



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาเทรน

Safety monitoring in patients using dabigatran

โดย

นสภ. มีสุข	ภักดีคง	รหัสนิสิต	56210051
นสภ. ทิทัมพร	ศิวะพรพิทักษ์	รหัสนิสิต	56210080
นสภ. พันธिता	แสงรัมย์	รหัสนิสิต	56210092
นสภ. นนทพร	ธีรกุลพจน์	รหัสนิสิต	56210160

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต

ปีการศึกษา 2560

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาเทรน

Safety monitoring in patients using dabigatran

โดย

นสภ.	มีสุข	ภักดีคง	รหัสนิสิต	56210051
นสภ.	ทิทัมพร	ศิวะพรพิทักษ์	รหัสนิสิต	56210080
นสภ.	พัฒนิตา	แสงรัมย์	รหัสนิสิต	56210092
นสภ.	นนทพร	ธีรกุลพจน์	รหัสนิสิต	56210160

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต

ปีการศึกษา 2560

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ยาดาบิกาเทรน (Dabigatran) เป็นยาในกลุ่ม New oral anticoagulants (NOAC) เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Deep venous thrombosis; DVT) ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Systemic embolism) ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism) ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดในสมอง (Stroke) ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกเข่าและสะโพก (Postoperative deep vein thrombosis) และในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (Non-valvular atrial fibrillation) จากงานวิจัย RE-LY trial พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran 110 mg พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran 110 mg นั้นจะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิด Major bleed 2.87 % ต่อปี Life-threatening 1.24 % ต่อปี Intracranial bleed 0.23 % ต่อปี Gastrointestinal bleed 1.15 % ต่อปี และ Dyspepsia 11.8 % ต่อปี

แต่ถึงอย่างไรก็ตาม Dabigatran ในประเทศไทยยังถือเป็นยาใหม่ที่เพิ่งมีการใช้ในโรงพยาบาล ทำให้ต้องมีความระมัดระวังในการใช้ยา รวมถึงยานี้เป็นยานอกบัญชียาหลักทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยา ซึ่งจากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran เกิดขึ้น เพราะฉะนั้นคณะผู้จัดทำจึงทำการสำรวจอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran โดยทำการประเมินจากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาลชลบุรี โดยคณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า งานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์เป็นตัวช่วยในการตัดสินใจใช้ยาอย่างเหมาะสมและมีประโยชน์ต่อผู้สนใจ Dabigatran ไม่มากก็น้อย

หากมีข้อผิดพลาดประการใดคณะผู้จัดทำขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

22 พฤษภาคม พ.ศ.2560

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ปีการศึกษา 2560

เรื่อง การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาเทรน

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. มีสุข	ภักดีคง	รหัสนิสิต	56210051
2. นสภ. ทิทัมพร	ศิวะพรพิทักษ์	รหัสนิสิต	56210080
3. นสภ. พัฒนิตา	แสงรัมย์	รหัสนิสิต	56210092
4. นสภ. นนทพร	ธีรกุลพจน์	รหัสนิสิต	56210160

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.อ.สุทธิพงษ์	ศรีทรงชัย	(ที่ปรึกษาหลัก)
2. ภก.อ.วิสิทธิพงษ์	อ่อนสมบัติ	(ที่ปรึกษาร่วม)
3. ภก.อ.วัชรพงศ์	พริกสี	(ที่ปรึกษาร่วม โรงพยาบาลชลบุรี)
4. ภญ.อ.สุพิชา	อินทรชุนนุ	(ที่ปรึกษาร่วม โรงพยาบาลชลบุรี)

บทคัดย่อ

ยาดาบิกาเทรน (Dabigatran) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ New Oral Anticoagulants (NOAC) ซึ่งในประเทศไทยยังถือเป็นยาใหม่ที่เพิ่งมีการใช้ในโรงพยาบาลทำให้ต้องมีความระมัดระวังในการใช้ยา จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาเทรน (Dabigatran) เกิดขึ้น คณะผู้จัดทำจึงทำการสำรวจอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาเทรน (Dabigatran) ผู้วิจัยได้ทบทวนข้อมูลย้อนหลังเชิงพรรณนาจากผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาดาบิกาเทรน (Dabigatran) ขนาด 110 mg วันละ 2 ครั้งทั้งหมด 42 รายเป็นระยะเวลาประมาณ 1 ปี จากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลชลบุรี โดยผลลัพธ์หลักคือผู้ป่วยมีการหยุดยาหรือมีรายงานใน The International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD10) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาเทรน (Dabigatran) พบว่าในกลุ่มประชากรทั้งหมดมีผู้ป่วย 13 ราย (คิดเป็น 30.95 %) ที่หยุดใช้ยา และผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 7 ราย (16.67 %) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ กระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) และกลุ่มอาการทางเดินอาหารส่วนบน (dyspepsia) ซึ่งมีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างละ 2 ราย (4.76 %) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ คือ ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal haemorrhage) ภาวะหูอื้อ (tinnitus) และอาการเลือดกำเดาไหล (nose bleed) ซึ่งมีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างละ 1 ราย (2.38 %)

โดยสรุปยาดาบิกาเทรน (Dabigatran) มีการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดได้แก่ กระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) และกลุ่มอาการทางเดินอาหารส่วนบน (dyspepsia) ซึ่งข้อมูลนี้สามารถเป็นตัวช่วยในการตัดสินใจในการใช้ยาอย่างเหมาะสม

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2017

Safety Monitoring in Patients Using Dabigatran

By

1. Mr. Meesuk	Pukdeekong	ID	56210051
2. Ms. Thithamporn	Sivapornpitak	ID	56210080
3. Ms. Pannita	Sangratsamee	ID	56210092
4. Ms. Nontaporn	Teerakulphotjane	ID	56210160

Advisor :

1. Mr. Sutthipong	Srisongchai
2. Mr. Wisitipong	Onsombat
3. Mr. Watcharapong	Priksri
4. Ms. Supicha	Intarachumnum

ABSTRACT

Background And Methods Dabigatran is one of New Oral Anticoagulants (NOAC). It is just recently introduced for hospital use in Thailand, therefore this drug should be used with cautions. Previous studies have demonstrated Dabigatran-related undesirable effects. Our research group investigated incidence of side effects due to Dabigatran using 1 year retrospective descriptive study design in 42 outpatients who receive Dabigatran 110 mg twice daily. Data was collected from computerized database from Chonburi Hospital, Thailand. Primary endpoints are discontinuation of Dabigatran or The International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD10) related to Dabigatran's side effects.

Results Thirteen patients (30.95 %) discontinued dabigatran and 7 patients (16.67 %) experienced side effects. Most common side effects found were gastritis and dyspepsia (2 patients each or 4.76 %). Other side effects found were major bleeding (gastrointestinal bleeding), tinnitus and minor bleeding (nose bleeding), in which 1 patient (2.38 %) experienced each side effect.

Summary Common adverse effects of Dabigatran are gastritis and dyspepsia. This information can help healthcare professionals to make rational decision of drug choice suitable for each patient.

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี 2560 เรื่องการติดตามความปลอดภัยจากการ
ใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาเทรน เพื่อสำรวจอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก
การใช้ยา ซึ่งโครงการวิจัยนี้สามารถประสบความสำเร็จลงได้ เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์จาก
ภก.อ.สุทธิพงษ์ ศรีทองชัย อาจารย์ที่ปรึกษา ภก.อ.วิสิทธิ์พงษ์ อ่อนสมบัติ ภก.อ.วัชรพงศ์ พริกสี
และ ภญ.อ.สุพิชา อินทรชุนนุม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้คำปรึกษาในการดำเนินงานวิจัยรวมไป
ถึงโรงพยาบาลชลบุรีที่เป็นแหล่งในการเก็บข้อมูลในการดำเนินงานวิจัยครั้งนี้จนโครงการวิจัย
ประสบความสำเร็จไปได้ด้วยดี ทั้งนี้ทางคณะผู้วิจัยต้องขอขอบพระคุณผู้ที่ให้การสนับสนุนและ
ความช่วยเหลืออย่างสุดซึ้งมา ณ ที่นี้

คณะผู้วิจัย

22 พฤศจิกายน พ.ศ.2560

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	๗
บทคัดย่อ	๘
กิตติกรรมประกาศ	๙
บทที่ 1 บทนำ	1
-ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
-วัตถุประสงค์การวิจัย	5
-กรอบแนวคิดการวิจัย	5
-สมมติฐานการวิจัย	5
-ขอบเขตการวิจัยเบื้องต้น	5
-ข้อจำกัดในงานวิจัย	6
-นิยามศัพท์เฉพาะ	6
-ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	9
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	10
-ดาบิกาแพน	10
-ข้อมูลทั่วไปจากการใช้ยา	11
-กลไกการออกฤทธิ์ของยา	14
-เภสัชจลนศาสตร์	14
-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	16
-การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา	19
-การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา	20
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	22
-รูปแบบการวิจัย	22
-ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	22

-ขนาดตัวอย่าง	22
-วิธีดำเนินการวิจัย	22
-ข้อมูลตัวแปรที่ทำการเก็บ	26
บทที่ 4 ผลการวิจัย	28
-ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	28
-เหตุผลที่มีการเริ่มใช้ยาดาบิกาแทน	31
-เหตุผลที่มีการหยุดใช้ยาดาบิกาแทน	32
-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาแทน	33
-การจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาแทน	34
บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	36
-ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง	36
-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และการจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	37
จากการใช้ยาดาบิกาแทน	
-การนำไปใช้	44
-จุดแข็งของการวิจัย	45
-ข้อเสนอแนะ	45
-สรุปผลการวิจัย	45
เอกสารอ้างอิง	47
ภาคผนวก	52

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ตารางแสดงขนาดของยาดาบิกาแทนในผู้ป่วยโรคไต	13
ตารางที่ 2 รหัสInternational Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD 10) ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	24
ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	29
ตารางที่ 4 เหตุผลที่มีการเริ่มใช้ยาดาบิกาแทน	32
ตารางที่ 5 เหตุผลที่มีการหยุดใช้ยาดาบิกาแทน	33
ตารางที่ 6 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาแทนของผู้ป่วยทั้งหมด	34
ตารางที่ 7 การจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาแทน	35
ตารางที่ 8 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานและบันทึกการใช้ยาดาบิกาแทนของผู้ป่วย	54
ตารางที่ 9 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	55
ตารางที่ 10 รหัสInternational Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD 10) ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมกับการแก้ไขจากการใช้ยาดาบิกาแทน	56
ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาแทน	58
ตารางที่ 12 ข้อมูลสุขภาพอื่นๆของผู้ป่วยที่ได้รับยาดาบิกาแทน	66
ตารางที่ 13 สาเหตุที่ผู้ป่วยเริ่ม และหยุดใช้ยาดาบิกาแทน	69
ตารางที่ 14 แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดาบิกาแทน	73

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของยาดาบิกาแทน	11
รูปภาพที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยาดาบิกาแทน	14

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

Dabigatran เป็นยาในกลุ่ม New oral anticoagulants (NOAC) ซึ่งถูกค้นพบมาตั้งแต่ปี 1980s และต่อมาในวันที่ 18 มีนาคม ค.ศ. 2008 ได้รับอนุญาตให้ใช้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะลิ่ม-เลือดอุดตัน (Thromboembolism) โดยองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (The European Medicines Agency) จากนั้นวันที่ 10 มิถุนายน ค.ศ. 2008 ได้รับการรับรองจากองค์การด้านสุขภาพของแคนาดา (Health Canada) เพื่อใช้ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกเข่าและสะโพก ต่อมาในวันที่ 9 กันยายน ค.ศ. 2009 ได้รับขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาของประเทศไทยทั้ง 2 ขนาดคือ 75mg และ 110mg โดยมีเลขทะเบียนยา 1C 97/52 (NC) และ 1C 98/52 (NC) ตามลำดับในปี ค.ศ. 2012 มีการขึ้นทะเบียนในขนาด 150 มิลลิกรัมในประเทศไทยโดยมีข้อบ่งใช้เพื่อต้านการแข็งตัวของเลือดป้องกันการอุดตันของเลือดที่ขาหลังผ่าตัดสะโพกหรือเปลี่ยนข้อเข่าและป้องกัน Stroke และ Systemic embolism ในผู้ป่วยที่มีภาวะ Atrial fibrillation จนกระทั่งในวันที่ 19 ตุลาคม ค.ศ. 2010 ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองและอวัยวะอื่นทั่วร่างกาย (Stroke and systemic embolism) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (Non-valvular atrial fibrillation)[1]

Dabigatran เป็นยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่รับประทานได้ โดยมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ได้แก่ กลุ่มอาการของระบบทางเดินอาหารส่วนบน (Dyspepsia) คิดเป็นร้อยละ 25-40 ภาวะระบบทางเดินอาหารอักเสบ (Gastrointestinal inflammation) รวมถึงโรคกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease) กระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) หลอดอาหารอักเสบ (Esophagitis) เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal hemorrhage) และ แผลในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal ulcer)

คิดเป็นร้อยละ 3 อาการแพ้ (Allergic edema, Anaphylactic shock, Anaphylaxis, Angioedema) คิดเป็นน้อยกว่าร้อยละ 1 และการเกิดเลือดออกที่อวัยวะต่างๆ คิดเป็นร้อยละ 11-19 ซึ่งการเกิดเลือดออกที่ Major bleeding (ภาวะเลือดออกในสมอง ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและส่วนล่าง และภาวะเลือดออกในระบบสืบพันธุ์) จะมีโอกาสเกิดน้อยกว่าเท่ากับ ร้อยละ 3 และภาวะเลือดออกรุนแรงที่อันตรายถึงแก่ชีวิตคิดเป็นร้อยละ 2 ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้จากการใช้ยา[2] โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้สามารถติดตามได้จากค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ ค่า aPTT (Activated partial thromboplastin time) ค่า TT (Thrombin time) และค่า PT (Prothombin time)

ค่าพารามิเตอร์ที่ไวต่อการวัดผลของยาพบว่า การวัด TT มีความไวในการวิเคราะห์สูงและแสดงความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงระหว่างค่า TT กับความเข้มข้นของยาที่ไม่เกิน 400 ng/ml ส่วนการวัดด้วยค่าพารามิเตอร์ aPTT มีความแม่นยำปานกลางในการวิเคราะห์ โดยกรณีที่มีค่ามากกว่า 80 วินาทีจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง ส่วนในกรณีค่าพารามิเตอร์ PT สามารถวัดระดับยาในเลือดได้ แต่ไม่มีความไวในการวิเคราะห์ที่ความเข้มข้นยาที่ 100 ng/ml[3]

จากการศึกษาแนวทางการรักษา Atrial fibrillation ปี 2016 ESC guideline โดยประเมินการศึกษาจาก RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) ซึ่งได้ทำการศึกษาในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยพบว่าในแง่ของประสิทธิภาพการใช้ Dabigatran ขนาด 150 mg 2 ครั้งต่อวันสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดในสมอง และโรคลิ้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 35 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ยาวาฟาริน(Warfarin) แต่ในแง่ของความปลอดภัยกลับพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องของอัตราการเกิด Major bleeding (ภาวะเลือดออกในสมอง ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและส่วนล่าง และ ภาวะเลือดออกในระบบสืบพันธุ์)ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ยังสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบตันได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 24 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin และสามารถลดอัตราการตายจากโรคทางระบบเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 12 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ในเรื่องของการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารกลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran มีการเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่

ได้รับ Warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในขณะที่การใช้ Dabigatran ขนาด 110 mg 2 ครั้งต่อวัน ให้ผลในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดในสมองและโรคลิ้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง ไม่ด้อยไปกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin และยังสามารถลดการเกิด Major bleeding ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin และจาก RE-LY trial พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran 150 mg นั้นจะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิด Major bleed คิดเป็นร้อยละ 3.32 ต่อปี Life-threatening คิดเป็นร้อยละ 1.49 ต่อปี Intracranial bleed คิดเป็นร้อยละ 0.32 ต่อปี Gastrointestinal bleed คิดเป็นร้อยละ 1.56 ต่อปี และ Dyspepsia คิดเป็นร้อยละ 11.8 ต่อปี อีกทั้งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran 110 mg พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran 110 mg นั้นจะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิด Major bleed คิดเป็นร้อยละ 2.87 ต่อปี Life-threatening คิดเป็นร้อยละ 1.24 ต่อปี Intracranial bleed คิดเป็นร้อยละ 0.23 ต่อปี Gastrointestinal bleed คิดเป็นร้อยละ 1.12 ต่อปี และ Dyspepsia คิดเป็นร้อยละ 11.8 ต่อปี

