

บทสรุปโครงการ

1. ชื่อโครงการ (ชื่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

การศึกษาระดับยาอะพิซาแบนในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะหัวใจสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ

Apixaban level in among Thai patients with non valvular atrial fibrillation

2. สาขาวิชาที่ทำการวิจัย

โรคหัวใจและหลอดเลือด

3. ผู้วิจัยผู้วิจัยร่วมและที่ปรึกษา

ภก.สุธีร์ ลิ้มเจริญ ตำแหน่ง ผู้วิจัยหลัก

ร้อยตรี นพ. ศราวุธ ลิ้มประเสริฐ ตำแหน่ง ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ภญ.รศ.ดร. พรวัลย์ บุญเมือง ตำแหน่ง ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ภก.รศ.ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา ตำแหน่ง ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ภก.ผศ.ดร. ปิยรัตน์ พิมพ์สี ตำแหน่ง ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

4. ปีงบประมาณที่ทำการวิจัย

ปีงบประมาณ 2563 ได้รับการสนับสนุนโดยมูลนิธิอาจารย์เกษม ปังศรีวงศ์

5. สถานที่ทำการวิจัย

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

6. ความสำคัญของปัญหาที่จะทำการวิจัย

ปัจจุบันยาอะพิซาแบน (apixaban) ถูกนำมาใช้เพิ่มขึ้นในประเทศไทย เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจไมทรัลตีบ ในระดับรุนแรงปานกลางหรือรุนแรงมาก และไม่ได้ใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (non valvular atrial fibrillation; NVAf) เนื่องจากยามีประสิทธิภาพในการลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้มากกว่ายาอาร์พาริน (warfarin) รวมทั้งทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้น้อยกว่า มีบางการศึกษาพบว่าระดับยาที่มีความแปร

ผันในแต่ละบุคคลค่อนข้างสูง และระดับยาที่ต่ำอาจจะทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic event) นอกจากนี้จากการศึกษาข้อมูลการใช้จริงพบการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (Major bleeding) ได้สูงกว่าการศึกษาทางคลินิก อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดสำคัญของการใช้ยา apixaban ในประเทศไทย คือ ยังไม่มียา andexanet alfa ซึ่งเป็นยาต้านฤทธิ์ที่จำเพาะเจาะจงของยา apixaban ดังนั้นการจัดการกับภาวะเลือดออกจากการใช้ยาดังกล่าวจึงคงเป็นการรักษาตามอาการ การให้เลือด หรือผลิตภัณฑ์จากเลือดทดแทน รวมทั้งการติดตามระดับยาในเลือดก็ยังเป็นข้อจำกัดประการหนึ่ง เนื่องจากยังไม่สามารถเจาะวัดระดับยาได้ในทุกโรงพยาบาล และการตรวจมีราคาค่อนข้างสูง

ปัจจุบันข้อมูลและหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับการศึกษาระดับยา apixaban และปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับยาในพลาสมา ส่วนใหญ่ทำในกลุ่มคนขาวคอเคเซียน และบางส่วนทำในชาวญี่ปุ่น ซึ่งอาจมีลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพยา และตัวนำส่งยา apixaban ที่แตกต่างจากผู้ป่วยชาวไทย ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความตั้งใจที่จะศึกษาเกี่ยวกับระดับยาสูงสุด และระดับยาต่ำสุดของยา apixaban ในผู้ป่วยชาวไทย รวมทั้งปัจจัยที่อาจส่งผลต่อระดับยา รวมทั้งความสัมพันธ์ของระดับยา apixaban ในพลาสมากับระดับ Anti-factor Xa โดยใช้วิธีการสอบวิเคราะห์ของ LMWH เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับการใช้ยาประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา apixaban เบื้องต้นในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องทำหัตถการ หรือเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจากการใช้ยา

7. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาระดับยาที่ 3 ชั่วโมงและระดับยาต่ำสุดของยา apixaban ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจชาวไทย

วัตถุประสงค์รอง

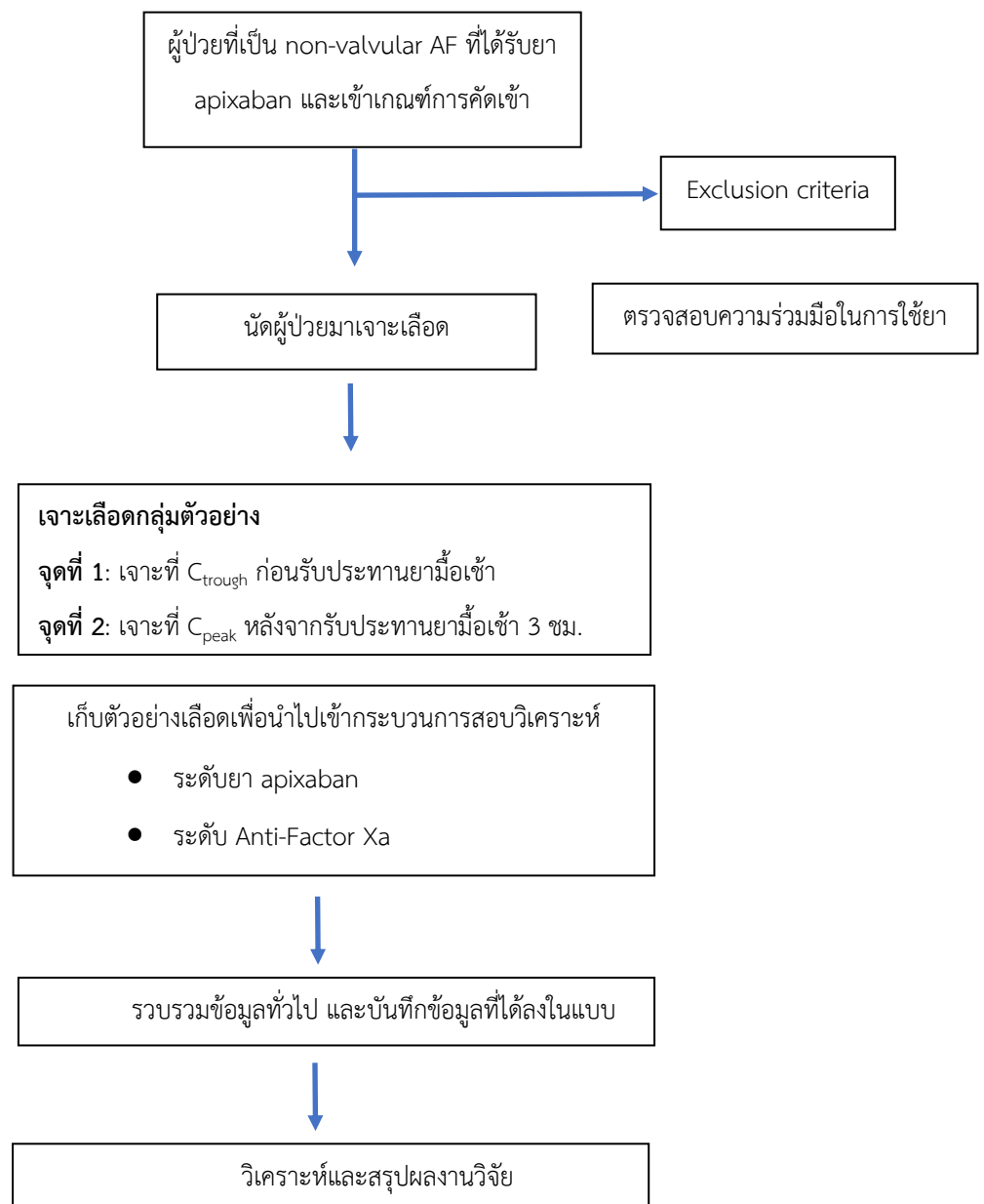
- เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยา apixaban ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจชาวไทย
- เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยา apixaban ในพลาสมากับระดับ Anti-factor Xa โดยใช้หลักการ Chromogenic assay

8. ประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย

- เพื่อนำข้อมูลระดับยาและปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับยาในพลาสมาไปประยุกต์ใช้เป็นแนวทางสำหรับพิจารณาการใช้ยา รวมถึงความปลอดภัยจากการใช้ยา apixaban ที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชาวไทย

- ในกรณีที่ anti-factor Xa สัมพันธ์กับระดับยา apixaban ในพลาสมา จะสามารถนำผลดังกล่าวมาประยุกต์ใช้เป็นแนวทางเบื้องต้นสำหรับการติดตาม และประเมินความปลอดภัย กรณีที่ไม่สามารถตรวจวัดระดับยา apixaban ในพลาสมาได้โดยตรง
- เพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา apixaban โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ระดับยา apixaban เพิ่มขึ้น

9. วิธีดำเนินการวิจัย



แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

บทคัดย่อ

การฝึกอบรมเภสัชกรประจำบ้านเภสัชกรรมโรคหัวใจ

คำสำคัญ: อะพิซาแบน, โรคหัวใจล้มเหลว, ระดับยาในพลาสมา, Anti-Factor Xa

สุธีร์ ลิ้มเจริญ: การศึกษาระดับยาอะพิซาแบนในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ

ยาอะพิซาแบนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ปัจจุบันมีข้อมูลว่าระดับยาอะพิซาแบนในพลาสมาสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออก และการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับยาอะพิซาแบนที่ระดับยาคงที่ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจชาวไทย และปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยา รวมทั้งความสัมพันธ์ของระดับยาอะพิซาแบนในพลาสมา กับระดับ Anti-Factor Xa ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยมีรูปแบบการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 71 ราย ผลการศึกษาพบว่า ระดับยาอะพิซาแบนในพลาสมามีค่ามัธยฐาน 112.79 และ 185.62 มก./ลิตร ที่ระดับยาต่ำสุด (C_{trough}) และระดับยาสูงสุด (C_{peak}) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาอะพิซาแบนในพลาสมาอยู่ในช่วงระดับยาคาดหวัง ทั้งการใช้ยาในขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง และ 2.5 มก. วันละสองครั้ง โดยระดับยาในพลาสมาจากการใช้ยาทั้งสองขนาดไม่แตกต่างกัน ทั้ง C_{trough} (p -value=0.791) และ C_{peak} (p -value=0.159) ทั้งนี้ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ C_{trough} ได้แก่ ค่าครีเอตินีคลีแลนซ์ การได้รับยาร่วมที่มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A /P-gp และขนาดยา (p -value<0.001, R^2 =0.301) ส่วนปัจจัยที่สัมพันธ์กับ C_{peak} ได้แก่ ค่าครีเอตินีคลีแลนซ์ และขนาดยา (p -value = 0.002, R^2 = 0.134) เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง Anti-Factor Xa ด้วยการสอบเทียบ LMWH กับระดับยาอะพิซาแบนในพลาสมาในรูปแบบ Natural logarithm พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างสูงแบบเส้นตรง (p -value<0.001, R^2 =0.910) สรุปได้ว่าผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ที่ได้รับยาอะพิซาแบนในขนาดที่เหมาะสมจะมีระดับยาอะพิซาแบนในพลาสมาอยู่ในช่วงระดับยาคาดหวัง รวมถึงการตรวจระดับ Anti-Factor Xa ด้วยการสอบเทียบ LMWH อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง โดยเฉพาะกรณีที่ไม่สามารถตรวจวัดระดับยาอะพิซาแบนได้

วันที่	พุธ	พฤหัสบดี	ศุกร์	เสาร์	อาทิตย์	จันทร์	อังคาร
เข้า	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
เย็น	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

*หลังจากเจาะเลือดครั้งแรกจึงรับประทานยาเมื่อเช้าที่โรงพยาบาล

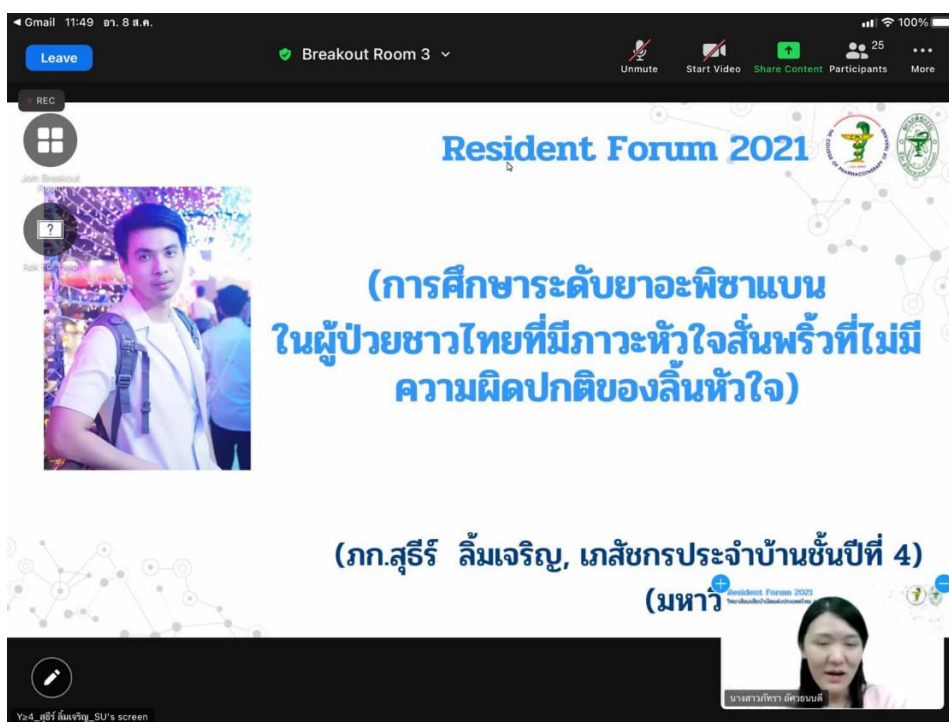
แผนภาพที่ 2 บัตรรับประทานยาที่ออกให้ผู้ป่วยบันทึก 1 สัปดาห์ก่อนถึงวันนัดเจาะเลือด
(ที่มารูป: สุธีร์ ลิ้มเจริญ, 2564)



แผนภาพที่ 3 ตัวอย่าง sodium citrate tube และพลาสติกที่ถูกปั่นแยกเพื่อนำไปเก็บรักษาที่ตู้แช่แข็ง
อุณหภูมิต่ำ -20 องศาเซลเซียส (ที่มารูป : สุธีร์ ลิ้มเจริญ, 2564)



แผนภาพที่ 4 การเตรียมพลาสมาลง well เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ระดับยา apixaban และระดับ Anti-Factor Xa (ที่มารูป : สุธีร์ ลิ้มเจริญ, 2564)



แผนภาพที่ 5 งานประชุมเภสัชกรประจำบ้าน ประจำปี 2565 (ที่มารูป : สุธีร์ ลิ้มเจริญ, 2565)



Acknowledgments

The authors acknowledge the support provided by **Faculty of Pharmacy, Silpakorn University** together with **Dr.Kasem Pangsrivongse foundation**, for funding were used to conduct this study.

The authors also acknowledge Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, **Phramongkutklo Hospital** and laboratory support from the **Division of Hematology**, Department of Internal Medicine, Phramongkutklo Hospital.



68

แผนภาพที่ 6 สอบป้องกันวิทยานิพนธ์ ประจำปี 2565
(ที่มารูป : สุธีร์ ลิ้มเจริญ, 2565)

10. งบประมาณในการวิจัย

แหล่งทุน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

จำแนกรายละเอียดของงบประมาณ ดังนี้

รายการ	งบประมาณตลอดโครงการ (บาท)
--------	------------------------------

รายการ	งบประมาณตลอดโครงการ (บาท)
1) ค่าตอบแทน	
- ค่าตอบแทนพยาบาลในการเก็บตัวอย่างเลือด 100 บาท/ จุด จำนวน 2 จุด x 140 คน	28,000
- ค่าเดินทางของกลุ่มตัวอย่าง 100 บาท/คน	14,000
2) ค่าใช้สอย	
- ค่าจัดพิมพ์รายงาน	1,000
- ค่าถ่ายสำเนารายงานพร้อมเข้าปก-เย็บเล่มรายงาน	1,000
3) ค่าวัสดุ	
วัสดุอุปกรณ์สำหรับเก็บตัวอย่างเลือด	
- เข็มและไซริงจ์ ขนาด 21 หรือ 22	1,000
- หรือ เข็มสองปลายและ Holder	
- เข็มเปิดเส้น iv catheter และสายหล่อน้ำเกลือ	1,000
- สำลีและแอลกอฮอล์ฆ่าเชื้อโรค	1,000
- พลาสเตอร์ยาและ Transpore [®] (1")	1,000
- ชุดถาดรองตัวอย่างสำหรับเก็บเลือด	1,000
วัสดุอุปกรณ์ในการวิเคราะห์ปริมาณยาในเลือด	
- ค่าถุงมือ disposable glove	1,000
- ค่าขวดแก้วสำหรับใส่ของเสียจากเลือดที่ปั่น	500
- หลอด citrate tube ในการเก็บตัวอย่างเลือด	1,500
- หลอด plastic tube ในการเก็บตัวอย่างแช่แข็ง	5,000

รายการ	งบประมาณตลอดโครงการ (บาท)
- กล้องเก็บความเย็นและเทอร์มอมิเตอร์	1,000
4) ค่าส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
- ค่าส่งตรวจระดับยา apixaban	90,000
- ค่าส่งตรวจ Anti-factor Xa	
รวมทั้งหมด	148,000

รวมทั้งหมด (ตัวหนังสือ) หนึ่งแสนสี่หมื่นแปดพันบาทถ้วน

11. สรุปผลการดำเนินการ

โครงการวิจัยแล้วเสร็จ นับตั้งแต่เริ่มต้น จนกระทั่งตีพิมพ์วารสารนานาชาติ เป็นระยะเวลาประมาณ 3 ปี ได้ข้อมูลการใช้ยาอะพิซาแบนในกลุ่มประชากรคนไทย ไว้สำหรับการดูแลเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยา ทั้งนี้ได้แนบบทความวิจัยที่ถูกต้องตีพิมพ์มาประกอบบทสรุปโครงการ และขอขอบคุณ มุลินธิอาจารย์เกษม ปังศรีวงศ์ ที่สนับสนุนเงินทุนหลักในการศึกษาวิจัย ที่ทำให้เภสัชกรประจำบ้านสุธีร์ ลี้มเจริญ ได้จบการศึกษา หลักสูตร วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชบำบัด

Article

Do Apixaban Plasma Levels Relate to Bleeding? The Clinical Outcomes and Predictive Factors for Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation

Sutee Limcharoen ^{1,2}, Manat Pongchaidecha ³, Piyarat Pimsi ³, Sarawuth Limprasert ⁴, Juthathip Suphanklang ³, Weerayuth Saelim ³ , Wichai Santimaleeworagun ³ and Pornwalai Boonmuang ^{3,*}

¹ Department of Pharmacy, Vajira Hospital, Bangkok 10300, Thailand

² The College of Pharmacotherapy of Thailand, Nonthaburi 11000, Thailand

³ Department of Pharmaceutical Care, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

⁴ Division of Cardiology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok 10400, Thailand

* Correspondence: boonmuang_p@su.ac.th

Abstract: Apixaban can significantly prevent stroke events in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), as can be observed from the large, randomized, controlled trial conducted in the present study. However, the real-world evidence of bleeding events related to the apixaban plasma levels in Asian populations is limited. This study aimed to investigate the apixaban plasma levels and clinical outcomes among NVAF patients receiving apixaban, including determining the risk factors associated with bleeding during routine care. Seventy-one patients were included in the study. The median values were 112.79 (5–95th percentiles: 68.69–207.8) µg/L and 185.62



check for updates

Author Contributions: Conceptualization: S.L. (Sutee Limcharoen), M.P., P.P., S.L. (Sarawuth Limprasert), J.S., and P.B.; methodology: S.L. (Sutee Limcharoen), M.P., P.P., S.L. (Sarawuth Limprasert), J.S., and P.B.; formal analysis: S.L. (Sutee Limcharoen), M.P., P.P., S.L. (Sarawuth Limprasert), J.S., and P.B.; investigation: S.L. (Sutee Limcharoen), J.S., W.S. (Weerayuth Saelim), and P.B.; writing—original draft preparation: S.L. (Sutee Limcharoen) and P.B.; writing—review and editing: S.L. (Sutee Limcharoen), S.L. (Sarawuth Limprasert), J.S., W.S. (Wichai Santimaleeworagun), and P.B.; funding acquisition: S.L. (Sutee Limcharoen) and P.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Doctor Kasem Pangsrivongse Foundation, Thailand, grant no. 02-001-64.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the institutional review board of the Royal Thai Army Medical Department and Phramongkutklao Hospital (approval no. Q021h/63 on 23 December 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

