

ย่อวารสาร

Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study

Jonathan P Piccini, Valeria Caso, Stuart J Connolly, et al. *Lancet* 2022;399:1383-90

บทนำ

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation นั้นเป็นความผิดปกติที่พบบ่อยซึ่งคาดว่าผู้ป่วยโรคนี้มากถึง 33 ล้านคนทั่วโลก ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะอัมพาตจากลิ่มเลือดอุดตันหรือลิ่มเลือดอุดตันในอวัยวะต่างๆ อันเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้ ในปัจจุบันการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในแนวทางการรักษาปัจจุบันของต่างประเทศแนะนำให้ใช้ยาชนิดแรกเป็นกลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ไม่ได้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของวิตามินเค (Direct-acting oral anticoagulant, DOACs) เนื่องจากมีข้อมูลว่าปลอดภัยมากกว่าและมีประสิทธิภาพไม่ต่างกับยาแอสไพรีน (Warfarin)

ยา asundexian (BAY 243334) เป็นยารับประทานที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง activated coagulation factor XI(FXIa) ทำให้ยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดได้

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 2 ในการเปรียบเทียบขนาดยา 2 ขนาดของยา asundexian กับยา apixaban ขนาดมาตรฐาน โดยการศึกษาดำเนินการวิจัยในประเทศกลุ่มยุโรป แคนาดา และญี่ปุ่น

ผู้ป่วยที่สามารถเข้าร่วมงานวิจัยคือผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 45 ปีที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่มีคะแนน CHA₂DS₂-VASc ตั้งแต่ 2 ในเพศชาย และตั้งแต่ 3 ในเพศหญิง และผู้ป่วยเหล่านี้จะต้องไม่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดรับประทานในปัจจุบัน หรือกำลังรับประทานยาในกลุ่ม DOACs อยู่และมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ มีภาวะเลือดออกที่สำคัญใน 1 ปี หรือค่าการทำงานของไตลดลงเหลือ 30-50 มล./นาที หรือรับประทานแอสไพรีนร่วมด้วย หลังจากนั้นจะทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1:1 กล่าวคือ กลุ่มที่ 1 ได้รับ asundexian รับประทาน 20 มก. วันละหนึ่งครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รับ asundexian

รับประทาน 50 มก. วันละหนึ่งครั้ง และกลุ่มที่ 3 ได้รับ apixaban รับประทาน 5 มก. วันละสองครั้ง หรือ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้งถ้าหากอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป หรือน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กก. ขึ้นไป (เป็นการเขียนตามงานวิจัยต้นฉบับ แต่หากพิจารณาจากงานวิจัยอื่นรวมถึงการใช้จริงในเวชปฏิบัติจะปรับลดขนาดยาเมื่อน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กก.ลงไป) หรือค่าของเสีย creatinine ในเลือดมากตั้งแต่ 1.5 มก./ดล. วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้คือศึกษาอัตราการเกิดเลือดออกชนิด major bleeding หรือ clinically relevant non-major bleeding วัตถุประสงค์รองคือภาวะเลือดออกรวมทุกชนิดรวมกัน แต่ในส่วนของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในการศึกษานี้จะยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่เนื่องจากจำนวนตัวอย่างไม่ได้คำนวณมาเพื่อวัตถุประสงค์นี้

