

ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพีวีวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน



นางสาวระวีวรรณ แก้วกัลยา

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR) เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Optimal INR to Prevent Stroke in Thai Patients with Rheumatic Mitral Stenosis and Atrial
Fibrillation Who are Receiving Warfarin

Miss Rawiwan Kaewkanlaya



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 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพีวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน
โดย	นางสาวระวีวรรณ แก้วกัลยา
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ นายแพทย์ธณพิชย์ โชคสุวัฒน์สกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ นายแพทย์ธณพิชย์ โชคสุวัฒน์สกุล)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง จันทนา ผลประเสริฐ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์เกษม รัตนสุขมาวงศ์)

ระวีวรรณ แก้วกัลยา : ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพั่วที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน (Optimal INR to Prevent Stroke in Thai Patients with Rheumatic Mitral Stenosis and Atrial Fibrillation Who are Receiving Warfarin) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. พญ.สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. นพ.รณพิชัย โชคสุวัฒน์สกุล, 66 หน้า.

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาช่วงระดับค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ ร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพั่วที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพั่ว ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน 184 ราย เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนทุกค่า INR แบ่งระดับ INR ออกเป็น 6 กลุ่ม คือ ระดับ INR <1.50, 1.50-1.99, 2.00-2.49, 2.50-2.99, 3.00-3.49 และ >3.50 นำมาคำนวณและวิเคราะห์อัตราการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติ (incidence density) โดยคำนวณจากจำนวนครั้งที่เกิดหลอดเลือดสมองอุดตันหรือภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติหารด้วยผลรวมของระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในระดับ INR แต่ละกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมจะถูกตัดออกจากการศึกษา ระดับ INR ที่เหมาะสมคือระดับ INR ที่มีค่า incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน และมีภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติที่น้อยที่สุด

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพั่ว ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน 184 ราย (อายุเฉลี่ย 55.7 ปี และเป็นเพศหญิง 79.3%) มีระยะเวลาในการศึกษา 714.4 patient-years. มี 28 ราย เกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 35 ครั้ง (คิดเป็นอัตรา 4.9 ต่อ 100 patient-years) และ 36 ราย เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติรวม 55 ครั้ง (คิดเป็นอัตรา 7.7 ต่อ 100 patient-years) ซึ่งในการศึกษาระยะเวลา ที่ผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในระดับการรักษา (2.0-3.0), INR <2.0 และ INR >3.0 เป็น 46.9%, 40.7% และ 12.3% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษาทั้งหมดตามลำดับ จากการศึกษพบว่าค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.00 เกิดหลอดเลือดสมองอุดตันเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk 1.57; 95% confidence interval 1.19-2.13; p = 0.028) ค่า INR ที่มากกว่า 2.99 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk 2.47; 95% confidence interval 1.88-3.23; p < 0.001) ระดับ INR ที่เหมาะสมที่มีค่า incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน และมีภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติที่น้อยที่สุด คือ 2.00-2.99

สรุป: ระดับ INR 2.00-2.99 มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติที่น้อยที่สุดในคนไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพั่ว ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าการศึกษาในคนไทยและคนเอเชียที่มีหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพั่วโดยไม่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วม

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ นิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

5874061630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ATRIAL FIBRILLATION / RHEUMATIC MITRAL STENOSIS / INR / STROKE / WARFARIN

RAWIWAN KAEWKANLAYA: Optimal INR to Prevent Stroke in Thai Patients with Rheumatic Mitral Stenosis and Atrial Fibrillation Who are Receiving Warfarin. ADVISOR: ASST. PROF.SAMONPORN BOONYARATAVEJ SONGMUANG, CO-ADVISOR: RONPICHAI CHOKESUWATTANASKUL, M.D., 66 pp.

Objective: To determine the optimal INR level to prevent stroke and bleeding in patients with rheumatic mitral stenosis and AF who are receiving warfarin.

Material and Method: This is a retrospective study which enrolled consecutive patients with the ICD coding of rheumatic mitral stenosis and AF who received warfarin at King Chulalongkorn Memorial Hospital between January 1, 2010 and December 31, 2015. The INR level at the time of the event, the numbers of ischemic stroke and bleeding events were collected. The time density in each INR level, which take consideration of INR level and duration, was used for analysis. The INR range was classified into 6 groups (<1.50, 1.50-1.99, 2.00-2.49, 2.50-2.99, 3.00-3.49 and ≥ 3.50). The incidence density of ischemic stroke and bleeding events in each INR group was calculated with the summation of the time that each patient stayed in each INR group.

Results: total of 184 patients (mean age of 55.7 years, 79.3% female) were enrolled, for total follow up period of 714.4 patient-year. There were 28 patients with 35 ischemic stroke events (4.90 per 100 patient-years) and 36 patients with 55 bleeding events (7.70 per 100 patient-years). The time density in the INR range of <1.50, 1.50-1.99, 2.00-2.49, 2.50-2.99, 3.00-3.49 and ≥ 3.5 were 14.0%, 26.7%, 29.5%, 17.4%, 7.1% and 5.2%, respectively. The percentage of patient-time spent within INR range 2 to 3, INR less than 2 and INR more than 3 were 46.9%, 40.7%, and 12.3%, respectively. The INR level less than 2.00 increased incidence density of ischemic stroke (relative risk [RR] 1.57; 95% confidence interval [CI] 1.19 - 2.13; $p = 0.028$). The INR level more than 2.99 and 3.5 increased incidence density of total and major bleeding events (RR 2.47; 95% CI 1.88 - 3.23; $p < 0.001$ and RR 3.07; 95% CI 2.44 - 3.87; $p < 0.001$, respectively). The overall of ischemic stroke and bleeding event rate was lowest in the INR range from 2.00 to 2.99.

Conclusion: In this large cohort of patients with rheumatic mitral stenosis and AF, an INR level between 2.00 and 2.99 was associated with the lowest incidence of ischemic stroke and bleeding. This optimal INR level is higher than the optimal INR in previous shown in other studies of Asian patients with nonvalvular AF.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2016

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ท่านได้ให้ความอนุเคราะห์ให้คำแนะนำปรึกษาอย่างดียิ่งเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณผู้ปวยทุกท่าน ทั้งที่ให้ความร่วมมือในการทำการวิจัย ทั้งผู้ปวยท่านที่ผู้วิจัยได้ใช้ประวัติการรักษาในการเก็บข้อมูล ยังผลให้ได้ข้อมูลในการศึกษาในครั้งนี้

สุดท้ายนี้กราบขอบพระคุณบิดามารดาและครอบครัวที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา



สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญแผนภูมิ.....	1
สารบัญรูปภาพ	1
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale)	1
1.2 คำถามงานวิจัย (Research question)	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective).....	4
1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	5
1.5 กรอบแนวความคิด (Conceptual framework)	5
1.6 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	6
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)	7
1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	8
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)	8
)8	
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
ยาวอร์ฟาริน (Warfarin)	16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	21
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)	21

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)	21
3.2.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample).....	21
3.2.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria).....	21
3.2.3 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	22
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operation definition)	22
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง และ เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)	22
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	24
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)	25
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	29
บทที่ 4 ผลวิเคราะห์ข้อมูล	31
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	58
5.1 อภิปรายผล	58
5.2 สรุปผล.....	60
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้.....	60
5.4 ข้อดีของการศึกษา	60
5.5 ข้อดีของการศึกษา.....	61
5.6 ข้อเสนอแนะ	61
รายการอ้างอิง.....	62
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	66

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ตารางแสดง Severity ของ Mitral stenosis.....	14
ตารางที่ 2 ตารางแสดงช่วงค่า INR ที่แนะนำในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน	17
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	33
ตารางที่ 4 แสดงผลตรวจสะท้อนคลื่นเสียงหัวใจของผู้ป่วย	36
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย	38
ตารางที่ 6 แสดงค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	40
ตารางที่ 7 แสดงจำนวนการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน - ภาวะเลือดออก และ incident density.....	42
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออก	42
ตารางที่ 9 แสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก	44
ตารางที่ 10 แสดงจำนวนการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ในแต่ค่า CHADS ₂ VASc risk score	45
ตารางที่ 11 แสดงจำนวนการเกิดภาวะเลือดออก ในแต่ค่า HASBLED Score.....	46
ตารางที่ 12 แสดงระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในแต่ละช่วงค่า INR	46
ตารางที่ 13 แสดง incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในแต่ละกลุ่ม INR	47
ตารางที่ 14 แสดง incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกรวมในแต่ละกลุ่ม INR.....	48
ตารางที่ 15 แสดง incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในแต่ละกลุ่ม INR..	49
ตารางที่ 16 แสดง incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงในแต่ละกลุ่ม INR	50
ตารางที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันกับระดับความรุนแรงของการตีบของลิ้นหัวใจไมตรัล และภาวะวุ่นอื่น ๆ	57

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดง Incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR	51
แผนภูมิที่ 2 แสดง Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด (total bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR.....	52
แผนภูมิที่ 3 แสดง Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR.....	53
แผนภูมิที่ 4 แสดง Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR.....	54
แผนภูมิที่ 5 แสดง Incidence density รวมของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน และภาวะเลือดออก (events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR	55

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิด (Conceptual framework).....	5
รูปภาพที่ 2 การคำนวณระยะเวลารวมที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในแต่ละกลุ่ม INR.....	28



บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation) เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบอุบัติการณ์ได้สูง และอุบัติการณ์ยิ่งสูงขึ้นแปรผันตามอายุ จากการศึกษาของประชากรยุโรปที่มีอายุมากกว่า 55 ปี 6,808 ราย พบอุบัติการณ์รวม 5.5% โดยพบว่าเป็นอุบัติการณ์รวมที่ 0.7% ในผู้ที่มีอายุ 55-59 ปี และอุบัติการณ์รวมสูงขึ้นไปถึง 17.8% ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 85 ปี.⁽¹⁾ ทั้งนี้การมี atrial fibrillation จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic stroke) มากขึ้น ซึ่งผลที่ตามมาจากการมีหลอดเลือดสมองอุดตันจะก่อให้เกิดความสูญเสียทั้งต่อผู้ป่วยและสังคมเป็นอย่างมาก เกิดทุพพลภาพหรือเสียชีวิตได้ ภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่ได้มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจร่วม เรียกว่า nonvalvular atrial fibrillation. ซึ่งมีหลายปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ในภาวะ nonvalvular atrial fibrillation เช่น อายุที่มากขึ้นยังเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น, เพศหญิง, ประวัติหรือโรคร่วมการมีภาวะน้ำท่วมปอด(Heart failure), ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ประวัติการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันมาก่อน (Ischemic stroke), ภาวะหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (Peripheral arterial disease) เป็นต้น การป้องกันการเกิด ischemic stroke คือการประเมินความเสี่ยงดังกล่าว โดยใช้ CHA2DS₂ VASc score ในการคำนวณความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน และการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant). จากการศึกษาพบว่าปัจจัยต่างๆเหล่านี้ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน มากน้อยแตกต่างกัน พบความเสี่ยงในผู้ที่ไม่ได้รับยา anticoagulant ตั้งแต่ร้อยละ 1% ต่อปี จนถึงมากกว่า 20% ต่อปี⁽²⁾ การคำนวณ CHADS₂ VASc score เป็นคะแนนความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน เพื่อนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการเลือกให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยแต่ละรายในผู้ป่วย Nonvalvular Atrial Fibrillation

การมีภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติร่วมกับการมี atrial fibrillation เรียกว่า valvular atrial fibrillation ยิ่งมีความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดมากขึ้น พบอุบัติการณ์สูงขึ้น

มากกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติ ตามนิยาม valvular atrial fibrillation จาก 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation และ 2012 Focus update of the ESC Guidelines for management of Atrial fibrillation ได้นิยามภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติเหล่านี้ คือ การมีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (mitral stenosis) ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากพบเป็นชนิดรูมาติก (Rheumatic mitral stenosis) และการใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิด mechanical prosthetic valve ทั้งสำหรับลิ้นไมตรัล (mitral valve) และลิ้นเอออดิก (aortic valve) รวมถึงการได้รับการผ่าตัดแก้ไขซ่อมแซมลิ้นหัวใจ (valve repair) ⁽³⁻⁵⁾ การป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ในภาวะ valvular atrial fibrillation คือการให้ยา anticoagulant ชนิด Vitamin K antagonist คือ ยาวอร์ฟาริน เท่านั้น โดยไม่ต้องคำนวณปัจจัยความเสี่ยงจาก CHADS₂ VASc score เหมือนอย่างใน Nonvalvular Atrial fibrillation เนื่องจากโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดที่สูงกว่า การมี Atrial fibrillation ร่วมกับภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ จะเพิ่ม โอกาสการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันมากขึ้นถึง 4-10 เท่า ^(6, 7)

ยาวอร์ฟาริน(Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเกร็ดเลือด (anticoagulant) ที่ใช้กันมานานมากกว่า 60 ปี และใช้อย่างแพร่หลายทั้งสำหรับ valvular และ nonvalvular atrial fibrillation. Warfarin เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนโครงสร้างที่ตับ และไปยับยั้งกระบวนการสร้าง vitamin K dependent coagulation factors ได้แก่ factor II, VII, IX, X โดยจะยับยั้งกระบวนการ Cyclic interconversion และยับยั้ง vitamin K epoxide reductase ทำให้ลด active form ของ vitamin K นอกจากนี้ยังจำกัดกระบวนการ Vitamin K dependent carboxylation เป็นการเติม Carboxyl group ให้กับ Protein C และ Protein S มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด และทำให้ค่า International normalized ratio (INR) สูงขึ้น ทั้งนี้ระดับยาที่เหมาะสมในการรักษา (therapeutic range) มีช่วงค่าที่ค่อนข้างแคบ และมี Bioavailability ที่สูง มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่สามารถทำนายได้ การตอบสนองต่อยาของแต่ละคนมีความแตกต่างกัน รวมทั้งยาอื่นๆ,อาหาร, การดื่มแอลกอฮอล์ การออกกำลังกาย สภาวะโรคร่วมเช่น โรคตับ การขาดสารอาหาร ภาวะไข้ เป็นต้น ปัจจัยทางพันธุกรรม และ ปัจจัยอื่นๆหลายอย่างที่มีผลต่อระดับยาทั้งสิ้น ระดับ INR ที่มีค่าสูง ทำให้เพิ่มโอกาสเลือดออกผิดปกติมากขึ้น ⁽⁸⁾ การ

ปรับยาและเป้าหมายของระดับยาซึ่งดูจากค่า INR ก็มีค่าที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม กล่าวคือตามที่ 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation และ 2012 Focus update of the ESC Guidelines for management of Atrial fibrillation แนะนำ ใน mechanical prosthetic valve ชนิด mitral prosthetic valve มีเป้าหมายค่า INR ในช่วง 2.5-3.5 ส่วน aortic prosthetic valve และ mitral stenosis มีเป้าหมายค่า INR ในช่วงที่ต่ำกว่า คือ 2.0-3.0 ซึ่งเป็นช่วงเป้าหมายเดียวกับกลุ่ม nonvalvular atrial fibrillation^(3, 4) ซึ่งเป็นข้อมูลจากผลการศึกษาในประชากรอเมริกาและยุโรป

ทั้งนี้ได้มีการศึกษาในเอเชียหลายการศึกษาเพื่อหาค่า INR ที่เหมาะสมที่สามารถป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันได้และมีภาวะเลือดออกแทรกซ้อนที่ต่ำ ซึ่งเป็นค่าที่ต่ำกว่าค่า INR ที่แนวทางเวชปฏิบัติแนะนำ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นเพื่อหาค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วย valvular atrial fibrillation ด้วย ผลการศึกษาออกมาในแนวทางเดียวกันคือแม้ในกลุ่ม valvular atrial fibrillation ก็ยังพบว่าค่า INR ที่เหมาะสม มีค่าที่ต่ำกว่าค่าที่แนวทางปฏิบัติแนะนำ⁽⁹⁾

การศึกษาในประเทศไทยที่ทำการศึกษาค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation ก็เป็นไปในแนวทางเดียวกันคือมีค่าระดับ INR ที่ต่ำกว่าค่าที่แนวทางปฏิบัติแนะนำเช่นกัน⁽¹⁰⁾ โรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นไม่ตรัสติบ (Rheumatic mitral stenosis) นั้นเป็นโรคที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญในเวชปฏิบัติในประเทศไทย เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้มากขึ้นและมากกว่ากลุ่ม Nonvalvular atrial fibrillation แม้คำแนะนำในการปรับค่า INR คือ 2.0-3.0 เหมือนกันตาม Guideline ของอเมริกาและยุโรป แต่ยังไม่มีการศึกษาค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี Rheumatic mitral stenosis ร่วมด้วย. การศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายที่จะทำการศึกษาค่า INR ที่เหมาะสมในภาวะ atrial fibrillation ที่มี rheumatic mitral stenosis ร่วมในคนไทย

