

การใช้ยาเกินขนาดในโรคนิ่วระยะสั้นในการป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด  
เอตรีลฟิบริเลชัน ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นายวิจารณ์ เทวธารานันท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

Prophylactic Perioperative Course of Oral Dronedaronone for Prevent Post Operative  
Atrial Fibrillation (POAF) After Cardiovascular Thoracic Surgery at  
King Chulalongkorn Memorial Hospital

Mister Wijan Tewatarant

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์การ

ใช้ยาเกินโดสโรนิตาโรนระยะสั้นในการป้องกัน  
การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียล  
ฟิบริเลชัน ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดโรคหัวใจและ  
หลอดเลือด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โดย

นายวิจารณ์ เทวธารานันท์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เสรี สิงหนัดกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ พลภัทร โรจนันครินทร์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เสรี สิงหนัดกิจ)

.....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง ฉับผลิกา กองพลพรหม)

.....กรรมการนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภากร จันทนมัญญะ)

วิจารณ์ เทวธารานันท์ : การใช้ยากิน โดรนิดาโรนระยะสั้นในการป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันในผู้ป่วยหลังผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์(PROPHYLACTIC PERIOPERATIVE COURSE OF ORAL DRONEDARONE FOR PREVENT POAF AFTER CARDIOVASCULAR THORACIC SURGERY AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL).  
 ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เสรี สิงหนัดกิจ, 102 หน้า

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันเป็นภาวะแทรกซ้อนหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบบ่อยที่สุดที่เกิดหลังการผ่าตัดหัวใจ ทำให้เกิดผลแทรกซ้อนตามมาอีกมากมาย รวมทั้งเพิ่มระยะเวลาในการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลและเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลด้วย ยาโดรนิดาโรนเป็นยาป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพดี แต่ยังมีได้มีการนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะ POAF งานวิจัยนี้จึงศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากินโดรนิดาโรนในการป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ผลการวิจัยพบอุบัติการณ์ของการเกิด POAF 21.8 เปอร์เซ็นต์ (17/78) ในกลุ่มที่ได้รับยาโดรนิดาโรนซึ่งน้อยกว่าสถิติที่เคยศึกษาเมื่อปีพ.ศ.2551 (35.6 เปอร์เซ็นต์, 114/320) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.008$ ) และพบว่า POAF ส่วนใหญ่ (41 เปอร์เซ็นต์) เกิดในวันที่ 2 หลังการผ่าตัด อัตราการเต้นเฉลี่ยของหัวใจห้องล่างในขณะเกิด AF เท่ากับ  $110 \pm 23$  ครั้งต่อนาที ผลแทรกซ้อนที่เกิดจากยาโดรนิดาโรนที่พบบ่อยที่สุดคือผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารโดยพบ 33 เปอร์เซ็นต์ ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับออกเสบเกล็ดเลือดรุนแรงพบคนไข้เพียง 1 ราย (1.3 เปอร์เซ็นต์) ที่มีหัวใจเต้นช้าผิดปกติจนต้องใช้เครื่องกระตุ้นหัวใจแบบชั่วคราว และไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโดรนิดาโรนเท่ากับ 12 วัน ซึ่งน้อยกว่าสถิติที่เคยศึกษาเมื่อปีพ.ศ. 2551 (23 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) สามารถสรุปว่าการใช้ยากินโดรนิดาโรนระยะสั้นในการป้องกันการเกิดภาวะ POAF หลังการผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดมีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยโดยรวม นอกจากนี้ยังสามารถช่วยลดระยะเวลาในการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....โรคหัวใจและหลอดเลือด.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2555.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

KEYWORDS:POST OPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION/ CARDIOVASCULAR THORACIC SURGERY

/DRONEDARONE

WIJAN TEWATARANUNT:PROPHYLACTIC PREOPERATIVE COURSE OF ORAL DRONEDARONE FOR PREVENT POST OPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION (POAF) AFTER CARDIOVASCULAR THORACIC SURGERY AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL.ADVISOR:ASSIST PROF. SOMCHAI PRECHAWAT, MD.,CO-ADVISOR : ASSOC PROF. SERI SINGHATANATKIJ, MD.,102PP.

Post operative atrial fibrillation (POAF) is a most common problem of cardiac surgery patients.It is associated with increased costs, increased risk of morbidity and mortality.There are several limitations for the prevention of POAF with  $\beta$ -blocker or amiodarone. Oral dronedarone, the new antiarrhythmic agent,has never been tested for the prevention of POAF.**This research was aimed to** determine whether a brief perioperative course of oral dronedarone is effective and safe prophylaxis for POAF after cardiac surgery overall and in important subgroups.**Design and Setting was** historical control clinical trial of 78 patients listed for non-emergent coronary artery bypass graft (CABG) surgery and/or valve replacement/repair surgery between May 1,2012 and November 30,2012, at King Chulalongkorn Memorial Hospital. The patients were followed up for 7 day or discharged.**The patients were given oral** dronedarone (400 mg bid) administered 3 days prior to surgery through 6 days after surgery.

**The results showed that** POAF occurred fewer in dronedarone patients (17/78; 21.8%) than in previous study records (114/320; 35.6%)( $p=0.008$ ).The POAF occurred most commonly in the 2<sup>nd</sup> day post operation (41%). There was no significantly different POAF occurrence in various subgroups. In case of POAF occurrence, mean (SD) of ventricular rate =110(23) beat per minute.The most common side effect of dronedarone was GI side effect. (26/78 =33%). There was only 1 patient (1/78=1.3%) developed severe bradyarrhythmia required temporary pacemaker, no occurrence of malignant ventricular arrhythmia. There was no any patients developed severe hepatic failure. Significantly decrease length of stay in dronedarone patients compared with previous study records (12 vs23 day,  $p<0.001$ ) **The conclusion** were oral dronedarone prophylaxis for POAF is effective and may be safe overall.

Department : ..... Medicine ..... Student's Signature .....

Field of Study : ..... Cardiology ..... Advisor's Signature .....

Academic Year : ..... 2012 ..... Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
2. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เสรี สิงหนัดกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
3. คณาจารย์หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์มากมาย
4. เจ้าหน้าที่พยาบาล หอผู้ป่วย ศัลยกรรมทรวงอก

รวมทั้ง บิดา มารดา ครูอาจารย์ ที่ช่วยอบรมสั่งสอนข้าพเจ้า

## สารบัญ

|  | หน้า |
|--|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย.....   | ง    |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....  | จ    |
| กิตติกรรมประกาศ.....   | ฉ    |
| สารบัญ.....  | ช    |
| สารบัญแผนภูมิ.....   | ญ    |
| สารบัญภาพ.....   | ฎ    |
| สารบัญตาราง.....   | ฏ    |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....                                       | ฑ    |
| บทที่ 1 บทนำ.....  | 1    |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rational)..... | 1    |
| 1.2 คำถามของการวิจัย (Resarch question).....                         | 3    |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย(Objective).....                          | 3    |
| 1.4 สมมติฐาน(Hypothesis).....  | 4    |
| 1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย(Conceptual framework).....                    | 5    |

|                                    |  |    |
|------------------------------------|--|----|
| 1.6                                | วิธีดำเนินการวิจัย(Methodology)  | 6  |
| 1.7                                | ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)   | 7  |
| 1.8                                | ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)  | 8  |
| 1.9                                | ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected benefit and application)                                     | 9  |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง |  | 10 |
| 2.1                                | ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation (AF)  | 10 |
| 2.2                                | ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ที่เกิดภายหลังการผ่าตัดหัวใจ<br>(Post operative atrial fibrillation; POAF) | 14 |
| 2.3                                | ยาโดรนิดาโรน(dronedarone)  | 30 |
| บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย      |  | 39 |
| 3.1                                | รูปแบบการวิจัย (Research design)   | 39 |
| 3.2                                | ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)   | 39 |
| 3.3                                | การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย(Operational definition)   | 40 |
| 3.4                                | การคำนวณขนาดตัวอย่าง(Sample size determination)  | 41 |
| 3.5                                | วิธีการดำเนินการวิจัย  | 42 |
| 3.6                                | การรวบรวมข้อมูล (Data collection)  | 43 |
| 3.7                                | การวิเคราะห์ข้อมูล(Data analysis)  | 43 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย                 |  | 46 |
| 4.1                                | ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา  | 46 |



|   |    |
|---|----|
| 4.2 ผลการวิเคราะห์อุบัติการณ์ของการเกิด POAF ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ .....  | 50 |
| 4.3 ผลการวิเคราะห์แสดงวันที่เกิด POAF ภายหลังจากการผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ .....  | 51 |
| 4.4 ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิด POAF ในประชากร 2 กลุ่มที่เกิดและไม่เกิด POAF ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ..... | 53 |
| 4.5 ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการใช้ยาเกินโดรนิดาโรนในการป้องกันภาวะ POAF ในผู้ป่วยที่เข้ารับ การผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ .....            | 54 |
| 4.6 ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของข้อมูลพื้นฐานของประชากร ที่ศึกษาในปัจจุบัน กับประชากร ที่ศึกษาเมื่อปี พ.ศ. 2551 .....                                   | 57 |
| 4.7 ผลการวิเคราะห์ความปลอดภัยจากการใช้ยาเกินโดรนิดาโรนในการป้องกันภาวะ POAF ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ .....             | 61 |
| บทที่ 5 วิเคราะห์และบทสรุป .....  | 61 |
| 5.1 สรุปผลการวิจัย .....  | 62 |
| 5.2 อภิปรายผลการวิจัย .....   | 63 |
| 5.3 ข้อเสนอแนะด้านงานวิจัย .....  | 67 |
| รายการอ้างอิง .....   | 68 |
| ภาคผนวก .....   | 71 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....  | 83 |



## สารบัญแผนภูมิ

| แผนภูมิที่  | หน้า |
|---|------|
| 1. แผนภูมิแสดงกรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework).....  | 5    |
| 2. แผนภูมิแสดงผลลัพธ์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีและไม่มีภาวะ AF.....                          | 14   |
| 3. แผนภูมิแสดงอุบัติการณ์การเกิด POAF แยกตามประเภทของการผ่าตัดหัวใจ .....   | 15   |
| 4. แผนภูมิแสดงอุบัติการณ์ของการเกิด POAF หลังการผ่าตัดหัวใจภายใน 7 วันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....                        | 16   |
| 5. แผนภูมิแสดงการเกิด POAF โดยจำแนกตามวันที่เกิด หลังการผ่าตัด.....   | 21   |
| 6. แผนภูมิแสดงการเกิด POAF โดยจำแนกตามวันที่เกิด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ .....  | 21   |
| 7. แผนภูมิแสดงแนวทางการ management ภาวะ POAF .....  | 26   |
| 8. แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา .....   | 45   |
| 9. แผนภูมิแสดงอุบัติการณ์ของการเกิด POAF ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....   | 50   |
| 10. แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิด POAF โดยจำแนกตามวันที่เกิด.....  | 51   |
| 11. แผนภูมิแสดงเปรียบเทียบอัตราการเกิด POAF จากสถิติ เมื่อปีพ.ศ.2551<br>กับการศึกษาใน ผู้ป่วยที่ได้รับโคโรนารีโรน ..... | 56   |

## สารบัญภาพ

| ภาพที่  | หน้า |
|---|------|
| 1. ภาพแสดงพยาธิสรีรวิทยา(Pathophysiology)ของการเกิดAF .....   | 12   |
| 2. ภาพแสดงการแยกประเภทของ AF ตามระยะเวลาที่เกิด.....  | 13   |
| 3. ภาพแสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด POAF.....  | 17   |
| 4. ภาพแสดง risk predictor score ของการเกิดภาวะ POAF .....   | 18   |
| 5. ภาพแสดงพยาธิกำเนิด (Pathogenesis) ของการเกิด POAF .....  | 19   |
| 6. ภาพแสดงกลไก(Mechanism)ของการเกิด POAF.....   | 20   |
| 7. ภาพแสดงการวิเคราะห์(Meta-anlysis)ของวิธีการป้องกันการเกิดPOAF.....   | 23   |
| 8. ภาพแสดงอัตราการเกิด หัวใจเต้นผิดจังหวะ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาamiodarone.....                                 | 24   |
| 9. ภาพแสดงแนวทางการป้องกัน POAF จาก Canadian Cardiovascular Society AF<br>Guideline 2010 .....                | 27   |
| 10. ภาพแสดงแนวทางการป้องกัน POAF จาก ESC Guideline 2010.....  | 28   |
| 11. ภาพแสดงแนวทางการป้องกัน POAF จาก ACC/AHA 2006 Guideline<br>for management of AF after cardiacsurgery..... | 29   |
| 12. ภาพแสดงเส้นกราฟของการเกิดPOAF ในการใช้โดรนิดาโรน เปรียบเทียบกับยาหลอก.....                                | 31   |

## สารบัญตาราง

| ตารางที่   | หน้า |
|--|------|
| 1. ตารางแสดงเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาาระหว่างยา โครนิกาโรนกับ<br>แอมมิโอดาโรน.....   | 35   |
| 2. ตารางแสดง เปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาาระหว่างยา โครนิกาโรนกับ<br>แอมมิโอดาโรน.....  | 36   |
| 3. ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโครนิกาโรน.....   | 38   |
| 4. ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษาเป็นจำนวนและร้อยละ<br>(ข้อมูลเชิงลักษณะ).....   | 47   |
| 5. ตารางแสดงข้อมูลประชากรที่ศึกษา(ข้อมูลต่อเนื่อง) เป็นค่าเฉลี่ย(mean)<br>ค่ามัธยฐาน (median) ค่าต่ำสุด(minimum) ค่าสูงสุด(maximum)<br>และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD)..... | 49   |
| 6. ตารางแสดงข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาโครนิกาโรนเป็นจำนวนและร้อยละ.....  | 52   |
| 7. ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษาเป็นข้อมูลต่อเนื่อง.....  | 52   |
| 8. ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษาเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ โดยแบ่ง<br>ตามกลุ่มที่เกิด และไม่เกิด POAFเป็นจำนวนและร้อยละ.....                                      | 53   |

## หน้า

|  |    |
|--|----|
| 9. ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษาเป็นข้อมูลต่อเนื่อง<br>โดยแบ่งตาม กลุ่มที่เกิด และไม่เกิด POAF เป็นจำนวนและร้อยละ).....     | 55 |
| 10. ตารางแสดงเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของประชากรเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ<br>เปรียบเทียบ ระหว่าง 2 การศึกษา).....                            | 57 |
| 11. ตารางแสดงเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของประชากรเป็นข้อมูลต่อเนื่อง<br>เปรียบเทียบระหว่าง 2 การศึกษา).....                              | 58 |
| 12. ตารางแสดงเปรียบเทียบอัตราการเกิด POAF(ร้อยละ)โดยจำแนกตาม<br>ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด POAFระหว่าง 2 การศึกษา(ข้อมูลเชิงลักษณะ).....  | 59 |
| 13. ตารางแสดงเปรียบเทียบอัตราการเกิด POAF(ร้อยละ) โดยจำแนกตามปัจจัยที่<br>มีผลต่อการ เกิดPOAF ระหว่าง 2 การศึกษา(ข้อมูลต่อเนื่อง)..... | 60 |
| 14. ตารางแสดงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับ SGPTและ Creatinineก่อนและ<br>หลังการผ่าตัด โดยแสดงเป็น Mean(SD).....                            | 61 |

### คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| AF   | atrial fibrillation                |
| AFL  | atrial flutter                     |
| AVN  | atrio ventricular node             |
| CABG | coronary artery bypass graft       |
| CVTS | cardiovascular thoracic surgery    |
| CPB  | cardio pulmonary bypass            |
| ECG  | electrocardiography                |
| LVEF | left ventricular ejection fraction |
| LAE  | left atrial enlargement            |
| LOS  | length of hospital stay            |
| POAF | post operative atrial fibrillatio  |

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (Atrial Fibrillation, AF) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังการผ่าตัด โดยเฉพาะหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก (Cardiovascular Thoracic Surgery, CVTS) และทำให้เกิดผลแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ เพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หัวใจล้มเหลว หัวใจขาดเลือด เพิ่มระยะเวลาในการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลสูงขึ้น และอาจส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น

ในกลุ่มประชากรทั่วไปอัตราการเกิด AF มีความชุกประมาณ 0.4-1 เปอร์เซ็นต์ โดยพบในเพศชายและหญิงใกล้เคียงกันและความชุกจะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยจะเพิ่มขึ้นเป็น 8 เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี ในด้านอุบัติการณ์จากการศึกษาไปข้างหน้า พบว่า AF ในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 40 ปี เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.1 เปอร์เซ็นต์ ต่อปี ส่วนในกลุ่มที่อายุมากกว่า 80 ปี เพิ่มขึ้น 1.5 เปอร์เซ็นต์ ต่อปีในผู้หญิง และ 2 เปอร์เซ็นต์ต่อปีในผู้ชาย (1)

ส่วนภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF หลังการผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดนั้น จากการศึกษาในต่างประเทศพบอุบัติการณ์เฉลี่ยประมาณ 20-50 เปอร์เซ็นต์ และมักเกิดในวันที่ 2-3 หลังการผ่าตัด (2) อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยถึงอุบัติการณ์ของ Post Operative Atrial Fibrillation (POAF) ในประเทศไทยอย่างจริงจัง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เอง เคยมีผู้ศึกษาวิจัยถึงอุบัติการณ์ของ POAF เมื่อปี พ.ศ.2551 ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิด POAF 35.6 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบในต่างประเทศ (3)

ในแง่ของการศึกษาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ POAF นั้นไม่จำเป็นการใช้ยาหรือหัตถการ เช่นยาในกลุ่มปิดกั้นเบต้า ( $\beta$ -Blocker) ยาแอมมิโอคาโรน (Amiodarone) ยาโซทาลอล (Sotalol) การให้แมกนีเซียมทางหลอดเลือดดำ (IV Magnesium) รวมทั้งการใช้เครื่องกระตุ้นหัวใจห้องบน (atrial pacing) พบว่ามีการศึกษาที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการป้องกัน POAF อย่างได้ผลเป็นที่น่าพอใจ (4) โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่ม  $\beta$ -Blocker



,amiodarone และsotalol เป็นยาที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เพื่อป้องกัน POAF ตามแนวทางการรักษา ของทั้ง American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) , European Society of Cardiology (ESC) และ Canadian Cardiovascular Society (CCS) ส่วนในแง่ของผลข้างเคียงของการใช้ยาเหล่านี้ มีรายงานถึงอุบัติการณ์ ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าที่รุนแรง รวมถึงหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Torsade de pointes (TdP) จึงเป็นข้อจำกัดและของการใช้ยาดังกล่าว ทำให้ปัจจุบันยังไม่เป็นที่นิยมใช้ในทางปฏิบัติเท่าที่ควร จึงเป็นที่มาของการศึกษาการใช้ยาตัวใหม่คือ โดรนิดาโรน (Dronedronarone) ในการป้องกันภาวะ POAF

ยา dronedarone เป็นยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายยา amiodaroneคือมีฤทธิ์ของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะตั้งแต่ class I ถึง class IV ตาม Vaughan-Williams Classification ใช้รักษา Atrial Fibrillation (AF) และ Atrial Flutter (AFL) ทั้งในแง่ของการควบคุมจังหวะ และควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่าง ซึ่งมีการศึกษาที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพของยาทั้งในแง่ของการคงสภาพการเต้นของหัวใจให้ปกติ(sinus rhythm) และควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่าง ( ventricular rate control ) ของ AF (5) รวมถึงการศึกษาที่พบว่ายาสามารถช่วยลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตได้(6) และเนื่องจากยามีโครงสร้างที่ต่างจาก amiodarone โดยไม่มีส่วนประกอบของไอโอดีน รวมทั้งมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า ทำให้พบว่ามีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า amiodarone แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการนำยา dronedarone มาใช้ในแง่ของการป้องกันการเกิด POAF จึงเป็นอีกหนึ่งที่มาของการศึกษานี้

ในแต่ละปีมีผู้ป่วยจำนวนมากที่เข้ารับการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และอัตราการเกิด POAF มีค่อนข้างสูงดังที่กล่าวมาแล้วเช่น จากข้อมูลปี พ.ศ. 2554 มีจำนวนผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ผ่าตัดเฉพาะ บายพาสหลอดเลือดหัวใจและผ่าตัดเปลี่ยนหรือซ่อมลิ้นหัวใจเป็นจำนวน 424 คน พบอุบัติการณ์ของการเกิด POAF 218 คนหรือคิดเป็น 51เปอร์เซ็นต์ รวมถึงผลแทรกซ้อนของการเกิด AF ก็มีมากมายดังกล่าว ทั้งเพิ่มภาวะแทรกซ้อน ตลอดจนเพิ่มอัตราการเสียชีวิต และจากการศึกษาโดยใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะ POAF ดังที่ เคยมีการศึกษาทดลองมาก่อน ก็พบว่าได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจแต่มีข้อจำกัดในทางปฏิบัติ ดังนั้นการศึกษาโดยใช้ยาตัวใหม่คือ ยา dronedarone ซึ่งมีการศึกษาถึงผลดีต่างๆที่ได้ในกลุ่มผู้ป่วย non-permanent AFและไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยนั้น น่าจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด POAF ได้เช่นกัน โดยมีผลข้างเคียง มีข้อจำกัดที่น้อยกว่ายาเดิมที่แนะนำให้ใช้ใน guideline ที่มีอยู่ในปัจจุบัน

## 1.2 คำถามการวิจัย (research question)

### คำถามหลัก (primary research question)

การใช้ยากิน dronedarone ระยะสั้นสามารถป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ในผู้ป่วยผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจักษุพาลงกรณ์ ได้หรือไม่

### คำถามรอง (secondary research question)

1. การใช้ยากิน dronedarone ระยะสั้นสามารถป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ในผู้ป่วยผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่มีปัจจัยเสี่ยงชนิดต่างๆต่อการเกิด POAF ได้หรือไม่
2. การใช้ยากิน dronedarone ระยะสั้นในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจในกรณีที่เกิด AF ได้หรือไม่
3. การใช้ยากิน dronedarone ระยะสั้นในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดเพื่อป้องกันภาวะ POAF มีความปลอดภัยหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

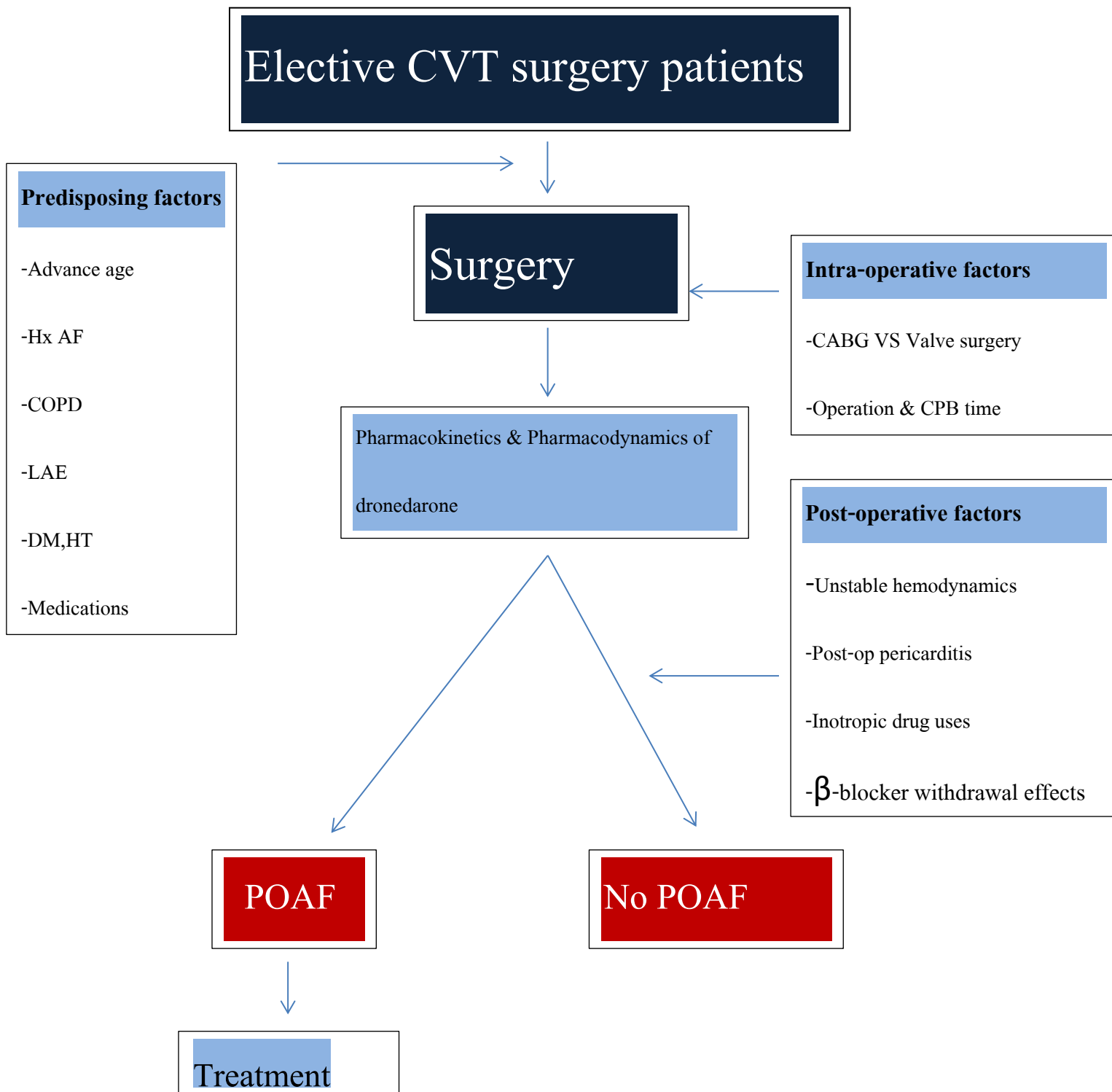
1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยากิน dronedarone ระยะสั้น ในผู้ป่วยผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในการป้องกันการเกิด POAF โดยประเมินจากอัตราการเกิด AF
2. เพื่อประเมินอัตราการเต้นของหัวใจในกรณีที่เกิด หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF
3. เพื่อประเมินความปลอดภัยของการใช้ยากิน dronedarone ระยะสั้นในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดในการป้องกัน POAF โดยประเมินจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