ผลการศึกษา

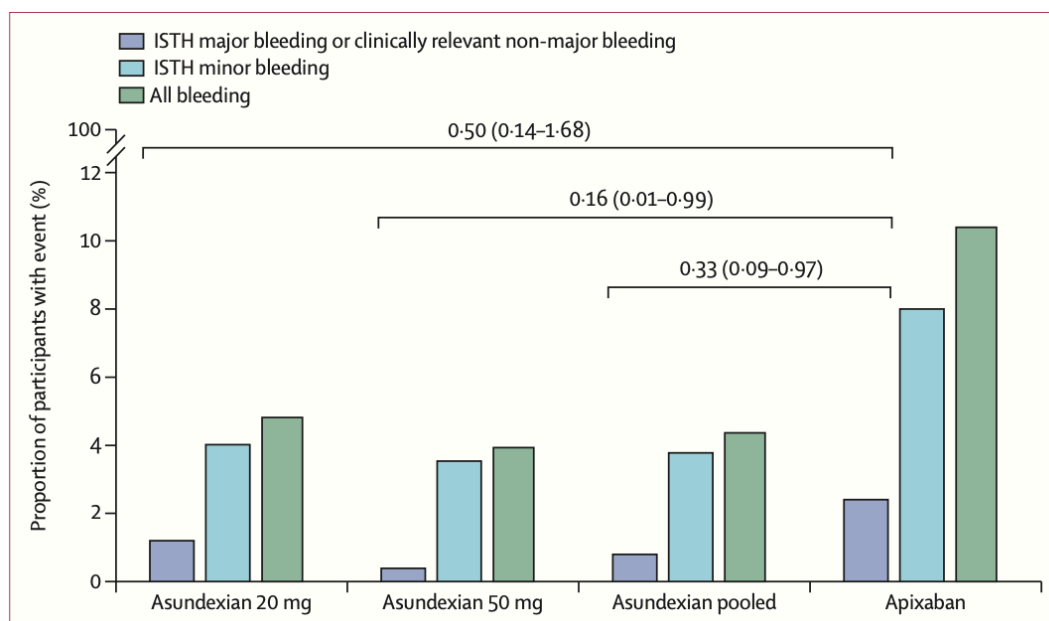
การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยถึงขึ้นตอนการสุ่ม 755 คน อายุเฉลี่ยคือ 73.7 ปี เคยรับประทานยา DOACs ร้อยละ 28.6 และมีคะแนน CHA₂DS₂-VASc เฉลี่ย 3.9 คะแนน (Table 1)

หลังรับประทานยา asundexian 4 สัปดาห์ พบว่าขนาดยาที่ 50 มก. สามารถลดการทำงานของ FXIa ได้ไม่แตกต่างกับขนาด 20 มก. มากนัก โดยเมื่อวิเคราะห์ค่าการลดระดับการทำงานของ FXIa ในช่วงที่ยาอยู่ในระดับสูงสุดและต่ำสุดนั้น ในกลุ่มที่ได้ยาขนาด 20 มก. มีระดับ FXIa ลดลงร้อยละ 90 และ 81 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มที่ได้ยาขนาด 50 มก. มีระดับ FXIa ลดลงร้อยละ 94 และ 92 ตามลำดับ ในส่วนของการเกิดภาวะเลือดออกชนิด major bleeding หรือ clinically relevant non-major bleeding นั้นพบภาวะดังกล่าว 3 คนในกลุ่มที่ได้ยาขนาด 20 มก. และ 1 คนในกลุ่มที่ได้ยา 50 มก. ขณะที่ในกลุ่มที่รับประทาน apixaban พบ 6 คน เมื่อนำมาวิเคราะห์สัดส่วนการเกิดเลือดออกชนิด major bleeding หรือ clinically relevant non-major bleeding พบว่าเมื่อเทียบ asundexian ขนาด 20 มก. กับ apixaban เกิดภาวะดังกล่าวในสัดส่วน 0.5 (ค่าความเชื่อมั่นที่ 90% คือ 0.14-1.68) และในกลุ่ม

Table 1 รายละเอียดพื้นฐานผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มการรักษา