1.2 คำถามงานวิจัย (Research question)

คำถามหลัก(Primary research question)

ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินคือค่าในช่วงใด

คำถามรอง (Secondary research question)

ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบที่ความรุนแรงของการตีบระดับต่างๆ ร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน คือค่าในช่วงใด

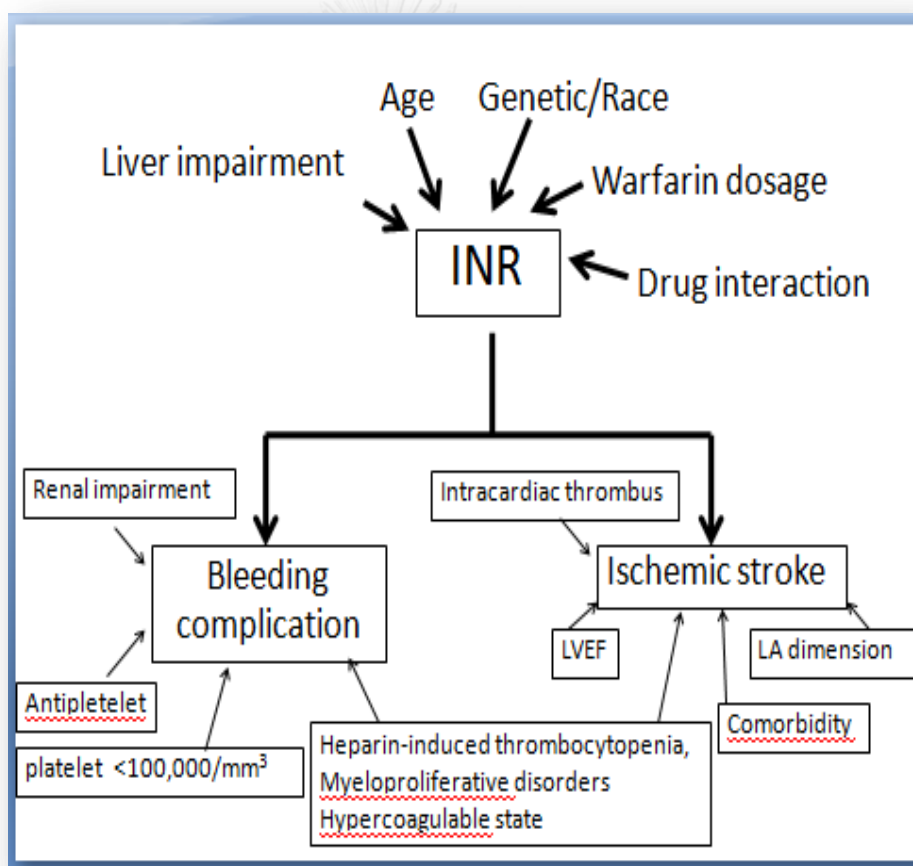
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

- เพื่อหาช่วงระดับค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน ซึ่งเป็นช่วงระดับที่น้อยที่สุดที่จะเกิดอัตราอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดสมองตีบที่ต่ำ และเป็นช่วงระดับที่มากที่สุดที่จะเกิดอัตราอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกง่ายที่ต่ำ
- เพื่อหาช่วงระดับค่าการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบที่มีความรุนแรงของการตีบที่ระดับต่างๆกัน ร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน

1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- การตรวจค่า INR ในการเก็บข้อมูลการวิจัย รวมทั้งช่วงที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออก เป็นผลเลือดที่ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการของ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หรือจากต่างโรงพยาบาล หรือจากห้องตรวจปฏิบัติการที่ เชื่อถือได้ ซึ่งถือว่ามีค่าความแปรปรวนแตกต่างกันน้อย ในแต่ละช่วงเวลาและ ห้องปฏิบัติการ

1.5 กรอบแนวความคิด (Conceptual framework)



รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิด (Conceptual framework)

1.6 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- สืบค้นชื่อและ Hospital number ผู้ป่วย Atrial fibrillation และ Rheumatic mitral stenosis จากรหัส โรค (ICD10) จากศูนย์เวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลจาลงกรณ์ โดยเป็นผู้ป่วยที่มาตรวจรักษา ตั้งแต่ เดือนมกราคม 2553 ถึง เดือนธันวาคม 2558 ทั้งการวินิจฉัยโรคหลักและโรคร่วม
- สืบค้นชื่อและ Hospital number ผู้ป่วย Rheumatic mitral stenosis จาก โปรแกรม Xcelera ที่เป็นฐานข้อมูลผลตรวจ Echocardiogram ผู้ป่วยในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
- สืบค้นเวชระเบียนจากรายชื่อและ Hospital number ผู้ป่วย เพื่อบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ที่ เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกของ Inclusion criteria และ Exclusion criteria
- เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ทุกค่า INR ในการมาตรวจติดตามทุกครั้ง ข้อมูลเพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, ประวัติภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ข้อมูลผลตรวจ Echocardiogram, severity of mitral stenosis, valve area, valvular disease อื่นๆร่วม, Left Ventricular Ejection Fraction, Left Atrium dimension, Intracardiac thrombus ทั้ง Left atrial thrombus และ Left ventricular thrombus, ข้อมูล การใช้ยาออร์ฟาริน ขนาดยาต่อสัปดาห์, จำนวนวันการใช้ยาต่อสัปดาห์, การใช้ยา Antiplatelet ร่วม, โรคร่วม ผลเลือดและยาอื่นๆที่ได้รับ, ข้อมูลเรื่อง Ischemic stroke, bleeding complication, ช่วงค่า INR ขณะเกิด event
- รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ทุกค่า INR ในการมาตรวจติดตาม โดยนำมาคำนวณเวลาที่ผู้ป่วย อยู่ในแต่ละกลุ่ม INR (Time each patient stayed in each INR group) และเพื่อ คำนวณหา incident density ของการเกิด Ischemic stroke และ bleeding event.
- วิเคราะห์ผล หาค่า INR ที่เหมาะสมโดยเป็นค่า INR ที่น้อยที่สุดที่เกิด incident density ของการเกิด ischemic stroke ที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหาค่า INR ที่มากที่สุดที่เกิด incident density ของการเกิด bleeding ทั้ง major bleeding และ minor bleeding ที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

งานวิจัยนี้จะทำการขออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม ในการทำการวิจัย โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยจากเวชระเบียน ซึ่งไม่มีการทำหัตถการกับผู้ป่วย ไม่มีผลต่อการรักษาหรือปรับยาในระหว่างการวิจัย หากไม่มีข้อมูลค่า INR ในเวชระเบียนแต่มีการส่งตรวจจากห้องปฏิบัติการที่อื่น จะทำการติดต่อผู้ป่วย และขอผลการตรวจนั้นโดยมีการขออนุญาตและยินยอมจากผู้ป่วย ทั้งนี้ข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยทุกรายจะถูกเก็บเป็นความลับและไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้ป่วย เพื่อเป็นไปตามหลักสิทธิของผู้ป่วย การวิจัยนี้คาดว่าจะเกิดประโยชน์โดยรวมแก่ผู้ป่วยในด้านของการเลือกปรับระดับ INR ให้เหมาะสมกับแต่ละกลุ่มผู้ป่วยคนไทยในอนาคต

1. หลักความเคารพบุคคล (Respect for person) โดยมีการอธิบายหลักการ วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์และความเสี่ยงที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ซักถามข้อสงสัย จึงขอความยินยอมจากผู้ป่วยให้ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย เว้นเสียแต่ผู้ป่วยไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง เนื่องจากสูงอายุ ทุกผลภาพจะให้ผู้แทนหรือผู้ดูแลให้ความยินยอมแทน ในการเข้าร่วมการวิจัยและการให้ข้อมูลการรักษาหากไม่มีข้อมูลค่า INR และผลการรักษาในเวชระเบียนแต่มีการส่งตรวจจากห้องปฏิบัติการที่อื่น
2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/ nonmaleficence) การวิจัยนี้ไม่มีผลต่อการปรับการรักษาของแพทย์ที่ทำการรักษาหลักของผู้ป่วย ไม่มีผลกระทบต่อระดับค่าเลือดหรือยา จึงไม่เกิดโทษใดๆต่อผู้ป่วย และการศึกษาครั้งนี้คาดว่าจะเกิดประโยชน์โดยรวมแก่ผู้ป่วยในด้านของการเลือกปรับระดับ INR ให้เหมาะสมกับแต่ละกลุ่มผู้ป่วยคนไทยในอนาคต
3. หลักความยุติธรรม (Justice) มีหลักการเลือกผู้ป่วยโดยสืบค้นชื่อผู้ป่วย Atrial fibrillation และ Rheumatic mitral stenosis จากรหัส โรค (ICD10) จากศูนย์เวชระเบียนผู้ป่วยโดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกคน ด้วยหลักการตัดเข้า และตัดออกที่ชัดเจน

1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

- การศึกษานี้เป็นการศึกษา Retrospective study มีการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนที่มีการบันทึกไว้ รวมทั้งค่า INR และผลเลือดจากข้อมูลของห้องปฏิบัติการ ทำให้อาจเก็บข้อมูลได้ไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ได้
- ข้อจำกัดของการวิจัยนี้ คือ การที่ไม่สามารถติดตามค่า INR ได้ครบถ้วน ทั้งจากการที่มีบันทึกเวชระเบียนไม่ครบถ้วน หรือไม่ได้ส่งตรวจค่า INR ขณะที่เกิด Ischemic stroke หรือ Bleeding event รวมทั้งการส่งตรวจค่า INR จากห้องปฏิบัติการที่อื่นและไม่สามารถตามผลได้
- การเกิด ischemic stroke และ bleeding complication ที่โรงพยาบาลอื่นที่ไม่มีบันทึกข้อมูลใน OPD card ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งนี้ การแก้ไขคือ การขอประวัติการรักษาผู้ป่วยย้อนหลัง จากโรงพยาบาลอื่นที่ทำการรักษาผู้ป่วยขณะนั้น โดยติดต่อผู้ป่วยเพื่อให้ข้อมูลการวิจัย และขอความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยเพื่อขอประวัติการรักษาในส่วนที่ขาดไป
- หากมีปัญหาไม่มีข้อมูลค่า INR ในเวชระเบียน แก้โดยหากเป็นการส่งตรวจค่า INR จากห้องปฏิบัติการที่อื่นหรือโรงพยาบาลแห่งอื่น จะทำการติดต่อผู้ป่วยเพื่อให้ข้อมูลการวิจัย และขอความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยเพื่อขอประวัติการรักษาในส่วนที่ขาดไป
- ขอประวัติเพื่อหาค่า INR นั้น หากไม่สามารถติดตามค่า INR ได้จะต้อง Exclude ผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ค่า INR ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวั ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน จะทำให้สามารถป้องกันการเกิด Ischemic stroke และลด bleeding complication ได้มากขึ้น

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Atrial fibrillation เป็นภาวะที่มีการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ เป็นลักษณะเต้นจังหวะไม่สม่ำเสมอและเร็ว (Irregularity, tachycardia) อาจเป็นช่วงเวลาสั้นๆหรือเป็นตลอดเวลา การเต้นผิดจังหวะแบบไม่สม่ำเสมอนี้อาจก่อให้เกิดอาการได้ แต่ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการเลยก็ได้ การที่หัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะแบบไม่สม่ำเสมอนั้นอาจทำให้มีความรู้สึกใจสั่น (Palpitation) และ แน่นหน้าอก (chest discomfort) ได้ ผลของการที่หัวใจเต้นเร็วและผิดจังหวะมีผลทำให้ผลการสูบฉีดเลือดของหัวใจต่อนาที (cardiac output) ลดต่ำลง และอาจส่งเลือดเพื่อนำ oxygen ไปให้อวัยวะปลายทางได้ไม่เพียงพอ ทำให้มีอาการ Low perfusion อาการที่มักพบได้บ่อยคือ หายใจถี่หายใจไม่สะดวก (shortness of breath), มึนงง (dizziness), เวียนศีรษะ (light-headedness) หรืออาจหน้ามืดใกล้หมดสติ (Faint) ส่วนการหมดสติ (Syncope) พบได้น้อย การมีอัตราการเต้นหัวใจที่เร็ว (Tachycardia) มีนิยามว่า เป็นอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างซ้ายที่มากกว่า 100 ครั้งต่อนาที โดยการที่มี Tachycardia ร่วมกับการเต้นที่ผิดจังหวะ ทำให้ความดันโลหิตไม่สม่ำเสมอ ยากต่อการวัดความดันระหว่างแต่ละชีพจร (difficult to measure as the beat-by-beat variability) ยิ่งอัตราการเต้นของหัวใจที่เร็วมาก ส่งผลให้มีภาวะ low cardiac output ที่ทำให้ low perfusion นั้นอาจทำให้มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตและอวัยวะต่างๆได้ เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart failure) มีภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory distress) จากการมีน้ำท่วมปอด (Pulmonary congestion)⁽¹¹⁾

Atrial fibrillation พบได้ทั้งในภาวะความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ (Structural heart) หรือไม่ความผิดปกติอื่นของหัวใจเลยก็ได้ Structural heart ที่มีผลต่อการเกิด Atrial fibrillation เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงที่มีผลต่อหัวใจ (Hypertensive heart disease) และความผิดปกติของลิ้นหัวใจ เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Atrial fibrillation ได้บ่อย ความผิดปกติของลิ้นหัวใจ เช่น ลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (mitral stenosis) ซึ่งสาเหตุหลักของลิ้นหัวใจไมตรัลตีบคือ การเกิดหัวใจรูมาติก ที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ความผิดปกติของลิ้นหัวใจแบบอื่นๆที่พบได้ เช่น ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว (Mitral regurgitation), ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วแบบโพล์แลบ (Mitral valve prolapse), การมีหัวใจห้องล่างซ้ายที่โต (Left atrial enlargement), การมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนา (Hypertrophic cardiomyopathy หรือ HCM), เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (Pericarditis), มีหัวใจพิการแต่กำเนิด (Congenital heart disease), และการเคยได้รับการผ่าตัดหัวใจมาก่อน นอกจากภาวะจากหัวใจเอง ยังมีภาวะอื่นที่อาจเป็นเหตุให้เกิด Atrial fibrillation ได้ เช่น โรคทางเดินหายใจ ทั้งปอดอักเสบ (Pneumonia), ภาวะถุงลมโป่งพอง (Chronic obstructive pulmonary disease หรือ COPD),

เส้นเลือดแดงปอดอุดตัน (Pulmonary embolism), การหยุดหายใจตอนหลับกลางคืน (Obstructive sleep apnea หรือ OSA), การมีภาวะอ้วนก็เป็นความเสี่ยงให้เกิด Atrial fibrillation ได้, ไทรอยด์เป็นพิษ (Hyperthyroidism) หรือกึ่งเป็นพิษ (Subclinical hyperthyroidism) การดื่มกาแฟหรือสารประกอบคาเฟอีน แอลกอฮอล์ เป็นต้น⁽¹¹⁾

พยาธิสรีระวิทยาของการเกิด Atrial fibrillation เริ่มแรกเกิดจากการมีพังผืด fibrosis ในหัวใจห้องบนซ้าย (Left atrium) ซึ่งอาจเกิดจากการมีการอักเสบ (Inflammation) และการขยายใหญ่ขึ้นของ หัวใจห้องบนซ้าย การที่หัวใจห้องบนซ้ายขยายใหญ่อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจที่ทำให้เกิดความดันสูงต่อหัวใจห้องบนซ้าย ตัวอย่างเช่น ลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ, ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว, ลิ้นหัวใจไตรคัสปิดรั่ว (Tricuspid regurgitation), ความดันโลหิตสูงที่มีผลต่อหัวใจ (Hypertensive heart disease), ภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart failure), การมีการอักเสบต่างๆสามารถทำให้เกิด Fibrosis ในหัวใจห้องบนได้ เช่น Sarcoidosis, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Autoimmune disease)

เมื่อเกิดการขยายใหญ่ของหัวใจห้องบนซ้าย ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบ Renin aldosterone angiotensin system (RAAS) และเกิดการเพิ่ม matrix metalloproteinases และ disintegrin ทำให้เกิด Atrial remodeling มีการลดลงของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้าย และเกิด fibrosis ซึ่งกระบวนการเกิดนั้นค่อยๆใช้ระยะเวลา ทั้งนี้การเกิด fibrosis นอกจากมีผลกับกล้ามเนื้อของหัวใจห้องบนซ้ายแล้วยังมีผลต่อ SA node และ Atrioventricular node อีกด้วย ซึ่ง SA node และ Atrioventricular node เป็นกลุ่มเซลล์ที่สามารถก่อกำเนิดกระแสไฟฟ้าได้เอง เป็นแหล่งกำเนิดไฟฟ้าหัวใจ จึงมีผลให้เกิด โรค Sinus node dysfunction และ Sick sinus syndrome ได้ การเกิด Atrial fibrillation ระยะยาว สัมพันธ์กับการมีระยะเวลาฟื้นตัวของ Sinus node (Sinus node recovery time) ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในโรค Sinus node dysfunction