#### 1.4สมมติฐาน(hypothesis)

HO :การใช้ยากินdronedaroneระยะสั้นในผู้ป่วยผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือด ไม่สามารถลดอัตราการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AFได้เมื่อเปรียบเทียบกับสถิติการเกิด POAF ในผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เคยมีผู้ศึกษาวิจัยมาก่อนในอดีต

HA :การใช้ยากินdronedaroneระยะสั้นในผู้ป่วยผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือด สามารถลดอัตราการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ได้เมื่อเปรียบเทียบกับสถิติการเกิด POAF ในผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เคยมีผู้ศึกษาวิจัยมาก่อนในอดีต

### 1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)



## 1.6 วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

1. ซึ่งแจ้งวัตถุประสงค์ ให้ข้อมูลคำอธิบายการวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมทั้งตอบข้อสงสัยของผู้ร่วมวิจัยจนเข้าใจและพึงพอใจ ให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
2. ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติและตรวจร่างกายของผู้ร่วมวิจัย เพื่อเก็บเป็นข้อมูลพื้นฐาน และประเมินว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณสมบัติที่เข้าได้กับ inclusion criteria และ ไม่มีคุณสมบัติตาม exclusion criteria โดยในวันแรกผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ ECG 12 lead เจาะเลือดตรวจ SGOT/SGPT, BUN/Cr, FT3, FT4, TSH และ Chest X-ray เป็นพื้นฐาน
3. ผู้วิจัยจะเริ่มให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยา dronedarone ชนิดกินเป็นเวลา 3 วันก่อนที่จะถึงวันนัดทำการผ่าตัดหัวใจ ระหว่างที่รับประทานยา จะได้รับคำแนะนำถึงวิธีการสังเกตอาการผิดปกติและผลข้างเคียงที่สำคัญของยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องอัตราการเต้นของหัวใจ ในกรณีผู้ป่วยนอก จะจัดหาเครื่องวัดความดันโลหิตให้นำไปใช้ที่บ้านเพื่อวัดความดันโลหิต และคู่อัตราการเต้นของหัวใจ แนะนำให้หยุดรับประทานยากรณีอัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 60 ครั้งต่อนาทีในกรณีที่ไม่เคยได้รับยาใดๆมาก่อน หรือต่ำกว่า 55 ครั้งต่อนาทีในกรณีที่ได้รับยาในกลุ่ม AV nodal blocking agents อยู่ก่อนแล้ว (ผู้ป่วยจะได้รับใบแนะนำวิธีสังเกตอาการผิดปกติ และข้อแนะนำที่ควรปฏิบัติขณะรับประทานยา dronedarone ในเช้าวันผ่าตัดผู้ป่วยจะยังคงได้รับยา dronedarone มื้อเช้าตามปกติ และจะเริ่มให้ยาต่อโดยเร็วที่สุด ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการอดอาหาร และถ้าได้เริ่มกลับมาทำงานปกติโดยการฟังเสียงลำไส้เคลื่อนไหวซึ่งโดยทั่วไปมักใช้เวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด
4. การให้ยา Dronedarone จะให้พยาบาลเป็นผู้จัดยาให้แก่ผู้ป่วย ในขนาด 400 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้งพร้อมอาหารเช้า-เย็น เป็นเวลาต่อเนื่องกัน 6 วัน นับตั้งแต่วันที่ทำการผ่าตัด ในระหว่างการวิจัยจะทำการเก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกวันจนกระทั่งครบกำหนดการให้ยา หรือผู้ป่วยกลับบ้าน
5. ข้อมูลที่จะทำการบันทึก ได้จากทั้งการซักประวัติ ตรวจร่างกาย , progress note ของแพทย์หรือพยาบาล continuous ECG monitoring และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
6. ผู้ร่วมวิจัยทุกคนมีสิทธิที่จะขอยกเลิกการเข้าร่วมวิจัยได้ในกรณีที่พบหรือสงสัยว่ามีอาการผิดปกติจากการรับประทานยา ขณะเดียวกันผู้วิจัยก็จะพิจารณาหยุดยาให้แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยกรณีที่พบหรือสงสัยว่า

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับยาอันอาจเกิดอันตรายถึงชีวิต เช่นมีอาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง ดับอັกเสบเฉียบพลัน ซึ่งในกรณีที่เกิดผลข้างเคียง ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาอาการ หรือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นนั้น โดยเร่งด่วน และตามแนวทางการรักษาโรคนั้นๆต่อไป จนกระทั่งกลับเป็นปกติ

7. หลังจากสิ้นสุดการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะยังคงได้รับการรักษาโรคที่เป็นโรคพื้นฐานตามมาตรฐานและแนวทางการรักษาโรคนั้นๆต่อไปตามปกติ

### 1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม(Ethical Consideration)

งานวิจัยนี้มีข้อพิจารณาด้านหลักจริยธรรมตาม Belmont Report ดังนี้

1. หลักการเคารพในความเป็นบุคคล (Respect for persons) โดยการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย และสามารถเข้าใจข้อมูลที่ได้รับอย่างสมบูรณ์เพียงพอสำหรับการตัดสินใจและตัดสินใจโดยสมัครใจ ปราศจากการบังคับ ในกรณีไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตัวเองจะต้องมีผู้แทนโดยชอบธรรมทำหน้าที่แทน และข้อมูลทั้งหลายของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับ
2. หลักคุณประโยชน์และเว้นการก่อโทษ ( Benefecences & nonmaleficence ) โดยประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ โดยความเสี่ยงที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจจะได้รับเกิดจากการใช้ยาเป็นด้านหลักเช่น มีอาการหัวใจเต้นผิดปกติ อาการหัวใจล้มเหลว ผลการทำงานของตับและไต เป็นต้น รวมถึงผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงอื่นๆเช่น ผลต่อระบบทางเดินอาหาร อาการคลื่นไส้อาเจียนโดยผู้วิจัยมีการเตรียมลดความเสี่ยงดังกล่าวตั้งแต่เริ่มต้นการคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยยึดตามเกณฑ์ การคัดเข้าและคัดออกอย่างเคร่งครัด รวมถึงเฝ้าสังเกตและระวังผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดอย่างใกล้ชิด ตั้งแต่ช่วงที่อยู่ที่บ้านโดยมีใบคำแนะนำการใช้ยา รวมทั้งบอกถึงผลข้างเคียงของยา มีการให้เครื่องวัดความดันโลหิตแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยไปใช้ที่บ้านในระหว่างรับประทานยาเพื่อเฝ้าดูอัตราการเต้นของหัวใจ และให้หมายเลขโทรศัพท์ของผู้วิจัยแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยเพื่อสามารถติดต่อได้ตลอดเวลา ในระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล ผู้วิจัยมีมาตรการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด โดยมีการเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นหัวใจตลอด ชักถามประวัติและตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมวิจัยทุกวัน

ขณะที่นอนรักษาอยู่ในโรงพยาบาล และเมื่อพบผลข้างเคียงก็จะให้การรักษาโดยเร่งด่วนและเต็มที่จนกว่าจะเป็นปกติ

3. หลักความยุติธรรม (Justice) โดยการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างยุติธรรม เสมอภาคโดยไม่ลำเอียงพิจารณาตามเกณฑ์ คัดเข้าและออกอย่างเคร่งครัด

### 1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations)

1. ยังไม่เคยมีการศึกษา การนำยา dronedarone มาใช้ในการป้องกัน POAF มาก่อน ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับยาในแง่ของการใช้ป้องกัน POAF มีอยู่จำกัด
2. ในเรื่องของวิธีการบริหารยา ระยะเวลาในการให้ยา ทั้งก่อนและหลังวันผ่าตัด เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาในลักษณะเช่นนี้จึงต้องกำหนดระยะเวลาในการให้ยา โดยอาศัย pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของยาเป็นหลัก ซึ่งอาจจะยังไม่แม่นยำหรือถูกต้องทั้งหมด
3. เนื่องจากไม่สามารถทำการตรวจวัดระดับยา dronedarone ในเลือดได้จึงทำให้ไม่มีหลักฐานที่จะสนับสนุนชัดเจนว่าระดับยาในเลือดอยู่ใน therapeutic level หรือไม่
4. การศึกษาวิจัยในครั้งนี้จำเป็นต้องทำการศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบ historical control โดยเปรียบเทียบกับการศึกษาที่เคยทำในอดีต ไม่สามารถทำการศึกษาแบบ randomized control trial ได้ เนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องระยะเวลาในการทำวิจัย ทำให้ความน่าเชื่อถือของงานวิจัยอาจน้อยลง ซึ่งแก้ไขโดยพยายามให้กลุ่มประชากรที่จะศึกษามีลักษณะที่ใกล้เคียงกันมากที่สุด
5. มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา dronedarone ในแง่อื่นๆ เช่นในผู้ป่วยที่เป็น permanent AF แล้วให้ผลการศึกษาในทางลบ เช่นเกิดอัตราการภาวะหัวใจล้มเหลวเพิ่มขึ้น อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น รวมทั้งเพิ่มอัตราการตาย ทำให้ต้องมีการกำหนดเกณฑ์ inclusion และ exclusion criteria ที่เข้มงวดรวมทั้งต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงของการใช้ยาระหว่างทำการวิจัยอย่างใกล้ชิด

### **1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะรับจากการวิจัย (Expected benefit)**

1. ทราบถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา dronedarone ในด้านการป้องกัน POAF
2. ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา dronedarone รวมทั้งหาวิธีป้องกันหรือลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นให้น้อยที่สุด
3. สามารถนำผลการศึกษาและความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจเพื่อป้องกันภาวะ POAF รวมทั้งเป็นข้อมูลสำคัญเพื่อทำการวิจัยต่อไปในอนาคต



## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

(Review of relate literatures)

#### 2.1ภาวะ Atrial Fibrillation (AF)

Atrial Fibrillation เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดปกติที่มีความผิดปกติหลักอยู่ที่หัวใจห้องบน การเต้นผิดปกติของหัวใจห้องล่างเป็นผลสืบเนื่องมาจากความผิดปกติของหัวใจห้องบน ขณะเป็น AF นอกจากหัวใจห้องบนจะเต้นเร็วมาก(300-400ครั้ง/นาที) และไม่เป็นระเบียบแบบแผน (disorganized) การบีบตัวยังไม่มีประสิทธิภาพด้วย

ในกลุ่มประชากรทั่วไป AF มีความชุกประมาณ0.4-1เปอร์เซ็นต์ และเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยความชุกจะเพิ่มขึ้นเป็น8เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี โดยอัตราการเกิด AF ในเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน ในด้านของอุบัติการณ์ จาก prospective studies พบว่า ในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 40 ปี เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.1เปอร์เซ็นต์ต่อปี ส่วนในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี เพิ่มขึ้น1.5เปอร์เซ็นต์ต่อปีในผู้หญิง และ 2เปอร์เซ็นต์ต่อปีในผู้ชาย(1)

สาเหตุที่ทำให้เกิด AF มีหลายประการ ความผิดปกติใดๆก็ตามที่มีผลโดยตรงหรือโดยอ้อมต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจะทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติชนิดนี้ได้ เช่น

: ภาวะที่มีการเพิ่มแรงดัน (pressure load) หรือการยืดตัว (distension) ของหัวใจห้องบน เช่นในโรคความดันโลหิตสูง โรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดต่างๆ โรคลิ้นหัวใจชนิดต่างๆ ทั้งแบบที่เป็นลิ้นหัวใจรั่วและตีบ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด เป็นต้น

: ภาวะที่มีการอักเสบของหัวใจห้องบน เช่น pericarditis, myopericarditis เป็นต้น

: ภาวะที่มีเซลล์หรือสารผิดปกติแทรกตัวในหัวใจห้องบน เช่น amyloidosis เป็นต้น

: การได้รับยาหรือสารบางชนิด เช่น แอมเฟตามีน แอลกอฮอล์ยา inotropic เป็นต้น

: การเสียสมดุลของการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติเช่นขณะที่มีการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกอย่างมากช่วงหลังการผ่าตัด และในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ เป็นต้น

: ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่นภาวะไทรอยด์เป็นพิษ, pheochromocytoma เป็นต้น

: เนื้องอก ทั้งชนิดที่เป็นมะเร็งและไม่เป็นมะเร็ง ซึ่งกดเบียดลูกกลามมาที่หัวใจ หรืออวัยวะข้างเคียง

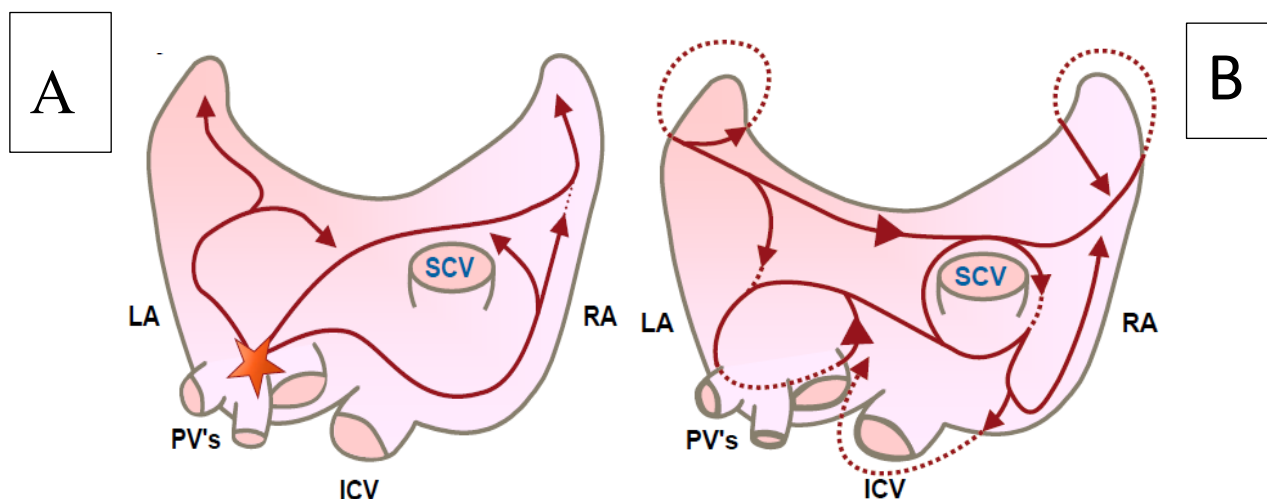
: โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

: ความผิดปกติทางพันธุกรรม

สาเหตุของ AF มีมากมายดังกล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตามความผิดปกติทางเวชปฏิบัติที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มี AF ทั้งในและต่างประเทศ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ โรคกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง(dilated cardiomyopathy) ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)

AF เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดปกติที่ซับซ้อน กลไกการเกิดอาจจะมีได้หลายแบบ ความรู้และความเข้าใจใน AF ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิดความเข้าใจในกลไกของโรคที่มากขึ้น จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันทำให้สามารถทราบถึงกลไกการเกิด AF น่าจะเกิดจากทั้งความผิดปกติทางโครงสร้าง การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic การเสียสมดุลทางระบบ neurohormonal และระบบประสาทอัตโนมัติ จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติกับหัวใจห้องบน โดยความผิดปกติจะเกิดทั้งทางกายวิภาค(structural remodeling) และทางสรีระไฟฟ้าหัวใจ(electrical remodeling)(1) ความผิดปกติทางกายวิภาคของหัวใจห้องบนจะเห็นได้ตั้งแต่ระดับจุลภาค มีการเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์ รวมทั้งการแทรกตัวของเซลล์พังผืดที่เพิ่มมากขึ้น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงระดับจุลภาคมากก็จะทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคของหัวใจห้องบน มีขนาดขยายใหญ่ขึ้น มีผนังหนาขึ้น มีความยืดหยุ่นลดลง ส่วนความผิดปกติทางสรีระไฟฟ้าหัวใจจะพบว่าการเปลี่ยนแปลงของการฟื้นตัวในการนำไฟฟ้า (refractory period) เป็นสำคัญในปัจจุบันเชื่อว่า AF เป็นการหมุนวนของกระแสไฟฟ้าในหัวใจห้องบน โดยที่วงจรการหมุนวนมีหลายวงจรซ้อนทับกัน แต่ละวงจรมีขนาดเล็กและไม่คงที่ (multiple wavelet hypothesis) โดยที่ความผิดปกติทางกายวิภาคและทางสรีระไฟฟ้าหัวใจจะมีส่วนในการสนับสนุนการเกิดและคงอยู่(maintain) ของการหมุนวนของกระแสการนำไฟฟ้าดังกล่าว โดยมีหลักฐานสนับสนุนว่าการเกิดการหมุนวนของกระแสไฟฟ้าในหัวใจห้องบนใน AF มี trigger foci ซึ่งมักจะอยู่บริเวณหลอดเลือด pulmonary vein นอกจาก trigger foci ที่เป็นแหล่งกำเนิดของ triggered Premature atrial contraction

(PAC)แล้วส่วนของหัวใจห้องบน โดยเฉพาะห้องบนซ้ายก็มีบทบาท เป็น substrate ในการเกิด AF อีกด้วย นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนว่ากลไกหลักของการเกิดการหมุนวนของ AF อาจจะมีการเปลี่ยนแปลงตามพยาธิสภาพของหัวใจห้องบนและชนิดของ AF โดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพน้อยและAF เป็นชนิดที่เป็นๆหายๆ(paroxysmal AF) trigger foci จะมีบทบาทสูง ส่วนผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของหัวใจห้องบนมากและ AF เป็นชนิดที่ไม่หายเอง(persistent AF) substrate area จะมีบทบาทเพิ่มขึ้น

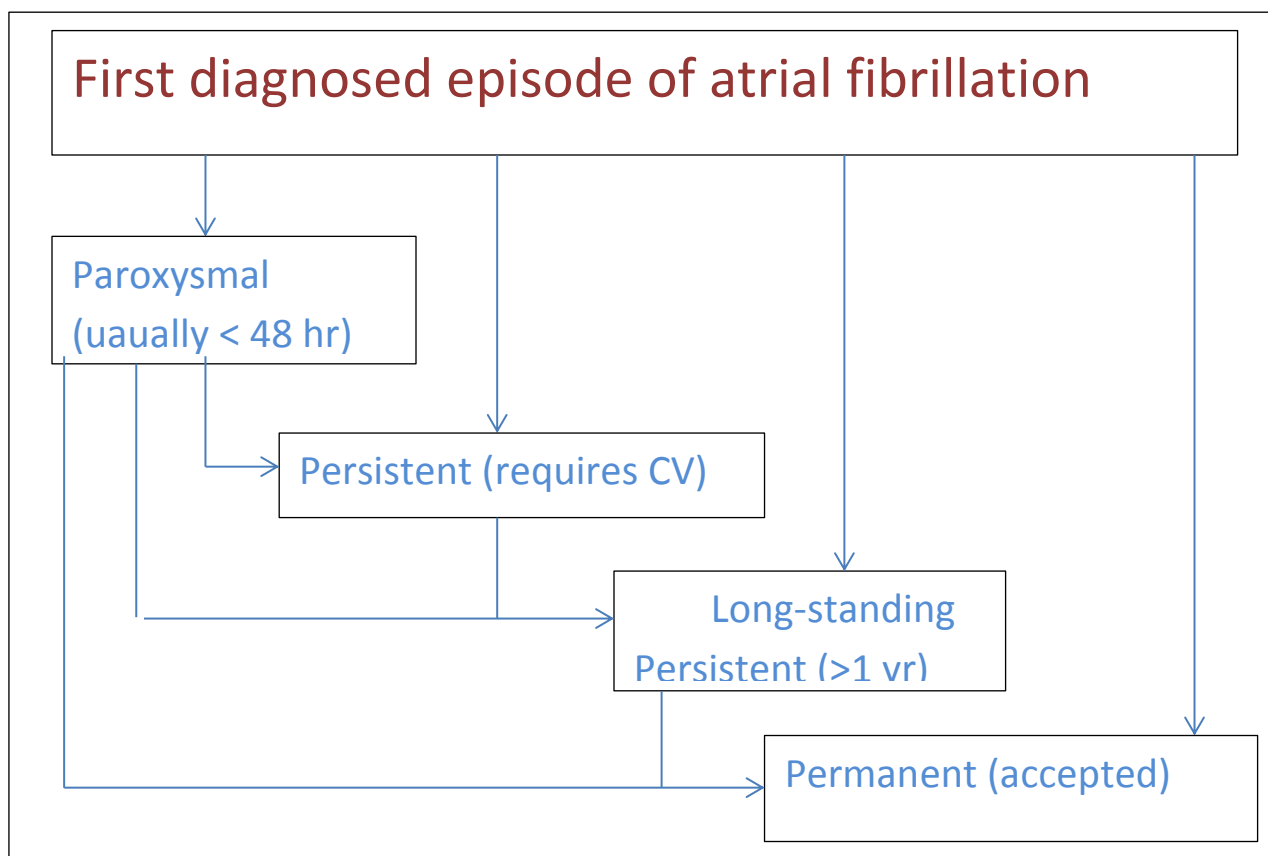


ภาพที่ 2 Posterior view of principal electrophysiological mechanism of atrial fibrillation(1)

- A. Focal activation. The initiation focus (indicated by the star) often line within the region of the pulmonary veins. The resulting wavelets represent fibrillatory conduction, as in multiple-wavelet reentry.
  - B. Multiple-wavelet reentry. Wavelets (indicated by arrows) randomly re-enter tissue previously activated by the same or another wavelet. The routs the wavelets travel vary.
- LA : left atrium ;PV: pulmonary yein;ICV: inferior vena cava; SCV: superior vena cava; RA :right atrium

ในปัจจุบันมีการแบ่งชนิดของ AF ออกเป็นชนิดต่างๆได้ดังนี้

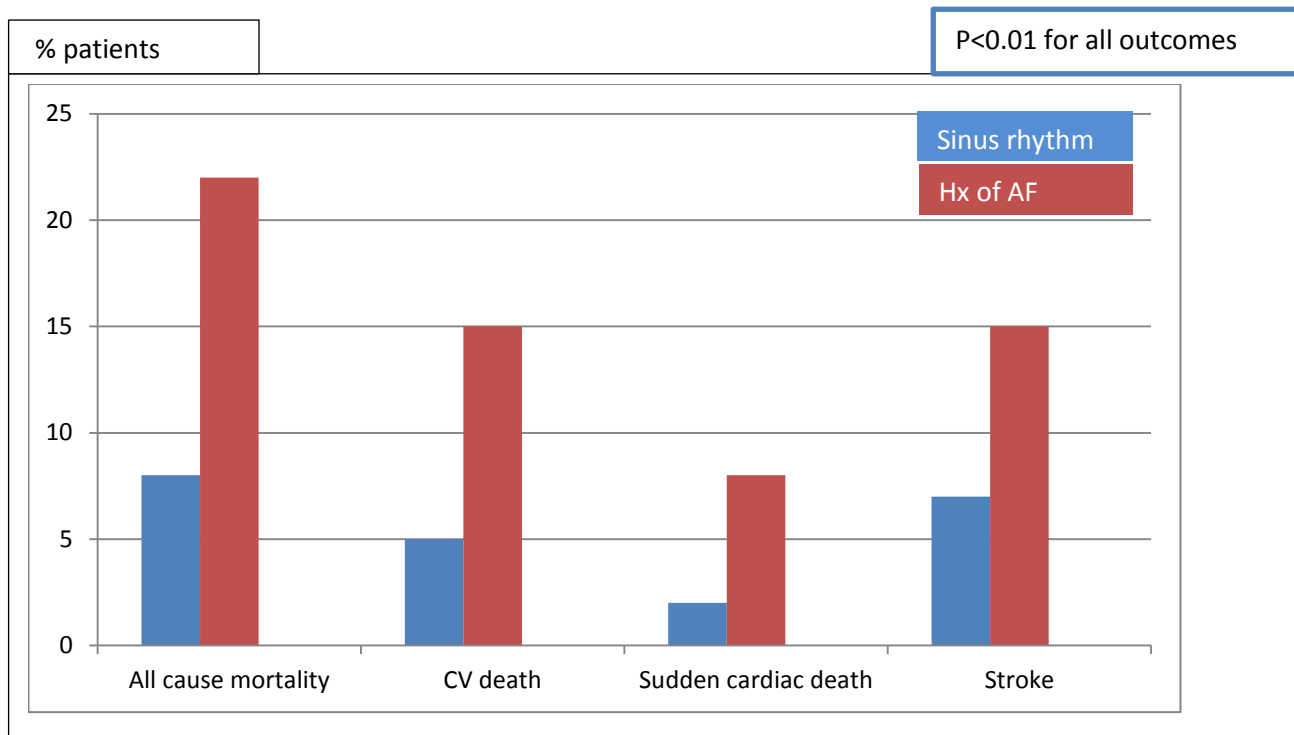
1. First detected Atrial Fibrillation เป็น AF ที่พบในผู้ป่วยครั้งแรกโดยไม่ทราบระยะเวลาว่าเป็น AF มานานเท่าไร
2. Paroxysmal Atrial Fibrillation เป็น AF ที่ terminate ได้เองภายใน 7 วันแต่โดยทั่วไปแล้วมักจะ termination ภายใน 48 ชั่วโมง
3. Persistent Atrial Fibrillation เป็น AF ที่ไม่ terminate เอง ภายใน 7 วันหรือ AF termination เกิดจากการใช้ยา (medical cardioversion) หรือไฟฟ้า (electrical cardioversion)
4. Long standing persistent Atrial Fibrillation เป็น AF ที่เป็นมานานกว่า 1 ปี
5. Permanent Atrial Fibrillation เป็น AF ที่ทั้งผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษายอมรับในภาวะดังกล่าว



ภาพที่ 3 แสดง AF classification by episode duration

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง European Heart Journal 2010;31: 2369-2429 (15)

อาการทางคลินิกของผู้ป่วย AF มีความแตกต่างได้มากตั้งแต่ไม่มีอาการเลย จนถึงมีอาการรุนแรงมากได้ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจขาดเลือด ภาวะความดันโลหิตต่ำ รวมทั้งก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนคือ โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ตลอดจนอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้