จาก RE-LY ABLE พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran 150 mg นั้นเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิด Major bleed คิดเป็นร้อยละ 3.74 ต่อปี, Life-threatening คิดเป็นร้อยละ 1.79 ต่อปี Intracranial bleed คิดเป็นร้อยละ 0.33 ต่อปี Gastrointestinal bleed คิดเป็นร้อยละ 1.54 ต่อปี และ Dyspepsia คิดเป็นร้อยละ 5.3 ต่อปี อีกทั้งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran 110 mg พบว่ามีผลเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิด Major bleed คิดเป็นร้อยละ 2.9 ต่อปี Life-threatening คิดเป็นร้อยละ 1.57 ต่อปี Intracranial bleed คิดเป็นร้อยละ 0.25 ต่อปี Gastrointestinal bleed คิดเป็นร้อยละ 1.56 ต่อปี และ Dyspepsia คิดเป็นร้อยละ 4.8 ต่อปี[4]

ทั้งนี้การใช้ Dabigatran ขนาด 110 mg และขนาด 150 mg สามารถป้องกันภาวะเลือดออกในสมองและภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การใช้ Dabigatran ทั้ง 2 ขนาดสามารถเพิ่มอัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[5]

จากการศึกษา Clinical trial ในประเทศญี่ปุ่นของ Miyoko Naganuma, PhD ปี 2016 พบว่า Dabigatran จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด Thromboembolism ได้เทียบเท่าการใช้ Warfarin โดยคิดเป็นค่า Harzard ratio เท่ากับ 1.03 ($p=0.971$) และการใช้ Dabigatran พบว่ามีอุบัติการณ์ในการเกิด Major bleeding น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ Wafarin ซึ่งคิดเป็นค่า Harzard ratio เท่ากับ 0.15 ($p=0.037$) แต่อย่างไรก็ตามในประเทศญี่ปุ่นวันที่ 17 สิงหาคม 2011 The Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare ได้มีการแจ้งเตือนในการใช้ Dabagatran เพราะพบว่ามีประวัติการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากการใช้ Dabigatran 5 รายและมีผู้ป่วย 81 รายที่มีผลข้างเคียงอย่างรุนแรงจากการใช้ เช่น มีอาการเลือดออกทางระบบทางเดินอาหาร[6]

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาของ Lisa E.Dumkow และคณะ ปี 2012 พบว่าการใช้ Dabigatran ทำให้เกิดอุบัติการณ์การเกิด Gastrointestinal bleeding ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารักษาที่โรงพยาบาลและมีอัตราการตายร้อยละ 3 ซึ่งมีค่าสูงขึ้นในผู้สูงอายุคิดเป็นร้อยละ 5.2[7]

การศึกษา Meta-analysis ในประเทศยุโรปของ Ken Uchino ปี 2012 พบว่าการใช้ Dabigatran จะมีความเสี่ยงในการเกิด Myocardial infarction มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ Dabigatran คิดเป็นค่า Odd ratio เท่ากับ 1.33 ($p=0.03$) [8]

จากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น พบว่า Dabigatran มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายในหลายประเทศทั่วโลก เช่น ยุโรป สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น และได้เริ่มมีการนำมาใช้ในประเทศไทยมากขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่ในประเทศอื่นมีการใช้ยาในขนาด 110, 150 มิลลิกรัม สำหรับในประเทศไทยได้มีการใช้ Dabigatran ขนาด 75, 110, 150 มิลลิกรัม ในข้อบ่งใช้คือ ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Deep venous thrombosis) ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Systemic embolism) ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism) ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดในสมอง (Stroke) ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกเข่าและสะโพก (Postoperative deep vein thrombosis) และในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (Non- valvular atrial fibrillation)

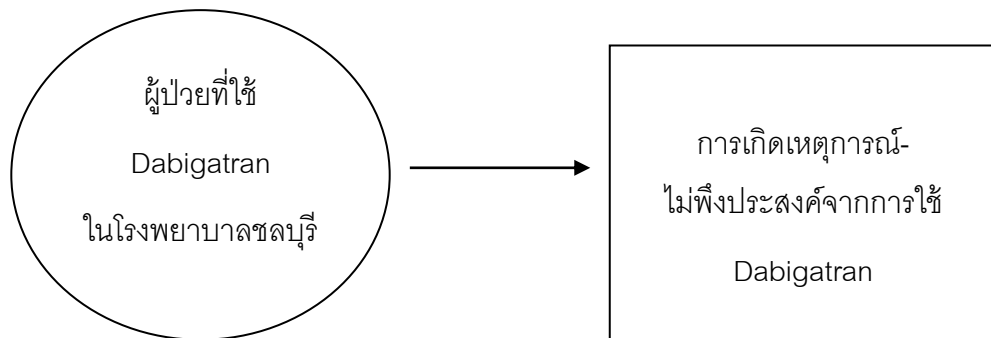
แต่ถึงอย่างไรก็ตาม Dabigatran ในประเทศไทยยังถือเป็นยาใหม่ที่ยังมีการใช้ในโรงพยาบาล ทำให้ต้องมีความระมัดระวังในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง รวมถึงยานี้มีราคาสูง ซึ่งจากงานวิจัยข้างต้นพบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran เกิดขึ้น

รวมถึงมีหลายปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ อาทิ อายุ เพศ และ พฤติกรรมความเป็นอยู่ของผู้ป่วย เป็นต้น เพราะฉะนั้นคณะผู้จัดทำจึงทำการสำรวจอุบัติการณ์ และความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงจากการใช้ Dabigatran โดยทำการประเมินจากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลเพื่อเฝ้าระวัง ความเสี่ยงที่จะนำไปสู่อันตรายของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

2. วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อสำรวจอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

3. กรอบแนวคิดการวิจัย



4. สมมติฐานการวิจัย

Ho : อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ไม่มีความแตกต่างกัน ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงแตกต่างกัน

5. ขอบเขตการวิจัยเบื้องต้น

ทบทวนข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยนอกที่ได้รับ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึง 30 ตุลาคม 2560 จากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลชลบุรี หากผู้ป่วยราย ใดมีการหยุดยา หรือมีรายงาน ICD10 ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะมีการ ตรวจสอบข้อมูลอย่างละเอียดจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โดยจะมีอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ซึ่งเป็น บุคลากรในโรงพยาบาลชลบุรีเป็นผู้ตรวจสอบเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเอง เพื่อป้องกันการเข้าถึง ข้อมูลที่เป็นความลับของผู้ป่วยโดยบุคลากรนอกโรงพยาบาล

6. ข้อจำกัดในการวิจัย

6.1 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเชิงพรรณนา ซึ่งมีข้อจำกัดในด้านของข้อมูลที่อาจเกิดอคติ (Information bias) ได้แก่ การสอบถามข้อมูลจากผู้เชี่ยวชาญ ทำให้ผลการศึกษาลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้

6.2 การศึกษานี้มีการเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลเดียวทำให้มีประชากรในการศึกษาน้อย ซึ่งอาจไม่สามารถอธิบายถึงประชากรโดยรวมที่ใช้ยา Dabigatran ในประเทศได้

6.3 ระยะเวลาในการศึกษามีเวลาจำกัด ซึ่งส่งผลต่อความสมบูรณ์ของข้อมูล

7. นิยามศัพท์เฉพาะ

7.1 aPTT (Activated Partial Thromboplastin Time) TT (Thrombin time) และ PT (Prothrombin time) เป็นค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการตรวจกลไกการห้ามเลือด เพื่อที่จะนำไปใช้ในการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดภาวะเลือดออกง่าย หรือเลือดออกไม่หยุด หรือมีจ้ำเลือด

7.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction: ADR) คือ ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกายโดยไม่รวมปฏิกิริยาที่เกิดจากการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุ หรือจงใจใช้ยาเกินขนาด และผิดวิธี[9]

ซึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สามารถแบ่งได้หลายแบบ ดังนี้

7.2.1 แบ่งตามประเภทได้ 2 ประเภท ได้แก่

1) Type A (Augmented) adverse drug reactions เป็นอาการที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา อาการที่เกิดจะรุนแรงหรือไม่ขึ้นอยู่กับขนาดของยา และการตอบสนองของแต่ละบุคคล Type A reactions นี้สามารถทำนายได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาถึงแม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิด Type A reactions นี้ค่อนข้างสูง (มากกว่า 80%) แต่อัตราการตายจะต่ำอาการของผู้ป่วย Type A reactions สามารถแก้ไขได้โดยการลดขนาดลงหรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น หรือให้ยาชนิดอื่นที่สามารถลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาชนิดแรก

2) Type B (Bizarre) adverse drug reactions เป็นอาการที่เกิดขึ้นโดยไม่สามารถคาดคะเนได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเมื่อให้ยาในขนาดปกติ และมักไม่พบในระหว่างทำการศึกษาพิษวิทยาของยา หรือการศึกษาทดลองในคน อุบัติการณ์ของการเกิด Type B reactions นี้ค่อนข้างต่ำ (น้อยกว่า 20%) แต่อัตราการตายจะสูง Type B reactions นี้อาจเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันหรือไม่ก็ได้ เมื่อเกิด Type B reactions มีวิธีแก้เพียงประการเดียว คือต้องให้ผู้ป่วยหยุดยานั้น และให้การรักษาดตามอาการ

7.2.2 แบ่งตามความสามารถในการป้องกันได้ (Preventability) เป็น 2 แบบ ได้แก่

- 1) ADR ที่สามารถป้องกันได้ (Preventable ADR)
- 2) ADR ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (Non-preventable ADR)

7.2.3 แบ่งตามระดับความรุนแรง (Harm) โดยแบ่งเป็น 9 ระดับ ดังนี้

- 1) A ไม่มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่มีเหตุการณ์ที่อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้
- 2) B มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เนื่องจากความคลาดเคลื่อนไปไม่ถึงผู้ป่วย
- 3) C มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ถึงแม้ว่าความคลาดเคลื่อนนั้นจะไปถึงผู้ป่วย
- 4) D มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แม้ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย แต่ยังจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติม
- 5) E มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม
- 6) F มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล หรือยืดระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลออกไป
- 7) G มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ถาวรมีความพิการถาวร

8) H มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจน
เกือบถึงแก่ชีวิต

9) I มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงแก่
ชีวิต[10]

7.3. กลุ่มอาการของระบบทางเดินอาหารส่วนบน(Dyspepsia) คือภาวะผิดปกติ
ของทางเดินอาหารส่วนต้นบริเวณรอยต่อระหว่างกระเพาะอาหาร และดูโอดีนัมทำให้
ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายช่องท้องส่วนบน ซึ่งจะมีอาการหลากหลาย ได้แก่ เรอบ่อย ท้องอืดแน่น
หลังรับประทานอาหาร แสบร้อนบริเวณลิ้นปี่[11]

7.4 ภาวะเลือดออก คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ Dabigatran ซึ่ง
ความรุนแรงที่เกิดขึ้นอาจมีความแตกต่างกันออกไป โดยแบ่งตามความรุนแรงของการเกิด
ภาวะเลือดออกเป็น 2 แบบดังนี้

7.4.1 ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (Major bleeding) คือภาวะเลือดออก
ที่เป็นอันตรายต่อชีวิต หรือการเกิดภาวะเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ
(Intracranial, Intraspinal, Intraocular, Retroperitoneal, Intra-articular or
pericardial, Intramuscular) หรือการเกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับ
ฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.24 มิลลิโมลต่อลิตร หรือ
จำเป็นต้องได้รับเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต[12]

7.4.2 ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (Minor bleeding) คือภาวะ-
เลือดออกที่ไม่เป็นอันตรายต่อชีวิต หรือไม่เกิดเลือดออกภายในอวัยวะที่สำคัญ
และไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วย เช่นการมีจ้ำเลือดตามผิวหนัง เลือดกำเดา-
ไหล และเลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น[13]

7.5 ภาวะโรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease) หมายถึง ภาวะความผิดปกติ
โครงสร้างหรือหน้าที่การทำงานของไตในส่วนของ Glomerular filtration rate (GFR) ที่ต่ำ
กว่า 60 ml/min/1.73 m² โดยแบ่งระยะออกเป็น 5 ระยะตามค่า GFR ที่ลดลงดังนี้

ระยะที่ 1 เป็นระยะที่เนื้อไตเริ่มถูกทำลาย แต่เมื่อวัดค่า GFR ยังปกติมีค่าเกิน 90
ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 2 เป็นระยะที่เนื้อไตเริ่มถูกทำลายมากขึ้น มีค่า GFR ลดลง โดยอยู่ในช่วง
60-89 ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 3 มีค่า GFR 30-59 ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 4 มีค่า GFR 15-29 ml/min/1.73 m²

ระยะที่ 5 เป็นระยะที่เข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease, ESRD) มีค่า GFR ต่ำกว่า 15 ml/min/1.73 m²

8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

8.1 ทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ในตัวอย่างประชากรของประเทศไทย

8.2 ทำให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

8.3 ทำให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถพิจารณาการใช้ Dabigatran ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสม

8.4 ทำให้สามารถเป็นประโยชน์ให้กับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นในการใช้ Dabigatran ณ โรงพยาบาลชลบุรี

บทที่ 2

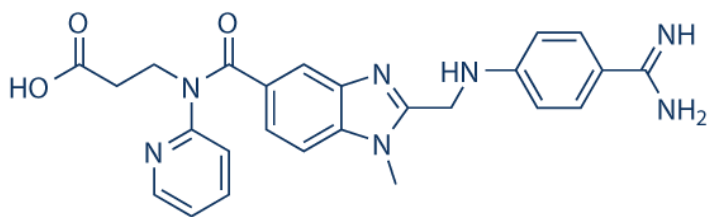
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมจะประกอบด้วยหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของ Dabigatran เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การเกิดอัมตรกิริยาระหว่างยา และการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

1. ดาบีกาเทรน (Dabigatran)

Dabigatran เป็นยาในกลุ่ม New oral anticoagulants (NOAC) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1980 เนื่องจากมีโครงสร้างคล้าย Benzamidine-based thrombin inhibitor α -NAPAP มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ Serine proteases ที่หลากหลายโดยเฉพาะ Thrombin Dabigatran เป็นยาที่มีมวลโมเลกุล 471.521 g/mol มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) โดยยาในกลุ่ม NOAC ถือเป็นยาหลักในการป้องกันการแข็งตัวของลิ่มเลือด ซึ่ง Dabigatran เป็นยาตัวใหม่ที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงได้แก่ ภาวะเสี่ยงอันตรายต่อการเสียชีวิต รวมถึงการเกิดภาวะเลือดออกที่อวัยวะต่างๆ ของร่างกายแต่น้อยกว่าการใช้ Warfarin ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน แต่ในขณะเดียวกันยังพบว่า Dabigatran มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงได้แก่ ภาวะกลืนลำบาก กระเพาะอาหารอักเสบ มากกว่าการใช้ Warfarin ตามลำดับ

Dabigatran ได้รับรองการให้ใช้ในยุโรปและแคนาดาเมื่อปี พ.ศ. 2551 และได้รับการรับรองจากอเมริกาในปี พ.ศ. 2553 นอกจากนี้ยังได้รับการรับรองจากญี่ปุ่นในปี พ.ศ. 2554 เพื่อใช้ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกเข่าและสะโพก หลังจากนั้นจึงได้รับรองให้ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองและอวัยวะอื่นทั่วร่างกาย (Stroke and Systemic embolism) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (Non-valvular atrial fibrillation) ตามลำดับ[14-16]



รูปที่ 1 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ Dabigatran[17]

DRUG.COM. Pradaxa 2017 [Available from: <https://www.drugs.com/pro/pradaxa.html>].