มีหลาย ทฤษฎีที่พยายามอธิบายกลไกการเกิด Atrial fibrillation หนึ่งคือการเกิด Premature atrial ectopic (PAC) ซึ่งอาจมาจากเส้นเลือดดำปอด (pulmonary vein) มาแทรกกระแสไฟฟ้าปกติที่สม่ำเสมอจาก Sinus node ทำให้เกิดการเต้นที่ผิดจังหวะ PAC อาจเป็น Automatic foci ส่วนมากจาก pulmonary vein หรืออาจมาจาก reentrant electrical spiral waves (rotors) ในตำแหน่งใกล้ๆหัวใจห้องบนซ้ายหรือหัวใจห้องบนขวา อัตราการเกิด Atrial fibrillation เป็นจังหวะที่ไม่สม่ำเสมอด้วยอัตราที่เร็วมาก Atrial rate อาจถึง 500 ครั้งต่อนาที ลักษณะคลื่นจึงเป็นแบบไม่สม่ำเสมอที่มีความเร็วสูง ไม่มีลักษณะ P wave ที่เกิดจากการ Depolarization และ Repolarization ของหัวใจห้องบน เรียกว่า Fibrillation wave ซึ่งแตกต่างกับ Atrial Flutter ที่มีลักษณะคลื่นเป็นฟันเลื่อย (Saw tooth appearance) และมีอัตราเต้นของ

หัวใจห้องบนซ้ายประมาณ 300 ครั้งต่อนาที Atrial fibrillation แม้ว่าจะมีอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนเร็วมากแต่อัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างซ้ายกลับไม่ได้เร็วเท่ากัน จะมีการลดอัตราการเต้นของหัวใจลงเมื่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจผ่าน Atrioventricular node แต่ด้วยอัตราการเต้นที่ยังเร็วและไม่สม่ำเสมอก็มีผลต่อ Cardiac output ได้⁽¹²⁾

คลื่นไฟฟ้าหัวใจของ Atrial fibrillation ลักษณะคลื่นเป็นแบบไม่สม่ำเสมอที่มีความเร็วสูง ไม่มีลักษณะ P wave ที่เกิดจากการ Depolarization และ Repolarization ของหัวใจห้องบน มีความไม่สม่ำเสมอของ R-R interval จากการที่ไฟฟ้าที่นำลงมาผ่าน Atrioventricular node มาที่หัวใจห้องล่างไม่สม่ำเสมอ ลักษณะ QRS complex เป็นตัวแคบ น้อยกว่า 120 msec ในการตรวจประเมิน Atrial fibrillation ใช้การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography หรือ EKG) ในการตรวจผู้ป่วยที่เป็น Atrial fibrillation ที่เป็นชั่วคราวอาจไม่พบ Atrial fibrillation ได้ อาจต้องใช้การตรวจต่อเนื่องที่นานขึ้น เช่น Holter monitoring หรืออุปกรณ์สำหรับตรวจระยะยาว Implantable Loop recorder จะทำให้ตรวจพบ Atrial fibrillation ได้มากขึ้น⁽¹³⁾

การตรวจคลื่นสะท้อนเสียงหัวใจ (Echocardiography)

การตรวจด้วย Echocardiography ทางหน้าอก (Transthoracic echocardiogram หรือ TTE) เป็นการตรวจที่ noninvasive สามารถช่วยร่วมวินิจฉัย Atrial fibrillation ได้และให้ข้อมูลของความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจได้มากขึ้น เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจ Atrial fibrillation อย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติ นอกจากนี้ยังช่วยแยกว่าเป็น Atrial fibrillation ที่มีหรือไม่มี ความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจหรือไม่ การตรวจพบหัวใจห้องบนซ้ายและหัวใจห้องบนขวาโตพบความสัมพันธ์กับการเกิด Atrial fibrillation ได้สูง ซึ่งเป็นลักษณะที่อาจเกิด Atrial fibrillation มาระยะเวลานาน นอกจากนี้ยังช่วยในการวินิจฉัยความผิดปกติอื่นๆที่อาจเป็นสาเหตุ เหตุร่วมหรือเป็นภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น การบีบตัวของผนังกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (Regional wall motion abnormality), ลักษณะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease), การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายต่ำ (Impaired left ventricular systolic function), การมีกล้ามเนื้อหัวใจหนา, การคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (Diastolic dysfunction), ลิ้นหัวใจผิดปกติ ทั้งลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ, ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว, การพบก้อนลิ่มเลือดในห้องหัวใจบนซ้าย เป็นต้น

การตรวจคลื่นสะท้อนเสียงหัวใจทางหลอดอาหาร (Transesophageal echocardiogram) เป็นการตรวจที่มีความ Invasive มากขึ้นแต่ให้รายละเอียดการดูลิ่มเลือด (thrombus) ในหัวใจห้อง

บนซ้ายหรือ Left atrial appendage ได้ดีมากกว่าการดูด้วย Transthoracic echocardiogram การดู thrombus มีประโยชน์ในการทำ Cardioversion เป็นอย่างมาก⁽¹⁴⁾

Atrial Fibrillation Classification

การแบ่งชนิดของ Atrial fibrillation ตาม 2014 American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) released updated guidelines for the management of patients with atrial fibrillation (AF).

- Paroxysmal AF: มีช่วงเวลาการเกิด Atrial fibrillation เป็นช่วงๆและหายกลับเป็น Sinus rhythm ได้ด้วยการรักษาหรือเกิดตัวเอง ภายใน 7 วัน อาจเกิด Atrial fibrillation ได้เองใหม่ซ้ำๆบ่อยๆได้
- Persistent AF: เป็นการเกิด Atrial fibrillation ที่มีระยะเวลาเป็นนานมากกว่า 7 วันและไม่กลับเป็น Sinus rhythm เองได้
- Long-standing persistent AF: เป็นการเกิด Atrial fibrillation ที่มีระยะเวลาเป็นนานมากกว่า 12 เดือน
- Permanent AF: เป็นการเกิด Atrial fibrillation ที่นาน โดยแพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้ป่วยได้มีความตกลงกันในการไม่พยายามให้ rhythm กลับมาเป็น sinus rhythm อีก ทั้งนี้อาจไม่สามารถทำให้กลับมาเป็น sinus rhythm อีกได้แล้วโดยการประเมินด้วยการตรวจและอาการต่างๆ
- Nonvalvular AF: เป็น Atrial fibrillation ที่ไม่มีความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจร่วม คือ การมีลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีบ, การได้รับการรักษาเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบ Mechanical prosthetic heart valve
- Valvular AF: เป็น Atrial fibrillation ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจดังนี้ คือ ลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีบ, การได้รับการรักษาเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบ Mechanical prosthetic heart valve ทั้งที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติก หรือลิ้นหัวใจไม่ตรัส^(4, 15)

การมีลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีบร่วมกับการเกิด Atrial fibrillation นั้น เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันมากขึ้นกว่าผู้ที่เป็น Nonvalvular atrial fibrillation เนื่องจากการที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีบ ทำให้เกิดการไหลเวียนเลือดผ่านจากหัวใจห้องบนซ้ายไปหัวใจห้องล่างซ้ายได้ยากและช้า เกิดเลือดที่คั่งค้างในหัวใจห้องบนซ้าย การเคลื่อนผ่านของเลือดที่ช้าทำให้เกิดลิ่มเลือด (Thrombosis) ขึ้นได้ ส่วนการมีลิ้นหัวใจอื่นผิดปกติ เช่น ลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่ว (mitral regurgitation หรือ MR), ลิ้น

หัวใจเอออร์ติกตีบ (Aortic stenosis หรือ AS), หรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว (Aortic insufficiency / Aortic regurgitation หรือ AR) ไม่เกิดปรากฏการณ์การเคลื่อนของเลือดจากหัวใจห้องบนซ้ายไปหัวใจห้องล่างซ้ายที่ช้าแบบการมีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ จึงไม่เพิ่มโอกาสการเกิด Thrombus แบบลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ ส่วนการมี Mechanical prosthetic valve เพิ่มโอกาสการเกิด thrombosis มากขึ้นเช่นกัน การมี Valvular atrial fibrillation ไม่ได้เป็นการแสดงความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจที่เป็นสาเหตุให้เกิดการเต้นผิดจังหวะไม่สม่ำเสมอของ Atrial fibrillation แต่เป็นการแสดงถึงโอกาสการเกิดลิ่มเลือดและหลอดเลือดแดงอุดตันที่มากขึ้น⁽¹⁶⁾

ลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (Mitral stenosis)

ส่วนมากสาเหตุของการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลตีบเป็นผลจากการเกิดติดเชื้อรูมาติก (Rheumatic fever) มาก่อน จากการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส กรุ๊ป เอ (Streptococcus group A) และก่อให้เกิด โรคหัวใจรูมาติกตามมา เป็นโรคที่พบได้บ่อยในเอเชีย และประเทศไทย ส่วนสาเหตุอื่นที่พบได้น้อยมากเช่นการมีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบแต่กำเนิด (Congenital mitral stenosis) การเกิดหินปูนจับที่ลิ้นหัวใจไมตรัล (Calcification)

การมีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบแต่กำเนิด (Congenital Mitral Stenosis) พบได้น้อยมาก มีได้หลายรูปแบบ เช่นการฝ่อของลิ้นหัวใจไมตรัล (Hypoplasia of the mitral valve annulus), mitral valve commissural fusion, double orifice mitral valve, การหนาหรือหดสั้น (thickened / shorten chordae tendinae), และ parachute mitral valve ซึ่งจะมีลักษณะที่ chordae เกาะกับ papillary muscle ตันเดียว ความผิดปกติแต่กำเนิดอาจพบร่วมกับ Coarctation of the aorta, subvalvular aortic stenosis. การมีการตีบของหัวใจฝั่งซ้ายหลายตำแหน่ง (Multiple levels of left-sided inflow) หรือ Shone complex.⁽¹⁷⁾

สาเหตุการเกิดการตีบของลิ้นหัวใจไมตรัล เช่น การติดเชื้อ (Infective endocarditis) จากการมีก้อน Vegetation กีดขวาง สาเหตุที่อาจพบได้แต่โอกาสน้อย เช่น endomyocardial fibroelastosis, malignant carcinoid syndrome, systemic lupus erythematosus, whipple disease, fabry disease, and rheumatoid arthritis, hurler' disease, hunter's disease, amyloidosis. เป็นต้น (18, 19)

ลิ้นหัวใจไมตรัล ขนาด area of mitral valve orifice ปกติคือ 4 ถึง 6 cm². ลิ้นหัวใจไมตรัล ปกติเปิดช่วงเวลา Left ventricular diastole และเลือดจะไหลจาก Left atrium ไป Left ventricle ลิ้นไมตรัลตีบเป็นการมีขนาด Area of mitral valve orifice ที่ต่ำลงร่วมกับการมี Mean pressure gradient ที่สูงขึ้น และ Pressure half time ที่สูงขึ้น ความรุนแรงของการตีบตาม

2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline ลิ้นหัวใจไมตรัลตีบรุนแรง หรือ Severe mitral stenosis คือการมีขนาด Area of mitral valve orifice น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 cm^2 ร่วมกับการมี Mean pressure gradient มากกว่าหรือเท่ากับ 10 mmHg และ Pressure half time มากกว่าหรือเท่ากับ 150 msec . ส่วนการมีการมีขนาด Area of mitral valve orifice มากกว่า 1.5 cm^2 ร่วมกับการมี Mean pressure gradient $5-10 \text{ mmHg}$ และ Pressure half time น้อยกว่า 150 msec . เป็นลักษณะของ progressive mitral stenosis ซึ่งหากจะแบ่งเป็น mild หรือ moderate severity ตาม Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. คือ moderate severity จะมี Mean pressure gradient $5 - 10 \text{ mmHg}$ และ mild severity จะมี Mean pressure gradient น้อยกว่า 5 mmHg ดังแสดงในตารางที่ 1

classification of mitral stenosis severity ^(4, 14)			
	Progressive mitral stenosis		Severe
	Mild	Moderate	Severe
Mean gradient (mmHg)	<5	5-10	≥ 10
Valve area (cm^2)	>1.5	>1.5	≤ 1.5
Diastolic pressure half time	<150 ms	<150 ms	$\geq 150 \text{ ms}$

ตารางที่ 1 ตารางแสดง Severity ของ Mitral stenosis

ลักษณะของ Rheumatic mitral stenosis จะพบลักษณะของ Rheumatic valve change ร่วมกับ commissural fusion และ Diastolic doming ของ mitral leaflet, shortening of chordate, fusion and thickening of leaflet, เมื่อเป็นนานขึ้นจะมี calcification ร่วมด้วย ซึ่งตรวจพบได้จากการทำ Echocardiogram ⁽¹⁴⁾

กลไกการเกิด Thrombus formation

ในผู้ป่วย Atrial fibrillation เนื่องจากการเต้นของหัวใจห้องบนซ้ายที่เร็วมากและไม่สม่ำเสมอ เป็นลักษณะสั้นพลิ้ว ทำให้ขาดการบีบตัว (Atrial click หรือ Atrial contraction) ทำให้เกิดการไหลของเลือดที่ช้าในหัวใจห้องบนซ้ายและ Left atrial appendage ซึ่งเป็นปัจจัยให้เกิด ลิ่มเลือดหรือ Thrombus ได้ทั้งใน หัวใจห้องบนซ้าย และ Left atrial appendage Thrombus นี้สามารถหลุดลอยไปตามระบบไหลเวียนโลหิตไปตามหลอดเลือดแดงและอุดตันได้ ทำให้เกิดการขาดเลือดตามอวัยวะต่างๆ ที่สำคัญคือที่สมอง เกิด Ischemic stroke ได้ การมีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมด้วย ยิ่งเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยนี้มากขึ้น 4 – 10 เท่า แต่การมีลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วแม้จะมีผลทำให้หัวใจห้องซ้ายบนโตแต่กลับเป็นปัจจัยลดการเกิด Thrombus เนื่องจากไม่ก่อให้เกิดการไหลช้าของเลือดในหัวใจห้องบนซ้าย

หลักการสำคัญในการรักษาผู้ป่วย Atrial fibrillation คือ การป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน และการควบคุมการเต้นของหัวใจ คือควบคุมอัตราเร็วการเต้นหรือควบคุมจังหวะการเต้น ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยในการเลือกการรักษา แต่การรักษาที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้มีเพียงการป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตันเท่านั้น ยาหลักที่สามารถป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันได้คือ ยาละลายลิ่มเลือด (Anticoagulant)

ยาละลายลิ่มเลือด (Anticoagulant)

ยาละลายลิ่มเลือดสามารถลดโอกาสการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตัน ป้องกันหลอดเลือดสมองอุดตันได้ ซึ่งหลักการเลือกใช้ยาทั้งชนิดของยา ขนาดยาและระดับยา แตกต่างกันไปตามชนิดของ Atrial fibrillation ทั้งนี้แม้จะลดการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันได้แต่ยา Anticoagulant เองก็เพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกผิดปกติมากขึ้นเช่นกัน

ใน Nonvalvular atrial fibrillation เลือกการรักษาด้วย Anticoagulant โดยพิจารณาจาก CHADS₂-VASC risk score และสามารถเลือกใช้ Anticoagulant ได้ทั้ง Vitamin K antagonist คือ ยาวอร์ฟาริน (Warfarin) หรือยา Non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) เช่น dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, และ apixaban ซึ่งยา Non-vitamin K oral anticoagulant มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน เท่ากับหรือดีกว่า ยาวอร์ฟาริน โอกาสการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า การบริหารจัดการยาอย่างง่ายกว่า เนื่องจากยาวอร์ฟารินมี Therapeutic range ที่แคบจึงต้องเจาะตรวจเลือดที่บ่อยกว่า มียาที่มีผลเป็น

Drug interaction ที่มาก รวมถึงอาหาร ผักใบเขียวด้วย แต่สำหรับ Valvular atrial fibrillation ทั้งโรคหัวใจรูมาติกที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ และ Mechanical prosthetic heart valve มีเพียงยา Anticoagulant เพียงตัวเดียวที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่สามารถป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองตีบได้คือ ยาวอร์ฟาริน^(20, 21)

ยาวอร์ฟาริน (Warfarin)