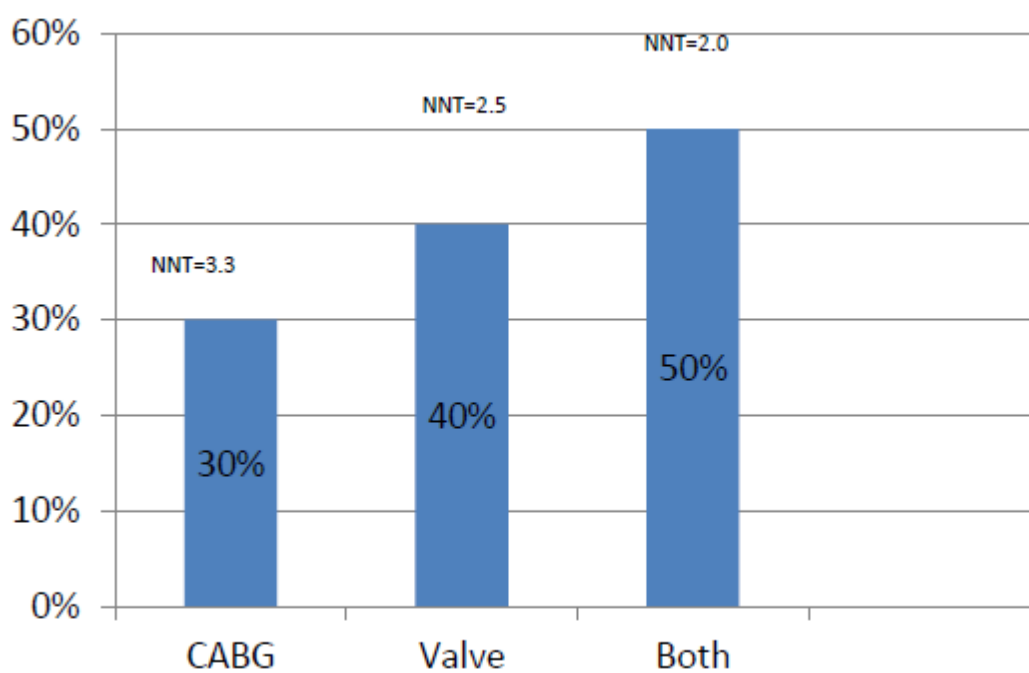
ภาพที่ 4 แผนภูมิแสดงผลลัพธ์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีและไม่มีภาวะ AF รวมด้วย

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Wachtell K, et al J Am Coll Cardiol 2005;45:705-711(19)

## 2.2 ภาวะ Post Operative Atrial Fibrillation (POAF)

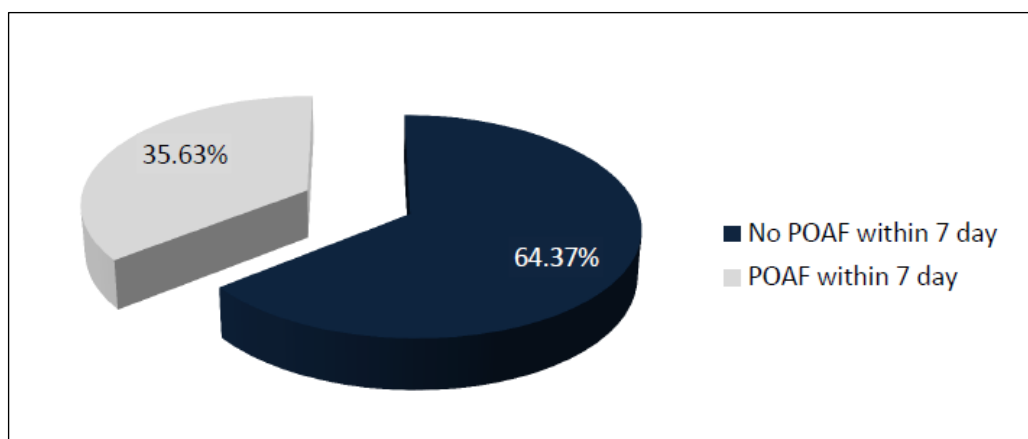
จากการรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวกับ POAF ทั้งในแง่อุบัติการณ์, ผลทางคลินิก, การป้องกันด้วยยาและหัตถการที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ตลอดจนรวมถึงยา dronedarone พบว่า

ในแง่ของอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ POAF ที่มีรายงานการศึกษาในต่างประเทศ พบว่ามีอุบัติการณ์เฉลี่ยตั้งแต่ 30-50 เปอร์เซ็นต์โดยถ้าแบ่งตามประเภทหรือชนิดของการผ่าตัดหัวใจสามารถแบ่งได้ดังแผนภูมิด้านล่าง



ภาพที่ 5 แผนภูมิแสดงอุบัติการณ์การเกิด POAF แบ่งตามประเภทของการผ่าตัดหัวใจ  
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Mitchell LB, Curr Opin Cardiol 2007;22:18-24(20)

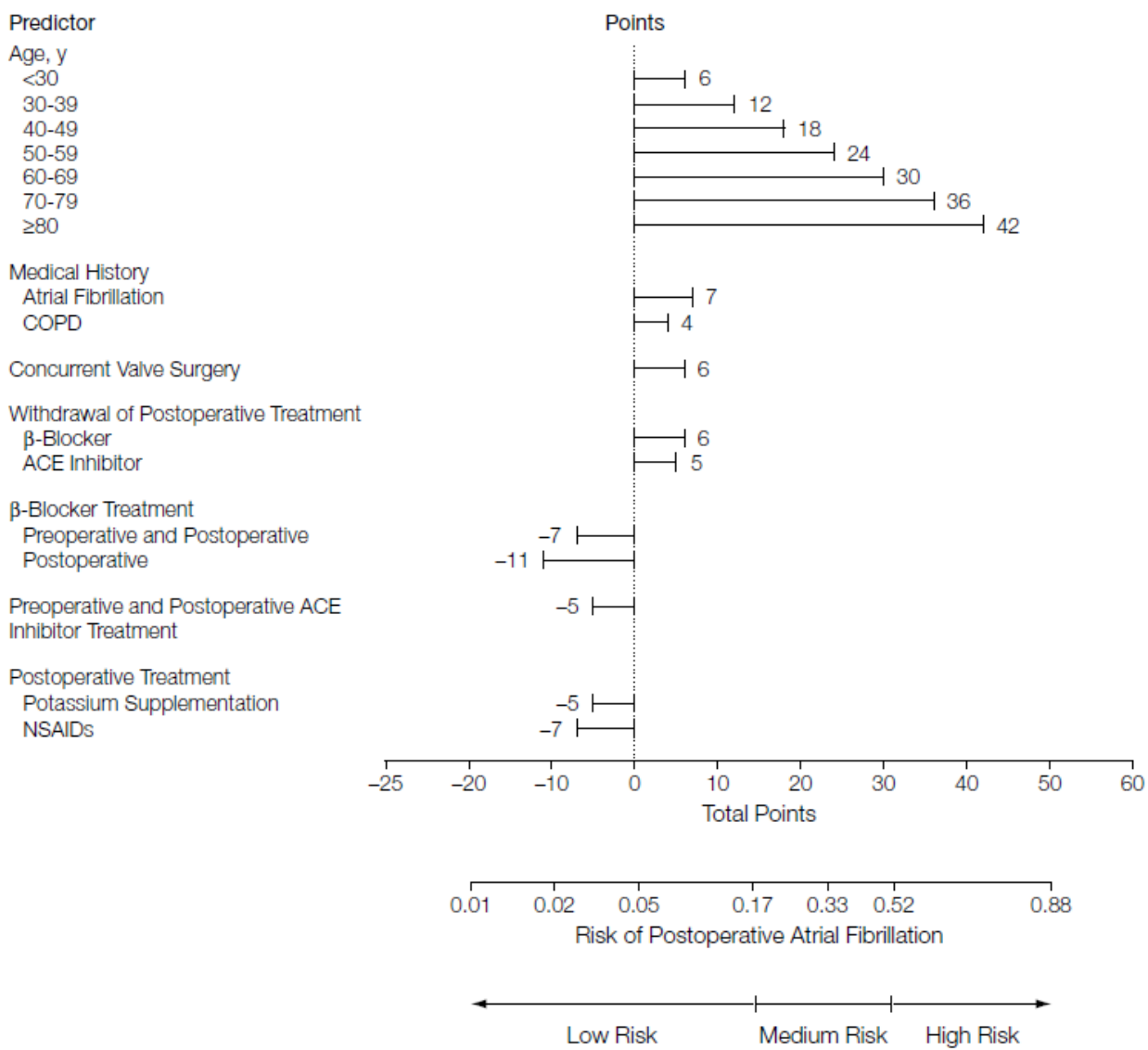
สำหรับอุบัติการณ์ของ POAF ในประเทศไทยเองเคยมีผู้ศึกษาถึงอุบัติการณ์ของ POAF ที่เกิดหลังการผ่าตัดหลอดเลือดและหัวใจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปีพ.ศ.2551 พบอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับที่มีการศึกษาในต่างประเทศโดยพบ 35.6 เปอร์เซ็นต์



ภาพที่ 6 แสดงอุบัติการณ์การเกิดPOAF หลังผ่าตัดหัวใจภายใน 7 วัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Nattaporn Norasethavanich Incidence&Risk factors of POAF  
in post CVTS at KCMH 2008 (3)

ในปีพ.ศ. 2547 นายแพทย์ Joseph P.Mathew และคณะ(7) ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในคนไข้ 4,657ราย ที่ทำการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ(CABG) ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2534-2543 ใน 17 โรงพยาบาล 70 ประเทศ พบอุบัติการณ์ของ POAF 32.3เปอร์เซ็นต์ โดยส่วนใหญ่ (60 เปอร์เซ็นต์) เกิดใน 2 วันแรกหลังการผ่าตัด และมีผลทำให้การทำงานของสมองที่แย่ลง การทำงานของไตที่เสื่อมลง รวมทั้งมีโอกาสเกิดโรคติดเชื้อแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้น โดยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด POAFคืออายุที่มากกว่า 75ปี มีประวัติการเป็น AF มาก่อน มีโรคถุงลมโป่งพอง การผ่าตัดลิ้นหัวใจ มีการหยุดยา $\beta$ -blocker หรือ angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หลังการผ่าตัด นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิด POAF แล้ว จะมีอัตราการเกิด AF ซ้ำได้อีกมากถึง 43เปอร์เซ็นต์ โดยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดAF ซ้ำ( recurrent AF)คือ อายุมากกว่า 75ปี หัวใจล้มเหลว หัวใจโต โรคหลอดเลือดแดงใหญ่แข็งตัว การหยุดยา $\beta$ -blocker หรือ ACEI และพบว่าผู้

ที่มีการเกิด AF ซ้ำ มีอัตราการอยู่ในโรงพยาบาลระยะเวลานานกว่า และมีอัตราการเกิด โรคติดเชื้อ ไตทำงานผิดปกติ รวมทั้งโรคแทรกซ้อนทางระบบประสาทมากกว่าผู้ที่เกิด AF เพียง 1 ครั้ง



ภาพที่ 7 Risk of POAF after CABG

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Joseph P.Mathew JAMA 2004;291:1720-1729(7)



ในปีพ.ศ. 2551 นายแพทย์ Robert Blank และคณะ(22) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการนำปัจจัยเสี่ยงมาคำนวณเป็นความเสี่ยงในโอกาสเกิด POAF โดยมีการคำนวณเป็นคะแนนเพื่อช่วยทำนายโอกาสของการเกิด POAF

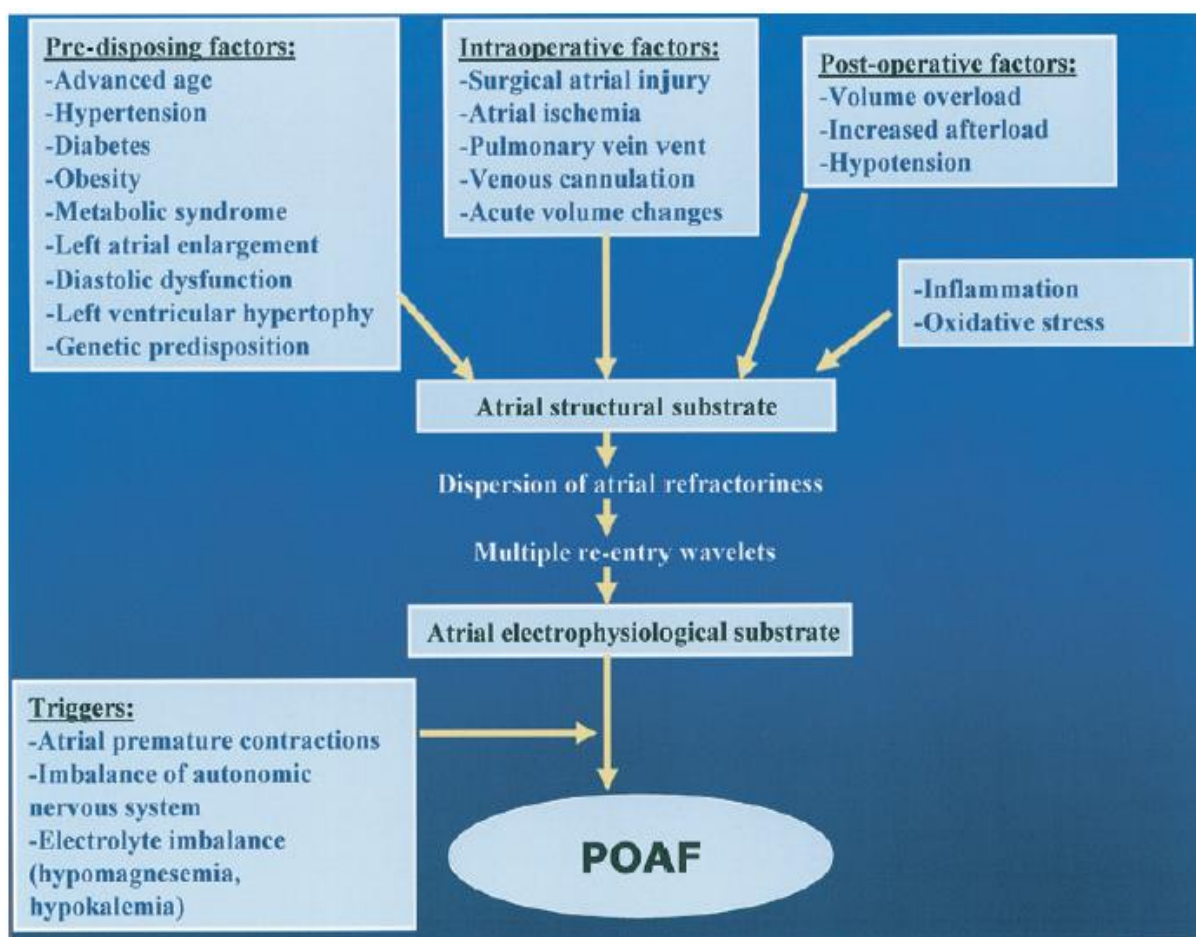
|  |                                      |        |
|--|--------------------------------------|--------|
| Age >30 years                                    | + 6 points for every 10 years of age |        |
| History of previous atrial fibrillation          | + 7 points                           |        |
| History of COPD                                  | + 4 points                           |        |
| Valve surgery                                    | + 6 points                           |        |
| Withdrawal of betablockers                       | + 6 points                           |        |
| Withdrawal of ACE-Inhibitor (ACEI)               | + 5 points                           |        |
| Betablocker treatment (pre- and postoperatively) | - 7 points                           |        |
| Betablocker postoperatively                      | - 11 points                          |        |
| ACE-Inhibitor pre- and/or postoperatively)       | - 5 points                           |        |
| NSAIDs   | - 7 points                           |        |
| <b>Total points</b>                              | <b>risk of atrial fibrillation</b>   |        |
| <14  | low risk                             | ≤10%   |
| 14–31  | medium risk                          | 11–31% |
| >31  | high risk                            | 32–88% |

ภาพที่ 8 แสดง Risk prediction score for estimation of POAF

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Robert Blank Kardiovaskulare Medizin 2008;11(3):77-82(21)

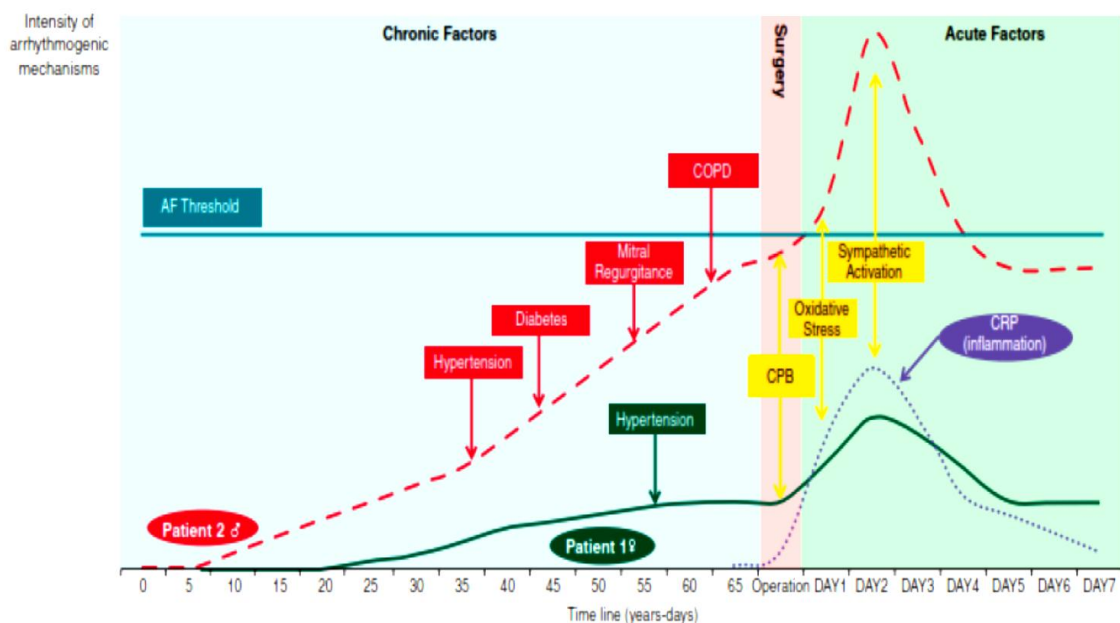
ในปีพ.ศ.2553 นายแพทย์ Regerio Gomesda และคณะ(8) ได้ศึกษาแบบทบทวนปัจจัยเสี่ยงในการทำนายโอกาสการเกิด POAF พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด POAF ได้แก่อายุที่มากกว่า 75 ปี ซึ่งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด รวมทั้งเพศชาย มีประวัติการเกิด AF มาก่อน โรคความดันโลหิตสูง โรคลิ้นหัวใจ ภาวะหัวใจโต หัวใจล้มเหลว โรคถุงลมโป่งพอง การหยุดยา  $\beta$ -blockers มีภาวะที่แสดงถึงการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบในร่างกาย (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis) และการใช้เครื่องช่วยหายใจ และยังพบว่าภาวะ POAF ทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล เพิ่มโอกาสในการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำ เพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ตลอดจนเพิ่มอัตราความพิการและเสียชีวิตด้วย

ในแง่ของการกลไกการเกิด POAF ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดหรือพยาธิสรีระวิทยาที่แน่นอน แต่เชื่อว่าเป็นจากหลายๆปัจจัยประกอบกัน ได้แก่ปัจจัยความผิดปกติของสรีระไฟฟ้าในหัวใจห้องซ้ายบน ปัจจัยพื้นฐานด้านโรคประจำตัวของผู้ป่วย ปัจจัยที่เกิดขึ้นทั้งขณะผ่าตัดและภายหลังการผ่าตัด ซึ่งถูก กระตุ้นด้วย trigger เช่น PAC ความผิดปกติในสมดุลเกลือแร่ในเลือด รวมถึงการเกิดกระบวนการอักเสบ เป็นปัจจัยต่างๆที่ประกอบกันอย่างเหมาะสมทำให้เกิด AF ได้



ภาพที่ 9 Pathogenesis of POAF

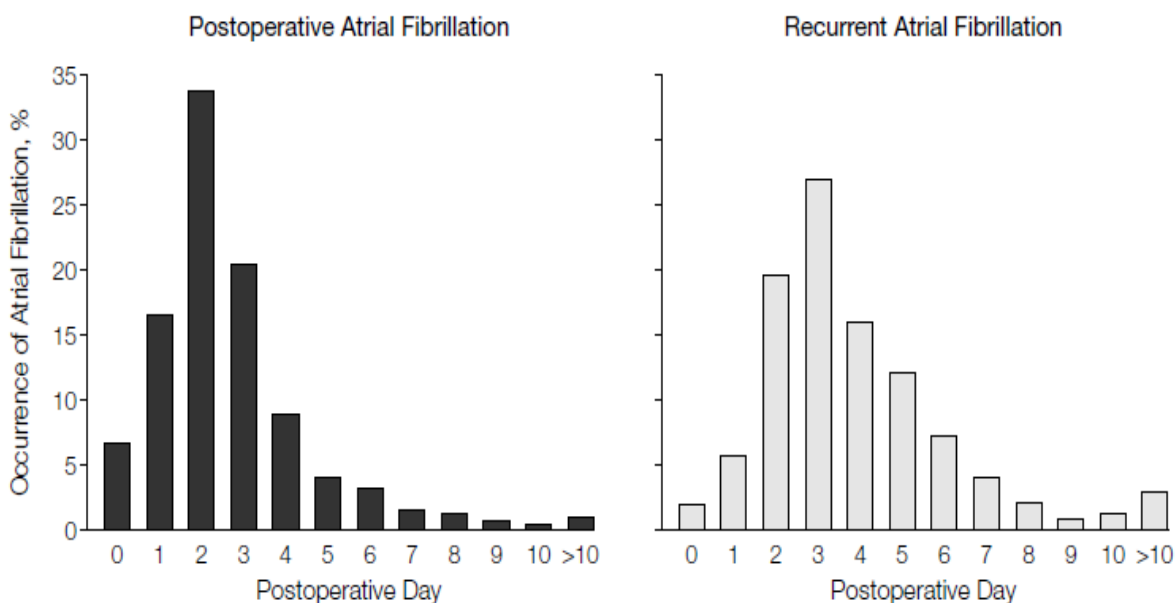
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Naimedine E, J Am Coll Cardiol 2008;51:793-801(4)



ภาพที่ 10 Mechanism of POAF

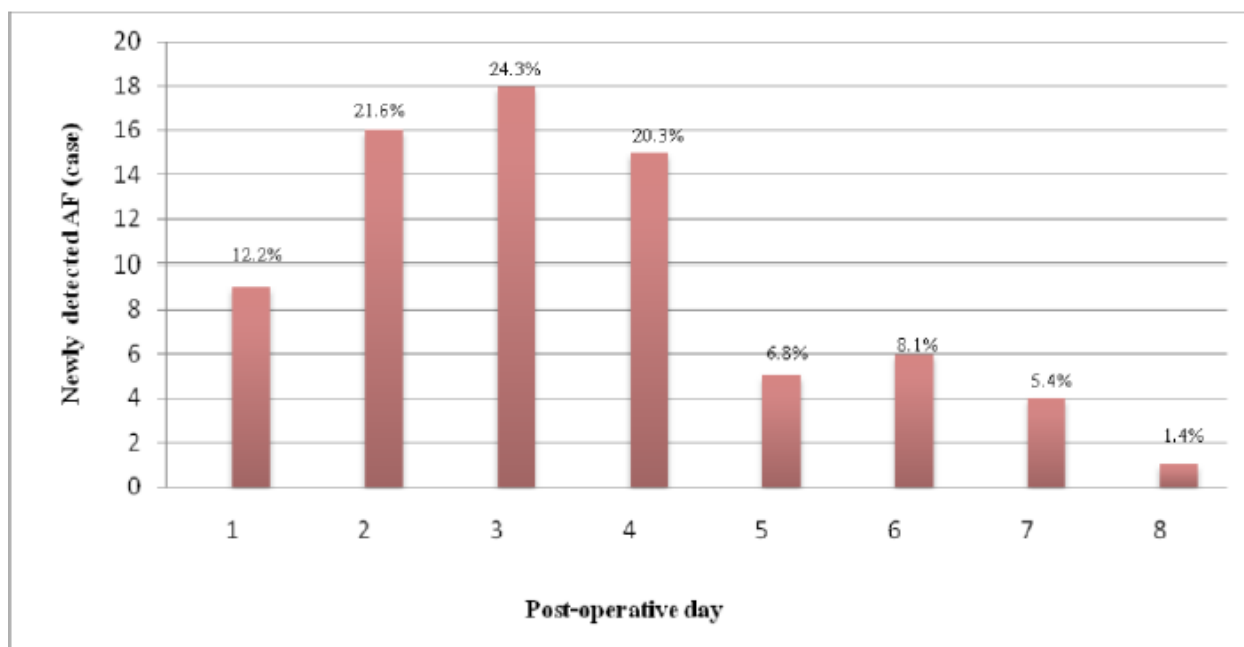
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Bart Maesen et al, Europace August 2011;13 (8)

ในแง่ของวันที่เกิด POAF หลังการผ่าตัดมีโอกาสดังตั้งแต่วันที่ 1-7 หลังการผ่าตัด แต่โอกาสดังเกิดมากที่สุดในวันที่ 2-3 หลังการผ่าตัดซึ่งจากข้อมูลของทั้งจากต่างประเทศและที่มีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เองก็ได้ผลสอดคล้องกัน ซึ่งคงสามารถอธิบายได้จาก pathogenesis โดยที่แสดงข้างต้น ว่าการเกิด inflammation น่าจะเกิดสูงสุดในช่วงเวลาดังกล่าว



ภาพที่ 11 แสดง day of initial occurrence for postoperative and recurrent AF

คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Joseph P Mathew JAMA 2004;291:1720-1729(7)