	Asundexian 20 mg (n=251)	Asundexian 50 mg (n=254)	Apixaban (n=250)	Asundexian total (n=505)	Total (n=755)
Age, years	73.6 (8.0)	73.1 (8.5)	74.3 (8.3)	73.4 (8.2)	73.7 (8.3)
Age group, years					
<65	33 (13%)	43 (17%)	34 (13%)	76 (15%)	110 (15%)
65-75	100 (40%)	99 (39%)	95 (38%)	199 (39%)	294 (39%)
>75	118 (47%)	112 (44%)	121 (48%)	230 (46%)	351 (46%)
Sex					
Female	103 (41%)	97 (38%)	109 (44%)	200 (40%)	309 (41%)
Male	148 (59%)	157 (62%)	141 (56%)	305 (60%)	446 (59%)
Race					
White	211 (84%)	212 (83%)	209 (84%)	423 (84%)	632 (84%)
Asian	39 (16%)	40 (16%)	40 (16%)	79 (16%)	119 (16%)
Black	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Missing	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Previous DOAC use	109 (43%)	116 (46%)	111 (44%)	225 (45%)	336 (45%)
Aspirin ≤ 100 mg	35 (14%)	33 (13%)	39 (16%)	68 (13%)	107 (14%)
Moderate renal dysfunction*	63 (25%)	76 (30%)	69 (28%)	139 (28%)	208 (28%)
Bleed within 12 months requiring medical attention	20 (8%)	24 (9%)	23 (9%)	44 (9%)	67 (9%)
CHA ₂ DS ₂ -VAsC score	3.9 (1.4)	3.8 (1.3)	4.1 (1.4)	3.9 (1.3)	3.9 (1.3)
CHA ₂ DS ₂ -VAsC score ≤ 3 (men) or ≤ 4 (women)	133 (53%)	138 (54%)	127 (51%)	271 (54%)	398 (53%)
Type of atrial fibrillation					
Paroxysmal	122 (49%)	115 (45%)	117 (47%)	237 (47%)	354 (47%)
Persistent	69 (27%)	70 (28%)	57 (23%)	139 (28%)	196 (26%)
Long-standing persistent	5 (2%)	3 (1%)	8 (3%)	8 (2%)	16 (2%)
Comorbidities					
Hypertension	226 (90%)	227 (89%)	220 (88%)	453 (90%)	673 (89%)
Hyperlipidaemia	142 (57%)	153 (60%)	152 (61%)	295 (58%)	447 (59%)
Heart failure	108 (43%)	107 (42%)	117 (47%)	215 (43%)	332 (44%)
Coronary artery disease	76 (30%)	71 (28%)	85 (34%)	147 (29%)	232 (31%)
Diabetes	83 (33%)	74 (29%)	87 (35%)	157 (31%)	244 (32%)
Chronic kidney disease	55 (22%)	84 (33%)	77 (31%)	139 (28%)	216 (29%)
Percutaneous coronary intervention	38 (15%)	46 (18%)	43 (17%)	84 (17%)	127 (17%)
Myocardial infarction	26 (10%)	41 (16%)	36 (14%)	67 (13%)	103 (14%)
Anaemia	26 (10%)	38 (15%)	26 (10%)	64 (13%)	90 (12%)
Stroke or transient ischaemic attack	22 (9%)	18 (7%)	25 (10%)	40 (8%)	65 (9%)
CABG surgery	22 (9%)	16 (6%)	17 (7%)	38 (8%)	55 (7%)

Data are presented as mean (SD) or n (%). DOAC=direct-acting oral anticoagulant. CABG=coronary-artery bypass graft. *Estimated glomerular filtration rate of 30–50 mL/min per 1.73 m².

**Figure 1** การเกิดภาวะเลือดออกในแต่ละกลุ่มเปรียบเทียบกับ apixaban

asundexian ขนาด 50 มก. กับ apixaban เกิดภาวะดังกล่าวในสัดส่วน 0.16 (ค่าความเชื่อมั่นที่ 90% คือ 0.01-0.99) (Figure 1)

ในส่วนของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตนั้นพบ 2 คนในกลุ่ม asundexian 20 มก. 4 คนในกลุ่ม asundexian 50 มก. และ 3 คนในกลุ่ม apixaban

อภิปราย

จากการศึกษาพบว่าในการใช้ยา asundexian ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ FXIa ทั้งสองขนาดนั้นมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเลือดออกที่น้อยกว่าการใช้ยา apixaban ที่ยับยั้งการทำงานของ FXa ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในอดีตที่มีการศึกษาชนิดอื่นที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ FXIa ก็พบว่ามียาต้านการเกิดเลือดออกที่ต่ำเช่นเดียวกัน เช่นการศึกษา Osocimab, Abelacimab, Milvexian ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า และยังคงสอดคล้องกับข้อมูลในผู้ป่วยที่ขาด Factor XI แต่กำเนิดนั้นพบภาวะเลือดออกค่อนข้างน้อยและไม่รุนแรง

รวมถึงมีอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่น้อยกว่าคนปกติ คาดว่าเนื่องจากการที่ Factor XI ทำหน้าที่ในการขยายขนาดลิ่มเลือดมากกว่าตัวหลักเริ่มต้นในการสร้างลิ่มเลือด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาความปลอดภัยในด้านอัตราการเกิดเลือดออกแต่ยาจะสามารถใช้เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยได้หรือไม่ขึ้นขึ้นกับประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซึ่งต้องรอการศึกษาในอนาคต และหากยา asundexian มีประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกับการรักษามาตรฐานแล้วจะนำมาใช้ในประเทศไทยอาจจะต้องพิจารณาถึงว่าหากเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงถึงแม้จะพบน้อยในงานวิจัยขึ้นมามีจะใช้ยาต้านฤทธิ์ประเภทใด และโรงพยาบาลที่ใกล้ถิ่นที่อยู่ของผู้ป่วยมียาต้านฤทธิ์ดังกล่าวอยู่หรือไม่ร่วมด้วย

นพ.พิสาร พิพิพร

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

