



โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจในภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก  
ที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ

CARDIOEMBOLIC STROKE IN NON-VULVULAR ATRIAL FIBRILLATION

ดามพันธ์ นิลายน

Damphant Nilayon

พล.ต.ต. นายแพทย์ (ส.บ.6) โรงพยาบาลตำรวจ สำนักงานตำรวจแห่งชาติ กรุงเทพฯ 10330

Pol.Maj.Gen., M.D., Police General Hospital, Royal Thai Police, Bangkok, 10330, Thailand

Author Email: policeneuro@gmail.com

Received: September 10, 2020

Revised: November 17, 2020

Accepted: November 23, 2020

**บทคัดย่อ**

ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ มีอัตราการเป็นซ้ำและการเกิดภาวะพิการและความตายสูง การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะยา Warfarin มีความสำคัญในการป้องกันการเป็นซ้ำของโรค ปัจจุบันมียาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานรุ่นใหม่ที่ใช้ป้องกันการเป็นซ้ำของภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ได้แก่ direct thrombin inhibitor และ factor Xa inhibitor ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพไม่แพ้ไปกว่ายา Warfarin ในการป้องกันการเป็นซ้ำและมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า การเลือกการใช้ยากลุ่มนี้จึงต้องประเมินความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกที่เป็นผลมาจากยา และพิจารณาตามปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วย นอกจากนี้ การดูแลรักษาปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานอื่นของโรคหลอดเลือดสมองก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน

**คำสำคัญ :** โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ, หัวใจห้องบนเต้นระริก, ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

**Abstract**

Atrial fibrillation (AF) is a major cause of cardioembolic stroke. It is associated with high risk of recurrent stroke, high morbidity and mortality. The risk of cardioembolic stroke in AF is reduced by oral anticoagulant particularly Warfarin. However, currently, several new oral anticoagulants are not only useful in prevention of cardioembolism but are lower the risk of intracranial bleeding. The selection of anticoagulant between the old Warfarin and the new one depending on each patient's condition together with other risk factors, which has to be managed.

**Keywords :** cardioembolic stroke, atrial fibrillation, anticoagulant

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ (cardioembolic stroke) พบได้ประมาณร้อยละ 25-40 ของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Marini et al., 2005) และอัตราการเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง สาเหตุสำคัญ คือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (atrial fibrillation AF) โดยลิ่มเลือดหัวใจมักมาจาก left atrial appendage (ส่วนยื่นของหัวใจห้องบนซ้าย) ปัจจุบันมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ชนิด non vitamin K antagonist (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant : NOAC) ในการป้องกัน cardioembolic stroke จากภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (non-valvular AF) มากขึ้น ซึ่งประสิทธิภาพของยาในการป้องกันไม่แตกต่างจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่เป็น vitamin K antagonist หรือที่รู้จักกันในชื่อ Warfarin โดยมีผลข้างเคียงที่ทำให้เลือดออกในสมองน้อยกว่า อย่างไรก็ตามในประเทศไทยราคาของยาในกลุ่มนี้ยังแพงอยู่

## โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจที่เกิดจากภาวะหัวใจเต้นระริก

AF เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 5 เท่า โดยมีความเสี่ยงเท่ากันทั้ง paroxysmal AF และ persistent AF ความชุกของ AF จะพบประมาณร้อยละ 1-1.6 ในประชากรอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และมีความชุกเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.2-8 ในประชากรอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป (Wolf et al., 2002) ความชุกของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่เกิดจาก AF พบได้ร้อยละ 13-15 AF จะสัมพันธ์กับการเกิด ischemic stroke ที่รุนแรงและการเกิด transient ischemic attack (TIA) ที่มีระยะเวลาของอาการนานกว่ากลุ่มที่เกิดจากโรคหลอดเลือดคาโรติค (carotid artery disease) และอัตราส่วนของโรคหลอดเลือด