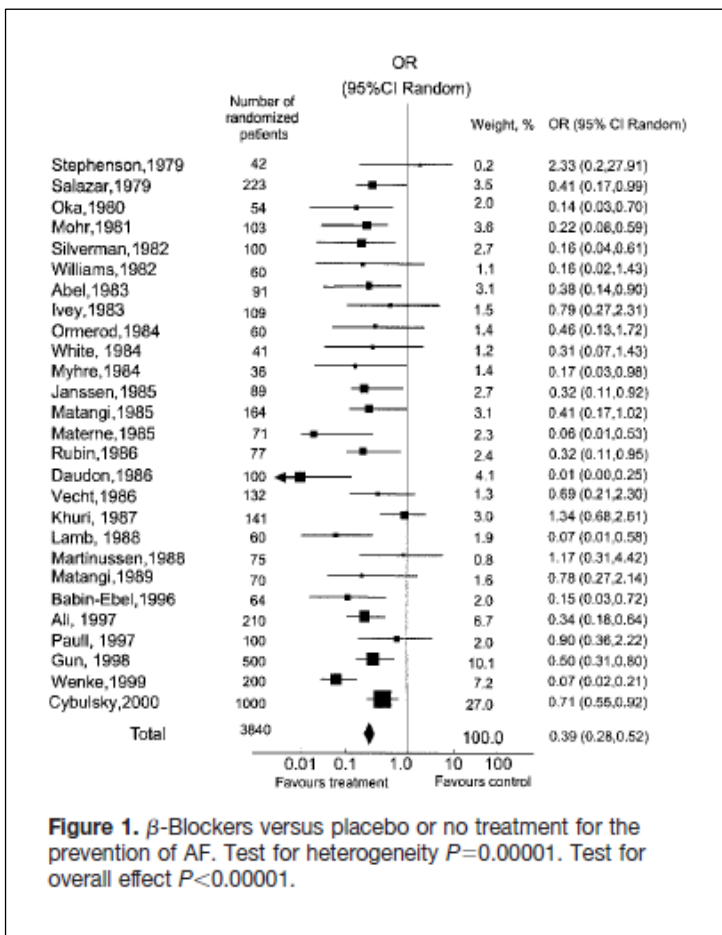


ภาพที่ 12 แสดงสถิติวันที่เกิดPOAF หลังผ่าตัดหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

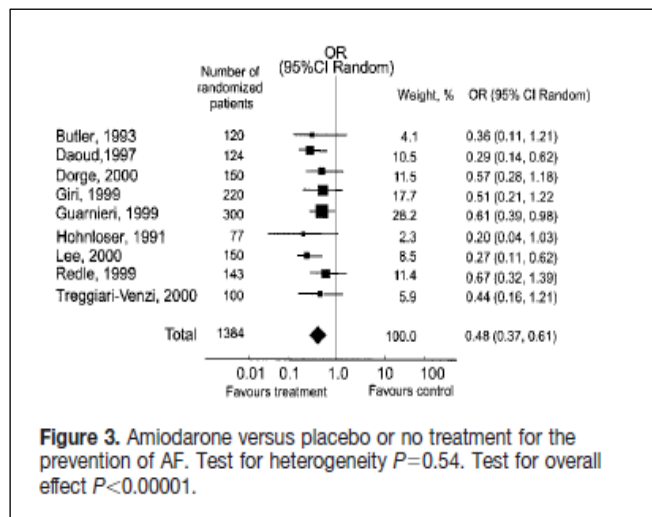
คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Norrasetanich Incidence and risk factor POAF at KCMH 2008(3)

ในปีพ.ศ.2552 นายแพทย์ Rakesh Shrivastava และคณะ(9) ได้ทำการศึกษา และทบทวนเรื่อง POAF ในแง่ที่ว่า POAF สามารถป้องกันได้จริงหรือไม่ และการป้องกันโดยวิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน มีความปลอดภัยหรือไม่เพียงใด รวมทั้งการป้องกัน POAF สามารถลดผลข้างเคียงที่จะเกิดตามมาจากภาวะ POAF ได้จริงหรือไม่ โดยผลการศึกษาพบว่า มีหลักฐานยืนยันถึงประสิทธิภาพของการป้องกันการเกิดภาวะ POAF จากการใช้วิธีการที่มีอยู่ปัจจุบันไม่ว่าจะเป็นการใช้ยา  $\beta$ -blocker, sotalol, amiodarone, IV magnesium หรือการใช้ atrial pacing พบว่ามีผลการศึกษาที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพของการป้องกัน POAF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในแง่ของความปลอดภัยจากการใช้วิธีการป้องกันพบว่า มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว โดยพบผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (sinus bradycardia) ได้ประมาณ 5-15 เปอร์เซ็นต์ ขึ้นอยู่กับชนิดของยาที่ใช้ โดยเฉพาะ sotalol พบผลข้างเคียงนี้บ่อยกว่ายาชนิดอื่นและมีรายงานการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Torsade De Points ได้ 1-5 เปอร์เซ็นต์ โดยมักจะพบในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างน้อยกว่าปกติร่วมด้วย ส่วนการใช้ atrial pacing ก็อาจพบภาวะแทรกซ้อนจากการใส่เครื่อง ในแง่ของผลการป้องกัน POAF สามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจาก POAF ได้หรือไม่ นั้น มีรายงานการศึกษาพบว่า ยา amiodarone เท่านั้นที่มีผลในการลดการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด VT, VF ลดโรคแทรกซ้อนทางระบบประสาท (neurological events) ลดระยะเวลาในการอยู่ในโรงพยาบาล และลดค่าใช้จ่ายในการรักษาตัวในโรงพยาบาลได้ แต่ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิต ส่วนยาในกลุ่มอื่นๆนั้น ไม่พบหลักฐานข้อมูลเพียงพอถึงผลดีในด้านนี้

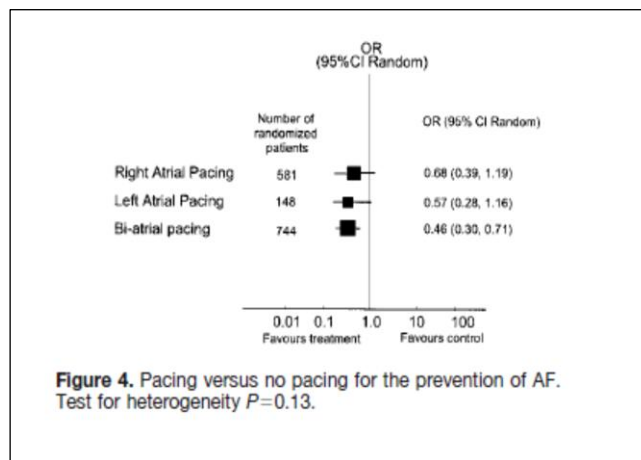
ในปีพ.ศ.2545 นายแพทย์ Eugene Crystal และคณะ(10) ได้ทำการศึกษาแบบรวบรวมวิเคราะห์ (meta-analysis) เกี่ยวกับวิธีการ ในการป้องกัน POAF ในคนไข้ที่ผ่าตัดหัวใจ โดยรวบรวมการศึกษา 52 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับการรักษา ซึ่งได้แก่การใช้ยาในกลุ่ม  $\beta$ -blocker, sotalol, amiodarone และ atrial pacing โดยดูผลลัพธ์ในแง่อัตราการเกิด POAF และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ผลการศึกษาพบว่าทั้ง  $\beta$ -blocker, sotalol และ amiodarone สามารถลดอัตราการเกิด POAF ได้และไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างทั้งสามกลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดระยะเวลาในการนอนในโรงพยาบาลได้ ส่วนในเรื่องของการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) พบว่าไม่สามารถลดอัตราการเกิด stroke ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



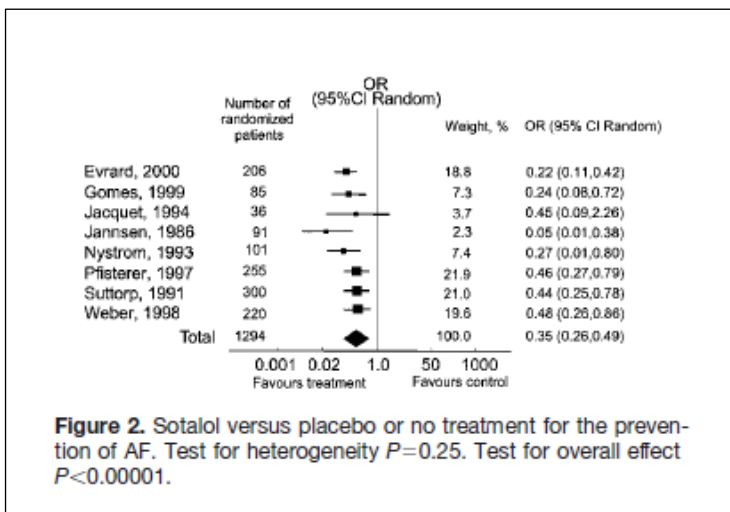
**Figure 1.**  $\beta$ -Blockers versus placebo or no treatment for the prevention of AF. Test for heterogeneity  $P=0.00001$ . Test for overall effect  $P<0.00001$ .



**Figure 3.** Amiodarone versus placebo or no treatment for the prevention of AF. Test for heterogeneity  $P=0.54$ . Test for overall effect  $P<0.00001$ .



**Figure 4.** Pacing versus no pacing for the prevention of AF. Test for heterogeneity  $P=0.13$ .

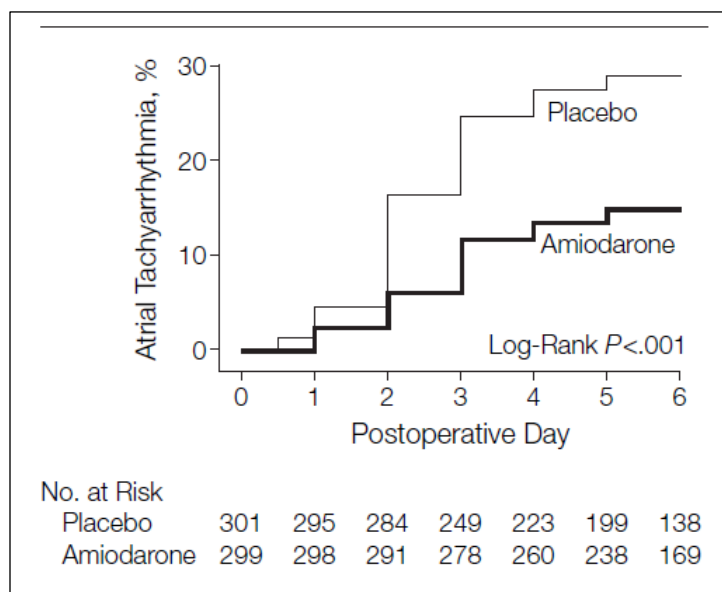


**Figure 2.** Sotalol versus placebo or no treatment for the prevention of AF. Test for heterogeneity  $P=0.25$ . Test for overall effect  $P<0.00001$ .

ภาพที่ 13 แสดง Meta-analysis outcomes of prevention POAF

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Eugene Crystal et al. Circulation 2002;106:75-80(10)

ในปีพ.ศ. 2547 นายแพทย์ L.Brent Mitchell และคณะ (11) ได้ศึกษาการใช้ยา amiodarone แบบการให้ก่อนและหลังผ่าตัดระยะสั้น (perioperative course) เพื่อป้องกันการเกิด POAF โดยเป็นการศึกษาแบบ double blinded, randomized control trial ในผู้ป่วย 601 รายที่เข้ารับการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ (CABG) และ/หรือ ผ่าตัดเปลี่ยนหรือซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (valvular replacement/repaired) ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2542 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2546 โดยให้ยาในกลุ่ม amiodarone (10mg/kg/day) เปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) เป็นระยะเวลา 6 วันก่อนผ่าตัด และ 6 วันหลังผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้ amiodarone พบอัตราการเกิด POAF 16.1 เปอร์เซ็นต์ เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก เกิด POAF 29.5 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อพิจารณาในกลุ่มย่อย พบว่าอัตราการเกิด POAF จะพบน้อยกว่าในกลุ่มคนไข้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และในกลุ่มคนไข้ที่ไม่เคยได้รับยา  $\beta$ -blocker มาก่อนผ่าตัด นอกจากนี้ยังพบว่า ในกรณีที่มี POAF เกิดขึ้นแล้วนั้น ในกลุ่มที่ได้รับยา amiodarone จะมีอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่าง (ventricular rate) น้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา สำหรับผลข้างเคียงของการรักษาทั้งสองกลุ่ม พบอัตราการเกิดหัวใจเต้นช้าผิดปกติในกลุ่มที่ได้รับ amiodarone มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือในเรื่องระยะเวลาการให้ยา 6 วันก่อนผ่าตัดอาจจะนานเกินไป แต่ถ้าหากเปรียบเทียบกับผลดีของการให้ยาแล้วก็น่าจะมีประโยชน์มากกว่า ข้อจำกัดที่พบอีกอย่างคือ ไม่สามารถทำการวัดระดับยา amiodarone ในเลือดได้ ทำให้ไม่สามารถแน่ใจได้ว่าจะได้รับยาถึงระดับยาในเลือดที่มีผลต่อการป้องกันรักษา (therapeutic level) ที่เหมาะสมหรือไม่



ภาพที่ 14 แสดง Kaplan-Meier Cumulative Incidence of Atrial Tachyarrhythmia

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Brent Mitchell JAMA 2005;294:3093-3100(11)

ในปีพ.ศ.2549 นายแพทย์ M.Bagshaw และคณะ(12) ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ.2548ถึงเดือนเมษายน พ.ศ.2549 ถึงการใช้ยา amiodarone ในการป้องกัน POAFเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยศึกษาอัตราการเกิด POAF ผลลัพธ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular outcome) และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล โดยรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 19 การศึกษา พบว่า amiodaroneสามารถลดอัตราการเกิด POAFหัวใจเต้นผิดปกติที่เกิดจากหัวใจห้องล่าง (ventricular tachyarrhythmia)รวมถึงลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสามารถลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้ด้วย

สำหรับผลข้างเคียงจากการใช้ยา amiodarone ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ ความดันโลหิตต่ำ QTc prolongation และความต้องการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจแบบชั่วคราว (temporary pacing)ซึ่งผลข้างเคียงในเรื่องความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นช้า มักพบเฉพาะในรายที่ได้รับ amiodarone ปริมาณมากทางหลอดเลือดดำ และได้รับยาปริมาณมากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อวัน ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ เกณฑ์การวินิจฉัย POAFมีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ในเรื่องขนาดของยาที่ใช้ในแต่ละการศึกษาก็แตกต่างกันอีกด้วย

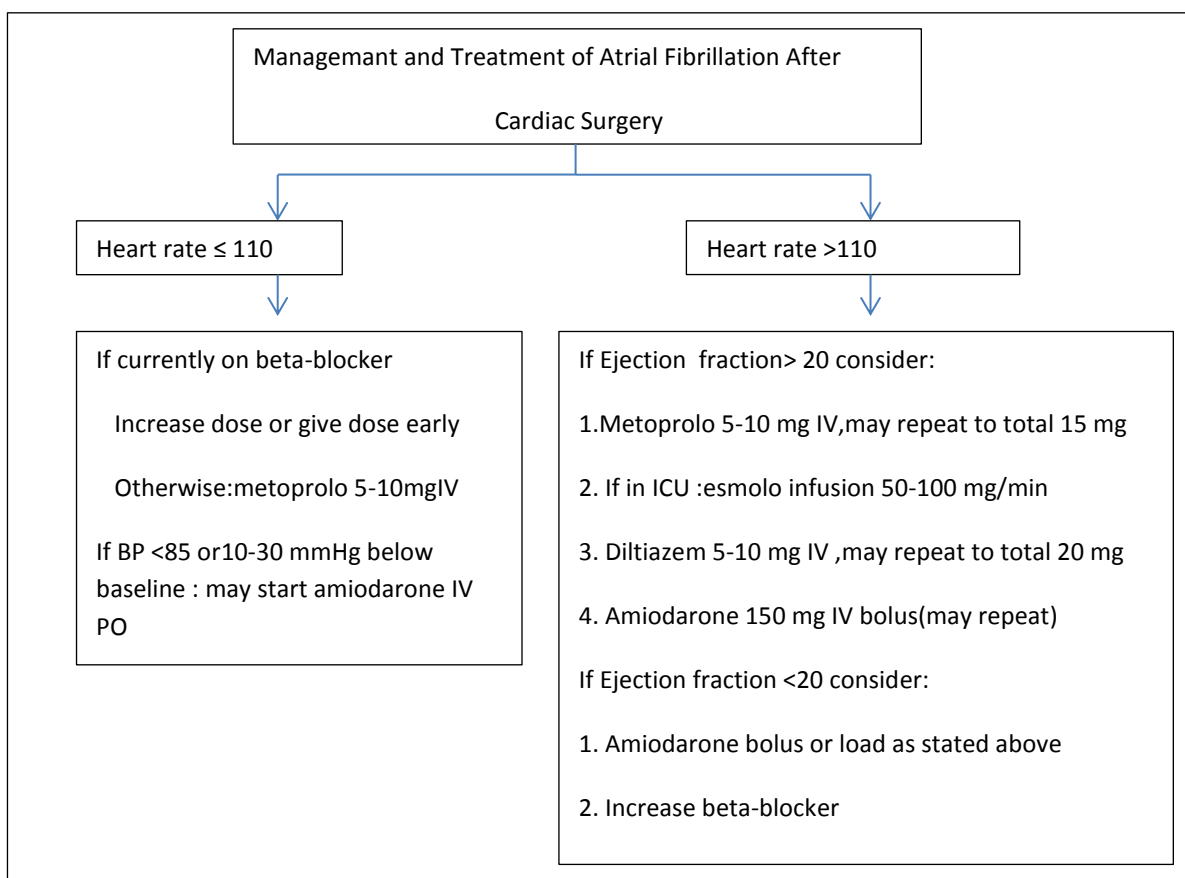
ในปีพ.ศ.2549 นายแพทย์ Dand C Burgess และคณะ(13) ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis จำนวน 94 การศึกษา เกี่ยวกับวิธีการป้องกัน POAF และผลแทรกซ้อนจากการรักษาโดยมีวิธีการได้แก่การใช้ยาในกลุ่ม $\beta$ -blocker, amiodarone, sotalol, magnesium และ atrial pacing โดยพบว่าทั้ง 5 วิธีการ สามารถลดอัตราการเกิด POAF ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่า เฉพาะยา amiodarone และatrial pacing เท่านั้นที่สามารถลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 0.6-1.3วัน และพบว่าเฉพาะยา amiodarone เท่านั้นที่สามารถลดอัตราการเกิด โรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้ 1.2 เปอร์เซ็นต์ เทียบกับ 2.4 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา amiodarone ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือไม่ได้แสดงผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยจากการรักษา รวมถึงผลข้างเคียงของแต่ละวิธีการเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

ในปีพ.ศ.2550 นายแพทย์ Najmeddine Echadidi และคณะ(14)ได้ศึกษา ถึงกลไกการป้องกันและการรักษา POAFที่เกิดหลังการผ่าตัดหัวใจ โดยพบอัตราการเกิด POAF ประมาณ 30-50 เปอร์เซ็นต์ ทำให้เพิ่มอัตราความพิการ อัตราการเสียชีวิตและอัตราเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน นอกจากนั้นแล้วยังพบว่าทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลมากขึ้น โดยพบปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิด POAF ได้แก่ อายุ



มาก การที่มีขนาดหัวใจห้องซ้ายบน (left atrium)โต และการผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ พบว่ายาในกลุ่ม  $\beta$ -blocker เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน POAF ขณะที่ยา amiodarone สามารถใช้เป็นยาร่วมในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด POAF ส่วนการใช้ atrial pacing ก็พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกัน POAF ได้ดีเช่นกัน แต่เนื่องจากการใช้ที่ยุ่ยยาก ทำให้เป็นข้อจำกัดในการใช้ ในส่วนการใช้ยาเสริมร่วมกับการใช้  $\beta$ -blocker เช่นยา กลุ่ม statin, magnesium และ N-3 polyunsaturated fatty acid อาจมีผลดีช่วยลดอัตราการเกิด POAF ได้ ส่วนการรักษา POAF ใช้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้น AV node (AV nodal blocking agent)เพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (rate control) ส่วนถ้า AF ไม่กลับมาเป็นปกติภายใน 24 ชั่วโมง พิจารณาให้ยากลุ่มด้านการแข็งตัวของเลือด และพิจารณาควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ (rhythm control) ต่อไป

ในส่วนของการรักษาภาวะ POAF ในบางสถานพยาบาลโดยเฉพาะที่เป็นโรงเรียนแพทย์ได้มีการกำหนดแนวทางการรักษา (guidelines) ในการรักษาภาวะ POAF ขึ้น เช่นในปีพ.ศ. 2551 นายแพทย์ Ujjani Khanderia และคณะ(14) ได้เสนอแนวทางการรักษาที่ใช้ในสถานพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ ที่ Michigan University Ann Arber, USA โดยกำหนดแนวทางการรักษาโดยดูจากอัตราการเต้นของหัวใจตั้งแผนภูมิที่แสดง



ในปัจจุบัน สมาคมทางการแพทย์หลายสมาคมได้กำหนดแนวทางการรักษา (guideline) ในการป้องกัน POAF ไม่ว่าจะเป็น Canadian Cardiovascular Society(CCS), European Society of Cardiology(ESC)(15)รวมทั้ง American College Cardiology & American Heart Association (ACC/AHA)(16)ซึ่งเป็นที่ยอมรับในการนำไปใช้ในทางปฏิบัติดังนี้

| Therapy                       | Dosage*  | Odds ratio†      | Cautions  | Adverse effects  |
|-------------------------------|--|------------------|---|--|
| Preoperative $\beta$ -blocker | Any in usual therapeutic dose (ie, metoprolol 50 mg PO q12h or q8h for at least 2 preoperative d, d of surgery, and at least 6 postoperative d)                  | 0.39 (0.28-0.52) | Reactive airways disease, decompensated CHF   | Sinus bradycardia<br>AV block<br>Hypotension<br>Bronchospasm   |
| Preoperative amiodarone       | 10 mg/kg/d (rounded to nearest 100 mg) divided into 2 daily PO dosages for 6 preoperative d, d of surgery, and 6 postoperative d <sup>44</sup>                   | 0.61 (0.50-0.74) | 30%-50% reduction in the dosages of other drugs with antiarrhythmic or sinus/AV nodal effects and warfarin will be required | Sinus bradycardia<br>AV block<br>Hypotension<br>Torsade de pointes VT (rare)<br>Pulmonary toxicity (rare)  |
| Postoperative amiodarone      | 900-1200 mg IV over 24 h beginning within 6 h of surgery, then 400 mg PO tid each of the next 4 d <sup>37</sup>  | 0.53 (0.39-0.71) | 30%-50% reduction in the dosages of other drugs with antiarrhythmic or sinus/AV nodal effects and warfarin will be required | Sinus bradycardia<br>AV block<br>Hypotension<br>Torsades de pointes VT (rare)<br>Pulmonary toxicity (rare) |
| Magnesium sulfate             | 1.5 g IV over 4 h first preoperative d, immediately postoperatively, and next 4 postoperative d. <sup>45</sup> Other trials have omitted the preoperative dosage | 0.83 (0.65-1.06) | Renal failure   | Hypotension (rare)<br>Sedation (very rare)<br>Respiratory depression (very rare)                           |
| Atrial pacing                 | Right, left, or biatrial pacing for 3-4 d postoperatively. <sup>46</sup> Rate set to overdrive sinus rate either manually or using sensing algorithms            | 0.67 (0.54-0.84) | May increase atrial tachyarrhythmias if pacing continues in setting of sensing malfunction                                  | Diaphragmatic stimulation,<br>Increased myocardial oxygen requirements,<br>? Increased infection rate      |

ภาพที่ 16 แสดง Canadian Cardiovascular Society AF Guidelines 2010 : Prevention and Treatment of AF Following Cardiac Surgery

| <b>Recommendations</b>  | <b>Class</b> | <b>Level</b> |
|---|--------------|--------------|
| Oral $\beta$ -blockers are recommended to prevent post-operation AF for patients undergoing cardiac surgery in the absence of contraindications | I            | A            |
| If used, $\beta$ -blockers (or other oral antiarrhythmic drugs for AF management) are recommended to be continued until the day of surgery      | I            | B            |
| Pre-operative administration of amiodarone should be considered as prophylactic therapy for patients at high risk for post-operative AF         | IIa          | A            |
| Sotalol may be considered for prevention of AF after cardiac surgery, but is associated with risk of proarrhythmia                              | IIb          | A            |
| Biventricular pacing may be considered for prevention of AF after cardiac surgery   | IIb          | A            |

ภาพที่ 17 แสดง ESC AF guideline 2010 : Recommendation for post-operative AF

คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง European Heart Journal 2010,31:2369-2429(15)

|                             |   |                                    |
|-----------------------------|---|------------------------------------|
| <b>Indication Class I</b>   | Unless contraindicated, treatment with an oral beta-blocker drug to prevent POAF is recommended for patients undergoing cardiac surgery<br>Administration of AV nodal blocking agents is recommended to achieve rate control in patients who develop POAF   | LOE : A<br><br>LOE: B              |
| <b>Indication Class IIa</b> | Pre-operative administration of amiodarone reduce the incidence of AF in patients undergoing cardiac surgery and represent appropriate prophylactic therapy for patient at high risk for POAF<br>It is reasonable to administer antithrombotic medication in patient who develop POAF ,as recommended for nonsurgical patients<br>It is reasonable to restore sinus rhythm by pharmacologic cardioversion with ibutilide or direct-current cardioversion in patient who develop POAF, as advised for nonsurgical patients | LOE: A<br><br>LOE: B<br><br>LOE: B |
| <b>Indication Class IIb</b> | Prophylactic administration of sotalol might be considered for patients at risk of development AF after cardiac surgery   | LOE; B                             |

ภาพที่ 18 แสดง ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of AF after cardiac surgery ดัดแปลงจาก

เอกสารอ้างอิง JACC 2008;51:793-801(16)