ยาวอร์ฟาริน เป็น isomers ที่ยับยั้งกระบวนการสร้าง synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors Warfarin เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนโครงสร้างที่ตับ และไปยับยั้งกระบวนการสร้าง vitamin K dependent coagulation factors ได้แก่ factor II, VII, IX, X โดยจะยับยั้งกระบวนการ Cyclic interconversion และยับยั้ง vitamin K epoxide reductase ทำให้ลด active form ของ vitamin K นอกจากนี้ยังจำกัดกระบวนการ Vitamin K dependent carboxylation เป็นการเติม Carboxyl group ให้กับ Protein C และ Protein S ขนาดของยาที่เหมาะสมที่จะทำให้ได้ระดับค่าการรักษา (Therapeutic range) ขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคล อาจเกิดจากความแตกต่างทางพันธุกรรม (genetic variation) ของ receptor, กระบวนการเผาผลาญ (Metabolism) ของ cytochrome P450 (CYP) system และ Drug interaction ต่างๆที่มีผลจากยาอื่น รวมทั้งอาหาร และผักใบเขียว ระดับ Therapeutic range ของยาวอร์ฟารินค่อนข้างแคบและเฉพาะในแต่ละการรักษา Atrial fibrillation ทำให้เป็นข้อจำกัดในการใช้ยานี้⁽²²⁾

ยาวอร์ฟาริน ทำให้ระดับค่าการแข็งตัวของเลือด Prothrombin time หรือ PT มีค่ามากขึ้น Prothrombin time เป็นการตรวจกลไกการห้ามเลือดที่เรียกว่า Extrinsic system และ common pathway แต่การตรวจ Prothrombin time มีวิธีการตรวจหลายวิธี แต่ละวิธีอาจมีค่าคลาดเคลื่อนกัน เพื่อที่จะให้ได้ค่ามาตรฐานเดียวกันจึงคำนวณเป็น ระดับค่า INR หรือ International normalized ratio โดยคำนวณจากค่าอัตราส่วนของ Prothrombin time ของผู้ป่วย หารด้วย Prothrombin time ของค่าควบคุม ซึ่งจะได้อัตราที่เป็นมาตรฐานไม่ว่าจะตรวจด้วยวิธีการใดก็ตาม ในการตรวจติดตามจึงใช้ค่า INR ในการตรวจเพื่อดูระดับการแข็งตัวของเลือดในการใช้ยาวอร์ฟาริน การที่ค่าการแข็งตัวของเลือดสูง มีค่า INR ที่มากกว่า 3.0 จะเพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกที่สูงมากขึ้น

ตาม 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS แนะนำ ระดับค่า INR ในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วย Nonvalvular atrial fibrillation ที่ได้รับการรักษาด้วยยาวอร์ฟาริน คือช่วง 2.0-3.0 สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Valvular atrial fibrillation ที่เป็นรูมาติก ลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ และ Mechanical prosthetic heart valve ชนิด Aortic prosthetic valve ชนิด single-tilting disc, bileaflet

แนะนำ ระดับค่า INR ในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันที่ช่วงค่า INR 2.0-3.0 เท่ากับกลุ่ม Nonvalvular atrial fibrillation. ส่วนผู้ป่วย Valvular atrial fibrillation ที่เป็น Mechanical prosthetic heart valve ชนิด Mitral prosthetic valve และ Aortic prosthetic valve ชนิด older generation aortic prosthetic valve (caged-ball) แนะนำ ระดับค่า INR ในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันที่ช่วงค่า INR 2.5-3.5 ดังตารางที่ 2 ⁽³⁾

	Target INR
Nonvalvular AF	2.0-3.0
Valvular AF with MS	2.0-3.0
Valvular AF with Aortic prosthetic valve (single-tilting disc, bileaflet)	2.0-3.0
Valvular AF with Mitral prosthetic valve and older generation aortic prosthetic valve (caged-ball)	2.5-3.5

ตารางที่ 2 ตารางแสดงช่วงค่า INR ที่แนะนำในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป การใช้ anticoagulant เพื่อป้องกันทั้ง primary prevention และ secondary prevention ในผู้ป่วย atrial fibrillation ได้ พบว่าระดับค่า INR ที่เกิดอุบัติการณ์การเกิดโรคสมองขาดเลือดและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติที่ต่ำที่สุดคือ 2.0-3.0 และระดับ INR ที่มากกว่า 3 เพิ่มอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติที่มากขึ้น ⁽²³⁾

ส่วนการศึกษาทางเอเชีย โดย J.H.S You, et al เป็นการศึกษาในประเทศจีน เป็นการศึกษา Retrospective study ตีพิมพ์ปี 2004 เพื่อหาค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ที่ใช้ยาออร์ฟาริน ทำการศึกษาในประชากรชาวจีน 491 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินตามข้อบ่งชี้จาก British Society for Haematology (BSH) และ American Colleg of Chest Physicians (ACCP) ที่ต้องการเป้าหมายค่า INR ที่ 2.0-3.0 (Moderate-intensity anticoagulant) เป็นผู้ป่วย atrial-

fibrillation (72%), deep vein thrombosis (12%), pulmonary embolism (3%), cerebrovascular accident (3%) และ rheumatic heart disease (3%). ติดตามคนไข้ไป 453 patient-year ผู้ป่วยมีระยะเวลาที่มีระดับค่า INR ที่ 2.0-3.0 เป็นจำนวน 50%ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา มีระยะเวลาที่ค่า INR น้อยกว่า 2.0 ที่ 44% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา และมีระยะเวลาที่ INR มากกว่า 3.0 ที่ 6% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา พบว่าการเกิดภาวะเลือดออก 25 คน คิดเป็น 5.5 per 100 patient-year และเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 27 คน คิดเป็น 6.0 per 100 patient-year พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคสมองอุดตันและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออก ผิดปกติที่น้อยที่สุด คือ 1.8-2.4 การศึกษานี้ได้คัดออก Exclude ในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (Mechanical valve) ซึ่งต้องได้รับ High-intensity anticoagulant (INR 2.5-3.5) ออกจากการคัดเลือก⁽²⁴⁾ แสดงให้เห็นว่า ที่เป้าหมายค่า INR ที่ 2.0-3.0 นั้น มีประชากรจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถควบคุมระดับค่าเลือดให้ได้ตามเป้าหมายได้ แต่ทั้งนี้ อุบัติการณ์การเกิดโรคสมองอุดตัน ในช่วงค่า INR ที่ต่ำกว่าที่คำแนะนำกำหนด ก็สามารถป้องกันการเกิดโรคสมองอุดตันได้ แต่ที่ระดับค่า INR ที่ต่ำกว่า 1.8 จะเพิ่มโอกาสการเกิดโรคสมองอุดตันได้มากขึ้น

อีกการศึกษาในประเทศจีน โดย Cheung et al. เป็น Retrospective study ตีพิมพ์ในปี 2005 ศึกษาในผู้ป่วย Atrial fibrillation 555 คน เพื่อดู Optimal INR การการเกิดโรคสมองอุดตัน ในประชากรจีน รวมผู้ป่วย Atrial fibrillation ทั้ง nonvalvular และ valvular atrial fibrillation ที่เป็น mitral stenosis แต่ไม่รวมผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาใส่ mechanical valve โดยแบ่งกลุ่ม INR เป็น 6 กลุ่มคือ น้อยกว่า 1.5, 1.5-1.9, 2.0-2.5, 2.6-2.9, 3.0-3.5, และมากกว่า 3.5 หาค่า incident density ของการเกิดโรคสมองอุดตัน และการเกิดภาวะเลือดออก ติดตามคนไข้ไป 893 patient-year คนไข้มีระยะเวลาที่มีระดับค่า INR ที่ 1.5-1.9 เป็นจำนวน 35% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา และมีระยะเวลาที่ค่า INR น้อยกว่า 2.6 ที่ 84.9% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา พบว่าเกิด Serious bleeding event 2.1% และการเกิดหลอดเลือดอุดตัน (thromboembolic event) 3.9% ช่วงค่า INR ที่เกิด event ทั้ง การเกิดหลอดเลือดอุดตัน และ bleeding ที่ 1.5-1.9 ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับช่วงค่า 2.0-2.5 และ 2.6-3.0 สรุปช่วงค่า INR ที่มีอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดอุดตัน และการเกิดภาวะเลือดออก ที่น้อยที่สุดคือ ช่วงค่า 1.5-3.0 ในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดอุดตัน ในประชากรชาวจีน⁽²⁵⁾

การศึกษาในประเทศเกาหลี โดย Jee Eun Chung, et al เป็น Retrospective study ตีพิมพ์ในปี 2015 ทำการศึกษาในผู้ป่วย nonvalvular atrial fibrillation ที่ได้รับการรักษาด้วยยา วอร์ฟาริน ทำการศึกษาหาค่า INR ที่เหมาะสมในประชากรเกาหลี 1014 รายในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ติดตามคนไข้ไป 2249.2 patient-year พบว่าเกิด Bleeding event 91 คน คิดเป็น 40.46 per 100 patient-year และ การเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 41 คน

คิดเป็น 18.23 per 100 patient-year โดยพบว่าภาวะแทรกซ้อนที่น้อยที่สุด ที่ค่า INR 1.9 โดยสรุปช่วงค่า INR ที่เหมาะสม คือ 1.7-2.2 การศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์ Subgroup analysis ตามปัจจัยความเสี่ยงของผู้ป่วยด้วยคือ ค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปี ขึ้นไปคือ 1.3-1.8 ค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน และได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพริน คือ 1.5-2.0 ค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำท่วมปอดร่วม คือ 1.8-2.3 ค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีประวัติ โรคสมองขาดเลือดหรือหลอดเลือดอุดตันมาก่อน คือ 1.9-2.4 ค่า INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่เข้ารับการควบคุมการจังหวะการเต้นของชีพจร คือ 1.7-2.2 ทั้งนี้พบว่าการควบคุมค่า INR ตามปัจจัยความเสี่ยงดังนี้ จะลดอุบัติการณ์การเกิดโรคสมองขาดเลือดลงได้ถึง 81%⁽²⁶⁾

ส่วนการศึกษาในประเทศไทย โดย คมสิงห์ เมธาวิกุล, วรางคณา บุญญพิสิฐ ได้ทำการศึกษาระดับ INR ที่เหมาะสมในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ได้รับยา วอร์ฟารินเพื่อป้องกันการเกิดโรคสมองขาดเลือดในประเทศไทย เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย atrial fibrillation 230 ราย เก็บข้อมูลเกี่ยวกับระดับ INR ในขณะที่โรคสมองขาดเลือดและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมจะถูกตัดออกจากการศึกษา การศึกษานี้พบว่า ระดับ INR 1.5-2.9 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือดและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติที่น้อยที่สุดในคนไทยที่เป็น atrial fibrillation ที่ได้รับยา วอร์ฟารินเพื่อป้องกันการเกิดโรคสมองขาดเลือด ระดับ INR มากกว่า 3.4 มีภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) ในขณะที่ระดับ INR 3.0-3.4 ก็เพิ่มภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติแบบ minor bleeding อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) แต่ระดับ INR <1.5 กลับพบว่าเกิดโรคสมองขาดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) โดยพบว่า INR 1.5-2.9 เกิดโรคสมองขาดเลือดและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับ INR >2.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0001$) และมีแนวโน้มต่ำกว่า INR <1.5 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.198$)⁽¹⁰⁾

ทั้งนี้จะเห็นได้ว่า หลายการศึกษาเพื่อหาค่า INR ที่เหมาะสมในประชากรเอเชีย ทั้งการศึกษาในจีน เกาหลี ญี่ปุ่น และชาวไทย เป็นไปในแนวทางเดียวกัน คือ มีค่าระดับ INR ที่ต่ำกว่าค่าที่แนวทางปฏิบัติทางอเมริกาและยุโรปกำหนด ในการป้องกันการเกิด Ischemic stroke ซึ่งอาจเป็นจากเชื้อชาติและพันธุกรรม

ส่วนการศึกษาในกลุ่ม atrial fibrillation ที่มี mitral stenosis และ mechanical prosthetic valve ร่วมซึ่งจัดเป็น valvular atrial fibrillation ในญี่ปุ่นแบบเป็นการศึกษาไปข้างหน้าในประชากรญี่ปุ่น 410 ราย เป็นผู้ป่วย mitral stenosis 274 รายและ mechanical valves 214 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีทั้ง mitral stenosis และได้รับการรักษาด้วย mechanical valve 67 ราย

ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี เพื่อศึกษาหาค่า INR ที่เหมาะสม โดยจะสังเกตได้ว่า แม้คำแนะนำสำหรับระดับ INR ในผู้ป่วยที่ได้ใส่ mechanical mitral valve คือ 2.5-3.5 แต่การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงได้รับการรักษาด้วยระดับ INR เป้าหมาย ที่ 2.0-3.0 ซึ่งผลการศึกษาพบว่า มีเพียงครั้งหนึ่งที่มีค่า INR ที่ 2.0-3.0 และค่า INR ที่เหมาะสมที่ป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยไม่เพิ่มการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง คือ INR 1.6-2.6 ส่วนระดับ INR ที่ 2.6-2.99 เป็นระดับที่เหมาะสมในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ได้ดีที่สุดใน valvular atrial fibrillation แต่ยังมีโอกาสเกิด bleeding เพิ่มมากขึ้น⁽⁹⁾

แต่ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาระดับค่า INR ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบร่วมกับภาวะ Atrial fibrillation ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินในประเทศไทยมาก่อน



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.2.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากร (Population) คือ ผู้ป่วยไทย ที่มี Rheumatic mitral stenosis ร่วมกับ atrial fibrillation ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน

ตัวอย่างประชากร (Sample population) คือ ผู้ป่วยที่มี Rheumatic mitral stenosis ร่วมกับ atrial fibrillation ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มาตรวจติดตามการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ เดือนมกราคม 2553 ถึงเดือนธันวาคม 2558

3.2.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยไทยที่เป็น rheumatic mitral stenosis ร่วมกับ atrial fibrillation ที่มารับการตรวจรักษาในช่วง เดือนมกราคม 2553 ถึงเดือนธันวาคม 2558
- มีระยะเวลาการตรวจติดตามอย่างน้อย 12 เดือน หากไม่มีการเกิด หลอดเลือดสมองอุด (Ischemic stroke) ตัน หรือ ภาวะเลือดออกแทรกซ้อน (Bleeding complication)
- อายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี
- ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน

3.2.3 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาด้วยลิ้นหัวใจเทียม (Prosthetic valve) หรือ ผ่าตัดซ่อมลิ้นหัวใจ (vale repair)
- ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน
- ผู้ที่อยู่ในโครงการวิจัยอื่นที่มีการปกปิดการรักษา.
- ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์
- มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำกว่า $100,000/\text{mm}^3$, Platelet dysfunction, Heparin induced thrombocytopenia, myeloproliferative disorder, essential thrombocythemia, chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, agnogenic myeloid metaplasia,หรือ hyperviscosity syndrome

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operation definition)

Incident density คือ อัตราอุบัติการณ์ เป็นอุบัติการณ์การพบผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย มีภาวะสมองขาดเลือดและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

Patient year คือ ปีคน เป็นระยะเวลาที่คนไข้อยู่ในการศึกษาโดยนับเป็น คน-ปี เพื่อแสดงให้เห็นถึงระยะเวลาของกลุ่มคนไข้

Optimal INR คือ ช่วงค่าการแข็งตัวของเลือดที่มี อัตราอุบัติการณ์ของ การเกิด หลอดเลือดสมองอุดตันที่ และ การเกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญ

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง และ เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

- **Target population** คือผู้ป่วย rheumatic mitral stenosis ร่วมกับ atrial fibrillation ในประเทศไทย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน

- **Sample population** คือ ผู้ป่วย rheumatic mitral stenosis ร่วมกับ atrial fibrillation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มาตรวจติดตามการรักษาในช่วง เดือน มกราคม 2553 ถึงเดือนธันวาคม 2558

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณขนาดตัวอย่างศึกษาความแตกต่างระหว่างตัวแปร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (Two independent group) โดยประมาณ Incidence ของการเกิด Ischemic stroke ในแต่ละกลุ่มช่วง INR ที่น้อยกว่า 1.50, 1.50-1.99, 2.00-2.49, 2.50-2.99, 3.00-3.49, และมากกว่า 3.50 ที่ 0.144, 0.023, 0.022, 0.011, 0 และ 0 อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้จาก Cheung et al 2005⁽²⁵⁾

$$n = \frac{\{Z_a [\sqrt{2P(1-P)}] + Z_b [\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

N = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการ

Z_a = Error type I : ค่า Z ที่ระดับความเชื่อมั่นหรือระดับนัยสำคัญ

- ระดับความเชื่อมั่น 95% หรือระดับนัยสำคัญ 0.05 มีค่า Z = 1.96

Z_b = Error type II ที่ 80% power = 0.84

P₁ = อัตราเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มที่ 1

P₂ = อัตราเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มที่ 2

โดยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่คิดว่าจะให้ค่าที่มีผลการศึกษาแตกต่างกันที่สุด จึงเลือกค่า incidence ในช่วงน้อยกว่า 1.5 และช่วงมากกว่า 3.4 คือ 0.144, 0

$$\begin{aligned} P &= P_1 + P_2 / 2 \\ &= (0.144 + 0) / 2 \\ &= 0.072 \end{aligned}$$

$$n = \frac{\{1.96 [\sqrt{2 \times 0.072(1 - 0.072)}] + 0.84 [\sqrt{0.144(1 - 0.144) + 0(1 - 0)}]\}^2}{(0.144 - 0)^2}$$

$$n = \frac{\{1.96[\sqrt{0.1336}] + 0.84[\sqrt{0.1232}]\}^2}{(0.144)^2}$$

$$n = \frac{\{1.96[0.365] + 0.84[0.351]\}^2}{(0.144)^2}$$

$$n = 49.3$$

แสดงว่าแต่ละกลุ่มจะประมาณ 49.3 ครั้งของช่วงค่าในการเจาะตรวจค่า INR

รวมทั้ง 6 กลุ่ม = 295.8 ครั้งของช่วงค่าในการเจาะตรวจค่า INR

จากการคำนวณ จะได้จำนวนครั้งของช่วงค่าในการเจาะตรวจค่า INR 296 ช่วงค่า จึงจะสามารถแสดงความแตกต่างของการเกิด Incident density ของแต่ละกลุ่ม INR ได้ หากประเมินเป็นจำนวนคนอาจประเมินว่าคนไข้ที่มาตรวจติดตามอย่างน้อยใน 12 เดือนได้รับการเจาะตรวจค่า INR อย่างนานที่สุด ทุก 3 เดือน จะมีจำนวนครั้งของช่วงค่าในการเจาะตรวจค่า INR อย่างน้อย 4 ครั้ง ดังนั้นจำนวนประชากรที่ประเมินได้จะได้ 74 คนในการตรวจติดตามอย่างน้อย 12 เดือน จึงจะสามารถแสดงความแตกต่างของการเกิด Incident density ของแต่ละกลุ่ม INR ได้

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- สืบค้นชื่อและ Hospital number ผู้ป่วย Atrial fibrillation และ Rheumatic mitral stenosis จากรหัส โรค (ICD10) จากศูนย์เวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาล จาลงกรณ์ โดยเป็นผู้ป่วยที่มาตรวจรักษา ตั้งแต่ เดือนมกราคม 2553 ถึง เดือน ธันวาคม 2558 ทั้งการวินิจฉัยโรคหลักและโรคร่วม
- สืบค้นชื่อและ Hospital number ผู้ป่วย Rheumatic mitral stenosis จาก โปรแกรม Xcelera ที่เป็นฐานข้อมูลผลตรวจ Echocardiogram ผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- สืบค้นเวชระเบียนจากรายชื่อและ Hospital number ผู้ป่วย เพื่อบันทึกข้อมูล ผู้ป่วย ที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกของ Inclusion criteria และ Exclusion criteria

- เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ทุกค่า INR ในการมาตรวจติดตามในช่วงเวลาตั้งแต่ เดือน มกราคม 2553 ถึง เดือนธันวาคม 2558 ข้อมูลเพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, ประวัติภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ข้อมูลผลตรวจ Echocardiogram, severity of mitral stenosis, valve area, valvular disease อื่นๆร่วม, LVEF, LA dimension, Intracardiac thrombus, โรคร่วมและยาที่ได้รับ, ข้อมูลการใช้ยาออร์พาริน, การใช้ยา Antiplatelet ร่วม, ข้อมูลเรื่องหลอดเลือดสมองอุดตัน และ ภาวะเลือดออกแทรกซ้อน.
- รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ทุกค่า INR ในการมาตรวจติดตามในช่วงเวลาตั้งแต่ เดือน มกราคม 2553 ถึง เดือนธันวาคม 2558 โดยนำมาคำนวณเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในแต่ละกลุ่ม INR (Time each patient stayed in each INR group) และเพื่อหา incident density
- วิเคราะห์ผล หาช่วงค่า INR ที่เหมาะสมโดยเป็นค่า INR ที่น้อยที่สุดที่เกิด incident density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหา ค่า INR ที่มากที่สุดที่เกิด incident density ของการเกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อน ทั้งภาวะเลือดออกแทรกซ้อนชนิดรุนแรง ไม่รุนแรง และรวมทุกภาวะเลือดออกแทรกซ้อนที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

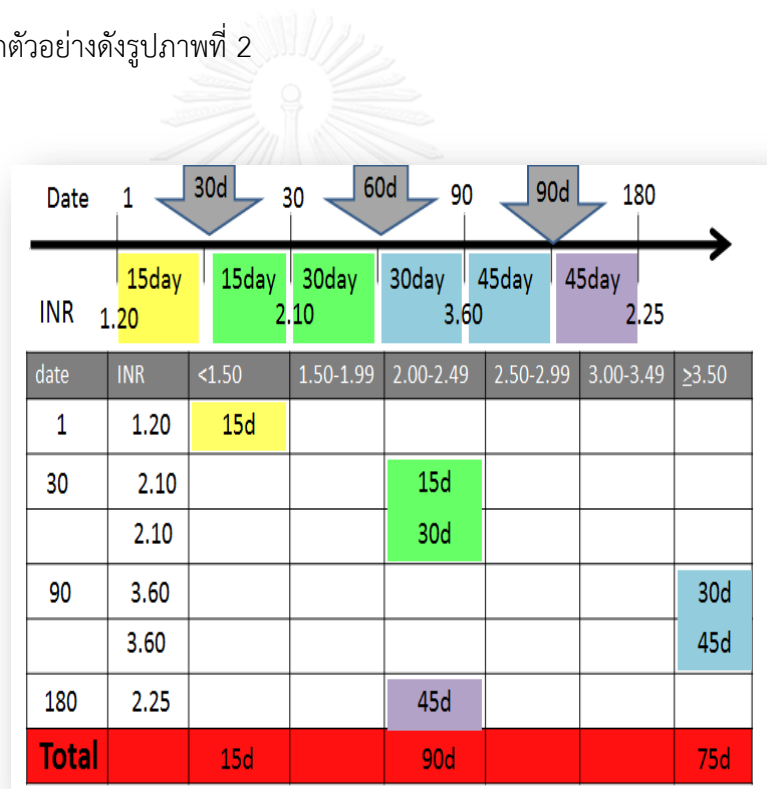
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

- เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน และผลเลือดจากข้อมูลห้องปฏิบัติการโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล หากเป็นข้อมูลผลเลือดจากห้องปฏิบัติการอื่นนอกโรงพยาบาล และไม่มีข้อมูลในเวชระเบียน จะทำการขอผลการรักษานั้น โดยผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล คือผู้ดำเนินการวิจัย
- ผู้ป่วย atrial fibrillation ที่เข้าร่วมการวิจัย ต้องได้รับการวินิจฉัย atrial fibrillation จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12-lead ECG หรือ ECG tracing จาก ambulatory ECG monitoring หรือ Intracardiac recording ที่ได้จาก cardiovascular implantable electronic devices

- ผู้ป่วย atrial fibrillation ที่เข้าร่วมการวิจัยได้รับการวินิจฉัย atrial fibrillation ทั้งชนิด paroxysmal, persistent และ permanent atrial fibrillation.
- ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัย rheumatic mitral stenosis จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (Echocardiogram) โดยพบลักษณะ Rheumatic valve change ร่วมกับ commissural fusion และหรือ diastolic doming of mitral leaflets. ร่วมกับขนาด MVA น้อยกว่า 4cm^2 เป็น rheumatic mitral stenosis ที่มี severity ตั้งแต่ mild, moderate, severe stenosis ไม่ว่าจะมีความรุนแรงของโรคอื่น ผิดปกติร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม และไม่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic valve) หรือซ่อมลิ้นหัวใจ (valve repair)
- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย rheumatic mitral stenosis จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (Echocardiogram) ซึ่งเก็บข้อมูลผลตรวจที่ใกล้กับช่วงเวลาการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน มากที่สุด หรือเป็นผลตรวจล่าสุดหากไม่มีการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน
- การวินิจฉัย หลอดเลือดสมองอุดตัน คือ มีประวัติความผิดปกติทางระบบประสาทเฉียบพลัน (sudden focal neurological deficit) ร่วมกับการตรวจร่างกาย และการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT Brain) หรือเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI Brain) ที่ให้การวินิจฉัย หลอดเลือดสมองอุดตัน และไม่มีพยาธิสภาพอื่นในสมองที่ทำให้เกิดความผิดปกตินั้น ทั้งที่มีอาการคงอยู่นานกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมง หรือน้อยกว่า 24 ชั่วโมง (Transient ischemic attack)
- การวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกแบ่งเป็น กลุ่มที่มีเลือดออกรุนแรง (Major bleeding) และ กลุ่มที่มีเลือดออกไม่รุนแรง (Minor bleeding)
 - กลุ่มที่มีเลือดออกรุนแรง (Major bleeding) คือ
 - เลือดออกในสมอง (Intraventricular hemorrhage, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage และ subdural hematoma)

- การมีเลือดออกในทางเดินอาหาร (Gastrointestinal bleeding) ทั้งทางเดินอาหารตอนต้น (upper gastrointestinal bleeding) และ ทางเดินอาหารส่วนปลาย (Lower gastrointestinal bleeding) ที่ต้องได้รับการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต หรือมีภาวะสัญญาณชีพไม่คงที่
- ปัสสาวะเป็นเลือด (gross hematuria) ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการทำการสวนล้างทางเดินปัสสาวะ (continuous bladder irrigation) หรือมีภาวะสัญญาณชีพไม่คงที่
- ไอเป็นเลือด (hemoptysis) ที่ต้องได้รับการส่องกล้องทางหลอดลมฉุกฉิน (Bronchoscope) หรือการรักษาด้วยการฉีดสารอุดตันเส้นเลือด (Bronchial embolization) หรือต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือมีภาวะสัญญาณชีพไม่คงที่
- เลือดออกในช่องหัวใจ (Hemopericardium)
- เลือดออกนช่องปอด(Hemothorax)
- เลือดออกในช่องท้อง (Retroperitoneal bleeding)
- เลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อ (Muscular bleeding / compartment syndrome) ที่ต้องได้รับการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต มีภาวะสัญญาณชีพไม่คงที่ หรือภาวะ compartment syndrome
- มีภาวะเลือดออกในตำแหน่งอื่น (Bleeding other site) ที่ต้องได้รับการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต หรือมีภาวะสัญญาณชีพไม่คงที่
- กลุ่มที่มีเลือดออกไม่รุนแรง (Minor bleeding) คือภาวะเลือดออกที่ไม่ตรงตามกลุ่มที่มีเลือดออกรุนแรงข้างต้น เช่น เลือดกำเดาไหล (Epistaxis), เลือดออกที่ชั้นผิวหนัง (Ecchymosis/ hematoma), เลือดออกตามไรฟันหรือช่องปาก (Oral cavity bleeding), เลือดออกเยื่อบุตาขาว (Conjunctival bleeding/ ocular bleeding).

- ค่าการแข็งตัวของเลือด INR ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic stroke) และภาวะเลือดออกแทรกซ้อน (bleeding complication) เป็นค่าเลือดที่ได้จากการเจาะเลือดส่งตรวจภายใน 7 วันที่มี Event
- แบ่งช่วงค่า INR เป็น 6กลุ่ม คือ ค่าน้อยกว่า 1.50, 1.50 - 1.99, 2.00 - 2.49, 2.50 - 2.99, 3.00 - 3.49, และค่ามากกว่าเท่ากับ 3.50
- คำนวณระยะเวลารวมที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในแต่ละกลุ่ม INR โดยกำหนดให้ ช่วงระยะเวลาของการเจาะค่า INR ครั้งแรกจะเป็นช่วงระยะเวลาของช่วงค่า INR ในการเจาะครั้งแรก และช่วงระยะเวลาครั้งหลังจะเป็นช่วงค่า INR ในการเจาะครั้งต่อมา ยกตัวอย่างดังรูปภาพที่ 2



รูปภาพที่ 2 การคำนวณระยะเวลารวมที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในแต่ละกลุ่ม INR

- ตัวอย่างการเก็บข้อมูลตามรูปภาพที่ 2
 - เจาะเลือดตรวจครั้งที่ 1 ได้ค่า INR 1.20 และได้รับการเจาะ INR ครั้งที่ 2 ต่อมาใน 30 วัน ได้ค่า 2.10 ดังนั้นใน 15 วันแรก ค่า INR จะอยู่ในกลุ่มที่ 1 คือช่วงค่าน้อยกว่า 1.50 และใน 15 วันหลังค่า INR จะอยู่ในกลุ่มที่ 3 คือ 2.00-2.49
 - ต่อมาเจาะ INR ครั้งที่ 3 ในวันที่ 90 คือนับจากครั้งที่ 2 ไปเป็นเวลา 60 วัน ได้ค่า 3.60 ดังนั้นใน 30 วันแรกจะเป็นช่วงเวลาของค่า INR ครั้งที่ 2 จะอยู่ในกลุ่มที่ 3 คือ 2.00-2.49 และใน 30 วันหลังค่า INR จะอยู่ในกลุ่มที่ 6 คือ มากกว่า 3.50
 - ต่อมาเจาะ INR ครั้งที่ 4 ในวันที่ 180 คือนับจากครั้งที่ 3 ไปเป็นเวลา 90 วัน ได้ค่า 2.25 ดังนั้นใน 45 วันแรกจะเป็นช่วงเวลาของค่า INR ครั้งที่ 3 จะอยู่ในกลุ่มที่ 6 คือ มากกว่า 3.50 และใน 45 วันหลังค่า INR จะอยู่ในกลุ่มที่ 3 คือ 2.00-2.49
 - รวมทุกระยะเวลาในการเจาะ INR เป็นผลรวมเวลาที่ผู้ป่วยมีระยะเวลาอยู่ในแต่ละช่วงกลุ่ม INR เป็น patient year
 - เก็บข้อมูลจำนวน event ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกแทรกซ้อนในแต่ละกลุ่มช่วงค่า INR เพื่อคำนวณหา Incident density
- Incidence density คำนวณจาก จำนวน event ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออกในแต่ละกลุ่มช่วงค่า INR หารด้วยระยะเวลารวมที่ผู้ป่วยทุกคนที่อยู่ในแต่ละกลุ่ม INR

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ที่ได้เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ ชนิดของ Atrial fibrillation, Severity ของ Rheumatic mitral stenosis, การมีลิ้นหัวใจอื่นผิดปกติร่วม, การมี Left atrium thrombus, Left ventricular thrombus ร่วม, โรคร่วม, ข้อมูลการใช้ยา แสดงข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละ (percentage)

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, ข้อมูล LVEF, LA dimension, LAVI, ขนาดยวอร์ฟารินที่ได้รับต่อสัปดาห์, จำนวนวันที่รับประทานยวอร์ฟาริน, ค่าผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ, ค่า CHA2DS2 VASc score, ค่า HASBLED score ที่มีการแจกแจงปกติ แสดงข้อมูลด้วยค่าเฉลี่ย mean และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน , ถ้ามีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จะแสดงข้อมูลด้วย Median (Min/ Max)
- ระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในแต่ละกลุ่ม INR คำนวณเป็นวัน และคิดผลรวมเป็น Patient-year
- ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม โดยใช้วิธีการทางสถิติในการวิเคราะห์ด้วย Chi-square test และ Fisher's exact test
- ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17, Excel และ STATA

บทที่ 4 ผลวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษาจากการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย มีผู้ป่วยโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (Rheumatic mitral stenosis/ MS) ร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation/ AF) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน 184 ราย มีระยะเวลาในการศึกษา 714.44 patient-years. ผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีอายุเฉลี่ย 55.7 +/- 12.5ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 146 คน (79.3%). เป็น Atrial fibrillation ชนิด paroxysmal 29 คน (15.8%) persistent 4 คน (2.2%) permanent 151 คน (82.1%) มีโรคร่วม เป็นความดันโลหิตสูง 51 คน (27.7%), ไชมันโนเลือดสูง 57 คน (31.0%), เบาหวาน 21 คน (11.4%), Chronic renal disease 10 คน (5.4%), Cirrhosis 5 คน (2.7%), Hypothyroidism 1 คน (0.5%), Hyperthyroidism 1 คน (0.5%), Coronary artery disease 9 คน (4.9%), Peripheral arterial disease 1 คน (0.5%) มีค่าเฉลี่ย HR 76.5 +/- 12 bpm, SBP 116.8+/-16 mmHg. DBP 67.6+/- 10 bpm มีส่วนสูงเฉลี่ย 156.46 เซนติเมตร น้ำหนักเฉลี่ย 56.2 กิโลกรัม มี New York Heart Association Functional Classification ส่วนใหญ่คือ class II จำนวน 111 คน (60.3%) (NYHA o 25 คน (13.6%), NYHA I 16 คน (8.7%), NYHA II 111 คน (60.3%), NYHA III 32 คน (17.4%), NYHA IV 0 คน) มีค่าเฉลี่ย CHA2DS2 VASc score 3.0 +/- 1.5 และ HASBLED score 1.8 +/- 0.9 ดังตาราง 3 Baseline characteristic