เลือดในเนื้อสมอง (hemispheric stroke) ต่อโรคหลอดเลือดในจอตาเรตินา (retina) ในกลุ่มที่เกิดจาก AF จะสูงกว่ากลุ่มที่เกิดจากโรคหลอดเลือดคาโรติคประมาณ 25 : 1 และ 2 : 1 ตามลำดับ (Anderson et al, 2002) นอกจากนี้ AF ยังสัมพันธ์กับการเกิด silent brain infarction ประมาณร้อยละ 1.3 ต่อปี (Saxena et al, 2001) ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีประวัติเป็น AF อยู่เดิมจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้

นอกจากนี้ประวัติการเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันก่อนหน้านี้ ถือว่าเป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ โดยสามารถพบความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้ประมาณร้อยละ 3-5 ใน 2-3 สัปดาห์แรก และร้อยละ 12 ต่อปี ในช่วง 2-3 ปีแรก (Saxena et al, 2001) ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็น cardioembolic stroke จึงมีความต้องการจำเป็นได้รับยาป้องกันการแข็งตัวตลอดชีวิตเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมี CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score มากกว่า 2 อยู่แล้ว

## อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดง ของ embolic stroke มักพบทางระบบประสาทซึ่งเกิดขึ้นทันทีทันใด โดยเฉพาะ isolated focal deficit เช่น พูดและฟังไม่เข้าใจ (aphasia), เดินเซ (ataxia) และ ตามองไม่เห็นครึ่งซีก (hemianopia) ซึ่งเป็นอาการที่พบมากที่สุด ในขณะที่แสดงอาการ นอกจากนี้ อาจพบอาการชักและการสูญเสียการรับรู้สติร่วมด้วยตั้งแต่ต้น อาการของโรคหลอดเลือดสมองสามารถเกิดในหลอดเลือดสมองได้หลายตำแหน่ง เช่น middle cerebral artery (MCA) ร่วมกับ posterior cerebral artery เป็นต้น

การตรวจภาพรังสีของสมองด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography: CT) หรือ เครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI) จะพบลักษณะของ multiple

infarction มากกว่าหนึ่ง vascular territory โดยอาจพบทั้ง deep และ superficial infarction หรือมี hemorrhagic transformation โดยที่ยังไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง

### การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคหลอดเลือดสมองจากลิ่มเลือดอุดตัน

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการใน embolic stroke ไม่แตกต่างจากการประเมินในผู้ป่วย acute ischemic stroke โดยทั่วไป ได้แก่

1. Neurovascular imaging เช่น CT brain และหรือ CT perfusion หรือ MRI brain และ magnetic resonance angiography (MRA)

2. Cardiac monitoring ได้แก่ การ monitor electrocardiogram (ECG) telemetry เพื่อใช้หา paroxysmal AF โดยมีการเฝ้าระวังอย่างน้อย 24-48 ชั่วโมง หรือตลอดระหว่างที่นอนโรงพยาบาล และในรายที่เป็น cryptogenic stroke หรือ TIA ควรทำ ambulatory cardiac monitoring ต่อที่บ้านติดต่อกันเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์

3. Echocardiography โดยเฉพาะ transesophageal echocardiography (TEE) เพื่อหา Left atrial appendage (LAA) thrombus โดยเฉพาะก่อนทำ cardioversion ในรายที่คิดว่าจะทำ รวมทั้งหา embolic source ว่ามาจาก intracardiac หรือ aortic และหาสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับ AF ว่ามีหรือไม่ เช่น valvular heart lesion เพื่อช่วยในการเลือกการใช้ชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้อย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตามการตรวจ TEE ไม่ได้ใช้ในการ exclude embolic stroke

### การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจในภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ

การดูแลผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะไม่ต่างกับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันโดยทั่วไป ได้แก่ การดูแลระบบทางเดินหายใจ และระบบ