แม้ว่า ตามแนวทางการรักษาจะแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม  $\beta$ -blocker หรือ amiodarone เป็นหลักในการป้องกัน POAF เนื่องจากในทางปฏิบัติมีข้อจำกัดพอสมควรในการนำไปใช้ ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยอยู่ในภาวะ  $\beta$ -blocker withdrawal จากการที่ช่วงหลังผ่าตัดระยะแรกผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยมักจะมีภาวะความดันโลหิตไม่คงที่ จำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต และกระตุ้นหัวใจ ทำให้ยังไม่สามารถ จะได้รับยา  $\beta$ -blocker ได้อย่างต่อเนื่อง ส่วนยา amiodarone เองก็มีข้อจำกัดสำคัญในเรื่องผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ หรือเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Tdp จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมใช้มากนักในทางปฏิบัติ

### 2.3 Dronedaronone

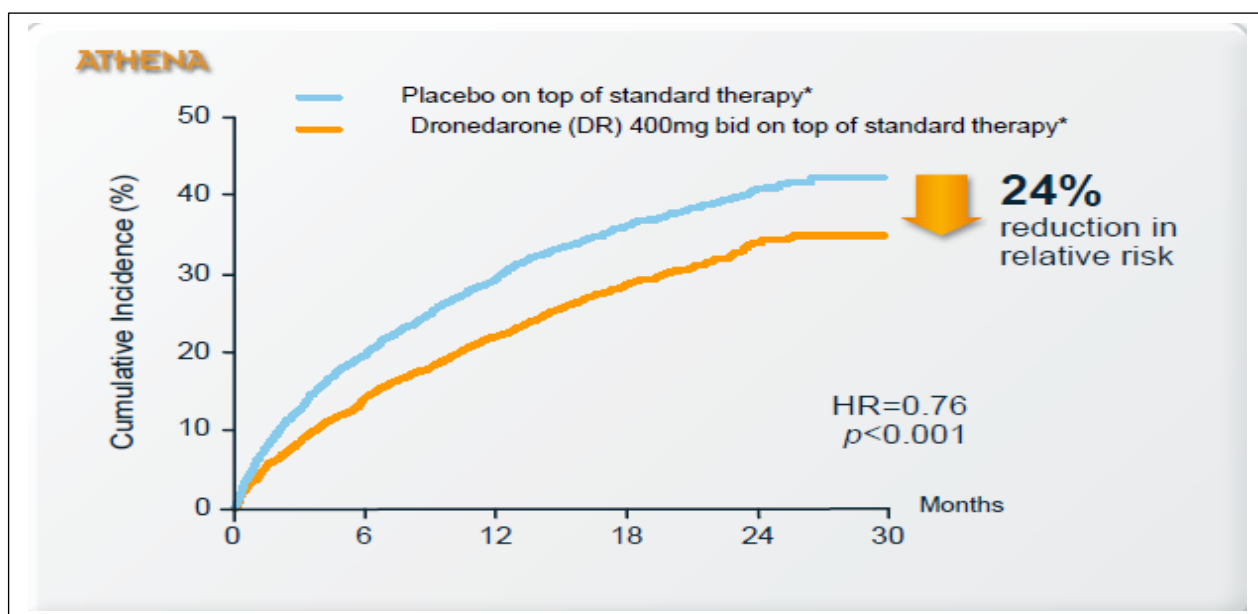
Dronedaronone เป็นยาที่มีคุณสมบัติทางคลินิกในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial Fibrillation (AF) หรือ Atrial Flutter (AFL) นอกจากนี้ยังสามารถใช้เป็นยา AV node blocking agent ได้อีกด้วย

ในแง่คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ทั้งเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์นั้นพบว่ายา dronedaronone มีคุณสมบัติเป็น antiarrhythmic ทั้ง 4 classes ตามการแบ่งของ Vaughan-Williams กล่าวคือยา dronedaronone ออกฤทธิ์ปิดกั้น channel หลายชนิดซึ่งยับยั้งการเคลื่อนที่ของ โปแตสเซียม (ได้แก่ IK(Ach), IKur, IKr, IKs) ทำให้ action potential และ refractory period (Class III) ของหัวใจยาวขึ้น นอกจากนี้ dronedaronone ยังปิดกั้นการเคลื่อนที่ของ โซเดียม (class Ib) และการเคลื่อนที่ของแคลเซียม (class IV) รวมทั้งต้านฤทธิ์ adrenergic แบบ non competitive (class II)

ในสัตว์ทดลอง dronedaronone ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ยาทำให้ความยาวของ Wenckebach cycle และช่วง AH-, PQ-, QT- นานขึ้น โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงชัดเจนในช่วง QTc HV และ QRS หรืออาจยาวขึ้นเล็กน้อย ยาเพิ่มระยะ effective refractory period ของหัวใจห้องบน atrio-ventricular node และที่ ventricle โดยมี reverse-frequency-dependency เล็กน้อย dronedaronone ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Dp/dt max) เพียงเล็กน้อย โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจห้องล่าง (ejection fraction) โดยรวมอย่างชัดเจน นอกจากนี้ dronedaronone ยังมีคุณสมบัติขยายหลอดเลือด โดยมีผลมากที่หลอดเลือดโคโรนารี (โดยการกระตุ้น nitric oxide pathway) มากกว่าที่หลอดเลือดแดงส่วนปลาย dronedaronone แสดงผลต้านฤทธิ์ adrenergic โดยอ้อม ลดระดับความดันโลหิตที่เป็นผลตอบสนองต่อ epinephrine ผ่านทาง alpha-adrenergic receptors และลดการตอบสนองต่อ isoproterenol ผ่านทาง beta1 และ beta 2

มีข้อมูลทางคลินิก ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ dronedaronone ในการลดความเสี่ยงของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะทางหัวใจและหลอดเลือดและการเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ AF/AFL พร้อมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ในการศึกษา A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaronone 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization of Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (ATHENA) ที่เป็นแบบสุ่ม ปิด

สองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ทำการศึกษาในหลายประเทศ หลายศูนย์การศึกษา โดยผู้ป่วยต้องมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อยหนึ่งปัจจัย ร่วมกับมีparoxysmal AF/AFL ซึ่งมีบันทึกข้อมูลที่เป็นหลักฐานไว้ภายใน 6 เดือน มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าทำการศึกษาจำนวน 4,628 ราย และได้รับการรักษาเป็นเวลาสูงสุด 30 เดือน (ค่าเฉลี่ยของการติดตาม 22 เดือน) โดยถูกสุ่มให้ได้รับ dronedarone ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ผู้ป่วย 2,301 ราย) หรือยาหลอก (ผู้ป่วย 2,327 ราย) ร่วมกับการรักษาเดิมที่ได้รับอยู่ จุดยุติปฐมภูมิของการศึกษาคือ ระยะเวลาจากที่ได้รับยาจนถึงวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นครั้งแรกจากสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดและหัวใจ หรือการเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆ จุดยุติปฐมภูมิของการศึกษาคือ ประเมินถึงเวลาการเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆ ระยะเวลาถึงเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลครั้งแรกจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือระยะเวลาในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ยังประเมินระยะเวลาถึงการเสียชีวิตแบบกะทันหัน ผลการศึกษาพบว่า dronedarone สามารถลดอุบัติการณ์ ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือการเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆลง 24.2 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 19 แสดงเส้นกราฟอุบัติการณ์สะสมเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่ม คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Hohnloser SH

NEJM 2009;360:668-78(24)

ประสิทธิภาพของ ในแง่ของการคงฤทธิ์การควบคุมการเต้นของหัวใจให้ปกติ นั้น แสดงให้เห็นในการศึกษา European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm (EURIDIS) และ The American-Australian Trial With Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm (ADONIS)(5) ผู้ป่วยทั้งหมด 1,237 รายที่มีอาการ AF หรือ AFL มาก่อนถูกสุ่มขณะมารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก ให้ได้รับการรักษาด้วยยา dronedarone ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (จำนวน 828 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 409 ราย) เพิ่มเติมจากการรักษาตามแบบแผนที่ได้รับอยู่ ผู้ป่วยมีบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แสดงถึง AF/AFL อย่างน้อย 1 ครั้งในระหว่าง 3 เดือนที่ผ่านมา และมีการเต้นของหัวใจปกติเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง และได้รับการรักษามาแล้ว 12 เดือน ในข้อมูลรวมของ 2 การศึกษา EURIDIS และ ADONIS เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลของแต่ละการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นว่า dronedarone จะลดการเกิดเป็นซ้ำครั้งแรกของการเกิด AF/AFL (ซึ่งเป็นจุดยุติปฐมภูมิ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก dronedarone ลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำครั้งแรกของการเกิด AF/AFL ในระหว่าง 12 เดือนของการศึกษาลง 25.5 เปอร์เซ็นต์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษา DAFNE ซึ่งได้ให้ยา dronedarone ก่อนทำ cardioversion พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการกลับเป็นซ้ำของ AF พบว่าการใช้ dronedarone 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ช่วยลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของ AF ภายใน 6 เดือน เมื่อเทียบกับยาหลอกได้ 55 เปอร์เซ็นต์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา The Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation study (ERATO)(22) เป็นการศึกษาแบบปิดสอง โดยศึกษา ผู้ป่วย Permanent AF จำนวน 174 คน ถูกสุ่มและได้รับการรักษาด้วย dronedarone ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (85 ราย) หรือได้รับยาหลอก (89 ราย) ร่วมกับการรักษาตามแบบแผนที่เคยได้รับอยู่พบว่า ในวันที่ 14 dronedarone ลดค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยผลนี้ไม่ขึ้นกับการรักษาเดิมที่ได้รับอยู่ และผลการรักษาสามารถคงอยู่ตลอดการศึกษา โดยมีค่าเฉลี่ยลดลงจากตอนเริ่มการรักษาเท่ากับ 8.8 ครั้งต่อนาที ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา Antiarrhythmic trial with dronedarone in moderate to severe CHF evaluating morbidity decrease (ANDROMEDA)(17) ต้องถูกยุติลงก่อนจบการศึกษา เนื่องจากมีการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ

ยา dronedarone มากเกินกว่าที่คาด โดยศึกษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหัวใจล้มเหลว และมีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวผิดปกติรุนแรง การศึกษานี้ได้ถูกสุ่มให้รับยา dronedarone ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือยาหลอก เพื่อดูจุดยุติปฐมภูมิ ซึ่งคือผลรวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ หรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะโรคหัวใจล้มเหลว มีผู้ป่วยเข้าการศึกษา 627 คน จากที่กำหนด 1,000 คน (310 คนที่ได้ยา dronedarone และ 317 คนใช้ยาหลอก) ระยะเวลาในการติดตาม 63 วัน การศึกษานี้ได้ถูกยุติลง เนื่องจากมีการเสียชีวิตมากกว่าที่คาดในกลุ่มที่มีการใช้ยา dronedarone โดยผู้ป่วย 25 คนที่ใช้ยา dronedarone (8.1 เปอร์เซ็นต์) เทียบกับผู้ป่วย 12 คนที่ได้รับยาหลอก (3.8 เปอร์เซ็นต์) ได้เสียชีวิตลง ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าสาเหตุหลักของการเสียชีวิตคือ โรคหัวใจล้มเหลวมีอาการแย่ง และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dronedarone มีการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า (71 คน เทียบกับยาหลอก 51 คน) มีข้อที่น่าสังเกตว่าประชากรที่ลงทะเบียนในโครงการศึกษา ANDROMEDA (17) และ ATHENA (6) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยที่ลงทะเบียนในโครงการศึกษา ANDROMEDA ได้มีภาวะโรคหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง และได้รับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาล หรือถูกส่งต่อไปยังคลินิกเฉพาะโรคหัวใจล้มเหลว เนื่องจากอาการโรคหัวใจล้มเหลวที่แย่ง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จัดเป็นกลุ่มที่ร่างกายไม่สามารถชดเชยการทำงานที่บกพร่องของหัวใจซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ใน NYHA class II (40 เปอร์เซ็นต์) และ class III (57 เปอร์เซ็นต์) มีผู้ป่วย 38 เปอร์เซ็นต์ เท่านั้นที่มีประวัติของ AF/AFL ในทางตรงกันข้าม โครงการ ATHENA 71 เปอร์เซ็นต์ ของผู้ป่วยไม่มีอาการหัวใจล้มเหลว 25 เปอร์เซ็นต์ อยู่ใน NYHA class I หรือ II และมีเพียง 4 เปอร์เซ็นต์ ที่อยู่ใน class III ผู้ป่วยทุกคนมีประวัติของ AF หรือ AFL

การศึกษาล่าสุด Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedronarone on Top of Standard Therapy (PALLAS) (18) เป็นการศึกษาที่ต้องการดูว่ายา dronedarone สามารถลดการเกิด major cardiovascular event ในคนไข้ที่เป็นหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิด permanent AF ที่มีความเสี่ยงสูง (high risk permanent AF) โดยเริ่มต้นต้องการศึกษาคนไข้กลุ่มนี้จำนวนทั้งหมด 10,000 คน แต่การศึกษาต้องยุติก่อนเมื่อศึกษาไปได้ 3,236 คน เนื่องจากผลด้านความปลอดภัย พบว่า พบจุดยุติร่วมปฐมภูมิ (Co-primary outcome) 43 รายในกลุ่มที่ได้รับยา dronedarone เทียบกับ 19 รายในกลุ่มควบคุมซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 21 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา เทียบกับ 10 รายในกลุ่มควบคุม ซึ่ง 13 รายเป็นการเสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ นอกจากนั้นพบว่า เกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)



23 รายในกลุ่มที่ได้รับยา dronedarone เทียบกับ 10 รายในกลุ่มควบคุม และพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 43 รายในกลุ่มที่ได้รับยา ต้องเข้านอนโรงพยาบาลด้วยหัวใจล้มเหลว เทียบกับ 24 รายในกลุ่มควบคุมซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษา นี้เองทำให้ยา มีข้อจำกัดในการใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม ทำให้ล่าสุดองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้ออกคำแนะนำในการใช้ยา dronedarone ดังนี้

1. ควรใช้ยา dronedarone เพื่อวัตถุประสงค์ในการลดความถี่ในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจหลอดเลือดเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็น permanent AF
2. ห้ามใช้ยา dronedarone ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น permanent AF เพราะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต เพิ่มอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และหัวใจล้มเหลว
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา dronedarone อยู่ควรได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ( ECG) ทุกๆ 3 เดือนถ้าพบว่ายังเป็น AF อยู่ควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา dronedarone
4. ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการพิจารณาเรื่องการให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ร่วมด้วย

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ด้านเภสัชจลนศาสตร์ นั้น เรื่องการดูดซึมยา หลังจากรับประทานยาในสถานะที่ไม่ได้อุดอาหาร dronedarone ถูกดูดซึมได้ดี (ประมาณ 70 เปอร์เซ็นต์ ) อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาต้องผ่าน first pass metabolism ก่อนเข้าสู่ระบบเลือด ค่าชีวอนุเคราะห์สมบูรณ์(bioavailability) ของ dronedarone(ให้พร้อมอาหาร) คือ 15 เปอร์เซ็นต์ การรับประทานพร้อมอาหารจะช่วยเพิ่มชีวอนุเคราะห์ของ dronedarone 2 ถึง 4 เท่า หลังจากรับประทานยาในสถานะที่ไม่ได้อุดอาหาร ความเข้มข้นสูงสุดของ dronedarone ในพลาสมาจะถึงภายในเวลา 3 ถึง 6 ชั่วโมง หลังให้ยาซ้ำในขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ระดับยาถึงสถานะคงที่ภายใน 4 ถึง 8 วันของการรักษา ค่าความเข้มข้นสูงสุดโดยเฉลี่ย(Cmax) ณ สถานะคงที่ของ dronedarone คือ 84-147 นาโนกรัม/มิลลิลิตรและปริมาณของ N-debutyl metabolite ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์หลักมีระดับ คล้ายกับของ parent compound ในด้านการกระจายยา ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง(in vivo) การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ dronedarone และN-debutyl มีมากกว่า 98 เปอร์เซ็นต์ สารประกอบทั้งสองจับกับ albumin เป็นหลัก หลังจากให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ปริมาตรการกระจาย ณ สถานะคงที่อยู่ในช่วง 1,200 ถึง 1,400 ลิตร ยา

dronedarone ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างมากโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก การเปลี่ยนแปลงหลักได้แก่การเกิดกระบวนการ N- deubtylation เป็นผลให้ได้เมตาโบไลต์ที่มีฤทธิ์ ซึ่งไหลเวียนอยู่ตามด้วย oxidative deamination ซึ่งนำไปสู่การเกิด O- propanoic acid derivative ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ตามด้วยการเกิด oxidation เป็นขั้นตอนสุดท้าย พบว่า N-debutyl metabolite มีฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์คล้าย dronedarone แต่แรงน้อยกว่า 3 ถึง 10 เท่า การกำจัดยา dronedarone พบว่าหลังจากให้ยาโดยการรับประทาน ประมาณ 6 เปอร์เซ็นต์ จะถูกขับทางปัสสาวะ และประมาณ 84 เปอร์เซ็นต์ ถูกขับถ่ายออกมาในอุจจาระในรูปเมตาโบไลต์ต่างๆเป็นหลัก ค่าครึ่งชีวิตของยาของ dronedarone คือ 25-30 ชม. และของ N-debutyl metabolite คือ 20-25 ชม. พบว่ายา dronedarone และเมตาโบไลต์ของมันถูกกำจัดโดยสมบูรณ์จากพลาสมาภายใน 2 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการรักษาถ้าให้ยาขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

สามารถสรุปความแตกต่าง ทางด้านเภสัชวิทยา และผลทางคลินิก ระหว่างยา Dronedarone & Amiodarone ได้ดังตารางด้านล่าง

| Dronedarone   | Amiodarone  |
|---|---|
| inhibit multiple K <sup>+</sup> channel                                 |   |
| inhibit Na <sup>+</sup> and Ca <sup>+</sup> channels                    |   |
| Exert anti-adrenergic effect  |   |
| Low proarrhythmic profile   |   |
| No significant effect on LV function                                    |   |
| No Iodine   | Iodine  |
| Short half-life(25-30hr) and no tissue accumulation                     | Higher lipophilicity with long half-life(28-180 day) ,tissue accumulation |
| Coronary vasodilatation refractory to inhibition of NO synthase pathway | Coronary vasodilatation highly dependent on NO                            |
| Greater antihypertensive effect   | Lesser antihypertensive effect  |

ตารางที่ 2 แสดงเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ Amiodarone และ Dronedarone

คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Le Heuzey et al. Journal Cardiovasc Electrophysiol 2010,21(4):381-488(25)

| PK/PD Properties   | Clinical Benefits in AF  | Safety Properties   |
|--|--|---|
| <b>Amiodarone</b><br>: Highly lipophylic<br>: Mean elimination half-life of 58 days<br>: 37% iodine by weight<br>: numerous DDIs.  | <b>Amiodarone</b><br>: No morbidity/mortality benefits<br>: A potent AAD to maintain SR.   | <b>Amiodarone</b><br>: Pulmonary AE.<br>: Thyroid AE.<br>: Hepatotoxicity<br>: Corneal deposits<br>: Toxic neuropathy<br>: Skin discolouration<br>: Bradycardia |
| <b>Dronedarone</b><br>: Less lipophylic<br>: Elimination half-life of 24 hrs<br>: No iodine moiety<br>: Manageable DDIs, no clinically significant interaction with warfarin | <b>Dronedarone</b><br>: Demonstrated dual rhythm and rate controlling effects<br>: <b>Significant risk reduction in death from any cause, CV death, CV hospitalization</b> | <b>Dronedarone</b><br>: No evidence of Amiodarone-like organ toxicity (thyroid, pulmonary, hepatic)<br>: Low proarrhythmic effects, less bradycardia            |

ตารางที่ 3 แสดงเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ Amiodarone และ Dronedarone

คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Le Heuzey et al. Journal Cardiovasc Electrophysiol 2010;21(4):381-488(25)

### **Dronedarone มีข้อบ่งห้ามในผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติดังต่อไปนี้**

- : มีปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อสารออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบของยา
- : มี Atrio-Ventricular block ระดับ 2 หรือ 3 complete
- : มี sinus node ทำงานผิดปกติ (sinus node dysfunction) การนำไฟฟ้าที่หัวใจห้องบนบกพร่อง (atrial conduction defects) หรือมีกลุ่มอาการของการเดินผิดจังหวะของหัวใจที่มีสาเหตุมาจาก sinus node ทำงานผิดปกติ (ยกเว้นเมื่อใช้ร่วมกับมีการใส่เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ)
- : หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ <50 ครั้งต่อนาที
- : ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติดชนิด permanent AF ที่มีระยะเวลาที่เป็น AF มากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน (หรือไม่ทราบระยะเวลาที่เป็น) และแพทย์พิจารณาว่าจะไม่พยายามปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับเป็นปกติ
- : มีสภาวะของการไหลเวียนโลหิต(hemodynamic)ไม่คงที่
- : มีประวัติหรือกำลังมีอาการภาวะหัวใจล้มเหลวหรือหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวผิดปกติ (left ventricular systolic dysfunction)

ในแง่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา dronedarone นั้น จากข้อมูลความปลอดภัยของ dronedarone ขนาด 400 วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วย AF หรือ AFL มาจากการศึกษา 5 การศึกษา คือ ATHENA(6), EURIDIS(5), ADONIS(5), ERATO(22) และ DAFNE(23) ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมด 6,285 รายถูกสุ่มให้ได้รับ dronedarone หรือยาหลอก (ผู้ป่วย 3,282 รายได้รับ dronedarone ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ 2,875 รายได้รับยาหลอก) ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ได้รับยาในการศึกษานี้คือ 13 เดือน ในการศึกษา ATHENA ระยะเวลาการติดตามสูงสุดคือ 30 เดือน จากการประเมินปัจจัยภายในเช่น เพศหรืออายุ ต่ออุบัติการณ์ ของอาการอันไม่พึงประสงค์ ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษายังไม่พบว่าต่างกันในแต่ละกลุ่มย่อย ในการศึกษาทางคลินิก การหยุดการรักษาที่กำหนดเนื่องจากปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น 11.8 เปอร์เซ็นต์ของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา และ 7.7 เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เหตุผลที่พบบ่อยที่สุดในการหยุดการรักษาด้วย dronedarone คือ

ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้ (3.2 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย เทียบกับ 1.8เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดของ dronedarone ขนาด 400มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งใน 5 การศึกษา คือ ท้องเดิน คลื่นไส้และอาเจียน เหนื่อยล้าและหมดแรง

| ระบบอวัยวะ                                   | พบบ่อย(>1/100-<1/10)<br>(คน)   | พบบ่อย(>1/1,000-<br><1/100)(คน)   | พบน้อย(>1/10,000-<br><1/1,000)(คน) |
|--|--|---|------------------------------------|
| ความผิดปกติของหัวใจ                          | หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ   |   |                                    |
| ความผิดปกติของระบบประสาท                     | ความรู้สึกต่อรสผิดปกติ   |   | ไม่รู้สึก                          |
| ความผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหาร               | ท้องเดิน อาเจียน<br>คลื่นไส้ ปวดท้อง ปวด<br>ท้องจากกรดใน<br>กระเพาะอาหาร |   |                                    |
| ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อได้ผิวหนัง | ผื่น ผื่นเป็นดวง ผื่นเป็น<br>เม็ด คัน                                    | ผิวหนังแดง ผื่น<br>แดงเป็นผื่น เป็นตุ่มน้ำ<br>ปฏิกิริยาแพ้แสงแดด<br>ผิวหนังอักเสบ |                                    |
| ความผิดปกติทั่วไป                            | เหนื่อยล้า หมดแรง  |   |                                    |

ตารางที่ 1 แสดง ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา dronedarone

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาแบบ experimental study ; historical control trial

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากร(population) และตัวอย่าง(sample)

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยหญิงหรือชายที่มีอายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบไม่ฉุกเฉิน
- มี ECG พื้นฐานก่อนการผ่าตัดเป็น sinus rhythm

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

เกณฑ์ทั่วไป (general criteria)

- ผู้ป่วยไม่สมัครใจยินยอมเข้าร่วมวิจัย
- ผู้ป่วยเจ็บป่วยรุนแรง หรือมีโรคเรื้อรังเช่นมะเร็ง
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

เกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจ (related cardiac condition criteria)

- ผู้ป่วยที่เป็น Permanent AF
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว หรือมีอาการเหนื่อยจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง NYHA class III-IV ภายใน 4 สัปดาห์ หรือมีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างผิดปกติ (LVEF < 35%)

- ผู้ป่วยที่เป็น acute myocarditis หรือ pericarditis
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นช้ากว่า 60 ครั้งต่อนาที หรือ 55 ครั้งต่อนาทีในรายที่ได้รับยากลุ่ม AV nodal blocking agents หรือมี PR interval มากกว่า 0.28 วินาที QTc interval มากกว่า 500 มิลลิวินาที ในการตรวจ ECG ก่อนผ่าตัด (คำนวณ QTc โดยใช้วิธีของ Bazett's formula)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ sinus node disease, sinus pause มากกว่าหรือเท่ากับ 3 วินาที 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> AV block ที่ไม่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ  
เกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย (concomitant medications)
- ผู้ป่วยที่ใช้ยาควบคุมการเต้นผิดปกติของหัวใจ class I, III และยาที่สามารถทำให้เกิด Torsade De points (TdP) เช่น tricyclic anti depressants, phenothiazine, terfenadine
- ผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone ภายใน 3 เดือนที่ผ่านมา  
เกณฑ์เกี่ยวกับความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- ระดับโปแตสเซียมในเลือดน้อยกว่า 3.5 meq/l
- ระดับ SGPT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ
- มีภาวะ hypothyroid หรือ hyperthyroid  
เกณฑ์ในการหยุดหรือสิ้นสุดการรักษา (criteria for termination from study)
- ในกรณีที่ต้องงดอาหารและน้ำเกิน 48 ชั่วโมง
- ในกรณีที่เกิดหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันรุนแรง (acute decompensated heart failure)
- ในระหว่างการศึกษายกข้อบ่งห้ามตามเกณฑ์การคัดออก

สถานที่ทำการวิจัย : ผู้ป่วยในภาควิชาศัลยศาสตร์ทรวงอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

- Early post operative AF : หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ที่เกิดขึ้นขณะหรือหลังผ่าตัดโรคหัวใจ และหลุดเลือดภายในเวลา 7 วันทั้งขณะที่พักอยู่ใน ICU หรือ ward CVT

