin ทั้งในเรื่องของการลด ischemic stroke, intracranial bleeding, GI bleeding, major bleeding และ composite outcome และเมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง NOAC ในการศึกษาเมื่อพิจารณา composite outcome พบว่า edoxaban ดีกว่า rivaroxaban และ dabigatran แต่ไม่ต่างจาก apixaban¹⁹



Statement โดย Journal of the American College of Cardiology: Asia²⁰ แนะนำการใช้ apixaban, dabigatran และ edoxaban ในชาวเอเชียเพื่อป้องกัน stroke ในผู้ป่วย AF รวมถึงกลุ่มที่มี high risk of bleeding (HAS-BLED score ≥3) หรือเคยมีประวัติการเกิด GI bleeding หรือผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป) และมีความเสี่ยง ELDERCARE-AF²¹ ที่ยืนยันว่าการใช้ edoxaban 15 mg สามารถลด SSE ได้เหนือกว่ายาหลอก และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด major bleeding อย่างมีนัยสำคัญ

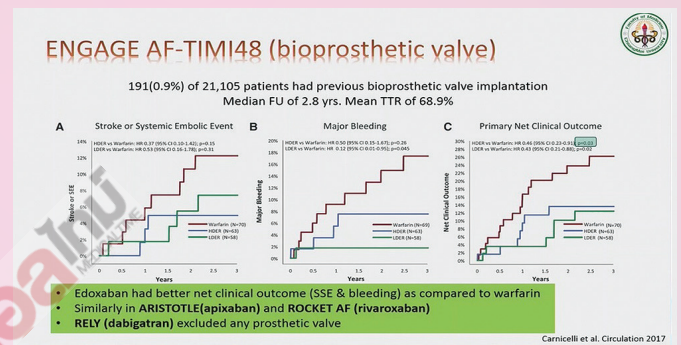
กรณีศึกษาที่ 3 ชายอายุ 64 ปี Case severe MR, persistent AF, thyrotoxicosis เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำ MV&TV repair, LAA excision, right-sided MAZE (failed left-sided)

Q4: ควรใช้ oral anticoagulant ชนิดใดเมื่อทำการจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน?

- A: Aspirin
- B. Warfarin
- C. Edoxaban
- D. Dabigatran

ภาวะ thyrotoxicosis จะทำให้เกิดการทำลาย clotting factor ของร่างกายมากกว่าปกติ โอกาสเกิด bleeding เมื่อได้รับ warfarin จึงมากขึ้น จึงต้องติดตาม INR อย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผู้ป่วยมีการกลับเข้าสู่ภาวะ euthyroid

ข้อมูลของการใช้ edoxaban ในกลุ่มที่มี bioprosthetic valve implantation จำนวน 191 คน คิดเป็นร้อยละ 0.9 จากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 21,105 คน ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48²¹ พบว่าการใช้ edoxaban มี primary net clinical outcome เหนือกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย AF ที่มี bioprosthetic valve ที่ได้รับ apixaban และ rivaroxaban ด้วยเช่นกัน แต่ไม่มีข้อมูลของการใช้ dabigatran ในผู้ป่วยกลุ่มนี้



การศึกษา ENAVLE²² ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ edoxaban 30 หรือ 60 mg และ warfarin หลังทำการผ่าตัด bioprosthetic valve implantation เป็นเวลา 3 เดือน การศึกษานี้มีผู้ป่วย AF จำนวนร้อยละ 60 และพิจารณา primary efficacy outcome ได้แก่ death from any cause, clinical thromboembolic events และ asymptomatic intracardiac thrombosis พบว่ากลุ่มที่ได้รับ edoxaban เกิดผลลัพธ์ดังกล่าวน้อยกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการเกิด major bleeding ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และยังมีการศึกษา ENBALV²³ ที่ได้รับการเผยแพร่ในปี ค.ศ. 2025 ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ edoxaban และ warfarin ในผู้ป่วยที่มีการผ่าตัด bioprosthetic valve replacement ผลการศึกษาพบว่า edoxaban และ warfarin ไม่แตกต่างกันในการลด stroke/systemic embolism และการเกิด major bleeding จึงสรุปได้ว่า edoxaban มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า warfarin ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ warfarin post-op (per CVT) หลังจากนั้น 1 เดือน INR 1.74, 2 เดือน INR 1.82, 3 เดือน INR 1.68 จากนั้น off warfarin per CVT และหลังจากนั้น 2 ปีครึ่ง ผู้ป่วยยังมีภาวะ AF จึงได้รับ edoxaban และไม่พบการเกิด bleeding หรือ stroke

เอกสารอ้างอิง

- Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.
- Patel MR, et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891.
- Granger CB, et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.
- Giugliano RP, et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-2104.
- Kato ET, et al. Ageing Res Rev. 2019;49:115-124.
- Okumura K, et al. N Engl J Med. 2020;383(18):1735-1745.
- Choi J, et al. Korean Circ J. 2025;55(3):215-227.
- Steffel J, et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(11):1169-1178.
- Boriani G, et al. Thromb Haemost. 2021;121(2):140-149.
- Su X, et al. Am J Kidney Dis. 2021;78(5):678-689.e1.
- Ntaios G, et al. Int J Stroke. 2017;12(6):589-596.
- Zelniker TA, et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;8(6):554-561.
- Cho MS, et al. N Engl J Med. 2024;391(22):2075-2086.
- Kreutz R, et al. Eur Heart J Suppl. 2020;22(Suppl. O):O78-O86.
- Kim D, et al. Eur Heart J. 2019;40(28):2313-2323.
- Lee HJ, et al. Sci Rep. 2023;13(1):2060.
- Osmancik P, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):1-14.
- Wang KL, et al. Stroke. 2015;46(9):2555-2561.
- Lee SR, et al. Stroke. 2019;50(8):2245-2249.
- Chiang CE, et al. JACC Asia. 2022;2(5):519-537.
- Carnicelli AP, et al. Circulation. 2017;135(13):1273-1275.
- Shim CY, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165(1):58-67.e4.
- Izumi C, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2025;18(7):e015108.