ผู้ป่วย Mitral stenosis ทุกคนเป็นจาก Rheumatic mitral stenosis มีความรุนแรงของการตีบของลิ้นหัวใจระดับ Mild 3 คน (1.6%), Moderate 23 คน (12.5%) และ Severe 158 คน (85.9%) มีค่าเฉลี่ย Mitral valve area 1.06 cm² มีภาวะความผิดปกติของลิ้นหัวใจอื่นร่วมด้วยดังนี้คือ Mitral regurgitation 151 คน (82.1%) โดยมีระดับความรุนแรง Mild 88 คน (47.8%), Moderate 45 คน (24.5%), Severe 18 คน (9.8%), ไม่มี Mitral regurgitation ร่วม 33 คน (17.9%). มี Aortic stenosis ร่วม 21 คน (11.4%) โดยมีระดับความรุนแรง Mild 5 คน (2.7%), Moderate 9 คน (4.9%), Severe 7 คน (3.8%), ไม่มี Aortic stenosis ร่วม 163 คน (88.6%) มี Aortic regurgitation ร่วม 103 คน (55.9%) โดยมีระดับความรุนแรง Mild 81 คน (44.0%), Moderate 20 คน (10.9%), Severe 2 คน (1.1%), ไม่มี Aortic regurgitation ร่วม 103 คน (55.9%) ค่า Left ventricular ejection fraction (LVEF) เฉลี่ย 61.6% ค่า LVEF ที่น้อยที่สุด คือ 28% ค่า LVEF ที่มากที่สุด คือ 82% SD 9.66 ค่าเฉลี่ย Left atrium size 52.7 mm. ค่าเฉลี่ย Left atrial volume index(LAVI) คือ 89.2 ml/m² ค่าเฉลี่ย Left ventricular mass index (LV mass index) คือ 108.3 ml/m² มีผู้ป่วยที่มี Left atrial thrombus ร่วมด้วย 28 คน (15.2%)

และมี Left ventricular thrombus ร่วมด้วย 1 คน (0.5%) ดังตาราง 4 Echocardiographic findings

ข้อมูลการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา วอร์ฟาริน และตรวจติดตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีระยะเวลาในการตรวจติดตาม 714.44 patient-year. ผู้ป่วยมีระยะเวลาที่ระดับค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) อยู่ในระดับ 2.0-3.0 คือ 47% มีระยะเวลาที่ INR น้อยกว่า 2.0 คือ 41% และมีระยะเวลาที่ระดับ INR มากกว่า 3.0 คือ 12% ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตรวจติดตามจากคลินิกอายุรกรรมโรคหัวใจ 173 คน (92.5%) ขนาดยา วอร์ฟารินที่ใช้ เฉลี่ย 21.04 mg ต่อสัปดาห์ ขนาดมากที่สุด 63 mg ต่อสัปดาห์ และขนาดน้อยที่สุด 2 mg ต่อสัปดาห์ เฉลี่ยจำนวนวันต่อสัปดาห์ที่ได้รับยา วอร์ฟาริน คือ 6 +/- 0.6 วันต่อสัปดาห์ มีผู้ที่ได้รับยา วอร์ฟาริน ร่วมกับแอสไพริน (Aspirin) 5 คน (2.7%) และได้รับยา วอร์ฟาริน ร่วมกับยา Clopidogrel 1 คน (0.5%) ไม่มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา 3 ตัว (Triple therapy) และไม่มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเกร็ดเลือด P2Y12 ชนิดอื่นนอกเหนือจาก Clopidogrel ผู้ป่วยได้รับยาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (Rate control) และควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ (Rhythm control) 176 คน (95.6%) ไม่ได้รับยาในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (Rate control) และควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ (Rhythm control) เลย 8 คน (4.3%) Digoxin มากที่สุด 101 คน (54.9%) ยาในกลุ่ม beta blocker ดังนี้ atenolol 29.3% carvedilol 15.8% metoprolol 15.8% propranolol 3.3% bisoprolol 1.1% nebivolol 0.5% ยาในกลุ่ม calcium channel blocker คือ diltiazem 5.4% ยาเพื่อควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจหรืออัตราการเต้นของหัวใจ คือ Amiodarone 2.7% มีการใช้ยา Digoxin ร่วมกับ beta blocker 27.7% การใช้ยา Digoxin หรือ beta blocker ร่วมกับ Amiodarone 2.7% ไม่มีการใช้ calcium channel blocker ร่วมกับยาอื่นและไม่มีการใช้ยาร่วมกันมากกว่า 3 ตัว ดังตารางที่ 5 และผลค่าปฏิบัติการทั่วไปของผู้ป่วย แสดงด้วยค่า median (ค่าน้อยที่สุด/มากที่สุด) ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

Baseline Characteristic	Number(%) or Mean±SD
	Total N=184
Age (years)	55.7 ± 12.5
Female sex	146 (79.4%)
AF type	
● Paroxysmal AF	29 (15.8%)
● Persistent AF	4 (2.2%)
● Permanent AF	151 (82.1%)
comorbidity	
● HT	51 (27.7%)
● DLP	57 (31.0%)
● DM	21 (11.4%)
● Chronic kidney disease	10 (5.4%)
● Cirrhosis	5 (2.7%)
● Hypothyroidism	1 (0.5%)
● Hyperthyroidism	1 (0.5%)
● CAD	9 (4.9%)
● PCI	3 (1.6%)

CABG	2 (1.1%)
● ICD	2 (1.1%)
● PAD	1 (0.5%)
● Carotid stenosis s/p stent)	2 (1.1%)
Vital sign	
● HR (bpm)	76.5 ± 12
● SBP (mmHg)	116.8 ± 16
● DBP(mmHg)	67.6 ± 10
● Weight (Kg)	56.2 ± 10
● Height (cm)	156.5 ± 12
New York Heart Association Functional classification (NYHA)	
● NYHA 0	25 (13.6%)
● NYHA I	16 (8.7%)
● NYHA II	111 (60.3%)
● NYHA III	32 (17.4%)
● NYHA IV	0 (0%)
CHA2DS2 VASc risk score	3.0 ± 1.5
● CHA2DS2 VASc risk score = 0	4 (2.1%)

● CHA2DS2 VASc risk score = 1	19 (10.2%)
● CHA2DS2 VASc risk score = 2	61 (32.6%)
● CHA2DS2 VASc risk score = 3	32 (17.1%)
● CHA2DS2 VASc risk score = 4	38 (20.3%)
● CHA2DS2 VASc risk score = 5	14 (7.5%)
● CHA2DS2 VASc risk score = 6	11 (5.9%)
● CHA2DS2 VASc risk score = 7	4 (2.1%)
● CHA2DS2 VASc risk score = 8	1 (0.5%)
HASBLED score	1.8 ± 0.9
● HASBLED score 0	0 (0%)
● HASBLED score 1	82 (43.9%)
● HASBLED score 2	62 (33.2%)
● HASBLED score 3	29 (15.5%)
● HASBLED score 4	10 (5.3%)
● HASBLED score 5	1 (0.5%)

ตารางที่ 4 แสดงผลตรวจสะท้อนคลื่นเสียงหัวใจของผู้ป่วย

Echocardiographic findings	Number(%) or Mean±SD
Total N=184	
Severity Mitral stenosis	
● Mild Mitral stenosis	3 (1.6%)
● Moderate Mitral stenosis	23 (12.5%)
● Severe Mitral stenosis	158 (85.9%)
● MVA	1.06 ± 0.3
Mitral regurgitation	151 (82.1%)
● No Mitral regurgitation	33 (17.9%)
● Mild Mitral regurgitation	88 (47.8%)
● Moderate Mitral regurgitation	45 (24.5%)
● Severe Mitral regurgitation	18(9.8%)
Aortic stenosis	21 (11.4%)
● No Aortic stenosis	163 (88.6%)
● Mild Aortic stenosis	5 (2.7%)
● Moderate Aortic stenosis	9 (4.9%)
● Severe Aortic stenosis	7 (3.8%)
Aortic regurgitation	103 (55.99%)

● No Aortic regurgitation	81 (44.0%)
● Mild Aortic regurgitation	81 (44.0%)
● Moderate Aortic regurgitation	20 (10.9%)
● Severe Aortic regurgitation	2 (1.1%)
LVEF	61.6 ± 9.7
LVEF<35%	5 (2.7%)
LA size (mm.)	52.7 ± 9.6
LAVI (ml/m ²)	89.2 ± 53.7
LV mass index	108.3 ± 39.2
LA thrombus	28 (15.22%)
LV thrombus	1 (0.54%)

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย

Medication	Number(%) or Mean \pm SD
Total N=184	
Warfarin	
● Dose of warfarin (mg/Wk)	21.0 \pm 9.9
● Maximum dose (mg/wk)	63
● Minimum dose (mg/wk)	2
● Day per Wk	6 \pm 0.6
Combination with Aspirin	5 (2.70%)
Combination with Clopidogrel	1 (0.54%)
Combination with Aspirin and clopidogrel	0
Drug for rate or rhythm control	
● No medication for rate or rhythms control	8 (4.3%)
● Digoxin	101 (54.9%)
● Propanolol	6 (3.3%)
● Atenolol	54 (29.3%)
● Carvedilol	29 (15.8%)
● Metropolol	29 (15.8%)

● Bisoprolol	2 (1.1%)
● Nebivolol	1 (0.5%)
● Diltiazem	10 (5.4%)
● Amiodarone	5 (2.7%)
Combination of digoxin with beta blocker	51(27.7%)
Combination of digoxin or beta blocker with amiodarone	5 (2.7%)
Other medication use	
● ACEI	30 (16.3%)
● ARB	13 (7.1%)
● Dihydropyridine CCB	9 (4.9%)
● Aldosterone blockage	33(16.9%)
● Furosemide	123 (66.8%)
● Statin	55 (29.9%)
● Proton pump inhibitors	40 (21.7%)
● Oral antiglycemic drug	11 (6.0%)
● Insulin	3 (1.6%)
● Antiretroviral	3 (1.6%)
● Herb	2 (1.1%)

Follow up clinic	
● Internal Medicine	3 (1.6%)
● Neurology	8 (4.3%)
● Cardiology	173 (92.5%)

ตารางที่ 6 แสดงค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Laboratory Total N=184	Number	Median	Minimum/ Maximum	Range
● FBS	161	98.00	73 / 291	218
● HbA1C	26	6.2	5.1 / 9.8	4.7
● Hct	169	37.0	24.7 / 50.0	25.3
● Plt	168	219,000	101,000 / 770,000	669,000
● CHOL	152	176	83 / 289	206
● TG	153	96	34 / 352	318
● HDL	151	44	8 / 252	234
● LDL	150	106	30 / 200	170

● Cr	170	0.83	0.40 / 2.85	2.45
● Total bilirubin	112	0.99	0.23 / 4.57	4.34
● AST	138	28.5	10 / 220	210
● ALT	138	22	13 / 147	144
● ALP	122	84.5	17 / 392	385

จากการศึกษา มีผู้ป่วย 28 ราย จาก 184 ราย เกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 35 ครั้ง (คิดเป็นอัตรา 4.9 ต่อ 100 patient-years, Incidence 15.21%) และ 36 ราย เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติรวม 55 ครั้ง (คิดเป็นอัตรา 7.7 ต่อ 100 patient-years, Incidence 19.56%) ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 714.44 patient-year ซึ่งในการศึกษาผู้ป่วยมีระยะเวลาที่มีระดับค่า INR ที่ 2.0-3.0 เป็นจำนวน 47% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา มีระยะเวลาที่ค่า INR น้อยกว่า 2.0 ที่ 41% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา และมีระยะเวลาที่ INR มากกว่า 3.0 ที่ 12% ของระยะเวลาที่ทำการศึกษา จากการศึกษาพบว่าค่า INR ที่ต่ำกว่า 2.00 เกิดหลอดเลือดสมองอุดตันเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk 1.57; 95% confidence interval 1.19-2.13; p = 0.028) ค่า INR ที่มากกว่า 2.99 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk 2.47; 95% confidence interval 1.88-3.23; p < 0.001) ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันทั้งการเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (Major bleeding) ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (Minor bleeding) และภาวะเลือดออกรวมทั้งชนิดรุนแรงและชนิดไม่รุนแรง (Total bleeding event) ค่า INR ที่มากกว่า 2.99 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk 3.07; 95% confidence interval 2.44-3.87; p < 0.001). ค่า INR ที่มากกว่า 2.99 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk 2.19 ; 95% confidence interval 1.41-3.43; p = 0.011) ดังนั้น ระดับ INR ที่เหมาะสมที่มีค่า incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน และมีภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิตปกติน้อยที่สุด คือ 2.00-2.99 ดังแสดงตาราง 7-16

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน - ภาวะเลือดออก และ incident density

Event of ischemic stroke and bleeding	Number	Event	Incident density (100 patient-year)
Ischemic stroke	28	35	4.898
Bleeding event	36	55	7.698
● Major bleeding	18	19	2.659
● Minor bleeding	25	36	5.039

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออก

event of ischemic stroke and bleeding	Number of event
Ischemic stroke	35
Bleeding event	55
● Major bleeding	19
● Minor bleeding	36
○ Intracranial bleeding	10

<input type="radio"/> Retroperitoneal bleeding	1
<input type="radio"/> Muscular bleeding/ compartment syndrome/hematoma/ecchymosis	12
<input type="radio"/> Upper gastrointestinal bleeding	6
<input type="radio"/> Lower gastrointestinal bleeding	4
<input type="radio"/> Epistaxis	1
<input type="radio"/> Oral cavity bleeding	10
<input type="radio"/> Ocular bleeding	1
<input type="radio"/> Hematuria	8

ตารางที่ 9 แสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก

Severity of bleeding event in each level of INR	Number of major bleeding event	Number of minor bleeding event
INR < 1.50	0	0
INR 1.50-1.99	0	0
INR 2.00-2.49	0	3
INR 2.50-2.99	1	4
INR 3.00-3.49	8	8
INR > 3.50	10	21
Total	19	36

ตารางที่ 10 แสดงจำนวนการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ในแต่ละค่า CHADS₂ VASc risk score

CHADS ₂ VASc risk score	No event of Ischemic stroke	Event of Ischemic stroke	Total N =184
0	4	0	4
1	19	0	19
2	60	1	61
3	26	6	32
4	31	7	38
5	6	8	14
6	7	4	11
7	3	1	4
8	0	1	1
Total	156	28	184

ตารางที่ 11 แสดงจำนวนการเกิดภาวะเลือดออก ในแต่ละค่า HASBLED Score

HASBLED score	Bleeding	No bleeding	Total Patients number
1	1	81	82
2	13	49	62
3	15	14	29
4	7	3	10
4	7	3	10
5	1	0	1



ตารางที่ 12 แสดงระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในแต่ละช่วงค่า INR

	<1.50	1.50-1.99	2.00-2.49	2.50-2.99	3.00-3.49	≥3.5
Patient-year	99.84	190.99	210.66	124.38	50.70	37.39
Percent of total time	14.0%	26.7%	29.5%	17.4%	7.1%	5.2%

ตารางที่ 13 แสดง incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในแต่ละกลุ่ม INR

INR level	Time (year)	Event of ischemic stroke	incidence denstiry (patient-year)	Relative risk (95%CI.)	p-value
<1.50	99.84	17	17.03	1.708 (1.258, 2.319)	0.006*
1.50-1.99	190.99	12	6.28	1.577 (1.189, 2.093)	0.028*
2.00-2.49	210.66	4	1.90	1.06 (0.602, 1.867)	0.848
2.50-2.99	124.38	2	1.61	1 (0, 1)	0.367
3.00-3.49	50.70	0	0.00	NA	NA
≥3.50	37.39	0	0.00	NA	NA
Total	714.44	35	4.90		

CHULALONGKORN UNIVERSITY

P-value corresponds to Chi square test

*Statistic significant

ตารางที่ 14 แสดง incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกรวมในแต่ละกลุ่ม INR

INR level	Time (year)	Event of total bleeding	incidence density (patient-year)	Relative risk (95%CI.)	p-value
<1.50	99.84	0	0.00	NA	NA
1.50-1.99	190.99	0	0.00	NA	NA
2.00-2.49	210.66	3	1.42	1.907 (1.897, 1.916)*	0.099
2.50-2.99	124.38	5	4.82	1.796 (1.131, 2.85)*	0.066
3.00-3.49	50.70	16	29.59	2.467(1.881,3.234)*	<0.001*
≥3.50	37.39	31	82.91	1.588 (1.298, 1.942)*	<0.001*
Total	714.44	55	7.70		

P-value corresponds to Chi square test.

