

เล่าเรื่อง Stroke News

นพ.วรุฒม์ สุทธิคันธ์

โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์

Serious Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Using Diltiazem With Apixaban or Rivaroxaban

เป็นเวลากว่า 15 ปีแล้วที่ยากลุ่ม non-vitamin K antagonists (NOACs) หรือ direct oral anticoagulants (DOACs) ได้รับการรับรองให้ใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) และมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติ ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพ การลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะการเกิด bleeding complication นอกจากนี้ยังพบว่า NOACs ยังมีข้อบ่งชี้ในแง่ของ drug interaction ที่น้อยกว่ายาดั้งเดิมอย่าง warfarin อย่างชัดเจน ทำให้มีความสะดวกในการบริหารยามากขึ้น

เรามักพบว่าผู้ป่วย AF มักมีการได้รับยากลุ่มอื่นร่วมด้วยเสมอ รวมไปถึงยากลุ่ม rhythm control และ rate control เช่น non-dihydropyridine calcium channel blocker (CCB), beta blocker ยา verapamil เป็น CCB ที่เป็น P-glycoprotein (P-gp) inhibitor และเป็น weak cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitor จึงมีข้อควรระวังในการใช้ยาดังกล่าวร่วมกับยาอื่นที่ metabolize ผ่าน enzyme ดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ข้อมูล pharmacokinetics, pharmacodynamics ของยา dabigatran จึงมีคำแนะนำให้ใช้ยา dabigatran ขนาด 110 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งในกรณีที่มีการใช้ยาร่วมกับยา verapamil ถึงแม้ว่าในงานวิจัยของยา dabigatran (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy หรือ RE-LY) จะไม่ได้มีการระบุข้อบ่งชี้ดังกล่าว เช่นเดียวกับในหลายๆ guideline ที่แนะนำให้ระมัดระวังในการใช้ยา verapamil ร่วมกับยากลุ่ม direct factor Xa inhibitor อย่าง edoxaban, rivaroxaban ในส่วนของยา diltiazem ที่มีคุณสมบัติ strong CYP3A4 inhibitor และ weak P-gp inhibitor ปัจจุบันไม่ได้มีคำแนะนำชัดเจนในผู้ป่วยรายที่มีความ

จำเป็นต้องได้รับยานี้ร่วมกับยากลุ่ม NOAC แม้ว่า จะมีความเป็นไปได้ว่าการใช้ยา diltiazem ร่วมกับยา NOAC โดยเฉพาะอย่างยิ่ง apixaban และ rivaroxaban อาจทำให้เกิดภาวะ overanticoagulation เนื่องจากยาดังกล่าวมีการ metabolize ผ่าน CYP3A4 ประมาณ 25% และ 18% ตามลำดับ ยกตัวอย่างเช่น EHRA guideline 2021 ระบุว่า การให้ยา diltiazem ร่วมกับยา NOAC 2 ตัวดังกล่าว ไม่มีความจำเป็นต้องลดขนาดยา และไม่น่าจะมี drug interaction ต่อกันอย่างมีนัยสำคัญในทางเวชปฏิบัติ

ล่าสุดมีงานวิจัยตีพิมพ์ลงวารสาร Journal of American Medical Association (JAMA) เมื่อเดือนพฤษภาคมที่ผ่านมา เป็น hypothetical target retrospective cohort study เก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย atrial fibrillation รวบรวม 204,155 ราย ที่ได้รับการเริ่มยา apixaban หรือ rivaroxaban ใหม่ในช่วงปี 2012–2020 และมีการสั่งจ่ายยา diltiazem (53,275 ราย) หรือ metoprolol (150,880 ราย) ระหว่างช่วงเวลาดังกล่าว โดยไม่ได้การได้รับยา rate control อื่นๆ ในช่วง 1 ปีก่อน จุดประสงค์หลักคือการวิเคราะห์ในเรื่องของการเกิด bleeding complication (primary composite outcome: bleeding-related hospitalization and death with recent bleeding)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาส่วนมากเป็นคนขาวมีอายุเฉลี่ย 76.9 ปี CHA2DS2VASc, HASBLED score เฉลี่ย 4.3 และ 3 ตามลำดับ, 33.4% ได้รับยา rivaroxaban, 78.5% ได้รับ full-dose NOAC (apixaban 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ rivaroxaban 20 มิลลิกรัมวันละครั้ง), 45% มีข้อบ่งชี้ในการได้ low-dose aspirin ร่วมด้วย