- การวินิจฉัย ในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์ การวินิจฉัยจากECG 12 lead, Holter monitoring, progress note ของแพทย์หรือพยาบาล โดยต้องเกิดต่อเนื่องกันเป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที
- Cardiovascular Thoracic Surgery : ให้นิยามโดยเป็นการผ่าตัด CABG และ/หรือValvular replacement/repared without other concomitant surgery
- Paroxysmal AF คือ AF ที่เกิดแล้วกลับเป็น sinus rhythm ได้เอง โดยส่วนใหญ่จะหายเองภายใน 48 ชั่วโมง บางรายอาจเป็นได้ถึง 7 วัน
- Persistent AF คือ AF ที่เป็นติดต่อกันนานกว่า 7 วัน หรือAF ที่ต้องใช้เวลา หรือการช็อคหัวใจ ด้วยกระแสไฟฟ้า (direct current cardioversion) ในการทำให้กลับเป็น sinus rhythm

#### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

$$N = (Z_{\alpha/2} + Z_p)^2 * P(1-P) / E^2$$

$$\alpha = 0.05 \text{ (1-tailed) Power} = 0.8$$

$$\text{Hypothesis } H_0 P = P_0$$

$$H_a P \neq P_0$$

$$P_0 = 0.3 \text{ (30\%)} E = 0.16 \text{ (16\%)} P = 0.4 \quad \mathbf{N = 77}$$



### 3.5 วิธีการดำเนินการวิจัย (Research methodology)

ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดทุกราย ที่มีแผนในการรับการผ่าตัดโดยไม่ฉุกเฉิน ที่มีคุณสมบัติเข้าได้กับเกณฑ์คัดเข้าในการศึกษาและไม่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดออก จะได้รับการดำเนินการตามขั้นตอนดังนี้

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ให้ข้อมูลคำอธิบายการวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมทั้งตอบข้อสงสัยของผู้ร่วมวิจัยจนเข้าใจและพึงพอใจ ให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
2. ผู้วิจัยจะซักประวัติและตรวจร่างกายของผู้เข้าร่วมวิจัย เพื่อเก็บเป็นข้อมูลพื้นฐาน และประเมินว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณสมบัติที่เข้าได้กับ inclusion criteria และไม่มีคุณสมบัติตาม exclusion criteria โดยในวันแรกผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจ ECG 12 lead, x-ray ปอด และได้รับการเจาะเลือดประมาณ 10 ซีซี เพื่อตรวจ BUN/Cr, SGOT/SGPT, FT3, FT4, TSH
3. ผู้วิจัยจะเริ่มให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยา dronedarone ชนิดกินเป็นเวลา 3 วันก่อนที่จะถึงวันนัดทำการผ่าตัดหัวใจ ระหว่างรับประทานยา จะได้รับคำแนะนำถึงวิธีการสังเกตอาการผิดปกติและผลข้างเคียงที่สำคัญของยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องของอัตราการเต้นของหัวใจ ในกรณีผู้ป่วยนอก จะจัดหาเครื่องวัดความดันโลหิต ให้นำไปใช้ที่บ้านเพื่อวัดความดันโลหิตและ คู่อัตราการเต้นของหัวใจ แนะนำให้หยุดรับประทานยาในกรณีที่อัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 60 ครั้งต่อนาที ในกรณีไม่เคยได้รับยาใดๆมาก่อน หรือต่ำกว่า 55 ครั้งต่อนาที ในกรณีที่ได้รับยา ในกลุ่ม AV Nodal blocking agents อยู่ก่อนแล้ว (ผู้ป่วยจะได้รับใบแนะนำวิธีสังเกตอาการผิดปกติและข้อแนะนำที่ควรปฏิบัติขณะรับประทาน dronedarone) ในเช้าวันผ่าตัด ผู้เข้าร่วมวิจัยจะยังคงรับประทานยา dronedarone มื้อเช้าตามปกติ และจะเริ่มให้ยาต่อโดยเร็วที่สุด ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการอดอาหารและถ้าได้เริ่มกลับมาทำงานปกติโดยการฟังเสียงลำไส้เคลื่อนไหว ซึ่งโดยทั่วไปมักใช้เวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด

4. การให้ยา dronedarone จะให้พยาบาลเป็นผู้จัดยาให้แก่ผู้ป่วย ในขนาด 400 มิลลิกรัม ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง รับประทานพร้อมอาหาร เช้า และเย็น เป็นเวลาต่อเนื่องกัน 6 วัน นับตั้งแต่วันที่ทำการผ่าตัด ในระหว่างการวิจัยจะทำการเก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกวัน จนกระทั่งครบกำหนดการให้ยา หรือผู้ป่วยกลับบ้าน
5. ข้อมูลที่จะทำการบันทึก ได้จากทั้งการซักประวัติ ตรวจร่างกาย progress note ของแพทย์ หรือพยาบาล continuous ECG monitoring และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนมีสิทธิที่จะขอยกเลิกการเข้าร่วมวิจัยได้ทุกเมื่อ ในกรณีที่พบหรือสงสัยว่ามีอาการผิดปกติจากการรับประทานยา ขณะเดียวกันผู้วิจัยก็จะพิจารณาหยุดการให้ยาแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยกรณีที่พบหรือสงสัยว่าผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับยาที่อาจมีอันตรายถึงชีวิต เช่นมีอาการและอาการแสดงของหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง ตับอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งกรณีที่เกิดผลข้างเคียงขึ้นผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาอาการหรือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นนั้น โดยเร่งด่วน และตามแนวทางการรักษาโรคนั้นๆต่อไปจนกระทั่งอาการกลับสู่ภาวะปกติ
7. หลังจากสิ้นสุดการวิจัยผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาโรคที่เป็นโรคพื้นฐานตามมาตรฐานและแนวทางการรักษาโรคนั้นๆต่อไปตามปกติ

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลที่หน่วยศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการเก็บข้อมูลครั้งแรกจะทำการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมวิจัย ด้วยตัวผู้วิจัยเอง

ผู้วิจัยจะทำการบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลด้วยตนเองไว้ในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลซึ่งแสดงไว้ในภาคผนวก และจะทำการเก็บข้อมูลระหว่างการวิจัยทุกวัน จนครบตามเกณฑ์ที่กำหนด หรือจนกระทั่งจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

: วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา โดยใช้โปรแกรม SPSS version 18.0

: ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของประชากร หากเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปแบบ proportion หรือ percent และหากเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปแบบ mean และ standard deviation(SD)

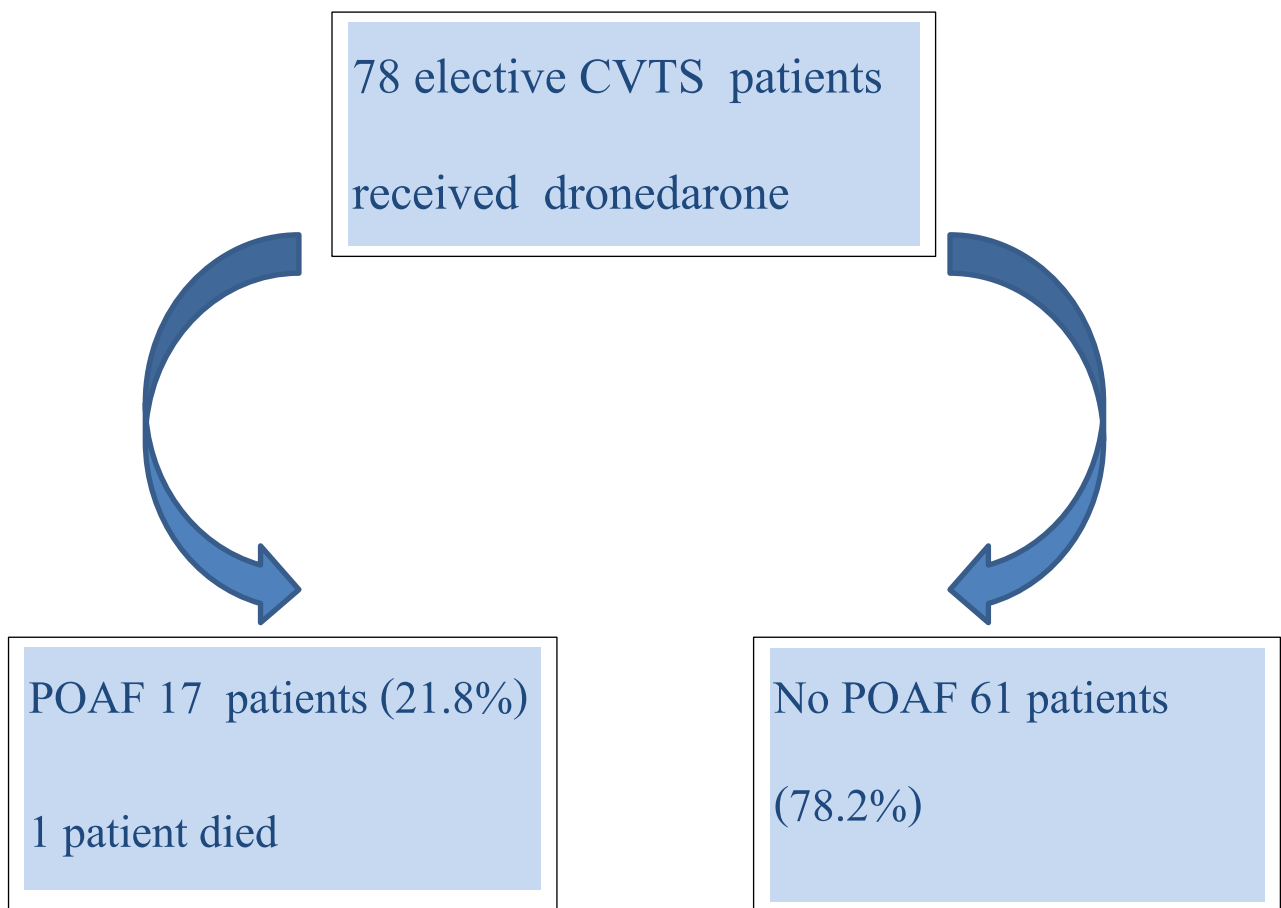
: การเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก ของผู้ป่วย (patient clinical characteristic) ในกลุ่มที่มีและไม่มี primary endpoint คือการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด เอตรียลฟิบริเลชั่น กรณีตัวแปรชนิดต่อเนื่อง (continuous variables) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มจะใช้ค่าสถิติ t-test สำหรับตัวแปรที่มีการกระจายแบบปกติ (normally distributed variables) และค่าสถิติ Man-Whitney U test สำหรับตัวแปรที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ (non normally distributed variables) กรณีตัวแปรชนิดไม่ต่อเนื่อง (nominal variables) จะใช้ค่าสถิติ Chi-square ในการเปรียบเทียบ

: การทดสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิด primary endpoint คือการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอตรียลฟิบริเลชั่น จะใช้ค่าสถิติ Pearson Chi-square Tests , Fischer's Exact Test หรือ Multiple logistic regression

#### บทที่ 4

#### ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 78 ราย สามารถติดตามผลได้ครบทั้ง 78 ราย ในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิต 1 ราย ในระหว่างอยู่ในการศึกษา ซึ่งเกิดขึ้นจากภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด พบผู้ป่วยที่เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันจำนวน 17 ราย (21.8%) และไม่เกิดเอเทรียลฟิบริเลชันจำนวน 61 ราย(78.2%)



ภาพที่ 20 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

#### 4.1 ข้อมูลทั่วไปของประชากร

แสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรทุกรายที่ศึกษา ในแง่ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิด POAF ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 78 รายจำแนกตามปัจจัยด้านผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด ปัจจัยด้านการผ่าตัด ปัจจัยหลังการผ่าตัด โดยแสดงข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ และแสดงข้อมูลเป็น mean, SD, median, min, max ถ้าเป็นข้อมูลต่อเนื่อง พบว่า

ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย: ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 57.7) และอายุตั้งแต่ 23 ถึง 86 ปี(อายุเฉลี่ย 61 ปี) ค่าBMI เฉลี่ย 23.01 kg/m<sup>2</sup> มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ64 และโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ ร้อยละ44.9 โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในโลหิตสูงพบเท่าๆกันคือ ร้อยละ 65.4 รองลงมาได้แก่ โรคเบาหวาน ร้อยละ 29.5

ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด: ที่พบมากที่สุด ได้แก่ statin ร้อยละ 73.1  $\beta$  blocker ร้อยละ71.8 และ ACEI/ARB ร้อยละ 55.1

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนผ่าตัด: ผู้ป่วยทุกราย มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนผ่าตัดเป็น sinus rhythm อัตราการเต้นเฉลี่ยของหัวใจ ก่อนผ่าตัด 69 ครั้งต่อนาที PR intervalเฉลี่ย 178 มิลลิวินาที QTc intervalเฉลี่ย 428 มิลลิวินาที ผลตรวจ ระดับโปแตสเซียม การทำงานของตับ ไต และต่อมไทรอยด์ อยู่ในค่าเฉลี่ยปกติ ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่าง ( LVEF ) เฉลี่ย 61.6 เปอร์เซ็นต์ ขนาดของหัวใจด้านซ้ายบน(LA size)เฉลี่ย 38 มิลลิเมตร

ปัจจัยด้านการผ่าตัด: ชนิดของการผ่าตัด ที่พบมากที่สุดเป็นการผ่าตัด บายพาสหลอดเลือด หัวใจ (CABG) ร้อยละ 55.1 การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ /ซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (valvular replacement / valvuloplasty) ร้อยละ 20.5 และ ร้อยละ 16.7 ตามลำดับ การผ่าตัดทั้งบายพาสหลอดเลือดหัวใจร่วมกับการผ่าตัดลิ้นหัวใจในผู้ป่วยรายเดียวกัน (combine CABG/ Valve) ร้อยละ 7.7 นอกจากนั้นพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยในการผ่าตัด 315นาที และระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass 125 นาที

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษาเป็นจำนวน และร้อยละ ( ข้อมูลเชิงลักษณะ )

| ลักษณะประชากร                                | จำนวนประชากร | ร้อยละ |
|--|--------------|--------|
| เพศ  |              |        |
| -ชาย   | 45           | 57.5   |
| -หญิง  | 33           | 42.3   |
| อายุ   |              |        |
| -<40 ปี                                      | 8            | 10.3   |
| -40-50ปี                                     | 7            | 9.0    |
| -51-60ปี                                     | 18           | 23.1   |
| -61-70ปี                                     | 22           | 28.2   |
| -71-80ปี                                     | 18           | 23.1   |
| ->80 ปี                                      | 5            | 6.4    |
| Underlying disease                           |              |        |
| -Coronary artery disease                     | 50           | 64     |
| -COPD  | 2            | 2.6    |
| -Renal insufficiency (Cr $\geq$ 2mg/dl)      | 8            | 10.3   |
| -DM  | 23           | 29.5   |
| -Hypertension                                | 51           | 65.4   |
| -Dyslipidemia                                | 51           | 65.4   |
| -History of stroke and/or TIA                | 7            | 9.0    |
| -Valvular heart disease                      | 35           | 44.9   |
| -History of Heart Failure in previous 4 week | 0            | 0      |

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา เป็นจำนวนและร้อยละ (ข้อมูลเชิงลักษณะ)

| ลักษณะประชากร                         | จำนวนประชากร | ร้อยละ |
|---------------------------------------|--------------|--------|
| Pre-operative medication              |              |        |
| - $\beta$ -blocker                    | 56           | 71.8   |
| -ACEI/ARB                             | 43           | 55.1   |
| -Calcium channel blocker              | 17           | 21.8   |
| -Diuretic                             | 38           | 48.7   |
| -Digoxin                              | 2            | 2.6    |
| -Statin                               | 57           | 73.1   |
| Type of operation                     |              |        |
| -Coronary Artery Bypass Graft (CABG)  | 43           | 55.1   |
| -Valvuloplasty                        | 13           | 16.7   |
| -Valve replacement                    | 16           | 20.5   |
| -Combine CABG and/or valvular surgery | 6            | 7.7    |

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลประชากรที่ศึกษา (ข้อมูลต่อเนื่อง) เป็นค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) ค่าต่ำสุด (minimal) ค่าสูงสุด (maximal) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

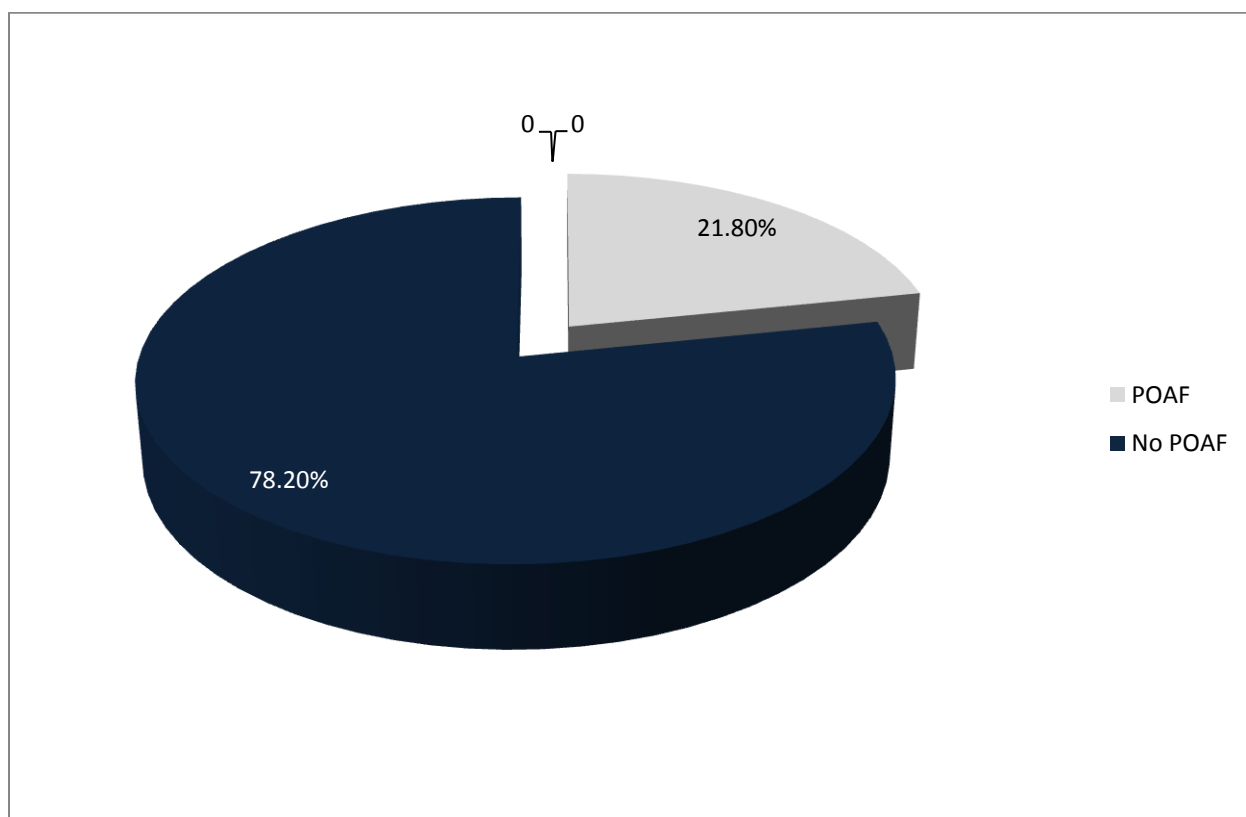
| ลักษณะประชากร                     | Mean (SD)   | Median | Min  | Max  |
|-----------------------------------|-------------|--------|------|------|
| อายุ (ปี)                         | 61 (15)     | 64     | 23   | 86   |
| BMI (กก/ตร.ม.)                    | 23.01(3.94) | 22.9   | 15.4 | 39.6 |
| HR at baseline (ECG)(ครั้ง/นาที)  | 69 (11)     | 69     | 51   | 104  |
| PR interval (มิลลิวินาที)         | 177 (29)    | 180    | 151  | 310  |
| QTc interval (มิลลิวินาที)        | 428 (28)    | 430    | 278  | 479  |
| Potassium(มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร) | 4.2 (0.4)   | 4.2    | 3.0  | 5.2  |
| SGPT (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)         | 29.3 (22.3) | 23     | 6    | 139  |
| Creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)   | 1.29 (0.88) | 1.0    | 0.56 | 6.7  |
| LVEF (เปอร์เซ็นต์)                | 62 (12)     | 64     | 35   | 84   |
| LA size (มิลลิเมตร)               | 38 (8.6)    | 38     | 18   | 63   |
| Operative time (นาที)             | 315 (96)    | 307    | 130  | 600  |
| Cardiopulmonary bypass time(นาที) | 125 (52)    | 116    | 49   | 274  |



#### 4.2 ข้อมูลแสดงอุบัติการณ์การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบรिलชันหลังผ่าตัดหัวใจ (POAF) และข้อมูลแสดงความปลอดภัยจากการใช้ยา โดรนิดาโรน

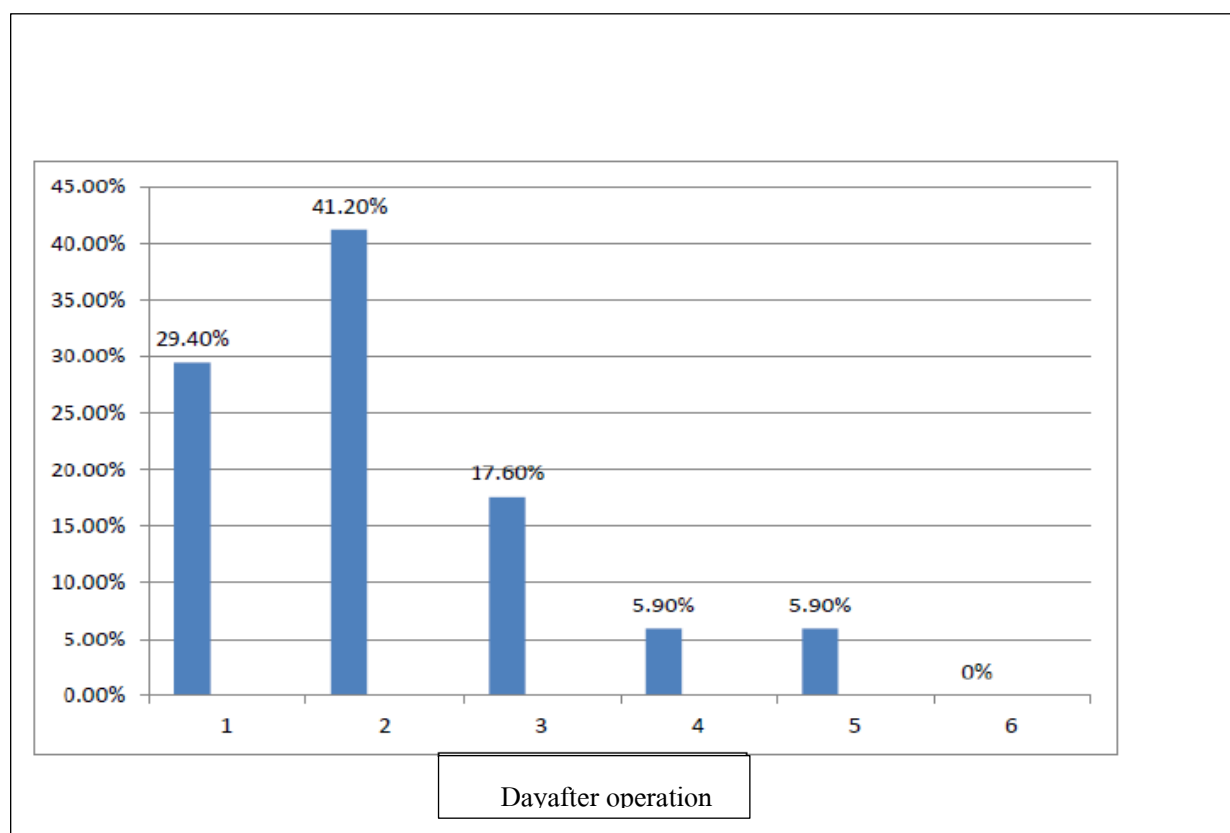
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 78 ราย พบอุบัติการณ์การเกิด POAF ที่เกิดขึ้นภายใน 7 วันหลังผ่าตัด จำนวน 17 รายของการผ่าตัด คิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิด POAF เท่ากับ 21.8 เปอร์เซ็นต์ ส่วนจำนวนที่ไม่เกิด 61 ราย คิดเป็น 78.2 เปอร์เซ็นต์

ภาพที่ 21 แผนภูมิแสดงอุบัติการณ์ การเกิด POAF ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



ในกรณีที่เกิด POAF พบว่าวันที่เกิด ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในวันที่ 1-3 หลังการผ่าตัด โดยพบมากที่สุดในวันที่ 2 หลังการผ่าตัดซึ่งพบ 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.2 ดังแสดงในแผนภูมิ

ภาพที่ 22 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิด POAF โดยจำแนกตามวันที่เกิด



ในส่วนข้อมูลของผลด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา โดโรนิดาโรน พบผลข้างเคียงที่มีต่อระบบทางเดินอาหารมากที่สุด โดยพบจำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 33 อาการและอาการแสดงส่วนใหญ่เป็นคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หรือปวดท้องคล้ายโรคกระเพาะอาหาร ซึ่งไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการรุนแรงจนต้องหยุดรับประทานยา ก่อนครบกำหนดระยะเวลาการศึกษา ส่วนผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่า มีผู้ป่วย 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.8 ที่อัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที และมีเพียง 1 รายที่จำเป็นต้องได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชั่วคราว (temporary pacemaker) เนื่องจากพบว่าหัวใจเต้นช้าผิดปกติและความดันโลหิตต่ำ

นอกจากนี้ พบผู้ป่วยจำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.6 ที่มี QTc prolongation มากกว่า 500 มิลลิวินาที แต่ไม่เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Tdpตามมา ซึ่งหลังจากหยุดยา โครนิตาโรน QTc ก็กลับมาปกติ