*Statistic significant

ตารางที่ 15 แสดง incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในแต่ละกลุ่ม INR

INR level	Time (year)	Event of major bleeding	incidence density (patient-year)	Relative risk (95%CI.)	p-value
<1.50	99.84	0	0.00	NA	NA
1.50-1.99	190.99	0	0.00	NA	NA
2.00-2.49	210.66	0	0.00	NA	NA
2.50-2.99	124.38	1	0.80	2.694 (2.674, 2.713)*	0.193
3.00-3.49	50.70	8	15.78	3.069 (2.436, 3.868)*	<0.001*
≥3.50	37.39	10	26.74	1.309 (0.866, 1.979)	0.26
Total	714.44	19	2.66		

P-value corresponds to Chi square test.

*Statistic significant

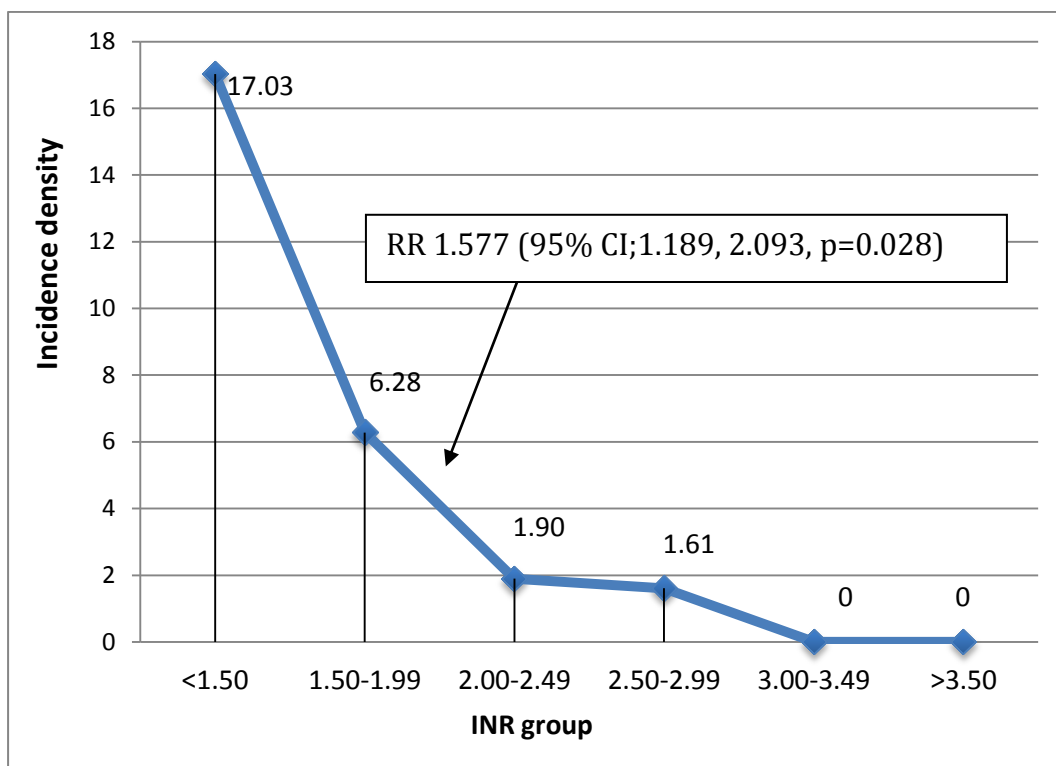
ตารางที่ 16 แสดง incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรงในแต่ละกลุ่ม INR

INR level	Time (year)	Event of major bleeding	incidence density (patient-year)	Relative risk (95%CI.)	p-value
<1.50	99.84	0	0.00	NA	NA
1.50-1.99	190.99	0	0.00	NA	NA
2.00-2.49	210.66	3	1.42	1.906 (1.897, 1.916)	0.099
2.50-2.99	124.38	4	3.22	1.539 (0.810, 2.923)	0.273
3.00-3.49	50.70	8	15.78	2.197 (1.406, 3.436)*	0.011*
≥3.50	37.39	21	56.16	1.766 (1.426, 2.188)*	0.0005*
Total	714.44	36	4.89		

P-value corresponds to Chi square test.

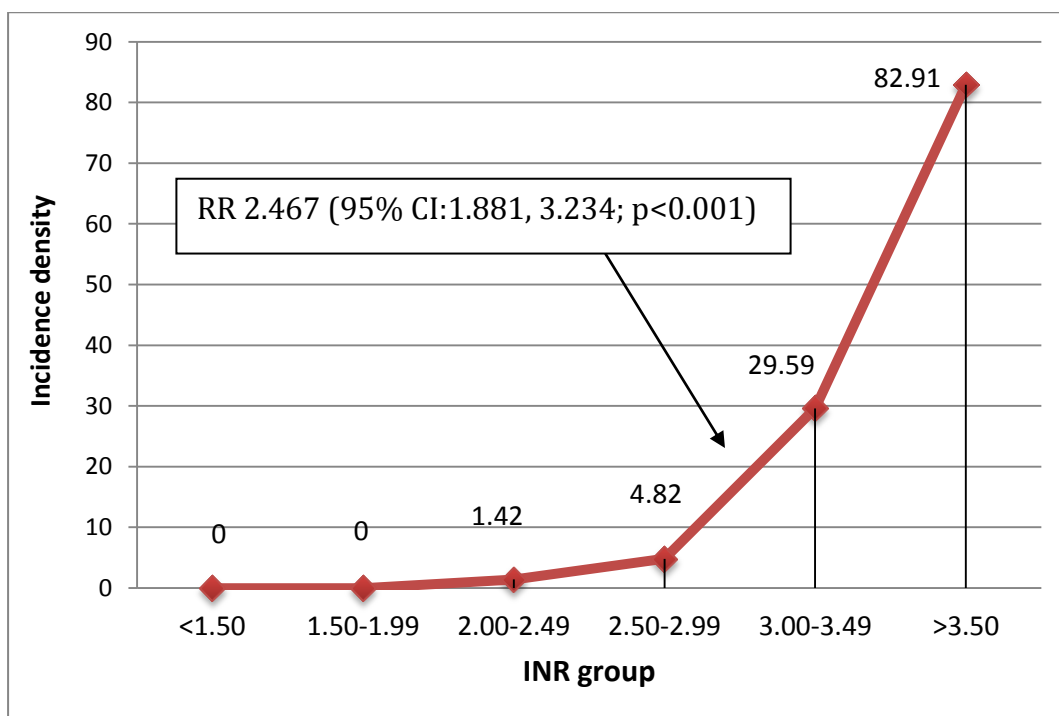
*Statistic significant

แผนภูมิที่ 1 แสดง Incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR



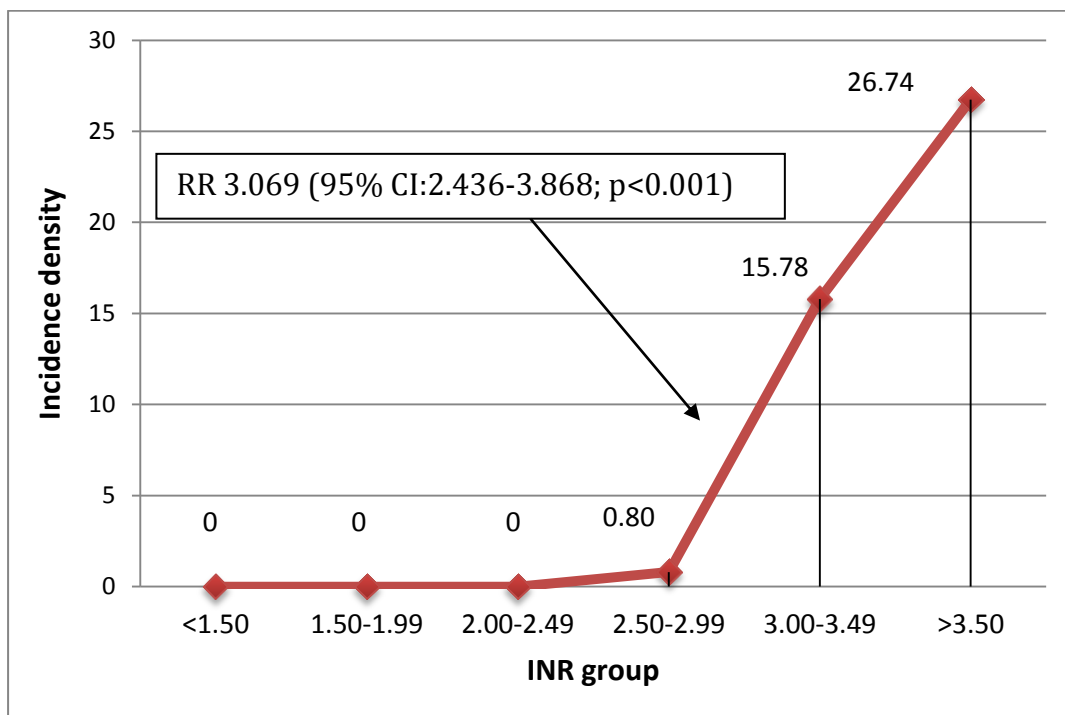
Incidence density ของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR พบว่าที่ INR ที่ต่ำกว่า 2.00 เพิ่มการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ RR 1.577 (95% CI; 1.189, 2.093, p=0.028)

แผนภูมิที่ 2 แสดง Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด (total bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR



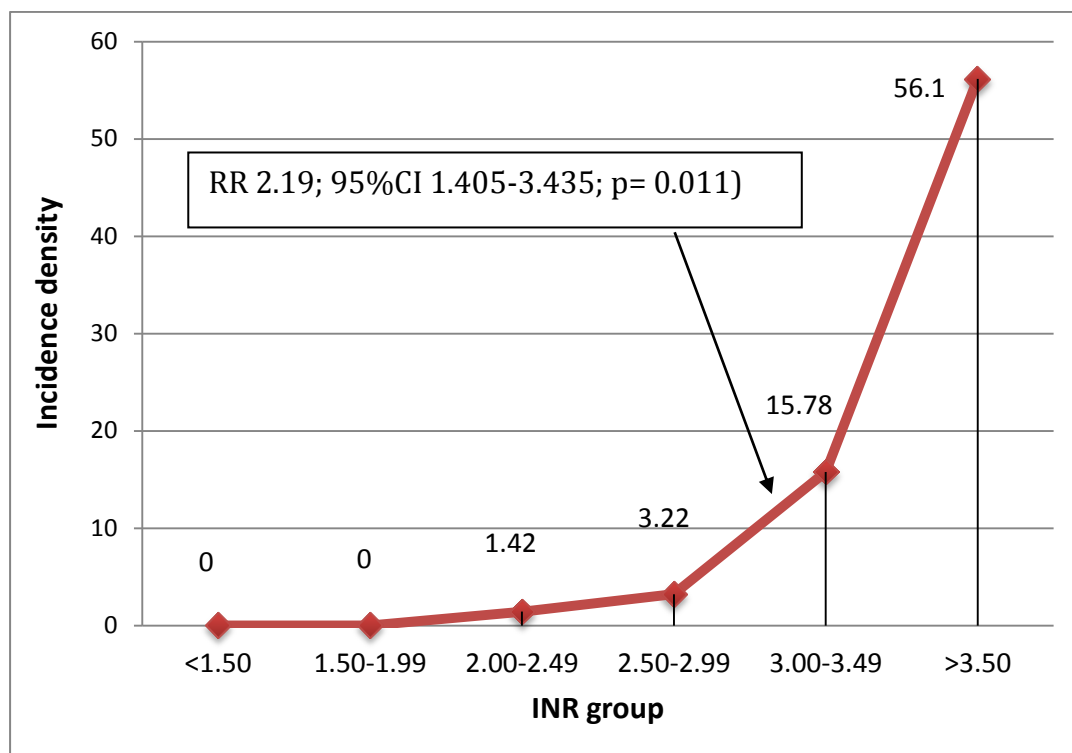
Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมด (total bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR พบว่าที่ INR ที่สูงกว่า 2.99 เพิ่มการเกิดภาวะภาวะเลือดออกมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ RR 2.467 (95% CI: 1.881, 3.234; p<0.001)

แผนภูมิที่ 3 แสดง Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR



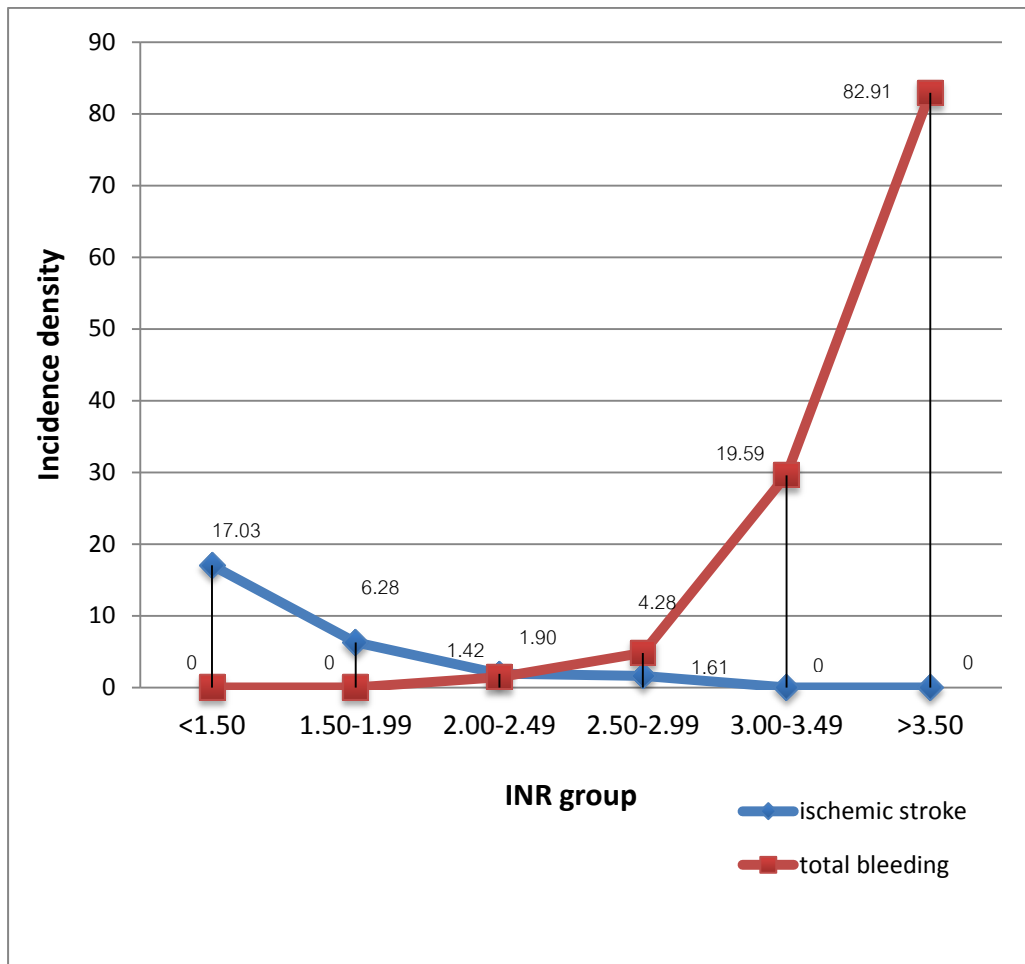
Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR พบว่าที่ INR ที่สูงกว่า 2.99 เพิ่มการเกิดภาวะภาวะเลือดออกมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ RR 2.467 (95% CI:1.881, 3.234; p<0.001)

แผนภูมิที่ 4 แสดง Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR



Incidence density ของการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR พบว่าที่ INR ที่สูงกว่า 2.99 เพิ่มการเกิดภาวะภาวะเลือดออกมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 2.19; 95%CI 1.405-3.435; p= 0.011)

แผนภูมิที่ 5 แสดง Incidence density รวมของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน และภาวะเลือดออก (events per 100 patient-years) ในแต่ละกลุ่ม INR



Incidence density รวมของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะเลือดออก (events per 100 patient-years) ที่ต่ำที่สุด คือช่วงค่า 2.00-2.99 เป็นระดับ INR ที่เหมาะสมที่มีการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน และมีภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิปกติน้อยที่สุด

ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นไมตรัลตีบมากหรือน้อยนั้น และขนาดพื้นที่หน้าตัดการเปิดของลิ้นไมตรัล พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดอุดตันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.509$) การมีการรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัล และการตีบหรือรั่วของลิ้นหัวใจเอออร์ติกร่วมไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดสมองตีบอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p = 0.290$ สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างการรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัลกับการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ, $p = 0.900$ สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างการมีการตีบของลิ้นหัวใจเอออร์ติก ร่วมกับการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ, $p = 0.269$ สำหรับการรั่วของลิ้นหัวใจเอออร์ติกร่วมกับการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ) มีผู้ป่วย 5 รายมีความสามารถในการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างที่ลดลง (Impaired LVEF; LVEF < 35%) พบว่าผู้ป่วย 3 รายเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ซึ่งพบว่ามีสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.005$) มีผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีก้อนลิ่มเลือดในห้องหัวใจ เป็น Left atrium thrombus 26 ราย และ Left ventricular thrombus 1 ราย เกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน 5 รายในกลุ่มที่มี Left atrium thrombus และ ไม่พบว่ามีหลอดเลือดสมองตีบเลยในกลุ่มที่มี Left ventricular thrombus ซึ่งก็ไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดสมองตีบอย่างมีนัยสำคัญ จากข้อมูล CHADS₂ VASc risk score พบว่ามีค่าเฉลี่ยที่ 3.0 +/- 1.5 ไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน ส่วน HASBLED score พบว่ายิ่งค่า score ที่มาก ยิ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้การคำนวณขนาดประชากร ไม่ได้คำนวณเพื่อตอบคำถามสมมติฐานในเรื่องความสัมพันธ์ของคลินิกกับการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน จึงไม่สามารถสรุปผลความสัมพันธ์ที่แท้จริงได้ ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 17.

ตารางที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันกับระดับความรุนแรงของการตีบของลิ้นหัวใจไมตรัล และภาวะร่วมอื่นๆ

Clinical correlation with Ischemic stroke	Number(%) or Mean \pm SD Total N=184	Number of ischemic event	p- value
Severity MS			p = 0.509
• Mild MS	3 (1.6%)	0	
• Moderate MS	23 (12.5%)	5	
• Severe MS	158 (85.9%)	23	
Co incidence with MR	151 (82.1%)	21	p =0.290
Co incidence with AS	21 (11.4%)	3	p = 0.900
Co incidence with AR	103 (55.99%)	13	p = 0.269
Impair LVEF (LVEF <35%)	5 (2.7%)	3	p = 0.005
Increase LA size (> 40 mm.)	169(91.8%)	26	p = 0.452
Incidence LA thrombus	28 (15.22%)	5	p = 0.673
Incidence LV thrombus	1 (0.54%)	0	p = 0.671

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางจุลศาสตร์หลายอย่างต่อหัวใจ เกิดการขยายขนาดของ Left atrium เป็นผลจากการที่มีภาวะความดัน left atrium ที่สูงและ ปริมาณ volume ที่มากเป็นเวลานาน เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อเป็น fibrotic change ซึ่งมีผลต่อสรีระไฟฟ้าหัวใจ (Electrophysiology) ทำให้เกิด atrial fibrillation ลิ้นหัวใจ ไม่ตรัสติบส่วนมากเกิดจาก โรคหัวใจรูมาติกที่เกิดจากการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส กรุ๊ป เอ (Streptococcus group A) ซึ่งจะเพิ่มความยุ่งยากในการเกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือด (Thromboembolism) ได้มากจากการที่มีภาวะแรงดันและการไหลเวียนเลือดที่ช้า (Low flow pattern) ใน Left atrium การมีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบและการเกิด Atria fibrillation พบร่วมกันบ่อยและอาจเป็นปัจจัยเกื้อหนุนกันให้เกิดมากขึ้น ซึ่งเพิ่มโอกาสการเกิดหลอดเลือด สมองอุดตันมากขึ้น

การคำนวณ CHA2DS2 VASc score จากประวัติการมีภาวะน้ำท่วมปอด โรคร่วมทั้ง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน เส้นเลือดสมองอุดตัน โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน เพศ หญิง และอายุ ไม่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงการมีหลอดเลือดสมองอุดตันซึ่งแตกต่างกับ nonvalvular atrial fibrillation ขนาดพื้นที่ของลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบที่ลดลง และความรุนแรงของการ ตีบของลิ้นไม่ตรัสติบก็ไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสการมีหลอดเลือดสมองตีบเช่นกัน การมีภาวะหลอดเลือดสมองตีบอาจเป็นอาการนำมาของภาวะการมีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบได้ทุก ระดับความรุนแรงของการตีบโดยที่อาจจะยังไม่แสดงอาการของลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบเลยก็ได้ การเคยมีหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยลิ้นไม่ตรัสติบร่วมกับ Atrial fibrillation จะเพิ่ม โอกาสการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำสูงถึง 15 – 40 per 100 patient-year ดังนั้นใน คำแนะนำในเวชปฏิบัติ หรือ 2016 ESC Guidelines for the management of atria fibrillation developed in collaboration with EACTS จึงนำไปให้ oral anticoagulant ชนิด vitamin K antagonist หรือยาออร์ฟาริน เลย โดยไม่ต้องใช้ CHA2DS2 VASc score มาประเมินโอกาสการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย Atrial fibrillation ที่มีภาวะลิ้นหัวใจ ไม่ตรัสติบร่วม และแนะนำให้เป้าหมายระดับค่า INR คือ 2.0 – 3.0 หรือสูงกว่า เป็นระดับ คำแนะนำ class I recommendation และระดับหลักฐานของคำแนะนำ Level of evidence A

การมีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมด้วยจะเพิ่มโอกาสการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันมากขึ้นกว่ากลุ่ม Nonvalvular atrial fibrillation ถึง 4 -10 เท่า อุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดสมองตีบในผู้ป่วย Atrial fibrillation จากการศึกษาในประเทศไทยเพื่อดูค่าเลือดที่เหมาะสมในการป้องกันหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย Nonvalvular atrial fibrillation ในคนไทย พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน 3.91% (Incident 3.91% , Incident density 1.6 per 100 patient-year) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆใน Nonvalvular Atrial fibrillation ทั้งประเทศเอเชียและประเทศตะวันตก เช่นจากการศึกษา EAFT มีอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดสมองตีบ 5.6% แต่ในการศึกษาระดับนี้ที่ศึกษาผู้ป่วย Atria fibrillation ที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมด้วย พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันที่สูงกว่า คือ 15.21% (Incident 15.21% , Incident density 4.7 per 100 patient-year) ส่วนการเกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนนั้น พบว่าอุบัติการณ์ของประเทศเอเชียรวมทั้งประเทศไทยสูงกว่าประเทศตะวันตก อุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนจากการศึกษา EAFT ที่ทำการศึกษาประชากรยุโรป คือ 2.9%⁽²⁷⁾ ส่วนการศึกษาในประเทศไทยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินในการป้องกันหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย Nonvalvular atrial fibrillation พบอุบัติการณ์ คือ 24.8%⁽¹⁰⁾ ส่วนการศึกษาระดับนี้ที่ศึกษาผู้ป่วย Atria fibrillation ที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลตีบร่วมด้วย พบว่ามีอุบัติการณ์เลือดออกแทรกซ้อน 19.56% ทั้งนี้การที่ชาวเอเชียมีโอกาสการมีเลือดออกแทรกซ้อนที่สูงกว่าชาวตะวันตก อาจเนื่องมาจากผลของพันธุกรรม เช่นการมียีน VKORC1-polymorphism เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างเอ็นไซม์ Vitamin K epoxide reductase ทำให้มีการตอบสนองต่อยาออร์ฟารินมากขึ้น พบอุบัติการณ์การมียีนVKORC1 A haplotype 37% ในประชากรยุโรปและอเมริกา ส่วนไทยพบ ยีน VKORC1 AA haplotype 63.6%⁽²⁸⁾

จากการที่ประชากรเอเชียมีโอกาสนการเกิดเลือดออกแทรกซ้อนมากกว่าประชากรยุโรปและอเมริกา จึงมีการศึกษาในไทยและเอเชียหลายการศึกษาที่พยายามแสดงให้เห็นว่าระดับเป้าหมายของค่า INR ในผู้ป่วย Atrial fibrillation ในคนเอเชียมีระดับที่ต่ำกว่าที่คำแนะนำทางเวชปฏิบัติของทางอเมริกาและยุโรปแนะนำ ช่วงค่า INR ที่ต่ำลงยังสามารถป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันได้ และลดโอกาสการเกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนลงในชาวเอเชียได้ การศึกษาในประเทศไทยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟารินในการป้องกันหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย Nonvalvular atrial fibrillation พบว่าช่วงค่า INR ที่เหมาะสมที่ป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและไม่เพิ่มการเกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนมากขึ้นคือช่วงค่า 1.5 – 2.9 ส่วนผลการศึกษาระดับเป้าหมายค่า INR ที่เป็นช่วงค่าที่เหมาะสมในการป้องกันหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย Atrial fibrillation ที่มีลิ้นหัวใจ

ไม่ตรัสติบร่วมด้วยในการศึกษานี้ พบว่ามีช่วงค่าที่สูงกว่าในการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ 2.00 – 2.99

5.2 สรุปผล

ระดับ INR 2.00-2.99 มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติเล็กน้อยที่สุดในคนไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าการศึกษาในคนไทยและคนเอเชียที่มีหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวโดยไม่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบร่วม

5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาหาช่วงค่า INR ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบร่วมกับ Atrial fibrillation และเป็นการศึกษาแรกในเอเชีย ที่แยกศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจรูมาติกตีบโดยไม่รวมกลุ่มผู้ป่วย Nonvalvular Atrial fibrillation และ ผู้ป่วยที่มีการใส่ลิ้นหัวใจเทียม mechanical valve

หากเปรียบเทียบกับการศึกษาหาช่วงค่า INR ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็น Nonvalvular Atrial fibrillation จะพบว่า ช่วงค่า INR ของผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบร่วม มีช่วงค่า INR ที่สูงกว่า ที่จะป้องกันการเกิด หลอดเลือดสมองอุดตัน

5.4 ข้อดีของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาหาช่วงค่า INR ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจรูมาติก ที่มีลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบร่วมกับ Atrial fibrillation ทำให้ทราบช่วงค่า INR ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย Nonvalvular Atrial fibrillation ซึ่งหากใช้ช่วงค่า INR ที่ต่ำเหมือนกับเป้าหมาย INR ของ nonvalvular atrial fibrillation ก็จะมีโอกาสการเกิดหลอดเลือดสมองตีบได้มากขึ้นได้

ข้อดีของการศึกษานี้เรื่องการเก็บข้อมูลคือ การที่การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง Retrospective study มีการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์จากระบบข้อมูลของห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีระบบในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ดี ทั้งความ

แม่นยำและความถูกต้องครบถ้วน ทำให้ข้อมูลที่เอามาจากระบบห้องปฏิบัติการมีความน่าเชื่อถือมาก นอกจากนี้ในขณะรวบรวมข้อมูลยังใช้การค้นข้อมูลจากเวชระเบียนคู่กับข้อมูลจากฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์

ในส่วนของการคำนวณและวิเคราะห์ข้อมูล คำนวณระยะเวลาในแต่ละการตรวจผลเลือดค่า INR ของผู้ป่วยทุกคนทุกครั้งที่มาตรวจติดตามและนอนโรงพยาบาล ทำให้ได้ค่าระยะเวลาที่แท้จริงของผู้ป่วยในแต่ละช่วงค่า INR

5.5 ข้อดีของการศึกษา

ถึงแม้จะมีระบบฐานข้อมูลผลเลือด INR ที่ดีของโรงพยาบาล แต่ด้วยการที่เป็นการศึกษาแบบ Retrospective study ทำให้อาจขาดข้อมูลผู้ป่วยที่เจาะเลือดที่โรงพยาบาลหรือห้องปฏิบัติการอื่นและไม่มีผลบันทึกในเวชระเบียน นอกจากนี้หากเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันหรือภาวะเลือดออกแทรกซ้อนที่ไม่ได้มารับการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์หรือไม่มีผลบันทึกในเวชระเบียน ทำให้จะขาดข้อมูลในส่วนนี้ไป การศึกษานี้ได้แก้ปัญหานี้ด้วยการขอประวัติการรักษาผู้ป่วยย้อนหลัง จากโรงพยาบาลอื่นที่ทำการรักษาผู้ป่วยขณะที่เกิดหลอดเลือดสมองอุดตันหรือภาวะเลือดออกแทรกซ้อนครั้งนั้น โดยติดต่อผู้ป่วยเพื่อให้ข้อมูลการวิจัย และขอความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยเพื่อขอประวัติการรักษาในส่วนที่ขาดไป แต่ก็มีบางส่วนที่ไม่สามารถติดตามมาได้ทำให้ขาดข้อมูลในส่วนนี้

5.6 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็น Retrospective study ทำให้ข้อมูลอาจไม่ครบถ้วนได้ การแก้ไขที่จะทำได้คือข้อมูลที่ครบถ้วนมากกว่าและมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น คือการเก็บข้อมูลแบบ Prospective จาก multicenter และมีจำนวนประชากรที่ทำการศึกษาที่มากเพียงพอในการวิเคราะห์ข้อมูล เพื่อเป็นตัวแทนประชากรไทยที่แท้จริง

รายการอ้างอิง

1. Heeringa, J., et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Eur Heart J, 2006. **27**(8): p. 949-53.
2. Olesen, J.B., et al., *Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study*. Bmj, 2011. **342**: p. d124.
3. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Europace, 2012. **14**(10): p. 1385-413.
4. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2014. **130**(23): p. 2071-104.
5. Singer, D.E., et al., *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6 Suppl): p. 546s-592s.
6. De Caterina, R. and A.J. Camm, *What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal*. Eur Heart J, 2014. **35**(47): p. 3328-35.
7. Voller, H., *Antithrombotic therapy in native heart valve disease*. J Heart Valve Dis, 2004. **13**(3): p. 325-8.
8. Rosendaal, F.R., et al., *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. Thromb Haemost, 1993. **69**(3): p. 236-9.
9. Kodani, E., et al., *Target intensity of anticoagulation with warfarin in Japanese patients with valvular atrial fibrillation - subanalysis of the J-RHYTHM Registry*. Circ J, 2015. **79**(2): p. 325-30.

10. Methavigul, K. and W. Boonyapisit, *Optimal INR level in Thai atrial fibrillation patients who were receiving warfarin for stroke prevention in Thailand*. J Med Assoc Thai, 2014. **97**(12): p. 1274-80.
11. Andrade, J., et al., *The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms*. Circ Res, 2014. **114**(9): p. 1453-68.
12. Iwasaki, Y.K., et al., *Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management*. Circulation, 2011. **124**(20): p. 2264-74.
13. Galli, A., F. Ambrosini, and F. Lombardi, *Holter Monitoring and Loop Recorders: From Research to Clinical Practice*. Arrhythm Electrophysiol Rev, 2016. **5**(2): p. 136-43.
14. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(1): p. 1-23; quiz 101-2.
15. Levy, S., *Classification system of atrial fibrillation*. Curr Opin Cardiol, 2000. **15**(1): p. 54-7.
16. Fauchier, L., et al., *How to define valvular atrial fibrillation?* Arch Cardiovasc Dis, 2015. **108**(10): p. 530-9.
17. Collins-Nakai, R.L., et al., *Congenital mitral stenosis. A review of 20 years' experience*. Circulation, 1977. **56**(6): p. 1039-47.
18. Marcus, R.H., et al., *The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae*. Ann Intern Med, 1994. **120**(3): p. 177-83.
19. Selzer, A. and K.E. Cohn, *Natural history of mitral stenosis: a review*. Circulation, 1972. **45**(4): p. 878-90.
20. Katriasis, D.G., B.J. Gersh, and A.J. Camm, *Anticoagulation in Atrial Fibrillation - Current Concepts*. Arrhythm Electrophysiol Rev, 2015. **4**(2): p. 100-7.

21. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017. **70**(1): p. 50.
22. Park, B.K., *Warfarin: metabolism and mode of action*. Biochem Pharmacol, 1988. **37**(1): p. 19-27.
23. Hirsh, J., et al., *American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(9): p. 1633-52.
24. You, J.H., et al., *Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation?* Br J Clin Pharmacol, 2005. **59**(5): p. 582-7.
25. Cheung, C.M., T.H. Tsoi, and C.Y. Huang, *The lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with atrial fibrillation*. Cerebrovasc Dis, 2005. **20**(2): p. 114-9.
26. Chung, J.E., et al., *INR optimization based on stroke risk factors in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Int J Clin Pharm, 2015. **37**(6): p. 1038-46.
27. *Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group*. Lancet, 1993. **342**(8882): p. 1255-62.
28. Rieder, M.J., et al., *Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose*. N Engl J Med, 2005. **352**(22): p. 2285-93.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวระวีวรรณ แก้วกัลยา

วันเดือนปีเกิด 30 มิถุนายน พ.ศ.2526

สถานภาพ สมรส

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรกรรมโรคหัวใจ

วิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

2542 - 2544 มัธยมศึกษา: เตรียมอุดมศึกษา

2545 - 2551 เตรียมอุดมศึกษา: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2551 - 2554 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลนครปฐม

2554 - 2557 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2557 - 2558 อายุรแพทย์ โรงพยาบาลนครปฐม

2558 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

2551 แพทยศาสตรบัณฑิต

2557 วุฒิบัตรผู้มีความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์