ไหลเวียน การบำบัดด้วยออกซิเจน การใส่ท่อช่วยหายใจในรายที่มีข้อบ่งชี้ และการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ เช่น 0.9% NSS ตามลำดับ นอกจากนี้ การให้ยาลดไข้ในรายที่มีไข้สูงเกิน 38 องศาเซลเซียส ร่วมกับการรักษาสาเหตุของไข้ เช่น aspiration pneumonia และ urinary tract infection ควรใส่ NG tube ทุกรายที่มีปัญหาการกลืน (dysphagia) เพื่อป้องกันการสำลักและเพื่อความสะดวกในการให้ยาและอาหาร เป็นต้น สำหรับการรักษาจำเพาะได้แก่

#### 1. Reperfusion therapy

การดูแลรักษาใช้ตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โดยการให้ thrombolytic therapy คือ recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) ซึ่งปัจจุบันใช้ Alteplase ภายใน 4.5 ชั่วโมง โดยให้ขนาด 0.9 mg/kg (ให้ได้สูงสุด 90 mg) ทางหลอดเลือดดำใน 60 นาที โดยแบ่งให้ร้อยละ 10 ของขนาดที่คำนวณได้ใน 1 ชั่วโมง (Campbell et al., 2019) ในรายที่มีอาการของโรคหลอดเลือดสมองเกิน 4.5 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 9 ชั่วโมง สามารถให้ Alteplase ได้ ถ้ามี CT perfusion mismatch (ischemic core น้อยกว่า 70 ml, mismatch volume มากกว่า 10 ml และ mismatch ratio มากกว่า 1.2) (Thomalla et al., 2018) หรือในรายที่ไม่ทราบระยะเวลาเริ่มแสดงอาการ (stroke onset) ที่ชัดเจนของการเกิด stroke แต่ MRI มี mismatch ระหว่าง DWI กับ FLAIR ก็สามารถใช้ Alteplase ได้เช่นเดียวกัน (Nogueira et al., 2018)

ในรายที่ไม่สามารถให้ Alteplase ได้หรือไม่ตอบสนองต่อ Alteplase และเป็น large vessel occlusion ใน proximal anterior circulation และยังมีอยู่ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก ควรพิจารณาทำ mechanical thrombectomy ถ้ามี CT perfusion mismatch (ischemic core น้อยกว่า 70 ml, mismatch volume มากกว่า 15 ml และ mismatch ratio มากกว่า 1.8) (Albers et al., 2018; Yang et al., 2020) อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบ

ระหว่างการทำ endovascular thrombectomy อย่างเดียวตั้งแต่ต้นให้ผลที่ไม่แตกต่างจากการให้ altepase แล้วตามด้วย endovascular thrombectomy แบบ combination therapy (Mac Grory, Flood, Schrag, Paciaroni, & Yaghi, 2019)

## 2. Antithrombotic therapy and long-term oral anticoagulant

การให้ antithrombotic therapy เพื่อลดโอกาสการเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองและลดความพิการในผู้ป่วย embolic stroke อันเนื่องมาจาก AF โดยทั่วไปมักไม่จำเป็นต้องให้ antithrombotic ในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังจากเกิด embolic stroke เนื่องจากโอกาสเกิด recurrent embolism ต่ำประมาณร้อยละ 3-5 เมื่อเทียบกับผลข้างเคียงของยาที่เพิ่มความเสี่ยงทำให้เลือดออกมากขึ้น (Saxena et al, 2001) อย่างไรก็ตามในรายที่ไม่มีข้อห้าม และคิดว่าเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด สามารถให้ได้ในระยะเวลา 24-48 ชั่วโมงแรกในรายที่เป็น TIA ส่วนในรายที่เป็น minor และ moderate stroke สามารถให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 3-5 วัน และ 5-7 วันตามลำดับ ส่วนในรายที่เป็น severe stroke ควรชะลอการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดนานอย่างน้อยไม่ต่ำกว่า 2 สัปดาห์ (Li & Lip, 2018) รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะในข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 2.1 มีการขาดเลือดของสมองเป็นบริเวณกว้าง (large infarction)
- 2.2 มีความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 185/110 mmHg
- 2.3 มีภาวะเลือดออกในตำแหน่งที่มีสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation)
- 2.4 มีภาวะเลือดออกในอวัยวะอื่น ๆ

