

Dental management in patient taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants

Watus Sakdejayont¹, Pornwatcharin Limwattanachai², Sittipong Chaimanakarn³

¹ Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Bangkok, Thailand

² Thatakiab Hospital, Chachoengsao, Thailand

³ Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Maha Chakri Sirindhorn Dental Hospital, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Vitamin K antagonist oral anticoagulants, such as warfarin, have been used to prevent and treat thromboembolic events. In addition to the therapeutic efficacy, warfarin also has limitations. Currently, a new group of oral anticoagulants: non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are developed and giving patients more options for treatment. Many studies have found that these drugs are more effective or equal to warfarin. Although, the management of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients undergoing dental procedures was not clear. Therefore, the objective of this article is to review the clinical practice guidelines for this group of patients.

Keyword: dental management, Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants

How to cite: Sakdejayont W, Limwattanachai P, Chaimanakarn S. Dental management in patient taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. M Dent J 2020; 40: 197-210.

Correspondence author: Sittipong Chaimanakarn

Oral & Maxillofacial Surgery, Maha Chakri Sirindhorn Dental Hospital, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Bangkok, Thailand,
6 Yothi Street, Rachathewe District, Bangkok 10400, Thailand

Email: s.p.p.s@hotmail.com

Received : 30 March 2020

Accepted : 9 September 2020

การจัดการทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยานอน-วิตามินเค แอนตาโกนิสต์

เวทัส ศักดิ์เดชยนต์¹, พรวัชรินทร์ ลิ้มวัฒนาชัย², สิทธิพงษ์ ชัยมานะการ³

¹ ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

² โรงพยาบาลท่าตะเกียบ จังหวัดฉะเชิงเทรา

³ ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลทันตกรรมมหาจักรีสิรินธร คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มวิตามินเค แอนตาโกนิสต์ เช่น วาฟาริน ได้ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน นอกเหนือไปจากประสิทธิภาพในการรักษาแล้ว ยาวาฟารินก็ยังมีข้อจำกัดในการใช้หลายประการ ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ขึ้นมา คือ ยากลุ่มนอน-วิตามินเค แอนตาโกนิสต์ ทำให้ผู้ป่วยมีทางเลือกในการรักษามากขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่มีข้อจำกัดในการใช้ยาวาฟาริน จากหลายการศึกษาพบว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าหรือเทียบเท่ากับยาวาฟาริน อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนอน-วิตามินเค แอนตาโกนิสต์ และต้องเข้ารับการบำบัดการทางทันตกรรม ดังนั้นการทบทวนนี้จึงมีเป้าหมายเพื่อสรุปแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้

รหัสคำ: การจัดการทางทันตกรรม, ยานอน-วิตามินเค แอนตาโกนิสต์

การอ้างอิง: เวทัส ศักดิ์เดชยนต์, พรวัชรินทร์ ลิ้มวัฒนาชัย, สิทธิพงษ์ ชัยมานะการ การจัดการทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยานอน-วิตามินเค แอนตาโกนิสต์. ว. ทันต มหิดล 2563; 40: 197-210.

บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มวิตามินเค แอนตาโกนิสต์ (Vitamin K antagonist) ได้ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ซึ่งมีส่วนประกอบของสารอนุพันธ์ของคูมาริน (coumarin derivatives) เช่น วาฟาริน (Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานชนิดเดียวที่มีการใช้ในวงการแพทย์มายาวนานกว่า 60 ปี [1] นอกเหนือไปจากประสิทธิภาพในการรักษาแล้ว ยา Warfarin ก็ยังมีข้อจำกัดในการใช้หลายประการ ได้แก่ มีช่วงในการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) ขนาดยา

ที่ใช้ในการรักษามีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล นอกจากนี้ยังเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นและอาหารได้มาก ทำให้ต้องติดตามควบคุมผลด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิด ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ขึ้นมา คือ ยากลุ่มนอน-วิตามินเค แอนตาโกนิสต์ (Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants : NOACs) ซึ่งมีความเร็วในการออกฤทธิ์ของยา (onset) ที่รวดเร็ว มีผลต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions) ที่น้อยกว่า และไม่จำเป็นต้องเฝ้าระวังติดตามการใช้ยา (drug monitoring) ทำให้ผู้ป่วยมีทางเลือกในการรักษามากขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่มีข้อจำกัด

ผู้รับผิดชอบบทความ: สิทธิพงษ์ ชัยมานะการ

ศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลทันตกรรมมหาจักรีสิรินธร

คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 6 ถนนโยธี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

อีเมล: s.p.p.s@hotmail.com

วันรับเรื่อง : 30 มีนาคม 2563

วันยอมรับการตีพิมพ์: 9 กันยายน 2563

ในการใช้ยา Warfarin จากหลายการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม NOACs มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าหรือเทียบเท่ากับยา Warfarin ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (systemic embolism) รวมถึงทำให้เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) น้อยกว่าหรือไม่แตกต่างกัน ดังนั้นในปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนายากลุ่ม NOACs และนำเข้ามาใช้เพิ่มมากขึ้น [2-5]

ในปัจจุบันได้มีแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin และต้องเข้ารับการรักษาทันทีกรณี เช่น การถอนฟัน หรือการผ่าตัดภายในช่องปากแล้ว แต่ขณะเดียวกันยังมีข้อโต้แย้งกันอยู่ และขาดการศึกษาที่มากพอสำหรับแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NOACs และจำเป็นต้องเข้ารับการบำบัดการทางทันตกรรม ซึ่งในปัจจุบันได้เริ่มมีการนำยาในกลุ่ม NOACs มาใช้เพิ่มมากขึ้น และอาจเกิดความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษาทันทีกรณีได้ ทันตแพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาในกลุ่ม NOACs เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ดังนั้นการทบทวนนี้ จึงมีเป้าหมายเพื่อสรุปแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs และต้องเข้ารับการบำบัดการทางทันตกรรม

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มนอนวิตามินเค แอนตาโกนิสต์ชนิดรับประทาน (Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants)

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ขึ้นมา เพื่อลดข้อจำกัดของยา Warfarin โดยบางการศึกษา แทนที่ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ด้วยชื่อ Novel oral anticoagulants หรือ Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants หรือเรียกสั้นๆ ว่า

NOACs แต่อย่างไรก็ตามการใช้ชื่อนี้ดังกล่าวก็อาจทำให้เกิดการสับสนได้ เช่น คำว่า “No AC” ถูกนำไปใช้เรียกทางการแพทย์ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และยังมีข้อจำกัดเรื่องเวลาของการพัฒนายาร่วมด้วย ดังนั้นหลายการศึกษาจึงใช้ชื่อ direct oral anticoagulant (DOAC) และ target-specific oral anticoagulant (TSOAC) แทน อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้จะแทนที่ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ด้วย NOACs หรือ Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants ตามแนวทางปฏิบัติของ European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide เรื่องการใช้ยา non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ปี ค.ศ. 2018 [6,7]

NOACs แบ่งตามการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทรอมบินโดยตรง (Direct thrombin inhibitors: DTI) ได้แก่ Dabigatran และ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa (factor Xa inhibitors : FXaI) ได้แก่ Rivaroxaban, Apixaban, และ Edoxaban โดยยาทั้งสองกลุ่มจะทำหน้าที่จับกับ factor ที่ช่วยการแข็งตัวของเลือดเพียง factor เดียวอย่างจำเพาะเจาะจง จึงมีผลต้านการแข็งตัวของเลือดได้ [7]

1. Direct thrombin inhibitors : DTI

Dabigatran (Pradaxa®, Pradax®)

Dabigatran ภายใต้ชื่อการค้า Pradaxa (Boeinger Ingelheim, Germany) ถูกเริ่มต้นคิดค้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 เป็นยารับประทานที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ thrombin โดยตรง ในประเทศไทย มีจำหน่าย 3 ขนาด ได้แก่ 75 mg, 110 mg, และ 150 mg [8]

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Dabigatran ออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin โดยตรงแบบผันกลับได้ ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยนของไฟบริโนเจน (fibrinogen) ไปเป็นไฟบริน (fibrin) จึงไม่เกิดการสร้างการแข็งตัวของเลือด (blood clot) ขึ้น [6]

ข้อบ่งใช้ (Indications)

Dabigatran ได้รับการรับรองโดย Food and Drug Administration ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) และประเทศไทยเพื่อนำมาใช้เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism : VTE) ในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก ใช้เพื่อรักษาและป้องกันการเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis : DVT) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism : PE) และป้องกันการเกิด stroke และ systemic embolism ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว ซึ่งไม่ได้มีโรคของลิ้นหัวใจและไม่มีลิ้นหัวใจเทียม (non-valvular atrial fibrillation : NVAf)

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ห้ามใช้ Dabigatran ในผู้ป่วยใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) และมีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (mitral stenosis) ระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง รวมทั้งห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีค่าไตผิดปกติ โดยมีค่า Creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่า 30 ml/min และห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่จะนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติ (Child-Pugh category C) [6]

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

การรับประทาน Dabigatran ร่วมกับตัวเหนี่ยวนำ P-glycoprotein (P-gp inducer) เช่น rifampin จะทำให้ยาออกฤทธิ์ลดลง และการรับประทาน Dabigatran ร่วมกับตัวยับยั้ง P-glycoprotein (P-gp inhibition) เช่น Dronedarone หรือ ketoconazole หรือคนไข้มีไตทำงานผิดปกติจะส่งผลให้ยาออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น [9]

2. Factor Xa inhibitors : FXaI

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban ภายใต้อาณัติการค้า Xarelto (Bayer HealthCare Pharma, Germany) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ยับยั้งการทำงานของ Factor Xa โดยมีจำหน่าย

ในประเทศไทย 2 ขนาด ได้แก่ 15 mg และ 20 mg

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

กลไกการออกฤทธิ์ของยาคือการยับยั้ง Factor Xa โดยตรงแบบแข่งขันและผันกลับได้ ซึ่งการยับยั้ง Factor Xa จะป้องกันการสร้าง thrombin ซึ่งทำให้เกิดลิ่มเลือด (thrombus) จึงยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้ [10]

ข้อบ่งใช้ (Indications)

ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด stroke และ systemic embolism ในผู้ป่วย NVAf ใช้ในการป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพก และใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดซ้ำของ DVT และ PE [7] และล่าสุดในปี 2018 US FDA ยอมรับให้ใช้ยา ร่วมกับแอสไพริน (aspirin) ในการลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจแบบรุนแรง (Major cardiovascular events) ในผู้ป่วย chronic coronary artery disease (CAD) หรือ peripheral artery disease (PAD) ร่วมด้วย [11]

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ห้ามใช้ Rivaroxaban ในผู้ป่วยใส่ mechanical prosthetic valve และมี mitral stenosis ระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง และห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา Rivaroxaban หรือส่วนประกอบอื่นในเม็ดยา รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้ยา Rivaroxaban ในสตรีมีครรภ์ และในสตรีให้นมบุตรจึงห้ามใช้ยานี้ตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์และให้นมบุตร นอกจากนี้ยังห้ามใช้ Rivaroxaban ในผู้ป่วยที่กำลังมีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก เช่น มีเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ มีเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ ห้ามใช้ Rivaroxaban ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่จะนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติ (Child-Pugh category B & C) และไม่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง CrCl <15 ml/min [12]

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยา anticoagulants, CYP3A4 inducers (strong), CYP3A4 inhibitors

(strong) โดยยาที่ส่งผลเพิ่มประสิทธิภาพของยา Rivaroxaban ได้แก่ anticoagulants, CYP3A4 inhibitors (strong), ยากลุ่มรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Anti-arrhythmic drugs) เช่น amiodarone หรือ dronedarone เป็นต้น ยาปฏิชีวนะ (Antibiotics) เช่น Clarithromycin หรือ Erythromycin เป็นต้น ยากลุ่มยาต้านเชื้อรา เช่น Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, หรือ Voriconazole เป็นต้น และยาที่ส่งผลลดประสิทธิภาพของยา Rivaroxaban ได้แก่ CYP3A4 inducers (strong), St John's Wort เป็นต้น [6,12]

Apixaban (ELIQUIS®)

Apixaban ภายใต้ชื่อการค้า ELIQUIS (Bristol-Myers Squibb) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ทำงานของ Factor Xa โดยมีจำหน่ายในประเทศไทย 2 ขนาด ได้แก่ 2.5 mg และ 5 mg

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Apixaban ทำหน้าที่ยับยั้ง Factor Xa โดยตรงแบบแข่งขัน ป้องกันการสร้าง thrombin ซึ่งทำให้เกิด thrombus จึงยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้

ข้อบ่งใช้ (Indications)

Apixaban ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด stroke และ systemic embolism ในผู้ป่วย NVAF ใช้ในการป้องกัน DVT หรือ PE ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าและข้อสะโพก และใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดซ้ำของ DVT และ PE [13]

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ห้ามใช้ Apixaban ในผู้ป่วยใส่ mechanical prosthetic valve และมี mitral stenosis ระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง และห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา Apixaban หรือส่วนประกอบอื่นในเม็ดยา รวมทั้งยา ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้ยา Apixaban ในสตรีมีครรภ์และในสตรีให้นมบุตรจึงห้ามใช้ยานี้ตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์และให้นมบุตร นอกจากนี้ยังห้ามใช้ Apixaban ในผู้ป่วยที่กำลังมีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (เช่น มีเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ

มีเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้) ห้ามใช้ Apixaban ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่จะนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติ (Child-Pugh category C) และไม่ใช่ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง CrCl <15 ml/min [20]

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยา CYP3A4 และ P-gp inducers (strong) ซึ่งจะมีผลลดประสิทธิภาพของยา Apixaban ได้แก่ ยา rifampin, carbamazepine, phenytoin และ St John's Wort และหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยา CYP3A4 & P-gp inhibitors (strong) ซึ่งทำให้ยาออกฤทธิ์มากขึ้น ได้แก่ Ketoconazole, itraconazole, clarithromycin หรือ HIV protease inhibitors เช่น ritonavir โดยแนะนำให้ลดขนาดยา 2.5 mg ต่อวันหากต้องใช้ร่วมกัน [10] รวมทั้งระมัดระวังการใช้ Naproxen ซึ่งเป็น P-gp competition มีผลเพิ่มระยะเวลาเลือดออก (bleeding time) ได้ [6]

Edoxaban (SAVAYSA®, Lixiana®)

Edoxaban ภายใต้ชื่อการค้า SAVAYSA®, Lixiana® (Daiichi Sankyo) ได้รับการยอมรับโดย US FDA ในปี 2015 เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ทำงานของ Factor Xa มีจำหน่าย 3 ขนาด ได้แก่ 60 mg, 30 mg, และ 15 mg [14]

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Edoxaban ทำหน้าที่ยับยั้ง Factor Xa โดยตรงแบบแข่งขัน ป้องกันการสร้าง thrombin ซึ่งทำให้เกิด thrombus จึงยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้

ข้อบ่งใช้ (Indications)

Edoxaban ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด stroke และ systemic embolism ในผู้ป่วย NVAF และใช้ในการรักษา DVT และ PE [14]

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ห้ามใช้ Edoxaban ในผู้ป่วยใส่ mechanical prosthetic valve และห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา Edoxaban หรือส่วนประกอบอื่นในเม็ดยา รวมทั้งยา ยังไม่มีข้อมูล

ในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้ยา Edoxaban ในสตรีมีครรภ์ และในสตรีให้นมบุตรจึงห้ามใช้ยานี้ตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์และให้นมบุตร นอกจากนี้ยังห้ามใช้ Edoxaban ในผู้ป่วยที่กำลังมีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก รวมทั้งห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่จะนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติ (Child-Pugh category C) และไม่ใช่ในผู้ป่วย NVAf ที่มี CrCl >95 ml/min เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) เมื่อเปรียบเทียบกับ Warfarin [14]

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

การรับประทาน Edoxaban ร่วมกับยากลุ่ม anticoagulants อื่นๆ, ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drugs) และ ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agents) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก และควรหลีกเลี่ยงการใช้ Edoxaban ร่วมกับ P-gp inducers ซึ่งจะมีผลลดประสิทธิภาพของยา ได้แก่ rifampin

ร่วมกับหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับ P-gp inhibitors ซึ่งทำให้ยาออกฤทธิ์มากขึ้น ได้แก่ ketoconazole, itraconazole, verapamil, amiodarone หรือ clarithromycin ซึ่งแนะนำให้มีการปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ [14]

โดยจะสรุปเปรียบเทียบเภสัชวิทยาของยากลุ่ม NOACs แต่ละชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory tests) [6,15]

โดยปกติแล้วจะไม่ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นประจำ แต่จะใช้ใน 3 กรณี ได้แก่

1. เพื่อประเมินว่ามีระดับยา NOACs ในกระแสเลือดมีระดับสูง เช่น ดูว่าคนไข้ได้รับยาเกินขนาด หรือมีการสะสมของยาในร่างกายมากเกินไป
2. เพื่อประเมินว่ายายอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษาหรือไม่ เช่น ในกรณีที่สงสัยว่าผลการรักษาล้มเหลว

ตารางที่ 1 เภสัชวิทยาของยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มนอนวิตามินเค แอนตาโกนิสต์ชนิดรับประทาน แต่ละชนิด [6,10]

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)	Oral direct thrombin inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor
ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (เปอร์เซ็นต์) (Bioavailability: %)	3-7%	66% without food 80-100% with food	50%	62%
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งสูงสุด (ชั่วโมง) (Time to peak levels, hours)	0.5-2	2-4	1-3	1-2
การจับกับพลาสมาโปรตีน (เปอร์เซ็นต์) (plasma protein binding)	35%	95%	87%	55%
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง) (Half-life, hours)	12-17	5-9 (young) 11-13 (elderly)	12	10-14
กระบวนการเมตาบอลิซึมผ่านตับ (Liver metabolism: CYP3A4 involved)	No	Yes (Hepatic eliminate ~ 18%)	Yes	Minimal (<4% of elimination)
การขับออก (Excretion)	Renal 80%, bile 20%	Hepatic 75%, renal 25%	Hepatic 66%, renal 33%	Hepatic 50%, renal 50%

3. เพื่อประเมินว่ามีระดับยาในร่างกายที่มีผลต่อการรักษาทางคลินิกหรือไม่ เช่น ในกรณีที่ใช้มีภาวะเลือดออก หรือต้องเข้ารับการรักษา

Dabigatran จะตรวจผ่าน Dilute thrombin time (dTT) หรือ ecarin chromogenic assay (ECA) และใช้ activated partial thromboplastin time (aPTT) กับ thrombin time (TT) ในการตรวจประมาณระดับยาได้ โดยช่วงที่ยามีความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ที่ได้รับ Dabigatran 150 mg วันละ 2 ครั้ง จะอยู่ที่ 184 ng/ml และ 90 ng/ml ตามลำดับ และจากการศึกษาของ PETRO (prevention of embolic and thrombotic events in patients with Persistent Atrial Fibrillation) พบช่วงของความเข้มข้นของยาในระดับสูงสุดและต่ำสุดในช่วง 64-443 ng/ml และ 31-225 ng/ml ตามลำดับ ในกรณีที่ TT อยู่ในค่าปกติ หมายถึง ไม่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด โดย TT สามารถตรวจระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดได้ตั้งแต่ 25 – 150 ng/ml ในขณะที่สามารถตรวจเจอ aPTT ที่นานกว่าปกติได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Dabigatran และหาก aPTT ที่นานกว่าค่าปกติ 2 เท่า แสดงว่ายาอยู่ในกระแสเลือดระดับสูงถึง 400 ng/ml แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจพบ aPTT ในระดับปกติ อาจหมายถึงไม่มียาในกระแสเลือด หรือยาอยู่ในระดับต่ำ ดังเช่น จากการศึกษาของ Hawes, Deal, Funk-Adcock และคณะ [16] ผู้ป่วยที่รับประทานยา Dabigatran ขนาด 150 mg วันละ 2 ครั้ง พบว่า 18% ของผู้ป่วยทั้งหมด ตรวจพบ aPTT ในระดับปกติ และการศึกษาของ Antovic, Skeppholm, Eintrei และคณะ [17] พบระดับ aPTT ปกติ ในระหว่างที่มีค่าความเข้มข้นของ Dabigatran ในกระแสเลือดสูงถึง 60 ng/ml ไม่แนะนำให้ตรวจ international normalized ratio (INR) และ prothrombin time (PT) ในคนไข้ที่ได้รับยา Dabigatran เนื่องจากไม่มีความไวต่อการวัดระดับยาในกระแสเลือด เช่น ค่า INR 1.2 หรือมากกว่า อาจปรากฏเมื่อระดับความเข้มข้นของยา Dabigatran มากกว่า 400 ng/ml ขึ้นไปแล้ว

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับยากลุ่ม FXa จะใช้การตรวจผ่าน anti-Factor Xa assay และอาจใช้ PT ในการตรวจ โดยในคนไข้ที่รับประทาน Rivaroxaban จะมีค่า PT นานกว่าปกติ แต่ค่า PT ที่ปกติว่าอาจไม่ได้หมายความว่าไม่มีระดับยาในกระแสเลือด แต่อาจมีระดับยาในกระแสเลือดไม่มากเกินระดับการรักษา ส่วนยา Apixaban ไม่สามารถใช้ในการตรวจวัดค่า aPTT และ PT ได้

อย่างไรก็ตามการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ dTT, ECA หรือ Anti-Factor Xa assay จะมีเฉพาะโรงพยาบาลบางแห่ง และหาตรวจได้ยาก

การเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในการทำหัตถการ ระหว่างยา NOACs กับ Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants

การศึกษานานาชาติที่ศึกษาเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกระหว่าง NOACs กับ Warfarin มีอยู่ 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ The randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) และ อีกการศึกษาของ Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE)

โดยการศึกษาของ RE-LY ในปี 2009 ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Dabigatran เทียบกับ Warfarin ในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการทำหัตถการต่างๆ ทั้งทางการแพทย์และทางทันตกรรม และได้ทำการเปรียบเทียบภาวะเลือดออกภายหลังการทำหัตถการของผู้ป่วยที่ได้รับ Dabigatran กับ Warfarin ทั้งหมดจำนวน 4591 คน โดยมีหัตถการทางทันตกรรมคิดเป็น 10 % ของหัตถการทั้งหมด พบว่าไม่มีความแตกต่างของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ระหว่างทั้งสองกลุ่ม โดยอ้างอิงคำจำกัดความของ major bleeding ตาม international society on thrombosis

and hemostasis หมายถึง มีฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงอย่างน้อย 20 g/L หรือต้องให้เลือดหรือเซลล์เม็ดเลือดแดงอย่างน้อย 2 ยูนิต หรือมีภาวะเลือดออกที่ทำให้มีอาการผิดปกติในบริเวณสำคัญหรืออวัยวะสำคัญ [18]

และจากการศึกษาของ ARISTOTLE เปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา Apixaban เทียบกับ Warfarin ในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการทำหัตถการต่างๆ โดยทางทันตกรรมคิดเป็น 14.6 % ของหัตถการทั้งหมดจากจำนวน 9,260 หัตถการและเก็บข้อมูลการเกิด stroke หรือ systemic embolism, เสียชีวิต หรือเกิด major bleeding ในผู้ป่วยภายใน 30 วันหลังทำการหัตถการ โดยพบในอัตราที่ต่ำทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ Apixaban และ Warfarin [19]

นอกจากนี้ ในการอ้างอิงของหลายการศึกษา ไม่พบความแตกต่างของความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกระหว่าง NOACs กับ Warfarin ภายหลังจากการทำหัตถการ เช่น การถอนฟัน หรือการผ่าตัดรากเทียมเช่นเดียวกัน [20-25]

การดูแลจัดการภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs ภายหลังจากการทำหัตถการ

ตามแนวทางปฏิบัติของ EHRA 2018 [6] ในการจัดการภาวะเลือดออกภายหลังจากการทำหัตถการในผู้ป่วยได้รับยา NOACs แนะนำว่า ควรประเมินตามลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้

1. ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก ได้แก่ ภาวะเลือดออกน้อยมากและน้อย (nuisance and minor bleeding), ภาวะเลือดออกมากแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต (non-life-threatening major bleeding), และภาวะเลือดออกมากแบบเป็นอันตรายถึงชีวิต (life-threatening major bleeding)

2. ประเมินจากตัวของผู้ป่วยและการได้รับการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ เวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา NOACs ครั้งสุดท้าย ขนาดของยาที่ได้รับ ค่าการทำงานของไต

ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผล เช่น ยาที่รับประทานร่วมกัน และปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการหยุดของเลือด เช่น การรับประทานยา antiplatelet ร่วมด้วย

วิธีการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกภายหลังทำการหัตถการ [6] แบ่งออกเป็น 3 วิธี ขึ้นกับอาการทางคลินิก ได้แก่

1. รอคจนกระทั่งฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant activity) ของยาลดระดับลง โดยอาจช่วยเร่งกำจัดยาโดยเร่งการขับปัสสาวะ (diuresis)

2. การใช้ยาให้ผลคืนกลับแบบจำเพาะ (specific reversal agent) โดยสำหรับ Dabigatran คือยา idarucizumab และสำหรับ FXaI กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้า ได้แก่ andexanet alfa

3. ใช้วิธีการช่วยในกระบวนการห้ามเลือดแบบไม่จำเพาะ (Non-specific support of haemostasis) เช่น การให้ Prothrombin complex concentration (PCC), Activated PCC (aPCC), Recombinant activated factor VII (rFVIIa), Activated charcoal therapy, หรือ การฟอกเลือด (hemodialysis)

อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ใช้ fresh frozen plasma (FFP) ในการแก้ไขภาวะเลือดออก เนื่องจากการมียา NOACs ในกระแสเลือดจำนวนมากจะไปยับยั้งปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด (clotting factors) ใหม่ๆ ซึ่งได้จากการให้ FFP จึงทำให้จำเป็นต้องใช้ในปริมาณมากและไม่แนะนำการให้วิตามิน เค (vitamin K) และ โปรตามีน (protamine) ในการจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจากยา NOACs แต่สามารถใช้ได้ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs และมีภาวะขาดวิตามิน เค (vitamin K deficiency) ร่วมด้วย หรือในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ร่วมกับการใช้ heparin

ภาวะเลือดออกน้อยมากและน้อย (Nuisance and minor bleeding)

ผู้ป่วยได้รับยา NOACs ที่มีเลือดออกเพียงเล็กน้อยภายหลังจากการทำหัตถการควรได้รับการเฝ้าระวังถึงอาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออก และควร

ได้รับคำแนะนำให้เข้าพบบุคลากรทางการแพทย์ทันที หากจำเป็นต้องหยุดยาควรมีการปรึกษาแพทย์ก่อนทุกครั้งเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยภาวะเลือดออกนี้ส่วนใหญ่สามารถจัดการได้โดยการรับประทานยาให้ช้าลง หรือหยุดรับประทานยาชั่วคราว 1 มื้อ และสามารถรักษาได้โดยการทำการห้ามเลือดเฉพาะที่ (local hemostasis) [6]

ภาวะเลือดออกมากแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต (Non-life-threatening major bleeding)

ควรได้รับการห้ามเลือดโดยวิธีต่างๆ เช่น ผ่าตัดห้ามเลือด (surgical hemostasis) และรักษาระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic support) เช่น การให้สารน้ำทดแทน (fluid replacement) หรือการให้เลือด (transfusion) อาจให้ยาขับปัสสาวะ (diuresis) ในผู้ป่วยร่วมด้วยเพื่อกำจัดยาออกจากร่างกาย หรือการทำไตอะไลซิส (dialysis) ในผู้ป่วยได้รับยา Dabigatran ในกรณีที่เลือดออกมาก อย่างไรก็ตาม การทำ dialysis ไม่มีผลต่อยากลุ่ม FXaI เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มี plasma protein binding สูง รวมทั้งอาจควบคุมภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) หรือภาวะเลือดเป็นลิ่มช้า (thrombopathy) โดยการใช้ยาต้านการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic) เช่น tranexamic acid 1 g ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง พบว่า tranexamic acid มีประสิทธิภาพที่ดีในการห้ามเลือด หรือการใช้ desmopressin 0.3 µg/kg หยดทางหลอดเลือดดำ (สูงสุด 20 µg) [6]

ภาวะเลือดออกมากแบบเป็นอันตรายถึงชีวิต (Life-threatening major bleeding)

แนะนำให้ใช้สารต้านฤทธิ์ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกมากแบบเป็นอันตรายถึงชีวิต ได้แก่

Idarucizumab ในการห้ามเลือดฉุกเฉินในผู้ป่วยรับประทานยา Dabigatran โดยยาจะทำหน้าที่ต้านฤทธิ์ anticoagulant activity ของยาภายในเวลาเป็นนาที ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้เป็นยาลำดับแรกในการรักษา

(first-line therapy) โดยให้ idarucizumab 5 g ทางหลอดเลือดดำ แบ่งเป็นให้ยาอย่างรวดเร็ว (bolus dose) 2.5 g 2 doses ห่างกันไม่เกิน 15 นาที ทำการตรวจทางคลินิกและห้องปฏิบัติการอย่างต่อเนื่อง เนื่องจาก idarucizumab 5 g อาจไม่มากเพียงพอในการควบคุมยา Dabigatran ในระดับสูง เช่นในกรณีที่ overdose หรือ renal insufficiency โดยหลังจาก 24 ชั่วโมงแล้วสามารถเริ่มยา Dabigatran ได้ตามปกติ [6] จากการศึกษาของ Pollack Jr, Reilly, Van Ryn และคณะ [26] ได้ทำการศึกษากับยา idarucizumab เพื่อนำมาใช้เป็น reversal agent พบว่า idarucizumab สามารถ reverse Dabigatran ได้ 100% ภายใน 4 ชั่วโมง จากผลของการศึกษานี้ทำให้ได้รับการยอมรับโดย FDA ในปี 2015

Andexanet เป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกมากแบบเป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยที่รับประทานยาในกลุ่ม FXaI โดยจากการศึกษา แนะนำให้ให้แบบ bolus 15-30 นาที และตามด้วยการให้ยาแบบเป็นหยด (infusin) ในเวลา 2 ชั่วโมง โดยขนาดของยาที่ให้ขึ้นกับชนิดของยาและระยะเวลาที่ได้รับยาค้างที่สุดท้าย โดยสำหรับ Rivaroxaban ที่ได้รับค้างที่สุดท้ายมากกว่า 7 ชั่วโมงก่อนได้รับยาด้านฤทธิ์ และ Apixaban ให้ยา Andexanet 400 mg bolus และตามด้วย 480 mg infusion (4 mg/min) สำหรับ Rivaroxaban ที่ได้รับค้างที่สุดท้ายน้อยกว่า 7 ชั่วโมงก่อนได้รับยาด้านฤทธิ์ หรือมีประวัติไม่ชัดเจน และ Edoxaban ให้ยา Andexanet 800 mg bolus ตามด้วย 960 mg infusion (8 mg/min) โดยอาจพบการกลับมาของ anticoagulant activity ภายหลังการหยุดยา [6] จากการศึกษาของ Connolly, Milling Jr, Eikelboom และคณะ [27] ได้ทำการศึกษากับยา andexanet alfa เพื่อนำมาใช้เป็น reversal agent พบว่า 82% สามารถห้ามเลือดได้ดีใน 12 ชั่วโมง จากผลของการศึกษานี้ทำให้ได้รับการรับรองโดย US FDA ในปี 2018

Prothrombin complex concentrate (PCC) ประกอบด้วย clotting factors หลายชนิด แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ 3-factor PCC (factor II, IX, X) และ

4-factor PCC (factor II, VII, IX, X) โดย factor เหล่านี้ จะอยู่ในรูป inactivated ซึ่งต้องถูกเปลี่ยนเป็นรูปแบบ activated ที่ออกฤทธิ์ได้ โดยอาศัยการกระตุ้นผ่าน clotting cascade และยังมี Activated PCC (aPCC) ซึ่งจะมี Factor VIIa เป็นส่วนประกอบทำให้สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว PCC สามารถใช้ในการ reverse effect ของ FXaI ได้ บางรายงานการศึกษาพบว่า PCC ไม่มีผลในผู้ป่วยที่รับประทาน Dabigatran และในผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs จะแนะนำให้ใช้ aPCC เฉพาะ ในกรณี ที่การรักษาด้วย PCC ล้มเหลวเพราะยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกว่า aPCC เหนือกว่า PCC และมีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic risk) สูงกว่าด้วย [28,29]

Recombinant activated factor VII (rFVIIa) ถูกนำมาใช้ในการห้ามเลือดร่วมด้วย แต่ยังไม่มีความชัดเจนทางการศึกษาที่แน่ชัดถึงประสิทธิผลและความปลอดภัย โดยจะออกฤทธิ์ผ่าน extrinsic pathway ของ coagulation cascade กระตุ้น factor X และสร้าง thrombin มี thromboembolic risk มากกว่า PCC จึงแนะนำให้ใช้ในกรณีที่ไม่มี PCC [30]

การทำ hemodialysis ใช้ในกรณีมี life-threatening bleeding ใช้ไม่ได้ผลกับ Rivaroxaban และ Apixaban เนื่องจากยามี plasma protein binding สูง แต่ได้ผลใน Dabigatran โดยจะช่วยกำจัดยาออกได้ 49-57% ภายใน 4 ชั่วโมง และอาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl น้อยกว่า 30 mL/min [31]

สรุปแนวทางในการจัดการทางทันตกรรม ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs

ตามที่ European society of cardiology guideline 2018 [6] ได้จัดหัตถการทางทันตกรรมขนาดเล็ก เช่น ถอนฟัน 1-3 ซี่, periodontal surgery, incision of abscess และ implant positioning เป็นระดับหัตถการที่เสี่ยงต่อเลือดออกต่ำ (Minor bleeding risk) ซึ่งไม่มีความจำเป็น

ต้องหยุดยา และสามารถควบคุมภาวะเลือดออกหลัง ทำหัตถการได้ โดยสามารถเริ่มทำหัตถการได้ภายหลัง รับประทานยา 12-24 ชั่วโมง และให้เริ่มรับประทาน ต่อหลังทำหัตถการแล้วอย่างน้อย 6 ชั่วโมง รวมทั้งมี รายงานการศึกษาเรื่องการจัดการทางทันตกรรมในผู้ป่วย ที่ได้รับยานอน-วิตามินเค แอนตาโกนิสต์ (ตารางที่ 2) จึงสรุปได้ว่าการทำหัตถการทางทันตกรรมขนาดเล็ก ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs นั้น ไม่มีความจำเป็นต้อง หยุดยา แต่ต้องมีการเตรียมความพร้อมในการใช้สาร ห้ามเลือดเฉพาะที่ในกรณีที่จำเป็น และควรอธิบายให้ ผู้ป่วยเข้าใจถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ภายหลังได้รับการรักษาทุกครั้ง

อย่างไรก็ตาม หากเป็นหัตถการที่เสี่ยงต่อเลือด ออกมากขึ้น ทันตแพทย์จำเป็นต้องมีการปรึกษาและ วางแผนการรักษา ร่วมกับกับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย เพื่อ ทราบถึงผลการประเมิน thromboembolic risk ซึ่งเป็น ปัจจัยในการพิจารณาการหยุดยาหรือไม่ ในกรณีผู้ป่วย ที่มี thromboembolic risk สูง การหยุดยาอาจส่ง ผลกระทบมากกว่าการไม่หยุดยา และไม่ว่าจะพิจารณา หยุดยาหรือไม่ ก็จำเป็นต้องมีการเตรียมความพร้อม ในการใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่เสมอ รวมทั้งทันตแพทย์ ควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาในกลุ่ม NOACs เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้ได้อย่างถูกต้อง และเหมาะสม

Acknowledgement: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Mahidol University

Funding: None

Competing interests: None

Ethical Approval: Not required

ตารางที่ 2 การศึกษาในผู้ป่วยที่หยุดยาหรือไม่หยุดยา NOACs และเข้ารับการรักษาทันที

Study	Management	Procedure	Result / Conclusion
Cocero, Basso, Grosso และคณะ [32]	รับประทานยา NOACs ตามปกติ ก่อนทำหัตถการอย่างน้อย 4 ชั่วโมง	ถอนฟันไม่เกิน 3 ซี่	สามารถจัดการได้อย่างปลอดภัย ในการถอนฟันไม่เกิน 3 ซี่ แม้รับประทานยา NOACs ก่อนทำหัตถการอย่างน้อย 4 ชั่วโมง
Berton, Costantinides, Rizzo และคณะ [21]	ไม่หยุดยา NOACs	ถอนฟันธรรมดา 1 ซี่	สามารถจัดการได้อย่างปลอดภัย ในการถอนฟันธรรมดา 1 ซี่ แม้ไม่หยุดยา NOACs
Mauprivez, Khonsari, Razouk และคณะ [24]	ไม่หยุดยา NOACs	ถอนฟันร่วมกับการใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่	สามารถจัดการได้อย่างปลอดภัย ในการถอนฟันร่วมกับการใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่ แม้ไม่หยุดหรือปรับยา NOACs
Andrade, Andrade, Bispo และคณะ [22]	ไม่หยุดยา Dabigatran	ถอนฟันอย่างน้อย 1 ซี่	ไม่พบ postoperative bleeding หลังถอนฟันอย่างน้อย 1 ซี่ แม้ไม่หยุดยา Dabigatran
Gómez-Moreno, Aguilar-Salvatierra, Fernández-Cejas และคณะ [33]	รับประทานยา Rivaroxaban (ซึ่งได้รับยามานานกว่า 6 เดือน) ตามปกติ	ผ่าตัดรากเทียมร่วมกับการใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่	สามารถจัดการได้อย่างปลอดภัย ในการผ่าตัดรากเทียมร่วมกับการใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่ แม้ไม่หยุดหรือปรับยา Rivaroxaban
Gómez-Moreno, Fernández-Cejas, Aguilar-Salvatierra และคณะ [34]	รับประทานยา Dabigatran (ซึ่งได้รับยามานานกว่า 6 เดือน) ตามปกติ ก่อนทำหัตถการ 12 ชั่วโมง	ผ่าตัดรากเทียมร่วมกับการใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่	สามารถจัดการได้อย่างปลอดภัย ในการผ่าตัดรากเทียมร่วมกับการใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่ แม้รับประทานยา Dabigatran ก่อนทำหัตถการอย่างน้อย 12 ชั่วโมง
Hanken, Gröbe, Heiland และคณะ [35]	ไม่หยุดยา Rivaroxaban	ผ่าตัดเล็กในช่องปาก	การทานยา Rivaroxaban เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด postoperative bleeding หลังทำผ่าตัดเล็กในช่องปาก แต่สามารถจัดการได้ด้วยวิธีการห้ามเลือดเฉพาะที่
Lababidi, Breik, Savage และคณะ [20]	เปรียบเทียบกลุ่มหยุดยา Rivaroxaban และกลุ่มทานยา warfarin	ถอนฟัน	พบ postoperative bleeding ทั้ง 2 กลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และทั้งหมดสามารถจัดการได้ด้วยวิธีการห้ามเลือดเฉพาะที่
Miller and Miller [36]	เปรียบเทียบกลุ่มหยุดยา (เฉลี่ย 52.5 ชั่วโมง ก่อนผ่าตัด) และไม่หยุดยา NOACs	ถอนฟัน และผ่าตัดตกแต่งสันกระดูก	ไม่พบ postoperative bleeding ในผู้ป่วยทั้งหมด
Romond, Miller and Henry [37]	หยุดยา Dabigatran ตั้งแต่ตอนกลางคืน ก่อนวันผ่าตัด และในวันผ่าตัด เริ่มรับประทานยาอีกครั้งหลังวันผ่าตัด	ถอนฟันโดยวิธีการผ่าตัด ผ่าตัดตกแต่งสันกระดูก	ติดตามผล 7 วัน พบเพียง minimal bleeding

References

1. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 967-77.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1877.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-93.
7. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45: 618-30.
8. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายการยาใหม่แบบมีเงื่อนไข (NC) ที่ได้รับการอนุมัติทะเบียน ปี พ.ศ. 2557 จากข้อมูลในระบบของ อย. Available from: http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/EN/Zone_service/con_57.pdf. online 23 August 2019.
9. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=022512>. online 23 August 2019.
10. Yorkgitis BK, Zhang J, Rappold JF. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: The Clinician's New Challenge. *J Am Osteopath Assoc* 2015; 115: 612-21.
11. The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. U.S. FDA Approves XARELTO® (rivaroxaban) to Reduce the Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic Coronary Artery Disease (CAD) or Peripheral Artery Disease (PAD). Available from: <https://www.janssen.com/us-fda-approves-xareltor-rivaroxaban-reduce-risk-major-cardiovascular-events-patients-chronic>. online 23 August 2019.
12. กมลวรรณ เข้มกำเหนิด. Rivaroxaban. *J Prapokkklao Hosp Clin Med Educat Center* 2014; 31: 137-41.
13. Drugs.com. FDA Approves Eliquis (apixaban) for the Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-apixaban-deep-vein-thrombosis-pulmonary-embolism-4073.html>. online 23 August 2019.
14. U.S. Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshot: Savaysa (edoxaban) for Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-savaysa-edoxaban-prevention-stroke-atrial-fibrillation>. online 23 August 2019.
15. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1128-39.
16. Hawes E, Deal A, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook A, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1493-502.

17. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, Boija EE, Söderblom L, Norberg E-M, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1875-81.
18. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 127: 348-8. Erratum in: *Circulation* 2012; 126(10): e160.
19. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014; 124: 3692-8.
20. Lababidi E, Breik O, Savage J, Engelbrecht H, Kumar R, Crossley CW. Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; 47: 940-6.
21. Berton F, Constantinides F, Rizzo R, Franco A, Contarin J, Stacchi C, et al. Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple single tooth extraction? A prospective comparative study. *Clin Oral Investig* 2019; 23: 3183-92.
22. Andrade MVS, Andrade LAP, Bispo AF, Freitas LA, Andrade MQS, Feitosa GS, et al. Evaluation of the Bleeding Intensity of Patients Anticoagulated with Warfarin or Dabigatran Undergoing Dental Procedures. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111: 394-9.
23. Yagyuu T, Kawakami M, Ueyama Y, Imada M, Kurihara M, Matsusue Y, et al. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e015952.
24. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment. A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122: e146-e55.
25. Clemm R, Neukam F, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt C. Management of anticoagulated patients in implant therapy: A clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27: 1274-82.
26. Pollack Jr CV, Reilly PA, Van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-41.
27. Connolly SJ, Milling Jr TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131-41.
28. Awad NI, Cocchio C. Activated prothrombin complex concentrates for the reversal of anticoagulant-associated coagulopathy. *P T* 2013; 38: 696-8, 701.
29. Grottko O, Aisenberg J, Bernstein R, Goldstein P, Huisman MV, Jamieson DG, et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care* 2016; 20: 115.
30. Amy S. Update on Reversal Agents for Novel Oral Anticoagulants. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/11/08/20/update-on-reversal-agents-for-novel-oral-anticoagulants>. online 23 August 2019.
31. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e604-e33. Erratum in: *Circulation* 2017; 135(10): e647, *Circulation* 2017; 135(24): e1144.
32. Cocero N, Basso M, Grosso S, Carossa S. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) and Medical Comorbidities in Patients Needing Dental Extractions: Management of the Risk of Bleeding. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; 77: 463-70.

33. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27: 730-3.
34. Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29: 644-8.
35. Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 1279-82.
36. Miller S, Miller C. Direct oral anticoagulants: A retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Dis* 2018; 24: 243-8.
37. Romond KK, Miller CS, Henry RG. Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116: e191-e5.