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาโครนิตาโรน แสดงเป็นจำนวนและร้อยละ

| พารามิเตอร์ด้านความปลอดภัย      | จำนวน | ร้อยละ |
|---------------------------------|-------|--------|
| Post-operative heart failure    | 1     | 1.3    |
| Bradycardia                     | 3     | 3.8    |
| QTc prolongation                | 2     | 2.6    |
| GI side effect                  | 26    | 33     |
| Skin & subcutaneous side effect | 2     | 2.6    |

ข้อมูลด้านผลตรวจการทำงานของตับ และไต ตลอดจนระยะเวลาเฉลี่ยในการนอน  
โรงพยาบาลแสดงดังตารางดังนี้

ตารางที่ 7 แสดง ข้อมูลที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องของประชากรที่ศึกษา ภายหลังจากผ่าตัด

| ลักษณะประชากร        | Mean(SD)    | Median | Min  | Max |
|----------------------|-------------|--------|------|-----|
| SGPT (mg/dl)         | 56.7(106.2) | 36     | 2    | 725 |
| Creatinine (mg/dl)   | 1.36(0.92)  | 1.11   | 0.50 | 5.4 |
| Length Of Stay (LOS) | 12(9.3)     | 10     | 6    | 65  |

เมื่อแสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เกิด POAF เทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด POAF ในแง่ปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิด POAF โดยจำแนกเป็นปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด ปัจจัยหลังผ่าตัด โดยแสดงข้อมูลเป็นจำนวน และร้อยละ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ ( ตารางที่ 9) และแสดงข้อมูลเป็น mean, SD, median ถ้าเป็นข้อมูลต่อเนื่อง ( ตารางที่ 10)

พบว่าในกลุ่มที่เกิด POAF ส่วนใหญ่ เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า ซึ่งพบมากที่สุดในช่วงอายุ 71-80 ปี รองลงมาคือ ช่วงอายุ 61-70 ปี และพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา  $\beta$  blocker ก่อนผ่าตัด มีอุบัติการณ์ของการเกิด POAF มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา  $\beta$  blocker นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดของหัวใจด้านซ้ายบน ( LA size) มีผลต่ออุบัติการณ์ของการเกิด POAF ด้วย

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลประชากรที่ศึกษา(ข้อมูลเชิงลักษณะ) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เกิด POAF และ ไม่เกิด POAF ในแง่ปัจจัยต่างๆ เป็นจำนวน และร้อยละ

| ลักษณะประชากร | No POAF (n = 61)<br>จำนวน (ร้อยละ) | POAF (n = 17)<br>จำนวน (ร้อยละ) | P-Value |
|---------------|------------------------------------|---------------------------------|---------|
| เพศ           |                                    |                                 |         |
| -ชาย          | 36(59)                             | 9(52.9)                         | 0.654   |
| -หญิง         | 25(41)                             | 8(47.1)                         | 0.654   |
| อายุ          |                                    |                                 |         |
| <40 ปี        | 8(13.1)                            | 0                               |         |
| 40-50ปี       | 6(9.8)                             | 1(5.9)                          |         |
| 51-60ปี       | 16(26.2)                           | 2(11.8)                         |         |
| 61-70ปี       | 17(27.9)                           | 5(29.4)                         |         |
| 71-80ปี       | 11(18.6)                           | 7(41.2)                         |         |
| >80 ปี        | 3(4.9)                             | 2(11.8)                         |         |

ตารางที่ 8(ต่อ) แสดงข้อมูลประชากรที่ศึกษา(ข้อมูลเชิงลักษณะ) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เกิด POAF และ ไม่เกิด POAF ในแง่ปัจจัยต่างๆ เป็นจำนวน และร้อยละ

| ลักษณะประชากร                                | No POAF (n = 61)<br>จำนวน(ร้อยละ) | POAF (n =17)<br>จำนวน (ร้อยละ) | P-Value |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|---------|
| Underlying disease                           |                                   |                                |         |
| -Coronary artery disease                     | 41(67.2)                          | 9(52.9)                        | 0.278   |
| -COPD  | 2(3.3)                            | 0                              | 0.449   |
| -Renal insufficiency (Cr >2 mg/dl)           | 5(8.2)                            | 3(17.6)                        | 0.256   |
| -DM  | 19(31.1)                          | 4(23.5)                        | 0.542   |
| -Hypertension                                | 38(62.3)                          | 13(76.5)                       | 0.332   |
| -Dyslipidemia                                | 39(65.0)                          | 12(70.6)                       | 0.610   |
| -History of TIA/stroke                       | 5(8.2)                            | 2(11.8)                        | 0.649   |
| -Valvular heart disease                      | 25(41)                            | 10(58.8)                       | 0.191   |
| -History of heart failure in previous 4 week | 0                                 | 0                              | -       |
| Pre-operative medication                     |                                   |                                |         |
| -β blocker                                   | 40(65.6)                          | 16(94.1)                       | 0.021   |
| -ACEI/ARB                                    | 34(55.7)                          | 9(52.9)                        | 0.838   |
| -Calcium channel blocker                     | 14(23.0)                          | 3(17.6)                        | 0.639   |
| -Diuretic                                    | 28(45.9)                          | 10(58.8)                       | 0.346   |
| -Digoxin                                     | 2(3.3)                            | 0                              | 0.449   |
| -Statin                                      | 43(70.5)                          | 14(82.4)                       | 0.330   |
| Type of operation                            |                                   |                                | 0.235   |
| -Coronary Artery Bypass Graft (CABG)         | 35(57.4)                          | 8(47.1)                        |         |
| -Valvuloplasty                               | 10(16.4)                          | 3(17.6)                        |         |
| -Valve replacement                           | 10(16.40)                         | 6(35.3)                        |         |
| -Combine CABG and /or valve surgery          | 6(9.8)                            | 0                              |         |

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลประชากรที่ศึกษา (ข้อมูลต่อเนื่อง) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เกิด POAF และ ไม่เกิด POAF

ในแง่ปัจจัยต่างๆ โดยแสดงเป็น mean, SD

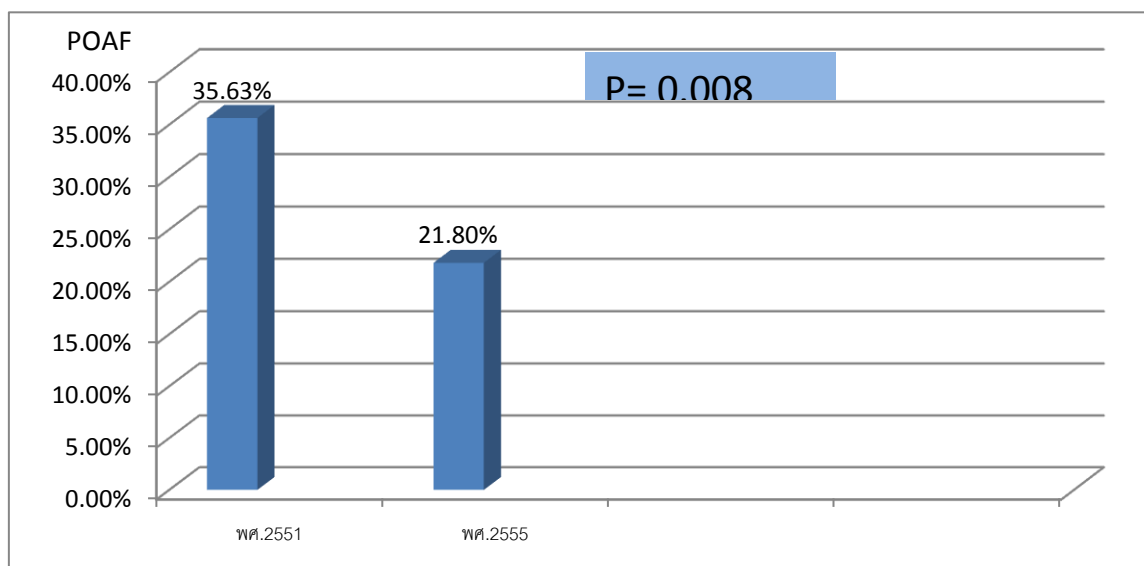
| ลักษณะของประชากร                  | No POAF( n=61)<br>Mean (SD) | POAF (n=17)<br>Mean (SD) | P-Value |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|
| อายุ (ปี)                         | 59.0(15.7)                  | 69.5(9.5)                | 0.037   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 22.8(4.3)                   | 23.4(1.9)                | 0.566   |
| HR at baseline (นาที)             | 69.7(10.0)                  | 68.7(14.9)               | 0.303   |
| PR interval (มิลลิวินาที)         | 175.9(25.5)                 | 184.9(40)                | 0.376   |
| QTc interval (มิลลิวินาที)        | 425.1(29.8)                 | 442.5(17.7)              | 0.187   |
| Potassium (meq/l)                 | 4.2(0.38)                   | 4.18(0.48)               | 0.584   |
| SGPT pre-op (mg/dl)               | 29.8(24.1)                  | 27.2(14.9)               | 0.429   |
| Creatinine pre-op (mg/dl)         | 1.24(0.83)                  | 1.50(1.04)               | 0.05    |
| LVEF (เปอร์เซ็นต์)                | 60.8(12.6)                  | 64.4(12.0)               | 0.814   |
| LA size (มิลลิเมตร)               | 37.1(8.3)                   | 41.5(8.9)                | 0.905   |
| Operative time (นาที)             | 305(87)                     | 350(122)                 | 0.058   |
| Cardiopulmonary bypass time(นาที) | 120(48)                     | 142(62)                  | 0.120   |
| SGPT post-op (mg/dl)              | 62.6(119.0)                 | 34.7(21.8)               | 0.179   |
| Creatinine post-op (mg/dl)        | 1.27(0.71)                  | 1.69(1.49)               | 0.050   |
| Length of stay (วัน)              | 12.2(9.70)                  | 13.1(7.9)                | 0.922   |

จากข้อมูลพบว่าปัจจัยด้านประชากรที่มีผลต่ออัตราการเกิด POAF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั้น ได้แก่ อายุ โดยพบว่าอายุมากขึ้น โดยเฉพาะมากกว่า 70 ปี โอกาสเกิด POAF สูงขึ้น และประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนผ่าตัดพบว่า ยาในกลุ่ม  $\beta$  blocker มีผลต่ออุบัติการณ์การเกิด POAF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าระดับ creatinine ก่อนผ่าตัด เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเกิด POAF เช่นกัน โดยพบว่าอุบัติการณ์ POAF เพิ่มขึ้นเมื่อระดับ creatinine สูงกว่าปกติ ส่วนปัจจัยด้านการผ่าตัดนั้นพบว่า ระยะเวลาในการผ่าตัด โดยรวม (operative time) มีแนวโน้มที่จะมีผลต่อการเกิด โดยแนวโน้มในการเกิด เพิ่มขึ้นเมื่อระยะเวลาในการผ่าตัดนานขึ้น

#### 4.3 ข้อมูลแสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาโครนิตาโรนในการป้องกันภาวะ POAF

จากการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิด POAF ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโครนิตาโรน 21.8เปอร์เซ็นต์ ดังที่แสดงแล้วข้างต้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์ของการเกิด POAF ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากที่เคยมีผู้ศึกษาและเก็บข้อมูลเมื่อปีพ.ศ. 2551 ซึ่งไม่ได้รับยาโครนิตาโรน พบอุบัติการณ์ 35.63 เปอร์เซ็นต์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( p-value =0.008)

ภาพที่ 23 แสดงเปรียบเทียบอัตราการเกิด POAF จากสถิติเมื่อปีพ.ศ. 2551กับการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาโครนิตาโรน



เนื่องจากการศึกษานี้เป็น historical control trial ด้วยเหตุผลที่ชี้แจงข้างต้น ทำให้ประชากรของ ทั้ง 2 การศึกษาอาจมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะในส่วนของลักษณะพื้นฐานของประชากรทั้งสองกลุ่ม ดังนั้น จึงต้องมีการเปรียบเทียบลักษณะของประชากรทั้งสองกลุ่ม ซึ่งหลังจากทำการทดสอบความแตกต่างของ ประชากรทั้งสองกลุ่ม ในส่วนของข้อมูลพื้นฐานประชากร แสดงให้เห็นดังตารางข้างล่าง ทั้งข้อมูลเชิงลักษณะ และข้อมูลต่อเนื่อง

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร (ข้อมูลเชิงลักษณะ) เปรียบเทียบระหว่าง 2 การศึกษา

| ลักษณะประชากร            | ปัจจุบัน<br>(ร้อยละ) | พ.ศ. 2551<br>(ร้อยละ) | P-Value |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| เพศ                      |                      |                       |         |
| -ชาย                     | 57.5                 | 61.6                  | 0.312   |
| -หญิง                    | 42.3                 | 38.4                  | 0.251   |
| Underlying disease       |                      |                       |         |
| -Coronary Artery Disease | 64                   | 43.8                  | <0.001  |
| -Renal insufficiency     | 10.3                 | 5.9                   | 0.096   |
| -DM                      | 29.5                 | 27.8                  | 0.427   |
| -Hypertension            | 65.4                 | 61.6                  | 0.233   |
| -Dyslipidemia            | 65.4                 | 45.6                  | <0.001  |
| -History of TIA/stroke   | 9.0                  | 5.0                   | 0.095   |
| -Valvular heart disease  | 44.9                 | 31.9                  | 0.012   |
| Pre-operative medication |                      |                       |         |
| - $\beta$ blocker        | 71.8                 | 27.5                  | <0.001  |
| -ACEI/ARB                | 55.1                 | 29.7                  | <0.001  |
| -Calcium channel blocker | 22.8                 | 4.1                   | <0.001  |
| -Diuretic                | 48.7                 | 38.1                  | 0.035   |



|          |      |      |        |
|----------|------|------|--------|
| -Digoxin | 2.6  | 10   | 0.013  |
| -Statin  | 73.1 | 41.9 | <0.001 |

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลประชากร (ข้อมูลต่อเนื่อง) เปรียบเทียบ ระหว่าง 2 การศึกษา

| ลักษณะประชากร                        | ปัจจุบัน<br>Mean (SD) | พศ. 2551<br>Mean (SD) | P-Value |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| อายุ (ปี)                            | 61(15)                | 57(18)                | 0.014   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 23.01(3.94)           | 23.07(4.55)           | 0.977   |
| Operative time(นาที)                 | 315(96)               | 190(153)              | <0.001  |
| Cardiopulmonary bypass<br>time(นาที) | 125(52)               | 122(62)               | 0.552   |
| Length of stay(วัน)                  | 12(9.5)               | 23(29)                | <0.001  |

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานประชากรทั้งสองการศึกษาพบว่า มีความแตกต่างของ underlying disease อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือพบว่าประชากรในการศึกษาปัจจุบันมี Coronary artery disease และ valvular heart disease มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเนื่องจากการศึกษานี้ include ประชากรที่ผ่าตัด CABG และ/หรือ valvular เท่านั้น ซึ่งผลที่ตามมาคือทำให้ยาที่ผู้ป่วยรับประทานก็แตกต่างกันด้วยอย่างมีนัยสำคัญไปด้วย ในส่วนอัตราการเต้นของหัวใจในกรณีที่เกิด POAF พบว่า อัตราการเต้นเฉลี่ยของหัวใจเท่ากับ 110 ครั้งต่อนาที (Mean (SD) = 110 (23) ,Min 63,Max 150 )

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา dronedarone ในการป้องกันการเกิด POAF ในประชากรกลุ่มต่างๆ  
เมื่อเทียบกับผลการศึกษาเดิมสามารถแสดงผลได้ดังตาราง

ตารางที่ 12 แสดงเปรียบเทียบอัตราการเกิด POAF (ร้อยละ) ของประชากรกลุ่มต่างๆ ของทั้งสองการศึกษา  
(ข้อมูลเชิงลักษณะ)

| ลักษณะประชากร            | ปัจจุบัน<br>N= 17, จำนวน(ร้อยละ) | พ.ศ. 2551<br>N= 114,จำนวน (ร้อยละ) | P-value |
|--------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------|
| เพศ                      |                                  |                                    |         |
| ชาย                      | 9 (52.9)                         | 68 (59.6)                          | 0.392   |
| หญิง                     | 8 (47.1)                         | 46 (40.4)                          | 0.359   |
| อายุ                     |                                  |                                    |         |
| < 40 ปี                  | 0                                | 4 (3.5)                            | -       |
| 40-50                    | 1 (5.9)                          | 19 (16.7)                          | -       |
| 51-60                    | 2 (11.8)                         | 17 (14.9)                          | 0.031   |
| 61-70                    | 5 (29.4)                         | 36 (31.6)                          | 0.548   |
| 71-80                    | 7 (41.2)                         | 26 (22.8)                          | <0.001  |
| >80                      | 2 (11.8)                         | 12 (10.5)                          | 0.584   |
| Underlying disease       |                                  |                                    |         |
| -Coronary Artery Disease | 9 (52.9)                         | 63 (55.3)                          | 0.536   |
| -Renal insufficiency     | 3 (17.6)                         | 14 (12.3)                          | 0.335   |
| -DM                      | 4 (23.5)                         | 41 (36)                            | 0.209   |
| -Hypertension            | 13 (76.5)                        | 89 (78.1)                          | 0.533   |
| -Dyslipidemia            | 12 (70.6)                        | 63 (55.3)                          | 0.147   |
| -Hx TIA,Stroke           | 2 (11.8)                         | 8 (7)                              | 0.336   |
| -Valvular heart disease  | 10 (58.8)                        | 49 (43)                            | 0.142   |

|                          |           |           |        |
|--------------------------|-----------|-----------|--------|
| Pre-operative medication |           |           |        |
| - $\beta$ -blocker       | 16 (94.1) | 36 (31.6) | <0.001 |
| -ACEI/ARB                | 9 (52.9)  | 47 (41.2) | 0.224  |
| -Calcium channel blocker | 3 (17.6)  | 6 (5.3)   | 0.05   |
| -Diuretic                | 10 (58.8) | 61 (53.5) | 0.408  |
| -Digoxin                 | 0         | 21 (18.4) | <0.001 |
| -Statin                  | 14 (82.4) | 55 (48.2) | 0.004  |

ตารางที่13 แสดงเปรียบเทียบอัตราการเกิด POAF (ร้อยละ) ของประชากรกลุ่มต่างๆ ของทั้งสองการศึกษา  
(ข้อมูลต่อเนื่อง)

| ลักษณะประชากร                         | ปัจจุบัน<br>Mean (SD) | พ.ศ. 2551<br>Mean (SD) | P-value |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------|---------|
| อายุ (ปี)                             | 69.5(9.5)             | 63(14)                 | 0.012   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | 23.4(1.9)             | 23.9(5.4)              | 0.397   |
| Operative time (นาที)                 | 350(122)              | 233(158)               | 0.001   |
| Cardiopulmonary bypass<br>time (นาที) | 142(62)               | 1336(69)               | 0.685   |
| Length of stay (วัน)                  | 13(8)                 | 29(26)                 | <0.001  |

ในส่วนข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยา โครนิกาโรนได้แสดงไว้ก่อนหน้านี้ในตารางที่ 7 ซึ่งพบผลข้างเคียงที่บ่อยที่สุดคือ เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับและไต พบว่า ค่าเฉลี่ยการทำงานของตับ (SGPT) หลังผ่าตัดมีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยก่อนผ่าตัด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าเฉลี่ยการทำงานของไต(Creatinine) สูงกว่าค่าเฉลี่ยก่อนผ่าตัดเช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 14 แสดงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับ SGPT และ Creatinine ก่อนและหลังการผ่าตัด โดยแสดงเป็น Mean (SD)

| Variable                           | Pre-operative<br>Mean (SD) | Post-operative<br>Mean (SD) | P-Value |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| SGPT(มิลลิกรัม/เดซิลิตร)           | 29.3 (22.3)                | 56.7 (19.2)                 | 0.026   |
| Creatinine(มิลลิกรัม/<br>เดซิลิตร) | 1.29 (0.88)                | 1.36 (0.92)                 | 0.247   |

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษาเพื่อประเมินถึงประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยของการใช้ยาเกิน โครนิกาโรนระยะสั้นในผู้ป่วยผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยประเมินจากอัตราการเกิด POAF ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในการศึกษานี้เปรียบเทียบกับสถิติของการเกิด POAF จากข้อมูลที่มีผู้ศึกษาไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เมื่อปีพ.ศ.2551 พบอุบัติการณ์ของการเกิด POAF เท่ากับ 21.8 เปอร์เซ็นต์ซึ่งพบว่าโครนิกาโรนสามารถลดอัตราการเกิด POAF ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสถิติเดิมในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาโครนิกาโรน (21.8 เปอร์เซ็นต์ เทียบกับ 35.6 เปอร์เซ็นต์, p value = 0.008) โดยวันที่เกิด POAF นั้นพบมากในช่วงวันที่ 1-3 ของการผ่าตัด โดยพบมากที่สุดในวันที่ 2 หลังการผ่าตัด (ร้อยละ 41.2)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นเพศชาย (ร้อยละ 57.7) อายุเฉลี่ย 61 ปี โดยส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 61-70 ปี (ร้อยละ 28.2) มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 64 ลิ้นหัวใจผิดปกติ ร้อยละ 44.9 โรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือ ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง เท่ากัน (ร้อยละ 65.4) และยาที่ผู้ป่วยใช้มากที่สุดคือ statin(ร้อยละ 73.1) รองลงมาคือ  $\beta$  blocker (ร้อยละ 71.8)

ปัจจัยที่มีสัมพันธ์ต่อการเกิด POAF ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ประวัติการใช้ยา  $\beta$  blocker ก่อนผ่าตัด ส่วนปัจจัยที่มีแนวโน้มสัมพันธ์ กับการเกิด POAF ได้แก่ ระดับ creatinine ที่สูง ก่อนผ่าตัดและ operative time ที่นานขึ้น

ในกรณีที่เกิด POAF พบว่าอัตราการเต้นเฉลี่ยของหัวใจห้องล่าง เท่ากับ 110 ครั้งต่อนาทีเนื่องจากไม่มีข้อมูลตัวเลขของกลุ่มเปรียบเทียบ แต่ถ้าเปรียบเทียบจากข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศที่อ้างอิงถึงในบางการศึกษาก่อนหน้านี้ เช่นใน PAPABEAR study (11) พบอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างในกรณีที่เกิด AF ในกลุ่มที่ได้รับยา amiodarone เท่ากับ 105 ครั้ง / นาที เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 131 ครั้ง/นาที พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) อาจจะทำให้พออนุมานได้ว่ายา dronedarone สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างในกรณีที่เกิด POAF ได้เช่นกัน

ส่วนความปลอดภัยของยาโครนิคาโรนนั้น พบผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารมากที่สุด (ร้อยละ 33) โดยพบอาการส่วนใหญ่คือ คลื่นไส้อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้องคล้ายโรคกระเพาะอาหาร สำหรับผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจหลอดเลือด ตรวจพบภาวะหัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.8) โดยพบ 1 รายที่จำเป็นต้องใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชั่วคราว ส่วนในอีก 2 ราย หลังจากหยุดการใช้ยาโครนิคาโรน อัตราการเต้นของหัวใจสามารถกลับสู่ปกติเอง และพบว่าผู้ป่วย 2 รายที่มี QTc prolongation มากกว่า 500 มิลลิวินาที โดยไม่เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติชนิด TdP ซึ่งเมื่อติดตาม หลังจากหยุดยา ก็กลับสู่ปกติเองนอกจากนั้นแล้วพบว่าระดับการทำงานของตับ (SGPT) หลังผ่าตัด มีระดับสูงกว่าก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีภาวะดีซ่านร่วมด้วย

ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลในการศึกษานี้เปรียบเทียบทั้งในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด POAF นั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( 12.9 วัน เทียบกับ 13.1 วัน ตามลำดับ , p-value 0.92) แต่ถ้าเปรียบเทียบกับสถิติเมื่อปีพศ. 2551 พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12 วัน เทียบกับ 23 วัน ตามลำดับ p-value <0.001)

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

เนื่องด้วยข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่ต้องทำการศึกษาแบบ historical control trial ความน่าเชื่อถือของการศึกษาคงไม่เท่ากับ randomize control trial ดังเหตุผลที่กล่าวก่อนหน้านี้อันเนื่องมาจากข้อจำกัดด้านระยะเวลาในการทำวิจัย จำนวนประชากรที่ศึกษา เป็นหลัก อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษพบว่าในการศึกษานี้ซึ่งใช้ยาโครนิคาโรน พบอุบัติการณ์ของการเกิด POAF น้อยกว่าสถิติที่ผ่านมามีนัยสำคัญดังที่แสดง เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาทดลองการใช้ โครนิคาโรนในการป้องกันการเกิด POAF มาก่อน มีแต่การศึกษาทดลองในต่างประเทศที่ใช้ยา แอมมิโอดาโรน (amiodarone) ในการป้องกัน POAF (11) ซึ่งพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ลงจาก ประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ เหลือประมาณ 16 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับผลการศึกษานี้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจเช่นกัน แม้ว่าประสิทธิภาพ ของ โครนิคาโรน จะด้อยกว่า แอมมิโอดาโรนก็ตาม นอกจากนี้ปัจจัยในเรื่องระยะเวลาในการได้รับยา ก่อนผ่าตัด อาจจะมีผลต่อประสิทธิภาพของโครนิคาโรนในการป้องกัน POAF เช่นกันโดยระยะเวลาที่เหมาะสมน่าจะเป็น 5-7 วัน

ก่อนผ่าตัด ซึ่งพบว่าเป็นข้อจำกัดในการวิจัยในสถาบันแห่งนี้เพราะ ในทางปฏิบัติ สามารถทราบแผนการผ่าตัดล่วงหน้าในระยะเวลาสั้นกว่าเวลาดังกล่าว

ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ทำการศึกษาทั้งสองกลุ่มจะมีความแตกต่างกันในหลายประเด็น โดยเฉพาะในส่วนของโรคพื้นฐานดั้งเดิม ซึ่งเป็นผลทำให้ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนผ่าตัดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญตามไปด้วย โดยเฉพาะโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ โรคลิ้นหัวใจซึ่งเป็น เกณฑ์คัดเข้าหลักของการศึกษานี้ ทำให้ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนผ่าตัดไม่ว่า  $\beta$  blocker, ACEI/ARB, Calcium channel blocker หรือ statin สูงกว่าสถิติเดิมอย่างมีนัยสำคัญตามไปด้วย