เนื่องจาก Dabigatran มีโครงสร้างยาขนาดค่อนข้างใหญ่ จึงทำให้มีการละลายน้ำไม่ดี เพราะฉะนั้นจึงได้มีการทำยาออกมาในรูปของ Dabigatran etexilate ซึ่งอยู่ในรูปของเกลือเพื่อเพิ่มการละลายน้ำ ซึ่งช่วยให้ยาสามารถบริหารโดยการรับประทานได้ และเมื่อ Dabigatran etexilate เข้าสู่ร่างกายจะเกิดเมแทบอลิซึมบริเวณตับโดยปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสได้เป็น Dabigatran ซึ่งอยู่ในรูปที่มีฤทธิ์

1.1 ข้อมูลทั่วไปของการใช้ยา

Dabigatran จะมีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในสมอง และอวัยวะอื่นๆทั่วร่างกาย โดยแต่ละข้อบ่งใช้จะมีขนาดการใช้ยาที่แตกต่างกัน คือ

1.1.1 การป้องกันการเกิดหลอดเลือดอุดตันของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วจะพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 150 mg รับประทาน 2 ครั้งต่อวัน (FDA dosage)[18]

1.1.2 หากผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดอุดตันในสมองควรได้รับยาภายใน 14 วัน แต่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง (เซลล์สมองตายเป็นบริเวณกว้าง ไม่สามารถควบคุมโรคความดันโลหิตสูง ภาวะเลือดออกง่าย)จะพิจารณาให้ยาหลังจาก 14 วันได้ [19]

1.1.3 การรักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจะพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 150 mg รับประทาน 2 ครั้งต่อวัน[18]

1.1.4 การป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจะพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 150 mg รับประทาน 2 ครั้งต่อวัน หากมีค่า CrCl มากกว่า 30 ml/min[18]

1.1.5 การป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหลังการผ่าตัดสะโพกจะพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 110 mg รับประทาน 1 ถึง 4 ชั่วโมงหลังผ่าตัด หลังจากนั้นจะพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 220 mg รับประทานวันละครั้งเป็นเวลา 28 ถึง 35 วัน[18]

1.1.6 การรักษาโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอดพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 150 mg รับประทานสองครั้งต่อวันหากมีค่า CrCl มากกว่า 30ml/min[18]

1.1.7 การป้องกันโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอด จะพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 150 mg รับประทานสองครั้งต่อวันหากมีค่า CrCl มากกว่า 30 ml/min[18]

1.1.8 การป้องกันโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอดหลังการผ่าตัดสะโพกจะพิจารณาใช้ Dabigatran ขนาด 110 mg รับประทาน 1 ถึง 4 ชั่วโมงหลังผ่าตัด หลังจากนั้นจะพิจารณาให้ยาขนาด 220 mg รับประทานวันละครั้งเป็นเวลา 28 ถึง 35 วัน[18]

1.1.9 กรณีมีการทำหัตถการต้องมีการหยุดยา 1 ถึง 2 วันหากมีค่า CrCl มากกว่า 50ml/min หรือต้องหยุดยา 3 ถึง 5 วันหากมีค่า CrCl น้อยกว่า 50 ml/min เพราะอาจจะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออก[18]

1.1.10 กรณีมีการทำหัตถการร่วมกับที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงภาวะเลือดออกร่วมด้วยต้องมีการหยุดยา 24 ชั่วโมงก่อนทำการผ่าตัดหากมีค่า CrCl มากกว่า 50ml/min หรือต้องหยุดยา 2 วันหากมีค่า CrCl 30-50 ml/min หรือต้องหยุดยา 4 วันหากมีค่า CrCl น้อยกว่า 30 ml/min[20]

1.1.11 กรณีมีการทำหัตถการร่วมกับที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงภาวะเลือดออกสูงร่วมด้วยต้องมีการหยุดยา 2 วัน ก่อนทำการผ่าตัดหากมีค่า CrCl มากกว่า 50 ml/min หรือต้องหยุดยา 4 วันหากมีค่า CrCl 30-50 ml/min หรือต้องหยุดยา 6 วันหากมีค่า CrCl น้อยกว่า 30 ml/min[20]

กรณีผู้ป่วยมีการทำงานของไตผิดปกติจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเนื่องจาก

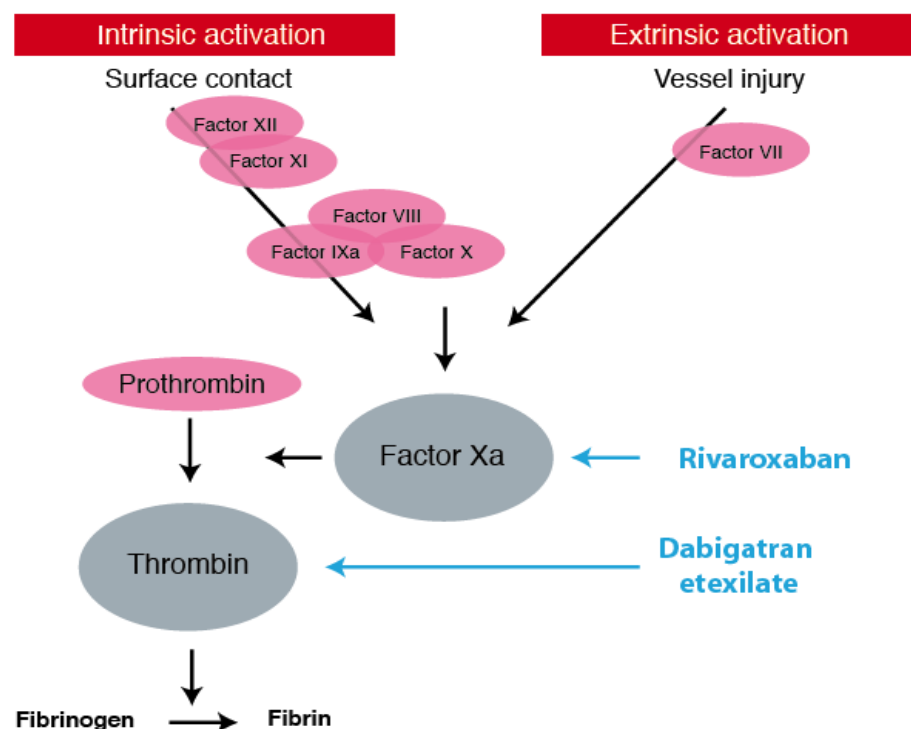
Dabigatran etexilate mesylate สามารถขับออกทางไตได้มากถึง 80 %

ตารางที่ 1 ตารางแสดงขนาดของ Dabigatran ในผู้ป่วยโรคไต

ขนาดของ Dabigatran ในผู้ป่วยโรคไต		
ข้อบ่งใช้	ระดับความผิดปกติของไต	การปรับขนาดยา
รักษาหรือป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหรือโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอด	ระดับ CrCl $\leq$ 30 ml/min หรือมีการฟอกไต	ไม่แนะนำให้ใช้ยา
	ระดับ CrCl $<$ 50 ml/min และมีการใช้ยาที่มีผลยับยั้ง P-glycoprotein	เลียงการใช้ยา
ป้องกันการเกิด Stroke และภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วย Non-valvular atrial fibrillation	ระดับ CrCl 15 - 30 ml/min	รับประทานยาขนาด 75 mg 2 ครั้งต่อวัน
	ระดับ CrCl $<$ 15 ml/min หรือมีการฟอกไต	ไม่แนะนำให้ใช้ยา
	ระดับ CrCl 30-50 ml/min และมีการใช้ร่วมกับ Systemic ketoconazole	รับประทานยาขนาด 75 mg 2 ครั้งต่อวัน
	ระดับ CrCl $<$ 30 ml/min และมีการใช้ยาที่มีผลยับยั้ง P-gp	เลียงการใช้ยา
ป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหรือโรคลิ้นเลือดอุดตันในปอดหลังจากการผ่าตัดสะโพก	ระดับ CrCl $\leq$ 30 ml/min หรือมีการฟอกไต	ไม่แนะนำให้ใช้ยา
	ระดับ CrCl $<$ 50 ml/min และมีการใช้ยาที่มีผลยับยั้ง P-glycoprotein	เลียงการใช้ยา

1.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ Dabigatran

Dabigatran มีความสามารถในการจับกับ Thrombin สูง และจะจับกับ Thrombin แบบผันกลับได้ โดย Dabigatran มีกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้ง Thrombin โดยตรงซึ่ง Thrombin เป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยน Fibrinogen เป็น Fibrin และผลของการการยับยั้ง Thrombin ของ Dabigatran สามารถลดการสร้าง Fibrin ทำให้ไม่เกิดการรวมกลุ่มกันของเกล็ดเลือด



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ Dabigatran[21]

MEDICINEWISE N. New oral anticoagulant drugs - mechanisms of action 2017 [Available from: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/new-oral-anticoagulant-drugs-mechanisms-of-action>]

1.3 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

1.3.1 การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย (Absorption) จากการทดลองของ Stangier J ในการศึกษา Pharmacokinetic Profile Of The Oral Direct

Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate In Healthy Volunteers And Patients Undergoing Total Hip Replacement ปี ค.ศ. 2005 พบว่า Dabigatran สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดยอาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยาแต่อาหารจะส่งผลให้ระยะเวลาของระดับยาสูงสุดในเลือดช้าลง โดยเฉพาะการรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงจะทำให้ระยะเวลาที่ระดับยาถึงจุดสูงสุดของความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ที่ประมาณ 2 ชั่วโมง โดยปกติระยะเวลาที่ระดับยาจะถึงจุดสูงสุดของความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดจะสูงที่สุดหลัง 1-6 ชั่วโมงหลังได้รับ Dabigatran ซึ่งมีค่าชีวประสิทธิผลของยาเท่ากับ 3-7 % โดยค่าชีวประสิทธิผลของ Dabigatran etexilate จะเพิ่มขึ้นเป็น 75 % เมื่อได้รับยาในรูปแบบแคปซูลโดยประกอบไปด้วย Tartaric acid pellets ซึ่งจะเพิ่มความเป็นกรดในกระเพาะอาหารและมีผลเพิ่มการละลายและการดูดซึมของยาให้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยาในรูปแบบแคปซูลไม่ควรที่จะหัก แบ่ง บด หรือเคี้ยวแคปซูลก่อนใช้ยา[22, 23]

1.3.2 การกระจายยาเข้าสู่ร่างกาย (Distribution) จากการศึกษาของ Stefan Blech ในการศึกษา The Metabolism and Disposition Of The Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran In Humans ปี ค.ศ. 2008 พบว่ายา Dabigatran จะมีความสามารถในการจับโปรตีนในเลือด (Plasma Proteins) ประมาณ 35 % โดย Dabigatran มีค่าปริมาตรการกระจายตัว (Volume of distribution) เท่ากับ 50-70 ลิตร[24]

1.3.3 การเมแทบอลิซึม (Metabolism) จากการศึกษาของ Stefan Blech ในการศึกษา The Metabolism And Disposition Of The Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran In Humans ปี ค.ศ. 2008 พบว่าในปัจจุบันมีการใช้ Dabigatran ในรูปแบบของเกลือ คือ Dabigatran etexilate ซึ่งยาตัวนี้จะถูกเปลี่ยนเป็น Dabigatran โดยการเกิดไฮโดรลิซิสด้วยเอนไซม์เอสเทอร์เรสโดย Dabigatran ไม่ได้เป็นสารตั้งต้น ด้วยยับยั้ง และตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP450

ซึ่ง Dabigatran จะเกิดการคอนจูเกต ผ่าน Acyl glucuronides ได้เป็นสาร 4 ตัว คือ 1-O, 2-O, 3-O และ 4-O-acylglucuronide ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ของ Dabigatran etexilate[24]

1.3.4 การกำจัดยา (Elimination) จากการศึกษาของ Stefan Blech ใน การศึกษา The metabolism and disposition of the oral direct thrombininhibitor, Dabigatran, in humans ปี 2008 พบว่า Dabigatran จะถูก ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยมีค่าการกำจัดทางไต (Renal clearance) เท่ากับ 80% ของการกำจัดทั้งหมด และมีค่าครึ่งชีวิต (Half-life) เท่ากับ 12-17 ชั่วโมงสำหรับคนสุขภาพดี[18] [24]

2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ปัจจุบันพบว่ามีหลากหลายงานวิจัยที่ทำการศึกษเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ยกตัวอย่างเช่น

ในปี ค.ศ. 2010 Lars Wallentin และคณะ ได้ทำการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Dabigatran เปรียบเทียบกับ Warfarin ของกลุ่มที่มีการควบคุมระดับ International normalised ratio ในการป้องกันโรคหลอดเลือดในสมองในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว[25] และในปี ค.ศ. 2011 Rangadham Nagarakanti และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องการเปรียบเทียบ Dabigatran กับ Warfarin ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วพบว่า Dabigatran มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะเลือดออก ภาวะการกลืนลำบาก มีอาการคล้ายกับกระเพาะอาหารอักเสบ และแพ้ (ผื่นลมพิษ ผื่นแพ้ และภาวะ Anaphylactic shock)ซึ่งความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกจากการได้รับ Dabigatran 150 mg วันละ 2 ครั้งเมื่อเปรียบเทียบกับ Warfarin (ที่มีค่า INR 2.0-3.0) ในการรักษาโดยใช้ยา Anticoagulation ในระยะเวลานาน (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY))พบว่าเกิดการเกิดภาวะเลือดออกในกระโหลกศีรษะในผู้ที่ใช้ Dabigatran เกิด 0.3 % และผู้ที่ใช้ Warfarin เกิด 0.8 % ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกในอวัยวะหลักพบว่าผู้ที่ใช้ Dabigatran เกิด 3.3 % และผู้ที่ใช้ Warfarin เกิด 3.6 % ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกที่อื่นๆพบว่าผู้ที่ใช้ Dabigatran

เกิด 16.6 % และผู้ที่ใช้ Warfarin เกิด 18.8 % และในการเกิดภาวะเลือดออกที่ทำให้ถึงแก่พบว่าผู้ที่ใช้ Dabigatran เกิด 1.5 % และผู้ที่ใช้ Warfarin เกิด 1.9 % ส่วนการเกิดภาวะกลืนลำบากและมีอาการคล้ายกับกระเพาะอาหารอักเสบในผู้ที่ใช้ Dabigatran เกิด 35 % และผู้ที่ใช้ Warfarin เกิด 35 % และในส่วนของอาการแพ้เกิดน้อยกว่า 0.1 % ในผู้ที่ใช้ Dabigatran [26]

ถัดมาในปี ค.ศ. 2014 David J. และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดภาวะเลือดออก และการทำให้เสียชีวิตในผู้สูงอายุที่ใช้ Dabigatran หรือ Warfarin ในการรักษาโรคภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วโดยไม่มีภาวะผิดปกติของลิ้นหัวใจ พบว่ามีค่า Hazard ratios ของ Dabigatran โดยเปรียบเทียบกับ Warfarin (Reference) พบว่ามีการเกิดโรคสมองขาดเลือด 0.8 เท่า ภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง 0.34 เท่า Major gastrointestinal bleeding 1.28 เท่า ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน 0.92 เท่า และการทำให้เสียชีวิตจากการใช้ Dabigatran 0.86 เท่าเมื่อเทียบกับ Warfarin [27]

ถัดมาในปี ค.ศ. 2015 Sherid M และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารกับการใช้ Dabigatran โดยเปรียบเทียบกับ Warfarin พบว่าการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร 4.8 % ในกลุ่มที่ได้รับ Dabigatran และ 10.1 % ในกลุ่มที่ได้รับ Warfarin ($p=0.0375$) และพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran น้อยกว่า 100 วันมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran มากกว่า 100 วัน ($p=0.0007$) นอกจากนี้การเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีมีอุบัติการณ์เกิดในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี ($p=0.0453$, $OR=3$) อีกทั้งผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารถือเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran ($p=0.036$, $OR=6.3$) และพบว่าปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารกับการใช้ Dabigatran คือผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran น้อยกว่า 100 วัน ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร [28]

นอกจากนั้นในปี ค.ศ. 2015 ในงานวิจัยของ Neena S Abraham และคณะในหัวข้อเรื่อง การเปรียบเทียบการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารของการใช้ Dabigatran, Rivaroxaban และ Warfarin โดยใช้วิธีการวิจัยแบบ Cohort study ซึ่งจากการศึกษาพบว่าผลของ

การใช้ Dabigatran และอายุที่มากขึ้นนั้นจะมีความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปีจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin (Dabigatran: hazard ratio 2.49, 95% confidence interval 1.61 to 3.83; Warfarin: 1.62, 1.02 to 2.58) กรณีผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 76 ปีการใช้ Dabigatran จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารเทียบเท่ากับการใช้ Warfarin (Dabigatran: hazard ratio 1.56, 0.42 to 5.80; Warfarin: 2.73, 0.83 to 8.94)[29]

ต่อมาในปี ค.ศ. 2016 Nixiao Zhang และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องการใช้ Dabigatran สามารถทำให้เกิดอาการหลอดเลือดอุดตันได้ โดยพบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran จะเกิดกลุ่มอาการของระบบทางเดินอาหารส่วนบน รวมถึงมีอาการปวดและไม่สบายช่องท้อง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin ว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[30]