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา diltiazem มีแนวโน้มที่จะได้รับการเริ่มยา rate-control ภายใน 30 วันหลังเริ่มยาละลายลิ่มเลือดเร็วกว่า, มีสัดส่วนของเพศหญิงมากกว่า, มีโรคร่วมเป็น chronic obstructive pulmonary disease (COPD), มีการใช้ home oxygen มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoprolol ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา metoprolol มีแนวโน้มที่จะมีโรคร่วมเป็น

myocardial infarction, เคยได้รับการทำ coronary revascularization และมีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ diltiazem งานวิจัยนี้จึงได้มีการวิเคราะห์ทางสถิติแบบ propensity score ร่วมด้วยเพื่อลดปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อการเปรียบเทียบและแปลผล

ผลจากการรวบรวมข้อมูลพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา diltiazem นั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิด primary composite outcome สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoprolol ร่วมกับยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [HR 1.21 (95% CI, 1.13–1.29)] โดยอุบัติการณ์จะเกิดสูงชัดเจนในช่วง 180 วันแรก นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับยา diltiazem ขนาดที่เกิน 120 มิลลิกรัมต่อวัน, มี baseline HASBLED ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 4, คนไข้ที่ได้รับยารivaroxaban มีแนวโน้มที่จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดทั้ง bleeding-related hospitalization และ death with recent bleeding สูงขึ้นไปด้วย

จากข้อมูลดังกล่าวจึงดูเหมือนเป็นไปได้ว่าการใช้ยา diltiazem ร่วมกับยา NOACs อย่าง rivaroxaban และ apixaban อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด serious bleeding เมื่อเทียบกับการใช้ metoprolol ร่วมกับ rivaroxaban หรือ apixaban ทั้งนี้ความเสี่ยงมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีการใช้ยา diltiazem ที่ขนาดสูงเกิน 120 มิลลิกรัมต่อวัน

เป็นที่ทราบกันดีว่ายากลุ่ม NOACs จะมีข้อดีกว่ายาโบราณอย่าง warfarin ตามที่ได้เกริ่นนำข้างต้น แต่ก็ยังอาจมีข้อจำกัดในหลายอย่าง ซึ่งรวมถึงข้อมูลเชิง

ประจักษ์ในแง่ของ drug interaction ต่อยาอื่น การเจาะตรวจประเมินระดับยา ทั้งนี้ในเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการใช้ยา NOACs ของผู้เขียน มักจะเน้นย้ำในเรื่องของการเลือกปรับขนาดยา NOACs ที่ถูกต้อง, การเลี่ยงการใช้ยาร่วมที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด drug interaction ต่อยา NOACs, หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าว อาจพิจารณาเลือกใช้ยา NOACs ตัวอื่นที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด drug interaction น้อยกว่า หรืออาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มอื่น, รวมถึงคอยติดตามงานวิจัยหรือ guideline ใหม่ ๆ ที่อาจมีข้อมูลเกี่ยวกับยา NOACs มากขึ้นในอนาคต

Reference

1. Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Serious Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Using Diltiazem With Apixaban or Rivaroxaban. JAMA. 2024 May 14;331(18):1565–75.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
3. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612–76.

ตารางที่ 1. แสดงผลการศึกษา primary and secondary outcomes ของงานวิจัย

Outcome	Adjusted analysis		Hazard ratio (95% CI)
	Rate, per 1000 person-year		
	Diltiazem	Metoprolol	
Primary composite outcome			
Serious bleeding	60.3	49.7	1.21 (1.13–1.29)
Bleeding-related hospitalization	44.8	36.6	1.22 (1.13–1.31)
Intracranial or fatal extracranial	7.9	7.4	1.07 (0.89–1.28)

ภาพที่ 1. แสดงความเสี่ยงการเกิด bleeding outcome ในผู้ป่วยที่ได้รับยา diltiazem ในขนาดไม่เกิน 120 mg ต่อวันและมากกว่า 120 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา apixaban หรือ rivaroxaban