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด POAF จากการศึกษานี้พบว่า อายุ เป็นปัจจัยสำคัญ ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นอัตราการเกิด POAF สูงขึ้นตามอายุซึ่งสอดคล้องกับสถิติจากการศึกษาที่ผ่านมา (21) ในแง่ของยา  $\beta$  blocker นั้นพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยา  $\beta$  blocker ก่อนผ่าตัด มีอัตราการเกิด POAF สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ใช้อย่างชัดเจน สามารถอธิบายปรากฏการณ์นี้ได้ว่า POAF ส่วนหนึ่งเกิดจาก  $\beta$  blocker withdrawal ในระยะแรกหลังผ่าตัด จากการที่ต้องงดน้ำอาหาร ภาวะสัญญาณชีพไม่คงที่ (hemodynamic instability) หรือได้รับยากระตุ้นหัวใจและหลอดเลือด (inotropic agent) อยู่ จากกลไกการเกิด POAF ที่มีผู้เคยทำการศึกษาไว้(4,8) ในส่วนของระดับ creatinine ก่อนผ่าตัด และระยะเวลาในการผ่าตัด (operative time) แม้ว่าจะไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์กับการเกิด POAF อย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็แสดงแนวโน้มเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด POAF ได้ ซึ่งสามารถอธิบายเหตุผลได้เช่นเดียวกัน ปัจจัยเรื่องของประเภทของการผ่าตัดนั้น จากสถิติที่ผ่านมาแม้ว่า จะพบว่า การผ่าตัดที่รวมทั้งบายพาสหลอดเลือดหัวใจร่วมกับลิ้นหัวใจ (combine CABG & Valvular surgery) จะมีอัตราการเกิด POAF สูงสุด รองลงมาได้แก่ การผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ และน้อยสุดในการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ ก็ตาม ในการศึกษาถ้าวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยรวมไม่พบว่ามีผลแตกต่างของประเภทการผ่าตัดกับอัตราการเกิด POAF อาจเป็นเพราะในการศึกษานี้มีการผ่าตัดที่เป็น combine CABG & Valvular surgery เพียง 6 ราย (ร้อยละ 9.8) และทั้ง 6 รายไม่พบว่าเกิด POAF ซึ่งอาจจะมีจำนวนประชากรน้อยเกินไปที่จะพิสูจน์ ให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามหากพิจารณา ต่อไปก็ยังพบว่า อัตราการเกิด POAF ในผู้ป่วยที่ผ่าตัด valvular surgery โดยรวมก็ยังสูงกว่า CABG อย่างเดียวคล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมา

อัตราการเต้นของหัวใจห้องซ้ายล่างในกรณีที่เกิด POAF นั้นพบว่าอัตราเต้นโดยเฉลี่ยเท่ากับ 110 ครั้งต่อนาที ซึ่งเป็นอัตราการเต้นของหัวใจที่ยังอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ตาม แนวทางการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF แม้ว่าการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุมและไม่มีข้อมูลอัตราการเต้นของหัวใจในกรณีที่เกิด POAF จากการศึกษาเดิมมาเปรียบเทียบ อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นที่ใช้ยา amiodarone เปรียบเทียบกับยาหลอกในการป้องกันการเกิด POAF(11) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างในกรณีที่เกิด POAF เท่ากับ 131 ครั้ง/นาที ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอก(กลุ่มที่ได้ยาamiodarone เท่ากับ105 ครั้ง/นาทีซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ)ทำให้พออนุมานได้ว่า ยา dronedarone ก็สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างได้ในกรณีที่เกิด POAF

ในด้านความปลอดภัยของยาโดรนิคาโรนนั้นพบผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารมากที่สุด (33เปอร์เซ็นต์) ซึ่งพบมากกว่าสถิติจากข้อมูลกำกับยาจากบริษัทผู้ผลิตยา(1-10 เปอร์เซ็นต์)แต่อาการส่วนใหญ่ไม่รุนแรง โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดต้องถอนตัวออกจากการศึกษาจากผลข้างเคียงนี้เลย โดยอาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน อาการปวดท้องคล้ายโรคกระเพาะอาหารซึ่งอาการเกือบทั้งหมดดีขึ้นหลังจากหยุดยา หรือได้รับการรักษาตามอาการอย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุมจึงไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจน

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดคนนั้นพบอัตราหัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที 3 ราย (3.8เปอร์เซ็นต์) เท่ากับสถิติจากข้อมูลกำกับยา โดย 2/3 รายพบหลังผ่าตัด ภาวะ hemodynamic stable หลังจากหยุดยา2-3 วัน อัตราการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติ มีเพียง 1รายที่อัตราการเต้นของหัวใจช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาทีและมีภาวะ hemodynamic instability ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจแบบชั่วคราว(temporary pacemaker) และสามารถถอดเครื่องออกได้ภายใน 3วันหลังจากใส่และหัวใจกลับมาเต้นด้วยอัตราปกติ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้อธิบายสาเหตุว่าอาจเป็นจากหน้าที่การทำงานของไตก่อนผ่าตัดไม่ดี(creatinie level =3.4mg/dl) และได้รับยา $\beta$ blocker ก่อนผ่าตัดแม้ว่าอัตราการเต้นของหัวใจก่อนได้รับยาโดรนิคาโรน ประมาณ 70 ครั้งต่อนาทีก็ตาม นอกจากนี้พบว่ามี QTc prolongation>500 มิลลิวินาที จำนวน 2 ราย(1.3เปอร์เซ็นต์) ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 2รายหลังจากหยุดโดรนิคาโรนและแก้ไขปัจจัยอื่นๆ แล้ว QTc ก่อน



จำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านก็กลับมาสู่ภาวะปกติไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติชนิดรุนแรงใดๆตามมา(ผู้ป่วยทั้ง 2 รายมี QTc interval ก่อนผ่าตัดอยู่ในช่วงปกติ 440,445 มิลลิวินาทีตามลำดับ)

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 รายเป็นผู้ป่วยชายอายุ 74 ปี ทำการผ่าตัด CABG หลังผ่าตัดมีภาวะแทรกซ้อนความดันโลหิตต่ำ ไตวายเฉียบพลัน และอวัยวะในช่องท้องขาดเลือด(bowel ischemia) เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด(sepsis) ตามมา เสียชีวิตในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด ในผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ POAF ตั้งแต่วันแรกหลังการผ่าตัดและได้หยุดยาโครนิตาโรนตั้งแต่หลังผ่าตัดทันที สาเหตุการเสียชีวิตไม่น่าเกี่ยวข้องกับการได้ยาโครนิตาโรน

ในแง่ของระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (Length Of Stay:LOS) นั้น พบว่าในกลุ่มที่เกิด POAF และไม่เกิด POAF ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(LOSเฉลี่ย เท่ากับ 12.9 วันและ 13.1 วัน ตามลำดับ p-value =0.92) แต่ถ้าเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการศึกษาปี พ.ศ. 2551 พบว่า LOS ของกลุ่มที่เกิด POAF มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( 12 วัน และ 23 วัน ตามลำดับ p-value<0.001) ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่เกิด POAF ส่วนใหญ่ มักจะกลับมาเป็นปกติได้เองหรือหลังได้รับการรักษาด้วยยา ภายใน 3-4 วันทำให้ลด LOS ได้(ซึ่งจากการสังเกตในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 13/17 คน (76เปอร์เซ็นต์) ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็น sinus rhythm ก่อนกลับบ้าน) แม้ว่าไม่มีข้อมูลระยะเวลาในการเกิด AF จากการศึกษาในปี พ.ศ.2551 แต่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาแบบรวบรวมและวิเคราะห์ การใช้ยา beta-blocker และ amiodarone ในการป้องกัน POAF พบว่าสามารถลดระยะเวลาในการเกิด AF รวมทั้งสามารถลด LOS ได้ (26)

### 5.3 ข้อเสนอแนะด้านงานวิจัย

การศึกษานี้พบว่าการใช้ยาเกินโดสโรนาระยะสั้นเพื่อป้องกันการเกิด POAF นั้นได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจระดับหนึ่ง ในเรื่องความปลอดภัยของยาที่อยู่ในระดับที่ปลอดภัย แต่เพื่อการศึกษาที่สมบูรณ์มากกว่านี้จึงควรทำการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ต่อไป และออกแบบการศึกษาที่ละเอียดและรัดกุมมากขึ้น เพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือของการทดลอง และนำไปใช้ประโยชน์ใน การปฏิบัติทางคลินิก (clinical practice) ต่อไป

## รายการอ้างอิง

- (1) Fuster V. Ryden., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation).* **J Am Coll Cardiol** 2006; 48: 854-906
- (2) Baker WL., et al., *Post cardiothoracic surgery atrial fibrillation: A review of preventive strategies.* **Ann Pharmacother** 2007; 41: 587-98
- (3) Nuttaporn Norrasetwanich., et al., *Incidence and risk factor of postoperative atrial fibrillation in post cardiovascular thoracic surgery at King Chulalongkorn Memorial Hospital 2008*
- (4) Najmeddine Echadidi., et al., *Mechanism, preventive and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery.* **J Am Coll Cardiol** 2008; 51: 793-801
- (5) Singh BN., et al., *Trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving dronedarone for the maintainance of sinus rhythm (EURIDIS). American-Australia-African trial with dronedarone in atrial fibrillation or flutter patients for the maintainance of sinus rhythm (ADONIS).* **N Engl J Med** 2007; 357: 987-99
- (6) Hohnloser SH., et al., *A placebo-controlled, double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the preventive of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/flutter(AF/AFL).* **J Cardiovasc Electrophysiol** 2008; 19: 69-73
- (7) Joseph P Mathew., et al., *Multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery.* **JAMA** 2004; 29: 1720-29
- (8) Regerio Gomes da Silva., et al., *Risk index proposal to predict atrial fibrillation after cardiac surgery.* **Rev Bras Clin Cardiovasc** 2010; 25(2): 183-89

- (9) Rakesh Shrivastava. *Does prophylactic therapy decrease adverse outcome associated with atrial fibrillation.* **J Intensive Care Medicine** 2009; 24: 18-25
- (10) Eugene Crystal., et al., *Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: A meta-analysis.* **Circulation** 2002; 106: 75-80
- (11) L. Brent Mitchell., et al., *Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmia that begin early after revascularization, valve replacement or repair. PAPABEAR: A randomized control trial.* **JAMA** 2005; 294(24): 3093-3100
- (12) Sean M Bagshaw., et al., *Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis.* **The Annals of Thoracic Surgery** 2006; 82:1927-37
- (13) David C Burgess., et al., *Intervention for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complication after cardiac surgery: A meta-analysis.* **Eur Heart J** 2006; 27: 2846-57
- (14)Ujjani Khanderia., et al., *Amiodarone for atrial fibrillation following cardiac surgery, development of clinical practice guidelines at a university hospital.* **Clin.Cardiol.** 2008; 31: 6-10
- (15) A John Camm., et al., *Guideline for the management of atrial fibrillation, the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC).* **Eur Heart J** 2010; 31: 2369-2429
- (16) L Samuel Wann., et al., *2011 ACC/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Update on Dabigatran) : A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force for practice guidelines.* **J Am Coll Cardiol** 2011; 57(10): 1331-37
- (17)Kober L., et al., *Antiarrhythmic trial with dronedarone in moderate to severe CHF evaluating morbidity decrease (ANDROMEDA).* **N Engl J Med** 2008; 358: 2678-87
- (18) Stuart J Connolly., et al., *Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation.* **N Engl J Med** 2011; 365: 2268-76

- (19) Kristian Wachtell, et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Lorsartan Intervention For End point reduction in hypertension (LIFE) study*. **J Am Coll Cardiol** 2005; 45(5): 705-11
- (20) Mitchell L Brent., et al., *Prophylactic therapy to prevent arrhythmia after cardiac surgery*. **Current Opinion in Cardiology** 2007; 22(1): 18-24
- (21) Robert Blank., et al., *Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery*. **Kardiovaskuläre Medizin** 2008; 11(3): 77-82
- (22) Jean-Marc Davy., et al., *Dronedarone for control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation : The Efficacy and safety of dRonedArone for cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study*. **Am Heart J** 2008; 156(31): 527 e1-527 e9
- (23) Paul Touboul., et al., *Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study*. **Eur Heart J** 2003; 24(16): 1481-87
- (24) Hohnloser SH., et al., *Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation*. **N Engl J Med** 2009; 360: 668-78
- (25) Le Heuzey., et al., **J Cardiovasc Electrophysiol** April 2010; 21(4): 381-488
- (26) Zhu J., et al., *Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery*. **Intern Med J** 2012; 42(10): 1078-87

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก







- 1 = non
- 2 = CABG
- 3 = Valvuloplasty :AV/MV repair,TV annuloplasty,repair ASD/VSD.,Infundibulectomy
- 4 = Replacement of heart valve;AVR/MVR
- 5 = Combine CABG + heart valve surgery
- 6 = Other operations of cardiac surgery

34. Vascular surgery

- 1 = none
- 2 = Aneurysmectomy,graft replacement
- 3 = Other operations on vessel

35. Operative time =..... minutes

36. Cardiopulmonary bypass time(CPB)=.....minutes

37. Intraoperative arrhythmia specify.....( 0= no arrhythmia)

## V.POSTOPERATIVE DATA

38. Postoperative AF

- 1 = No
- 2 = Yes

39. In case of POAF: on post-operative day.....


40. In case of POAF: HR = .....bpm.

## VI.DRONEDARONE SAFETY MONITORING DATA

- |  |        |         |
|--|--------|---------|
| 41. Heart Failure  | 1 = No | 2 = Yes |
| 42. Bradycardia(HR<50)                                   | 1 = No | 2 = Yes |
| 43. QTc prolongation(>500msec)                           | 1 = No | 2 = Yes |
| 44. GI side effects                                      | 1 = No | 2 = Yes |
| 45. Skin & subcutaneous SE                               | 1 = No | 2 = Yes |
| 46. Serum SGOT at 7 <sup>th</sup> day =.....mg./dl       |        |         |
| 47. Serum Creatinine at 7 <sup>th</sup> day =.....mg./dl |        |         |


**VII. LENGTH OF HOSPITAL STAY..... days**

ภาคผนวก ข

|  |  |
|--|--|
|  <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p> | <p style="text-align: right;">AF 04-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย<br/>(Information sheet for research participant)</p> |
|--|--|

**คำชี้แจงผู้วิจัย** ในการเขียนเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยและเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยตามตัวอย่าง โครงร่าง

1. ไม่ต้องส่งเอกสารคำชี้แจงมา กับ โครงร่าง
2. ผู้วิจัยสามารถปรับแก้โครงร่างเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยและเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้เข้ากับบริบทงานวิจัยของตนเอง สามารถตัดหัวข้อที่ไม่เกี่ยวข้องออก เช่น ถ้าเป็นงานวิจัยที่ให้คอบแบบสอบถามเท่านั้น สามารถตัดหัวข้อเรื่องความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือดได้ เป็นต้น
3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ผู้วิจัยจัดทำเป็นครั้งแรก ให้ใส่เป็น Version 1.0 พร้อมลงวันที่ เดือน ปีที่จัดทำกำกับ ถ้ามีการแก้ไขครั้งที่ 1 ให้ใส่เป็น Version 2.0 พร้อมลงวันที่ เดือน ปีที่จัดทำกำกับ และถ้ามีการแก้ไขอีกให้เปลี่ยน Version ใหม่พร้อมลงวันที่ เดือน ปีกำกับทุกครั้งที่มีการแก้ไข
4. ให้ลดการใช้ศัพท์แพทย์ ศัพท์เทคนิค ให้เหลือน้อยที่สุด ในกรณีจำเป็นไม่มีคำศัพท์ภาษาไทย ให้เขียนทับศัพท์คำอ่านและวงเล็บภาษาอังกฤษต่อท้าย
5. ในกรณีที่วิธีดำเนินการวิจัยที่จะเกิดขึ้นกับอาสาสมัครมีหลายขั้นตอนและซับซ้อนควรสรุปเป็นตารางหรือแผนภาพ (Diagram) ให้เข้าใจง่าย

|  |  |
|--|--|
|  <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p> | <p style="text-align: right;">AF 04-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย<br/>(Information sheet for research participant)</p> |
|--|--|

ชื่อโครงการวิจัย... การใช้อายกิน โครนิกาโรน เพื่อป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเวรียล ฟิบรिलेशनในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจหลอดเลือดและทรวงอก ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**ผู้สนับสนุนทุนวิจัย** บริษัท Sanofi-Aventis ประเทศไทย จำกัด โดยบริษัทดังกล่าวสนับสนุนค่ายาที่ใช้ในการวิจัย

**แพทย์ผู้ทำวิจัย**

ชื่อ นพ.วิจารย์ เทวธารานันท์  
 ที่อยู่ หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4184 โทร 082-007-9994

**อาจารย์แพทย์ที่ปรึกษาในโครงการวิจัย**

ชื่อ ศศ.นพ.สมชายปรีชาวัฒน์ โทร 086-034-0077  
 รศ.นพ.เสรี สิงหนัดกิจ โทร 081-488-5432  
 ที่อยู่ หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ,หน่วยศัลยกรรมทรวงอก ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน**

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัดโรคหัวใจและหลอดเลือด ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวินิจฉัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ออย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึง เหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้


ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามใน เอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

**เหตุผลความเป็นมา**

ในแต่ละปีมีผู้ป่วยด้วยโรคที่เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดเข้ารับบริการผ่าตัดใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็น จำนวนมาก และจากสถิติที่พบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าอัตราการเกิด โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเวรียลฟิบริลेशनที่เกิดหลังการผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดสูงถึง 30-50 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะดังกล่าวทำให้เกิดผลแทรกซ้อนต่างๆตามมามากมาย เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน เพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ตลอดจนเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงเป็นส่วนสำคัญในการเชิญท่านเข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

**วัตถุประสงค์ของการศึกษา**

ยาที่ใช้ในการศึกษานี้มีชื่อว่า โครนิกาโรน ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเวรียลฟิบริลेशनซึ่งเป็นการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยแล้วเมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2554 สำหรับใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะเอเวรียลฟิบริลेशनที่ไม่ได้ชนิดถาวรหรือใช้สำหรับป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

|  |  |
|--|--|
|  <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p> | <p style="text-align: right;">AF 04-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย<br/>(Information sheet for research participant)</p> |
|--|--|

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเกิน โครนินดาโรนในการป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอตรีลฟิบริเลชัน ในคนไข้ที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ในครั้งนี้ประมาณ 77 คน

#### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือประมาณ 4 วันก่อนวันที่นัดหมายทำผ่าตัด ผู้วิจัยจะขอซักประวัติและทำการตรวจร่างกายผู้ร่วมวิจัย และจะขอตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ รวมทั้งตรวจเลือด 1 ครั้งก่อนเริ่มทำการวิจัยเพื่อตรวจการทำงานของตับ ไต ไทรอยด์ เกสโตรเจนในร่างกาย เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย โดยปริมาณเลือดที่จะเจาะประมาณ 10 ซีซี (2 ช้อนชา) โดยท่านจะเดินทางมาพบแพทย์ผู้ทำวิจัยก่อนทำการผ่าตัดเพียง 1 ครั้งเท่านั้น

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าและไม่มีข้อบ่งห้ามตามเกณฑ์คัดออก ท่านจะได้รับยาปรับประ 탄า โครนินดาโรนก่อนทำการผ่าตัดเป็นเวลา 3 วัน โดยจะมีเอกสารคำแนะนำและข้อควรระวังถึงอาการผิดปกติขณะได้รับยาด้วย รวมทั้งจะได้ยืมเครื่องวัดความดันโลหิตที่แขนไปใช้วัดความดันโลหิตและชีพจรที่บ้านในระหว่างรับประทานยาเพื่อสังเกตและจดบันทึกชีพจรเพื่อเฝ้าระวังความผิดปกติที่เกิดจากผลข้างเคียงของยา และผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาเกิน โครนินดาโรนต่อเนื่องหลังผ่าตัดจนครบ 6 วันซึ่งขณะที่อยู่ในโรงพยาบาล พยาบาลจะเป็นผู้จัดยาให้และจะได้รับการตรวจและเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาอย่างใกล้ชิดตลอดเวลา ในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียงไม่พึงประสงค์จากยาเกิน โครนินดาโรน ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและทันที ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานหลังการผ่าตัดหัวใจทุกประการ ระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 9 วันและท่านต้องเดินทางมาพบแพทย์ผู้ทำวิจัยเพียง 1 ครั้ง

ทั้งนี้ผู้วิจัยขอแจ้งให้ท่านทราบว่าไม่มีเงินชดเชยค่าเดินทาง ค่าเสียเวลาให้แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยในการเดินทางมาพบแพทย์ผู้วิจัยครั้งแรก

#### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ


เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วิตามิน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวิตามิน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาเกิน โครนินดาโรนที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

#### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น ไม่มากก็น้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาเกิน โครนินดาโรนอาจมีผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ได้ในกลุ่มคนไข้ที่มีลักษณะจำเพาะบางกลุ่มเช่น มีรายงานพบว่าการทำให้เกิดตับอักเสบเฉียบพลัน ได้แต่อุบัติการณ์น้อยมากเป็นเพียงแค่รายงานกรณีผู้ป่วย มีรายงานการศึกษาการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอตรีลฟิบริเลชันแบบถาวรจะเพิ่มอัตราป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองและอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาการใช้ยาเกิน โครนินดาโรนในคนไข้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจะเพิ่มอัตรา



|  |  |
|--|--|
|  <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p> | <p style="text-align: right;">AF 04-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย<br/>(Information sheet for research participant)</p> |
|--|--|

การเสียชีวิตได้ รวมทั้งผลข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ใน โครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ใน โครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบ โดยเร็ว

#### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และ โอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

#### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียง เหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจาก ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่าน ในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอลอนตัวออกจากโครงการวิจัย

#### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอก ตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และ ให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าว เป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

#### ประโยชน์ที่อาจได้รับ


การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้อาจป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดเอตรีลฟิบริลเลชั่นที่เกิดหลังการ ค้ำคัตแก่ท่าน ได้ซึ่งจะทำให้เกิดผลดีมากกว่าผู้ที่เกิดภาวะนี้เช่นลดอัตราการเกิดหัวใจล้มเหลว ลดอัตราการเกิดหลอดเลือด สมองอุดตัน ลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล รวมทั้งอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตด้วย ประโยชน์สำหรับวงการแพทย์จาก การวิจัยครั้งนี้จะนำไปใช้เป็นแนวทางการรักษาที่ใช้อย่างกว้างขวางต่อไปในอนาคต(การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความ รุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน)

#### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการ รักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษา ท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

#### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย



|  |  |
|--|--|
|  <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p> | <p style="text-align: right;">AF 04-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย<br/>(Information sheet for research participant)</p> |
|--|--|

### ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความคิดปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มีนัดหมายให้มาพบ

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้ละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อผู้ทำวิจัยคือ นพ. วิจารณ์ เทวธารานันท์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง โทร 082-007-9994

### ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยา โครนินดาโรน ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้น ส่วนค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวกับการผ่าตัด, ค่าห้อง, ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการและค่าอื่นๆ ท่านยังจะต้องชำระเองทั้งหมดตามสิทธิการรักษาของท่าน


### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความคิดปฏิกิริยาของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

|  |  |
|--|--|
|  <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p> | <p style="text-align: right;">AF 04-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย<br/>(Information sheet for research participant)</p> |
|--|--|

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวตน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นพ.วิจารย์ เทวธารานันท์ หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

#### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย


ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับการบอกรายละเอียดการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ก

|   |  |
|---|--|
|  <p style="text-align: center;"><b>คณะแพทยศาสตร์<br/>จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</b></p> | <b>AF 05-10/4.0</b><br><br><b>เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย</b> |
|   |  |

การวิจัยเรื่อง การใช้ยาเกินขนาดโคโรนาไวรัสเพื่อป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดเอเดรียลทีปรีเลชั่นในผู้ป่วยมาราเข้ารับการรักษา  
ผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่.....  
.....ได้อ่านรายละเอียดจาก  
เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม  
โครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วย  
เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจาก  
ผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือ  
จากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและ โอกาส  
เพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อน  
เร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่  
เสียค่าใช้จ่าย


ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการ  
เข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจาก  
ข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่น ในนามของบริษัที่ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับ  
อนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้อง  
ของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทาง  
การแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากทีข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและ  
ต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ สามารถยกเลิกการให้สิทธิ  
ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่าน  
กระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและ ในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์  
และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัช  
ภัณฑ์ เท่านั้น

|   |   |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;"><b>คณะแพทยศาสตร์<br/>จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</b></p> | <p><b>AF 05-10/4.0</b></p> <p><b>เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย</b></p> |
|   |   |

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

- ข้าพเจ้า  ยินยอม  
 ไม่ยินยอม

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(นพ.วิจารณ์ เทวธารานันท์)

ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

|                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| ชื่อ              | นาย วิจารย์ เทวธารานันท์ |
| วัน เดือน ปี เกิด | 22 ตุลาคม พ.ศ.2516       |
| ภูมิลำเนา         | กรุงเทพมหานคร            |

### ประวัติการศึกษาและการทำงาน

|   |                   |
|---|-------------------|
| นิติคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | พ.ศ.2534-2540     |
| แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1-3 รพ.ชัยนาท จ.ชัยนาท | พ.ศ.2541-2544     |
| แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ | พ.ศ.2545-2547     |
| อายุรแพทย์ทั่วไป รพ.บางปะกอก 3          | พ.ศ.2548-2554     |
| แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคหัวใจ      | พ.ศ.2554-ปัจจุบัน |
| รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย               |                   |

### ปริญญาและประกาศนียบัตร

|  |          |
|--|----------|
| แพทยศาสตรบัณฑิต( เกียรตินิยมอันดับ 2)    | พ.ศ.2540 |
| คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย      |          |
| วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ | พ.ศ.2547 |

### สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย สมาชิกแพทยสภา สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย