

Atrial fibrillation: Stroke Neurologist Perspective

รศ.พญ.พรภัทร ธรรมสโรช

หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Pornpatr A. Dharmasaroja, M.D.

Division of Neurology, Department of
Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Thammasat University

Corresponding author:

Pornpatr A. Dharmasaroja, M.D.,

Associate Professor in Neurology,
Division of Neurology, Faculty of Medicine,
Thammasat University, Klong 1,
Klong Luang, Pathumthani 12120, Thailand,
Email: pornpatr1@hotmail.com

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most important risk factors of ischemic stroke and also usually found in the elderly. Prevalence of AF was 22% in Thai patients with ischemic stroke. Recent studies show the benefit of prolonged electrocardiography monitoring as atrial fibrillation more frequently detected. Prolonged rhythm monitoring (30-day) is recommended by American Stroke Association in stroke patients with unidentified cause. Studies showed that new oral anticoagulants can protect thromboembolic events with less major bleeding complications as compared to warfarin in patients with high-risk AF.

(*J Thai Stroke Soc* 2014; 13: 54–61.)

Keywords: ischemic stroke, atrial fibrillation, anticoagulant

Atrial fibrillation (AF) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบได้บ่อยขึ้นในผู้สูงอายุ โดยการตรวจพบ paroxysmal AF เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญเทียบได้กับการตรวจพบ persistent AF ปัจจุบันมีผลการศึกษาที่ยืนยันประโยชน์ของการตรวจติดตามจังหวะเต้นของหัวใจนานขึ้นจะเพิ่มโอกาสที่จะพบ AF มากขึ้น ล่าสุด American Stroke Association ได้ปรับเปลี่ยนแนวทางป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ โดยแนะนำว่าในผู้ป่วยที่ไม่ทราบสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองที่ชัดเจน อาจเพิ่มระยะเวลาการตรวจติดตามจังหวะการเต้นของหัวใจ (prolonged rhythm monitoring) เป็นประมาณ 30 วัน รวมถึงเพิ่มคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยากันเลือดเป็นลิ้มกลุ่มใหม่ (new oral anticoagulant) ในบทความนี้จะกล่าวถึงความชุกของ AF ที่ตรวจพบในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชาวไทย รวมถึง 'update' คำแนะนำเกี่ยวกับการตรวจเพิ่มเติม และแนวทางการรักษา AF ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด

ความชุกของ Atrial Fibrillation (AF)

จากการศึกษา Framingham พบว่าอุบัติการณ์ของ AF เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น จาก 0.2 ต่อประชากรอายุ 30 – 39 ปี 1,000 คน เป็น 39 ต่อประชากรอายุ 80 – 89 ปี 1,000 คน อุตบัติการณ์การเกิด thromboembolism ในผู้ป่วย AF พบประมาณร้อยละ 4 - 7.5 ต่อปีในผู้สูงอายุ โดยถ้าพบจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง 5 - 6 เท่า ในผู้ป่วยที่ลิ้นไมทรัลตีบและมี AF ร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง 17 เท่าเทียบกับคนปกติ¹

ผู้เขียนและคณะผู้วิจัยได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชาวไทย พบว่า AF เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบได้ร้อยละ 7-15^{2,3} และการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำจำนวน 261 คน พบความชุกของ AF เพิ่มขึ้นตามอายุ ดังนี้ พบร้อยละ 17, 20 และ 40 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดอายุน้อยกว่า 60 ปี 61-70 ปี และ 71-80 ปีตามลำดับ⁴ โดยความชุก AF ที่รายงานในการศึกษาหลังพบความชุกสูงกว่า ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการตรวจติดตามการตรวจติดตามคลื่นหัวใจอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 24 ชั่วโมงแรก ทำให้ตรวจพบ AF และ PAF สูงกว่าการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยอื่นๆ

American Stroke Association⁵ ได้แนะนำให้ทำการตรวจติดตามคลื่นหัวใจอย่างต่อเนื่อง (cardiac monitoring) อย่างน้อย 24 ชั่วโมงแรกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันเพื่อตรวจคัดกรองหา AF และหัวใจเต้นผิดจังหวะอื่นๆที่ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน (Class I, Level of evidence B) ผู้เขียนและคณะผู้วิจัย³ ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันจำนวน 204 คน โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ 12-lead electrocardiogram (ECG) และตรวจคลื่นหัวใจติดตามต่อเนื่องอย่างน้อย 24 ชั่วโมง พบผู้ป่วยร้อยละ 15 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AF และพบ paroxysmal AF (PAF) อีกร้อยละ 7 โดยผู้ป่วย PAF ส่วนใหญ่ตรวจพบจากการตรวจคลื่นหัวใจติดตามต่อเนื่อง และผลการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่า อายุ ≥ 70 ปี (OR 3.52, 95%CI 1.68-7.35, $p=0.001$) และโรคหัวใจ (OR 4.26, 95%CI 1.14-15.95, $p=0.031$)

สัมพันธ์กับการตรวจพบ AF และ PAF

Gladstone DJ และคณะผู้วิจัย⁶ ได้ศึกษาในผู้ป่วย cryptogenic ischemic stroke หรือ transient ischemic attack (TIA) ภายใน 6 เดือนจากเวลาที่เริ่มมีอาการ (ที่ไม่ทราบสาเหตุจากการส่งตรวจเพิ่มเติมตามมาตรฐาน รวมถึงไม่พบความผิดปกติจากการตรวจ ECG monitoring 24 ชั่วโมง) โดยผู้ป่วย 280 คนจะได้รับการตรวจ noninvasive ambulatory ECG monitoring with 30-day event-triggered recorder และผู้ป่วยจำนวน 277 คน ได้รับการตรวจ ECG monitoring 24 ชั่วโมง (กลุ่มควบคุม) ผลการศึกษาพบ AF ที่ตรวจพบนาน ≥ 30 วินาที ในกลุ่มที่ตรวจติดตาม 30 วัน มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 16.1 เทียบกับร้อยละ 3.2, 95%CI 8.0-17.6, $p<0.001$) หรือ number needed to screen เท่ากับ 8

และอีกการศึกษาซึ่งตีพิมพ์ในวารสารฉบับเดียวกัน ศึกษาโดย Sanna T และคณะผู้วิจัย⁷ ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ชนิด cryptogenic stroke และอายุ ≥ 40 ปี) ภายใน 90 วันจากเริ่มมีอาการจำนวน 441 คน โดยผู้ป่วย 221 คน ได้รับการตรวจติดตามคลื่นหัวใจด้วยวิธี insertable cardiac monitor (ICM) เทียบกับกลุ่มควบคุม (220 คน) พบว่าที่ 6 เดือน AF ที่พบนานกว่า 30 วินาที พบในผู้ป่วยกลุ่ม ICM พบมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 8.9 เทียบกับ ร้อยละ 1.4, 95%CI 1.9-21.7, $P<0.001$)

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าถ้าผู้ป่วยได้รับการตรวจติดตามคลื่นหัวใจนานขึ้น โอกาสที่จะตรวจพบ AF ยิ่งสูงขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่พบสาเหตุ (จากการส่งตรวจเพิ่มเติมตามมาตรฐานทั่วไป) ปัจจุบัน American Stroke Association⁸ ได้เพิ่มคำแนะนำให้ตรวจ prolonged rhythm monitoring (ประมาณ 30 วัน) เพื่อตรวจหา AF ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันหรือ TIA ที่ไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน ภายใน 6 เดือนหลังเกิดอาการ (Class IIa, Level of evidence C)

วิธีการประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วย Atrial Fibrillation⁹⁻¹¹

ได้มีการคิดค้นวิธีการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มี AF (ชนิด non-valvular AF) เพื่อให้ง่ายต่อการนำไปใช้ คือ 'CHADS2 score'¹⁰ โดยคิดแต้มเพิ่มในกรณีที่ผู้ป่วย AF มีลักษณะดังต่อไปนี้

-C = cardiac failure หมายถึงมีประวัติหัวใจวายร่วมด้วย ให้ 1 แต้ม

-H = hypertension มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ให้ 1 แต้ม

-A = age อายุมากกว่า 75 ปี ให้ 1 แต้ม

-D = diabetes เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย ให้ 1 แต้ม

-S2 = stroke ถ้ามีประวัติเป็น transient ischemic attack (TIA) หรือโรคหลอดเลือดสมอง ให้ 2 แต้ม

แล้วนำแต้มทั้งหมดมารวมกัน ในกรณีที่แต้มรวมกัน ≥ 2 แต้ม ให้จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูง (high risk) และควรได้รับยาต้านเลือดเป็นลิ้ม (anticoagulant หรือ vitamin K antagonist) โดยปรับให้ระดับ international normalized ratio (INR) ที่ประมาณ 2.5 (หรืออยู่ในช่วง 2.0 – 3.0) โดยถ้า CHADS2 score เท่ากับ 0 จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk) (อาจให้ยา aspirin 75 - 325 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยกลุ่มนี้) และถ้ามีแต้ม 1 – 2 แต้ม จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (ควรได้รับยา aspirin 75 - 325 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาต้านเลือดเป็นลิ้ม) ความสัมพันธ์ของความเสี่ยงกับ CHADS2 score แสดงในตารางที่ 1

เนื่องจากมีบางปัจจัยเสี่ยงอื่นๆถ้ามีร่วมกันหลายปัจจัยเสี่ยงก็ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่สูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตามมาได้ จึงได้มีการคิดพัฒนาการประเมินความเสี่ยงเป็น 'CHA2DS2-VASc score' ดังนี้ (ตารางที่ 1)

-C = congestive heart failure หมายถึงมีประวัติหัวใจวายร่วมด้วย ให้ 1 แต้ม

-H = hypertension มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ให้ 1 แต้ม

-A2 = age ≥ 75 อายุมากกว่า 75 ปี ให้ 2 แต้ม
-D = diabetes เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย ให้ 1 แต้ม

-S2 = stroke ถ้ามีประวัติเป็น transient ischemic attack (TIA) หรือโรคหลอดเลือดสมอง ให้ 2 แต้ม

-V = vascular disease ถ้ามีประวัติเป็นโรคหลอดเลือด ให้ 1 แต้ม

-A = age 65 – 74 ถ้าอายุ 65 - 74 ปี ให้ 1 แต้ม

-S = sex (female) เป็นเพศหญิง ให้ 1 แต้ม

ตารางที่ 1 ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation จากการประเมิน CHADS2, CHA2DS2-VASc scores

CHADS2 score	อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ ต่อปี) ¹¹	CHA2DS2-VASc score	อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ ต่อปี) ¹²
0	1.9	0	0
1	2.8	1	1.3
2	4.0	2	2.2
3	5.9	3	3.2
4	8.5	4	4.0
5	12.5	5	6.7
6	18.2	6	9.8
		7	9.6
		8	6.7
		9	15.2

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มี Atrial Fibrillation

การรักษาที่จะกล่าวถึงในบทความนี้จะเป็นการรักษาด้วยการให้ยาต้านเลือดเป็นลิ้ม (oral anticoagulant) เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ รวมถึงยากันเลือดเป็นลิ้มกลุ่มใหม่ (new oral anticoagulant; NOAC) ได้แก่ apixaban, rivaroxaban และ dabigatran จากข้อมูลการศึกษาที่รวบรวมข้อมูล 5 การศึกษาในด้านของการป้องกันขั้นปฐมภูมิ¹³ พบว่าการให้

ยากันเลือดเป็นลิ่ม warfarin (เป็นยากลุ่ม vitamin K antagonist) ช่วยป้องกันการเกิด thromboembolic events ในผู้ป่วยที่มี nonvalvular AF โดย relative risk reduction (RRR) เท่ากับร้อยละ 68 (95%CI 50 – 79) และลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองต่อปีจากร้อยละ 4.5 (ในกรณีที่ไม่ได้รับยา) เป็นร้อยละ 1.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin โดยปรับยาตามระดับ international normalized ratio (INR) หรือในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin 1,000 คน จะป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ 31 ครั้งต่อปี โดยพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกรุนแรง (major bleeding) พบในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin ร้อยละ 1.3 ต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือยา aspirin (ร้อยละ 1) ระดับ INR ที่เหมาะสมในการป้องกันการเกิด thromboembolic events ในผู้ป่วย AF เท่ากับ 2 – 3 จากหลายการศึกษา¹⁴พบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด thromboembolic events ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อระดับ INR ต่ำกว่า 2 เนื่องจากอาหารหรือยาหลายตัวมีผลต่อระดับยา warfarin (food and drug interaction) ดังนั้นในการให้ยา warfarin ผู้ป่วยจึงติดตามวัดระดับ INR และรวมถึงปรับยาตามความเหมาะสมเป็นระยะๆ