ในรายที่มีข้อ 2.1 หรือ 2.2 สามารถให้ Aspirin แทนไปก่อนได้แล้วค่อยเปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการคงที่ หรือสามารถให้หรือให้ขณะที่ผู้ป่วย

ถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลและในรายที่มีเลือดออกในสมอง ควรเริ่มการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลังจากเวลาผ่านไป 4-8 สัปดาห์ หรือจนกระทั่ง CT scan ไม่เห็นเลือดออกในสมอง (Li & Lip, 2018)

## การเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) เพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆคือ

1. Vitamin K antagonist oral anticoagulant (VKA) ได้แก่ Warfarin
2. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) ได้แก่
  - 2.1. Direct thrombin inhibitor ได้แก่ Dabigatran
  - 2.2. Factor Xa inhibitor ได้แก่ Rivaroxaban, Apixaban และ Edoxaban

## แนวทางการเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ

ผู้ป่วยที่มี non-valvular AF การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดควรให้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ้นเลือดหัวใจ โดยการคำนวณคะแนน CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ดังแสดงในตาราง 1 หากคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ขึ้นไป แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับเป็น primary prevention ส่วนผู้ป่วยที่เคยเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมาก่อน ควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น secondary prevention ทุกราย หากไม่มีข้อห้ามใช้ (Connolly et al., 2009; Lip & Lane, 2015)

ตาราง 1 การประเมินคะแนน CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ้มเลือดหัวใจที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (Connolly et al., 2009)

รายการ	คะแนน
หัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure)	1
ความดันโลหิตสูง (Hypertension)	1
อายุมากกว่า 75 ปี (Age ≥ 75 years old)	2
โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus)	1
โรคสมองขาดเลือด (Stroke/ TIA)	2
โรคหลอดเลือดแดง (Vascular disease (prior MI, PAD, Aortic plaque))	1
อายุ 65 -74 ปี (Age 65-74 years old)	1
เพศหญิง (Female sex)	1
ผลรวมคะแนนสูงสุด (Maximum score)	9

โดยทั่วไป Warfarin มักเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ถูกเลือกใช้เป็นตัวแรก ถ้าไม่มีข้อห้ามใด ๆ เนื่องจากเป็นยาที่ใช้กันมานาน ราคาถูก แต่มี narrow therapeutic index (ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ จะต้องมีการปรับยาและติดตามการใช้ยาอย่างระมัดระวัง เพื่อให้เกิดความปลอดภัย และประสิทธิภาพในการใช้ยา) คือต้องมีการตรวจค่า prothrombin time (PT) และ international normalization ratio (INR) เพื่อปรับระดับยาให้อยู่ใน therapeutic range ระหว่าง 2-3 หรือมี time in therapeutic range (TTR) มากกว่าร้อยละ 65-70 (Lip & Lane, 2015) ถ้าค่า INR เกิน 3 เท่าจะมีความเสี่ยงต่อเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้น แต่ถ้าน้อยกว่า 2 จะไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ้มเลือดหัวใจได้ ข้อเสียของ Warfarin คือ ออกฤทธิ์ช้าและยังอยู่ในร่างกายยาวนานแม้จะหยุดยาไป และมีปฏิกริยากับอาหารและยาหลายชนิด และผู้ป่วยต้องเดินทางมาตรวจ PT และ INR บ่อย ๆ ทุก 1-3 เดือน ทำให้ปัจจุบันมีแนวโน้มจะไปใช้ยาในกลุ่ม NOAC เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในรายที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ้มเลือดหัวใจที่เกิดจาก non-valvular AF ซึ่งยาในกลุ่ม NOAC เองมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมอง

น้อยกว่า Warfarin และมีฤทธิ์เร็ว จึงไม่ต้องทำการ bridging antithrombotic therapy และหมดฤทธิ์เร็วหลังหยุดยา ยาในกลุ่ม NOAC ไม่ทำปฏิกริยากับอาหาร แต่ทำปฏิกริยากับยาส่นน้อยบางกลุ่ม นอกจากนี้ เป็นยาที่มีขนาดใช้คงที่ไม่ต้องปรับขนาดยา ยกเว้นมีข้อกำหนดที่ต้องปรับยาตามอายุ และค่าการทำงานของไต เช่น creatinine clearance (CrCl) หรือ glomerular filtration rate (GFR) ของไตตามข้อกำหนดของยา NOAC ในแต่ละชนิด โดยทั่วไปให้ใช้ Warfarin ได้ ถ้า (CrCl) น้อยกว่า 15 mL/min การใช้ NOAC ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) ดีขึ้น และได้ประสิทธิผลในการป้องกันโรค แต่มีข้อเสียคือ ยามีราคาแพง และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

การประเมินความจำเป็นในการใช้ Warfarin หรือ NOAC จึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยอาจใช้เกณฑ์การประเมินของ HAS-BRED ดังแสดงในตาราง 2 ถ้าค่าคะแนน HAS-BRED มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หมายถึง เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจาก Warfarin ได้ร้อยละ 5.8 และแนะนำให้เลือกใช้ NOAC ถ้าคะแนน HAS-BRED น้อยกว่า 3 แนะนำให้ใช้ Warfarin ได้ (Connolly et al., 2009)

ตาราง 2 การประเมิน HAS-BRED (Connolly et al., 2009)

รายการ	คะแนน
<b>Hypertension</b> Systolic blood pressure > 160 mmHg	1
<b>Abnormal liver and/or renal function</b> Liver: cirrhosis or bilirubin > 2 เท่าของค่าปกติ or AST, ALT or AP > 3 เท่าของค่าปกติ Renal: dialysis, renal transplantation, or Creatinine $\geq$ 2.6 mg/d	1 หรือ 2
<b>Stroke</b>	1
<b>Bleeding predisposition or history</b>	1
<b>Labile INR</b> Time spent in therapeutic range < 60%	1
<b>Elderly</b> : age > 65 years old	1
<b>Drug and/or excess alcohol use</b>	1 หรือ 2
<b>Maximum HAS-BRED score</b>	9

AST = Aspartate aminotransferase, ALT = Alanine aminotransferase, A

ในการเลือกใช้ยา NOAC ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจที่เกิดจาก non-valvular AF มีปัจจัยที่ต้องพิจารณาในการเลือกใช้ยาโดยดูจากคุณสมบัติของ NOAC ทั้ง 4 ตัวเปรียบเทียบดังแสดงในตาราง 3

และ ตาราง 4 ตามลำดับ โดยทั่วไปยาทั้ง 4 ตัวที่ใช้ในขนาดที่เหมาะสมจะมีความสามารถในการรักษาเทียบเท่าหรือดีกว่า Warfarin โดยทำให้เกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า Warfarin (Lip et al., 2018; Mtwesi & Amit, 2019)

ตาราง 3 การเปรียบเทียบ NOAC ของยาแต่ละตัวที่ใช้ในผู้ป่วย (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Lip et al., 2018; Mtwesi & Amit, 2019; Patel et al., 2011)