ต่อมาในปี ค.ศ. 2016 Masami Nishino และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกและการหยุดใช้ยาระหว่าง Dabigatran และ Rivaroxaban พบว่าในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว มีอุบัติการณ์การเกิด Major bleeding คิดเป็น 3.4 % ในกลุ่มที่ได้รับ Dabigatran และ 5.0 % ในกลุ่มที่ได้รับ Rivaroxaban ($p = 0.599$) ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับ Dabigatran มีอุบัติการณ์การเกิด Major bleeding น้อยกว่า กลุ่มที่ได้รับ Rivaroxaban แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอุบัติการณ์การเกิด Minor bleeding คิดเป็น 13.6 % ในกลุ่มที่ได้รับ Dabigatran และ 11.7 % ในกลุ่มที่ได้รับ Rivaroxaban ($p = 0.531$) ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับ Dabigatran มีอุบัติการณ์การเกิด Minor bleeding มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Rivaroxaban แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการในระบบทางเดินอาหารส่วนบนของกลุ่มที่ได้รับ Dabigatran เกิดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Rivaroxaban อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคิดเป็น 18.6 % ของกลุ่มที่ได้รับ Dabigatran และคิดเป็น 2.8 % ของกลุ่มที่ได้รับ Rivaroxaban ($p < 0.001$) [31]

ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 Mandy N Lauw และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องผลของ Dabigatran ที่สัมพันธ์กับช่วงอายุในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ พบว่าข้อดีของ

Dabigatran เมื่อเทียบกับ Warfarin เกี่ยวกับการป้องกันการเกิด Stroke โดยมีค่า hazard ratio 0.63 เท่า (95 % CI 0.46 ถึง 0.86) ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี และมีค่า hazard ratio 0.70 เท่า (95 % CI 0.31 to 1.57) ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 85 ปีสำหรับ Dabigatran 150mg bid และมีค่า hazard ratio 0.93 เท่า (95 % CI 0.70 ถึง 1.22) ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี และมีค่า hazard ratio 0.52 เท่า (95 % CI 0.21 to 1.29) ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 85 ปีสำหรับ Dabigatran 110 mg bid (p=0.996) นอกจากนี้ Dabigatran ทั้งสองขนาดยังมีอัตราการเกิด Extracranial major bleeding ต่ำในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 75 ปีโดยมีค่า hazard ratio 0.78 เท่า (95 % CI 0.62 ถึง 0.97) สำหรับ Dabigatran 150mg bid และมีค่า hazard ratio 0.72 เท่า (95 % CI 0.57 ถึง 0.90) สำหรับ Dabigatran 110 mg bid ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี p=0.001[32]

จากการศึกษางานวิจัยสามารถสรุปได้ว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ Dabigatran สามารถแบ่งเป็นระบบต่างๆได้แก่ระบบทางเดินอาหาร มักจะเกิดอาการหลอดอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารอักเสบ กรดไหลย้อน เลือดออกในทางเดินอาหาร แผลในระบบทางเดินอาหาร รวมถึงการเกิดอาการอาหารไม่ย่อย แต่ในระบบเลือด มักจะพบว่ามีการเกิดภาวะเลือดออกได้ง่ายในอวัยวะต่างๆ ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ Dabigatran พบว่าในระบบหัวใจและหลอดเลือดมักเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายในระบบทางเดินอาหาร จะเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร แต่ในระบบเลือดมักพบภาวะเลือดออกได้ง่าย และมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ส่วนระบบภูมิคุ้มกันจะพบภาวะภูมิแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis) นอกจากนี้ในระบบประสาทมักจะเกิดภาวะเลือดออกเหนือเยื่อหุ้มสมองชั้นนอก ภาวะเลือดออกในกระโหลกศีรษะ และในระบบหายใจพบเลือดออกในถุงลม[14]

3. การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

การใช้ Dabigatran ร่วมกับยาบางตัวจะสามารถ “เพิ่มฤทธิ์” Anticoagulant ของ Dabigatran ได้ ซึ่งยาดังกล่าวได้แก่ Ticagrelor, Darunavir, Fenofibrate, Cyclosporine และยังมียาบางตัวเมื่อใช้ร่วมกับ Dabigatran นอกจากจะเพิ่มฤทธิ์ Anticoagulant แล้วยังสามารถเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกได้ ได้แก่ Itraconazole, Venlafaxine, Levomilnacipran, Alipogene tiparvovec, Apixaban, Edoxaban, Vortioxetine, ยากลุ่ม NSAIDS, Rivaroxaban, Orlistat, Antiplatelet agents, Fibrinolytics, Collagenase clostridium

histolyticum, Piracetam, Pentosan polysulfate sodium, P-Glycoprotein inhibitors, Nintedanib, Vilazodone, Abciximab, Tibolone, Duloxetine, Omega-3-Acid ethyl esters และนอกจากนี้การใช้ Danbigatran ร่วมกับยากลุ่มใน P-Glycoprotein inducers สามารถ “ลดฤทธิ์” Anticoagulant ของ Dabigatran ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

Dabigatran etexilate mesylate ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม US FDA Category C ซึ่งมีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับ Dabigatran etexilate mesylate แต่ยังไม่มีความเสี่ยงที่เพียงพอในการทำการศึกษาในมนุษย์ ซึ่งต้องพิจารณาเปรียบเทียบ ประโยชน์และความเสี่ยงในการพิจารณาใช้ยาดังกล่าว

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้นมบุตร Dabigatran etexilate mesylate ไม่มีข้อจำกัดในการใช้ยา แต่อย่างไรก็ตามควรพิจารณาเปรียบเทียบประโยชน์ และความเสี่ยงก่อนใช้

4 . การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran นั้นสามารถติดตามได้จาก ค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ ค่า aPTT (Activated partial thromboplastin time) ค่าTT (Thrombin time) และค่าPT (Prothombin time)[3]

จากการศึกษาในการติดตามการเกิดภาวะเลือดออกของ Wang H. ปี ค.ศ.2016จากการใช้ Dabigatran etexilate (Pradaxa) ในผู้ป่วยสุขภาพดีจีนโรคภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วที่ไม่มี ความผิดปกติของลิ้นหัวใจจำนวน 231 คน โดยการวัดค่า ΔTT คือ ความต่างของ Thrombin time ซึ่งจะวัดก่อนและหลังการใช้ยา และพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจะมีความแตกต่างของค่า Thrombin time มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออก ซึ่งมีค่าเท่ากับ 97.7 และ 85.6 ตามลำดับ ที่ $P=0.038$ (ค่าTTถ้ามีค่ามากกว่า 97.25 จะถือว่าเป็นภาวะเลือดออก) โดยมีค่า Sensitivity เท่ากับ 82.4 % ค่า Specificity เท่ากับ 50.0 % และมีค่า Area under the curve เท่ากับ 0.786 และจากการทดลองสามารถสรุปได้ว่าค่า TT เป็นค่าพารามิเตอร์ที่วัดภาวะเลือดออกได้ดีกว่าการวัดแบบอื่น นอกจากนี้ยังสามารถแยกผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกและไม่มีภาวะเลือดออกได้[33]

การป้องกันในกรณีที่คุณเข้ารวมงานวิจัยมีความเสี่ยงหรือเกิดอุบัติเหตุจากภาวะการอักเสบของระบบทางเดินอาหารซึ่งในที่นี้ประกอบไปด้วยโรคกรดไหลย้อน โรคกระเพาะอาหารอักเสบ โรคหลอดเลือดอาหารอักเสบ โรคเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร และโรคแผลในระบบ

ทางเดินอาหาร ซึ่งจะมีการพิจารณาให้ยาป้องกันในกลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) หรือยาในกลุ่ม H2 receptor antagonists (H2RAs) ดังเช่นงานวิจัยดังต่อไปนี้

ในปี ค.ศ. 2015 Laila Staerk และคณะ ได้ทำการศึกษาเรื่องความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารจากการใช้ Dabigatran โดยเทียบกับ Warfarin ในผู้ป่วยที่เป็น Atrial fibrillation พบว่าอัตราการเริ่มใช้ยาในกลุ่ม Proton Pump Inhibitors (PPIs) จะเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran 110 mg โดยมีค่า Hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.24 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ Warfarin แต่การใช้ Dabigatran ในขนาดอื่นๆ กลับพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ในการเริ่มใช้ยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) รวมถึงไม่มีความสัมพันธ์ในการเกิดอาการกรดไหลย้อน กระเพาะอาหารอักเสบ แผลในกระเพาะอาหารแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร และการส่งกลัองตรวจกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ Dabigatran 150 mg จะเพิ่มความเสี่ยงในการหยุดใช้ยา โดยมีค่า Hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.13 เท่า เมื่อเทียบกับการใช้ Dabigatran 110 mg และ Warfarin[34]

ค.ศ. 2016 Nixiao Zhang และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ Dabigatran ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร โดยพบว่า การใช้ยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) และ H2 receptor antagonists (H2RAs) สามารถป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการเกิดภาวะการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร ที่ไม่ใช่การเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร[30]

นอกจากนี้ ACG practice guideline ในหัวข้อเรื่องการจัดการผู้ป่วยที่มีแผลเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ได้แนะนำเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร โดยใช้เกณฑ์ที่มีชื่อว่า Rockall score ซึ่งจะมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0-7 หากทำการประเมินพบว่าได้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3 จะถือว่ามีความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร[35]

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

Descriptive

2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran เพื่อใช้ป้องกัน หรือรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยกลุ่มตัวอย่างถูกคัดเลือกจากผู้ป่วยที่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก ICD10 ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ Dabigatran

2.1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยทั้งหมดในโรงพยาบาลชลบุรี ที่ได้รับ Dabigatran

2.2 เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ในโรงพยาบาลชลบุรีมีจำนวนน้อยเพราะ Dabigatran เป็นยาใหม่ที่เพิ่งเข้ามาในโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2559 และมีราคาสูง จึงไม่มีการใช้ยาอย่างแพร่หลายนัก ทำให้คณะวิจัยพิจารณาไม่คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาและทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับ Dabigatran

3. ขนาดตัวอย่าง

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด 42 ราย ในโรงพยาบาลชลบุรี

4. วิธีดำเนินการวิจัย

4.1 คัดเลือกโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูล โดยเลือกโรงพยาบาลชลบุรี

4.2 เสนอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยบูรพา เมื่อผ่านการพิจารณาจึงทำจดหมายขออนุญาตการเก็บข้อมูลถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลชลบุรี เมื่อได้รับอนุญาตจึงเริ่มทำการเก็บข้อมูล

4.3 เก็บข้อมูลย้อนหลังโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่พัฒนาขึ้นเอง (ภาคผนวก ก) ร่วมกับการใช้แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของ องค์การอาหารและยา(ภาคผนวก ข) ในกรณีที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Dabigatran โดยจะทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 ตุลาคม พ.ศ. 2560 จากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran จาก ระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลชลบุรี แต่ถ้าหากผู้ป่วยรายไหนมีการหยุดยา หรือมีรายงาน ICD10 ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะมีการตรวจสอบ ข้อมูลอย่างละเอียดจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โดยจะมีอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่เป็น บุคลากรในโรงพยาบาลชลบุรี เป็นผู้ตรวจสอบเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเอง เพื่อป้องกันการ เข้าถึงข้อมูลที่เป็นความลับของผู้ป่วยโดยบุคลากรนอกโรงพยาบาล และหากผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่ทำการเก็บข้อมูล จะนำมา พิจารณาร่วมเพื่อใช้ในการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran โดยคณะผู้วิจัยจะทำการปิดเครื่องมือสื่อสารทั้งหมดและฝากไว้กับเจ้าหน้าที่ โดยแบบสอบถามจะไม่นำชื่อของผู้ป่วยออกมา แต่จะติดตามข้อมูลผู้ป่วยจากรหัส Hospital Number (HN) เช่น HN1, HN2 แล้วเปลี่ยนเป็นรหัส 01, 02 ตามลำดับ และจะเก็บข้อมูลตามแบบสอบถามของคณะผู้วิจัย ซึ่งผู้วิจัยจะให้เพียงรหัสของผู้ป่วยแต่ ละรายเท่านั้น หลังจากนั้นจะนำข้อมูลที่เก็บมาบันทึกลงคอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2016และบันทึกลงแฟลชไดรฟ์ โดยจะเก็บแบบบันทึกและแฟลชไดรฟ์ ลงในกล่องที่มีกุญแจ 2 ชั้น โดยกล่องจะเก็บไว้ที่ผู้วิจัย 1 คนและกุญแจอีก 2 ดวงจะเก็บที่ ผู้วิจัยอีก 2 คนที่ในคณะผู้วิจัย ซึ่งในขั้นตอนการวิเคราะห์จะใช้โปรแกรม Microsoft Excel 2016 ในการแปลผล โดยจะใช้เครื่องคอมพิวเตอร์ของผู้วิจัยที่มีรหัสผ่านซึ่งมีเพียงผู้วิจัย เท่านั้นที่สามารถเข้าถึงข้อมูลในคอมพิวเตอร์ได้ และทำลายเอกสารแบบบันทึกข้อมูล ทั้งหมดทิ้งหลังจากวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลภายใน 1 ปี

4.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran จะทำการพิจารณาจากรายงาน ICD10 ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 2 รหัส ICD10 ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

รหัส	คำอธิบาย
I62	Other nontraumatic intracranial haemorrhage
K25	Gastric ulcer
K26	Duodenal ulcer
K27	Peptic ulcer
K29	Gastritis and duodenitis
K28	Gastrojejunal ulcer
K29	Gastritis and duodenitis
K92.2	Gastrointestinal haemorrhage
H93.1	Tinnitus
I86.8	Varicose ulcer of nasal septum
R42	Dizziness
F48.0	Fatigue
R05	Cough
M54.5	Back Pain
J06.9	Upper Respiratory Tract Infection
N39	Urinary Tract Infection

ตารางที่ 2 รหัส ICD10 ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ต่อ)

รหัส	คำอธิบาย
K30	Dyspepsia
D84.1	Peripheral Edema
A09.9	Diarrhea
J00	Nasopharyngitis
R07.4	Chest Pain
M25.5	Arthralgia

4.5 การตัดสินใจว่าผู้ป่วยจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran จะใช้การสอบถามผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพขององค์การอาหารและยา[36] (ภาคผนวก ก) ร่วมกับพิจารณาข้อมูลจากการรายงานตามรหัส ICD10

4.6 วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

4.7 โดยการเก็บข้อมูลสำหรับงานวิจัยในครั้งนี้ คณะผู้วิจัยจะทำการปิดเครื่องหมายสื่อสารทั้งหมดและฝากไว้กับเจ้าหน้าที่ โดยแบบสอบถามจะไม่นำชื่อของผู้ป่วยออกมา แต่จะติดตามข้อมูลผู้ป่วยจากรหัส Hospital Number (HN) เช่น HN1, HN2 แล้วเปลี่ยนเป็นรหัส 01, 02 ตามลำดับ และจะเก็บข้อมูลตามแบบสอบถามของคณะผู้วิจัย ซึ่งผู้วิจัยจะใช้เพียงรหัสของผู้ป่วยแต่ละรายเท่านั้น หลังจากนั้นจะนำข้อมูลที่เก็บมาบันทึกลงคอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2016 และบันทึกลงแฟลชไดรฟ์ โดยจะเก็บแบบบันทึก และแฟลชไดรฟ์ลงในกล่องที่มีกุญแจ 2 ชั้น โดยกล่องจะเก็บไว้ที่ผู้วิจัย 1 คน และกุญแจอีก 2 ดวงจะเก็บที่ผู้วิจัยอีก 2 คนที่ในคณะผู้วิจัย ซึ่งในขั้นตอนการวิเคราะห์จะใช้โปรแกรม Microsoft Excel 2016 ในการแปลผล โดยจะใช้เครื่องคอมพิวเตอร์ของผู้วิจัยที่มีรหัสผ่านซึ่งมีเพียงผู้วิจัยเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงข้อมูลใน

คอมพิวเตอร์ได้ และทำลายเอกสารแบบบันทึกข้อมูลทั้งหมดทิ้งหลังจากวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลภายใน 1 ปี

5. ข้อมูลตัวแปรที่ทำการเก็บ

5.1 อายุ

5.2 เพศ

5.3 เชื้อชาติ

5.4 อาชีพ

5.5 ระยะเวลาที่ได้รับ Dabigatran จนถึงวันที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

5.6 ภาวะโรคร่วม คือ ภาวะโรคอื่นๆ ที่ผู้ป่วยมีร่วมระหว่างระยะเวลาการศึกษา

5.7 พฤติกรรมความเป็นอยู่ ได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์

การรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และสมุนไพร

5.8 สิทธิการรักษา

5.9 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเฉลี่ยย้อนหลัง 1 ปี ได้แก่