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย AF มีการศึกษาผลของการให้ยา aspirin ในผู้ป่วย AF¹⁵ พบว่าการให้ยา aspirin จะป้องกันการเกิด thromboembolic events RRR เท่ากับร้อยละ 21 (95%CI 0-38) การศึกษา **ACTIVE**¹⁶ เป็นการศึกษาในผู้ป่วย AF ที่มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น โดยผู้ป่วยจะได้รับยา aspirin (75 – 100 มิลลิกรัม) และไม่เหมาะสมในการได้รับยา vitamin K-antagonist เปรียบเทียบการให้ clopidogrel (75 มิลลิกรัม) หรือยาหลอกในผู้ป่วยจำนวน 7,554 คน ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาประมาณ 3.6 ปี วัดผลที่เกิดเหตุการณ์ของโรคหลอดเลือดโดยรวม (ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด systemic embolism หรือเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด) พบว่าการเกิดเหตุการณ์ของโรคหลอดเลือดโดยรวมในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel พบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 6.8 ต่อปีเทียบกับ ร้อยละ 7.6 ต่อปี RR 0.89, 95%CI 0.81-0.91, P=0.01) โดยความแตกต่างเห็นได้

ชัดในลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel มากกว่ายาหลอก (ร้อยละ 2.4 ต่อปี เทียบกับ ร้อยละ 3.3 ต่อปี RR 0.72, 95%CI 0.62 - 0.83, p<0.001) การเกิดเลือดออกมาก (major bleeding) พบได้ในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2 ต่อปี เทียบกับ ร้อยละ 1.3 ต่อปี RR 1.57, 95%CI 1.29 – 1.92, p<0.001) ผู้วิจัยได้สรุปว่าในผู้ป่วย AF ที่ไม่สามารถได้รับ warfarin การให้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel จะช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือด โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าการได้รับยา aspirin อย่างเดียว แต่การเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกมากก็พบได้เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ตัว

ยากันเลือดเป็นลิ่มกลุ่มใหม่ (new oral anticoagulant; NOAC) ได้แก่ apixaban, rivaroxaban และ dabigatran มีข้อดีที่เหนือกว่ายา warfarin คือไม่จำเป็นต้องเจาะระดับ INR ในการติดตามการรักษา อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือเลือดออกรุนแรงหรือเลือดออกในสมองน้อยกว่า การเกิด food and drug interaction น้อยกว่า แต่ยังมีข้อเสียบางประการคือไม่แนะนำให้ใช้ NOAC ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตที่ creatinine clearance ต่ำกว่า 30 ซีซีต่อนาที หรือผู้ป่วยที่ฟอกเลือด (hemodialysis) และต้องลดขนาดยาในผู้ป่วย creatinine clearance 30-50 ซีซีต่อนาที และปัจจุบันยังไม่มี antidote ที่ใช้แก้ฤทธิ์ของ NOAC อีกทั้งวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ดูระดับหรือวัดผลการกันเลือดเป็นลิ่มยังทำได้ยาก โดยเฉพาะในประเทศไทย

Apixaban เป็นยาที่ขัดขวางการทำงานของ factor Xa แบบ competitive inhibitor มี bioavailability ร้อยละ 50 ขับทางไตร้อยละ 25 การศึกษา **Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation**¹⁷ เป็นการศึกษาในผู้ป่วย 5,599 คน ที่เป็น atrial fibrillation ร่วมกันมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและไม่สามารถรับประทานยา vitamin K antagonist ได้ โดยเปรียบเทียบผลของยา apixaban ขนาด 5 มิลลิกรัม 2 เวลา กับยา aspirin ขนาด 81 – 324 มิลลิกรัมต่อวัน การศึกษานี้ต้องยุติก่อนแผนการศึกษาเดิมเนื่องจากพบว่ายา apixaban มีประสิทธิภาพเหนือกว่าอย่างชัดเจน ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 1.1 ปี โดยพบว่าการเกิดโรคหลอดเลือด

สมองหรือ systemic embolism ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา apixaban ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (51 เหตุการณ์ (ร้อยละ 1.6 ต่อปี) เทียบกับ 113 เหตุการณ์ (ร้อยละ 3.7 ต่อปี) HR 0.45, 95%CI 0.32 – 0.62, $p<0.001$) อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา apixaban ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา aspirin (ร้อยละ 3.5 ต่อปี เทียบกับ ร้อยละ 4.4 ต่อปี HR 0.79, 95%CI 0.62 – 1.02, $p=0.007$) โดยภาวะเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยา apixaban และยา aspirin (ร้อยละ 1.4 ต่อปี เทียบกับ ร้อยละ 1.2 ต่อปี HR 1.13, 95%CI 0.74 – 1.75, $p=0.57$) ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วย atrial fibrillation ซึ่งไม่สามารถได้รับยา vitamin K antagonist ได้ ยา apixaban สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือ systemic embolism ได้ดีโดยไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกรุนแรงหรือเลือดออกในสมอง

Rivaroxaban เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa โดยตรง การศึกษา *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compare with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)*¹⁸ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาของ rivaroxaban (20 มิลลิกรัม) กับยา warfarin (ปรับระดับให้ INR อยู่ในช่วง 2 – 3) ในผู้ป่วย nonvalvular AF ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองปานกลางถึงสูง ได้แก่ มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง หรือ TIA หรือ systemic embolism หรือ มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 2 อย่าง (หัวใจวาย หรือ left ventricular ejection fraction $\leq$ ร้อยละ 35 หรือ อายุ $\geq$ 75 ปี หรือเป็นโรคเบาหวาน; CHADS2 score $\geq$ 2) จำนวน 14,264 คน การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อตอบสนองสมมติฐาน noninferiority ของยา rivaroxaban เมื่อเทียบกับยา warfarin ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือ systemic embolism ในผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin (188 คน หรือ ร้อยละ 1.7 ต่อปี เทียบกับ 241 คน หรือ ร้อยละ 2.2 ต่อปี HR 0.79, 95%CI 0.66 – 0.96, $p<0.001$ สำหรับ noninferiority) ภาวะแทรกซ้อนเลือดออกแบบรุนแรงและ nonmajor clinically relevant bleeding พบในผู้ป่วยที่ได้รับ

rivaroxaban ใกล้เคียงกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin (1,475 คน หรือ ร้อยละ 14.9 ต่อปี เทียบกับ 1,449 คน หรือ ร้อยละ 14.5 ต่อปี HR 1.03, 95%CI 0.96 – 1.11, $p=0.44$) โดยพบว่าเลือดออกในสมองพบในกลุ่มที่ได้รับ rivaroxaban น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ warfarin (ร้อยละ 0.5 เทียบกับ ร้อยละ 0.7, $p=0.02$) และเลือดออกจนเสียชีวิตพบในกลุ่มที่ได้รับ rivaroxaban น้อยกว่า (ร้อยละ 0.2 เทียบกับ ร้อยละ 0.5, $p=0.003$) ผู้วิจัยในการศึกษานี้สรุปว่ายา rivaroxaban ไม่ด้อยกว่ายา warfarin ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองหรือ systemic embolism โดยไม่มีความแตกต่างในการเกิดเลือดออกรุนแรงเป็นภาวะแทรกซ้อน

Dabigatran เป็นยาขัดขวาง thrombin โดยตรง (direct thrombin inhibitor) อีกตัวหนึ่ง ซึ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้ในยุโรปและแคนาดาในการป้องกัน venous thromboembolism หลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกและข้อเข่า เป็นยาแบบรับประทาน ออกฤทธิ์เร็ว (1 – 2 ชั่วโมง) มีค่าครึ่งชีวิต (half life) 12 – 17 ชั่วโมง และอาหาร/ยาส่วนใหญ่ไม่มีผลต่อระดับยา อีกทั้งไม่ต้องตรวจติดตามระดับยาหรือการแข็งตัวของเลือด การศึกษา *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)*¹⁹ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มี AF และปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองอย่างน้อย 1 อย่าง จำนวน 18,113 คน เปรียบเทียบผลของการรักษาของ dabigatran ขนาด 110 มิลลิกรัม หรือ 150 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน กับ warfarin (โดยควบคุมให้ระดับ INR อยู่ในช่วง 2 – 3) ติดตามผู้ป่วยประมาณ 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือ systemic embolism ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา dabigatran ขนาด 110 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ด้อยกว่า (noninferiority) (ร้อยละ 1.69 ต่อปี เทียบกับ ร้อยละ 1.53 ต่อปี RR 0.91, 95%CI 0.74 – 1.11, $p<0.001$ สำหรับการทดสอบ noninferiority) แต่ในกลุ่มที่ได้รับ dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม พบอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือ systemic embolism น้อยกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 1.11 ต่อปี เทียบกับ ร้อยละ 1.53 ต่อปี RR 0.66, 95%CI 0.53 – 0.82, $p<0.001$ สำหรับการทดสอบ superiority)

อัตราการเกิดเลือดออกรุนแรงพบร้อยละ 3.36 ต่อปี ในกลุ่มที่ได้รับ warfarin เทียบกับร้อยละ 2.71 ต่อปี ในกลุ่มที่ได้รับ dabigatran 110 มิลลิกรัม ($p=0.003$) และร้อยละ 3.11 ต่อปี ในกลุ่มที่ได้รับ dabigatran 150 มิลลิกรัม ($p=0.31$) อัตราการเสียชีวิตพบร้อยละ 4.13 ต่อปี ในกลุ่มที่ได้รับ warfarin เทียบกับ ร้อยละ 3.75 ต่อปีในกลุ่มที่ได้รับ dabigatran 110 มิลลิกรัม ($p=0.13$) และร้อยละ 3.64 ต่อปี ในกลุ่มที่ได้รับ dabigatran 150 มิลลิกรัม ($p=0.051$) โดยสรุปคือการให้ยา dabigatran ขนาด 110 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน ลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือ systemic embolism ไม่แตกต่างจากยา warfarin แต่พบอัตราการเกิดเลือดออกรุนแรงน้อยกว่า และการให้ยา dabigatran 150 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน ลดโรคหลอดเลือดสมองหรือ systemic embolism ได้มากกว่ายา warfarin แต่อัตราการเกิดเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกัน และในช่วงที่ติดตามผู้ป่วยไม่พบว่ามีพิษต่อตับ อย่างไรก็ตาม ยานี้ขับทางไต ในการศึกษาได้คัดผู้ป่วยที่มี creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีออก ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีโรคไตร่วมด้วยยังไม่มีข้อมูลในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่มากพอ

American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA)⁸ ให้คำแนะนำดังนี้

1. ควรให้ยากลุ่ม vitamin K antagonist (Class I, Level of evidence A), apixaban (Class I, Level of evidence A), และ dabigatran (Class I, Level of evidence B) เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มี nonvalvular AF (ทั้งชนิด paroxysmal หรือ permanent AF) การเลือกชนิดของยากันเลือดเป็นลิ่มให้คำนึงถึงปัจจัยหลายๆด้านรวมด้วย ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่นๆ ราคายา ผลข้างเคียง ปฏิกริยาต่อยาอื่น (drug interactions) ความชอบของผู้ป่วย การทำงานของไต และระยะเวลาที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์

2. อาจใช้ยา rivaroxaban เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มี nonvalvular AF (Class IIa, Level of evidence B)

3. การให้ยากันเลือดเป็นลิ่มร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดไม่แนะนำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด แต่อาจพิจารณาให้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือด

หัวใจร่วมด้วย โดยเฉพาะที่มี acute coronary syndrome หรือใส่ stent (Class IIb, Level of evidence C)

4. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือ TIA ร่วมกับ AF ที่ไม่สามารถรับประทานยากันเลือดเป็นลิ่ม (oral anticoagulant) ได้ ควรได้รับยา aspirin (Class I, Level of evidence A) โดยอาจให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel (Class IIb, Level of evidence B)

5. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือ TIA ร่วมกับ AF ควรได้รับยากันเลือดเป็นลิ่มภายใน 14 วัน หลังจากเริ่มมีอาการ (Class IIa, Level of evidence B)

6. ในกรณีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือ TIA ร่วมกับ AF ที่มีความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองตามหลังหลอดเลือดสมองขาดเลือด (hemorrhagic infarct) สูง (เช่น รอยโรคสมองตายจากการขาดเลือดขนาดใหญ่ หรือตรวจพบ hemorrhagic transformation หรือมีความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ หรือมีความเสี่ยงอื่นๆที่ทำให้เกิดเลือดออก) อาจเลื่อนการให้ยากันเลือดเป็นลิ่มหลังจากวันที่ 14 นับจากวันที่เริ่มมีอาการ

7. ประโยชน์ของการปิด left atrial appendage ด้วยอุปกรณ์ WATCHMAN ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือ TIA ร่วมกับ AF ยังไม่ชัดเจน (Class IIb, Level of evidence B)

สรุป Atrial fibrillation เป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด พบได้บ่อยขึ้นในเวชปฏิบัติ และมีแนวโน้มพบในสัดส่วนที่สูงขึ้น เนื่องจากประชากรกลุ่มผู้สูงอายุมีมากขึ้น ซึ่งการถ่วงรweighผู้ป่วยควรได้รับการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือด เพื่อจะได้รับยาที่สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดตามมา นอกจากนี้การตรวจติดตามคลื่นหัวใจเพื่อหาสาเหตุในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดแล้วนั้น ยิ่งระยะเวลาการตรวจติดตามเพิ่มขึ้น ก็เพิ่มโอกาสที่จะตรวจพบ AF เพิ่มขึ้น ปัจจุบันมีการพัฒนายากันเลือดเป็นลิ่มกลุ่มใหม่ที่ลดปัญหาเรื่องการต้องเจาะเลือดบ่อยๆ หรือลดการพบ food and drug interaction แต่ในประเทศไทยยากันเลือดเป็นลิ่มกลุ่มใหม่นี้ยังมีราคาแพงมาก จึงควรเลือกจ่ายในผู้ป่วยบางรายที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Wolf PA. Epidemiology of stroke. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, editors. Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p.13–34.
2. Dharmasaroja P. Baseline characteristics of patients with acute ischemic stroke in a suburban area of Thailand. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:82–85.
3. Sutamnartpong P, Dharmasaroja PA, Ratanakorn D, et al. Atrial fibrillation and paroxysmal atrial fibrillation detection in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1138–1141.
4. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Dharmasaroja P. Intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke: role of aging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:227–231.
5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke : A guideline for healthcare professionals for the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
6. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467–2477.
7. Sanna T, Diener HF, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478–2486.
8. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–2236.
9. พรภัทร ธรรมสโรช. วิทยาการระบาดของโรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตัน. ใน: พรภัทร ธรรมสโรช, บรรณาธิการ. โรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตัน. กรุงเทพมหานคร: จรัสสินทวงศ์การพิมพ์; 2555. น.1-21.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Europace* 2010;12:1360–1420.
11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2872.
12. Lip GY, Frison L, Halperin J, et al. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010;41:2731–2738.
13. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–1457.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–546.
15. Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;94:101–111.
16. The ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1–13.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.

บทคัดย่อ

Atrial fibrillation (AF) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบได้เป็นสัดส่วนที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชาวไทยพบ AF ประมาณร้อยละ 22 (โดยพบเป็น paroxysmal AF ร้อยละ 7) ปัจจุบันมีผลการศึกษาที่ยืนยันประโยชน์ของการตรวจติดตามจังหวะเต้นของหัวใจนานขึ้น โดยจะเพิ่มโอกาสที่จะพบ AF มากขึ้น American Stroke Association ได้แนะนำว่าในผู้ป่วยที่ไม่ทราบสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองที่ชัดเจน อาจเพิ่มระยะเวลาการตรวจติดตามจังหวะการเต้นของหัวใจ (prolonged rhythm monitoring) เป็นประมาณ 30 วัน มีการศึกษาการใช้ยากันเลือดเป็นลิ่มกลุ่มใหม่ (new oral anticoagulant) มากขึ้น โดยพบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด thromboembolic events ได้เทียบได้กับยา warfarin และอัตราการเกิดเลือดออกร้ายแรงน้อยกว่า จึงเริ่มมีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation หัวใจเต้นสั่นพลิ้ว ยากันเลือดเป็นลิ่ม