Drug	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE-AF)
Drug target	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Renal clearance	80%	35%	25%	50%
Drug dosing	150 mg : bid 110 mg : bid	20 mg : OD with food 15 mg : OD for Clcr < 50 mL/min	5 mg : bid 2.5 mg : bid when 2 of 3 following criteria are met: age $\geq$ 80 years, weight $\leq$ 60 kg, creatinine $\geq$ 1.5 mg/dL	60 mg : OD 30 mg : OD for Clcr 30–50 mL/min, weight $\leq$ 60 kg, or strong P-glycoprotein inhibitor

Drug	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE-AF)
Drug metabolism	P-glycoprotein	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein
Mean CHADS score	2.1	3.5	2.1	2.8
Design	Open label	RCT Blinded	RCT Blinded	RCT Blinded
Sample size	18,113	14,266	18,201	21,105

RCT = Randomized controlled trial

#### ตาราง 4 การเลือกใช้ NOAC ตามลักษณะของผู้ป่วย (Lip et al., 2018)

Factors	NOAC selection
Recurrent stroke despite well controlled VKA	Dabigatran 150 mg : bid
Creatinine clearance (CrCl) 15-45 m/min	Apixaban 2.5 mg : bid
	Rivaroxaban 15 mg : OD
	Edoxaban 30 mg : OD
	Dabigatran 110 mg : bid (CrCl 30-49 ml/min)
High risk of GI bleeding	Apixaban 5 mg : bid
	Dabigatran 110 mg : bid
GI symptoms or dyspepsia	Apixaban 5 mg : bid
	Rivaroxaban 20 mg : OD
	Edoxaban 60 mg : OD
High risk bleeding (HAS-BLED $\geq$ 3)	Dabigatran 110 mg : bid
	Apixaban 5 mg : bid
	Edoxaban 60 mg : OD
Patient preference for once daily dosing	Rivaroxaban 20 mg : OD
	Edoxaban 60 mg : OD
Asian population (Consider agents with reduced risk of intracranial hemorrhage)	Apixaban 5 mg : bid
	Dabigatran 150 mg : bid
	Edoxaban 60 mg : OD

กรณีนี้ที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ด้วยเหตุผลใด ๆ ก็ตาม ควรให้ Aspirin ในขนาด 75-81 mg/day ร่วมกับ Clopidogrel 75 mg/day จะช่วยลดโอกาสการเกิด recurrent cardioembolic stroke จาก non-valvular AF เมื่อเทียบกับ การให้ Aspirin อย่างเดียว (Active Investigators, 2009) สำหรับ ข้อมูลในเรื่อง dual antiplatelet therapy อื่น ๆ

ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการป้องกัน cardioembolic stroke ไม่ว่าจะเป็นการศึกษา Cilostazol ในขนาด 200 mg/day ร่วมกับ Clopidogrel 75 mg/day หรือ Aspirin 75 mg/day ในการศึกษา CSPS.com Trial (Toyoda et al., 2019) และ trigagrelor ในขนาด 180 mg/day ร่วมกับ Aspirin ในขนาด 75-100 mg/day ในการศึกษา THALES (Johnston et al., 2020) ซึ่ง dual antiplatelet

ทั้งหมดเป็นการศึกษาในกลุ่ม non-cardioembolic ischemic stroke เท่านั้นซึ่งรวมถึงการศึกษาการให้ Clopidogrel ร่วมกับ Aspirin ใน CHANCE (Wang et al., 2013) และ POINT (Johnston et al., 2018)

## การควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมอง

### 1 ความดันโลหิตสูง

โดยทั่วไปความดันโลหิตแรกรับจะไม่สูงในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงควรให้ยาลดความดันโลหิตในกรณีดังต่อไปนี้

1.1. กรณีที่ต้องให้ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ Alteplase หรือ mechanical thrombectomy ควรลดระดับความดันโลหิตให้ไม่เกิน 185/110 mmHg เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง โดยควรให้ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ เช่น Nicardipine เริ่มในขนาด 5 mg/hr ทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้น ปรับยา 2.5 mg/hr ทุก 5-15 นาที โดยขนาดสูงสุด 15 mg/hr โดยปรับจนกระทั่งระดับความดันโลหิตไม่เกิน 180/105 mmHg ตลอดระยะเวลาที่ได้ยา Alteplase จนถึง 24 ชั่วโมงแรก (Campbell et al., 2019)