5.9.1 Complete blood count (white blood cell, neutrophil, lymphocyte, red blood cell, hematocrit, hemoglobin, platelet)

5.9.2 Estimated glomerular filtration rate (eGFR)

5.9.3 Prothrombin time (PT), ค่า INR

5.10 ชนิดของตัวแปรต้นและตัวแปรตามที่ทำกรเก็บข้อมูล

5.10.1 ตัวแปรต้น คือผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ที่โรงพยาบาลชลบุรี

5.10.2 ตัวแปรตาม คือการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

5.11 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

5.11.1 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน และบันทึกการใช้ยาของผู้ป่วย

5.11.2 ฐานข้อมูลผู้ป่วยจากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลชลบุรี

5.12 การวิเคราะห์ข้อมูล

5.12.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) นำมาใช้ในการวิเคราะห์เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย และข้อมูลความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

5.12.2 ใช้ค่าเฉลี่ย (Mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ข้อมูลที่เป็น Interval scale และ Ratio scale

5.13.3 แจกแจงความถี่ของข้อมูลเป็นจำนวนร้อยละข้อมูลที่เป็น Nominal scale และ Ordinal scale

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึง 30 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ณ โรงพยาบาลชลบุรี เก็บข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย ผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 26 ราย เพศชาย 16 ราย และพบว่าผู้ป่วยที่ทำการศึกษาล้วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยให้ใช้ Dabigatran ในโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation) มากที่สุดคือ 40 ราย รองลงมา คือภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (Deep vein thrombosis) จำนวน 1 ราย และใช้ Dabigatran ในกรณี Secondary prevention of cardioembolic stroke จำนวน 1 ราย โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับ Dabigatran คือ 382.28 วัน ซึ่งมีผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran นานมากที่สุดจำนวน 638 วัน และน้อยที่สุดจำนวน 6 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีโรคร่วมที่พบ คือ โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetes mellitus) โรคไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) โรคหลอดเลือดหัวใจ (Atherosclerosis heart disease) และโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคเกาต์ โรคกระดูกพรุน ภาวะไทรอยด์ผิดปกติ มะเร็งต่อมลูกหมาก และโรคต่อมลูกหมากโต นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่มีค่า Baseline GFR มากกว่า 90 มล./นาที จำนวน 3 ราย มีค่า Baseline GFR อยู่ในช่วง 60-89 มล./นาที จำนวน 10 ราย มีค่า Baseline GFR อยู่ในช่วง 30-59 มล./นาที จำนวน 7 ราย มีค่า Baseline GFR อยู่ในช่วง 15-29 มล./นาที จำนวน 1 ราย และไม่มีผู้ป่วยที่มีค่า Baseline GFR น้อยกว่า 15 มล./นาที นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่ไม่ได้ระบุค่า Baseline GFR จำนวน 21 ราย โดยยาที่ผู้ป่วยมักได้รับร่วมกับ Dabigatran คือ ยาลดความดัน ยาลดไขมัน ยาเบาหวาน และยาอื่นๆ ได้แก่ ยารักษาเกาต์ (Colchicine) ยารักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ (Aspirin) ยารักษาโรคกระดูกพรุน (Risedronate) ภาวะไทรอยด์ผิดปกติ (Methimazole) ยารักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก (Tamsulosin, Finasteride, Androcur, Leuprolide) และ ยารักษาโรคต่อมลูกหมากโต (Harnal, Finasteride) ดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (%) (n=42)
เพศ	
ชาย	16 (38.10)
หญิง	26 (61.90)
อายุ (mean±sd)	70.14 ± 11.93
อายุเพศชาย (mean±sd)	58.44 ± 8.55
อายุเพศหญิง (mean±sd)	77.35 ± 4.89
ช่วงอายุ	40.00 - 94.00
โรคที่ได้รับการวินิจฉัยให้ใช้ Dabigatran	
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation)	40 (95.24)
ภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (Deep vein thrombosis)	1 (2.38)
Secondary prevention of cardioembolic stroke	1 (2.38)
Baseline GFR	
มากกว่าหรือเท่ากับ 90 ml/min	3 (7.14)
อยู่ในช่วงระหว่าง 60-89 ml/min	10 (25.81)
อยู่ในช่วงระหว่าง 30-59 ml/min	7 (16.67)
อยู่ในช่วงระหว่าง 15-29 ml/min	1 (2.38)
น้อยกว่า 15 ml/min	0 (0)
ไม่ระบุ	21 (50)

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (%) (n=42)
ยาร่วม	
ยาลดความดัน	
ARB	11 (26.19)
Beta block	13 (30.95)
CCB	8 (19.05)
ACEIs	2 (4.76)
Alpha1 block	3 (7.14)
Thaizide	2 (4.76)
ARNI	1 (2.38)
ยาเบาหวาน	
Biguanide	7 (16.67)
DPP-4 inhibitors	5 (11.90)
Sulfonyl urea	3 (7.14)
Thiazolidinediones	1 (2.38)
ยาลดไขมัน	
Statin	18 (42.86)
Fenofibrate	2 (4.76)
ยาอื่นๆ (Colchicine, Aspirin, Risedronate, Methimazole, Tamsulosin, Finasteride, Androcur, Leuprolide, Harnal, Finasteride)	22 (52.38)

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (%) (n=42)
สิทธิการรักษา	
เบิกจ่ายตรง	34 (81.0)
เบิกจ่ายตรง อปท.	2 (4.76)
ชำระเงินสด	2 (4.76)
สิทธิเบิกข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	1 (2.38)
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	3 (7.14)

2. เหตุผลที่มีการเริ่มใช้ Dabigatran

จากการเก็บข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่เริ่มใช้ Dabigatran สามารถแบ่งเหตุผลในการเริ่มใช้ออกเป็น 4 ประเภท ได้แก่

2.1 ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงปกติได้ โดยมีผู้ป่วย 12 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 28.57 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด โดยปกติผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin ควรมีเป้าหมายค่า INR อยู่ที่ 2-3 แต่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมให้อยู่ในค่าเป้าหมายได้ แพทย์จึงพิจารณาเปลี่ยนยามาใช้ Dabigatran

2.2 ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาก่อนหน้า โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 1 รายหรือคิดเป็น ร้อยละ 2.38 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด ซึ่งเป็นผู้ป่วยเพศชาย อายุ 76 ปีเชื้อชาติไทย โดยเมื่อผู้ป่วยได้รับ Warfarin แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือภาวะเลือดออก แพทย์จึงพิจารณาเปลี่ยนยามาใช้ Dabigatran

2.3 ไม่ทราบสาเหตุในการเริ่มใช้ Dabigatran โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 29 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 69.05 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด ดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4 เหตุผลที่มีการเริ่มใช้ Dabigatran

เหตุผลที่มีการเริ่มใช้ยา	จำนวนผู้ป่วย (%) (n=42)
ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงปกติได้	12 (28.57)
ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาก่อนหน้า	1 (2.38)
ไม่ทราบสาเหตุในการเริ่มใช้ Dabigatran	29 (69.05)

3. เหตุผลที่มีการหยุดใช้ Dabigatran

ในกลุ่มประชากรทั้งหมดมีผู้ป่วย 13 รายคิดเป็นร้อยละ 30.95 ที่มีความจำเป็นในการหยุดใช้ยา โดยสามารถแบ่งออกเป็น 5 ประเภท ได้แก่

3.1 ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 4 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 9.52 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด (ซึ่งจะกล่าวอธิบายเพิ่มเติมในบทที่ 5)

3.2 เศรษฐฐานะของผู้ป่วย โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 1 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 2.38 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด เนื่องจาก Dabigatran เป็นยานอกบัญชียาหลัก ทำให้มีราคาสูง

3.3 ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ หรือข้อควรระวังเกิดขึ้นในระหว่างที่ได้รับ Dabigatran อาทิเช่น มีความบกพร่องเกี่ยวกับการทำงานของไตหรือผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทาง Nasogastric tube ซึ่งแพทย์จะพิจารณาเปลี่ยนเป็นการใช้ Apixaban เนื่องจากมีการขับทางไตน้อยที่สุดและสามารถบดให้ทาง NG tube ได้ โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 3 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 7.14 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด

3.4 ไม่ทราบสาเหตุในการหยุดใช้ Dabigatran โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 5 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 11.90 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด ดังตารางที่ 4.3

3.5 ผู้ป่วยที่ไม่มีการหยุดใช้ Dabigatran มีผู้ป่วยทั้งหมด 29 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 69.04 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด

ตารางที่ 5 เหตุผลที่มีการหยุดใช้ Dabigatran

เหตุผลที่มีการหยุดใช้ยา	จำนวนผู้ป่วย (%) (n=42)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran	4 (9.52)
เศรษฐกิจฐานะของผู้ป่วย	1 (2.38)
มีข้อห้ามใช้ หรือข้อควรระวังเกิดขึ้นในระหว่างที่ได้รับยา	3 (7.14)
ไม่ทราบสาเหตุในการหยุดใช้ Dabigatran	5 (11.90)
ไม่มีการหยุดใช้ Dabigatran	29 (69.04)

4. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

ในการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran จากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ ร่วมกับตรวจสอบข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกพบผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวมทั้งหมด 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.67 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบมากที่สุดคือ Gastritis and duodenitis (ICD10 ; K29) และ Dyspepsia (ICD10 ; K30) ซึ่งมีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างละ 2 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 4.76 และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบรองลงมาคือ Major bleeding (Gastrointestinal haemorrhage ICD 10 ; K92.2) Tinnitus (ICD10 ; H93.1) และ Minor Bleeding (อาการเลือดกำเดาไหล ICD10 ; I86.8) ซึ่งมีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างละ 1 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 2.38 ดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 6 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ของผู้ป่วยทั้งหมด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (n=7)
Gastrointestinal Bleeding	1 (14.29)
Dyspepsia	2 (28.57)
Others	
Tinnitus	1 (14.29)
Gastritis	2 (28.57)
Minor Bleeding (อาการเลือดกำเดาไหล)	1 (14.29)

จากการประเมินระดับความสัมพันธ์ของ Adverse Drug Events (ADE) ในผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด 42 รายพบว่าผู้ป่วยมีความสัมพันธ์ในการเกิด ADE type A จำนวน 7 ราย และไม่พบการเกิด ADE type B ในผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

5.การจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

การแก้ไข หรือการจัดการเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran พบว่ามี การแก้ไข หรือจัดการเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ดังต่อไปนี้

5.1 แพทย์พิจารณาทำการเปลี่ยน Dabigatran เป็นยา Anticoagulants ตัวอื่น อาทิเช่น Warfarin โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 2 รายหรือคิดเป็น ร้อยละ 4.76 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด

5.2 แพทย์พิจารณาให้ยาในการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ร่วมกับพิจารณาให้ Dabigatran ในการรักษาต่อ โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 2 ราย หรือ คิดเป็นร้อยละ 4.76 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด

5.3 แพทย์พิจารณาหยุด Dabigatran และไม่มีการใช้ยา Anticoagulants ตัวอื่น โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 2 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 4.76 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด ดังตารางที่ 4.5

นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวน 36 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 85.71 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด ไม่พบการจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

ตารางที่ 7 การจัดการเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ Type A

การจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย (%) (n=6)
เปลี่ยน Dabigatran เป็นยา Anticoagulants ตัวอื่น	2 (33.33)
รักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมกับได้รับ Dabigatran ต่อ	2 (33.33)
หยุด Dabigatran และไม่มีการใช้ยา Anticoagulants ตัวอื่น	2 (33.33)

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

1. อภิปรายผลการวิจัย

1.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจ

อุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลชลบุรีร่วมกับตรวจสอบข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกซึ่งการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละรายจะทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึง 30 ตุลาคม 2560 จำนวนทั้งสิ้น 42 รายผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 61.90) มากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 38.10) อายุเฉลี่ย 70.14 ± 11.93 ปี ซึ่งอายุเฉลี่ยระหว่างเพศหญิง 77.35 ± 4.89 และเพศชาย 58.44 ± 8.55 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยให้ใช้ Dabigatran ในโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Nonvalvularatrial fibrillation) มากที่สุดคือ 40 ราย (ร้อยละ 95.24) รองลงมาคือภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (Deep vein thrombosis) จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 2.38) และใช้ Dabigatran ในกรณี Secondary prevention of cardioembolic stroke จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 2.38) โดยผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 42 ราย ทราบวัน เดือน ปีที่แน่ชัดในการได้รับ Dabigatran และเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับ Dabigatran คือ 382.28 วัน โดยมีผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran นานมากที่สุดจำนวน 638 วัน และน้อยที่สุดจำนวน 6 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีโรคร่วมที่พบคือโรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetes mellitus) โรคไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) โรคหลอดเลือดหัวใจ (Atherosclerosis heart disease) และโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคเกาต์ โรคกระดูกพรุน ภาวะไตร่อยดัดผิดปกติ มะเร็งต่อมลูกหมาก

และโรคต่อมลูกหมากโต มีผู้ป่วยที่มีค่า Baseline GFR มากกว่า 90 มล./นาที จำนวน 3 ราย

(ร้อยละ 7.14) มีค่า Baseline GFR อยู่ในช่วง 60-89 มล./นาที จำนวน 10 ราย

(ร้อยละ 23.81) มีค่า Baseline GFR อยู่ในช่วง 30-59 มล./นาที จำนวน 7 ราย

(ร้อยละ 16.67) มีค่า Baseline GFR อยู่ในช่วง 15-29 มล./นาที จำนวน 1 ราย

(ร้อยละ 2.38) และไม่มีผู้ป่วยที่มีค่า Baseline GFR น้อยกว่า 15 มล./นาที นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่ไม่ได้ระบุค่า Baseline GFR จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 50) โดยยาที่ผู้ป่วยมักได้รับร่วมกับ Dabigatran คือ ยาลดความดัน ยาลดไขมัน ยาเบาหวาน และยาอื่นๆ ได้แก่ ยารักษาเกาต์ (Colchicine) ยารักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ (Aspirin) ยารักษาโรคกระดูกพรุน (Risedronate) ภาวะไทรอยด์ผิดปกติ (Methimazole) ยารักษามะเร็งต่อมลูกหมาก (Tamsulosin, Finasteride, Androcur, Leuprolide) และยารักษาโรคต่อมลูกหมากโต (Harnal, Finasteride) นอกนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran มีสิทธิการรักษาพยาบาลประเภทผู้ป่วยนอกเบิกจ่ายตรง 34 ราย (ร้อยละ 81) ผู้ป่วยนอกเบิกจ่ายตรง อปต. 2 ราย (ร้อยละ 4.76) ชำระเงินสด 2 ราย (ร้อยละ 4.76) สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า 3 ราย (ร้อยละ 7.14) สิทธิเบิกข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ 1 ราย (ร้อยละ 2.38)

1.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และการจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran มีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมด 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.67 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran ทั้งหมด 42 ราย โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ Gastritis และ Dyspepsia ซึ่งมีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างละ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.76 และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบรองลงมาคือ Gastrointestinal Bleeding, Tinnitus และ Minor Bleeding (เลือดกำเดาไหล) ซึ่งมีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างละ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.38 จากการเก็บข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

รายที่ 1 และรายที่ 2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือกลุ่มอาการทางเดินอาหารส่วนบน (Dyspepsia) โดยรายที่ 1 เป็นผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 64 ปี ไม่ทราบประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่หรือการรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพร ไม่มีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ มีประวัติโรคประจำตัว คือโรคหลอดเลือดหัวใจ (Arteriosclerosis heart disease) โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetes mellitus type 2) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา Aspirin, Lersatan, Felodipine และ Rosuvastatin แต่ไม่ได้รับยาในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetes mellitus type 2) โดยผู้รายนี้ได้รับ Dabigatran ในข้อบ่งใช้ของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation) และทำการเริ่มใช้ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 3 เมษายน พ.ศ. 2559 ไม่พบอาการแพ้ Dabigatran หลังจากนั้นในวันที่ 19 พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ผู้ป่วยมารับ Dabigatran เป็นครั้งที่ 2 และพบว่าในวันที่ 21 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดท้อง ท้องอืด แพทย์จึงทำการรักษาด้วยยา Prevacid FDT 30 mg หลังจากนั้นในวันที่ 28 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดแสบท้อง แพทย์วินิจฉัย Dyspepsia ซึ่งถือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran จากข้างต้นพบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้วประมาณ 3 เดือน โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว จัดเป็น ADE type A และเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (Non-preventable ADE) ซึ่งเมื่อประเมินระดับความรุนแรง พบว่าอยู่ในระดับ E (เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไขเพิ่มเติม) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์ได้ทำการพิจารณารักษาอาการดังกล่าวด้วยยา Rebamipide 100 mg ร่วมกับให้ Dabigatran ในการรักษาต่อซึ่งตรงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใน RE-LY trial ที่พบ Dyspepsia จากการใช้ Dabigatran 110 mg คิดเป็นร้อยละ 11.8 ต่อปี และรายที่ 2 เป็นผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 73 ปี ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ ไม่ทราบประวัติการรับประทานอาหารเสริม หรือสมุนไพร ไม่ทราบประวัติโรคประจำตัว โดยผู้รายนี้ได้รับ Dabigatran ในข้อบ่งใช้ Non valvular atrial fibrillation และทำการเริ่มใช้ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 26 กรกฎาคม 2559 ไม่พบอาการแพ้ Dabigatran หลังจากนั้น

ในวันที่ 1 สิงหาคม 2559 ผู้ป่วยมาพบแพทย์ และแจ้งว่ารับประทานยาแล้วมีอาการจุกแน่นหน้าอก ร่วมกับปวดท้อง ผู้ป่วยจึงทำการหยุดยาเอง แพทย์วินิจฉัย Dypepsia ซึ่งถือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran จากข้างต้นพบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้ว 6 วันโดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว จัดเป็น ADE type A และเป็น Non-preventable ADE ซึ่งเมื่อประเมินระดับความรุนแรง พบว่าอยู่ในระดับ E (เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์พิจารณารักษาอาการดังกล่าวโดยทำการหยุด Dabigatran และเปลี่ยนเป็นยา Anticoagulant ตัวอื่น คือ Warfarin หลังจากที่ผู้ป่วยหยุด Dabigatran และได้รับ Warfarin แทนพบว่าไม่มีอาการปวดท้องซึ่งตรงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใน RE-LY trial ที่พบ Dyspepsia จากการใช้ Dabigatran 110 mg คิดเป็นร้อยละ 11.8 ต่อปี

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กลุ่มอาการทางเดินอาหารส่วนบน (Dyspepsia) ของผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 นั้นสอดคล้องกับ FDA report ที่รายงานไว้วันที่ 23 ตุลาคม 2017 ซึ่งระบุว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ทั้งหมด 56,540 รายแล้วพบผู้ป่วยที่เกิด Dyspepsia 1,741 รายหรือคิดเป็น 3.08% ซึ่งเกิดภายใน 1 เดือน และภายในช่วงระยะเวลา 1-6 เดือนหลังได้รับ Dabigatran คิดเป็นร้อยละ 57.41 และร้อยละ 30.69 ตามลำดับ[38]

รายที่ 3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือหูอื้อ (Tinnitus) โดยรายที่ 3 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 89 ปี ไม่ทราบประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่หรือการรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพร มีประวัติโรคประจำตัว คือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Diabetes mellitus type 2) และโรคเกาต์ (Gout) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา Glipizide, Sitagliptin และ Colchicine โดยผู้ป่วยนี้ได้รับ Dabigatran ในข้อบ่งใช้ของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation) และทำการเริ่มใช้ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 24 เมษายน 2559 ไม่พบอาการแพ้ Dabigatran หลังจากนั้นวันที่ 3 กรกฎาคม 2559 ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการ Tinnitus มีเสียงในหูซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran จากข้างต้นพบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้วประมาณ 3 เดือนโดยอาการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว จัดเป็น ADE type A และเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (Non-preventable ADE) ซึ่งเมื่อประเมินระดับความรุนแรง พบว่าอยู่ในระดับ E (เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์พิจารณาแก้ไขโดยทำการเปลี่ยนยากลับมาเป็น Warfarin โดย FDA report ได้รายงานไว้วันที่ 22 ตุลาคม 2017 ระบุว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ทั้งหมด 56,540 รายแล้วพบผู้ป่วยที่เกิด Tinnitus 71 รายหรือคิดเป็น 0.13% ซึ่งในจำนวนผู้ป่วยที่เกิด Tinnitus 71 รายพบว่าผู้ป่วยที่เกิด Tinnitus ภายใน 1 - 6 เดือน หลังได้รับ Dabigatran จะคิดเป็นร้อยละ 66.67 [39]

รายที่ 4 และรายที่ 5 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือกระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) โดยรายที่ 4 เป็นผู้ป่วยหญิง อายุ 83 ปี ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ ไม่ทราบประวัติการรับประทานอาหารเสริม หรือสมุนไพร ไม่ทราบประวัติโรคประจำตัว โดยผู้ป่วยนี้ได้รับ Dabigatran ในข้อบ่งใช้ของภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (Deep vein thrombosis) และทำการเริ่มใช้ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 23 มีนาคม 2559 ไม่พบอาการแพ้ Dabigatran หลังจากนั้นในวันที่ 9 กุมภาพันธ์ 2560 ผู้ป่วยมาพบแพทย์ แพทย์มีการวินิจฉัยเป็น Gastritis ซึ่งถือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran จากข้างต้นพบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้วประมาณ 11 เดือน โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว จัดเป็น ADE type A และเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (Non-preventable ADE) ซึ่งเมื่อประเมินระดับความรุนแรงพบว่าอยู่ในระดับ E (เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์พิจารณารักษาอาการดังกล่าวด้วยยา Omeprazole 20 mg, Simethicone 80 mg, Domperidone 10 mg ร่วมกับให้ Dabigatran ในการรักษาต่อซึ่งมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran เช่นเดียวกับรายที่ 5 ซึ่งเป็นผู้ป่วยชาย อายุ 86 ปี มีประวัติเคยสูบบุหรี่ และดื่มสุราแต่เลิกแล้ว ไม่ทราบการรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพร มีโรคร่วมคือโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และโรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) ซึ่งได้รับการรักษา

ด้วยยา Tamsulosin, Finasteride, Androcur, Leuprolide, Atenolol และ Manidipine โดยผู้รายนี้ได้รับ Dabigatran ในข้อบ่งใช้ของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation) และทำการเริ่มใช้ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 15 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 ไม่พบอาการแพ้ Dabigatran หลังจากนั้นในวันที่ 29 พฤษภาคม พ.ศ. 2560 ผู้ป่วยทานข้าวได้ยากกว่าน้ำ มีอาการท้องผูกทานอาหารแล้วมักอาเจียน หลังจากนั้นวันที่ 26 มิถุนายน พ.ศ. 2560 ผู้ป่วยมีอาการกลืนอาหารลำบาก ทานอาหารได้น้อยลง แพทย์ส่งกล้องดูทางเดินอาหารและวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น Gastritis แต่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆร่วมด้วย คือการได้รับยา Aspirin จากเป็นโรคหัวใจที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดซึ่งจากข้างต้นพบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้วประมาณ 10 เดือน โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว จัดเป็น ADE type A และเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (Non-preventable ADE) ซึ่งเมื่อประเมินระดับความรุนแรง พบว่าอยู่ในระดับ E (เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์พิจารณาทำการหยุด Dabigatran ร่วมกับรักษาอาการดังกล่าวด้วยยา Omeprazole 20 mg, Simethicone 80 mg, Domperidone 10 mg ในการรักษา Gastritis

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยรายที่ 4 และ 5 นั้นสอดคล้องกับ FDA report ที่รายงานไว้วันที่ 24 กันยายน 2017 ระบุว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ทั้งหมด 56,540 ราย แล้วพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะอาหารอักเสบ (Gastritis) 272 ราย หรือคิดเป็น 0.48% ซึ่งในจำนวนผู้ป่วยที่เกิด Gastritis 272 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เกิด Gastritis ภายใน 6-12 เดือนหลังได้รับ Dabigatran คิดเป็นร้อยละ 12.5[40]

รายที่ 6 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คือเลือดกำเดาไหล (Nose bleed) โดยรายที่ 6 เป็นผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 75 ปี ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ ไม่ทราบประวัติการรับประทานอาหารเสริม หรือสมุนไพร มีประวัติโรคประจำตัว คือโรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) และโรคหลอดเลือดหัวใจ (Atherosclerosis heart disease) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา Felodipine และ Atovastatin โดยผู้รายนี้ได้รับ Dabigatran ในข้อบ่งใช้

ของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation) และทำการเริ่มใช้ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 15 พฤษภาคม 2559 ไม่พบอาการแพ้ Dabigatran หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับ Dabigatran มาโดยตลอด จนกระทั่งวันที่ 7 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการเลือดกำเดาไหล ซึ่งก่อนหน้านี้ไม่มีเลือดออกผิดปกติ แพทย์จึงวินิจฉัยเป็นภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (Minor bleeding) ซึ่งจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการใช้ Dabigatran จากข้างต้นพบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้วประมาณ 1 ปี 7 เดือน โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เลือดกำเดาไหลนี้จัดเป็น ADE type A และเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (Non-preventable ADE) ซึ่งเมื่อประเมินระดับความรุนแรงพบว่าอยู่ในระดับ D (เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์ไม่ได้ทำการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ซึ่งจาก RE-LY trial พบว่า Minor bleeding เช่น อาการเลือดกำเดาไหลสามารถเกิดขึ้นได้ถึงร้อยละ 13.16 ต่อปี จากการใช้ Dabigatran 110 mg วันละ 2 ครั้ง และ FDA report ที่รายงานไว้วันที่ 19 พฤศจิกายน พ.ศ. 2017 ระบุว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ทั้งหมด 56,540 ราย แล้วพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดกำเดาไหลนี้ 1,105 รายหรือคิดเป็น 1.95 % ซึ่งในจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดกำเดาไหลนี้ 1,105 ราย พบภายใน 1-2 ปี หลังได้รับ Dabigatran คิดเป็นร้อยละ 7.77 [41]

รายที่ 7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal bleeding) โดยรายที่ 7 เป็นผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 72 ปี ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ ไม่ทราบประวัติการรับประทานอาหารเสริม หรือสมุนไพร มีประวัติโรคประจำตัว คือ โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) และไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา Lorsatan และ Simvastatin โดยผู้ป่วยนี้ได้รับ Dabigatran ในข้อบ่งใช้ของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation) และทำการเริ่มใช้ Dabigatran ตั้งแต่วันที่ 24 เมษายน พ.ศ. 2559 ไม่พบอาการแพ้ Dabigatran หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับ Dabigatran มาโดยตลอด จนกระทั่งวันที่ 4 พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ได้มาพบแพทย์ และทำการส่องกล้องดู

ระบบทางเดินอาหาร โดยแพทย์วินิจฉัยเป็น Gastrointestinal bleeding แต่ผู้ป่วยเคยมีประวัติ Hemorrhoid และUlceration colitis ซึ่งจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการใช้ Dabigatran จากข้างต้นพบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้ว 10 วันโดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ Type A และเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (Non-preventable ADE) ซึ่งเมื่อประเมินระดับความรุนแรง พบว่าอยู่ในระดับ E (เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้แพทย์พิจารณา ทำการหยุด Dabigatran ซึ่ง จาก RE-LY trial Gastrointestinal bleed สามารถเกิดขึ้นได้ร้อยละ 1.12 ต่อปี จากการใช้ Dabigatran 110 mg และFDA report ที่รายงานไว้วันที่ 12 ธันวาคม 2017 ระบุว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ทั้งหมด 56,540 ราย แล้วพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดกำเดาไหลนี้ 73 รายหรือคิดเป็น 0.13 % ซึ่งในจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดกำเดาไหลนี้ 73 รายพบภายใน 1 เดือนหลังได้รับ Dabigatran คิดเป็นร้อยละ 34.38[42]

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ได้แก่ Dyspepsia, Gastritis, Minor bleeding, Gastrointestinal bleeding และTinnitus นั้นคาดว่าจะสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุโดยอาการ Dyspepsia และGastritis อาจเกิดได้จากการที่ Dabigatran มีส่วนประกอบของ Tartaric acid เพื่อที่จะปรับสภาพ pH ของกระเพาะอาหารให้มีความเป็นกรดเพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มการดูดซึมของยา จึงอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิด Dyspepsia และ Gastritis รวมทั้งผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยสูงอายุจึงทำให้มี Pharmacokinetic และPharmacodynamic ที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น มีภาวะเยื่อบุกระเพาะที่บางลง และมีการกำจัดยาออกจากร่างกายที่น้อยลง เป็นต้น นอกจากนั้นภาวะ Minor bleeding และGastrointestinal bleeding อาจเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ของ Dabigatran ที่มีการยับยั้ง Thrombin โดยตรงทำให้เกิดการยับยั้งการแข็งตัวของเลือด ร่วมผู้ป่วยเป็นผู้สูงอายุทำให้เกิดความเสี่ยงภาวะเลือดออกได้ง่ายขึ้น ในกรณีของ Tinnitus เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใหม่ที่พบจากการใช้ Dabigatran โดย FDA reports พบว่ากลไกการเกิด Tinnitus ยังไม่ทราบแน่ชัด

จากข้างต้นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 7 ราย พบว่าเป็นผู้หญิง 6 ราย และเป็นผู้ชาย 1 ราย ซึ่งในผู้ป่วยทั้ง 7 ราย มีอายุอยู่ในช่วง 60 ถึง 90 ปี โดยเห็นได้ว่าเพศ และอายุอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผล ซึ่งพบว่าเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เนื่องจากมีจำนวนผู้หญิงที่ได้รับ Dabigatran มากกว่าผู้ชาย อีกทั้งผู้หญิงยังพบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และโรคหลอดเลือดในสมอง[37]

อีกทั้งผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran นอกจากนี้พบว่ามีโรคร่วม และยาร่วมที่เป็นปัจจัยหนึ่งส่งผลต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ได้แก่ การได้รับยา Aspirin ซึ่งเป็นยาที่มีโอกาสทำให้เกิดภาวะเลือดออก หรือการที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติ Hemorrhoid และUlceration colitisเป็นต้น ดังนั้นปัจจัยดังกล่าวอาจจะเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

2. การนำไปใช้

การศึกษานี้ได้ทำการศึกษาข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในทุกกลุ่มโรคที่ได้รับ Dabigatran โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 40-94 ปี จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ควรระมัดระวังการใช้ Dabigatran เนื่องจากมีอุบัติการณ์ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้ในตัวอย่างประชากรของประเทศไทย คือ กระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis), กลุ่มอาการของระบบทางเดินอาหารส่วนบน (Dyspepsia), ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal bleeding), หูอื้อ (Tinnitus) และภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (Minor bleeding) ซึ่งจากปัญหาดังกล่าวข้างต้นสามารถทำให้บุคลากรทางการแพทย์มีความตระหนักในการใช้ Dabigatran ให้กับผู้ป่วยในแต่ละรายมากขึ้นรวมถึงสามารถเลือกใช้ Dabigatran กับสถานะของผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้น และเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ Dabigatran แก่ผู้ป่วยให้มากที่สุด อาทิ ควรระมัดระวังและเฝ้าติดตามการใช้ Dabigatran ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ยาร่วมหรือโรคร่วมที่เสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารเป็นต้น

Dabigatran ที่ใช้ในโรงพยาบาลเป็นยาติดสามเหลี่ยม และเป็นยาที่มีราคาแพง การพิจารณาใช้ยาอาจจำเป็นต้องพิจารณาจากเศรษฐฐานะ และสิทธิการรักษาของผู้ป่วยร่วมด้วย

3. จุดแข็งของการศึกษา

3.1 การศึกษานี้ได้ทำการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยในระบบคอมพิวเตอร์ ร่วมกับมีการตรวจสอบข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ซึ่งทำให้มีรายละเอียดของข้อมูลผู้ป่วยที่เก็บย้อนหลังมีความสมบูรณ์มากขึ้น

3.2 ปัจจุบันมีงานวิจัยที่เกี่ยวกับการใช้ Dabigatran ในตัวอย่างประชากรของประเทศไทยจำนวนน้อย ทำให้สามารถเป็นข้อมูลสำหรับผู้วิจัยอื่นๆ ที่สนใจต่อไป

4. ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเชิงพรรณนา ซึ่งมีข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้น หากมีระยะเวลาที่มากพอ จะพิจารณาทำการรวบรวมข้อมูลจาก Multi-center เพื่อให้ได้มาซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวน Sample size มากขึ้น และอาจพิจารณาทำงานวิจัยรูปแบบ Prospective research เพื่อที่จะสามารถเก็บข้อมูลได้แม่นยำมากขึ้น นอกจากนั้นอาจทำการติดตามค่า TT (Thrombin time) ซึ่งเป็นค่าที่มีความจำเพาะกับการติดตาม Dabigatran มากที่สุด[33]เพื่อที่สามารถศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และติดตามความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไป

5. สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran พบว่าผู้ป่วยที่ทำการศึกษาล้วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยให้ใช้ Dabigatran ในการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (Non valvular atrial fibrillation) มากที่สุด รองลงมา คือ โรคหลอดเลือดหัวใจ (Atherosclerosis heart disease), ภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (Deep vein thrombosis) และใช้ Dabigatran ในกรณี Secondary prevention of cardioembolic stroke ตามลำดับ โดยการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran ที่พบได้ในการศึกษา คือมีผู้ป่วยทั้งหมด 7 รายจาก 42 ราย ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการได้รับ Dabigatran โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบมากที่สุด คือกระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) และกลุ่มอาการของระบบทางเดินอาหารส่วนบน (Dyspepsia) และที่พบรองลงมา คือภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal bleeding) หูอื้อ (Tinnitus) และภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (Minor bleeding) นอกจากนี้อาจมีปัจจัยส่งเสริมอื่น

ๆ ร่วมด้วย เช่น อายุ เพศ โรคร่วมและยาร่วมที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวแต่ถึงอย่างไรก็ตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สามารถจัดการด้วยวิธีการต่างๆ ได้อย่างเหมาะสม อาทิ การเปลี่ยน Dabigatran เป็นยา Anticoagulants ตัวอื่น การรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมกับได้รับ Dabigatran ต่อ หรือ หยุด Dabigatran และไม่มีการใช้ยา anticoagulants ตัวอื่น ดังนั้นจากผลการศึกษาข้างต้นจึงควรมีการติดตาม หรือเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran โดยเฉพาะการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. องค์การอาหารและยา. รายการยาใหม่/ยาชีววัตถุใหม่ที่ได้รับทะเบียนแบบมีเงื่อนไข(NC) 2011 [updated 2011; cited 2011 20 June]. Available from:
http://wwwapp1.fda.moph.go.th/drug/zone_service/files/con_Mar%2054.pdf.
2. Lexicomp. Dabigatran: Drug information [updated 2017. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/dabigatran-drug-information?source=search_result&search=Dabigatran&selectedTitle=1~123.
3. PHARMAC. Guidelines for testing and perioperative management of dabigatran 2011 9 March. Available from:
<http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatran%20testing%20and%20perioperative%20management.pdf>
4. Z.DUMONT DB. RE-LY: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 2013 [Available from: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/RE-LY-Trial-Dabigatran.pdf>.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-962.
6. Naganuma M, Shiga T, Nagao T, Suzuki A, Murasaki K, Hagiwara N. Effectiveness and safety of dabigatran versus warfarin in “real-world” Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. Journal of Arrhythmia. 2017;33(2):107-10.
7. Dumkow LE, Voss JR, Peters M, Jennings DL. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. American Journal of Health-System Pharmacy. 2012;69(19):1646.
8. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine. 2012;172(5):397-402.

9. Organization WH. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions 2002 [Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67378/1/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf.
10. ภาสกร รัตนเดชสกุล จร. ลดความเสี่ยงจากการใช้ยาด้วยข้อมูล ADR (Adverse Drug reaction) 2560:[8-12 pp.]. Available from:
<file:///C:/Users/Ultimate/Downloads/%E0%B8%A5%E0%B8%94%E0%B8%84%E0%B8%A7%E0%B8%B2%E0%B8%A1%E0%B9%80%E0%B8%AA%E0%B8%B5%E0%B9%88%E0%B8%A2%E0%B8%87%E0%B8%94%E0%B9%89%E0%B8%B2%E0%B8%99%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B8%94%E0%B9%89%E0%B8%A7%E0%B8%A2%E0%B8%82%E0%B9%89%E0%B8%AD%E0%B8%A1%E0%B8%B9%E0%B8%A5%20ADR.pdf>.
11. มณีรัตน์พระ ม. Dyspepsia and Functional Dyspepsia 2010 [Available from:
<http://www.thaimotility.or.th/files/9.Dyspepsia.pdf>.
12. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients 2005. 692-4 p.
13. Wilson SJ-A, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. CMAJ: Canadian Medical Association Journal. 2003;169(4):293-8.
14. James W. Little D, MS. New oral anticoagulants: will they replace warfarin. MEDICAL MANAGEMENT AND PHARMACOLOGY UPDATE. 2012;113(5).
15. Cinteza M. More Indications Approved and Safety News for Dabigatran Etexilate. Mædica. 2014;9(4):405-7.
16. DGNews. Dabigatran Etexilate Approved in Japan for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 2011 [updated 21 January. Available from:
<http://www.docguide.com/dabigatran-etexilate-approved-japan-stroke-prevention-atrial-fibrillation?tsid=5>.
17. DRUG.COM. Pradaxa 2017 [Available from:
<https://www.drugs.com/pro/pradaxa.html>.

18. Administration USFaD. PRADAXA® (dabigatran etexilate mesylate) capsules, for oral use 2010 [updated 31 July. Available from: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>.
19. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160.
20. Schulman S, Carrier M, Lee AYY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, et al. Perioperative Management of Dabigatran. *Circulation*. 2015;132(3):167.
21. MEDICINEWISE N. New oral anticoagulant drugs - mechanisms of action 2017 [Available from: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/new-oral-anticoagulant-drugs-mechanisms-of-action>.
22. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stahle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *Journal of clinical pharmacology*. 2005;45(5):555-63.
23. Blommel MLBAL. Dabigatran Etexilate: A Novel Oral Direct Thrombin Inhibitor 2011 9 March; 68(16):[1506-19 pp.]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/748180_3.
24. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2008;36(2):386-99.
25. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *The Lancet*. 2010;376(9745):975-83.
26. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2011;123(2):131.

27. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014.
28. Sherid M, Sifuentes H, Sulaiman S, Samo S, Husein H, Tupper R, et al. Gastrointestinal bleeding with dabigatran, a comparative study with warfarin: a multicenter experience. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2015;65(4):205-14.
29. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h1857.
30. Zhang N, Liu XS, Li G, Liu T. Dabigatran-induced esophagitis: A frequently overlooked adverse effect. *International Journal of Cardiology*. 2016;212:358-9.
31. Nishino M, Okamoto N, Tanaka A, Mori N, Hara M, Yano M, et al. Different risk factors for bleeding and discontinuation between dabigatran and rivaroxaban. *Journal of Cardiology*. 2016;68(2):156-60.
32. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(13):1015-23.
33. Wang H, Zhou Y, Rong G, Lu L, Zhang J. A novel coagulation parameter monitoring bleeding tendency of Chinese nonvalvular atrial fibrillation patients prescribing dabigatran etexilate. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2016;27(5):563-7.
34. Staerk L, Gislason GH, Lip GY, Fosbol EL, Hansen ML, Lamberts M, et al. Risk of gastrointestinal adverse effects of dabigatran compared with warfarin among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(8):1215-22.

35. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. The American journal of gastroenterology. 2012;107(3):345-60; quiz 61.
36. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ 2551 [Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/NewsFiles/uploads/hpvc_20_20_0_100423_1.pdf.
37. Avgil Tsadok, M., et al. (2015). "Sex Differences in Dabigatran Use, Safety, And Effectiveness In a Population-Based Cohort of Patients With Atrial Fibrillation." Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes 8(6): 593
38. information Ph. Pradaxa and Dyspepsia - from FDA reports 2017 [Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/pradaxa/dyspepsia/>.
39. information ph. Pradaxa and Tinnitus - from FDA reports 2017 [Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/pradaxa/tinnitus/>.
40. information Ph. Pradaxa and Gastritis - from FDA reports. 2017.
41. eHealthMe (2017). "Pradaxa and Epistaxis ". Retrieved 16, 2017, from <https://www.ehealthme.com/ds/pradaxa/epistaxis/>.
42. eHealthMe (2017). "Pradaxa and Gastric ulcer haemorrhage." Retrieved 16, 2017, from <https://www.ehealthme.com/ds/pradaxa/gastric-ulcer-haemorrhage/>.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานและบันทึกการใช้ Dabigatran ของผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย

วันที่เก็บข้อมูล (Date) เลขที่แบบเก็บข้อมูลเก็บ.....

Hospital number (HN) วัน/เดือน/ปีเกิด..... อายุ (Age)

น้ำหนัก..... ส่วนสูง.....

เพศ (Sex)..... เชื้อชาติ (Race) อาชีพ (Occupation).....

สิทธิการรักษา.....

ประวัติโรคประจำตัว.....

ประวัติแพ้ยา.....

โรคที่ได้รับวินิจฉัยซึ่งต้องใช้ Dabigatran

.....

วัน/เดือน/ปีที่เริ่มใช้ Dabigatran

.....

การสูบบุหรี่

☐ ไม่สูบ

☐ สูบ

การดื่มแอลกอฮอล์

☐ ไม่ดื่ม

☐ ดื่ม

อาหารเสริม

☐ ไม่มี

☐ มี

สมุนไพร

☐ ไม่มี

☐ มี

ตารางที่ 8 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานและบันทึกการใช้ Dabigatran ของผู้ป่วย

วันที่	อาการนำตามรหัส ICD10	ยาที่ได้รับ	อื่นๆ

ตารางที่ 9 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วันที่	WBC (x103)	Neutro phil (%)	Lympho cyte (%)	Urine culture	RBC (x106)	Hct (%)	Hb (g/dl)	Plt (x103)	eGFR ml/min/ 1.73m ²	BUN mmol/L	Scr mg/dl	INR	PT (sec)	PTT (sec)

ตารางที่ 10 รหัส ICD10 ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมกับการแก้ไข
จากการใช้ Dabigatran

รหัส ICD10	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากการใช้ Dabigatran	วัน/เดือน/ปี ที่เกิดอาการ	การแก้ไข
I62	Other nontraumatic intracranial haemorrhage		
K25	Gastric ulcer		
K26	Duodenal ulcer		
K27	Peptic ulcer		
K29	Gastritis and duodenitis		
K28	Gastrojejunal ulcer		
K29	Gastritis and duodenitis		
K92.2	Gastrointestinal haemorrhage		
H93.1	Tinnitus		
R42	Dizziness		
F48.0	Fatigue		
R05	Cough		
M54.5	Back Pain		
J06.9	Upper Respiratory Tract Infection		
N39	Urinary Tract Infection		
K30	Dyspepsia		
D84.1	Peripheral Edema		
A09.9	Diarrhea		
J00	Nasopharyngitis		
R07.4	Chest Pain		
M25.5	Arthralgia		

แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

☐ Initial☐ Follow up ครั้งที่.....

(ข้อมูลทั้งหมดจะเก็บเป็นความลับของทางราชการโดยเฉพาะ)

ชนิดรายงาน ☐ Spontaneous Reporting ☐ Intensive Monitoring ☐ Clinical Trial เลขที่อ้างอิง.....

ข้อมูลผู้ป่วย							
เลขที่ผู้ป่วย ☐ HN..... ☐ AN..... เลขประจำตัวประชาชน (13 หลัก)	ประเภท ☐ ผู้ป่วยใน ☐ ผู้ป่วยนอก	เชื้อชาติ ☐ ไทย ☐ อื่นๆ (ระบุ)	อายุ	เคยมีประวัติการแพ้ผลิตภัณฑ์สุขภาพหรือไม่ ☐ ไม่มี ☐ มี (ระบุชื่อผลิตภัณฑ์และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์).....			
คำนำหน้า/ชื่อ/นามสกุล	เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง	น้ำหนัก	โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆของผู้ป่วย ที่เกี่ยวข้อง (โปรดระบุ ICD code กรณีทราบ)				
ข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพ							
ประเภท ☐ ยา/วัตถุเสพติด ☐ ยาใหม่ (SMP) ☐ อาหาร ☐ เครื่องสำอาง ☐ เครื่องมือแพทย์ ☐ วัตถุอันตรายด้านสาธารณสุข	ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ชื่อสามัญ ชื่อการค้า และ รูปแบบ กรณีชีววัตถุให้ระบุรุ่นการผลิต และวันหมดอายุ ยาสมุนไพรให้ระบุส่วนที่ใช้)		S, O I *	ขนาดและวิธีใช้ (ความแรง ปริมาณ หน่วย ความถี่ และวิธีใช้)	ว/ด/ป ที่เริ่มใช้	ว/ด/ป ที่หยุดใช้	โรคหรือสาเหตุที่ใช้ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระบุ ICD Code กรณีทราบ)
							แหล่งที่รับ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (1 หรือ 2)
* S = Suspected product name; ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย, O = Other product name; ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ใช้ร่วม, I = Product Interaction name; ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่มีปฏิกิริยาต่อกัน; แหล่งที่มา: 1 = ในโรงพยาบาล, 2 = นอกสถาน (ไม่ระบุ)							
ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์							
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ (บรรยายลักษณะที่พบ และ/หรือ ศัพท์วิชาการ)				Labeled หรือ non-labeled (เฉพาะกรณี ADR)	คำความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการและ/หรือผลการตรวจร่างกาย		
ว/ด/ป ที่พบ							
ความร้ายแรง ☐ ไม่ร้ายแรง ☐ ร้ายแรง คือ (เลือกตอบเพียงข้อเดียว) ○ เสียชีวิต (ระบุ ว/ด/ป)..... ○ อันตรายถึงชีวิต ○ เลิกซื้อใช้ข้อหนึ่ง △ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล △ ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น ○ ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ ○ ความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารก畸形 ○ อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ (ระบุ).....	☐ หยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย ○ อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน ○ อาการไม่ดีขึ้น ○ ไม่ทราบ ☐ ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย ○ ใช้ต่อเนื่องขนาดเดิม ○ ใช้ต่อเนื่องขนาดลดลง ○ เปลี่ยนวิธีการบริหารยา	☐ ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำโดยเจตนาหรือไม่เจตนา ○ เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก ○ ไม่เกิดอาการขึ้นอีก ○ ไม่ทราบ ☐ ไม่มีการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ	ผลลัพธ์ ☐ หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม ☐ หายโดยมีร่องรอยเดิม ☐ อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย ☐ ยังมีอาการอยู่ ☐ เสียชีวิต (เลือกตอบเพียงข้อเดียว) ○ เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ○ เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ ○ เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระบุสาเหตุ)..... ☐ ไม่สามารถติดตามผลได้				
ข้อมูลผู้รายงาน แหล่งที่เกิดเหตุการณ์ และแหล่งที่ส่งรายงาน				สาเหตุการเกิด			
ชื่อผู้วินิจฉัยอาการ เป็น ☐ แพทย์ ☐ เภสัชกร ☐ พยาบาล ☐ อื่นๆ (ระบุ)..... ชื่อผู้ประเมิน/บันทึกรายงาน (ผู้รายงาน)..... เป็น ☐ แพทย์ ☐ เภสัชกร ☐ พยาบาล ☐ อื่นๆ (ระบุ)..... วันเดือนปีที่บันทึกรายงาน..... แหล่งที่เกิดเหตุการณ์..... จังหวัด..... โทร..... แหล่งที่ส่งรายงาน..... จังหวัด..... โทร.....				☐ Product reaction (ADR/vaccine reaction) ระบุระดับความน่าจะเป็น ○ ใช้แน่นอน (Certain) ○ น่าจะใช่ (Probable) ○ อาจเป็นไปได้ (Possible) ○ ไม่น่าใช่ (Unlikely) ○ ไม่สามารถระบุระดับ (Unclassified) (ระบุเหตุผล)..... ☐ ความคลาดเคลื่อนทางยา ☐ ความคลาดเคลื่อนด้านบริหารจัดการ ☐ เหตุการณ์อื่นที่เกิดร่วมกัน (coincident) ☐ ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์สุขภาพ ☐ อุบัติเหตุ ☐ ขาดความระมัดระวัง ☐ ใช้ในทางที่ผิด ☐ อื่นๆ (ระบุ).....			

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

ลำดับ	อายุ	เพศ	เชื้อชาติ	โรคร่วม	ยาร่วม	ข้อบ่งชี้	วตป.เริ่มใช้	วตป.หยุด	ระยะเวลาใช้ยา	eGFR เริ่มใช้ยา	eGFR หยุดใช้ยา
1	80	หญิง	ไทย	HT/DLP	ARB/beta block /statin	AF	24/4/59	ไม่หยุด	434	72.5	-
2	67	หญิง	ไทย	DM/HT/Gout	DM/CCB/ Colchicine	AF	14/3/59	20/6/60	463	-	-
3	78	หญิง	ไทย	HT/DLP/DM	ASA/ARB /Statin/DM	AF	26/12/59	8/5/60	133	-	-
4	64	หญิง	ไทย	AHD/HT	ASA/Statin/CCB	AF	3/4/59	ไม่หยุด	527	73.2	ไม่หยุด
5	78	ชาย	ไทย	DLP/HT	ASA/Statin Beta block	AF	8/4/59	ไม่หยุด	560	-	ไม่หยุด
6	81	หญิง	ไทย	AHD/DM/HT/ Osteoporosis/ DLP	ASA/DM/ ARB/Alpha1 block/ Risedronate/ Statin	AF	6/3/2559	4/12/59	638	73.2	84.3

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

ลำดับ	อายุ	เพศ	เชื้อชาติ	โรคร่วม	ยาร่วม	ข้อบ่งชี้	วตป.เริ่มใช้	วตป.หยุด	ระยะเวลาใช้ยา	eGFR เริ่มใช้ยา	eGFR หยุดใช้ยา
7	64	ชาย	ไทย	HT/DLP/Gout	Alpha1 block/Statin/ Colchicine	AF	27/2/59	ไม่หยุด	429	72.4	ไม่หยุด
8	87	หญิง	ไทย	HT	Beta block	AF	11/7/59	ไม่หยุด	434	stage 3	-
9	89	หญิง	ไทย	DM/Gout	DM/Colchicine	AF	24/4/59	3/7/59	70	15.3	14.2
10	73	หญิง	ไทย	-	-	AF	26/7/59	1/8/59	6	-	-
11	65	หญิง	ไทย	HT/DLP/ Thyroid	CCB/Statin/ Methimazole	AF	2/11/59	ไม่หยุด	323	91.9	ไม่หยุด
12	83	หญิง	ไทย	-	-	DVT	23/2/59	ไม่หยุด	615	-	ไม่หยุด
13	71	หญิง	ไทย	HT/AHD	ARB,Alpha1 block/Beta block/ASA	AF	27/6/59	ไม่หยุด	420	76.6	ไม่หยุด

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

ลำดับ	อายุ	เพศ	เชื้อชาติ	โรคร่วม	ยาร่วม	ข้อบ่งชี้	วตป.เริ่มใช้	วตป.หยุด	ระยะเวลาใช้ยา	eGFR เริ่มใช้ยา	eGFR หยุดใช้ยา
14	58	หญิง	ไทย	DLP/HT	Beta block/statin	AF	25/7/59	ไม่หยุด	399	60.8	ไม่หยุด
15	68	หญิง	ไทย	HT/DLP	CCB/Statin	AF	1/10/59	ไม่หยุด	353	-	ไม่หยุด
16	86	ชาย	ไทย	HT/CA prostate	ASA/Beta block/CCB/ ยารักษามะเร็ง	AF		16/6/60	336	35	-
17	66	ชาย	ไทย	HT/DLP	ASA/Beta block/ Fenofibrate	AF	25/2/59	ไม่หยุด	544	53	-

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

ลำดับ	อายุ	เพศ	เชื้อชาติ	โรคร่วม	ยาร่วม	ข้อบ่งชี้	วตป.เริ่มใช้	วตป.หยุด	ระยะเวลาใช้ยา	eGFR เริ่มใช้ยา	eGFR หยุดใช้ยา
18	68	ชาย	ไทย	HT	CCB	AF	15/11/59	ไม่หยุด	259	54.4	ไม่หยุด
19	81	ชาย	ไทย	Thyroid/DM/ DLP	Methimazole/ DM/ Statin	AF	6/9/59	8/8/60	336	stage 3	stage 2
20	53	หญิง	ไทย	HT	Beta block/MRA	AF	15/2/59	11/04/59	56	-	50.1
21	94	ชาย	ไทย	-	-	AF	16/2/59	ไม่หยุด	616	-	ไม่หยุด
22	70	หญิง	ไทย	HT	Beta block/ ARB/ASA	AF	11/7/59	20/2/60	224	-	-
23	49	ชาย	ไทย	DLP/BPH	Statin/Harnal	AF	10/10/59	ไม่หยุด	371	72.6	ไม่หยุด

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

ลำดับ	อายุ	เพศ	เชื้อชาติ	โรคร่วม	ยาร่วม	ข้อบ่งชี้	วตป.เริ่มใช้	วตป.หยุด	ระยะเวลาใช้ยา	eGFR เริ่มใช้ยา	eGFR หยุดใช้ยา
24	80	หญิง	ไทย	HT	Beta block /ACEIs	AF	27/02/59	ไม่หยุด	468	87.7	ไม่หยุด
25	71	หญิง	ไทย	HT	Beta block	AF	22/11/59	ไม่หยุด	32	-	ไม่หยุด
26	55	ชาย	ไทย	Gout	Colchicine/ASA	AF	8/11/59	12/9/60	308	-	-
27	73	หญิง	ไทย	HT/DLP	ACEIs/CCB/ASA /Statin	Stroke AF	27/10/59	ไม่หยุด	370	-	ไม่หยุด
28	60	ชาย	ไทย	DM/HT	DM/ARB	AF	7/8/59	ไม่หยุด	426	-	-
29	69	หญิง	ไทย	-	-	AF	3/11/59	ไม่หยุด	292	86.2	ไม่หยุด

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

ลำดับ	อายุ	เพศ	เชื้อชาติ	โรคร่วม	ยาร่วม	ข้อบ่งชี้	วตป.เริ่มใช้	วตป.หยุด	ระยะเวลาใช้ยา	eGFR เริ่มใช้ยา	eGFR หยุดใช้ยา
30	72	หญิง	ไทย	HT	ARNI	AF	7/3/59	ไม่หยุด	583	90.7	ไม่หยุด
31	86	หญิง	ไทย	-	-	AF	12/9/59	18/9/60	371	41.4	-
32	75	หญิง	ไทย	HT/AHD	CCB/Statin	AF	15/5/59	ไม่หยุด	510	-	-
33	70	หญิง	ไทย	HT	ARB	AF	8/11/59	ไม่หยุด	359	92.3	ไม่หยุด
34	48	หญิง	ไทย	HT/DM	Thiazide/DM	AF	12/7/59	ไม่หยุด	427	-	-
35	73	หญิง	ไทย	DLP/HT	Beta block /Statin	AF	25/3/59	ไม่หยุด	532	-	ไม่หยุด
36	72	หญิง	ไทย	HT/DLP	ARB/Statin	AF	24/4/59	28/6/59	65	49.9	-

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

ลำดับ	อายุ	เพศ	เชื้อชาติ	โรคร่วม	ยาร่วม	ข้อบ่งชี้	วตป.เริ่มใช้	วตป.หยุด	ระยะเวลาใช้ยา	eGFR เริ่มใช้ยา	eGFR หยุดใช้ยา
37	49	ชาย	ไทย	HT/DLP/DM	ARB/Statin/ Fenofibrate/DM	AF	13/5/59	ไม่หยุด	494	83.2	ไม่หยุด
38	75	ชาย	ไทย	AHD/BPH	ASA/BPH	AF	3/7/59	ไม่หยุด	461	-	ไม่หยุด
39	76	ชาย	ไทย	-	-	AF	20/6/59	ไม่หยุด	462	-	ไม่หยุด
40	68	ชาย	ไทย	HT	ASA/beta block/ARB/ MRA	AF	1/3/59	ไม่หยุด	588	-	ไม่หยุด
41	61	ชาย	ไทย	AHD	Digoxin/ARB/ Statin	AF	19/2/59	2/2/60	349	-	-
42	40	ชาย	ไทย	DM/HT/DLP	DM/Thiazide/ Beta block/Statin	AF	28/6/59	ไม่หยุด	413	-	-

หมายเหตุ : HT=Hypertension, DM=Diabetes, DLP=Dyslipidemia, ADH=Atherosclerosis heart disease, BPH=Benign prostatic hyperplasia, CA=Cancer, CCB=Calcium channel blockers, ASA=Aspirin, ARB=Angiotensin 2 receptor blockers, MRA=Mineralocorticoid receptor antagonist, ARNI= Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, ACEI=Angiotensin-converting-enzyme inhibitors

ตารางที่ 12 ข้อมูลสุขภาพอื่นๆ ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

เลขที่เก็บ ข้อมูล/ลำดับ	สูบบุหรี่	ดื่มแอลกอฮอล์	อาหารเสริม	สมุนไพร	แพ้ Dabigatran
1	0	-	-	-	ไม่พบ
2	0	0	-	-	ไม่พบ
3	-	-	-	-	ไม่พบ
4	-	-	-	-	ไม่พบ
5	0	0	-	-	ไม่พบ
6	-	-	-	-	ไม่พบ
7	-	-	-	-	ไม่พบ
8	0	0	-	-	ไม่พบ
9	-	-	-	-	ไม่พบ
10	0	0	-	-	ไม่พบ
11	-	-	-	-	ไม่พบ
12	0	0	-	-	ไม่พบ

ตารางที่ 12 ข้อมูลสุขภาพอื่นๆ ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

เลขที่เก็บข้อมูล/ ลำดับ	สูบบุหรี่	ดื่มแอลกอฮอล์	อาหารเสริม	สมุนไพร	แพ้ Dabigatran
13	-	-	-	-	ไม่พบ
14	0	0	-	-	ไม่พบ
15	0	0	-	-	ไม่พบ
16	0	0	-	-	ไม่พบ
17	0	0	0	0	ไม่พบ
18	0	0	0	0	ไม่พบ
19	0	0	0	0	ไม่พบ
20	-	-	-	-	ไม่พบ
21	-	-	-	-	ไม่พบ
22	0	0	-	-	ไม่พบ
23	0	0	-	-	ไม่พบ
24	0	0	-	-	ไม่พบ
25	0	0	0	0	ไม่พบ
26	-	-	-	-	ไม่พบ
27	0	0	-	-	ไม่พบ2

ตารางที่ 12 ข้อมูลสุขภาพอื่นๆ ของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran

เลขที่เก็บข้อมูล/ ลำดับ	สูบบุหรี่	ดื่มแอลกอฮอล์	อาหารเสริม	สมุนไพร	แพ้ Dabigatran
28	0	0	-	-	ไม่พบ
29	0	0	-	-	ไม่พบ
30	0	0	-	-	ไม่พบ
31	0	0	-	-	ไม่พบ
32	-	-	-	-	ไม่พบ
33	0	0	-	-	ไม่พบ
34	0	0	-	-	ไม่พบ
35	0	0	-	-	ไม่พบ
36	1	1	-	-	ไม่พบ
37	0	0	-	-	ไม่พบ
38	0	0	-	-	ไม่พบ
39	0	0	-	-	ไม่พบ
40	0	0	0	0	ไม่พบ
41	0	0	-	-	ไม่พบ
42	0	1	-	-	ไม่พบ

หมายเหตุ : 0 = ไม่ 1 = ใช่ - = ไม่ทราบ

ตารางที่ 13 สาเหตุที่มีการเริ่ม และหยุดใช้ Dabigatran

เลขที่เก็บ ข้อมูล/ ลำดับ	สาเหตุที่เริ่มใช้ Dabigatran				สาเหตุที่หยุดใช้ Dabigatran				
	INR เกว่ง	ไม่ทราบ สาเหตุ	มีข้อบ่งชี้	ADE จาก ยาเดิม	ADE	Cost	สภาวะ ผู้ป่วย	ไม่ทราบ เหตุผล	ไม่หยุด
1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
3	0	0	1	0	0	0	0	1	0
4	0	1	0	0	0	0	0	0	1
5	0	1	0	0	0	0	0	0	1
6	0	0	1	0	0	0	0	1	0
7	0	0	1	0	0	0	0	0	1
8	0	1	0	0	0	0	0	0	1
9	0	0	1	0	1	0	0	0	0
10	0	1	0	0	1	0	0	0	0
11	0	0	1	0	0	0	0	0	1
12	0	0	1	0	1	0	0	0	0
13	1	0	0	0	0	0	0	0	1
14	1	0	0	0	0	0	0	0	1

ตารางที่ 13 สาเหตุที่มีการเริ่ม และหยุดใช้ Dabigatran

เลขที่เก็บ ข้อมูล/ ลำดับ	สาเหตุที่เริ่มใช้ Dabigatran				สาเหตุที่หยุดใช้ Dabigatran				
	INR กว้าง	ไม่ทราบ สาเหตุ	มีข้อบ่งชี้	ADE จาก ยาเดิม	ADE	Cost	สภาวะ ผู้ป่วย	ไม่ทราบ เหตุผล	ไม่หยุด
15	0	1	0	0	0	0	0	0	1
16	0	0	1	0	1	0	0	0	0
17	0	0	1	0	0	0	1	0	0
18	0	0	1	0	0	0	0	0	1
19	1	0	0	0	0	0	1	0	0
20	0	0	1	0	0	0	0	1	0
21	1	0	0	0	0	0	0	0	1
22	1	0	0	0	0	0	0	1	0
23	0	0	1	0	0	0	0	0	1
24	0	0	1	0	0	0	0	0	1
25	1	0	0	0	0	0	0	0	1
26	0	0	1	0	0	0	0	0	1
27	0	1	0	0	0	0	0	0	1
28	0	1	0	0	0	0	0	0	1

ตารางที่ 13 สาเหตุที่มีการเริ่ม และหยุดใช้ Dabigatran

เลขที่เก็บ ข้อมูล/ ลำดับ	สาเหตุที่เริ่มใช้ Dabigatran				สาเหตุที่หยุดใช้ Dabigatran				
	INR กว้าง	ไม่ทราบ สาเหตุ	มีข้อบ่งชี้	ADE จาก ยาเดิม	ADE	Cost	สภาวะ ผู้ป่วย	ไม่ทราบ เหตุผล	ไม่หยุด
29	0	1	0	0	0	0	0	0	1
30	0	0	1	0	0	0	0	1	0
31	1	0	0	0	0	0	0	0	1
32	0	0	1	0	0	0	0	0	1
33	0	0	1	0	0	0	0	0	1
34	1	0	0	0	0	0	0	0	1
35	0	0	1	0	1	0	0	0	0
36	0	0	1	0	0	0	0	0	1
37	1	0	0	0	0	0	0	0	1
38	0	0	0	1	0	0	0	0	1
39	0	0	1	0	0	0	0	0	1
40	0	0	1	0	0	1	0	0	0
41	1	0	0	0	0	0	0	0	1
42	1	0	0	0	0	0	0	0	1

หมายเหตุ : 0 = ไม่ 1 = ใช่

ตารางที่ 14 แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

ลำดับ	เลขที่เก็บข้อมูล/ การจัดการ ADE	พบ/ไม่พบ ADE	Major bleeding	GI bleeding	Dizziness	Fatigue	Cough	Back pain	URI	UTI	Dyspepsia	Peripheral edema	Diarrhea	Nasopharyngitis	Chest pain	Arthralgia	Other
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1 หยุดยาและ เปลี่ยนเป็น Apixaban	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1 หยุดยา	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1 ไม่หยุดยา รักษาตามอาการ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1 เปลี่ยนเป็น Apixaban	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ตารางที่ 14 แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

ลำดับ	เลขที่เก็บข้อมูล/	การจัดการ ADE	พบ/ไม่พบ ADE	Major bleeding	GI bleeding	Dizziness	Fatigue	Cough	Back pain	URI	UTI	Dyspepsia	Peripheral edema	Diarrhea	Nasopharyngitis	Chest pain	Arthralgia	Other
7		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9		1หยุดยา แล้วใช้ Warfarin แทน	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Tinnitus
10		1 หยุดยาและทำการเปลี่ยนยา	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
11		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12		1ให้ต่อรักษาอาหาร	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Gastritis
13		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ตารางที่ 14 แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

ลำดับ	เลขที่เก็บข้อมูล/	การจัดการ ADE	พบ/ไม่พบ ADE	Major bleeding	GI bleeding	Dizziness	Fatigue	Cough	Back pain	URI	UTI	Dyspepsia	Peripheral edema	Diarrhea	Nasopharyngitis	Chest pain	Arthralgia	Other
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	1หยุดยา	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Gastritis
17	1เปลี่ยนเป็น Apixaban	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	1เปลี่ยนเป็น Apixaban	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	1 เปลี่ยนเป็น Warfarin ไม่มี ADR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ตารางที่ 14 แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

เลขที่เก็บข้อมูล/ ลำดับ	การจัดการ ADE	พบ/ไม่พบ ADE	Major bleeding	GI bleeding	Dizziness	Fatigue	Cough	Back pain	URI	UTI	Dyspepsia	Peripheral edema	Diarrhea	Nasopharyngitis	Chest pain	Arthralgia	Other
22	1 หยุดยา	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	1 หยุดยา	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Minor bleed
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ตารางที่ 14 แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ Dabigatran

เลขที่เก็บข้อมูล/ ลำดับ	การจัดการ ADE	พบ/ไม่พบ ADE	Major bleeding	GI bleeding	Dizziness	Fatigue	Cough	Back pain	URI	UTI	Dyspepsia	Peripheral edema	Diarrhea	Nasopharyngitis	Chest pain	Arthralgia	Other
35	1 หยุดยา	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

หมายเหตุ : 0 = ไม่

1 = ใช่