1.2 กรณีที่มี end organ damage จากภาวะความดันโลหิตสูง เช่น acute myocardial infarction congestive heart failure, aortic dissection, acute renal failure เป็นต้น

1.3 กรณีที่มีความดันโลหิตสูงหลังจากอาการโรคหลอดเลือดสมองคงที่ หรือเริ่มดีขึ้นซึ่งมักจะอยู่ที่ประมาณ 1-2 สัปดาห์หลังจากเกิดโรค ควรให้ยารับประทานควบคุมความดันโลหิตให้ไม่เกิน 140/90 mmHg เพื่อเป็น secondary stroke prevention

### 2. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและต่ำใน 24 ชั่วโมงแรก จะทำให้การฟื้นตัวของสมอง

แย่ลง นำไปสู่ poor outcome จึงต้องควบคุมระดับน้ำตาลให้คงที่ด้วยอินซูลินชนิดหรือหยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง โดยให้ระดับน้ำตาลอยู่ระหว่าง 140-180 mg/dl เพราะภาวะน้ำตาลสูงมากเกินไปหรือต่ำมากเกินไป จะทำให้การไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือดลดลง ทำให้มีความเสี่ยงของเซลล์สมองตายเพิ่มขึ้น ในรายที่มีเบาหวานหรือภาวะดื้อต่ออินซูลินอยู่เดิม ควรใช้ Pioglitazone ในขนาด 15-30 mg/day ซึ่งเป็นยาตัวเดียวที่มีข้อมูลในการลดอัตราการเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองใน IRIS study (Kernan et al., 2016) ควรควบคุมเบาหวานให้ค่า HbA1c น้อยกว่า 6.5% โดยที่ไม่เกิดภาวะน้ำตาลต่ำ (American Diabetes Association, 2020)

### 3. ภาวะไขมันในเลือดสูง

ควรให้ high intensity statin โดยเฉพาะ Atorvastatin 80 mg/day เพื่อเป็น secondary stroke prevention (Amarenco et al., 2020) โดยให้ระดับ LDL cholesterol น้อยกว่า 70 mg/dl (Campbell et al., 2019) และจากการศึกษาพบว่า การลด LDL ลงน้อยกว่า 70 mg/dl ไม่ได้ทำให้มีการเกิดเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบที่มี LDL cholesterol ในช่วง 90-110 mg/dl (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, 2006) และในรายที่ LDL cholesterol ยังไม่ถึงเป้าของการรักษาด้วย high intensity statin สามารถให้ Ezetimibe 10 mg/d ร่วมด้วยได้ (Mach et al., 2019)

### สรุป

การดูแลรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจในภาวะ non-valvular atrial fibrillation ในระยะฉับพลันไม่แตกต่างจากโรคหลอดเลือดสมองตีบโดยทั่วไป แต่ในระยะยาว นอกเหนือจากการควบคุมปัจจัยเสี่ยงพื้นฐาน

แล้ว ยังจะต้องคำนึงถึงการป้องกันการเป็นซ้ำโดยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยวิธีการเลือกระหว่างยา Warfarin กับกลุ่ม NOAC จะต้องเลือกตามลักษณะของผู้ป่วยรวมทั้งการประเมินอัตราเสี่ยงของการเกิดเลือดออกอันเนื่องมาจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด และคุณสมบัตินานเภสัชศาสตร์ของยาตัวรวมทั้งราคาของยาอีกด้วย

#### เอกสารอ้างอิง

- Active Investigators. (2009). Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 360(20), 2066-2078.
- Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., . . . Sarraj, A. (2018). Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New England Journal of Medicine*, 378(8), 708-718.
- Amarenco, P., Kim, J. S., Labreuche, J., Charles, H., Abtan, J., Béjot, Y., . . . Guidoux, C. (2020). A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 382(1), 9-19.
- American Diabetes Association. (2020). 6 Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S66.
- Anderson, D. C., Kappelle, L. J., Eliasziw, M., Babikian, V. L., Pearce, L. A., & Barnett, H. J. M. (2002). Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *STROKE-DALLAS*, 33(8), 1963-1967.
- Campbell, B., Ma, H., Ringleb, P. A., Parsons, M. W., Churilov, L., Bendszus, M., . . . EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators (2019). Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*, 394(10193), 139-147. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/S01406736(19)31053-0)
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., . . . Wang, S. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139-1151.
- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., . . . Ruzyllo, W. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093-2104.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., . . . Bahit, M. C. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992.
- Johnston, S. C., Amarenco, P., Denison, H., Evans, S. R., Himmelmann, A., James, S., . . . Wang, Y. (2020). Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *New England Journal of Medicine*, 383(3), 207-217.
- Johnston, S. C., Easton, J. D., Farrant, M., Barsan, W., Conwit, R. A., Elm, J. J., . . . Palesch, Y. Y. (2018). Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 215-225.
- Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Gorman, M., . . . Brass, L. M. (2016). Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*, 374, 1321-1331.
- Lip, G. Y., Banerjee, A., Boriani, G., En Chiang, C., Fargo, R., Freedman, B., . . . Patel, S. (2018). Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Chest guideline and expert panel report. *Chest*, 154(5), 1121-1201.
- Lip, G. Y., Keshishian, A., Li, X., Hamilton, M., Masseria, C., Gupta, K., . . . Pan, X. (2018). Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: The ARISTOPHANES study. *Stroke*, 49(12), 2933-2944.
- Li, Y. G., & Lip, G. Y. (2018). Anticoagulation resumption after intracerebral hemorrhage. *Current Atherosclerosis Reports*, 20(7), 32.
- Lip, G. Y., & Lane, D. A. (2015). Stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review. *Jama*, 313(19), 1950-1962.
- Mac Grory, B., Flood, S., Schrag, M., Paciaroni, M., & Yaghi, S. (2019). Anticoagulation resumption after stroke from atrial fibrillation. *Current atherosclerosis reports*, 21(8), 29.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., . . . Wiklund, O. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).

- European Heart Journal*, 00, 1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- Marini, C., De Santis, F., Sacco, S., Russo, T., Olivieri, L., Totaro, R., & Carolei, A. (2005). Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from a population-based study. *Stroke*, 36(6), 1115-1119.
- Mtwesi, V., & Amit, G. (2019). Stroke prevention in atrial fibrillation: The role of oral anticoagulation. *Medical Clinics*, 103(5), 847-862.
- Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., . . . Sila, C. A. (2018). Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 11-21.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., . . . Becker, R. C. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 883-891.
- Saxena, R., Lewis, S., Berge, E., Sandercock, P. A., Koudstaal, P. J., & International Stroke Trial Collaborative Group. (2001). Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke*, 32(10), 2333-2337.
- Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. (2006). High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*, 355(6), 549-559.
- Thomalla, G., Simonsen, C. Z., Boutitie, F., Andersen, G., Berthezene, Y., Cheng, B., . . . Ford, I. (2018). MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *New England Journal of Medicine*, 379(7), 611-622.
- Toyoda, K., Uchiyama, S., Yamaguchi, T., Easton, J. D., Kimura, K., Hoshino, H., . . . Naritomi, H. (2019). Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 18(6), 539-548.
- Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Wang, D., Wang, C., . . . Jia, J. (2013). Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*, 369, 11-19.
- Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1987). Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly: The Framingham study. *Archives of internal medicine*, 147(9), 1561-1564.
- Yang, P., Zhang, Y., Zhang, L., Zhang, Y., Treurniet, K. M., Chen, W., . . . Yin, C. (2020). Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 1981-1993.